

**Edisi
6**

Fisiologi Manusia

Dari Sel ke Sistem



Lauralee Sherwood

BUKU ASLI BERTIKER HOLOGRAM 3 DIMENSI

PENERBIT BUKU KEDOKTERAN



EGC



**CENGAGE
Learning**



Memfotokopi/membajak buku ini melanggar UU No. 19 Th 2002

Fisiologi Manusia

Dari Sel ke Sistem

(Human Physiology: From Cells to Systems)

Edisi 6

Lauralee Sherwood

Department of Physiology and Pharmacology
School of Medicine
West Virginia University

Alih Bahasa:

dr. Brahm U. Pendit

Editor Edisi Bahasa Indonesia:

dr. Nella Yesdelita

PENERBIT BUKU KEDOKTERAN



EGC

EGC 1976

This is a translation of
HUMAN PHYSIOLOGY: FROM CELLS TO SYSTEMS, 6th Ed.
by **Lauralee Sherwood**



CENGAGE
Learning™

Copyright © 2007 by Cengage Learning Asia Pte Ltd
5 Shenton Way, #01-01 UIC Building, Singapore 068808

FISIOLOGI MANUSIA: DARI SEL KE SISTEM, Ed. 6

Alih bahasa: dr. Brahm U. Pendit

Editor edisi bahasa Indonesia: dr. Nella Yesdelita

Penyusun indeks: dr. Marselinus Surya & dr. Niko Santoso

Hak cipta terjemahan Indonesia

© 2009 Penerbit Buku Kedokteran EGC

P.O. Box 4276/Jakarta 10042

Telepon: 6530 6283

Anggota IKAPI

Desain kulit muka: Teddy Kurniawan, S.Sn

Penata letak: Dhana Rizal Anggoro

Hak cipta dilindungi Undang-Undang.

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Cetakan 2012

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Sherwood, Lauralee

Fisiologi manusia : dari sel ke sistem / Lauralee Sherwood ; alih bahasa, Brahm U. Pendit ; editor edisi bahasa Indonesia, Nella Yesdelita. — Ed. 6. — Jakarta : EGC, 2011.

xxix, 870 hlm. (+ Lamp. A-1 s.d. A-62 + Daftar Istilah DI-1 s.d. DI-22 + Indeks I-1 s.d. I-33) ; 21 × 29,5 cm.

Judul asli: *Human physiology : from cells to systems.*

ISBN 978-979-044-085-2

I. Fisiologi manusia. I. Judul. II. Brahm U. Pendit. III. Nella Yesdelita.

612



Isi di luar tanggung jawab percetakan

Fisiologi Manusia

Dari Sel ke Sistem

Kutipan Pasal 72:**Sanksi Pelanggaran Undang-Undang Hak Cipta
(Undang-Undang No. 19 Tahun 2002)**

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

PENTING DIKETAHUI

Penerbit adalah rekanan pengarang untuk menerbitkan sebuah buku. Bersama pengarang, penerbit menciptakan buku untuk diterbitkan. Penerbit mempunyai hak atas penerbitan buku tersebut serta distribusinya, sedangkan pengarang memegang hak penuh atas karangannya dan berhak mendapatkan royalti atas penjualan bukunya dari penerbit.

Percetakan adalah perusahaan yang memiliki mesin cetak dan menjual jasa pencetakan. Percetakan tidak memiliki hak apa pun dari buku yang dicetaknya kecuali upah. Percetakan tidak bertanggung jawab atas isi buku yang dicetaknya.

Pengarang adalah pencipta buku yang menyerahkan naskahnya untuk diterbitkan di sebuah penerbit. Pengarang memiliki hak penuh atas karangannya, namun menyerahkan hak penerbitan dan distribusi bukunya kepada penerbit yang ditunjuknya sesuai batas-batas yang ditentukan dalam perjanjian. Pengarang berhak mendapatkan royalti atas karyanya dari penerbit, sesuai dengan ketentuan di dalam perjanjian Pengarang-Penerbit.

Pembajak adalah pihak yang mengambil keuntungan dari kepakaran pengarang dan kebutuhan belajar masyarakat. Pembajak tidak mempunyai hak mencetak, tidak memiliki hak menggandakan, mendistribusikan, dan menjual buku yang digandakannya karena tidak dilindungi *copyright* ataupun perjanjian pengarang-penerbit. Pembajak tidak peduli atas jerih payah pengarang. Buku pembajak dapat lebih murah karena mereka tidak perlu mempersiapkan naskah mulai dari pemilihan judul, editing sampai persiapan pracetak, tidak membayar royalti, dan tidak terikat perjanjian dengan pihak mana pun.

PEMBAJAKAN BUKU ADALAH KRIMINAL!

Anda jangan menggunakan buku bajakan, demi menghargai jerih payah para pengarang yang notabene adalah para guru.

Daftar Isi Ringkas

Bab 1

Homeostasis: Dasar Fisiologi 1

Bab 2

Fisiologi Sel 23

Bab 3

Membran Plasma dan Potensial Membran 59

Bab 4

Prinsip Komunikasi Saraf dan Hormon 95

Bab 5

Susunan Saraf Pusat 145

Bab 6

Susunan Saraf Tepi: Divisi Aferen;
Indera Khusus 201

Bab 7

Susunan Saraf Tepi: Divisi Eferen 257

Bab 8

Fisiologi Otot 277

Bab 9

Fisiologi Jantung 327

Bab 10

Pembuluh Darah dan Tekanan Darah 369

Bab 11

Darah 421

Bab 12

Pertahanan Tubuh 447

Bab 13

Sistem Pernapasan 497

Bab 14

Sistem Kemih 553

Bab 15

Keseimbangan Cairan dan Asam-Basa 605

Bab 16

Sistem Pencernaan 641

Bab 17

Keseimbangan Energi dan Pengaturan
Suhu Tubuh 701

Bab 18

Prinsip-Prinsip Endokrinologi;
Kelenjar Endokrin Sentral 725

Bab 19

Kelenjar Endokrin Perifer 757

Bab 20

Sistem Reproduksi 811

Lampiran A

Sistem Metrik A-1

Lampiran B

Ringkasan Prinsip-Prinsip Kimia A-3

Lampiran C

Penyimpanan, Replikasi, dan Ekspresi Informasi
Genetika A-21

Lampiran D

Prinsip-Prinsip Pemikiran Kuantitatif A-35

Lampiran E

Acuan Teks untuk Fisiologi Olahraga A-41

Lampiran F

Jawaban untuk Pertanyaan Obyektif di Akhir Bab,
Latihan Kuantitatif, Untuk Direnungkan, dan Kasus
Klinis A-43

Daftar Isi

Prakata xxv

Bab 1

Homeostasis: Dasar Fisiologi 1

Mengenal Fisiologi 1

- Fisiologi berfokus pada mekanisme kerja 1
- Struktur dan fungsi tidak terpisahkan 2

Tingkat Organisasi di Tubuh 2

- Tingkat kimiawi: Berbagai atom dan molekul membentuk tubuh 2
- Tingkat sel: Sel adalah satuan dasar kehidupan 2
- Tingkat jaringan: Jaringan adalah kelompok sel dengan spesialisasi serupa 4
- Tingkat organ: Organ adalah suatu unit yang terbentuk dari beberapa tipe jaringan 5
- Tingkat sistem tubuh: Sistem tubuh adalah kumpulan organ-organ terkait 5
- Tingkat organisme: Sistem-sistem tubuh dikemas bersama-sama menjadi keseluruhan tubuh yang fungsional 6

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Ilmu Sel Punca dan Rekayasa Jaringan: Upaya untuk Membuat Bagian Tubuh yang Rusak Kembali Baru 7

Konsep Homeostasis 6

- Sel tubuh berkontak dengan lingkungan internal yang dipertahankan secara privat 6
- Sistem tubuh mempertahankan homeostasis, suatu keadaan lingkungan internal yang stabil dinamik 9

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Apa itu Fisiologi Olahraga? 12

Sistem Kontrol Homeostatik 13

- Sistem kontrol homeostatik mungkin bekerja secara lokal atau di seluruh tubuh 13
- Umpan balik negatif melawan perubahan awal dan digunakan secara luas untuk mempertahankan homeostasis 16
- Umpan balik positif memperkuat suatu perubahan awal 17
- Mekanisme umpan memulai respons sebagai antisipasi terhadap suatu perubahan 18

Gangguan homeostasis dapat menyebabkan penyakit dan kematian 18

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 18

Ringkasan Bab 18

Soal Latihan 19

Untuk Direnungkan 20

Kasus Klinis 21

Sumber Bacaan Physioedge 21

Bab 2

Fisiologi Sel 23

Mengamati Sel 23

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Sel HeLa: Masalah dalam Industri "Tumbuh" 24

Gambaran Singkat Struktur Sel 24

- Membran plasma membungkus sel 25
- Nukleus mengandung DNA 25
- Sitoplasma terdiri dari berbagai organel dan sitosol 25

Retikulum Endoplasma dan Segregasi Sintesis 26

- Retikulum endoplasma kasar membentuk protein untuk disekresikan dan membentuk membran 26
- Retikulum endoplasma halus mengemas protein baru ke dalam vesikel transpor 27

Kompleks Golgi dan Eksositosis 28

- Vesikel transpor membawa muatannya ke kompleks Golgi untuk pengolahan lebih lanjut 29
- Kompleks Golgi mengemas vesikel sekretorik untuk dikeluarkan melalui proses eksositosis 29

Lisosom dan Endositosis 32

- Lisosom berfungsi sebagai sistem pencernaan intrasel 32
- Bahan ekstrasel diangkut ke dalam sel melalui proses fagositosis untuk diserang oleh enzim lisosom 32
- Lisosom menyingkirkan bagian sel yang tidak berguna 33

Peroksisom dan Detoksifikasi 33

Peroksisom mengandung enzim oksidatif yang mendetoksifikasi berbagai zat sisa 34

Mitokondria dan Pembentukan ATP 34

Mitokondria, organel energi, dibungkus oleh membran rangkap 34

Mitokondria berperan penting dalam pembentukan ATP 34

Sel menghasilkan lebih banyak energi dalam keadaan aerob daripada anaerob 39

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Olahraga Aerobik: Untuk Apa dan Seberapa Banyak? 41

Energi yang tersimpan di dalam ATP digunakan untuk sintesis, transpor, dan kerja mekanis 42

Vault Sebagai Truk Sel 42

Vault mungkin berfungsi sebagai kendaraan transpor sel 42

Sitosol: Gel Sel 43

Sitosol penting dalam metabolisme intermediet, sintesis protein ribosom, dan penyimpanan nutrisi 43

Sitoskeleton: "Tulang dan Otot" Sel 44

Mikrotubulus membantu mempertahankan bentuk asimetrik sel dan berperan dalam pergerakan sel yang kompleks 44

Mikrofilamen penting bagi sistem kontraktile sel dan sebagai penguat mekanis 49

Filamen intermediet penting di bagian sel yang mengalami stres mekanis 50

Sitoskeleton berfungsi sebagai satu kesatuan dan menghubungkan bagian-bagian lain sel 51

Perspektif Bab Ini: Fokus pada

Homeostasis 51

Ringkasan Bab 52

Soal Latihan 54

Untuk Direnungkan 55

Kasus Klinis 55

Sumber Bacaan Physioedge 56

Sebagian sel berikatan langsung melalui taut sel khusus 65

Ringkasan Transpor Membran 66

Transpor Membran Tanpa Bantuan 67

Partikel yang dapat menembus membran berdifusi secara pasif mengikuti penurunan gradien konsentrasinya 67

Ion yang dapat menembus membran juga dapat secara pasif berpindah sesuai gradien listriknya 70

Osmosis adalah difusi netto air mengikuti penurunan gradien konsentrasinya sendiri 70

Transpor Membran dengan Bantuan 73

Transpor yang diperantarai oleh pembawa dilaksanakan oleh suatu pembawa yang mengubah bentuknya 73

Transpor yang diperantarai oleh pembawa mungkin pasif atau aktif 76

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Otot yang Aktif "Suka yang Manis-Manis" 77

Pada transpor vesikular, bahan dipindahkan masuk atau keluar sel dengan dibungkus oleh membran 79

Potensial Membran 81

Potensial membran adalah pemisahan muatan yang berlawanan di kedua sisi membran plasma 81

Potensial membran disebabkan oleh perbedaan dalam konsentrasi dan permeabilitas ion-ion kunci 81

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 88

Ringkasan Bab 89

Soal Latihan 90

Untuk Direnungkan 92

Kasus Klinis 92

Sumber Bacaan Physioedge 93

Bab 3

Membran Plasma dan Potensial Membran 59

Struktur dan Komposisi Membran 59

Membran plasma adalah lapis ganda lemak cair yang terbenam dalam protein 60

Lapis ganda lemak membentuk sawar struktural utama yang membungkus sel 62

Protein membran melaksanakan beragam fungsi membran spesifik 62

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Fibrosis Kistik Defek Fatal pada Transpor Membran 63

Karbohidrat membran berfungsi sebagai penanda identitas diri 64

Perlekatan Antarsel 64

Matriks ekstrasel berfungsi sebagai "lem" biologis 64

Bab 4

Prinsip Komunikasi Saraf dan Hormon 95

Mengenal Komunikasi Saraf 95

Saraf dan otot adalah jaringan peka rangsang 95

Potensial membran berkurang sewaktu depolarisasi dan meningkat sewaktu hiperpolarisasi 96

Sinyal listrik dihasilkan oleh perubahan pada perpindahan ion melintasi membran plasma 96

Potensial Berjenjang 97

Semakin kuat kejadian pemicu, semakin besar potensial berjenjang yang terbentuk 97

Potensial berjenjang menyebar dengan aliran arus pasif 97

Potensial berjenjang mereda hingga lenyap dalam jarak pendek 99

Potensial Aksi 99

- Sewaktu potensial aksi, potensial membran berbalik secara cepat dan transien 100
- Perubahan mencolok pada permeabilitas membran dan perpindahan ion menyebabkan potensial aksi 101
- Pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ secara bertahap memulihkan gradien konsentrasi yang terganggu akibat potensial aksi 103
- Potensial aksi menjalar dari axon hillock ke terminal akson 104
- Sekali terbentuk, potensial aksi dihantarkan di sepanjang serat saraf 104
- Periode refrakter memastikan potensial aksi merambat ke satu-arrah. 107
- Periode refrakter juga membatasi frekuensi potensial aksi 108
- Potensial aksi terjadi secara tuntas-atau-gagal 108
- Kekuatan rangsangan terwakili oleh frekuensi potensial aksi 109
- Mielinasi meningkatkan kecepatan hantaran potensial aksi 109
- Garis tengah serat juga mempengaruhi kecepatan perambatan potensial aksi 111

Regenerasi Serat Saraf 111

- Sel Schwann memandu regenerasi akson perifer yang putus 111
- Oligodendrosit menghambat regenerasi akson sentral yang putus 112
- Para peneliti berupaya mendorong regenerasi akson sentral yang terputus 112

Sinaps dan Integrasi Neuron 112

- Sinaps adalah taut antara neuron prasinaps dan pascasinaps 113
- Neurotransmitter membawa sinyal menyeberangi suatu sinaps 113
- Sebagian sinaps merangsang sementara yang lain menghambat neuron pascasinaps 114
- Setiap ikatan neurotransmitter-reseptor menghasilkan respons yang sama 115
- Neurotransmitter cepat dibersihkan dari celah sinaps 116
- Potensial pascasinaps akhir bergantung pada jumlah aktivitas semua input prasinaps 116
- Potensial aksi dimulai di *axon hillock* karena bagian ini memiliki ambang paling rendah 118
- Neuropeptida terutama berfungsi sebagai neuromodulator 118
- Inhibisi atau fasilitasi prasinaps dapat secara selektif mengubah efektivitas input prasinaps 119
- Obat dan penyakit dapat memodifikasi transmisi di sinaps 120
- Neuron-neuron dihubungkan oleh jalur konvergensi dan divergensi yang kompleks 121

Komunikasi Antarsel dan Transduksi Sinyal 122

- Komunikasi antara sel-sel terutama dilaksanakan oleh pembawa pesan kimiawi ekstrasel 122
- Pembawa pesan kimiawi ekstrasel menimbulkan respons sel terutama dengan transduksi sinyal 124

- Sebagian pembawa pesan kimiawi ekstrasel membuka saluran berpintu kimiawi 124
- Banyak pembawa pesan kimiawi ekstrasel mengaktifkan jalur pembawa pesan kedua 124

Prinsip Komunikasi Hormon 125

- Hormon diklasifikasikan secara kimiawi sebagai hidrofilik atau lipofilik 125
- Mekanisme sintesis, penyimpanan, dan sekresi hormon bervariasi sesuai perbedaan kimiawinya 126
- Hormon hidrofilik larut dalam plasma; hormon lipofilik diangkut oleh protein plasma 127
- Hormon umumnya menimbulkan efeknya dengan mengubah protein intrasel 127
- Hormon hidrofilik mengubah protein yang sudah ada melalui sistem pembawa pesan kedua 128

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Bunuh Diri Sel Terprogram: Contoh Mengejutkan Jalur Transduksi Sinyal 132

- Dengan merangsang gen, hormon lipofilik mendorong sintesis protein baru 132
- Respons hormon lebih lambat dan lebih lama daripada respons saraf 134

Perbandingan Sistem Saraf dan Sistem

Endokrin 134

- Sistem saraf adalah sistem "kabel", dan sistem endokrin adalah sistem "nirkabel" 134
- Spesifisitas neuron disebabkan oleh kedekatan anatomik; spesifisitas endokrin disebabkan oleh spesialisasi reseptor 134
- Sistem saraf dan endokrin memiliki lingkup otoritas masing-masing tetapi saling berinteraksi secara fungsional 136

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 136

Ringkasan Bab 137

Soal Latihan 140

Untuk Direnungkan 141

Kasus Klinis 142

Sumber Bacaan Physioedge 142

Bab 5

Susunan Saraf Pusat 145

Organisasi Sistem Saraf 146

- Sistem saraf tersusun menjadi susunan saraf pusat dan susunan saraf tepi 146
- Tiga kelas fungsional neuron adalah neuron aferen, neuron eferen, dan antarneuron 146

Proteksi dan Nutrisi Otak 148

- Sel glia menunjang antarneuron secara fisik, metabolis, dan fungsional 148
- Jaringan saraf pusat yang halus terlindung dengan baik 150
- Tiga membran meninges membungkus, melindungi, dan memberi makan susunan saraf pusat 151
- Otak mengapung dalam cairan serebrospinal khususnya sendiri 151

Sawar darah-otak yang sangat selektif mengatur pertukaran antara darah dan otak 151

**Konsep, Tantangan, dan Kontroversi:
Stroke: Efek Domino Mematikan 154**

Otak bergantung pada penyaluran terus-menerus oksigen dan glukosa oleh darah 153

Gambaran Umum Susunan Saraf Pusat 153

Korteks Serebri 156

Korteks serebri adalah selubung luar substansia grisea yang menutupi substansia alba di bagian dalam 156

Korteks serebri tersusun menjadi lapisan-lapisan dan kolom-kolom fungsional 156

Empat pasang lobus di korteks serebri dikhususkan untuk aktivitas yang berbeda 157

Lobus parietalis melaksanakan pemrosesan somatosensorik 157

Korteks motorik primer terletak di lobus frontalis 158

Bagian-bagian otak lain selain korteks motorik primer yang penting dalam kontrol motorik 158

Peta somatotopik sedikit bervariasi antara individu dan bersifat dinamik, tidak statik 161

Karena sifat plastisnya, maka otak dapat mengalami perubahan sebagai respons terhadap beragam kebutuhan 162

Bagian korteks yang berbeda mengontrol aspek bahasa yang berbeda 162

Daerah asosiasi korteks berperan dalam banyak fungsi luhur 163

Hemisfer serebri sedikit banyak memiliki derajat spesialisasi 164

Elektroensefalogram adalah rekaman aktivitas pascasinaps di neuron korteks 165

Neuron-neuron di bagian korteks serebri yang berbeda mungkin membentuk potensial aksi dalam sinkroni ritmik 165

Nukleus Basal, Talamus, dan Hipotalamus 166

Nukleus basal memiliki peran inhibitorik penting dalam kontrol motorik 166

Talamus adalah stasiun pemancar sensorik dan penting dalam kontrol motorik 167

Hipotalamus mengatur banyak fungsi homeostatik 167

Sistem Limbik dan Hubungan Fungsionalnya dengan Korteks yang Lebih Tinggi 167

Sistem limbik berperan penting dalam emosi 167

Sistem limbik dan korteks yang lebih tinggi berperan dalam mengontrol pola perilaku dasar 169

Perilaku termotivasi diarahkan untuk mencapai tujuan 170

Norepinefrin, dopamin, dan serotonin adalah neurotransmitter di jalur-jalur untuk emosi dan perilaku 170

Belajar adalah perolehan pengetahuan dari pengalaman 171

Ingatan tersimpan dalam tahapan-tahapan 171

Jejak ingatan terdapat di banyak bagian otak 173

Ingatan jangka pendek dan ingatan jangka panjang melibatkan mekanisme molekular yang berbeda 176

**Konsep, Tantangan, dan Kontroversi:
Penyakit Alzheimer: Kisah Plak Amiloid Beta, Tau, dan Demensia 174**

Ingatan jangka pendek melibatkan perubahan transien pada aktivitas sinaps 176

Ingatan jangka panjang melibatkan pembentukan hubungan sinaps baru yang permanen 178

Serebelum 179

Serebelum penting dalam keseimbangan serta perencanaan dan eksekusi gerakan volunter 179

Batang Otak 181

Batang otak adalah penghubung vital antara medula spinalis dan bagian-bagian otak yang lebih tinggi 181

Tidur merupakan suatu proses aktif yang terdiri dari periode berulang tidur gelombang lambat dan paradoks 181

Siklus tidur-bangun dikontrol oleh interaksi tiga sistem saraf 184

Fungsi tidur belum jelas 184

Medula Spinalis 185

Medula spinalis berjalan melalui kanalis vertebralis dan dihubungkan dengan nervus spinalis 185

Substansia alba medula spinalis tersusun membentuk jaras-jaras 186

Masing-masing tanduk (kornu) substansia grisea medula spinalis mengandung jenis badan sel neuron yang berbeda 186

Nervus spinalis membawa serat aferen dan eferen 187

Medula spinalis berperan mengintegrasikan banyak refleks dasar 189

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Loncat Indah Seperti Angsa atau Terjun Bebas: Ini Tentang Kontrol SSP 192

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 194

Ringkasan Bab 194

Soal Latihan 196

Untuk Direnungkan 197

Kasus Klinis 197

Sumber Bacaan Physioedge 198

Bab 6

Susunan Saraf Tepi: Divisi Aferen; Indera Khusus 201

Pendahuluan 201

Aferen viseral membawa masukan bawah sadar sementara aferen sensorik membawa masukan sadar 201

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Gerakan Mengayun ke Belakang dan Ancang-ancang untuk Meloncat: Apa Kesamaannya? 202

Persepsi adalah kesadaran akan lingkungan yang berasal dari interpretasi masukan sensorik 202

Fisiologi Reseptor 203

- Reseptor memiliki perbedaan sensitivitas terhadap berbagai rangsangan 203
- Rangsangan mengubah permeabilitas reseptor, menyebabkan pembentukan potensial reseptor berjenjang 204
- Potensial reseptor dapat memicu potensial aksi di neuron aferen 204
- Reseptor dapat beradaptasi dengan lambat atau cepat terhadap rangsangan yang menetap 205
- Setiap jalur somatosensorik "berlabel" sesuai modalitas dan lokasinya 206
- Ketajaman dipengaruhi oleh ukuran medan reseptif dan inhibisi lateral 207

Nyeri 207

- Perangsangan terhadap nosiseptor memicu persepsi nyeri plus respons motivasional dan emosional 207
- Otak memiliki sistem analgesik inheren 211

Mata: Penglihatan 211

- Mekanisme protektif membantu mencegah cedera mata 211
- Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Akupunktur: Benarkah Bermanfaat? 212**
- Mata adalah suatu bola berisi cairan yang terbungkus oleh tiga lapisan jaringan khusus 211
- Jumlah cahaya yang masuk ke mata dikontrol oleh iris 213
- Mata membiaskan sinar yang masuk untuk memfokuskan bayangan di retina 213
- Akomodasi meningkatkan kekuatan lensa untuk melihat dekat 216
- Sinar harus melewati beberapa lapisan retina sebelum mencapai fotoreseptor 218
- Fototransduksi oleh sel retina mengubah rangsangan cahaya menjadi sinyal saraf 218
- Sel batang menghasilkan penglihatan abu-abu tak jelas pada malam hari, sedangkan sel kerucut menghasilkan penglihatan warna yang tajam pada siang hari 224
- Sensitivitas mata dapat sangat bervariasi melalui adaptasi gelap dan terang 225
- Penglihatan warna bergantung pada perbandingan stimulasi ketiga jenis sel kerucut 225
- Informasi visual dimodifikasi dan dipisah-pisahkan sebelum mencapai korteks penglihatan 226
- Talamus dan korteks penglihatan menguraikan pesan visual 227
- Masukan visual dikirim ke bagian-bagian lain otak yang tidak terlibat dalam persepsi penglihatan 230
- Sebagian masukan sensorik dapat dideteksi oleh berbagai daerah pemrosesan sensorik di otak 230

Telinga: Pendengaran dan Keseimbangan 230

- Gelombang suara terdiri dari regio-regio pemadatan dan peregangannya molekul udara yang berselang-seling 230

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: "Melihat" dengan Lidah 231

- Telinga luar berperan dalam lokalisasi suara 232
- Membran timpani bergetar bersama gelombang suara di telinga luar 234
- Tulang-tulang telinga tengah mengubah getaran membran timpani menjadi gerakan cairan di telinga dalam 234
- Koklea mengandung organ Corti, organ indera pendengaran 235
- Sel rambut di organ Corti mengubah gerakan cairan menjadi sinyal listrik 235
- Diskriminasi nada bergantung pada bagian membran basilaris yang bergetar 238
- Diskriminasi kekuatan suara bergantung pada amplitudo getaran 239
- Korteks pendengaran terpetakan sesuai nada 239
- Tuli disebabkan oleh defek di bagian hantaran atau pemrosesan saraf gelombang suara 240
- Aparatus vestibularis penting bagi keseimbangan dengan mendeteksi posisi dan gerakan kepala 240

Indera Kimiawi: Pengecapan dan Penciuman 243

- Sel reseptor kecap terutama terletak di dalam kuncup kecap 244
- Diskriminasi rasa dikode oleh pola aktivitas berbagai reseptor kuncup kecap 245
- Reseptor olfaktorius di hidung adalah ujung neuron aferen khusus yang dapat diperbarui 247
- Berbagai bagian dari suatu bau dideteksi oleh reseptor olfaktorius yang berbeda dan disortir ke dalam "arsip bau" 248
- Diskriminasi bau dikode oleh pola aktivitas di glomerulus bulbus olfaktorius 249
- Sistem olfaktorius cepat beradaptasi, dan odoran cepat dibersihkan 250
- Organ vomeronasal mendeteksi feromon 250
- Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 250**
- Ringkasan Bab 251**
- Soal Latihan 253**
- Petunjuk untuk Pertimbangan 254**
- Kasus Klinis 255**
- Sumber Bacaan Physioedge 255**

Bab 7

Susunan Saraf Tepi: Divisi Eferen 257

Pendahuluan 257

Sistem Saraf Otonom 258

- Jalur saraf otonom terdiri dari rangkaian dua-neuron 258
- Serat pascaganglion parasimpatis mengeluarkan asetilkolin; serat simpatis mengeluarkan norepinefrin 258

Sistem saraf simpatis dan parasimpatis secara bersama menyarafi sebagian besar organ visera 260
Medula adrenal adalah bagian sistem saraf simpatis yang mengalami modifikasi 263
Tersedia beberapa tipe reseptor berbeda untuk setiap neurotransmitter otonom 263
Banyak bagian di susunan saraf pusat terlibat dalam kontrol aktivitas otonom 264

Sistem Saraf Somatik 264

Neuron motorik menyarafi otot rangka 264
Neuron motorik adalah jalur akhir bersama 264

Taut Neuromuskular 265

Neuron motorik dan serat otot rangka berhubungan secara kimiawi di taut neuromuskular 265
Asetilkolin adalah neurotransmitter taut neuromuskulus 266
Asetilkolinesterase mengakhiri aktivitas asetilkolin di taut neuromuskular 268

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga Berkurangnya Massa Otot: Akibat Buruk Penerbangan Luar Angkasa 270

Taut neuromuskular rentan terhadap beberapa bahan kimia dan penyakit 268

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Reputasi Toksin Botulinum untuk Peremajaan 271

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 272

Ringkasan Bab 272

Soal Latihan 273

Untuk Direnungkan 274

Kasus Klinis 274

Sumber Bacaan Physioedge 275

Bab 8

Fisiologi Otot 277

Pendahuluan 277

Struktur Otot Rangka 278

Serat otot rangka tampak lurik karena susunan internal yang sangat tertata 278
Miosin membentuk filamen tebal 280
Aktin adalah komponen struktural utama filamen tipis 280

Dasar Molekular Kontraksi Otot Rangka 282

Sewaktu kontraksi, siklus pengikatan dan penekukan jembatan silang menarik filamen tipis ke arah dalam 282
Kalsium adalah penghubung antara eksitasi dan kontraksi 283
Aktivitas kontraksi jauh lebih lama daripada aktivitas listrik yang memicunya 289

Mekanika Otot Rangka 289

Otot lengkap adalah kelompok-kelompok serat otot yang disatukan dan melekat ke tulang 290
Kekuatan kontraksi suatu otot dapat bervariasi 290

Jumlah serat yang berkontraksi di suatu otot bergantung pada tingkat rekrutmen unit motorik 290

Frekuensi stimulasi dapat mempengaruhi tegangan yang dihasilkan oleh masing-masing serat otot 291

Penjumlahan kedutan terjadi karena peningkatan menetap kalsium di sitosol 291

Terdapat panjang otot yang optimal untuk menghasilkan tegangan maksimal 292

Tegangan otot disalurkan ke tulang sewaktu komponen kontraktile mengencangkan komponen seri elastik 294

Dua jenis utama kontraksi adalah isotonik dan isometrik 294

Kecepatan pemendekan berkaitan dengan beban 296

Meskipun otot dapat melakukan kerja, namun sebagian besar energi diubah menjadi panas 296

Unit interaktif otot rangka, tulang, dan sendi membentuk sistem tuas 296

Metabolisme Otot Rangka dan Jenis Serat 297

Serat otot memiliki jalur alternatif untuk membentuk ATP 297

Kelelahan dapat berasal dari otot atau sentral 300

Diperlukan peningkatan konsumsi oksigen untuk pulih dari olahraga 301

Terdapat tiga jenis serat otot rangka, berdasarkan perbedaan dalam hidrolisis dan sintesis ATP 301

Serat otot banyak beradaptasi sebagai respons terhadap kebutuhan yang dibebankan kepadanya 302

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Apakah Atlet yang Menggunakan Steroid untuk Memperoleh Keunggulan Kompetitif Itu Menang atau Kalah? 304

Kontrol Gerakan Motorik 305

Keluaran unit motorik dipengaruhi oleh berbagai masukan saraf 305

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi:

Distrofi Otot: Ketika Satu Langkah Kecil Menjadi Begitu Berarti 306

Reseptor otot memberikan informasi aferen yang diperlukan untuk mengontrol aktivitas otot rangka 308

Otot Polos dan Jantung 312

Sel otot polos kecil dan tidak lurik 312

Sel otot polos diaktifkan oleh fosforilasi miosin yang dependen Ca^{2+} 312

Otot polos multiunit bersifat neurogenik 314

Sel otot polos unit tunggal membentuk sinitium fungsional 315

Otot polos unit tunggal bersifat miogenik 316

Gradasi kontraksi otot polos unit tunggal berbeda dari yang terjadi di otot rangka 317

Sel otot polos tetap dapat membentuk tegangan namun secara inheren melemas ketika diregangkan 318

Otot polos bergerak lambat dan bersifat ekonomis 319

Otot jantung memadukan ciri otot rangka dan otot polos 320

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 320

Ringkasan Bab 321

Soal Latihan 323

Untuk Direnungkan 325

Kasus 325

Sumber Bacaan Physioedge 325

Bab 9

Fisiologi Jantung 327

Pendahuluan 327

Anatomi Jantung 328

Jantung adalah pompa ganda 328

Katup jantung yang dikendalikan oleh tekanan memastikan bahwa darah mengalir dalam arah yang benar melalui jantung 330

Dinding jantung terutama terdiri dari serat otot jantung yang tersusun seperti spiral 332

Serat otot jantung dihubungkan oleh diskus interkalaris dan membentuk sinsitium fungsional 332

Jantung terbungkus oleh kantung perikardium 333

Aktivitas Listrik di Jantung 333

Sel otoritmik jantung memperlihatkan aktivitas pemacu 333

Nodus sinuatrialis adalah pemacu normal jantung 334

Penyebaran eksitasi jantung berlangsung terkoordinasi untuk menjamin efisiensi pompa 336

Potensial aksi sel kontraktil jantung memperlihatkan fase datar yang khas 338

Masuknya Ca^{2+} dari CES memicu pelepasan Ca^{2+} yang jauh lebih besar dari retikulum sarkoplasma 339

Periode refrakter yang lama menghambat tetanus pada otot jantung 340

EKG adalah rekaman penyebaran keseluruhan aktivitas listrik jantung 340

Berbagai bagian dari rekaman EKG dapat dikaitkan dengan proses spesifik di jantung 341

EKG dapat digunakan untuk mendiagnosis kelainan kecepatan denyut jantung, aritmia, dan kerusakan otot jantung 342

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Uji Stres—Apa, Siapa, dan Kapan 344

Proses Mekanis Siklus Jantung 344

Jantung secara bergantian berkontraksi untuk pengosongan dan melemas untuk pengisian dirinya 344

Kedua bunyi jantung berkaitan dengan penutupan katup 347

Aliran darah turbulen menghasilkan murmur jantung 347

Curah Jantung dan Kontrolnya 349

Curah jantung bergantung pada kecepatan denyut jantung dan isi sekuncup 349

Kecepatan jantung ditentukan terutama oleh pengaruh otonom nodus SA 349

Isi sekuncup ditentukan oleh besar aliran balik vena dan oleh aktivitas simpatis 352

Peningkatan volume diastolik akhir menyebabkan peningkatan isi sekuncup 352

Stimulasi simpatis meningkatkan kontraktilitas jantung 353

Tekanan darah tinggi meningkatkan beban kerja jantung 355

Pada gagal jantung kontraktilitas jantung menurun 355

Nutrisi Otot Jantung 357

Jantung menerima sebagian besar pasokan darahnya melalui sirkulasi koronaria sewaktu diastol 357

Penyakit arteri koronaria aterosklerotik dapat mengurangi ketersediaan oksigen bagi jantung 358

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Aterosklerosis: Setelah Kolesterol 361

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 363

Ringkasan Bab 364

Soal Latihan 365

Untuk Direnungkan 366

Kasus Klinis 367

Sumber Bacaan Physioedge 367

Bab 10

Pembuluh Darah dan Tekanan Darah 369

Pendahuluan 369

Untuk mempertahankan homeostasis, organ perekondisi menerima aliran darah melebihi kebutuhan mereka sendiri 370

Aliran darah melalui pembuluh bergantung pada gradien tekanan dan resistensi vaskular 370

Anyaman pohon vaskular terdiri dari arteri, arteriol, kapiler, venula, dan vena 372

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Dari Humor ke Harvey: Sekelumit Sejarah Sirkulasi 374

Arteri 373

Arteri berfungsi sebagai saluran transit cepat ke organ dan sebagai reservoir tekanan 373

Tekanan arteri berfluktuasi dalam kaitannya dengan sistol dan diastol ventrikel 373

Tekanan darah dapat diukur secara tak langsung dengan menggunakan sfigmomanometer 375

Tekanan arteri rerata adalah gaya pendorong utama aliran darah 376

Arteriol 378

- Arteriol adalah pembuluh resistensi utama 378
- Kontrol lokal jari-jari arteriol penting untuk menentukan distribusi curah jantung 379
- Pengaruh metabolik lokal pada jari-jari arteriol membantu menyesuaikan aliran darah dengan kebutuhan organ 380
- Pelepasan histamin lokal menyebabkan dilatasi patologis arteriol 383
- Pengaruh fisik lokal pada jari-jari arteriol mencakup perubahan suhu, *shear stress*, dan peregangan 383
- Kontrol simpatis ekstrinsik jari-jari arteriol penting dalam mengatur tekanan darah 384
- Tekanan darah diatur oleh pusat kontrol kardiovaskular medula dan beberapa hormon 385

Kapiler 386

- Kapiler merupakan tempat ideal untuk terjadinya pertukaran 386
- Pori kapiler yang berisi air memungkinkan lewatnya bahan kecil larut air 389
- Pada keadaan istirahat, banyak kapiler tidak terbuka 390
- Cairan interstisium adalah perantara pasif antara darah dan sel 391
- Difusi melewati dinding kapiler penting dalam pertukaran zat terlarut 391
- Bulk flow* melewati dinding kapiler penting dalam distribusi cairan ekstrasel 392
- Sistem limfe adalah rute tambahan untuk mengembalikan cairan interstisium ke darah 395
- Edema terjadi jika terlalu banyak cairan interstisium yang menumpuk 396

Vena 398

- Venula berkomunikasi secara kimiawi dengan arteriol sekitar 398
- Vena berfungsi sebagai reservoar darah serta saluran menuju jantung 398
- Aliran balik vena ditingkatkan oleh sejumlah faktor ekstrinsik 399

Tekanan Darah 403

- Tekanan darah diatur dengan mengontrol curah jantung, resistensi perifer total, dan volume darah 403
- Refleks baroreseptor adalah mekanisme jangka pendek penting untuk mengatur tekanan darah 404
- Refleks dan respons lain yang mempengaruhi tekanan darah 408
- Hipertensi adalah masalah kesehatan masyarakat yang serius, tetapi penyebabnya umumnya tidak diketahui 408
- Hipotensi ortostatik terjadi akibat kurang memadainya aktivitas simpatis secara transien 411

**Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga:
Naik-Turun Hipertensi dan Olahraga 411**

Syok sirkulasi dapat ireversibel 411

**Perspektif Bab Ini: Fokus Pada
Homeostasis 414**

Ringkasan Bab 415

Soal Latihan 417

Untuk Direnungkan 418

Kasus Klinis 419

Sumber Bacaan Physioedge 419

Bab 11

Darah 421

Pendahuluan 421

Plasma 422

- Air plasma adalah medium transpor untuk banyak bahan inorganik dan organik 422
- Banyak fungsi plasma dilaksanakan oleh protein plasma 422

Eritrosit 423

- Struktur eritrosit sangat sesuai untuk fungsi utamanya mengangkut O_2 dalam darah 423
- Sumsum tulang terus-menerus mengganti eritrosit yang tua 424
- Eritropoiesis dikontrol oleh eritropoietin dari ginjal 425

**Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga:
Doping Darah: Lebih Banyak Hal Baik Berarti
Lebih Baik? 426**

- Anemia dapat disebabkan oleh berbagai penyakit 427
- Polisitemia adalah kelebihan eritrosit dalam darah 428

**Konsep, Tantangan, dan Kontroversi:
Mencari Pengganti Darah 429**

Leukosit 428

- Fungsi utama leukosit adalah sebagai agen pertahanan di luar darah 430
- Terdapat lima jenis leukosit 430
- Leukosit diproduksi dengan kecepatan berbeda bergantung pada kebutuhan pertahanan tubuh 431

Trombosit dan Hemostasis 433

- Trombosit adalah keping darah yang terlepas dari megakariosit 433
- Hemostasis mencegah hilangnya darah dari pembuluh darah yang rusak 434
- Spasme vaskular mengurangi aliran darah melalui pembuluh yang cedera 434
- Trombosit menggumpal untuk membentuk sumbat di bagian pembuluh yang terpotong atau robek 434
- Bekuan darah terjadi akibat terpicunya suatu reaksi berantai yang melibatkan faktor-faktor pembekuan plasma 435
- Plasmin fibrinolitik melarutkan bekuan 437
- Pembentukan bekuan yang tidak sesuai menyebabkan tromboembolisme 439

Hemofilia adalah penyakit utama yang menyebabkan perdarahan berlebihan 440

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 440

Ringkasan Bab 441

Soal Latihan 442

Untuk Direnungkan 443

Kasus Klinis 444

Sumber Bacaan Physioedge 444

Bab 12

Pertahanan Tubuh 447

Pendahuluan 447

Bakteri dan virus patogenik adalah sasaran utama sistem imun 447

Leukosit adalah sel efektor sistem imun 448

Respons imun mungkin bawaan dan nonspesifik, atau adaptif dan spesifik 449

Imunitas Bawaan 450

Peradangan adalah respons nonspesifik terhadap invasi asing atau kerusakan jaringan 450

OAIS dan obat glukokortikoid menekan respons peradangan 454

Interferon secara transien menghambat multiplikasi virus di sebagian besar sel 455

Natural killer cell menghancurkan sel yang terinfeksi oleh virus dan sel kanker pada pajanan pertama 455

Sistem komplemen melubangi mikroorganisme 455

Imunitas Didapat: Konsep Umum 457

Respons imun didapat mencakup imunitas yang diperantarai oleh antibodi dan imunitas yang diperantarai oleh sel 457

Suatu antigen menginduksi respons imun terhadap dirinya sendiri 458

Limfosit B: Imunitas yang Diperantarai oleh Antibodi 458

Antigen merangsang sel B untuk berubah menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi 458

Antibodi berbentuk Y dan diklasifikasikan berdasarkan sifat bagian ekornya 459

Antibodi umumnya memperkuat respons imun bawaan untuk mendorong destruksi antigen 460

Seleksi klonal menentukan spesifisitas produksi antibodi 461

Klon terpilih berdiferensiasi menjadi sel plasma aktif dan sel memori dorman 461

Ragam sel B yang sangat besar dibentuk dengan memindah-mindahkan sejumlah kecil fragmen gen 464

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi:

Vaksinasi: Kemenangan Atas Banyak Penyakit Menakutkan 466

Imunitas aktif dihasilkan sendiri sedangkan imunitas pasif "dipinjam" 464

Golongan darah adalah suatu bentuk imunitas alami 466

Limfosit hanya berespons terhadap antigen yang disajikan oleh sel penyaji antigen 468

Limfosit T: Imunitas yang Diperantarai oleh Sel 468

Sel T berikatan langsung dengan sasarannya 468

Dua jenis utama sel T adalah sel T sitotoksik dan sel T penolong 471

Sel T sitotoksik mengeluarkan bahan kimia yang merusak sel sasaran 471

Sel T penolong mengeluarkan bahan kimia yang memperkuat aktivitas sel imun lain 473

Sistem imun dalam keadaan normal toleran terhadap antigen diri 475

Penyakit otoimun timbul akibat hilangnya toleransi terhadap antigen diri 475

Kompleks histokompatibilitas mayor adalah kode untuk antigen diri 476

Surveilans imun terhadap sel kanker melibatkan kerja sama di antara berbagai sel imun dan interferon 478

Terdapat mekanisme regulatorik yang mengaitkan sistem imun dengan sistem saraf dan endokrin 479

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Olahraga Menguntungkan atau Merugikan bagi Sistem Pertahanan Imun? 481

Penyakit Imun 481

Penyakit imunodefisiensi terjadi akibat insufisiensi respons imun 481

Alergi adalah serangan imun yang tidak sesuai terhadap bahan lingkungan yang tidak berbahaya 482

Pertahanan Eksternal 485

Kulit terdiri dari epidermis protektif di luar dan jaringan ikat dermis di bagian dalam 485

Sel-sel khusus di epidermis menghasilkan keratin dan melanin serta ikut serta dalam pertahanan imun 486

Tindakan protektif di dalam rongga tubuh mempersulit invasi patogen ke dalam tubuh 487

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 488

Ringkasan Bab 489

Soal Latihan 492

Untuk Direnungkan 493

Kasus Klinis 493

Sumber Bacaan Physioedge 494

Bab 13

Sistem Pernapasan 497

Pendahuluan 497

Sistem pernapasan tidak ikut serta dalam semua tahap respirasi 497

Saluran napas menghantarkan udara antara atmosfer dan alveolus 499

Alveolus tempat pertukaran gas adalah kantung udara ber dinding tipis yang dapat mengembang dan dikelilingi oleh kapiler paru	500
Paru menempati sebagian besar rongga thoraks	501
Kantung pleura memisahkan masing-masing paru dari dinding thoraks	501
Mekanika Pernapasan	502
Hubungan antara tekanan di dalam dan di luar paru penting dalam ventilasi	502
Paru dalam keadaan normal teregang untuk mengisi rongga thoraks yang lebih besar	503
Aliran udara masuk dan keluar paru terjadi karena perubahan siklik tekanan intra-alveolus	505
Resistensi saluran napas mempengaruhi kecepatan aliran	509
Resistensi saluran napas meningkat abnormal pada penyakit paru obstruktif kronik	510
Sifat elastik paru disebabkan oleh jaringan ikat elastik dan tegangan permukaan alveolus	512
Surfaktan paru menurunkan tegangan permukaan dan berperan dalam stabilitas paru	513
Kerja bernapas dalam keadaan normal hanya memerlukan sekitar 3% dari total pengeluaran energi	516
Paru dalam keadaan normal beroperasi dengan "separuh kapasitas"	517
Ventilasi alveolus lebih kecil daripada ventilasi paru karena adanya ruang rugi	519
Kontrol lokal bekerja pada otot polos saluran napas dan arteriol untuk mencocokkan aliran udara dan aliran darah	522
Pertukaran Gas	524
Gas mengalir menuruni gradien tekanan parsial	524
Oksigen masuk dan CO ₂ meninggalkan darah di paru secara pasif menuruni gradien tekanan parsial	524
Faktor di luar gradien tekanan parsial mempengaruhi kecepatan pemindahan gas	526
Pertukaran gas menembus kapiler sistemik juga mengikuti penurunan gradien tekanan parsial	528
Transpor Gas	529
Sebagian besar O ₂ dalam darah diangkut dalam keadaan terikat ke hemoglobin	529
Po ₂ adalah faktor utama yang menentukan persen saturasi hemoglobin	529
Hemoglobin mendorong perpindahan netto O ₂ di tingkat alveolus dan jaringan	531
Faktor di tingkat jaringan mendorong pelepasan O ₂ dari hemoglobin	532
Hemoglobin memiliki afinitas yang jauh lebih besar terhadap karbon monoksida daripada terhadap O ₂	533
Sebagian besar CO ₂ diangkut dalam darah sebagai bikarbonat	534
Berbagai keadaan respirasi ditandai oleh kelainan kadar gas-darah	534

Kontrol Pernapasan	537
Pusat pernapasan di batang otak membentuk pola bernapas yang ritmik	537
Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Efek Ketinggian dan Kedalaman pada Tubuh	538
Kekuatan ventilasi disesuaikan sebagai respons terhadap tiga faktor kimiawi: Po ₂ , Pco ₂ , dan H ⁺	540
Penurunan Po ₂ arteri meningkatkan ventilasi hanya sebagai mekanisme darurat	540
H ⁺ yang dihasilkan oleh karbon dioksida di otak dalam keadaan normal adalah pengatur utama ventilasi	541
Penyesuaian ventilasi sebagai respons terhadap perubahan H ⁺ arteri penting dalam keseimbangan asam-basa	543
Olahraga sangat meningkatkan ventilasi, tetapi mekanismenya belum jelas	543
Sejumlah faktor dapat meningkatkan ventilasi selama olahraga	544
Ventilasi dapat dipengaruhi oleh faktor yang tidak berkaitan dengan kebutuhan akan pertukaran gas	545
Pada apnu, seseorang "lupa bernapas"; selama dispnu, yang bersangkutan merasa "sesak napas"	545
Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Bagaimana Mengetahui Berapa Banyak Kerja yang Dapat Anda Lakukan	546
Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis	546
Ringkasan Bab	547
Soal Latihan	549
Untuk Direnungkan	551
Kasus Klinis	551
Sumber Bacaan Physioedge	551

Bab 14

Sistem Kemih 553

Pendahuluan 553

Ginjal melakukan berbagai fungsi yang ditujukan untuk mempertahankan homeostasis	553
Ginjal membentuk urin; sistem kemih sisanya membawa urin keluar tubuh	554
Nefron adalah unit fungsional ginjal	554
Tiga proses dasar di ginjal adalah filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, dan sekresi tubulus	558

Filtrasi Glomerulus 560

Membran glomerulus jauh lebih permeabel daripada kapiler di tempat lain	560
Tekanan darah kapiler glomerulus adalah gaya utama yang menginduksi filtrasi glomerulus	560
Perubahan pada LFG terutama disebabkan oleh perubahan tekanan darah kapiler glomerulus	562

LFG dapat dipengaruhi oleh perubahan dalam koefisien filtrasi 566
Ginjal secara normal menerima 20% sampai 25% curah jantung 567

Reabsorpsi Tubulus 567

Reabsorpsi tubulus adalah proses yang luar biasa, sangat selektif, dan bervariasi 567
Reabsorpsi tubulus melibatkan transpor transepitel 568
Pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase aktif di membran basolateral penting bagi reabsorpsi Na^+ 569
Aldosteron merangsang reabsorpsi Na^+ di tubulus distal dan koligentes 569
Peptida natriuretik atrium menghambat reabsorpsi Na^+ 572
Glukosa dan asam amino direabsorpsi oleh transpor aktif sekunder dependen Na^+ 573
Secara umum, bahan yang direabsorpsi secara aktif memperlihatkan maksimum tubulus 574
Glukosa adalah contoh bahan yang direabsorpsi secara aktif dan tidak diatur oleh ginjal 574
Fosfat adalah contoh bahan yang direabsorpsi secara aktif dan diatur oleh ginjal 575
Reabsorpsi aktif Na^+ menyebabkan reabsorpsi pasif Cl^- , H_2O , dan urea 576
Secara umum, produk sisa yang tidak diperlukan tidak direabsorpsi 577

Sekresi Tubulus 578

Sekresi ion hidrogen penting dalam keseimbangan asam-basa 578
Sekresi ion kalium dikontrol oleh aldosteron 578
Sekresi kation dan anion organik membantu mengeluarkan senyawa asing secara efisien dari tubuh 579

Ekskresi Urin dan Bersihan Plasma 580

Bersihan plasma adalah volume plasma yang dibersihkan dari suatu bahan per menit 581
Jika suatu bahan difiltrasi tetapi tidak direabsorpsi atau disekresi maka *clearance rate* plasmanya setara dengan LFG 581
Jika suatu bahan difiltrasi dan direabsorpsi tetapi tidak disekresi, maka bersihan rate plasmanya selalu lebih kecil daripada LFG 582
Jika suatu bahan difiltrasi dan disekresi tetapi tidak direabsorpsi maka laju bersihan plasmanya selalu lebih besar daripada LFG 582
Ginjal dapat mengekskresikan urin dalam konsentrasi bervariasi bergantung pada status hidrasi tubuh 582
Gradien osmotik vertikal medula dibentuk oleh multiplikasi aliran balik 584
Reabsorpsi bervariasi H_2O yang dikontrol oleh vasopresin terjadi di segmen akhir tubulus 587
Pertukaran aliran balik di dalam vasa rekta mempertahankan gradien osmotik vertikal medula 590
Reabsorpsi air hanya berkaitan secara parsial dengan reabsorpsi zat terlarut 591
Gagal ginjal memiliki konsekuensi luas 591

Urin disimpan sementara di kandung kemih untuk kemudian dikeluarkan melalui miksi 594

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Ketika Protein di Urin Bukan Berarti Penyakit Ginjal 594

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi:

Dialisis: Selang Selofan atau Dinding Abdomen Sebagai Ginjal Buatan 595

Perspektif Bab Ini: Fokus pada

Homeostasis 597

Ringkasan Bab 597

Soal Latihan 600

Untuk Direnungkan 601

Kasus Klinis 601

Sumber Bacaan Physioedge 602

Bab 15

Keseimbangan Cairan dan

Asam-Basa 605

Konsep Keseimbangan 605

Cadangan internal suatu bahan adalah jumlah bahan tersebut dalam CES 605

Untuk mempertahankan keseimbangan stabil suatu konstituen CES, pemasukannya harus sama dengan pengeluarannya 606

Keseimbangan Cairan 607

Air tubuh terdistribusi antara kompartemen CIS dan CES 607

Plasma dan cairan interstisium memiliki komposisi serupa tetapi CES dan CIS sangat berbeda 608

Keseimbangan cairan dipertahankan dengan mengatur volume dan osmolaritas CES 608

Kontrol volume CES penting dalam regulasi jangka panjang tekanan darah 609

Kontrol keseimbangan garam sangat penting untuk mengatur volume CES 610

Kontrol osmolaritas CES mencegah perubahan volume CIS 611

Selama hipertonisitas CES, sel menciut karena H_2O keluar 612

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Benturan yang Berpotensi Mematikan: Ketika Otot yang Berolahraga Bersaing dengan Mekanisme Pendingin Tubuh dalam Memperebutkan Volume Plasma yang Kurang 614

Selama hipotonisitas CES, sel membengkak karena masuk H_2O 613

Tidak ada air berpindah masuk atau keluar sel selama penambahan atau pengurangan cairan isotonik CES 614

Kontrol keseimbangan air oleh vasopresin penting untuk mengatur osmolaritas CES 615

Sekresi vasopresin dan rasa haus umumnya dipicu secara bersamaan 616

Keseimbangan Asam-Basa 618

Asam mengeluarkan ion hidrogen bebas, sementara basa menerimanya 619

Tanda pH digunakan untuk menyatakan $[H^+]$ 619
 Fluktuasi $[H^+]$ mengganggu aktivitas saraf, enzim, dan K^+ 620
 Ion hidrogen secara terus-menerus ditambahkan ke cairan tubuh akibat aktivitas metabolik 621
 Sistem dapar kimiawi meminimalkan perubahan pH dengan berikatan atau menghasilkan H^+ bebas 622
 Pasangan dapar $H_2CO_3:HCO_3^-$ adalah penyangga utama CES untuk asam nonkarbonat 623
 Sistem dapar protein terutama penting di dalam sel 624
 Sistem dapar hemoglobin menyangga H^+ yang dihasilkan dari asam karbonat 625
 Sistem dapar fosfat penting sebagai penyangga di urin 625
 Sistem dapar kimiawi bekerja sebagai lini pertahanan pertama terhadap perubahan $[H^+]$ 625
 Sistem pernapasan mengatur $[H^+]$ dengan mengontrol laju pengeluaran CO_2 625
 Sistem pernapasan berfungsi sebagai lini kedua pertahanan terhadap perubahan $[H^+]$ 626
 Ginjal menyesuaikan laju ekskresi H^+ bergantung pada $[H^+]$ atau $[CO_2]$ plasma 626
 Ginjal dapat menahan atau mengekskresikan HCO_3^- bergantung pada $[H^+]$ plasma 627
 Sewaktu asidosis, ginjal mensekresi amonia untuk menyangga H^+ yang disekresikan 629
 Ginjal adalah lini ketiga pertahanan terhadap perubahan $[H^+]$ 630
 Ketidakseimbangan asam-basa dapat disebabkan oleh disfungsi pernapasan atau gangguan metabolik 630
 Asidosis respiratorik terjadi karena peningkatan $[CO_2]$ 631
 Alkalosis respiratorik terjadi akibat penurunan $[CO_2]$ 631
 Asidosis metabolik berkaitan dengan penurunan $[HCO_3^-]$ 633
 Alkalosis metabolik berkaitan dengan peningkatan $[HCO_3^-]$ 634
Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 635
Ringkasan Bab 635
Soal Latihan 637
Untuk Direnungkan 638
Kasus Klinis 638
Sumber Bacaan Physioedge 639

Bab 16

Sistem Pencernaan 641

Pendahuluan 641

Sistem pencernaan melakukan empat proses pencernaan dasar 641
 Sistem pencernaan dibentuk oleh saluran cerna dan organ pencernaan tambahan 643

Dinding saluran cerna memiliki empat lapisan 646
 Regulasi fungsi pencernaan bersifat kompleks dan sinergistik 646
 Pengaktifan reseptor mengubah aktivitas pencernaan melalui refleks saraf dan jalur hormon 648

Mulut 649

Rongga mulut adalah pintu masuk ke saluran cerna 649
 Gigi berperan untuk mengunyah 650
 Liur memulai pencernaan karbohidrat, penting dalam higiene mulut, dan mempermudah bicara 650
 Sekresi liur berlangsung terus-menerus dan dapat ditingkatkan oleh refleks 651
 Pencernaan di mulut bersifat minimal; tidak terjadi penyerapan nutrisi 652

Faring dan Esofagus 652

Menelan adalah refleks tuntas atau gagal terprogram secara berurutan 652
 Selama tahap orofaring menelan, makanan dicegah masuk ke jalur yang salah 652
 Sfingter orofaring mencegah udara masuk saluran cerna sewaktu bernapas 652
 Gelombang peristaltik mendorong makanan melalui esofagus 653
 Sfingter gastroesofagus mencegah refluks isi lambung 653
 Sekresi esofagus seluruhnya bersifat protektif 654

Lambung 654

Lambung menyimpan makanan dan memulai pencernaan protein 654
 Pengisian lambung melibatkan relaksasi reseptif 655
 Makanan disimpan di korpus lambung 655
 Pencampuran makanan berlangsung di antrum 655
 Pengosongan lambung umumnya dikontrol oleh faktor di duodenum 655

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Makan Sebelum Pertandingan: Apa yang Masuk dan Apa yang Keluar? 658

Emosi dapat mempengaruhi motilitas lambung 658
 Lambung tidak secara aktif ikut serta dalam muntah 658
 Getah pencernaan lambung disekresikan oleh kelenjar yang terletak di dasar foveola gastrika 659
 Asam hidroklorida mengaktifkan pepsinogen 659
 Pepsinogen, setelah diaktifkan, memulai pencernaan protein 662
 Mukus bersifat protektif 662
 Faktor intrinsik penting untuk menyerap vitamin B_{12} 662
 Sel parietal dan *chief cell* dipengaruhi oleh banyak jalur regulatorik 663
 Kontrol sekresi lambung melibatkan tiga fase 663
 Sekresi lambung secara bertahap menurun sewaktu kimus mengalir dari lambung ke dalam duodenum 664

Orang yang mengidap anoreksia nervosa mengalami ketakutan patologis menjadi gemuk 710

Pengaturan Suhu 710

Suhu inti internal secara homeostasis dipertahankan pada 100°F (37,8°C) 710

Asupan panas harus diseimbangkan dengan pengeluaran panas agar suhu inti stabil 711

Pertukaran panas terjadi melalui radiasi, konduksi, konveksi, dan evaporasi 711

Hipotalamus memadukan berbagai masukan termosensorik 713

Menggigil adalah cara involunter utama untuk meningkatkan produksi panas 714

Besar pengeluaran panas dapat disesuaikan dengan mengubah-ubah aliran darah ke kulit 714

Hipotalamus secara simultan mengoordinasikan mekanisme produksi panas dan pengeluaran panas 715

Sewaktu demam, termostat hipotalamus "disetel" pada suhu yang lebih tinggi 716

Hipertermia dapat terjadi tanpa infeksi 717

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Panas dan Dingin yang Ekstrem dapat Mematikan 718

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 718

Ringkasan Bab 719

Soal Latihan 721

Untuk Direnungkan 722

Kasus Klinis 722

Sumber Bacaan Physioedge 722

Bab 18

Prinsip-Prinsip Endokrinologi; Kelenjar Endokrin Sentral 725

Prinsip Umum Endokrinologi 725

Hormon menimbulkan beragam efek regulatorik di seluruh tubuh 726

Konsentrasi plasma efektif suatu hormon secara normal diatur oleh perubahan laju sekresinya 727

Konsentrasi efektif suatu hormon dalam plasma dipengaruhi oleh transpor, metabolisme, dan ekskresinya 729

Penyakit endokrin terjadi akibat kelebihan atau kekurangan hormon atau penurunan responsivitas sel sasaran 729

Responsivitas sel sasaran dapat diubah-ubah dengan mengatur jumlah reseptor spesifik hormon 730

Hipotalamus dan Hipofisis 731

Kelenjar hipofisis terdiri dari lobus anterior dan posterior 731

Hipotalamus dan hipofisis posterior bekerja sebagai satu kesatuan untuk mengeluarkan vasopresin dan oksitosin 734

Sebagian besar hormon hipofisis anterior bersifat tropik 735

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Respons Endokrin Terhadap Efek Kombinasi Panas dan Olahraga 736

Releasing dan inhibiting hormone hipotalamus membantu mengatur sekresi hormon hipofisis anterior 736

Hormon kelenjar sasaran menghambat sekresi hormon hipotalamus dan hipofisis anterior melalui umpan balik negatif 740

Kontrol Endokrin Pertumbuhan 740

Pertumbuhan bergantung pada hormon pertumbuhan tetapi juga dipengaruhi oleh faktor lain 740

Hormon pertumbuhan esensial bagi pertumbuhan, tetapi juga memiliki efek metabolik yang tidak berkaitan dengan pertumbuhan 741

Tulang bertambah tebal dan bertambah panjang melalui mekanisme berbeda, keduanya dirangsang oleh hormon pertumbuhan 742

Hormon pertumbuhan menimbulkan sebagian dari efek merangsang pertumbuhannya secara tak langsung dengan merangsang somatomedin 743

Sekresi hormon pertumbuhan diatur oleh dua hormon hipofisiotropik 744

Kelainan sekresi hormon pertumbuhan menyebabkan penyimpangan pola pertumbuhan 746

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Pertumbuhan dan Masa Muda dalam Tabung? 747

Hormon lain di luar hormon pertumbuhan juga penting untuk pertumbuhan normal 748

Kelenjar Pineal dan Irama Sirkadian 749

Nukleus suprakiasmatikus adalah jam biologis utama 749

Melatonin membantu menjaga irama sirkadian tubuh sesuai dengan siklus terang-gelap 749

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: "Main-main" dengan Jam Biologis 750

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 751

Ringkasan Bab 752

Soal Latihan 753

Untuk Direnungkan 754

Kasus Klinis 754

Sumber Bacaan Physioedge 754

Bab 19

Kelenjar Endokrin Perifer 757

Kelenjar Tiroid 757

Sel utama yang mengeluarkan hormon tiroid tersusun membentuk folikel-folikel berisi koloid 757

Hormon tiroid disintesis dan disimpan di molekul tiroglobulin 758

Sawar mukosa lambung melindungi lapisan dalam lambung dari sekresi lambung 664
 Pencernaan karbohidrat berlanjut di korpus lambung; pencernaan protein dimulai di antrum 665
 Lambung menyerap alkohol dan aspirin tetapi tidak makanan 665

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi:
Tukak: Ketika Kuman Menerobos Pagar 667

Sekresi Pankreas dan Empedu 666

Pankreas adalah campuran jaringan eksokrin dan endokrin 666
 Pankreas eksokrin mengeluarkan enzim pencernaan dan cairan encer alkalis 666
 Sekresi eksokrin pankreas diatur oleh sekretin dan CCK 669
 Hati melakukan berbagai fungsi penting, termasuk menghasilkan empedu 669
 Lobulus hati dipisahkan oleh pembuluh darah dan saluran empedu 670
 Empedu secara terus-menerus disekresikan oleh hati dan dialihkan ke kandung empedu di antara waktu makan 671
 Garam empedu didaur ulang melalui sirkulasi enterohepatik 671
 Garam empedu membantu pencernaan dan penyerapan lemak 671
 Bilirubin adalah produk sisa yang diekskresikan ke dalam empedu 674
 Garam empedu adalah perangsang paling kuat peningkatan sekresi empedu 675
 Kandung empedu menyimpan dan memekatkan empedu di antara waktu makan dan mengeluarkan isinya sewaktu makan 675
 Hepatitis dan sirosis merupakan penyakit hati tersering 675

Usus Halus 675

Kontraksi segmentasi mencampur dan mendorong secara perlahan kimus 676
Migrating motility complex menyapu usus hingga bersih di antara waktu makan 677
 Taut ileosekum mencegah kontaminasi usus halus oleh bakteri kolon 677
 Sekresi usus halus tidak mengandung enzim pencernaan apapun 678
 Enzim usus halus menyelesaikan pencernaan di dalam membran *brush border* 678
 Usus halus beradaptasi sangat baik untuk melakukan peran utamanya yaitu penyerapan 678
 Lapisan mukosa mengalami pertukaran yang cepat 680
 Penyerapan Na^+ dependen energi mendorong penyerapan pasif H_2O 681
 Karbohidrat dan protein diserap oleh transpor aktif sekunder dan masuk ke darah 682
 Lemak yang telah dicerna diabsorpsi secara pasif dan masuk ke limfe 682
 Penyerapan vitamin umumnya berlangsung pasif 686

Penyerapan besi dan kalsium diatur 686
 Sebagian besar nutrisi yang diserap segera melewati hati untuk diproses 686
 Penyerapan ekstensif oleh usus halus seimbang dengan sekresi 687
 Dalam keadaan normal terjadi keseimbangan biokimiawi antara lambung, pankreas, dan usus halus 687
 Diare menyebabkan hilangnya cairan dan elektrolit 688

Usus Besar 688

Usus besar terutama adalah organ pengering dan penyimpan 688
 Kontraksi haustra secara perlahan mengaduk isi kolon maju-mundur 689
Konsep, Tantangan, dan Kontroversi:
Terapi Rehidrasi Oral: Pemberian Larutan Sederhana yang Dapat Menyelamatkan Nyawa 690
 Gerakan massa mendorong tinja bergerak jauh 690
 Feses dikeluarkan oleh refleksi defekasi 691
 Terjadi konstipasi jika tinja terlalu kering 691
 Sekresi usus besar seluruhnya bersifat protektif 692
 Kolon mengandung beragam bakteri yang bermanfaat 692
 Usus besar menyerap garam dan air, mengubah isi lumen menjadi feses 692
 Gas usus diserap atau dikeluarkan 692

Gambaran Umum Hormon Pencernaan 693

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 694

Ringkasan Bab 694

Soal Latihan 697

Untuk Direnungkan 698

Kasus Klinis 698

Sumber Bacaan Physioedge 699

Bab 17

Keseimbangan Energi dan Pengaturan Suhu Tubuh 701

Keseimbangan Energi 701

Sebagian besar energi makanan akhirnya diubah menjadi panas di tubuh 701
 Laju metabolik adalah laju pemakaian energi 702
 Masukan energi harus sama dengan pengeluaran energi agar keseimbangan energi tetap netral 704
 Asupan makanan terutama dikendalikan oleh hipotalamus 704
 Obesitas terjadi ketika kilokalori yang dikonsumsi lebih banyak daripada yang dibakar 708

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Apa yang Tidak Dikatakan Timbangan Anda 709

Untuk mensekresikan hormon tiroid, sel folikel memfagosit koloid penuh tiroglobulin 758

Sebagian besar T_4 yang disekresikan diubah menjadi T_3 di luar tiroid 760

Hormon tiroid adalah penentu utama laju metabolik basal dan juga memiliki efek lain 760

Hormon tiroid diatur oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid 760

Kelainan fungsi tiroid mencakup hipotiroidisme dan hipertiroidisme 761

Gondok terjadi jika kelenjar tiroid menerima rangsangan yang berlebihan 762

Kelenjar Adrenal 764

Setiap kelenjar adrenal terdiri dari korteks yang menghasilkan steroid dan medula yang menghasilkan katekolamin 764

Korteks adrenal mengeluarkan mineralokortikoid, glukokortikoid, dan hormon seks 764

Efek utama mineralokortikoid adalah pada keseimbangan Na^+ dan K^+ serta homeostasis tekanan darah 764

Glukokortikoid memiliki efek metabolik dan berperan kunci dalam adaptasi terhadap stres 764

Sekresi kortisol diatur oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-korteks adrenal 766

Korteks adrenal mengeluarkan hormon seks pria dan wanita pada kedua jenis kelamin 767

Korteks adrenal dapat mengeluarkan hormonnya dalam jumlah terlalu banyak atau terlalu sedikit 768

Medula adrenal adalah neuron pascaganglion simpatis modifikasi 771

Epinefrin dan norepinefrin berbeda afinitasnya terhadap berbagai jenis reseptor adrenergik 771

Epinefrin memperkuat sistem saraf simpatis dan memiliki efek metabolik lain 772

Stimulasi simpatis medula adrenal merupakan satu-satunya penyebab pelepasan epinefrin 773

Respons Stres Terpadu 773

Respons stres adalah pola umum reaksi terhadap setiap situasi yang mengancam homeostasis 773

Berbagai aspek respons stres dikoordinasikan oleh hipotalamus 775

Pengaktifan respons stres oleh stresor psikososial kronik mungkin merugikan 776

Kontrol Endokrin Metabolisme Bahan Bakar 776

Metabolisme bahan bakar mencakup anabolisme, katabolisme, dan interkonversi di antara molekul-molekul organik kaya energi 776

Karena asupan makanan bersifat intermiten maka nutrisi harus disimpan untuk digunakan di antara waktu makan 778

Otak harus terus-menerus diberi glukosa 779

Bahan bakar metabolik disimpan selama keadaan absorptif dan dimobilisasi selama keadaan pasca-absorptif 779

Sumber energi yang lebih kecil digunakan sesuai kebutuhan 779

Hormon pankreas, insulin dan glukagon, sangat penting untuk mengatur metabolisme bahan bakar 780

Insulin menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino darah serta mendorong penyimpanannya 781

Perangsang utama peningkatan sekresi insulin adalah peningkatan konsentrasi glukosa darah 783

Gejala diabetes melitus adalah khas keadaan pasca-absorpsi yang berlebihan 783

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Pengidap Diabetes dan Insulin: Ada yang Punya dan Ada yang Tidak 786

Kelebihan insulin menyebabkan hipoglikemia yang mempengaruhi otak 788

Glukagon pada umumnya melawan efek insulin 789

Sekresi glukagon meningkat selama keadaan pasca-absorptif 789

Insulin dan glukagon bekerja sebagai satu tim untuk mempertahankan kadar glukosa dan asam lemak darah 789

Kelebihan glukagon dapat memperparah hiperglikemia pada diabetes melitus 790

Epinefrin, kortisol, dan hormon pertumbuhan juga memiliki efek metabolik 790

Kontrol Endokrin Metabolisme Kalsium 791

Ca^{2+} plasma harus diatur secara ketat untuk mencegah perubahan eksitabilitas neuromuskulus 792

Kontrol metabolisme Ca^{2+} mencakup regulasi homeostasis Ca^{2+} dan keseimbangan Ca^{2+} 793

Hormon paratiroid meningkatkan kadar Ca^{2+} bebas plasma melalui efeknya pada tulang, ginjal, dan usus 794

Tulang terus-menerus mengalami *remodeling* 794

Stres mekanis mendorong pengendapan tulang 795

PTH meningkatkan Ca^{2+} plasma dengan menarik Ca^{2+} dari bank tulang 795

Efek langsung PTH adalah mendorong pemindahan Ca^{2+} dari cairan tulang ke dalam plasma 796

Efek kronik PTH adalah mendorong disolusi lokal tulang untuk membebaskan Ca^{2+} ke dalam plasma 798

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga:

Osteoporosis: Penyebab Kerapuhan Tulang 797

PTH bekerja pada ginjal untuk menghemat Ca^{2+} dan mengeluarkan PO_4^{3-} 799

PTH secara tak langsung mendorong penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} oleh usus 800

Regulator utama sekresi PTH adalah konsentrasi Ca^{2+} bebas 800

Kalsitonin menurunkan konsentrasi Ca^{2+} plasma tetapi tidak penting dalam kontrol normal metabolisme Ca^{2+} 800

Vitamin D sebenarnya adalah suatu hormon yang meningkatkan penyerapan kalsium di usus 801

Metabolisme fosfat dikontrol oleh mekanisme yang sama dengan yang mengontrol metabolisme Ca^{2+} 803
Gangguan metabolisme Ca^{2+} dapat terjadi akibat kelainan kadar PTH atau vitamin D 803

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 804

Ringkasan Bab 805

Soal Latihan 807

Untuk Direnungkan 808

Kasus Klinis 808

Sumber Bacaan Physioedge 808

Bab 20

Sistem Reproduksi 811

Pendahuluan 811

Sistem reproduksi mencakup gonad, saluran reproduksi, dan kelenjar seks aksesori 812
Sel reproduksi masing-masing mengandung separuh set kromosom 815
Gametogenesis dilakukan dengan cara meiosis 815
Jenis kelamin individu ditentukan oleh kombinasi kromosom seks 815
Diferensiasi seksual mengikuti garis pria atau wanita bergantung pada ada tidaknya penentu-penentu maskulinisasi 816

Fisiologi Reproduksi Pria 819

Lingkungan yang lebih dingin pada skrotum merupakan lokasi testis yang esensial bagi spermatogenesis 819
Sel Leydig testis mengeluarkan hormon maskulinisasi testosteron 820
Spermatogenesis menghasilkan sperma yang sangat khusus dan dapat bergerak dalam jumlah besar 822
Sepanjang perkembangannya, sperma tetap berhubungan erat dengan sel Sertoli 824
LH dan FSH dari hipofisis anterior mengontrol sekresi testosteron dan spermatogenesis 825
Aktivitas *gonadotropin-releasing hormone* meningkat pada pubertas 826
Saluran reproduksi menyimpan dan memekatkan sperma serta meningkatkan kesuburannya 826
Kelenjar seks tambahan berperan membentuk sebagian besar semen 827
Prostaglandin adalah pembawa pesan kimiawi yang bekerja lokal dan ditemukan di mana-mana 827

Hubungan Seks Antara Pria dan Wanita 828

Tindakan seks pria ditandai oleh ereksi dan ejakulasi 828
Ereksi terjadi karena vasokongesti penis 829
Ejakulasi mencakup emisi dan ekspulsi 831

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: "Estrogen" Lingkungan: Kabar Buruk Bagi Sistem Reproduksi 832

Siklus seks wanita sangat mirip dengan siklus pria 831

Fisiologi Reproduksi Wanita 833

Fisiologi reproduksi wanita ditandai oleh siklus kompleks 833
Tahap-tahap gametogenesis sama di kedua jenis kelamin, tetapi waktu dan hasil akhirnya sangat berbeda 834
Siklus ovarium terdiri dari fase folikular dan luteal yang bergantian 836
Fase folikular ditandai oleh pembentukan folikel matang 836
Fase luteal ditandai oleh keberadaan korpus luteum 838
Siklus ovarium diatur oleh interaksi hormon yang kompleks 839
Perubahan siklus uterus disebabkan oleh perubahan hormon selama siklus ovarium 842
Fluktuasi kadar estrogen dan progesteron menimbulkan perubahan siklus pada mukus serviks 844
Perubahan pubertas pada wanita serupa dengan yang terjadi pada pria 844

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga: Ketidakteraturan Haid: Ketika Atlet Wanita Berhenti Haid 845

Menopause unik bagi wanita 846

Tuba uterina adalah tempat pembuahan 846

Blastokista tertanam di endometrium melalui kerja berbagai enzim trofoblastiknya 848

Plasenta adalah organ pertukaran antara darah ibu dan janin 851

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi: Cara dan Alat Kontrasepsi 853

Hormon yang dikeluarkan oleh plasenta berperan penting untuk mempertahankan kehamilan 855

Sistem tubuh ibu merespons terhadap peningkatan kebutuhan selama kehamilan 857

Perubahan selama akhir gestasi sebagai persiapan untuk persalinan 858

Para ilmuwan semakin mengetahui faktor-faktor yang memicu dimulainya persalinan 858

Persalinan berlangsung melalui siklus umpan balik positif 861

Laktasi memerlukan masukan sinyal berbagai hormon 861

Menyusui menguntungkan baik bagi bayi maupun ibunya 864

Akhir adalah suatu permulaan yang baru 865

Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis 865

Ringkasan Bab 866

Soal Latihan 868

Untuk Direnungkan 869

Kasus Klinis 870

Sumber Bacaan Physioedge 870

Lampiran

Lampiran A

Sistem Metrik A-1

Lampiran B

Ringkasan Prinsip-Prinsip Kimia A-3

Lampiran C

Penyimpanan, Replikasi, Dan Ekspresi

Informasi Genetika A-21

Lampiran D

Prinsip-Prinsip Pemikiran Kuantitatif A-35

Lampiran E

Acuan Teks untuk Fisiologi Olahraga A-41

Lampiran F

Jawaban untuk Pertanyaan Obyektif di Akhir

Bab, Latihan Kuantitatif, Untuk

Direnungkan, dan Kasus Klinis A-43

Daftar Istilah DI-1

Indeks I-1

Homeostasis: Dasar Fisiologi

SEKILAS ISI

MENGENAL FISILOGI

- Definisi fisiologi
- Hubungan antara struktur dan fungsi

TINGKAT ORGANISASI DI TUBUH

- Sel sebagai satuan dasar kehidupan
- Tingkat organisasi jaringan, organ, sistem, dan organisme

KONSEP HOMEOSTASIS

- Pentingnya lingkungan internal
- Perlunya homeostasis
- Faktor yang dipertahankan secara homeostasis
- Kontribusi setiap sistem tubuh bagi homeostasis

SISTEM KONTROL HOMEOSTATIK

- Komponen pada suatu sistem kontrol homeostatik
- Umpan balik negatif dan positif; mekanisme *feedforward*

MENGENAL FISILOGI

Berbagai aktivitas yang dijelaskan di halaman sebelumnya adalah contoh dari proses-proses yang terjadi di tubuh kita setiap saat hanya untuk mempertahankan agar kita tetap hidup. Kita biasanya tidak menganggap penting aktivitas-aktivitas yang mempertahankan kehidupan ini dan tidak benar-benar mengetahui “apa yang membuat kita tetap ada”, tetapi inilah senyatanya yang dinamai fisiologi. **Fisiologi (ilmu faal)** adalah ilmu tentang fungsi-fungsi makhluk hidup. Secara spesifik, kita akan berfokus pada bagaimana tubuh manusia bekerja.

■ Fisiologi berfokus pada mekanisme kerja.

Terdapat dua pendekatan untuk menjelaskan kejadian-kejadian yang berlangsung di tubuh: satu menekankan tujuan suatu proses tubuh dan yang lain menjelaskan mekanisme yang mendasari bagaimana proses ini terjadi. Sebagai jawaban terhadap pertanyaan “Mengapa saya menggigil jika kedinginan?” salah satu jawabannya akan berupa “untuk membantu menghangatkan tubuh, karena menggigil menghasilkan panas”. Pendekatan ini, yang dikenal sebagai **pendekatan teleologis**, menjelaskan fungsi-fungsi tubuh berdasarkan pemenuhan suatu kebutuhan tubuh, tanpa memedulikan bagaimana hasil akhir ini tercapai. Jadi, pendekatan teleologis menekankan aspek “mengapa” atau tujuan proses-proses tubuh. Ahli-ahli fisiologi terutama berfokus pada **pendekatan mekanistik** untuk menjelaskan fungsi tubuh. Mereka memandang tubuh sebagai suatu mesin yang mekanisme kerjanya dapat dijelaskan berdasarkan rangkaian sebab akibat proses-proses fisik dan kimiawi—jenis proses yang sama dengan yang terjadi di bagian-bagian lain di alam semesta ini. Demikianlah, ahli fisiologi menjelaskan “bagaimana”nya suatu proses yang berlangsung di tubuh. Penjelasan mekanistik menggigil oleh ahli fisiologi adalah bahwa ketika sel-sel saraf peka suhu mendeteksi penurunan

suhu tubuh maka sel-sel tersebut memberi sinyal ke bagian otak yang berperan untuk mengatur suhu tubuh. Sebagai responsnya, bagian otak ini mengaktifkan jalur-jalur saraf yang akhirnya menyebabkan kontraksi otot involunter bolak-balik (yaitu menggigil).

Karena sebagian besar mekanisme di dalam tubuh memiliki tujuan yang bermanfaat (karena diseleksi secara alami selama evolusi), maka ada baiknya ketika mempelajari fisiologi kita memprediksi proses mekanistik apa yang akan bermanfaat bagi tubuh dalam situasi tertentu. Karena itu, anda dapat menerapkan sejumlah alur pikir logis terhadap setiap situasi baru yang anda jumpai dalam studi fisiologi anda. Jika anda selalu mencoba menemukan alur logis dalam setiap hal yang sedang anda pelajari maka anda tidak perlu banyak 'menghapal mati', dan yang lebih penting, anda akan lebih memahami dan menyerap konsep-konsep yang sedang disajikan.

■ Struktur dan fungsi tidak terpisahkan.

Fisiologi berkaitan erat dengan **anatomi**, ilmu tentang struktur tubuh. Mekanisme-mekanisme fisiologis dapat berlangsung berkat disain struktural dan hubungan berbagai bagian tubuh yang melaksanakan masing-masing fungsi tersebut. Seperti halnya fungsi sebuah mobil bergantung pada bentuk, susunan, dan interaksi berbagai bagiannya, struktur dan fungsi tubuh manusia juga tidak dapat dipisahkan. Karenanya, sembari menceritakan bagaimana tubuh bekerja kami akan memberi latar belakang anatomik yang memadai agar anda dapat memahami fungsi bagian tubuh yang sedang dipelajari.

Sebagian dari hubungan struktur-fungsi sudah tampak jelas. Sebagai contoh, jantung dirancang sedemikian rupa untuk menerima dan memompa darah, gigi untuk merobek dan menggiling makanan, dan sendi siku yang berbentuk mirip engsel pintu memungkinkan siku dapat direkuk. Situasi-situasi lain di mana bentuk dan fungsi saling bergantung bersifat lebih samar tetapi sama pentingnya. Sebagai contoh, perhatikan pertemuan antara udara dan darah di paru: saluran napas yang membawa udara dari lingkungan luar ke dalam paru membentuk banyak percabangan ketika mencapai paru. Di ujung-ujung sebagian besar cabang saluran napas terdapat kelompok-kelompok kantung udara kecil. Percabangan ini sedemikian ekstensif sehingga paru mengandung sekitar 300 juta kantung udara tersebut. Demikian juga, pembuluh darah yang membawa darah ke dalam paru membentuk sedemikian banyak percabangan dan menghasilkan jaringan-jaringan padat pembuluh halus yang mengelilingi setiap kantung udara (lihat Gambar 13-2, h. 499). Berkat hubungan struktural ini maka luas permukaan total yang terpajan antara udara di kantung udara dan darah di pembuluh darah halus adalah seluas satu lapangan tenis. Antarmuka (pertemuan permukaan, *interface*) yang sangat luas ini penting bagi kemampuan paru untuk melaksanakan fungsinya secara efisien: memindahkan oksigen yang dibutuhkan dari udara ke dalam darah dan mengeluarkan produk sisa berupa karbon dioksida dari darah ke udara. Semakin luas

permukaan yang tersedia untuk pertukaran ini, semakin cepat laju perpindahan oksigen dan karbon dioksida antara udara dan darah. Antarmuka fungsional yang luas dan terkemas di dalam paru anda ini dapat terbentuk hanya karena pembentukan percabangan yang sangat ekstensif dari komponen paru yang mengandung udara dan yang mengandung darah.

TINGKAT ORGANISASI DI TUBUH

Sekarang kita mengalihkan perhatian kepada bagaimana tubuh tersusun secara struktural menjadi suatu kesatuan fungsional total, dari tingkat kimiawi hingga ke tubuh keseluruhan (Gambar 1-1). Tingkat organisasi ini memungkinkan adanya kehidupan seperti yang kita kenal sekarang.

■ Tingkat kimiawi: Berbagai atom dan molekul membentuk tubuh

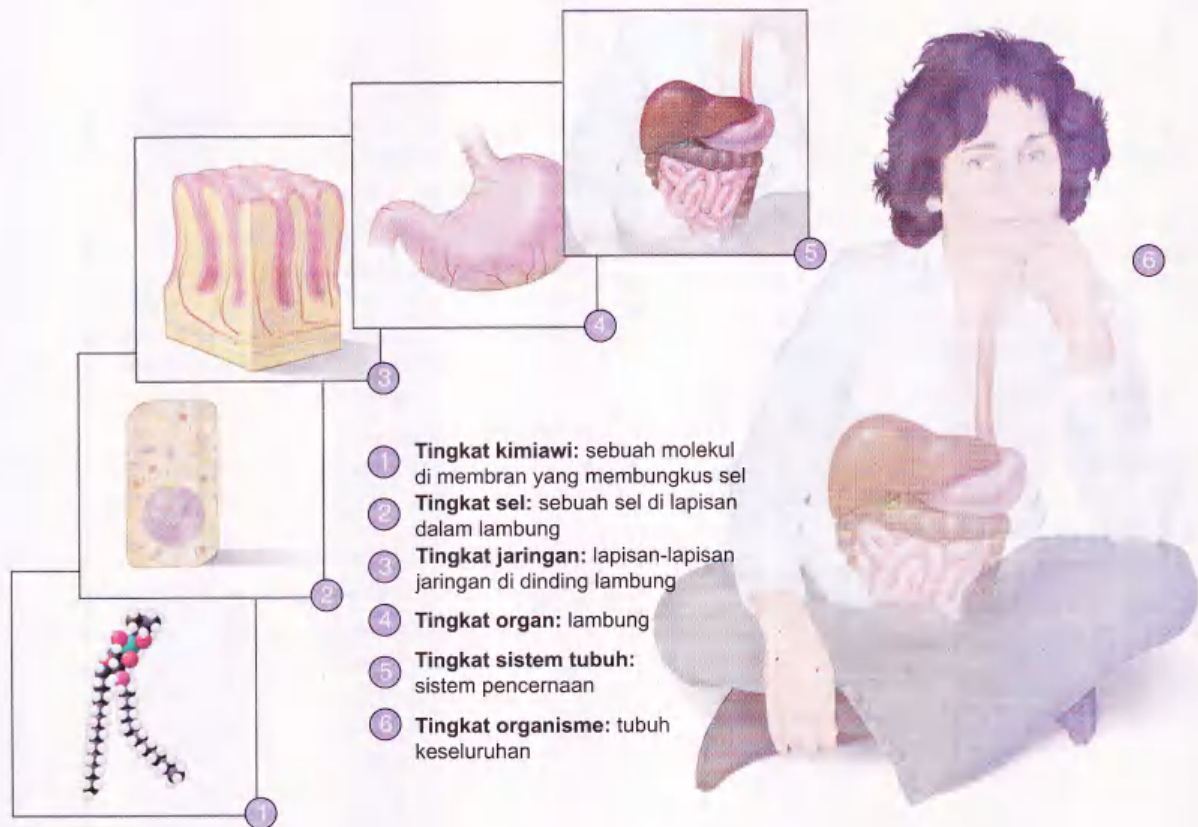
Seperti semua benda di planet ini, tubuh manusia adalah kombinasi dari berbagai zat kimia spesifik. **Atom** adalah bahan pembentuk (*building blocks*) terkecil semua benda mati dan hidup. Atom-atom yang paling banyak terdapat di tubuh—oksigen, karbon, hidrogen, dan nitrogen—membentuk sekitar 96% dari zat kimia tubuh total. Atom-atom umum ini dan beberapa lainnya berikatan membentuk *molekul* kehidupan, misalnya protein, karbohidrat, lemak, dan asam nukleat (bahan genetik, misalnya asam deoksiribonukleat, DNA). Berbagai atom dan molekul yang penting ini adalah bahan mentah yang menjadi asal dari semua makhluk hidup (Lihat Lampiran B untuk ulasan singkat tentang tingkat kimiawi ini).

■ Tingkat sel: Sel adalah satuan dasar kehidupan.

Keberadaan kumpulan khusus atom dan molekul tidak serta-merta menghasilkan karakteristik unik kehidupan. Komponen-komponen kimiawi tak hidup ini harus disusun dan dikemas dengan cara yang sangat tepat untuk membentuk suatu entitas hidup. **Sel**, satuan dasar atau fundamental struktur dan fungsi suatu makhluk hidup, adalah satuan terkecil yang mampu melaksanakan proses-proses yang berkaitan dengan kehidupan. Fisiologi sel adalah fokus dari Bab 2.

Isi setiap sel dibungkus oleh suatu sawar berminyak yang sangat tipis, yaitu *membran plasma*, yang memisahkan bahan-bahan kimia ini dari lingkungan luar sel. Karena membran plasma dapat mengontrol perpindahan bahan masuk dan keluar sel maka bagian dalam (interior) sel mengandung kombinasi atom dan molekul yang berbeda dari campuran bahan kimia di lingkungan yang mengelilingi sel tersebut. Karena pentingnya membran plasma dan fungsi-fungsi terkaitnya untuk menjalankan proses-proses kehidupan maka Bab 3 seluruhnya dipersembahkan untuk struktur ini.

Organisme adalah entitas kehidupan independen. Bentuk paling sederhana kehidupan independen ini adalah



Gambar 1-1

Tingkat organisasi tubuh.

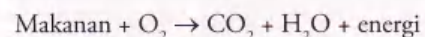
organisme bersel tunggal misalnya bakteri dan amuba. Organisme multisel kompleks, misalnya pohon atau manusia, adalah agregat struktural dan fungsional trilyunan sel (*multi* berarti “banyak”). Pada organisme multisel, sel adalah satuan pembentuk kehidupan. Pada bentuk-bentuk kehidupan multisel yang lebih sederhana—misalnya, terumbu karang—sel-selnya mirip satu sama lain. Namun, organisme yang lebih kompleks, misalnya manusia, memiliki banyak jenis sel, misalnya sel otot, sel saraf, dan sel kelenjar.

Setiap manusia berawal dari pertemuan sel telur dan sperma yang kemudian membentuk sebuah sel yang mulai berkembang biak dan membentuk massa yang tumbuh melalui banyak pembelahan sel. Jika multiplikasi sel adalah satu-satunya proses yang berperan dalam perkembangan maka semua sel tubuh pada hakikatnya akan identik, seperti pada bentuk-bentuk kehidupan multisel yang paling sederhana. Namun, selama perkembangan organisme multisel kompleks seperti manusia, setiap sel *berdiferensiasi*, atau menjadi khusus untuk menjalankan fungsi tertentu. Akibat **diferensiasi sel** ini, maka tubuh anda terbentuk dari beragam jenis sel yang khusus.

FUNGSI DASAR SEL

Semua sel, apakah sebagai sel tunggal atau merupakan bagian dari suatu organisme multisel, melakukan fungsi dasar tertentu yang esensial bagi kelangsungan hidupnya. Fungsi-fungsi dasar sel mencakup hal berikut:

1. Memperoleh makanan (nutrien) dan oksigen (O_2) dari lingkungan sekitar sel.
2. Melakukan reaksi-reaksi kimia yang menggunakan nutrien dan O_2 untuk menghasilkan energi bagi sel, sebagai berikut:



3. Mengeluarkan karbon dioksida (CO_2) dan produk sampingan lainnya, atau produk sisa, yang terbentuk selama reaksi-reaksi kimia tersebut ke lingkungan sekitar.
4. Membentuk protein dan komponen lain yang diperlukan untuk pembentukan struktur sel, pertumbuhan, dan untuk melaksanakan fungsi tertentu sel.
5. Mengontrol sebagian besar pertukaran bahan antara sel dan lingkungan sekitarnya.

6. Memindahkan bahan dari satu bagian sel ke bagian lainnya dalam melaksanakan aktivitas sel, dengan sebagian sel bahkan mampu bergerak secara utuh di dalam lingkungannya.
7. Peka dan responsif terhadap perubahan di lingkungan sekitar.
8. Sebagian besar sel dapat bereproduksi. Sebagian sel tubuh, terutama sel saraf dan sel otot, kehilangan kemampuan untuk bereproduksi setelah terbentuk pada tahap awal perkembangan. Ini menjadi penyebab mengapa *stroke*, yang menyebabkan lenyapnya sel-sel saraf di otak, dan serangan jantung, yang menyebabkan kematian sel-sel otot jantung, dapat sedemikian merugikan.

Sel-sel memiliki banyak kemiripan dalam melaksanakan fungsi-fungsi dasar ini. Karena itu, semua sel memiliki beberapa ciri umum.

FUNGSI KHUSUS SEL

Pada organisme multisel, setiap sel juga melakukan fungsi khusus, yang biasanya adalah modifikasi atau elaborasi suatu fungsi dasar sel. Ini beberapa contohnya:

- Dengan memanfaatkan kemampuannya membentuk protein, sel-sel kelenjar sistem pencernaan mengeluarkan berbagai enzim pencernaan yang menguraikan makanan yang masuk; enzim-enzim ini semuanya adalah protein.
- Sel ginjal mampu secara selektif menahan bahan-bahan yang dibutuhkan oleh tubuh sembari mengeluarkan bahan-bahan yang tidak dibutuhkan ke dalam urin, karena kemampuannya yang sangat khusus untuk mengontrol pertukaran bahan antara sel dan lingkungannya.
- Kontraksi otot, yang melibatkan gerakan selektif struktur-struktur internal agar sel otot memendek, adalah elaborasi kemampuan inheren sel-sel ini untuk menghasilkan gerakan intrasel ("di dalam sel").
- Dengan menggunakan kemampuan dasar sel untuk merespons terhadap perubahan di lingkungan sekitar, sel-sel saraf menghasilkan dan menyalurkan impuls listrik ke bagian tubuh lain yang menyampaikan informasi tentang perubahan yang memicu respons sel saraf tersebut. Sebagai contoh, sel saraf di telinga dapat menyampaikan informasi ke otak tentang suara di lingkungan luar.

Masing-masing sel melakukan aktivitas khusus ini selain melaksanakan berbagai aktivitas mendasar yang diperlukan oleh semua sel. Fungsi dasar sel penting bagi kelangsungan hidup masing-masing sel, sedangkan kontribusi khusus dan interaksi di antara berbagai sel pada suatu organisme multisel sangat penting bagi kelangsungan hidup tubuh keseluruhan.

■ Tingkat jaringan: Jaringan adalah kelompok sel dengan spesialisasi serupa.

Seperti mesin yang tidak berfungsi kecuali semua bagiannya tersusun secara benar, sel-sel tubuh juga harus tersusun secara spesifik agar dapat melaksanakan proses-proses tubuh secara keseluruhan untuk mempertahankan hidup, misalnya pencer-

naan, pernapasan, dan sirkulasi. Sel secara progresif tersusun menjadi jaringan, organ, sistem tubuh, dan akhirnya tubuh secara keseluruhan.

Sel-sel yang struktur dan fungsinya serupa bergabung membentuk **jaringan**, yang terdiri dari empat *tipe primer*: otot, saraf, epitel, dan ikat. Setiap jaringan terdiri dari sel-sel tipe tertentu bersama dengan bahan ekstrasel ("di luar sel") dalam jumlah bervariasi.

■ **Jaringan otot** terdiri dari sel-sel yang mengkhususkan diri untuk berkontraksi dan menghasilkan gaya. Terdapat tiga jenis jaringan otot: *otot rangka*, yang menggerakkan tulang; *otot jantung*, yang memompa darah keluar jantung; dan *otot polos*, yang membungkus dan mengontrol gerakan isi organ berongga atau berbentuk tabung, misalnya gerakan makanan melalui saluran cerna.

■ **Jaringan saraf** terdiri dari sel-sel yang khusus memulai dan menyalurkan impuls listrik, kadang-kadang dalam jarak yang jauh. Impuls listrik ini bekerja sebagai sinyal yang menyalurkan informasi dari satu bagian tubuh ke bagian lain. Jaringan saraf ditemukan di otak, medula spinalis, dan saraf.

■ **Jaringan epitel** terdiri dari sel-sel yang mengkhususkan diri mempertukarkan bahan antara sel dan lingkungannya. Setiap bahan yang masuk atau keluar tubuh harus melewati suatu sawar epitel. Jaringan epitel tersusun menjadi dua tipe struktur umum: lembaran epitel dan kelenjar sekretorik. Sel-sel epitel berikatan satu sama lain secara erat membentuk lembaran jaringan yang membungkus dan membatasi berbagai bagian tubuh. Sebagai contoh, lapisan luar kulit adalah jaringan epitel, demikian juga lapisan dalam saluran cerna. Secara umum, lembaran epitel ini berfungsi sebagai batas yang memisahkan tubuh dari lingkungan luar dan dari isi rongga terhadap lingkungan luar, misalnya lumen saluran cerna. (**Lumen** adalah rongga di dalam suatu organ berongga atau tabung). Hanya pertukaran selektif bahan yang dapat terjadi antara bagian-bagian yang dipisahkan oleh suatu sawar epitel. Jenis dan luas pertukaran terkontrol ini bervariasi, bergantung pada letak dan fungsi jaringan epitel. Sebagai contoh, kulit hanya dapat mempertukarkan sedikit bahan antara tubuh dan lingkungan luar, sementara sel-sel epitel yang melapisi bagian dalam saluran cerna adalah jaringan khusus yang berfungsi menyerap nutrisi.

■ **Kelenjar** adalah turunan jaringan epitel yang khusus melakukan sekresi. **Sekresi** adalah pengeluaran produk-produk spesifik yang dihasilkan oleh suatu sel, sebagai respons terhadap rangsangan yang sesuai. Kelenjar terbentuk selama perkembangan masa mudigah oleh kantung-kantung sel epitel yang masuk ke dalam dari permukaan dan mengembangkan kemampuan sekretorik. Terdapat dua kategori kelenjar: *eksokrin* dan *endokrin* (Gambar 1-2). Jika, selama perkembangan, sel-sel penghubung antara sel permukaan epitel dan sel kelenjar sekretorik di dalam invaginasi tetap utuh sebagai suatu saluran antara kelenjar dan permukaan, maka terbentuk kelenjar eksokrin. **Kelenjar eksokrin** mengeluarkan isinya melalui duktus ke bagian luar tubuh (atau ke dalam suatu rongga yang berhubungan dengan dunia luar) (*ekso* berarti "eksternal"; *krin* berarti "sekresi"). Contohnya adalah kelenjar keringat dan kelenjar yang mengeluarkan getah

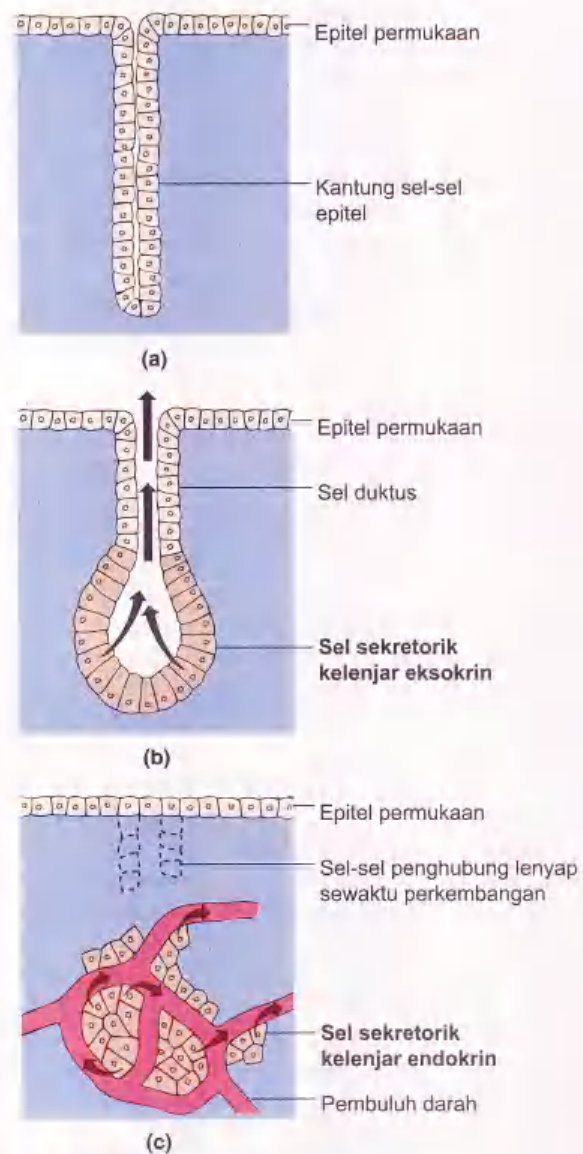
pencernaan. Jika, sebaliknya, sel-sel penghubung lenyap selama masa perkembangan dan sel-sel kelenjar sekretorik terisolasi dari permukaan maka terbentuk kelenjar endokrin. **Kelenjar endokrin** tidak memiliki duktus dan mengeluarkan produk sekretoriknya, yang dikenal sebagai *hormon*, secara internal ke dalam darah (*endo* berarti "internal"). Sebagai contoh, pankreas mengeluarkan insulin ke dalam darah, yang mengangkut hormon ini ke tempat-tempat kerjanya di seluruh tubuh. Sebagian besar sel bergantung pada insulin untuk menyerap glukosa (gula).

■ **Jaringan ikat** dibedakan karena memiliki sel relatif sedikit yang tersebar di dalam bahan ekstrasel yang banyak jumlahnya. Seperti diisyaratkan oleh namanya, jaringan ikat menghubungkan, menunjang, dan mengikat berbagai bagian tubuh. Jaringan ini mencakup beragam struktur misalnya jaringan ikat longgar yang melekatkan sel epitel ke struktur di bawahnya; tendon, yang melekatkan otot rangka ke tulang; tulang, yang memberi bentuk tubuh, dukungan, dan perlindungan; dan darah, yang mengangkut bahan dari satu bagian tubuh ke bagian lain. Kecuali darah, sel-sel di dalam jaringan ikat menghasilkan molekul struktural khusus yang dilepaskan ke dalam ruang ekstrasel di antara sel-sel. Salah satu dari molekul tersebut adalah serat protein mirip pita karet yang dinamai *elastin*, yang keberadaannya memungkinkan peregangan dan pemulihan (*recoiling*) berbagai struktur, misalnya paru, yang selama bernapas kembang-kempis secara bergantian.

Otot, saraf, epitel, dan jaringan ikat adalah jaringan primer dalam arti klasik; yaitu, masing-masing adalah kumpulan terintegrasi sel-sel dengan fungsi dan struktur khusus yang sama. Kata *jaringan* juga sering digunakan, seperti pada kedokteran klinis, untuk mengartikan kumpulan beragam komponen sel dan ekstrasel yang membentuk suatu organ (misalnya jaringan paru atau jaringan hati).

■ Tingkat organ: Organ adalah suatu unit yang terbentuk dari beberapa tipe jaringan.

Organ terdiri dari dua atau lebih tipe jaringan primer yang tersusun bersama untuk melakukan fungsi (-fungsi) tertentu. Lambung adalah contoh suatu organ yang dibentuk oleh keempat jenis jaringan primer. Jaringan yang membentuk lambung berfungsi secara kolektif untuk menyimpan makanan yang ditelan, mendorongnya ke dalam saluran cerna selanjutnya, dan memulai pencernaan protein. Bagian dalam lambung dilapisi oleh jaringan epitel yang menahan transfer bahan-bahan kimia pencernaan yang keras dan makanan yang belum tercerna dari lumen lambung ke dalam darah. Sel kelenjar epitel di lambung mencakup sel eksokrin, yang mengeluarkan getah pencernaan protein ke dalam lumen, dan sel endokrin, yang mengeluarkan hormon yang membantu mengatur sekresi eksokrin dan kontraksi otot lambung. Dinding lambung mengandung jaringan otot polos, yang kontraksinya menyampur makanan dengan getah pencernaan dan mendorong campuran tersebut keluar lambung dan masuk ke usus. Lambung juga mengandung jaringan saraf, yang bersama dengan hormon, mengontrol kontraksi otot



Gambar 1-2

Pembentukan kelenjar eksokrin dan endokrin. (a) Kelenjar tercipta selama masa perkembangan dari invaginasi berbentuk kantung sel-sel epitel permukaan. (b) Jika sel-sel di bagian terdalam invaginasi menjadi sekretorik dan mengeluarkan produknya melalui saluran penghubung ke permukaan maka terbentuk kelenjar eksokrin. (c) Jika sel-sel penghubung tersebut lenyap dan sel-sel sekretorik terdalam mengeluarkan produknya ke dalam darah maka yang terbentuk adalah kelenjar endokrin.

dan sekresi kelenjar. Jaringan ikat menyatukan semua jaringan tersebut.

■ Tingkat sistem tubuh: Sistem tubuh adalah kumpulan organ-organ terkait.

Kelompok organ-organ tersusun lebih lanjut menjadi **sistem tubuh**. Setiap sistem adalah kumpulan organ yang melakukan fungsi terkait dan saling berinteraksi untuk melaksanakan suatu aktivitas yang esensial bagi kelangsungan hidup tubuh

keseluruhan. Sebagai contoh, sistem pencernaan terdiri dari mulut, kelenjar liur, faring (kerongkongan), esofagus, lambung, pankreas, hati, kandung empedu, usus halus, dan usus besar. Beragam organ ini bekerja sama untuk memecah makanan menjadi molekul-molekul nutrisi kecil yang dapat diserap ke dalam darah untuk disebarkan ke semua sel.

Tubuh manusia memiliki 11 sistem: sirkulasi, pencernaan, pernapasan, kemih, tulang, otot, integumen, imun, saraf, endokrin, dan reproduksi (Gambar 1-3, h. 10). Bab 4 sampai 20 akan membahas secara detail masing-masing sistem tersebut.

■ Tingkat organisme: Sistem-sistem tubuh dikemas bersama-sama menjadi keseluruhan tubuh yang fungsional

Setiap sistem tubuh bergantung pada fungsi normal sistem lain untuk melaksanakan tanggung jawab spesifiknya. Tubuh keseluruhan pada suatu organisme multisel-satu individu yang hidup independen—terdiri dari berbagai sistem tubuh yang secara struktural dan fungsional terkait sebagai satu entitas yang terpisah dari lingkungan eksternal (di luar tubuh). Karena itu, tubuh terdiri dari sel-sel hidup yang tersusun membentuk sistem-sistem yang mempertahankan kehidupan.

Berbagai sistem tubuh tersebut tidak bekerja sendiri-sendiri. Banyak proses tubuh yang kompleks bergantung pada hubungan timbal-balik antara banyak sistem. Sebagai contoh, regulasi tekanan darah bergantung pada respons terpadu sistem sirkulasi, kemih, saraf, dan endokrin, seperti yang akan anda pelajari nanti. Meskipun para ahli fisiologi mungkin memeriksa fungsi tubuh di setiap tingkat dari sel hingga sistem (seperti ditunjukkan oleh judul buku ini) namun tujuan akhir mereka adalah mengintegrasikan mekanisme-mekanisme ini menjadi gambaran lengkap bagaimana organisme secara keseluruhan bekerja sebagai satu kesatuan.

Saat ini para peneliti sedang giat meneliti beberapa pendekatan untuk memperbaiki atau mengganti jaringan atau organ yang tidak lagi dapat secara adekuat melakukan fungsi-fungsi vitalnya karena penyakit, trauma, atau penuaan. (Lihat fitur penyerta dalam boks, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi. Setiap bab memiliki fitur serupa yang mengulas secara lebih dalam informasi menarik tentang beragam topik misalnya dampak lingkungan pada tubuh, penuaan, masalah etis, penemuan baru mengenai penyakit-penyakit umum, perspektif sejarah, dan sebagainya).

Selanjutnya kita berfokus pada bagaimana berbagai sistem tubuh yang berbeda tersebut secara normal bekerja sama untuk mempertahankan kondisi internal yang penting bagi kehidupan.

KONSEP HOMEOSTASIS

Jika setiap sel memiliki kemampuan dasar untuk bertahan hidup, mengapa sel-sel tubuh tidak dapat hidup tanpa melakukan tugas khusus dan tersusun sesuai spesialisasinya.

menjadi sistem-sistem yang melaksanakan fungsi-fungsi yang esensial bagi kelangsungan hidup tubuh keseluruhan? Sel-sel pada organisme multisel harus memberi kontribusi bagi kelangsungan hidup organisme sebagai satu kesatuan serta tidak dapat hidup dan berfungsi tanpa kontribusi dari sel tubuh lain karena sebagian besar sel tidak berkontak langsung dengan lingkungan eksternal tempat tinggal organisme yang bersangkutan. Suatu organisme bersel tunggal misalnya amuba dapat secara langsung memperoleh nutrisi dan O_2 dari lingkungan sekitarnya dan mengeluarkan zat-zat sisa kembali ke lingkungan tersebut. Sebuah sel otot atau sel apapun dalam organisme multisel memiliki kebutuhan nutrisi dan O_2 serta pengeluaran zat sisa serupa untuk mempertahankan hidup tetapi sel otot tidak dapat secara langsung melakukan pertukaran-pertukaran tersebut dengan lingkungan yang mengelilingi tubuh karena sel ini terisolasi dari lingkungan eksternal. Bagaimana sebuah sel otot dapat melakukan pertukaran-pertukaran vital dengan lingkungan eksternal yang tidak berkontak dengannya? Kuncinya adalah adanya **lingkungan internal** cair yang berkontak langsung dengan sel-sel tubuh serta melakukan pertukaran-pertukaran yang esensial bagi kehidupan.

■ Sel tubuh berkontak dengan lingkungan internal yang dipertahankan secara privat

Cairan yang secara kolektif terkandung dalam semua sel tubuh dinamai **cairan intrasel (CIS)** dan cairan di luar sel disebut **cairan ekstrasel (CES)** (*intra* berarti “di dalam”; *ekstra* berarti “di luar”). Cairan ekstrasel adalah lingkungan internal tubuh. Ini adalah lingkungan cair tempat sel hidup. Perhatikan bahwa lingkungan internal terletak di luar sel tetapi di dalam tubuh. Sebaliknya, cairan intrasel terletak di dalam sel dan lingkungan eksternal terletak di luar tubuh. Anda hidup di lingkungan eksternal; sel-sel anda hidup di dalam lingkungan internal tubuh.

Cairan ekstrasel (lingkungan internal) terbentuk oleh dua kompartemen: **plasma**, bagian cair darah; dan **cairan interstisium**, yang mengelilingi dan membasahi sel (*inter* berarti “antara”; *stisium* berarti “yang berdiri”) (Gambar 1-4).

Seberapapun jauhnya sebuah sel dari lingkungan eksternal, sel tersebut dapat melakukan pertukaran-pertukaran untuk mempertahankan hidup dengan lingkungan internal yang mengelilinginya. Sebaliknya, sistem-sistem tubuh tertentu melakukan pemindahan bahan antara lingkungan eksternal dan lingkungan internal sehingga komposisi lingkungan internal dipertahankan sesuai untuk menunjang kehidupan dan fungsi sel. Sebagai contoh, sistem pencernaan mengangkut nutrisi yang dibutuhkan oleh semua sel dari lingkungan eksternal ke dalam plasma. Demikian juga, sistem pernapasan memindahkan O_2 dari lingkungan eksternal ke dalam plasma. Sistem sirkulasi mendistribusikan berbagai nutrisi dan O_2 ini ke seluruh tubuh. Bahan-bahan dicampur secara merata dan dipertukarkan antara plasma dan cairan interstisium melalui kapiler, yaitu pembuluh darah yang paling halus dan paling tipis. Akibatnya, nutrisi dan O_2 yang semula diperoleh dari lingkungan eksternal dapat disalurkan

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Ilmu Sel Punca dan Rekayasa Jaringan: Upaya untuk Membuat Bagian Tubuh yang Rusak Kembali Baru

Gagal hati, *stroke*, paralisis akibat cedera medula spinalis, diabetes melitus, kerusakan otot jantung, artritis, luka bakar luas, pengangkatan payudara yang terkena kanker dengan pembedahan, lengan terputus akibat kecelakaan. Meskipun tubuh kita adalah sesuatu yang luar biasa dan dalam keadaan normal menunjang kehidupan kita dengan baik, namun sesekali suatu bagian tubuh mengalami gangguan, cedera yang tidak lagi dapat diperbaiki, atau malah lenyap. Selain merosotnya kualitas hidup orang yang terkena, milyaran dolar telah dikeluarkan untuk mengobati pasien yang organnya lenyap, rusak permanen, atau gagal, serta menghabiskan sekitar separuh dari seluruh biaya perawatan kesehatan di Amerika Serikat. Idealnya, ketika tubuh mengalami kerusakan yang tidak dapat diperbaiki, tersedia bagian-bagian pengganti baru dan permanen yang dapat memulihkan fungsi dan penampilan ke normal. Untungnya, kemungkinan ini sedang bergerak cepat dari ranah fiksi ilmiah menuju realitas kemajuan ilmiah.

Harapan Medis Sel Punca

Berhasil diisolasi sel punca (*stem cell*) baru-baru ini menawarkan harapan yang sangat besar bagi dunia kedokteran untuk memperbaiki atau mengganti jaringan atau organ yang sakit, rusak, atau aus. Dua kategori sel punca saat ini sedang dieksplorasi untuk potensinya dalam menyembuhkan berbagai penyakit yang berkaitan dengan kegagalan jaringan atau organ: sel punca mudigah (*embryonic stem cell*) dan sel punca spesifik jaringan (*tissue specific stem cell*) yang dipanen dari orang dewasa. **Sel punca mudigah** adalah “sel induk” yang terbentuk dari pembelahan-pembelahan awal sel telur yang dibuahi. Sel-sel yang belum berdiferensiasi ini akhirnya akan menghasilkan semua sel matur di tubuh, sementara pada saat yang sama memperbarui diri mereka sendiri. Sel punca mudigah bersifat totipoten (yang berarti “memiliki potensial total”), karena sel ini memiliki potensi untuk menghasilkan semua tipe sel di tubuh jika diberi rangsangan yang sesuai. Sewaktu membelah diri selama perkembangan, sel-sel punca ini memisah mengikuti berbagai jalur spesialisasi di bawah arahan sinyal-sinyal kimawi yang dikontrol secara genetis.

Yang lebih spesifik, sel punca mudigah yang belum berdiferensiasi menghasilkan banyak **sel punca spesifik jaringan** yang baru berdiferensiasi parsial, yang masing-masing akan menghasilkan jenis-jenis sel khusus terdiferensiasi yang membentuk suatu jaringan. Sebagai contoh, sel punca spesifik jaringan otot akan berdiferensiasi menjadi sel otot. Sebagian sel punca spesifik jaringan tetap ada di jaringan dewasa dan berfungsi sebagai sumber tetap sel-sel baru di jaringan atau organ tersebut. Sebagai contoh, di sumsum tulang terdapat berbagai sel punca yang berdiferensiasi parsial yang menghasilkan berbagai jenis sel darah, yang setelah berdiferensiasi sempurna akan dibebaskan ke dalam darah sesuai kebutuhan. Sel punca spesifik jaringan telah ditemukan di jaringan otot dan otak dewasa. Meskipun sel saraf dan sel otot matur tidak dapat bereproduksi sendiri namun para peneliti baru-baru ini menemukan bahwa, sampai tahap tertentu, otak dan otot dewasa dapat menghasilkan sel-sel baru sepanjang hidup melalui sel-sel punca yang tetap ada ini. Namun, di jaringan saraf dan otot proses ini terlalu lambat untuk mengimbangi kerusakan yang luas, seperti pada *stroke* atau serangan jantung. Beberapa peneliti sedang mencari obat yang dapat merangsang sel punca spesifik jaringan pasien sendiri agar dapat mengganti jaringan yang rusak atau hilang—suatu upaya yang saat ini belum berhasil.

Harapan yang lebih besar diberikan oleh sel-sel punca yang dibesarkan di luar tubuh untuk ditransplantasikan ke dalam tubuh. Pada tahun 1998, untuk pertama kalinya, para peneliti berhasil mengisolasi sel punca mudigah dan mempertahankannya tanpa batas dalam keadaan tidak berdiferensiasi dalam biakan. Dengan **biakan sel**, sel-sel yang diisolasi dari makhluk hidup terus tumbuh dan berkembang biak dalam cawan laboratorium jika diberi nutrisi dan bahan penunjang yang tepat. Banyak ilmuwan percaya bahwa riset yang melibatkan sel punca mudigah yang dibiak akan menghasilkan terobosan terapi bagi beragam penyakit.

Janji medis sel punca mudigah terletak pada potensi sel ini untuk berfungsi sebagai bahan serbaguna yang dapat diarahkan menjadi tipe sel apapun yang dibutuhkan untuk memperbaiki

kerusakan tubuh. Eksperimen-eksperimen awal mengisyaratkan bahwa sel-sel ini memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel tertentu jika terpajan ke sinyal kimawi yang tepat. Riset sel punca lebih lanjut memiliki dampak jauh ke depan yang dapat menghasilkan revolusi dalam praktik kedokteran abad ke-21. Dengan secara bertahap mempelajari pembuatan ramuan sinyal kimawi yang tepat untuk mengarahkan sel yang belum berdiferensiasi menjadi jenis sel yang diinginkan, para ilmuwan akan memiliki potensi untuk mengisi defek di jaringan yang rusak atau mati dengan sel sehat. Para ilmuwan bahkan meramalkan bahwa mereka akan mampu menumbuhkan jaringan yang mereka inginkan dan akhirnya menghasilkan organ utuh sesuai pesanan misalnya hati, jantung, dan ginjal.

Harapan Medis Rekayasa Jaringan

Rekayasa jaringan, ranah menarik lain dalam riset klinis, berfokus pada penumbuhan jaringan baru dan bahkan organ utuh yang kompleks di laboratorium yang dapat dicangkokkan sebagai pengganti permanen bagian-bagian tubuh yang tidak dapat diperbaiki. Era rekayasa genetis telah dipermudah oleh kemajuan-kemajuan dalam biologi sel, pembuatan plastik, dan grafik komputer. Dengan menggunakan disain yang dibuat dengan komputer, plastik mudah larut yang sangat murni dibentuk menjadi cetakan tiga dimensi yang menyerupai struktur jaringan atau organ tertentu. Cetakan plastik ini kemudian diisi “benih” sel yang diinginkan, yang kemudian diarahkan, dengan memberi nutrisi dan bahan kimia stimulatorik yang sesuai, agar berkembang biak dan membentuk jaringan yang diinginkan. Setelah cetakan plastik *biodegradable* tersebut terurai akan tertinggal jaringan baru yang siap ditanamkan ke pasien sebagai jaringan pengganti yang hidup dan permanen.

Bagaimana dengan sumber sel-sel yang dijadikan benih pada cetakan plastik tersebut? Sistem imun diprogram untuk menyerang sel asing, misalnya bakteri invasif. Sistem ini juga melancarkan serangan ke sel asing yang dicangkokkan ke tubuh dari orang lain. Serangan ini akan menyebabkan penolakan organ, jaringan, atau sel cangkokan kecuali jika penerima

(berlanjut)

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Ilmu Sel Punca dan Rekayasa Jaringan: Upaya untuk Membuat Bagian Tubuh yang Rusak Kembali Baru (*lanjutan*)

cangkokan diberi obat *imunosupresif* (obat yang menekan serangan sistem imun terhadap bahan cangkokan). Efek samping obat-obat *imunosupresif* yang merugikan adalah menurunnya kemampuan sistem imun pasien melawan bakteri dan virus penyebab penyakit. Cetakan plastik yang digunakan dalam rekayasa jaringan, jika mungkin, dapat ditanami sel-sel yang sesuai yang diambil dari resipien itu sendiri untuk mencegah penolakan oleh sistem imun serta untuk menghindari keharusan pemberian obat *imunosupresif* seumur hidup. Namun, sering karena kebutuhan bagian pengganti tersebut sangat mendesak maka pasien tidak memiliki sel yang sesuai untuk disemai di cetakan plastik tersebut. Hal inilah yang menyebabkan isolasi sel punca mudigah menjadi hal yang sangat menarik. Melalui rekayasa genetik, sel-sel punca ini dapat diubah menjadi sel benih "universal" yang dapat diterima secara imunologis oleh setiap resipien; yaitu, sel-sel ini dapat diprogram secara genetik agar tidak ditolak oleh semua tubuh. Karena itu, visi para ahli rekayasa jaringan adalah menciptakan bagian-bagian pengganti yang bersifat universal yang dapat diberikan kepada setiap pasien yang membutuhkan, tanpa kekhawatiran akan penolakan atau pemakaian obat *imunosupresif* yang membahayakan.

Di sini disajikan sebagian dari pencapaian awal para ahli rekayasa jaringan dan perkiraan masa depan:

- Kulit rekayasa telah digunakan untuk mengobati korban luka bakar berat.
- Tulang rawan yang ditumbuhkan di laboratorium telah berhasil dicangkokkan ke hewan percobaan. Contohnya adalah katup jantung, telinga, dan hidung artifisial.
- Telah banyak kemajuan yang dicapai dalam pembuatan tulang, gigi, dan kandung kemih artifisial.
- Perancah yang dibuat dengan rekayasa jaringan untuk mendorong regenerasi saraf kini sedang dicobakan pada hewan.
- Telah dicapai kemajuan dalam teknik penumbuhan dua organ rumit, hati dan pankreas.
- Sendi rekayasa akan digunakan sebagai alternatif yang lebih

memuaskan dibandingkan sendi plastik atau logam yang sekarang digunakan.

- Akhirnya, bagian-bagian tubuh yang kompleks, misalnya lengan dan tangan akan diproduksi di laboratorium untuk dipasang jika dibutuhkan.
- Karena itu rekayasa jaringan memberi harapan bahwa bagian tubuh yang rusak dapat diganti dengan alternatif terbaik, "barang asli" yang ditumbuhkan di laboratorium.

Masalah Etis dan Isu Politik

Meskipun memiliki potensi besar namun riset sel punca mudigah terbelit oleh kontroversi etis karena sumber sel-sel ini. Sel-sel punca mudigah diisolasi dari mudigah yang berasal dari klinik aborsi dan dari mudigah yang tidak digunakan di klinik fertilitas *invitro*. Para penentang pemakaian sel punca mudigah berpendapat bahwa tindakan ini secara moral dan etis tidak dapat dibenarkan karena dalam proses pengambilan sel-sel ini terjadi penghancuran mudigah. Para pendukung berpendapat bahwa mudigah-mudigah ini sebenarnya memang akan dihancurkan—suatu keputusan yang sudah dibuat oleh orang tua mudigah tersebut—dan bahwa sel punca memiliki potensi besar untuk menyembuhkan banyak penderitaan manusia. Karena itu ilmu pengetahuan sel punca mudigah telah berkaitan erat dengan politik sel punca.

Karena kebijakan negara saat ini melarang pemakaian dana masyarakat untuk mendukung riset yang melibatkan mudigah manusia maka para ilmuwan yang mengisolasi sel-sel punca ini mengandalkan dana pribadi. Para pembuat keputusan publik, ilmuwan, dan ahli bioetika kini menghadapi masalah penyeimbangan antara sejumlah masalah etis dengan banyaknya kemungkinan aplikasi klinis riset sel punca mudigah. Riset semacam ini akan berjalan jauh lebih cepat seandainya dana pemerintah tersedia untuk mendukungnya. Dalam suatu keputusan kontroversial, Presiden George W. Bush mengeluarkan petunjuk pada bulan Agustus 2001 yang mengijinkan pemakaian dana pemerintah untuk menunjang

penelitian-penelitian yang menggunakan turunan sel punca manusia yang sudah ada tetapi bukan riset yang ditujukan untuk memperoleh turunan sel baru. Keputusan ini didasarkan pada anggapan bahwa penelitian yang menggunakan turunan sel punca yang sudah terbentuk tidak akan menyebabkan penghancuran lebih banyak mudigah untuk kepentingan ilmiah. Kelompok-kelompok yang mendukung riset sel punca tetapi frustrasi dengan pembatasan pemerintah serta dengan semakin kurangnya persediaan turunan sel punca kini mencari cara-cara untuk melaksanakan riset tanpa mengandalkan dana pemerintah dan pembatasan-pembatasan terkaitnya. Sebagian institusi riset berupaya mencari sumbangan-sumbangan pribadi untuk membiayai riset sel punca mudigah. Selain itu, sebagian negara bagian, dengan California sebagai pemimpinnya, telah meloloskan peraturan untuk menyediakan dana dari pajak untuk mendukung riset ini, dengan harapan memperoleh pembagian keuntungan jika para ilmuwan tersebut berhasil menemukan cara-cara baru untuk mengobati berbagai penyakit.

Mencari Sel Punca Bebas Kontroversi

Peneliti-peneliti lain sedang mengeksplorasi kemungkinan menggunakan sel punca spesifik jaringan yang diperoleh dari berbagai jaringan dewasa sebagai alternatif terhadap pemakaian sel punca mudigah totipoten yang kontroversial. Selama ini sebagian besar peneliti percaya bahwa sel-sel punca dewasa hanya dapat menghasilkan sel-sel khusus jaringan tertentu. Meskipun sel punca dewasa yang telah mengalami diferensiasi parsial ini tidak memiliki potensi perkembangan yang lengkap seperti yang dimiliki oleh sel punca mudigah namun ternyata sel-sel dewasa tersebut dapat diarahkan untuk menghasilkan lebih banyak jenis sel daripada yang semula diperkirakan. Beberapa contohnya, asalkan mendapat dukungan dari lingkungan yang sesuai, sel punca dari otak dapat menghasilkan sel darah, sel punca sumsum tulang menghasilkan sel hati dan sel saraf, dan sel punca jaringan lemak menghasilkan sel tulang, tulang rawan, dan otot.

Karena itu, para peneliti mungkin dapat memanfaatkan sel-sel punca multipoten ("potensi banyak") dari tubuh manusia dewasa yang potensi perkembangannya terbatas tetapi masih cukup banyak. Meskipun sel punca mudigah menawarkan potensi yang lebih besar untuk pengembangan terapi bagi beragam penyakit namun sel punca dewasa lebih mudah diperoleh daripada sel punca mudigah dan pemakaiannya tidak menimbulkan

kontroversi. Kita bahkan dapat memperoleh sel punca dari tubuh pasien sendiri dan memanipulasinya untuk mengobati pasien tersebut sehingga masalah penolakan cangkokan dapat dihindari. Sebagai contoh, para peneliti bermimpi untuk mengambil sel punca lemak dari seorang pasien dan mengubahnya sedemikian sehingga dapat digunakan sebagai pengganti sendi lutut.

Dari manapun sumber sel punca berasal, riset sel punca memberi harapan untuk revolusi kedokteran. Menurut National Center for Health Statistics dari Center for Disease Control, diperkirakan 3000 orang Amerika meninggal setiap hari akibat penyakit yang di masa depan dapat disembuhkan dengan pemakaian turunan sel punca.

ke cairan interstisium yang mengelilingi sel. Sel-sel tubuh, pada gilirannya, menyerap bahan-bahan yang dibutuhkan ini dari cairan interstisium. Demikian juga, zat-zat sisa yang diproduksi oleh sel-sel dikeluarkan ke dalam cairan interstisium, diserap oleh plasma, dan diangkut ke organ-organ yang mengkhususkan diri untuk mengeluarkan zat-zat sisa ini dari lingkungan internal ke lingkungan eksternal. Paru mengeluarkan CO_2 dari plasma, dan ginjal mengeluarkan zat-zat sisa lainnya melalui urin.

Karena itu, sebuah sel tubuh menyerap nutrisi esensial dari lingkungan sekitarnya yang cair dan membuang zat sisa ke lingkungan yang sama, persis seperti yang dilakukan oleh amuba. Perbedaan utama adalah bahwa setiap sel tubuh harus membantu mempertahankan komposisi lingkungan internal sehingga cairan ini tetap sesuai untuk menunjang eksistensi seluruh sel tubuh. Sebaliknya, seekor amuba tidak melakukan apa-apa untuk mengatur lingkungannya.

■ Sistem tubuh mempertahankan homeostasis, suatu keadaan lingkungan internal yang stabil dinamik

Sel-sel tubuh dapat hidup dan berfungsi hanya jika cairan ekstrasel memungkinkan kelangsungan hidup mereka; karena itu, komposisi kimiawi dan keadaan fisik lingkungan internal ini harus dipertahankan dalam batas-batas yang ketat. Karena sel-sel menyerap nutrisi dan O_2 dari lingkungan internal maka bahan-bahan esensial ini harus terus-menerus dipasok. Demikian juga, zat-zat sisa harus terus-menerus dikeluarkan dari lingkungan internal agar tidak mencapai kadar toksik. Aspek-aspek lain lingkungan internal yang penting untuk mempertahankan kehidupan, misalnya suhu, juga harus dijaga relatif konstan. Pemeliharaan lingkungan internal yang relatif stabil disebut **homeostasis** (*homeo* artinya "yang sama"; *stasis* artinya "berdiri atau diam").

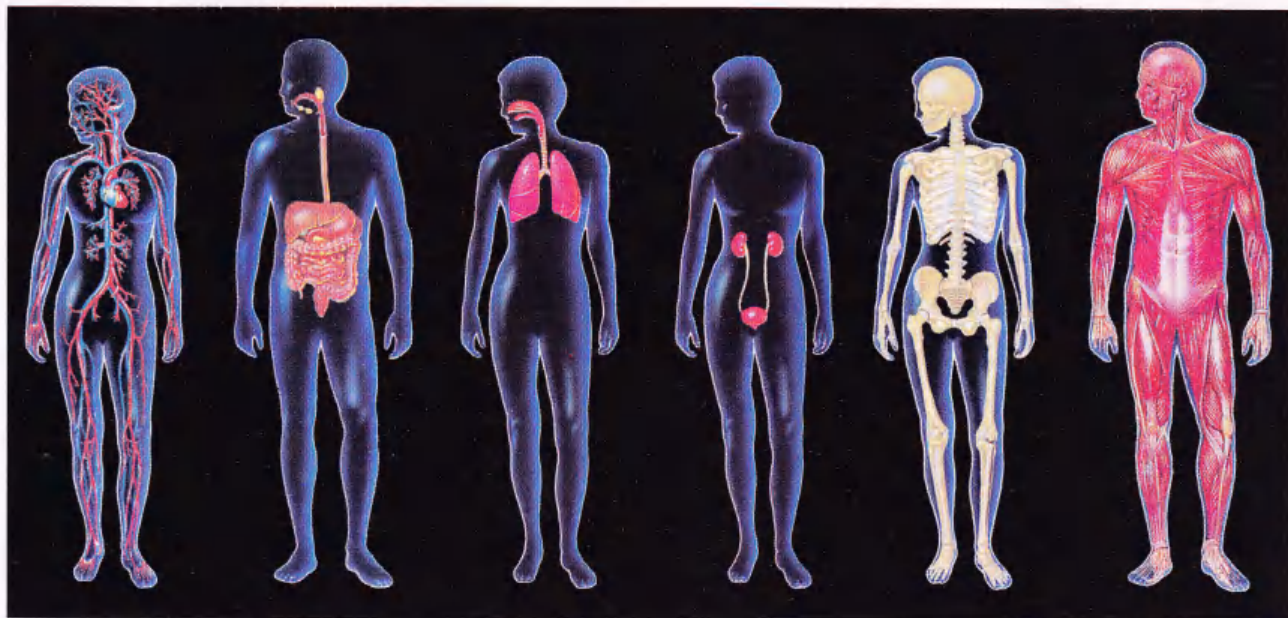
Fungsi-fungsi yang dilakukan oleh masing-masing sistem tubuh memberi kontribusi bagi homeostasis sehingga lingkungan di dalam tubuh dapat dipertahankan untuk kelangsungan hidup dan fungsi semua sel. Sel-sel, sebaliknya,

membentuk sistem tubuh. Ini adalah tema sentral fisiologi dan buku ini: *Homeostasis adalah esensial bagi kelangsungan hidup setiap sel, dan setiap sel, melalui aktivitas khususnya masing-masing, ikut berperan sebagai bagian dari suatu sistem tubuh mempertahankan lingkungan internal yang dipakai bersama oleh semua sel* (Gambar 1-5).

Kenyataan bahwa lingkungan internal harus dijaga relatif stabil tidak berarti bahwa komposisi, suhu, dan karakteristik lainnya sama sekali tidak berubah. Baik faktor eksternal maupun internal secara terus-menerus "mengancam" untuk mengganggu homeostasis. Jika suatu faktor mulai menggerakkan lingkungan internal menjauhi kondisi optimal maka sistem-sistem tubuh akan memulai reaksi tandingan yang sesuai untuk memperkecil perubahan tersebut. Sebagai contoh, pajanan ke suhu lingkungan yang dingin (suatu faktor eksternal) cenderung menurunkan suhu internal tubuh. Sebagai tanggapannya, pusat kontrol suhu di otak memulai tindakan-tindakan kompensasi, misalnya menggigil, untuk meningkatkan suhu tubuh ke normal. Sebaliknya, produksi panas tambahan oleh otot-otot yang aktif selama olah raga (faktor internal) cenderung meningkatkan suhu internal tubuh. Sebagai respons, pusat kontrol suhu memicu proses berkeringat dan tindakan kompensasi lain untuk menurunkan suhu tubuh ke normal.

Karena itu, homeostasis bukan suatu keadaan kaku tetap tetapi stabil dinamik di mana perubahan-perubahan yang terjadi diminimalkan oleh respons-respons fisiologis kompensatorik. Kata dinamik mengacu kepada kenyataan bahwa setiap faktor yang diatur secara homeostasis ditandai oleh perubahan yang terus-menerus, sedangkan stabil (mantap, *steady state*) mengisyaratkan bahwa perubahan-perubahan ini tidak menyimpang jauh dari tingkat konstan, atau tetap. Situasi ini sebanding dengan penyesuaian-penyesuaian kecil yang anda lakukan pada kemudi selagi berkendara di jalan raya yang lurus. Fluktuasi-fluktuasi kecil di sekitar tingkat optimal untuk setiap faktor dalam lingkungan internal secara normal dijaga, oleh mekanisme-mekanisme yang diatur ketat, dalam batas-batas sempit yang memungkinkan kehidupan.

Sebagian mekanisme kompensasi adalah respons segera sesaat terhadap situasi yang menggeser suatu faktor dalam



Sistem sirkulasi
Jantung,
pembuluh darah,
darah

Sistem pencernaan
Mulut, faring, esofagus,
lambung, usus halus,
usus besar, kelenjar liur,
pankreas eksokrin, hati,
kandung empedu

Sistem pernapasan
Hidung, faring, laring,
trakea, bronkus, paru

Sistem kemih
Ginjal, ureter,
kandung kemih,
uretra

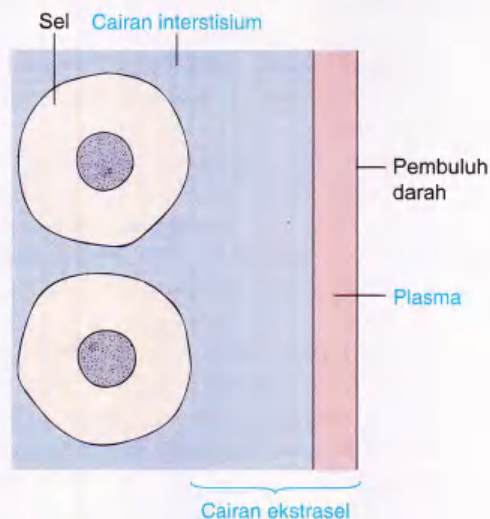
Sistem tulang
Tulang, tulang rawan,
sendi

Sistem otot
Otot rangka

Gambar 1-3

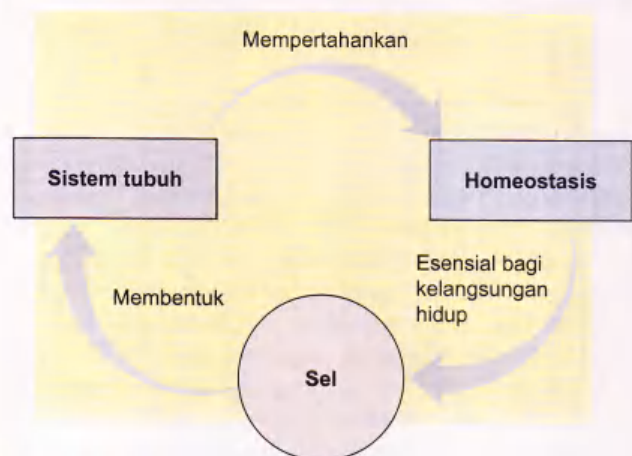
Komponen sistem tubuh

(Sumber: Diadaptasi dari Cecie Starr dan Ralph Taggart, *Biology: The Unity and Diversity of Life*, ed ke-8, Gbr. 33.11, h. 552-553. Hak cipta © 1998 Wadsworth Publishing Company)



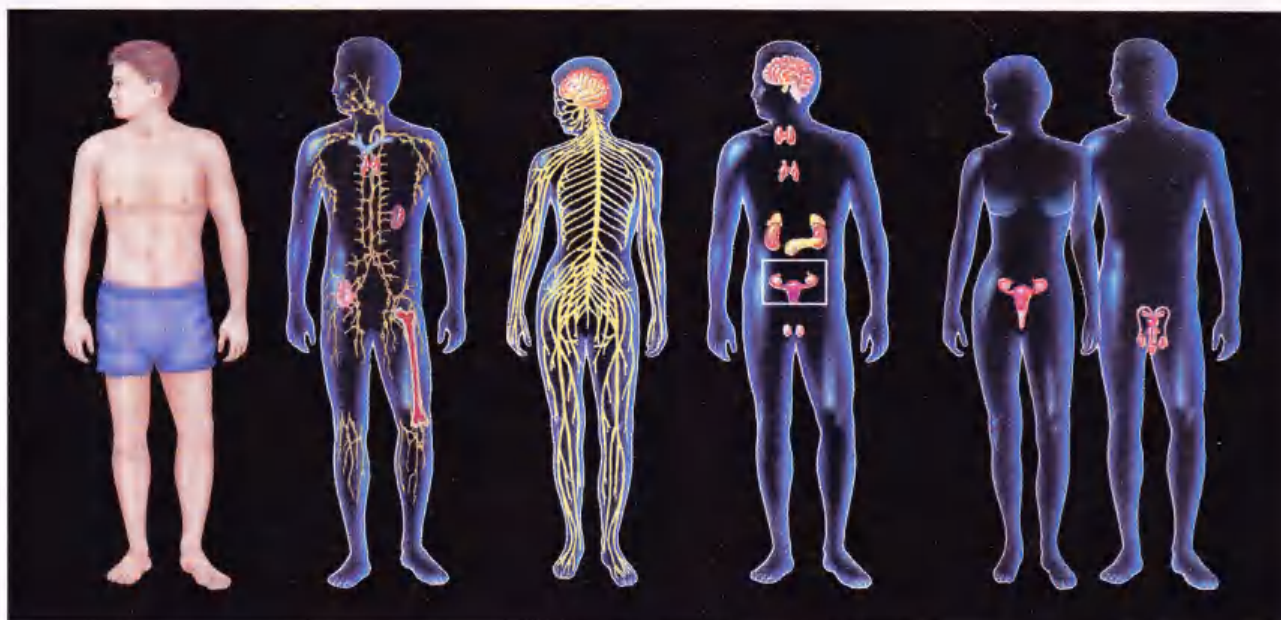
Gambar 1-4

Komponen-komponen cairan ekstrasel (lingkungan internal)



Gambar 1-5

Hubungan saling-bergantung antara sel, sistem tubuh, dan homeostasis. Hubungan yang saling bergantung yang diperlihatkan dalam gambar di atas berfungsi sebagai dasar bagi ilmu fisiologi modern: *Homeostasis esensial bagi kelangsungan hidup sel, sistem tubuh mempertahankan homeostasis, dan sel-sel membentuk sistem tubuh.*



Sistem integumen
Kulit, rambut, kuku

Sistem imun
Kelenjar limfe, timus, sumsum tulang, tonsil, adenoid, limpa, apendiks, dan, tidak diperlihatkan, sel darah putih, jaringan limfoid terkait-usus, dan jaringan limfoid terkait-kulit

Sistem saraf
Otak, medula spinalis, saraf perifer, dan, tidak diperlihatkan, organ indra khusus

Sistem endokrin
Semua jaringan penghasil hormon, termasuk hipotalamus, hipofisis, tiroid, adrenal, pankreas endokrin, gonad, ginjal, pineal, timus, dan, tidak diperlihatkan, paratiroid, usus, jantung, kulit, dan jaringan lemak

Sistem reproduksi
Pria: testis, penis, kelenjar prostat, vesikula seminalis, kelenjar bulbouretra, dan saluran-saluran terkaitnya
Wanita: ovarium, tuba uterina, uterus, vagina, payudara

lingkungan internal menjauhi tingkat yang diinginkan, sementara sebagian lainnya adalah adaptasi jangka panjang yang berlangsung sebagai respons terhadap paparan berulang atau berkepanjangan ke situasi-situasi yang mengganggu homeostasis. Adaptasi jangka panjang menyebabkan tubuh lebih efisien dalam menanggapi tantangan yang berulang atau terus-menerus. Reaksi tubuh terhadap olah raga mencakup respons kompensasi jangka pendek dan adaptasi jangka panjang berbagai sistem tubuh (Lihat fitur pendamping dalam boks Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga. Sebagian besar bab memiliki fitur dalam boks yang berfokus pada fisiologi olahraga. Juga akan disajikan masalah-masalah yang berkaitan dengan fisiologi olahraga di seluruh buku ini. Lampiran E akan membantu anda mengetahui lokasi semua rujukan bagi topik penting ini).

FAKTOR YANG DIATUR SECARA HOMEOSTASIS

Banyak faktor dalam lingkungan internal yang harus dipertahankan secara homeostasis. Faktor-faktor tersebut mencakup:

1. *Konsentrasi molekul-molekul nutrien.* Sel-sel memerlukan pasokan molekul nutrien secara terus-menerus untuk menghasilkan energi. Energi, sebaliknya, diperlukan untuk menunjang berbagai aktivitas sel baik yang bersifat khusus maupun yang untuk mempertahankan kehidupan.
2. *Konsentrasi O_2 dan CO_2 .* Sel-sel memerlukan O_2 untuk melakukan reaksi kimia pembentuk energi. CO_2 yang dibentuk selama reaksi-reaksi ini harus dikeluarkan sehingga tidak terbentuk asam yang meningkatkan keasaman lingkungan internal.
3. *Konsentrasi zat sisa.* Sebagian reaksi kimia menghasilkan produk-produk akhir yang menimbulkan efek toksik pada sel tubuh jika dibiarkan berakumulasi.
4. *pH.* Perubahan pada pH (jumlah relatif asam) berpengaruh buruk pada fungsi sel saraf dan merusak aktivitas enzim semua sel.
5. *Konsentrasi garam, air, dan elektrolit lain.* Karena konsentrasi relatif garam (NaCl) dan air di cairan ekstrasel mempengaruhi seberapa banyak air yang masuk atau keluar sel, maka konsentrasi keduanya diatur secara cermat untuk mempertahankan volume sel. Sel tidak berfungsi

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Apa itu Fisiologi Olahraga?

Fisiologi olahraga adalah ilmu tentang perubahan-perubahan fungsional yang terjadi sebagai respons terhadap satu sesi olahraga dan adaptasi yang terjadi akibat sesi-sesi olahraga yang berulang teratur. Olahraga pada awalnya mengganggu homeostasis. Perubahan-perubahan yang terjadi sebagai respons terhadap olahraga adalah upaya tubuh untuk memenuhi keharusan mempertahankan homeostasis ketika tuntutan terhadap tubuh meningkat. Olahraga sering memerlukan koordinasi berkepanjangan di antara berbagai sistem tubuh, termasuk sistem otot, tulang, saraf, sirkulasi, pernapasan, kemih, integumen (kulit), dan endokrin (pembentuk hormon).

Kecepatan denyut jantung adalah salah satu faktor yang paling mudah

dipantau yang memperlihatkan respons segera terhadap olahraga dan adaptasi jangka panjang terhadap program olahraga teratur. Ketika seseorang mulai berolahraga, sel-sel otot yang aktif menggunakan lebih banyak O_2 untuk menunjang peningkatan kebutuhan energi mereka. Kecepatan denyut jantung meningkat untuk menyalurkan lebih banyak darah beroksigen ke otot-otot yang aktif tersebut. Jantung beradaptasi terhadap olahraga teratur yang intensitas dan durasinya memadai dengan meningkatkan kekuatan dan efisiensinya sehingga jantung tersebut mampu memompa lebih banyak darah per denyutnya. Karena peningkatan kemampuan memompa tersebut maka jantung tidak perlu berdenyut terlalu cepat untuk memompa sejumlah darah

seperti yang dilakukannya sebelum program olahraga teratur.

Para ahli fisiologi olahraga mempelajari mekanisme-mekanisme yang berperan menyebabkan perubahan-perubahan yang terjadi akibat olahraga. Banyak dari pengetahuan yang diperoleh dari penelitian tentang olahraga digunakan untuk mengembangkan program olahraga yang benar untuk meningkatkan kapasitas fungsional orang mulai dari atlet hingga orang yang tubuhnya lemah. Pentingnya olahraga yang sesuai dan memadai dalam mencegah penyakit dan rehabilitasi kini telah semakin terbukti.

normal jika membengkak atau menciut. Elektrolit-elektrolit lain berperan dalam berbagai fungsi vital lain. Sebagai contoh, denyut jantung yang teratur bergantung pada konsentrasi kalium (K^+) yang relatif konstan di cairan ekstrasel.

6. *Volume dan tekanan.* Komponen lingkungan internal yang beredar, yaitu plasma, harus dipertahankan pada volume dan tekanan darah yang adekuat untuk menjamin distribusi penghubung antara lingkungan eksternal dan sel yang penting ini ke seluruh tubuh.
7. *Suhu.* Sel-sel tubuh berfungsi optimal dalam kisaran suhu yang sempit. Jika sel terlalu dingin maka fungsi-fungsi sel akan terlalu melambat; dan yang lebih buruk lagi, jika sel terlalu panas maka protein-protein struktural dan enzimatis akan terganggu atau rusak.

KONTRIBUSI SISTEM TUBUH TERHADAP HOMEOSTASIS

Kesebelas sistem tubuh ikut berperan dalam homeostasis dengan cara-cara penting berikut (Gambar 1-6):

1. *Sistem sirkulasi* adalah sistem pengangkut yang membawa berbagai bahan misalnya nutrisi, O_2 , CO_2 , zat sisa, elektrolit, dan hormon dari satu bagian tubuh ke bagian lain.
2. *Sistem pencernaan* menguraikan makanan menjadi molekul-molekul nutrisi kecil yang dapat diserap ke dalam plasma untuk didistribusikan ke semua sel tubuh. Sistem ini juga memindahkan air dan elektrolit dari lingkungan eksternal ke lingkungan internal. Sistem pencernaan mengeluarkan residu makanan ke lingkungan eksternal dalam bentuk tinja.
3. *Sistem pernapasan*, terdiri dari paru dan saluran napas, menyerap O_2 dari dan mengeluarkan CO_2 ke lingkungan

eksternal. Dengan menyesuaikan kecepatan pengeluaran CO_2 penghasil asam, sistem pernapasan juga penting untuk mempertahankan pH lingkungan internal yang sesuai.

4. *Sistem kemih* mengeluarkan kelebihan air, garam, asam, dan elektrolit lain dari plasma serta mengeluarkannya ke urin, bersama dengan zat-zat sisa selain CO_2 . Sistem ini mencakup ginjal dan "perpipaan" yang terkait.
5. *Sistem tulang* (tulang, sendi) merupakan penunjang dan protektor bagi jaringan lunak dan organ. Sistem ini juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan kalsium (Ca^{2+}), suatu elektrolit yang konsentrasinya dalam plasma harus dipertahankan dalam batas-batas yang sempit. Bersama dengan sistem otot, sistem tulang juga memungkinkan tubuh dan bagian-bagiannya bergerak. Selain itu, sumsum tulang-bagian interior lunak beberapa jenis tulang-adalah sumber utama semua sel darah.
6. *Sistem otot* (otot rangka) menggerakkan tulang tempat melekatnya otot rangka. Dari sudut pandang homeostatik murni, sistem ini memungkinkan individu bergerak mendekati makanan atau menjauh dari bahaya. Selain itu, panas yang dihasilkan oleh kontraksi otot penting dalam mengatur suhu. Selain itu, karena otot rangka berada di bawah kontrol sadar maka orang yang bersangkutan dapat menggunakannya untuk melakukan beragam gerakan lain yang ia inginkan. Gerakan-gerakan ini, yang berkisar dari keterampilan motorik halus yang diperlukan untuk menjahit hingga gerakan kuat yang digunakan dalam angkat beban, tidak harus ditujukan untuk mempertahankan homeostasis.
7. *Sistem integumen* (kulit dan struktur terkait) berfungsi sebagai sawar protektif luar yang mencegah cairan internal keluar dari tubuh dan mikroorganisme asing masuk. Sistem ini juga penting dalam mengatur suhu tubuh. Jumlah panas yang lenyap dari permukaan tubuh

ke lingkungan eksternal dapat disesuaikan dengan mengontrol produksi keringat dan dengan mengatur aliran darah hangat ke kulit.

8. *Sistem imun* (sel darah putih, organ limfoid) mempertahankan tubuh dari invasi asing dan dari sel-sel tubuh yang berubah menjadi kanker. Sistem ini juga melicinkan jalan untuk memperbaiki atau mengganti sel yang cedera atau aus.
9. *Sistem saraf* (otak, medula spinalis, saraf) adalah salah satu dari dua sistem regulatorik utama tubuh. Secara umum, sistem ini mengontrol dan mengoordinasikan aktivitas tubuh yang memerlukan respons cepat. Sistem saraf sangat penting dalam mendeteksi dan memulai respons terhadap perubahan dalam lingkungan eksternal. Selain itu, sistem ini bertanggung jawab untuk fungsi-fungsi yang lebih tinggi (fungsi luhur) yang tidak seluruhnya ditujukan untuk mempertahankan homeostasis, misalnya kesadaran, daya ingat, dan kreativitas.
10. *Sistem endokrin* adalah sistem regulatorik utama lainnya. Berbeda dari sistem saraf, secara umum kelenjar-kelenjar penghasil hormon pada sistem endokrin mengatur aktivitas yang lebih memerlukan durasi daripada kecepatan, misalnya pertumbuhan. Sistem ini sangat penting dalam mengontrol konsentrasi nutrisi, dan mengontrol volume serta komposisi elektrolit lingkungan internal dengan mengatur fungsi ginjal.
11. *Sistem reproduksi* tidak esensial bagi homeostasis dan karenanya tidak esensial bagi kelangsungan hidup individu. Namun, sistem ini esensial bagi kelangsungan keberadaan spesies.

Selagi kita membahas masing-masing dari sistem di atas secara lebih detil, ingatlah selalu bahwa tubuh adalah suatu kesatuan terkoordinasi meskipun setiap sistem memberi kontribusi khususnya masing-masing. Kita mudah melupakan bahwa semua bagian tubuh sebenarnya menyatu padu membentuk satu tubuh utuh yang berfungsi. Karena itu, setiap bab dimulai dengan sebuah gambar dan pembahasan yang berfokus pada bagaimana sistem tubuh yang akan dibicarakan menyatu dengan tubuh keseluruhan. Selain itu, setiap bab diakhiri dengan pembahasan singkat mengenai kontribusi homeostatik sistem tubuh yang dimaksud. Sebagai alat bantu agar anda dapat menelusuri bagaimana semua sistem menyatu, Gambar 1-6 diduplikasi di sampul bagian dalam sebagai referensi yang mudah diakses.

Anda juga perlu menyadari bahwa tubuh keseluruhan berfungsi lebih besar daripada jumlah masing-masing bagiannya. Melalui spesialisasi, kerja-sama, dan saling ketergantungan, sel-sel bergabung untuk membentuk organisme hidup yang tunggal, unik, dan terintegrasi dengan kemampuan yang lebih beragam dan lebih kompleks daripada yang dimiliki oleh masing-masing sel pembentuknya. Bagi manusia, kemampuan-kemampuan ini jauh melebihi proses-proses yang dibutuhkan untuk mempertahankan kehidupan. Sebuah sel, atau bahkan kombinasi acak sel-sel, jelaslah tidak dapat menciptakan mahakarya seni atau mendisain pesawat luar angkasa, tetapi sel-sel tubuh yang bersatu-padu memungkinkan seseorang memperoleh kemampuan tersebut.

Anda kini telah mempelajari apa itu homeostasis dan bagaimana fungsi berbagai sistem tubuh mempertahankannya. Berikutnya marilah kita membahas mekanisme-mekanisme regulatorik yang digunakan tubuh untuk bereaksi terhadap perubahan dan mengontrol lingkungan internal.

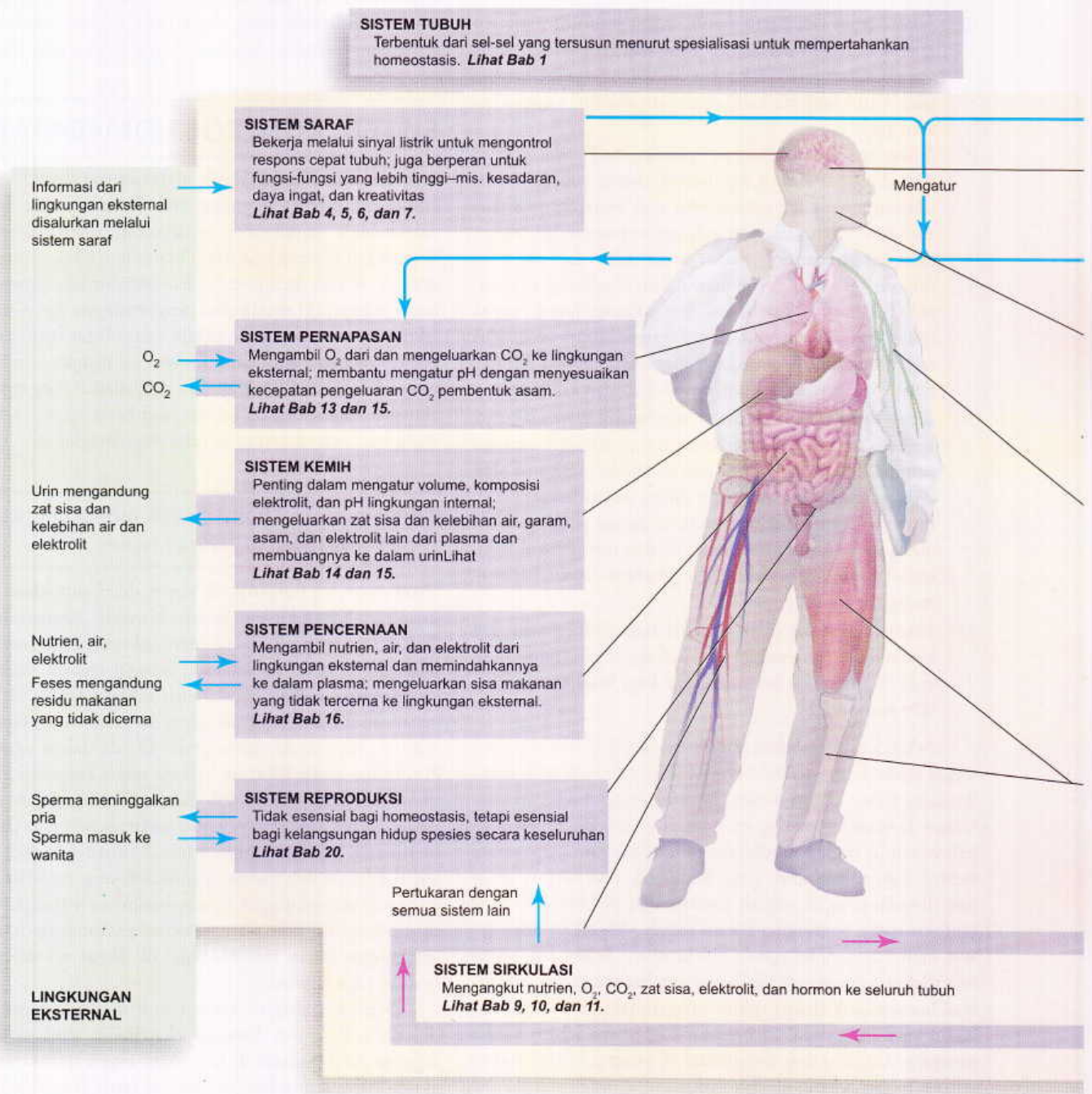
SISTEM KONTROL HOMEOSTATIK

Sistem kontrol homeostatik adalah suatu jalinan komponen-komponen tubuh yang saling berhubungan secara fungsional dan bekerja untuk mempertahankan suatu faktor dalam lingkungan internal agar relatif konstan di sekitar suatu tingkat optimal. Untuk mempertahankan homeostasis, sistem kontrol harus mampu (1) mendeteksi penyimpangan dari nilai normal faktor internal yang perlu dijaga dalam batas-batas yang sempit; (2) mengintegrasikan informasi ini dengan informasi lain yang relevan; dan (3) melakukan penyesuaian yang tepat dalam aktivitas bagian-bagian tubuh yang bertanggung jawab memulihkan faktor tersebut ke nilai yang diinginkan.

■ Sistem kontrol homeostatik mungkin bekerja secara lokal atau di seluruh tubuh

Sistem kontrol homeostatik dapat dikelompokkan menjadi dua kelas—kontrol intrinsik dan ekstrinsik. **Kontrol intrinsik (lokal)** terdapat di dalam dan inheren bagi suatu organ (*intrinsik* berarti “di dalam”). Sebagai contoh, karena otot rangka yang sedang berolahraga menggunakan O_2 dengan cepat untuk menghasilkan energi untuk menunjang aktivitas kontraktilnya maka konsentrasi O_2 di dalam otot turun. Perubahan kimia lokal ini bekerja secara langsung pada otot polos di dinding pembuluh darah yang mendarahi otot tersebut, menyebabkan otot polos melemas sehingga pembuluh berdilatasi, atau membuka lebar. Akibatnya terjadi peningkatan aliran darah melalui pembuluh yang melebar tersebut ke otot di atas sehingga O_2 yang disalurkan meningkat. Mekanisme lokal ini ikut mempertahankan kadar optimal O_2 di lingkungan cairan internal tepat di sekitar sel-sel otot yang berolahraga tersebut.

Namun, sebagian besar faktor di lingkungan internal dipertahankan oleh **kontrol ekstrinsik**, yaitu mekanisme regulasi yang dimulai di luar suatu organ untuk mengubah aktivitas organ tersebut (*ekstrinsik* berarti “di luar dari”). Kontrol ekstrinsik organ dan sistem tubuh dilakukan oleh sistem saraf dan endokrin, dua sistem regulatorik utama tubuh. Kontrol ekstrinsik memungkinkan terjadinya regulasi terpadu beberapa organ untuk mencapai satu tujuan; sebaliknya, kontrol intrinsik bersifat “swalayan” bagi organ tempat kontrol tersebut terjadi. Mekanisme regulasi yang menyeluruh dan terkoordinasi sangat penting untuk mempertahankan keadaan stabil dinamik di lingkungan internal secara keseluruhan. Sebagai contoh, untuk memulihkan tekanan darah ke tingkat yang sesuai jika tekanan tersebut turun terlalu rendah, sistem saraf secara simultan bekerja pada jantung dan pembuluh darah di seluruh tubuh untuk meningkatkan tekanan darah ke normal.



Gambar 1-6

Peran sistem-sistem tubuh dalam mempertahankan homeostasis

SISTEM ENDOKRIN

Bekerja melalui hormon yang disekresikan ke dalam darah untuk mengatur proses-proses yang lebih mengutamakan durasi daripada kecepatan—mis. aktivitas metabolik dan keseimbangan air dan elektrolit
Lihat Bab 18 dan 19.

SISTEM INTEGUMEN

Berfungsi sebagai sawar protektif antara lingkungan eksternal dan bagian tubuh lainnya; kelenjar keringat dan penyesuaian aliran darah ke kulit penting dalam mengatur suhu tubuh
Lihat Bab 12 dan 17.

SISTEM IMUN

Mempertahankan tubuh dari invasi asing dan sel kanker; melicinkan jalan untuk proses perbaikan jaringan
Lihat Bab 12.

SISTEM OTOT DAN TULANG

Mendukung dan melindungi bagian-bagian tubuh dan memungkinkan tubuh bergerak; kontraksi otot yang menghasilkan panas penting dalam mengatur suhu; kalsium disimpan di tulang
Lihat Bab 8, 17, dan 19.

Pertukaran dengan semua sistem lain

Menjaga cairan internal tetap di dalam

Menahan benda asing tetap di luar

Melindungi tubuh dari invasi asing

Memungkinkan tubuh berinteraksi dengan lingkungan luar

Sistem-sistem tubuh mempertahankan homeostasis

HOMEOSTASIS

Suatu keadaan stabil-dinamik konstituen-konstituen di lingkungan cairan internal yang mengelilingi dan bertukar bahan dengan sel
Lihat Bab 1.

Faktor-faktor yang dipertahankan secara homeostatis:

- Konsentrasi molekul nutrisi
Lihat Bab 16, 17, 18, dan 19.
- Konsentrasi O_2 dan CO_2
Lihat Bab 13.
- Konsentrasi zat sisa
Lihat Bab 14.
- pH
Lihat Bab 15.
- Konsentrasi air, garam, dan elektrolit lain
Lihat Bab 14, 15, 18, dan 19.
- Suhu
Lihat Bab 17.
- Volume dan tekanan
Lihat Bab 10, 14, dan 15.

Homeostasis adalah esensial bagi kelangsungan hidup sel

SEL

Memerlukan homeostasis untuk kelangsungan hidup mereka sendiri dan untuk melakukan fungsi-fungsi khusus yang esensial bagi kelangsungan hidup tubuh keseluruhan.

Lihat Bab 1, 2, dan 3. Memerlukan pasokan nutrisi dan O_2 yang terus-menerus serta eliminasi terus-menerus CO_2 pembentuk asam untuk menghasilkan energi yang dibutuhkan untuk mempertahankan aktivitas sel yang memungkinkan kehidupan sebagai berikut:
 $Makanan + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O + \text{energi}$
Lihat Bab 17.

Sel-sel membentuk sistem tubuh

Untuk menstabilkan faktor fisiologis yang sedang diatur, sistem kontrol homeostatik harus mampu mendeteksi dan menahan perubahan. Kata **umpan balik** (*feedback*) merujuk kepada respons yang terjadi setelah terdeteksinya suatu perubahan; kata **umpan maju** (*feedforward*) digunakan untuk respons yang dibuat sebagai antisipasi suatu perubahan. Marilah kita bahas kedua mekanisme ini secara lebih detail.

■ Umpan balik negatif melawan perubahan awal dan digunakan secara luas untuk mempertahankan homeostasis

Mekanisme kontrol homeostatik terutama bekerja berdasarkan prinsip **umpan balik negatif**. Pada umpan balik negatif, perubahan suatu faktor yang dikontrol secara homeostatik akan memicu respons yang berupaya untuk memulihkan faktor tersebut ke normal dengan menggerakkan faktor ke arah berlawanan dari perubahan awalnya. Demikianlah, penyesuaian korektif berlawanan dengan penyimpangan awal dari tingkat normal yang diinginkan.

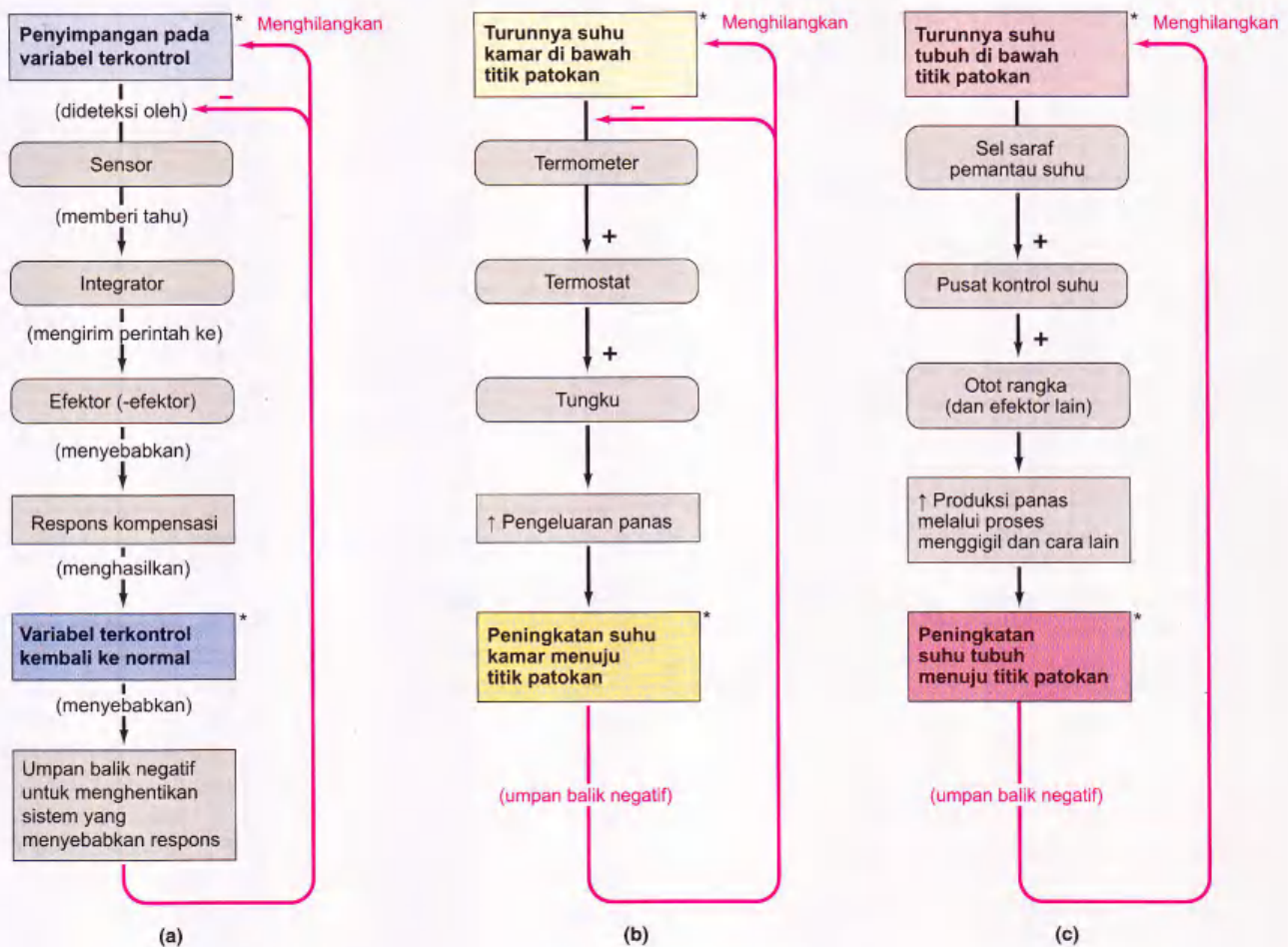
Contoh umum umpan balik negatif adalah kontrol suhu ruangan. Suhu ruangan adalah **variabel terkontrol**, suatu faktor yang dapat berubah-ubah tetapi dipertahankan dalam kisaran sempit oleh suatu sistem kontrol. Pada contoh kita, sistem kontrol mencakup alat termostatik, tungku, dan semua hubungan listriknya. Suhu kamar ditentukan oleh aktivitas tungku, suatu sumber panas yang dapat dinyalakan atau dimatikan. Untuk menyalakan atau mematikan dengan benar, sistem kontrol sebagai suatu kesatuan harus “mengetahui” berapa suhu kamar yang *sebenarnya*, “membandingkannya” dengan suhu kamar yang *diinginkan*, dan “menyesuaikan” pengeluaran panas dari tungku agar suhu sebenarnya dapat mencapai tingkat yang diinginkan. Termometer di dalam termostat memberi informasi tentang suhu kamar sebenarnya. Termometer adalah **sensor**, yang memantau tingkat variabel yang dikontrol. Sensor biasanya mengubah informasi asli mengenai suatu perubahan menjadi suatu bentuk “bahasa” yang dapat “dipahami” oleh sistem kontrol. Sebagai contoh, termometer mengubah tingkat suhu udara menjadi impuls listrik. Pesan ini berfungsi sebagai masukan bagi sistem kontrol. Penetapan termostat menentukan tingkat suhu yang diinginkan, atau **titik patokan**. Termostat berlaku sebagai **integrator**, atau **pusat kontrol/kendali**; bagian ini membandingkan masukan sensor dengan titik patokan dan menyesuaikan pengeluaran panas dari tungku agar terjadi efek atau respons yang melawan penyimpangan dari titik patokan. Tungku berfungsi sebagai **efektor**, komponen sistem kontrol yang diperintahkan untuk melaksanakan efek yang diinginkan. Komponen-komponen umum pada sistem kontrol umpan balik negatif ini diringkaskan di Gambar 1-7a. Perhatikan baik-baik gambar tersebut dan petunjuk di catatan kaki, karena simbol dan definisi yang dikenalkan di sini digunakan di diagram-diagram alir di seluruh buku teks ini.

Marilah kita lihat suatu lengkung umpan balik negatif ripikal. Sebagai contoh, jika pada cuaca dingin suhu kamar turun di bawah titik patokan, maka termostat, melalui sirkuit

penghubung, mengaktifkan tungku, yang menghasilkan panas untuk meningkatkan suhu kamar (Gambar 1-7b). Jika suhu kamar telah mencapai titik patokan maka termometer tidak lagi mendeteksi penyimpangan dari titik tersebut. Akibatnya, mekanisme pengaktif di termostat dan tungku akan padam. Karena itu, panas dari tungku melawan atau “negatif” terhadap penurunan awal suhu. Jika jalur pembentuk panas tidak dihentikan setelah suhu sasaran tercapai maka produksi panas akan berlanjut dan kamar akan menjadi semakin panas. Titik patokan tidak terlewati karena panas memberi “umpan balik” untuk mematikan termostat yang memicu pengaktifannya. Karena itu, sistem kontrol umpan balik negatif mendeteksi perubahan dalam suatu variabel terkontrol yang menjauhi nilai ideal, memulai mekanisme-mekanisme untuk mengoreksi situasi, dan kemudian memadamkan dirinya. Dengan cara ini, variabel terkontrol tidak menyimpang terlalu jauh di bawah atau di atas titik patokan.

Bagaimana jika penyimpangan awal adalah peningkatan suhu kamar di atas titik patokan karena udara di luar terlalu panas? Tungku penghasil panas tidak bermanfaat untuk mengembalikan suhu kamar ke tingkat yang diinginkan. Dalam hal ini, termostat, melalui sirkuit penghubung, dapat mengaktifkan *air conditioner*, yang mendinginkan udara kamar, efek yang berlawanan dengan efek tungku. Dengan mekanisme umpan balik negatif, jika titik patokan telah tercapai maka *air conditioner* dipadamkan untuk mencegah kamar menjadi terlalu dingin. Perhatikan bahwa jika variabel terkontrol hanya dapat secara sengaja disesuaikan untuk melawan perubahan ke satu arah, maka variabel dapat bergerak ke arah yang berlawanan tanpa terkendali. Sebagai contoh, jika rumah hanya dilengkapi oleh tungku yang menghasilkan panas untuk melawan penurunan suhu kamar maka tidak tersedia mekanisme untuk mencegah rumah menjadi terlalu panas pada musim panas. Namun, suhu kamar dapat dijaga relatif konstan melalui dua mekanisme yang berlawanan, satu yang memanaskan dan satu yang mendinginkan kamar, meskipun suhu di lingkungan luar sangat bervariasi.

Sistem umpan balik negatif homeostatik di tubuh manusia bekerja dengan cara serupa. Sebagai contoh, jika sel-sel saraf pemantau suhu mendeteksi penurunan suhu tubuh di bawah tingkat yang diinginkan maka sensor-sensor ini mengirim sinyal ke pusat kontrol suhu, yang memulai serangkaian proses yang berakhir, antara lain, dengan menggigil, untuk menghasilkan panas dan meningkatkan suhu ke tingkat yang diinginkan (Gambar 1-7c). Ketika suhu tubuh meningkat ke titik patokan, maka sel-sel saraf pemantau suhu memadamkan sinyal stimulatorik ke otot rangka. Akibatnya, suhu tubuh tidak terus meningkat melewati titik patokan. Sebaliknya, jika sel-sel saraf pemantau suhu mendeteksi peningkatan suhu tubuh di atas normal, maka mekanisme pendingin misalnya berkeringat diaktifkan untuk mengurangi suhu kembali ke normal. Jika suhu mencapai titik patokan, maka mekanisme pendinginan dihentikan. Seperti pada pengendalian suhu tubuh, sebagian besar variabel yang dikontrol secara homeostatik dapat diarahkan ke kedua arah sesuai kebutuhan oleh mekanisme-mekanisme yang saling berlawanan.



Untuk diagram alir di seluruh buku ini:

- + = merangsang atau mengaktifkan
- = menghambat atau menghentikan
- = entitas fisik, misalnya struktur tubuh atau bahan kimia
- ▭ = kerja
- | = jalur kompensasi
- = penghentian jalur kompensasi (umpan balik negatif)
- * Perhatikan bahwa rona yang lebih terang dan gelap pada warna yang sama masing-masing digunakan untuk menunjukkan penurunan atau peningkatan variabel terkontrol.

Gambar 1-7

Umpan-balik negatif. (a) Komponen sistem kontrol umpan balik negatif. (b) Kontrol umpan balik negatif suhu kamar. (c) Kontrol umpan balik negatif suhu tubuh.

■ Umpan balik positif memperkuat suatu perubahan awal.

Pada umpan balik negatif, *output* (keluaran) sistem kontrol diatur untuk menahan perubahan sehingga variabel terkontrol dijaga agar relatif tetap. Sebaliknya, pada **umpan balik positif**, keluaran meningkatkan atau memperkuat perubahan sehingga variabel terkontrol terus bergerak searah perubahan

awal. Efek seperti ini setara dengan panas yang dihasilkan oleh tungku memicu termostat untuk *meningkatkan* kerja tungku sehingga suhu kamar akan terus meningkat.

Karena tujuan utama dalam tubuh adalah mempertahankan kondisi homeostatik yang stabil, maka umpan balik positif lebih jarang terjadi dibandingkan dengan umpan balik negatif. Namun, umpan balik positif berperan penting dalam keadaan tertentu, misalnya kelahiran bayi. Hormon oksitosin menyebabkan kontraksi kuat uterus. Sewaktu kontraksi ute-

rus mendorong bayi menekan serviks (pintu keluar dari uterus), peregangannya yang terjadi memicu serangkaian kejadian yang menyebabkan pelepasan lebih banyak oksitosin, yang menyebabkan kontraksi uterus menguat, yang memicu pengeluaran lebih banyak oksitosin, dan seterusnya. Siklus umpan balik positif ini tidak berhenti sampai bayi akhirnya lahir. Demikian juga, semua siklus umpan balik positif di tubuh memiliki mekanisme untuk menghentikan siklus ini. Namun, beberapa keadaan abnormal di tubuh ditandai oleh lengkung umpan balik positif yang tidak terkendali yang terus membawa tubuh menjauh dari keseimbangan homeostatik sampai kematian atau intervensi medis menghentikan lingkaran setan ini. Salah satu contohnya adalah *heatstroke* (tersengat panas). Ketika mekanisme-mekanisme pengatur suhu tidak mampu mendinginkan tubuh di tengah paparan panas lingkungan yang besar, suhu tubuh dapat meningkat sedemikian tinggi sehingga pusat kontrol suhu terganggu. Karena pusat kontrol ini tidak lagi berfungsi normal maka kemampuannya untuk mengaktifkan mekanisme pendingin lenyap sehingga suhu tubuh akan melonjak semakin tinggi, yang semakin merusak pusat kontrol. Akibat mekanisme umpan balik positif ini, suhu tubuh naik tak terkendali.

■ Mekanisme umpan memulai respons sebagai antisipasi terhadap suatu perubahan.

Selain mekanisme umpan balik, yang menimbulkan reaksi terhadap perubahan pada variabel terkontrol, tubuh kadang menggunakan mekanisme umpan, yang berespons sebagai antisipasi terhadap adanya perubahan pada variabel terkontrol. Sebagai contoh, ketika makanan masih berada di saluran cerna, mekanisme umpan maju ini meningkatkan sekresi suatu hormon yang akan meningkatkan penyerapan dan penyimpanan nutrisi oleh sel setelah nutrisi diserap dari saluran cerna. Respons antisipatorik ini membantu membatasi peningkatan konsentrasi nutrisi dalam darah setelah nutrisi diserap.

■ Gangguan homeostasis dapat menyebabkan penyakit dan kematian

Meskipun tubuh memiliki mekanisme kontrol namun jika satu atau lebih sistem tubuh tidak berfungsi maka homeostasis akan terganggu, dan semua sel menderita karena tidak lagi mendapat lingkungan yang optimal untuk hidup dan berfungsi. Muncullah berbagai keadaan patofisiologi, bergantung pada jenis dan luas gangguan homeostatiknya. Kata **patofisiologi** merujuk kepada kelainan fungsi tubuh (penyimpangan fisiologi) yang berkaitan dengan penyakit. Ketika gangguan homeostatik sudah sedemikian parah sehingga tidak lagi memungkinkan kehidupan maka akan terjadi kematian.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Di bab ini, anda telah mempelajari apa yang dimaksud dengan homeostasis: suatu keadaan stabil dinamik (mantap) konstituen-konstituen dalam lingkungan cairan internal (cairan ekstrasel) yang mengelilingi dan bertukar bahan dengan sel. Homeostasis harus dipertahankan karena esensial bagi kehidupan dan fungsi normal sel. Setiap sel, melalui berbagai aktivitas khusus masing-masing, memberi kontribusi sebagai bagian dari suatu sistem tubuh untuk mempertahankan homeostasis.

Hubungan ini adalah dasar fisiologi dan tema sentral buku ini. Kita telah menjelaskan bagaimana sel tersusun berdasarkan spesialisasinya menjadi sistem-sistem tubuh. Bagaimana homeostasis esensial bagi kelangsungan hidup sel dan bagaimana sistem-sistem tubuh mempertahankan sifat konstan lingkungan internal adalah topik yang dibahas di sisa buku ini. Setiap bab disimpulkan dengan fitur puncak seperti ini untuk mempermudah pemahaman anda mengenai bagaimana sistem yang sedang dibahas ikut berperan dalam homeostasis, serta interaksi dan saling ketergantungan sistem-sistem tubuh.

RINGKASAN BAB

Mengenal Fisiologi (h. 1-2)

- Fisiologi adalah ilmu tentang fungsi tubuh.
- Ahli fisiologi menjelaskan fungsi tubuh berdasarkan mekanisme-mekanisme kerja yang melibatkan rangkaian proses fisikokimia sebab-akibat.
- Fisiologi dan anatomi berhubungan erat karena fungsi tubuh sangat bergantung pada struktur bagian-bagian tubuh yang melaksanakannya.

Tingkat Organisasi di Tubuh (h. 2-6)

- Tubuh manusia adalah suatu kombinasi kompleks atom-atom dan molekul-molekul spesifik.
- Komponen kimiawi tak hidup ini tersusun secara tepat membentuk sel, entitas terkecil yang mampu melaksanakan

proses-proses yang berkaitan dengan kehidupan. Sel adalah *building blocks* struktural dan fungsional dasar yang hidup bagi tubuh (*Lihatlah Gambar 1-1*).

- Fungsi dasar yang dilakukan oleh setiap sel untuk kelangsungan hidupnya sendiri mencakup (1) memperoleh O_2 dan nutrisi, (2) melaksanakan reaksi kimia penghasil energi, (3) mengeluarkan zat sisa, (4) membentuk protein dan komponen sel lain, (5) mengontrol perpindahan bahan antara sel dan lingkungannya, (6) mengangkut bahan ke seluruh sel, (7) berespons terhadap lingkungan, dan (8) berkembang biak.
- Selain menjalankan fungsi-fungsi dasarnya, setiap sel dalam organisme multisel melakukan fungsi khusus.

- Kombinasi sel-sel yang memiliki struktur dan fungsi khusus serupa membentuk empat jaringan utama tubuh: otot, saraf, epitel, dan ikat.
- Kelenjar berasal dari jaringan epitel dan mengkhususkan diri menghasilkan sekresi. Kelenjar eksokrin mengeluarkan isinya melalui saluran ke permukaan atau rongga tubuh yang berhubungan dengan dunia luar; kelenjar endokrin mengeluarkan hormon ke dalam darah. (*Lihatlah Gambar 1-2*).
- Organ adalah kombinasi dua atau lebih jenis jaringan yang bekerja sama untuk melaksanakan satu fungsi atau lebih. Contohnya adalah sistem pencernaan.
- Sistem tubuh adalah gabungan organ yang menjalankan fungsi yang berhubungan dan berinteraksi untuk melaksanakan suatu aktivitas umum yang esensial bagi kelangsungan hidup tubuh keseluruhan. Contohnya adalah sistem pencernaan. (*Lihatlah Gambar 1-3*).
- Sistem-sistem organ berpadu untuk membentuk organisme, atau tubuh keseluruhan.

Konsep Homeostasis (h. 6-13)

- Cairan di dalam sel tubuh adalah cairan intrasel, dan cairan di luar sel adalah cairan ekstrasel.
- Karena sebagian besar sel tubuh tidak berkontak langsung dengan lingkungan eksternal, maka kelangsungan hidup sel bergantung pada terpeliharanya lingkungan cairan internal yang relatif stabil tempat sel tersebut melakukan pertukaran langsung untuk mempertahankan kehidupannya.
- Cairan ekstrasel berfungsi sebagai lingkungan internal. Cairan ini terdiri dari plasma dan cairan interstisium (*Lihatlah Gambar 1-4*).
- Homeostasis adalah pemeliharaan keadaan lingkungan internal yang stabil dinamik.
- Faktor-faktor dalam lingkungan internal yang harus dipertahankan secara homeostatik adalah (1) konsentrasi molekul nutrisi; (2) konsentrasi O_2 dan CO_2 ; (3) konsentrasi produk sisa; (4) pH; (5) konsentrasi air, garam, dan elektrolit lain; (6) volume dan tekanan; dan (7) suhu (*Lihatlah Gambar 1-6*).
- Fungsi yang dilakukan oleh sistem tubuh ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Fungsi sistem-sistem tubuh pada akhirnya bergantung pada aktivitas khusus sel-sel yang membentuk sistem. Karena itu, homeostasis esensial bagi kelangsungan hidup masing-masing sel, dan setiap sel memberi kontribusi bagi homeostasis (*Lihatlah Gambar 1-5 dan 1-6*).

Sistem Kontrol Homeostatik (h. 13-18)

- Sistem kontrol homeostatik adalah suatu jalinan komponen-komponen tubuh yang bekerja sama untuk mempertahankan suatu faktor dalam lingkungan internal agar relatif konstan di sekitar titik patokan optimal.
- Sistem kontrol homeostatik dapat diklasifikasikan sebagai (1) kontrol intrinsik (lokal), yaitu respons-respons kompensatorik inheren suatu organ terhadap perubahan; dan (2) kontrol ekstrinsik, yaitu respons suatu organ yang dipicu oleh faktor-faktor di luar organ, yaitu sistem saraf dan endokrin.
- Baik sistem kontrol intrinsik maupun ekstrinsik umumnya bekerja berdasarkan prinsip umpan balik negatif: perubahan pada suatu variabel terkontrol akan memicu respons yang mendorong variabel ke arah yang berlawanan dari perubahan awal sehingga perubahan tersebut dilawan (*Lihatlah Gambar 1-7*).
- Dalam umpan balik positif, perubahan pada variabel terkontrol memicu respons yang mendorong variabel ke arah yang sama seperti perubahan awal sehingga perubahan semakin kuat.
- Mekanisme umpan adalah respons kompensatorik yang terjadi sebagai antisipasi adanya suatu perubahan.
- Ketika satu atau lebih sistem tubuh gagal berfungsi dengan benar sehingga lingkungan internal tidak lagi dapat dipertahankan optimal akan timbul keadaan patofisiologis. Gangguan homeostatik yang parah akan menyebabkan kematian.

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-43)

1. Mana dari aktivitas berikut yang *tidak* dilaksanakan oleh setiap sel di tubuh?
 - a. memperoleh O_2 dan nutrisi
 - b. melakukan reaksi kimia untuk memperoleh energi yang digunakan oleh sel
 - c. mengeluarkan zat sisa
 - d. mengontrol sebagian besar pertukaran bahan antara sel dan lingkungan eksternal
 - e. bereproduksi
2. Mana dari yang berikut *bukan* merupakan jenis jaringan ikat?
 - a. tulang
 - b. darah
 - c. medula spinalis
 - d. tendon
 - e. jaringan yang melekatkan jaringan epitel ke struktur di bawahnya
3. Mana dari yang berikut adalah peningkatan tingkat organisasi tubuh yang benar?
 - a. kimia, sel, organ, jaringan, sistem tubuh, tubuh keseluruhan
 - b. kimia, sel, jaringan, organ, sistem tubuh, tubuh keseluruhan

- c. sel, kimia, jaringan, organ, tubuh keseluruhan, sistem tubuh
- d. sel, kimia, organ, jaringan, tubuh keseluruhan, sistem tubuh
- e. kimia, sel, jaringan, sistem tubuh, organ, tubuh keseluruhan
4. Spesialisasi sel biasanya adalah modifikasi atau elaborasi dari salah satu fungsi dasar sel (*Benar atau Salah?*)
5. Kata *jaringan* dapat digunakan untuk salah satu dari empat tipe jaringan primer atau untuk agregat komponen sel dan ekstrasel organ tertentu (*Benar atau Salah?*)
6. Sel pada suatu organisme multisel mengalami spesialisasi hingga ke tingkat sel tersebut menjadi sangat berbeda dari organisme bersel tunggal (*Benar atau Salah?*)
7. Keempat tipe utama jaringan adalah ..., ..., ..., dan ...
8. Kata ... merujuk kepada pengeluaran produk spesifik, yang sebagian besar disintesis oleh sel, dari suatu sel sebagai respons terhadap stimulasi yang sesuai.
9. Kontrol ... bersifat inheren bagi suatu organ sementara kontrol ... adalah mekanisme regulasi yang dimulai di luar suatu organ yang mengubah aktivitas organ tersebut.
10. Kelenjar ... mengeluarkan sekresinya melalui duktus ke luar tubuh, sedangkan kelenjar ... mengeluarkan produknya, yang dikenal sebagai ..., ke dalam darah.
11. Cocokkan yang berikut

1. sistem sirkulasi	a. mengambil O_2 dan
2. sistem pencernaan	a. mengeluarkan CO_2
3. sistem endokrin	b. menunjang, melindungi,
4. sistem reproduksi	dan menggerakkan
5. sistem integumen	c. mengontrol, melalui
6. sistem otot dan tulang	hormon yang dikeluarkan
	kannya, proses-proses
	yang memerlukan durasi
7. sistem kemih
8. sistem imun
9. sistem pernapasan
10. sistem saraf
- d. bekerja sebagai sistem transpor
- e. mengeluarkan zat sisa dan kelebihan air, garam, dan elektrolit lain
- f. mempertahankan kelangsungan keberadaan spesies
- g. menyerap nutrisi, air, dan elektrolit
- h. mempertahankan tubuh dari invasi asing dan kanker
- i. bekerja melalui sinyal listrik untuk mengontrol respons cepat tubuh
- j. berfungsi sebagai sawar protektif luar

Pertanyaan Esai

1. Definisikan *fisiologi*!
2. Apa fungsi-fungsi dasar sel?
3. Bedakan antara lingkungan eksternal dan lingkungan internal. Apa yang membentuk lingkungan internal?
4. Kompartemen-kompartemen cairan apa yang membentuk lingkungan internal?
5. Definisikan *homeostasis*!
6. Jelaskan hubungan timbal-balik antara sel, sistem tubuh, dan homeostasis!
7. Faktor-faktor apa yang harus dipertahankan secara homeostatis?
8. Definisikan dan jelaskan komponen-komponen sistem kontrol homeostatik!
9. Bandingkan umpan balik negatif dan positif!

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-43)

1. Dengan mempertimbangkan sifat kontrol umpan balik negatif dan fungsi sistem pernapasan, efek apa yang anda perkirakan terjadi pada kecepatan dan kedalaman pernapasan seseorang akibat penurunan CO_2 di lingkungan internal?
2. Apakah kadar O_2 dalam darah menjadi (a) normal, (b) di bawah normal, dan (c) meningkat pada pasien dengan pneumonia berat yang menyebabkan gangguan pertukaran O_2 dan CO_2 antara udara dan darah di paru? Apakah kadar CO_2 pada pasien tersebut akan (a) normal, (b) di bawah normal, atau (c) meningkat? Karena CO_2 bereaksi dengan H_2O untuk membentuk asam karbonat (H_2CO_3), apakah darah pasien akan (a) memiliki pH normal, (b) menjadi terlalu asam, atau (c) kurang asam (yaitu menjadi terlalu basa), jika tindakan-tindakan kompensatorik lain tidak memiliki waktu untuk bekerja?
3. Hormon insulin meningkatkan transpor glukosa (gula) dari darah ke dalam sebagian besar sel. Sekresinya dikontrol oleh suatu sistem umpan balik negatif antara konsentrasi glukosa dalam darah dan sel penghasil insulin. Karena itu, mana dari pernyataan berikut yang benar?
 - a. Penurunan konsentrasi glukosa darah merangsang sekresi insulin, yang pada gilirannya menyebabkan penurunan lebih lanjut konsentrasi glukosa.
 - b. Peningkatan konsentrasi glukosa darah merangsang sekresi insulin, yang pada gilirannya menurunkan konsentrasi glukosa darah.

- c. Penurunan konsentrasi glukosa darah merangsang sekresi insulin, yang pada gilirannya meningkatkan konsentrasi glukosa darah.
 - d. Peningkatan konsentrasi glukosa darah merangsang sekresi insulin, yang pada gilirannya semakin meningkatkan konsentrasi glukosa darah.
 - e. Semua pernyataan di atas salah.
4. Karena sebagian besar pengidap AIDS meninggal akibat infeksi berat atau jenis kanker yang jarang, menurut anda sistem tubuh mana yang terganggu oleh HIV (virus AIDS)?
5. Suhu tubuh diatur secara homeostatis di sekitar suatu titik patokan. Berdasarkan pengetahuan anda tentang umpan balik negatif dan sistem kontrol homeostatik, perkirakan apakah akan terjadi penyempitan atau pelebaran pembuluh-pembuluh darah kulit ketika seseorang berolahraga berat? (Petunjuk: Kontraksi otot menghasilkan panas. Penyempitan pembuluh darah yang mengalir ke suatu organ menurunkan aliran darah ke organ tersebut, sedangkan pelebaran pembuluh meningkatkannya. Semakin hangat darah yang mengalir ke kulit semakin besar pengeluaran panas dari kulit ke lingkungan sekitar).

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-43)

Jennifer R mengalami “flu perut” dan mengalami muntah-muntah berat sejak 24 jam terakhir. Ia tidak hanya tidak bisa mempertahankan cairan atau makanan di dalam perutnya tetapi ia juga kehilangan getah asam yang disekresikan oleh lambung yang secara normal diserap kembali ke dalam darah

di bagian saluran cerna yang lebih distal. Bagaimana penyakit ini mengancam homeostasis lingkungan internal Jennifer? Yaitu, apa faktor-faktor yang dipertahankan secara homeostatis yang bergeser menjauhi titik normal oleh muntah-muntah hebat tersebut? Sistem tubuh apa yang berespons untuk menahan perubahan tersebut?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi setumpuk alat bantu belajar, serta banyak petunjuk untuk mencari bacaan dan riset lebih lanjut. Masuklah ke <http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6> Pilih satu bab dari menu *drop-down*, atau klik di salah satu topik ini:

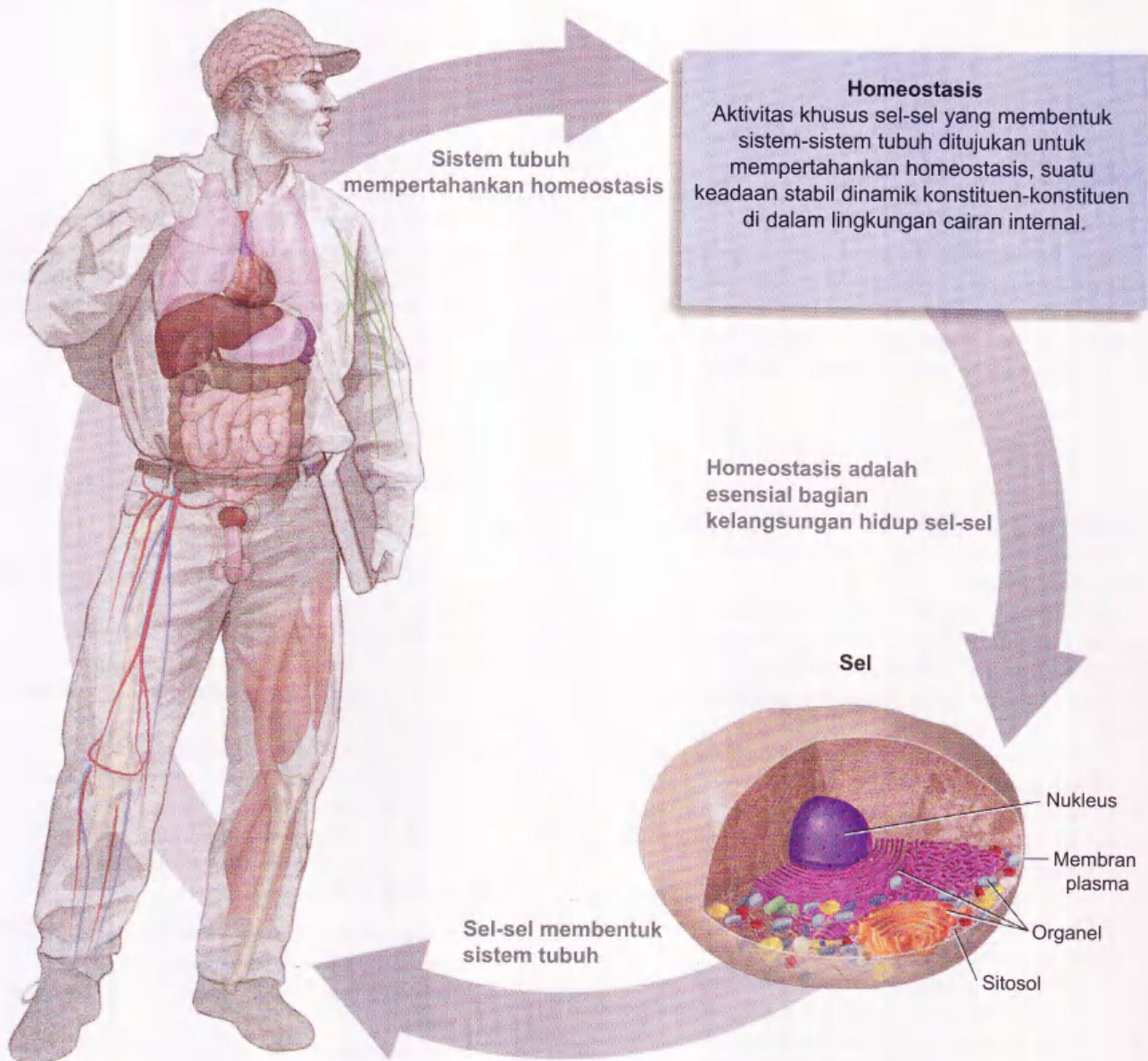
- **Case Histories** memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia.
- Untuk ilustrasi grafik dua dan tiga dimensi (2-D dan 3-D) serta animasi konsep-konsep fisiologis, kunjungi **Visual Learning Resource** kami.
- Periksalah **Chapter Outline**, **Learning Objectives**, dan **Chapter Summary**. Untuk menguji penguasaan anda atas terminologi penting untuk bab ini, anda dapat menggunakan **Glossary** atau **Flash Card** elektronik, yang dapat anda sortir berdasarkan definisi atau istilah.
- Untuk menguji pengetahuan anda dan mempersiapkan ujian, lihatlah **Fill-in-the-Blank**, **Matching**, **Multiple-**

Choice, dan **True-False Quizzes** yang didasarkan pada masing-masing bab.

- Dengan mengklik **Web Links** anda akan memperoleh daftar panjang *links* ke situs Internet dengan informasi baru, riset, dan gambar yang berkaitan dengan masing-masing topik di bab.
- **Internet Exercise** adalah pertanyaan-pertanyaan kritis yang melibatkan riset di Internet dengan URL (alamat situs) telah disediakan.
- Untuk **InfoTrac Exercise**, proyek yang menggunakan InfoTrac® College Edition sebagai alat riset, pergi ke **InfoTrac College Edition/Research**

Untuk daftar bacaan, lihat **InfoTrac College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di:
<http://infotrac.thomsonlearning.com>

Sistem Tubuh



Sel adalah bahan pembangun (*building block*) tubuh makhluk hidup. Seperti halnya tubuh secara keseluruhan yang tersusun secara cangguh, demikian juga interior sel. Sel memiliki tiga bagian utama: **membran plasma** yang membungkus sel; **nukleus**, yang mengandung bahan genetik sel; dan **sitoplasma**, yang tersusun menjadi organel-organel diskret sangat khusus yang tersebar di seluruh cairan mirip gel, yaitu sitosol. Sitosol dipenuhi oleh perancah protein, yaitu sitoskeleton, yang berfungsi sebagai "tulang dan otot" sel.

Melalui kerja terkoordinasi dari berbagai komponen sel tersebut, setiap sel dapat melakukan fungsi-fungsi dasar tertentu yang esensial bagi kelangsungan hidupnya dan fungsi khusus yang membantu mempertahankan homeostasis. Sel-sel tersusun sesuai spesialisasinya membentuk sistem tubuh yang mempertahankan stabilitas lingkungan internal yang esensial bagi kelangsungan hidup tubuh keseluruhan. Semua fungsi tubuh akhirnya bergantung pada aktivitas masing-masing sel pembentuk tubuh.

Pembuluh Darah dan Tekanan Darah

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

- Jenis pembuluh darah
- Hubungan aliran, tekanan, resistensi

ARTERI

- Saluran ke jaringan
- Peran sebagai reservoir tekanan
- Tekanan arteri

ARTERIOLE

- Pembuluh resistensi utama
- Kontrol jari-jari arteriolar
- Peran dalam mendistribusikan curah jantung
- Peran dalam mempertahankan tekanan darah arteri

KAPILER

- Tempat pertukaran
- Difusi menembus dinding kapiler
- *Bulk flow* menembus dinding kapiler
- Pembentukan dan fungsi limfe
- Edema

VENA

- Saluran ke jantung
- Peran sebagai reservoir darah
- Aliran balik vena

TEKANAN DARAH

- Faktor yang mempengaruhi tekanan darah rerata
- Refleks baroreseptor
- Hipertensi
- Hipotensi; syok sirkulasi

PENDAHULUAN

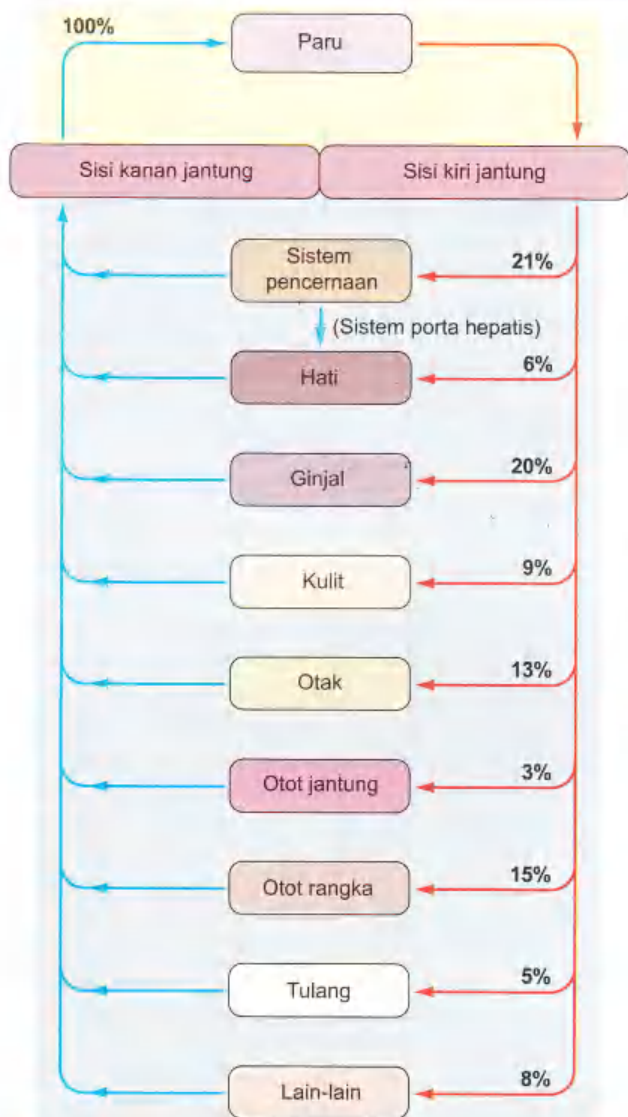
Sebagian besar sel tubuh tidak berkontak langsung dengan lingkungan eksternal, namun sel-sel ini harus melakukan pertukaran dengan lingkungan tersebut, misalnya menyerap O_2 dan nutrisi serta mengeluarkan zat sisa. Selain itu, berbagai pembawa pesan kimiawi harus diangkut di antara sel-sel untuk melaksanakan aktivitas yang terpadu. Agar pertukaran jarak jauh ini tercapai maka sel-sel dihubungkan satu sama lain dan dengan lingkungan eksternal oleh sistem vaskular (pembuluh darah). Darah diangkut ke semua bagian tubuh melalui suatu sistem pembuluh yang membawa pasokan segar ke semua sel sekitarnya sembari membersihkan zat-zat sisa.

Semua darah yang dipompa oleh sisi kanan jantung mengalir melalui sirkulasi paru ke paru untuk menyerap O_2 dan membuang CO_2 . Darah yang dipompa oleh sisi kiri jantung ke dalam sirkulasi sistemik disebar dalam berbagai proporsi ke organ-organ sistemik melalui susunan pembuluh-pembuluh paralel yang bercabang dari aorta (Gambar 10-1) (lihat juga h. 329). Susunan ini memastikan bahwa semua organ menerima darah dengan komposisi yang sama; yaitu, suatu organ tidak menerima darah "bekas" yang telah melewati organ lain. Karena susunan paralel ini maka aliran darah yang melalui suatu organ dapat diatur secara independen sesuai kebutuhan.

Di bab ini, kita mula-mula akan mengulas beberapa prinsip umum mengenai pola aliran darah dan fisika aliran darah. Kemudian kita akan mengalihkan perhatian pada peran berbagai jenis pembuluh darah tempat darah mengalir. Kita akan mengakhiri bab ini dengan membahas bagaimana tekanan darah diatur untuk menjamin penyaluran darah secara adekuat ke jaringan.

■ Untuk mempertahankan homeostasis, organ perekondisi menerima aliran darah melebihi kebutuhan mereka sendiri.

Darah terus-menerus mengalami “rekondisi” sehingga komposisinya relatif konstan meskipun bahan-bahannya terus dikuras untuk menunjang aktivitas metabolik dan selalu mendapat tambahan zat sisa dari jaringan. Organ-organ yang merekondisi darah normalnya menerima jauh lebih banyak darah daripada yang diperlukan untuk memenuhi kebutuhan metaboliknya, sehingga dapat menyesuaikan kebutuhan darah tambahan untuk mencapai homeostasis.



Gambar 10-1

Distribusi curah jantung saat istirahat. Paru menerima semua darah yang dipompa keluar oleh sisi kanan jantung, sementara masing-masing organ sistemik menerima bagian darah yang dipompa keluar oleh sisi kiri jantung. Diperlihatkan persentase darah yang diterima oleh berbagai organ pada kondisi istirahat. Distribusi curah jantung ini dapat disesuaikan berdasarkan kebutuhan.

Sebagai contoh, sebagian besar curah jantung didistribusikan ke saluran cerna (untuk menyerap nutrisi), ke ginjal (untuk membuang zat sisa metabolik dan menyesuaikan komposisi air dan elektrolit), dan ke kulit (untuk mengeluarkan panas). Aliran darah ke organ lain—jantung, otot rangka, dan sebagainya—semata-mata untuk memenuhi kebutuhan metabolik organ-organ tersebut dan dapat disesuaikan menurut tingkat aktivitasnya. Sebagai contoh, selama olahraga darah yang disalurkan ke otot-otot yang aktif jumlahnya meningkat untuk memenuhi kebutuhan metaboliknya.

Karena organ-organ perekondisi—organ pencernaan, ginjal, dan kulit—menerima aliran darah melebihi kebutuhan sendiri maka organ-organ tersebut dapat menghadapi penurunan temporer aliran darah jauh lebih baik daripada organ-organ lain yang tidak mendapat tambahan darah. Secara khusus, otak dapat mengalami kerusakan permanen jika mengalami kekurangan aliran darah sementara. Dalam waktu hanya empat menit kekurangan O_2 , otak sudah mengalami kerusakan tetap. Karena itu, dalam operasi sistem sirkulasi secara keseluruhan, penyaluran konstan darah yang adekuat ke otak, yaitu organ yang paling tidak dapat menoleransi gangguan aliran darah, merupakan prioritas utama.

Sebaliknya, organ-organ perekondisi dapat menoleransi penurunan signifikan aliran darah untuk waktu yang relatif lama. Sebagai contoh, sewaktu olahraga sebagian darah yang normalnya mengalir ke organ pencernaan dan ginjal dialihkan ke otot rangka. Demikian juga, untuk menghemat panas tubuh, aliran darah ke kulit sangat dikurangi sewaktu tubuh terpajan ke lingkungan dingin.

Pada bagian selanjutnya dari bab ini, anda akan melihat bagaimana distribusi curah jantung disesuaikan menurut kebutuhan tubuh saat itu. Untuk sekarang, kita akan berkonsentrasi pada faktor-faktor yang mempengaruhi aliran darah melalui suatu pembuluh darah.

■ Aliran darah melalui pembuluh bergantung pada gradien tekanan dan resistensi vaskular.

Laju aliran darah melalui suatu pembuluh (yaitu, volume darah yang lewat per satuan waktu) berbanding lurus dengan gradien tekanan dan berbanding terbalik dengan resistensi vaskular:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

di mana

F = laju aliran melalui suatu pembuluh

ΔP = gradien tekanan

R = resistensi pembuluh darah

GRADIENT TEKANAN

Gradien tekanan adalah perbedaan tekanan antara awal dan akhir suatu pembuluh. Darah mengalir dari daerah dengan tekanan lebih tinggi ke daerah dengan tekanan lebih rendah

mengikuti penurunan gradien tekanan. Kontraksi jantung menimbulkan tekanan pada darah, yaitu gaya dorong utama bagi aliran melalui suatu pembuluh. Karena gesekan (resistensi), tekanan turun sewaktu darah menyusuri panjang pembuluh. Karena itu, tekanan lebih tinggi di awal daripada di akhir pembuluh, membentuk gradien tekanan untuk aliran maju darah melalui pembuluh. Semakin besar gradien tekanan yang mendorong darah melalui suatu pembuluh, semakin besar laju aliran melalui pembuluh tersebut (Gambar 10-2a). Bayangkanlah sebuah selang taman yang dihubungkan ke keran. Jika anda membuka keran sedikit maka

aliran yang keluar dari ujung selang kecil, karena tekanan pada awal selang hanya sedikit lebih tinggi daripada akhir selang. Jika anda membuka keran lebar-lebar maka gradien tekanan sangat meningkat sehingga air mengalir melalui selang jauh lebih cepat dan menyembur dari ujung selang. Perhatikan bahwa *perbedaan* tekanan antara dua ujung pembuluh, dan bukan tekanan absolut di dalam pembuluh yang menentukan laju aliran (Gambar 10-2b).

RESISTENSI

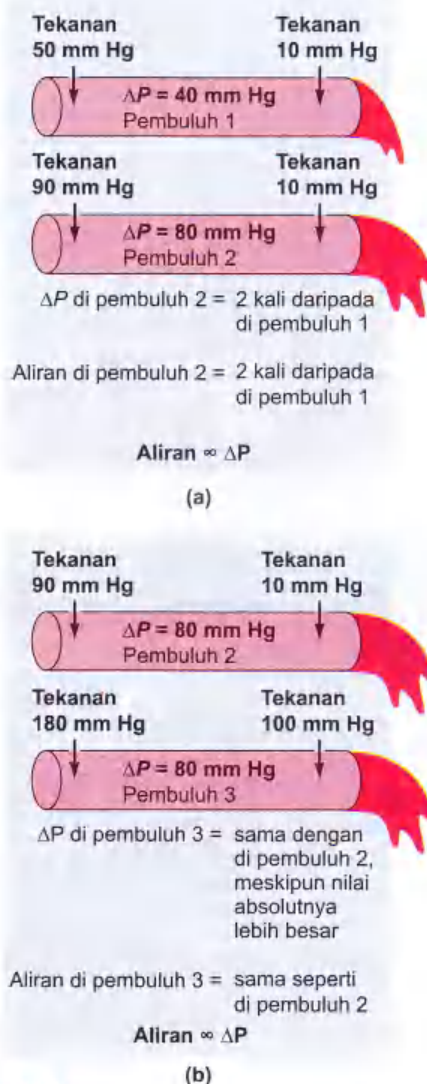
Faktor lain yang mempengaruhi laju aliran melalui suatu pembuluh adalah **resistensi**, yaitu ukuran tahanan atau oposisi terhadap aliran darah yang melalui suatu pembuluh, akibat gesekan (friksi) antara cairan yang bergerak dan dinding vaskular yang diam. Seiring dengan meningkatnya resistensi, darah menjadi semakin sulit melewati pembuluh sehingga laju aliran berkurang (selama gradien tekanan tidak berubah). Jika resistensi meningkat maka gradien tekanan harus meningkat secara proporsional agar laju aliran tetap. Karena itu, jika pembuluh membentuk resistensi yang lebih besar maka jantung harus bekerja lebih keras untuk mempertahankan sirkulasi yang adekuat.

Resistensi terhadap aliran darah bergantung pada tiga faktor: (1) kekentalan (viskositas) darah, (2) panjang pembuluh, dan (3) jari-jari pembuluh, yaitu faktor terpenting. Kata **viskositas** (disimbolkan η) merujuk kepada friksi yang terbentuk antara molekul-molekul cairan sewaktu saling bergeser saat cairan mengalir. Semakin besar viskositas semakin besar resistensi terhadap aliran. Secara umum, semakin kental cairan, semakin besar viskositasnya. Sebagai contoh, gula cair mengalir lebih lambat daripada air, karena gula cair memiliki viskositas lebih besar. Viskositas darah ditentukan terutama oleh jumlah sel darah merah yang beredar. Dalam keadaan normal, faktor ini relatif konstan dan karenanya kurang begitu penting dalam mengontrol resistensi. Namun, kadang viskositas darah dan resistensi terhadap aliran berubah karena kelainan jumlah sel darah merah. Jika sel darah merah jumlahnya berlebihan maka aliran darah menjadi lebih lambat daripada normal.

Karena darah "bergesekan" dengan lapisan dalam pembuluh sewaktu mengalir maka semakin luas permukaan pembuluh yang berkontak dengan darah, semakin besar resistensi terhadap aliran. Luas permukaan ditentukan baik oleh panjang (L) maupun jari-jari (r) pembuluh. Pada radius tetap, semakin panjang pembuluh, semakin besar luas permukaan dan semakin besar resistensi terhadap aliran. Karena panjang pembuluh di tubuh tidak berubah maka hal ini bukan merupakan faktor variabel dalam kontrol resistensi vaskular.

Karena itu, penentu utama resistensi terhadap aliran adalah jari-jari pembuluh. Cairan lebih mudah mengalir melalui suatu pembuluh besar daripada pembuluh kecil. Penyebabnya adalah bahwa volume tertentu darah berkontak dengan luas permukaan yang jauh lebih besar pada pembuluh berjari-jari kecil daripada pada pembuluh berjari-jari besar sehingga resistensi menjadi lebih besar (Gambar 10-3a).

Selain itu, perubahan kecil dalam jari-jari pembuluh menyebabkan perubahan nyata pada aliran karena resistensi



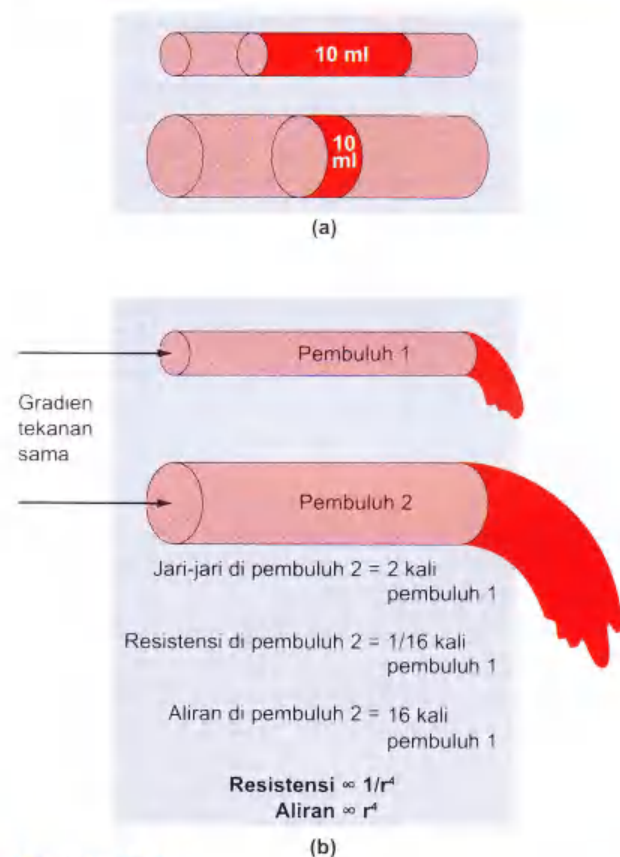
Gambar 10-2

Hubungan aliran dengan gradien tekanan di pembuluh. (a) Seiring dengan meningkatnya perbedaan tekanan (ΔP) antara kedua ujung pembuluh, laju aliran meningkat setara. (b) Laju aliran ditentukan oleh *perbedaan* tekanan antara kedua ujung pembuluh bukan besar tekanan di masing-masing ujung.

berbanding terbalik dengan pangkat empat jari-jari (pengalihan jari-jari dengan dirinya sendiri empat kali):

$$R \propto \frac{1}{r^4}$$

Karena itu, peningkatan dua kali lipat jari-jari mengurangi resistensi menjadi 1/16 dari nilai awal ($r^4 = 2 \times 2 \times 2 \times 2 = 16$; $R \propto 1/16$) dan karenanya meningkatkan aliran melalui pembuluh 16 kali lipat (pada gradien tekanan yang sama) (Gambar 10-3b). Kebalikannya juga berlaku. Hanya 1/16 jumlah darah yang mengalir melalui suatu pembuluh pada gradien tekanan yang sama jika jari-jari dikurangi menjadi separuhnya. Yang penting, jari-jari arteriol dapat diatur dan merupakan faktor utama dalam mengontrol resistensi terhadap aliran darah di seluruh sistem pembuluh.



Gambar 10-3

Hubungan resistensi dan aliran dengan jari-jari pembuluh. (a) Volume darah yang sama berkontak dengan luas permukaan yang lebih besar di pembuluh berjari-jari kecil daripada di pembuluh berjari-jari besar. Karena itu, pembuluh berjari-jari kecil menghasilkan resistensi lebih besar terhadap aliran darah, karena darah "bergesekan" dengan permukaan yang lebih luas. (b) Peningkatan dua kali lipat jari-jari mengurangi resistensi menjadi 1/16 dan meningkatkan aliran 16 kali lipat, karena resistensi berbanding terbalik dengan pangkat empat jari-jari.

HUKUM POISEUILLE

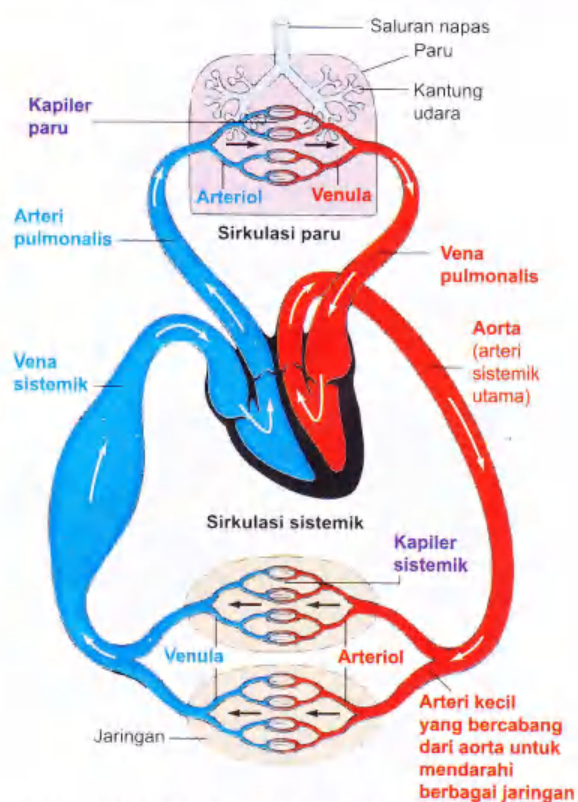
Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan aliran melalui suatu pembuluh diintegrasikan dalam **hukum Poiseuille** sebagai berikut:

$$\text{Laju aliran} = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta L}$$

Makna dari hubungan antara aliran, tekanan, dan resistensi, yang terutama ditentukan oleh jari-jari pembuluh, akan menjadi semakin jelas setelah kita melakukan "perjalanan" menyusuri pembuluh di bagian selanjutnya.

Anyaman pohon vaskular terdiri dari arteri, arteriol, kapiler, venula, dan vena.

Sirkulasi sistemik dan paru masing-masing terdiri dari sistem pembuluh yang tertutup (Gambar 10-4). (Untuk



Untuk menyederhanakan, hanya dua anyaman kapiler di dalam dua organ yang diperlihatkan

Gambar 10-4

Organisasi dasar sistem kardiovaskular. Arteri-arteri secara progresif bercabang-cabang untuk membawa darah dari jantung ke organ. Ke setiap organ terbentuk suatu cabang arteri tersendiri untuk menyalurkan darah. Setelah masuk ke dalam organ yang didarahnya, arteri bercabang-cabang menjadi arteriol yang kemudian bercabang-cabang lagi menjadi anyaman kapiler yang luas. Kapiler-kapiler menyatu kembali untuk membentuk venula, yang selanjutnya menyatu menjadi vena-vena kecil yang keluar dari organ. Vena-vena kecil secara progresif menyatu untuk membawa darah kembali ke jantung.

sejarah yang menyebabkan disimpulkannya bahwa pembuluh darah membentuk suatu sistem tertutup lihatlah fitur penyerta dalam boks, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi). Rangkaian vaskular ini masing-masing terdiri dari kontinum jenis pembuluh darah berbeda yang berawal dari dan berakhir di jantung. Pada sirkulasi sistemik, **arteri**, yang membawa darah dari jantung ke organ, bercabang membentuk “pohon” pembuluh darah yang semakin kecil dengan berbagai cabang menyalurkan darah ke berbagai bagian tubuh. Ketika mencapai organ yang didarahnya, arteri kecil bercabang-cabang membentuk banyak **arteriol**. Volume darah yang mengalir melalui suatu organ dapat disesuaikan dengan mengatur kaliber (garis tengah internal) arteriol organ tersebut. Arteriol kemudian bercabang-cabang di dalam organ menjadi **kapiler**, pembuluh terkecil, tempat terjadinya pertukaran antara darah dengan sel sekitarnya. Pertukaran di kapiler ini adalah tujuan utama sistem sirkulasi; semua aktivitas lain sistem ditujukan untuk menjamin distribusi darah ke kapiler untuk pertukaran dengan semua sel. Kapiler-kapiler menyatu kembali membentuk **venula** kecil, yang lebih lanjut menyatu membentuk **vena** kecil yang keluar dari organ. Vena-vena kecil secara progresif menyatu atau berkonvergensi untuk membentuk vena besar yang akhirnya mengalirkan isinya ke jantung. Arteriol, kapiler, dan venula secara kolektif disebut sebagai **mikrosirkulasi**, karena pembuluh-pembuluh ini hanya dapat dilihat dengan mikroskop. Pembuluh mikrosirkulasi semuanya terletak di dalam organ. Sirkulasi paru terdiri dari tipe-tipe pembuluh yang sama, kecuali bahwa semua darah dalam sistem ini mengalir antara jantung dan paru. Jika disambung dari ujung ke ujung maka seluruh pembuluh darah di tubuh dapat mengelilingi bumi dua kali!

Dalam membahas jenis-jenis pembuluh di bab ini, kita akan merujuk kepada peran masing-masing dalam sirkulasi sistemik, dimulai dari arteri sistemik.

ARTERI

Masing-masing segmen pada pohon vaskular dibuat khusus untuk melakukan tugas spesifik (Tabel 10-1).

■ Arteri berfungsi sebagai saluran transit cepat ke organ dan sebagai reservoir tekanan.

Arteri dibentuk khusus untuk (1) berfungsi sebagai saluran transit cepat bagi darah dari jantung ke berbagai organ (karena jari-jarinya yang besar, arteri tidak banyak menimbulkan resistensi terhadap aliran darah) dan (2) berfungsi sebagai **reservoir (penampung) tekanan** untuk menghasilkan gaya pendorong bagi darah ketika jantung dalam keadaan relaksasi.

Marilah kita kembangkan peran arteri sebagai reservoir tekanan. Jantung berkontraksi secara bergantian untuk me-

mompakan darah ke dalam arteri dan kemudian melemas untuk dapat diisi oleh darah vena. Ketika jantung melemas dan terisi tidak ada lagi darah yang dipompa keluar. Namun, aliran darah kapiler tidak berfluktuasi antara sistol dan diastol jantung, darah terus mengalir melalui kapiler yang mendarahi organ-organ. Gaya pendorong bagi aliran darah yang terus-menerus ke organ sewaktu relaksasi jantung ini dihasilkan oleh sifat elastik dinding arteri.

Semua pembuluh dilapisi oleh satu lapisan tipis otot polos dan sel endotel gepeng yang berhubungan dengan lapisan endotel (endokardium) jantung. Lapisan endotel arteri dikelilingi oleh suatu dinding tebal yang terbuat dari otot polos dan jaringan ikat. Jaringan ikat arteri mengandung dua jenis serat jaringan ikat dalam jumlah banyak: *serat kolagen*, yang menghasilkan kekuatan *tensile* terhadap tekanan pendorong yang tinggi dari darah yang disemprotkan oleh jantung; dan *serat elastin*, yang memberi dinding arteri elastisitas sehingga arteri berperilaku seperti balon (Gambar 10-5).

Sewaktu jantung memompa darah ke dalam arteri sewaktu sistol ventrikel, lebih banyak darah yang masuk ke arteri dari jantung daripada yang keluar ke pembuluh-pembuluh yang lebih kecil di hilir karena pembuluh-pembuluh kecil ini memiliki resistensi yang lebih besar terhadap aliran. Elastisitas arteri memungkinkan pembuluh ini mengembang untuk secara temporer menampung kelebihan volume darah yang disemprotkan oleh jantung, menyimpan sebagian energi tekanan yang ditimbulkan oleh kontraksi jantung di dindingnya yang teregang—seperti balon yang mengembang untuk mengakomodasi tambahan volume udara yang anda hembuskan ke dalamnya (Gambar 10-6a). Ketika jantung melemas dan berhenti memompa darah ke dalam arteri, dinding arteri yang teregang secara pasif mengecil (*recoil*), seperti balon yang dikempiskan. *Recoil* ini mendorong kelebihan darah di arteri masuk ke dalam pembuluh-pembuluh di hilir, memastikan aliran darah yang kontinyu ke organ-organ ketika jantung melemas dan tidak memompa darah ke dalam sistem (Gambar 10-6b).

■ Tekanan arteri berfluktuasi dalam kaitannya dengan sistol dan diastol ventrikel.

Tekanan darah, gaya yang ditimbulkan oleh darah terhadap dinding pembuluh, bergantung pada volume darah yang terkandung di dalam pembuluh dan **compliance**, atau **distensibilitas** dinding pembuluh (seberapa mudah pembuluh tersebut diregangkan). Jika volume darah yang masuk ke arteri sama dengan volume yang keluar dari arteri selama periode yang sama maka tekanan darah arteri akan konstan. Namun, pada kenyataannya tidaklah demikian. Sewaktu sistol ventrikel, satu isi sekuncup darah masuk ke arteri dari ventrikel, sementara hanya sekitar sepertiga dari jumlah tersebut yang meninggalkan arteri untuk masuk ke arteriol. Selama diastol, tidak ada darah yang masuk ke arteri, sementara darah terus keluar dari arteri, didorong oleh *recoil* elastik. Tekanan maksimal yang ditimbulkan pada arteri sewaktu darah disemprotkan ke dalam pembuluh tersebut selama sistol disebut **tekanan sistolik**, rerata adalah 120 mm Hg. Tekanan mini-

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Dari Humor ke Harvey: Sekelumit Sejarah Sirkulasi

Saat ini bahkan murid sekolah menengah mengetahui bahwa darah dipompa oleh jantung dan secara terus-menerus beredar ke seluruh tubuh dalam suatu sistem pembuluh darah. Selain itu, orang menerima tanpa bertanya bahwa darah menyerap O_2 di paru dari udara yang kita hirup dan menyalurkannya ke berbagai organ. Namun, pengetahuan umum ini belum diketahui selama hampir sepanjang sejarah. Meskipun fungsi darah telah diterangkan sejak lima abad sebelum Masehi, namun konsep modern kita tentang sirkulasi belum berkembang sampai tahun 1628, lebih dari 2000 tahun kemudian, ketika William Harvey mempublikasikan penelitiannya tentang sistem sirkulasi.

Bangsa Yunani kuno percaya bahwa segala benda di alam terdiri dari hanya empat unsur: bumi, udara, api, dan air. Dengan menerapkan pandangan ini ke tubuh manusia, mereka berpikir bahwa keempat elemen ini mengambil bentuk empat "humor" (cairan): *empedu hitam* (mewakili bumi), *darah* (mewakili udara), *empedu kuning* (mewakili api), dan *phlegm* (mewakili air). Menurut orang Yunani kuno, penyakit terjadi ketika salah satu cairan tidak seimbang dengan cairan lainnya. "Pengobatannya" logis: Untuk memulihkan keseimbangan normal, keluarkan cairan apapun yang berlebihan. Karena cairan yang paling mudah dikeluarkan adalah darah maka pengeluaran darah menjadi prosedur baku untuk mengobati banyak penyakit—suatu praktek yang bertahan hingga jaman Renaissance (yang dimulai pada tahun 1330-an hingga 1600-an).

Meskipun anggapan bangsa Yunani kuno tentang keempat cairan tersebut salah namun konsep mereka tentang perlunya keseimbangan di dalam tubuh sangatlah akurat. Seperti kita ketahui, sekarang kehidupan bergantung pada homeostasis, pemeliharaan keseimbangan yang tepat antara semua elemen lingkungan internal.

Aristoteles (384 – 322 SM), seorang ahli biologi serta filsuf, adalah salah satu orang pertama yang secara tepat menerangkan bahwa jantung sebagai pusat dari suatu sistem pembuluh darah. Namun, ia beranggapan bahwa jantung adalah tempat bersemayamnya intelek (otak belum diketahui sebagai tempat keberadaan intelek sampai lebih dari seabad kemudian) dan tungku yang menghangatkan darah. Ia beranggapan bahwa kehangatan ini adalah kekuatan vital kehidupan karena tubuh cepat mendingin setelah mati. Aristoteles juga secara salah berteori bahwa napas memberi ventilasi pada "tungku",

dengan udara sebagai bahan pendingin. Aristoteles dapat mengamati dengan matanya sendiri arteri dan vena pada mayat tetapi tidak memiliki mikroskop untuk mengamati kapiler. (Mikroskop belum diciptakan sampai abad ke-17). Karena itu, ia tidak berpikir bahwa arteri dan vena berhubungan langsung.

Pada abad ke-3 SM, Erasistratus, seorang Yunani yang oleh banyak orang dianggap sebagai "ahli ilmu faal" pertama, mengusulkan bahwa hati menggunakan makanan untuk membuat darah, yang oleh vena disalurkan ke organ-organ lain. Ia percaya bahwa arteri mengandung udara, bukan darah. Menurut pandangannya, *pneuma* ("udara"), suatu kekuatan kehidupan, dimasukkan oleh paru, yang memindahkannya ke jantung. Jantung mengubah udara menjadi "kekuatan kehidupan" yang dibawa oleh arteri ke organ-organ lain.

Galen (tahun 130 – 206), seorang dokter, filsuf, dan ilmuwan Romawi yang menghasilkan banyak karya, ekstrover, dan dogmatik, mengembangkan karya Erasistratus dan ilmuwan lain sebelumnya. Galen menguraikan lebih lanjut teori pneumatik. Ia mengusulkan tiga anggota fundamental di tubuh, dari yang terendah hingga tertinggi: hati, jantung, dan otak. Masing-masing didominasi oleh *pneuma* khusus, atau "kekuatan". (Dalam bahasa Yunani, *pneuma* mencakup gagasan tentang "udara", "napas", dan "kekuatan"). Seperti Erasistratus, Galen percaya bahwa hati membentuk darah dari makanan, menyerap kekuatan "alam" atau "fisik" (*pneuma physicon*) dalam prosesnya. Darah yang baru dibentuk kemudian mengalir melalui vena ke organ. Kekuatan alam, yang dianggap Galen adalah uap berasal dari darah, mengontrol fungsi nutrisi, pertumbuhan, dan reproduksi. Jika pasokan kekuatan tersebut telah terkuras maka darah mengalir dalam arah berlawanan melalui jalur vena yang sama, kembali ke hati untuk diisi kembali. Ketika diangkat dalam darah vena ke jantung, kekuatan alam tersebut bercampur dengan udara yang dihirup dan dipindahkan dari paru ke jantung. Kontak dengan udara di jantung mengubah kekuatan alam menjadi kekuatan yang lebih tinggi, kekuatan "vital" (*pneuma zotikon*). Kekuatan vital, yang dibawa oleh arteri, menyalurkan panas dan kehidupan ke seluruh tubuh. Kekuatan vital diubah lebih lanjut menjadi kekuatan "hewani" atau "psikis" (*pneuma psychikon*) di otak. Kekuatan terakhir ini mengatur otak, saraf, perasaan, dan sebagainya. Karena itu, menurut teori

Galen, vena dan arteri adalah saluran untuk mengangkut berbagai jenis *pneuma*, dan tidak terdapat hubungan langsung antara vena dan arteri. Jantung tidak terlibat dalam pemindahan darah tetapi merupakan tempat di mana udara dan darah bercampur. (Kini kita mengetahui bahwa darah dan udara bertemu di paru untuk mempertukarkan O_2 dan CO_2).

Galen adalah orang pertama yang memahami perlunya eksperimen, tetapi sayangnya, ketidaksabaran dan keinginannya untuk terkenal dalam bidang filsafat dan sastra mendorongnya mengemukakan teori-teori komprehensif yang tidak selalu didasarkan pada pengumpulan bukti yang memerlukan waktu. Meskipun anggapannya tentang struktur dan fungsi tubuh sering tidak tepat namun teori-teorinya meyakinkan karena tampak logis dalam memadukan apa-apa yang diketahui pada saat itu. Selain itu, banyaknya tulisan yang dibuatnya ikut membantunya menjadi otoritas. Pada kenyataannya, tulisan-tulisannya tetap menjadi "kebenaran" anatomik dan fisiologik selama hampir 15 abad, sepanjang Abad Pertengahan hingga ke Renaissance. Sedemikian mendalamnya doktrin Galen tertanam sehingga orang yang menyalurkan kebenarannya akan mempertaruhkan nyawa mereka karena dianggap sebagai klenik seklar.

Baru pada masa Renaissance dan peninjauan ulang ilmu-ilmu klasik, para peneliti berpikiran independen dari Eropa mulai mempertanyakan teori-teori Galen. Yang menonjol, dokter Inggris William Harvey (1578 – 1657) mempelopori pandangan tentang peran yang dimainkan oleh jantung, pembuluh darah, dan darah. Melalui pengamatannya yang cermat, eksperimen, dan logika deduktif, Harvey menjadi orang pertama yang secara tepat mengidentifikasi jantung sebagai pompa yang berulang-ulang mengalirkan sejumlah kecil darah maju ke satu arah tetap dalam suatu jalur sirkular melalui sistem pembuluh darah yang tertutup (*sistem sirkulasi*). Ia juga dengan tepat mengusulkan bahwa darah mengalir ke paru untuk bercampur dengan udara (dan bukan udara mengalir ke jantung untuk bercampur dengan darah). Meskipun ia tidak dapat melihat hubungan fisik antara arteri dan vena, ia telah berspekulasi tentang keberadaan pembuluh tersebut. Barulah setelah mikroskop ditemukan pada abad berikutnya, eksistensi hubungan-hubungan tersebut, yaitu melalui kapiler, dipastikan oleh Marcello Malpighi (1628 – 1694).



Gambar 10-5

Serat elastin di arteri. Mikrograf cahaya dari sepotong dinding aorta pada potongan melintang ini memperlihatkan banyak serat elastin bergelombang, yang umum ditemukan di semua arteri.

mal di dalam arteri ketika darah mengalir keluar menuju ke pembuluh yang lebih kecil di hilir sewaktu diastol disebut **tekanan diastolik**, rerata adalah 80 mm Hg. Meskipun tekanan ventrikel turun ke 0 mm Hg sewaktu diastol namun tekanan arteri tidak turun hingga 0 mm Hg karena terjadi kontraksi jantung berikutnya dan mengisi kembali arteri sebelum semua darah keluar dari sistem arteri (Gambar 10-7; lihat juga Gambar 9-17, h. 345).

■ Tekanan darah dapat diukur secara tak langsung dengan menggunakan sfigmomanometer.

Perubahan tekanan arteri sepanjang siklus jantung dapat diukur secara langsung dengan menghubungkan suatu alat pengukur tekanan ke jarum yang dimasukkan ke sebuah

arteri. Namun, tekanan dapat diukur secara tak langsung dengan lebih mudah dan cukup akurat dengan **sfigmomanometer**, suatu manset yang dapat dikembungkan dan dipasang secara eksternal untuk mengukur tekanan. Ketika manset dilingkarkan di sekitar lengan atas dan kemudian dikembungkan dengan udara maka tekanan manset disalurkan melalui jaringan ke arteri brakhialis di bawahnya, pembuluh utama yang membawa darah ke lengan bawah (Gambar 10-8). Teknik ini memerlukan penyeimbangan antara tekanan di manset dan tekanan di arteri. Ketika tekanan manset lebih besar daripada tekanan di pembuluh maka pembuluh tertekan dan menutup sehingga tidak ada darah yang mengalirinya. Ketika tekanan darah lebih besar daripada tekanan manset maka pembuluh terbuka dan darah mengalir melewatinya.

PENENTUAN TEKANAN SISTOLIK DAN DIASTOLIK

Selama penentuan tekanan darah, stetoskop diletakkan di atas arteri brakhialis di sisi dalam siku tepat di bawah manset. Tidak terdengar suara ketika darah tidak mengalir melalui pembuluh atau ketika darah mengalir dalam aliran laminar normal (lihat h. 348). Sebaliknya, aliran darah turbulen menciptakan getaran yang dapat terdengar. Bunyi yang terdengar ketika memeriksa tekanan darah, yang dikenal sebagai **bunyi Korotkoff**, berbeda dari bunyi jantung yang berkaitan dengan penutupan katup ketika kita mendengar jantung dengan stetoskop.

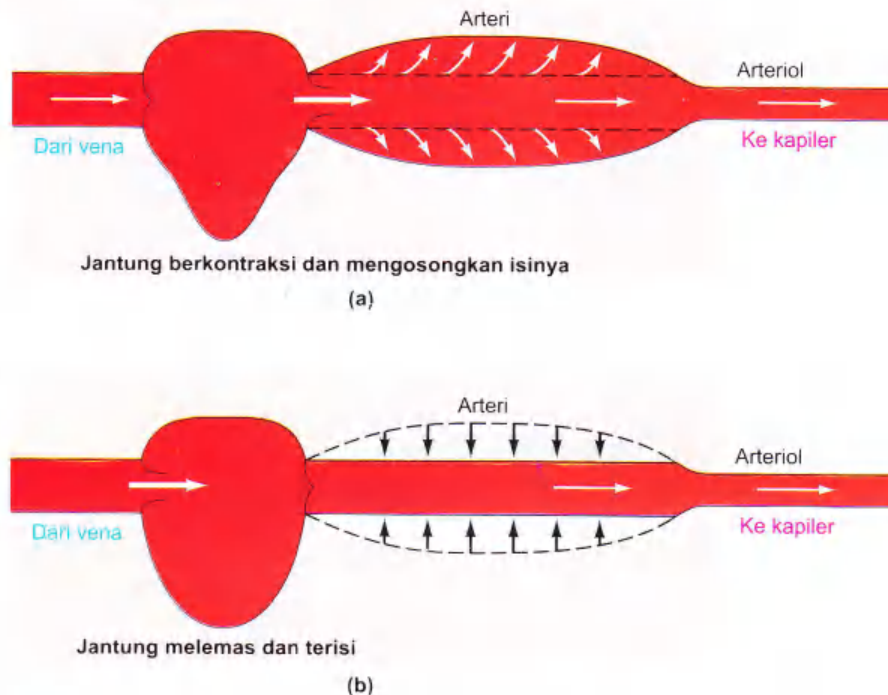
Pada permulaan penentuan tekanan darah, manset dikembungkan ke tekanan yang lebih besar daripada tekanan darah sehingga arteri brakhialis kolaps. Karena tekanan eksternal ini lebih besar daripada puncak tekanan internal maka arteri terjepit total di sepanjang siklus jantung; tidak terdengar bunyi apapun, karena tidak ada darah yang mengalir (titik I di Gambar 10-8b). Sewaktu udara di manset secara perlahan dikeluarkan, maka tekanan di manset secara perlahan juga berkurang. Ketika tekanan manset turun tepat di bawah tekanan sistolik puncak, arteri secara transien terbuka sedikit saat tekanan darah mencapai puncak ini. Darah sesaat lolos melewati arteri yang tertutup parsial sebelum tekanan arteri turun di bawah tekanan manset dan arteri kembali kolaps. Semburan darah ini turbulen sehingga dapat ter-

Tabel 10-1

Gambaran Pembuluh Darah

GAMBARAN	JENIS PEMBULUH			
	Arteri	Arterioli	Kapiler	Vena
Jumlah	Beberapa ratus*	Setengah juta	Sepuluh milyar	Beberapa ratus*
Gambaran Khusus	Dinding tebal, sangat elastik; radius besar*	Dinding sangat berotot, persarafan lengkap; radius kecil	Dinding tipis; luas penampang melintang total besar	Dinding tipis; sangat mudah teregang; radius besar*
Fungsi	Saluran dari jantung ke organ; berfungsi sebagai reservoir tekanan	Pembuluh resistensi utama; menentukan distribusi curah jantung	Tempat pertukaran; menentukan distribusi cairan ekstrasel antara plasma dan cairan interstisium	Saluran dari organ ke jantung; berfungsi sebagai reservoir darah

*Jumlah dan gambaran khusus ini mengacu pada arteri dan vena besar, tidak pada cabang arteri atau vena yang lebih kecil.



Gambar 10-6

Arteri sebagai reservoar tekanan. Karena elastisitasnya maka arteri berfungsi sebagai reservoar (penampung) tekanan. (a) Arteri elastik teregang sewaktu sistol jantung karena lebih banyak darah yang disemprotkan ke dalam arteri dibandingkan dengan yang keluar ke arteriol sempit beresistensi tinggi di hilir. (b) Recoil elastik arteri selama diastol jantung terus mendorong darah maju ketika jantung tidak sedang memompa darah.

dengar. Karena itu, tekanan manset tertinggi saat *bunyi pertama* dapat didengar menunjukkan *tekanan sistolik* (titik 2). Sewaktu tekanan manset terus turun, darah secara intermiten menyembur melewati arteri dan menghasilkan suara seiring dengan siklus jantung setiap kali tekanan arteri melebihi tekanan manset (titik 3).



Gambar 10-7

Tekanan darah arteri. Tekanan sistolik adalah tekanan puncak yang ditimbulkan pada arteri ketika darah dipompa masuk ke dalam pembuluh tersebut sewaktu sistol ventrikel. Tekanan diastol adalah tekanan terendah yang ditimbulkan pada arteri ketika darah mengalir keluar darinya ke pembuluh di hilir sewaktu diastol ventrikel. Tekanan nadi adalah perbedaan antara tekanan sistol dan diastol. Tekanan rerata adalah tekanan rata-rata di sepanjang siklus jantung.

Ketika tekanan manset akhirnya turun di bawah tekanan diastol, arteri brachialis tidak lagi terjepit sepanjang siklus jantung, dan darah dapat mengalir tanpa terhambat melalui pembuluh (titik 5). Dengan pulihnya aliran darah nonturbulen ini maka tidak ada lagi suara yang terdengar. Karena itu, tekanan manset tertinggi saat *bunyi terakhir* terdengar menunjukkan *tekanan diastolik* (titik 4).

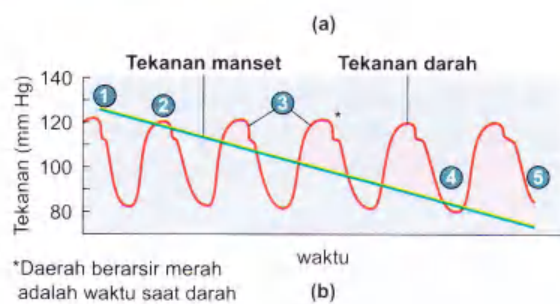
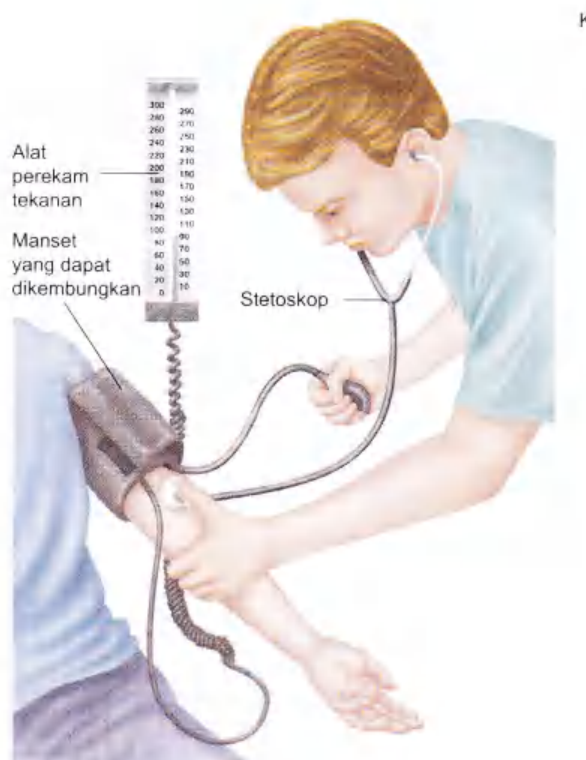
Pada praktek klinis, tekanan darah arteri dinyatakan sebagai tekanan sistolik per tekanan diastolik, dengan batas untuk tekanan darah yang dianjurkan adalah kurang dari 120/80 mm Hg.

TEKANAN NADI

Denyut yang dapat dirasakan di sebuah arteri yang terletak dekat dengan permukaan kulit disebabkan oleh perbedaan antara tekanan sistolik dan diastolik. Perbedaan tekanan ini dikenal sebagai **tekanan nadi**. Ketika tekanan darah 120/80 mm Hg, tekanan nadi adalah 40 mm Hg (120 mm Hg – 80 mm Hg).

■ Tekanan arteri rerata adalah gaya pendorong utama aliran darah.

Tekanan arteri rerata adalah *tekanan rerata* yang mendorong darah maju menuju jaringan sepanjang siklus jantung. Berbeda dari apa yang mungkin anda harapkan,



*Daerah bersisir merah adalah waktu saat darah mengalir di arteri brakialis

Ketika tekanan darah 120/80 mm Hg



Ketika tekanan manset lebih besar daripada 120 mm Hg dan melebihi tekanan di sepanjang siklus jantung

Tidak ada darah mengalir melalui pembuluh darah

- 1 Tidak terdengar bunyi karena tidak ada aliran



Ketika tekanan manset berada antara 120 dan 80 mm Hg

Darah yang mengalir melalui pembuluh bersifat turbulen setiap kali tekanan darah melebihi tekanan manset

- 2 Bunyi jantung pertama terdengar pada puncak tekanan sistolik
- 3 Terdengar suara intermiten karena semburan aliran turbulen sewaktu tekanan darah secara siklis melebihi tekanan manset



Ketika tekanan manset lebih kecil daripada 80 mm Hg dan berada di bawah tekanan darah di sepanjang siklus jantung

Darah mengalir melalui pembuluh dalam aliran laminar

- 4 Bunyi terakhir terdengar pada tekanan diastolik minimal
- 5 Tidak terdengar bunyi setelah itu karena aliran telah laminar, lancar, dan tidak terputus

(c)

Gambar 10-8

Sfigmomanometri. (a) Pemakaian sfigmomanometer dalam menentukan tekanan darah. Tekanan di manset yang dapat dikembungkan dapat diubah-ubah untuk menghambat atau memungkinkan darah mengalir di arteri brakhialis di bawahnya. Aliran darah turbulen dapat dideteksi dengan stetoskop, sementara aliran yang lancar laminar dan tidak ada aliran tidak dapat didengar. (b) Pola bunyi dalam kaitannya dengan tekanan manset dibandingkan dengan tekanan darah. (c) Aliran darah melalui arteri brakhialis dalam kaitannya dengan tekanan manset dan bunyi

tekanan arteri rerata bukan nilai tengah antara tekanan sistolik dan diastolik (misalnya, dengan tekanan darah 120/80 mm Hg, tekanan rerata bukan 100 mm Hg). Penyebabnya adalah bahwa dalam setiap siklus jantung tekanan arteri lebih dekat dengan tekanan diastolik daripada tekanan sistolik untuk periode yang lebih lama. Pada kecepatan jantung istirahat, sekitar dua pertiga dari siklus jantung dihabiskan dalam diastol dan hanya sepertiga dalam sistol. Sebagai analogi, jika sebuah mobil balap berjalan 80 km/jam selama 40 menit dan 120 km/jam selama 20 menit maka kecepatan reratanya adalah 93 km/jam, bukan nilai tengah sebesar 100 km/jam.

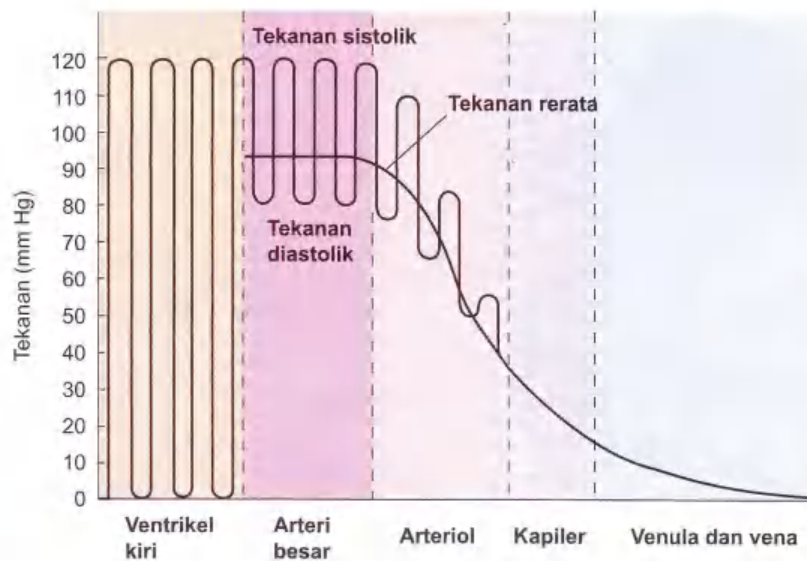
Demikian juga, perkiraan tekanan arteri rerata dapat dilakukan dengan menggunakan rumus berikut:

$$\text{Tekanan arteri rerata} = \text{tekanan diastolik} + \frac{1}{3} \text{ tekanan nadi}$$

$$\text{Pada 120/80, tekanan arteri rerata} = 80 \text{ mm Hg} + \left(\frac{1}{3}\right) 40 \text{ mm Hg} = 93 \text{ mm Hg}$$

Tekanan arteri rerata, bukan tekanan sistolik atau diastolik, yang dipantau dan diatur oleh refleks-refleks tekanan darah yang dijelaskan kemudian di bab ini.

Karena arteri tidak banyak menimbulkan resistensi terhadap aliran maka hanya sedikit energi yang lenyap di pembuluh ini akibat gesekan. Karena itu, tekanan arteri—sistol, diastol, nadi, atau rerata—pada hakikatnya sama di seluruh percabangan arteri (Gambar 10-9).



Gambar 10-9

Tekanan sepanjang sirkulasi sistemik. Tekanan ventrikel kiri berubah-ubah antara tekanan rendah 0 mm Hg sewaktu diastol hingga tekanan tinggi 120 mm Hg saat sistol. Tekanan darah arteri, yang berfluktuasi antara tekanan sistol puncak 120 mm Hg dan tekanan diastol rendah 80 mm Hg setiap siklus jantung, memiliki kekuatan sama di seluruh arteri-arteri besar. Karena tingginya resistensi arteriol, maka tekanan menurun drastis dan ayunan tekanan sistolik ke diastolik diubah menjadi tekanan nondenytut ketika darah mengalir melalui arteriol. Tekanan terus menurun tetapi dengan kecepatan yang lebih rendah sewaktu darah mengalir melewati kapiler dan sistem vena.

Tekanan darah terdapat di seluruh pohon vaskular, tetapi ketika kita membahas “tekanan darah” seseorang tanpa kualifikasi jenis pembuluh darah apa yang sedang dibicarakan, maka istilah tersebut menunjukkan tekanan di arteri.

ARTERIOLE

Ketika mencapai organ yang didarahnya, arteri bercabang-cabang menjadi banyak arteriol di dalam organ tersebut.

■ Arteriol adalah pembuluh resistensi utama.

Arteriol adalah pembuluh resistensi utama di pohon vaskular karena jari-jarinya yang cukup kecil untuk menghasilkan resistensi yang lumayan besar terhadap aliran darah. (Meskipun kapiler memiliki jari-jari lebih kecil daripada arteriol, anda akan melihat bahwa secara kolektif kapiler tidak menimbulkan resistensi sebesar yang ditimbulkan oleh arteriol). Berbeda dari resistensi arteri yang rendah, tingginya resistensi arteriol menyebabkan penurunan mencolok tekanan rerata sewaktu darah mengalir melalui pembuluh-pembuluh kecil ini. Secara rerata, tekanan turun dari 93 mm Hg, yaitu tekanan arteri rerata (tekanan darah yang masuk ke arteriol), menjadi 37 mm Hg, yaitu tekanan darah yang meninggalkan arteriol dan masuk ke kapiler (Gambar 10-9). Penurunan tekanan ini membantu membentuk perbedaan tekanan yang mendorong darah mengalir dari jantung ke berbagai organ di hilir. Jika tidak terjadi penurunan tekanan di arteriol maka

tekanan di akhir arteriol (yaitu, di awal kapiler) akan sama dengan tekanan arteri rerata. Tidak ada gradien tekanan yang akan mendorong darah dari jantung ke anyaman kapiler di jaringan.

Resistensi arteriol juga mengubah ayunan tekanan sistolik-diastolik di arteri menjadi tekanan nonfluktuatif di kapiler.

Jari-jari (dan, karenanya, resistensi) arteriol yang mendarahi masing-masing organ dapat disesuaikan secara independen untuk melaksanakan dua fungsi: (1) mendistribusikan curah jantung di antara berbagai organ sistemik, bergantung pada kebutuhan sesaat tubuh; dan (2) membantu mengatur tekanan darah arteri. Sebelum membahas bagaimana penyesuaian tersebut penting dalam melaksanakan kedua fungsi tersebut, kita akan membicarakan mekanisme-mekanisme yang berperan dalam penyesuaian resistensi arteriol.

VASOKONSTRIKSI DAN VASODILATASI

Tidak seperti arteri, dinding arteriol hanya sedikit mengandung jaringan ikat elastik. Namun, pembuluh ini memiliki lapisan otot polos yang tebal dan dipersarafi oleh serat saraf simpatis. Otot polos juga peka terhadap perubahan kimiawi lokal dan beberapa hormon dalam darah. Lapisan otot polos berjalan melingkar di sekitar arteriol (Gambar 10-10a); karenanya, ketika lapisan otot polos berkontraksi maka lingkaran (dan jari-jari) pembuluh menjadi lebih kecil, meningkatkan resistensi dan mengurangi aliran melalui pembuluh. **Vasokonstriksi** adalah kata yang digunakan untuk penyempitan pembuluh semacam itu (Gambar 10-10c). Kata **vasodilatasi** (vasodilasi) merujuk kepada peningkatan lingk-

keliling dan jari-jari pembuluh akibat melemasnya lapisan otot polosnya (Gambar 10-10d). Vasodilatasi menyebabkan penurunan resistensi dan peningkatan aliran melalui pembuluh tersebut.

TONUS VASKULAR

Otot polos arterioli dalam keadaan normal memperlihatkan suatu keadaan konstriksi parsial yang dikenal sebagai **tonus vaskular**. Tonus ini membentuk resistensi arterioli basal (Gambar 10-10b) (lihat juga h. 316). Terdapat dua faktor yang berperan menentukan tonus vaskular. Pertama, otot polos arterioli memiliki aktivitas miogenik yang cukup besar; yaitu, potensial membrannya berfluktuasi tanpa bergantung pada pengaruh saraf atau hormon, menyebabkan aktivitas kontraktile yang ditimbulkan sendiri (lihat h. 316). Kedua, serat-serat simpatis yang menyinari sebagian besar arterioli secara terus-menerus mengeluarkan norepinefrin, yang semakin meningkatkan tonus vaskular.

Aktivitas tonus yang terus-menerus ini memungkinkan peningkatan atau penurunan tingkat aktivitas kontraktile, masing-masing untuk menghasilkan vasokonstriksi atau vasodilatasi. Jika tidak terdapat tonus maka tegangan di dinding arterioli tidak dapat dikurangi untuk menghasilkan

vasodilatasi; hanya vasokonstriksi dengan derajat bervariasi yang dapat dilakukan.

Berbagai faktor dapat mempengaruhi tingkat aktivitas kontraktile di otot polos arterioli sehingga resistensi terhadap aliran di pembuluh-pembuluh ini dapat berubah secara substansial. Faktor-faktor tersebut masuk ke dalam dua kelompok: kontrol lokal (intrinsik), yang penting dalam menentukan distribusi curah jantung; dan kontrol ekstrinsik, yang penting dalam mengatur tekanan darah. Kita akan mengulas masing-masing kontrol ini bergiliran.

■ Kontrol lokal jari-jari arterioli penting untuk menentukan distribusi curah jantung.

Bagian dari curah jantung total yang disalurkan ke masing-masing organ tidak selalu tetap; bagian tersebut bervariasi, bergantung pada kebutuhan darah pada saat tersebut. Jumlah curah jantung yang diterima oleh masing-masing organ ditentukan oleh jumlah dan kaliber arterioli yang mendarahi organ tersebut. Ingatlah bahwa $F = \Delta P/R$. Karena darah disalurkan ke semua organ pada tekanan arteri rerata yang sama, maka gaya dorong untuk aliran identik untuk setiap organ. Karena itu, perbedaan dalam aliran ke berbagai organ

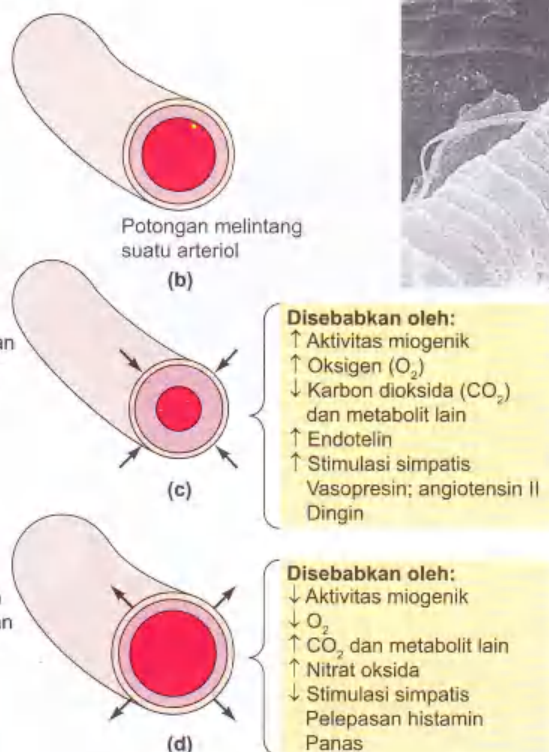
Tonus arterioli normal

Vasokonstriksi

(peningkatan kontraksi otot polos sirkular di dinding arterioli, menyebabkan peningkatan resistensi dan penurunan aliran melalui pembuluh)

Vasodilatasi

(penurunan kontraksi otot polos sirkular di dinding arterioli, menyebabkan penurunan resistensi dan peningkatan aliran melalui pembuluh)



Fawcett-Uehara-Suyama/Science Source/Photo Researchers, Inc.

Gambar 10-10

Vasokonstriksi dan vasodilatasi arterioli. (a) Foto mikroskop elektron memperlihatkan sebuah arterioli yang memperlihatkan bagaimana sel-sel otot polos berjalan melingkari dinding pembuluh. (b) Gambaran skematik sebuah arterioli dalam potongan melintang yang memperlihatkan tonus arterioli normal. (c) Akibat dan faktor penyebab vasokonstriksi arterioli. (d) Akibat dan faktor penyebab vasodilatasi arterioli.

semata-mata ditentukan oleh perbedaan dalam luas vaskularisasi dan oleh perbedaan resistensi yang ditimbulkan oleh arteriol yang mendarahi masing-masing organ. Dari waktu ke waktu, distribusi curah jantung dapat diubah-ubah dengan mengubah resistensi arteriol di berbagai anyaman vaskular.

Sebagai suatu analogi, perhatikanlah sebuah pipa yang menyalurkan air, dengan sejumlah keran di sepanjang perjalanannya (Gambar 10-11). Dengan beranggapan bahwa tekanan air di pipa konstan, perbedaan jumlah air yang mengalir ke wadah di bawah masing-masing keran semata-mata bergantung pada keran mana yang terbuka dan seberapa besar. Tidak ada air yang masuk ke wadah di bawah keran yang tertutup (resistensi tinggi), dan lebih banyak air mengalir ke dalam wadah yang terletak di bawah keran yang terbuka lebar (resistensi rendah) daripada ke dalam wadah yang berada di bawah keran yang setengah terbuka (resistensi sedang).

Demikian juga, lebih banyak darah mengalir ke daerah yang resistensi arteriolnya paling rendah. Selama olahraga, misalnya, tidak saja terjadi peningkatan curah jantung tetapi juga peningkatan persentase darah yang dialihkan ke otot rangka dan jantung akibat vasodilatasi untuk menopang aktivitas metaboliknya. Secara bersamaan, aliran darah ke saluran cerna dan ginjal berkurang akibat vasokonstriksi arteriol di organ-organ ini (Gambar 10-12). Hanya pasokan darah ke otak yang tetap konstan, apapun yang dilakukan oleh orang yang bersangkutan, baik sedang berolahraga berat, melakukan konsentrasi mental tinggi, atau tidur. Meskipun aliran darah total ke otak tidak berubah namun teknik-teknik pencitraan baru memperlihatkan bahwa aliran darah regional di dalam otak bervariasi berkaitan erat dengan pola aktivitas saraf lokal (lihat h. 159).

Kontrol lokal (intrinsik) adalah perubahan-perubahan di dalam suatu organ yang mempengaruhi jari-jari pembuluh

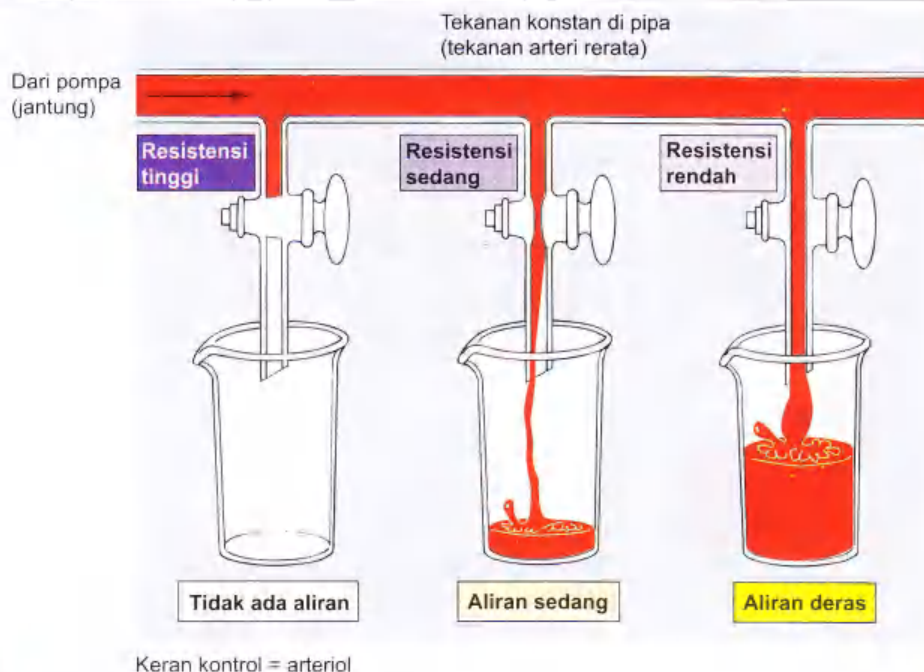
untuk menyesuaikan aliran darahnya dengan mempengaruhi otot polos arteriol organ tersebut secara langsung. Pengaruh lokal dapat berupa bahan kimia atau pengaruh fisik. Pengaruh kimiawi lokal pada jari-jari arteriol mencakup (1) perubahan metabolik lokal dan (2) pelepasan histamin. Pengaruh fisik lokal mencakup (1) aplikasi lokal panas atau dingin, (2) respons kimiawi terhadap *shear stress*, dan (3) respons miogenik terhadap peregangan. Marilah kita kaji peran dan mekanisme masing-masing pengaruh lokal ini.

■ Pengaruh metabolik lokal pada jari-jari arteriol membantu menyesuaikan aliran darah dengan kebutuhan organ.

Pengaruh kimiawi lokal terpenting pada otot polos arteriol berkaitan dengan perubahan metabolik pada organ yang bersangkutan. Pengaruh perubahan lokal ini pada jari-jari arteriol penting untuk mencocokkan aliran darah ke suatu organ sesuai kebutuhan metabolik organ tersebut. Kontrol metabolik lokal sangat penting bagi otot rangka dan jantung, yaitu organ yang aktivitas metabolik dan kebutuhan akan aliran darahnya paling bervariasi secara normal, dan di otak, yang aktivitas metabolik keseluruhan dan kebutuhan akan pasokan darahnya konstan. Kontrol lokal membantu tubuh mempertahankan aliran darah yang konstan ke otak.

HIPEREMIA AKTIF

Arteriol terletak di dalam organ yang didarahnya dan dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor lokal di dalam organ tersebut. Selama peningkatan aktivitas metabolik, misalnya ketika otot rangka berkontraksi sewaktu olahraga, konsentrasi lokal

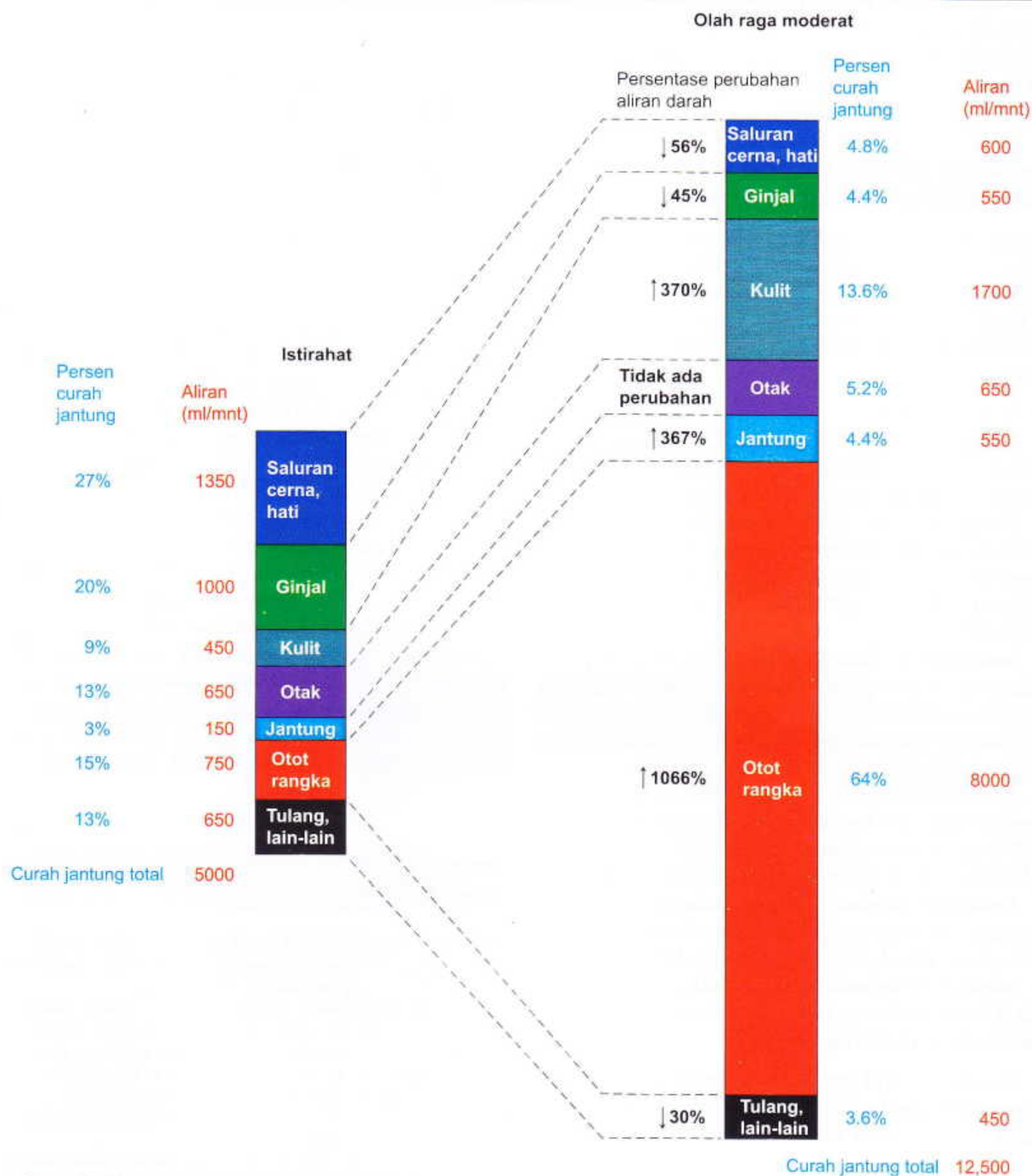


Gambar 10-11

Laju aliran sebagai fungsi resistensi.

sejumlah bahan kimia organ tersebut berubah. Sebagai contoh, konsentrasi lokal O_2 berkurang sewaktu sel-sel yang aktif bermetabolisasi menyerap lebih banyak O_2 untuk menunjang fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan ATP (lihat h. 39). Hal ini dan perubahan kimiawi lain menyebabkan

dilatasi arteriol dengan memicu relaksasi otot polos arteriol sekitar. Vasodilatasi arteriol lokal kemudian meningkatkan aliran darah ke daerah tersebut, suatu respons yang disebut **hiperemia aktif** (*biper* artinya "di atas normal"; *emia* artinya "darah"). Ketika lebih aktif secara metabolik, sel-sel memer-



Gambar 10-12

Besar dan distribusi curah jantung saat istirahat dan olah raga sedang. Tidak saja terjadi peningkatan curah jantung selama olah raga tetapi distribusi curah jantung juga disesuaikan untuk menunjang peningkatan aktivitas fisik ini. Persentase curah jantung untuk otot rangka dan jantung meningkat, sehingga terjadi peningkatan penyaluran O_2 dan nutrien yang dibutuhkan untuk menunjang peningkatan konsumsi ATP otot-otot ini. Persentase yang mengalir ke kulit meningkat sebagai cara untuk mengeluarkan kelebihan panas yang dihasilkan oleh otot-otot tersebut ke permukaan tubuh. Persentase yang mengalir ke sebagian besar organ lain menyusut. Hanya besar aliran darah ke otak tetap tidak berubah meskipun terjadi penyesuaian distribusi curah jantung selama olahraga.

lukan lebih banyak darah untuk memasukkan O_2 dan nutrisi serta untuk membersihkan zat sisa metabolik. Meningkatnya aliran darah memenuhi peningkatan kebutuhan lokal ini.

Sebaliknya, ketika suatu organ, misalnya otot yang rileks, kurang aktif secara metabolik sehingga perlu mengurangi kebutuhan aliran darahnya, maka perubahan kimiawi lokal yang terjadi (misalnya peningkatan konsentrasi O_2 lokal) menyebabkan vasokonstriksi arteriol dan penurunan aliran darah ke daerah tersebut. Karena itu perubahan metabolik lokal dapat menyesuaikan aliran darah sesuai kebutuhan tanpa melibatkan saraf atau hormon.

PERUBAHAN METABOLIK LOKAL YANG MEMPENGARUHI JARI-JARI ARTERIOL

Berbagai perubahan kimiawi lokal bekerjasama secara "berlebihan" untuk melakukan penyesuaian lokal yang "egois" ini pada kaliber arteriol untuk menyamakan aliran darah jaringan dengan kebutuhannya. Secara spesifik, faktor-faktor kimiawi lokal berikut menimbulkan relaksasi otot polos arteriol:

- *Penurunan O_2*
- *Peningkatan CO_2* . Lebih banyak CO_2 dihasilkan sebagai produk sampingan selama peningkatan proses fosforilasi oksidatif yang menyertai peningkatan aktivitas.
- *Peningkatan asam*. Lebih banyak asam karbonat yang dihasilkan dari peningkatan CO_2 yang diproduksi seiring dengan meningkatnya aktivitas sel. Asam laktat juga meningkat jika digunakan jalur glikolitik untuk menghasilkan ATP (lihat h. 299).
- *Peningkatan K^+* . Potensial aksi berulang yang mengalahkan kemampuan pompa Na^+-K^+ untuk memulihkan gradien konsentrasi istirahat (lihat h. 103) menyebabkan peningkatan K^+ di cairan jaringan otot yang aktif berkontraksi atau bagian otak yang lebih aktif.
- *Peningkatan osmolaritas*. Osmolaritas (konsentrasi zat-zat terlarut yang aktif secara osmotik) meningkat sewaktu terjadi peningkatan metabolisme sel karena meningkatnya pembentukan partikel-partikel yang aktif secara osmotik.
- *Pembebasan adenosin*. Terjadi pembebasan adenosin, terutama di otot rangka, sebagai respons terhadap peningkatan aktivitas metabolik atau kekurangan O_2 (lihat h. 358).
- *Pelepasan prostaglandin*. Prostaglandin adalah pembawa pesan kimiawi lokal yang berasal dari rantai asam lemak di dalam membran plasma (lihat h. 827).

Kontribusi relatif berbagai perubahan kimiawi lokal (dan mungkin yang lain) ini dalam kontrol metabolik aliran darah di arteriol sistemik masih diteliti lebih lanjut.

MEDIATOR VASOAKTIF LOKAL

Perubahan kimiawi lokal ini tidak bekerja secara langsung pada otot polos vaskular untuk mengubah keadaan kontraktilnya. **Sel endotel**, lapisan tunggal sel epitel khusus yang melapisi lumen semua pembuluh darah, melepaskan berbagai mediator kimiawi yang berperan kunci dalam mengatur kaliber arteriol

secara lokal. Selama ini ilmuwan menganggap sel endotel tidak lebih dari sawar antara darah dan bagian dinding pembuluh lainnya. Kini diketahui bahwa sel endotel adalah peserta aktif dalam berbagai aktivitas yang berkaitan dengan pembuluh, yang sebagian di antaranya akan dijelaskan di tempat lain (Tabel 10-2). Dari berbagai fungsi tersebut, sel endotel mengeluarkan berbagai pembawa pesan kimiawi kerja lokal sebagai respons terhadap perubahan kimiawi di lingkungannya (misalnya penurunan O_2) atau perubahan fisik (misalnya peregangan dinding pembuluh). Berbagai mediator vasoaktif ("bekerja pada pembuluh") lokal ini bekerja pada otot polos untuk mengubah keadaan kontraksinya.

Mediator vasoaktif lokal yang paling banyak dipelajari adalah **nitrat oksida (NO)**, yang menyebabkan vasodilatasi arteriol lokal dengan memicu relaksasi otot polos arteriol di sekitarnya. Zat ini dapat melakukannya dengan menghambat masuknya Ca^{2+} pemicu kontraksi ke dalam sel-sel otot polos (lihat h. 311). NO adalah molekul gas yang kecil, sangat reaktif, berumur pendek, dan dahulu dikenal terutama sebagai polutan udara toksik. Namun studi-studi berhasil mengungkapkan sedemikian banyak peran biologis NO, yang dihasilkan oleh banyak jaringan selain sel endotel. Pada kenyataannya, NO tampaknya merupakan salah satu molekul pembawa pesan terpenting di dalam tubuh, seperti diperlihatkan oleh beragam fungsi yang telah teridentifikasi pada bahan kimia ini dan dicantumkan di Tabel 10-3. Seperti yang dapat anda lihat, sebagian besar tubuh dipengaruhi oleh molekul pembawa pesan kimiawi antarsel yang serba guna ini.

Sel-sel endotel mengeluarkan bahan-bahan kimia penting lain di luar NO. **Endotelin**, bahan vasoaktif endotel lainnya, menyebabkan kontraksi otot polos, dan adalah salah satu vasokonstriktor paling kuat yang teridentifikasi. Bahan-bahan kimia lain, yang dikeluarkan dari endotel sebagai respons terhadap perubahan kronik aliran darah ke suatu organ, memicu perubahan vaskular jangka panjang yang secara permanen mempengaruhi aliran darah ke suatu daerah. Se-

Tabel 10-2
Fungsi Sel Endotel

- Melapisi bagian dalam pembuluh darah dan rongga jantung; berfungsi sebagai sawar fisik antara darah dan bagian dinding pembuluh darah lainnya.
- Mengeluarkan bahan-bahan vasoaktif sebagai respons terhadap perubahan kimiawi dan fisika lokal; bahan-bahan ini menyebabkan relaksasi (vasodilatasi) atau kontraksi (vasokonstriksi) otot polos di bawahnya.
- Mengeluarkan bahan-bahan yang merangsang pertumbuhan pembuluh baru dan proliferasi sel otot polos di dinding pembuluh
- Ikut serta dalam pertukaran bahan antara darah dan sel jaringan sekitar menembus kapiler melalui transpor vesikel (lihat h. 79)
- Mempengaruhi pembentukan sumbat trombosit, pembekuan darah, dan pelarutan bekuan darah (lihat Bab 11)
- Ikut serta menentukan permeabilitas kapiler dengan berkontraksi untuk mengubah ukuran pori antara sel-sel endotel yang berdekatan.

bagai contoh, sebagian bahan kimia merangsang pertumbuhan pembuluh baru, suatu proses yang dikenal sebagai **angiogenesis**.

■ Pelepasan histamin lokal menyebabkan dilatasi patologis arteriol.

Histamin adalah mediator kimiawi lain yang mempengaruhi otot polos arteriol, tetapi bahan ini tidak dikeluarkan sebagai respons terhadap perubahan metabolisme lokal dan bukan berasal dari sel endotel. Meskipun histamin secara normal tidak ikut serta mengontrol aliran darah namun zat ini penting pada keadaan patologis tertentu.

CATATAN KLINIS. Histamin disintesis dan disimpan di dalam sel jaringan ikat khusus di banyak organ dan di dalam sel darah putih jenis tertentu di darah. Ketika organ cedera atau sewaktu reaksi alergi, histamin dibebaskan dan bekerja secara parakrin di daerah yang rusak (lihat h. 123). Dengan mendorong relaksasi otot polos arteriol, histamin menjadi penyebab utama vasodilatasi di daerah yang cedera. Peningkatan aliran darah ke daerah yang bersangkutan tersebut menyebabkan kemerahan dan ikut menyebabkan pembengkakan seperti terlihat pada respons peradangan (lihat Bab 12 untuk penjelasan lebih rinci).

Tabel 10-3

Fungsi Nitrat Oksida (NO)

- Menyebabkan relaksasi otot polos arteriol. Melalui efek ini, NO berperan penting dalam mengontrol aliran darah melalui jaringan dan dalam mempertahankan tekanan darah arteri rerata.
- Melebarkan arteriol penis dan klitoris sehingga berfungsi sebagai mediator langsung ereksi organ-organ reproduksi ini. Ereksi dicapai melalui pembengkakan organ-organ ini secara cepat oleh darah yang terbenjeng.
- Digunakan oleh makrofag, sel fagositik besar pada sistem imun, sebagai bahan kimia untuk memerangi bakteri dan sel kanker.
- Mengganggu fungsi trombosit dan pembekuan darah di tempat kerusakan jaringan.
- Berfungsi sebagai tipe baru neurotransmitter di otak dan bagian tubuh lain
- Berperan dalam perubahan-perubahan yang mendasari ingatan.
- Dengan mendorong relaksasi otot polos saluran cerna, membantu mengatur peristalsis, sejenis kontraksi yang mendorong maju isi saluran cerna
- Melemaskan sel otot polos di saluran napas paru, membantu saluran ini tetap terbuka untuk mempermudah udara keluar masuk paru
- Memodulasi proses penyaringan dalam pembentukan urin
- Mengarahkan aliran darah ke jaringan yang kekurangan O_2
- Mungkin berperan dalam relaksasi otot rangka

■ Pengaruh fisik lokal pada jari-jari arteriol mencakup perubahan suhu, *shear stress*, dan peregangan.

Di antara pengaruh-pengaruh fisik pada otot polos arteriol, efek perubahan suhu lah yang dieksploitasi secara klinis, tetapi respons yang diperantarai secara kimiawi terhadap *shear stress* dan respons miogenik terhadap peregangan adalah yang terpenting secara fisiologis. Marilah kita bahas masing-masing efek ini.

APLIKASI LOKAL PANAS ATAU DINGIN

CATATAN KLINIS. Aplikasi panas, dengan menyebabkan vasodilatasi arteriol, adalah cara yang bermanfaat untuk mendorong peningkatan aliran darah ke suatu daerah. Sebaliknya, aplikasi es ke daerah yang meradang menyebabkan vasokonstriksi, yang mengurangi pembengkakan dengan melawan vasodilatasi yang ditimbulkan oleh histamin.

SHEAR STRESS

Akibat gesekan, darah yang mengalir melalui permukaan dalam pembuluh memicu suatu gaya longitudinal yang dikenal sebagai *shear stress* pada sel endotel. Peningkatan *shear stress* menyebabkan sel endotel mengeluarkan NO, yang berdifusi ke otot polos di bawahnya dan menyebabkan vasodilatasi. Peningkatan garis tengah arteriol mengurangi *shear stress* di pembuluh. Sebagai respons terhadap *shear stress* dalam jangka panjang, sel-sel endotel mengorientasikan dirinya sejajar dengan arah aliran darah.

RESPONS MIOGENIK TERHADAP PEREGANGAN

Otot polos arteriol berrespons terhadap peregangan pasif dengan meningkatkan tonusnya secara miogenik melalui vasokonstriksi, yang menahan peregangan pasif awal tersebut. Sebaliknya, penurunan peregangan arteriol menyebabkan penurunan tonus pembuluh miogenik dengan mendorong vasodilatasi. Bahan-bahan vasoaktif yang berasal dari endotel mungkin juga berperan dalam respons yang dipicu secara mekanis ini. Tingkat peregangan pasif bervariasi sesuai volume darah yang disalurkan ke arteriol dari arteri. Peningkatan tekanan arteri rerata mendorong lebih banyak darah masuk ke dalam arteriol dan semakin meregangkan pembuluh tersebut, sementara oklusi arteri menghambat aliran darah ke arteriol dan mengurangi peregangan arteriol.

Respons miogenik, disertai oleh respons yang dipicu secara metabolik, berperan penting dalam hiperemia reaktif dan otoregulasi, topik-topik yang sekarang akan kita bahas.

HIPEREMIA REAKTIF

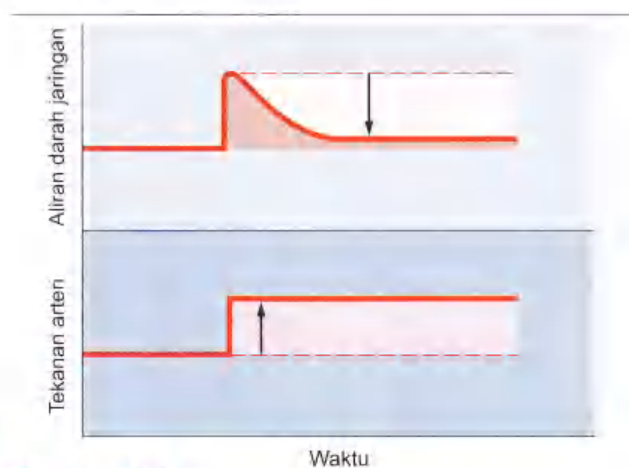
Ketika aliran darah ke suatu daerah tersumbat total maka arteriol-arteriol di daerah tersebut melebar karena (1) relaksasi miogenik, yang terjadi sebagai respons terhadap berkurangnya peregangan karena tidak adanya aliran darah, dan (2) perubahan pada komposisi zat-zat kimia lokal. Banyak perubahan kimiawi yang terjadi di jaringan yang kekurangan darah juga

terjadi pada hiperemia aktif. Ketika aliran darah ke suatu jaringan terhambat maka kadar O_2 di jaringan tersebut berkurang; jaringan terus menggunakan O_2 tetapi tidak ada pasokan O_2 baru. Sementara itu, konsentrasi CO_2 , asam, dan metabolit lain meningkat. Meskipun produksinya tidak meningkat seperti ketika jaringan lebih aktif secara metabolik namun bahan-bahan ini menumpuk di jaringan ketika jumlah normal yang diproduksi ini tidak "dibersihkan" oleh darah.

Setelah oklusi dihilangkan, aliran darah ke jaringan yang semula kekurangan tersebut jauh lebih tinggi daripada normal untuk waktu yang singkat karena arteriol-arteriol melebar. Peningkatan aliran darah pasca oklusi ini, yang disebut **hiperemia reaktif**, dapat berlangsung di setiap jaringan. Respons ini bermanfaat untuk secara cepat memulihkan komposisi zat-zat kimia lokal ke normal. Tentu saja, penyumbatan berkepanjangan aliran darah menyebabkan kerusakan jaringan ireversibel.

OTOREGULASI

Ketika tekanan arteri rerata turun (sebagai contoh, karena perdarahan atau melemahnya jantung), gaya pendorong berkurang, sehingga aliran darah ke organ menurun. Ini adalah versi yang lebih ringan daripada apa yang terjadi selama oklusi pembuluh. Perubahan yang terjadi pada metabolit lokal dan berkurangnya peregangan di arteriol secara kolektif menyebabkan dilatasi arteriol untuk membantu memulihkan aliran darah jaringan ke normal meskipun tekanan pendorong berkurang. Di sisi negatif, dilatasi arteriol yang luas semakin menurunkan tekanan arteri rerata, yang memperparah masalah. Sebaliknya, pada peningkatan menetap tekanan arteri rerata (hipertensi), pengaruh miogenik dan kimiawi lokal yang dipicu oleh peningkatan awal aliran darah ke jaringan menyebabkan peningkatan tonus dan resistensi arteriol. Derajat vasokonstriksi yang lebih tinggi ini kemudian mengurangi aliran darah jaringan ke normal meskipun tekanan darah meningkat (Gambar 10-13). **Otoregulasi** ("pengaturan sendiri") adalah istilah untuk mekanisme arteriol yang



Gambar 10-13

Otoregulasi aliran darah jaringan. Meskipun aliran darah melalui suatu jaringan cepat meningkat sebagai respons terhadap peningkatan tekanan arteri namun aliran darah jaringan secara bertahap berkurang akibat otoregulasi di dalam jaringan, meskipun tekanan arteri tetap tinggi.

menjaga aliran darah jaringan tetap konstan meskipun terjadi penyimpangan yang cukup besar pada tekanan arteri rerata. Tidak semua organ melakukan otoregulasi secara sama. Sebagai contoh, otak melakukan otoregulasi terbaik, ginjal memiliki kemampuan otoregulasi baik, sedangkan otoregulasi otot rangka adalah yang paling lemah.

Hiperemia aktif, hiperemia reaktif, dan pelepasan histamin meningkatkan aliran darah ke suatu jaringan untuk tujuan tertentu dengan memicu vasodilatasi arteriol lokal. Sebaliknya, otoregulasi adalah cara setiap jaringan untuk mencegah terjadinya perubahan dalam aliran darahnya sendiri yang ditimbulkan oleh perubahan tekanan arteri rerata, dengan melakukan penyesuaian-penyesuaian pada jari-jari arteriolnya.

Ini menutup pembahasan kita tentang kontrol lokal jari-jari arteriol. Sekarang marilah kita alihkan perhatian pada kontrol ekstrinsik jari-jari arteriol.

■ Kontrol simpatis ekstrinsik jari-jari arteriol penting dalam mengatur tekanan darah.

Kontrol ekstrinsik jari-jari arteriol mencakup pengaruh saraf dan hormon, dengan yang terpenting adalah efek sistem saraf simpatis. Serat saraf simpatis menyinari otot polos arteriol di seluruh sirkulasi sistemik kecuali di otak. Ingatlah bahwa tonus vaskular ditimbulkan oleh adanya tingkat tertentu aktivitas simpatis yang terus-menerus. Peningkatan aktivitas simpatis menyebabkan vasokonstriksi arteriol generalisata, sementara penurunan aktivitas simpatis menyebabkan vasodilatasi arteriol generalisata. Perubahan besar pada resistensi arteriol ini menyebabkan perubahan pada tekanan arteri rerata karena pengaruhnya pada resistensi perifer total, sebagai berikut.

PENGARUH RESISTENSI PERIFER TOTAL PADA TEKanan ARTERI RERATA

Untuk mengetahui efek perubahan resistensi arteriol pada tekanan arteri rerata, rumus $F = \Delta P/R$ berlaku untuk sirkulasi keseluruhan maupun satu pembuluh:

■ F : Dengan melihat sistem sirkulasi sebagai satu kesatuan, maka aliran (F) melalui semua pembuluh baik dalam sirkulasi paru maupun sistemik sama dengan *curah jantung*.

■ ΔP : Gradien tekanan (ΔP) untuk sirkulasi sistemik keseluruhan adalah *tekanan arteri rerata*. (ΔP sama dengan perbedaan tekanan antara awal dan akhir sistem sirkulasi sistemik. Tekanan awal adalah tekanan arteri rerata sewaktu darah meninggalkan ventrikel kiri dengan tekanan rerata 93 mm Hg. Tekanan akhir di atrium kanan adalah 0 mm Hg. Karena itu, $\Delta P = 93 \text{ mm Hg} - 0 \text{ mm Hg} = 93 \text{ mm Hg}$, yang ekuivalen dengan tekanan arteri rerata).

■ R : Resistensi total (R) yang ditimbulkan oleh semua pembuluh perifer sistemik secara bersama-sama adalah **resistensi perifer total**. Persentase terbesar resistensi perifer total adalah disebabkan oleh resistensi arteriol, karena arteriol adalah pembuluh resistensi utama.

Karena itu, untuk sirkulasi sistemik keseluruhan, diubah

$$F = \Delta P / R$$

menjadi

$$\Delta P = F \times R$$

menghasilkan persamaan

$$\text{Tekanan arteri rerata} = \text{curah jantung} \times \text{resistensi perifer total}$$

Karena itu, besar resistensi perifer total yang ditimbulkan oleh seluruh arteriol sistemik sangat mempengaruhi tekanan arteri rerata. Sebuah bendungan dapat memberi analogi untuk hubungan ini. Pada saat sebuah bendungan menahan aliran air ke hilir, terjadi peningkatan tekanan di hulu akibat bertambahnya ketinggian air di reservoir di belakang bendungan. Demikian juga, vasokonstriksi generalisata yang dipicu oleh saraf simpatis secara refleks mengurangi aliran darah ke hilir ke organ-organ sembari meningkatkan tekanan arteri rerata di hulu sehingga terjadi peningkatan gaya dorong utama bagi darah untuk mengalir ke semua organ.

Efek ini tampaknya kontraproduktif. Mengapa meningkatkan gaya dorong untuk aliran ke organ-organ dengan meningkatkan tekanan arteri rerata sementara aliran ke organ-organ dikurangi dengan mempersempit pembuluh-pembuluh yang mendarahi organ-organ tersebut? Di lihat dari efeknya, respons arteriol yang ditimbulkan oleh sistem saraf simpatis membantu mempertahankan tekanan pendorong (yaitu, tekanan arteri rerata) ke semua organ. Banyak sedikitnya aliran darah yang sebenarnya diterima oleh masing-masing organ ditentukan oleh penyesuaian arteriol lokal yang mengalahkan efek konstriktor simpatis. Jika semua arteriol melebar maka tekanan darah akan turun secara substansial sehingga tidak akan terbentuk gaya pendorong yang memadai untuk aliran darah. Analoginya adalah tekanan untuk air di pipa ledeng rumah anda. Jika tekanan air adekuat maka anda dapat secara selektif memperoleh aliran air yang memuaskan di semua keran dengan memutarinya terbuka. Namun, jika tekanan air di pipa terlalu rendah maka anda tidak dapat memperoleh aliran yang memuaskan di setiap keran meskipun anda telah membukanya secara maksimal. Karena itu aktivitas tonus simpatis menyebabkan konstriksi sebagian besar pembuluh (kecuali yang ke otak) untuk mempertahankan tekanan pangkal yang kemudian dapat diambil oleh organ-organ sesuai kebutuhan melalui mekanisme lokal yang mengontrol jari-jari arteriol.

PENGARUH NOREPINEFRIN PADA OTOT POLOS ARTERIOL

Norepinefrin yang dibebaskan dari ujung saraf simpatis berikatan dengan reseptor adrenergik α_1 di otot polos arteriol untuk menimbulkan vasokonstriksi (lihat h. 263). Arteriol otak adalah satu-satunya pembuluh yang tidak memiliki reseptor α_1 sehingga tidak terjadi vasokonstriksi di otak. Arteriol otak perlu untuk tidak secara refleks menyempit oleh pengaruh saraf karena aliran darah otak harus tetap untuk memenuhi kebutuhan O_2 yang

terus-menerus, apapun yang terjadi di bagian lain tubuh. Pembuluh otak adalah pembuluh yang hampir seluruhnya dikendalikan oleh mekanisme lokal untuk mempertahankan aliran darahnya yang ditujukan untuk menunjang tingkat aktivitas metabolik otak yang konstan. Pada kenyataannya, aktivitas vasokonstriksi refleks yang terjadi di bagian lain sistem kardiovaskular ditujukan untuk mempertahankan tekanan pangkal aliran darah yang adekuat bagi otak.

Karena itu, aktivitas simpatis ikut berperan penting dalam mempertahankan tekanan arteri rerata, menjamin gaya dorong yang adekuat bagi aliran darah ke otak dengan mengorbankan organ-organ lain yang dapat lebih tahan terhadap pengurangan aliran darah. Organ-organ lain yang benar-benar membutuhkan tambahan darah, misalnya otot-otot yang aktif (termasuk otot jantung), memperolehnya melalui kontrol lokal yang mengalahkan efek simpatis.

KONTROL LOKAL YANG MENGALAHKAN VASOKONSTRIKSI SIMPATIS

Otot rangka dan jantung memiliki mekanisme kontrol lokal yang paling kuat dan dapat mengatasi vasokonstriksi generalisata yang ditimbulkan oleh aktivitas simpatis. Sebagai contoh, ketika anda sedang mengayuh sepeda, peningkatan aktivitas di otot-otot rangka tungkai anda menyebabkan vasodilatasi lokal akibat pengaruh faktor metabolik pada otot tersebut, meskipun terjadi vasokonstriksi simpatis generalisata yang menyertai olah raga. Akibatnya, lebih banyak darah mengalir ke otot tungkai, tetapi bukan ke otot lengan yang inaktif.

TIDAK ADA PERSARAFAN PARASIMPATIS DI ARTERIOL

Tidak terdapat persarafan parasimpatis yang signifikan ke arteriol, kecuali vasodilator parasimpatis yang banyak terdapat di arteriol penis dan klitoris. Vasodilatasi cepat dan hebat yang diinduksi oleh stimulasi parasimpatis ke organ-organ ini (melalui peningkatan pelepasan NO) merupakan penyebab utama ereksi. Vasodilatasi di tempat lain terjadi karena penurunan aktivitas vasokonstriksi simpatis di bawah level toniknya.¹ Ketika tekanan arteri rerata meningkat di atas normal, penurunan reflek pada aktivitas vasokonstriksi simpatis menyebabkan vasodilatasi arteriol menyeluruh yang membantu membawa tekanan pendorong aliran darah tersebut ke arah normal.

■ Tekanan darah diatur oleh pusat kontrol kardiovaskular medula dan beberapa hormon.

Daerah utama otak yang menyesuaikan sinyal simpatis ke arteriol adalah **pusat kontrol kardiovaskular** di medula batang otak. Ini adalah pusat integrasi untuk regulasi tekanan

¹Sebagian dari serat otot rangka pada beberapa spesies disarafi oleh serat simpatis kolinergik (penghasil ACh) yang menyebabkan vasodilatasi sebagai antisipasi olah raga. Namun, keberadaan serat vasodilator simpatis semacam ini pada manusia masih dipertanyakan.

darah (dijelaskan secara lebih detil di bagian selanjutnya bab ini). Beberapa bagian otak lain juga mempengaruhi distribusi darah, terutama hipotalamus, yang sebagai bagian dari fungsi pengatur suhunya adalah mengontrol aliran darah ke kulit untuk menyesuaikan pengeluaran panas ke lingkungan.

Selain aktivitas refleks saraf, beberapa hormon juga secara ekstrinsik mempengaruhi jari-jari arteriol. Hormon-hormon ini mencakup hormon medula adrenal *epinefrin* dan *norepinefrin*, yang umumnya memperkuat sistem saraf simpatis di sebagian besar organ, serta *vasopresin* dan *angiotensin II*, yang penting dalam mengontrol keseimbangan cairan.

PENGARUH EPINEFRIN DAN NOREPINEFRIN

Stimulasi simpatis pada medula adrenal menyebabkan kelenjar endokrin ini mengeluarkan epinefrin dan norepinefrin. Norepinefrin medula adrenal berikatan dengan reseptor α_1 yang sama dengan yang diikat oleh norepinefrin simpatis untuk menimbulkan vasokonstriksi generalisata. Namun, epinefrin, yaitu hormon medula adrenal yang jumlahnya lebih banyak, berikatan dengan reseptor β_2 dan α_1 dengan afinitas lebih kuat terhadap reseptor β_2 (Tabel 10-4). Pengaktifan reseptor β_2 menimbulkan vasodilatasi, tetapi tidak semua jaringan memiliki reseptor β_2 ; reseptor ini paling banyak di arteriol jantung dan otot rangka. Selama lepas muatan simpatis, epinefrin yang dibebaskan berikatan dengan reseptor β_2 di jantung dan otot rangka untuk memperkuat mekanisme vasodilatasi lokal di jaringan-jaringan ini. Arteriol di organ pencernaan dan ginjal, sebaliknya, hanya dilengkapi oleh reseptor α_1 . Karena itu, selama stimulasi simpatis generalisata, arteriol di organ-organ ini mengalami vasokonstriksi yang lebih besar dibandingkan dengan yang terdapat di jantung dan otot rangka. Karena tidak memiliki reseptor β_2 , organ pencernaan dan ginjal tidak mengalami respons vasodilatasi yang mengalahkan vasokonstriksi yang dipicu oleh reseptor α_1 .

Tabel 10-4

Reseptor Adrenergik Otot Polos Arteriol

KARAKTERISTIK	JENIS RESEPTOR	
	α_1	β_2
Letak Reseptor	Semua otot polos arteriol kecuali di otak	Otot polos arteriol di jantung dan otot rangka
Mediator Kimiawi	Norepinefrin dari serat simpatis dan medula adrenal Epinefrin dari medula adrenal (afinitas lebih kecil terhadap reseptor ini)	Epinefrin dari medula adrenal (afinitas lebih besar terhadap reseptor ini)
Respons Otot Polos Arteriol	Vasokonstriksi	Vasodilatasi

PENGARUH VASOPRESIN DAN ANGIOTENSIN II

Dua hormon lain yang secara ekstrinsik mempengaruhi tonus arteriol adalah vasopresin dan angiotensin II. Vasopresin terutama berperan dalam mempertahankan keseimbangan air dengan mengatur jumlah air yang ditahan oleh ginjal di dalam tubuh selama pembentukan urin (lihat h. 588). Angiotensin II adalah bagian dari suatu jalur hormon, sistem *renin-angiotensin-aldosteron*, yang penting dalam mengatur keseimbangan garam tubuh. Jalur ini mendorong penghematan garam selama pembentukan urin dan juga menyebabkan retensi air, karena garam menimbulkan efek menahan air di CES (lihat h. 571). Karena itu, kedua hormon ini berperan penting dalam mempertahankan keseimbangan cairan tubuh, yang sebaliknya merupakan penentu volume plasma dan tekanan darah.

Selain itu, vasopresin dan angiotensin II adalah vasokonstriktor kuat. Peran keduanya dalam aspek ini sangat penting pada perdarahan. Kehilangan mendadak darah akan mengurangi volume plasma, yang memicu peningkatan sekresi kedua hormon ini untuk membantu memulihkan volume plasma. Efek vasokonstriksi keduanya juga membantu mempertahankan tekanan darah meskipun terjadi pengurangan mendadak volume plasma (Fungsi dan kontrol hormon-hormon ini dibahas lebih rinci di bab-bab selanjutnya).

Hal ini menyelesaikan pembahasan kita tentang berbagai faktor yang mempengaruhi resistensi perifer total, dan yang terpenting di sini adalah penyesuaian terkontrol jari-jari arteriol. Faktor-faktor ini diringkaskan pada Gambar 10-14.

Kini kita akan mengalihkan perhatian kepada pembuluh berikutnya dalam pohon vaskular, yaitu kapiler.

KAPILER

Kapiler, tempat pertukaran bahan antara darah dan sel jaringan², bercabang-cabang secara ekstensif untuk membawa darah agar dapat dijangkau oleh setiap sel.

■ Kapiler merupakan tempat ideal untuk terjadinya pertukaran.

Di dinding kapiler tidak terdapat sistem transpor yang diperantarai oleh pembawa, kecuali kapiler di otak yang berperan dalam sawar darah-otak (lihat h. 151). Bahan-bahan dipertukarkan menembus dinding kapiler terutama dengan difusi.

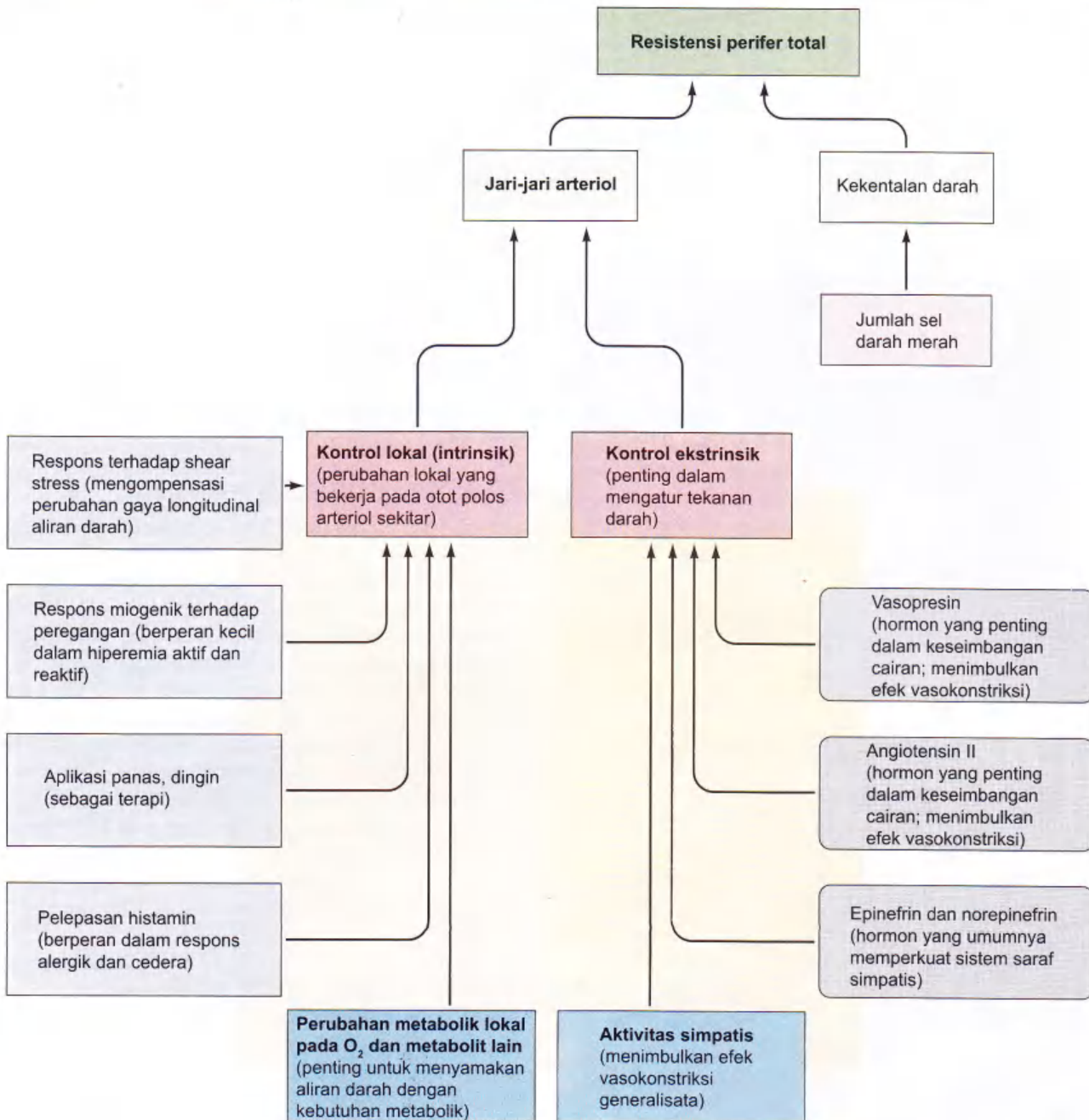
²Sebenarnya, pertukaran juga terjadi melalui pembuluh mikrosirkulasi lain, khususnya vena pascakapiler. Keseluruhan sistem pembuluh darah adalah suatu kontinum dan tidak berubah mendadak dari satu tipe pembuluh menjadi tipe pembuluh lain. Ketika digunakan, istilah *pertukaran kapiler* secara inheren merujuk kepada semua pertukaran di tingkat mikrosirkulasi yang mayoritas terjadi di kapiler.

FAKTOR YANG MENINGKATKAN DIFUSI MELALUI KAPILER

Kapiler merupakan tempat ideal untuk meningkatkan difusi, sesuai dengan hukum difusi Fick (lihat h. 68). Pembuluh ini memperkecil jarak difusi sembari memaksimalkan luas per-

mukaan dan waktu yang tersedia untuk proses pertukaran, sebagai berikut:

1. Molekul-molekul yang berdifusi hanya perlu menempuh jarak pendek antara darah dan sel sekitar karena dinding kapiler yang tipis dan garis tengah kapiler yang



Faktor utama yang mempengaruhi jari-jari arteriol

Gambar 10-14

Faktor yang mempengaruhi resistensi perifer total. Penentu utama resistensi perifer total adalah jari-jari arteriol yang dapat berubah-ubah. Dua kategori utama faktor yang mempengaruhi jari-jari arteriol: (1) kontrol lokal (intrinsik), yang terutama penting dalam menyesuaikan aliran darah melalui suatu jaringan dengan kebutuhan metabolik jaringan tersebut dan diperantarai oleh faktor-faktor lokal yang bekerja pada otot polos arteriol; dan (2) kontrol ekstrinsik, yang penting dalam mengatur tekanan darah dan terutama diperantarai oleh pengaruh simpatis pada otot polos arteriol.

kecil, disertai dekatnya jarak setiap sel dengan sebuah kapiler. Jarak pendek ini penting karena laju difusi melambat seiring dengan pertambahan jarak difusi.

- a. Dinding kapiler sangat tipis (ketebalan 1 μm ; sebagai perbandingan, garis tengah rambut manusia adalah 100 μm). Kapiler terdiri dari hanya satu lapisan sel endotel gepeng—pada hakikatnya juga lapisan dalam jenis pembuluh lain. Tidak terdapat otot polos atau jaringan ikat (Gambar 10-15a).
- b. Setiap kapiler sedemikian sempitnya (garis tengah rerata 7 μm) sehingga sel darah merah (garis tengah 8 μm) harus lewat satu per satu (Gambar 10-15b). Karena itu, isi plasma bisa berkontak langsung

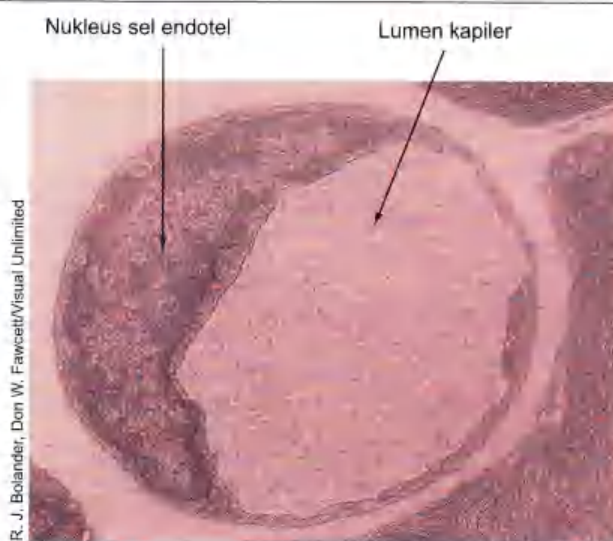
dengan bagian dalam dinding kapiler atau hanya terpisah oleh jarak difusi yang pendek.

- c. Para peneliti memperkirakan bahwa karena luasnya percabangan kapiler maka tidak ada sel yang letaknya lebih jauh dari 0,01 cm (4/1000 inci) dari sebuah kapiler.
2. Karena kapiler terdistribusi dalam jumlah yang sangat luar biasa (perkiraan berkisar dari 10 sampai 40 milyar kapiler) maka tersedia luas permukaan total yang sangat besar untuk proses pertukaran (diperkirakan 600 m^2). Meskipun berjumlah sangat besar namun pada satu waktu setiap saat kapiler hanya mengandung sekitar 5% dari volume darah total (250 ml dari total 5000 ml). Karena itu, sejumlah kecil darah terpajan ke permukaan yang sangat luas. Jika semua permukaan kapiler dibentangkan dalam sebuah lembaran datar dan volume darah yang terkandung di dalam kapiler disebarkan di atasnya maka hal ini secara kasar sama dengan menebarkan seperempat liter cat ke lantai sebuah gimnasium sekolah menengah. Bayangkan betapa tipisnya cat tersebut!
3. Darah mengalir lebih lambat di kapiler daripada di bagian lain sistem sirkulasi. Percabangan kapiler yang ekstensif merupakan penyebab lambatnya aliran darah melalui kapiler. Marilah kita lihat mengapa darah melambat melewati kapiler.

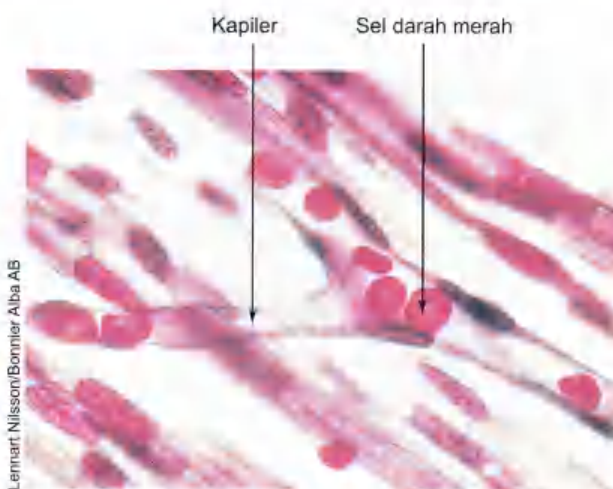
ALIRAN MELAMBAT MELALUI KAPILER

Pertama, kita perlu memperjelas suatu istilah yang dapat membingungkan. Kata aliran dapat digunakan dalam dua konteks berbeda—laju aliran dan kecepatan aliran. *Laju aliran* merujuk kepada *volume* darah per satuan waktu yang melewati suatu segmen sistem sirkulasi (yaitu aliran yang selama ini kita bahas dalam kaitannya dengan gradien dan resistensi). *Kecepatan aliran* adalah *kecepatan* linier, atau jarak per satuan waktu, yang ditempuh oleh darah melalui segmen tertentu sistem sirkulasi. Karena sistem sirkulasi adalah suatu sistem tertutup maka volume darah yang melewati setiap level sistem harus sama dengan curah jantung. Sebagai contoh, jika jantung memompa keluar 5 liter darah per menit, dan 5 liter/mnt darah kembali ke jantung, maka 5 liter/mnt harus mengalir melalui arteri, arteriol, kapiler, dan vena. Karena itu, laju aliran di semua level sistem sirkulasi setara.

Namun, kecepatan aliran darah melalui berbagai segmen pohon vaskular bervariasi, karena kecepatan aliran berbanding terbalik dengan luas potongan melintang semua pembuluh di setiap level sistem sirkulasi. Meskipun luas potongan melintang setiap kapiler sangat kecil dibandingkan dengan aorta namun luas penampang melintang total semua kapiler adalah sekitar 1300 kali dibandingkan dengan luas potongan melintang aorta karena jumlah kapiler yang sedemikian banyaknya. Karena itu, aliran darah jauh lebih lambat ketika melewati kapiler (Gambar 10-16). Kecepatan yang lambat ini menyebabkan tersedianya cukup waktu bagi pertukaran nutrisi dan produk sisa metabolik antara darah dan sel jaringan, yang merupakan tujuan utama sistem sirkulasi keseluruhan. Ketika kapiler-kapiler kembali menyatu untuk



(a)



(b)

Gambar 10-15

Anatomi kapiler. (a) Mikrograf elektron potongan melintang sebuah kapiler. Dinding kapiler terdiri dari satu lapisan sel endotel. Tampak nukleus dari salah satu sel endotel. (b) Foto anyaman kapiler. Sedemikian sempitnya kapiler sehingga sel darah merah harus mengalir satu per satu.

membentuk vena, luas potongan melintang total kembali berkurang dan kecepatan aliran darah meningkat ketika darah mengalir kembali ke jantung.

Sebagai analogi, bayangkan sebuah sungai (sistem arteri) yang melebar membentuk sebuah danau (kapiler), kemudian menyempit kembali menjadi sungai (sistem vena) (Gambar 10-17). Laju aliran di seluruh panjang kumpulan air ini sama; yaitu, volume air yang melewati semua titik di sepanjang tepian sungai dan danau sama. Namun, kecepatan aliran lebih rendah di danau yang lebar daripada di sungai yang sempit karena volume air yang sama kini menyebar ke daerah dengan luas potongan melintang yang lebih besar, bergerak maju menempuh jarak yang lebih pendek di danau yang lebar daripada di

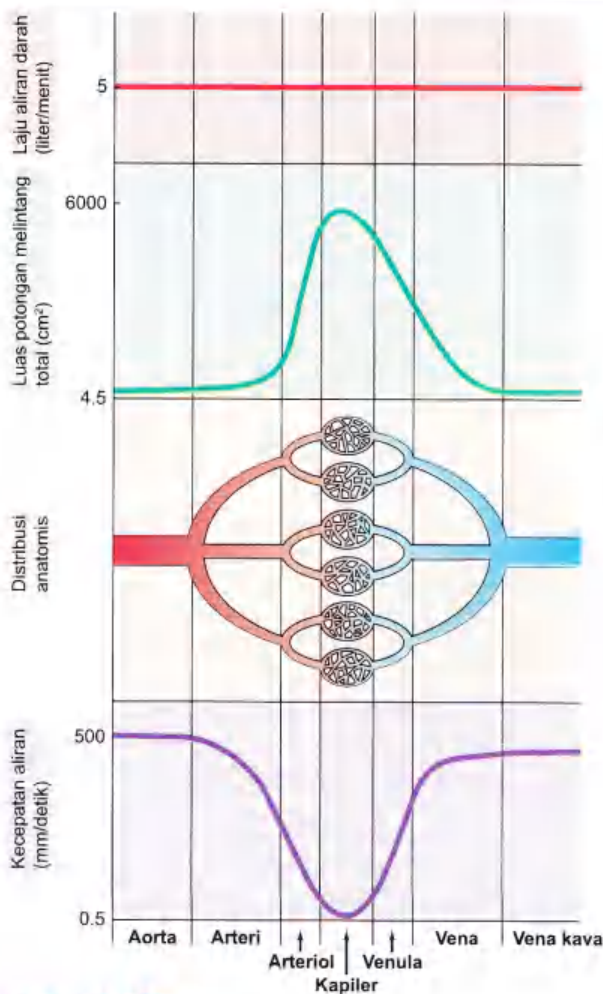
sungai yang sempit untuk satu periode waktu. Anda dapat dengan mudah melihat gerakan maju air di sungai yang deras tetapi air di danau seolah-olah terlihat tidak bergerak.

Juga, karena sedemikian besarnya luas penampang melintang kapiler total maka resistensi yang ditimbulkan oleh semua kapiler jauh lebih rendah daripada yang dihasilkan oleh arterioli, meskipun masing-masing kapiler memiliki jari-jari yang lebih kecil daripada masing-masing arterioli. Karena itu, arterioli lebih banyak berperan dalam menentukan resistensi perifer total. Selain itu, kaliber arterioli (dan, karenanya resistensinya) dapat dikontrol, sementara kaliber kapiler tidak dapat diubah-ubah.

■ Pori kapiler yang berisi air memungkinkan lewatnya bahan kecil larut air.

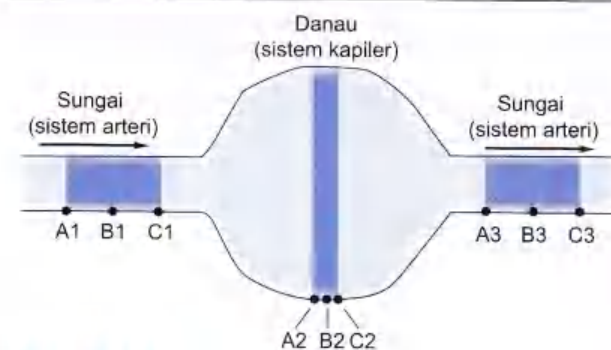
Difusi menembus dinding kapiler juga bergantung pada permeabilitas dinding terhadap bahan-bahan yang dipertukarkan. Sel-sel endotel yang membentuk dinding kapiler tersusun rapat seperti *jigsaw puzzle* tetapi kerapatan ini sangat bervariasi di antara organ-organ. Di sebagian besar kapiler terdapat celah sempit berisi air, atau **pori**, di taut antara sel-sel (Gambar 10-18). Pori ini memungkinkan lewatnya bahan-bahan larut air. Bahan larut lemak, misalnya O_2 dan CO_2 , mudah menembus sel endotel itu sendiri dengan larut di dalam lapis ganda lemak.

Ukuran pori kapiler bervariasi dari organ ke organ. Di satu ekstrim, sel-sel endotel di kapiler otak disatukan oleh taut erat sehingga pada hakikatnya tidak terdapat pori. Taut ini mencegah pertukaran bahan transkapiler antara sel-sel dan karenanya membentuk bagian dari sawar darah otak protektif (lihat h. 151). Di sebagian besar jaringan, bahan-bahan kecil larut air misalnya ion, glukosa, dan asam amino



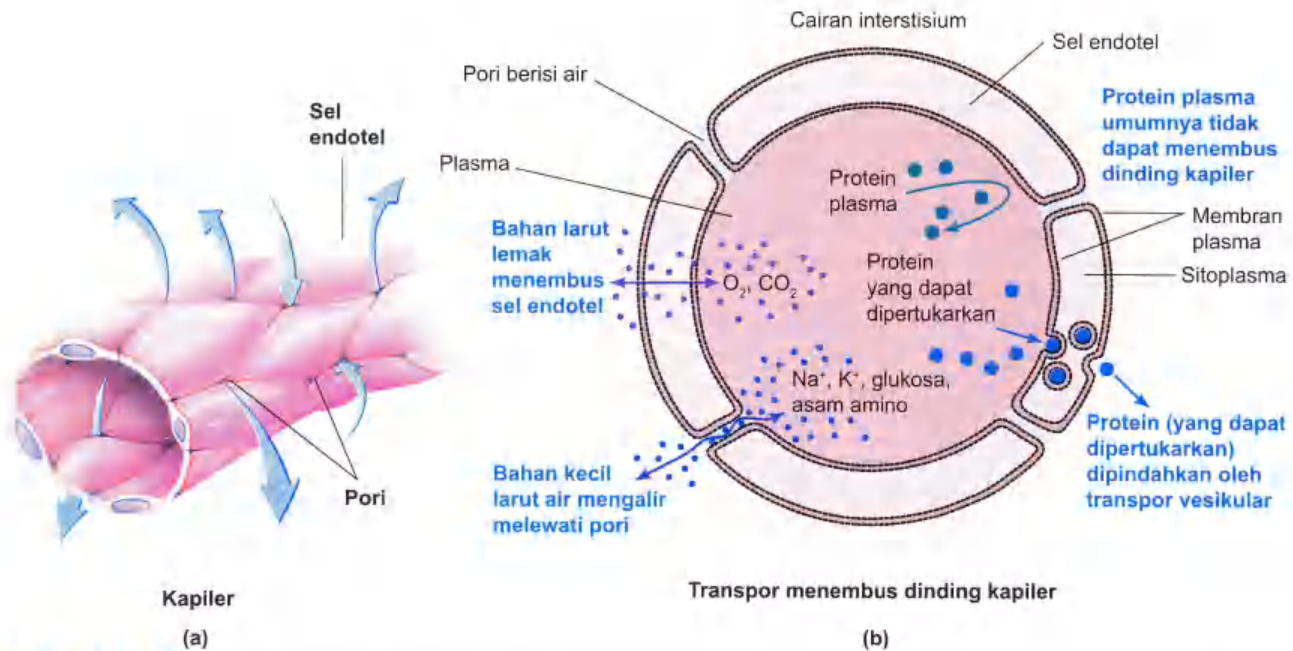
Gambar 10-16

Perbandingan laju aliran dan kecepatan aliran dalam kaitannya dengan luas potongan melintang total. Laju aliran darah (kurva merah) identik di seluruh tingkat sistem sirkulasi dan setara dengan curah jantung (5 liter/mnt saat istirahat). Kecepatan aliran (kurva ungu) bervariasi di seluruh pohon vaskular dan berbanding terbalik dengan luas potongan melintang total (kurva hijau) semua pembuluh di tingkat/level tertentu. Perhatikan bahwa kecepatan aliran paling lambat di kapiler, yaitu tingkat pembuluh yang luas potongan melintang totalnya paling besar.



Gambar 10-17

Hubungan antara luas potongan melintang total dan kecepatan aliran. Tiga daerah biru tua mewakili volume air yang sama. Selama satu menit, volume air ini bergerak maju dari titik A ke titik C. Karena itu, dalam satu menit tersebut volume air yang sama mengalir melalui titik B1, B2, dan B3; jadi, laju aliran di semua titik di sepanjang badan air ini sama. Namun, dalam waktu semenit, volume darah yang sama bergerak maju jauh lebih pendek di danau yang lebar (A2 ke C2) daripada di sungai yang sempit (A1 ke C1 atau A3 ke C3). Karena itu, kecepatan aliran di danau jauh lebih lambat daripada di sungai. Demikian juga, kecepatan aliran jauh lebih lambat di kapiler daripada di sistem arteri atau vena.



Gambar 10-18

Pertukaran melalui dinding kapiler. (a) Celah sempit antara sel-sel endotel yang berdekatan membentuk pori di dinding kapiler. (b) Seperti diperlihatkan dalam gambar skematik potongan melintang dinding kapiler ini, bahan-bahan kecil larut air dipertukarkan antara plasma dan cairan interstisium dengan melewati pori berisi air, sementara bahan larut lemak dipertukarkan melewati dinding kapiler dengan menembus sel endotel. Protein yang akan dipindahkan dipertukarkan melalui transpor vesikular. Protein plasma umumnya tidak dapat keluar dari plasma menembus dinding kapiler

mudah melewati pori berisi air ini, tetapi bahan besar tak larut lemak yang tidak dapat menembus pori, misalnya protein plasma, tidak dapat dipertukarkan. Di ekstrim yang lain, kapiler hati memiliki pori sedemikian besar sehingga bahkan protein dapat mudah melewatinya. Hal ini sesuai karena fungsi hati mencakup sintesis protein plasma dan metabolisme bahan-bahan yang terikat ke protein misalnya kolesterol. Protein-protein ini harus melewati dinding kapiler hati. Karena itu tingkat “kebocoran” berbagai jaringan kapiler adalah fungsi dari seberapa ketat sel-sel endotel disatukan, yang bervariasi sesuai kebutuhan organ yang berbeda-beda.

Para ilmuwan dahulu menganggap dinding kapiler sebagai saringan pasif, seperti dinding bata dengan celah-celah permanen di semennya yang berfungsi sebagai pori. Namun, studi-studi terakhir mengisyaratkan bahwa sel endotel dapat secara aktif berubah untuk mengatur permeabilitas kapiler; sebagai respons terhadap sinyal yang sesuai, “batu bata” tersebut dapat menyesuaikan diri untuk mengubah ukuran pori. Karena itu, derajat kebocoran tidak selalu sama untuk jaringan kapiler tertentu. Sebagai contoh, histamin meningkatkan permeabilitas kapiler dengan memicu respons kontraktile di sel endotel untuk memperlebar celah antarsel. Ini bukan kontraksi otot, karena di kapiler tidak terdapat otot polos. Hal ini disebabkan oleh perangkat kontraktile aktin-miosin di sel endotel kapiler non otot. Karena pori-pori membesar maka dinding kapiler yang bersangkutan menjadi lebih “bocor”. Akibatnya, protein-protein plasma yang normalnya tertahan di dalam pembuluh lolos ke jaringan sekitar, dan menimbulkan

kan efek osmotik. Bersama dengan vasodilatasi yang dipicu oleh histamin, retensi cairan yang terjadi kemudian menyebabkan bengkak peradangan.

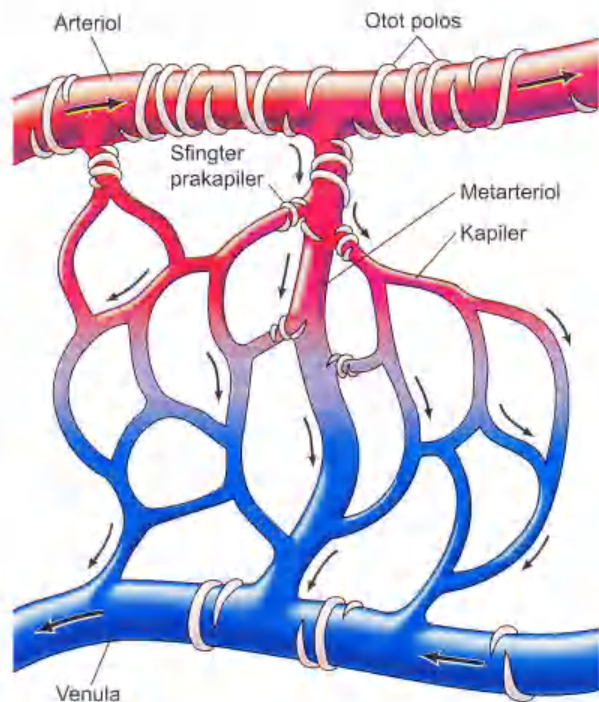
Transpor vesikular juga berperan terbatas pada perpindahan bahan melewati dinding kapiler. Molekul besar tak larut lemak misalnya hormon protein yang harus dipertukarkan antara darah dan jaringan sekitar diangkut dari satu sisi dinding kapiler ke dinding yang lain oleh vesikel endositorik-eksositorik (lihat h. 80).

■ Pada keadaan istirahat, banyak kapiler tidak terbuka.

Susunan percabangan dan rekonvergensi dalam jaringan kapiler sedikit banyak bervariasi, bergantung pada jaringannya. Kapiler biasanya bercabang baik secara langsung dari sebuah arteriol atau dari saluran utama yang dikenal sebagai **metarteriol**, yang berjalan antara arteriol dan venula. Demikian juga, kapiler-kapiler dapat kembali menyatu di venula atau metarteriol (Gambar 10-19).

Tidak seperti kapiler sejati di dalam jaringan kapiler, metarteriol dikelilingi oleh sedikit sel otot polos spiral. Sel-sel ini juga membentuk **sfincter prakapiler**, yang masing-masing terdiri dari suatu cincin otot polos di sekitar pintu masuk kapiler ketika pembuluh ini muncul dari metarteriol.³

³Meskipun umumnya diterima namun keberadaan sfincter prakapiler pada manusia belum secara pasti disimpulkan.



Gambar 10-19

Anyaman kapiler. Kapiler bercabang langsung dari arterioli atau dari metarterioli, suatu saluran utama antara arterioli dan venula. Kapiler-kapiler menyatu kembali di venula atau metarterioli. Metarterioli dikelilingi oleh sel otot polos, yang juga membentuk sfingter prakapiler yang mengelilingi kapiler sewaktu pembuluh ini muncul dari metarterioli.

PERAN SFINGTER PRAKAPILER

Sfingter prakapiler tidak mendapat persarafan, tetapi otot ini memiliki tonus miogenik tinggi dan peka terhadap perubahan metabolik lokal. Sfingter ini bekerja sebagai keran untuk mengontrol aliran darah melalui kapiler tertentu yang dijaganya. Arterioli melakukan fungsi serupa untuk sekelompok kecil kapiler. Kapiler itu sendiri tidak memiliki otot polos sehingga tidak dapat secara aktif ikut serta mengatur aliran darahnya sendiri.

Secara umum, jaringan yang secara metabolik lebih aktif memiliki densitas kapiler yang lebih tinggi. Otot, sebagai contoh, memiliki kapiler lebih banyak daripada tendon perlekatanannya. Namun, setiap saat hanya sekitar 10% sfingter prakapiler di suatu otot yang beristirahat yang terbuka sehingga darah mengalir hanya melalui sekitar 10% dari kapiler otot. Ketika konsentrasi bahan-bahan kimia mulai berubah di suatu daerah jaringan otot yang didarahi oleh kapiler yang tertutup, sfingter prakapiler dan arterioli di daerah tersebut melemas. Pemulihan konsentrasi kimiawi ke normal akibat meningkatnya aliran darah ke daerah tersebut menghilangkan rangsangan pemicu vasodilatasi sehingga sfingter prakapiler kembali tertutup dan arterioli kembali ke tonus normalnya. Dengan cara ini, darah yang mengalir melalui setiap kapiler sering intermiten, akibat kerja gabungan arterioli dan sfingter prakapiler.

Ketika suatu otot secara keseluruhan menjadi lebih aktif, semakin besar persentase sfingter prakapiler yang mele-

mas, yang secara bersamaan membuka lebih banyak jaringan kapiler sementara vasodilatasi arterioli meningkatkan aliran total ke organ. Akibat meningkatnya aliran darah melalui kapiler-kapiler yang lebih terbuka maka volume total dan luas permukaan yang tersedia untuk pertukaran meningkat dan jarak difusi antara sel dan kapiler yang terbuka semakin dekat (Gambar 10-20). Karena itu, darah yang mengalir melalui suatu jaringan (dengan menganggap tekanan darah konstan) diatur oleh (1) derajat resistensi yang ditimbulkan oleh arterioli di organ, dikontrol oleh aktivitas simpatis dan faktor lokal; dan (2) jumlah kapiler yang terbuka, dikontrol oleh kerja faktor-faktor metabolik yang sama pada sfingter prakapiler.

■ Cairan interstisium adalah perantara pasif antara darah dan sel.

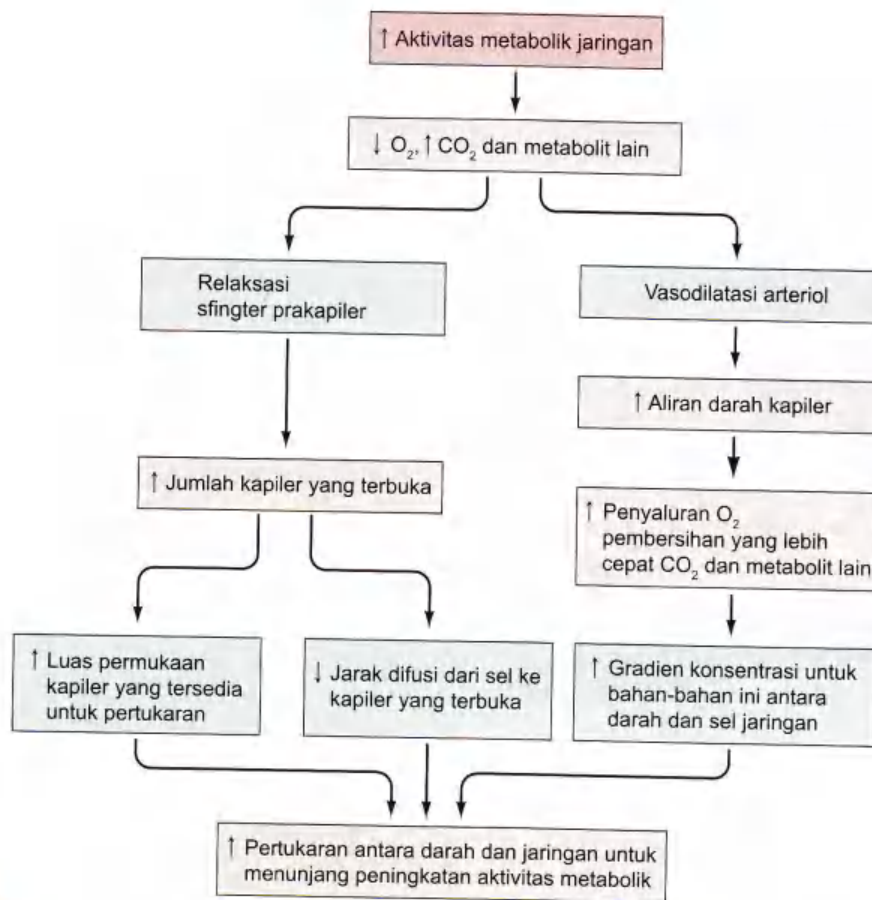
Pertukaran antara darah dan jaringan tidak terjadi secara langsung. Cairan interstisium, lingkungan internal sejati yang langsung berkontak dengan sel, bekerja sebagai perantara. Hanya 20% CES beredar sebagai plasma. Sisa 80% terdiri dari cairan interstisium, yang merendam semua sel di tubuh. Sel mempertukarkan berbagai bahan secara langsung dengan cairan interstisium, dengan jenis dan derajat pertukaran diatur oleh sifat-sifat membran plasma sel. Perpindahan menembus membran plasma mungkin bersifat pasif (yaitu, melalui difusi menuruni gradien elektrokimiawi atau dengan difusi terfasilitasi) atau aktif (yaitu dengan transpor aktif yang diperantarai oleh pembawa atau transpor vesikular) (lihat Tabel 3-2, h. 82).

Sebaliknya, pertukaran melewati dinding kapiler antara plasma dan cairan interstisium umumnya bersifat pasif. Satu-satunya transpor melewati sawar ini yang memerlukan energi adalah transpor vesikular yang terbatas. Karena dinding kapiler sangat permeabel maka pertukaran berlangsung sedemikian tuntas sehingga cairan interstisium memiliki komposisi sama seperti darah arteri yang datang dengan pengecualian protein-protein plasma besar yang biasanya tidak dapat keluar dari pembuluh darah. Karena itu, jika kita berbicara tentang pertukaran antara darah dan sel jaringan, secara inheren mencakup cairan interstisium sebagai perantara pasif.

Pertukaran antara darah dan jaringan sekitar melewati dinding kapiler berlangsung melalui dua cara: (1) difusi pasif menuruni gradien konsentrasi, adalah mekanisme utama untuk pertukaran masing-masing zat terlarut; dan (2) *bulk flow*, suatu proses yang mengisi fungsi yang sama sekali berbeda dalam menentukan distribusi volume CES antara kompartemen vaskular dan cairan interstisium. Sekarang marilah kita ulas kedua mekanisme ini secara lebih detil, dimulai dari difusi.

■ Difusi melewati dinding kapiler penting dalam pertukaran zat terlarut.

Karena di sebagian besar dinding kapiler tidak terdapat sistem transpor yang diperantarai oleh pembawa maka zat-zat terlarut berpindah terutama melalui difusi mengikuti penu-



Gambar 10-20

Efek saling melengkapi antara sfingter prakapiler dan arterioli dalam menyesuaikan aliran darah melalui suatu jaringan sebagai respons terhadap perubahan kebutuhan metabolik.

runan gradien konsentrasi. Komposisi kimiawi darah arteri diatur secara cermat untuk mempertahankan konsentrasi masing-masing zat terlarut di tingkat yang akan meningkatkan perpindahan masing-masing zat terlarut dalam arah yang benar menembus dinding kapiler. Organ-organ perekondisi secara terus-menerus memasok nutrisi dan O_2 serta mengeluarkan CO_2 dan zat sisa lain sewaktu darah melewatinya. Sementara itu, sel-sel secara terus-menerus menyerap pasokan tersebut dan menghasilkan zat-zat sisa. Sewaktu sel-sel menggunakan O_2 dan glukosa, darah secara terus-menerus mendatangkan pasokan segar bahan-bahan penting tersebut, mempertahankan gradien konsentrasi yang mendorong difusi netto bahan-bahan ini dari darah ke sel. Secara bersamaan, difusi netto CO_2 dan zat sisa metabolik lain dari sel ke darah dipertahankan oleh produksi kontinyu zat-zat sisa tersebut di tingkat sel dan oleh pengeluaran bahan-bahan tersebut secara terus-menerus oleh darah (Gambar 10-21).

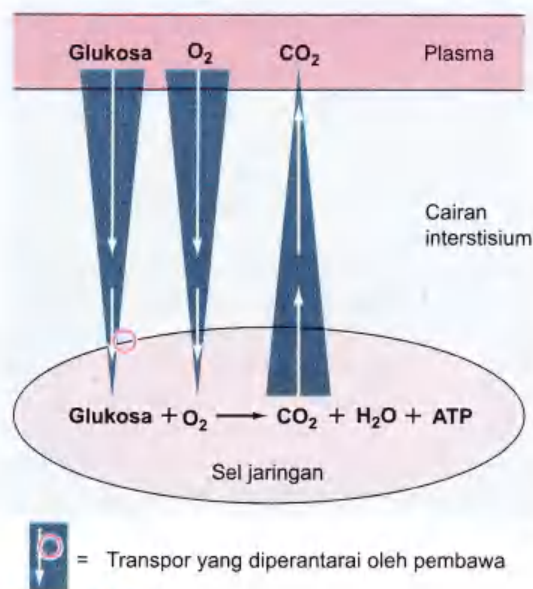
Karena dinding kapiler tidak membatasi lewatnya semua konstituen kecuali protein plasma maka tingkat pertukaran masing-masing zat terlarut secara independen ditentukan oleh besar gradien konsentrasinya antara darah dan sel sekitar. Seiring dengan peningkatan aktivitasnya, sel-sel meningkatkan, antara lain, pemakaian O_2 dan menghasilkan lebih banyak CO_2 . Hal ini menciptakan peningkatan gradien

konsentrasi untuk O_2 dan CO_2 antara sel dan darah sehingga lebih banyak O_2 berdifusi keluar darah ke dalam sel dan lebih banyak CO_2 mengalir dalam arah berlawanan untuk menunjang peningkatan aktivitas metabolik ini.

■ Bulk flow melewati dinding kapiler penting dalam distribusi cairan ekstrasel.

Cara kedua pertukaran menembus dinding kapiler adalah dengan *bulk flow*. Sebenarnya terjadi filtrasi suatu volume plasma bebas protein, yang kemudian bercampur dengan cairan interstisium, dan kemudian direabsorpsi. Proses ini disebut *bulk flow*, karena berbagai konstituen cairan berpindah bersama-sama, atau sebagai suatu kesatuan, berbeda dengan difusi diskret masing-masing zat terlarut menuruni gradien konsentrasi.

Dinding kapiler berfungsi sebagai penyaring, dengan cairan mengalir melalui pori berisi air. Ketika tekanan di dalam kapiler melebihi tekanan di luar maka cairan terdorong keluar melalui pori dalam suatu proses yang dikenal sebagai *ultrafiltrasi*. Sebagian besar protein plasma tertahan di bagian dalam selama proses ini karena efek filtrasi pori, meskipun beberapa tetap lolos. Karena semua konstituen lain



Gambar 10-21

Pertukaran independen masing-masing zat terlarut menurun gradien konsentrasi menembus dinding kapiler

dalam plasma terseret bersama-sama sebagai satu kesatuan dengan volume cairan yang meninggalkan kapiler maka filtrat pada hakikatnya adalah suatu plasma bebas protein. Ketika tekanan yang mengarah ke dalam melebihi tekanan keluar maka terjadi perpindahan netto cairan masuk dari cairan interstisium ke dalam kapiler melalui pori, suatu proses yang dikenal sebagai **reabsorpsi**.

GAYA-GAYA YANG MEMPENGARUHI BULK FLOW

Bulk flow terjadi karena perbedaan dalam tekanan hidrostatik dan osmotik antara plasma dan cairan interstisium. Meski-

pun terdapat perbedaan tekanan antara plasma dan cairan di sekitarnya di tempat lain dalam sistem sirkulasi namun hanya kapiler yang memiliki pori yang memungkinkan cairan lewat. Empat gaya yang mempengaruhi perpindahan cairan melewati dinding kapiler (Gambar 10-22):

1. **Tekanan darah kapiler (P_c)** adalah tekanan cairan atau hidrostatik yang dihasilkan oleh darah pada bagian dalam dinding kapiler. Tekanan ini cenderung mendorong cairan *keluar* dari kapiler ke dalam cairan interstisium. Ketika sampai di kapiler, tekanan darah telah turun secara bermakna akibat gesekan darah dengan pembuluh arterioler beresistensi tinggi di hulu. Secara rerata, tekanan hidrostatik adalah 37 mm Hg di ujung arterioler suatu kapiler jaringan (dibandingkan dengan tekanan arteri rerata yang 93 mm Hg). Tekanan ini semakin berkurang, menjadi 17 mm Hg, di ujung venula kapiler akibat gesekan lebih lanjut disertai oleh keluarnya cairan melalui ultrafiltrasi di sepanjang kapiler (lihat Gambar 10-9, h. 378).
2. **Tekanan osmotik koloid plasma (π_p)**, juga dikenal sebagai *tekanan onkotik*, adalah gaya yang disebabkan oleh dispersi koloidal protein-protein plasma (lihat h. A-11); tekanan ini mendorong perpindahan cairan ke *dalam* kapiler. Karena protein plasma tetap berada di plasma dan tidak masuk ke cairan interstisium maka terbentuk perbedaan konsentrasi protein antara plasma dan cairan interstisium. Karenanya, juga terjadi perbedaan konsentrasi air antara kedua bagian ini. Plasma memiliki konsentrasi protein yang lebih tinggi dan konsentrasi air yang lebih rendah daripada cairan interstisium. Perbedaan ini menimbulkan efek osmotik yang cenderung memindahkan air dari daerah dengan konsentrasi air tinggi di cairan interstisium ke daerah dengan konsentrasi air rendah (atau konsentrasi protein tinggi) di plasma (lihat h. 70). Konstituen-konstituen plasma lainnya tidak memiliki efek osmotik karena mudah menembus dinding kapiler sehingga konsentrasinya di plasma dan

Gaya di ujung arterioler kapiler

• Tekanan keluar	
P_c	37
π_{IF}	0
	37
• Tekanan masuk	
π_p	25
P_{IF}	1
	26
Tekanan keluar netto sebesar 11 mm Hg = tekanan ultrafiltrasi	

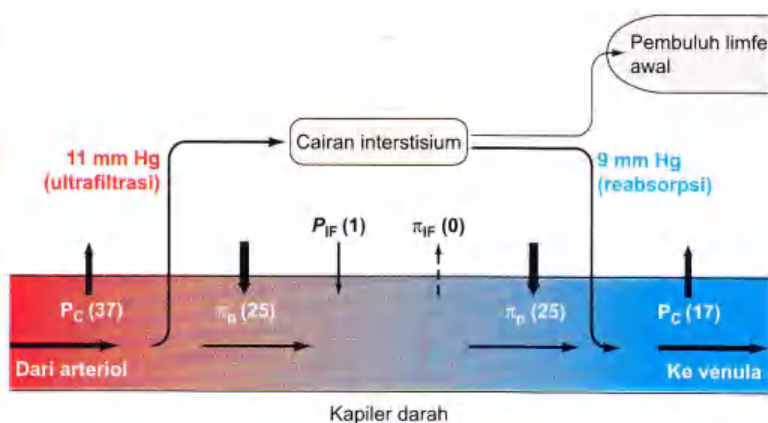
Semua nilai dalam satuan mmHg

Gambar 10-22

Bulk flow menembus dinding kapiler. Gambaran skematik ultrafiltrasi dan reabsorpsi sebagai akibat dari ketidakseimbangan gaya-gaya fisika yang bekerja menembus dinding kapiler.

Gaya di ujung venula kapiler

• Tekanan keluar	
P_c	17
π_{IF}	0
	17
• Tekanan masuk	
π_p	25
P_{IF}	1
	26
Tekanan masuk netto sebesar 9 mm Hg = tekanan reabsorpsi	



cairan interstisium setara. Tekanan osmotik koloid plasma adalah sekitar 25 mm Hg.

3. **Tekanan hidrostatik cairan interstisium** (P_{IF}) adalah tekanan yang ditimbulkan oleh cairan interstisium pada bagian luar dinding kapiler. Tekanan ini cenderung mendorong cairan *masuk* ke dalam kapiler. Karena sulitnya mengukur tekanan hidrostatik cairan interstisium maka nilai sebenarnya dari tekanan ini masih diperdebatkan. Tekanan ini mungkin sama dengan, sedikit lebih rendah, atau sedikit lebih tinggi daripada tekanan atmosfer. Untuk tujuan ilustrasi, kita akan mengatakan bahwa tekanan ini 1 mm Hg lebih tinggi daripada tekanan atmosfer.
4. **Tekanan osmotik koloid cairan interstisium** (π_{IF}) adalah gaya lain yang secara normal tidak berperan signifikan dalam *bulk flow*. Sebagian kecil protein plasma yang bocor menembus dinding kapiler ke dalam cairan interstisium normalnya dikembalikan ke darah melalui sistem limfe. Karena itu, konsentrasi protein di cairan interstisium sangat rendah, dan tekanan osmotik koloid cairan interstisium mendekati nol. Namun, jika protein plasma secara patologis bocor ke dalam cairan interstisium, seperti ketika histamin memperlebar pori kapiler selama cedera jaringan, protein yang bocor tersebut menimbulkan efek osmotik yang cenderung mendorong perpindahan cairan *keluar* kapiler dan masuk ke cairan interstisium.

Karena itu, dua tekanan yang cenderung mendorong cairan keluar kapiler adalah tekanan darah kapiler dan tekanan osmotik koloid cairan interstisium. Dua tekanan tandingan yang cenderung mendorong cairan ke dalam kapiler adalah tekanan osmotik koloid plasma dan tekanan hidrostatik cairan interstisium. Sekarang marilah kita analisis perpindahan cairan yang terjadi di sepanjang dinding kapiler akibat ketidakseimbangan gaya-gaya fisik yang saling berlawanan ini (Gambar 10-22).

PERPINDAHAN NETTO CAIRAN MENEMBUS DINDING KAPILER

Perpindahan bersih di setiap titik sepanjang dinding kapiler dapat dihitung dengan persamaan berikut:

$$\text{Tekanan pertukaran bersih} = (P_c + \pi_{IF}) - (\pi_p + P_{IF})$$

(tekanan keluar) (tekanan masuk)

Tekanan pertukaran netto positif (ketika tekanan keluar melebihi tekanan ke dalam) mencerminkan tekanan ultrafiltrasi. Tekanan pertukaran netto negatif (ketika tekanan masuk melebihi tekanan keluar) mencerminkan tekanan reabsorpsi.

Di ujung arterioler kapiler, tekanan keluar berjumlah 37 mm Hg sedangkan tekanan masuk totalnya 26 mm Hg sehingga tekanan keluar netto adalah 11 mm Hg. Ultrafiltrasi berlangsung di awal kapiler sewaktu gradien tekanan keluar ini mendorong filtrat bebas protein menembus pori kapiler.

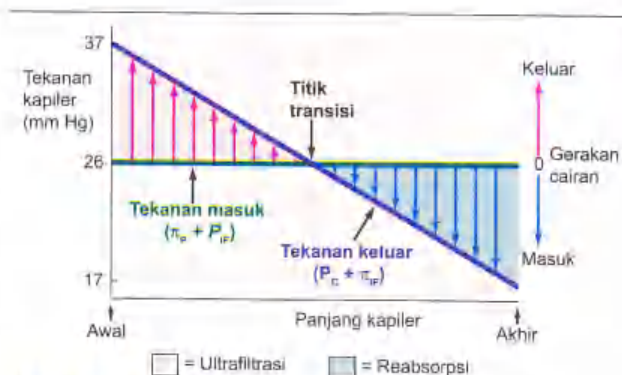
Pada saat mencapai ujung venula kapiler, tekanan darah kapiler telah turun, tetapi tekanan-tekanan lain pada hakikatnya tidak berubah. Di titik ini tekanan keluar total telah turun menjadi 17 mm Hg sementara tekanan masuk total tetap 26 mm Hg, sehingga terjadi tekanan masuk bersih sebesar 9 mm Hg.

Reabsorpsi cairan berlangsung sewaktu gradien tekanan masuk ini mendorong cairan kembali ke dalam kapiler di ujung venulanya.

Karena itu, ultrafiltrasi dan reabsorpsi, yang secara kolektif dikenal sebagai *bulk flow*, disebabkan oleh pergeseran keseimbangan antara gaya-gaya fisik pasif yang bekerja menembus dinding kapiler. Tidak ada gaya aktif atau pengeluaran energi lokal yang terjadi pada *bulk flow* antara plasma dan cairan interstisium sekitar. Dengan hanya kontribusi kecil dari gaya-gaya cairan interstisium, ultrafiltrasi berlangsung di awal kapiler karena tekanan darah kapiler melebihi tekanan osmotik koloid plasma, sementara di akhir kapiler terjadi reabsorpsi karena tekanan darah telah turun di bawah tekanan osmotik.

Perlu disadari bahwa kita mengambil "snapshot" di dua titik—di awal dan akhir—di sebuah kapiler hipotetik. Sebenarnya tekanan darah secara perlahan berkurang di sepanjang kapiler sehingga jumlah cairan yang difiltrasi keluar secara progresif berkurang di paruh pertama pembuluh dan di paruh kedua terjadi peningkatan progresif jumlah yang direabsorpsi (Gambar 10-23). Bahkan situasi ini telah dibuat ideal. Tekanan-tekanan yang digunakan di gambar ini adalah nilai rerata dan ini saja sudah kontroversial. Sebagian kapiler memiliki tekanan darah sedemikian tinggi sehingga filtrasi sebenarnya terjadi di sepanjang kapiler, sementara kapiler lain memiliki tekanan hidrostatik sedemikian rendah sehingga reabsorpsi berlangsung di sepanjang pembuluh ini.

Pada kenyataannya, suatu teori terkini yang banyak mendapat perhatian menyatakan bahwa filtrasi bersih terjadi di sepanjang semua kapiler yang *terbuka*, sementara reabsorpsi bersih terjadi di sepanjang semua kapiler *tertutup*. Menurut teori ini, ketika sfingter prakapiler melemas, tekanan darah kapiler melebihi tekanan onkotik plasma bahkan di ujung venula kapiler, mendorong filtrasi di seluruh panjang kapiler. Ketika sfingter prakapiler menutup, penurunan aliran



Gambar 10-23

Filtrasi bersih dan reabsorpsi bersih di seluruh panjang pembuluh. Tekanan masuk ($\pi_p + P_{IF}$) tidak berubah di seluruh panjang kapiler, sementara tekanan keluar ($P_c + \pi_{IF}$) secara progresif berkurang di sepanjang kapiler. Di paruh pertama pembuluh, di mana tekanan keluar yang semakin menurun masih melebihi tekanan masuk yang tetap, jumlah cairan yang difiltrasi keluar (*tanda panah merah ke atas*) semakin berkurang. Di paruh terakhir pembuluh, jumlah cairan yang direabsorpsi semakin banyak (*tanda panah biru ke bawah*) seiring dengan semakin turunnya tekanan keluar di bawah tekanan masuk yang konstan.

darah melalui kapiler menurunkan tekanan darah kapiler di bawah tekanan osmotik plasma bahkan di awal kapiler sehingga terjadi reabsorpsi di seluruh panjang kapiler. Apa pun mekanisme yang berperan, efek akhirnya sama. Filtrat bebas protein keluar dari kapiler dan akhirnya direabsorpsi.

PERAN BULK FLOW

Bulk flow tidak berperan penting dalam pertukaran zat-zat terlarut antara darah dan jaringan, karena kuantitas zat terlarut yang berpindah melewati dinding kapiler melalui *bulk flow* sangat kecil dibandingkan dengan pemindahan zat terlarut yang jauh lebih banyak melalui difusi. Karena itu, ultrafiltrasi dan reabsorpsi tidak penting dalam pertukaran nutrisi dan zat sisa. Namun, *bulk flow* sangat penting dalam mengatur distribusi CES antara plasma dan cairan interstisium. Pemeliharaan tekanan darah yang sesuai sebagian bergantung pada volume darah yang beredar. Jika volume plasma berkurang (misalnya karena perdarahan) maka tekanan darah turun. Berkurangnya tekanan darah kapiler yang kemudian terjadi mengubah keseimbangan gaya-gaya di dinding kapiler. Karena tekanan keluar netto berkurang sementara tekanan masuk netto tidak berubah maka terjadi tambahan cairan yang berpindah dari kompartemen interstisium ke dalam plasma akibat berkurangnya filtrasi dan bertambahnya reabsorpsi. Cairan tambahan yang berasal dari cairan interstisium ini meningkatkan jumlah cairan plasma dan secara temporer mengkompensasi kehilangan darah. Sementara itu, mekanisme-mekanisme refleksi yang bekerja pada jantung dan pembuluh darah (dijelaskan kemudian) juga bekerja untuk membantu mempertahankan tekanan darah sampai mekanisme jangka panjang, misalnya rasa haus (dan pemuasannya) dan pengurangan pengeluaran urin, dapat memulihkan volume cairan dan mengkompensasi secara sempurna kehilangan tersebut.

Sebaliknya, jika volume plasma bertambah, misalnya karena asupan cairan yang berlebihan, maka peningkatan tekanan darah kapiler yang terjadi mendorong lebih banyak cairan keluar dari kapiler ke cairan interstisium dan secara temporer mengurangi penambahan volume plasma sampai kelebihan cairan tersebut dapat dikeluarkan dari tubuh oleh tindakan-tindakan jangka panjang, misalnya peningkatan pengeluaran urin.

Perpindahan cairan internal antara dua kompartemen CES ini terjadi secara otomatis dan segera setiap kali terjadi perubahan keseimbangan gaya-gaya yang bekerja melintasi dinding kapiler; perpindahan ini adalah mekanisme temporer untuk mempertahankan agar volume plasma relatif konstan. Dalam proses memulihkan volume plasma ke tingkat yang sesuai, cairan interstisium mengalami fluktuasi, tetapi yang jauh lebih penting adalah volume plasma dapat dipertahankan konstan agar fungsi sistem sirkulasi tetap efektif.

■ Sistem limfe adalah rute tambahan untuk mengembalikan cairan interstisium ke darah.

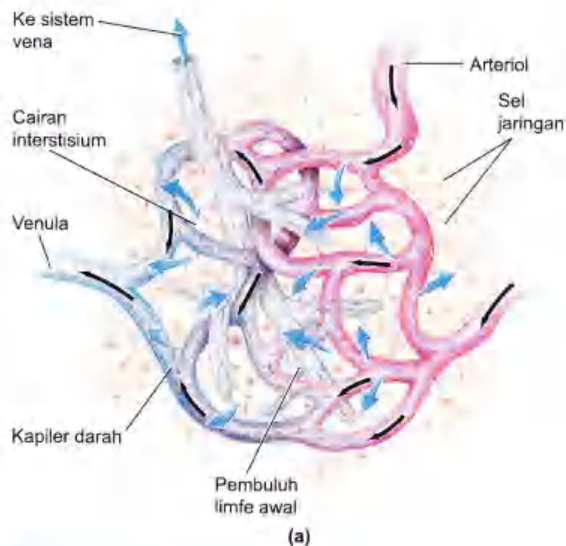
Bahkan pada keadaan normal, jumlah cairan yang keluar dari kapiler ke dalam cairan interstisium sedikit lebih banyak daripada cairan yang direabsorpsi dari cairan interstisium

kembali ke dalam plasma. Secara rerata, tekanan ultrafiltrasi bersih adalah 11 mm Hg di awal kapiler, sedangkan tekanan reabsorpsi bersih hanya mencapai 9 mm Hg di ujung pembuluh (Gambar 10-22). Akibat perbedaan tekanan ini maka secara rerata lebih banyak cairan yang tersaring keluar dari paruh pertama kapiler daripada yang direabsorpsi di paruh terakhir. Kelebihan cairan yang tersaring keluar akibat ketidakseimbangan filtrasi-reabsorpsi ini diserap oleh **sistem limfe**. Anyaman luas pembuluh satu arah ini merupakan rute tambahan bagi pengembalian cairan dari cairan interstisium ke darah. Sistem limfe berfungsi seperti talang yang menyerap dan mengangkut air hujan sehingga tidak terjadi penumpukan dan banjir.

PENYERAPAN DAN ALIRAN LIMFE

Pembuluh-pembuluh limfe halus dan buntu yang dikenal sebagai **pembuluh limfe awal** merambah hampir semua jaringan di tubuh (Gambar 10-24a). Sel-sel endotel yang membentuk dinding pembuluh limfe awal sedikit tumpang-tindih seperti genteng di atap, dengan tepi-tepi yang tumpang-tindih berada bebas dan tidak mengikat sel sekitar. Susunan ini membentuk lubang mirip katup satu arah di dinding pembuluh. Tekanan cairan di bagian luar pembuluh mendorong masuk tepi-tepi paling dalam dari sepasang tepi yang tumpang-tindih, menciptakan celah antara tepi-tepi (yaitu, lubang katup). Lubang ini memungkinkan cairan interstisium masuk (Gambar 10-24b). Setelah masuk ke pembuluh limfe, cairan interstisium dinamai **cairan limfe**. Tekanan cairan di bagian dalam mendorong tepi-tepi yang tumpang-tindih saling mendekat, menutup katup sehingga cairan limfe tidak keluar. Lubang pembuluh limfe mirip katup ini berukuran jauh lebih besar daripada pori di kapiler darah. Karena itu, partikel besar di cairan interstisium, misalnya protein plasma yang keluar dan bakteri, dapat memperoleh akses ke pembuluh limfe awal tetapi tidak dapat masuk ke kapiler darah.

Pembuluh-pembuluh limfe awal kemudian menyatu untuk membentuk **pembuluh limfe** yang semakin besar, yang akhirnya bermuara ke dalam sistem vena dekat tempat masuknya darah ke atrium kanan (Gambar 10-25a). Karena tidak terdapat "jantung limfe" yang menghasilkan tekanan pendorong maka anda mungkin bertanya-tanya bagaimana limfe diarahkan dari jaringan menuju sistem vena di rongga toraks. Aliran limfe terjadi melalui dua mekanisme. Pertama, pembuluh limfe setelah pembuluh limfe awal dikelilingi oleh otot polos, yang berkontraksi secara ritmis akibat aktivitas miogenik. Ketika teregang karena pembuluh terisi oleh limfe, otot tersebut secara inheren berkontraksi lebih kuat, mendorong cairan limfe di dalam pembuluh. "Pompa limfe" intrinsik ini adalah kekuatan utama yang mendorong limfe. Stimulasi otot polos limfe oleh sistem simpatis meningkatkan aktivitas pemompaan pembuluh limfe. Kedua, karena pembuluh limfe terletak di antara otot-otot rangka maka kontraksi otot-otot ini memeras limfe keluar dari pembuluh. Katup-katup satu arah yang terletak di pembuluh limfe mengarahkan aliran limfe menuju pintu keluarnya di vena dada.



Gambar 10-74

Pembuluh limfe awal. (a) Hubungan antara pembuluh limfe awal dan kapiler darah. Pembuluh limfe awal yang buntu menyerap kelebihan cairan yang tersaring keluar oleh kapiler darah dan mengembalikannya ke sistem vena di dada. (b) Susunan sel endotel di pembuluh limfe awal. Perhatikan bahwa tepi-tepi sel endotel yang tumpang-tindih mencipta lubang mirip katup di dinding pembuluh ini.

FUNGSI SISTEM LIMFE

Inilah fungsi-fungsi terpenting sistem limfe:

■ **Mengembalikan kelebihan cairan yang terfiltrasi.** Dalam keadaan normal, filtrasi kapiler melebihi reabsorpsi sekitar 3 liter per hari (20 liter yang difiltrasi, 17 liter direabsorpsi) (Gambar 10-25b). Namun volume darah keseluruhan hanyalah 5 liter, dan hanya 2,75 liter-nya yang plasma. (Sel-sel darah membentuk sisa volume darah). Dengan curah jantung rerata, setiap hari 7200 liter darah melewati kapiler pada keadaan istirahat (lebih banyak jika curah jantung meningkat). Meskipun hanya sebagian kecil dari cairan yang difiltrasi yang tidak direabsorpsi oleh kapiler namun efek kumulatif proses yang terus berulang dengan setiap denyut jantung menyebabkan cairan yang tertinggal di kompartemen interstisium setiap hari melebihi volume plasma total. Jelaslah, cairan ini harus dikembalikan ke dalam plasma, dan tugas ini

dilaksanakan oleh pembuluh limfe. Laju aliran rerata melalui pembuluh limfe adalah 3 liter per hari, dibandingkan dengan 7200 liter per hari melalui sistem sirkulasi.

■ **Pertahanan terhadap penyakit.** Cairan limfe mengalir melewati **kelenjar limfe (limfonodus)** yang terletak di dalam sistem limfe. Lewatnya cairan ini melalui limfonodus adalah suatu aspek penting mekanisme pertahanan tubuh terhadap penyakit. Sebagai contoh, bakteri yang diserap dari cairan interstisium dihancurkan oleh fagosit khusus di dalam kelenjar limfe (lihat Bab 12).

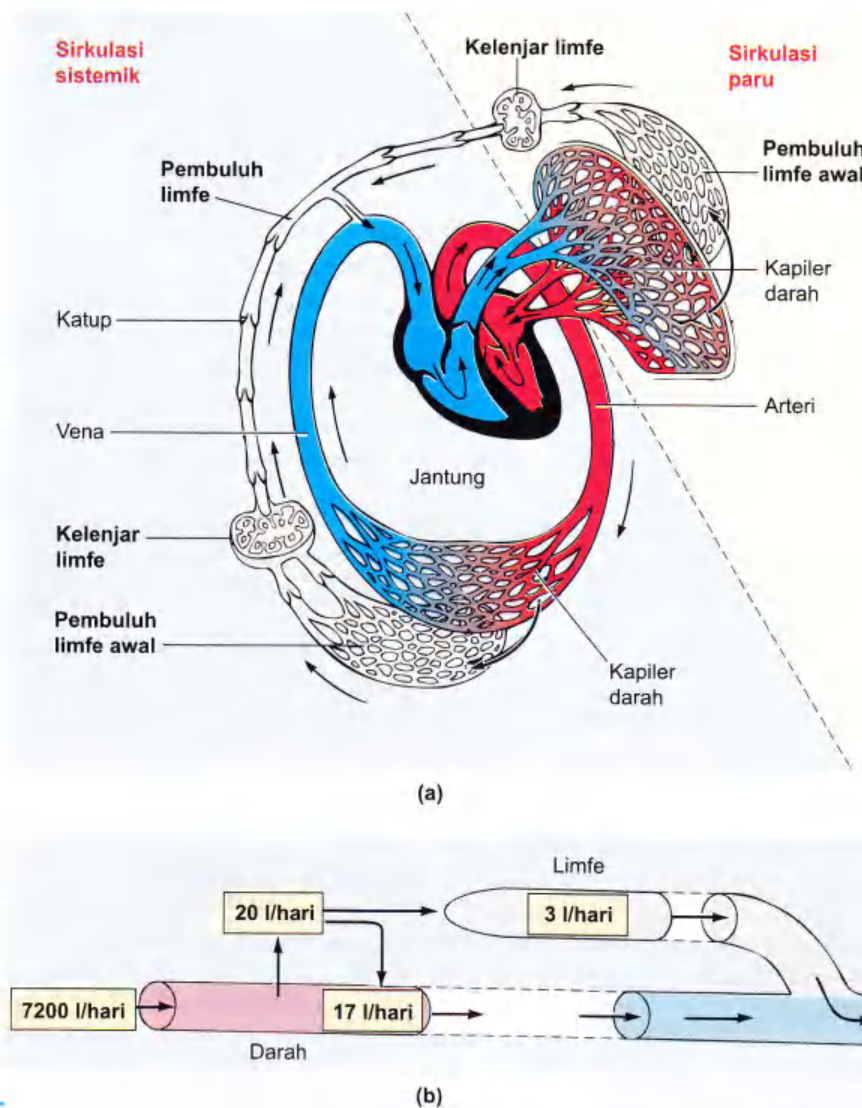
■ **Transpor lemak yang diserap.** Sistem limfe penting dalam penyerapan lemak dari saluran cerna. Produk-produk akhir dari pencernaan lemak makanan dikemas oleh sel-sel yang melapisi saluran cerna menjadi partikel lemak yang terlalu besar untuk masuk ke dalam kapiler darah tetapi mudah memperoleh akses ke pembuluh limfe awal (lihat Bab 16).

■ **Pengembalian protein yang tersaring.** Di sebagian besar kapiler terjadi kebocoran sebagian protein plasma sewaktu proses filtrasi. Protein-protein ini tidak mudah direabsorpsi ke dalam kapiler tetapi mudah memperoleh akses ke pembuluh limfe awal. Jika protein tersebut dibiarkan menumpuk di cairan interstisium dan tidak dikembalikan ke sirkulasi melalui pembuluh limfe maka tekanan osmotik koloid cairan interstisium (tekanan keluar) akan terus meningkat sementara tekanan osmotik koloid plasma (tekanan masuk) akan turun progresif. Akibatnya, gaya-gaya filtrasi akan meningkat sementara gaya-gaya reabsorpsi berkurang sehingga terjadi akumulasi progresif cairan di ruang interstisium disertai penurunan volume plasma.

■ Edema terjadi jika terlalu banyak cairan interstisium yang menumpuk.

CATATAN KLINIS. Kadang-kadang terjadi penimbunan cairan interstisium ketika salah satu gaya yang bekerja melintasi dinding kapiler menjadi abnormal karena suatu hal. Pembengkakan jaringan akibat kelebihan cairan interstisium dikenal sebagai **edema**. Penyebab edema dapat dikelompokkan menjadi empat kategori umum:

1. **Berkurangnya konsentrasi protein plasma** menurunkan tekanan osmotik koloid plasma. Penurunan tekanan masuk utama ini menyebabkan kelebihan cairan yang keluar sementara cairan yang direabsorpsi lebih sedikit daripada normal; karena itu kelebihan cairan tersebut tetap berada di ruang interstisium. Edema dapat disebabkan oleh penurunan konsentrasi protein plasma melalui beberapa cara berbeda: pengeluaran berlebihan protein plasma melalui urin, akibat penyakit ginjal; penurunan sintesis protein plasma, akibat penyakit hati (hati membentuk hampir semua protein plasma); makanan yang kurang mengandung protein; atau pengeluaran bermakna protein plasma akibat luka bakar yang luas.
2. **Meningkatnya permeabilitas dinding kapiler** memungkinkan lebih banyak protein plasma yang keluar dari plasma ke dalam cairan interstisium sekitar—sebagai contoh, melalui pelebaran pori kapiler yang dipicu oleh



Gambar 10-25

Sistem limfe. (a) Pembuluh limfe mengosongkan isinya ke dalam sistem vena dekat pintu masuknya ke atrium kanan. (b) Aliran limfe rerata adalah 3 liter per hari, sementara aliran darah rerata adalah 7200 liter per hari.

histamin sewaktu cedera jaringan atau reaksi alergi. Penurunan tekanan osmotik koloid plasma yang terjadi menurunkan tekanan masuk efektif, sementara peningkatan tekanan osmotik koloid cairan interstisium yang terjadi akibat peningkatan protein di cairan interstisium meningkatkan gaya keluar efektif. Ketidakseimbangan ini ikut berperan menyebabkan edema lokal yang berkaitan dengan cedera (misalnya, lepuh) dan reaksi alergi (misalnya biduran).

3. *Meningkatnya tekanan vena*, seperti ketika darah terben-
dung di vena, menyebabkan peningkatan tekanan darah
kapiler karena kapiler mengalirkan isinya ke dalam vena.
Peningkatan tekanan keluar kapiler ini berperan besar
menyebabkan edema pada gagal jantung kongestif (lihat
h. 356). Edema regional juga dapat terjadi akibat restriksi
lokal aliran balik vena. Contohnya adalah pembeng-
kakan yang sering terjadi di tungkai dan kaki selama
kehamilan. Uterus yang membesar menekan vena-vena

besar yang menyalurkan darah dari ekstremitas bawah
sewaktu pembuluh-pembuluh tersebut masuk ke rongga
abdomen. Bendungan darah di vena ini meningkatkan
tekanan darah di kapiler tungkai dan kaki, mendorong
edema regional ekstremitas bawah.

4. *Sumbatan pembuluh limfe* menyebabkan edema karena
kelebihan cairan filtrasi tertahan di cairan interstisium
dan tidak dapat dikembalikan ke darah melalui pem-
buluh limfe. Akumulasi protein di cairan interstisium
memperparah masalah melalui efek osmotiknya. Sum-
batan pembuluh limfe lokal dapat terjadi, sebagai con-
toh, di lengan wanita yang saluran-saluran drainase limfe
utamanya dari lengan telah tersumbat akibat pengang-
katan kelenjar limfe pada pembedahan karena kanker
payudara. Penyumbatan pembuluh limfe yang lebih luas
terjadi pada *filariasis*, suatu penyakit parasit yang di-
tutarkan melalui nyamuk yang terutama ditemukan di
daerah pantai tropis. Pada penyakit ini, cacing filaria

yang halus mirip benang menginfeksi pembuluh limfe dan menyumbat drainase limfe. Bagian tubuh yang terkena, terutama skrotum dan ekstremitas, mengalami edema berat. Penyakit ini sering dinamai *elefantiasis* karena kaki yang membengkak tampak seperti kaki gajah (Gambar 10-26).

Apapun kausa edemanya, konsekuensi penting adalah berkurangnya pertukaran bahan antara darah dan sel. Cairan yang berlebihan menumpuk, jarak antara darah dan sel yang harus dilalui oleh nutrisi, O_2 , dan zat sisa bertambah. Karena itu, sel-sel di dalam jaringan edematosa mungkin mengalami kekurangan pasokan.

VENA

Sistem vena menuntaskan sirkuit sirkulasi. Darah yang meninggalkan jaringan kapiler masuk ke sistem vena untuk dikembalikan ke jantung.

■ Venula berkomunikasi secara kimiawi dengan arteriol sekitar.

Di tingkat mikrosirkulasi, kapiler mengalirkan isinya ke dalam **venula**, yang secara progresif menyatu untuk membentuk vena kecil yang keluar dari organ. Tidak seperti arteriol, venula mempunyai tonus dan resistensi yang kecil. Antara venula dan arteriol sekitar terjadi komunikasi ekstensif melalui sinyal-sinyal kimiawi. Pensinyalan venuloarteriol ini



Gambar 10-26

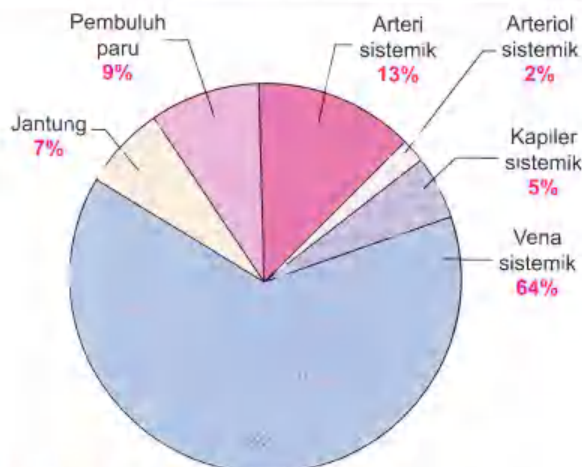
Elefantiasis. Penyakit tropis ini disebabkan oleh cacing parasit yang ditularkan melalui nyamuk yang menginfeksi pembuluh limfe. Akibat gangguan pada drainase limfe, bagian tubuh yang terkena, biasanya ekstremitas, menjadi sangat edematosa mirip kaki gajah.

sangat penting untuk menyamakan aliran masuk dan aliran keluar kapiler di suatu organ.

■ Vena berfungsi sebagai reservoir darah serta saluran menuju jantung.

Vena memiliki jari-jari besar sehingga resistensinya terhadap aliran darah rendah. Selain itu, karena luas potongan melintang total sistem vena secara bertahap berkurang seiring dengan menyatunya vena-vena kecil menjadi pembuluh yang semakin besar tetapi semakin sedikit, aliran darah menjadi lebih cepat ketika mendekati jantung.

Selain berfungsi sebagai saluran beresistensi rendah untuk mengembalikan darah dari jaringan ke jantung, vena sistemik juga berfungsi sebagai *reservoir darah*. Karena kapasitas penyimpanannya, vena sering disebut **pembuluh darah penyimpan**. Vena memiliki dinding yang jauh lebih tipis dan lebih sedikit otot polos dibandingkan dengan arteri. Juga, berbeda dari arteri, vena memiliki elastisitas yang rendah karena jaringan ikat vena lebih banyak mengandung serat kolagen daripada elastin. Tidak seperti otot polos arteriol, otot polos vena tidak banyak memiliki tonus miogenik inheren. Karena sifat-sifat tersebut maka vena sangat mudah teregang dan tidak banyak memperlihatkan *recoil* elastik. Pembuluh ini mudah melebar untuk menampung tambahan volume darah dengan hanya sedikit penambahan tekanan vena. Arteri yang teregang oleh kelebihan volume darah akan kembali mengecil karena adanya serat-serat elastik di dindingnya, mendorong darah bergerak maju. Vena yang mengandung tambahan volume darah hanya mengalami peregangan untuk menampung tambahan tersebut tanpa cenderung mengecil kembali. Dengan cara ini vena berfungsi sebagai **reservoir (penampung) darah**; yaitu ketika kebutuhan darah rendah, vena dapat menyimpan kelebihan darah sebagai cadangan karena sifatnya yang mudah teregang secara pasif ini. Pada keadaan istirahat, vena mengandung lebih dari 60% volume darah total (Gambar 10-27).



Gambar 10-27

Persentase volume darah total di berbagai bagian sistem sirkulasi

Marilah kita perjas suatu hal yang dapat menimbulkan kebingungan. Darah yang disimpan di vena tidak dirampung dalam suatu tangki stagnan. Dalam keadaan normal seluruh darah beredar setiap waktu. Ketika tubuh beristirahat dan banyak dari jaringan kapiler tertutup, kapasitas reservoir vena meningkat karena lebih banyak darah yang memintas kapiler dan masuk ke vena. Ketika tambahan volume darah ini meregangkan vena, aliran darah melalui vena menjadi lebih lambat karena luas potongan melintang total vena meningkat akibat peregangannya tersebut. Karena itu, darah menghabiskan lebih banyak waktu di vena. Akibat waktu transit melalui vena yang lebih lambat ini maka vena pada hakikatnya menyimpan lebih banyak darah karena tidak menyalurkannya cepat-cepat ke jantung untuk kembali dipompa keluar.

Ketika simpanan darah tersebut dibutuhkan, misalnya sewaktu berolahraga, faktor ekstrinsik (segera dijelaskan) mengurangi kapasitas reservoir vena dan mendorong tambahan darah dari vena kembali ke jantung untuk dipompa ke jaringan. Peningkatan aliran balik vena meningkatkan volume isi sekuncup, sesuai hukum Frank-Starling jantung (lihat h. 352). Sebaliknya, jika terlalu banyak darah terkumpul di vena dan tidak dikembalikan ke jantung maka curah jantung akan berkurang secara abnormal. Karena itu terdapat keseimbangan antara kapasitas vena, tingkat aliran balik vena, dan curah jantung. Sekarang kita akan mengalihkan perhatian ke faktor yang mempengaruhi kapasitas vena dan berperan dalam aliran balik vena.

■ Aliran balik vena ditingkatkan oleh sejumlah faktor ekstrinsik.

Kapasitas vena (volume darah yang dapat dirampung oleh vena) bergantung pada daya regang (distensibilitas) dinding vena (seberapa banyak pembuluh ini dapat diregangkan untuk menampung darah) dan pengaruh tekanan eksternal yang memeras vena. Pada volume darah konstan, seiring dengan meningkatnya kapasitas vena, lebih banyak darah tetap berada di vena dan tidak dikembalikan ke jantung. Penyimpanan di vena ini mengurangi volume darah efektif dalam sirkulasi, volume darah yang dikembalikan dan dipompa keluar oleh jantung. Sebaliknya, ketika kapasitas vena berkurang, lebih banyak darah dikembalikan ke jantung dan kemudian dipompa keluar. Karena itu, perubahan pada kapasitas vena secara langsung mempengaruhi jumlah aliran balik vena, yang sebaliknya penting sebagai penentu (meskipun bukan satu-satunya) volume darah sirkulasi efektif. Volume darah sirkulasi efektif juga dipengaruhi dalam jangka pendek oleh pergeseran pasif dalam *bulk flow* antara kompartemen vaskular dan cairan interstisial dan dalam jangka panjang oleh faktor-faktor yang mengontrol volume CES total, misalnya keseimbangan garam dan air.

Istilah **aliran balik vena** merujuk kepada volume darah yang masuk ke masing-masing atrium per menit dari vena. Ingatlah bahwa besar aliran melalui suatu pembuluh berbanding lurus dengan gradien tekanan. Banyak tekanan pendorong yang diterima darah karena kontraksi jantung telah hilang pada saat darah mencapai sistem vena karena gesekan

sepanjang perjalanan, terutama sewaktu melalui arterioli beresistensi tinggi. Pada saat darah masuk ke sistem vena, tekanan darah hanya sekitar 17 mm Hg (Gambar 10-9, h. 378). Namun, karena tekanan atrium mendekati 0 mm Hg maka tetap terdapat tekanan pendorong yang meskipun kecil tetapi memadai untuk mengalirkan darah melewati vena-vena bergaris tengah besar dan bertahan rendah.

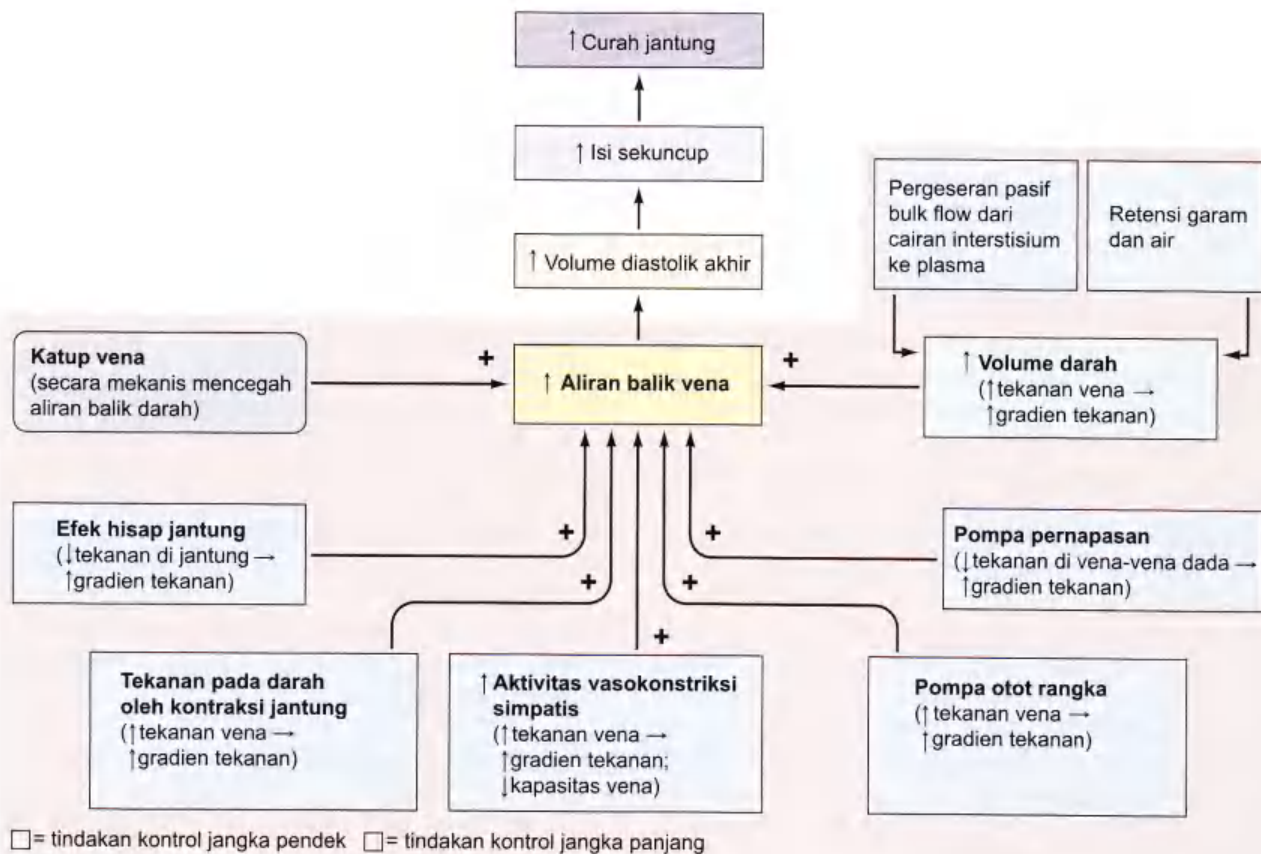
CATATAN KLINIS. Jika tekanan atrium secara patologis meningkat, seperti pada keberadaan katup AV yang bocor, gradien tekanan vena terhadap atrium berkurang sehingga aliran balik vena juga berkurang dan terjadi pembendungan darah di sistem vena. Karena itu, peningkatan tekanan atrium adalah salah satu penyebab gagal jantung kongestif (lihat h. 356).

Selain tekanan pendorong yang ditimbulkan oleh kontraksi jantung, terdapat lima faktor lain yang meningkatkan aliran balik vena: vasokonstriksi vena yang dipicu oleh saraf simpatis, aktivitas otot rangka, efek katup vena, aktivitas pernapasan, dan efek penghisapan oleh jantung (Gambar 10-28). Sebagian besar dari faktor sekunder ini mempengaruhi aliran balik vena dengan mempengaruhi gradien tekanan antara vena dan jantung. Kita akan membahas masing-masing secara bergiliran.

EFEK AKTIVITAS SIMPATIS PADA ALIRAN BALIK VENA

Vena tidak memiliki banyak otot dan tonus inherennya rendah, tetapi otot polos vena menerima banyak serat saraf simpatis. Stimulasi simpatis menyebabkan vasokonstriksi vena, yang secara moderat meningkatkan tekanan vena; hal ini, pada gilirannya, meningkatkan gradien tekanan untuk mendorong lebih banyak darah yang tersimpan di vena ke dalam atrium kanan sehingga aliran balik vena meningkat. Dalam keadaan normal vena memiliki jari-jari yang sedemikian besar sehingga vasokonstriksi moderat akibat stimulasi simpatis tidak banyak berefek pada resistensi terhadap aliran. Bahkan jika berkonstriksi, vena masih tetap memiliki jari-jari yang relatif besar sehingga tetap merupakan pembuluh beresistensi rendah.

Selain memobilisasi darah yang tersimpan, vasokonstriksi vena juga meningkatkan aliran balik vena dengan mengurangi kapasitas vena. Dengan berkurangnya kapasitas vena, maka lebih sedikit darah yang mengalir dari kapiler tetap berada di vena, karena berlanjut mengalir ke jantung. Meningkatnya aliran balik vena yang ditimbulkan oleh rangsangan simpatis menyebabkan peningkatan curah jantung karena bertambahnya volume diastolik akhir. Stimulasi simpatis pada jantung juga meningkatkan curah jantung dengan meningkatkan kecepatan dan kontraktilitas jantung (lihat h. 351 dan 353). Selama aktivitas simpatis tetap tinggi, seperti ketika berolahraga, curah jantung yang meningkat pada gilirannya akan membantu mempertahankan peningkatan aliran balik vena yang mula-mula dipicu oleh vasokonstriksi vena akibat rangsangan simpatis. Lebih banyak darah yang dipompa keluar jantung berarti lebih banyak darah mengalir kembali ke jantung, karena vena, yang kapasitasnya telah berkurang, tidak menyimpan darah tambahan yang dipompa ke dalam sistem pembuluh darah.



Gambar 10-28

Faktor yang mempermudah aliran balik vena

Perlu diketahui perbedaan akibat dari vasokonstriksi di arteriol dan vena. Vasokonstriksi arteriol segera *mengurangi* aliran melalui pembuluh ini karena meningkatnya resistensi (darah yang masuk dan mengalir melalui arteriol yang menyempit menjadi lebih sedikit), sementara vasokonstriksi vena segera *meningkatkan* aliran melalui pembuluh ini karena berkurangnya kapasitas vena (penyempitan vena memeras keluar lebih banyak darah yang sudah ada di vena, meningkatkan aliran darah melalui pembuluh ini).

EFEK AKTIVITAS OTOT RANGKA PADA ALIRAN BALIK VENA

Banyak vena besar di ekstremitas terletak di antara otot-otot rangka sehingga kontraksi otot menekan vena. Kompresi vena eksternal ini mengurangi kapasitas vena dan meningkatkan tekanan vena, sehingga memeras cairan di vena agar mengalir ke jantung (Gambar 10-29). Efek pompa ini, yang dikenal sebagai **pompa otot rangka**, adalah salah satu cara pengembalian darah tambahan dari vena ke jantung selama berolah raga. Meningkatnya aktivitas otot mendorong lebih banyak darah keluar vena dan masuk ke jantung. Meningkatnya aktivitas simpatis dan vasokonstriksi vena yang ditimbulkannya pada saat berolah raga, semakin meningkatkan aliran balik vena.

Pompa otot rangka juga melawan efek gravitasi pada sistem vena. Marilah kita lihat bagaimana.

MELAWAN EFEK GRAVITASI PADA SISTEM VENA

Tekanan rerata yang selama ini disebutkan untuk berbagai bagian pohon pembuluh darah adalah untuk seseorang yang berada dalam posisi horizontal. Ketika seseorang berbaring, gaya gravitasi berlaku seragam sehingga tidak perlu dipertimbangkan. Namun, ketika seseorang berdiri, efek gravitasi tidaklah seragam. Selain tekanan biasa akibat kontraksi jantung, pembuluh-pembuluh yang berada di bawah jantung mengalami tekanan dari berat kolom darah yang terbentang dari jantung ke ketinggian pembuluh yang bersangkutan (Gambar 10-30).

Terdapat dua konsekuensi penting peningkatan tekanan ini. Pertama, vena-vena yang dapat teregang akan melebar akibat meningkatnya tekanan hidrostatik sehingga kapasitasnya bertambah. Meskipun mendapat efek gravitasi yang sama namun arteri tidak terlalu mudah teregang dan tidak mengembang seperti vena. Banyak darah yang masuk dari kapiler cenderung berkumpul di vena-vena tungkai bawah yang mengembang dan tidak kembali ke jantung. Karena aliran balik vena berkurang maka curah jantung menurun dan volume sirkulasi efektif menciut. Kedua, peningkatan

mencolok tekanan darah kapiler yang terjadi karena efek gravitasi menyebabkan banyak cairan keluar dari anyaman kapiler di ekstremitas bawah, menimbulkan edema lokal (yaitu, kaki dan pergelangan kaki membengkak).

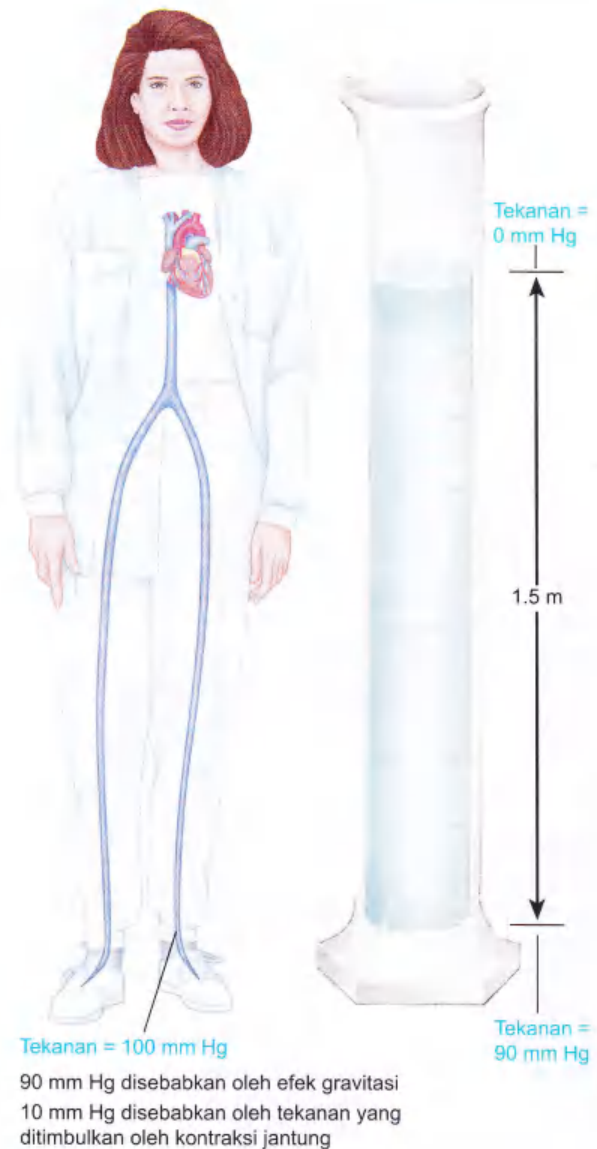
Dalam keadaan normal terdapat dua mekanisme kompensasi yang melawan efek gravitasi ini. Pertama, penurunan tekanan arteri rerata yang terjadi ketika seseorang berpindah dari posisi berbaring menjadi tegak memicu vasokonstriksi vena melalui saraf simpatis yang mendorong maju sebagian dari darah yang menumpuk. Kedua, pompa otot rangka "menginterupsi" kolom darah dengan mengosongkan secara total segmen-segmen tertentu vena secara intermiten sehingga bagian tertentu dari suatu vena tidak mengalami beban dari seluruh kolom vena dari jantung ke bagian vena tersebut (Gambar 10-29 dan 10-

31). Refleks vasokonstriksi vena tidak dapat mengompensasi secara lengkap efek gravitasi tanpa aktivitas otot rangka. Karena itu, ketika seseorang berdiri diam untuk waktu lama maka aliran darah ke otak berkurang karena berkurangnya volume sirkulasi efektif, meskipun terjadi refleks untuk mempertahankan tekanan arteri rerata. Berkurangnya aliran darah ke otak dapat



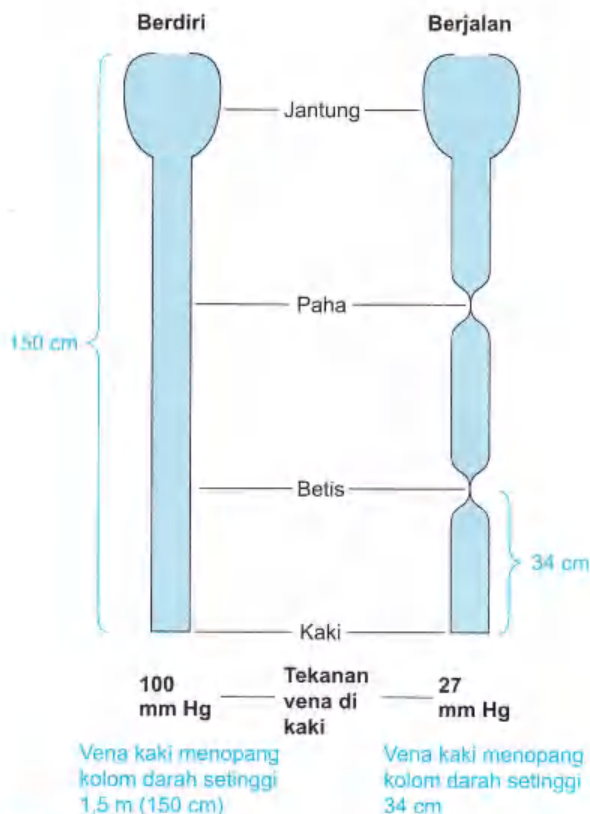
Gambar 10-29

Pompa otot rangka meningkatkan aliran balik vena.



Gambar 10-30

Efek gravitasi pada tekanan vena. Pada orang dewasa dalam posisi tegak, darah di pembuluh-pembuluh yang terbentang antara jantung dan kaki ekuivalen dengan 1,5 m kolom darah. Tekanan yang ditimbulkan oleh kolom darah ini akibat efek gravitasi adalah 90 mm Hg. Tekanan yang ditimbulkan oleh kontraksi jantung menurun menjadi 10 mmHg di vena-vena tungkai bawah karena pengurangan akibat gesekan di pembuluh-pembuluh sebelumnya. Gabungan tekanan-tekanan tersebut menghasilkan tekanan vena sebesar 100 mm Hg di vena-vena pergelangan kaki dan kaki. Demikian juga, kapiler di bagian ini mengalami efek gravitasi yang sama.



Gambar 10-31

Efek kontraksi otot rangka tungkai dalam melawan efek gravitasi. Kontraksi otot rangka (seperti ketika berjalan) secara total mengosongkan segmen-segmen tertentu vena, memutuskan kolom darah yang harus ditopang oleh vena-vena di bagian bawah.

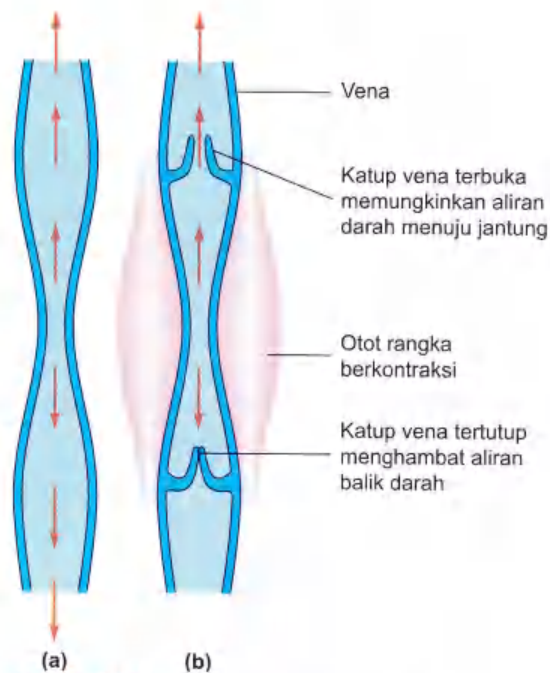
(Sumber: Diadaptasi dari *Physiology of the Heart and Circulation*, 4th ed, oleh RC Little dan WC Little. Hak cipta © 1989 Year Book Medical Publishers, Inc., dengan ijin dari Elsevier).

menyebabkan pingsan, yang mengembalikan orang tersebut ke posisi horizontal, sehingga menghilangkan efek gravitasi pada sistem vaskular dan memulihkan sirkulasi efektif. Karena itu, menegakkan seseorang yang baru pingsan merupakan upaya yang sia-sia. Pingsan adalah pemecahan masalahnya, bukan masalah itu sendiri.

Karena pompa otot rangka memudahkan aliran balik vena dan membantu melawan efek gravitasi yang merugikan pada sistem sirkulasi maka ketika anda duduk bekerja ada baiknya anda bangkit secara periodik dan ketika anda berdiri, maka anda berjalan berkeliling. Aktivitas otot ringan ini akan “menggerakkan darah”. Juga dianjurkan bahwa orang yang harus berdiri lama menggunakan kaus kaki elastik yang menghasilkan kompresi eksternal lembut kontinyu, serupa dengan efek kontraksi otot rangka, untuk mencegah penimbunan darah di vena-vena tungkai yang disebabkan oleh gravitasi.

EFEK KATUP VENA PADA ALIRAN BALIK VENA

Vasokonstriksi vena dan kompresi vena eksternal mendorong darah menuju jantung. Namun, jika anda memeras suatu selang berisi cairan di bagian tengahnya maka cairan akan



Gambar 10-32

Fungsi katup vena. (a) Ketika sebuah selang diperas di bagian tengah maka cairan terdorong ke kedua arah. (b) Katup vena memungkinkan darah mengalir hanya menuju jantung.

terdorong ke kedua arah dari titik perasan (Gambar 10-32a). Karena itu mengapa darah tidak mengalir mundur dan maju oleh vasokonstriksi vena dan pompa otot rangka? Darah hanya dapat terdorong maju karena vena-vena besar dilengkapi oleh katup-katup satu arah yang berjarak 2 sampai 4 cm satu sama lain; katup ini memungkinkan darah mengalir maju menuju jantung tetapi menghambatnya mengalir balik ke jaringan (Gambar 10-32b). Katup-katup vena ini juga berperan melawan efek gravitasi pada posisi tegak dengan membantu meminimalkan aliran balik darah yang cenderung terjadi ketika seseorang berdiri dan secara temporer menunjang bagian-bagian dari kolom darah ketika otot rangka melemas.

CATATAN KLINIS. Vena varikosa (varises) terjadi ketika katup vena menjadi inkompeten dan tidak lagi dapat menunjang kolom darah di atasnya. Orang yang memiliki predisposisi untuk kelainan ini biasanya mengalami peregangan berlebihan bawaan dan kelemahan dinding vena. Vena-vena, yang diperparah oleh sering berdiri dalam waktu lama, mengalami pelebaran hebat sewaktu darah berkumpul sedemikian sehingga tepi-tepi katup tidak lagi dapat bertemu untuk membentuk sekat. Vena-vena superfisial tungkai yang mengalami varises tampak melebar dan berkelok-kelok. Berbeda dari apa yang mungkin diharapkan, penimbunan kronik darah di vena yang mengalami pelebaran patologis tidak mengurangi curah jantung, karena terjadi peningkatan kompensatorik volume darah total yang beredar. Konsekuensi paling serius dari vena varikosa adalah kemungkinan pembentukan bekuan abnormal di darah yang mengumpul dan mengalir lambat ini. Yang terutama berbahaya adalah risiko bahwa bekuan ini dapat terlepas dan menyumbat pembuluh kecil di tempat lain, terutama kapiler paru.

EFEK AKTIVITAS PERNAPASAN PADA ALIRAN BALIK VENA

Akibat aktivitas bernapas, tekanan di dalam rongga dada rata-rata 5 mm Hg lebih rendah daripada tekanan atmosfer. Dalam mengembalikan darah ke jantung dari bagian-bagian bawah tubuh, sistem vena berjalan melewati rongga dada, tempat pembuluh ini mendapat tekanan subatmosfer tersebut. Karena sistem vena di tungkai dan abdomen mendapat tekanan atmosfer normal maka terbentuk gradien tekanan eksternal antara vena-vena bawah (pada tekanan atmosfer) dan vena-vena dada (5 mm Hg lebih rendah daripada tekanan atmosfer). Perbedaan tekanan ini memeras darah dari vena-vena bawah ke vena-vena dada, meningkatkan aliran balik vena (Gambar 10-33). Mekanisme fasilitasi aliran balik vena ini disebut **pompa respirasi**, karena terjadi akibat aktivitas bernapas. Peningkatan aktivitas bernapas serta efek pompa otot rangka dan vasokonstriksi vena meningkatkan aliran balik vena sewaktu olahraga.

EFEK PENGHISAPAN JANTUNG PADA ALIRAN BALIK VENA

Tingkat pengisian jantung tidak semata-mata bergantung pada faktor-faktor yang mempengaruhi vena. Jantung juga berperan dalam proses pengisian dirinya. Selama kontraksi ventrikel, katup AV tertarik ke bawah, memperbesar rongga atrium. Akibatnya, tekanan atrium secara transien turun di bawah 0 mm Hg sehingga gradien tekanan vena terhadap atrium meningkat dan aliran balik vena bertambah. Selain itu, ekspansi cepat rongga ventrikel selama relaksasi ventrikel menciptakan tekanan negatif sesaat di ventrikel sehingga darah "tersedot" dari atrium dan vena; jadi, tekanan negatif di ventrikel meningkatkan gradien tekanan vena terhadap atrium dan terhadap ventrikel sehingga aliran balik vena semakin meningkat. Karena itu, jantung berfungsi sebagai "pompa hisap" untuk mempermudah pengisian jantung.

TEKANAN DARAH

Tekanan arteri rerata adalah tekanan darah yang dipantau dan diatur di tubuh, bukan tekanan sistolik atau diastolik

arteri atau tekanan nadi dan juga bukan tekanan di bagian lain pohon vaskular. Pengukuran tekanan darah rutin merekam tekanan sistolik dan diastolik arteri, yang dapat digunakan sebagai patokan untuk menilai tekanan arteri rerata. Nilai ambang terkini untuk tekanan darah normal yang ditentukan oleh National Institutes of Health (NIH) adalah kurang dari 120/80 mm Hg.

■ Tekanan darah diatur dengan mengontrol curah jantung, resistensi perifer total, dan volume darah.

Tekanan arteri rerata adalah gaya pendorong utama yang mengalirkan darah ke jaringan. Tekanan ini harus diatur secara ketat karena dua alasan. Pertama, tekanan ini harus cukup tinggi untuk menjamin tekanan pendorong yang memadai; tanpa tekanan ini, otak dan organ lain tidak akan menerima aliran yang memadai, apapun penyesuaian lokal yang dilakukan dalam aspek resistensi arterioler yang mendarahi organ-organ tersebut. Kedua, tekanan harus tidak terlalu tinggi sehingga menimbulkan tambahan kerja bagi jantung dan meningkatkan risiko kerusakan pembuluh darah serta kemungkinan pecahnya pembuluh darah halus.

PENENTU TEKanan ARTERI RERATA

Mekanisme-mekanisme yang terlibat dalam memadukan kerja berbagai komponen sistem sirkulasi dan sistem tubuh lain sangat penting untuk mengatur tekanan arteri rerata (Gambar 10-34). Ingatlah bahwa dua penentu tekanan arteri rerata adalah curah jantung dan resistensi perifer total:

$$\text{Tekanan arteri rerata} = \text{curah jantung} \times \text{resistensi perifer total}$$

(Jangan mengacaukan persamaan ini yang menunjukkan *determinan* tekanan arteri rerata, yaitu tingkat curah jantung dan resistensi perifer total, dengan persamaan yang digunakan untuk *menghitung* tekanan arteri rerata, yaitu, tekanan arteri rerata = tekanan diastol + $1/3$ tekanan nadi).

Ingatlah bahwa curah jantung, sebaliknya, ditentukan sejumlah faktor (Gambar 9-25, h. 355), demikian pula resis-



Gambar 10-33

Pompa respirasi meningkatkan aliran balik vena. Akibat aktivitas pernapasan, tekanan di sekeliling vena-vena dada lebih rendah daripada tekanan di sekitar vena-vena ekstremitas dan abdomen. Hal ini menciptakan gradien tekanan eksternal pada vena, yang mendorong darah menuju jantung.

tensi perifer total (Gambar 10-14, h. 387). Karena itu, anda dapat dengan cepat memahami kompleksitas regulasi tekanan darah. Marilah kita bahas Gambar 10-34 dengan mengulas semua faktor yang mempengaruhi tekanan arteri rerata. Meskipun kita telah membicarakan semua faktor ini sebelumnya namun ada baiknya faktor-faktor tersebut kita padukan. Angka-angka dalam lingkaran di teks bersesuaian dengan angka-angka di gambar.

- Tekanan arteri rerata bergantung pada curah jantung dan resistensi perifer total (1 di Gambar 10-34).

- Curah jantung bergantung pada kecepatan jantung dan isi sekuncup 2

- Kecepatan jantung bergantung pada keseimbangan relatif aktivitas parasimpatis 3, yang menurunkan kecepatan jantung, dan aktivitas simpatis (dalam seluruh pembahasan ini secara implisit mencakup epinefrin) 4, yang meningkatkan kecepatan jantung.

- Isi sekuncup meningkat sebagai respons terhadap aktivitas simpatis 5 (kontrol ekstrinsik isi sekuncup).

- Isi sekuncup juga meningkat jika aliran balik vena meningkat 6 (kontrol intrinsik isi sekuncup sesuai hukum Frank-Starling jantung).

- Aliran balik vena ditingkatkan oleh vasokonstriksi vena yang diinduksi oleh saraf simpatis 7, pompa otot rangka 8, pompa pernapasan 9, dan penghisapan jantung 10.

- Volume darah sirkulasi efektif juga mempengaruhi seberapa banyak darah dikembalikan ke jantung 11. Volume darah jangka pendek bergantung pada ukuran perpindahan cairan bulkflow pasif antara plasma dan cairan interstisium menembus dinding kapiler 12. Dalam jangka panjang, volume darah bergantung pada keseimbangan garam dan air 13, yang secara hormonal dikontrol masing-masing oleh sistem renin-angiotensin-aldosteron dan vasopresin 14.

- Penentu utama lain tekanan darah arteri rerata, resistensi perifer total, bergantung pada jari-jari semua arteriol serta kekentalan darah 15. Faktor utama yang menentukan kekentalan darah adalah jumlah sel darah merah 16. Namun, jari-jari arteriol adalah faktor yang lebih penting dalam menentukan resistensi perifer total.

- Jari-jari arteriol dipengaruhi oleh kontrol metabolik lokal (intrinsik) yang menyamakan aliran darah dengan kebutuhan metabolik 17. Sebagai contoh, perubahan lokal yang terjadi di otot-otot rangka yang aktif menyebabkan vasodilatasi arteriol lokal dan peningkatan aliran darah ke otot-otot tersebut 18.

- Jari-jari arteriol juga dipengaruhi oleh aktivitas simpatis 19, suatu mekanisme kontrol ekstrinsik yang menyebabkan vasokonstriksi arteriol 20 untuk meningkatkan resistensi perifer total dan tekanan darah arteri rerata.

- Jari-jari arteriol juga dipengaruhi secara ekstrinsik oleh hormon vasopresin dan angiotensin II, yaitu vasokonstriktor poten 21 serta penting dalam keseimbangan garam dan air 22.

Perubahan setiap faktor di atas yang mempengaruhi tekanan darah akan mengubah tekanan darah, kecuali jika terjadi perubahan kompensasi di variabel lain yang menjaga

tekanan darah konstan. Aliran darah ke suatu organ bergantung pada gaya dorong tekanan arteri rerata dan derajat vasokonstriksi arteriol organ tersebut. Karena tekanan arteri rerata bergantung pada curah jantung dan derajat vasokonstriksi arteriol, maka jika arteriol-arteriol di satu organ melebar, maka arteriol-arteriol di organ lain harus berkonstriksi untuk mempertahankan tekanan darah arteri yang adekuat. Tekanan yang memadai diperlukan untuk menghasilkan gaya untuk mendorong darah tidak saja ke organ yang mengalami vasodilatasi tetapi juga ke otak, yang bergantung pada aliran darah yang konstan. Karena itu, variabel-variabel kardiovaskular harus terus-menerus diatur untuk mempertahankan tekanan darah yang konstan meskipun kebutuhan akan darah dari masing-masing organ berubah-ubah.

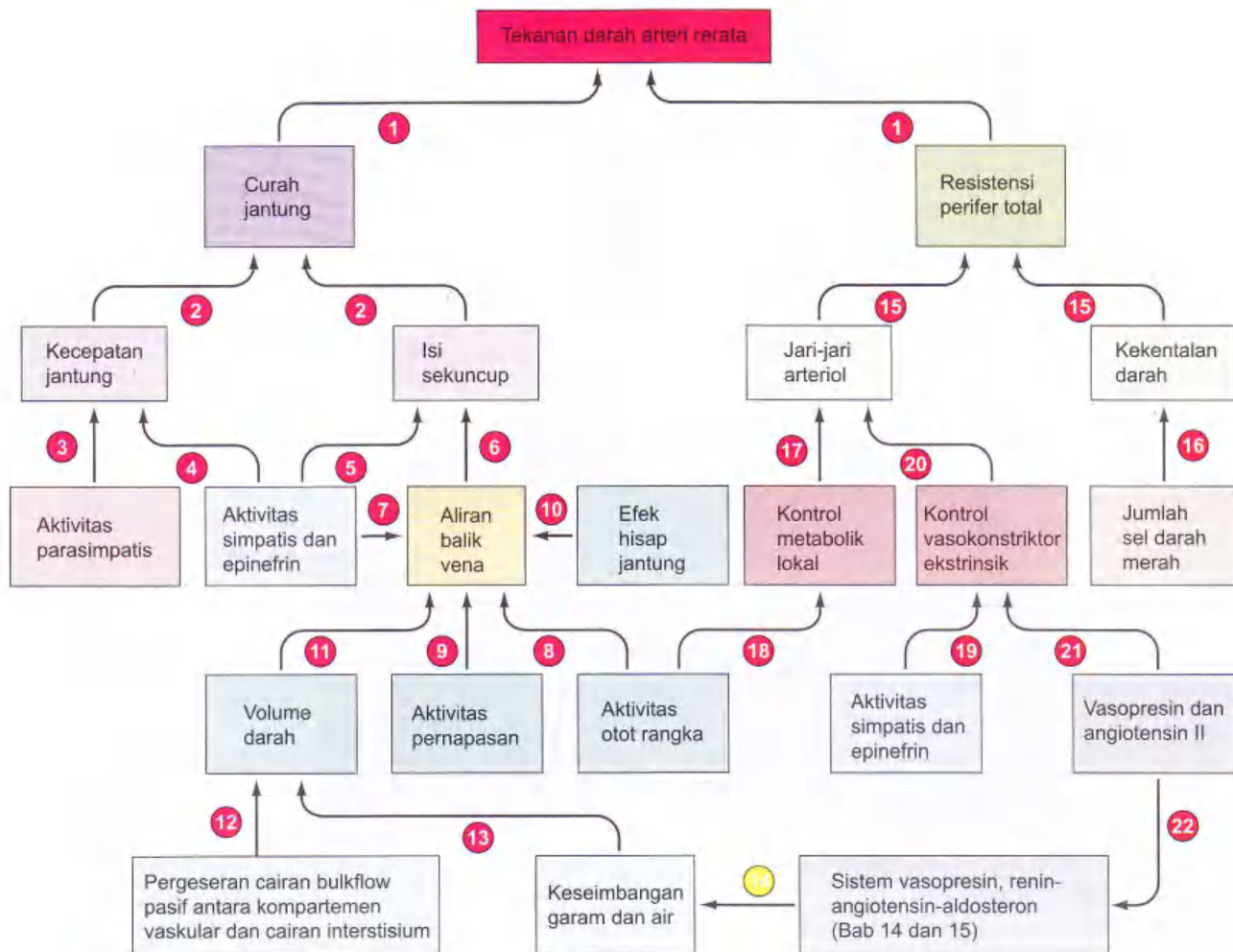
TINDAKAN KONTROL JANGKA PENDEK DAN JANGKA PANJANG

Tekanan arteri rerata secara terus-menerus dipantau oleh **baroreseptor** (reseptor tekanan) di dalam sistem sirkulasi. Ketika terdeteksi adanya penyimpangan dari normal maka berbagai respons refleks teraktifkan untuk mengembalikan tekanan arteri rerata ke nilai normalnya. Penyesuaian *jangka pendek* (dalam hitungan detik) dilakukan dengan mengubah curah jantung dan resistensi perifer total, yang diperantarai oleh pengaruh sistem saraf otonom pada jantung, vena, dan arteriol. Kontrol *jangka panjang* (dalam hitungan menit sampai hari) dicapai melalui penyesuaian volume darah dengan cara memulihkan keseimbangan garam dan air melalui mekanisme-mekanisme yang mengatur pengeluaran urin dan rasa haus (Bab 14 dan 15). Besar-kecilnya volume darah total, sebaliknya, berdampak besar pada curah jantung dan tekanan arteri rerata. Marilah kita sekarang mengarahkan perhatian pada mekanisme-mekanisme jangka pendek yang berperan dalam mengatur tekanan ini.

■ Refleks baroreseptor adalah mekanisme jangka pendek penting untuk mengatur tekanan darah.

Setiap perubahan pada tekanan arteri rerata memicu suatu **refleks baroreseptor** otomatis yang mempengaruhi jantung dan pembuluh darah untuk menyesuaikan curah jantung dan resistensi perifer total dalam upaya untuk memulihkan tekanan darah ke normal. Seperti semua refleks, refleks baroreseptor mencakup reseptor, jalur aferen, pusat integrasi, jalur eferen, dan organ efektor.

Reseptor terpenting yang terlibat dalam regulasi terus-menerus tekanan darah, **sinus karotis** dan **baroreseptor arkus aorta**, adalah mekanoreseptor yang peka terhadap perubahan pada tekanan arteri rerata dan tekanan nadi. Responsivitas reseptor-reseptor ini terhadap fluktuasi tekanan nadi meningkatkan sensitivitas mereka sebagai sensor tekanan, karena perubahan kecil tekanan sistol atau diastol dapat mengubah tekanan nadi tanpa mengubah tekanan rerata. Baroreseptor ini memiliki letak strategis (Gambar 10-35) untuk memberi informasi penting tentang tekanan arteri di pembuluh-pembuluh yang menuju ke otak (baroreseptor sinus



Gambar 10-34

Penentu tekanan darah arteri rerata. Perhatikan bahwa gambar ini pada dasarnya adalah gabungan dari Gambar 9-25, h. 355, "Kontrol curah jantung"; Gambar 10-14, h. 387, "Faktor yang mempengaruhi resistensi perifer total"; dan Gambar 10-28, h. 400, "Faktor yang mempermudah aliran balik vena". Lihat teks untuk pembahasan tentang angka-angka dalam lingkaran.

karotis) dan di trunkus arteri utama sebelum pembuluh ini bercabang-cabang untuk mendarahi bagian tubuh lainnya (baroreseptor arkus aorta).

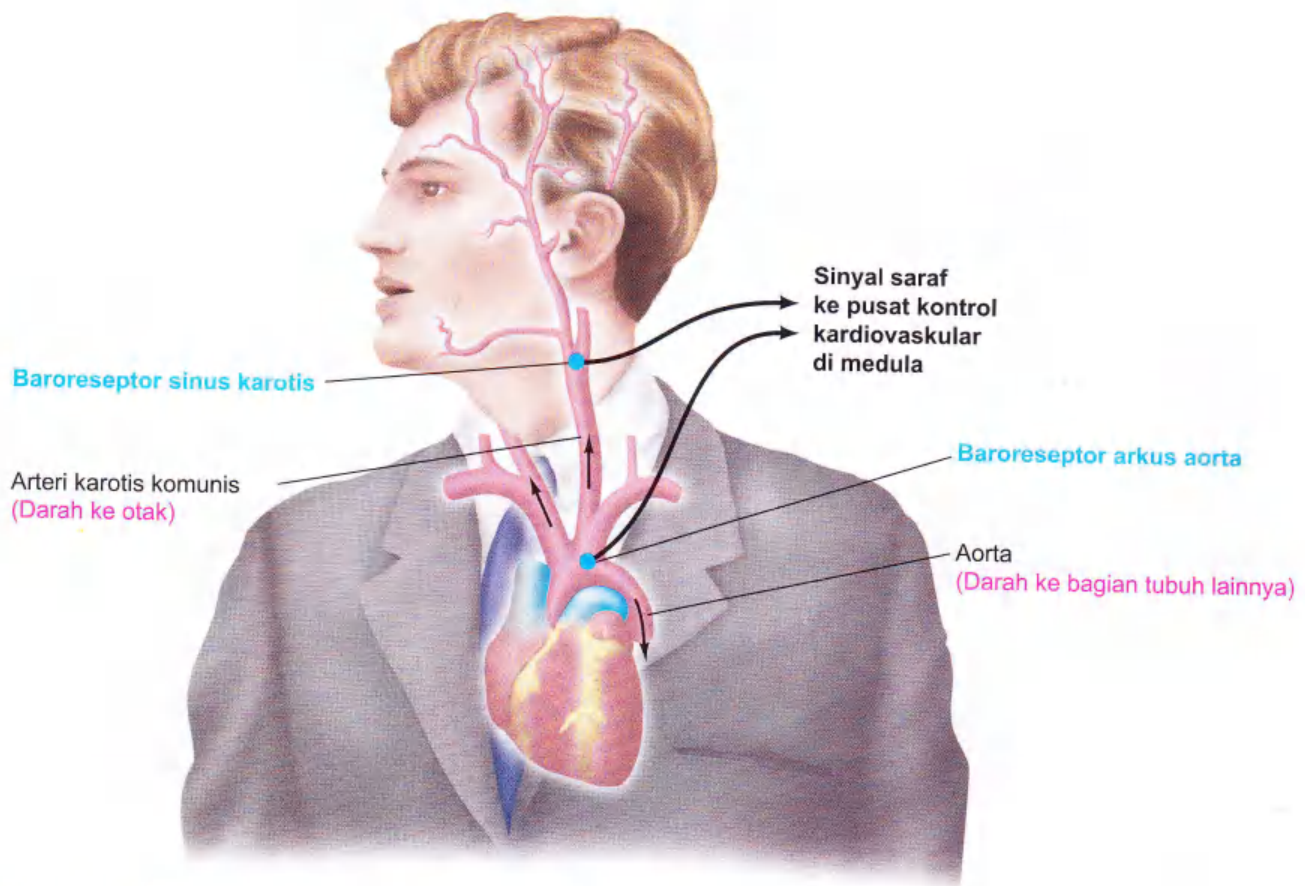
Baroreseptor secara terus-menerus memberi informasi tentang tekanan arteri rerata; dengan kata lain, sensor ini selalu menghasilkan potensial aksi sebagai respons terhadap tekanan di dalam arteri. Ketika tekanan arteri (baik tekanan rerata atau nadi) meningkat, potensial baroreseptor ini meningkat sehingga kecepatan lepas muatan di neuron-neuron aferen terkait meningkat. Sebaliknya, penurunan tekanan arteri rerata memperlambat kecepatan lepas muatan yang dibentuk di neuron aferen oleh baroreseptor (Gambar 10-36).

Pusat integrasi yang menerima impuls aferen tentang keadaan tekanan arteri rerata adalah **pusat kontrol kardiovaskular**⁴, yang terletak di medula di dalam batang otak. Jalur eferennya adalah sistem saraf otonom. Pusat kontrol kardiovaskular mengubah perbandingan antara aktivitas simpatis dan parasimpatis ke organ-organ efektor (jantung dan pembuluh darah). Untuk melihat sekilas bagaimana perubahan

an otonom mengubah tekanan darah arteri, pelajari Gambar 10-37, yang meringkaskan efek-efek utama stimulasi simpatis dan parasimpatis pada jantung dan pembuluh darah.

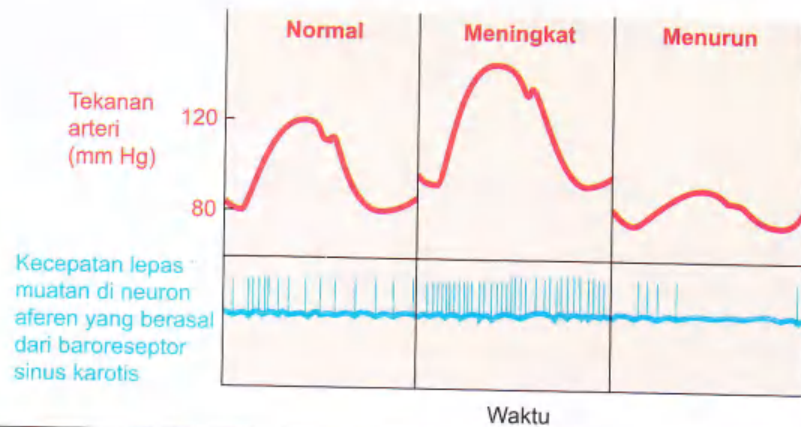
Marilah kini kita padukan potongan-potongan refleksi baroreseptor dengan menelusuri aktivitas refleksi yang mengompensasi peningkatan atau penurunan tekanan darah. Jika karena suatu sebab tekanan arteri rerata meningkat di atas normal (Gambar 10-38a), maka baroreseptor sinus karotis dan arkus aorta meningkatkan frekuensi lepas muatan di neuron-neuron aferennya. Pusat kontrol kardiovaskular, setelah mendapat informasi oleh peningkatan lepas muatan

⁴Pusat kontrol kardiovaskular kadang-kadang dibagi menjadi pusat jantung dan pusat vasomotor, yang kadang-kadang dibagi lagi menjadi subdivisi yang lebih kecil, misalnya pusat kardioakselerator dan kardioinhibitorik serta daerah vasokonstriktor dan vasodilator. Karena bagian-bagian ini saling berkaitan erat dan secara fungsional berhubungan maka kita akan menyebut mereka secara kolektif sebagai *pusat kontrol kardiovaskular*.



Gambar 10-35

Lokasi baroreseptor arteri. Baroreseptor arteri terletak di tempat yang strategis untuk memantau tekanan darah arteri rerata di arteri-arteri yang mendarahi otak (baroreseptor sinus karotis) dan bagian tubuh lainnya (baroreseptor arkus aorta).



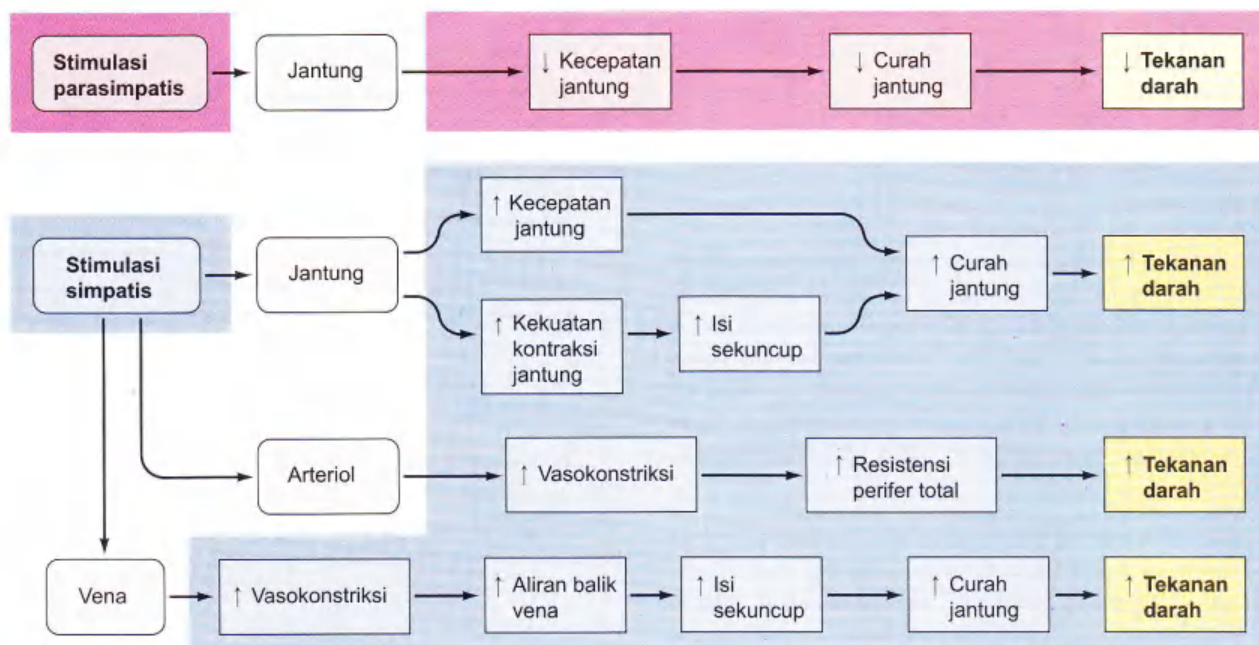
Gambar 10-36

Kecepatan lepas muatan neuron aferen dari baroreseptor sinus karotis dalam kaitannya dengan besar tekanan arteri rerata.

Kecepatan lepas muatan di neuron aferen yang berasal dari baroreseptor sinus karotis

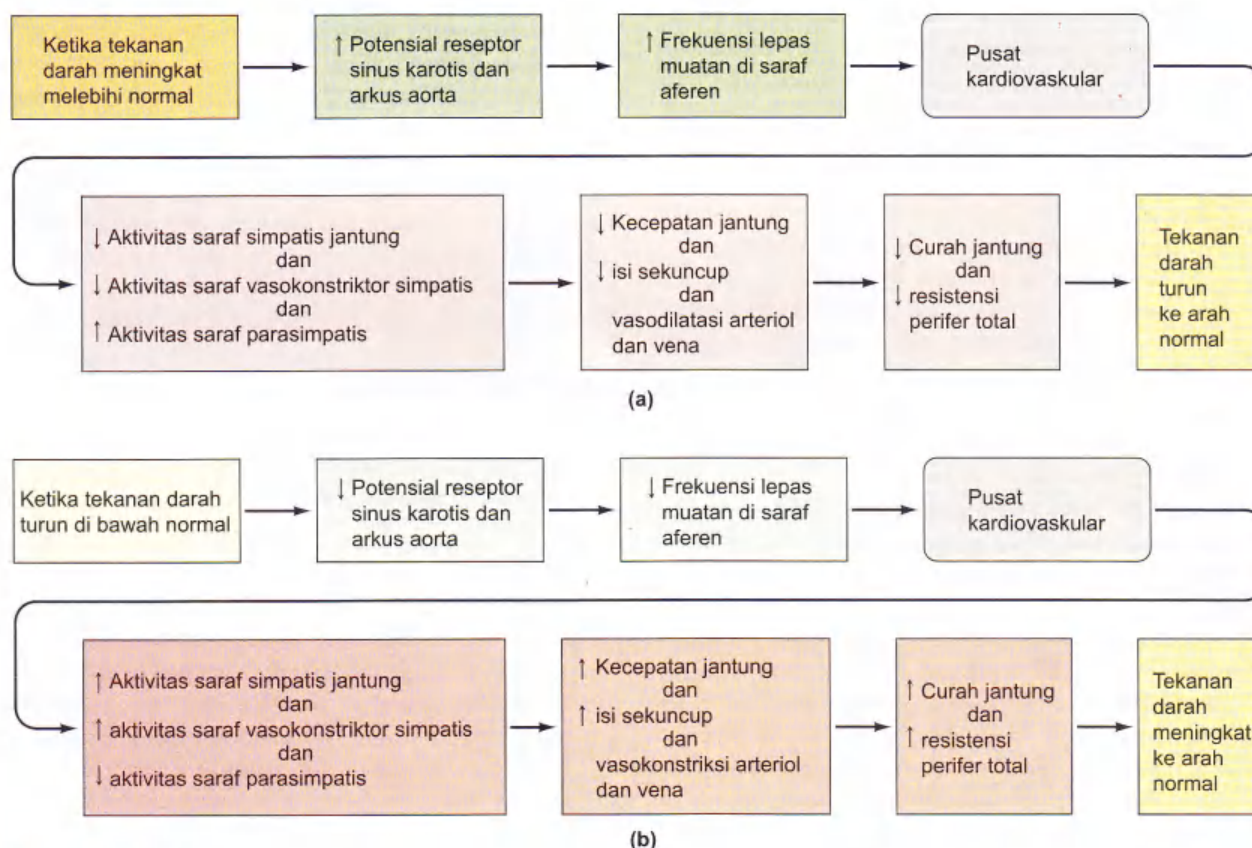
bahwa tekanan darah terlalu tinggi, berespons dengan mengurangi aktivitas simpatis dan meningkatkan aktivitas parasimpatis ke sistem kardiovaskular. Sinyal-sinyal eferen ini mengurangi kecepatan jantung, menurunkan isi sekuncup, dan menyebabkan vasodilatasi arterioli dan vena, yang pada gilirannya menyebabkan penurunan curah jantung dan resistensi perifer total, diikuti oleh penurunan tekanan darah kembali ke normal.

Sebaliknya, ketika tekanan darah turun di bawah normal (Gambar 10-38b), aktivitas baroreseptor menurun, memicu pusat kardiovaskular untuk meningkatkan aktivitas saraf vasokonstriktor dan saraf simpatis jantung sekaligus menurunkan impuls parasimpatisnya. Pola aktivitas eferen ini menyebabkan peningkatan kecepatan jantung dan isi sekuncup, disertai oleh vasokonstriksi arterioli dan vena. Perubahan-perubahan ini meningkatkan baik curah jantung



Gambar 10-37

Ringkasan efek-efek sistem saraf simpatis dan parasimpatis pada faktor yang mempengaruhi tekanan darah arteri.



Gambar 10-38

Refleks baroreseptor untuk memulihkan tekanan darah ke normal. (a) Refleks baroreseptor sebagai respons terhadap peningkatan tekanan darah. (b) Refleks baroreseptor sebagai respons terhadap penurunan tekanan darah.

maupun resistensi perifer total sehingga tekanan darah naik ke arah normal.

■ Refleks dan respons lain yang mempengaruhi tekanan darah.

Selain refleks baroreseptor, yang fungsi satu-satunya adalah mengatur tekanan darah, beberapa refleks dan respons lain juga mempengaruhi sistem kardiovaskular meskipun mereka terutama mengatur fungsi tubuh lain. Sebagian dari pengaruh ini menyebabkan tekanan darah menjauh dari nilai normalnya secara temporer, mengalahkan refleks baroreseptor untuk mencapai tujuan tertentu. Faktor-faktor ini mencakup yang berikut:

1. Reseptor volume atrium kiri dan osmoreseptor hipotalamus terutama penting dalam keseimbangan air dan garam di tubuh; karena itu, keduanya mempengaruhi regulasi jangka panjang tekanan darah dengan mengontrol volume plasma.
2. Kemoreseptor yang berada di arteri karotis dan aorta, berkaitan erat dengan tetapi berbeda dari baroreseptor, peka terhadap kadar O_2 yang rendah atau asam yang tinggi di dalam darah. Fungsi utama kemoreseptor ini meningkatkan secara refleks aktivitas pernapasan untuk membawa masuk lebih banyak O_2 atau mengeluarkan lebih banyak CO_2 pembentuk asam, tetapi kemoreseptor tersebut juga secara refleks meningkatkan tekanan darah dengan mengirim impuls eksitatorik ke pusat kardiovaskular.
3. Respons kardiovaskular yang berkaitan dengan perilaku dan emosi tertentu diperantarai melalui jalur korteks serebri-hipotalamus dan tampaknya telah terprogram. Respons-respons ini mencakup perubahan luas dalam aktivitas kardiovaskular yang menyertai respons generalisata simpatis lawan-atau-lari, peningkatan kecepatan jantung dan tekanan darah pada orgasme seksual, dan vasodilatasi kulit lokal yang berkaitan dengan *blushing* (rasa malu).
4. Perubahan kardiovaskular mencolok yang menyertai olahraga, termasuk peningkatan substansial aliran darah otot rangka (lihat Gambar 10-12, h. 381), peningkatan signifikan curah jantung, penurunan resistensi perifer total (karena vasodilatasi luas di otot rangka meskipun terjadi vasokonstriksi arteriol generalisata di sebagian besar organ), dan peningkatan sedang tekanan arteri rata-rata (Tabel 10-5). Bukti menyiratkan bahwa terdapat pusat-pusat olahraga tertentu di otak (yang belum teridentifikasi) yang memicu perubahan jantung dan pembuluh darah pada saat atau bahkan sebagai antisipasi olahraga. Efek-efek ini kemudian diperkuat oleh impuls aferen ke pusat kardiovaskular medula dari kemoreseptor di otot serta oleh mekanisme lokal yang penting dalam mempertahankan vasodilatasi di otot yang aktif. Refleks baroreseptor memodulasi berbagai respons kardiovaskular ini lebih lanjut.

5. Kontrol hipotalamus terhadap arteriol kulit untuk tujuan pengaturan suhu lebih didahulukan daripada kontrol pusat kardiovaskular terhadap pembuluh yang sama untuk tujuan pengaturan tekanan darah. Akibatnya, tekanan darah dapat turun ketika pembuluh-pembuluh kulit melebar untuk mengeluarkan kelebihan panas dari tubuh, meskipun respons baroreseptor menghendaki vasokonstriksi kulit untuk membantu mempertahankan resistensi perifer total yang adekuat.
6. Bahan-bahan vasoaktif yang dibebaskan dari sel endotel ikut berperan dalam mengatur tekanan darah. Sebagai contoh, NO dalam keadaan normal menimbulkan efek vasodilatasi.

Meskipun terdapat berbagai tindakan kontrol di atas namun kadang tekanan darah tidak dapat dipertahankan pada tingkat yang sesuai. Selanjutnya kita akan membahas tentang kelainan tekanan darah.

■ Hipertensi adalah masalah kesehatan masyarakat yang serius, tetapi penyebabnya umumnya tidak diketahui.

CATATAN KLINIS. Kadang-kadang mekanisme kontrol tekanan darah tidak berfungsi dengan benar atau tidak mampu secara sempurna mengompensasi perubahan-perubahan yang terjadi. Tekanan darah dapat terlalu tinggi (**hipertensi** jika di atas 140/90 mm Hg) atau terlalu rendah (**hipotensi** jika di bawah 100/60 mm Hg). Hipotensi dalam bentuk ektrimnya adalah *syok sirkulasi*. Pertama-tama kita akan membicarakan tentang hipertensi, yaitu kelainan tekanan darah yang paling sering dijumpai, dan kemudian menyimpulkan bab ini dengan pembahasan tentang hipotensi dan syok.

Terdapat dua golongan besar hipertensi, hipertensi sekunder dan hipertensi primer, bergantung pada penyebabnya.

HIPERTENSI SEKUNDER

Kausa pasti hipertensi hanya dapat ditemukan pada 10% kasus. Hipertensi yang terjadi akibat masalah primer lain disebut **hipertensi sekunder**. Inilah beberapa contoh hipertensi sekunder:

1. *Hipertensi ginjal.* Sebagai contoh lesi aterosklerotik yang menonjol ke dalam lumen suatu arteri renalis (lihat h. 359) atau penekanan eksternal pembuluh ini oleh suatu tumor dapat mengurangi aliran darah ke ginjal. Ginjal merespons dengan mengaktifkan jalur hormon yang melibatkan angiotensin II. Jalur ini mendorong retensi garam dan air sewaktu pembentukan urin sehingga volume darah bertambah untuk mengompensasi berkurangnya aliran darah ginjal. Ingatlah bahwa angiotensin II juga merupakan vasokonstriktor kuat. Meskipun kedua efek ini (peningkatan volume darah dan vasokonstriksi yang dipicu oleh angiotensin) adalah mekanisme kompensasi untuk memperbaiki aliran darah ke arteri renalis yang menyempit namun keduanya juga menjadi penyebab meningkatnya tekanan darah arteri secara keseluruhan.

Tabel 10-5

Perubahan Kardiovaskular Selama Olahraga

VARIABEL KARDIOVASKULAR	PERUBAHAN	KOMENTAR
Kecepatan Jantung	Meningkat	Terjadi akibat meningkatnya aktivitas simpatis dan menurunnya aktivitas parasimpatis pada nodus SA
Aliran Balik Vena	Meningkat	Terjadi karena vasokonstriksi vena yang dipicu oleh aktivitas simpatis dan meningkatnya aktivitas pompa otot rangka dan pompa pernapasan
Isi Sekuncup	Meningkat	Terjadi baik karena meningkatnya aliran balik vena melalui mekanisme Frank-Starling (kecuali jika waktu pengisian diastol berkurang bermakna akibat kecepatan jantung yang tinggi) maupun karena peningkatan kontraktilitas miokardium yang dipicu oleh aktivitas simpatis
Curah Jantung	Meningkat	Terjadi karena meningkatnya kecepatan jantung dan isi sekuncup
Aliran Darah ke Otot Rangka Aktif dan Otot Jantung	Meningkat	Terjadi karena vasodilatasi arteriol yang dikontrol secara lokal diperkuat oleh efek vasodilatasi epinefrin dan mengalahkan efek vasokonstriktor simpatis yang lebih lemah
Aliran Darah ke Otak	Tidak berubah	Terjadi karena stimulasi simpatis tidak berefek pada arteriol otak; mekanisme kontrol lokal mempertahankan aliran darah otak apapun situasinya.
Aliran Darah ke Kulit	Meningkat	Terjadi karena pusat kontrol suhu di hipotalamus memicu vasodilatasi arteriol kulit; peningkatan aliran darah ke kulit membawa panas yang dihasilkan oleh otot ke permukaan tubuh untuk dikeluarkan ke lingkungan eksternal.
Aliran Darah ke Sistem Pencernaan, Ginjal, dan Organ Lain	Berkurang	Terjadi akibat vasokonstriksi arteriol generalisata yang ditimbulkan oleh aktivitas simpatis
Resistensi Perifer Total	Menurun	Terjadi karena resistensi di otot rangka, jantung, dan kulit menurun lebih besar daripada peningkatan resistensi di organ-organ lain
Tekanan Darah Arteri Rerata	Meningkat (sedang)	Terjadi karena curah jantung meningkat lebih besar daripada penurunan resistensi perifer total.

2. *Hipertensi endokrin*. Sebagai contoh, *feokromositoma* adalah suatu tumor medula adrenal yang mengeluarkan epinefrin dan norepinefrin secara berlebihan. Peningkatan abnormal kadar kedua hormon ini menyebabkan peningkatan curah jantung dan vasokonstriksi perifer generalisata, di mana keduanya berperan menyebabkan hipertensi khas pada penyakit ini.
3. *Hipertensi neurogenik*. Salah satu contoh adalah hipertensi yang disebabkan oleh kesalahan kontrol tekanan darah karena defek di pusat kontrol kardiovaskular.

HIPERTENSI PRIMER

Penyebab yang mendasari 90% kasus hipertensi tidak diketahui. Hipertensi semacam ini dikenal sebagai **hipertensi primer** (**esensial** atau **idiopatik**). Hipertensi primer adalah suatu kategori umum untuk peningkatan tekanan darah yang disebabkan oleh beragam penyebab yang tidak diketahui dan bukan suatu entitas tunggal. Orang dapat memperlihatkan kecenderungan genetik yang kuat mengidap hipertensi primer, yang dapat dipercepat atau diperburuk oleh faktor kontribusi misalnya kegemukan, stres, merokok, atau kebiasaan makan. Perhatikanlah berbagai kemungkinan potensial bagi hipertensi primer yang saat ini sedang diteliti.

■ *Gangguan penanganan garam oleh ginjal*. Gangguan fungsi ginjal yang terlalu kecil untuk menimbulkan tanda-

tanda penyakit ginjal, mungkin secara diam-diam menjadi penyebab akumulasi perlahan garam dan air di tubuh, yang mengakibatkan peningkatan progresif tekanan darah.

■ *Asupan garam berlebihan*. Karena garam secara osmotik menahan air, dan karenanya meningkatkan volume darah dan berperan dalam kontrol jangka panjang tekanan darah, maka asupan garam berlebihan secara teoritis dapat menyebabkan hipertensi. Namun masih diperdebatkan apakah pembatasan asupan garam perlu dianjurkan sebagai cara untuk mencegah dan mengobati tekanan darah tinggi. Data riset sampai saat ini belum konklusif dan menimbulkan interpretasi beragam.

■ *Diet yang kurang mengandung buah, sayuran, dan produk susu (yaitu, rendah K^+ dan Ca^{2+})*. Terdapat faktor makanan lain selain garam yang dibuktikan berpengaruh besar pada tekanan darah. Studi DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) menemukan bahwa diet rendah lemak kaya buah, sayur, dan produk susu dapat menurunkan tekanan darah pada orang dengan hipertensi ringan sama seperti pemberian terapi dengan satu jenis obat. Penelitian memperlihatkan bahwa asupan K^+ tinggi yang berkaitan dengan banyak makan buah dan sayur dapat menurunkan tekanan darah dengan melembaskan arteri. Selain itu, kurangnya asupan Ca^{2+} dari produk susu diidentifikasi sebagai pola diet yang paling sering pada orang dengan hipertensi yang tidak diobati,

meskipun peran Ca^{2+} dalam mengatur tekanan darah masih belum jelas.

■ *Kelainan membran plasma misalnya gangguan pompa Na^+-K^+ .* Kelainan semacam ini, dengan mengubah gradien elektrokimia menembus membran plasma, dapat mengubah kepekaan dan kontraktilitas jantung dan otot polos di dinding pembuluh darah sedemikian rupa sehingga terjadi peningkatan tekanan darah. Selain itu, pompa Na^+-K^+ sangat penting dalam penanganan garam oleh ginjal. Defek genetik pompa Na^+-K^+ pada tikus laboratorium yang rentan hipertensi adalah keterkaitan antara hipertensi-gen yang pertama ditemukan.

■ *Variasi dalam gen yang menyandi angiotensinogen.* Angiotensinogen adalah bagian dari jalur hormon yang menghasilkan vasokonstriktor kuat angiotensin II serta mendorong retensi garam dan air. Salah satu varian gen pada manusia tampaknya berkaitan dengan peningkatan insidens hipertensi. Para peneliti berspekulasi bahwa versi gen yang dicurigai ini menyebabkan sedikit peningkatan pembentukan angiotensinogen sehingga jalur penambah tekanan darah ini menjadi aktif. Ini adalah keterkaitan hipertensi-gen yang pertama kali ditemukan pada manusia.

■ *Bahan endogen mirip digitalis.* Bahan semacam ini bekerja mirip dengan obat digitalis (lihat h. 340) untuk meningkatkan kontraktilitas jantung serta mempersempit pembuluh darah dan mengurangi eliminasi garam dari urin, yang semuanya dapat menyebabkan hipertensi kronik.

■ *Kelainan pada NO, endotelin, dan bahan kimia vasoaktif lokal lainnya.* Sebagai contoh, kekurangan NO dapat ditemukan di dinding pembuluh darah sebagian pasien hipertensi yang menyebabkan gangguan kemampuan vasodilatasi. Selain itu, suatu kelainan di gen yang menyandi endotelin, suatu vasokonstriktor kerja lokal, diduga kuat berperan sebagai penyebab hipertensi, terutama pada orang Amerika keturunan Afrika.

■ *Kelebihan vasopresin.* Bukti-bukti eksperimen terakhir mengisyaratkan bahwa hipertensi dapat disebabkan oleh malfunction sel penghasil vasopresin di hipotalamus. Vasopresin adalah vasokonstriktor kuat dan juga mendorong retensi air.

Apapun penyebab yang mendasari, sekali terbentuk hipertensi tampaknya akan terus berlanjut. Paparan terus-menerus ke tekanan yang tinggi menyebabkan dinding pembuluh mudah mengalami aterosklerosis, yang semakin meningkatkan tekanan darah.

ADAPTASI BARORESEPTOR PADA HIPERTENSI

Baroreseptor tidak berespons untuk menurunkan tekanan darah kembali ke normal pada hipertensi karena telah beradaptasi, atau "disetel ulang", untuk bekerja pada tekanan yang lebih tinggi. Pada tekanan darah yang terus-menerus tinggi, baroreseptor tetap berfungsi untuk mengatur tekanan darah, tetapi reseptor ini mempertahankannya pada tingkat tekanan yang lebih tinggi.

PENYULIT HIPERTENSI

Hipertensi menimbulkan stres pada jantung dan pembuluh darah. Jantung mendapat beban kerja yang lebih besar karena

harus memompa melawan resistensi perifer total yang lebih tinggi, sementara pembuluh darah mungkin rusak akibat tekanan internal yang tinggi, terutama ketika dinding pembuluh melemah akibat proses degeneratif aterosklerosis. Komplikasi hipertensi mencakup gagal jantung kongestif akibat ketidakmampuan jantung memompa darah melawan tekanan arteri yang terus-menerus tinggi, stroke akibat pecahnya pembuluh darah otak, dan serangan jantung karena pecahnya pembuluh koronaria. Perdarahan spontan akibat pecahnya pembuluh darah kecil di bagian lain tubuh juga dapat terjadi tetapi dengan konsekuensi yang kurang serius; contohnya adalah ruptur pembuluh darah di hidung yang menyebabkan mimisan. Penyulit serius lain hipertensi adalah gagal ginjal akibat gangguan progresif aliran darah melalui pembuluh darah ginjal yang rusak. Selain itu, kerusakan retina akibat kelainan di pembuluh darah yang mendarahi mata dapat menyebabkan gangguan penglihatan progresif.

Sampai penyulit terjadi, hipertensi tidak bergejala, karena jaringan mendapat pasokan darah yang cukup. Karena itu, kecuali jika dilakukan pengukuran tekanan darah secara rutin, penyakit ini dapat tidak diketahui sampai terjadi penyulit mendadak. Jika anda menyadari berbagai penyulit potensial ini dan mempertimbangkan bahwa 25% dari semua orang dewasa di Amerika Serikat diperkirakan mengidap peningkatan tekanan darah kronik, maka anda dapat memahami betapa besarnya masalah kesehatan nasional ini.

TERAPI HIPERTENSI

Ketika hipertensi terdeteksi, intervensi terapeutik dapat mengurangi perjalanan dan keparahan penyakit ini. Pengaturan diet, termasuk penurunan berat, disertai berbagai obat yang memanipulasi penanganan air dan garam atau aktivitas otonom pada sistem kardiovaskular dapat digunakan untuk mengobati hipertensi. Apapun penyebab aslinya, obat-obat yang mengurangi volume plasma atau resistensi perifer total (atau keduanya) akan menurunkan tekanan darah ke arah normal. Selain itu, program olah raga aerobik teratur dapat dilakukan untuk membantu mengurangi tekanan darah tinggi (Untuk rinciannya, lihat fitur dalam boks di h. 411, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

PRAHIPERTENSI

Dalam petunjuknya yang terkini, NIH mengidentifikasi **prahipertensi** sebagai suatu kategori baru untuk tekanan darah dalam kisaran antara normal dan hipertensi (antara 120/80 dan 139/89). Tekanan darah dalam rentang prahipertensi biasanya dapat dikurangi dengan program olah raga dan diet yang sesuai, sementara mereka yang berada dalam kisaran hipertensi biasanya harus mendapat obat antihipertensi selain perubahan kebiasaan hidup sehat. Tujuan mengelola tekanan darah dalam kisaran prahipertensi adalah melakukan tindakan sebelum tekanan naik menuju kisaran hipertensi, di mana penyulit-penyulit serius dapat terjadi.

Kini kita akan meneliti ekstrim yang lain, hipotensi, dengan pertama kali membahas hipotensi ortostatik, lalu ke kelainan yang lebih serius, syok sirkulasi.

■ Hipotensi ortostatik terjadi akibat kurang memadainya aktivitas simpatis secara transien.

Hipotensi, atau tekanan darah rendah, terjadi ketika terdapat ketidakseimbangan antara kapasitas vaskular dan volume darah (pada hakikatnya, darah terlalu sedikit untuk mengisi pembuluh) atau ketika jantung terlalu lemah untuk mendorong darah.

Situasi tersering di mana terjadi hipotensi transien adalah hipotensi ortostatik. **Hipotensi ortostatik (postural)** adalah keadaan hipotensif sesaat yang terjadi karena insufisiensi respons kompensatorik terhadap perubahan darah akibat gravitasi saat seseorang berpindah dari posisi horizontal ke posisi vertikal, khususnya setelah tirah baring lama. Ketika seseorang berubah dari berbaring menjadi berdiri, penumpukan darah di vena-vena tungkai akibat gravitasi menurunkan aliran balik vena, mengurangi isi sekuncup dan karenanya menurunkan curah jantung dan tekanan darah. Penurunan tekanan darah ini normalnya dideteksi oleh baroreseptor, yang memicu respons kompensasi segera untuk memulihkan tekanan darah ke tingkatnya yang sesuai. Namun, ketika seorang pasien yang telah lama berbaring bangkit untuk pertama kali, penyesuaian-penyesuaian kompensatorik refleksi ini lenyap secara temporer atau berkurang karena jarang digunakan. Kontrol simpatis atas vena-vena tungkai kurang memadai sehingga ketika pasien pertama kali berdiri darah mengumpul di ekstremitas bawah. Keadaan ini diperparah oleh berkurangnya volume darah yang biasa menyertai tirah baring lama. Hipotensi ortostatik yang terjadi dan berkurangnya aliran darah ke otak menyebabkan pasien pusing

atau bahkan pingsan. Karena mekanisme-mekanisme kompensasi postural tertekan selama tirah baring lama maka pasien kadang-kadang diletakkan di tempat tidur yang dapat dimiringkan sehingga posisi mereka dapat diubah secara bertahap dari horizontal ke tegak. Hal ini memungkinkan tubuh melakukan penyesuaian-penyesuaian secara perlahan terhadap perubahan darah akibat gravitasi.

■ Syok sirkulasi dapat ireversibel.

Ketika tekanan darah turun sedemikian rendah sehingga aliran darah ke jaringan tidak lagi adekuat, maka keadaan yang terjadi disebut sebagai **syok sirkulasi**. Syok sirkulasi digolongkan ke dalam empat tipe utama (Gambar 10-39):

1. *Syok hipovolemik* ("volume rendah") disebabkan oleh penurunan volume darah, yang terjadi secara langsung melalui perdarahan hebat atau tak langsung melalui kehilangan cairan yang berasal dari plasma (misalnya diare berat, pengeluaran urin berlebihan, atau berkeringat hebat).
2. *Syok kardiogenik* ("disebabkan oleh jantung") disebabkan oleh melemahnya jantung untuk memompa darah secara adekuat.
3. *Syok vasogenik* ("disebabkan oleh pembuluh") disebabkan oleh vasodilatasi luas yang dipicu oleh adanya bahan-bahan vasodilator. Terdapat dua jenis syok vasogenik: septik dan anafilaktik. *Syok septik*, yang dapat menyertai infeksi masif, disebabkan oleh bahan-bahan vasodilator yang dikeluarkan oleh agen infeksi. Demi-

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga Naik-Turun Hipertensi dan Olahraga

Ketika tekanan darah naik, salah satu cara untuk menurunkannya adalah dengan meningkatkan level aktivitas fisik. Studi-studi menunjukkan bahwa keikutsertaan dalam aktivitas aerobik melindungi tubuh dari hipertensi. Selain itu, olah raga dapat digunakan sebagai terapi untuk mengurangi hipertensi yang telah terbentuk.

Untuk pasien hipertensi berat tersedia obat-obat antihipertensi untuk menurunkan tekanan darah, tetapi kadang-kadang timbul efek samping yang tidak diinginkan. Efek samping diuretik mencakup ketidakseimbangan elektrolit, ketidakmampuan menangani glukosa secara normal, dan peningkatan kadar kolesterol darah. Efek samping obat yang mempengaruhi resistensi perifer total mencakup peningkatan kadar trigliserida darah, penurunan kadar kolesterol HDL (bentuk "baik" kolesterol), penambahan berat, disfungsi seksual, dan depresi.

Pasien dengan hipertensi ringan, yang didefinisikan sebagai tekanan darah diastolik antara 90 dan 100 mm Hg dan tekanan sistolik 160 mm Hg, menimbulkan dilema bagi dokter. Risiko minum obat mungkin melebihi manfaat yang diperoleh dari penurunan tekanan darah. Karena kemungkinan efek samping obat maka terapi non-obat untuk hipertensi ringan mungkin merupakan cara yang paling bermanfaat. Terapi non-obat yang paling sering digunakan adalah penurunan berat badan, pembatasan garam, dan olahraga.

Meskipun penurunan berat badan hampir selalu mengurangi tekanan darah namun penelitian menunjukkan bahwa program penurunan berat badan biasanya hanya menyebabkan penurunan sebesar 12 pon (6 kg), dan keberhasilan jangka panjang keseluruhan dalam menjaga berat hanyalah sekitar 20%. Pembatasan garam bermanfaat bagi

banyak pengidap hipertensi, tetapi kepatuhan terhadap diet rendah garam sulit dipertahankan oleh banyak pasien karena makanan cepat saji dan makanan yang dihidangkan di restoran biasanya mengandung banyak garam.

Bukti-bukti dalam literatur menyarankan bahwa olahraga aerob tingkat sedang yang dilakukan selama 15 sampai 60 menit tiga kali seminggu bermanfaat bagi sebagian besar kasus hipertensi ringan sampai sedang. Karena itu ada baiknya bahwa program olahraga aerob teratur dilakukan bersama dengan tindakan terapeutik lain untuk mengoptimalkan penurunan tekanan darah. Jika memungkinkan, waktu olahraga total pada satu hari bahkan dapat dibagi-bagi menjadi sesi-sesi yang lebih singkat yang masih memberi manfaat setara.

kian juga, pelepasan histamin dalam jumlah besar pada reaksi alergi berat dapat menyebabkan vasodilatasi luas pada *syok anafilaktik*.

4. *Syok neurogenik* ("disebabkan oleh saraf") juga melibatkan vasodilatasi generalisata tetapi bukan disebabkan oleh pelepasan bahan-bahan vasodilator. Pada kasus ini, hilangnya tonus vaskular simpatis menyebabkan vasodilatasi generalisata. Hal ini jelas berperan dalam syok yang menyertai trauma kompresi ketika pengeluaran darah terlalu sedikit untuk menimbulkan syok hipovolemik. Nyeri hebat tampaknya menghambat aktivitas vasokonstriktor simpatis.

Sekarang kita akan meneliti konsekuensi dan kompensasi syok, dengan menggunakan perdarahan sebagai contoh (Gambar 10-40). Gambar ini mungkin terlihat membingungkan, tetapi kita akan menguraikannya tahap demi tahap. Ini adalah suatu contoh penting yang menyatukan banyak prinsip yang dibahas di dalam bab ini. Seperti sebelumnya, angka dalam lingkaran di teks bersesuaian dengan angka dalam gambar.

KONSEKUENSI DAN KOMPENSASI SYOK

■ Setelah terjadi pengeluaran darah dalam jumlah besar, penurunan volume darah dalam sirkulasi menyebabkan

penurunan aliran balik vena 1 dan selanjutnya penurunan curah jantung dan tekanan darah arteri. (Perhatikan kotak-kotak biru, yang menunjukkan konsekuensi perdarahan).

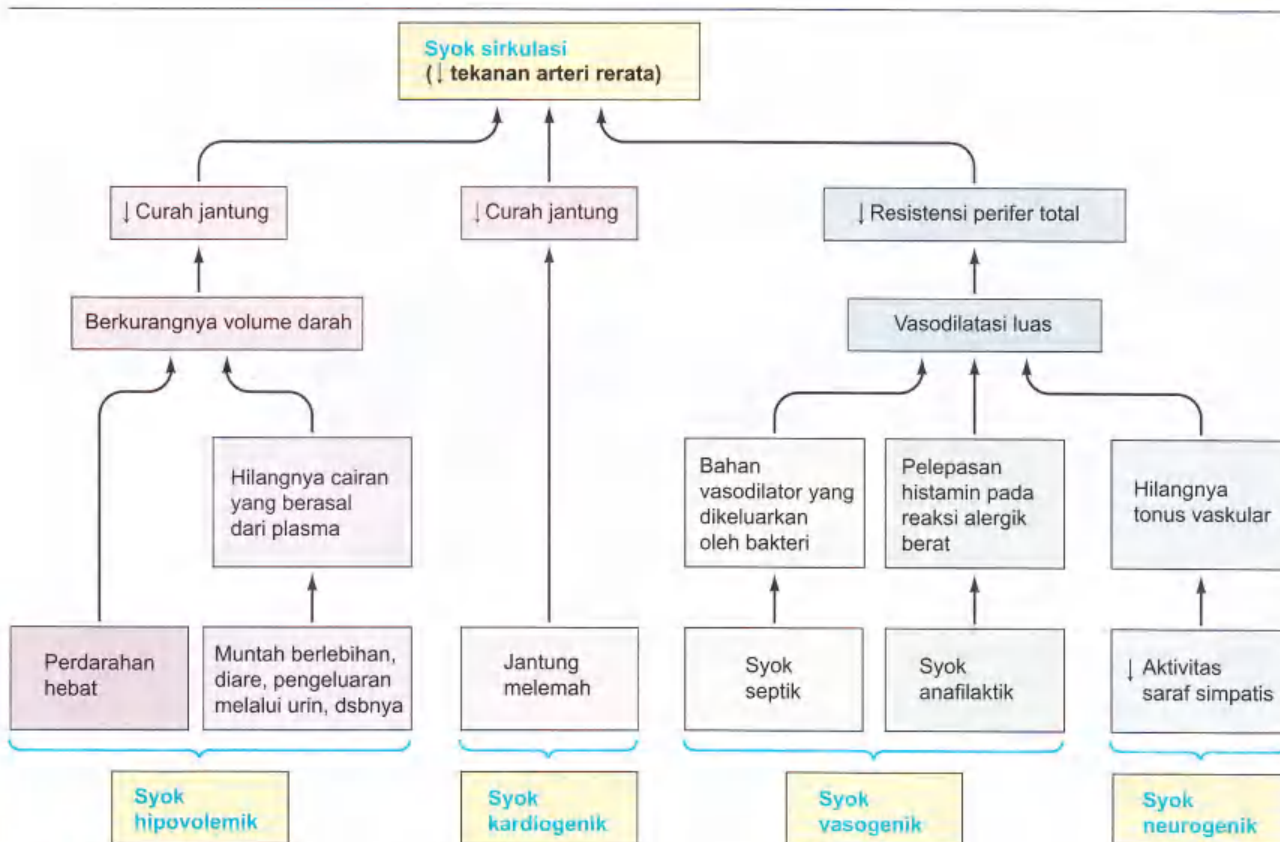
■ Tindakan-tindakan kompensasi segera berupaya untuk mempertahankan aliran darah yang memadai ke otak (Perhatikan kotak merah muda, yang menunjukkan kompensasi untuk perdarahan).

■ Respons refleks baroreseptor terhadap penurunan tekanan darah menyebabkan peningkatan aktivitas simpatis dan penurunan aktivitas parasimpatis ke jantung 2. Hasilnya adalah peningkatan kecepatan jantung 3 untuk mengatasi penurunan isi sekuncup 4 yang ditimbulkan oleh kehilangan darah. Pada kehilangan cairan yang berlebihan, nadi menjadi lemah karena isi sekuncup berkurang, tetapi cepat karena bertambahnya kecepatan jantung.

■ Meningkatnya aktivitas simpatis ke vena menyebabkan vasokonstriksi vena generalisata 5, meningkatkan aliran balik vena melalui mekanisme Frank-Starling 6.

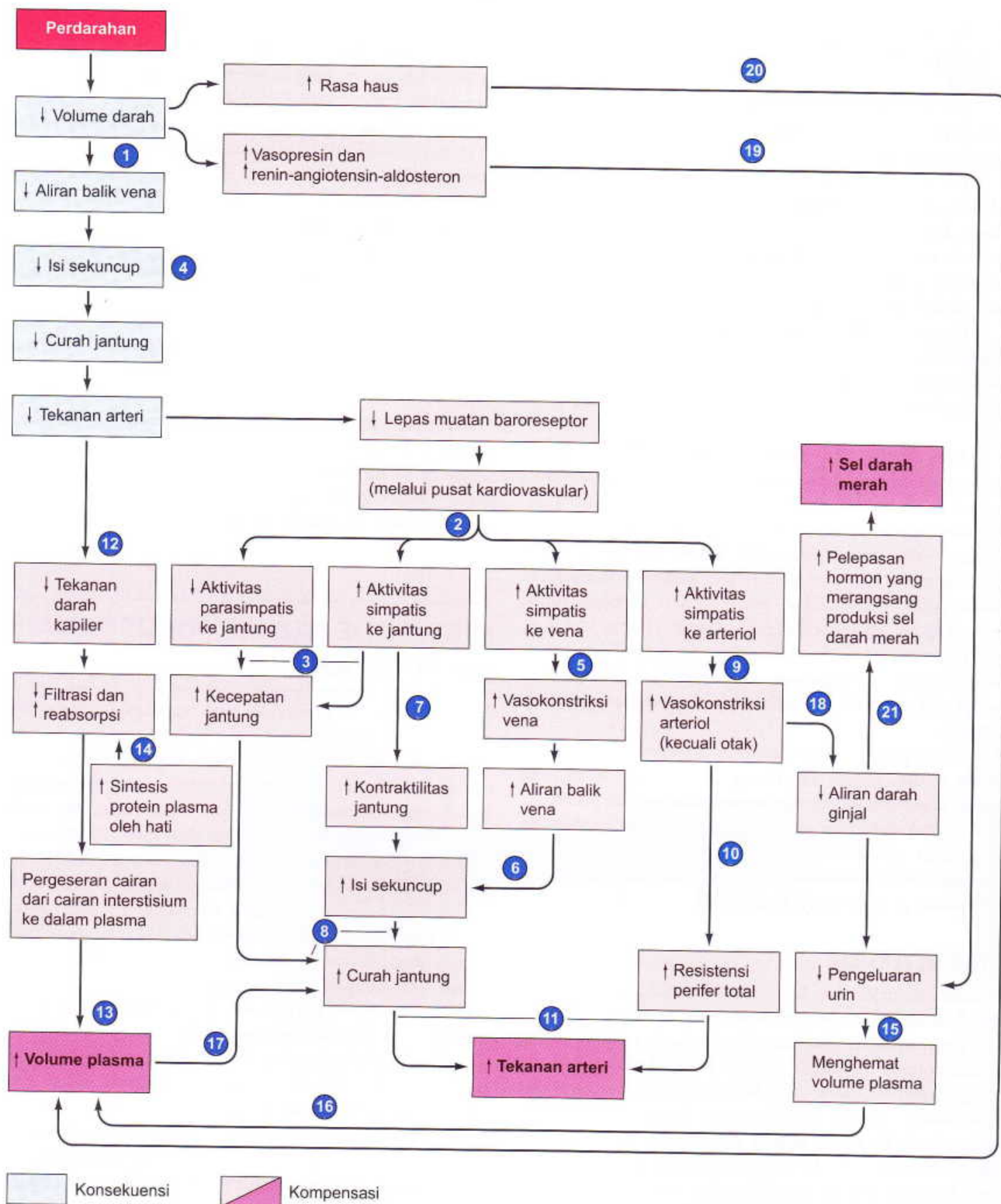
■ Secara bersamaan, stimulasi simpatis atas jantung meningkatkan kontraktilitas jantung 7 sehingga jantung berdenyut lebih kuat dan menyempatkan lebih banyak darah, meningkatkan isi sekuncup.

■ Meningkatnya kecepatan jantung dan isi sekuncup secara kolektif meningkatkan curah jantung 8.



Gambar 10-39

Penyebab syok sirkulasi. Syok sirkulasi, yang terjadi ketika tekanan darah arteri rerata turun terlalu rendah sehingga aliran darah ke jaringan tidak lagi memadai, dapat terjadi karena (1) pengeluaran berlebihan darah (syok hipovolemik), (2) kegagalan jantung memompa darah secara adekuat (syok kardiogenik), (3) vasodilatasi arteriol yang luas (syok vasogenik), atau (4) gangguan saraf yang mengatur tonus vasokonstriktor (syok neurogenik).



Gambar 10-40

Konsekuensi dan kompensasi perdarahan. Penurunan volume darah yang terjadi karena perdarahan menyebabkan penurunan tekanan arteri. (Perhatikan *boks biru*, yang mewakili konsekuensi perdarahan). Terjadi serangkaian kompensasi (*boks merah muda*) yang akhirnya memulihkan volume plasma, tekanan arteri, dan jumlah sel darah merah menuju normal (*boks merah tua*). Lihat teks (h. 412-414) untuk penjelasan tentang angka dalam lingkaran dan pembahasan detail mengenai mekanisme kompensasi.

■ Vasokonstriksi arterioli generalisata yang dipicu oleh aktivitas simpatik 9 menyebabkan peningkatan resistensi perifer total 10.

■ Bersama-sama, peningkatan curah jantung dan resistensi perifer total menyebabkan peningkatan kompensatorik tekanan arteri 11.

■ Penurunan tekanan arteri juga disertai oleh penurunan tekanan darah kapiler 12, yang menyebabkan pergeseran cairan dari cairan interstisium ke dalam kapiler untuk menambah volume plasma 13. Respons ini kadang-kadang disebut ototransfusi, karena memulihkan volume plasma seperti yang dilakukan oleh transfusi.

■ Pergeseran CES ini ditingkatkan oleh sintesis protein plasma oleh hati selama beberapa hari setelah perdarahan 14. Protein plasma menimbulkan tekanan osmotik koloid yang membantu mempertahankan cairan tambahan dalam plasma.

■ Pengeluaran urin berkurang sehingga air yang seharusnya dikeluarkan dari tubuh ditahan 15. Retensi cairan tambahan ini membantu meningkatkan volume plasma 16. Ekspansi volume plasma memperkuat peningkatan curah jantung yang ditimbulkan oleh refleksi baroreseptor 17. Penurunan pengeluaran urin terjadi karena berkurangnya aliran darah ginjal akibat vasokonstriksi kompensatorik arterioli ginjal 18. Berkurangnya volume plasma juga memicu peningkatan sekresi hormon vasopresin dan pengaktifan jalur renin-angiotensin-aldosteron yang menghemat garam dan air. Hal ini semakin mengurangi pengeluaran urin 19.

■ Meningkatnya rasa haus juga dirangsang oleh penurunan volume plasma 20. Peningkatan asupan cairan yang terjadi kemudian membantu memulihkan volume plasma.

■ Dalam perjalanan waktu yang lebih panjang (seminggu atau lebih), sel-sel darah merah yang hilang diganti melalui peningkatan pembentukan sel darah merah yang dipicu oleh penurunan penyaluran O_2 ke ginjal 21.

SYOK IREVERSIBEL

Mekanisme-mekanisme kompensasi ini sering kurang cukup untuk melawan kehilangan cairan yang substansial. Bahkan jika dapat mempertahankan tekanan darah yang memadai, tindakan-tindakan jangka pendek ini tidak dapat berlangsung selamanya. Akhirnya, volume cairan harus diganti dari luar melalui minum, transfusi, atau kombinasi keduanya. Aliran darah ke ginjal, saluran cerna, kulit, dan organ lain dapat dikurangi untuk mempertahankan aliran darah ke otak hanya selama sebelum kerusakan organ mulai terjadi. Dapat tercapai suatu titik di mana tekanan darah terus turun karena kerusakan jaringan, meskipun diberikan terapi maksimal. Keadaan ini sering disebut *syok ireversibel*, berbeda dari *syok reversibel* yang dapat dikoreksi dengan mekanisme kompensatorik dan terapi yang efektif.

Meskipun mekanisme pasti yang mendasari sifat ireversibel ini saat ini masih belum diketahui, namun banyak kemungkinan logis yang dapat berperan menyebabkan perburukan sirkulasi progresif yang menandai syok ireversibel. Terjadi asidosis metabolik akibat peningkatan

produksi asam laktat karena jaringan yang kekurangan darah mengandalkan metabolisme anaerob. Asidosis merusak sistem enzim yang berperan dalam produksi energi, membatasi kemampuan jantung dan jaringan lain untuk menghasilkan ATP. Penekanan berkepanjangan fungsi ginjal menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit yang dapat menimbulkan aritmia jantung. Pankreas yang kekurangan darah mengeluarkan bahan kimia yang toksik bagi jantung (**faktor toksik miokardium**) dan semakin memperlemah jantung. Bahan-bahan vasodilator yang menumpuk di berbagai organ iskemik memicu vasodilatasi lokal yang mengalahkan refleksi vasokonstriksi generalisata. Seiring dengan semakin merosotnya curah jantung akibat berkurangnya efektivitas jantung sebagai pompa dan resistensi perifer total terus menurun, hipotensi menjadi bertambah parah. Hal ini menyebabkan kegagalan kardiovaskular bertambah, yang menyebabkan tekanan darah semakin turun. Karena itu, ketika syok berkembang hingga ke tahap di mana sistem kardiovaskular itu sendiri mulai gagal, timbul lingkaran setan umpan balik positif yang akhirnya menyebabkan kematian.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Secara homeostatis, pembuluh darah berfungsi sebagai saluran untuk mengangkut darah ke dan dari sel untuk antara lain menyalurkan O_2 dan nutrisi, membuang zat sisa, distribusi cairan dan elektrolit, eliminasi kelebihan panas, dan menyalurkan sinyal hormon. Sel-sel akan segera mati jika tidak mendapat pasokan darah; sel otak akan mati dalam empat menit. Darah secara terus-menerus didaur ulang dan direkonstruksi sewaktu mengalir melalui berbagai organ via pembuluh darah. Karena itu tubuh hanya memerlukan sedikit darah untuk mempertahankan komposisi kimiawi yang tepat lingkungan cairan internal keseluruhan tempat sel-sel bergantung untuk kelangsungan hidup mereka. Sebagai contoh, O_2 secara terus-menerus diserap oleh darah di paru dan secara konstan disalurkan ke semua sel tubuh.

Pembuluh darah paling halus, kapiler, merupakan tempat pertukaran sebenarnya antara darah dan sel sekitar. Kapiler mengangkut darah, yang telah dipertahankan secara homeostatis, dalam jarak 0,01 cm dari setiap sel tubuh; kedekatan ini sangat penting, karena setelah beberapa sentimeter bahan-bahan tidak dapat berdifusi cukup cepat untuk menunjang berbagai aktivitas yang penting bagi kehidupan. Oksigen yang seharusnya memerlukan waktu berbulan-bulan sampai bertahun-tahun untuk berdifusi dari paru ke semua sel tubuh, secara terus-menerus disalurkan "di depan pintu" setiap sel, tempat difusi dapat secara efisien melaksanakan pertukaran lokal antara kapiler dan sel sekitar. Demikian juga, hormon harus cepat diangkut melalui sistem sirkulasi dari tempat produksinya di kelenjar endokrin ke tempat kerjanya di bagian tubuh lain. Tanpa sistem sirkulasi, berbagai pembawa pesan kimiawi ini tidak dapat berdifusi cu-

kup cepat ke organ sarannya untuk secara efektif mengontrol fungsi organ-organ tersebut, yang banyak di antaranya ditujukan untuk mempertahankan homeostasis.

Bagian sistem sirkulasi lainnya dirancang untuk mengangkut darah menuju dan dari kapiler. Arteri dan arteriol

mendistribusikan darah yang dipompa oleh jantung ke kapiler agar terjadi pertukaran untuk mempertahankan hidup, sementara vena dan vena mengumpulkan darah dari kapiler dan mengembalikannya ke jantung, tempat proses tersebut diulang.

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 369-373)

- Bahan-bahan dapat dipertukarkan antara berbagai bagian tubuh dan dengan lingkungan eksternal melalui anyaman pembuluh darah yang mengangkut darah ke dan dari semua organ. (*Lihatlah Gambar 10-1*).
- Organ-organ yang memperbarui nutrisi dan mengeluarkan bahan sisa metabolik dari darah menerima persentase curah jantung yang lebih besar daripada kebutuhan metaboliknya. Organ-organ "perekondisi" ini dapat lebih menoleransi pengurangan aliran darah dibandingkan dengan organ-organ yang menerima darah semata-mata untuk memenuhi kebutuhan metaboliknya.
- Otak sangat rentan terhadap penurunan aliran darah. Karena itu, pemeliharaan aliran yang adekuat ke organ rentan ini merupakan prioritas utama dalam fungsi sirkulasi.
- Laju aliran darah melalui suatu pembuluh berbanding lurus dengan gradien tekanan dan berbanding terbalik dengan resistensi. Tekanan yang lebih tinggi di awal pembuluh dihasilkan oleh tekanan yang ditimbulkan pada darah oleh kontraksi jantung. Tekanan yang lebih rendah di akhir pembuluh disebabkan oleh gesekan sewaktu darah mengalir menggesek dinding pembuluh darah. (*Lihatlah Gambar 10-2*).
- Resistensi, hambatan terhadap aliran darah melalui suatu pembuluh, terutama dipengaruhi oleh jari-jari pembuluh. Resistensi berbanding terbalik dengan pangkat empat jari-jari, sehingga perubahan kecil pada jari-jari akan berpengaruh besar pada aliran. Dengan membesarnya jari-jari, resistensi menurun dan aliran meningkat. (*Lihatlah Gambar 10-3*).
- Darah mengalir dalam suatu lingkaran tertutup antara jantung dan organ-organ. Arteri mengangkut darah dari jantung ke seluruh tubuh. Arteriol mengatur jumlah darah yang mengalir ke masing-masing organ. Kapiler adalah tempat sebenarnya pertukaran bahan antara darah dan sel jaringan sekitar. Vena mengembalikan darah dari tingkat jaringan kembali ke jantung. (*Lihatlah Gambar 10-4 dan Tabel 10-1*).

Arteri (h. 373-378)

- Arteri adalah saluran bergaris tengah besar beresistensi rendah dari jantung ke organ.
- Arteri juga berfungsi sebagai reservoir tekanan. Karena sifat elastisnya, arteri mengembang untuk mengakomodasi volume ekstra darah yang dipompa ke dalamnya oleh kontraksi jantung dan kemudian mengecil (*recoil*) untuk terus mendorong darah ketika jantung melemas. (*Lihatlah Gambar 10-5 dan 10-6*).

- Tekanan sistol adalah tekanan puncak yang ditimbulkan oleh semburan darah terhadap dinding pembuluh sewaktu sistol jantung. Tekanan diastol adalah tekanan minimal di arteri ketika darah terkuras ke dalam pembuluh di sebelah hilir sewaktu diastol jantung. (*Lihatlah Gambar 10-7 dan 10-8*).
- Tekanan pendorong rerata sepanjang siklus jantung adalah tekanan arteri rerata, yang dapat diperkirakan dengan menggunakan rumus berikut: tekanan arteri rerata = tekanan diastol + $\frac{1}{3}$ tekanan nadi. (*Lihatlah Gambar 10-9*).

Arteriol (h. 378-386)

- Arteriol adalah pembuluh resistensi utama. Tingginya resistensi arteriol menyebabkan tekanan rerata antara arteri dan kapiler turun drastis. Penurunan ini meningkatkan aliran darah karena membentuk perbedaan tekanan antara jantung dan organ. (*Lihatlah Gambar 10-9*).
- Tonus, yaitu aktivitas kontraksi basal, dipertahankan di arteriol setiap saat.
- Vasodilatasi arteriol, yaitu peningkatan kaliber arteriol di atas kadar tonik, menurunkan resistensi dan meningkatkan aliran darah melalui pembuluh, sementara vasokonstriksi, penyempitan pembuluh, meningkatkan resistensi dan mengurangi aliran. (*Lihatlah Gambar 10-10*).
- Kaliber arteriol dikontrol oleh dua mekanisme: kontrol lokal (intrinsik) dan kontrol ekstrinsik.
- Kontrol lokal terutama melibatkan perubahan kimiawi lokal yang berkaitan dengan perubahan tingkat aktivitas metabolik di suatu organ. Perubahan pada faktor-faktor metabolik lokal ini menyebabkan pelepasan mediator vasoaktif dari sel endotel sekitar. Contohnya adalah nitrat oksida penyebab vasodilatasi dan endotelin penyebab vasokonstriksi. Berbagai mediator vasoaktif ini bekerja pada otot polos arteriol untuk menimbulkan perubahan yang sesuai pada kaliber arteriol yang mendarahi organ bersangkutan. Dengan menyesuaikan resistensi terhadap aliran darah dengan cara ini, mekanisme kontrol lokal mengatur aliran darah ke organ untuk menyamai kebutuhan metabolik organ tersebut. (*Lihatlah Gambar 10-10, 10-11, dan 10-14 serta Tabel 10-2 dan 10-3*).
- Kaliber arteriol dapat disesuaikan secara independen pada organ-organ yang berbeda oleh faktor kontrol lokal. Penyesuaian ini penting dalam mendistribusikan curah jantung. (*Lihatlah Gambar 10-12*).
- Kontrol ekstrinsik terutama dilakukan oleh sistem saraf simpatis dan, dengan derajat yang lebih rendah, oleh pengaruh hormon pada otot polos arteriol. Kontrol ekstrinsik penting untuk mempertahankan tekanan arteri

rerata. Arteriol mendapat banyak persarafan simpatis yang peningkatan aktivitasnya menyebabkan vasokonstriksi generalisata dan peningkatan resistensi perifer total sehingga tekanan arteri rerata meningkat. Penurunan aktivitas simpatis menyebabkan vasodilatasi arteriol generalisata, yang menurunkan tekanan arteri rerata. Penyesuaian ekstrinsik kaliber arteriol ini membantu tubuh mempertahankan tekanan utama yang mendorong darah ke jaringan. (*Lihatlah Gambar 10-14*).

Kapiler (h. 386-398)

- Kapiler yang berdinding tipis, berjari-jari kecil, dan bercabang luas ini adalah tempat ideal bagi pertukaran antara darah dan sel jaringan sekitar. Secara anatomis, oleh kapiler luas permukaan untuk pertukaran dimaksimalkan dan jarak difusi diminimalkan. Selain itu, karena luas potongan melintangnya yang besar, kecepatan aliran darah melalui kapiler relatif rendah sehingga tersedia cukup waktu untuk berlangsungnya pertukaran. (*Lihatlah Gambar 10-15 sampai 10-17*).
- Terdapat dua jenis pertukaran pasif – difusi dan *bulk flow* – yang berlangsung menembus dinding kapiler.
- Masing-masing zat terlarut dipertukarkan terutama melalui difusi menurun gradien konsentrasi. Bahan-bahan larut lemak berpindah langsung menembus lapisan tunggal sel endotel dinding kapiler sementara bahan larut air berpindah melalui pori berisi air yang terdapat di antara sel-sel endotel. Protein plasma umumnya tidak dapat keluar dari kapiler. (*Lihatlah Gambar 10-18 sampai 10-21*).
- Ketidakseimbangan tekanan fisik di kedua sisi dinding kapiler menyebabkan terjadinya *bulk flow* cairan keluar masuk melalui pori-pori antara plasma dan cairan interstisium. (1) Cairan didorong keluar di bagian pertama kapiler (ultrafiltrasi), di mana tekanan keluar (terutama tekanan darah kapiler) melebihi tekanan masuk (terutama tekanan osmotik koloid plasma). (2) Cairan dikembalikan ke kapiler di sepanjang paruh terakhir, ketika tekanan keluar turun di bawah tekanan masuk. Penyebab pergeseran keseimbangan di sepanjang kapiler ini adalah terus turunnya tekanan darah kapiler sementara tekanan osmotik koloid plasma tidak berubah. (*Lihatlah Gambar 10-9, 10-22, dan 10-23*).
- *Bulk flow* merupakan penentu distribusi cairan ekstrasel antara plasma dan cairan interstisium.
- Dalam keadaan normal, cairan yang difiltrasi sedikit lebih banyak daripada yang direabsorpsi. Kelebihan cairan ini, protein yang bocor, dan bakteri di jaringan diserap oleh sistem limfe. Bakteri dihancurkan sewaktu limfe melewati limfonodus dalam perjalanannya kembali ke sistem vena. (*Lihatlah Gambar 10-24 dan 10-25*).

Vena (h. 398-403)

- Vena adalah saluran berjari-jari besar dan beresistensi rendah tempat darah mengalir kembali dari organ ke jantung.
- Selain itu, vena dapat mengakomodasi berbagai volume darah sehingga berfungsi sebagai reservoir darah. Kapasitas vena untuk menampung darah dapat berubah banyak

dengan sedikit perubahan pada tekanan vena. Vena adalah pembuluh berdinding tipis yang sangat mudah diregangkan serta dapat teregang pasif untuk menampung volume darah dalam jumlah besar. (*Lihatlah Gambar 10-27*).

- Gaya utama yang menyebabkan aliran vena adalah gradien tekanan antara vena dan atrium (yaitu yang tersisa dari tekanan pendorong utama yang ditimbulkan pada darah oleh kontraksi jantung). (*Lihatlah Gambar 10-9 dan 10-28*).
- Aliran balik vena ditingkatkan oleh vasokonstriksi vena yang diinduksi oleh aktivitas simpatis dan oleh kompresi eksternal vena karena kontraksi otot rangka sekitar. Kedua hal ini mendorong darah keluar dari vena. Efek-efek ini membantu tubuh melawan efek gravitasi pada sistem vena. (*Lihatlah Gambar 10-28 sampai 10-31*).
- Katup vena satu arah memastikan bahwa darah terdorong ke arah jantung dan tidak mengalir balik ke jaringan. (*Lihatlah Gambar 10-32*).
- Aliran balik vena juga ditingkatkan oleh pompa respirasi dan efek penghisapan jantung. Aktivitas pernapasan menghasilkan tekanan yang lebih rendah daripada tekanan atmosfer di rongga toraks sehingga terbentuk gradien tekanan eksternal yang mendorong aliran dari vena di tungkai yang terpajan ke tekanan atmosfer ke vena dada yang mengosongkan isinya ke jantung. (*Lihatlah Gambar 10-33*).
- Selain itu, tekanan yang sedikit negatif yang tercipta di dalam atrium sewaktu sistol ventrikel dan di dalam ventrikel sewaktu diastol ventrikel menghasilkan efek menghisap yang meningkatkan aliran balik vena dan mempermudah pengisian jantung.

Tekanan Darah (h. 403-414)

- Pengaturan tekanan arteri rerata bergantung pada kontrol dua penentu utamanya, curah jantung dan resistensi perifer total (*Lihatlah Gambar 10-34*).
- Kontrol curah jantung, sebaliknya bergantung pada regulasi kecepatan jantung dan isi sekuncup, sementara resistensi perifer total terutama ditentukan oleh derajat vasokonstriksi arteriol. (*Lihatlah Gambar 9-25, h. 355, dan 10-14, h. 387*).
- Regulasi jangka pendek tekanan darah dilakukan terutama oleh refleksi baroreseptor. Baroreseptor sinus karotis dan arkus aorta secara terus-menerus memantau tekanan arteri rerata. Jika mendeteksi penyimpangan dari normal maka kedua baroreseptor tersebut memberi sinyal ke pusat kardiovaskular medula, yang merespons dengan menyesuaikan sinyal otonom ke jantung dan pembuluh darah untuk memulihkan tekanan darah ke normal. (*Lihatlah Gambar 10-35 sampai 10-38*).
- Kontrol jangka panjang tekanan darah melibatkan pemeliharaan volume plasma yang sesuai melalui kontrol ginjal atas keseimbangan garam dan air. (*Lihatlah Gambar 10-34*).
- Tekanan darah dapat meningkat secara abnormal (hipertensi) atau terlalu rendah (hipotensi). Hipotensi yang berat dan menetap yang menyebabkan kurang memadainya penyaluran darah secara umum dikenal sebagai syok sirkulasi. (*Lihatlah Gambar 10-39 dan 10-40*).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di A-50)

1. Secara umum, susunan paralel sistem vaskular memungkinkan setiap organ menerima pasokan darah arterinya sendiri-sendiri. (*Benar atau salah?*)
2. Karena dinding kapiler tidak memiliki sistem pengangkut maka semua kapiler memiliki permeabilitas yang sama. (*Benar atau salah?*)
3. Lebih banyak darah mengalir melalui kapiler sewaktu sistol jantung daripada sewaktu diastol. (*Benar atau salah?*)
4. Kapiler mengandung hanya 5% dari volume darah total pada setiap saat. (*Benar atau salah?*)
5. Volume darah yang melewati kapiler-kapiler dalam semenit sama dengan yang melewati aorta, meskipun aliran darah di kapiler jauh lebih lambat. (*Benar atau salah?*)
6. Mana dari fungsi berikut yang berkaitan dengan arteriol? (*Tunjukkan jawaban yang benar*)
 - a. menyebabkan penurunan ringan pada tekanan rerata, yang membantu membentuk gradien tekanan antara jantung dan organ
 - b. berfungsi sebagai tempat pertukaran bahan antara darah dan sel jaringan sekitar
 - c. bekerja sebagai penentu utama resistensi perifer total
 - d. menentukan pola distribusi curah jantung
 - e. membantu mengatur tekanan darah arteri rerata
 - f. mengubah sifat tekanan darah arteri yang berdenyut menjadi tekanan seragam nonfluktuatif di pembuluh sebelah hilir
 - g. bekerja sebagai reservoir tekanan
7. Karena efek gravitasi, tekanan vena di ekstremitas bawah lebih besar ketika seseorang berdiri dibandingkan ketika berbaring (*Benar atau salah?*)
8. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan faktor berikut mana yang meningkatkan atau menurunkan aliran balik vena:
 1. peningkatan tekanan atrium yang berkaitan dengan kebocoran katup AV a. = meningkatkan aliran balik vena
 2. aktivitas pernapasan b. = menurunkan aliran balik vena
 3. vasokonstriksi vena yang dipicu oleh saraf simpatis c. = tidak berefek pada aliran balik vena
 4. efek gravitasi pada sistem vena
 5. aktivitas otot rangka
 6. perubahan tekanan ventrikel yang berkaitan dengan recoil diastol
9. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan perubahan kompensasi jenis apa yang terjadi di faktor-faktor yang ditanyakan untuk memulihkan tekanan darah ke normal sebagai respons terhadap hipotensi hipovolemik karena perdarahan berat:
 1. jari-jari arteriol a. = meningkat
 2. jari-jari vena b. = menurun
 3. curah jantung c. = tidak berefek
 4. isi sekuncup
 5. resistensi perifer total
 6. sinyal simpatis oleh pusat kardiovaskular
 7. frekuensi lepas muatan aferen yang dihasilkan oleh baroreseptor sinus karotis dan arkus aorta
 8. aliran balik vena
 9. retensi cairan di dalam tubuh
 10. perpindahan cairan dari cairan interstisium ke dalam plasma menembus kapiler
 11. pengeluaran urin
 12. kecepatan jantung
 13. sinyal parasimpatis oleh pusat kardiovaskular

Pertanyaan Esai

1. Bandingkan aliran darah melalui organ perekondisi dan melalui organ yang tidak melakukan rekondisi pada darah!
2. Bahaslah hubungan antara laju aliran, gradien tekanan, dan resistensi vaskular! Apa penentu utama resistensi terhadap aliran?
3. Jelaskan struktur dan fungsi utama masing-masing segmen pohon vaskular!
4. Bagaimana arteri berfungsi sebagai reservoir tekanan?
5. Jelaskan teknik tak langsung untuk mengukur tekanan darah arteri dengan menggunakan sfigmomanometer!
6. Definisikan *vasokonstriksi* dan *vasodilatasi*!
7. Bahaslah kontrol lokal dan ekstrinsik yang mengatur resistensi arteriol!
8. Apa cara utama yang digunakan oleh masing-masing zat terlarut untuk berpindah melewati dinding kapiler? Gaya apa yang menghasilkan *bulk flow* melewati dinding kapiler? Apa makna *bulk flow*?
9. Bagaimana limfe terbentuk? Apa fungsi sistem limfe?

10. Sebutkan definisi *edema*, dan bahas kemungkinan-kemungkinan penyebabnya!
11. Bagaimana vena berfungsi sebagai reservoir darah?
12. Bandingkan efek vasokonstriksi terhadap laju aliran darah di arteriol dan vena!
13. Bahaslah faktor-faktor yang menentukan tekanan arteri rerata!
14. Ulaslah efek stimulasi parasimpatis dan simpatis pada sistem kardiovaskular!
15. Bedakan antara hipertensi sekunder dan hipertensi primer! Apa kemungkinan-kemungkinan konsekuensi hipertensi?
16. Sebutkan definisi *syok sirkulasi*. Apa konsekuensi dan kompensasinya? Apa yang dimaksud dengan syok ireversibel?
2. Tekanan sistol meningkat seiring dengan pertambahan usia. Pada usia 85 tahun, pria biasanya memiliki tekanan sistol 180 mm Hg dan diastol 90 mm Hg.
 - a. Berapa tekanan arteri rerata pada pria berusia 85 tahun?
 - b. Dari pengetahuan anda tentang dinamika kapiler, perkirakanlah akibat di tingkat kapiler dari perubahan tekanan arteri rerata terkait usia ini jika tidak ada mekanisme homeostatik yang bekerja. (Ingatlah bahwa tekanan arteri rerata adalah sekitar 93 mm Hg pada usia 20 tahun).
3. Bandingkan laju aliran di sirkulasi sistemik dan paru pada orang dengan hasil pengukuran sebagai berikut:
 tekanan arteri rerata sistemik = 95 mm Hg
 resistensi sistemik = 19 PRU
 tekanan arteri rerata paru = 20 mm Hg
 resistensi paru = 4 PRU

Latihan Kuantitatif (Jawaban di h. A-51)

1. Ingatlah bahwa laju aliran darah sama dengan gradien tekanan dibagi oleh resistensi perifer total sistem vaskular. Satuan konvensional resistensi dalam sistem fisiologis adalah PRU (*peripheral resistance unit*), yang didefinisikan sebagai $(1 \text{ liter/mnt})/(1 \text{ mm Hg})$. Saat istirahat, resistensi perifer total Tom adalah sekitar 20 PRU. Minggu lalu ketika sedang bermain tenis, curah jantungnya meningkat menjadi 30 liter/mnt dan tekanan arteri reratanya meningkat menjadi 120 mm Hg. Berapa resistensi perifer totalnya saat itu?
4. Mana dari perubahan berikut yang akan meningkatkan resistensi di sebuah arteriol? Jelaskan!
 - a. lebih panjang
 - b. kaliber lebih kecil
 - c. peningkatan stimulasi simpatis
 - d. peningkatan kekentalan darah
 - e. semua di atas

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-51)

1. Selama tindakan bedah pintas koronaria, sering dilakukan pengangkatan sepotong vena dari tungkai pasien untuk dilekatkan secara bedah ke dalam sistem sirkulasi koronaria sehingga darah memutar, melalui vena, mengelilingi segmen arteri koronaria yang tersumbat. Mengapa pasien harus mengenakan, untuk waktu yang lama setelah pembedahan, suatu *stocking* penunjang elastik di tungkai tempat vena tersebut diambil?
2. Misalnya seseorang memiliki tekanan darah 125/77:
 - a. Berapa tekanan sistolik?
 - b. Berapa tekanan diastolik?
 - c. Berapa tekanan nadi?
 - d. Berapa tekanan arteri rerata?
 - e. Apakah ada suara terdengar ketika tekanan di manset eksternal yang mengelilingi lengan mencapai 130 mm Hg? (*Ya atau tidak?*)
 - f. Apakah ada suara terdengar ketika tekanan manset 118 mm Hg?
 - g. Apakah ada suara terdengar ketika tekanan manset 75 mm Hg?
3. Seorang mahasiswa yang telah berdiri diam selama beberapa jam bekerja di laboratorium mendadak pingsan. Apa penjelasan yang mungkin? Apa yang akan anda lakukan jika orang di sampingnya mencobanya membuatnya berdiri?
4. Suatu obat yang diaplikasikan ke sepotong arteriol menyebabkan pembuluh ini melemas, tetapi sepotong otot arteriol yang diambil dari lapisan lain pembuluh tidak berespons terhadap obat yang sama. Apa penjelasan yang mungkin?
5. Jelaskan bagaimana masing-masing obat antihipertensi ini menurunkan tekanan darah arteri:
 - a. obat yang menghambat reseptor α_1 -adrenergik (misalnya *fentolamin*)
 - b. obat yang menghambat reseptor β_1 -adrenergik (misalnya *metoprolol*). (*Petunjuk: Lihatlah reseptor adrenergik di h. 263*).
 - c. obat yang secara langsung melemaskan otot polos arteriol (misalnya *hidralazin*)
 - d. obat diuretik yang meningkatkan pengeluaran urin (misalnya *furosemid*)
 - e. obat yang menghambat pelepasan norepinefrin dari ujung saraf simpatis (misalnya *guanetidin*)
 - f. obat yang bekerja pada otak untuk mengurangi keluaran simpatis (misalnya *klonidin*)
 - g. obat yang menghambat saluran Ca^{2+} (misalnya *verapamil*)
 - h. obat yang mempengaruhi pembentukan angiotensin II (misalnya *kaptopril*).

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-51)

Li-Ying C. baru didiagnosis mengidap hipertensi karena *feokromositoma*, suatu tumor medula adrenal yang mengeluarkan epinefrin secara berlebihan. Jelaskan bagaimana penyakit

ini menyebabkan hipertensi sekunder, dengan menjelaskan efek epinefrin berlebihan pada berbagai faktor yang menentukan tekanan darah arteri.

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

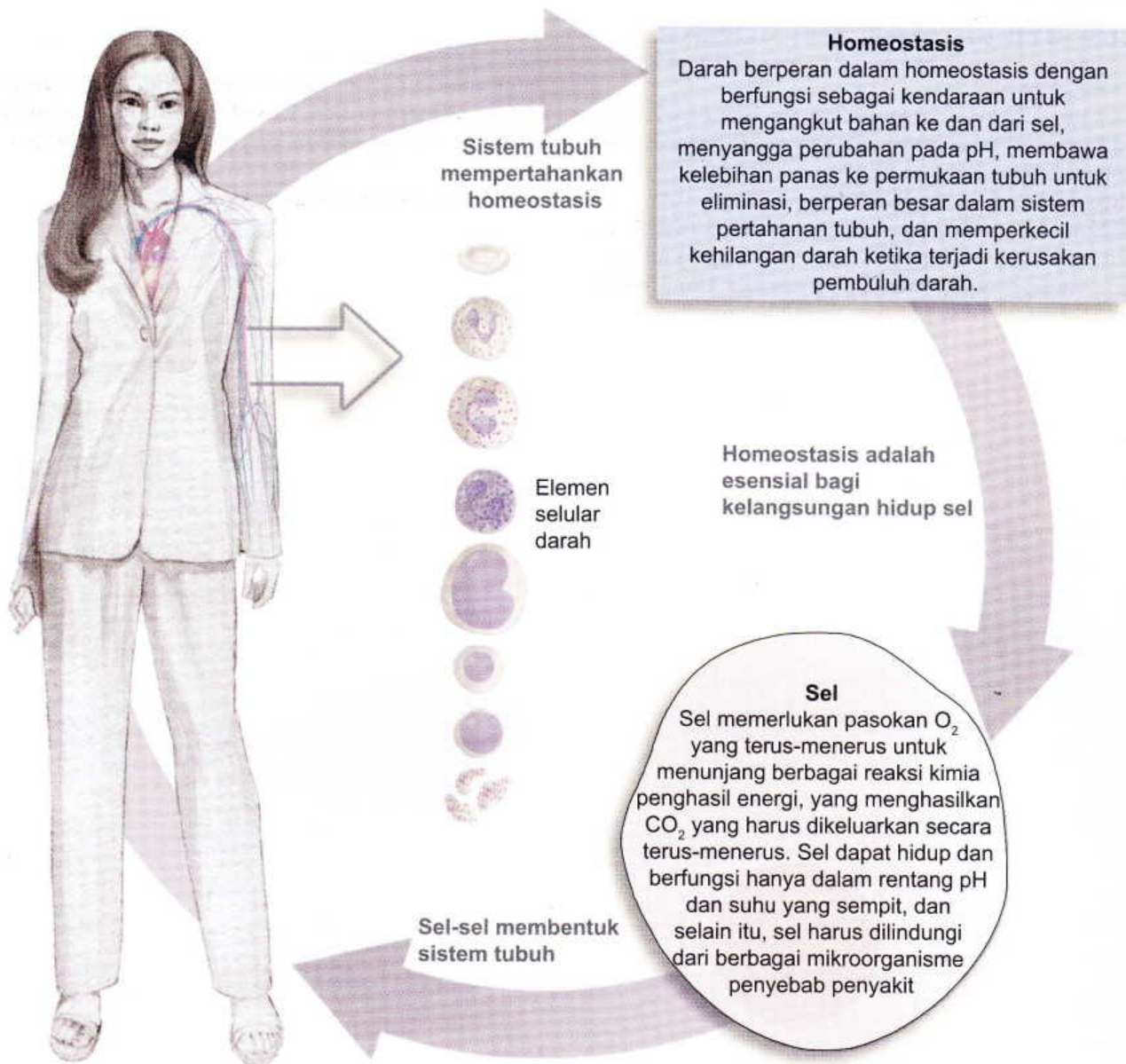
<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 10* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan, termasuk *Case Histories*, yang memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk bab ini periksalah: *Case History 8: Toxic Shock Syndrome*.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di:

<http://infotrac.thomsonlearning.com>

Darah



Darah adalah kendaraan untuk transpor masal jarak jauh berbagai bahan antara sel dan lingkungan eksternal atau antara sel-sel itu sendiri. Transpor semacam ini esensial untuk mempertahankan homeostasis. Darah terdiri dari cairan kompleks **plasma** tempat elemen selular – **eritrosit**, **leukosit**, dan **trombosit** – berada. **Eritrosit** (sel darah merah atau **SDM**) pada hakikatnya adalah kantung **hemoglobin** terbungkus

membran plasma yang mengangkut O_2 dalam darah. **Leukosit** (sel darah putih atau **SDP**), satuan pertahanan mobil sistem imun, diangkut dalam darah ke tempat cedera atau tempat invasi mikro organisme penyebab penyakit. **Trombosit** penting dalam **hemostasis**, penghentian perdarahan dari pembuluh yang cedera.

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

PLASMA

- Komposisi dan fungsi plasma
- Protein plasma

ERITROSIT

- Struktur dan fungsi eritrosit
- Eritropoiesis

LEUKOSIT

- Jenis dan fungsi leukosit
- Produksi leukosit

TROMBOSIT DAN HEMOSTASIS

- Struktur dan fungsi trombosit
- Hemostasis

PENDAHULUAN

Darah membentuk sekitar 8% dari berat tubuh total dan memiliki volume rerata 5 liter pada wanita dan 5,5 liter pada pria. Darah terdiri dari tiga jenis elemen selular khusus, *eritrosit (sel darah merah)*, *leukosit (sel darah putih)*, dan *trombosit (keping darah)*, yang membentuk suspensi dalam cairan kompleks *plasma* (Tabel 11-1). Eritrosit dan leukosit adalah sel utuh, sementara trombosit adalah fragmen/potongan sel. Untuk memudahkan, kita akan menyebut secara kolektif elemen-elemen selular darah ini sebagai “*sel darah*”.

Pergerakan darah yang terus-menerus sewaktu darah mengalir melalui pembuluh darah menyebabkan sel-sel darah relatif tersebar merata di dalam plasma. Namun, jika anda meletakkan suatu sampel darah lengkap dalam tabung reaksi dan mencegahnya membeku, maka sel-sel yang lebih berat akan mengendap ke dasar dan plasma yang lebih ringan akan naik ke atas. Proses ini dapat dipercepat dengan pemusingan, yang secara cepat memampatkan sel-sel ke dasar tabung (Gambar 11-1). Karena lebih dari 99% sel adalah eritrosit, maka **hematokrit**, atau ***packed cell volume***, pada dasarnya mencerminkan persentase eritrosit dalam volume darah total. Nilai hematokrit rerata pada wanita adalah 42% dan pria sedikit lebih tinggi yaitu 45%. Plasma membentuk volume sisanya. Karena itu, volume rerata plasma dalam darah adalah 58% untuk wanita dan 55% untuk pria. Sel darah putih dan trombosit, yang tidak berwarna dan kurang padat dibandingkan eritrosit, termampatkan dalam suatu lapisan tipis berwarna krim yang dinamai “*buffy coat*”, di atas kolom sel darah merah. Lapisan ini membentuk kurang dari 1% volume darah total.

Marilah kita pertama kali membahas sifat-sifat bagian darah terbesar yaitu plasma, sebelum mengalihkan perhatian ke elemen-elemen selular.

PLASMA

Plasma, karena merupakan cairan, terdiri dari 90% air.

■ Air plasma adalah medium transpor untuk banyak bahan inorganik dan organik.

Air plasma berfungsi sebagai medium bagi bahan-bahan yang dibawa oleh darah. Karena air juga memiliki kapasitas besar untuk menahan panas, maka plasma dapat menyerap dan menyebarkan sebagian besar dari panas yang dihasilkan oleh proses metabolisme di dalam jaringan, sementara suhu darah

Tabel 11-1

Konstituen Darah dan Fungsinya

KONSTITUEN	FUNGSI
Plasma	
Air	Medium transpor; membawa panas
Elektrolit	Eksitabilitas membran; distribusi osmotik cairan antara CES dan CIS; menyangga perubahan pH
Nutrien, zat sisa, gas, hormon	Diangkut dalam darah; gas CO ₂ darah berperan dalam keseimbangan asam-basa
Protein plasma	Secara umum, menghasilkan efek osmotik yang penting dalam distribusi CES antara kompartemen vaskular dan interstisium; menyangga perubahan pH
Albumin	Mengangkut banyak bahan; berperan paling besar dalam menentukan tekanan osmotik koloid
Globulin	
Alfa dan beta	Mengangkut banyak bahan tak larut air; faktor pembekuan; molekul prekursor inaktif
Gama	Antibodi
Fibrinogen	Prekursor inaktif untuk jalinan fibrin pada pembekuan darah
Elemen Selular	
Eritrosit	Mengangkut O ₂ dan CO ₂ (terutama O ₂)
Leukosit	
Neutrofil	Fagosit yang menelan bakteri dan debris
Eosinofil	Menyerang cacing parasitik; penting dalam reaksi alergi
Basofil	Mengeluarkan histamin, yang penting dalam reaksi alergi, dan heparin, yang membantu membersihkan lemak dari darah
Monosit	Dalam transit menjadi makrofag jaringan
Limfosit	
Limfosit B	Menghasilkan antibodi
Limfosit T	Respons imun selular
Trombosit	Hemostasis



Gambar 11-1

Hematokrit. Angka-angka yang disajikan adalah untuk pria. Hematokrit rerata untuk wanita adalah 42%, dengan plasma menempati 58% dari volume darah.

itu sendiri hanya mengalami sedikit perubahan. Sewaktu darah mengalir mendekati permukaan kulit, energi panas yang tidak dibutuhkan untuk mempertahankan suhu tubuh dikeluarkan ke lingkungan.

Sejumlah besar bahan inorganik dan organik terlarut dalam plasma. Konstituen inorganik membentuk sekitar 1% dari berat plasma. Elektrolit (ion) paling banyak dalam plasma adalah Na⁺ dan Cl⁻, komponen garam dapur. Terdapat juga HCO₃⁻, K⁺, Ca²⁺, dan bahan lain dalam jumlah lebih kecil. Fungsi terpenting ion-ion ini adalah perannya dalam eksitabilitas membran, distribusi osmotik cairan antara CES dan sel, dan menyangga perubahan pH; fungsi-fungsi ini dibahas di bagian lain.

Konstituen organik yang paling banyak berdasarkan berat adalah protein plasma, yang membentuk 6% sampai 8% dari berat total plasma. Kita akan mengulas protein-protein ini secara lebih menyeluruh di bagian selanjutnya. Persentase kecil plasma sisanya terdiri dari bahan organik lain, termasuk nutrisi (misalnya glukosa, asam amino, lemak, dan vitamin), produk sisa (kreatinin, bilirubin, dan bahan bernitrogen seperti urea), gas larut (O₂ dan CO₂), dan hormon. Sebagian besar dari bahan ini hanyalah bahan yang diangkut oleh plasma. Sebagai contoh, kelenjar endokrin mengeluarkan hormon ke dalam plasma, yang mengangkut perantara kimiawi ini ke tempat kerja mereka.

■ Banyak fungsi plasma dilaksanakan oleh protein plasma.

Protein plasma adalah suatu kelompok konstituen plasma yang tidak sekedar terangkut dalam plasma. Komponen penting ini dalam keadaan normal tetap berada dalam plasma, dan melakukan banyak fungsi penting. Inilah fungsi-fungsi terpenting tersebut, yang diuraikan di bagian lain buku ini:

1. Tidak seperti konstituen plasma yang larut dalam air plasma, protein plasma tersebar (terdispersi) sebagai ko-

loid (lihat h. A-11). Selain itu, karena merupakan konstituen plasma terbesar maka protein plasma biasanya tidak keluar melalui pori-pori halus di dinding kapiler untuk masuk ke cairan interstisium. Berkat keberadaan mereka sebagai dispersi koloid dalam plasma dan ketiadaannya dalam cairan interstisium maka protein plasma menciptakan suatu gradien osmotik antara darah dan cairan interstisium. Tekanan osmotik koloid ini adalah gaya primer yang mencegah keluarnya plasma secara berlebihan dari kapiler ke dalam cairan interstisium sehingga membantu mempertahankan volume plasma (lihat h. 393).

2. Protein plasma ikut berperan dalam kemampuan plasma menyangga perubahan pH (lihat h. 624).
3. Tiga kelompok protein plasma—*albumin*, *globulin*, dan *fibrinogen*—diklasifikasikan berdasarkan berbagai sifat fisika dan kimiawinya. Selain fungsi umum yang baru dicantumkan, masing-masing tipe protein plasma melakukan tugas spesifik sebagai berikut:
 - a. **Albumin**, protein plasma yang paling banyak, berperan besar dalam menentukan tekanan osmotik koloid berkat jumlahnya. Protein ini secara nonspesifik juga berikatan dengan banyak bahan yang kurang larut dalam plasma (misalnya bilirubin, garam empedu, dan penisilin) untuk transportasi dalam plasma.
 - b. Terdapat tiga subkelas **globulin**: **alfa** (α), **beta** (β), dan **gamma** (γ).
 - (1) Seperti albumin, sebagian dari globulin alfa dan beta mengikat bahan-bahan yang kurang larut dalam plasma untuk transportasi dalam plasma, tetapi globulin ini sangat spesifik terhadap bahan yang akan mereka ikat dan angkut. Contoh bahan yang diangkut oleh globulin spesifik adalah hormon tiroid (lihat h. 759), kolesterol (lihat h. 362), dan besi (lihat h. 686).
 - (2) Banyak dari faktor yang berperan dalam proses pembekuan darah adalah globulin alfa atau beta.
 - (3) Protein-protein darah inaktif, yang diaktifkan sesuai kebutuhan oleh masukan regulatorik tertentu, termasuk dalam golongan globulin alfa (misalnya globulin alfa *angiotensinogen* diaktifkan menjadi *angiotensin*, yang berperan penting dalam mengatur keseimbangan garam dalam tubuh; lihat h. 570)
 - (4) Globulin gamma adalah *immunoglobulin* (antibodi), yang sangat penting bagi mekanisme pertahanan tubuh (lihat h. 459).
 - c. **Fibrinogen** adalah faktor kunci dalam pembekuan darah.

Protein plasma disintesis oleh hati, kecuali globulin gamma, yang dihasilkan oleh limfosit, salah satu tipe sel darah putih.

ERITROSIT

Setiap mililiter darah mengandung sekitar 5 milyar **eritrosit** (**sel darah merah** atau **SDM**), secara rerata, yang secara klinis

sering dilaporkan dalam **hitung sel darah merah** sebagai 5 juta sel per mililiter kubik (mm^3).

■ Struktur eritrosit sangat sesuai untuk fungsi utamanya mengangkut O_2 dalam darah.

Bentuk dan isi eritrosit sangat cocok untuk melaksanakan fungsi primernya yaitu mengangkut O_2 dan, dengan tingkat yang lebih rendah, CO_2 serta ion hidrogen dalam darah.

STRUKTUR ERITROSIT

Eritrosit adalah sel datar berbentuk piringan yang mencekung di bagian tengah di kedua sisi, seperti donat dengan bagian tengah menggepeng bukan lubang (yaitu, eritrosit adalah piringan bikonkaf dengan garis tengah 8 μm , ketebalan 2 μm di tepi luar, dan ketebalan 1 μm di bagian tengah) (Gambar 11-2). Bentuk unik ini berperan, melalui dua cara, dalam menentukan efisiensi sel darah merah melakukan fungsi utamanya mengangkut O_2 dalam darah: (1) Bentuk bikonkaf menghasilkan luas permukaan yang lebih besar untuk difusi O_2 menembus membran dibandingkan dengan bentuk sel bulat dengan volume yang sama. (2) Tipisnya sel memungkinkan O_2 cepat berdifusi antara bagian paling dalam sel dan eksterior sel.

Gambaran struktural lain yang mempermudah fungsi transpor SDM adalah kelenturan membrannya. Sel darah merah, yang garis tengah normalnya adalah 8 μm , dapat mengalami deformitas secara luar biasa sewaktu mengalir satu per satu melewati kapiler yang garis tengahnya sesempit 3 μm . Karena sangat lentur maka SDM dapat mengalir melalui kapiler sempit berkelok-kelok untuk menyalurkan O_2 di tingkat jaringan tanpa pecah selama proses tersebut berlangsung.

Ciri anatomik terpenting yang memungkinkan SDM mengangkut O_2 adalah adanya hemoglobin di dalamnya. Marilah kita bahas molekul unik ini secara lebih detail.

KEBERADAAN HEMOGLOBIN

Hemoglobin ditemukan hanya di sel darah merah. Molekul **hemoglobin** memiliki dua bagian: (1) bagian **globin**, suatu



Gambar 11-2

Karakteristik anatomik eritrosit. Penampakan eritrosit di bawah mikroskop elektron. Perhatikan bentuknya yang bikonkaf.

protein yang terbentuk dari empat rantai polipeptida yang sangat berlipat-lipat; dan (2) empat gugus nonprotein yang mengandung besi yang dikenal sebagai **gugus hem**, dengan masing-masing terikat ke salah satu polipeptida di atas (Gambar 11-3). Masing-masing dari keempat atom besi dapat berikatan secara reversibel dengan satu molekul O_2 ; karena itu, setiap molekul hemoglobin dapat mengambil empat penumpang O_2 di paru. Karena O_2 tidak mudah larut dalam plasma maka 98,5% O_2 yang terangkut dalam darah terikat ke hemoglobin (lihat h. 529).

Hemoglobin adalah suatu pigmen (yang berwarna secara alami). Karena kandungan besinya maka hemoglobin tampak kemerahan jika berikatan dengan O_2 dan keunguan jika mengalami deoksigenasi. Karena itu, darah arteri yang teroksigenasi penuh akan berwarna merah dan darah vena yang telah kehilangan sebagian dari kandungan O_2 -nya di tingkat jaringan, memiliki rona kebiruan.

Selain mengangkut O_2 , hemoglobin juga dapat berikatan dengan yang berikut:

1. *Karbon dioksida*. Hemoglobin membantu mengangkut gas ini dari sel jaringan kembali ke paru (lihat h. 534)
2. *Bagian ion hidrogen asam (H^+) dari asam karbonat terionisasi*, yang dihasilkan di tingkat jaringan dari CO_2 . Hemoglobin menyangga asam ini sehingga asam ini tidak banyak menyebabkan perubahan pH darah (lihat h. 625)
3. *Karbon monoksida (CO)*. Gas ini dalam keadaan normal tidak terdapat di dalam darah, tetapi jika terhirup maka gas ini cenderung menempati bagian hemoglobin yang berikatan dengan O_2 sehingga terjadi keracunan CO (lihat h. 533)
4. *Nitrat oksida (NO)*. Di paru, nitrat oksida yang bersifat vasodilator berikatan dengan hemoglobin. NO ini

dibebaskan di jaringan, tempat zat ini melemaskan dan melebarkan arteriol lokal (lihat h. 382). Vasodilatasi ini membantu menjamin bahwa darah kaya O_2 dapat mengalir dengan lancar dan juga membantu menstabilkan tekanan darah.

Karena itu, hemoglobin berperan kunci dalam transpor O_2 sekaligus memberi kontribusi signifikan pada transpor CO_2 dan kemampuan darah menyangga pH. Selain itu, dengan mengangkut vasodilatornya sendiri, hemoglobin membantu menyalurkan O_2 yang dibawanya.

TIDAK ADANYA NUKLEUS DAN ORGANEL

Untuk memaksimalkan kandungan hemoglobinnya, satu eritrosit dipenuhi oleh lebih dari 250 juta molekul hemoglobin, menyingkirkan hampir semua organel yang lain (Ini berarti bahwa setiap SDM dapat membawa lebih dari semiliar molekul O_2 !). Sel darah merah tidak mengandung nukleus, organel, atau ribosom. Selama perkembangan sel, struktur-struktur ini dikeluarkan untuk menyediakan ruang lebih banyak bagi hemoglobin. Karena itu, SDM terutama adalah suatu kantung penuh hemoglobin yang dibungkus oleh membran plasma.

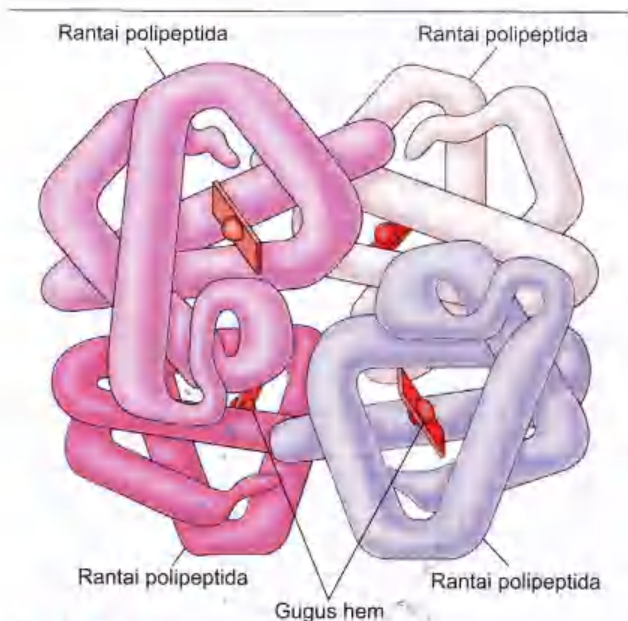
ENZIM KUNCI DALAM ERITROSIT

Hanya beberapa enzim penting yang tidak dapat diperbarui yang tetap terdapat di dalam eritrosit matang: enzim glikolitik dan karbonat anhidrase. **Enzim glikolitik** penting untuk menghasilkan energi yang dibutuhkan untuk menjalankan mekanisme transpor aktif yang berperan dalam mempertahankan konsentrasi ion yang sesuai di dalam sel. Yang ironis, meskipun eritrosit adalah kendaraan untuk mengangkut O_2 ke semua jaringan lain di tubuh, tetapi sel ini tidak dapat menggunakan O_2 yang dibawanya untuk menghasilkan energi. Karena tidak memiliki mitokondria, yang merupakan tempat berbagai enzim untuk fosforilasi oksidatif, maka eritrosit hanya mengandalkan glikolisis untuk membentuk ATP (lihat h. 36).

Enzim-enzim penting lain dalam SDM, **karbonat anhidrase**, sangat berperan dalam transpor CO_2 . Enzim ini mengatalisis suatu reaksi kunci yang akhirnya menyebabkan perubahan CO_2 yang dihasilkan oleh proses metabolik menjadi **ion bikarbonat (HCO_3^-)**, yaitu bentuk utama pengangkutan CO_2 dalam darah. Karena itu, eritrosit berperan dalam transpor CO_2 melalui dua cara—melalui pengangkutannya dengan hemoglobin dan perubahannya menjadi HCO_3^- yang diinduksi oleh karbonat anhidrase.

■ Sumsum tulang terus-menerus mengganti eritrosit yang tua.

Masing-masing kita memiliki total 25 trilyun sampai 30 trilyun SDM yang mengalir melalui pembuluh darah setiap saat (100.000 kali lebih banyak daripada jumlah seluruh populasi AS!). Namun kendaraan pengangkut gas vital ini berumur pendek dan harus diganti dengan laju rerata 2 juta sampai 3 juta sel per detik.



Gambar 11-3

Molekul hemoglobin. Sebuah molekul hemoglobin terdiri dari empat rantai polipeptida yang sangat berlipat-lipat (bagian globin) dan empat gugus hem yang mengandung besi.

USIA ERITROSIT YANG SINGKAT

Harga yang harus dibayar oleh eritrosit atas keunggulannya yang luar biasa dalam mengangkut hemoglobin hingga eksklusi perangkat intrasel khusus yang lazim terdapat adalah singkatnya usia. Tanpa DNA dan RNA, sel darah merah tidak dapat membentuk protein untuk memperbaiki sel, tumbuh, dan membelah atau memperbarui enzim-enzimnya. SDM, yang hanya dilengkapi oleh bekal awal yang disintesis sebelum sel ini menyingkirkan nukleus, organel, dan ribosomnya, hanya bertahan hidup rerata 120 hari, berbeda dengan sel saraf dan otot, yang menetap sepanjang hayat orang yang bersangkutan. Selama usianya yang singkat sekitar empat bulan tersebut, setiap eritrosit berkelana sekitar 700 mil mengelilingi pembuluh darah.

Seiring dengan proses penuaan, membran plasma eritrosit yang tidak dapat diperbaiki menjadi rapuh dan mudah pecah sewaktu sel terjepit melewati titik-titik penyempitan di dalam sistem vaskular. Sebagian besar SDM tua mengakhiri hidupnya di **limpa**, karena jaringan kapiler organ ini yang sempit dan berkelok-kelok merusak sel-sel rapuh ini. Limpa terletak di bagian kiri atas abdomen. Selain menyingkirkan sebagian besar eritrosit tua dari sirkulasi, limpa memiliki kemampuan terbatas untuk menyimpan eritrosit sehat di interior pulpanya, berfungsi sebagai cadangan untuk trombosit, dan mengandung banyak limfosit, sejenis sel darah putih.

ERITROPOIESIS

Karena eritrosit tidak dapat membelah diri untuk mengganti sendiri jumlahnya maka sel tua yang pecah harus diganti oleh sel baru yang diproduksi di pabrik eritrosit—**sumsum tulang**—yaitu jaringan lunak yang sangat selular yang mengisi rongga internal tulang. Sumsum tulang dalam keadaan normal menghasilkan sel darah merah baru, suatu proses yang dinamai **eritropoiesis**, dengan kecepatan menyamai kecepatan kerusakan sel tua.

Selama perkembangan intrauterus, eritrosit mula-mula dibentuk oleh *yolk sac* dan kemudian oleh hati dan limpa, sampai sumsum tulang terbentuk dan mengambil alih produksi eritrosit secara eksklusif. Pada anak, sebagian besar tulang terisi oleh **sumsum tulang merah** yang mampu memproduksi sel darah. Namun, seiring dengan pertambahan usia, **sumsum tulang kuning** yang tidak mampu melakukan eritropoiesis secara perlahan menggantikan sumsum merah, yang tersisa hanya di beberapa tempat, misalnya sternum (tulang dada), iga, dan ujung-ujung atas tulang panjang ekstremitas.

Sumsum merah tidak hanya memproduksi SDM tetapi juga merupakan sumber leukosit dan trombosit. Di sumsum tulang terdapat **sel punca pluripoten** tak berdiferensiasi yang secara terus-menerus membelah diri dan berdiferensiasi untuk menghasilkan semua jenis sel darah (lihat h. 9 dan 423). Sel-sel punca ini, sumber semua sel darah, kini telah berhasil diisolasi. Sel-sel punca sulit dicari karena membentuk kurang dari 0,1% dari semua sel di sumsum tulang. Meskipun masih banyak penelitian yang harus dilakukan namun penemuan terakhir ini dapat menjadi kunci bagi penyembuhan sejumlah

lah penyakit darah dan penyakit imunologik serta berbagai penyakit lain.

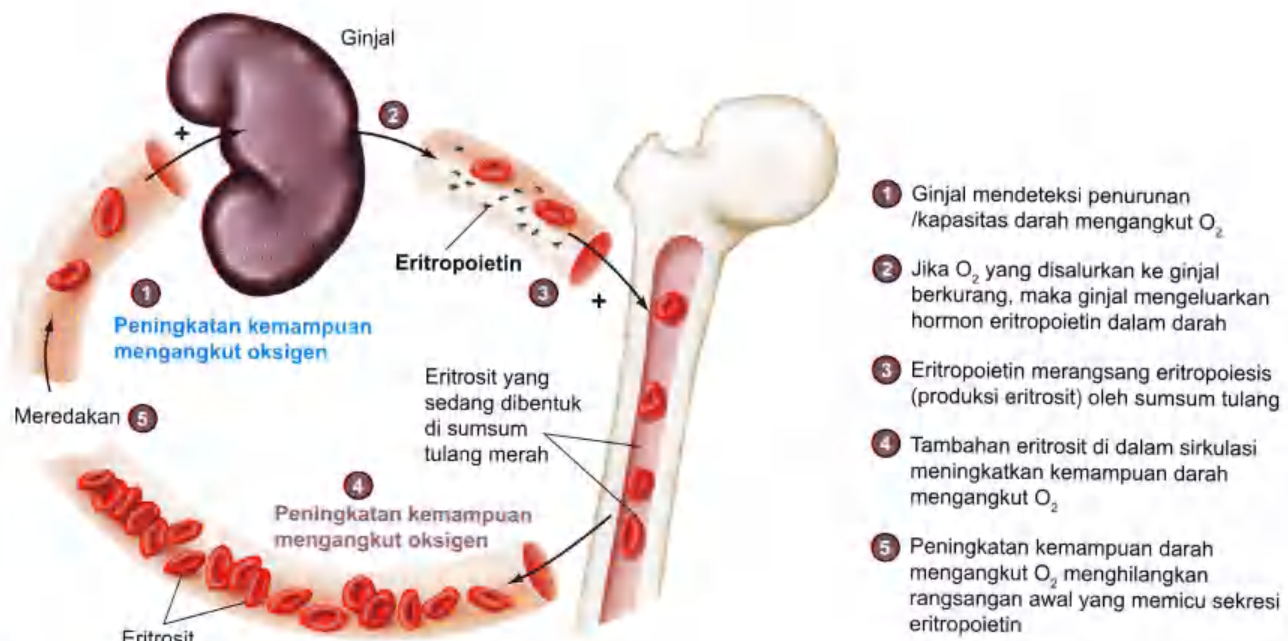
Berbagai jenis sel darah imatur, bersama dengan sel punca, bercampur di sumsum tulang pada berbagai tahap perkembangan. Setelah matang, sel-sel darah dibebaskan ke dalam kapiler yang banyak menembus sumsum tulang. Faktor-faktor regulatorik bekerja pada sumsum merah *hemopoietik* ("penghasil darah") untuk mengatur jenis dan jumlah sel yang dihasilkan dan dikeluarkan ke dalam darah. Untuk sel darah, mekanisme yang mengatur produksi SDM adalah yang paling banyak dimengerti. Kita akan membahasnya berikut ini.

■ Eritropoiesis dikontrol oleh eritropoietin dari ginjal.

Karena transpor O_2 dalam darah adalah fungsi utama eritrosit maka anda secara logis dapat mengira bahwa rangsangan utama peningkatan produksi eritrosit adalah berkurangnya penyaluran O_2 ke jaringan. Anda mungkin benar, tetapi kadar O_2 yang rendah tidak merangsang eritropoiesis dengan bekerja langsung pada sumsum tulang merah. Penurunan penyaluran O_2 ke ginjal lah yang merangsang ginjal mengeluarkan hormon eritropoietin ke dalam darah, dan hormon ini pada gilirannya merangsang eritropoiesis oleh sumsum tulang (Gambar 11-4).

Eritropoietin bekerja pada turunan sel punca tak berdiferensiasi yang sudah ditentukan untuk menjadi SDM, merangsang proliferasi dan pematangan sel-sel ini menjadi eritrosit matang. Peningkatan aktivitas eritropoietin ini meningkatkan jumlah SDM dalam darah sehingga kapasitas darah mengangkut O_2 meningkat dan penyaluran O_2 ke jaringan pulih ke normal. Jika penyaluran O_2 ke ginjal telah normal maka sekresi eritropoietin dihentikan sampai dibutuhkan kembali. Dengan cara ini, produksi eritrosit dalam keadaan normal diselaraskan dengan kerusakan atau kehilangan sel-sel ini sehingga kemampuan darah mengangkut O_2 relatif konstan. Pada kehilangan SDM yang berlebihan, seperti pada perdarahan atau perusakan abnormal eritrosit muda dalam darah, laju eritropoiesis dapat meningkat menjadi lebih dari enam kali lipat nilai normal. (Untuk pembahasan penyalahgunaan eritropoietin oleh sebagian atlet, lihat fitur dalam boks di h. 426, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

Persiapkan sebuah eritrosit untuk meninggalkan sumsum tulang terdiri dari beberapa tahap, termasuk sintesis hemoglobin dan pengeluaran nukleus dan organel. Sel-sel yang paling matang memerlukan waktu beberapa hari sebelum matang penuh dan dibebaskan ke dalam darah sebagai respons terhadap eritropoietin, dan sel-sel yang lebih muda atau baru berproliferasi mungkin memerlukan waktu hingga beberapa minggu sebelum mencapai kematangan. Karena itu, waktu yang diperlukan untuk mengganti secara tuntas semua SDM yang lenyap bergantung pada seberapa banyak yang dibutuhkan untuk kembali ke jumlah normal. (Ketika anda mendonorkan darah, eritrosit dalam darah anda akan pulih dalam waktu kurang dari seminggu).



Gambar 11-4
Kontrol eritropoiesis

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Doping Darah: Lebih Banyak Hal Baik Berarti Lebih Baik?

Otot-otot yang berolahraga memerlukan penyaluran O_2 yang terus-menerus agar dapat terus menghasilkan energi untuk melakukan aktivitas terkait daya tahan (lihat h. 298). **Doping darah** adalah suatu teknik yang dirancang untuk meningkatkan secara temporer kemampuan darah mengangkut O_2 dalam upaya memperoleh keunggulan kompetitif. **Doping** darah mencakup pengeluaran darah dari seorang atlet yang segera diikuti oleh penginfusan kembali plasma tetapi SDMnya dibekukan untuk dimasukkan kembali satu sampai tujuh hari sebelum bertanding. Biasanya dilakukan pengambilan satu sampai empat unit darah (satu unit setara dengan 450 ml) pada interval tiga sampai delapan minggu sebelum bertanding. Dalam periode antara pengambilan-pengambilan darah, aktivitas eritropoietik meningkat yang memulihkan jumlah SDM ke kadar normal.

Penginfusan kembali SDM yang disimpan secara temporer meningkatkan hitung sel darah merah dan kadar hemoglobin di atas normal. Secara teoritis, **doping** darah akan bermanfaat bagi atlet daya tahan dengan memperbaiki kemampuan darah mengangkut O_2 . Namun, jika sel darah merah yang diinfuskan kembali tersebut terlalu

banyak maka prestasi malah dapat merosot karena terjadi peningkatan kekentalan darah yang akan menurunkan aliran darah.

Riset menunjukkan bahwa pada uji latihan baku di laboratorium, atlet yang menggunakan **doping** darah mungkin menemukan peningkatan 5% sampai 13% kapasitas aerobik; penurunan kecepatan denyut jantung sewaktu olah raga dibandingkan dengan kecepatan sewaktu olahraga yang sama tanpa **doping** darah; dan penurunan kadar asam laktat dalam darah (Asam laktat diproduksi ketika otot mengandalkan glikolisis anaerob yang kurang efisien untuk menghasilkan energi; lihat h. 299).

Doping darah, meskipun efektif, tetapi dilarang baik di kolegium atletik maupun kompetisi Olimpiade atas alasan etis dan medis. Yang perlu diperhatikan, seperti pada pemakaian semua produk pemacu prestasi yang dilarang lainnya, adalah hilangnya kompetisi yang jujur. Selain itu, praktek ini diperkirakan menjadi penyebab kematian beberapa atlet. Namun, peraturan pelarangan ini sulit diterapkan. **Doping** darah tidak dapat dideteksi dengan prosedur pemeriksaan yang ada sekarang. Satu-satunya cara untuk mengungkapkannya praktek

doping darah adalah melalui saksi atau pengakuan diri.

Perkembangan terakhir eritropoietin sintetik meningkatkan masalah **doping** darah. Penyuntikan produk ini merangsang produksi SDM sehingga secara temporer meningkatkan kemampuan darah mengangkut O_2 . Studi-studi mendalam membuktikan bahwa penyuntikan eritropoietin dapat meningkatkan prestasi atlet daya tahan sebesar 7% sampai 10%. Meskipun secara resmi dilarang namun pasar gelap eritropoietin di kalangan atlet yang curang berkembang sejak produk ini tersedia sebagai obat untuk mengobati anemia. Eritropoietin kini luas digunakan di antara para atlet balap sepeda, ski lintas alam, serta renang dan lari jarak jauh. Namun, praktek ini tidak bijaksana, tidak hanya karena dampak hukum dan etis tetapi juga karena bahaya peningkatan kekentalan darah. Eritropoietin sintetik dipercaya merupakan penyebab kematian 20 pembalap sepeda Eropa sejak tahun 1987. Sayangnya, terlalu banyak atlet yang nekat mengambil risiko ini. Pengembangan tes untuk mendeteksi penyalahgunaan eritropoietin akhir-akhir ini diharapkan dapat meredam penggunaan zat ini.

RETIKULOSIT

Jika kebutuhan akan produksi SDM tinggi (misalnya setelah perdarahan) maka sumsum tulang dapat mengeluarkan sejumlah besar eritrosit imatur yang dikenal sebagai **retikulosit** ke dalam darah untuk memenuhi kebutuhan tersebut dengan cepat. Sel-sel imatur ini dapat dikenali dengan teknik pewarnaan yang menyebabkan sisa ribosom dan organel yang belum dikeluarkan terlihat. Keberadaan retikulosit di atas kadar normal 0,5% sampai 1,5% dari jumlah total eritrosit dalam darah menunjukkan peningkatan kecepatan aktivitas eritropoietik. Pada kecepatan yang sangat tinggi, lebih dari 30% sel darah merah dalam darah masih berada dalam tahap retikulosit imatur.

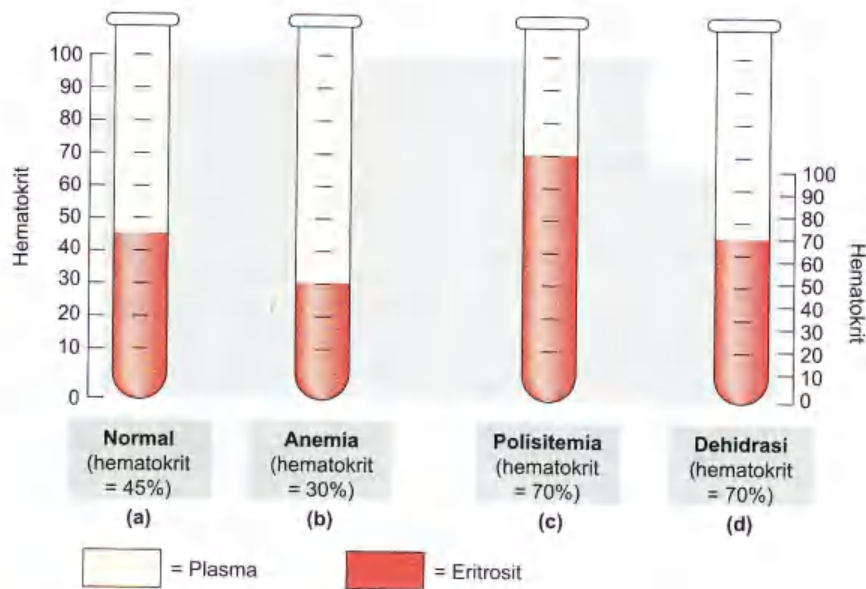
ERITROPOIETIN SINTETIK

CATATAN KLINIS. Para peneliti telah berhasil mengidentifikasi gen yang mengarahkan pembentukan eritropoietin, sehingga hormon ini kini dapat diproduksi di laboratorium. Eritropoietin yang diproduksi di laboratorium kini merupakan satu-satunya produk bioteknologi pencetak uang, dengan penjualan melebihi 1 milyar \$ per tahun. Hormon ini sering digunakan untuk meningkatkan produksi SDM pada pasien dengan penurunan aktivitas eritropoietik, misalnya pasien gagal ginjal atau mereka yang menjalani kemoterapi untuk kanker (Obat kemoterapi mengganggu pembelahan sel yang cepat, yang khas untuk sel kanker dan SDM yang sedang berkembang). Selain itu, ketersediaan hormon ini telah mengurangi kebutuhan akan transfusi darah. Sebagai contoh, di sejumlah rumah sakit transfusi dengan darah pasien sendiri yang diambil sebelum operasi, ditambah eritropoietin untuk merangsang produksi SDM lebih lanjut, telah menurunkan pemakaian donor darah hingga 50% (Lihat fitur boks di h. 429-430 Konsep, Tantangan, dan Kontroversi, untuk pemutakhiran informasi mengenai alternatif dari transfusi darah lengkap yang sedang diteliti).

■ Anemia dapat disebabkan oleh berbagai penyakit.

CATATAN KLINIS. Meskipun terdapat tindakan-tindakan pengontrolan namun kemampuan darah mengangkut O_2 tidak selalu dapat dipertahankan untuk memenuhi kebutuhan jaringan. Kata **anemia** menunjukkan kemampuan darah mengangkut O_2 di bawah normal dan ditandai oleh hematokrit yang rendah (Gambar 11-5a dan b). Anemia dapat disebabkan oleh penurunan laju eritropoiesis, kehilangan eritrosit dalam jumlah besar, atau defisiensi kandungan hemoglobin eritrosit. Berbagai kausa anemia dapat dikelompokkan menjadi enam kategori:

1. **Anemia gizi** disebabkan oleh defisiensi dalam makanan suatu faktor yang dibutuhkan untuk eritropoiesis. Pembentukan SDM bergantung pada pasokan adekuat bahan-bahan dasar esensial, yang sebagian di antaranya tidak disintesis di tubuh tetapi harus disediakan melalui makanan. Sebagai contoh, *anemia defisiensi besi* terjadi jika tidak cukup banyak besi tersedia untuk membentuk hemoglobin.
2. **Anemia perniosa** disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh menyerap vitamin B_{12} yang masuk melalui makanan dari saluran cerna. Vitamin B_{12} penting untuk pembentukan dan pematangan normal SDM. Vitamin ini banyak terdapat di berbagai makanan. Masalahnya adalah defisiensi *faktor intrinsik*, suatu bahan khusus yang disekresikan oleh lapisan dalam lambung (lihat h. 662). Vitamin B_{12} dapat diserap dari saluran usus hanya jika nutrien ini terikat ke faktor intrinsik. Jika terjadi defisiensi faktor intrinsik maka vitamin B_{12} yang dimakan tidak banyak yang terserap. Gangguan produksi dan pematangan SDM yang terjadi menyebabkan anemia.
3. **Anemia aplastik** disebabkan oleh kegagalan sumsum tulang menghasilkan cukup SDM, meskipun semua bahan yang dibutuhkan untuk eritropoiesis tersedia. Berkurangnya kemampuan eritropoiesis dapat disebabkan oleh destruksi sumsum tulang merah oleh bahan kimia toksik (misalnya benzena), paparan berlebihan terhadap radiasi (jatuhan dari ledakan bom nuklir, sebagai contoh, atau paparan berlebihan ke sinar-X), invasi sumsum tulang oleh sel kanker, atau kemoterapi untuk kanker. Proses destruktif dapat secara selektif mengurangi produksi eritrosit sumsum tulang, atau mungkin juga menurunkan kemampuan sumsum menghasilkan leukosit dan trombosit. Keparahan anemia bergantung pada luas kerusakan jaringan eritropoietik; kerusakan yang luas dapat mematikan.
4. **Anemia ginjal** dapat terjadi akibat penyakit ginjal. Karena eritropoietin dari ginjal adalah rangsangan utama yang mendorong eritropoiesis, maka kurang adekuatnya sekresi eritropoietin oleh ginjal yang sakit menyebabkan berkurangnya produksi SDM.
5. **Anemia perdarahan** disebabkan oleh keluarnya banyak darah. Kehilangan darah dapat bersifat akut, misalnya karena perdarahan luka, atau kronik, misalnya darah haid yang berlebihan.
6. **Anemia hemolitik** disebabkan oleh pecahnya eritrosit dalam darah yang berlebihan. **Hemolisis**, atau ruptur SDM, terjadi karena sel yang sebenarnya normal dipicu untuk pecah oleh faktor eksternal, seperti pada invasi SDM oleh parasit *malaria*, atau karena sel tersebut memang cacat, seperti pada penyakit sel sabit. **Penyakit sel sabit** adalah contoh paling dikenal di antara berbagai kelainan hereditas eritrosit yang menyebabkan sel-sel ini sangat rapuh. Penyakit ini mengenai sekitar 1 dari 650 orang Amerika Afrika. Pada keadaan ini, terbentuk hemoglobin cacat yang menyatu untuk membentuk rantai kaku yang menyebabkan SDM tidak lentur dan berbentuk tak alami, seperti bulan sabit (Gambar 11-6). Tidak seperti eritrosit normal, SDM cacat ini cenderung membentuk gumpalan yang kemudian menyumbat aliran darah melalui pembuluh-pembuluh halus sehingga timbul nyeri dan kerusakan jaringan. Selain itu, eritrosit cacat tersebut rapuh dan mudah pecah, bahkan sebagai sel muda, sewaktu mengalir melalui kapiler limpa yang sempit. Meskipun eritropoiesis mengalami percepatan



Gambar 11-5

Hematokrit pada berbagai keadaan. (a) Hematokrit normal. (b) Pada anemia, hematokrit lebih rendah daripada normal, karena eritrosit dalam darah terlalu sedikit; dan (c) hematokrit di atas normal pada polisitemia, karena kelebihan eritrosit dalam sirkulasi. (d) Hematokrit juga dapat meningkat pada dehidrasi ketika jumlah eritrosit yang normal terkonsentrasi di dalam volume plasma yang berkurang.

oleh kerusakan konstan SDM namun produksi ini mungkin tidak mampu mengimbangi laju destruksi sehingga dapat terjadi anemia.

■ Polisitemia adalah kelebihan eritrosit dalam darah

CATATAN KLINIS. Polisitemia, berbeda dari anemia, ditandai oleh SDM dalam darah yang terlalu banyak dan peningkatan hematokrit (Gambar 11-5c). Terdapat dua jenis umum polisitemia, bergantung pada keadaan yang memicu produksi SDM berlebihan; polisitemia primer dan polisitemia sekunder.

Polisitemia primer disebabkan oleh penyakit mirip tumor di sumsum tulang di mana eritropoiesis berlangsung dengan kecepatan berlebihan tak terkendali dan tidak dapat diatur oleh mekanisme-mekanisme yang secara normal mengatur eritropoietin. Hitung SDM dapat mencapai 11 juta sel/mm³ (normalnya adalah 5 juta sel/mm³), dan hematokrit dapat mencapai 70% sampai 80% (normalnya adalah 42% sampai 45%). Tidak ada manfaat yang diperoleh dari peningkatan kapasitas darah mengangkut O₂ ini karena pada jumlah SDM normal saja penyaluran O₂ sudah memadai. Namun, polisitemia yang berlebihan dapat menimbulkan efek merugikan. Jumlah sel darah merah yang berlebihan menyebabkan viskositas darah meningkat lima sampai tujuh kali daripada normal (yaitu menyebabkan darah bertambah “kental”), menyebabkan darah mengalir lebih lambat, yang sebenarnya malah mengurangi penyaluran O₂ ke jaringan (lihat h. 371). Peningkatan kekentalan juga meningkatkan resistensi perifer total, yang dapat meningkatkan tekanan

darah sehingga beban kerja jantung bertambah, kecuali jika mekanisme kontrol tekanan darah dapat melakukan kompensasi (lihat Gambar 10-14, h. 387).

Polisitemia sekunder, sebaliknya, adalah mekanisme adaptif yang sesuai yang dipicu oleh eritropoietin untuk memperbaiki kemampuan darah mengangkut O₂ sebagai respons terhadap penurunan berkepanjangan penyaluran O₂ ke jaringan. Hal ini terjadi secara normal pada orang yang tinggal di tempat tinggi, di mana O₂ yang tersedia di udara atmosfer lebih sedikit, atau orang yang penyaluran O₂-nya ke jaringan terganggu oleh penyakit paru kronik atau gagal jantung. Hitung sel darah merah pada polisitemia sekunder biasanya lebih rendah daripada yang dijumpai pada polisitemia primer, biasanya berkisar antara 6 juta sampai 8 juta sel/mm³. Harga yang harus dibayar untuk peningkatan penyaluran O₂ ini adalah meningkatnya kekentalan darah.

Peningkatan hematokrit dapat terjadi jika tubuh kehilangan cairan tanpa eritrosit, seperti pada dehidrasi yang menyertai keringat berlebihan atau diare hebat (Gambar 11-5d). Namun, ini bukan polisitemia sejati karena jumlah SDM dalam darah tidak meningkat. Yang terjadi hanyalah eritrosit dalam jumlah normal terkonsentrasi dalam volume plasma yang lebih sedikit. Kondisi kadang-kadang dinamai **polisitemia relatif**.

LEUKOSIT

Leukosit (sel darah putih atau SDP) adalah satuan *mobile* pada sistem pertahanan imun tubuh. **Imunitas** adalah kemampuan tubuh menahan atau menyingkirkan benda asing

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Mencari Pengganti Darah

Salah satu persaingan medis paling panas dalam dua dekade terakhir adalah perlombaan menciptakan pengganti universal untuk darah manusia yang aman, murah, dan bebas penyakit serta memiliki waktu simpan yang lama.

Kebutuhan akan Pengganti Darah

Di Amerika Serikat saja, rata-rata transfusi darah diberikan setiap tiga detik. Dengan hanya sekitar 5% populasi yang sekarang mendonorkan darahnya, terjadi kelangkaan regional golongan darah tertentu yang mengharuskan pengiriman dan pemakaian bersama darah di antara berbagai daerah. Petugas medis akan menghadapi kekurangan darah yang serius dalam waktu dekat karena jumlah donor darah terus berkurang pada saat yang sama ketika jumlah orang berusia lanjut, kelompok orang yang paling sering memerlukan transfusi, terus bertambah. Manfaat bagi masyarakat dengan adanya pengganti darah yang aman yang dapat diberikan tanpa memperhitungkan golongan darah penerima akan sangat banyak, demikian juga keuntungan bagi produsen produk yang pertama kali berhasil. Para pakar memperkirakan bahwa pasar dunia untuk pengganti darah yang baik, yang secara lebih tepat dinamai *terapetik oksigen*, mungkin mencapai 10 milyar \$ per tahun.

Para ilmuwan mulai meneliti pengganti darah pada tahun 1960-an, tetapi pencarian alternatif untuk transfusi darah lengkap tersebut mendapat dorongan baru pada tahun 1980-an oleh meningkatnya insidens AIDS dan kekhawatiran akan keamanan pasokan darah nasional. Penyakit infeksi seperti AIDS, hepatitis virus, dan infeksi virus *West Nile* dapat ditularkan dari donor darah yang terinfeksi ke resipien transfusi darah. Selain itu, telah dilakukan pembatasan pada donor potensial yang tinggal atau bepergian ke Eropa sewaktu penyakit sapi gila menghantam industri daging sapi. Meskipun pemeriksaan penyaring yang cermat atas pasokan darah kita dapat meminimalkan kemungkinan penularan penyakit infeksi melalui transfusi namun masyarakat tetap khawatir dan akan menyambut adanya pengganti darah yang aman.

Eliminasi risiko penularan penyakit hanyalah salah satu keunggulan

temuan pengganti darah dibandingkan dengan transfusi darah lengkap. Darah lengkap harus disimpan dalam lemari pendingin, dan meskipun demikian waktu simpan darah tersebut hanyalah 42 hari. Transfusi darah lengkap juga memerlukan penentuan golongan darah dan pencocokan silang, yang tidak dapat dilakukan di tempat kecelakaan atau di medan perang.

Pendekatan Utama

Tujuannya adalah bukan menemukan pengganti darah lengkap tetapi meniru kemampuannya mengangkut O_2 . Kebutuhan terbesar untuk transfusi darah adalah mengganti kehilangan darah akut pada korban kecelakaan, pasien bedah, dan tentara yang terluka. Orang-orang ini membutuhkan penggantian jangka pendek kapasitas darah mengangkut O_2 sampai tubuh mereka sendiri dapat mensintesis penggantian eritrosit. Banyak elemen lain dalam darah tidak dibutuhkan sesegera hemoglobin dalam SDM untuk mempertahankan hidup. Yang menjadi masalah, sel darah merah adalah komponen darah lengkap yang memerlukan pendinginan, memiliki usia singkat, dan mengandung penanda-penanda untuk berbagai golongan darah.

Karena itu, pencarian pengganti darah difokuskan pada dua kemungkinan utama: (1) produk hemoglobin yang terdapat di luar SDM dan dapat disimpan di suhu kamar hingga enam bulan sampai setahun, dan (2) produk yang disintesis secara kimiawi yang berfungsi sebagai hemoglobin artifisial dengan melarutkan sejumlah besar O_2 ketika kadar O_2 tinggi (seperti ketika di paru) dan membebaskannya ketika kadar O_2 rendah (seperti di jaringan). Terdapat banyak pengganti darah potensial yang kini sedang dalam berbagai tahap perkembangan. Sebagian telah mencapai tahap uji klinis, tetapi belum ada produk yang mencapai pasar, meskipun tampaknya hal tersebut semakin dekat. Marilah kita membahas masing-masing dari berbagai pendekatan utama tersebut.

Produk Hemoglobin

Sejauh ini upaya riset paling banyak difokuskan pada manipulasi struktur hemoglobin sedemikian sehingga hemoglobin dapat secara aman dan efektif diberikan sebagai pengganti

transfusi darah lengkap. Jika distabilkan dan disuspensikan dengan benar dalam larutan salin, hemoglobin dapat disuntikkan untuk meningkatkan kemampuan darah resipien mengangkut O_2 tanpa memandang apa golongan darah mereka. Berikut ini adalah beberapa strategi yang sedang dilakukan untuk mengembangkan suatu produk hemoglobin:

- Salah satu masalah adalah bahwa hemoglobin berperilaku sangat berbeda jika berada di luar SDM. Hemoglobin "telanjang" ini terurai menjadi dua yang tidak membebaskan O_2 untuk digunakan jaringan seperti yang dilakukan oleh hemoglobin normal. Fragment-fragment hemoglobin ini juga dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Telah dikembangkan suatu reagen ikatan silang yang mempertahankan keutuhan molekul hemoglobin ketika molekul tersebut berada di luar sel darah merah sehingga salah satu kendala dalam memberikan hemoglobin bebas dapat teratasi.
- Sebagian produk yang sedang dalam penelitian berasal dari donor darah manusia yang telah kadaluarsa. Darah tersebut tidak dibuang tetapi hemoglobinnya diekstraksi, dimurnikan, disterilkan, dan distabilkan secara kimiawi. Namun, strategi ini masih mengandalkan adanya pasokan tetap darah dari donor manusia.
- Beberapa produk menggunakan darah sapi sebagai titik awal. Hemoglobin sapi mudah diperoleh dari rumah jagal, murah, dan dapat diolah untuk diberikan kepada manusia. Kekhawatiran utama dengan produk ini adalah kemungkinan masuknya mikroba-mikroba penyebab penyakit yang belum diketahui kepada manusia yang mungkin 'bersembunyi' di dalam produk sapi ini.
- Salah satu kandidat potensial sebagai pengganti darah adalah hemoglobin rekayasa genetik yang meniadakan keharusan adanya donor darah manusia atau risiko penyebaran penyakit dari sapi ke manusia. Para ahli rekayasa genetik dapat menyisipkan gen untuk hemoglobin manusia ke dalam bakteri, yang bekerja sebagai "pabrik" untuk menghasilkan produk hemoglobin yang diinginkan.

(berlanjut)

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Mencari Pengganti Darah (lanjutan)

Salah satu kekurangan hemoglobin rekayasa genetik ini adalah tingginya biaya yang diperlukan untuk mengoperasikan fasilitasnya.

- Salah satu strategi yang menjanjikan adalah pembungkusan hemoglobin dengan liposom – wadah berbungkus membran – yang serupa dengan SDM yang terbungkus membran dan dijejali hemoglobin. Apa yang dinamai *neo red cells* ini masih menunggu penelitian lebih lanjut.

Pengangkut O_2 Sintetik

Peneliti-peneliti lain melakukan pengembangan strategi berbasis kimia yang mengandalkan *perfluorokarbon* (PFCs), yaitu senyawa sintetik pengangkut O_2 . PFC adalah molekul yang disintesis secara kimiawi dan sama sekali inert serta dapat melarutkan sejumlah besar O_2 setara dengan jumlah O_2 yang dihirup. Karena berasal dari sumber nonbiologis maka PFC tidak menularkan penyakit. Hal ini, ditambah biayanya yang murah, menyebabkan bahan ini menarik sebagai pengganti darah. Namun pemakaian PFC bukannya tanpa risiko. Pemberian bahan ini dapat menimbulkan gejala mirip flu, dan karena ekskresinya kurang maka PFC dapat tertahan dan tertimbun di tubuh. Ironisnya, pemberian PFC menimbulkan bahaya toksisitas O_2 akibat penyaluran

O_2 yang berlebihan ke jaringan secara tak terkendali (lihat h. 536).

Taktik untuk Mengurangi Kebutuhan akan Darah Donor

Cara-cara lain selain pengganti darah yang ditujukan untuk mengurangi kebutuhan akan darah donor mencakup:

- Dengan mengubah praktek bedah, masyarakat medis telah mengurangi kebutuhan akan transfusi. Metode-metode hemat darah ini mencakup pendauran ulang darah pasien sendiri sewaktu pembedahan (mengumpulkan darah yang keluar, kemudian menginfuskannya kembali); menggunakan teknik bedah yang kurang invasif sehingga tidak banyak menyebabkan perdarahan; dan pemberian eritropoietin sebagai pemacu pembentukan darah kepada pasien sebelum pembedahan.
- Keharusan mencocokkan golongan darah untuk transfusi adalah salah satu alasan utama pemborosan di bank darah. Transfusi darah yang tidak cocok menyebabkan reaksi serius bahkan mematikan (lihat h. 466). Karena itu, sebuah bank darah mungkin membuang stok salah satu golongan darah yang tidak digunakan sementara kekurangan golongan darah lain. Berbagai

golongan darah dapat dibedakan berdasarkan perbedaan dalam penanda-penanda rantai gula pendek yang menonjol dari membran plasma eritrosit (lihat h. 64). Dalam reaksi transfusi, penanda-penanda identitas yang tidak cocok merupakan sasaran penyerangan. Para peneliti telah mengalami banyak kemajuan dalam penelitian mereka atas enzim yang dapat memutuskan penanda-penanda identitas tersebut dari SDM sehingga semua SDM tersebut dapat diubah menjadi suatu golongan yang dapat dengan aman diberikan kepada semua orang. Produk semacam ini dapat mengurangi pemborosan yang saat ini terjadi.

- Peneliti-peneliti lain sedang mencari cara untuk memperlama usia SDM, baik dalam bank darah maupun pada pasien sehingga kebutuhan akan darah segar untuk transfusi dapat dikurangi.

Seperti yang diperlihatkan oleh daftar strategi ini, telah banyak kemajuan yang dicapai dalam pengembangan alternatif transfusi darah lengkap yang aman dan efektif. Namun setelah lebih dari dua dekade upaya keras, tetap terdapat banyak tantangan dan belum ada solusi ideal yang ditemukan.

yang berpotensi merugikan atau sel abnormal. Leukosit dan turunan-turunannya, bersama dengan berbagai protein plasma, membentuk **sistem imun**, suatu sistem pertahanan internal yang mengenali dan menghancurkan atau menetralkan benda-benda dalam tubuh yang asing bagi “diri normal”. Secara spesifik, sistem imun (1) mempertahankan tubuh dari **patogen** penginfeksi (mikroorganisme penyebab penyakit misalnya bakteri dan virus); (2) mengidentifikasi dan menghancurkan sel kanker yang timbul di tubuh; dan (3) berfungsi sebagai “petugas kebersihan” yang membersihkan sel-sel tua (misalnya sel darah merah yang sudah uzur) dan sisa jaringan (misalnya jaringan yang rusak akibat trauma atau penyakit). Yang terakhir ini esensial bagi penyembuhan luka dan perbaikan jaringan.

■ Fungsi utama leukosit adalah sebagai agen pertahanan di luar darah.

Untuk melaksanakan fungsinya, leukosit umumnya menggunakan strategi “cari dan hancurkan”; yaitu, sel-sel ini pergi ke tempat invasi atau kerusakan jaringan. Penyebab utama SDP berada di dalam darah adalah agar cepat diangkut dari

tempat produksi atau penyimpanannya ke tempat manapun yang membutuhkan. Karena itu, meskipun di sini diperkenalkan leukosit-leukosit spesifik dalam darah untuk menuntaskan pembahasan kita tentang darah, kita akan menyisakan pembahasan lebih detil tentang fungsi fagositik dan imunologik sel ini, yang terutama berlangsung di jaringan, untuk bab berikutnya.

■ Terdapat lima jenis leukosit.

Leukosit tidak memiliki hemoglobin (berbeda dengan eritrosit) sehingga tidak berwarna (yaitu, “putih”) kecuali jika secara spesifik diwarnai agar dapat dilihat dengan mikroskop. Tidak seperti eritrosit, yang memiliki struktur seragam, fungsi identik, dan jumlah konstan, leukosit bervariasi dalam struktur, fungsi, dan jumlah. Di dalam darah terdapat lima jenis leukosit yang berbeda—neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit—masing-masing dengan struktur dan fungsi tersendiri. Sel-sel ini agak lebih besar daripada eritrosit.

Kelima jenis leukosit masuk ke dalam dua kategori utama, bergantung pada gambaran nukleus dan ada tidaknya



Stanley Fletcher/Visual Unlimited

Gambar 11-6
Sel darah merah berbentuk sabit.

granula di dalam sitoplasmanya jika dilihat di bawah mikroskop (Gambar 11-7). Neutrofil, eosinofil, dan basofil dikategorikan sebagai **granulosit** ("sel yang mengandung granula") **polimorfonukleus** ("bentuk inti beragam"). Nukleus sel-sel ini tersegmentasi menjadi beberapa lobus dengan bentuk bervariasi, dan sitoplasmanya mengandung banyak granula yang terbungkus membran. Ketiga jenis granulosit dibedakan berdasarkan afinitas granulanya terhadap zat warna: *eosinofil* memiliki afinitas terhadap pewarna merah eosin, *basofil* cenderung menyerap pewarna biru basa, dan *neutrofil* bersifat netral, tidak menunjukkan preferensi warna. Monosit dan limfosit dikenal sebagai **agranulosit** ("sel yang tidak memiliki granula") **mononukleus** ("satu inti"). Keduanya memiliki satu nukleus besar yang tidak terbagi-bagi dan sedikit granula. Monosit lebih besar daripada limfosit dan memiliki nukleus berbentuk oval atau seperti ginjal. *Limfosit* adalah leukosit yang paling kecil, biasanya memiliki nukleus bulat besar yang menempati sebagian besar sel.

Leukosit diproduksi dengan kecepatan berbeda bergantung pada kebutuhan pertahanan tubuh.

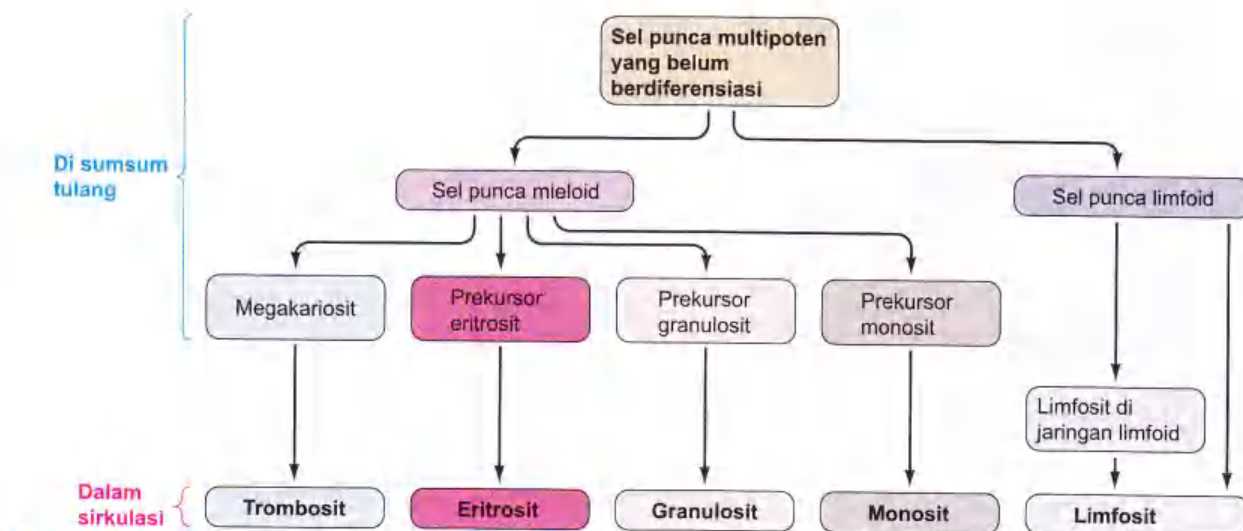
Semua leukosit pada akhirnya berasal dari sel punca multipoten ("memiliki banyak potensi") tak berdiferensiasi yang juga menghasilkan eritrosit dan trombosit di sumsum tulang merah (Gambar 11-8). Sel-sel yang ditakdirkan untuk menjadi leukosit akhirnya berdiferensiasi menjadi berbagai turunan sel tertentu dan berproliferasi di bawah pengaruh faktor stimulatorik yang sesuai. Granulosit dan monosit hanya diproduksi di sumsum tulang, yang membebaskan leukosit matur ini ke dalam darah. Limfosit aslinya berasal dari sel-sel prekursor di sumsum tulang, tetapi sebagian besar limfosit baru sebenarnya dihasilkan oleh limfosit yang sudah ada di **jaringan limfoid** (mengandung limfosit), misalnya kelenjar limfe dan tonsil.

Jumlah total leukosit dalam keadaan normal berkisar dari 5 juta hingga 10 juta per mililiter darah, dengan rerata 7 juta sel/ml, yang dinyatakan sebagai **hitung sel darah putih** rerata $7000/\text{mm}^3$. Leukosit merupakan sel darah yang paling sedikit jumlahnya (sekitar 1 sel darah putih untuk setiap 700 sel darah merah), bukan karena yang diproduksi lebih sedikit tetapi karena sel-sel ini hanya transit di darah. Dalam keadaan normal, sekitar dua pertiga leukosit dalam darah adalah granulosit, terutama neutrofil, sementara sepertiga adalah agranulosit, terutama limfosit (Gambar 11-7). Namun, jumlah total sel darah putih dan persentase masing-masing tipe dapat sangat bervariasi untuk memenuhi kebutuhan pertahanan yang terus berubah. Berbagai jenis leukosit secara selektif diproduksi dengan kecepatan bervariasi, bergantung pada jenis dan tingkat serangan yang harus dihadapi oleh tubuh. Zat-zat perantara kimiawi yang berasal dari jaringan yang mengalami infeksi atau kerusakan atau dari leukosit aktif itu sendiri

Leukosit					Eritrosit	Trombosit
Granulosit polimorfonukleus			Agranulosit mononukleus			
Neutrofil	Eosinofil	Basofil	Monosit	Limfosit		
						
60%–70%	1%–4%	0.25%–0.5%	2%–6%	25%–33%	Konsentrasi eritrosit = 5 juta/ ml darah	Konsentrasi trombosit = 250 juta/ ml darah
Hitung jenis SDP (distribusi persentase jenis-jenis leukosit)						
Konsentrasi leukosit = 7 juta/ml darah						
Hitung SDP = 7.000/mm ³					Hitung SDM = 5.000.000/mm ³	Hitung trombosit = 250.000/mm ³

Dari kiri ke kanan: © Cabisco/Visuals Unlimited; © Science VU/Visuals Unlimited; © Cabisco/Visuals Unlimited; © Science VU/Visuals Unlimited; Williams & Wilkins Co.; © Biophoto Associates/Photo Researchers, Inc.; Williams & Wilkins Co.

Gambar 11-7
Elemen selular darah normal dan hitung sel darah manusia yang normal



Gambar 11-8

Pembentukan sel darah (hemopoiesis). Semua jenis sel darah akhirnya berasal dari sel punca multipoten tak berdiferensiasi yang sama di sumsum tulang merah.

mengatur kecepatan produksi berbagai leukosit. Hormon-hormon spesifik yang analog dengan eritropoietin mengarahkan diferensiasi dan proliferasi masing-masing tipe sel. Sebagian dari hormon ini telah berhasil diketahui dan dapat diproduksi di laboratorium; salah satu contohnya adalah *granulocyte colony stimulating factor*, yang merangsang peningkatan replikasi dan pembebasan granulosit, khususnya neutrofil, dari sumsum tulang. Pencapaian ini memungkinkan kita menggunakan hormon ini sebagai alat terapeutik baru yang sangat bermanfaat untuk meningkatkan pertahanan normal pasien terhadap infeksi atau kanker.

FUNGSI DAN USIA LEUKOSIT

Berikut ini adalah fungsi dan usia granulosit:

■ **Neutrofil** adalah spesialis fagositik. Selain itu, para ilmuwan baru-baru ini menemukan bahwa neutrofil mengeluarkan suatu jaringan serat ekstrasel yang dinamai *neutrophil extracellular traps* (NET). Serat-serat ini mengandung bahan kimia pemusnah bakteri, memungkinkan NET menjerat lalu menghancurkan bakteri di luar sel. Karena itu, neutrofil dapat mematikan bakteri baik secara intrasel dengan fagositosis maupun ekstrasel dengan NET yang dikeluarkannya. Neutrofil hampir selalu merupakan pertahanan pertama pada invasi bakteri dan, karena itu, sangat penting dalam respons peradangan. Selain itu, sel ini melakukan pembersihan debris.

CATATAN KLINIS. Seperti dapat diduga dari fungsi-fungsi tersebut, infeksi bakteri akut biasanya memicu peningkatan neutrofil darah (**neutrofilia**). Pada kenyataannya, hitung jenis SDP (suatu penentuan proporsi masing-masing jenis leukosit yang ada) dapat bermanfaat dalam membuat perkiraan yang akurat dan segera tentang apakah suatu infeksi, misalnya pneumonia atau meningitis, disebabkan oleh bakteri atau virus. Jawaban definitif tentang mikroba penyebab dengan

membiakkan sampel cairan jaringan yang terinfeksi memerlukan waktu beberapa hari. Karena peningkatan hitung neutrofil merupakan petunjuk kuat adanya infeksi bakteri maka terapi antibiotik sudah dapat diberikan jauh sebelum mikroba penyebab diketahui secara pasti. (Bakteri biasanya mati dengan pemberian antibiotik, sedangkan virus tidak).

■ **Eosinofil** adalah spesialis jenis lain. Peningkatan eosinofil dalam darah (**eosinofilia**) berkaitan dengan keadaan alergi (misalnya asma dan *hay fever*) dan dengan infestasi parasit internal (misalnya cacing). Eosinofil jelas tidak dapat menelan parasit cacing yang ukurannya jauh lebih besar, tetapi sel ini melekat ke cacing dan mengeluarkan bahan-bahan yang mematikannya.

■ **Basofil** adalah leukosit yang paling sedikit dan paling kurang dipahami. Sel ini secara struktur dan fungsi cukup mirip dengan **sel mast**, yang tidak pernah beredar dalam darah tetapi tersebar di jaringan ikat di seluruh tubuh. Para ilmuwan dahulu percaya bahwa basofil berubah menjadi sel mast dengan bermigrasi dari sistem sirkulasi, tetapi para peneliti telah membuktikan bahwa basofil berasal dari sumsum tulang sementara sel mast berasal dari sel prekursor di jaringan ikat. Baik basofil maupun sel mast mensintesis dan menyimpan *histamin* dan *heparin*, yaitu bahan kimia poten yang dapat dibebaskan jika terdapat rangsangan yang sesuai. Pelepasan histamin penting dalam reaksi alergi, sedangkan heparin mempercepat pembersihan partikel lemak dari darah setelah kita makan makanan berlemak. Heparin juga dapat mencegah pembekuan (koagulasi) sampel darah yang diambil untuk analisis klinis dan digunakan secara luas sebagai obat antikoagulan, tetapi masih diperdebatkan apakah heparin berperan secara fisiologis dalam mencegah pembekuan.

Setelah dibebaskan ke dalam darah dari sumsum tulang, granulosit biasanya tetap berada di dalam darah selama kurang dari sehari sebelum meninggalkan pembuluh darah untuk masuk ke jaringan, tempat sel-sel ini bertahan hidup tiga

sampai empat hari lagi kecuali jika mereka mati lebih dulu akibat menjalankan tugas.

Sebagai perbandingan, fungsi dan usia agranulosit adalah sebagai berikut:

■ **Monosit**, seperti neutrofil, berkembang menjadi fagosit profesional. Sel-sel ini muncul dari sumsum tulang selagi masih belum matang dan beredar hanya satu atau dua hari sebelum menetap di berbagai jaringan di seluruh tubuh. Di tempat barunya, sel-sel ini melanjutkan pematangan dan menjadi sangat besar, berubah menjadi fagosit jaringan besar yang dikenal sebagai **makrofag** (*makro* berarti “besar”; *faga*/*phage* berarti “pemakan”). Usia makrofag dapat berkisar dari bulanan hingga tahunan kecuali jika sel ini hancur lebih dahulu selagi menjalankan tugas fagositiknya. Sebuah sel fagositik hanya dapat menelan benda asing dalam jumlah terbatas sebelum akhirnya mati.

■ **Limfosit** membentuk pertahanan imun terhadap sasaran-sasaran yang limfosit tersebut telah terprogram secara spesifik. Terdapat dua jenis limfosit, limfosit B dan limfosit T (sel B dan T). **Limfosit B** menghasilkan *antibodi*, yang beredar dalam darah dan bertanggung jawab dalam *imunitas humoral*, atau yang *diperantarai oleh antibodi*. Suatu antibodi berikatan dengan benda asing spesifik, misalnya bakteri (yang memicu produksi antibodi tersebut), dan menandainya untuk dihancurkan (dengan fagositosis atau cara lain). **Limfosit T** tidak memproduksi antibodi; sel ini secara langsung menghancurkan sel sasaran spesifiknya dengan mengeluarkan beragam zat kimia yang melubangi sel korban, suatu proses yang dinamai *imunitas selular*. Sel sasaran dari sel T mencakup sel tubuh yang dimasuki oleh virus dan sel kanker. Limfosit hidup sekitar 100 sampai 300 hari. Selama periode ini, sebagian besar secara terus-menerus terdaur ulang antara jaringan limfoid, limfe, dan darah, dan hanya menghabiskan waktu beberapa jam di dalam darah. Karena itu, setiap saat hanya sebagian kecil dari limfosit total berada di dalam darah.

KELAINAN DALAM PRODUKSI LEUKOSIT

CATATAN KLINIS. Meskipun kadar leukosit darah dapat bervariasi namun perubahan kadar ini biasanya terkontrol dan disesuaikan berdasarkan kebutuhan tubuh. Namun, dapat terjadi kelainan dalam produksi leukosit yang berada di luar kendali; yaitu, SDP yang dihasilkan mungkin terlalu sedikit atau terlalu banyak. Sumsum tulang dapat sangat memperlambat atau bahkan menghentikan produksi sel darah putih jika terpapar ke bahan kimia toksik tertentu (misalnya benzena dan obat antikanker) atau radiasi berlebihan. Konsekuensi paling serius adalah penurunan fagosit profesional (neutrofil dan makrofag), yang sangat menurunkan kemampuan pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme yang masuk. Jika sumsum tulang mengalami kegagalan maka satu-satunya pertahanan yang masih tersedia adalah kemampuan imun limfosit yang diproduksi oleh organ-organ limfoid.

Pada **mononukleosis infeksiosa**, yang terjadi tidak saja peningkatan jumlah limfosit dalam darah (tetapi bukan leukosit lain) tetapi banyak limfosit memiliki struktur atipikal.

Keadaan ini, yang disebabkan oleh *virus Epstein-Barr*, ditandai oleh rasa lesu yang hebat, sakit tenggorokan ringan, dan demam ringan. Pemulihan sempurna biasanya terjadi dalam satu bulan atau lebih.

Yang mengejutkan, salah satu konsekuensi utama **leukemia**, suatu kanker yang menyebabkan proliferasi tak terkontrol SDP, adalah berkurangnya kemampuan pertahanan terhadap invasi organisme asing. Pada leukemia, hitung SDP dapat mencapai $500.000/\text{mm}^3$, dibandingkan nilai normal $7.000/\text{mm}^3$; tetapi karena sebagian besar dari sel ini abnormal atau imatur maka mereka tidak dapat melaksanakan fungsi pertahanan normal. Konsekuensi merugikan lain dari leukemia adalah digantikannya turunan sel darah lain di sumsum tulang. Hal ini menyebabkan anemia karena eritropoiesis berkurang dan perdarahan internal karena defisiensi trombosit. Trombosit berperan penting dalam mencegah perdarahan dari kerusakan-kerusakan kecil yang dalam keadaan normal terjadi di dinding pembuluh darah halus. Karena itu, infeksi berat dan perdarahan adalah kausa tersering kematian pada pasien leukemia. Bagian selanjutnya akan mengulas peran trombosit secara lebih rinci untuk memperlihatkan bagaimana sel-sel ini secara normal meminimalkan ancaman perdarahan.

TROMBOSIT DAN HEMOSTASIS

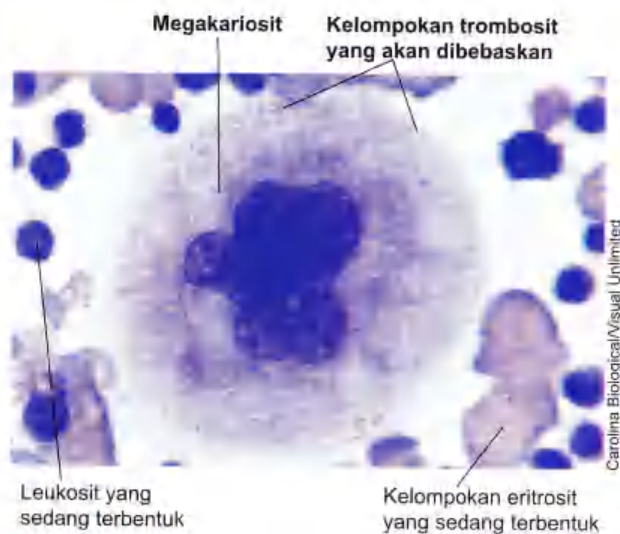
Selain eritrosit dan leukosit, **trombosit** (*platelet*, keping darah) adalah tipe ketiga elemen seluler yang terdapat dalam darah. Dalam setiap mililiter darah secara normal terdapat sekitar 250 juta trombosit (kisaran 150.000 sampai 350.000/ mm^3).

■ Trombosit adalah keping darah yang terlepas dari megakariosit.

Trombosit bukanlah sel lengkap tetapi fragmen kecil sel (garis tengah sekitar 2 sampai 4 μm) yang dilepaskan dari tepi luar sel sumsum tulang yang sangat besar (garis tengah hingga 60 μm) yang dikenal sebagai **megakariosit** (Gambar 11-8 dan 11-9). Satu megakariosit biasanya memproduksi sekitar 1000 trombosit. Megakariosit berasal dari sel punca tak berdiferensiasi yang sama dengan yang menghasilkan turunan eritrosit dan leukosit. Trombosit pada hakikatnya adalah vesikel yang terlepas yang mengandung sebagian sitoplasma megakariosit terbungkus dalam membran plasma.

Trombosit tetap berfungsi rata-rata selama 10 hari, setelah itu keping darah ini dibersihkan dari sirkulasi oleh makrofag jaringan, terutama yang terdapat di limpa dan hati, dan diganti oleh trombosit baru yang dibebaskan dari sumsum tulang. Hormon **trombopoietin**, yang dihasilkan oleh hati, meningkatkan jumlah megakariosit di sumsum tulang dan merangsang masing-masing megakariosit untuk menghasilkan lebih banyak trombosit. Faktor-faktor yang mengontrol sekresi trombopoietin dan mengatur kadar trombosit saat ini sedang dalam penelitian.

Trombosit tidak meninggalkan pembuluh darah seperti yang dilakukan SDP, tetapi pada setiap saat sekitar sepertiga



Gambar 11-9

Fotomikrograf sebuah megakariosit yang sedang membentuk trombosit.

trombosit disimpan di rongga-rongga berisi darah di limpa. Trombosit simpanan ini dapat dibebaskan dari limpa ke dalam sirkulasi sesuai kebutuhan (misalnya selama perdarahan) oleh kontraksi limpa yang dipicu oleh saraf simpatis.

Karena merupakan potongan sel maka trombosit tidak memiliki nukleus. Namun, trombosit memiliki organel dan enzim sitosol untuk menghasilkan energi dan membentuk produk sekretorik, yang disimpan di banyak granula yang tersebar di seluruh sitosol. Selain itu, trombosit mengandung banyak aktin dan miosin, yang menyebabkan keping darah ini mampu berkontraksi. Kemampuan sekretorik dan kontraksi ini penting dalam hemostasis, suatu topik yang sekarang kita ulas.

■ Hemostasis mencegah hilangnya darah dari pembuluh darah yang rusak.

Hemostasis adalah penghentian perdarahan dari suatu pembuluh darah yang rusak—yaitu, penghentian hemoragia (*hemo* berarti “darah”; *stasis* berarti “berdiri”). (Pastikan kata ini tidak dikacaukan dengan kata *homeostasis*). Untuk terjadinya perdarahan dari suatu pembuluh, dinding pembuluh harus mengalami kerusakan dan tekanan di bagian dalam pembuluh harus lebih besar daripada tekanan di luarnya untuk memaksa darah keluar dari defek tersebut.

Kapiler kecil, arteriol, dan venula sering pecah oleh trauma ringan dalam kehidupan sehari-hari; trauma semacam ini adalah penyebab tersering perdarahan, meskipun kita sering bahkan tidak menyadari bahwa telah terjadi kerusakan. Mekanisme hemostatik inheren tubuh secara normal sudah memadai untuk menambal defek dan menghentikan pengeluaran darah dari pembuluh mikrosirkulasi halus ini.

CATATAN KLINIS. Perdarahan dari pembuluh sedang sampai besar, yang jauh lebih jarang terjadi, biasanya

tidak dapat dihentikan oleh mekanisme hemostatik tubuh saja. Perdarahan dari arteri yang terputus lebih deras dan karenanya lebih berbahaya daripada perdarahan vena, karena tekanan yang mendorong keluar jauh lebih besar di arteri (yaitu, tekanan darah arteri jauh lebih besar daripada tekanan darah vena). Tindakan pertolongan pertama untuk arteri yang terputus mencakup pemberian tekanan eksternal pada luka yang lebih besar daripada tekanan arteri untuk secara sementara menghentikan perdarahan sampai pembuluh yang robek dapat ditutup secara bedah. Perdarahan dari vena yang robek sering dapat dihentikan hanya dengan mengangkat bagian tubuh yang berdarah untuk mengurangi efek gravitasi pada tekanan di vena (lihat h. 400). Jika penurunan tekanan vena tersebut belum cukup untuk menghentikan perdarahan maka tekanan eksternal ringan biasanya sudah memadai.

Hemostasis melibatkan tiga langkah utama: (1) *spasme vaskular*, (2) *pembentukan sumbat trombosit*, dan (3) *koagulasi darah* (*pembentukan bekuan darah*). Trombosit berperan kunci dalam hemostasis. Keping darah ini jelas berperan besar dalam membentuk sumbat trombosit, tetapi mereka juga memberi kontribusi signifikan kepada dua langkah lainnya.

■ Spasme vaskular mengurangi aliran darah melalui pembuluh yang cedera.

Pembuluh darah yang terpotong atau robek akan segera berkonstriksi. Mekanisme yang mendasari hal ini belum jelas tetapi diperkirakan merupakan suatu respon instrinsik yang dipicu oleh suatu zat parakrin yang dilepaskan secara lokal dari lapisan dalam (endotel) pembuluh yang cedera (lihat h. 123). Konstriksi ini, atau **spasme vaskular**, memperlambat darah mengalir melalui defek dan memperkecil kehilangan darah. Permukaan-permukaan endotel yang saling berhadapan juga saling menekan oleh spasme vaskular awal ini sehingga permukaan tersebut menjadi lekat satu sama lain dan semakin menambal pembuluh yang rusak. Tindakan-tindakan fisik ini tidak cukup untuk mencegah secara sempurna pengeluaran darah lebih lanjut tetapi dapat meminimalkan aliran darah yang melalui pembuluh yang rusak sampai tindakan hemostatik lain dapat benar-benar menyumbat kebocoran tersebut.

■ Trombosit menggumpal untuk membentuk sumbat di bagian pembuluh yang terpotong atau robek.

Trombosit dalam keadaan normal tidak melekat ke permukaan endotel pembuluh darah yang licin, tetapi jika permukaan ini rusak akibat cedera pembuluh maka trombosit menjadi aktif oleh *kolagen* yang terpajan, yaitu protein fibrosa di jaringan ikat di bawah endotel (lihat h. 64). Setelah teraktifkan, trombosit cepat melekat ke kolagen dan membentuk **sumbat trombosit** hemostatik di tempat cedera. Ketika mulai menggumpal, trombosit-trombosit tersebut menge-

luarkan beberapa bahan kimia penting dari granula simpanannya. Di antara zat-zat kimia tersebut terdapat *adenosin difosfat* (ADP), yang menyebabkan permukaan trombosit darah yang terdapat di sekitar menjadi lekat sehingga trombosit tersebut melekat ke lapis pertama gumpalan trombosit. Trombosit-trombosit yang baru melekat ini melepaskan lebih banyak ADP, yang menyebabkan semakin banyak trombosit menumpuk di tempat defek; karena itu, di tempat defek cepat terbentuk sumbat trombosit melalui mekanisme umpan balik positif (Gambar 11-10).

Karena sifat agregasi trombosit yang terus berlanjut, mengapa sumbat trombosit tidak terus terbentuk dan meluas ke permukaan dalam pembuluh darah normal di sekitarnya? Penyebab kunci adalah bahwa ADP dan bahan kimia lain yang dikeluarkan oleh trombosit aktif merangsang pelepasan *prostasiklin* dan *nitrat oksida* dari endotel normal sekitar. Kedua bahan kimia ini menghambat agregasi trombosit. Karena itu, sumbat trombosit bersifat terbatas di defek dan tidak menyebar ke jaringan vaskular sekitar yang tidak rusak (Gambar 11-10).

Sumbat trombosit tidak saja secara fisik menambal kerusakan pembuluh tetapi juga memungkinkan dilakukannya tiga fungsi penting. (1) Kompleks aktin-miosin di dalam trombosit yang membentuk sumbat tersebut berkontraksi untuk memadatkan dan memperkuat sumbat yang mula-mula longgar. (2) Bahan-bahan kimia yang dikeluarkan oleh sumbat trombosit mencakup beberapa vasokonstriktor kuat (serotonin, epinefrin, dan tromboksan A_2), yang memicu konstiksi kuat pembuluh yang bersangkutan untuk memperkuat vasospasme awal. (3) Sumbat trombosit membebaskan bahan-

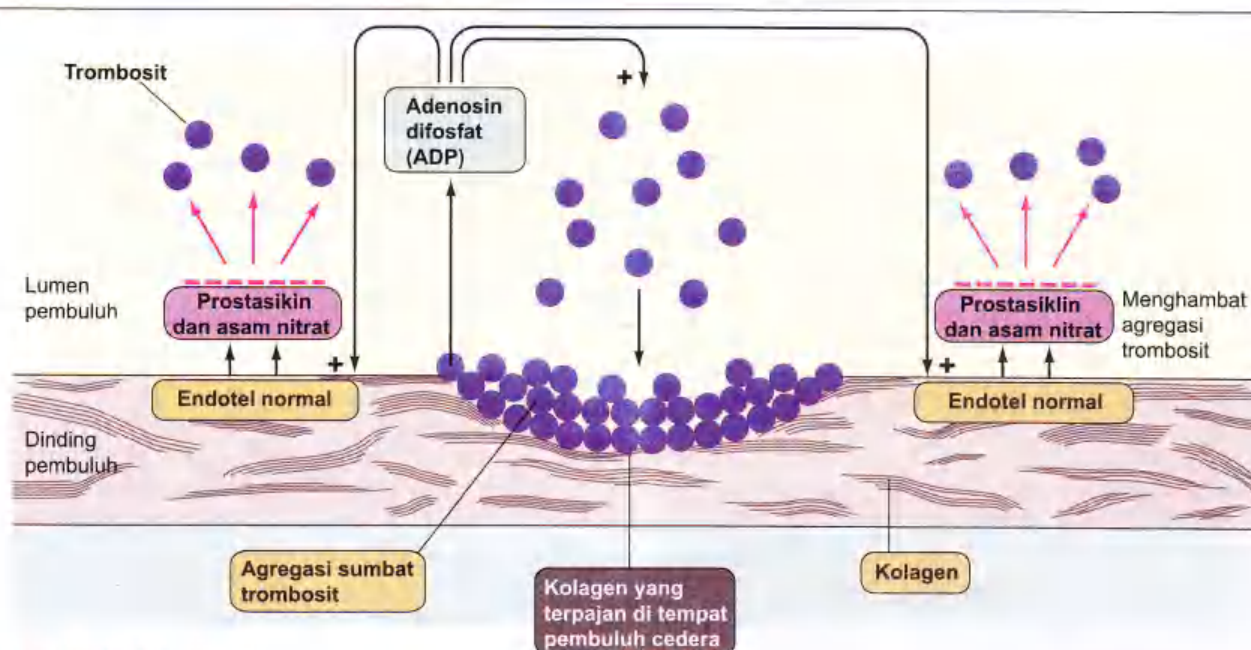
bahan kimia lain yang meningkatkan koagulasi darah, yaitu langkah berikut pada hemostasis. Meskipun mekanisme pembentukan sumbat trombosit saja sering sudah cukup untuk menambal robekan-robekan kecil di kapiler dan pembuluh halus lain yang terjadi berkali-kali dalam sehari, lubang yang lebih besar di pembuluh memerlukan pembentukan bekuan darah agar perdarahan dapat dihentikan seluruhnya.

Bekuan darah terjadi akibat terpicunya suatu reaksi berantai yang melibatkan faktor-faktor pembekuan plasma.

Koagulasi darah, atau **pembekuan darah**, adalah transformasi darah dari cairan menjadi gel padat. Pembentukan bekuan di atas sumbat trombosit memperkuat dan menopang sumbat, meningkatkan tambanan yang menutupi kerusakan pembuluh. Selain itu, sewaktu darah di sekitar defek pembuluh memadat, darah tidak lagi dapat mengalir. Pembekuan darah adalah mekanisme hemostatik tubuh yang paling kuat. Mekanisme ini diperlukan untuk menghentikan perdarahan dari semua defek kecuali defek-defek yang paling kecil.

PEMBENTUKAN BEKUAN

Langkah terakhir dalam pembentukan bekuan adalah perubahan **fibrinogen**, suatu protein plasma yang dapat larut dan berukuran besar yang dihasilkan oleh hati dan secara normal selalu ada di dalam plasma, menjadi **fibrin**, suatu molekul tak larut berbentuk benang. Perubahan menjadi



Gambar 11-10

Pembentukan sumbat trombosit. Trombosit menggumpal di defek pembuluh melalui mekanisme umpan balik positif yang melibatkan pelepasan adenosin difosfat (ADP) dari trombosit, yang melekat ke kolagen yang terpajan pada pembuluh yang cedera. Trombosit dicegah membentuk agregat di lapisan dalam pembuluh normal sekitar oleh pelepasan prostasiklin dan nitrat oksida dari sel-sel endotel yang tidak cedera.

fibrin ini dikatalisis oleh enzim **trombin** di tempat cedera. Molekul-molekul fibrin melekat ke permukaan pembuluh yang rusak, membentuk jala longgar yang menjerat sel-sel darah, termasuk agregat trombosit. Massa yang terbentuk, atau bekuan, biasanya tampak merah karena banyaknya SDM yang terperangkap, tetapi bahan dasar **bekuan** adalah fibrin yang berasal dari plasma (Gambar 11-11). Kecuali trombosit, yang berperan penting dalam menyebabkan perubahan fibrinogen menjadi fibrin, pembekuan dapat berlangsung tanpa adanya sel-sel darah lain.

Jala fibrin awal ini relatif lemah, karena untai-untai fibrin saling menjalin secara longgar. Namun, dengan cepat terbentuk ikatan kimia antara untai-untai fibrin yang berdekatan untuk memperkuat dan menstabilkan jala bekuan ini. Proses pembentukan ikatan silang ini dikatalisis oleh suatu faktor pembekuan yang dikenal sebagai **faktor XIII (fibrin-stabilizing factor)**, yang secara normal terdapat dalam plasma dalam bentuk inaktif.

PERAN TROMBIN

Trombin, selain (1) mengubah fibrinogen menjadi fibrin juga (2) mengaktifkan faktor XIII untuk menstabilkan jala fibrin yang terbentuk, (3) bekerja melalui mekanisme umpan balik positif untuk mempermudah pembentukan dirinya, dan (4) meningkatkan agregasi trombosit, yang sebaliknya esensial bagi proses pembekuan darah (Gambar 11-12).

Karena kerja trombin mengubah molekul-molekul fibrinogen yang selalu ada dalam plasma menjadi bekuan darah maka dalam keadaan normal trombin harus tidak terdapat dalam plasma kecuali di sekitar pembuluh yang rusak. Jika tidak maka darah akan selalu mengalami koagulasi—suatu keadaan yang tidak memungkinkan kehidupan. Bagaimana

trombin dalam keadaan normal tidak terdapat di dalam plasma, namun segera tersedia untuk memicu pembentukan fibrin begitu ada pembuluh cedera? Solusinya terletak pada eksistensi trombin dalam plasma dalam bentuk prekursor inaktif yang dinamai **protrombin**. Apa yang mengubah protrombin menjadi trombin ketika dibutuhkan pembekuan darah? Perubahan ini melibatkan jenjang pembekuan.

JENJANG PEMBEKUAN

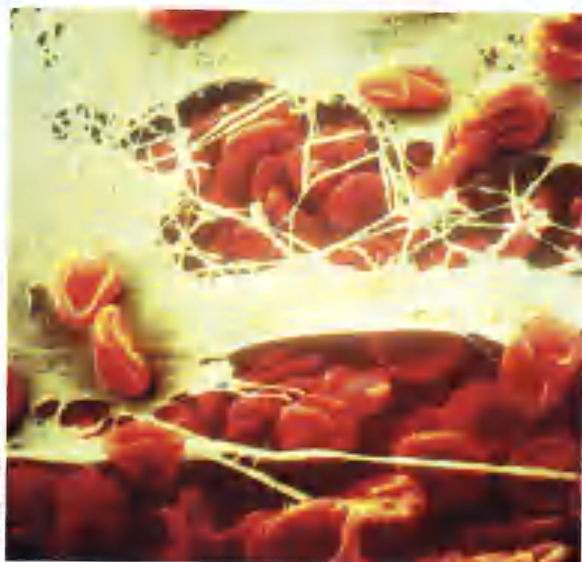
Terdapat faktor pembekuan plasma aktif lainnya, **faktor X**, yang mengubah protrombin menjadi trombin; faktor X itu sendiri dalam keadaan normal terdapat dalam darah dalam bentuk inaktif dan harus diubah menjadi bentuk aktifnya oleh faktor pengaktif lain, demikian seterusnya. Secara bersama-sama terdapat 12 faktor pembekuan plasma yang ikut serta dalam tahap-tahap esensial yang menyebabkan perubahan akhir fibrinogen menjadi jala fibrin yang stabil (Gambar 11-13). Faktor-faktor ini diberi nama angka romawi sesuai urutan penemuannya, bukan urutan keikutsertaannya dalam proses pembekuan¹. Sebagian besar dari faktor pembekuan ini adalah protein plasma yang disintesis oleh hati. Salah satu konsekuensi penyakit hati adalah waktu pembekuan memanjang akibat berkurangnya produksi faktor-faktor pembekuan. Dalam keadaan normal, faktor-faktor ini selalu terdapat di dalam plasma dalam bentuk inaktif, misalnya fibrinogen dan protrombin. Berbeda dengan fibrinogen, yang diubah menjadi untai-untai fibrin tak larut, protrombin dan prekursor lain, ketika diubah menjadi bentuk aktifnya, bekerja sebagai enzim proteolitik (pengurai protein). Enzim-enzim ini mengaktifkan faktor spesifik lain dalam rangkaian pembekuan. Jika faktor pertama dalam sekuen ini diaktifkan maka faktor tersebut akan mengaktifkan faktor berikutnya, demikian seterusnya, dalam suatu rangkaian reaksi berantai yang dikenal sebagai **jenjang pembekuan (clotting cascade)**, sampai trombin mengatalisis perubahan final fibrinogen menjadi fibrin. Beberapa dari tahap-tahap ini memerlukan keberadaan Ca^{2+} plasma dan **platelet factor 3 (PF3)**, suatu fosfolipid yang dikeluarkan oleh sumbat trombosit. Karena itu, trombosit juga berperan dalam pembentukan bekuan.

JALUR INTRINSIK DAN EKSTRINSIK

Jenjang pembekuan dapat dipicu oleh *jalur intrinsik* atau *jalur ekstrinsik*:

■ **Jalur intrinsik** memicu pembekuan di dalam pembuluh yang rusak serta pembekuan sampel darah di dalam tabung reaksi. Semua unsur yang diperlukan untuk menghasilkan pembekuan melalui jalur intrinsik terdapat di darah. Jalur ini, yang melibatkan tujuh langkah berbeda (diperlihatkan dalam warna biru di Gambar 11-13), teraktifkan jika **faktor XII (faktor Hageman)** diaktifkan oleh kontak dengan kolagen yang terpajan di pembuluh yang cedera atau permukaan benda asing misalnya kaca tabung reaksi. Ingatlah bahwa kolagen yang terpajan juga memicu agregasi trombo-

© Boehringer Ingelheim International GmbH, Photo Lennart Nilsson/Bonnier Alba AB



Gambar 11-11

Eritrosit terperangkap di jala fibrin suatu bekuan.

¹Kata *faktor VI* tidak lagi digunakan. Apa yang dahulu dianggap sebagai faktor VI ternyata adalah bentuk aktif dari faktor V.

sit. Karena itu, pembentukan sumbat trombosit dan reaksi berantai yang menyebabkan pembentukan bekuan secara bersamaan diaktifkan jika terjadi kerusakan pembuluh darah. Selain itu, mekanisme-mekanisme hemostatik komplementer ini saling memperkuat. Agregat trombosit mengeluarkan PF3, yang esensial bagi jenjang pembekuan yang selanjutnya meningkatkan agregasi trombosit lebih lanjut (Gambar 11-12 dan 11-14).

■ **Jalur ekstrinsik** bersifat potong kompas dan hanya memerlukan empat langkah (diperlihatkan dalam warna abu-abu di Gambar 11-13). Jalur ini, yang memerlukan kontak dengan faktor-faktor jaringan yang eksternal terhadap darah, memicu pembekuan darah yang telah keluar dari jaringan. Ketika mengalami trauma, jaringan mengeluarkan suatu kompleks protein yang dikenal sebagai **tromboplastin jaringan**. Tromboplastin jaringan secara langsung mengaktifkan faktor X sehingga melewati semua tahap sebelumnya di jalur intrinsik. Dari titik ini, kedua jalur identik.

Mekanisme ekstrinsik dan intrinsik biasanya bekerja bersamaan. Jika cedera jaringan menyebabkan ruptur pembuluh darah maka mekanisme intrinsik menghentikan darah di pembuluh yang cedera, sedangkan mekanisme ekstrinsik membekukan darah yang keluar dari jaringan sebelum pembuluh tertambal. Biasanya bekuan darah terbentuk sempurna dalam tiga sampai enam menit.

RETRAKSI BEKUAN

Setelah bekuan terbentuk, kontraksi trombosit yang terpe-rangkap di dalam bekuan akan menciutkan jala fibrin, menarik tepi-tepi pembuluh yang rusak agar saling mendekat. Selama **retraksi bekuan**, cairan terperas dari bekuan. Cairan ini, yang pada hakikatnya adalah plasma tanpa fibrinogen dan prekursor pembekuan lainnya yang telah dibersihkan selama proses pembekuan, disebut **serum**.

AMPLIFIKASI SELAMA PROSES PEMBEKUAN

Meskipun proses pembekuan yang melibatkan sedemikian banyak langkah tampaknya tidak efisien, namun keuntungan proses ini adalah terjadi amplifikasi selama langkah-langkah tersebut. Satu molekul faktor yang telah diaktifkan mungkin dapat mengaktifkan ratusan molekul faktor berikutnya dalam jenjang, yang masing-masing dapat mengaktifkan lebih banyak lagi faktor selanjutnya, demikian seterusnya. Dengan cara ini, sejumlah besar faktor akhir yang berperan dalam pembekuan cepat teraktifkan akibat pengaktifan awal hanya beberapa molekul di tahap permulaan jenjang.

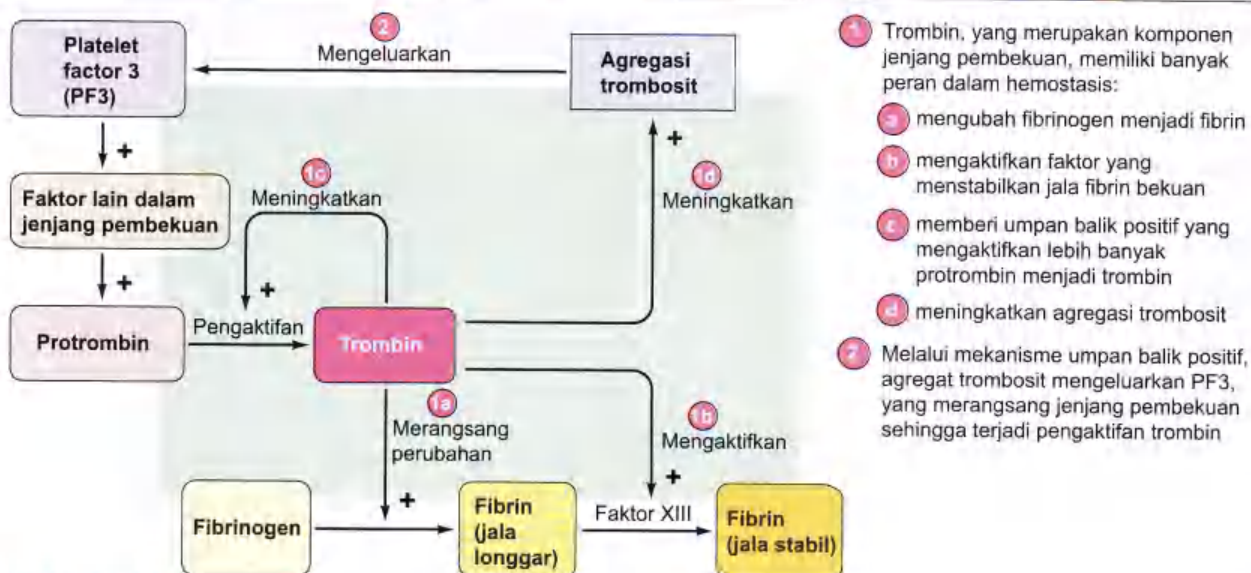
Karena itu, bagaimana proses pembekuan ini, setelah dimulai, dibatasi hanya di tempat cedera pembuluh? Jika dibiarkan beredar maka faktor-faktor pembekuan yang telah aktif akan memicu pembekuan luas yang dapat menyumbat pembuluh di seluruh tubuh. Untungnya, setelah ikut serta dalam proses pembekuan lokal, faktor-faktor aktif yang berjumlah besar tersebut cepat diinaktifkan oleh enzim-enzim dan faktor lain yang terdapat di plasma atau jaringan.

■ Plasmin fibrinolitik melarutkan bekuan.

Bekuan tidak dibentuk sebagai solusi permanen bagi cedera pembuluh. Bekuan darah adalah alat sementara untuk menghentikan perdarahan sampai pembuluh dapat diperbaiki.

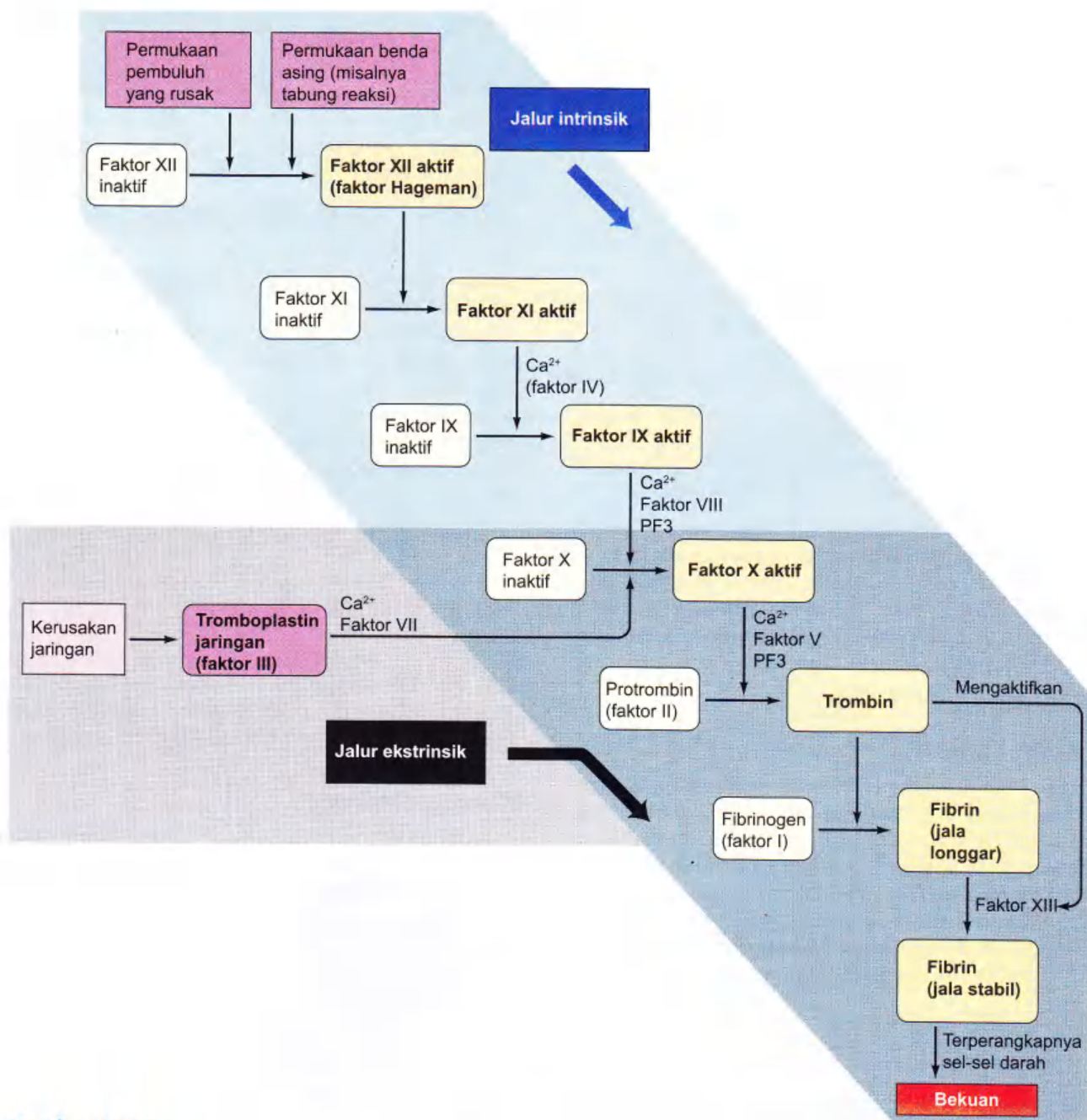
PERBAIKAN PEMBULUH

Agregat trombosit mengeluarkan suatu bahan kimia yang membantu meningkatkan invasi fibroblas ("pembentukan se-rat") dari jaringan ikat sekitar ke daerah pembuluh yang luka. Fibroblas membentuk jaringan parut di tempat pembuluh yang rusak.



Gambar 11-12

Peran trombin dalam hemostasis.



Gambar 11-13

Jalur pembekuan darah. Jalur pembekuan intrinsik (warna biru) dimulai ketika faktor XII (faktor Hageman) diaktifkan oleh kontak dengan kolagen yang terpajan di permukaan pembuluh yang rusak atau oleh kontak dengan permukaan benda asing. Jalur ini menimbulkan pembekuan di dalam pembuluh yang rusak dan pembekuan sampel darah di tabung reaksi. Jalur pembekuan ekstrinsik yang lebih singkat (warna abu-abu) dimulai ketika faktor X, suatu faktor yang diaktifkan separuh jalan di jalur intrinsik, diaktifkan oleh tromboplastin jaringan yang dikeluarkan oleh jaringan yang rusak. Jalur ekstrinsik menyebabkan pembekuan darah yang telah keluar dari pembuluh darah ke jaringan sekitar sewaktu cedera. Dari faktor X dan seterusnya, langkah-langkah di kedua jalur identik (warna abu-abu biru).

DISOLUSI BEKUAN

Bersamaan dengan proses penyembuhan, bekuan darah, yang tidak lagi diperlukan untuk mencegah perdarahan, secara perlahan dihancurkan oleh suatu enzim fibrinolitik (pengurai fibrin) yang dinamai **plasmin**. Jika bekuan tidak dibersihkan setelah melakukan fungsi hemostatiknya maka pembuluh

darah, terutama yang berukuran kecil yang setiap hari mengalami ruptur kecil, akhirnya akan tersumbat oleh bekuan.

Plasmin, seperti faktor pembekuan, adalah protein plasma yang diproduksi oleh hati dan terdapat dalam darah sebagai suatu bentuk prekursor inaktif, **plasminogen**. Plasmin diaktifkan dalam suatu jenjang reaksi cepat yang melibatkan banyak

faktor, antara lain faktor XII (faktor Hageman), yang juga memicu reaksi berantai yang menyebabkan terbentuknya bekuan (Gambar 11-15). Ketika bekuan dengan cepat terbentuk, plasmin aktif terperangkap di dalam bekuan dan kemudian melarutkannya dengan secara perlahan menguraikan jala-jala fibrin.

Sel darah putih fagositik secara bertahap menyingkirkan produk-produk pelarutan bekuan. Anda dapat mengamati hilangnya secara perlahan darah yang telah membeku yang keluar dari lapisan jaringan kulit setelah suatu cedera. Tanda hitam-dan-biru kulit memar tersebut terjadi karena adanya darah beku terdeoksigenasi di dalam kulit; darah ini akhirnya dibersihkan oleh kerja plasmin, diikuti oleh sel-sel fagositik pembersih.

MENCEGAH PEMBENTUKAN BEKUAN YANG TIDAK SESUAI

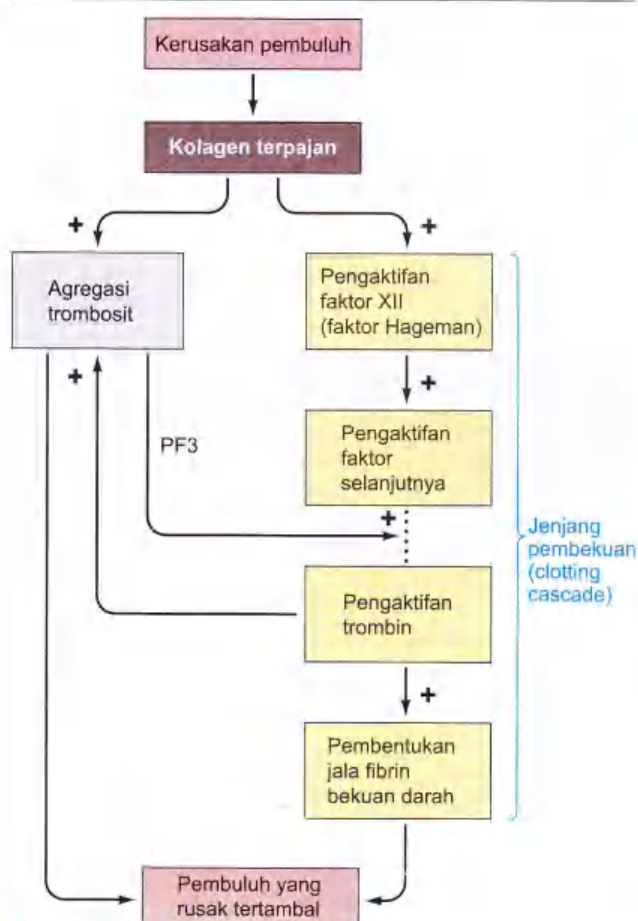
Selain membersihkan bekuan yang tidak lagi diperlukan, plasmin berfungsi untuk secara terus-menerus mencegah pembentukan bekuan yang tidak sesuai. Di seluruh pembuluh darah, sejumlah kecil fibrinogen secara terus-menerus

diubah menjadi fibrin, dipicu oleh mekanisme yang belum diketahui. Namun, bekuan tidak pernah terbentuk karena fibrin dengan cepat disingkirkan oleh plasmin yang diaktifkan oleh *tissue plasminogen activator* (tPA) dari jaringan, khususnya paru. Dalam keadaan normal, pembentukan fibrin derajat rendah ini diimbangi oleh aktivitas fibrinolitik derajat rendah pula sehingga bekuan tidak terbentuk sembarangan. Hanya jika suatu pembuluh rusak barulah terbentuk faktor-faktor tambahan yang memicu 'ledakan' reaksi berjenjang yang menyebabkan peningkatan pembentukan fibrin sehingga terbentuk bekuan darah di tempat cedera.

CATATAN KLINIS. tPA dan bahan kimia serupa yang direkayasa secara genetis yang memicu penguraian bekuan sering digunakan untuk membatasi kerusakan otot jantung sewaktu serangan jantung. Pemberian obat penghancur bekuan darah dalam jam-jam pertama setelah suatu bekuan menyumbat pembuluh darah koronaria (jantung) sering dapat melarutkan bekuan sehingga aliran darah ke otot jantung yang didarahi oleh pembuluh yang tersumbat dapat pulih sebelum otot tersebut rusak akibat kekurangan O_2 . Dalam tahun-tahun terakhir, tPA dan obat terkait juga telah berhasil digunakan untuk melarutkan dengan cepat bekuan penyebab *stroke* di dalam pembuluh darah otak, memperkecil kehilangan permanen jaringan otak setelah *stroke* (lihat h. 154).

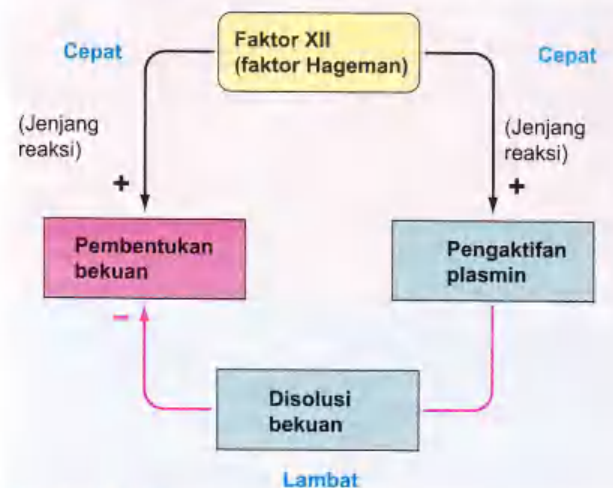
■ Pembentukan bekuan yang tidak sesuai menyebabkan tromboembolisme.

CATATAN KLINIS. Meskipun terdapat berbagai mekanisme protektif, bekuan kadang-kadang tetap terbentuk di pembuluh yang tidak rusak. Pembentukan bekuan yang abnormal atau



Gambar 11-14

Agregasi trombosit dan pembentukan bekuan terjadi bersamaan. Kolagen yang terpajan di tempat kerusakan pembuluh darah akan secara bersamaan memicu agregasi trombosit dan jenjang pembekuan. Kedua mekanisme hemostatik ini secara positif saling memperkuat selagi keduanya menambal pembuluh yang rusak.



Gambar 11-15

Peran faktor XII dalam pembentukan dan pelarutan bekuan. Pengaktifan faktor XII (faktor Hageman) secara bersamaan memicu suatu jenjang reaksi cepat yang menyebabkan terbentuknya bekuan dan suatu jenjang reaksi cepat yang menyebabkan pengaktifan plasmin. Plasmin, yang terperangkap di dalam bekuan, kemudian secara perlahan melarutkan bekuan. Tindakan ini membersihkan bekuan ketika bekuan tidak lagi diperlukan setelah pembuluh diperbaiki.

berlebihan di dalam pembuluh darah—yang dinamakan sebagai “*hemostasis di tempat yang salah*”—dapat mengurangi aliran darah ke organ-organ vital. Sistem pembentukan dan penghancuran bekuan darah tubuh normalnya berfungsi secara *check-and-balance*. Keduanya, dengan bekerja terpadu, memungkinkan terbentuknya bekuan darah “baik” dengan cepat sehingga kehilangan darah dari pembuluh darah yang rusak minimal, sementara mencegah pembentukan bekuan darah “jahat” yang menghambat aliran darah di pembuluh yang utuh. Bekuan intravaskular abnormal yang melekat ke dinding pembuluh dinamai **trombus**, dan bekuan yang mengalir bebas disebut **embolus**. Trombus yang membesar akan mempersempit dan akhirnya menyumbat total pembuluh halus tempat trombus itu terbentuk. Dengan memasuki dan menyumbat total sebuah pembuluh halus, embolus yang mengalir dalam darah dapat secara mendadak menghentikan aliran darah (lihat Gambar 9-30, h. 362).

Beberapa faktor, yang bekerja secara independen atau bersamaan, dapat menyebabkan *tromboembolisme*: (1) Permukaan dalam pembuluh darah yang menjadi lebih kasar akibat aterosklerosis dapat menyebabkan pembentukan trombus (lihat h. 360). (2) Ketidakeimbangan sistem pembekuan-anti pembekuan dapat memicu pembentukan bekuan. (3) Darah yang mengalir lambat lebih rentan membentuk bekuan, mungkin karena sejumlah kecil fibrin menumpuk di darah yang stagnan, misalnya, di dalam darah yang terkumpul di vena varikosa tungkai (lihat h. 402). (4) Pembekuan darah yang luas kadang-kadang terpicu oleh pelepasan tromboplastin jaringan ke dalam darah dari jaringan rusak yang luas. Pembekuan luas serupa juga dapat terjadi pada **syok septikemik**, di mana bakteri atau toksin memicu jenjang pembekuan.

■ Hemofilia adalah penyakit utama yang menyebabkan perdarahan berlebihan.

CATATAN KLINIS. Berbeda dari pembentukan bekuan yang tidak sesuai di pembuluh yang utuh, penyakit hemostatik kebalikannya adalah kegagalan pembentukan bekuan darah di pembuluh yang cedera sehingga terjadi perdarahan yang mengancam nyawa bahkan oleh trauma yang relatif ringan. Kausa tersering perdarahan berlebihan ini adalah **hemofilia**, yang disebabkan oleh defisiensi salah satu faktor dalam jenjang pembekuan. Meskipun defisiensi setiap faktor pembekuan dapat menghambat proses pembekuan namun 80% dari semua pengidap hemofilia mengalami kelainan genetik yang mengganggu pembentukan faktor VIII.

Orang dengan defisiensi trombosit, berbeda dari perdarahan luas yang menyertai defek pada mekanisme pembekuan, terus-menerus mengalami ratusan perdarahan kecil di seluruh jaringan tubuh karena bocornya darah melalui lubang-lubang kecil di pembuluh darah halus sebelum koagulasi berlangsung. Dalam keadaan normal trombosit adalah penambal pertama ruptur-ruptur halus yang terus-menerus terjadi. Di kulit pengidap defisiensi trombosit, perdarahan kapiler difus tampak sebagai ber-

cak-bercak keunguan kecil yang menyebabkan munculnya nama **purpura trombositopenik** (“ungu pada defisiensi trombosit”).

Defisiensi vitamin K juga dapat menyebabkan kecenderungan perdarahan. Vitamin K, yang umum dikenal sebagai vitamin pembekuan darah, esensial untuk pembentukan bekuan normal. Para peneliti baru-baru ini berhasil mengungkapkan peran vitamin K dalam proses pembekuan. Dalam suatu rangkaian kompleks reaksi biokimia, vitamin K berikatan dengan O_2 , membebaskan energi yang akhirnya digunakan untuk mengaktifkan proses-proses dalam jenjang pembekuan.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Darah berperan dalam homeostasis melalui berbagai cara. Pertama, komposisi cairan interstisium, lingkungan internal sejati yang mengelilingi dan secara langsung bertukar bahan dengan sel, bergantung pada komposisi plasma darah. Karena terjadi pertukaran menyeluruh antara kompartemen interstisium dan vaskular maka cairan interstisium memiliki komposisi serupa dengan plasma kecuali protein-protein plasma, yang tidak dapat keluar melalui dinding kapiler. Karena itu, darah berfungsi sebagai kendaraan untuk transpor berbagai bahan yang cepat, berjarak jauh, dan massal ke dan dari sel, dan cairan interstisium berfungsi sebagai perantara.

Homeostasis bergantung pada darah yang membawa berbagai bahan misalnya O_2 dan nutrien ke sel secepat sel mengonsumsi bahan-bahan tersebut dan mengangkut bahan-bahan seperti sisa metabolisme menjauhi sel secepat sel memproduksi bahan-bahan tersebut. Homeostasis juga bergantung pada darah yang mengangkut hormon sebagai perantara dari tempat produksinya ke tempat kerjanya yang terletak jauh. Setelah masuk ke darah, suatu bahan dapat diangkut ke seluruh tubuh dalam hitungan detik, sementara difusi bahan melintasi jarak yang jauh pada suatu organisme multisel besar seperti manusia akan memerlukan waktu bulanan hingga tahunan—suatu situasi yang tidak memungkinkan kehidupan. Namun, difusi dapat secara efektif melaksanakan pertukaran bahan lokal antara darah dan sel sekitar melalui cairan interstisium.

Darah memiliki kemampuan transpor khusus yang menyebabkannya mampu membawa angkutannya secara efisien ke seluruh tubuh. Sebagai contoh, O_2 kurang larut dalam air, tetapi darah dilengkapi oleh spesialis pengangkut O_2 , eritrosit (sel darah merah), yang dijejali oleh hemoglobin, suatu molekul kompleks yang mengangkut O_2 . Demikian juga, hormon-hormon yang tak larut air namun penting untuk homeostasis diangkut di dalam plasma darah oleh protein-protein pengangkut.

Komponen-komponen spesifik darah melakukan berbagai aktivitas homeostatik berikut yang tidak berkaitan dengan fungsi transpor darah:

■ Darah membantu mempertahankan pH tubuh yang sesuai di lingkungan internal dengan menyangga perubahan dalam jumlah asam-basa tubuh.

■ Darah membantu mempertahankan suhu tubuh dengan menyerap panas yang diproduksi oleh jaringan penghasil panas misalnya otot rangka yang berkontraksi dan mendistribusikannya ke seluruh tubuh. Kelebihan panas dibawa oleh darah ke permukaan tubuh untuk dikeluarkan ke lingkungan eksternal.

■ Elektrolit dalam plasma penting untuk eksitabilitas membran, yang berperan besar dalam fungsi saraf dan otot.

■ Elektrolit dalam plasma penting untuk distribusi osmotik cairan antara kompartemen ekstrasel dan intrasel. Protein plasma berperan penting dalam distribusi cairan ekstrasel antara plasma dan cairan intrasel.

■ Melalui fungsi hemostatiknya, trombosit dan faktor-faktor pembekuan meminimalkan kehilangan darah setelah cedera pembuluh.

■ Leukosit (sel darah putih), produk-produk sekretoriknya, dan jenis protein plasma tertentu, misalnya antibodi, membentuk sistem pertahanan imun. Sistem ini mempertahankan tubuh dari gen penyebab penyakit, menghancurkan sel kanker, dan melicinkan jalan untuk penyembuhan luka dan perbaikan jaringan dengan membersihkan debris dari sel yang mati atau cedera. Efek-efek ini secara tidak langsung berkontribusi terhadap homeostasis dengan membantu organ yang secara langsung mempertahankan homeostasis tetap sehat. Kita tidak dapat bertahan hidup melewati masa bayi jika tidak memiliki mekanisme pertahanan tubuh.

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 421-422)

■ Darah terdiri dari tiga jenis elemen selular—eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan trombosit (keping darah)—yang membentuk suspensi di dalam cairan plasma. (*Lihat Tabel 11-1*).

■ Volume darah yang 5 sampai 5,5 liter pada orang dewasa terdiri dari 42% sampai 45% eritrosit, kurang dari 1% leukosit, dan trombosit 55% sampai 58% plasma. Persentase volume darah yang ditempati oleh eritrosit disebut hematokrit. (*Lihatlah Gambar 11-1*).

Plasma (h. 422-423)

■ Plasma adalah suatu cairan kompleks yang terdiri dari 90% air yang berfungsi sebagai medium transpor untuk bahan-bahan yang dibawa oleh darah.

■ Konstituen inorganik plasma yang paling banyak adalah Na^+ dan Cl^- . Konstituen organik yang paling banyak adalah protein plasma.

■ Semua konstituen plasma dapat berdifusi bebas melintasi dinding kapiler kecuali protein plasma, yang tetap berada di dalam plasma, tempat mereka melakukan berbagai fungsi penting. Protein plasma mencakup albumin, globulin, dan fibrinogen. (*Lihatlah Tabel 11-1*).

Eritrosit (h. 423-428)

■ Eritrosit adalah sel khusus dengan fungsi primer untuk transpor O_2 dalam darah. Bentuknya yang bikonkaf menyebabkan luas permukaan untuk difusi O_2 ke dalam sel menjadi maksimal untuk volume ini. (*Lihatlah Gambar 11-2*). Eritrosit tidak mengandung nukleus, organel, atau ribosom tetapi dipenuhi oleh hemoglobin, suatu molekul yang mengandung besi yang dapat secara longgar dan reversibel mengikat O_2 . Karena O_2 kurang larut dalam darah maka hemoglobin tidak tergantikan untuk transpor O_2 . (*Lihatlah Gambar 11-3*).

■ Hemoglobin juga ikut berperan dalam transpor CO_2 dan pendaparan darah dengan mengikat secara reversibel CO_2 dan H^+ .

■ Eritrosit, karena tidak dapat mengganti komponen-komponennya, memiliki usia pendek sekitar 120 hari.

■ Sel punca multipoten tak berdiferensiasi di sumsum tulang menghasilkan semua elemen selular darah. (*Lihatlah Gambar 11-8*). Produksi eritrosit (eritropoiesis) oleh sumsum tulang dalam keadaan normal menyamai laju penguangan eritrosit sehingga jumlah eritrosit konstan. Eritropoiesis dirangsang oleh eritropoietin, suatu hormon yang dikeluarkan oleh ginjal sebagai respons terhadap penurunan penyaluran O_2 . (*Lihatlah Gambar 11-4*).

Leukosit (h. 428-433)

■ Leukosit adalah sel pertahanan tubuh. Sel-sel ini menyerang benda asing (yang tersering adalah bakteri dan virus), menghancurkan sel kanker yang timbul di tubuh, dan membersihkan debris sel. Leukosit serta protein plasma tertentu membentuk sistem imun.

■ Masing-masing dari kelima jenis leukosit memiliki tugas berbeda: (1) Neutrofil, spesialis fagositik, penting untuk menelan bakteri dan debris. (2) Eosinofil mengkhususkan diri untuk menyerang cacing parasit dan berperan dalam respons alergi. (3) Basofil mengeluarkan dua bahan kimia: histamin, yang juga penting dalam respons alergi; dan heparin, yang membantu membersihkan partikel lemak dari darah. (4) Monosit, setelah keluar dari darah, berdiam di jaringan dan membesar menjadi fagosit jaringan besar yang dikenal sebagai makrofag. (5) Limfosit membentuk sistem imun terhadap bakteri, virus, dan sasaran lain yang limfosit tersebut telah terprogram secara khusus. Alat pertahanan sel-sel ini mencakup pembentukan antibodi yang menandai korban untuk destruksi oleh fagositosis atau cara lain (untuk limfosit B) dan pengeluaran bahan-bahan kimia yang membentuk lubang pada korban (untuk limfosit T). (*Lihatlah Gambar 11-7 dan Tabel 11-1*).

■ Leukosit terdapat dalam darah hanya sewaktu transit dari tempat produksinya dan tempat penyimpanannya di sumsum tulang (dan juga di jaringan limfoid bagi lim-

fosit) ke tempat kerjanya di jaringan. (*Lihatlah Gambar 11-8*). Pada setiap saat, sebagian besar leukosit berada di jaringan dalam tugas patroli atau bertempur.

- Semua leukosit memiliki rentang usia terbatas dan harus diganti melalui proses diferensiasi dan proliferasi sel prekursor secara terus-menerus. Jumlah total dan persentase masing-masing tipe leukosit yang diproduksi bervariasi bergantung pada kebutuhan pertahanan tubuh saat itu.

Trombosit dan Hemostasis (h. 433-441)

- Trombosit adalah fragmen darah yang berasal dari megakariosit besar di sumsum tulang. (*Lihatlah Gambar 11-7, 11-8, dan 11-9*).
- Trombosit berperan dalam hemostasis, penghentian perdarahan dari pembuluh yang cedera. Tiga tahap utama dalam hemostasis adalah (1) spasme vaskular, (2) pembentukan sumbat trombosit, dan (3) pembentukan bekuan.
- Spasme vaskular mengurangi aliran darah melalui pembuluh yang cedera.
- Agregasi trombosit di tempat pembuluh cedera dengan cepat menyumbat defek. Trombosit mulai membentuk agregat setelah berkontak dengan kolagen yang terpajan di pembuluh yang rusak. (*Lihatlah Gambar 11-10 dan 11-14*).

- Pembentukan bekuan memperkuat sumbat trombosit dan mengubah darah di sekitar pembuluh yang cedera menjadi gel yang mampat.
- Sebagian besar faktor yang dibutuhkan untuk pembentukan bekuan selalu berada dalam plasma dalam bentuk prekursor inaktif. Ketika suatu pembuluh cedera, kolagen yang terpajan memicu jenjang reaksi yang melibatkan pengaktifan berurutan faktor-faktor pembekuan ini, yang akhirnya mengubah fibrinogen menjadi fibrin melalui jalur pembekuan intrinsik. (*Lihatlah Gambar 11-12, 11-13, dan 11-14*).
- Fibrin, suatu molekul tak larut berbentuk benang, dilekatkan sebagai jala bekuan; jala tersebut pada gilirannya menjaring elemen-elemen selular darah untuk menuntaskan pembentukan bekuan. (*Lihatlah Gambar 11-11*).
- Darah yang telah keluar ke jaringan membeku setelah terpajan ke tromboplastin jaringan, yang memicu pengaktifan jalur pembekuan ekstrinsik. (*Lihatlah Gambar 11-13*).
- Jika tidak lagi diperlukan, bekuan dilarutkan oleh plasmin, suatu faktor fibrinolitik yang juga diaktifkan oleh kolagen yang terpajan. (*Lihatlah Gambar 11-15*)

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-52)

1. Jenis leukosit apa yang terutama diproduksi di jaringan limfoid?
2. Eritrosit, leukosit, dan trombosit semuanya berasal dari sel punca tak berdiferensiasi yang sama. (*Benar atau salah?*)
3. Darah dapat menyerap panas metabolik dengan hanya sedikit mengalami perubahan dalam suhu. (*Benar atau salah?*)
4. Hemoglobin hanya dapat mengangkut O_2 . (*Benar atau salah?*)
5. Sel darah putih menghabiskan sebagian besar waktunya di dalam darah. (*Benar atau salah?*)
6. Eritrosit tidak mampu menggunakan O_2 yang dibawanya untuk membentuk ATP-nya sendiri. (*Benar atau salah?*)
7. Sebagian besar faktor pembekuan dibentuk oleh ...
8. Mana yang *bukan* merupakan fungsi protein plasma?
 - a. mempermudah retensi cairan di pembuluh darah
 - b. berperan penting dalam pembekuan darah
 - c. mengangkut bahan-bahan tak larut air di dalam darah
 - d. mengangkut O_2 dalam darah
 - e. berfungsi sebagai antibodi
 - f. berperan dalam menyangga pH darah
9. Mana dari yang berikut yang *tidak* secara langsung dipicu oleh terpajannya kolagen di pembuluh yang cedera?
 - a. spasme vaskular awal
 - b. agregasi trombosit
 - c. pengaktifan jenjang pembekuan
 - d. pengaktifan plasminogen
10. Cocokkan yang berikut (*jawaban dapat digunakan lebih dari sekali*):

1. menghambat agregasi trombosit 2. enzim fibrinolitik 3. faktor pertama yang diaktifkan dalam jalur pembekuan intrinsik 4. mengaktifkan fibrinogen 5. membentuk jala bekuan 6. menstabilkan bekuan 7. mengaktifkan tromboplastin jaringan 8. mengaktifkan protrombin 9. menyebabkan trombosit menggumpal secara umpan balik positif	a. prostasiklin b. plasmin c. ADP d. fibrin e. trombin f. faktor X g. faktor XII h. faktor XIII
--	--
11. Cocokkan kelainan darah berikut dengan penyebabnya:

1. defisiensi faktor intrinsik 2. kekurangan jumlah besi untuk membentuk hemoglobin yang memadai 3. penyakit mirip tumor di sumsum tulang 4. kerusakan sumsum tulang 5. berkaitan dengan tinggal di tempat tinggi	a. anemia hemolitik b. anemia aplastik c. anemia gizi d. anemia hemoragik e. anemia pernisiiosa
---	---

- | | |
|---|-------------------------|
| 6. pecahnya eritrosit dalam darah secara berlebihan | f. anemia ginjal |
| 7. kurangnya sekresi eritropoietin | g. polisitemia primer |
| 8. kehilangan darah secara abnormal | h. polisitemia sekunder |

Pertanyaan Esai

1. Berapa volume darah rata-rata pada wanita dan pria?
2. Berapa persentase normal darah yang ditempati oleh eritrosit dan plasma? Apa yang dimaksud dengan hematokrit? Apa yang dimaksud dengan *buffy coat*?
3. Apa komposisi plasma?
4. Sebutkan tiga kelompok utama protein plasma, dan jelaskan fungsi masing-masing!
5. Jelaskan struktur dan fungsi eritrosit!
6. Mengapa eritrosit hanya dapat bertahan selama 120 hari?
7. Jelaskan proses dan kontrol eritropoiesis!
8. Bandingkan struktur, fungsi, dan rentang usia kelima tipe leukosit!
9. Bahas pembentukan trombosit!
10. Jelaskan tiga tahap hemostasis, termasuk perbandingan jalur intrinsik dan ekstrinsik jenjang pembekuan!
11. Bandingkan plasma dan serum!
12. Apa yang secara normal mencegah pembentukan bekuan yang tidak sesuai di pembuluh darah?

Latihan Kuantitatif (Solusi di h. A-52)

1. Konsentrasi normal hemoglobin dalam darah (berdasarkan pengukuran secara klinis) adalah 15 g/100 ml darah.

- a. Karena 1 mol hemoglobin memiliki berat 66.000 gram, berapa konsentrasi hemoglobin dalam milimol (mM)?
- b. Setiap molekul hemoglobin dapat mengikat empat molekul O_2 . Berapa konsentrasi O_2 yang terikat ke hemoglobin pada saturasi maksimal (dalam mM)?
- c. Karena 1 mol suatu gas ideal menempati 22,4 liter, berapa kapasitas angkut maksimal darah normal untuk O_2 (biasanya dinyatakan dalam ml O_2 /liter darah)?

2. Anggaplah bahwa sampel darah dalam Gambar 11-5b, h. 428, berasal dari pasien dengan anemia hemoragik. Karena volume darah normal adalah 5 liter, konsentrasi sel darah merah normal 5 milyar/ml, dan laju produksi SDM 3 juta sel/detik, maka berapa lama waktu yang diperlukan tubuh untuk mengembalikan hematokrit ke normal?
3. Perhatikan bahwa dalam sampel darah di Gambar 11-5c dari seorang pasien dengan polisitemia, hematokrit meningkat menjadi 70%. Peningkatan hematokrit akan meningkatkan viskositas darah, yang pada gilirannya meningkatkan resistensi perifer total dan meningkatkan beban kerja jantung. Efek hematokrit (h) pada viskositas relatif darah (v, viskositas relatif terhadap viskositas air) disajikan dalam persamaan berikut:

$$v = 1,5 \times \exp(2h)$$

Perhatikan bahwa dalam persamaan ini, *h* adalah hematokrit sebagai fraksi, bukan persentase. Karena hematokrit normal adalah 0,40, berapa persen peningkatan viskositas yang akan terjadi akibat polisitemia di Gambar 11-5c? Berapa persen perubahan resistensi perifer total yang akan terjadi?

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-52)

1. Seseorang memiliki hematokrit 62. Dapatkah anda menyimpulkan dari temuan ini bahwa orang tersebut mengidap polisitemia? Jelaskan!
2. Terdapat berbagai bentuk hemoglobin. *Hemoglobin A* adalah hemoglobin dewasa normal. Bentuk abnormal *hemoglobin S* menyebabkan SDM berubah menjadi sel berbentuk sabit yang rapuh. SDM janin mengandung *hemoglobin F*, yang produksinya dihentikan segera setelah lahir. Kini para peneliti sedang mencoba merangsang kembali gen-gen yang menentukan sintesis hemoglobin F agar kembali bekerja sebagai cara untuk mengobati anemia sel sabit. Jelaskan bagaimana pengaktifan gen-gen janin ini dapat menjadi pengobatan yang bermanfaat! (Memang, terapi obat efektif pertama yang baru-baru ini diijinkan untuk mengobati anemia sel sabit, *hidroksiurea*, bekerja pada sumsum tulang untuk mendorong produksi hemoglobin janin).

3. Kelelawar vampir, lintah, dan kutu, yang berada di daftar terbawah hewan populer, suatu hari mungkin secara tidak langsung menyelamatkan nyawa anda. Para ilmuwan saat ini sedang meneliti "liur" dari berbagai makhluk penghisap darah ini dalam mencari bahan kimia baru yang dapat membatasi kerusakan otot jantung pada penderita serangan jantung. Apa sifat bahan kimia yang sedang dicari-cari ini menurut anda?
4. Dengan metode penapisan yang saat ini digunakan oleh bank-bank darah, sekitar satu dari 225.000 unit darah yang digunakan untuk transfusi mungkin mengandung HIV, virus penyebab AIDS (lihat h. 471). Darah tercemar HIV yang lolos dari prosedur penapisan terutama berasal dari donor yang baru terinfeksi. Uji penyaring yang kini digunakan hanya mendeteksi antibodi terhadap HIV, yang belum muncul dalam darah selama hampir satu bulan setelah infeksi HIV. Karena itu, terdapat interval sekitar satu bulan saat darah donor mungkin

infeksius tetapi masih lolos dari pemeriksaan penyaring. Diperkirakan ada 10 orang terinfeksi HIV per tahun dengan cara ini.

Tersedia pemeriksaan-pemeriksaan untuk mendeteksi HIV lebih dini daripada metode berbasis antibodi yang digunakan oleh bank darah, misalnya dengan mendeteksi adanya protein spesifik di permukaan HIV. Namun, pemeriksaan ini mahal dan saat ini hanya digunakan untuk penelitian. Jika bank darah menerapkan tes-tes yang lebih sensitif ini maka mereka dapat mendeteksi sekitar separuh dari darah tercemar HIV yang saat ini diberikan kepada pasien. Perkiraan biaya untuk menerapkan tes-tes yang lebih mahal ini adalah sekitar 70 juta \$ sampai 200 juta \$. Menurut anda, perlukah sistem kesehatan menanggung biaya tambahan ini untuk mencegah empat atau lima kasus infeksi HIV terkait transfusi per tahun?

5. *Porfria* adalah suatu penyakit genetik yang muncul sekitar satu dari 25.000 orang. Orang yang terkena

penyakit ini tidak memiliki enzim-enzim tertentu yang merupakan bagian dari jalur metabolik untuk menghasilkan hem, yaitu gugus hemoglobin yang mengandung besi. Akumulasi porfirin, yaitu zat antara di jalur tersebut, menyebabkan beragam gejala, terutama setelah terpajan ke sinar matahari. Di kulit terbentuk lesi dan jaringan parut. Di wajah dan tangan tumbuh rambut tebal. Karena gusi tertarik dari gigi maka gigi taring yang memanjang tampak seperti taring hewan. Gejala bertambah parah jika pasien terpajan ke berbagai bahan, termasuk bawang putih dan alkohol. Orang yang menderita penyakit ini menghindari sinar matahari dan bahan-bahan pemicu dan mendapat suntikan hem dari sel darah merah normal.

Jika anda mengenal kisah-kisah vampir, yang berasal dari Abad Pertengahan atau lebih awal, perkirakanlah bagaimana kisah-kisah tersebut berkembang di antara masyarakat yang percaya takhayul dan belum memiliki pengetahuan medis tentang porfiria.

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-52)

Linda P baru saja didiagnosis mengidap pneumonia. Hitung sel darah putihnya $7200/\text{mm}^3$, dengan 67% sel darah putih adalah neutrofil. Diperlukan waktu beberapa hari untuk mengetahui jawaban pasti kuman penyebab dengan mem-

biak sampel duh dari saluran napasnya. Berdasarkan hitung SDP, apakah Linda harus segera diberi antibiotik jauh sebelum mikroba penyebab yang sebenarnya diketahui? Apakah antibiotik dapat mengatasi infeksi?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar siswa yang bermanfaat, serta banyak gagasan untuk bacaan dan penelitian lebih lanjut. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

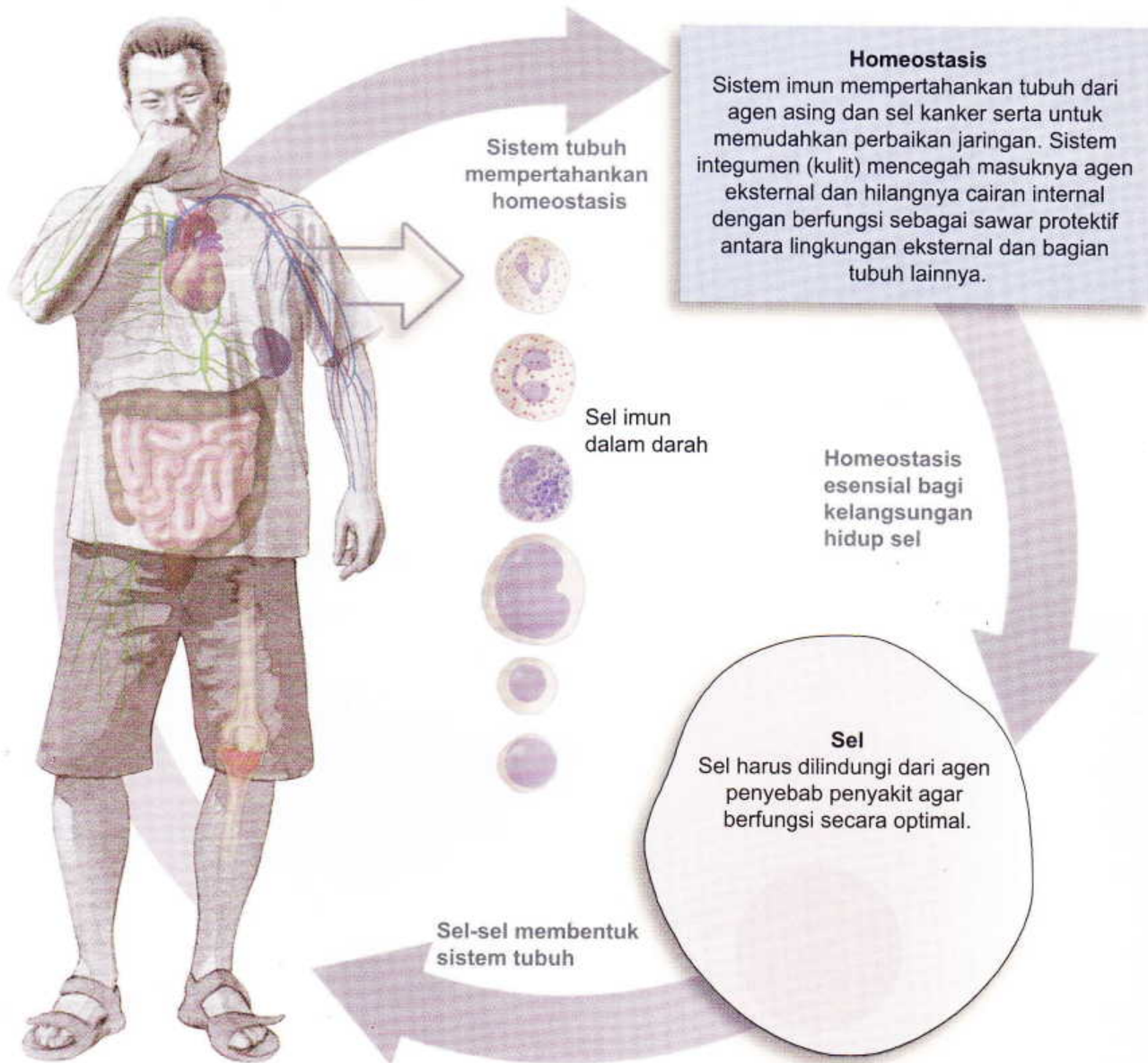
Pilih *Chapter 11* dari menu *drop-down*, atau klik salah satu dari banyak *resource*, termasuk *Case Histories*, yang memper-

kenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk bab ini pelajari *Case History 17: Pneumococcal Bacteremia*.

Untuk Bacaan Pilihan, lihatlah **InfoTrac(R) College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di:

<http://infotrac.thomsonlearning.com>

Sistem Imun
Sistem Integumen (Kulit)



Manusia terus-menerus berkontak dengan agen eksternal yang dapat membahayakan jika masuk ke dalam tubuh. Yang paling serius adalah mikroorganisme penyebab penyakit. Jika bakteri atau virus akhirnya masuk ke dalam tubuh, maka tubuh dilengkapi oleh sistem pertahanan internal yang kompleks dan multifaset—**sistem imun**—yang memberi perlindungan terus-menerus terhadap invasi oleh agen asing. Selain itu, permukaan tubuh yang terpajan ke lingkungan eksternal, misalnya **sistem integumen (kulit)**, berfungsi

sebagai lini pertama pertahanan untuk mencegah masuknya mikroorganisme asing. Sistem imun juga melindungi tubuh dari kanker dan untuk mempermudah perbaikan jaringan yang rusak.

Sistem imun secara tidak langsung berperan dalam homeostasis dengan membantu mempertahankan kesehatan organ-organ yang secara langsung berperan dalam homeostasis.

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

- Bakteri dan virus merupakan sasaran sistem imun
- Leukosit sebagai sel efektor sistem imun
- Perbandingan imunitas bawaan dan adaptif

IMUNITAS BAWAAN

- Peradangan
- Interferon
- *Natural killer cell*
- Sistem komplemen

IMUNITAS DIDAPAT: KONSEP UMUM

- Jenis imunitas didapat
- Antigen

LIMFOSIT B: IMUNITAS YANG DIPERANTARAI OLEH ANTIBODI

- Peran antibodi
- Teori seleksi klonal
- Imunitas aktif, pasif, dan alami
- Sel penyaji antigen

LIMFOSIT T: IMUNITAS YANG DIPERANTARAI OLEH SEL

- Sel T sitotoksik dan penolong
- Toleransi
- Kompleks histokompatibilitas mayor; antigen diri MHC kelas I dan kelas II
- Surveilans imun terhadap kanker

PENYAKIT IMUN

- Penyakit defisiensi imun
- Serangan imun yang tidak pada tempatnya; alergi

PERTAHANAN EKSTERNAL

- Struktur dan fungsi kulit
- Peran kulit dalam imunitas
- Tindakan protektif di dalam rongga tubuh

PENDAHULUAN

Imunitas adalah kemampuan tubuh untuk menahan atau menghilangkan benda asing atau sel abnormal yang berpotensi merugikan. Sebagai ulasan singkat, aktivitas berikut akan membahas **sistem imun**, suatu sistem pertahanan internal yang berperan kunci dalam mengenal dan menghancurkan atau menetralkan benda-benda di dalam tubuh yang asing bagi “diri normal”.

1. Mempertahankan tubuh dari **patogen** invasif (mikroorganisme penyebab penyakit misalnya bakteri dan virus)
2. Menyingkirkan sel yang “aus” dan jaringan yang rusak oleh trauma atau penyakit, memudahkan jalan untuk penyembuhan luka dan perbaikan jaringan.
3. Mengenali dan menghancurkan sel abnormal atau mutan yang berasal dari tubuh. Fungsi ini, yang dinamai *immune surveillance*, merupakan mekanisme pertahanan internal utama terhadap kanker.
4. Melakukan respons imun yang tidak pada tempatnya yang menyebabkan *alergi*, yang terjadi ketika tubuh melawan entitas kimiawi lingkungan yang normalnya tidak berbahaya, atau menyebabkan *penyakit otoimun*, yang terjadi ketika sistem pertahanan secara salah menghasilkan antibodi terhadap tipe tertentu sel tubuh sendiri.

■ Bakteri dan virus patogenik adalah sasaran utama sistem imun.

Musuh asing utama yang dilawan oleh sistem imun adalah bakteri dan virus. **Bakteri** adalah mikroorganisme bersel tunggal tidak berinti yang dilengkapi oleh semua perangkat yang esensial untuk kelangsungan hidup dan reproduksi. Bakteri patogenik

yang menginvasi tubuh menyebabkan kerusakan jaringan dan menimbulkan penyakit terutama dengan cara mengeluarkan enzim atau toksin yang secara fisik mencederai atau mengganggu fungsi sel dan organ. Kemampuan suatu patogen menimbulkan penyakit disebut **virulensi**.

Berbeda dari bakteri, **virus** bukanlah suatu entitas sel yang dapat berdiri sendiri. Virus hanya terdiri dari asam nukleat (bahan genetik—DNA atau RNA) yang terbungkus oleh suatu selubung protein. Karena tidak memiliki perangkat sel untuk menghasilkan energi dan sintesis protein maka virus tidak dapat melakukan metabolisme dan berkembang biak kecuali jika menginvasi **sel pejamu** (sel tubuh orang yang terinfeksi) dan mengambil alih fasilitas biokimia sel untuk mereka gunakan sendiri. Virus tidak saja mengisap sumber daya energi sel pejamu tetapi asam nukleat virus juga mengendalikan sel pejamu untuk mensintesis protein-protein yang dibutuhkan untuk replikasi sel.

Ketika virus telah menyatu ke dalam sel pejamu, mekanisme pertahanan tubuh pejamu dapat menghancurkan sel tersebut karena tubuh tidak lagi memandang sel tersebut sebagai sel “diri normal”. Cara lain yang digunakan virus untuk merusak atau mematikan sel adalah dengan menguras komponen-komponen esensial sel, mendikte sel agar menghasilkan bahan-bahan yang toksik bagi sel itu sendiri, atau mengubah sel menjadi sel kanker.

■ Leukosit adalah sel efektor sistem imun.

Leukosit (sel darah putih, atau SDP) dan turunan-turunannya, bersama dengan beragam protein plasma, bertanggung jawab melaksanakan beragam strategi pertahanan imun.

FUNGSI LEUKOSIT

Sebagai ulasan singkat, fungsi kelima jenis leukosit adalah sebagai berikut (lihat h. 432-433):

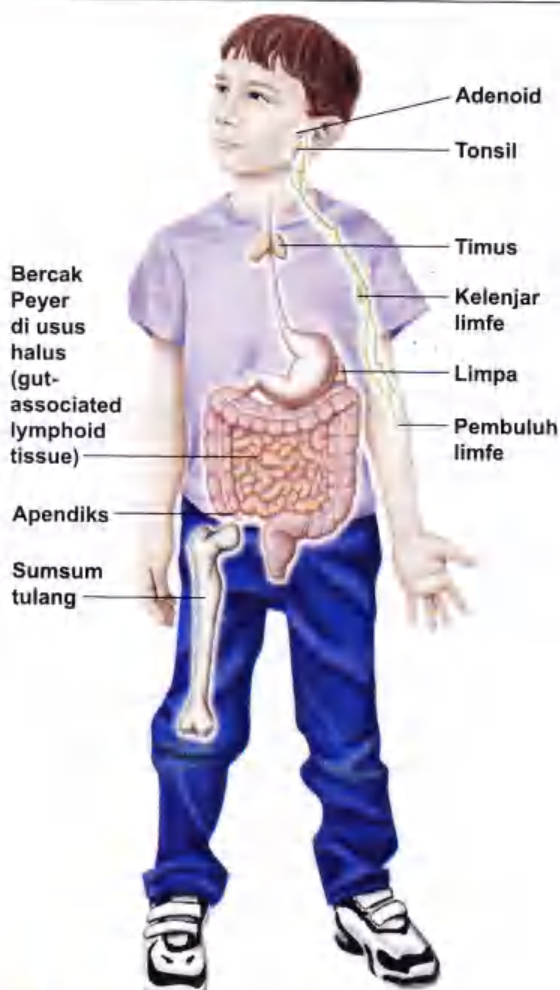
1. **Neutrofil** adalah spesialis fagositik yang memiliki mobilitas tinggi serta mampu menelan dan menghancurkan bahan yang tidak diinginkan.
2. **Eosinofil** mengeluarkan bahan-bahan kimia yang menghancurkan cacing parasitik dan berperan dalam reaksi alergi.
3. **Basofil** mengeluarkan histamin dan heparin serta juga berperan dalam reaksi alergi.
4. **Monosit** berubah menjadi **makrofag**, yaitu spesialis fagositik besar yang berada di jaringan.
5. **Limfosit** terdiri dari dua tipe:
 - a. **Limfosit B (sel B)** berubah menjadi sel plasma, yang mengeluarkan antibodi yang secara tidak langsung menyebabkan destruksi benda asing (imunitas yang diperantarai oleh antibodi, imunitas humoral)
 - b. **Limfosit T (sel T)** secara langsung menghancurkan sel yang terinfeksi virus dan sel mutan dengan mengeluarkan bahan-bahan kimia yang melubangi sel korban (imunitas yang diperantarai oleh sel, imunitas selular)

Suatu leukosit hanya berada dalam darah dalam waktu singkat. Sebagian besar leukosit keluar dari darah menuju ke jaringan dalam misi pertahanan. Karena itu, sel-sel efektor sistem imun tersebar luas di seluruh tubuh dan dapat mempertahankan tubuh di lokasi manapun.

JARINGAN LIMFOID

Hampir semua leukosit berasal dari sel punca prekursor bersama di sumsum tulang dan kemudian dibebaskan ke dalam darah. Satu-satunya pengecualian adalah limfosit, yang berasal sebagian dari koloni-koloni limfosit di berbagai jaringan limfoid yang semula ditempati oleh sel-sel yang berasal dari sumsum tulang (lihat h. 433).

Jaringan limfoid secara kolektif adalah jaringan yang memproduksi, menyimpan, atau memproses limfosit. Jaringan-jaringan ini mencakup sumsum tulang, kelenjar limfe, limpa, timus, tonsil, adenoid, apendiks, dan agregat jaringan limfoid di lapisan dalam saluran cerna yang dinamai **bercak Peyer** atau *gut-associated lymphoid tissue* (GALT, jaringan limfoid terkait



Gambar 12-1

Jaringan limfoid. Jaringan limfoid, yang tersebar di seluruh tubuh, memproduksi, menyimpan, dan memproses limfosit.

usus) (Gambar 12-1). Jaringan limfoid berada di tempat-tempat strategis untuk menghambat masuknya mikroorganisme sebelum mikroorganisme tersebut memiliki kesempatan untuk menyebar jauh. Sebagai contoh, limfosit yang menempari tonsil dan adenoid berada di tempat yang menguntungkan untuk berespons terhadap mikroba yang terhirup, sementara mikroorganisme yang masuk melalui saluran cerna segera dihadapi oleh limfosit di *apendiks* dan *GALT*. Patogen potensial yang memperoleh akses ke limfe disaring melalui *kelenjar limfe* (limfonodus), tempat patogen-patogen tersebut terpajan ke limfosit serta makrofag yang berada di lapisan dalam saluran limfe. *Limpa*, jaringan limfoid terbesar, melakukan fungsi imun pada darah serupa dengan yang dilakukan oleh kelenjar limfe pada limfe. Melalui kerja populasi limfosit dan makrofagnya, limpa membersihkan darah yang melaluinya dari mikroorganisme dan benda asing lain serta menyingkirkan sel-sel darah merah yang telah aus (lihat h. 425). *Timus* dan *sumsum tulang* masing-masing berperan penting dalam memproses limfosit T dan B, untuk mempersiapkan keduanya melaksanakan strategi imun spesifik. Tabel 12-1 meringkaskan fungsi-fungsi utama berbagai jaringan limfoid, sebagian dijelaskan di Bab 11 dan yang lain akan dibahas di bab ini.

Kini kita mengalihkan perhatian kepada dua komponen utama respons sistem imun terhadap benda asing dan sasaran

lain—respons imun bawaan dan didapat. Dalam prosesnya, kita akan mempelajari lebih jauh tentang peran masing-masing jenis leukosit.

■ Respons imun mungkin bawaan dan nonspesifik, atau adaptif dan spesifik.

Imunitas-protektif dihasilkan oleh kerja sama dua komponen sistem imun yang terpisah tetapi saling bergantung: *sistem imun bawaan* dan *sistem imun adaptif* atau *didapat*. Respons kedua sistem ini berbeda dalam waktu dan dalam selektivitas mekanisme pertahanannya.

Sistem imun bawaan mencakup respon imun *nonspesifik* tubuh yang beraksi segera setelah adanya suatu agen yang mengancam. Respons nonspesifik ini adalah mekanisme pertahanan inheren (bawaan atau sudah ada) yang secara non-selektif mempertahankan tubuh dari benda asing atau materi abnormal apapun jenisnya, bahkan meskipun baru pertama kali terpapar. Respons ini merupakan lini pertama pertahanan terhadap berbagai ancaman, termasuk agen infeksi, iritan kimiawi, dan cedera jaringan akibat trauma mekanis atau luka bakar. Semua orang lahir dengan mekanisme respons imun bawaan yang pada hakikatnya sama, meskipun mungkin terdapat sedikit perbedaan genetik. **Sistem imun adaptif** atau **didapat**, sebaliknya, mengandalkan respons imun *spesifik* yang secara selektif menyerang benda asing tertentu yang tubuh pernah terpajan dan memiliki kesempatan untuk mempersiapkan serangan yang secara khusus ditujukan kepada musuh tersebut. Karena itu, sistem imun adaptif memerlukan waktu cukup lama untuk menyerang dan mengalahkan musuh spesifik. Sistem imun bawaan dan didapat bekerja secara harmonis untuk menahan, kemudian mengeliminasi bahan-bahan yang membahayakan.

SISTEM IMUN BAWAAN

Komponen-komponen sistem imun bawaan selalu berada dalam keadaan siaga, siap melaksanakan tindakan-tindakan pertahanan yang terbatas dan relatif “kasar” terhadap semua dan setiap penyerang. Dari berbagai sel efektor imun, neutrofil dan makrofag—keduanya adalah spesialis fagositik—sangat penting dalam pertahanan bawaan. Beberapa kelompok protein plasma juga berperan penting, seperti yang sebentar lagi anda saksikan. Berbagai respons imun nonspesifik diaktifkan sebagai tanggapan terhadap pola molekuler generik yang berkaitan dengan agen yang mengancam, misalnya karbohidrat yang biasanya ada di dinding sel bakteri tetapi tidak ditemukan di sel manusia. Sel-sel fagositik dipenuhi oleh protein membran plasma yang baru-baru ini saja diketahui dan dinamai *toll-like receptors* (TLR). TLR dijuluki “mata sistem imun bawaan” karena sensor imun ini mengenali dan mengikat penanda-penanda di bakteri sehingga sel efektor sistem imun bawaan “melihat” patogen sebagai suatu yang berbeda dari sel “diri”. Dikenalnya patogen oleh TLR memicu fagosit untuk menelan dan menghancurkan mikroorganisme infeksius tersebut. Selain itu, pengaktifan TLR memicu sel fagositik mengeluarkan bahan-

Tabel 12-1
Fungsi Jaringan Limfoid

JARINGAN LIMFOID	FUNGSI
Sumsum tulang	Asal semua sel darah Tempat proses pematangan untuk limfosit B
Kelenjar Limfe, Tonsil, Adenoid, Apendiks, Gut-Associated Lymphoid Tissue	Memindahkan limfosit dari dan ke limfe (membuang, menyimpan, memproduksi, dan menambahkan) Limfosit residen menghasilkan antibodi dan sel T tersensitisasi, yang dikeluarkan ke dalam limfe Makrofag residen mengeluarkan mikroba dan debris lain yang berbentuk partikel dari limfe
Limpa	Memindahkan limfosit dari dan ke darah (membuang, menyimpan, memproduksi, dan menambahkan) Limfosit residen menghasilkan antibodi dan sel T tersensitisasi, yang dibebaskan ke dalam darah Makrofag residen mengeluarkan mikroba dan debris lain yang berbentuk partikel, terutama sel darah merah yang sudah usang, dari darah Menyimpan sejumlah kecil sel darah merah, yang dapat ditambahkan ke darah oleh kontraksi limpa sesuai kebutuhan
Timus	Tempat proses pematangan untuk limfosit T Mengeluarkan hormon timosin

bahan kimia, yang sebagian berperan dalam peradangan, suatu respons bawaan penting terhadap invasi mikroba.

TLR menghubungkan sistem imun bawaan dan adaptif, karena bahan-bahan kimia lain yang dikeluarkan oleh fagosit penting untuk merekrut sel-sel sistem imun adaptif. Selain itu, partikel asing secara sengaja ditandai agar dapat ditelan oleh fagosit yaitu dengan melapisinya dengan antibodi yang dihasilkan oleh sel B sistem imun adaptif—hubungan lain antara sistem imun bawaan dan adaptif. Ini adalah sebagian kecil dari contoh bagaimana berbagai komponen sistem imun saling bergantung dan berinteraksi. Hubungan kerja sama paling signifikan di antara berbagai efektor imun akan diuraikan di sepanjang bab ini.

Mekanisme sistem imun bawaan memberi kita respons yang cepat tetapi terbatas dan nonselektif terhadap segala jenis ancaman, seperti para prajurit abad pertengahan yang menghantam dengan kekuatan kasar semua lawan yang mendekari dinding puri yang mereka jaga. Imunitas bawaan menahan dan membatasi penyebaran infeksi. Respons nonspesifik ini penting untuk menahan lawan sampai sistem imun adaptif, dengan senjatanya yang sangat selektif, dapat dipersiapkan untuk mengambil alih dan melakukan penyerangan untuk memusnahkan musuh.

SISTEM IMUN DIDAPAT

Respons sistem imun didapat atau adaptif diperantarai oleh limfosit B dan T. Setiap sel B dan T dapat mengenal dan mempertahankan diri terhadap hanya satu tipe benda asing, misalnya suatu jenis bakteri. Di antara jutaan sel B dan T di tubuh, hanya beberapa yang secara khusus dilengkapi untuk mengenal fitur molekular khusus suatu agen infeksi tertentu sehingga diminta beraksi untuk mempertahankan tubuh hanya terhadap agen ini. Spesialisasi ini mirip dengan tentara modern yang telah dilatih secara khusus yang dipanggil bertugas untuk melaksanakan misi yang sangat spesifik. Limfosit yang terpilih tersebut kemudian memperbanyak diri, meningkatkan jumlah spesialis yang dapat melakukan serangan terarah terhadap agen penginfeksi tersebut.

Sistem imun adaptif adalah alat terancang terhadap sebagian besar patogen. Ragam sel B dan T terus aktif berubah sebagai respons terhadap berbagai patogen yang dijumpai. Karena itu, sistem imun didapat beradaptasi untuk melancarkan perang terhadap patogen-patogen spesifik di lingkungan masing-masing orang. Sasaran sistem imun adaptif bervariasi di antara orang-orang, bergantung pada jenis serangan imun yang dijumpai oleh orang tersebut. Selain itu, sistem ini memperoleh kemampuan untuk secara lebih efisien memusnahkan musuh tertentu jika bertemu kembali dengan patogen yang sama di masa depan. Hal ini dilakukan dengan membentuk kumpulan sel memori setelah berjumpa dengan suatu patogen tertentu sehingga jika kembali bertemu dengan patogen tersebut maka sistem imun akan menghasilkan pertahanan yang lebih cepat dan kuat.

Kita mula-mula akan membahas secara lebih rinci respons imun bawaan sebelum menelaah lebih jauh imunitas didapat.

IMUNITAS BAWAAN

Pertahanan bawaan ini mencakup:

1. *Peradangan*, suatu respons nonspesifik terhadap cedera jaringan di mana spesialis-spesialis fagositik – neutrofil dan makrofag – berperan besar, bersama dengan asupan suportif dari tipe sel imun lain.
2. *Interferon*, sekelompok protein yang secara nonspesifik mempertahankan sel dari infeksi virus.
3. *Natural killer cells*, suatu kelompok khusus sel mirip limfosit yang secara spontan dan nonspesifik melisis (memecahkan) dan menghancurkan sel pejamu yang terinfeksi virus dan sel kanker.
4. *Sistem komplemen*, sekelompok protein plasma inaktif yang jika diaktifkan secara berurutan, akan merusak sel-sel asing dengan menyerang membran plasmanya.

Kita akan membahas masing-masing secara bergiliran, dimulai dari peradangan.

■ Peradangan adalah respons nonspesifik terhadap invasi asing atau kerusakan jaringan.

Kata **peradangan** (*inflamasi*) merujuk kepada serangkaian proses bawaan nonspesifik yang saling berkaitan yang diaktifkan sebagai respons terhadap invasi asing, kerusakan jaringan, atau keduanya. Tujuan akhir peradangan adalah membawa fagosit dan protein plasma ke tempat invasi atau kerusakan untuk (1) mengisolasi, menghancurkan, atau menginaktifkan penyerang; (2) membersihkan debris; dan (3) mempersiapkan proses penyembuhan dan perbaikan. Respons peradangan keseluruhan sangat mirip satu sama lain tanpa memandang apapun pemicunya (invasi bakteri, cedera kimiawi, atau trauma mekanis), meskipun mungkin terlihat beberapa perbedaan ringan, bergantung pada bahan yang mencederaikan atau tempat kerusakan. Rangkaian proses berikut biasanya terjadi selama respons peradangan. Sebagai contoh kita akan menggunakan masuknya bakteri ke kulit yang rusak.

PERTAHANAN OLEH MAKROFAG JARINGAN RESIDEN

Ketika bakteri masuk melalui kerusakan di sawar eksternal kulit maka makrofag yang sudah ada di daerah tersebut dengan cepat memfagosit mikroba asing tersebut. Meskipun jumlahnya biasanya kurang memadai untuk menghadapi serangan tersebut namun perlawanan selama jam-jam pertama dilakukan oleh makrofag residen sebelum mekanisme lain diaktifkan. Makrofag biasanya tidak banyak bergerak, menelan debris dan kontaminan yang ditemuinya, tetapi jika diperlukan mereka dapat bergerak dan bermigrasi ke tempat pertempuran melawan penyerang tersebut.

VASODILATASI LOKAL

Hampir segera setelah invasi mikroba, arteriol di daerah yang bersangkutan melebar untuk meningkatkan aliran darah ke tempat cedera. Vasodilatasi lokal ini terutama dipicu oleh

histamin yang dibebaskan oleh sel mast di daerah jaringan yang rusak ("sepupu" basofil darah yang terikat di jaringan; lihat h. 432). Meningkatnya penyaluran darah lokal membawa lebih banyak leukosit fagositik dan protein plasma yang penting bagi respons pertahanan.

MENINGKATNYA PERMEABILITAS KAPILER

Pelepasan histamin juga meningkatkan permeabilitas kapiler dengan memperbesar pori kapiler (celah antara sel-sel endotel) sehingga protein plasma yang biasanya dihambat untuk keluar dari darah kini dapat masuk ke jaringan yang meradang (lihat h. 390).

EDEMA LOKAL

Akumulasi protein plasma yang bocor tersebut di cairan interstisium meningkatkan tekanan osmotik koloid cairan interstisium. Selain itu, meningkatnya aliran darah lokal meningkatkan tekanan darah kapiler. Karena kedua tekanan cenderung memindahkan cairan keluar kapiler maka perubahan-perubahan tersebut mendorong ultrafiltrasi dan mengurangi reabsorpsi cairan di kapiler. Hasil akhir dari pergeseran keseimbangan cairan ini adalah edema lokal (lihat h. 382). Karena itu, pembengkakan yang biasa terlihat menyertai peradangan disebabkan oleh perubahan-perubahan vaskular yang dipicu oleh histamin. Demikian juga, manifestasi mencolok lain pada peradangan, misalnya kemerahan dan panas, sebagian besar disebabkan oleh meningkatnya aliran darah arteri hangat ke jaringan yang rusak. Nyeri disebabkan oleh peregangan lokal di dalam jaringan yang membengkak dan oleh efek langsung bahan-bahan yang diproduksi lokal pada ujung reseptor neuron-neuron aferen yang menyinari daerah tersebut. Karakteristik proses peradangan yang mudah kita amati ini (pembengkakan, kemerahan, panas, dan nyeri) berkaitan dengan tujuan utama perubahan vaskular di daerah yang cedera—meningkatkan jumlah fagosit leukositik dan protein-protein plasma penting di daerah tersebut (Gambar 12-2).

PEMBENTENGAN DAERAH YANG MERADANG

Protein-protein plasma yang bocor dan paling penting bagi respons imun adalah protein-protein dalam sistem komplemen serta faktor pembekuan dan antipembekuan. Pada paparan ke tromboplastin jaringan di jaringan yang cedera dan ke bahan-bahan kimia spesifik yang dikeluarkan oleh fagosit di tempat kejadian, fibrinogen—faktor akhir dalam sistem pembekuan—diubah menjadi fibrin (lihat h. 435). Fibrin membentuk bekuan cairan interstisium di ruang-ruang sekitar bakteri penginvasi dan sel yang rusak. Pembentengan atau isolasi bagian yang cedera ini dari jaringan sekitar mencegah, atau paling sedikit memperlambat penyebaran bakteri dan produk-produk toksiknya. Kemudian faktor-faktor antipembekuan yang diaktifkan belakangan secara bertahap melarutkan bekuan setelah tidak lagi diperlukan (lihat h. 438).

EMIGRASI LEUKOSIT

Dalam satu jam setelah cedera, daerah yang bersangkutan dipenuhi oleh leukosit yang telah meninggalkan pembuluh

darah. Neutrofil sampai pertama kali, diikuti selama 8 sampai 12 jam berikutnya oleh monosit yang bergerak lambat. Monosit kemudian membesar dan matang menjadi makrofag dalam periode 8 sampai 12 jam berikutnya. Jika telah meninggalkan aliran darah maka neutrofil atau monosit tidak akan didaur ulang ke darah.

Leukosit dapat bermigrasi dari darah ke dalam jaringan melalui tahap-tahap berikut:

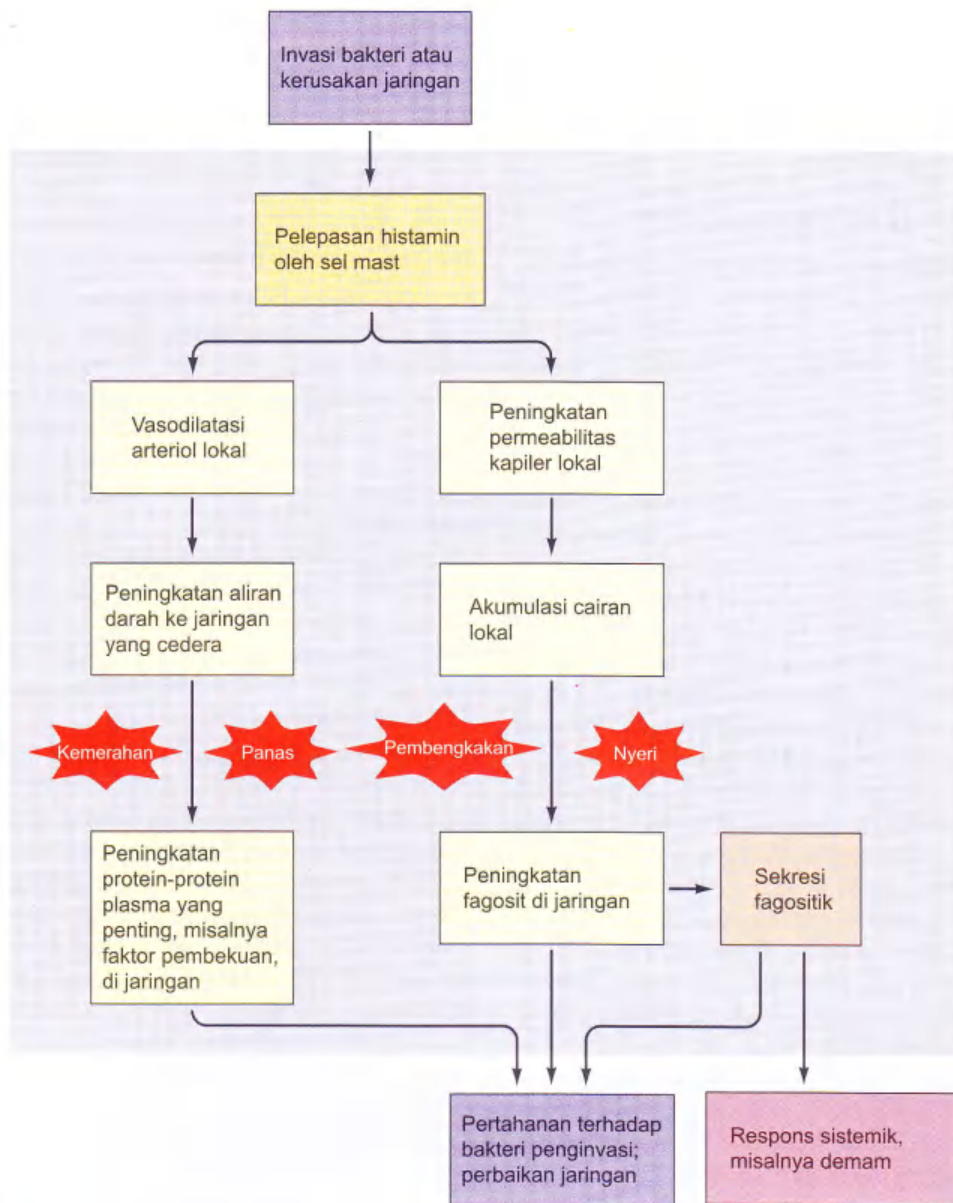
■ Leukosit darah, terutama neutrofil dan monosit, melekat ke lapisan dalam endotel kapiler di jaringan yang terkena, suatu proses yang dinamai **marginasi**. *Selektin*, sejenis molekul perekat sel (*cell adhesion molecule*, CAM; lihat h. 64) yang menonjol dari lapisan endotel dalam, menyebabkan leukosit yang lewat di darah melambat dan bergulir di sepanjang interior pembuluh darah, seperti karpet yang memperlambat laju mobil-mobilan anak. Perlambatan ini memungkinkan leukosit memiliki cukup waktu untuk memeriksa faktor-faktor pengaktifan lokal – "sinyal SOS" dari jaringan sekitar yang cedera atau terinfeksi. Jika ada maka faktor-faktor pengaktifan ini menyebabkan leukosit melekat erat ke lapisan endotel melalui interaksi dengan CAM jenis lain, yaitu *integrin*.

■ Leukosit yang telah melekat tersebut segera meninggalkan pembuluh darah melalui mekanisme yang dikenal sebagai **diapedesis**. Leukosit lekat tersebut, dengan melakukan gerakan mirip amuba (lihat h. 49), membentuk juluran panjang sempit yang keluar melalui pori kapiler; kemudian bagian sel sisanya mengalir maju mengikuti juluran tersebut (Gambar 12-3). Dengan cara ini leukosit mampu menyelip menembus pori kapiler—meskipun sel ini jauh lebih besar daripada pori. Di luar pembuluh, leukosit merangkak menuju daerah pertempuran. Neutrofil tiba paling dini di tempat peradangan karena mobilitasnya lebih tinggi daripada monosit.

■ **Kemotaksis** menuntun migrasi sel fagositik ke arah tertentu; yaitu, sel-sel tertarik ke mediator-mediator kimiawi tertentu, yang dikenal sebagai *kemotaksin* atau *kemokin*, yang dibebaskan di tempat kerusakan jaringan. Pengikatan kemotaksin dengan reseptor protein di membran plasma sel fagositik meningkatkan masuknya Ca^{2+} ke dalam sel. Kalsium, sebaliknya, mengaktifkan perangkat kontraktile sel yang menghasilkan pergerakan merayap mirip amuba. Karena konsentrasi kemotaksin secara progresif meningkat mendekati tempat cedera maka sel-sel fagositik bergerak secara tepat menuju tempat ini mengikuti gradien konsentrasi kemotaksin.

PROLIFERASI LEUKOSIT

Makrofag jaringan residen serta leukosit yang keluar dari darah dan bermigrasi ke tempat peradangan segera ditemani oleh sel-sel fagositik yang baru direkrut dari sumsum tulang. Dalam beberapa jam setelah awitan respons peradangan, jumlah neutrofil dalam darah dapat meningkat hingga empat sampai lima kali normal. Peningkatan ini sebagian disebabkan oleh pemindahan sejumlah besar neutrofil yang sudah ada di sumsum tulang ke darah dan sebagian karena pening-



Gambar 12-2

Manifestasi dan hasil akhir peradangan

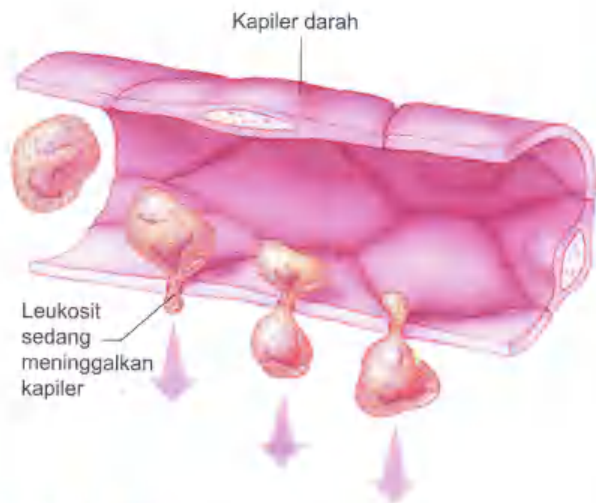
katan produksi neutrofil baru oleh sumsum tulang. Juga terjadi peningkatan produksi monosit yang berlangsung lebih lambat tetapi lebih lama di sumsum tulang sehingga persediaan sel prekursor makrofag jaringan meningkat. Selain itu, multiplikasi makrofag residen menambah jumlah sel imun penting ini. Proliferasi neutrofil, monosit, dan makrofag baru serta mobilisasi neutrofil simpanan, dirangsang oleh berbagai mediator kimiawi yang keluar dari daerah peradangan.

MENANDAI BAKTERI DENGAN OPSONIN UNTUK DIHANCURKAN

Jelaslah, fagosit harus mampu membedakan antara sel normal dan sel asing atau abnormal sebelum melaksanakan misi destruktifnya. Jika tidak maka sel-sel ini tidak dapat secara selektif menelan dan menghancurkan bahan yang tidak di-

inginkan saja. Pertama, seperti yang telah anda pelajari, fagosit, melalui TLR-nya, mengenali dan kemudian menelan agen asing yang memiliki komponen-komponen standar dinding sel bakteri yang tidak terdapat di sel manusia. Kedua, partikel asing secara sengaja ditandai untuk ingesti fagositik dengan melapisinya dengan mediator-mediator kimiawi yang dihasilkan oleh sistem imun. Bahan-bahan kimia produksi tubuh yang menyebabkan bakteri lebih rentan terhadap fagositosis ini dikenal sebagai **opsonin**. Opsonin terpenting adalah antibodi dan salah satu protein aktif pada sistem komplemen.

Opsonin meningkatkan fagositosis dengan menghubungkan sel asing dengan sel fagositik (Gambar 12-4). Satu bagian dari molekul opsonin berikatan secara nonspesifik dengan permukaan bakteri sementara bagian lain molekul opsonin berikatan dengan reseptornya yang spesifik pada



Gambar 12-3

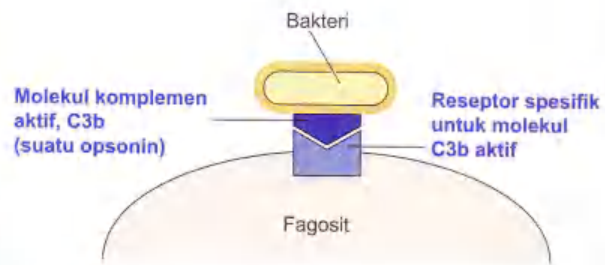
Emigrasi leukosit dari darah. Leukosit beremigrasi dari darah ke dalam jaringan dengan berperilaku seperti amuba dan menyelip melalui pori-pori kapiler, suatu proses yang dinamai *diapedesis*.

membran plasma sel fagositik. Pengikatan ini memastikan bahwa bakteri tidak memiliki kesempatan untuk “melarikan diri” sebelum fagosit dapat melaksanakan serangan mematinakannya.

DESTRUKSI BAKTERI OLEH LEUKOSIT

Neutrofil dan makrofag membersihkan daerah peradangan dari agen infeksi dan toksik serta debris jaringan melalui mekanisme fagositik dan nonfagositik; tindakan pembersihan ini adalah fungsi utama respons peradangan.

Fagositosis mencakup pencaplokkan dan degradasi (penguraian) intrasel partikel asing dan debris jaringan. Makrofag dapat menelan sebuah bakteri dalam waktu kurang dari 0,01 detik. Ingatlah bahwa sel fagositik mengandung banyak lisosom, yaitu organel yang berisi enzim-enzim hidrolitik. Setelah fagosit menginternalisasi sasaran, lisosomnya menyatu dengan membran yang membungkus sasaran tersebut dan melepaskan enzim-enzim hidrolitik ke dalam vesikel tempat enzim-enzim ini mulai menguraikan bahan yang telah terperangkap itu (lihat h. 32). Fagosit akhirnya mati akibat akumulasi produk sampingan toksik dari degradasi partikel asing atau akibat pembebasan secara tak sengaja bahan-bahan kimia lisosom destruktif ke dalam sitosol. Neutrofil biasanya mati setelah menelan 5 sampai 25 bakteri sedangkan makrofag dapat bertahan jauh lebih lama dan dapat menelan hingga 100 lebih bakteri. Memang, makrofag lah yang berusia lebih lama bahkan membersihkan daerah dari neutrofil yang mati selain debris jaringan lainnya. **Pus** yang terbentuk pada luka terinfeksi adalah kumpulan dari sel-sel fagositik ini, baik yang masih hidup maupun sudah mati; jaringan nekrotik (mati) yang mencair akibat enzim-enzim lisosom yang dibebaskan dari fagosit; dan bakteri.



Struktur tidak digambar sesuai skala.

Gambar 12-4

Mekanisme kerja opsonin. Salah satu molekul komplemen aktif, C3b, mengaitkan sel asing, misalnya bakteri, ke sel fagositik dengan mengikat secara nonspesifik sel asing dan mengikat secara spesifik reseptor di fagosit. Ikatan ini memastikan bahwa korban tidak lolos sebelum dapat ditelan oleh fagosit.

BAHAN KIMIA YANG DIKELUARKAN FAGOSIT MEMERANTARAI RESPONS PERADANGAN

Fagosit yang telah dirangsang oleh mikroba mengeluarkan banyak bahan kimia yang berfungsi sebagai mediator respons peradangan. Mediator-mediator kimiawi ini memicu beragam aktivitas imun yang saling berkaitan, bervariasi dari respons lokal hingga manifestasi sistemik yang menyertai invasi bakteri. Berikut ini adalah fungsi-fungsi terpenting sekresi fagosit:

1. Sebagian bahan kimia yang sangat destruktif, secara langsung mematikan mikroba melalui cara-cara non-fagositik. Sebagai contoh, makrofag mengeluarkan *nitrat oksida (NO)*, suatu bahan kimia serba guna yang toksik bagi mikroba sekitar (lihat h. 382). Sebagai cara destruksi yang lebih ‘halus’, neutrofil mengeluarkan **laktoferin**, suatu protein yang berikatan erat dengan besi, menyebabkan besi tidak dapat digunakan oleh bakteri peng-invasi. Perkembangbiakan bakteri sangat bergantung pada ketersediaan konsentrasi besi yang tinggi.
2. Sekresi fagosit merangsang pengeluaran *histamin* dari sel mast di sekitar tempat peradangan. Histamin memicu vasodilatasi lokal dan peningkatan permeabilitas kapiler.
3. Sebagian mediator fagosit memicu *sistem pembekuan* dan *antipembekuan* untuk mula-mula meningkatkan proses pengisolasian dan kemudian mempermudah dissolusi bertahap bekuan fibrosa setelah tidak lagi diperlukan.
4. Suatu bahan kimia yang dikeluarkan oleh neutrofil, **kalikrein**, mengubah prekursor protein-protein plasma spesifik yang dihasilkan oleh hati menjadi **kinin** yang aktif. Kinin aktif akan memperkuat berbagai proses peradangan. Sebagai contoh, kinin mengaktifkan reseptor nyeri sekitar sehingga ikut menimbulkan rasa nyeri yang berkaitan dengan peradangan. Melalui mekanisme umpan balik positif, kinin juga berfungsi sebagai kemotaksin kuat untuk menarik lebih banyak neutrofil ke tempat pertempuran.
5. Salah satu bahan kimia yang dikeluarkan oleh makrofag, **pirogen endogen (PE)**, memicu terjadinya demam

(*endogen* berarti “dari dalam tubuh”; *piro* artinya “panas” atau “api”; *gen* artinya “produksi”). Respons ini terjadi terutama jika organisme penginfeksi telah menyebar ke dalam darah. Pirogen endogen menyebabkan pengeluaran *prostaglandin*, perantara kimiawi lokal yang “menyalakan termostat” hipotalamus yang mengatur suhu tubuh. Fungsi peningkatan suhu tubuh dalam melawan infeksi belum diketahui pasti. Kenyataan bahwa demam merupakan manifestasi yang sedemikian umum pada peradangan mengisyaratkan bahwa peningkatan suhu berperan penting dalam respon peradangan secara keseluruhan, seperti didukung oleh bukti-bukti terakhir. Sebagai contoh, suhu yang lebih tinggi meningkatkan fagositosis dan meningkatkan kecepatan proses peradangan dependen enzim. Selain itu, suhu yang meningkat dapat menghambat perkembangbiakan bakteri dengan meningkatkan kebutuhan bakteri akan besi. Penuntasan masalah kontroversial berupa apakah demam dapat bermanfaat merupakan hal yang sangat penting, karena luasnya pemakaian obat yang menekan demam.

CATATAN KLINIS. Meskipun demam ringan mungkin bermanfaat, tidak diragukan lagi bahwa demam yang sangat tinggi dapat membahayakan, terutama merusak sistem saraf pusat. Anak, yang mekanisme pengatur suhunya belum stabil seperti orang dewasa, kadang-kadang mengalami kejang ketika demam tinggi.

6. Salah satu mediator kimiawi yang dikeluarkan oleh makrofag, **mediator endogen leukosit (MEL)**, menurunkan konsentrasi besi plasma dengan mengubah metabolisme besi di dalam hati, limpa, dan jaringan lain. Efek ini mengurangi jumlah besi yang tersedia untuk mendukung perkembangbiakan bakteri. Bukti mengisyaratkan bahwa MEL dan PE adalah bahan yang sama, atau paling tidak berkaitan erat.
7. MEL juga merangsang pembentukan dan pembebasan *neutrofil* dari sumsum tulang. Efek ini terutama menonjol dalam respons terhadap infeksi bakteri.
8. Selain itu, MEL merangsang pengeluaran **protein fase akut** dari hati. Kumpulan protein ini, yang belum dipilah-pilah oleh para peneliti, memiliki efek yang luas yang berkaitan dengan proses peradangan, perbaikan jaringan, dan aktivitas sel imun. Salah satu protein fase akut yang banyak dikenal adalah *protein C-reaktif*, yang secara klinis dianggap sebagai penanda peradangan dalam darah (lihat h. 362).
9. **Interleukin-1 (IL-1)**, produk sekretorik lain yang dikeluarkan oleh makrofag, meningkatkan proliferasi dan diferensiasi *limfosit B* dan *T* yang masing-masing, pada gilirannya, berperan dalam pembentukan antibodi dan imunitas selular. Yang menarik, IL-1 identik (atau berkaitan erat) dengan PE dan MEL. Tampaknya bahan kimia yang sama berperan dalam beragam efek di seluruh tubuh, yang semuanya ditujukan untuk mempertahankan tubuh dari infeksi atau kerusakan jaringan.

Daftar proses yang diperkuat oleh bahan-bahan kimia yang dikeluarkan oleh fagosit ini belum tuntas,

tetapi daftar ini sudah menggambarkan keberagaman dan kompleksitas respons yang ditimbulkan oleh mediator-mediator tersebut. Selain itu nanti akan dijelaskan interaksi makrofag-limfosit lainnya yang penting yang tidak bergantung pada pelepasan bahan-bahan kimia dari sel fagositik. Karena itu, efek yang akhirnya ditimbulkan oleh fagosit, terutama makrofag, pada mikroba penginfeksi jauh melebihi sekedar taktik “telan dan hancurkan”.

PERBAIKAN JARINGAN

Tujuan akhir proses peradangan adalah mengisolasi dan menghancurkan penyebab cedera dan membersihkan daerah peradangan untuk proses perbaikan jaringan. Di sebagian jaringan (misalnya kulit, tulang, dan hati), sel-sel spesifik organ yang sehat yang mengelilingi daerah cedera mengalami pembelahan untuk mengganti sel yang hilang, dan sering menghasilkan penyembuhan yang sempurna. Namun, di jaringan yang biasanya nonregeneratif misalnya saraf dan otot, sel-sel yang hilang diganti oleh **jaringan parut**. Fibroblas, sejenis sel jaringan ikat, mulai membelah diri dengan cepat di sekitar tempat peradangan dan mengeluarkan banyak protein kolagen yang mengisi bagian yang kosong bekas sel mati dan menyebabkan terbentuknya jaringan parut (lihat h. 65). Bahkan di jaringan yang mudah diperbarui seperti kulit, kadang-kadang terbentuk jaringan parut jika struktur-struktur kompleks di bawahnya, misalnya folikel rambut dan kelenjar keringat, rusak permanen oleh luka yang dalam.

■ OAINS dan obat glukokortikoid menekan respons peradangan.

CATATAN KLINIS. Banyak obat dapat menekan proses peradangan; yang paling efektif adalah *obat antiinflamasi non-steroid* (OAINS) aspirin, ibuprofen, dan senyawa terkait) dan *glukokortikoid* (obat yang serupa dengan hormon steroid kortisol, yang dikeluarkan oleh korteks adrenal; lihat h. 766). Sebagai contoh, aspirin menghambat proses peradangan dengan menurunkan pelepasan histamin sehingga mengurangi nyeri, pembengkakan, dan kemerahan. Selain itu, aspirin mengurangi demam dengan menghambat produksi *prostaglandin*, mediator lokal demam yang dipicu oleh pirogen endogen.

Glukokortikoid, yaitu obat antiinflamasi kuat, menekan hampir semua aspek respons peradangan. Selain itu, obat golongan ini menghancurkan limfosit di dalam jaringan limfoid dan mengurangi pembentukan antibodi. Obat golongan ini bermanfaat untuk mengobati respons imunologik yang tidak diinginkan, misalnya reaksi alergi (sebagai contoh, asma dan ruam akibat tanaman *poison ivy*) serta peradangan yang berkaitan dengan artritis. Namun, dengan menekan respons peradangan dan respons imun lainnya yang menahan dan memusnahkan bakteri, pemberian obat golongan ini juga mengurangi kemampuan tubuh menahan infeksi. Karena itu, glukokortikoid harus digunakan secara hati-hati.

Apakah kortisol alami juga kontraproduktif bagi sistem pertahanan imun? Secara tradisional, kortisol tidak dianggap

memiliki aktivitas antiinflamasi pada konsentrasi darah normal. Efek antiinflamasi selama ini dikaitkan hanya dengan konsentrasi darah yang jauh lebih tinggi daripada kisaran fisiologik normal yang dihasilkan oleh pemberian obat mirip kortisol eksogen ("dari luar tubuh"). Namun, temuan-temuan terakhir mengisyaratkan bahwa kortisol, yang sekresinya meningkat sebagai respons terhadap semua keadaan penuh stres, memiliki aktivitas antiinflamasi pada kadar fisiologik normal. Menurut pandangan ini, efek antiinflamasi kortisol memodulasi respons imun yang diaktifkan oleh stres, mencegah respons tersebut meningkat tak terkendali sehingga melindungi kita dari kemungkinan kerusakan akibat mekanisme pertahanan yang berlebihan.

Sekarang marilah kita alihkan perhatian dari peradangan ke interferon, komponen lain imunitas bawaan.

■ Interferon secara transien menghambat multiplikasi virus di sebagian besar sel.

Selain respons peradangan, mekanisme pertahanan bawaan lain adalah pengeluaran **interferon** dari sel yang terinfeksi virus. Interferon secara singkat menghasilkan resistensi non-spesifik terhadap infeksi virus dengan secara transien mengganggu replikasi virus yang sama atau yang tidak berkaitan di sel-sel pejamu lain. Memang, interferon diberi nama karena kemampuannya mengganggu (*interfere*) replikasi virus.

EFEK ANTIVIRUS INTERFERON

Ketika suatu virus menginvasi sebuah sel, sebagai respons terhadap adanya asam nukleat virus, sel membentuk dan mengeluarkan interferon. Setelah dilepaskan ke dalam CES dari sel yang terinfeksi virus, interferon berikatan dengan reseptor di membran plasma sel-sel sehat sekitar atau bahkan ke sel yang terletak jauh yang dicapai melalui darah, memberi sinyal kepada sel-sel tersebut untuk bersiap menghadapi kemungkinan serangan virus. Karena itu, interferon berfungsi sebagai "pemberi peringatan", memberi tahu sel-sel sehat akan kemungkinan serangan virus dan membantu sel-sel tersebut bersiap. Interferon tidak memiliki efek antivirus langsung; zat ini memicu pembentukan enzim penghambat virus oleh sel pejamu potensial. Ketika interferon berikatan dengan reseptor tersebut, sel mensintesis enzim-enzim yang dapat menguraikan mRNA virus (lihat h. A-25) dan menghambat sintesis protein. Kedua proses ini esensial bagi replikasi virus. Meskipun masih mampu untuk menginvasi sel-sel yang telah diberi tahu ini, namun virus tidak dapat mengatur sintesis protein sel untuk replikasinya sendiri (Gambar 12-5).

Enzim-enzim inhibitorik yang baru terbentuk tersebut tetap inaktif di dalam sel pejamu potensial sampai sel tersebut terinfeksi virus, saat enzim diaktifkan oleh adanya asam nukleat virus. Prasyarat pengaktifan ini melindungi mRNA dan perangkat pembentuk protein milik sel dari inhibisi oleh enzim-enzim ini seandainya tidak terjadi invasi virus. Karena pengaktifan hanya dapat berlangsung dalam rentang waktu terbatas maka mekanisme pertahanan ini bersifat jangka pendek.

Interferon dibebaskan secara nonspesifik dari semua sel yang terinfeksi oleh jenis virus apapun dan, pada gilirannya, dapat menginduksi aktivitas proteksi diri temporer terhadap berbagai virus di sel yang dapat dicapainya. Karena itu, interferon membentuk strategi pertahanan umum dan cepat terhadap invasi virus sampai mekanisme respons yang spesifik tetapi muncul lebih lambat beraksi.

Selain mempermudah inhibisi replikasi virus, interferon juga memperkuat aktivitas imun lain. Sebagai contoh, bahan ini meningkatkan aktivitas fagositik makrofag, merangsang pembentukan antibodi, dan meningkatkan kemampuan sel-sel pemusnah.

EFEK ANTIKANKER INTERFERON

Interferon memiliki efek antikanker selain antivirus. Bahan ini sangat meningkatkan efek sel-sel pemusnah—*natural killer cell* dan tipe khusus limfosit T, *sel T sitotoksik*—yang menyerang dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus dan sel kanker. Selain itu, interferon itu sendiri memperlambat pembelahan sel dan menekan pertumbuhan tumor.

■ *Natural killer cell* menghancurkan sel yang terinfeksi oleh virus dan sel kanker pada pajanan pertama.

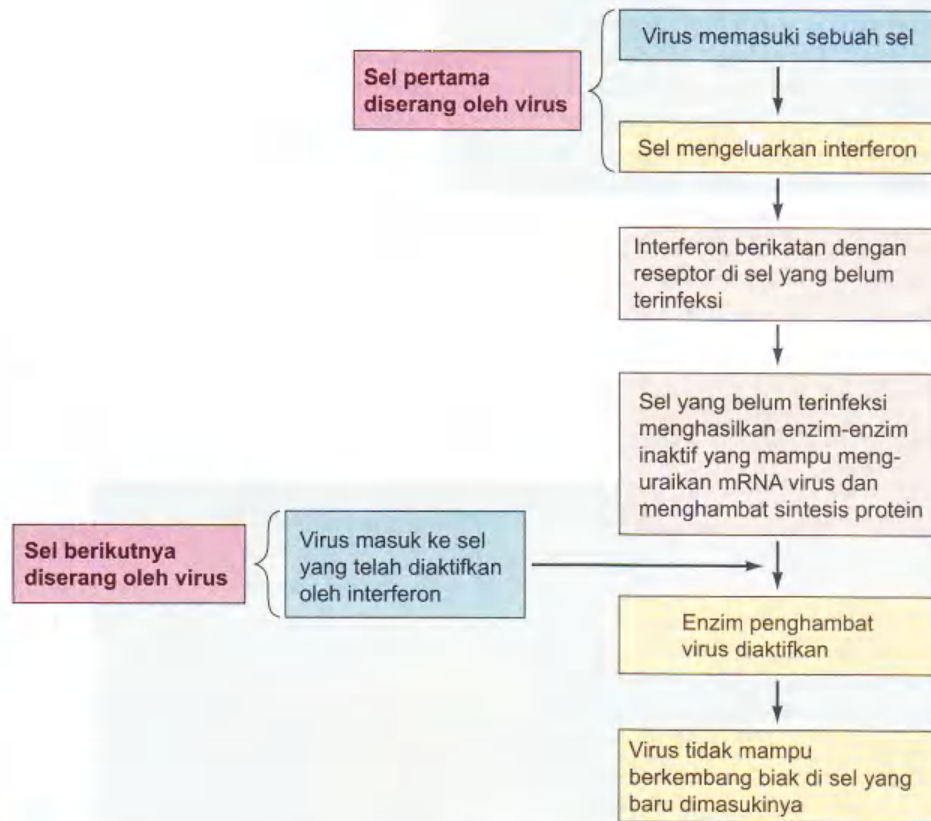
Natural killer (NK) cell adalah sel alami mirip limfosit yang secara nonspesifik menghancurkan sel yang terinfeksi virus dan sel kanker dengan melisiskan secara langsung membran sel-sel tersebut saat pertama kali bertemu. Cara kerja dan sasaran utama serupa dengan yang dimiliki oleh sel T sitotoksik, tetapi sel yang terakhir ini hanya dapat mematikan sel yang terinfeksi oleh virus tertentu atau sel kanker yang telah terpajan sebelumnya. Selain itu, setelah pajanan sel T sitotoksik memerlukan periode pematangan sebelum sel ini dapat melakukan serangan mematikan. Sel NK menghasilkan pertahanan nonspesifik yang cepat terhadap sel yang terinfeksi virus dan sel kanker sebelum sel T sitotoksik yang lebih spesifik dan lebih banyak dapat berfungsi.

■ Sistem komplemen melubangi mikroorganisme.

Sistem komplemen adalah mekanisme pertahanan lain yang beraksi secara nonspesifik sebagai respons terhadap invasi organisme. Sistem ini dapat diaktifkan melalui dua cara:

1. Oleh pajanan ke rantai karbohidrat tertentu yang terdapat di permukaan mikroorganisme tetapi tidak terdapat di sel manusia, suatu respons imun bawaan nonspesifik.
2. Oleh pajanan ke antibodi yang dihasilkan terhadap mikroorganisme penginfeksi spesifik, suatu respons imun didapat.

Pada kenyataannya, sistem ini memperoleh nama dari fakta bahwa sistem ini "melengkapi" kerja antibodi; ini adalah mekanisme primer yang diaktifkan oleh antibodi



Gambar 12-5

Mekanisme kerja interferon dalam mencegah replikasi virus. Interferon, yang dikeluarkan dari sel yang terinfeksi virus, berikatan dengan sel pejamu yang belum terinfeksi dan menginduksi sel-sel tersebut untuk menghasilkan enzim-enzim inaktif yang mampu menghambat replikasi virus. Enzim inaktif ini diaktifkan hanya jika suatu virus kemudian memasuki sel-sel yang telah bersiap ini.

untuk mematikan sel asing. Hal ini dilakukan dengan membentuk *membrane attack complex* yang melubangi sel korban. Selain menyebabkan lisis langsung penginfeksi, jenjang komplemen juga memperkuat respons peradangan umum lainnya.

PEMBENTUKAN *MEMBRANE ATTACK COMPLEX*

Dengan cara serupa seperti sistem pembekuan dan anti-pembekuan, sistem komplemen juga terdiri dari protein-protein plasma yang diproduksi oleh hati dan beredar dalam darah dalam bentuk inaktif. Jika komponen pertama, C1, diaktifkan, maka komponen ini kemudian mengaktifkan komponen berikutnya, C2, demikian seterusnya, dalam suatu rangkaian reaksi pengaktifan berjenjang. Lima komponen terakhir, C5 sampai C9, membentuk kompleks protein besar mirip donat, *membrane attack complex* (MAC), yang membenamkan dirinya ke membran permukaan mikroorganisme, menciptakan sebuah lubang menembus membran (Gambar 12-6). Dengan kata lain, komponen-komponen tersebut menciptakan sebuah lubang. Teknik melubangi ini menyebabkan membran sangat permeabel (bocor); fluks osmotik air yang

terjadi ke dalam sel korban menyebabkan sel membengkak dan pecah. Lisis yang dipicu oleh komplemen ini adalah cara utama untuk mematikan secara langsung mikroba tanpa memfagositosisnya.

MEMPERKUAT PERADANGAN

Tidak seperti sistem berjenjang lainnya, yang fungsi satu-satunya berbagai komponen hingga tahap akhir adalah pengaktifan prekursor selanjutnya dalam jenjang, beberapa protein aktif dalam jenjang komplemen memiliki efek lain dalam memperkuat proses peradangan melalui metode berikut:

- *Berfungsi sebagai kemotaksin*, yang menarik dan menuntun fagosit profesional ke tempat pengaktifan komplemen (yaitu, tempat invasi mikroba)
- *Bekerja sebagai opsonin* dengan mengikat mikroba dan meningkatkan fagositosisnya
- *Meningkatkan vasodilatasi dan permeabilitas vaskular*, sehingga meningkatkan aliran darah ke tempat invasi
- *Merangsang pelepasan histamin* dari sel mast di sekitar, yang pada gilirannya meningkatkan perubahan vaskular lokal khas peradangan

■ **Mengaktifkan kinin**, yang semakin memperkuat reaksi peradangan

Beberapa komponen aktif dalam jenjang bersifat sangat tidak stabil. Karena komponen-komponen tak stabil dapat melanjutkan reaksi berjenjang hanya di sekitar daerah tempat diaktifkan sebelum terurai maka serangan komplemen terbatas di membran permukaan mikroba yang keberadaannya mengaktifkan sistem. Karena itu, sel-sel pejamu sekitar tidak mengalami serangan litik.

Kini kita telah menuntaskan pembahasan tentang imunitas bawaan dan akan melanjutkan diskusi tentang imunitas didapat.

IMUNITAS DIDAPAT: KONSEP UMUM

Respons imun adaptif spesifik adalah serangan selektif yang ditujukan untuk membatasi atau menetralkan sasaran tertentu yang secara spesifik tubuh telah bersiap menghadapinya setelah mengalami paparan sebelumnya.

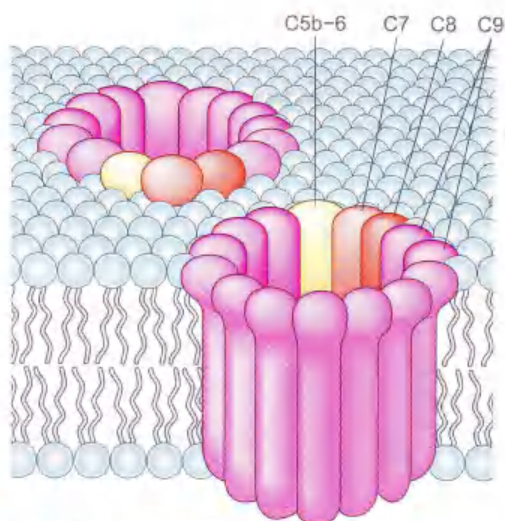
■ Respons imun didapat mencakup imunitas yang diperantarai oleh antibodi dan imunitas yang diperantarai oleh sel.

Terdapat dua kelas respons imun didapat: **imunitas yang diperantarai oleh antibodi** atau **imunitas humoral**, yang melibatkan pembentukan antibodi oleh turunan limfosit B yang dikenal sebagai *sel plasma*; dan **imunitas yang diperantarai oleh sel** atau **imunitas selular** yang melibatkan pembentukan *limfosit T aktif*, yang secara langsung menyerang sel yang tidak diinginkan.

Limfosit dapat secara spesifik mengenal dan secara selektif merespons terhadap hampir semua agen asing serta sel kanker. Proses pengenalan dan respons sel B dan sel T berbeda. Secara umum, sel B mengenali mikroba atau benda asing yang berada dalam keadaan bebas misalnya bakteri dan toksinnya serta beberapa virus, yang dilawan dengan mengeluarkan antibodi spesifik terhadap benda-benda asing tersebut. Sel T secara khusus mengenal dan menghancurkan sel tubuh yang 'kacau', termasuk sel yang terinfeksi oleh virus dan sel kanker. Kita akan membahas masing-masing proses tersebut secara rinci dalam bagian selanjutnya. Saat ini kita akan meneliti 'perjalanan hidup' sel B dan sel T yang berbeda.

ASAL SEL B DAN SEL T

Kedua jenis limfosit, seperti semua sel darah lainnya, berasal dari sel punca yang sama di sumsum tulang. Apakah suatu limfosit dan semua turunannya ditakdirkan untuk menjadi sel B atau sel T bergantung pada tempat diferensiasi dan pematangan akhir sel awal tersebut (Gambar 12-7). Sel B berdiferensiasi dan mengalami pematangan di sumsum tu-



Gambar 12-6

Membrane attack complex (MAC) sistem komplemen.

Protein-protein komplemen (C5, C6, C7, C8, dan sejumlah C9) yang telah diaktifkan menyatu untuk membentuk saluran mirip pori di membran plasma sel sasaran. Kebocoran yang terjadi kemudian menghancurkan sel.

(Sumber: Diadaptasi dari ilustrasi oleh Dana Burns-Pizer dalam John Ding-E Young dan Zanvil A. Cohn, "How Killer Cells Kill". Hak cipta © 1988 Scientific American, Scientific American, Inc. Hak cipta dilindungi oleh undang-undang).

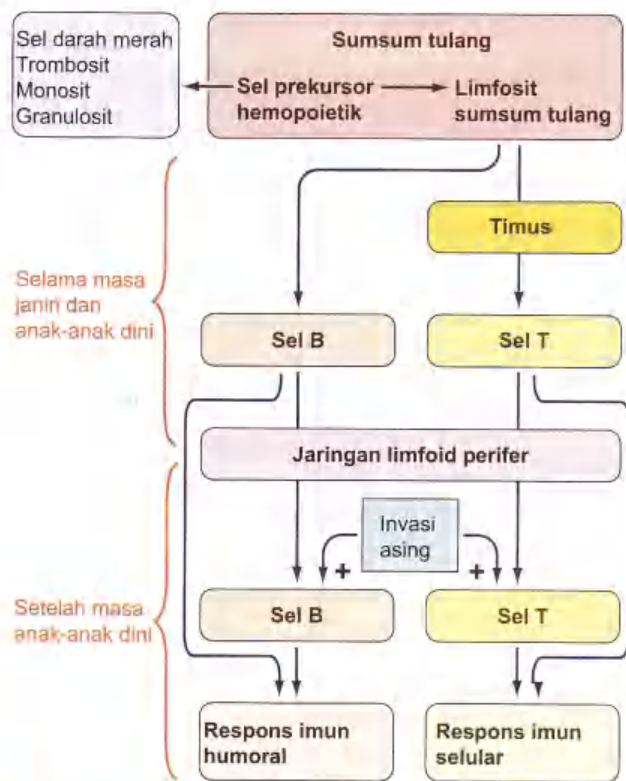
lang. Untuk sel T, selama masa janin dan anak-anak dini, sebagian dari limfosit imatur sumsum tulang bermigrasi melalui darah ke timus, tempat sel-sel tersebut mengalami pemrosesan lebih lanjut menjadi limfosit T (dinamai berdasarkan tempat pematangan). **Timus** adalah jaringan limfoid yang terletak di garis tengah di dalam rongga thoraks di atas jantung di ruang antara kedua paru (lihat Gambar 12-1, h. 448).

Setelah dilepaskan ke darah dari sumsum tulang atau timus, sel B dan T matang menetap dan membentuk koloni limfosit di jaringan limfoid perifer. Di sini, dengan rangsangan yang sesuai, sel-sel tersebut mengalami pembelahan untuk menghasilkan generasi baru sel B atau sel T, bergantung pada nenek moyangnya. Setelah masa anak-anak dini, sebagian besar limfosit baru berasal dari koloni limfosit perifer ini dan bukan dari sumsum tulang.

Masing-masing kita memiliki sekitar 2 triliun limfosit, yang jika dijadikan satu massa, akan seukuran otak. Pada setiap saat, sebagian besar dari limfosit ini terkonsentrasi di berbagai jaringan limfoid di tempat strategis, tetapi sel B dan sel T secara terus-menerus beredar dalam limfe, darah, dan jaringan tubuh, tempat mereka melakukan pengawasan tetap.

PERAN TIMOSIN

Karena sebagian besar migrasi dan diferensiasi sel T terjadi pada awal masa perkembangan maka timus secara bertahap



Gambar 12-7

Asal sel B dan sel T. Sel B berasal dari limfosit yang mengalami pematangan dan diferensiasi di sumsum tulang, sedangkan sel T berasal dari limfosit yang berasal dari sumsum tulang tetapi matang dan berdiferensiasi di timus. Setelah masa anak-anak dini, sel B dan sel T baru dihasilkan terutama oleh koloni sel B dan sel T yang telah terbentuk di jaringan limfoid perifer pada masa janin dan anak-anak dini.

mengalami atrofi dan menjadi kurang penting seiring dengan bertambahnya usia. Namun, jaringan ini terus menghasilkan **timosin**, suatu hormon penting yang mempertahankan turunan sel T. Timosin meningkatkan proliferasi sel T baru di jaringan limfoid perifer dan memperkuat kemampuan imunologik sel T yang ada. Sekresi timosin menurun setelah usia 30 sampai 40 tahun. Penurunan ini diperkirakan ikut berperan dalam penuaan. Para ilmuwan lebih lanjut berspekulasi bahwa berkurangnya kapasitas sel T dengan bertambahnya usia mungkin berkaitan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi virus dan kanker, karena sel T berperan sangat penting dalam pertahanan terhadap virus dan kanker.

Marilah kita lihat bagaimana limfosit mendeteksi sasaran.

■ Suatu antigen menginduksi respons imun terhadap dirinya sendiri.

Sel B dan T harus mampu secara spesifik mengenal sel atau bahan lain yang tidak diperlukan untuk dihancurkan atau dinetralkan karena berbeda dari sel normal tubuh sendiri.

Keberadaan antigen memungkinkan limfosit melakukan pembedaan tersebut. **Antigen** adalah molekul asing besar yang unik yang memicu respons imun spesifik terhadap dirinya jika masuk ke dalam tubuh. Secara umum, semakin kompleks suatu molekul, semakin besar antigenisitasnya. Protein asing adalah antigen yang paling umum karena ukuran dan kompleksitasnya, meskipun makromolekul lain, misalnya polisakarida dan lemak, juga dapat berfungsi sebagai antigen. Antigen dapat berdiri sendiri, misalnya toksin bakteri, atau merupakan bagian integral dari suatu struktur multimolekul, misalnya antigen di permukaan suatu mikroba asing.

Kita pertama-tama akan melihat bagaimana sel B berespons terhadap antigen sasaran dan kemudian mengulas respons sel T terhadap antigenya.

LIMFOSIT B: IMUNITAS YANG DIPERANTARAI OLEH ANTIBODI

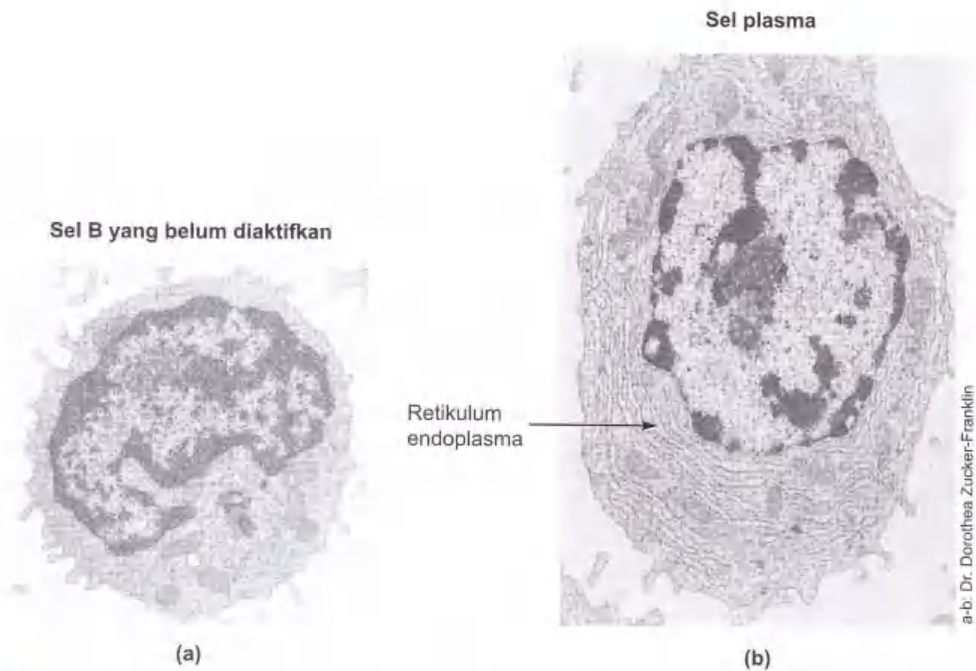
Setiap sel B dan T memiliki reseptor di permukaannya untuk mengikat satu jenis tertentu dari beragam kemungkinan antigen. Reseptor ini adalah "mata bagi sistem imun didapat", meskipun satu limfosit hanya dapat "melihat" satu jenis antigen. Hal ini berbeda dari TLR sel efektor bawaan, yang mengenali "merek" umum yang khas bagi semua mikroba. Selain itu, limfosit tidak dapat berespons langsung terhadap antigen baru. Antigen mula-mula harus diproses dan disajikan kepada limfosit oleh *antigen-presenting cells* (sel penyaji antigen), suatu aktivitas yang akan kita bahas berikut ini.

■ Antigen merangsang sel B untuk berubah menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi.

Setelah berikatan dengan antigen yang telah diproses dan disajikan oleh sel penyaji antigen, sebagian besar sel B berdiferensiasi menjadi *sel plasma* aktif sementara yang lain menjadi *sel memori* yang dorman. Kita mula-mula akan membahas peran sel plasma dan kemudian mengulas sel memori.

SEL PLASMA

Sel plasma menghasilkan **antibodi** yang dapat berikatan dengan jenis tertentu antigen yang merangsang pengaktifan sel plasma tersebut. Selama diferensiasi menjadi sel plasma, sel B membengkak karena retikulum endoplasma kasar (tempat pembentukan protein yang akan diekspor) bertambah (Gambar 12-8). Karena antibodi adalah protein maka sel plasma pada hakikatnya adalah pabrik protein yang produktif, menghasilkan hingga 2000 molekul antibodi per detik. Sedemikian besarnya komitmen perangkat pembentukan protein sel plasma untuk menghasilkan antibodi sehingga sel tersebut tidak dapat mempertahankan sintesis protein untuk kelangsungan hidup dan pertumbuhannya sendiri. Karena itu, sel plasma mati setelah menjalani masa produktif yang singkat (lima sampai tujuh hari).



Gambar 12-8

Perbandingan sebuah sel B yang belum aktif dan sel plasma. Mikrograf elektron (a) sebuah sel B yang belum diaktifkan atau limfosit kecil, dan (b) sebuah sel plasma. Sel plasma adalah sel B aktif. Sel ini dipenuhi oleh retikulum endoplasma kasar yang membengkak oleh molekul-molekul antibodi.

(Sumber: Disumbangkan oleh dr. Dorothea Zucker-Franklin, New York University Medical Center).

Antibodi disekresikan ke dalam darah atau limfe, bergantung pada lokasi sel plasma, tetapi semua antibodi akhirnya memperoleh akses ke darah, tempat zat ini dikenal sebagai **globulin gama**, atau **imunoglobulin** (lihat h. 423).

SUBKELAS ANTIBODI

Antibodi dikelompokkan menjadi lima subkelas berdasarkan perbedaan dalam aktivitas biologisnya:

- Imunoglobulin **IgM** berfungsi sebagai reseptor permukaan sel B untuk mengikat antigen dan disekresikan pada tahap-tahap awal respon sel plasma.

- **IgG**, imunoglobulin terbanyak dalam darah, diproduksi dalam jumlah besar ketika tubuh kemudian terpajan ke antigen yang sama.

Bersama-sama, antibodi IgM dan IgG menghasilkan sebagian besar dari respons imun spesifik terhadap bakteri penginfeksi dan beberapa jenis virus.

- **IgE** ikut melindungi tubuh dari cacing parasitik dan merupakan mediator antibodi untuk respons alergi umum, misalnya *hay fever*, asma, dan urtikaria

- **IgA** ditemukan dalam sekresi sistem pencernaan, pernapasan, dan kemih-kelamin, serta dalam air susu dan air mata.

- **IgD** terdapat di permukaan banyak sel B tetapi fungsinya belum diketahui.

Perhatikan bahwa klasifikasi ini didasarkan pada fungsi antibodi. Pembagian ini tidak menunjukkan bahwa hanya

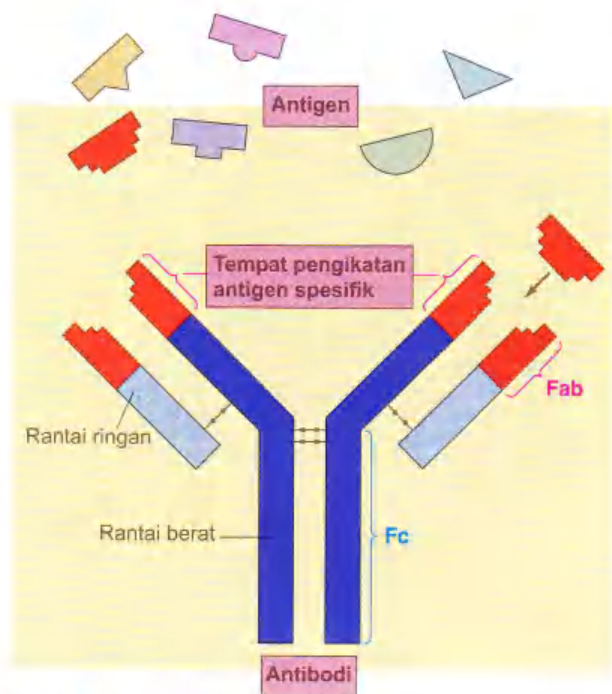
terdapat lima antibodi yang berbeda. Di dalam masing-masing subkelas fungsional terdapat jutaan antibodi yang berlainan, masing-masing mampu berikatan dengan hanya satu antigen tertentu.

■ Antibodi berbentuk Y dan diklasifikasikan berdasarkan sifat bagian ekornya.

Antibodi dari kelima subkelas terdiri dari empat rantai polipeptida yang saling berkaitan—dua rantai panjang yang berat dan dua rantai pendek yang ringan—yang tersusun membentuk huruf Y (Gambar 12-9). Karakteristik bagian lengan dari Y menentukan *spesifisitas* antibodi (yaitu, dengan antigen apa antibodi dapat berikatan). Sifat dari bagian ekor antibodi menentukan *sifat fungsional* antibodi (apa yang dilakukan antibodi setelah berikatan dengan antigen).

Sebuah antibodi memiliki dua tempat pengikatan antigen identik, satu di masing-masing ujung lengan. **Antigen-binding fragment (Fab)**, bagian pengikat antigen ini bersifat unik untuk masing-masing antibodi, sehingga setiap antibodi hanya dapat berinteraksi dengan satu antigen yang secara spesifik cocok dengannya, seperti kunci dan anak kuncinya. Sangat beragamnya bagian pengikat antigen dari berbagai antibodi menyebabkan adanya antibodi unik dalam jumlah sangat besar yang dapat berikatan secara spesifik dengan jutaan antigen berbeda.

Berbeda dengan bagian Fab di ujung lengan yang bervariasi ini, bagian ekor setiap antibodi dalam subkelas imunoglobulin yang sama bersifat identik. Bagian ekor, atau



Gambar 12-9

Struktur antibodi. Antibodi memiliki bentuk Y. Zat ini mampu berikatan hanya dengan antigen spesifik yang “cocok” dengan tempat pengikatan antigen-nya (Fab) di ujung lengan. Bagian ekor (Fc) berikatan dengan mediator tertentu yang diaktifkan oleh antibodi.

disebut **bagian konstan (Fc)**, mengandung tempat untuk mengikat mediator tertentu yang aktivitasnya diinduksi oleh antibodi, yang berbeda-beda di antara berbagai subkelas antibodi. Pada kenyataannya, perbedaan bagian konstan merupakan dasar untuk membedakan antara berbagai subkelas imunoglobulin. Sebagai contoh, bagian ekor konstan antibodi IgG, jika diaktifkan oleh pengikatan antigen di Fab, berikatan dengan sel fagositik dan berfungsi sebagai opsonin untuk meningkatkan fagositosis. Sebagai perbandingan, bagian ekor konstan antibodi IgE melekat ke sel mast dan basofil, bahkan tanpa ada antigen. Ketika antigen yang sesuai berikatan dengan antibodi yang melekat ke sel mast/basofil tersebut maka terjadi pelepasan histamin dari kedua sel tersebut. Histamin, selanjutnya, menginduksi manifestasi alergi yang mengikutinya.

■ Antibodi umumnya memperkuat respons imun bawaan untuk mendorong destruksi antigen.

Imunoglobulin tidak dapat secara langsung menghancurkan organisme asing atau bahan lain yang tidak dibutuhkan setelah berikatan dengan antigen di permukaannya. Antibodi melaksanakan fungsi protektifnya dengan secara fisik menghambat antigen atau, yang lebih sering dengan memperkuat respons imun bawaan (Gambar 12-10).

NETRALISASI DAN AGLUTINASI

Antibodi dapat secara fisik menghambat sebagian antigen melaksanakan efek merugikan. Sebagai contoh, dengan berikatan dengan toksin bakteri, antibodi dapat mencegah bahan kimia berbahaya ini berinteraksi dengan sel yang rentan. Proses ini dikenal sebagai **netralisasi**. Demikian juga, antibodi dapat berikatan dengan antigen permukaan beberapa jenis virus, mencegah virus ini masuk ke dalam sel dan menimbulkan efek buruk. Kadang-kadang beberapa molekul antibodi dapat mengikatsilangkan banyak molekul antigen menjadi suatu rantai atau kisi-kisi kompleks antigen-antibodi. Proses di mana sel-sel asing, misalnya bakteri atau sel darah merah yang tidak cocok golongannya, menyatu membentuk gumpalan dikenal sebagai **aglutinasi**. Jika kompleks antigen-antibodi melibatkan antigen larut, misalnya toksin tetanus, maka kisi-kisi yang terbentuk dapat sangat besar sehingga mengendap dalam larutan. (**Presipitasi** adalah proses di mana suatu bahan terpisah dari larutannya). Di dalam tubuh, mekanisme penghambatan fisik ini hanya berperan kecil dalam proteksi terhadap agen asing.

CATATAN KLINIS. Namun, kecenderungan antigen tertentu untuk menggumpal atau mengendap ketika membentuk kompleks besar dengan antibodi yang spesifik terhadapnya, dapat digunakan secara klinis dan eksperimen untuk mendeteksi keberadaan antigen atau antibodi tertentu. Uji diagnosis kehamilan, sebagai contoh, menggunakan prinsip ini untuk mendeteksi, dalam urin, adanya hormon yang dikeluarkan segera setelah konsepsi.

AMPLIFIKASI RESPONS IMUN BAWAAN

Fungsi terpenting antibodi sejauh ini adalah meningkatkan respons imun bawaan yang sudah bekerja ketika patogen masuk. Antibodi menandai benda asing sebagai sasaran untuk kerusakan oleh sistem komplemen, fagosit, atau sel pemusnah sembari meningkatkan sistem pertahanan tersebut melalui cara berikut:

1. *Mengaktifkan sistem komplemen.* Ketika suatu antigen yang sesuai berikatan dengan antibodinya, reseptor di bagian ekor antibodi berikatan dengan dan mengaktifkan C1, komponen pertama sistem komplemen. Hal ini memicu jenjang reaksi yang menyebabkan pembentukan *membrane attack complex*, yang secara khusus ditujukan kepada membran sel penginvasi yang mengandung antigen yang memicu proses pengaktifan itu sendiri. Pada kenyataannya, antibodi adalah aktivator paling kuat bagi sistem komplemen. Akhirnya terjadi serangan biokimiawi terhadap membran sel penginvasi yang merupakan mekanisme terpenting antibodi dalam melaksanakan fungsi protektifnya. Selain itu, berbagai komponen komplemen yang telah aktif akan meningkatkan hampir semua aspek proses peradangan. Sistem komplemen yang sama akan diaktifkan oleh kompleks antigen-antibodi tanpa bergantung pada jenis antigen. Meskipun pengikatan antigen ke antibodi bersifat sangat spesifik namun hasil akhir, yang ditentukan oleh bagian ekor konstan antibodi, identik bagi semua antibodi dalam subkelas tertentu; sebagai contoh, semua

antibodi IgG mengaktifkan sistem komplemen yang sama.

2. *Meningkatkan fagositosis*. Antibodi, khususnya IgG, bekerja sebagai opsonin. Bagian ekor antibodi IgG yang berikatan dengan antigen akan berikatan dengan reseptor di permukaan fagosit dan kemudian meningkatkan fagositosis antigen yang terikat ke antibodi tersebut.
3. *Merangsang sel pemusnah (killer cell)*. Pengikatan antibodi ke antigen juga memicu serangan sel pemusnah (*killer cell*, sel K) ke sel yang mengandung antigen tersebut. Sel K serupa dengan sel NK namun sel K mensyaratkan bahwa sel sasaran harus dilapisi oleh antibodi sebelum sel tersebut dapat menghancurkan sel sasaran dengan melisis membran plasmanya. Sel K memiliki reseptor untuk bagian ekor konstan antibodi.

Dengan cara-cara di atas, antibodi, meskipun tidak dapat secara langsung menghancurkan bakteri atau bahan asing lain yang masuk, dapat menghancurkan antigen yang berikatan dengannya secara spesifik, dengan memperkuat mekanisme pertahanan nonspesifik lain yang mematikan.

PENYAKIT KOMPLEKS IMUN

CATATAN KLINIS. Kadang-kadang reaksi antigen-antibodi yang berlebihan secara tidak sengaja menyebabkan kerusakan sel normal selain sel asing penginfeksi. Biasanya kompleks antigen-antibodi, yang terbentuk sebagai respons terhadap invasi asing, dibersihkan oleh sel fagositik setelah mekanisme pertahanan nonspesifik bekerja. Namun, jika kompleks ini terus-menerus diproduksi dalam jumlah besar maka fagosit tidak mampu membersihkan seluruh kompleks imun yang terbentuk. Kompleks antigen-antibodi yang tidak dibersihkan akan terus mengaktifkan sistem komplemen. Komplemen aktif dan zat inflamatorik lain yang berlebihan dapat "tumpah", merusak sel normal sekitar selain sel yang tidak diinginkan. Selain itu, kerusakan tidak selalu terbatas di tempat awal peradangan. Kompleks antigen-antibodi dapat beredar bebas dan terperangkap di ginjal, sendi, otak, pembuluh darah halus di kulit, dan di tempat lain, menyebabkan peradangan luas dan kerusakan jaringan. Kerusakan yang ditimbulkan oleh kompleks imun semacam ini disebut sebagai **penyakit kompleks imun**, yang dapat merupakan penyulit suatu infeksi bakteri, virus, atau parasit.

Penyakit kompleks imun juga dapat berasal dari aktivitas peradangan berlebihan yang dipicu oleh "antigen diri" (protein yang dibentuk oleh tubuh sendiri) dan tubuh secara salah memproduksi antibodi terhadap antigen tersebut. *Arthritis rematoid* terjadi melalui mekanisme ini.

■ Seleksi klonal menentukan spesifisitas produksi antibodi.

Bayangkan keberagaman molekul asing yang dapat dijumpai oleh seseorang seumur hidupnya. Namun sebuah sel B diprogram hanya untuk merespons terhadap satu dari jutaan jenis antigen. Antigen lain tidak dapat berikatan dengan sel B yang sama dan memicunya untuk mengeluarkan antibodi

yang berbeda. Dampak yang luar biasa adalah bahwa masing-masing dari kita dilengkapi oleh jutaan limfosit B jadi yang berbeda-beda, paling tidak satu untuk setiap kemungkinan antigen yang mungkin kita jumpai—termasuk limfosit B yang spesifik untuk bahan sintetik yang tidak ada di alam. Teori seleksi klonal menjelaskan bagaimana suatu sel B merespons terhadap antigennya.

Para peneliti dalam teori imunologi semula percaya bahwa antibodi "dibuat sesuai pesanan" setiap kali ada antigen asing masuk ke dalam tubuh. Sebaliknya, **teori seleksi klonal** yang sekarang diakui menyatakan bahwa pada masa janin dibentuk beragam limfosit B, dengan masing-masing sel tersebut mampu membentuk antibodi terhadap antigen tertentu bahkan sebelum bertemu sama sekali dengannya. Semua keturunan dari suatu limfosit B tertentu membentuk suatu keluarga sel identik, atau **klon**, yang berkomitmen untuk menghasilkan satu jenis antibodi spesifik. Sel-sel B tetap berada dalam keadaan dorman, tidak benar-benar mengeluarkan produk antibodi spesifiknya atau mengalami pembelahan cepat sampai (atau jika tidak) berkontak dengan antigen yang sesuai. Limfosit yang belum terpajan ke antigen spesifiknya dikenal sebagai **limfosit naif**. Ketika suatu antigen berhasil masuk ke tubuh, klon sel B tertentu yang memiliki reseptor permukaan yang spesifik terhadap antigen tersebut diaktifkan atau "terpilih" oleh pengikatan antigen dengan reseptornya sehingga muncul nama *teori seleksi klonal* (Gambar 12-11).

Antibodi pertama yang diproduksi oleh sel B yang baru terbentuk adalah imunoglobulin IgM, yang tersisip di membran plasma sel dan bukan disekresikan. Di sini antibodi ini berfungsi sebagai tempat reseptor untuk mengikat antigen spesifik, hampir seperti "iklan" untuk jenis antibodi yang dapat dibentuk oleh sel tersebut. Pengikatan antigen yang sesuai ke sel B sama artinya dengan "memesan" pembuatan dan sekresi antibodi tersebut dalam jumlah besar.

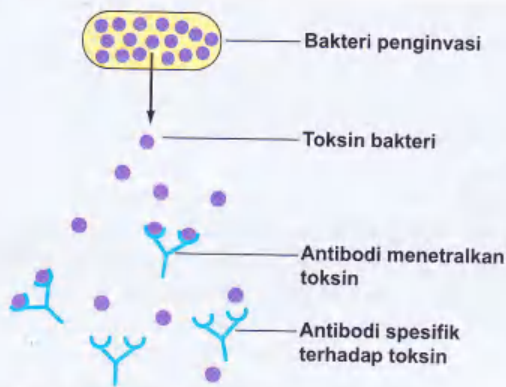
■ Klon terpilih berdiferensiasi menjadi sel plasma aktif dan sel memori dorman.

Pengikatan antigen menyebabkan klon sel B aktif berkembang biak dan berdiferensiasi menjadi dua jenis sel-sel plasma dan sel memori. Sebagian besar turunan klon ini berkembang menjadi sel plasma, yaitu produsen antibodi yang mengandung tempat pengikatan antigen yang sama dengan yang terdapat di reseptor permukaan. Namun, sel plasma menghasilkan antibodi IgG, yang disekresikan dan tidak terikat ke membran sel. Dalam darah, antibodi tersebut berikatan dengan antigen bebas (tidak terikat ke limfosit), menandainya untuk kemudian dihancurkan oleh sistem komplemen, ingesti fagosit, atau cara lain.

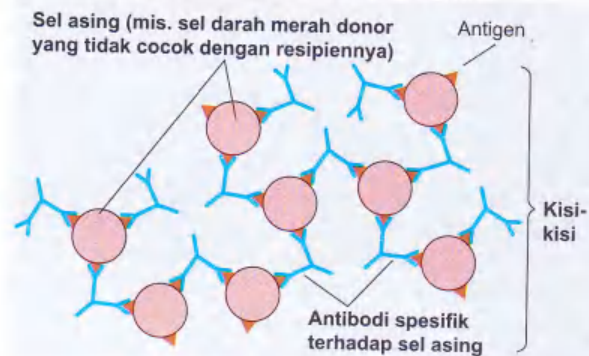
SEL MEMORI

Tidak semua limfosit B yang baru dibentuk oleh klon aktif berdiferensiasi menjadi sel plasma penghasil antibodi. Sebagian kecil berubah menjadi **sel memori**, yang tidak ikut serta dalam serangan imun yang sedang berlangsung terhadap antigen tetapi tetap dorman dan memperbanyak klon

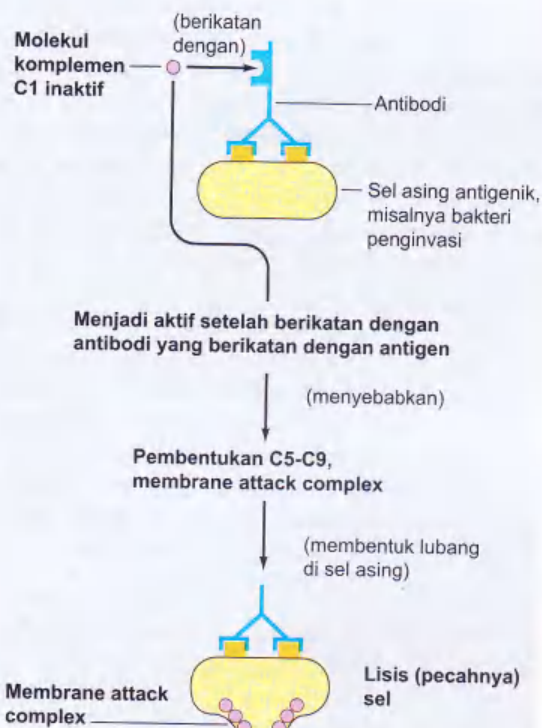
Netralisasi



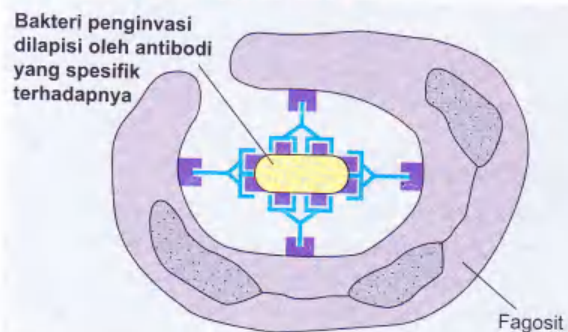
Aglutinasia (penggumpalan sel antigenik) dan **presipitasi** (jika kompleks antigen-antibodi larut terlalu besar untuk tetap berada dalam larutan)



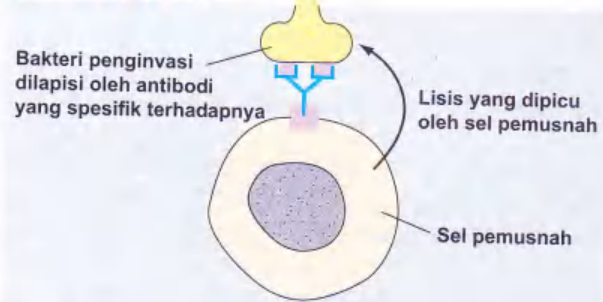
Pengaktifan sistem komplemen



Penguatan fagositosis (opsonisasi)



Stimulasi sel pemusnah



Struktur tidak digambar sesuai skala.

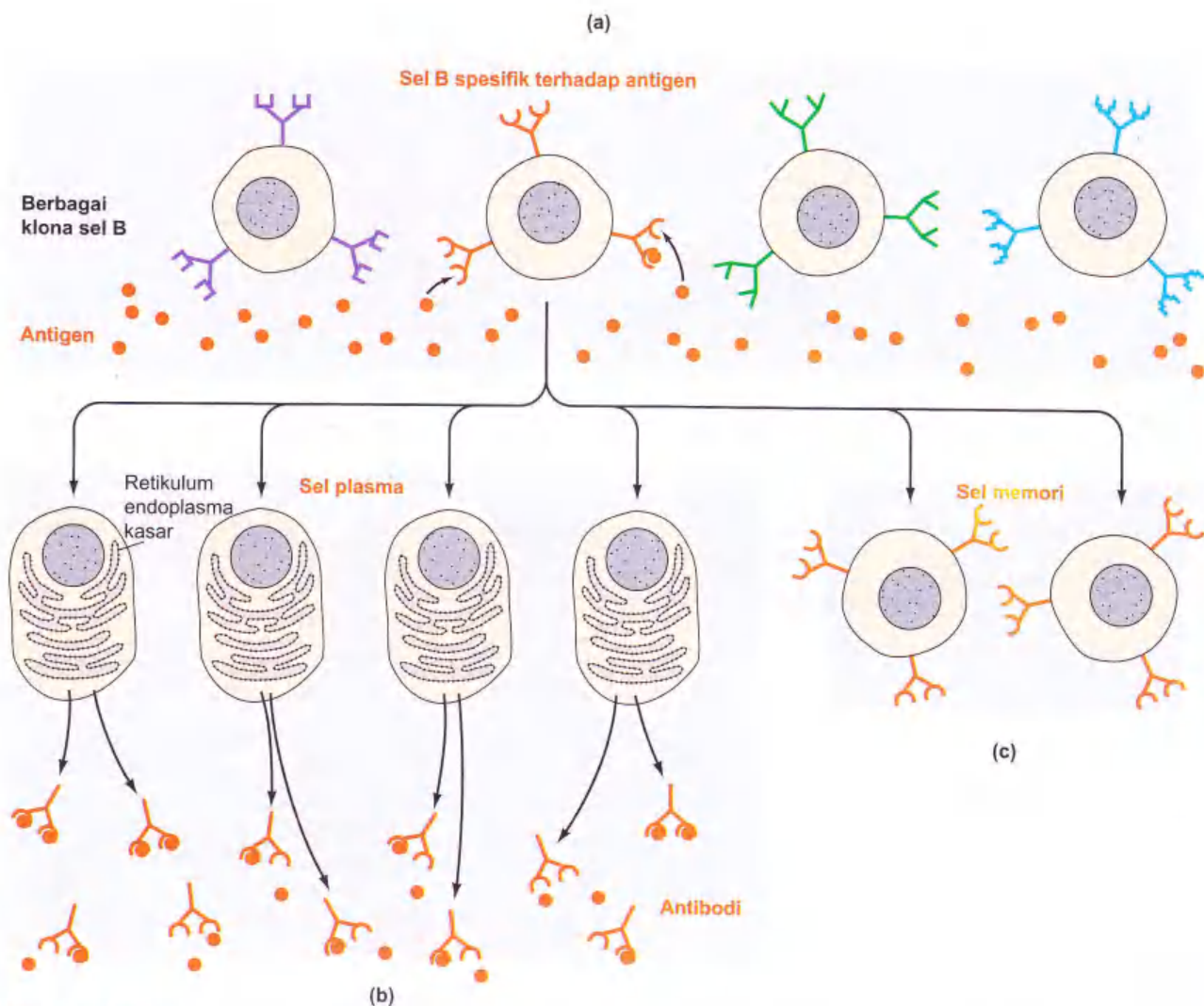
Gambar 12-10

Bagaimana antibodi membantu eliminasi mikroba penginfeksi. Antibodi secara fisik menghambat antigen melalui (1) netralisasi atau (2) aglutinasi dan presipitasi. Antibodi memperkuat respons imun bawaan dengan (1) mengaktifkan sistem komplemen, (2) memperkuat fagositosis dengan bekerja sebagai opsonin, dan (3) merangsang sel pemusnah.

spesifik tersebut. Jika individu yang bersangkutan kembali terpajan ke antigen yang sama maka sel-sel memori ini akan diaktifkan dan siap untuk bereaksi bahkan lebih cepat daripada yang dilakukan oleh limfosit awal dalam klon tersebut.

Meskipun masing-masing dari kita memiliki kumpulan ragam klon sel B yang pada hakikatnya sama, namun kumpulan tersebut secara bertahap berubah untuk merespons pa-

ling efisien terhadap lingkungan antigenik masing-masing orang. Klon-klon yang spesifik terhadap antigen yang tidak pernah dijumpai oleh seseorang akan tetap dorman seumur hidup, sementara klon yang spesifik terhadap antigen-antigen yang ada di lingkungan orang tersebut biasanya akan berkembang dan meningkat dengan membentuk sel memori yang sangat peka. Berbagai klon naif tersebut memberi perlindungan terhadap patogen baru yang belum dikenal,



Gambar 12-11

Teori seleksi klon. (a) Klon sel B yang spesifik terhadap antigen berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori. (b) Sel plasma mengeluarkan antibodi yang berikatan dengan antigen bebas yang tidak melekat ke sel B. (c) Sel memori memperbanyak klon spesifik dan siap menghadapi paparan antigen yang sama di kemudian hari.

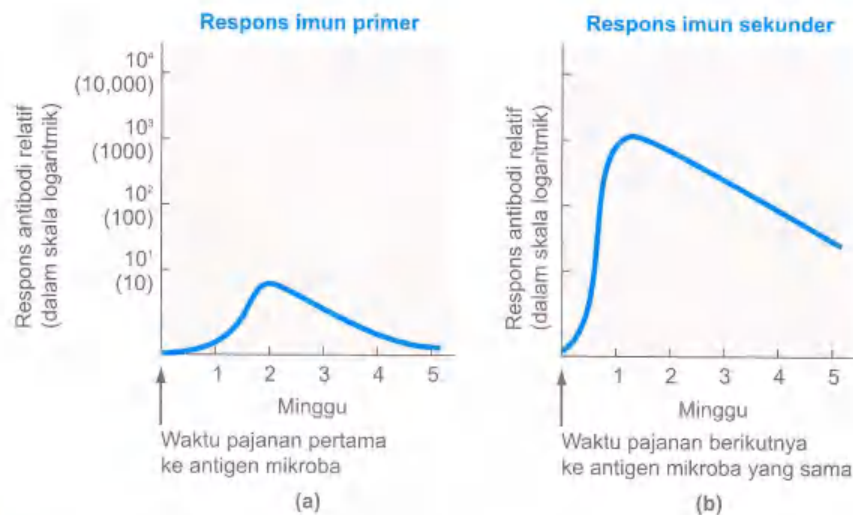
sementara populasi sel memori yang terus berkembang memberi perlindungan terhadap kekambuhan infeksi yang pernah dialami sebelumnya.

RESPONS PRIMER DAN SEKUNDER

Selama kontak awal dengan suatu antigen mikroba, respons antibodi baru terjadi beberapa hari kemudian setelah sel plasma terbentuk dan belum mencapai puncaknya dalam dua minggu (Gambar 12-12). Respons ini dikenal sebagai **respons primer**. Sementara itu, gejala-gejala khas invasi mikroba menetap sampai mikroba tersebut kalah oleh serangan imun spesifik yang ditujukan kepadanya atau orang yang terinfeksi meninggal. Setelah mencapai puncak, kadar antibodi secara perlahan berkurang seiring waktu, namun sebagian antibodi dalam darah mungkin menetap dalam waktu yang lebih lama. Perlindungan jangka panjang terhadap antigen yang sama terutama dilaksanakan oleh sel

memori. Jika antigen yang sama kemudian muncul kembali, maka sel memori yang berumur panjang tersebut akan meluncurkan **respons sekunder** yang lebih cepat, lebih kuat, dan berlangsung lebih lama daripada yang terjadi pada respons primer. Serangan imun yang lebih cepat dan kuat ini sering memadai untuk mencegah atau memperkecil infeksi pada paparan berikutnya terhadap mikroba yang sama, dan membentuk dasar dari imunitas jangka panjang terhadap penyakit spesifik.

CATATAN KLINIS. Paparan antigen pertama yang memicu pembentukan sel memori dapat terjadi melalui penyakit yang didapat atau vaksinasi (Gambar 12-13). Vaksinasi secara sengaja memajankan orang ke patogen yang telah dihilangkan kemampuannya menimbulkan penyakit tetapi masih mampu memicu pembentukan antibodi terhadap dirinya. (Untuk sejarah awal pengembangan vaksinasi, lihat fitur boks di h. 466 Konsep, Tantangan, dan Kontroversi).



Gambar 12-12

Respons imun primer dan sekunder. (a) Respons primer pada pajanan pertama ke suatu antigen mikroba. (b) Respons sekunder pada pajanan berikutnya ke antigen mikroba yang sama. Respons primer tidak memuncak selama dua minggu, sementara respons sekunder mencapai puncak dalam seminggu. Kekuatan respons sekunder adalah 100 kali daripada kekuatan respons primer. (Respons antibodi relatif adalah dalam skala logaritmik).

Sel memori tidak terbentuk untuk sebagian penyakit sehingga tidak timbul imunitas jangka panjang oleh pajanan awal, seperti kasus “radang tenggorokan”. Perjalanan dan keparahan penyakit sama setiap kali orang yang bersangkutan terinfeksi kembali oleh mikroba yang tidak “diingat” oleh sistem imun tersebut, berapapun jumlah pajanan sebelumnya.

■ Ragam sel B yang sangat besar dibentuk dengan memindah-mindahkan sejumlah kecil fragmen gen.

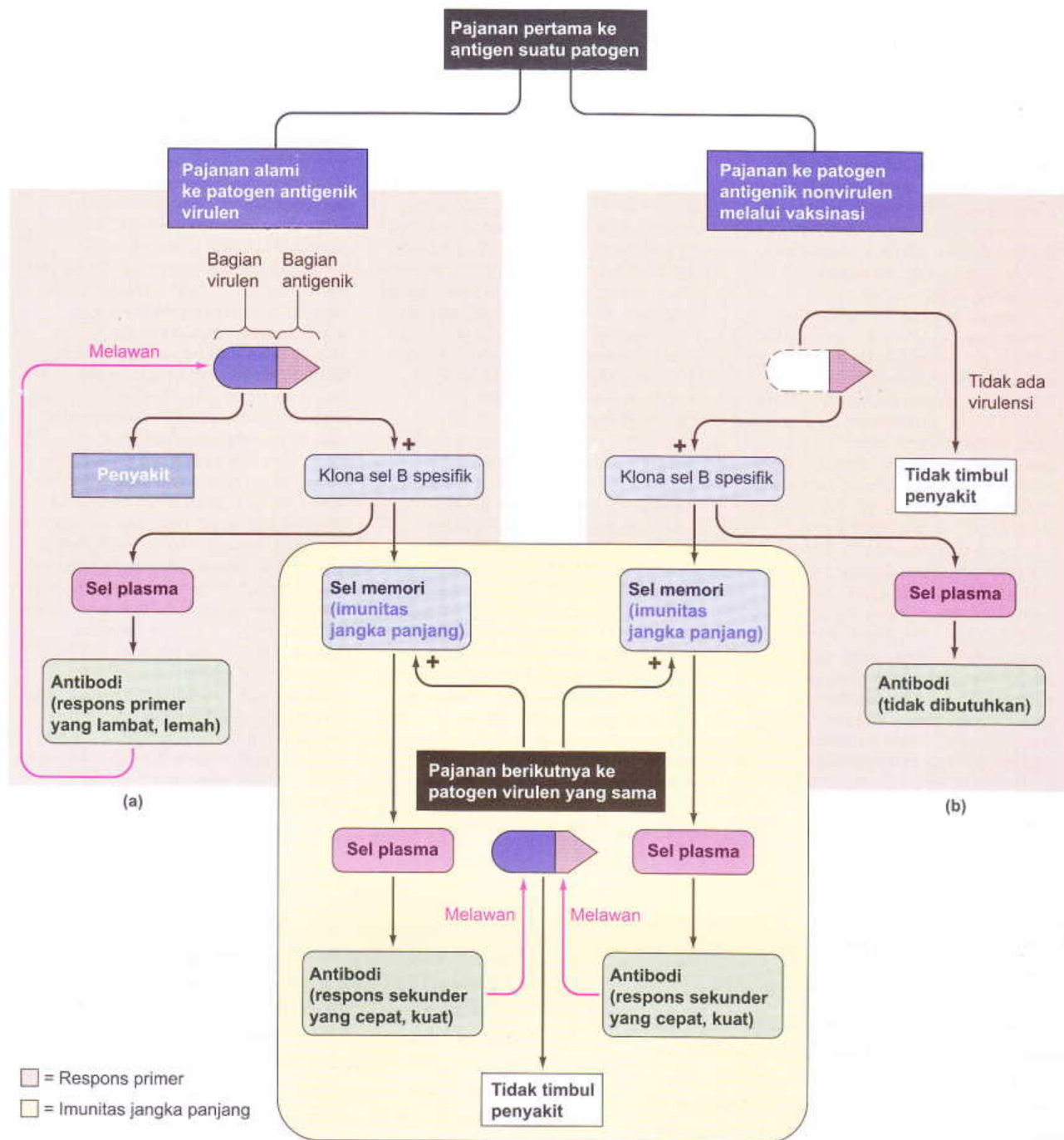
Dengan melihat jutaan jenis antigen yang dapat dibuatkan antibodinya masing-masing oleh kita, bagaimana mungkin seseorang memiliki begitu banyak jenis limfosit B yang masing-masing mampu menghasilkan antibodi yang berlainan? Antibodi adalah protein yang disintesis sesuai cetak biru DNA nukleus. Karena semua sel di tubuh, termasuk sel penghasil antibodi, mengandung DNA nukleus yang sama, sulit membayangkan bagaimana DNA harus dikemas di dalam nukleus setiap sel untuk menyandi jutaan antibodi yang berbeda (masing-masing klon sel B menggunakan bagian kode genetik yang berbeda), bersama dengan semua instruksi genetik lain yang digunakan oleh sel lain. Sebenarnya hanya sejumlah kecil fragmen gen yang menyandi pembentukan antibodi, tetapi selama perkembangan sel B fragmen-fragmen ini dipotong, dikocok ulang, dan disambung-sambungkan melalui beragam kombinasi yang sangat banyak. Setiap kombinasi menghasilkan klon sel B tersendiri. Gen-gen antibodi kemudian lebih diberagamkan oleh mutasi somatik (lihat h. A-33). Gen-gen antibodi pada sel B yang telah terbentuk sangat mudah mengalami mutasi di regio yang menyandi tempat pengikatan antigen di antibodi. Setiap sel mutan pada gilirannya menghasilkan klon baru. Karena itu dapat terbentuk beragam antibodi dengan “mengocok”

(*reshuffling*) suatu kelompok kecil fragmen gen sewaktu perkembangan sel B, serta dengan mutasi somatik lebih lanjut pada sel B yang telah terbentuk. Dengan cara ini, dapat tercipta repertoar antibodi yang sangat beragam hanya dengan menggunakan sebagian kecil cetak biru genetik.

■ Imunitas aktif dihasilkan sendiri sedangkan imunitas pasif “dipinjam”.

Pembentukan antibodi akibat pajanan ke antigen disebut **imunitas aktif** terhadap antigen tersebut. Cara kedua bagaimana seseorang dapat memperoleh antibodi adalah dengan transfer langsung antibodi yang dibentuk secara aktif oleh orang lain (atau hewan). Imunitas “pinjaman” dadakan ini yang dibentuk oleh antibodi yang sudah ada disebut **imunitas pasif**. Pemindahan antibodi kelas IgG semacam ini secara normal terjadi dari ibu kepada janin melewati plasenta selama perkembangan intrauteri. Selain itu, kolostrum (susu pertama) ibu mengandung antibodi IgA yang juga memberi perlindungan bagi bayi yang mendapat ASI. Antibodi yang dipindahkan secara pasif biasanya diuraikan dalam waktu kurang dari sebulan, tetapi dalam kurun waktu itu neonatus mendapat proteksi imun penting (pada hakikatnya sama dengan yang dimiliki oleh ibunya) sampai ia dapat secara aktif melancarkan respons imun sendiri. Kemampuan membentuk antibodi belum berkembang sampai sekitar sebulan setelah lahir.

CATATAN KLINIS. Imunitas pasif kadang digunakan secara klinis untuk memberi perlindungan segera atau memperkuat resistensi terhadap mikroorganisme yang sangat ganas atau toksin yang dapat mematikan yang seseorang pernah terpajan (misalnya virus rabies, toksin tetanus pada orang yang belum terimunisasi, dan bisa ular). Biasanya antibodi



Gambar 12-13

Cara memperoleh imunitas jangka panjang. Imunitas jangka panjang terhadap suatu patogen dapat diperoleh melalui penyakit atau divaksinasi terhadapnya. (a) Pajanan ke suatu patogen virulen (penyebab penyakit). (b) Vaksinasi dengan patogen yang telah dimodifikasi sehingga tidak lagi virulen (yaitu tidak lagi dapat menimbulkan penyakit) tetapi masih antigenik. Pada kedua kasus, dihasilkan sel memori jangka panjang yang melancarkan respons sekunder cepat untuk mencegah atau memperkecil gejala pada pajanan alami berikutnya ke patogen virulen yang sama.

yang diberikan diperoleh dari sumber lain (sering bukan manusia) yang telah dipajankan ke antigen bentuk lemah. Hewan yang sering digunakan untuk membuat antibodi yang diambil untuk imunisasi pasif adalah kuda atau domba. Meskipun penyuntikan serum yang mengandung antibodi ini (**antisera** atau **antitoksin**) bermanfaat untuk mencipta-

kan proteksi segera terhadap penyakit atau toksin spesifik namun penerima dapat membentuk respons imun terhadap antibodi yang disuntikkan itu sendiri, karena antibodi tersebut adalah protein asing. Akibatnya mungkin adalah reaksi alergi berat terhadap terapi, suatu keadaan yang disebut sebagai **serum sickness**.

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Vaksinasi: Kemenangan Atas Banyak Penyakit Menakutkan

Masyarakat modern telah berharap dan bahkan menginginkan agar dapat diciptakan vaksin untuk melindungi kita dari hampir semua penyakit infeksi yang menakutkan. Harapan ini dipertajam oleh ketidakberdayaan kita sampai saat ini untuk menciptakan vaksin yang efektif terhadap HIV, virus penyebab AIDS.

Hampir 2500 tahun yang lalu, nenek moyang kita telah menyadari adanya perlindungan imun. Thucydides, yang menulis mengenai suatu wabah pes yang menyerang Athena pada 430 SM, mengamati bahwa orang yang sama tidak pernah diserang dua kali oleh penyakit ini. Namun, nenek moyang kita belum memahami dasar dari perlindungan ini sehingga mereka tidak dapat memanfaatkannya.

Upaya-upaya awal untuk memperoleh perlindungan seumur hidup terhadap cacar (*smallpox*), suatu penyakit mengerikan yang sangat menular dan sering mematikan (hampir 40% pasien meninggal), adalah dengan secara sengaja memajamkan diri melalui kontak langsung dengan orang yang mengidap penyakit bentuk ringan. Harapannya adalah agar terbentuk perlindungan terhadap serangan cacar fatal di masa mendatang dengan secara sengaja memicu timbulnya penyakit

ringan. Sejak awal abad ke-17, teknik ini telah berkembang menjadi pemakaian jarum untuk mengambil sejumlah kecil pus dari pustul (bentol di kulit berisi nanah yang sembuh dengan meninggalkan bekas jaringan parut cekung atau "pock") cacar aktif dan memasukkan bahan menular ini ke dalam orang sehat. Proses inokulasi ini dilakukan dengan mengaplikasikan pus langsung ke suatu goresan ringan atau dengan menghirup pus kering.

Edward Jenner, seorang dokter Inggris, adalah yang pertama membuktikan bahwa imunitas terhadap *cowpox* (cacar sapi), suatu penyakit yang serupa tetapi lebih ringan daripada cacar, juga dapat melindungi manusia dari cacar. Berdasarkan pengamatan bahwa pemerah susu yang terjangkit cacar sapi tampaknya terlindung dari cacar, Jenner pada tahun 1796 menginokulasikan pus yang ia ekstraksi dari lepuh cacar sapi ke seorang anak laki-laki. Setelah anak tersebut sembuh, Jenner (karena tidak dibatasi oleh standar etis riset modern pada subyek manusia) secara sengaja menginokulasikan anak tersebut cacar dengan dosis yang secara normal mematikan. Anak tersebut selamat.

Namun, hasil penelitian Jenner tidak ditanggapi serius sampai seabad

kemudian ketika pada tahun 1880, Louis Pasteur, ahli imunologi eksperimental hebat yang pertama, mengembangkan teknik Jenner. Pasteur membuktikan bahwa kemampuan organisme memicu penyakit dapat sangat dikurangi (dilemahkan) sehingga organisme tersebut tidak lagi menimbulkan penyakit tetapi masih tetap menginduksi pembentukan antibodi jika dimasukkan ke dalam tubuh—prinsip dasar vaksin modern. Vaksin pertamanya terhadap antraks, suatu penyakit yang mematikan pada sapi dan domba. Pasteur mengisolasi dan memanaskan bakteri antraks, kemudian menyuntikkan organisme yang telah dilemahkan ini ke dalam sekelompok hewan sehat. Beberapa minggu kemudian pada pertemuan sesama ilmuwan, Pasteur menyuntikkan hewan-hewan yang telah divaksinasi tersebut serta sekelompok hewan yang belum divaksinasi dengan bakteri antraks poten. Hasilnya dramatis—semua hewan yang divaksin selamat, tetapi semua hewan yang tidak divaksin mati. Demonstrasi publik gaya Pasteur yang terkenal ini, ditambah lagi kepribadiannya yang karismatik, menarik perhatian dokter dan ilmuwan pada saat itu dan memicu perkembangan imunologi modern.

II Golongan darah adalah suatu bentuk imunitas alami.

Para ilmuwan semula beranggapan bahwa antibodi tertentu sudah ada secara alami dalam darah. Antibodi yang berkaitan dengan golongan darah adalah contoh klasik "antibodi alami", meskipun imunitas alami sebenarnya adalah kasus khusus dari imunitas aktif. Marilah kita lihat mengapa.

GOLONGAN DARAH ABO

Membran permukaan eritrosit manusia mengandung antigen-antigen hereditas yang bervariasi sesuai golongan darah. Di dalam sistem golongan darah utama, **sistem ABO**, eritrosit orang dengan golongan darah A mengandung antigen A, mereka yang golongan darahnya B mengandung antigen B, mereka yang golongannya AB memiliki kedua antigen, dan mereka yang golongan O tidak memiliki antigen A atau B di permukaan eritrositnya.

Antibodi terhadap antigen eritrosit yang tidak ada di eritrosit tubuh sendiri mulai muncul dalam plasenta setelah bayi berusia sekitar 6 bulan. Karena itu, plasma darah golongan A mengandung antibodi anti-B, darah golongan B memiliki antibodi anti-A, tidak ada antibodi yang berkaitan

dengan sistem ABO pada darah golongan AB, dan kedua antibodi anti-A dan anti-B terdapat dalam darah golongan O. Biasanya kita beranggapan bahwa pembentukan antibodi terhadap antigen A atau B diinduksi hanya terjadi jika darah yang mengandung antigen asing disuntikkan ke dalam tubuh. Namun, antibodi-antibodi tersebut dapat ditemukan dengan kadar tinggi dalam plasma orang yang tidak pernah terpajan ke darah orang lain. Karena itu, antibodi ini dianggap terbentuk secara alami, yaitu diproduksi tanpa diketahui pajanan ke antigennya. Para ilmuwan kini mengetahui bahwa orang secara tidak disadari terpajan pada usia dini ke sejumlah kecil antigen mirip-A dan B yang terdapat di bakteri-bakteri usus. Antibodi yang diproduksi terhadap antigen-antigen asing ini kebetulan juga berinteraksi dengan antigen yang hampir sama yang ada pada golongan darah asing, bahkan pada pajanan pertama.

REAKSI TRANSFUSI

CATATAN KLINIS. Jika seseorang diberi darah yang golongannya tidak sesuai maka terjadi dua interaksi antigen-antibodi yang berbeda. Sejauh ini konsekuensi yang lebih serius terjadi akibat efek antibodi dalam plasma penerima (resipien) pada eritrosit donor. Efek antibodi donor pada

antigen yang ada di eritrosit penerima kurang penting kecuali jika dilakukan transfusi dalam jumlah besar, karena antibodi donor mengalami banyak pengenceran oleh plasma penerima sehingga tidak banyak eritrosit penerima yang rusak.

Interaksi antibodi dengan antigen eritrosit dapat menyebabkan aglutinasi (penggumpalan) atau hemolisis (pecahnya) sel darah merah yang diserang. Aglutinasi atau hemolisis sel darah merah donor oleh antibodi dalam plasma penerima kadang dapat menyebabkan **reaksi transfusi fatal** (Gambar 12-14). Gumpalan sel donor dapat menyumbat pembuluh-pembuluh darah halus. Selain itu, salah satu akibat paling mematikan dari transfusi yang tidak cocok adalah gagal ginjal akut akibat dibebaskannya sejumlah besar hemoglobin dari eritrosit donor yang rusak. Jika kadar hemoglobin bebas dalam plasma melewati suatu titik kritis maka akan terjadi pengendapan hemoglobin di ginjal yang menyumbat struktur-struktur pembentuk urin dan menimbulkan gagal ginjal akut.

DONOR DAN PENERIMA DARAH UNIVERSAL

Karena orang golongan O tidak memiliki antigen A atau B maka eritrosit mereka tidak akan diserang oleh antibodi anti-A atau anti-B sehingga mereka dianggap sebagai **donor universal**. Darah mereka dapat ditransfusikan ke orang dengan semua golongan darah. Namun, orang golongan O hanya dapat menerima darah golongan O, karena antibodi anti-A dan anti-B dalam plasma mereka akan menyerang antigen A atau B yang ada dalam darah donor. Sebaliknya, orang golongan AB disebut **penerima universal**. Karena tidak memiliki antibodi anti-A dan anti-B mereka dapat menerima darah donor dari golongan apapun, meskipun mereka hanya dapat mendonasikan darah ke orang dengan golongan AB. Karena memiliki antigen A dan B maka eritrosit mereka akan diserang jika ditransfusikan kepada orang dengan antibodi terhadap salah satu dari kedua antigen tersebut.

Namun, istilah *donor universal* dan *penerima universal* menyesatkan. Selain sistem ABO, banyak antigen eritrosit dan antibodi plasma lain dapat menyebabkan reaksi transfusi, dan yang terpenting adalah faktor Rh.

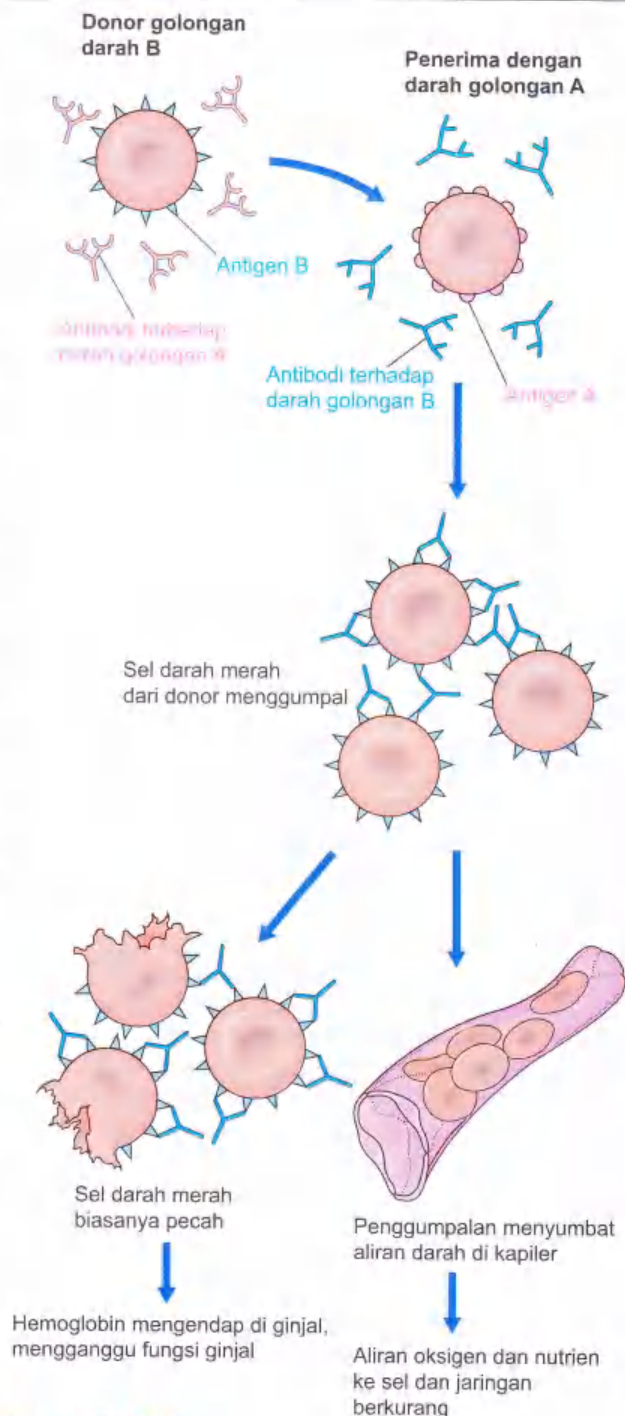
SISTEM GOLONGAN DARAH LAIN

Orang yang memiliki **faktor Rh** (suatu antigen eritrosit yang pertama kali ditemukan pada monyet rhesus sehingga diberi nama Rh) dikatakan memiliki darah *positif-Rh*, sedangkan yang tidak memilikinya dianggap memiliki darah *negatif-Rh*. Berbeda dari sistem ABO, tidak terdapat antibodi alami yang terbentuk terhadap faktor Rh.

CATATAN KLINIS. Antibodi anti-Rh dihasilkan hanya oleh orang negatif-Rh ketika (dan jika) orang tersebut pertama kali terpajan ke antigen Rh asing yang terdapat dalam darah positif-Rh. Transfusi selanjutnya dengan darah positif-Rh dapat menimbulkan reaksi transfusi pada orang negatif-Rh yang telah tersensitisasi tersebut. Sebaliknya, orang positif-Rh tidak pernah menghasilkan antibodi terhadap faktor Rh yang mereka miliki sendiri. Karena itu, orang negatif-Rh harus hanya diberi darah negatif-Rh, sedangkan orang positif-Rh dapat dengan aman menerima darah negatif-Rh

atau positif-Rh. Faktor Rh memiliki makna medis penting dalam keadaan di mana ibu negatif-Rh membentuk antibodi terhadap eritrosit janin positif-Rh yang dikandungnya, suatu keadaan yang dikenal sebagai **eritroblastosis fetalis**, atau **penyakit hemolitik pada neonatus** (lihat h. 493).

Kecuali pada keadaan yang sangat darurat, akan lebih aman jika dilakukan pencocokan silang darah secara indi-



Gambar 12-14

Reaksi transfusi. Reaksi transfusi yang terjadi akibat pemberian darah golongan B kepada penerima dengan golongan darah A.

vidual sebelum transfusi dilakukan meskipun golongan ABO dan Rh-nya sudah diketahui, karena terdapat sekitar 12 sistem antigen minor lainnya pada eritrosit manusia. Kecocokan ditentukan dengan mencampur sel darah dari donor dengan plasma dari penerima. Jika tidak terjadi penggumpalan maka darah dianggap cocok untuk ditransfusikan.

Selain penting dalam transfusi, berbagai sistem golongan darah juga penting dari segi hukum pada kasus-kasus ketidakjelasan orang tua, karena antigen eritrosit diwariskan. Namun, dalam tahun-tahun terakhir, "sidik jari" DNA menjadi pemeriksaan yang lebih memastikan.

■ Limfosit hanya berespons terhadap antigen yang disajikan oleh sel penyaji antigen.

Sel B biasanya tidak dapat melaksanakan tugasnya menghasilkan antibodi tanpa bantuan dari makrofag atau sel penyaji antigen lain dan, pada kebanyakan kasus, juga dari sel T (Gambar 12-15). Klon-klon sel B yang relevan tidak dapat mengenal dan menghasilkan antibodi sebagai respons terhadap antigen asing "mentah" yang masuk ke tubuh; sebelum bereaksi, klon sel B harus secara formal "diperkenalkan" kepada antigen.

PENYAJIAN ANTIGEN

Makrofag dapat digunakan sebagai contoh **sel penyaji antigen**. Mikroorganisme atau antigen mula-mula ditelan oleh makrofag. Fagosit-fagosit besar ini berkumpul di sekeliling klon sel B yang sesuai dan menangani pengenalan formal tersebut. Selama fagositosis, makrofag memproses antigen mentah dan kemudian "menyajikan" antigen yang telah diproses tersebut dengan memajarkannya di permukaan luar membran plasma makrofag sedemikian sehingga sel-sel B sekitar dapat mengenalnya dan diaktifkan olehnya. Secara spesifik, ketika menelan mikroba asing, makrofag mencerna mikroba tersebut menjadi peptida-peptida antigenik (kepingan kecil protein). Setiap peptida antigenik kemudian digabungkan dengan **molekul MHC**, yang disintesis di dalam kompleks retikulum endoplasma-kompleks Golgi. Sebuah molekul MHC memiliki alur dalam tempat melekatnya berbagai peptida antigenik, bergantung pada apa yang ditelan oleh makrofag. Penempatan peptida antigenik ke dalam molekul MHC berlangsung di organel khusus yang baru ditemukan di dalam sel penyaji antigen, **kompartemen untuk pemuatan peptida**. Molekul MHC kemudian mengangkut antigen tersebut ke permukaan sel untuk disajikan kepada limfosit yang lewat.

Selain itu, makrofag penyaji antigen ini mengeluarkan *interleukin 1*, suatu mediator kimiawi serba guna yang meningkatkan diferensiasi dan proliferasi klon sel B yang sekarang sudah aktif. Interleukin 1, yang identik atau berkaitan erat dengan pirogen endogen atau mediator endogen leukosit, juga berperan besar dalam demam dan malaise yang menyertai banyak infeksi. Sebaliknya, limfosit yang telah diaktifkan kemudian mengeluarkan antibodi yang antara lain meningkatkan aktivitas fagositik lebih lanjut.

Banyak antigen disajikan dengan cara serupa kepada sel T oleh makrofag dan sel dendritik. **Sel dendritik** adalah sel penyaji antigen khusus yang bertindak sebagai penjaga di hampir setiap jaringan. Sel ini sangat banyak di kulit dan lapisan mukosa paru dan saluran cerna—lokasi strategis tempat mikroba kemungkinan besar masuk ke tubuh. Setelah terpajan ke antigen yang sesuai, sel dendritik meninggalkan jaringan dan bermigrasi melalui pembuluh limfe ke kelenjar limfe, tempat sel-sel ini berkumpul dan mengaktifkan sel T.

Salah satu golongan khusus limfosit T, yang disebut sel T penolong, membantu pengaktifan sel B oleh antigen yang disajikan oleh makrofag. Sel T penolong mengeluarkan suatu mediator kimiawi, **faktor pertumbuhan sel B**, yang ikut berperan dalam fungsi sel B bersama dengan interleukin 1 yang dikeluarkan oleh makrofag. Karena itu, interaksi yang saling memperkuat antara makrofag, sel B, dan sel T penolong secara sinergis meningkatkan serangan imun antibodifagosit terhadap benda asing yang masuk. Tabel 12-2 meringkaskan strategi imun bawaan dan didapat yang mempertahankan tubuh dari serbuan bakteri.

Kini kita akan membahas peran lain sel T selain meningkatkan aktivitas sel B.

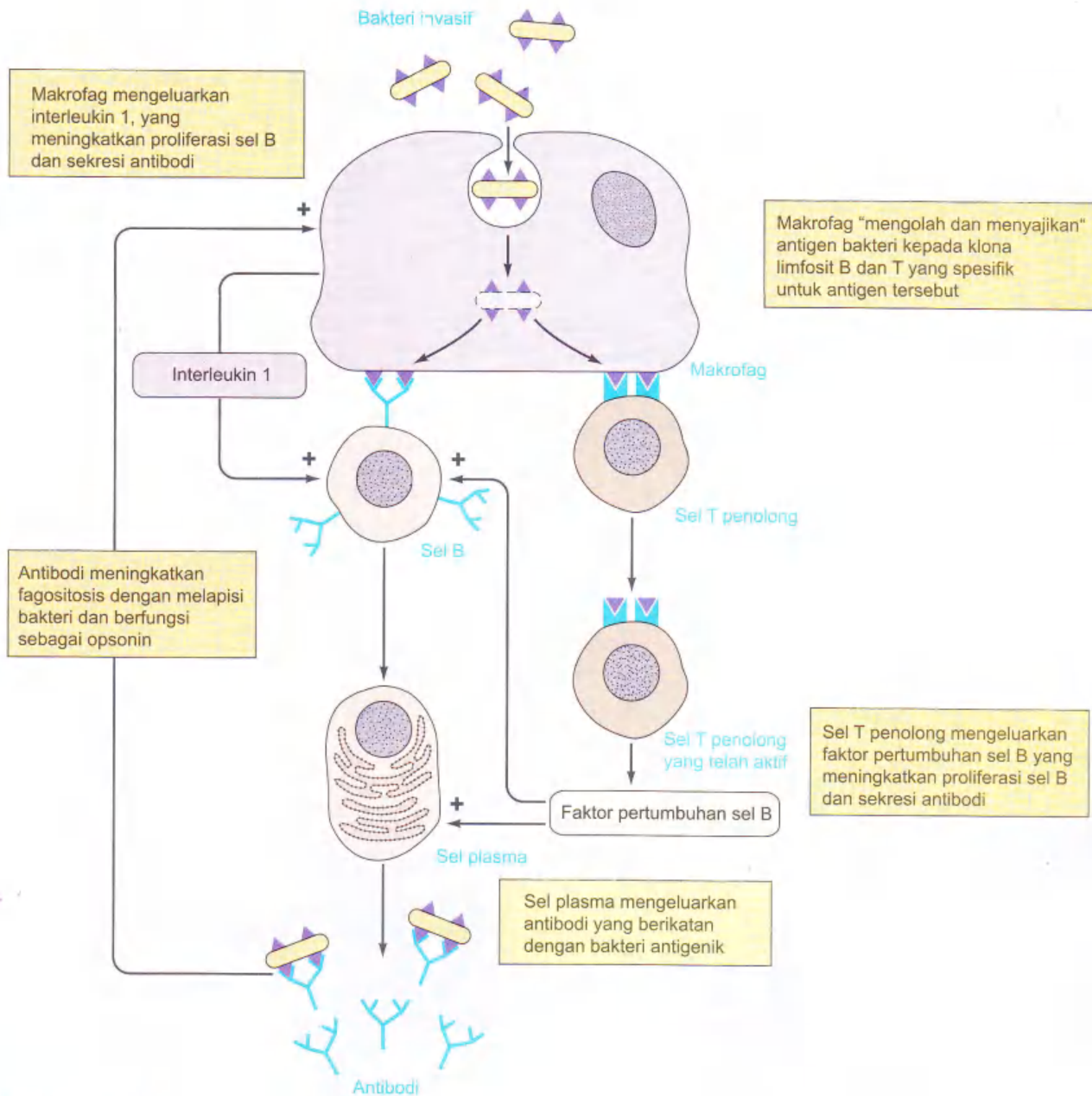
LIMFOSIT T: IMUNITAS YANG DIPERANTARAI OLEH SEL

Meskipun penting dalam pertahanan spesifik terhadap bakteri dan benda asing lainnya namun limfosit B dan produk antibodinya hanya mewakili separuh dari pertahanan imun spesifik tubuh. Limfosit T sama pentingnya dalam pertahanan terhadap kebanyakan infeksi virus dan juga berperan besar dalam mengatur mekanisme imun. Tabel 12-3 membandingkan sifat kedua sel efektor adaptif ini, meringkaskan apa yang telah anda pelajari tentang sel B dan menyinggung fitur yang akan anda pelajari tentang sel T.

■ Sel T berikatan langsung dengan sasarannya.

Sementara sel B dan antibodi melindungi tubuh dari benda asing di CES, sel T menghadapi benda asing yang bersembunyi di dalam sel yang tidak dapat dicapai oleh antibodi atau sistem komplemen. Tidak seperti sel B, yang mengeluarkan antibodi yang dapat menyerang antigen jarak jauh, sel T tidak mengeluarkan antibodi. Sel T harus berkontak langsung dengan sasaran, suatu proses yang dikenal sebagai *imunitas selular*. Sel T tipe pemusnah mengeluarkan bahan-bahan kimia yang menghancurkan sel sasaran yang berkontak dengannya, misalnya sel yang terinfeksi oleh virus dan sel kanker.

Seperti sel B, sel T bersifat klonal dan sangat spesifik antigen. Di membran plasmanya, setiap sel T memiliki protein reseptor unik yang disebut **reseptor sel T**, serupa namun tidak identik dengan reseptor di permukaan sel B. Limfosit imatur memperoleh reseptornya di timus sewaktu berdiferen-



Gambar 12-15

Interaksi sinergistik antara makrofag, sel B, dan sel T penolong. Sel B dan T tidak dapat bereaksi terhadap antigen asing yang baru masuk sampai antigen tersebut diproses dan disajikan oleh makrofag atau sel penyaji antigen lainnya. Makrofag juga mengeluarkan interleukin 1, yang merangsang proliferasi sel B aktif. Sel-sel B ini berubah menjadi sel plasma, yang menghasilkan antibodi terhadap antigen. Sel T penolong yang telah aktif mengeluarkan faktor pertumbuhan sel B, yang semakin merangsang proliferasi sel B dan produksi antibodi. Antibodi tidak saja menyebabkan antigen asing dimusnahkan namun juga berfungsi sebagai opsonin yang meningkatkan fagositosis oleh makrofag.

siasi menjadi sel T. Tidak seperti sel B, sel T diaktifkan oleh antigen asing hanya jika antigen tersebut berada di permukaan suatu sel yang juga membawa penanda identitas individu yang bersangkutan; yaitu, antigen asing dan **antigen diri** harus bersama-sama berada di permukaan sel sebelum sel T dapat berikatan dengannya. Selama pendidikan di timus, sel T belajar mengenal antigen asing hanya dalam kombinasi dengan antigen jaringan sendiri—suatu pelajaran yang diturunkan kepada semua progeni sel T di kemudian hari.

Pentingnya persyaratan antigen rangkap ini dan sifat antigen diri akan dibahas berikut ini.

Setelah pemajanan ke antigen yang sesuai biasanya terdapat jeda waktu beberapa hari sebelum sel T yang telah **tersensitisasi** atau **teraktifkan** siap melancarkan serangan imun selular. Ketika terpajan ke kombinasi antigen spesifik, sel-sel dari klon sel T komplementer berproliferasi dan berdiferensiasi selama beberapa hari, menghasilkan sel T efektor aktif dalam jumlah besar yang melaksanakan berbagai respons selular.

Tabel 12-2

Respons Imun Bawaan dan Didapat Terhadap Invasi Bakteri

MEKANISME IMUN BAWAAN

Peradangan

Makrofag jaringan residen menelan bakteri yang masuk

Respons vaskular yang diaktifkan oleh histamin meningkatkan aliran darah ke daerah yang bersangkutan, membawa lebih banyak sel efektor imun dan protein plasma

Bekuan fibrin membentengi daerah yang terinfeksi

Neutrofil dan monosit/makrofag bermigrasi dari darah ke daerah yang bersangkutan serta menelan dan menghancurkan benda asing serta membersihkan sisa sel

Sel fagositik mengeluarkan bahan perantara kimiawi, yang meningkatkan respons imun bawaan dan didapat serta memicu gejala lokal dan sistemik yang berkaitan dengan infeksi

Pengaktifan Nonspesifik Sistem Komplemen

Komponen komplemen membentuk *membrane attack complex* yang melubangi dan melisis sel bakteri

Komponen komplemen meningkatkan berbagai tahapan inflamasi

MEKANISME IMUN DIDAPAT

Makrofag memproses dan menyajikan antigen bakteri kepada sel B yang spesifik untuk antigen tersebut

Klonasi sel B yang telah diaktifkan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori

Sel plasma mengeluarkan antibodi spesifik, yang berikatan dengan bakteri yang masuk. Aktivitas sel plasma ditingkatkan oleh

Interleukin 1 yang disekresikan oleh makrofag

Sel T penolong, yang telah diaktifkan oleh antigen bakteri yang sama yang diproses dan disajikan kepadanya oleh makrofag

Antibodi berikatan dengan bakteri yang masuk dan meningkatkan imunitas bawaan sehingga terjadi kehancuran bakteri. Secara spesifik, antibodi

Bekerja sebagai opsonin untuk meningkatkan aktivitas fagositik

Mengaktifkan sistem komplemen yang mematikan

Merangsang sel pemusnah, yang secara langsung melisis bakteri

Sel memori menetap dan mampu merespons secara lebih cepat dan lebih kuat seandainya bakteri yang sama kembali dijumpai di masa mendatang

Tabel 12-3

Limfosit B versus T

KARAKTERISTIK	LIMFOSIT B	LIMFOSIT T
Asal Nenek moyang	Sumsum tulang	Sumsum tulang
Tempat Pematangan	Sumsum tulang	Timus
Reseptor untuk Antigen	Antibodi yang tersisip di membran plasma berfungsi sebagai reseptor permukaan; sangat spesifik	Terdapat reseptor permukaan yang berbeda dari antibodi; sangat spesifik
Berikatan dengan	Antigen ekstrasel misalnya bakteri, virus bebas, dan benda asing lain dalam darah	Antigen asing yang berkaitan dengan antigen diri, misalnya sel yang terinfeksi oleh virus
Antigen Harus Diproses dan Disajikan oleh Makrofag	Ya	Ya
Jenis Sel Aktif	Sel plasma	Sel T sitotoksik, sel T penolong
Pembentukan Sel Memori	Ya	Ya
Jenis Imunitas	Imunitas yang diperantarai oleh antibodi	Imunitas yang diperantarai oleh sel
Produk Sekretori	Antibodi	Sitokin
Fungsi	Membantu membersihkan benda asing dengan meningkatkan respons imun bawaan terhadap benda tersebut; memberikan imunitas terhadap sebagian besar bakteri dan beberapa virus	Melisis sel yang terinfeksi oleh virus dan sel kanker; memberikan imunitas terhadap sebagian besar virus dan beberapa bakteri; membantu sel B dalam menghasilkan antibodi
Usia	Singkat	Lama

■ Dua jenis utama sel T adalah sel T sitotoksik dan sel T penolong.

Terdapat dua subpopulasi utama sel T, bergantung pada peran mereka ketika diaktifkan oleh antigen:

1. **Sel CD8 (sel T sitotoksik, atau pemusnah)**, yang menghancurkan sel pejamu yang mengandung apapun yang asing, dan karenanya mengandung antigen asing, misalnya sel tubuh yang dimasuki virus, sel kanker yang memiliki protein mutan akibat transformasi maligna, dan sel cangkakan
2. **Sel CD4 (umumnya sel T penolong)**, yang meningkatkan pembentukan sel B yang distimulasi antigen menjadi sel plasma penghasil antibodi, meningkatkan aktivitas sel sitotoksik yang sesuai, dan mengaktifkan makrofag. Sel CD4 tidak secara langsung ikut serta dalam destruksi imun patogen yang masuk. Sebaliknya, sel-sel ini memodulasi aktivitas sel imun lain.

Sel T regulatorik, yang semula disebut **sel T penekan**, adalah subser kecil sel CD4 yang baru teridentifikasi. Sel T regulatorik, yang membentuk 5% sampai 10% dari sel CD4, menekan respons imun. Sel-sel ini menekan dan bukan meningkatkan imunitas bawaan dan didapat dengan metode *check and balance* untuk memperkecil patologi imun yang merugikan. Masih belum dipahami bagaimana sel T regulatorik melaksanakan tugasnya.

Sel T penolong sejauh ini adalah jenis sel T yang paling banyak, membentuk 60% sampai 80% dari semua sel T dalam darah. Karena pentingnya peran yang dimainkan oleh sel ini dalam "menyalakan" kekuatan penuh limfosit dan makrofag maka sel T penolong dianggap sebagai "tombol induk" sistem imun.

CATATAN KLINIS. Hal ini menjadi penyebab mengapa sindrom imunodefisiensi didapat (*acquired immunodeficiency syndrome, AIDS*), yang disebabkan oleh virus imunodefisiensi manusia (*human immunodeficiency virus, HIV*), sedemikian menghancurkan bagi sistem pertahanan imun. Virus AIDS secara selektif menginvasi sel T penolong, menghancurkan atau melumpuhkan sel-sel yang seharusnya mengendalikan sebagian besar respons imun tersebut (Gambar 12-16). Virus tersebut juga menyerang makrofag sehingga semakin melumpuhkan sistem imun, dan kadang-kadang juga masuk ke sel otak, menyebabkan demensia (gangguan berat kapasitas intelektual) yang ditemukan pada sejumlah penderita AIDS.

SEL T MEMORI

Seperti sel B, sel T membentuk kompartemen sel memori dan memperlihatkan baik respons primer maupun sekunder. Respons primer cenderung dimulai di jaringan limfoid, tempat limfosit naif dan sel penyaji antigen berinteraksi. Selama beberapa minggu setelah infeksi dibersihkan, lebih dari 90% sel T efektor yang terbentuk selama respons primer mati melalui proses apoptosis (bunuh diri sel; lihat h. 132). Untuk bertahan hidup, limfosit T aktif memerlukan keberadaan antigen spesifiknya terus-menerus dan sinyal stimulatorik

yang sesuai. Setelah musuh mati, sebagian besar populasi limfosit T spesifik yang kini menjadi berlebihan melakukan bunuh diri karena antigen dan sinyal stimulatoriknya lenyap. Eliminasi sebagian besar sel T efektor setelah respons primer merupakan hal esensial untuk mencegah kongesti di jaringan limfoid. (Pengurangan semacam ini tidak diperlukan untuk sel B—sel yang menjadi sel plasma dan bukan sel B memori setelah stimulasi antigen akan mati sendiri dengan menghasilkan antibodi). Sel-sel T efektor yang tersisa berubah menjadi sel T memori yang berumur panjang dan bermigrasi ke seluruh bagian tubuh, tempat mereka bersiap untuk melaksanakan respons sekunder cepat seandainya patogen yang sama muncul.

Kita selanjutnya akan membahas dua jenis sel T utama secara lebih detail.

■ Sel T sitotoksik mengeluarkan bahan kimia yang merusak sel sasaran.

Sel T sitotoksik adalah "pembunuh bayaran" mikroskopik. Sasaran sel-sel destruktif ini umumnya adalah sel pejamu yang terinfeksi oleh virus. Ketika virus menyerang sel tubuh, suatu keharusan agar bertahan hidup, sel menguraikan selubung protein yang mengelilingi virus dan menumpukkan sebagian dari antigen virus ini ke antigen diri yang baru dibentuk. Kompleks antigen diri dan antigen virus ini disisipkan ke membran permukaan sel pejamu, tempat kompleks tersebut berfungsi sebagai "bendera merah" yang menunjukkan bahwa sel mengandung virus (Gambar 12-17, langkah 1 dan 2). Untuk menyerang virus intrasel, sel T sitotoksik harus menghancurkan sel pejamu yang terinfeksi dalam prosesnya. Sel T sitotoksik dari klon yang spesifik untuk virus ini kemudian mengenali dan berikatan dengan antigen virus dan antigen diri di permukaan sel pejamu yang terinfeksi tersebut (Gambar 12-17, langkah 3). Karena tersensitisasi oleh antigen virus maka sel T sitotoksik dapat mematikan sel yang terinfeksi secara langsung atau tak lang-



© Boehringer Ingelheim International GmbH.
Photo Lennart Nilsson/Bonnier Alba AB

Gambar 12-16

Virus AIDS. Virus imunodefisiensi manusia (HIV) (warna abu-abu), virus penyebab AIDS, pada limfosit T penolong, sasaran utama HIV.

sung, bergantung pada jenis bahan kimia letal yang dibebaskan oleh sel T tersebut. Marilah kita telaah lebih lanjut.

■ Sel T sitotoksik yang telah diaktifkan mungkin secara langsung mematikan sel korban dengan mengeluarkan bahan-bahan kimia yang melisiskan sel tersebut sebelum replikasi virus dimulai (Gambar 12-17, langkah 4). Secara spesifik, sel T sitotoksik serta sel NK mematikan sel sasaran dengan mengeluarkan molekul-molekul **perforin**, yang menembus membran permukaan sel sasaran dan menyatu membentuk saluran mirip pori (Gambar 12-18). Teknik pemusnahan sel dengan melubangi di membran ini serupa dengan metode yang digunakan oleh *membrane attack complex* pada jenjang komplemen. Mekanisme pemusnahan dependen kontak ini dijuluki “ciuman mematikan”.

■ Sel T sitotoksik juga dapat secara tak langsung mematikan sel pejamu yang terinfeksi dengan mengeluarkan **granzim**, yaitu enzim-enzim yang serupa dengan enzim pencernaan. Granzim masuk ke sel sasaran melalui saluran perforin. Setelah berada di dalam, bahan-bahan kimia ini memicu apoptosis (bunuh diri sel; lihat h. 132-133) sel yang terinfeksi oleh virus tersebut.

Virus yang dibebaskan setelah sel pejamu mati oleh salah satu dari kedua metode ini dihancurkan secara langsung di CES oleh sel fagositik, antibodi penetral, dan sistem komplemen. Sementara itu sel T sitotoksik, yang tidak mengalami cedera selama proses berlangsung, dapat berpindah ke sel pejamu lain yang terinfeksi untuk mematikannya.

Sel-sel sehat di sekitar menggantikan sel yang hilang melalui pembelahan sel. Untuk menghentikan infeksi virus biasanya hanya diperlukan penghancuran sebagian sel pejamu. Namun, jika virus memiliki kesempatan untuk berkembang biak, dengan virus yang bereplikasi meninggalkan sel semula dan menyebar ke sel pejamu lainnya, maka mekanisme sel T sitotoksik dapat mengorbankan banyak sel pejamu sehingga dapat terjadi malfungsi serius.

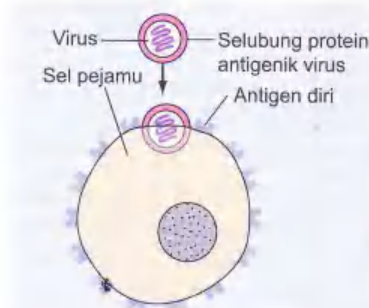
Ingatlah bahwa mekanisme pertahanan nonspesifik lain juga bekerja untuk melawan infeksi virus, terutama sel NK, interferon, makrofag, dan sistem komplemen. Seperti biasa, terbentuk kerja sama rumit antara berbagai sistem pertahanan imun yang ditujukan untuk melawan invasi virus tersebut (Tabel 12-4).

PERTAHANAN ANTIVIRUS DI SISTEM SARAF

Metode lazim untuk menghancurkan sel pejamu yang terinfeksi oleh virus tidak dapat diterapkan bagi sistem saraf. Jika sel T sitotoksik menghancurkan neuron yang terinfeksi oleh virus maka sel-sel yang mati tidak dapat diganti karena neuron tidak dapat bereplikasi. Untungnya, neuron yang terinfeksi oleh virus terhindar dari pemusnahan oleh sistem imun, tetapi kalau demikian bagaimana neuron terlindung dari virus? Para ahli imunologi telah lama berpikir bahwa satu-satunya pertahanan antivirus untuk neuron adalah yang ditujukan terhadap virus bebas di cairan ekstrasel. Namun, penelitian-penelitian baru mengungkapkan bahwa antibodi tidak saja menyerang virus untuk dihancurkan di cairan eks-

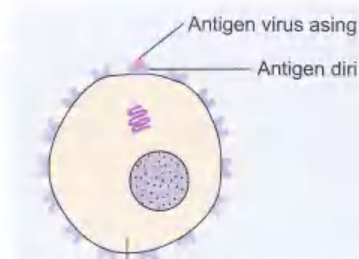
Langkah 1

Sebuah virus memasuki sel pejamu



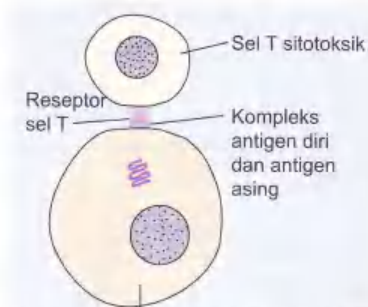
Langkah 2

Antigen virus diperlihatkan di permukaan sel pejamu berdampingan dengan antigen diri sel pejamu



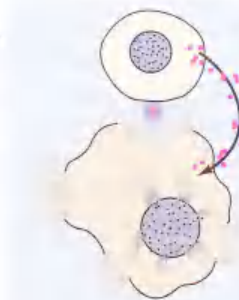
Langkah 3

Sel T sitotoksik mengenal dan mengikat antigen asing spesifik (antigen virus) yang berikatan dengan antigen diri



Langkah 4

Sel T sitotoksik mengeluarkan bahan kimia yang menghancurkan sel yang diserang sebelum virus dapat masuk ke nukleus dan mulai bereplikasi



Gambar 12-17

Sebuah sel T sitotoksik melisiskan sel yang dimasuki oleh virus

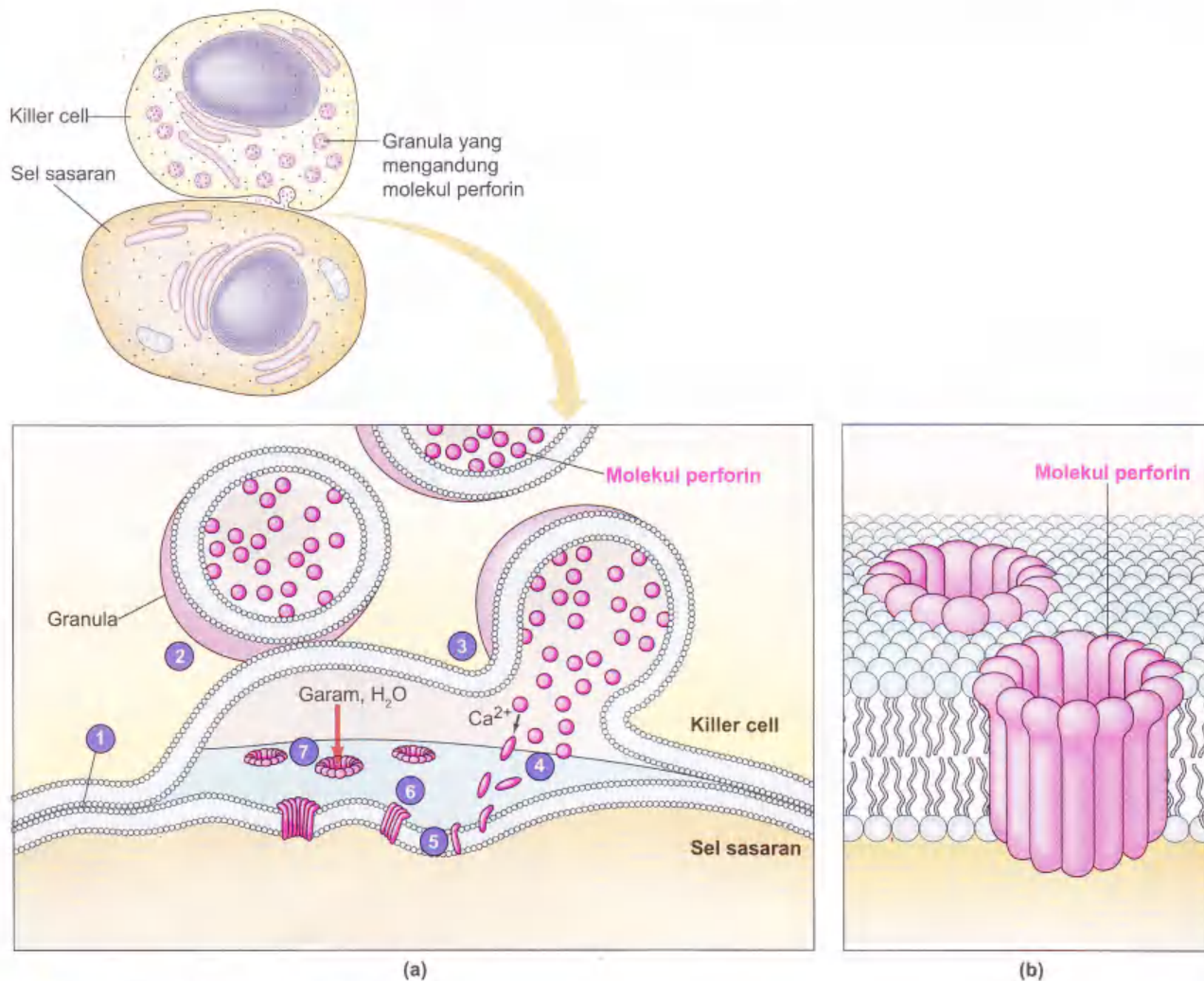
trasel tetapi juga dapat mengeliminasi virus yang berada di dalam neuron. Belum jelas apakah antibodi benar-benar masuk ke neuron dan mengintervensi secara langsung replikasi virus (neuron terbukti dapat menyerap antibodi di dekat ujung sinapsnya) atau berikatan dengan permukaan sel saraf

dan memicu perubahan intrasel yang menghentikan replikasi virus.

CATATAN KLINIS. Kenyataan bahwa sebagian virus, misalnya virus herpes, menetap bertahun-tahun di sel saraf, kadang-kadang kambuh dan menimbulkan gejala, membuktikan bahwa antibodi mekanisme intraneuron tidak dapat melindungi neuron secara total dari infeksi virus.

■ Sel T penolong mengeluarkan bahan kimia yang memperkuat aktivitas sel imun lain.

Berbeda dari sel T sitotoksik, sel T penolong bukan sel pemusnah. Sel T penolong mengeluarkan bahan-bahan kimia yang diklasifikasikan sebagai *sitokin* yang “membantu”, atau memperkuat, hampir semua aspek respons imun.



- 1 Killer cell berikatan dengan sel sasaran
- 2 Akibat pengikatan ini, granula killer cell yang mengandung perforin menyatu dengan membran plasma
- 3 Granula membebaskan perforinnya dengan eksositosis ke dalam kantung kecil di ruang antarsel antara killer cell dan sel sasarannya
- 4 Pada pajanan ke Ca²⁺ di ruang CES, masing-masing molekul perforin berubah bentuk dari bulat menjadi silindris
- 5 Molekul-molekul perforin yang telah mengalami remodeling berikatan dengan membran sel sasaran dan menyusup ke dalamnya
- 6 Molekul-molekul perforin mengelompok untuk membentuk pori
- 7 Pori memungkinkan garam dan H₂O lewat sehingga sel sasaran membengkak dan pecah

Gambar 12-18

Mekanisme pemusnahan oleh killer cell. (a) Perincian proses pemusnahan. (b) Pembesaran pori yang dibentuk oleh perforin di sel sasaran. Perhatikan kemiripan dengan *membrane attack complex* yang dibentuk oleh molekul-molekul komplemen (lihat Gambar 12-6, h. 457)

(Sumber: Diadaptasi dari ilustrasi oleh Dana Burns-Pizer dalam John Ding-E Young and Zanvil A, Cohn, "How Killer Cells Kill". Hak cipta © 1988 Scientific American, Scientific American, Inc. Hak cipta dilindungi oleh undang-undang).

Tabel 12-4**Pertahanan Terhadap Invasi Virus***Ketika virus berada bebas di CES***Makrofag**

Menghancurkan virus bebas dengan fagositosis
 Memproses dan menyajikan antigen virus ke sel B dan sel T
 Mengeluarkan interleukin 1, yang mengaktifkan klon sel B dan sel T yang spesifik terhadap antigen virus tersebut

Sel Plasma yang Berasal dari Sel B Spesifik untuk Antigen Virus Mengeluarkan Antibodi yang

Menetralkan virus untuk mencegahnya masuk ke sel pejamu
 Mengaktifkan jenjang sistem komplemen yang secara langsung menghancurkan virus bebas dan meningkatkan fagositosis virus dengan bekerja sebagai opsonin

*Ketika virus sudah masuk ke sel pejamu (yang harus dilakukannya untuk bertahan hidup dan berkembang biak, dengan virus-virus anak meninggalkan sel pejamu semula untuk masuk ke CES mencari sel pejamu baru lain)***Interferon**

Disekresikan oleh sel yang terinfeksi oleh virus
 Berikatan dengan sel pejamu lain dan mencegah replikasi virus
 Meningkatkan daya bunuh makrofag, *natural killer cell*, dan sel T sitotoksik

Natural Killer Cell

Secara nonspesifik melisis sel pejamu yang terinfeksi oleh virus

Sel T Sitotoksik

Secara spesifik tersensitisasi oleh antigen virus dan melisis sel pejamu yang terinfeksi sebelum virus memiliki kesempatan untuk bereplikasi

Sel T Penolong

Mengeluarkan berbagai sitokin yang meningkatkan aktivitas sel T sitotoksik dan pembentukan antibodi oleh sel B

*Ketika sel yang terinfeksi oleh virus hancur, virus bebas dilepaskan ke dalam CES, tempat virus tersebut diserang secara langsung oleh makrofag, antibodi, dan komponen komplemen aktif.***SITOKIN**

Pajanan ke antigen sering mengaktifkan baik mekanisme sel B maupun sel T secara bersamaan. Sel T penolong dapat memodulasi sekresi antibodi oleh sel B sementara antibodi juga dapat mempengaruhi kemampuan sel T sitotoksik menghancurkan sel sasaran. Sebagian besar efek yang ditimbulkan oleh limfosit pada sel imun lain diperantarai oleh sekresi bahan-bahan kimia perantara. Semua bahan kimia selain antibodi yang dikeluarkan oleh leukosit secara kolektif dinamai **sitokin**, yang sebagian besar diproduksi oleh sel T penolong. Tidak seperti antibodi, sitokin tidak berinteraksi secara langsung dengan antigen yang memicu pembentukannya. Sitokin merangsang sel imun lain untuk beraksi membantu mengusir mikroba invasif. Berikut ini adalah sebagian dari sitokin sel T penolong yang paling dikenal:

1. Seperti telah disebutkan, sel T penolong mengeluarkan *faktor pertumbuhan sel B*, yang meningkatkan kemampuan klon sel B menghasilkan antibodi. Sekresi antibodi sangat berkurang jika tidak terdapat sel T penolong.
2. Sel T penolong juga mengeluarkan **faktor pertumbuhan sel T**, yang juga dikenal sebagai **interleukin-2 (IL-2)**, yang memperkuat aktivitas sel T sitotoksik dan bahkan sel T penolong lain yang responsif terhadap antigen. Interleukin 1 yang dikeluarkan oleh makrofag tidak saja meningkatkan aktivitas klon sel B dan sel T yang sesuai tetapi juga merangsang sekresi interleukin 2 oleh sel T penolong. (Enam belas interleukin yang telah diketahui dan memerantarai interaksi antara berbagai leukosit—*interleukin* berarti “antara leukosit”—diberi nomor sesuai urutan penemuannya).
3. Sebagian bahan kimia yang dikeluarkan oleh sel T bekerja sebagai *kemotaksin* untuk menarik lebih banyak neutrofil dan calon makrofag ke tempat invasi.
4. Setelah makrofag tertarik ke tempat invasi, **faktor penghambat migrasi makrofag**, suatu sitokin penting lain yang dikeluarkan oleh sel T penolong, menahan fagosit besar ini di tempatnya dengan menghambat migrasi keluar sel ini. Akibatnya, di daerah terinfeksi berkumpul banyak makrofag yang tertarik secara kemotaksis tersebut. Faktor ini juga meningkatkan kemampuan fagositik makrofag yang berkumpul tersebut. Apa yang dinamai sebagai **makrofag marah** ini memiliki kemampuan destruktif yang lebih besar daripada biasanya. Sel ini sangat penting dalam pertahanan terhadap bakteri yang menyebabkan tuberkulosis, karena mikroba ini dapat bertahan hidup di dalam makrofag biasa (belum diaktifkan).
5. Sebagian sitokin yang dikeluarkan oleh sel T penolong mengaktifkan *eosinofil* dan mendorong pembentukan *antibodi IgE* untuk pertahanan terhadap cacing parasitik.

SEL T PENOLONG 1 DAN PENOLONG 2

Dua subser sel T penolong—**sel T penolong 1 (T_H1)** dan **sel T penolong 2 (T_H2)**—meningkatkan pola respons imun yang berbeda dengan mengeluarkan jenis-jenis sitokin yang berbeda. Sel T_H1 mengobarkan respons yang diperantarai oleh sel (sel T sitotoksik), yang sesuai untuk infeksi oleh mikroba intrasel, misalnya virus, sementara sel T_H2 mendorong imunitas yang diperantarai antibodi oleh sel B dan meningkatkan aktivitas eosinofil untuk pertahanan terhadap cacing parasitik.

Sel T penolong yang diproduksi di timus berada dalam keadaan naif sampai mereka berjumpa dengan antigen yang dikenalnya. Apakah suatu sel T naif akan menjadi sel T_H1 atau sel T_H2 bergantung pada sitokin-sitokin apa yang dikeluarkan oleh sel dendritik atau makrofag yang menyajikan antigen tersebut kepada sel T naif. **Interleukin 12 (IL-12)** mendorong sel T naif spesifik untuk antigen menjadi sel T_H1 , sedangkan **interleukin 4 (IL-4)** mendorong pembentukan sel naif menjadi sel T_H2 . Dengan demikian, sel penyaji antigen pada sistem imun nonspesifik dapat mempengaruhi

nada keseluruhan respons imun spesifik dengan menentukan apakah subset sel T_H1 atau T_H2 yang mendominasi. Pada kasus yang biasa, sitokin-sitokin yang dikeluarkan mendorong perkembangan respons imun yang sesuai dengan ancaman yang sedang dihadapi.

Apa yang secara normal mencegah sistem imun didapat menyerang antigen tubuh sendiri? Kita akan membahas isu ini selanjutnya.

■ Sistem imun dalam keadaan normal toleran terhadap antigen diri.

Kata **toleransi** dalam konteks ini merujuk kepada fenomena "mencegah sistem imun menyerang jaringan tubuh sendiri". Dalam proses "*cut, shuffle, and paste*" (tata ulang) genetik yang berlangsung selama perkembangan limfosit, terbentuk sebagian sel B dan sel T yang kebetulan dapat bereaksi terhadap antigen-antigen jaringan tubuh sendiri. Jika dibiarkan berfungsi maka klon limfosit ini dapat menghancurkan tubuh orang itu sendiri. Untungnya, dalam keadaan normal sistem imun tidak menghasilkan antibodi atau sel T aktif terhadap antigen tubuh sendiri tetapi mengarahkan kemampuan destruktifnya hanya kepada antigen asing.

Terdapat paling sedikit enam mekanisme yang berperan dalam toleransi:

1. *Delesi klonal*. Sebagai respons terhadap paparan terus-menerus ke antigen-antigen tubuh pada awal perkembangannya, klon-klon limfosit yang secara spesifik mampu menyerang antigen diri sebagian besar dihilangkan secara permanen. **Delesi klonal** ini dilaksanakan dengan memicu apoptosis sel-sel imatur yang sebenarnya akan bereaksi dengan protein tubuh sendiri. Eliminasi fisik ini adalah mekanisme utama terbentuknya toleransi.
2. *Anergi klonal*. Istilah **anergi klonal** adalah bahwa limfosit harus menerima dua sinyal spesifik secara bersamaan agar dapat diaktifkan ("dinyalakan"), satu dari antigen yang sesuai dan satu dari molekul ko-stimulatorik (kosinyal) yang dikenal sebagai **B7** yang terdapat hanya di permukaan sel penyaji antigen. Kedua sinyal yang terbentuk untuk antigen asing tersebut disajikan kepada limfosit oleh sel penyaji antigen. Jika sel B atau sel T telah diaktifkan karena menemukan antigen yang sesuai disertai sinyal ko-stimulatorik, maka sel tersebut tidak lagi membutuhkan ko-sinyal untuk berinteraksi dengan sel lain. Sebagai contoh, sel T sitotoksik yang telah aktif dapat menghancurkan semua sel yang terinfeksi oleh virus yang memiliki antigen virus meskipun sel pejamu tersebut tidak memiliki ko-sinyal. Sebaliknya, sinyal ganda ini—antigen plus ko-sinyal—tidak pernah ada untuk antigen diri karena antigen-antigen ini tidak diproses oleh sel penyaji antigen yang memiliki kosinyal. Paparan pertama ke satu sinyal dari antigen diri malah *memadamkan* sel T yang kompatibel, menyebabkan sel tersebut tidak responsif terhadap paparan antigen selanjutnya, bukan mendorong sel ber-

proliferasi. Reaksi ini disebut sebagai *anergi klonal* (*anergi* artinya "tidak memiliki energi") karena sel T mengalami inaktivasi (yaitu "menjadi malas") dan bukan diaktifkan oleh antigennya. Anergi klonal adalah cadangan bagi delesi klonal. Klon limfosit yang mengalami anergi dapat bertahan hidup tetapi tidak berfungsi.

3. *Penyuntingan reseptor*. Cara yang baru diketahui untuk melenyapkan sel-sel B reaktif diri dari tubuh adalah dengan **penyuntingan reseptor**. Dengan mekanisme ini, jika suatu sel B yang memiliki reseptor untuk salah satu antigen tubuh menjumpai antigennya maka sel B tersebut dapat lolos dari kematian atau anergi seumur hidup dengan cepat mengubah reseptor antigennya menjadi versi non-diri. Dengan cara ini, sel B yang semula reaktif terhadap antigen diri menjalani "rehabilitasi" sehingga sel tersebut tidak pernah lagi menyerang jaringan tubuh sendiri.
4. *Inhibisi oleh sel T regulatorik*. Sel-sel penekan ini mungkin berperan dalam toleransi dengan menghambat secara terus-menerus sebagian klon limfosit yang spesifik terhadap jaringan tubuh sendiri.
5. *Ketidaktahuan imunologik*, yang juga dikenal sebagai *pengasingan antigen*. Sebagian molekul diri dalam keadaan normal tersembunyi dari sistem imun karena tidak pernah berkontak langsung dengan CES tempat sel imun dan produk-produknya beredar. Salah satu contoh antigen yang "terasing" ini adalah tiroglobulin, suatu protein kompleks yang tersimpan dalam struktur penghasil hormon di kelenjar tiroid (lihat h. 757).
6. *Keistimewaan imun*. Beberapa jaringan, terutama testis dan mata, memiliki **keistimewaan imun**, karena keduanya lolos dari serangan imun meskipun ditransplantasikan ke orang yang tidak memiliki hubungan darah. Para ilmuwan baru-baru ini menemukan bahwa membran plasma sel di jaringan dengan keistimewaan imun ini memiliki suatu molekul spesifik yang memicu apoptosis limfosit aktif yang dapat merusak jaringan.

■ Penyakit otoimun timbul akibat hilangnya toleransi terhadap antigen diri.

CATATAN KLINIS. Kadang-kadang sistem imun gagal membedakan antara antigen asing dan antigen diri serta melakukan serangan yang merusak terhadap satu atau lebih jaringan tubuh sendiri. Suatu keadaan di mana sistem imun gagal untuk mengenal dan toleran terhadap antigen diri yang berkaitan dengan jaringan tertentu dikenal sebagai **penyakit otoimun** (*oto* artinya "sendiri"). Otoimunitas mendasari lebih dari 80 penyakit, yang banyak diantaranya telah dikenal luas. Contoh-contohnya adalah sklerosis multipel, artritis rematoid, dan diabetes melitus tipe 1. Sekitar 50 juta orang Amerika menderita suatu jenis penyakit otoimun, dengan insidens sekitar tiga kali lebih tinggi pada wanita daripada pria.

Penyakit otoimun dapat timbul karena sejumlah sebab:

1. Paparan terhadap antigen diri yang dalam keadaan normal tidak dapat diakses kadang-kadang memicu serangan imun terhadap antigen-antigen tersebut. Karena biasanya tidak pernah terpapar ke berbagai antigen diri yang tersembunyi maka sistem imun tidak “belajar” toleran terhadap mereka. Pemajanan secara tak disengaja terhadap antigen yang secara normal tidak dapat diakses oleh sistem imun karena kerusakan jaringan yang ditimbulkan oleh cedera atau penyakit dapat memicu serangan imun cepat terhadap jaringan yang terkena, seolah-olah protein diri ini adalah benda asing. *Penyakit Hashimoto*, yang melibatkan pembentukan antibodi terhadap tiroglobulin dan rusaknya kemampuan kelenjar tiroid menghasilkan hormon, adalah salah satu contohnya.
2. Antigen diri normal mungkin mengalami modifikasi oleh faktor-faktor seperti obat, bahan kimia lingkungan, virus, atau mutasi genetik sehingga tidak lagi dikenal dan ditoleransi oleh sistem imun.
3. Terpaparnya sistem imun ke suatu antigen asing yang secara struktural hampir identik dengan suatu antigen diri dapat memicu produksi antibodi atau mengaktifkan limfosit T yang tidak saja berinteraksi dengan antigen asing tersebut tetapi juga bereaksi silang dengan antigen tubuh yang mirip tersebut. Salah satu contoh mimikri molekul ini adalah bakteri streptokokus penyebab “radang tenggorokan”. Bakteri ini memiliki antigen-antigen yang strukturnya sangat mirip dengan antigen diri di jaringan yang melapisi katup jantung sebagian orang, di mana antibodi yang terbentuk terhadap organisme streptokokus juga dapat berikatan dengan jaringan jantung ini. Respons peradangan yang terjadi merupakan penyebab lesi katup jantung karena *demam reumatik*.
4. Studi-studi baru mengisyaratkan adanya kemungkinan lain sebagai pemicu penyakit otoimun, yang dapat menjelaskan mengapa banyak dari penyakit ini lebih sering terjadi pada wanita daripada pria. Secara tradisional, para ilmuwan berspekulasi bahwa bias jenis kelamin pada penyakit otoimun agaknya berkaitan dengan perbedaan hormon. Namun, temuan-temuan terakhir menunjukkan bahwa lebih tingginya insidens penyakit destruksi diri ini pada wanita mungkin berkaitan dengan kehamilan. Para peneliti telah mempelajari bahwa sel janin, yang sering mendapat akses ke aliran darah ibu sewaktu trauma persalinan dan kelahiran, kadang beredar di tubuh ibu selama beberapa dekade setelah kehamilan. Sistem imun biasanya membersihkan sel-sel ini dari tubuh ibu setelah kelahiran, tetapi studi-studi mengenai salah satu penyakit otoimun membuktikan bahwa para wanita dengan penyakit ini lebih besar kemungkinannya mengalami persistensi sel janin di dalam darah mereka dibandingkan dengan wanita sehat. Menetapkannya antigen janin yang serupa tetapi tidak identik yang tidak dibersihkan secara dini sebagai benda asing mungkin memicu serangan imun samar yang perlahan

sehingga akhirnya berbalik menyerang antigen-antigen itu yang mirip.

Apa sifat antigen diri yang dipelajari oleh sistem imun untuk dikenali sebagai penanda sel tubuh sendiri? Inilah topik di bagian berikutnya.

■ Kompleks histokompatibilitas mayor adalah kode untuk antigen diri.

Antigen diri adalah glikoprotein (protein dengan gula melekat padanya) yang terikat ke membran plasma dan dikenal sebagai **molekul MHC** karena sintesisnya diarahkan oleh sekelompok gen yang dinamai *major histocompatibility complex* (kompleks histokompatibilitas mayor) atau **MHC**. Antigen ini sama dengan molekul MHC yang mendampingi antigen asing yang telah difagosit oleh sel penyaji antigen untuk ditampilkan ke permukaan sel oleh sel penyaji antigen. Gen MHC adalah gen yang paling bervariasi pada manusia. Lebih dari 100 molekul MHC telah berhasil ditemukan pada jaringan manusia, tetapi setiap orang memiliki kode untuk hanya 3 sampai 6 dari kombinasi antigen yang mungkin. Karena besarnya jumlah kombinasi yang mungkin maka pola pasti molekul MHC bervariasi dari satu orang ke orang lain, mirip dengan “sidik jari biokimia” atau “kartu identifikasi molekuler” kecuali pada kembar identik, yang memiliki antigen diri yang sama.

Kompleks histokompatibilitas (*histo* artinya “jaringan” *kompatibilitas* artinya “kemampuan berteman”) diberi nama demikian karena gen-gen ini dan antigen diri yang disandinya pertama kali diketahui dalam kaitannya dengan penentuan tipe jaringan (serupa dengan penentuan golongan darah), yang dilakukan untuk memperoleh padanan yang paling cocok untuk tandur dan cangkok jaringan. Namun, pemindahan jaringan dari satu orang ke orang lain tidak secara normal terjadi di alam. Fungsi alami antigen MHC terletak pada kemampuannya mengarahkan respons sel T, bukan peran antigenik mereka dalam menolak jaringan transplantasi.

Molekul MHC sendiri di permukaan suatu sel memberi sinyal kepada sistem imun “Jangan ganggu saya, saya bagian dari anda”. Sel T biasanya berikatan dengan antigen diri MHC hanya ketika antigen ini berkaitan dengan suatu antigen asing, misalnya protein virus, yang disajikan di permukaan sel di jalur di bagian atas molekul MHC. Karena itu, reseptor sel T hanya berikatan dengan sel tubuh yang memberi pernyataan — dengan memiliki antigen diri dan non diri di permukaannya—“Saya, salah satu dari anda, telah diserang. Ini ciri-ciri musuh yang terdapat di dalam tubuh saya”. Hanya sel T yang secara spesifik cocok dengan antigen diri dan antigen asing tersebut yang dapat berikatan dengan sel yang terinfeksi tersebut.

PENEMPATAN PEPTIDA ASING DI MOLEKUL MHC

Tidak seperti sel B, sel T tidak dapat berikatan dengan antigen asing yang tidak berikatan dengan antigen diri. Akan sia-sia bagi sel T untuk berikatan dengan antigen ekstrasel bebas—mereka tidak dapat melawan benda asing kecuali jika

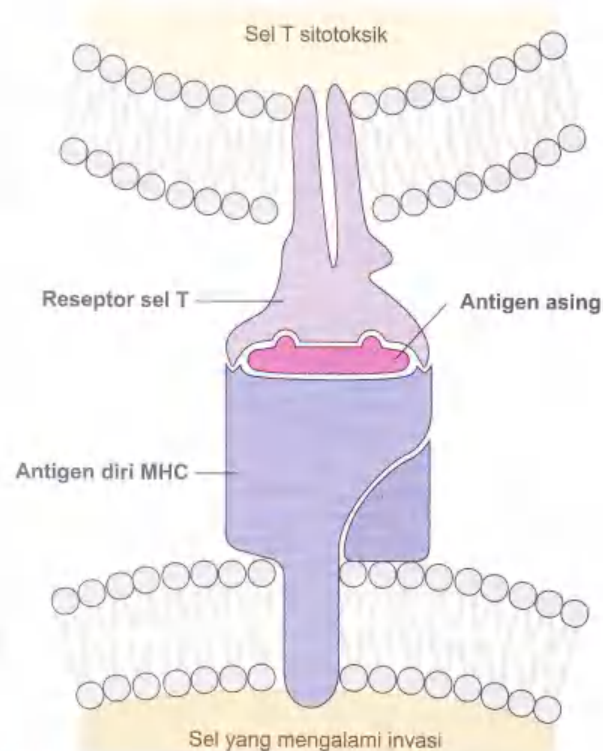
benda asing tersebut intrasel. Protein asing mula-mula harus diuraikan secara enzimatis di dalam sel tubuh menjadi fragmen-fragmen kecil yang dikenal sebagai **peptida**. Peptida antigenik ini disisipkan ke dalam alur pengikat molekul MHC yang baru dibentuk sebelum kompleks MHC-antigen asing berjalan ke permukaan membran sel. Setelah ditampilkan di permukaan sel, keberadaan kombinasi antigen diri dan antigen asing membangunkan sistem imun terhadap keberadaan mikroba asing di dalam sel. Reseptor sel T yang sangat spesifik kemudian berikatan dengan kompleks MHC-antigen asing secara komplementer. Struktur pengikatan ini dapat diibaratkan seperti *hot dog* dalam roti gulung, dengan molekul MHC sebagai bagian dasar roti, reseptor sel T bagian atas roti, dan antigen asing sebagai *hot dog*-nya (Gambar 12-19). Pada kasus sel T sitotoksik, hasil akhir dari pengikatan ini adalah destruksi sel tubuh yang terinfeksi. Karena sel T sitotoksik tidak berikatan dengan antigen diri MHC tanpa adanya antigen asing maka sel tubuh normal terlindung dari serangan mematikan sistem imun.

GLIKOPROTEIN MHC KELAS I DAN KELAS II

Sel T hanya menjadi aktif jika cocok dengan kombinasi MHC-peptida asing tertentu. Selain harus pas dengan peptida asing spesifik, reseptor sel T juga harus cocok dengan protein MHC yang sesuai. Setiap orang memiliki dua kelas utama molekul yang dikode oleh MHC yang secara berbeda dikenal oleh sel T sitotoksik dan sel T penolong—masing-masing adalah glikoprotein MHC kelas I dan kelas II (Gambar 12-20). Penanda kelas I dan kelas II berfungsi sebagai papan petunjuk untuk menuntun sel T sitotoksik dan sel T penolong ke lokasi yang tepat tempat kemampuan imun mereka paling efektif.

Sel T sitotoksik dapat merespons terhadap antigen asing hanya jika antigen ini berikatan dengan **glikoprotein MHC kelas I**, yang ditemukan di permukaan hampir semua sel tubuh berinti. Untuk melaksanakan peran mereka dalam menghadapi patogen yang telah masuk ke dalam sel, sel T sitotoksik selayaknya hanya berikatan dengan sel tubuh sendiri yang telah terinfeksi oleh virus—yaitu, dengan antigen asing yang berikatan dengan antigen diri. Selain itu, sel-sel T mematikan ini juga dapat berikatan dengan semua sel kanker tubuh, karena molekul MHC kelas I juga memperlihatkan protein mutan sel yang khas bagi sel-sel abnormal ini. Karena semua sel tubuh yang berinti dapat diinfeksi oleh virus atau menjadi kanker dan pada hakikatnya semua sel memperlihatkan glikoprotein MHC kelas I maka sel T sitotoksik dapat menyerang setiap sel pejamu yang terinfeksi oleh virus atau setiap sel kanker.

Sebaliknya, **glikoprotein MHC kelas II**, yang dikenali oleh sel T penolong, hanya terdapat di permukaan beberapa tipe khusus sel imun. Yaitu, sel T penolong dapat mengikat antigen asing hanya jika antigen ini ditemukan di permukaan sel imun yang berinteraksi dengan sel T penolong. Sel-sel ini mencakup makrofag, yang menyajikan antigen ke sel T penolong, serta sel B dan sel T sitotoksik, yang aktivitasnya ditingkatkan oleh berbagai sitokin yang dikeluarkan oleh sel T penolong. Kemampuan sel T penolong akan tidak berarti



Gambar 12-19

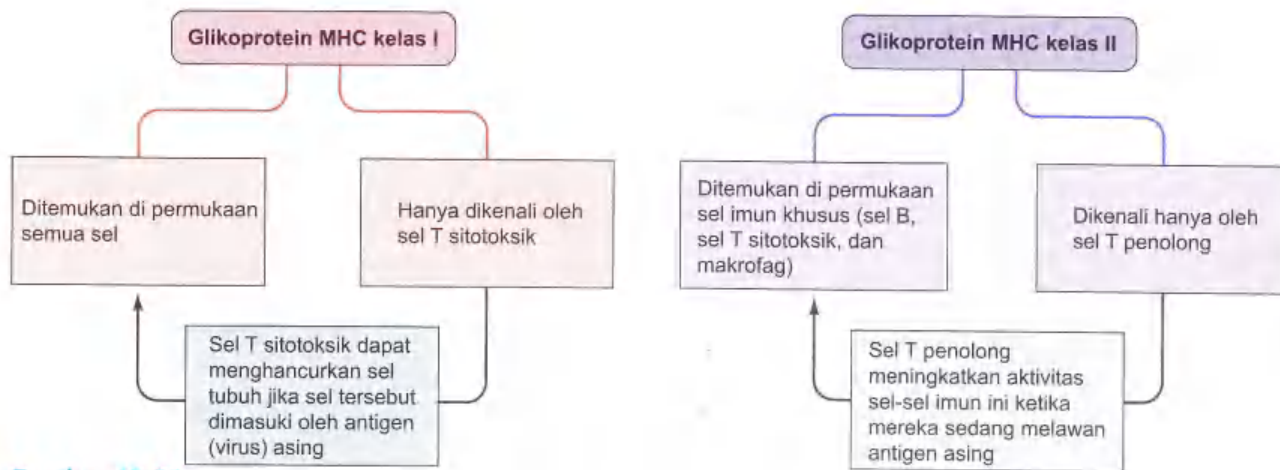
Pengikatan reseptor sel T ke kompleks antigen diri MHC dan antigen asing.

bila sel ini mampu berikatan dengan sel tubuh selain sel-sel imun khusus ini. Dengan cara ini, persyaratan pengikatan yang spesifik bagi kedua jenis sel T ini membantu menjamin respons sel T yang sesuai.

PENOLAKAN TRANSPLAN

CATATAN KLINIS. Sel T berikatan dengan antigen MHC yang terdapat di permukaan *sel transplantasi* tanpa adanya antigen virus asing. Destruksi sel-sel cangkokan yang kemudian terjadi ini memicu penolakan jaringan transplantasi atau tandur. Diperkirakan sebagian dari sel T penolong penerima "salah membaca" antigen MHC sel donor sebagai kombinasi antigen virus asing dan antigen diri MHC penerima.

Untuk memperkecil fenomena penolakan, petugas laboratorium mencocokkan antigen-antigen MHC jaringan donor dan resipien semirip mungkin. Kemudian dilakukan tindakan terapeutik untuk menekan sistem imun. Dahulu, imunosupresi utama yang digunakan adalah terapi radiasi dan obat yang ditujukan untuk menghancurkan populasi limfosit yang aktif membelah, plus obat antiinflamasi yang menekan pertumbuhan semua jaringan limfoid. Namun, tindakan-tindakan ini tidak saja menekan sel T yang paling berperan dalam menolak jaringan cangkokan tetapi juga mengurangi jumlah sel B penghasil antibodi. Sayangnya, pasien penerima cangkok kemudian hanya memiliki sedikit proteksi imun spesifik terhadap infeksi bakteri dan virus. Dalam tahun-tahun terakhir, ditemukan obat-obat baru yang



Gambar 12-20

Perbedaan antara glikoprotein kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) kelas I dan kelas II. Persyaratan pengikatan yang spesifik untuk kedua jenis sel T memastikan bahwa sel-sel ini hanya berikatan dengan sasaran yang dapat mereka pengaruhi. Sel T sitotoksik dapat mengenal dan mengikat antigen asing hanya jika antigen ini berikatan dengan glikoprotein MHC kelas I, yang ditemukan di permukaan semua sel tubuh. Persyaratan ini dipenuhi ketika suatu virus menginvasi sel tubuh, di mana kemudian sel dihancurkan oleh sel T sitotoksik. Sel T penolong, yang meningkatkan aktivitas sel-sel imun lain, dapat mengenal dan berikatan dengan antigen asing hanya jika antigen ini berikatan dengan glikoprotein MHC kelas II, yang ditemukan hanya di permukaan sel-sel imun lain.

sangat bermanfaat dalam menekan secara selektif aktivitas yang diperantarai oleh sel T sementara imunitas humoral sel B dibiarkan utuh. Sebagai contoh, *siklosporin* menghambat interleukin 2, sitokin yang dikeluarkan oleh sel T penolong yang diperlukan untuk ekspansi klon sel T sitotoksik tertentu. Selain itu, suatu teknik baru yang sedang dalam penyelidikan mungkin dapat mencegah secara sempurna penolakan jaringan cangkokan bahkan dari donor yang tidak cocok. Teknik ini melibatkan pemakaian antibodi yang dibuat khusus untuk menghambat aspek-aspek tertentu dalam proses penolakan. Jika terbukti aman dan efektif, teknik ini akan berdampak besar pada transplantasi jaringan.

Sekarang marilah kita melihat secara lebih detil peran sel T dalam mempertahankan tubuh dari sel kanker.

■ Surveilans imun terhadap sel kanker melibatkan kerja sama di antara berbagai sel imun dan interferon.

Selain menghancurkan sel pejamu yang terinfeksi oleh virus, fungsi penting lain sistem sel T adalah mengenal dan menghancurkan sel tumor yang baru terbentuk dan berpotensi menjadi kanker sebelum sel ini memiliki kesempatan untuk berkembang biak dan menyebar, suatu proses yang dikenal sebagai **surveilans imun**. Paling tidak sekali sehari, rata-rata, sistem imun anda menghancurkan satu sel mutan yang berpotensi menjadi kanker. Setiap sel normal dapat berubah menjadi sel kanker jika terjadi mutasi di gen-gennya yang mengatur pembelahan dan pertumbuhannya. Mutasi semacam ini dapat terjadi secara kebetulan atau, yang lebih sering, akibat paparan ke faktor **karsinogenik** (penyebab kanker) misalnya radiasi pengion, bahan kimia lingkungan tertentu, atau iritan fisik. Selain itu, beberapa kanker di-

sebabkan oleh virus tumor, yang mengubah sel yang mereka invasi menjadi sel kanker. Diperkirakan sistem imun mengenal sel kanker karena sel ini memiliki antigen permukaan yang baru dan berbeda di samping antigen diri normal sel, karena mutasi genetik atau invasi oleh suatu virus tumor.

TUMOR JINAK DAN GANAS

CATATAN KLINIS. Multiplikasi dan pertumbuhan sel secara normal berada di bawah kontrol ketat, tetapi mekanisme-mekanisme regulatoriknya umumnya belum diketahui. Multiplikasi sel pada orang dewasa umumnya terbatas untuk menggantikan sel yang hilang. Selain itu, sel-sel umumnya "menghargai" tempat dan ruangnya dalam masyarakat sel tubuh. Namun, jika suatu sel yang telah berubah menjadi sel tumor berhasil lolos dari destruksi imun maka sel tersebut menantang kontrol normal atas proliferasi dan posisinya. Multiplikasi tak terkendali sebuah sel tumor menghasilkan **tumor** yang terdiri dari klon sel-sel yang identik dengan sel mutan semula.

Jika tumbuh lambat, tetap berada di lokasinya semula, dan tidak menginfiltrasi (menyebuk) jaringan sekitar maka massa ini dianggap **tumor jinak**. Sebaliknya, sel yang mengalami transformasi dapat membelah diri dengan cepat dan membentuk suatu massa invasif yang tidak memiliki perilaku "altruistik" ("tidak egois") khas sel normal. Tumor invasif ini adalah **tumor ganas/maligna**, atau **kanker**. Sel tumor ganas biasanya tidak melekat erat ke sel-sel normal sekitar sehingga sering sebagian dari sel kanker terlepas dari tumor induk. Sel kanker "emigran" ini diangkut oleh darah ke daerah baru, tempat sel-sel tersebut melanjutkan proliferasinya, membentuk banyak tumor ganas. Kata **metastasis** (anak sebar) digunakan untuk menjelaskan penyebaran kanker ke bagian tubuh lain.

Jika terdeteksi secara dini, sebelum bermetastasis, maka tumor ganas dapat diangkat dengan pembedahan. Sekali sel

kanker telah menyebar dan tersebar di banyak tempat, maka pengangkatan keganasan secara bedah tidak dapat dilakukan. Dalam hal ini, obat-obat yang mengganggu sel yang cepat membelah dan tumbuh, misalnya obat kemoterapeutik tertentu, digunakan sebagai upaya untuk menghancurkan sel ganas. Sayangnya, obat-obat ini juga mengganggu sel tubuh normal, terutama sel yang berproliferasi cepat seperti sel darah dan sel yang melapisi bagian dalam saluran cerna.

Kanker yang tidak diobati umumnya menyebabkan kematian, untuk beberapa alasan yang berkaitan. Massa ganas yang tumbuh tak terkendali menyingkirkan sel normal dengan bersaing ketat memperebutkan nutrisi dan ruang, namun sel kanker tidak dapat mengambil alih fungsi-fungsi sel yang mereka hancurkan. Sel kanker biasanya tetap imatur dan tidak mengalami spesialisasi, sering malah mirip sel mudigah (Gambar 12-21). Sel ganas yang berdiferensiasi buruk ini tidak memiliki kemampuan untuk melakukan fungsi-fungsi khusus jenis sel normal dari mana mereka bermutasi. Organ yang terkena secara gradual mengalami kerusakan hingga ke tahap di mana organ tersebut tidak lagi dapat melakukan fungsi-fungsi untuk mempertahankan kehidupan, dan orang tersebut meninggal.

MUTASI GENETIK YANG TIDAK MENYEBABKAN KANKER

Meskipun banyak sel tubuh mengalami mutasi selama hidup seseorang, namun kebanyakan dari mutasi ini tidak menimbulkan keganasan, karena tiga sebab:

1. Hanya sebagian mutasi yang menyebabkan hilangnya kontrol atas pertumbuhan dan perkembangbiakan sel. Umumnya yang terpengaruh adalah aspek lain fungsi sel.
2. Sel biasanya menjadi kanker hanya setelah akumulasi mutasi-mutasi independen. Persyaratan ini berperan, paling tidak sebagian, pada jauh lebih tingginya insidens kanker pada orang tua, yang akumulasi mutasi-mutasi telah terjadi lebih lama dalam satu turunan sel.
3. Sel-sel yang berpotensi kanker yang akhirnya terbentuk biasanya dihancurkan oleh sistem imun pada awal perkembangannya.

EFEKTOR SURVEILANS IMUN

Surveilans imun terhadap kanker bergantung pada kerjasama antara tiga jenis sel imun—sel T sitotoksik, sel NK, dan makrofag—serta interferon. Ketiga tipe sel imun ini tidak saja dapat menyerang dan menghancurkan sel kanker secara langsung tetapi ketiganya juga mengeluarkan interferon. Interferon, selanjutnya, menghambat multiplikasi sel kanker dan meningkatkan kemampuan sel-sel imun mematikan sel kanker (Gambar 12-22).

Karena sel NK tidak memerlukan pajanan dan sensitisasi sebelumnya terhadap sel kanker untuk melancarkan serangan memamatkannya, maka sel ini adalah lini pertama pertahanan terhadap kanker. Selain itu, sel T sitotoksik menyerang sel kanker setelah tersensitisasi oleh protein mutan di permukaan sel yang berikatan dengan molekul MHC kelas I normal. Ketika berkontak dengan sel kanker, kedua sel pemusnah ini



Gambar 12-21

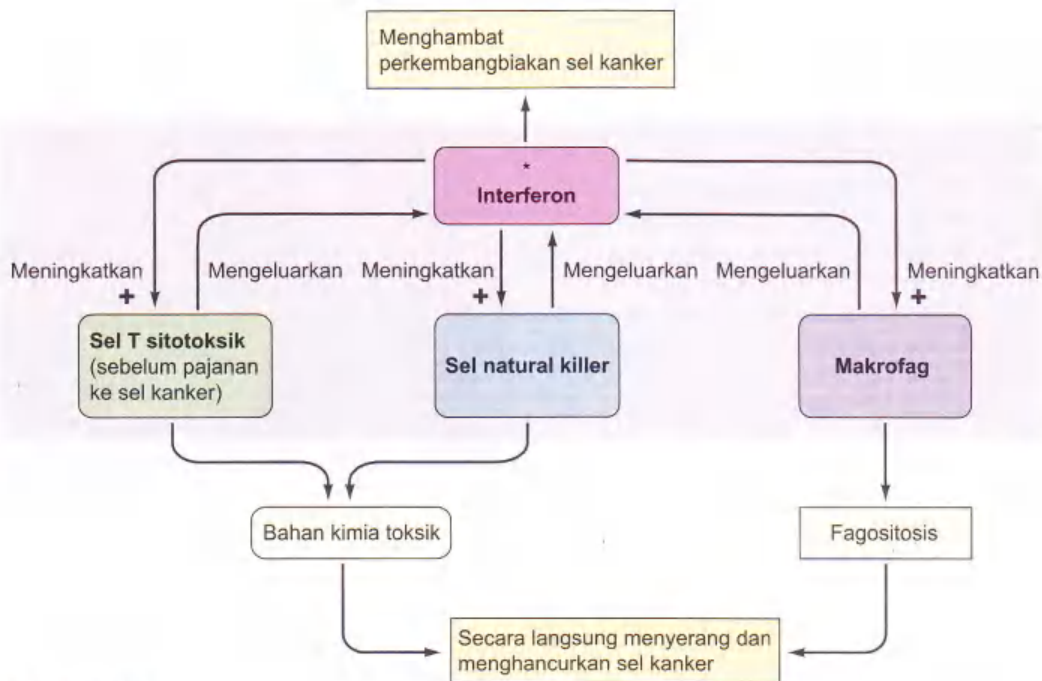
Perbandingan sel normal dan sel kanker di saluran napas besar. Sel normal memperlihatkan silia khusus, yang secara terus-menerus berkontraksi dalam gerakan seperti pecut untuk menyapu debris dan mikroorganisme dari saluran napas sehingga mereka tidak masuk ke bagian paru yang lebih dalam. Sel kanker tidak bersilia sehingga tidak mampu melakukan tugas pertahanan khusus ini.

mengeluarkan perforin dan bahan kimia sitotoksik lain yang menghancurkan sel mutan sasaran (Gambar 12-23). Makrofag, selain membersihkan sisa-sisa sel korban yang mati, dapat menelan dan menghancurkan sel kanker secara intrasel.

Kenyataan bahwa kanker tetap saja terjadi memiliki arti bahwa sel kanker kadang-kadang lolos dari mekanisme imun ini. Sebagian sel kanker diperkirakan dapat bertahan hidup dengan menghindari deteksi imun, sebagai contoh, dengan tidak memajankan antigen-antigen identitasnya di permukaan atau karena dikelilingi oleh **antibodi penghambat** yang mengganggu fungsi sel T. Meskipun sel B dan antibodi diperkirakan tidak berperan langsung dalam pertahanan terhadap kanker, sel B, yang memandang sel kanker mutan sebagai sel asing, dapat menghasilkan antibodi terhadap sel-sel tersebut. Antibodi ini, oleh sebab yang belum diketahui, tidak mengaktifkan sistem komplemen, yang dapat menghancurkan sel kanker. Antibodi ini malah berikatan dengan tempat-tempat antigenik di sel kanker, "menyembunyikan" antigen ini sehingga tidak dikenali oleh sel T sitotoksik. Karena itu, penylubungan sel tumor oleh antibodi penghambat akan melindungi sel tumor tersebut dari serangan sel T. Temuan baru mengungkapkan bahwa sel kanker juga dapat mencegah serangan imun dengan mengaktifkan pemburunya. Sel tumor menginduksi sel T yang berikatan dengannya untuk melakukan bunuh diri.

■ Terdapat mekanisme regulatorik yang mengaitkan sistem imun dengan sistem saraf dan endokrin.

Dari pembahasan sebelumnya, tampak jelas bahwa di dalam sistem imun itu sendiri bekerja faktor-faktor pengontrol yang kompleks. Selama ini, sistem imun dianggap berfungsi secara



*Dimulai di sini

Gambar 12-22

Surveilans imun terhadap kanker. Interaksi sel T sitotoksik, sel *natural killer*, makrofag, dan interferon dalam melawan kanker.



Gambar 12-23

Sebuah sel T sitotoksik sedang menghancurkan sebuah sel kanker. Ketika berkontak dengan sel kanker dan dapat berikatan secara spesifik, sel T sitotoksik mengeluarkan berbagai bahan kimia toksik misalnya perforin, yang menghancurkan sel kanker.

independen tanpa dipengaruhi oleh sistem kontrol lain di tubuh. Namun, penelitian-penelitian menunjukkan bahwa sistem imun mempengaruhi dan dipengaruhi oleh dua sistem regulatorik utama, sistem saraf dan sistem endokrin. Sebagai contoh, interleukin 1 dapat memicu respons stres dengan mengaktifkan serangkaian proses saraf dan endokrin yang menyebabkan pengeluaran kortisol, salah satu hormon utama yang dikeluarkan selama stres. Keterkaitan antara mediator respons imun dan mediator respons stres adalah hal yang sesuai. Kortisol memobilisasi simpanan nutrisi tubuh sehingga bahan bakar metabolisme siap tersedia untuk memenuhi kebutuhan energi saat orang yang bersangkutan dalam keadaan sakit dan mungkin kurang makan (atau, pada kasus hewan, mungkin tidak mampu mencari makan). Selain itu, kortisol memobilisasi asam amino, yang berfungsi sebagai bahan pembangun untuk memperbaiki setiap kerusakan jaringan yang terjadi ketika tubuh menghadapi hal yang memicu respons imun.

Dalam arah berlawanan, limfosit dan makrofag responsif terhadap sinyal di dalam darah yang berasal dari sistem saraf dan dari kelenjar endokrin tertentu. Sel-sel imun penting ini memiliki reseptor untuk beragam neurotransmitter, hormon, dan mediator kimiawi lain. Sebagai contoh, kortisol dan mediator kimiawi lain pada respons stres memiliki dampak immunosupresif yang besar, menghambat banyak fungsi limfosit dan makrofag serta menurunkan produksi sitokin. Karena itu, tampaknya terdapat lengkung umpan balik negatif antara sistem imun dan sistem saraf serta endokrin. Sitokin-sitokin yang dikeluarkan oleh sel imun meningkatkan respons stres yang dikontrol oleh saraf dan hormon, sementara kortisol dan mediator kimiawi ter-

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Olahraga: Menguntungkan atau Merugikan bagi Sistem Pertahanan Imun?

Selama bertahun-tahun orang yang menjalani olahraga moderat mengklaim bahwa mereka lebih jarang masuk angin ketika kondisi aerobik mereka sedang baik. Sebaliknya, atlet elit dan para pelatihnnya sering mengeluh tentang jumlah infeksi saluran napas yang tampaknya dialami oleh para atlet pada puncak musim kompetisi mereka. Hasil studi-studi ilmiah terakhir mendukung kedua klaim ini. Dampak olahraga pada sistem imun bergantung pada intensitas olahraga.

Penelitian pada hewan membuktikan bahwa olahraga intensitas tinggi setelah infeksi yang disengaja menyebabkan infeksi bertambah parah. Olahraga moderat yang dilakukan sebelum infeksi atau implantasi tumor, sebaliknya, menyebabkan infeksi lebih ringan dan pertumbuhan tumor lebih lambat pada hewan percobaan.

Studi-studi pada manusia juga mendukung hipotesis bahwa olahraga yang melelahkan menekan pertahanan imun sementara olahraga sedang merangsang sistem imun. Survei terhadap 2300 pelari yang berkompetisi dalam suatu maraton besar menunjukkan bahwa mereka yang berlatih lebih dari 60 mil seminggu dua

kali lebih sering mengalami infeksi pernapasan daripada mereka yang berlatih kurang dari 20 mil seminggu dalam dua bulan sebelum lomba. Pada penelitian lain, 10 atlet elit diminta berlari di *treadmill* selama tiga jam dengan kecepatan yang sama seperti yang akan mereka lakukan jika bertanding. Pemeriksaan darah setelah lari ini menunjukkan bahwa aktivitas sel *natural killer* telah berkurang sebesar 25% sampai 50% dan penurunan ini berlangsung hingga enam jam. Para pelari juga memperlihatkan peningkatan 60% hormon stres kortisol, yang diketahui menekan imunitas. Studi-studi lain memperlihatkan bahwa atlet memiliki kadar IgA liur yang lebih rendah dibandingkan dengan subyek kontrol dan bahwa imunoglobulin mukosa pernapasan mereka berkurang setelah olahraga berat yang berkepanjangan. Hasil-hasil ini mengisyaratkan terjadinya penurunan resistensi terhadap infeksi pernapasan setelah olahraga dengan intensitas tinggi. Berdasarkan hasil-hasil ini, para peneliti di bidang ini menganjurkan agar atlet menghindari sebisa mungkin paparan ke virus pernapasan dengan menghindari tempat yang ramai atau orang yang

mengidap flu atau masuk angin dalam enam jam pertama setelah pertandingan yang melelahkan.

Namun, suatu penelitian yang mengevaluasi efek program olahraga moderat di mana sekelompok wanita berjalan 45 menit setiap hari, 5 hari seminggu, selama 15 minggu mendapatkan bahwa kadar antibodi dan aktivitas sel *natural killer* para wanita tersebut meningkat selama program olahraga. Studi-studi lain tentang program olahraga moderat yang menggunakan sepeda stasioner pada orang berusia lebih dari 65 tahun menunjukkan adanya peningkatan aktivitas sel *natural killer* sebesar yang terjadi pada orang berusia muda.

Sayangnya, beberapa penelitian yang dilakukan pada mereka yang terinfeksi virus imunodefisiensi manusia (HIV, virus AIDS) tidak mendapatkan perbaikan fungsi imun dengan olahraga. Studi-studi ini membuktikan bahwa pasien positif-HIV dapat memperoleh kekuatan melalui latihan resistensi dan meningkatkan kesejahteraan psikologisnya melalui olahraga dan mereka tidak mengalami akibat buruk dari olahraga yang moderat.

kait yang dikeluarkan selama respons stres menekan sistem imun. Stres fisik, psikologis, dan sosial dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi serta kanker dan hal ini terutama berkaitan dengan penekanan sistem imun oleh stres. Karena itu, resistensi tubuh terhadap penyakit dapat dipengaruhi oleh keadaan mental—contoh dari “*mind over matter*”.

Terdapat keterkaitan penting lain antara sistem imun dan saraf selain dengan koneksi kortisol. Sebagai contoh, banyak organ sistem imun, misalnya timus, limpa, dan kelenjar limfe, disarafi oleh sistem saraf simpatis, cabang sistem saraf yang aktif selama situasi “lawan-atau-lari” (lihat h. 260). Dalam arah yang berlawanan, sekresi sistem imun bekerja pada otak untuk menimbulkan demam dan gejala umum lain yang menyertai infeksi (Untuk pembahasan tentang kemungkinan efek olahraga pada pertahanan imun, lihat fitur boks, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

(respons imun terlalu lemah) dan **serangan imun yang tidak sesuai** (respons imun yang berlebihan atau salah sasaran).

■ Penyakit imunodefisiensi terjadi akibat insufisiensi respons imun.

CATATAN KLINIS. Penyakit imunodefisiensi terjadi jika sistem imun gagal berespons secara adekuat terhadap invasi asing. Penyakit ini dapat bersifat kongenital (terdapat sejak lahir) atau didapat (nonherediter), dan mungkin hanya mengganggu imunitas yang diperantarai oleh antibodi, imunitas yang diperantarai oleh sel, atau keduanya.

Pada suatu penyakit herediter yang jarang dan dikenal sebagai **severe combined immunodeficiency**, pasien tidak memiliki baik sel B maupun sel T. Para pasien ini memiliki pertahanan yang sangat terbatas terhadap organisme patogenik dan meninggal pada masa bayi kecuali jika tinggal di lingkungan bebas kuman (yaitu, tinggal di dalam gelembung atau “*bubble*”). Namun, hal ini telah berubah dengan ditemukannya terapi gen yang berhasil menyembuhkan penyakit pada sebagian pasien.

Keadaan imunodefisiensi didapat (nonherediter) dapat terjadi akibat kerusakan tak disengaja jaringan limfoid sewaktu pemberian obat antiinflamasi jangka panjang, misal-

PENYAKIT IMUN

Kelainan fungsi sistem imun dapat menyebabkan penyakit imun melalui dua cara umum: **penyakit imunodefisiensi**

nya turunan kortikosteroid, atau akibat terapi kanker yang ditujukan untuk menghancurkan sel-sel yang cepat membelah (yang sayangnya juga termasuk limfosit selain sel kanker). Penyakit imunodefisiensi didapat yang paling baru dan tragisnya paling banyak adalah AIDS yang seperti dijelaskan sebelumnya, disebabkan oleh HIV, suatu virus yang menginvasi dan melumpuhkan sel T penolong.

Marilah kita membahas serangan imun yang “tidak pada tempatnya”.

■ Alergi adalah serangan imun yang tidak sesuai terhadap bahan lingkungan yang tidak berbahaya.

CATATAN KLINIS. Serangan imun adaptif yang tidak tepat menyebabkan reaksi yang merugikan di tubuh. Serangan-serangan ini mencakup (1) respons otoimun, di mana sistem imun berbalik melawan salah satu jaringan tubuh sendiri; (2) penyakit kompleks imun, berupa respons antibodi berlebihan “yang tumpah” dan merusak jaringan normal; dan (3) alergi. Dua keadaan pertama telah dibahas lebih awal di bab ini, sehingga kita sekarang akan berkonsentrasi pada alergi.

Alergi adalah akuisisi reaktivitas imun spesifik yang tidak sesuai, atau **hipersensitivitas**, terhadap bahan lingkungan yang biasanya tidak berbahaya, misalnya debu atau serbuk sari tanaman. Bahan penyebab dikenal sebagai **alergen**. Paparan ulang pada orang yang telah tersensitisasi memicu serangan imun, yang bervariasi dari reaksi ringan yang hanya mengganggu hingga reaksi berat yang merusak tubuh dan bahkan mematikan.

Respons alergi diklasifikasikan menjadi dua kategori: hipersensitivitas tipe cepat dan hipersensitivitas tipe lambat. Pada **hipersensitivitas tipe cepat**, respons alergi muncul dalam waktu sekitar 20 menit setelah orang yang tersensitisasi terpapar ke suatu alergen. Pada **hipersensitivitas tipe lambat**, reaksi umumnya belum muncul sampai satu hari atau lebih setelah paparan. Perbedaan dalam waktu ini disebabkan oleh perbedaan mediator yang berperan. Suatu alergen mungkin mengaktifkan respons sel B atau sel T. Reaksi alergi tipe cepat melibatkan sel B dan dipicu oleh interaksi antibodi dengan antigen; reaksi tipe lambat melibatkan sel T dan merupakan respons imunitas selular yang lebih lambat terhadap alergen. Marilah kita meneliti kausa dan konsekuensi masing-masing reaksi ini secara lebih detail.

PEMILICU HIPERSENSITIVITAS TIPE CEPAT

Pada hipersensitivitas tipe cepat, antibodi yang berperan dan proses yang timbul setelah paparan ke suatu alergen berbeda dari respons biasa terhadap bakteri yang diperantarai oleh antibodi. Alergen tersering yang memicu hipersensitivitas tipe cepat adalah serbuk sari, sengatan lebah, penisilin, makanan tertentu, jamur, debu, bulu, dan serpihan kulit hewan. (Sebenarnya orang yang alergi terhadap kucing tidak alergi terhadap bulu kucing itu sendiri. Alergen sebenarnya adalah yang terdapat di air liur kucing, yang mengendap di bulunya ketika kucing menjilat tubuhnya. Demikian juga,

orang tidak alergi terhadap debu atau bulu itu sendiri, tetapi terhadap kutu kecil yang menghuni debu atau bulu dan memakan skuama yang terus-menerus terlepas dari kulit). Oleh sebab yang belum jelas, alergen-alergen ini berikatan dengan dan memicu pembentukan antibodi IgE dan bukan antibodi IgG yang berkaitan dengan antigen bakteri. Antibodi IgE adalah imunoglobulin yang paling sedikit tetapi keberadaannya mengisyaratkan kekacauan. Tanpa antibodi IgE tidak akan terjadi hipersensitivitas tipe cepat. Ketika seseorang dengan kecenderungan alergi pertama kali terpapar ke suatu alergen, sel T penolong yang sesuai akan mengeluarkan *interleukin 4*, suatu sitokin yang merangsang sel B spesifik untuk membentuk antibodi IgE terhadap alergen. Selama **periode sensitisasi** awal ini tidak timbul gejala, tetapi terbentuk sel memori yang bersiap melaksanakan respons yang lebih kuat pada paparan ulang ke alergen yang sama.

Berbeda dengan respons yang diperantarai oleh antibodi dan dipicu oleh antigen bakteri, antibodi IgE tidak beredar bebas dalam darah. Bagian ekor antibodi ini melekat ke sel mast dan basofil, yaitu sel yang menghasilkan dan menyimpan beragam bahan kimia inflamatorik kuat seperti histamin, dalam granula yang sudah jadi. Sel mast terdapat paling banyak di daerah yang berkontak dengan lingkungan eksternal, misalnya kulit, permukaan luar mata, dan lapisan dalam saluran napas serta saluran cerna. Pengikatan alergen yang sesuai dengan bagian lengan antibodi IgE yang menjulur keluar dengan bagian ekor melekat ke sel mast atau basofil akan memicu pecahnya granula. Akibatnya, histamin dan mediator kimiawi lain tersebar ke jaringan sekitar.

Sebuah sel mast (atau basofil) dapat dilapisi oleh sejumlah antibodi IgE yang berbeda dengan masing-masing berikatan dengan alergen yang berbeda. Dengan demikian, sel mast dapat dipicu untuk melepaskan produk-produk kimianya oleh sejumlah alergen berbeda (Gambar 12-24).

MEDIATOR KIMIWI HIPERSENSITIVITAS TIPE CEPAT

Bahan-bahan kimia yang dibebaskan menyebabkan reaksi yang menandai hipersensitivitas tipe cepat. Yang berikut adalah sebagian dari bahan kimia terpenting yang dikeluarkan selama reaksi alergi tipe cepat:

1. *Histamin*, yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler serta peningkatan produksi mukus.
2. *Slow-reactive substance of anaphylaxis (SRS-A)*, yang memicu kontraksi hebat dan berkepanjangan otot polos, terutama saluran napas halus. SRS-A adalah suatu leukotrien, mediator bekerja lokal yang serupa dengan prostaglandin (lihat h. 827).
3. *Eosinophil chemotactic factor*, yang secara khusus menarik eosinofil ke daerah peradangan. Yang menarik, eosinofil mengeluarkan enzim-enzim yang menginaktivkan SRS-A dan juga mungkin menghambat histamin, mungkin berfungsi sebagai “tombol padam” untuk membatasi respons alergi.

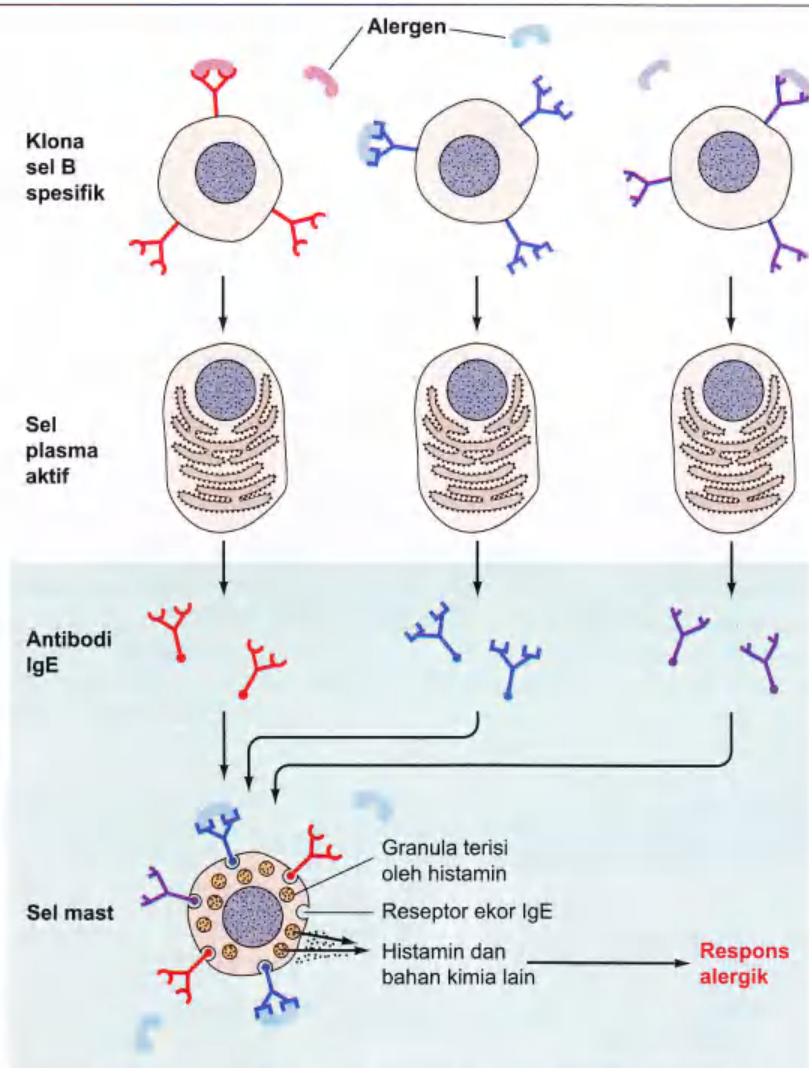
GEJALA HIPERSENSITIVITAS TIPE CEPAT

Gejala-gejala hipersensitivitas tipe cepat bervariasi bergantung pada tempat, alergen, dan mediator yang terlibat. Umumnya reaksi terlokalisasi di bagian tubuh tempat sel-sel yang mengandung IgE pertama kali berkontak dengan alergen. Jika reaksi terbatas di saluran napas atas setelah seseorang menghirup alergen misalnya serbuk sari tumbuhan tertentu, bahan-bahan kimia yang dibebaskan memicu gejala *hay fever*—misalnya, hidung tersumbat akibat edema lokal yang dipicu oleh histamin serta bersin dan pilek akibat bertambahnya sekresi mukus. Jika reaksi terkonsentrasi di bronkiolus (saluran napas kecil yang menuju kantung-kantung udara kecil di dalam paru) maka timbul *asma*. Kontraksi otot polos di dinding bronkiolus sebagai respons terhadap SRS-A mempersempit atau menyebabkan konstriksi saluran-saluran napas ini sehingga pasien sulit bernapas. Pembengkakan lokal

kulit karena pelepasan histamin yang diinduksi oleh alergi menyebabkan **biduran**. Reaksi alergi di saluran cerna sebagai respons terhadap ingesti alergen dapat menyebabkan diare.

TERAPI HIPERSENSITIVITAS TIPE CEPAT

Terapi reaksi alergi tipe cepat yang lokal dengan antihistamin sering hanya menghasilkan penyembuhan parsial gejala, karena sebagian dari manifestasi ditimbulkan oleh mediator kimiawi lain yang tidak dihambat oleh obat golongan ini. Sebagai contoh, antihistamin tidak terlalu efektif dalam mengobati asma, yang gejala paling seriusnya dipicu oleh SRS-A. Obat adrenergik (yang menyerupai kerja sistem saraf simpatis) bermanfaat melalui efek vasokonstriktor-bronkodilatornya dalam melawan efek histamin dan SRS-A. Obat antiinflamasi misalnya turunan kortisol sering digunakan



Gambar 12-24

Peran antibodi IgE dan sel mast dalam hipersensitivitas tipe cepat. Klon sel B diubah menjadi sel plasma, yang mengeluarkan antibodi IgE jika berkontak dengan alergen spesifik klon tersebut. Bagian ekor Fc semua antibodi IgE, apapun spesifitas regio lengan Fab-nya, berikatan dengan protein reseptor spesifik untuk ekor IgE di sel mast dan basofil. Tidak seperti sel B, setiap sel mast memiliki berbagai reseptor permukaan (antibodi) untuk mengikat berbagai antigen. Ketika suatu alergen berikatan dengan reseptor IgE yang spesifik baginya di permukaan sel mast, sel mast mengeluarkan histamin dan bahan-bahan kimia lain dengan eksositosis. Bahan-bahan kimia ini memicu respons alergik.

sebagai terapi primer bagi peradangan yang disebabkan oleh alergi, misalnya yang berkaitan dengan asma. Obat-obat baru yang menghambat leukotrien, termasuk SRS-A, juga menjadi salah satu pilihan untuk mengatasi alergi tipe cepat.

SYOK ANAFILAKTIK

Suatu reaksi sistemik yang mengancam nyawa dapat terjadi jika alergen masuk ke dalam darah atau jika terjadi pelepasan bahan kimia dalam jumlah besar dari tempat inokulasi alergen lokal ke sirkulasi. Jika mediator kimiawi dalam jumlah besar ini memperoleh akses ke darah maka terjadi reaksi sistemik yang sangat serius (melibatkan seluruh tubuh) yang dikenal sebagai **syok anafilaktik**. Hipotensi berat yang dapat menyebabkan syok sirkulasi (lihat h. 411) terjadi akibat vasodilatasi luas dan perpindahan besar-besaran cairan plasma ke dalam ruang interstisium akibat peningkatan umum permeabilitas kapiler. Secara bersamaan, terjadi konstiksi bronkiolus berat yang dapat menyebabkan kegagalan pernapasan. Pasien dapat tercekik akibat ketidakmampuan mengalirkan udara melalui saluran udara yang menyempit. Kecuali jika dilakukan tindakan-tindakan kontra, misalnya penyuntikan obat vasokonstriktor-bronkodilator dengan segera, maka syok anafilaktik sering mematikan. Reaksi ini merupakan penyebab mengapa satu kali sengatan lebah atau satu dosis penisilin dapat sedemikian berbahaya bagi orang yang tersensitisasi terhadap alergen-alergen ini.

HIPERSENSITIVITAS TIPE CEPAT DAN TIDAK ADANYA CACING PARASITIK

Meskipun respons hipersensitivitas tipe cepat cukup berbeda dari respons antibodi IgG tipikal terhadap infeksi bakteri namun respons ini sangat mirip dengan respons imun yang dipicu oleh cacing parasitik. Karakteristik yang dimiliki baik oleh reaksi imun terhadap alergen maupun terhadap cacing parasitik mencakup pembentukan antibodi IgE dan peningkatan aktivitas basofil dan eosinofil. Temuan ini mendorong timbulnya pendapat bahwa alergen-alergen yang tidak berbahaya agaknya memicu respons imun yang dirancang untuk melawan cacing. Sel mast lebih banyak ditemukan di tempat di mana cacing parasitik (dan alergen) dapat berkontak dengan tubuh. Cacing parasitik dapat menembus kulit atau

saluran cerna atau dapat melekat ke lapisan dalam saluran cerna. Sebagian cacing bermigrasi menuju paru pada salah satu bagian di siklus hidup mereka. Para ilmuwan mencurigai bahwa respons IgE membantu mengenyahkan invasi ini sebagai berikut. Respons peradangan di kulit dapat membendung cacing parasitik yang berupaya membenamkan dirinya. Batuk dan bersin dapat mengeluarkan cacing yang bermigrasi ke paru. Diare dapat membantu membilas cacing keluar sebelum parasit ini dapat menembus atau melekat ke lapisan dalam saluran cerna. Yang menarik, studi-studi epidemiologis mengisyaratkan bahwa insidens alergi di suatu negara meningkat seiring dengan penurunan parasit. Karena itu, respons hipersensitivitas tipe cepat yang berlebihan terhadap alergen-alergen yang normalnya tak berbahaya tersebut mungkin mencerminkan sistem respons imun yang bergerak tanpa tujuan ("tidak ada kerjaan") akibat tidak adanya cacing parasitik.

HIPERSENSITIVITAS TIPE LAMBAT

Sebagian alergen memicu hipersensitivitas tipe lambat, yaitu suatu respons imun yang diperantarai oleh sel T, bukan respons sel B – antibodi IgE tipe cepat. Alergen tersebut antara lain adalah toksin *poison ivy* (sejenis tanaman) dan bahan kimia tertentu yang sering mengenai kulit, misalnya kosmetik dan bahan pembersih rumah tangga. Umumnya respons ditandai oleh erupsi kulit tipe lambat yang mencapai puncak intensitasnya satu sampai tiga hari setelah kontak dengan alergen yang sel T telah tersensitisasi sebelumnya. Sebagai ilustrasi, toksin *poison ivy* tidak merusak kulit ketika berkontak tetapi mengaktifkan sel T yang spesifik terhadap toksin tersebut, termasuk pembentukan komponen penguat. Pada pajanan berikutnya ke toksin yang sama, sel T yang telah aktif berdifusi ke kulit dalam satu sampai dua hari, berikatan dengan toksin yang ada. Interaksi yang terjadi menyebabkan kerusakan jaringan dan keluhan subyektif yang khas untuk penyakit ini. Pengobatan terbaik adalah dengan aplikasi preparat antiinflamasi, misalnya obat yang mengandung turunan kortisol.

Tabel 12-5 meringkaskan perbedaan antara hipersensitivitas tipe cepat dan tipe lambat. Hal ini menuntaskan pembahasan kita tentang sistem pertahanan imun internal. Kini

Tabel 12-5

Reaksi Hipersensitivitas Tipe Cepat versus Tipe Lambat

KARAKTERISTIK	REAKSI HIPERSENSITIVITAS TIPE CEPAT	REAKSI HIPERSENSITIVITAS TIPE LAMBAT
Waktu Awitan Gejala setelah Pajanan ke Alergen	Dalam 20 menit	Dalam satu sampai tiga hari
Jenis Respons Imun	Imunitas yang diperantarai oleh antibodi terhadap alergen	Imunitas selular terhadap alergen
Efektor Imun yang Terlibat	Sel B, antibodi IgE, sel mast, basofil, histamin, <i>slow-reactive substance of anaphylaxis</i> , faktor kemotaktik eosinofil	Sel T
Alergi yang Sering Terjadi	<i>Hay fever</i> , asma, biduran, syok anafilaktik pada kasus ekstrim	Alergi kontak misalnya alergi terhadap <i>poison ivy</i> , kosmetik, dan bahan pembersih rumah tangga

kita mengalihkan perhatian kita kepada pertahanan eksternal yang mencegah masuknya patogen asing sebagai lini pertama pertahanan.

PERTAHANAN EKSTERNAL

Pertahanan tubuh terhadap mikroba asing tidak terbatas pada mekanisme-mekanisme imun rumit dan saling berkaitan yang menghancurkan mikroorganisme yang menginvasi tubuh. Selain sistem pertahanan imun internal, tubuh dilengkapi oleh mekanisme pertahanan eksternal yang dirancang untuk mencegah penetrasi mikroba setiap kali jaringan tubuh terpajan ke lingkungan eksternal. Pertahanan eksternal yang paling jelas adalah **kulit** atau **integumen**, yang membungkus bagian luar tubuh (*integere* berarti “menutupi”).

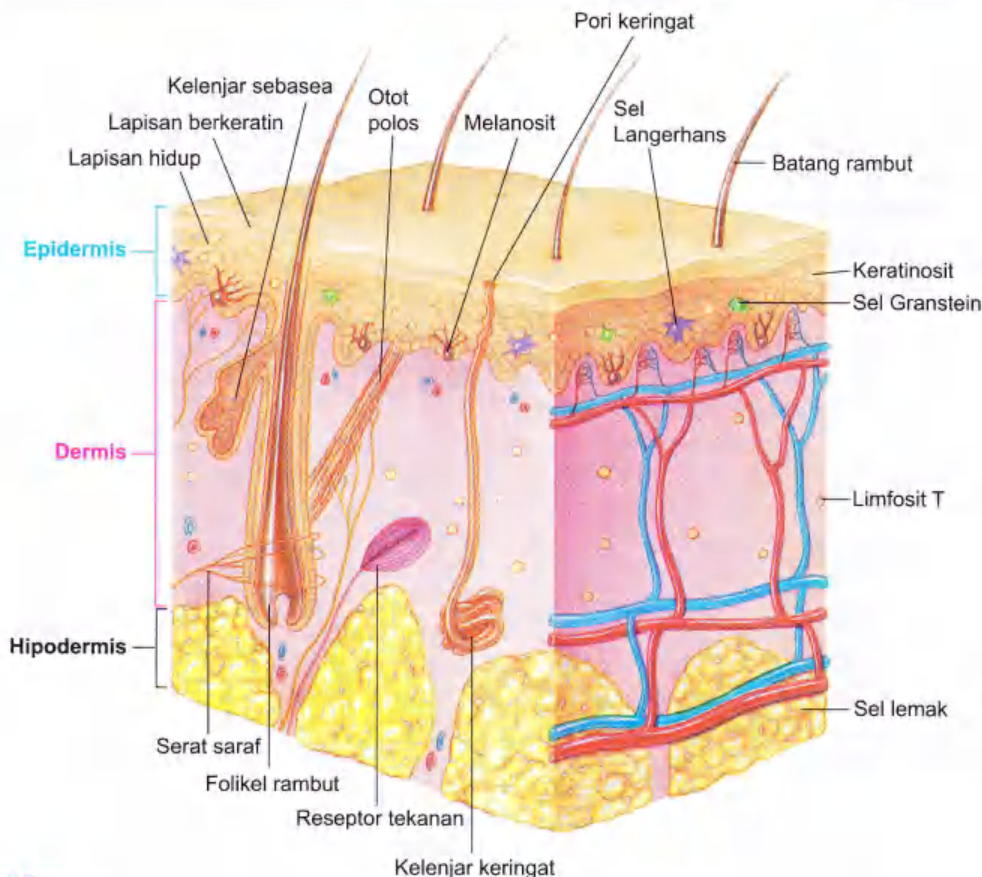
■ Kulit terdiri dari epidermis protektif di luar dan jaringan ikat dermis di bagian dalam.

Kulit, yaitu organ tubuh terbesar, berfungsi tidak hanya sebagai sawar mekanis antara lingkungan eksternal dan jaring-

an di bawahnya tetapi juga secara dinamis terlibat dalam mekanisme pertahanan dan fungsi penting lain. Kulit terdiri dari dua lapisan, *epidermis* di bagian luar dan *dermis* di bagian dalam (Gambar 12-25).

EPIDERMIS

Epidermis terdiri dari banyak lapisan sel epitel. Rata-rata, epidermis mengganti dirinya sendiri setiap sekitar dua setengah bulan. Lapisan epidermis bagian dalam terdiri dari sel-sel berbentuk kubus yang hidup dan cepat membelah, sementara sel-sel di lapisan luar mati dan gepeng. Epidermis tidak memiliki aliran darah langsung. Sel-selnya mendapat makanan hanya melalui difusi dari jaringan vaskular padat dermis di bawahnya. Sel-sel yang baru terbentuk di lapisan dalam terus mendorong sel-sel tua mendekati permukaan, semakin jauh dari pasokan nutriennya. Hal ini, ditambah dengan kenyataan bahwa lapisan-lapisan luar terus-menerus mendapat tekanan serta mengalami “*wear and tear*”, menyebabkan sel-sel tua ini mati dan menggepeng. Sel-sel epidermis disatukan oleh desmosom (lihat h. 65), yang berhubungan dengan filamen keratin intrasel (lihat h. 50) untuk membentuk lapisan penutup kohesif yang kuat. Sewaktu sel penghasil keratin ini mengalami pematangan, filamen-filamen keratin secara pro-



Gambar 12-25

Anatomi kulit. Kulit terdiri dari dua lapisan, epidermis berkeratin di sebelah luar dan jaringan ikat dermis kaya pembuluh darah di dalam. Lipatan ke dalam epidermis membentuk kelenjar keringat, kelenjar sebacea, dan folikel rambut. Epidermis mengandung empat jenis sel: keratinosit, melanosit, sel Langerhans, dan sel Granstein. Kulit melekat ke otot atau tulang di bawahnya melalui hipodermis, suatu lapisan jaringan ikat longgar yang mengandung lemak.

gresif menumpuk dan membentuk ikatan-silang satu sama lain di sitosol. Sewaktu sel lapisan luar mati, protein keratin fibrosa ini tertinggal, membentuk skuama gepeng keras yang membentuk **lapisan tanduk (berkeratin)** protektif yang kuat. Bila skuama lapisan tanduk paling luar terlepas atau terkelupas akibat abrasi, maka lapisan ini diganti dengan cara pembelahan sel di lapisan epidermis yang lebih dalam. Kecepatan pembelahan sel, dan karena itu ketebalan lapisan berkeratin ini, bervariasi sesuai bagian tubuh. Lapisan ini paling tebal di daerah kulit yang mengalami tekanan paling besar, misalnya telapak kaki. Lapisan berkeratin bersifat kedap udara, cukup kedap air, dan tidak dapat ditembus oleh sebagian besar bahan. Lapisan ini menahan lewatnya segala sesuatu yang lewat dalam dua arah antara tubuh dan lingkungan eksternal. Sebagai contoh, lapisan ini memperkecil hilangnya air dan konstituen penting lain dari tubuh serta mencegah sebagian besar benda asing masuk ke dalam tubuh.

CATATAN KLINIS. Manfaat lapisan protektif ini dalam menahan cairan tubuh menjadi jelas setelah luka bakar luas. Infeksi bakteri dapat terjadi di jaringan tak terproteksi di bawahnya, tetapi konsekuensi sistemik yang bahkan lebih serius lagi adalah hilangnya air tubuh dan protein plasma, yang keluar melalui permukaan luka bakar yang terpajan. Gangguan sirkulasi yang diakibatkannya dapat mengancam nyawa.

Demikian juga, sawar kulit menghambat masuknya sebagian besar bahan yang berkontak dengan permukaan tubuh ke dalam tubuh, termasuk bakteri dan bahan kimia toksik. Pada banyak kasus, kulit memodifikasi senyawa yang berkontak dengannya. Sebagai contoh, enzim-enzim epidermis dapat mengubah banyak karsinogen potensial menjadi senyawa tak berbahaya. Namun, sebagian bahan, terutama bahan larut lemak, dapat menembus kulit utuh melalui lapis ganda lemak membran plasma sel epidermis. Obat yang dapat diserap melalui kulit, misalnya nikotin atau estrogen, kadang-kadang digunakan dalam bentuk "koyo" kulit yang mengandung obat tersebut.

DERMIS

Di bawah epidermis terdapat **dermis**, suatu lapisan jaringan ikat yang mengandung banyak serat elastin (untuk peregangan) dan serat kolagen (untuk kekuatan), serta banyak pembuluh darah dan ujung saraf khusus. Pembuluh darah dermis tidak saja memasok dermis dan epidermis tetapi juga berperan besar mengatur suhu tubuh. Kaliber pembuluh-pembuluh ini, dan karenanya volume darah yang mengalir melaluinya, dapat dikendalikan sehingga jumlah pertukaran panas antara pembuluh darah permukaan kulit dan lingkungan eksternal dapat diubah-ubah (Bab 17). Reseptor di ujung perifer serat saraf aferen di dermis mendeteksi tekanan, suhu, nyeri, dan input somatosensorik lain. Ujung saraf eferen di dermis mengontrol kaliber pembuluh darah, ereksi rambut, dan sekresi kelenjar eksokrin kulit.

KELENJAR EKSOKRIN KULIT DAN FOLIKEL RAMBUT

Lipatan-lipatan epidermis yang masuk ke dermis di bawahnya membentuk kelenjar eksokrin kulit – kelenjar keringat dan kelenjar sebacea – serta folikel rambut. **Kelenjar keringat**,

yang tersebar di hampir seluruh tubuh, mengeluarkan larutan garam encer melalui lubang-lubang kecil, pori keringat, ke permukaan kulit. Penguapan keringat ini mendinginkan kulit dan penting dalam mengatur suhu.

Jumlah keringat yang diproduksi diatur oleh dan bergantung pada suhu lingkungan, jumlah aktivitas otot yang menghasilkan panas, dan berbagai faktor emosi (misalnya, orang sering berkeringat saat merasa cemas). Di ketiak (aksila) dan daerah pubis terdapat kelenjar keringat jenis khusus yang menghasilkan keringat kaya protein yang mendukung pertumbuhan bakteri permukaan tubuh dan menyebabkan terbentuknya bau khas. Sebaliknya, sebagian besar keringat, serta sekresi dari kelenjar sebacea, mengandung bahan-bahan kimia yang umumnya sangat toksik bagi bakteri.

Sel-sel **kelenjar sebacea** menghasilkan **sebum**, suatu sekresi berminyak yang dikeluarkan ke dalam folikel rambut. Dari sini sebum mengalir ke permukaan kulit, meminyaki rambut dan lapisan kulit luar yang berkeratin, membantu sifat kedap air dan mencegah kulit kering dan retak. Tangan atau bibir yang pecah-pecah menunjukkan kurangnya proteksi oleh sebum. Kelenjar sebacea sangat aktif selama remaja, menyebabkan kulit remaja sering berminyak.

Setiap **folikel rambut** dilapisi oleh sel-sel penghasil keratin khusus, yang mengeluarkan keratin dan protein lain yang membentuk batang rambut. Rambut meningkatkan sensitivitas permukaan kulit terhadap rangsang taktil (sentuh). Di beberapa spesies lain, fungsi ini berkembang lebih sempurna. Sebagai contoh, kumis/sungut di kucing sangat peka dalam hal ini. Peran rambut yang bahkan lebih penting pada spesies berbulu adalah konservasi panas, tetapi bagi kita manusia yang relatif tidak berbulu fungsi ini tidak signifikan. Seperti rambut, **kuku** adalah produk berkeratin khusus lain yang berasal dari struktur epidermis hidup, yaitu bantalan kuku (*nail bed*).

HIPODERMIS

Kulit melekat ke jaringan di bawahnya (otot atau tulang) melalui **hipodermis** (*hipo* artinya "di bawah"), yang juga dikenal sebagai **jaringan subkutis** (*sub* artinya "di bawah"; *kutis* artinya "kulir"), suatu lapisan jaringan ikat longgar. Sebagian besar sel lemak terdapat di dalam hipodermis. Endapan lemak di seluruh tubuh ini secara kolektif disebut sebagai **jaringan adiposa**.

■ Sel-sel khusus di epidermis menghasilkan keratin dan melanin serta ikut serta dalam pertahanan imun.

Epidermis mengandung empat jenis sel residen berbeda – *melanosit*, *keratinosit*, *sel Langerhans*, dan *sel Granstein* – plus limfosit T transien yang tersebar di seluruh epidermis dan dermis. Masing-masing dari jenis sel residen ini memiliki fungsi khusus.

MELANOSIT

Melanosit menghasilkan pigmen **melanin**, yang disebarkan ke sel-sel kulit sekitar. Jumlah dan jenis melanin, yang dapat

bervariasi di antara pigmen hitam, coklat, kuning, dan merah, menentukan warna kulit ras manusia. Orang berkulit terang memiliki jumlah melanosit yang sama seperti orang berkulit gelap; perbedaan warna kulit bergantung pada jumlah melanin yang diproduksi oleh masing-masing melanosit. Melanin dihasilkan melalui jalur biokimia kompleks di mana enzim melanosit *tirosinase* berperan kunci. Sebagian besar orang, apapun warna kulitnya, memiliki cukup tirosin yang jika berfungsi penuh, dapat menghasilkan cukup melanin untuk membuat warna kulit mereka sangat hitam. Namun, pada mereka yang berkulit terang, dua faktor genetik mencegah enzim melanosit ini berfungsi dengan kapasitas penuh: (1) banyak dari tirosinase yang dihasilkan berada dalam bentuk inaktif, dan (2) adanya beragam inhibitor yang menghambat tirosinase. Akibatnya melanin yang diproduksi lebih sedikit.

Selain penentuan kandungan melanin secara hereditas, jumlah pigmen ini dapat meningkat sementara sebagai respons terhadap pajanan ke berkas sinar ultraviolet (UV) dari matahari. Melanin tambahan ini, yang penampakan luarnya berupa "warna coklat", melaksanakan fungsi protektif dengan menyerap berkas UV yang berbahaya.

KERATINOSIT

Sel epidermis yang paling banyak adalah **keratinosit** yang seperti diisyaratkan oleh namanya, khusus menghasilkan keratin. Sewaktu mati, keratinosit membentuk lapisan luar berkeratin yang protektif. Sel ini juga menghasilkan rambut dan kuku. Fungsi yang baru ditemukan adalah bahwa keratinosit juga penting secara imunologis. Sel ini mengeluarkan interleukin 1 (suatu produk yang juga disekresikan oleh makrofag), yang mempengaruhi pematangan sel T yang cenderung berada di kulit. Yang menarik, sel epitel timus terbukti memiliki kemiripan anatomik, molekular, dan fungsional dengan keratinosit. Tampaknya sebagian dari tahap pematangan sel T pascatimus berlangsung di kulit di bawah tuntunan keratinosit.

SEL IMUN LAIN DI KULIT

Dua jenis sel epidermis lain juga berperan dalam imunitas. **Sel Langerhans**, yang bermigrasi ke kulit dari sumsum tulang, adalah sel dendritik yang berfungsi sebagai sel penyaji antigen. Karena itu, kulit tidak saja merupakan sawar mekanis tetapi sebenarnya juga memberi peringatan kepada limfosit jika sawar ini dilanggar oleh mikroorganisme. Sel Langerhans menyajikan antigen ke sel T penolong, memperlancar responsivitas sel terhadap antigen terkait kulit. Sebaliknya, **sel Granstein** tampaknya berfungsi sebagai "rem" terhadap respons imun yang diaktifkan oleh kulit. Sel ini adalah sel imun kulit yang paling baru ditemukan sehingga paling sedikit diketahui. Yang signifikan adalah bahwa sel Langerhans lebih rentan terhadap kerusakan oleh radiasi UV (misalnya dari matahari) dibandingkan dengan sel Granstein. Hilangnya sel Langerhans akibat pajanan ke radiasi UV dapat merugikan karena sinyal supresor menjadi lebih dominan daripada sinyal penolong yang normalnya lebih dominan sehingga kulit menjadi lebih rentan terhadap invasi mikroba dan sel kanker.

Berbagai komponen sistem imun di epidermis secara kolektif dinamai **jaringan limfoid terkait kulit** (*skin associated lymphoid tissue*, SALT). Riset-riset terakhir mengisyaratkan bahwa kulit mungkin berperan lebih besar dalam pertahanan imun adaptif daripada yang dijelaskan di sini. Hal ini sesuai karena kulit adalah bagian tubuh yang berhadapan dengan lingkungan eksternal.

SINTESIS VITAMIN D OLEH KULIT

Epidermis juga membentuk vitamin D jika terdapat sinar matahari. Jenis sel yang menghasilkan vitamin D belum diketahui pasti. Vitamin D, yang berasal dari molekul prekursor yang berkaitan erat dengan kolesterol, mendorong penyerapan Ca^{2+} dari saluran cerna ke dalam darah (Bab 16). Biasanya diperlukan suplemen vitamin D dalam makanan karena kulit umumnya tidak terpajan ke sinar matahari dalam jumlah memadai untuk menghasilkan jumlah zat esensial ini secara adekuat.

■ Tindakan protektif di dalam rongga tubuh mempersulit invasi patogen ke dalam tubuh.

Sistem pertahanan tubuh manusia harus mencegah masuknya patogen potensial tidak saja melalui permukaan luar tubuh tetapi juga melalui rongga-rongga internal yang berhubungan langsung dengan lingkungan luar – yaitu, sistem cerna, sistem genitourinaria, dan sistem pernapasan. Berbagai sistem ini menggunakan berbagai taktik untuk menghancurkan mikroorganisme yang masuk melalui rute-rute ini.

PERTAHANAN SISTEM PENCERNAAN

Air liur yang dikeluarkan ke dalam mulut di pintu masuk sistem pencernaan mengandung suatu enzim yang melisis bakteri tertentu. Bakteri "kawan" yang hidup di bagian belakang lidah mengubah nitrat makanan menjadi nitrit, yang kemudian ditelan. Pengasaman nitrit ketika zat ini mencapai lambung yang sangat asam menyebabkan terbentuknya nitrat oksida, yang toksik bagi berbagai mikroorganisme. Selain itu, banyak dari bakteri yang tertelan namun masih bertahan hidup dimatikan langsung oleh getah lambung yang sangat asam. Lebih jauh ke saluran cerna, lapisan lumen usus mengandung jaringan limfoid terkait-usus (*gut associated lymphoid tissue*). Namun, mekanisme pertahanan ini tidak 100% efektif. Sebagian bakteri tetap dapat bertahan hidup dan mencapai usus besar (bagian terakhir dari saluran cerna), tempat mereka terus tumbuh subur. Yang mengejutkan, populasi mikroba normal ini membentuk sawar alami terhadap infeksi di usus bawah. Mikroba residen yang tidak berbahaya ini menekan pertumbuhan patogen potensial yang berhasil lolos dari tindakan-tindakan antimikroba di bagian awal saluran cerna melalui persaingan untuk tumbuh.

CATATAN KLINIS. Kadang-kadang terapi antibiotik yang diberikan per oral malah menyebabkan infeksi usus. Dengan mematikan sebagian dari bakteri usus normal, antibiotik mungkin malah memudahkan berkembangnya spesies patogen resisten antibiotik di usus.

PERTAHANAN SISTEM GENITOURINARIA

Di dalam sistem genitourinaria (reproduksi dan urin), mikroba calon patogen menghadapi kondisi tak ramah berupa sekresi vagina dan urin yang asam. Organ-organ sistem kemih-kelamin ini juga menghasilkan mukus kental yang seperti lem latat, menjerat partikel-partikel kecil yang masuk. Partikel-partikel ini kemudian ditelan oleh fagosit atau disapu keluar sewaktu organ mengosongkan dirinya (misalnya terbilas keluar oleh aliran urin).

PERTAHANAN SISTEM PERNAPASAN

Sistem pernapasan juga dilengkapi oleh beberapa mekanisme pertahanan penting terhadap partikel yang terhirup. Sistem pernapasan adalah permukaan rubuh terluas yang berkontak langsung dengan lingkungan eksternal yang semakin tercemar ini. Luas permukaan sistem pernapasan yang terpajan ke udara adalah 30 kali daripada luas kulit. Partikel udara yang besar disaring dari udara yang terhirup oleh bulu yang terdapat di pintu masuk saluran hidung. Jaringan limfoid, *tonsil* dan *adenoid*, membentuk proteksi imunologis terhadap patogen yang masuk di awal sistem pernapasan. Lebih jauh ke saluran napas, jutaan tonjolan mirip rambut yang dikenal sebagai *silia* secara terus-menerus berdenyut ke arah luar (lihat h. 45). Saluran napas dilapisi oleh suatu lapisan tebal mukus kental lengket yang dikeluarkan oleh sel epitel di lapisan dalam saluran napas. Lembaran mukus ini, yang dipenuhi oleh partikel kotoran yang terhirup (misalnya debu) dan melekat padanya, terus-menerus dialirkan ke atas menuju tenggorokan oleh kerja *silia*. "Tangga" berjalan mukus ini dikenal sebagai **eskalator mukus**. Mukus kotor dibatukkan keluar atau, pada umumnya, direlan tanpa disadari; partikel asing yang tidak tercerna kemudian dieliminasi melalui tinja. Selain menjaga paru tetap bersih, mekanisme ini juga merupakan pertahanan penting terhadap infeksi bakteri, karena banyak bakteri masuk ke tubuh dalam partikel debu. Yang juga berperan dalam pertahanan terhadap infeksi pernapasan adalah antibodi yang disekresikan ke mukus. Selain itu, terdapat banyak spesialis fagositik yang disebut **makrofag alveolus** di dalam kantung udara (*alveolus*) paru. Pertahanan lain sistem pernapasan adalah mekanisme batuk dan bersin. Refleks yang sering dialami ini adalah ekspulsi paksa yang kuat terhadap benda dalam upaya untuk mengeluarkan iritan dari trakea (batuk) atau hidung (bersin).

CATATAN KLINIS. Merokok menekan berbagai pertahanan pernapasan normal ini. Asap dari sebatang rokok dapat melumpuhkan *silia* selama beberapa jam, dan pajanan berulang akhirnya menyebabkan kerusakan *silia*. Kegagalan *silia* menyapu keluar mukus penuh partikel yang terus-menerus datang menyebabkan karsinogen yang terhirup tetap berkontak dengan saluran napas dalam waktu lama. Selain itu, asap rokok melumpuhkan makrofag alveolus. Partikel di asap rokok tidak saja mengalahkan makrofag tetapi komponen tertentu asap rokok memiliki efek toksik langsung pada makrofag, mengurangi kemampuan sel ini menelan benda asing. Selain itu, bahan-bahan beracun dalam asap rokok mengiritasi la-

pisan mukosa saluran napas, menyebabkan produksi mukus berlebihan, yang mungkin menyumbat secara parsial saluran napas. "*Smoker's cough*" (batuk yang sering dialami oleh perokok) adalah upaya untuk mengeluarkan endapan mukus yang berlebihan ini. Efek ini dan berbagai efek toksik langsung lainnya pada jaringan paru menyebabkan peningkatan insidens kanker paru dan penyakit pernapasan kronik yang berkaitan dengan asap rokok. Polutan udara mencakup sebagian dari bahan yang sama yang terdapat dalam asap rokok dan juga dapat mempengaruhi sistem pernapasan.

Kita akan membahas sistem pernapasan secara lebih rinci di bab berikutnya.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Kita tidak dapat bertahan hidup melewati masa bayi jika tidak terdapat mekanisme pertahanan tubuh. Mekanisme ini menahan dan menyingkirkan benda-benda asing yang berpotensi merugikan yang terus-menerus berkontak dengan kita dari lingkungan serta menghancurkan sel abnormal yang sering terbentuk di dalam tubuh. Homeostasis hanya dapat dipertahankan secara optimal sehingga hidup dapat dipertahankan, jika sel-sel tubuh tidak mengalami cedera atau gangguan fungsi oleh mikroorganisme patogenik atau tidak diganti oleh sel-sel yang fungsinya abnormal, misalnya sel yang mengalami trauma atau sel kanker. Sistem pertahanan imun—suatu jaringan leukosit, produk sekretoriknya, dan protein plasma yang kompleks, interaktif, dan memiliki banyak aspek—berperan tak langsung dalam homeostasis dengan menjaga sel-sel tubuh tetap hidup sehingga mereka dapat melaksanakan aktivitas khusus untuk mempertahankan lingkungan internal yang stabil. Sistem imun melindungi sel-sel sehat dari benda asing yang berhasil masuk ke tubuh, mengeliminasi sel kanker yang baru muncul, dan memberishkan sel yang mati dan cedera untuk memberi jalan bagi terbentuknya sel-sel baru yang sehat.

Kulit berkontribusi tak langsung dalam homeostasis dengan berfungsi sebagai sawar protektif antara lingkungan eksternal dan sel tubuh. Kulit membantu mencegah masuknya benda asing merugikan misalnya patogen dan bahan kimia toksik ke dalam tubuh dan membantu mencegah hilangnya cairan internal dari tubuh. Kulit juga berperan langsung dalam homeostasis dengan membantu mempertahankan suhu tubuh melalui kelenjar keringat dan penyesuaian aliran darah kulit. Jumlah panas yang dibawa ke permukaan tubuh untuk dikeluarkan ke lingkungan eksternal ditentukan oleh volume darah hangat yang mengalir ke kulit.

Sistem lain yang memiliki rongga internal yang berkontak dengan lingkungan eksternal, misalnya sistem pencernaan, kemih-kelamin, dan pernapasan, juga memiliki kemampuan pertahanan untuk mencegah benda asing merugikan masuk ke tubuh melalui rute-rute ini.

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 447-450)

- Benda asing dan sel mutan yang baru terbentuk segera dihadapi oleh berbagai mekanisme pertahanan yang saling berkaitan yang bertujuan menghancurkan dan mengeliminasi segala sesuatu yang bukan merupakan bagian dari diri.
- Mekanisme-mekanisme ini, yang secara kolektif disebut *imunitas*, mencakup respons imun bawaan dan didapat. Respons imun bawaan adalah respons nonspesifik yang secara nonselektif mempertahankan tubuh dari benda asing bahkan pada paparan pertama. Respons imun didapat (adaptif) adalah respons spesifik yang secara selektif menyerang benda asing tertentu yang tubuh telah tersensitisasi oleh paparan sebelumnya. (*Lihatlah Tabel 12-2, h. 470*)
- Benda asing tersering adalah bakteri dan virus. Bakteri adalah organisme bersel tunggal yang menimbulkan penyakit melalui bahan-bahan kimia yang dikeluarkannya. Virus adalah partikel asam nukleat terbungkus protein yang masuk ke sel pejamu dan mengambil alih perangkat metabolik sel untuk kelangsungan hidupnya sendiri dengan mengorbankan sel pejamu.
- Leukosit dan turunannya adalah sel efektor utama sistem imun dan diperkuat oleh sejumlah protein plasma yang berbeda. Leukosit mencakup neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit.
- Leukosit diproduksi di sumsum tulang untuk kemudian beredar sesaat di dalam darah. Sel-sel ini menghabiskan sebagian besar waktunya dalam misi pertahanan di jaringan.
- Sebagian limfosit juga diproduksi dan berdiferensiasi serta melaksanakan fungsi pertahanannya di dalam jaringan-jaringan limfoid yang berada di lokasi-lokasi strategis tempat benda asing kemungkinan besar masuk. (*Lihatlah Gambar 12-1 dan Tabel 12-1*).
- Selain mempertahankan tubuh dari mikroba dan sel mutan, sel imun juga membersihkan debris sel, memberi jalan bagi perbaikan jaringan.

Imunitas Bawaan (h. 450-457)

- Respons imun bawaan, yang membentuk lini pertama pertahanan terhadap sel atipikal (sel asing, mutan, atau cedera) di dalam tubuh, mencakup peradangan, interferon, sel *natural killer*, dan sistem komplemen.
- Peradangan adalah suatu respons nonspesifik terhadap invasi benda asing atau kerusakan jaringan yang terutama diperantarai oleh fagosit profesional (neutrofil dan monosit yang berubah menjadi makrofag) serta berbagai sekresinya. (*Lihatlah Gambar 12-3*).
- Sel fagositik menghancurkan sel asing dan sel rusak dengan fagositosis dan pengeluaran bahan-bahan kimia mematikan.
- Vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler lokal, yang dipicu oleh histamin, di tempat invasi atau cedera memungkinkan peningkatan penyaluran leukosit fagosi-

tik dan prekursor protein plasma inaktif yang penting bagi proses peradangan, misalnya faktor pembekuan dan komponen-komponen sistem komplemen. Berbagai perubahan vaskular ini juga menghasilkan manifestasi peradangan lokal yang dapat diamati—pembengkakan, kemerahan, panas, dan nyeri. (*Lihatlah Gambar 12-2*).

- Bahan-bahan kimia yang dibebaskan oleh fagosit akan meningkatkan peradangan, memicu manifestasi sistemik misalnya demam, serta meningkatkan respons imun didapat.
- Interferon dibebaskan secara nonspesifik oleh sel yang terinfeksi virus dan secara transien menghambat replikasi virus di sel lain. (*Lihatlah Gambar 12-5*). Interferon juga memiliki efek antikanker dengan memperlambat pembelahan dan pertumbuhan sel tumor serta meningkatkan kekuatan sel pemusnah. (*Lihatlah Gambar 12-22, h. 480*).
- Sel *natural killer* (NK) secara nonspesifik melisis dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus dan sel kanker pada paparan pertama.
- Setelah diaktifkan oleh mikroba itu sendiri di tempat invasi atau oleh antibodi yang dihasilkan terhadap mikroba, sistem komplemen secara langsung menghancurkan mikroba tersebut dengan melisis membran mikroba serta juga memperkuat aspek lain proses peradangan, misalnya dengan bekerja sebagai opsonin untuk mempermudah fagositosis. (*Lihatlah Gambar 12-4*). Sistem komplemen melisis sel sasaran dengan membentuk *membrane attack complex* yang tersisip ke dalam membran sel sasaran dan melubanginya sehingga terjadi ruptur osmotik sel. (*Lihatlah Gambar 12-6*).

Imunitas Didapat: Konsep Umum (h. 457-458)

- Sistem imun adaptif tidak saja mampu mengenal molekul asing yang berbeda dari molekul diri—sehingga reaksi imun destruktif tidak menghancurkan tubuh sendiri—tetapi juga dapat membedakan antara jutaan molekul asing yang berbeda. Limfosit, yaitu sel efektor imunitas didapat, masing-masing dilengkapi oleh reseptor membran permukaan yang berikatan (seperti kunci dan anak kuncinya) dengan hanya satu molekul asing kompleks spesifik, yang dikenal sebagai *antigen*.
- Terdapat dua kelas besar respons imun didapat: imunitas yang diperantarai oleh antibodi (imunitas humoral) dan imunitas yang diperantarai oleh sel (imunitas selular). Pada keduanya, hasil akhir dari pengikatan limfosit tertentu dengan antigen spesifiknya adalah destruksi antigen, tetapi sel efektor, rangsangan, dan taktik yang digunakan berbeda. Sel plasma yang berasal dari limfosit B (sel B) berperan dalam imunitas yang diperantarai oleh antibodi, sementara limfosit T (sel T) melaksanakan imunitas yang diperantarai oleh sel. (*Lihatlah Gambar 12-7 dan Tabel 12-3, h. 470*).
- Sel B berkembang dari turunan limfosit yang marang di sumsum tulang. Turunan sel T berasal dari limfosit yang

bermigrasi dari sumsum tulang ke timus untuk menyelesaikan proses pematangannya. (*Lihatlah Gambar 12-7*).

Limfosit B: Imunitas yang Diperantarai oleh Antibodi (h. 458-468)

- Setiap sel B mengenal antigen ekstrasel bebas spesifik yang tidak berkaitan dengan antigen diri yang ada di permukaan sel, misalnya antigen yang terdapat di permukaan bakteri.
- Setelah diaktifkan oleh pengikatan dengan antigen spesifiknya, sel B berproliferasi dengan cepat, menghasilkan satu klon dari jenisnya sendiri yang dapat secara spesifik melancarkan serangan terhadap antigen tersebut. Sebagian besar limfosit dalam klon sel B tersebut adalah sel plasma yang berperan dalam respons primer terhadap penyerang. (*Lihatlah Gambar 12-8 dan 12-11*).
- Sel plasma mengkhususkan diri mengeluarkan antibodi yang beredar secara bebas untuk mengepung bakteri (atau benda asing lain) dalam bentuk bebas yang memicu pembentukannya.
- Antibodi adalah molekul berbentuk Y. Bagian pengikat antigen di ujung masing-masing lengan antibodi menentukan antigen spesifik apa yang dapat diikat olehnya. Sifat bagian ekor antibodi menentukan apa yang dilakukan antibodi setelah berikatan dengan antigen. (*Lihatlah Gambar 12-9*).
- Terdapat lima subkelas antibodi, bergantung pada perbedaan dalam aktivitas biologis bagian ekor: imunoglobulin IgM, IgG, IgE, IgA, dan IgD.
- Antibodi tidak secara langsung menghancurkan benda asing/antigen. Molekul ini melaksanakan efek protektifnya dengan secara fisik menghambat antigen melalui netralisasi atau aglutinasi atau dengan mengintensifkan respons imun bawaan yang mematikan yang sudah diaktifkan oleh antigen asing tersebut. Antibodi mengaktifkan sistem komplemen, meningkatkan fagositosis, dan merangsang sel pemusnah. (*Lihatlah Gambar 12-10 dan Tabel 12-2, h. 470*).
- Sebagian dari limfosit yang baru terbentuk dalam klon sel B aktif tidak ikut serta dalam pertempuran tetapi menjadi sel memori yang diam menunggu, siap melancarkan respons sekunder yang lebih cepat dan lebih kuat seandainya benda asing tersebut kembali masuk ke tubuh. (*Lihatlah Gambar 12-11 sampai 12-13*).
- Keragaman luar biasa dalam kemampuan mendeteksi antigen di antara berbagai limfosit dihasilkan oleh tata ulang beberapa segmen gen, disertai insidens mutasi somatik yang tinggi saat perkembangan limfosit.
- Sel B dan sel T dapat mengenal dan mengikat antigen hanya jika antigen telah diproses dan disajikan oleh sel penyaji antigen, misalnya makrofag dan sel dendritik. (*Lihatlah Gambar 12-15*).

Limfosit T: Imunitas yang Diperantarai oleh Sel (h. 468-481)

- Sel T melaksanakan imunitas selular dengan cara berkontak langsung dengan sarannya.
- Terdapat dua jenis utama sel T: sel T sitotoksik dan sel T penolong.

- Sasaran sel T sitotoksik adalah sel yang dimasuki oleh virus dan sel kanker, yang dihancurkan dengan mengeluarkan molekul perforin yang membentuk kompleks pembuat lubang di membran sel korban atau dengan mengeluarkan granzim yang memicu sel korban bunuh diri (melakukan apoptosis). (*Lihatlah Gambar 12-17 dan 12-18 serta Tabel 12-4*).
- Sel T penolong berikatan dengan sel imun lain dan mengeluarkan bahan-bahan kimia yang memperkuat aktivitas sel-sel lain tersebut. Bahan-bahan kimia selain antibodi yang dikeluarkan oleh leukosit dikenal sebagai *sitokin*, yang sebagian besar disekresikan oleh sel T penolong.
- Seperti sel B, sel T mengandung reseptor yang spesifik antigen, mengalami seleksi klon, melaksanakan respons primer dan sekunder, serta membentuk sel-sel memori untuk imunitas jangka panjang terhadap sasaran yang pernah ditemuinya.
- Limfosit yang terbentuk secara kebetulan dan dapat menyerang sel-sel yang mengandung antigen tubuh sendiri dieliminasi atau ditekan sehingga limfosit ini tidak berfungsi. Dengan cara ini, tubuh mampu "menoleransi" (tidak menyerang) antigen-antigennya sendiri. Toleransi dicapai dengan seleksi klonal, anergi klonal, penyuntingan reseptor, sel T regulatorik (penekan), pengabaian imunologis, dan keistimewaan imun.
- Berbagai antigen diri utama di permukaan sel tubuh dikenal sebagai molekul MHC, yang disandi oleh kompleks histokompatibilitas mayor (*major histocompatibility complex*, MHC), sekelompok gen dengan sekuens DNA yang unik untuk setiap orang.
- Sel B dan sel T memiliki sasaran yang berbeda karena persyaratan keduanya untuk mengenal antigen berbeda. Sel B mengenal antigen yang beredar bebas, misalnya bakteri, yang dapat menyebabkan destruksi antigen dalam jarak jauh. Sebaliknya, sel T memiliki persyaratan ganda untuk dapat mengikat antigen asing yaitu keterkaitan antigen dengan molekul MHC (antigen diri) di permukaan salah satu sel tubuh sendiri. (*Lihatlah Gambar 12-19*).
- Adanya antigen diri MHC kelas I atau kelas II di permukaan sel pejamu yang mengandung antigen asing ini menyebabkan dua jenis sel T berinteraksi secara berbeda dengannya. (*Lihatlah Gambar 12-20*).
- 1. Sel T sitotoksik mampu berikatan hanya dengan sel pejamu yang terinfeksi virus atau sel kanker, yang selalu mengandung antigen diri MHC kelas I yang berikatan dengan antigen asing atau abnormal. Setelah berikatan dengan sel pejamu abnormal, sel T ini mengeluarkan bahan-bahan toksik yang mematikan sel tubuh yang berbahaya tersebut.
- 2. Sel T penolong hanya dapat berikatan dengan sel T lain, sel B, dan makrofag yang telah bertemu dengan antigen asing. Sel-sel imun ini mengandung penanda diri MHC kelas II yang berikatan dengan antigen asing. Kemudian sel T penolong meningkatkan kekuatan imun sel-sel efektor lain tersebut dengan mengeluarkan mediator-mediator kimiawi tertentu.

- Pengaktifan berbagai jenis limfosit tersebut menjamin bahwa terbentuk respons imun spesifik yang sesuai untuk menyingkirkan musuh tertentu secara efisien.
- Selain itu, sel B, berbagai sel T, dan makrofag saling memperkuat strategi pertahanan masing-masing, terutama dengan mengeluarkan sejumlah produk sekretorik penting.
- Dalam proses *surveilans imun*, *natural killer cell*, sel T sitotoksik, makrofag, dan interferon yang secara kolektif mereka keluarkan normalnya memusnahkan sel-sel kanker yang baru terbentuk sebelum sel-sel ini memiliki kesempatan untuk menyebar. (*Lihatlah Gambar 12-22*).

Penyakit Imun (h. 481-485)

- Penyakit imun ada dua jenis: penyakit imunodefisiensi (respons imun kurang memadai) atau serangan imun yang tidak sesuai (respons imun yang berlebihan atau salah sasaran).
- Pada penyakit imunodefisiensi, sistem imun gagal mempertahankan tubuh secara normal dari infeksi bakteri atau virus, masing-masing akibat defisit pada sel B atau sel T.
- Pada serangan imun yang tidak pada tempatnya, sistem imun berlaku berlebihan. Terdapat tiga kategori dalam kelompok ini:
 1. Pada penyakit otoimun, sistem imun secara salah menyerang jaringan tubuh sendiri yang tidak lagi dikenalnya dan tidak dianggap bagian dari diri.
 2. Pada penyakit kompleks imun, jaringan tubuh mengalami kerusakan akibat pembentukan kompleks antigen-antibodi yang terlalu banyak dan mengaktifkan komplemen secara berlebihan. Pengaktifan ini merusak sel normal sekitar selain antigen pemicu.
 3. Alergi, atau hipersensitivitas, terjadi ketika sistem imun secara salah melancarkan serangan yang merusak tubuh dan menimbulkan gejala terhadap alergen yang biasanya adalah antigen lingkungan yang tidak berbahaya: (a) Hipersensitivitas tipe cepat melibatkan pembentukan antibodi IgE oleh sel B yang memicu pelepasan berbagai bahan kimia inflamatorik kuat dari sel mast dan basofil untuk menghasilkan respons cepat terhadap alergen. (*Lihatlah Gambar 12-24 dan Tabel 12-5*). (b) Hipersensitivitas tipe lambat melibatkan respons sel T terhadap alergen yang menimbulkan gejala dan berlangsung lebih lambat. (*Lihatlah Tabel 12-5*)

Pertahanan Eksternal (h. 485-488)

- Permukaan tubuh yang terpajan ke lingkungan luar-baik penutup luar yaitu kulit maupun lapisan dalam rongga-rongga internal yang berhubungan dengan lingkungan eksternal-berfungsi tidak saja sebagai penghalang mekanis untuk mencegah masuknya patogen tetapi juga berperan aktif dalam menolak masuknya bakteri dan bahan lain yang tidak diperlukan.

- Kulit terdiri dari dua lapisan: epidermis di sebelah luar yang avaskular dan berkeratin serta jaringan ikat dermis di sebelah dalam. (*Lihatlah Gambar 12-25*).
- Epidermis mengandung empat jenis sel:
 1. Melanosit menghasilkan suatu pigmen, melanin, yang warna dan jumlahnya menentukan warna kulit. Melanin melindungi kulit dengan menyerap radiasi UV yang berbahaya.
 2. Sel yang paling banyak adalah keratinosit, penghasil keratin kuat yang membentuk lapisan protektif luar kulit. Sawar fisik ini menghambat bakteri dan bahan lingkungan merugikan lainnya masuk ke tubuh dan mencegah keluarnya air dan bahan-bahan penting lain dari tubuh. Keratinosit juga memiliki fungsi imunologis dengan mengeluarkan interleukin 1, yang meningkatkan pematangan sel T pascacitimus di kulit.
 3. Sel Langerhans juga berfungsi dalam imunitas spesifik dengan menyajikan antigen kepada sel T penolong.
 4. Sel Granstein menekan respons imun yang diaktifkan oleh kulit.
- Dermis mengandung (1) pembuluh darah, yang memberi makan kulit dan berperan penting dalam mengatur suhu tubuh; (2) ujung saraf sensorik, yang memberi informasi mengenai lingkungan eksternal; dan (3) beberapa kelenjar eksokrin dan folikel rambut, yang terbentuk melalui invaginasi khusus epitel di atasnya. (*Lihatlah Gambar 12-25*).
- Kelenjar eksokrin kulit terdiri dari kelenjar sebacea, yang menghasilkan sebum, suatu bahan berminyak yang melunakkan kulit dan menyebabkannya kedap air; dan kelenjar keringat, yang menghasilkan keringat untuk mendinginkan tubuh. Folikel rambut menghasilkan rambut, yang distribusi dan fungsinya pada manusia minimal.
- Selain itu, kulit membentuk vitamin D dengan keberadaan sinar matahari.
- Di samping kulit, rute utama lain yang dapat digunakan patogen untuk masuk ke tubuh adalah (1) sistem pencernaan, yang dipertahankan oleh enzim antimikroba air liur, sekresi asam lambung yang destruktif, jaringan limfoid terkait usus, dan flora residen kolon yang tidak berbahaya; (2) sistem kemih-kelamin, yang dilindungi oleh sekresi mukus penjerat partikel dan asam destruktif; serta (3) sistem pernapasan, yang pertahanannya bergantung pada aktivitas makrofag alveolus dan pada sekresi mukus lengket yang menangkap debris untuk kemudian disapu keluar oleh gerakan silia. Pertahanan sistem pernapasan lainnya adalah bulu hidung, yang menyaring partikel besar yang terhirup; mekanisme refleks batuk dan bersin, yang masing-masing mengeluarkan bahan iritan dari trakea dan hidung; serta tonsil dan adenoid, yang membentuk pertahanan imunologis.

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-53)

1. Imunitas aktif terhadap penyakit tertentu hanya dapat diperoleh dengan mengalami penyakit tersebut. (*Benar atau salah?*)
2. Jaringan yang rusak selalu diganti oleh jaringan parut. (*Benar atau salah?*)
3. Respons sekunder memiliki awitan yang lebih cepat, kekuatan lebih besar, dan durasi lebih lama daripada respons primer. (*Benar atau salah?*)
4. Sistem komplemen hanya dapat diaktifkan oleh antibodi. (*Benar atau salah?*)
5. Respons imun adaptif spesifik dilaksanakan oleh neutrofil. (*Benar atau salah?*)
6. ... adalah kumpulan sel fagositik, jaringan nekrotik, dan bakteri.
7. ... adalah respons lokal terhadap invasi mikroba atau cedera jaringan yang disertai oleh pembengkakan, panas, kemerahan, dan nyeri.
8. ... adalah reseptor di membran plasma fagosit yang mengenal dan mengikat molekul berpola tertentu yang ada di permukaan mikroorganisme tetapi tidak terdapat pada sel manusia.
9. ... sistem komplemen membentuk kompleks berbentuk donat yang terbenam di membran permukaan mikroba dan menyebabkan lisis osmotik sel korban.
10. ..., secara kolektif, adalah pembawa pesan kimiawi di luar antibodi yang disekresikan oleh limfosit.
11. Bahan kimiawi yang meningkatkan fagositosis dengan berfungsi sebagai penghubung antara mikroba dan sel fagositik dikenal sebagai ...
12. Mana dari pernyataan berikut mengenai leukosit yang *salah*?
 - a. Monosit berubah menjadi makrofag.
 - b. Limfosit T berubah menjadi sel plasma yang mengeluarkan antibodi.
 - c. Neutrofil adalah spesialis fagositik yang aktif bergerak.
 - d. Basofil mengeluarkan histamin.
 - e. Limfosit sebagian besar berasal dari jaringan limfoid.
13. Cocokkan yang berikut:
 1. suatu famili protein yang secara nonspesifik mempertahankan tubuh dari infeksi virus
 2. sekelompok protein plasma yang, jika diaktifkan, menyebabkan kerusakan pada sel asing dengan menyerang membran plasmanya
 3. respons terhadap cedera jaringan di mana neutrofil dan makrofag berperan besar
 4. entitas mirip limfosit yang secara spontan melisis sel tumor dan sel pejamu yang terinfeksi oleh virus
 - a. sistem komplemen
 - b. sel *natural killer*
 - c. interferon
 - d. inflamasi
14. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan apakah karakteristik-karakteristik bernomor pada sistem imun didapat di bawah ini berlaku untuk imunitas yang diperantarai oleh antibodi atau imunitas yang diperantarai oleh sel (atau keduanya):
 1. dipicu oleh pengikatan antigen spesifik ke reseptor limfosit komplementer
 2. melibatkan pembentukan sel memori sebagai respons terhadap paparan pertama ke antigen
 3. terutama ditujukan kepada sel pejamu yang terinfeksi oleh virus
 4. melibatkan pengeluaran antibodi
 5. memerlukan pengikatan ganda limfosit baik dengan antigen asing maupun antigen diri yang ada di permukaan sel pejamu
 6. dilaksanakan oleh limfosit yang dididik di timus
 7. terutama melindungi tubuh dari bakteri
 8. secara langsung menghancurkan sel sasaran
 9. diperantarai oleh sel B
 10. diperantarai oleh sel T
 11. berperan dalam penolakan jaringan cangkokan
 12. memerlukan pengikatan limfosit ke antigen ekstrasel bebas
 - a. imunitas yang diperantarai oleh antibodi
 - b. imunitas yang diperantarai oleh sel
 - c. imunitas yang diperantarai oleh antibodi dan sel
15. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan apakah karakteristik-karakteristik bernomor di bawah ini berlaku untuk epidermis atau dermis:
 1. mengandung ujung saraf sensorik
 2. memiliki lapisan-lapisan sel epitel yang mati dan gepeng
 3. tidak memiliki aliran darah langsung
 4. adalah lapisan dalam kulit
 5. terutama adalah jaringan ikat
 6. mengandung sel yang membelah dengan cepat
 7. mengandung melanosit
 8. mengandung keratinosit
 - a. epidermis
 - b. dermis

Pertanyaan Esai

1. Bedakan antara bakteri dan virus!
2. Ringkaskan fungsi masing-masing jaringan limfoid!
3. Bedakan antara respons imunitas bawaan dan didapat!
4. Bandingkan perjalanan hidup sel B dan sel T!
5. Apa yang dimaksud dengan antigen?
6. Jelaskan struktur antibodi! Tuliskan dan jelaskan kelima subkelas imunoglobulin!
7. Bagaimana cara antibodi menimbulkan efeknya?
8. Jelaskan teori seleksi klonal!

9. Bandingkan fungsi sel B dan sel T! Apa peran kedua jenis utama sel T?
10. Ringkaskan fungsi makrofag dalam pertahanan imun!
11. Mekanisme apa yang berperan dalam toleransi?
12. Apa fungsi glikoprotein MHC kelas I dan kelas II?
13. Jelaskan faktor-faktor yang berperan dalam surveilans imun terhadap sel kanker!
14. Bedakan antara penyakit imunodefisiensi, penyakit otoimun, penyakit kompleks imun, hipersensitivitas tipe cepat, dan hipersensitivitas tipe lambat!
15. Apa fungsi imun kulit?

Latihan Kuantitatif (Jawaban di h. A-53)

1. Akibat respons imun bawaan terhadap infeksi, misalnya karena sayatan di kulit, dinding kapiler di dekat tempat infeksi menjadi sangat permeabel terhadap protein plasma yang normalnya tetap berada di dalam pembuluh darah. Protein-protein ini berdifusi ke dalam cairan interstisium, meningkatkan tekanan osmotik koloid cairan interstisium. Peningkatan tekanan osmotik koloid ini menyebabkan cairan meninggalkan sirkulasi dan

menumpuk di jaringan, membentuk urtika/biduran. Proses ini dinamai respon urtika. Respon urtika sebagian diperantarai oleh histamin yang dikeluarkan dari sel mast di tempat infeksi. Histamin berikatan dengan reseptor yang dinamai *reseptor H-1* di sel endotel kapiler. Sinyal histamin disalurkan melalui jalur perantara kedua Ca^{2+} yang melibatkan fosfolipase C (lihat h. 129). Sebagai respons terhadap sinyal ini, sel endotel kapiler berkontraksi (melalui interaksi aktin-miosin internal), yang menyebabkan celah antarsel endotel kapiler (pori) melebar (lihat h. 389). Selain itu, substansi P (lihat h. 209) juga berperan dalam pelebaran pori ini. Protein plasma dapat melalui pori yang melebar ini dan meninggalkan kapiler. Dengan melihat Gambar 10-22, h. 393, bandingkan kekuatan respons urtika (yaitu derajat edema lokal) jika P_{IF} ditingkatkan (a) dari 0 mm Hg ke 5 mm Hg dan (b) dari 0 mm Hg ke 10 mm Hg. Pada kedua kasus, bandingkan *net exchange pressure* (NEP) di ujung arteriol kapiler, ujung venular kapiler, dan NEP rerata. (Anggaplah bahwa gaya-gaya lain yang bekerja di dinding kapiler tidak berubah).

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-53)

1. Bandingkan mekanisme pertahanan yang bekerja sebagai respons terhadap pneumonia bakteri dan pneumonia virus!
2. Mengapa tingginya frekuensi mutasi HIV (virus AIDS) menyebabkan vaksin terhadap virus ini sulit dibuat?
3. Apa dampak yang ditimbulkan kegagalan perkembangan timus pada masa mudigah pada sistem imun setelah lahir?
4. Para ilmuwan bidang medis saat ini sedang meneliti cara untuk "mendidik" sistem imun agar memandang jaringan asing sebagai bagian dari "diri". Pada situasi klinis apa cara ini dapat dimanfaatkan?
5. Ketika seseorang melihat anda, apakah sel-sel tubuh anda yang dilihat oleh orang tersebut hidup atau mati?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-53)

Heather L, yang memiliki darah negatif-Rh, baru saja melahirkan anak pertamanya, yang darahnya positif-Rh. Bayi dan ibunya dalam keadaan sehat, tetapi dokter memberi preparat imunoglobulin Rh sehingga setiap bayi positif-Rh yang mungkin dikandung Heather di masa mendatang tidak menderita penyakit hemolitik pada neonatus (lihat h. 467). Selama gestasi (kehamilan), darah janin dan ibu tidak dapat bercampur. Pertukaran bahan di antara kedua sistem sirkulasi ini berlangsung melalui plasenta, suatu organ khusus yang terbentuk selama gestasi dari struktur ibu dan janin (lihat h. 851). Sel darah merah tidak dapat menembus plasenta, tetapi antibodi dapat lewat. Selama proses persalinan, sejumlah kecil darah bayi dapat masuk ke dalam sirkulasi ibu.

1. Mengapa anak pertama Heather tidak mengidap penyakit hemolitik pada neonatus; yaitu, mengapa antibodi ibu terhadap faktor Rh tidak menyerang sel darah merah positif-Rh selama gestasi?
2. Mengapa bayi positif-Rh berikutnya yang mungkin dikandung oleh Heather kemungkinan akan mengidap penyakit hemolitik pada neonatus seandainya ia tidak diterapi dengan imunoglobulin Rh?
3. Bagaimana pemberian imunoglobulin Rh segera setelah kehamilan pertama Heather dengan bayi positif-Rh mencegah penyakit hemolitik pada neonatus pada kehamilan berikutnya dengan anak positif-Rh? Demikian juga, mengapa imunoglobulin Rh harus diberikan kepada Heather setelah setiap kali kelahiran bayi positif-Rh yang dikandungnya?
4. Seandainya Heather tidak diterapi dengan imunoglobulin Rh setelah persalinan anak positif-Rh pertamanya, dan anak keduanya yang positif-Rh mengidap penyakit hemolitik pada neonatus. Apakah pemberian imunoglobulin kepada Heather segera setelah lahirnya anak kedua tersebut dapat mencegah penyakit ini pada anak positif-Rh ketiga? Mengapa atau mengapa tidak?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar, serta banyak gagasan untuk pembacaan dan penelitian lebih lanjut. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

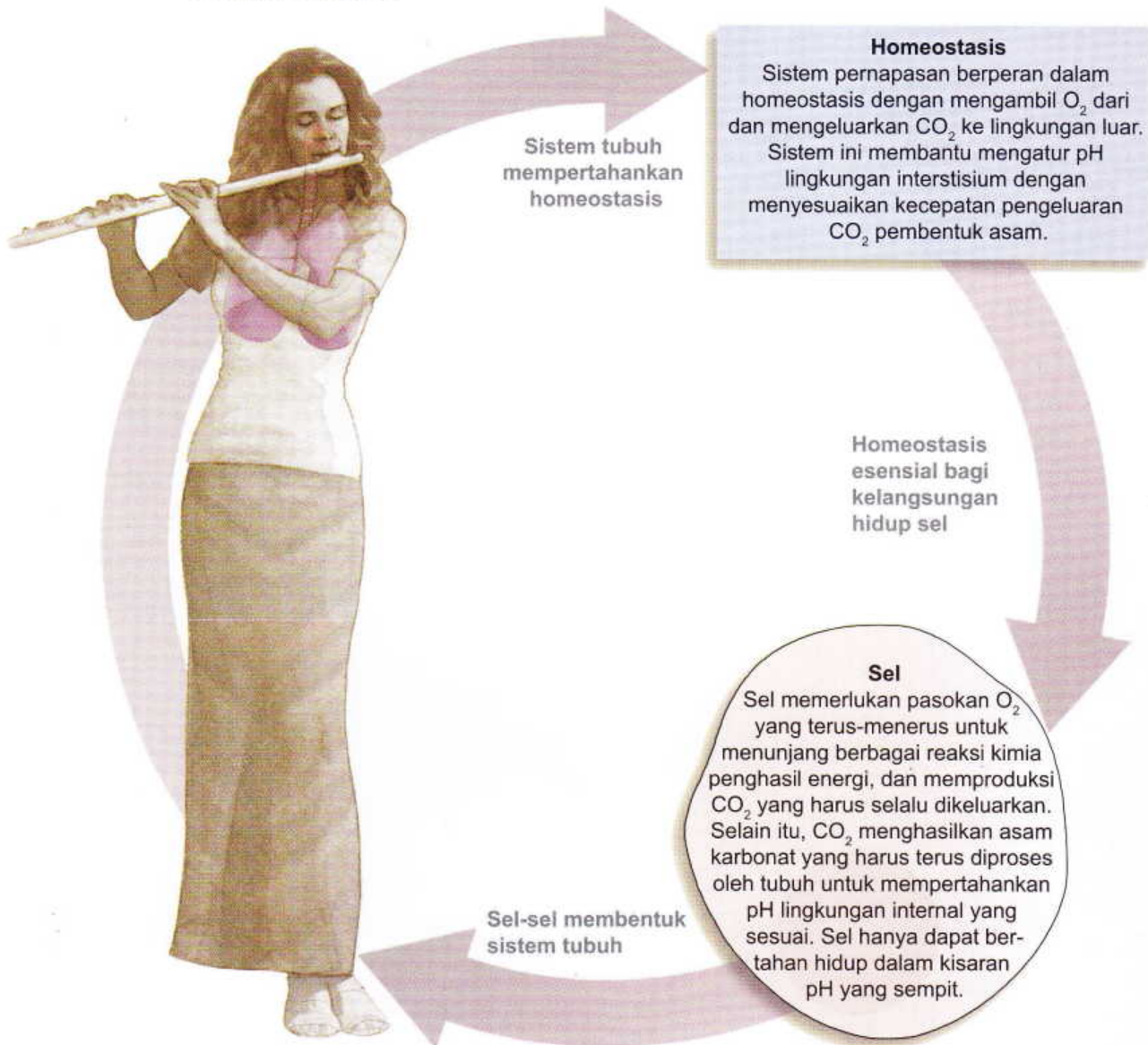
Pilihlah *Chapter 12* dari menu *drop-down*, atau klik salah satu dari banyak pilihan, termasuk **Case Histories**, yang memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk bab ini, lihatlah: *Case History 18: "It's Nothing – Just a Bee Sting"; Case*

History 19: A Close Call; Case History 20: David – Life in a Germ-Free World; Case History 21: AIDS; Case History 22: Acne Can Be Controlled.

Untuk bacaan anjuran, lihatlah **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke Trac College Edition, perpustakaan riset *online* anda, di:

<http://infotrac.thomsonlearning.com>

Sistem Pernapasan



Energi penting untuk mempertahankan berbagai aktivitas sel yang menunjang kehidupan, misalnya sintesis protein dan transpor aktif menembus membran plasma. Sel-sel tubuh membutuhkan pasokan O_2 yang terus-menerus untuk menunjang reaksi kimia penghasil energi. CO_2 yang dihasilkan selama reaksi-reaksi tersebut harus dikeluarkan dari tubuh dengan kecepatan yang sama dengan kecepatan produksinya, untuk mencegah fluktuasi pH yang membahayakan (yaitu, untuk mempertahankan keseimbangan asam-basa), karena CO_2 menghasilkan asam karbonat.

Respirasi adalah keseluruhan proses yang melaksanakan pemindahan pasif O_2 dari atmosfer ke jaringan untuk menunjang metabolisme sel, serta pemindahan pasif terus-menerus CO_2 yang dihasilkan oleh metabolisme dari jaringan ke atmosfer. **Sistem pernapasan** berperan dalam homeostasis dengan mempertukarkan O_2 dan CO_2 antara atmosfer dan darah. Darah mengangkut O_2 dan CO_2 antara sistem pernapasan dan jaringan.

Sistem Pernapasan

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

- Pernapasan internal dan eksternal
- Pertimbangan anatomik

MEKANIKA PERNAPASAN

- Pertimbangan tekanan
- Siklus respirasi
- Resistensi saluran napas
- Perilaku elastik paru
- Kerja bernapas
- Volume dan kapasitas paru
- Ventilasi paru dan alveolus
- Kontrol lokal untuk menyamakan aliran udara dengan aliran darah

PERTUKARAN GAS

- Konsep tekanan parsial
- Pertukaran gas menembus kapiler paru dan sistemik

TRANSPOR GAS

- Transpor oksigen
- Transpor karbon dioksida
- Kelainan kandungan gas darah

KONTROL PERNAPASAN

- Pusat kontrol pernapasan di batang otak
- Pembentukan irama respirasi
- Sinyal kimiawi yang mempengaruhi kekuatan ventilasi

PENDAHULUAN

Fungsi utama respirasi (pernapasan) adalah memperoleh O_2 untuk digunakan oleh sel tubuh dan untuk mengeluarkan CO_2 yang diproduksi oleh sel.

■ Sistem pernapasan tidak ikut serta dalam semua tahap respirasi.

Sebagian besar orang berpikir bahwa respirasi sebagai proses menghirup dan menghembuskan udara. Namun, dalam fisiologi respirasi memiliki arti yang jauh lebih luas. Respirasi mencakup dua proses yang terpisah tetapi berkaitan: respirasi internal dan respirasi eksternal.

RESPIRASI INTERNAL

Istilah **respirasi internal** atau **respirasi sel** merujuk kepada proses-proses metabolik intrasel yang dilakukan di dalam mitokondria, yang menggunakan O_2 dan menghasilkan CO_2 selagi mengambil energi dari molekul nutrien (lihat h. 38). **Respiratory quotient (RQ)**, rasio CO_2 yang dihasilkan terhadap O_2 yang dikonsumsi, bervariasi bergantung pada jenis makanan yang dikonsumsi. Jika karbohidrat yang digunakan maka RQ adalah 1; yaitu, untuk setiap molekul O_2 yang dikonsumsi, satu molekul CO_2 diproduksi. Untuk lemak, RQ adalah 0,7; untuk protein, RQnya adalah 0,8. Pada diet khas Amerika Serikat yang terdiri dari campuran ketiga nutrien ini, konsumsi O_2 istirahat adalah sekitar 250 ml/mnt, dan produksi CO_2 rerata adalah sekitar 200 ml/mnt, untuk RQ rerata 0,8:

$$RQ = \frac{CO_2 \text{ yang dihasilkan}}{O_2 \text{ yang dikonsumsi}} = \frac{200 \text{ ml/mnt}}{250 \text{ ml/mnt}} = 0,8$$

RESPIRASI EKSTERNAL

Istilah **respirasi eksternal** merujuk kepada seluruh rangkaian kejadian dalam pertukaran O_2 dan CO_2

antara lingkungan eksternal dan sel tubuh. Respirasi eksternal, yaitu topik bab ini, mencakup empat langkah (Gambar 13-1):

1. Udara secara bergantian dimasukkan ke dan dikeluarkan dari paru sehingga udara dapat dipertukarkan antara atmosfer (lingkungan eksternal) dan kantung udara (*alveolus*) paru. Pertukaran ini dilaksanakan oleh tindakan mekanis **bernapas**, atau **ventilasi**. Kecepatan ventilasi diatur untuk menyesuaikan aliran udara antara atmosfer dan alveolus sesuai kebutuhan metabolik tubuh akan penyerapan O_2 dan pengeluaran CO_2 .
2. Oksigen dan CO_2 dipertukarkan antara udara di alveolus dan darah di dalam kapiler paru melalui proses difusi.
3. Darah mengangkut O_2 dan CO_2 antara paru dan jaringan.
4. Oksigen dan CO_2 dipertukarkan antara jaringan dan darah melalui proses difusi menembus kapiler sistemik (jaringan).

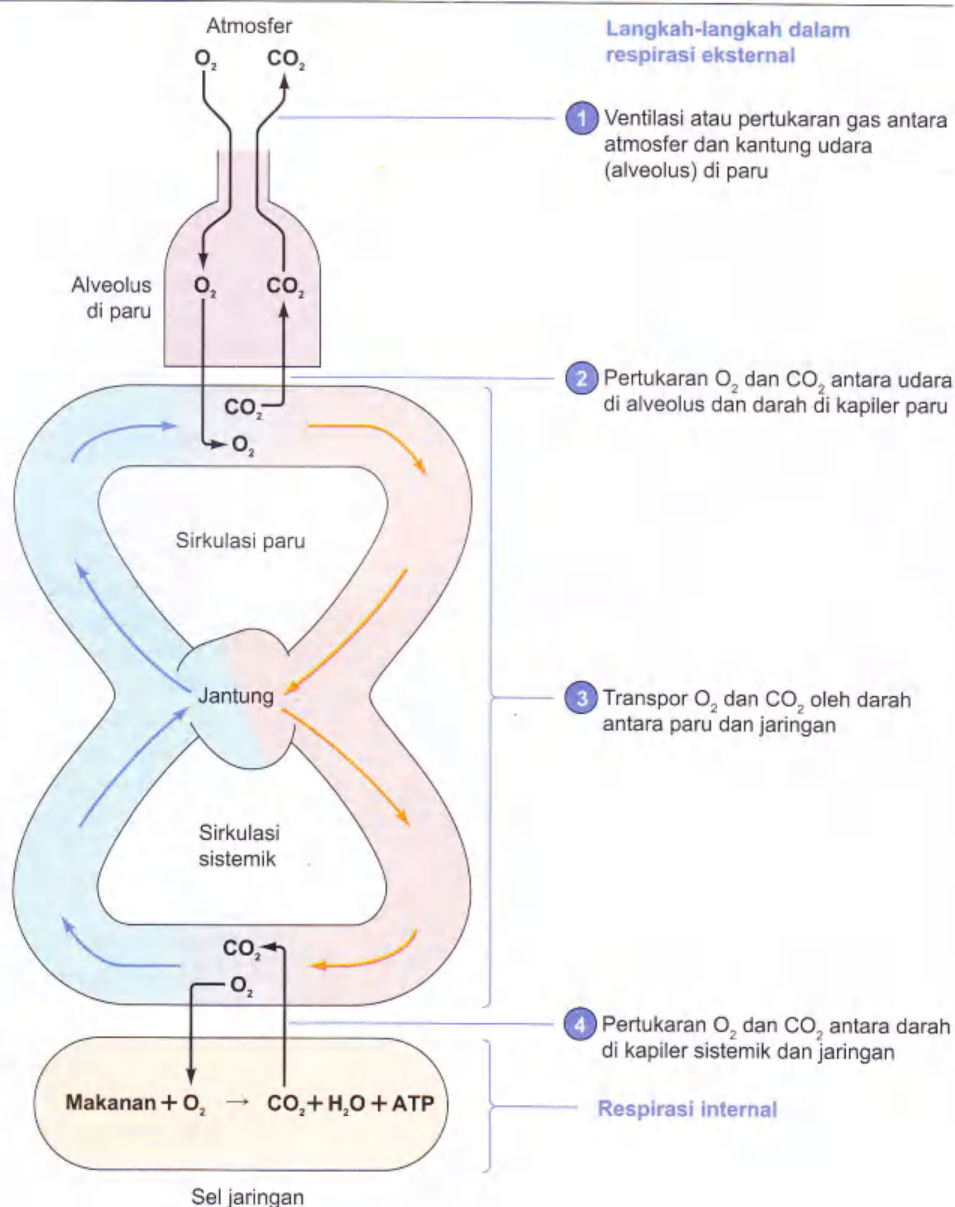
Sistem respirasi tidak melaksanakan semua tahap atau langkah respirasi; sistem ini hanya berperan dalam ventilasi dan pertukaran O_2 dan CO_2 antara paru dan darah (langkah 1 dan 2). Sistem sirkulasi melaksanakan tahap-tahap selanjutnya.

FUNGSI NONRESPIRATORIK SISTEM PERNAPASAN

Sistem pernapasan juga melaksanakan fungsi-fungsi nonrespiratorik ini:

■ Rute untuk mengeluarkan air dan panas. Udara atmosfer yang dihirup (diinspirasi) dilembabkan dan dihangatkan oleh saluran napas sebelum dihembuskan (diekspirasikan). Pelembaban udara yang masuk merupakan hal esensial untuk mencegah dinding alveolus mengering. Oksigen dan CO_2 tidak dapat berdifusi menembus membran yang kering.

■ Meningkatkan aliran balik vena (lihat “pompa respirasi”, h. 403).



Gambar 13-1

Respirasi eksternal dan internal. Respirasi eksternal mencakup langkah-langkah yang terlibat dalam pertukaran O_2 dan CO_2 antara lingkungan eksternal dan sel jaringan (tahap 1 sampai 4). Respirasi internal mencakup reaksi metabolik intrasel yang melibatkan pemakaian O_2 untuk menghasilkan energi (ATP) dari makanan, menghasilkan CO_2 sebagai produk sampingan.

■ Membantu mempertahankan keseimbangan asam-basa dengan mengubah jumlah CO_2 penghasil H^+ yang dikeluarkan (lihat h. 625).

■ Memungkinkan kita berbicara, menyanyi, dan vokalisasi lain.

■ Merupakan sistem pertahanan terhadap benda asing yang terhirup (lihat h. 488).

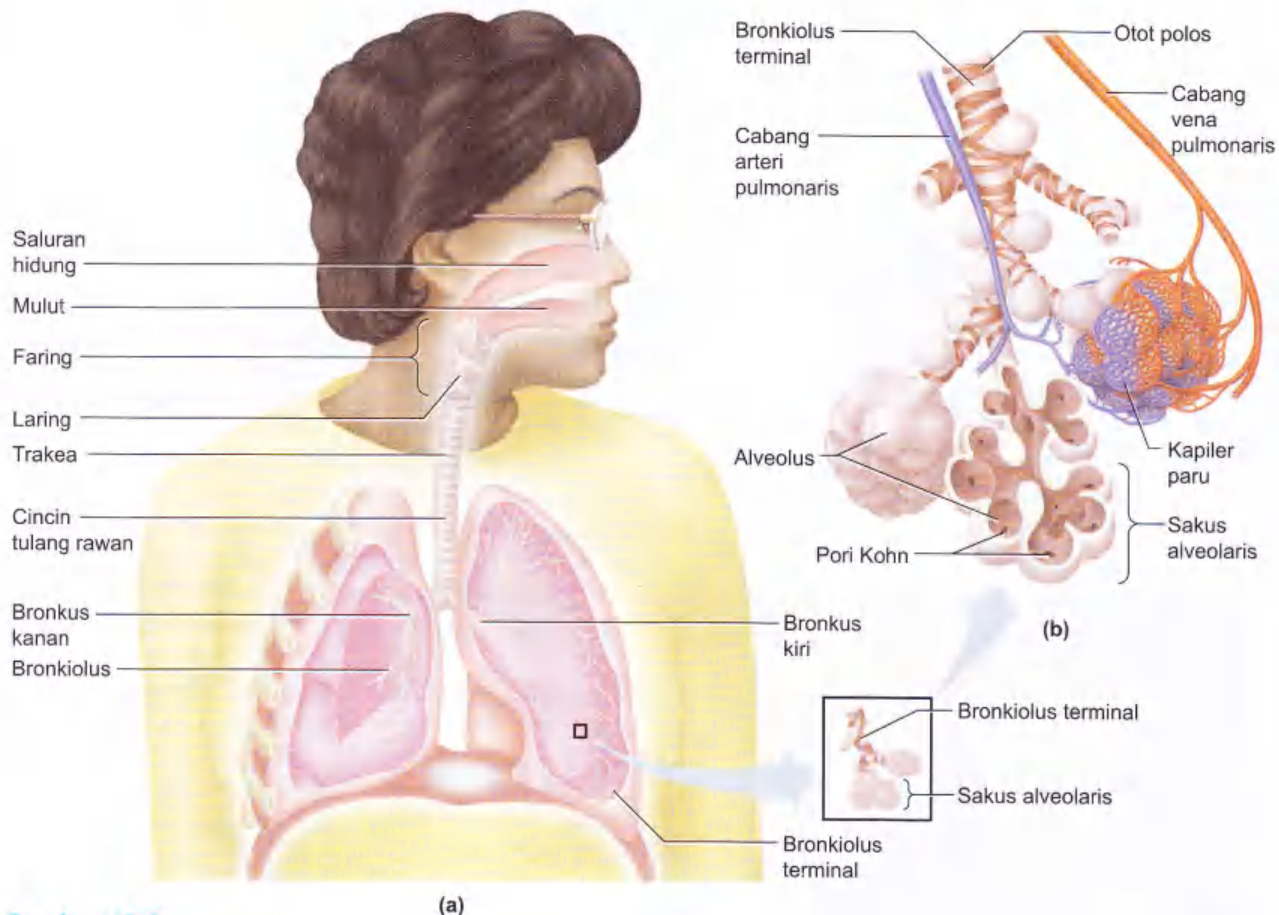
■ Mengeluarkan, memodifikasi, mengaktifkan, atau menginaktifkan berbagai bahan yang mengalir melewati sirkulasi paru. Semua darah yang kembali ke jantung dari jaringan harus melewati paru sebelum dikembalikan ke sirkulasi sistemik. Karena itu, paru memiliki letak yang unik untuk bekerja pada bahan-bahan spesifik yang telah ditambahkan ke darah di tingkat jaringan sebelum bahan-bahan tersebut memiliki kesempatan untuk mencapai bagian tubuh lain melalui sistem arteri. Sebagai contoh, prostaglandin, suatu kumpulan pembawa pesan kimiawi yang dibebaskan di banyak jaringan untuk memerantarai respons lokal tertentu (lihat h. 827), dapat masuk ke dalam darah, tetapi bahan-bahan ini *diinaktifkan* ketika mengalir melewati paru sehingga tidak menimbulkan efek sistemik. Sebaliknya, paru

mengaktifkan angiotensin II, suatu hormon yang berperan penting dalam mengatur konsentrasi Na^+ di CES (lihat h. 571).

■ Hidung, bagian dari sistem respirasi, berfungsi sebagai organ penciuman (lihat h. 247)

Saluran napas menghantarkan udara antara atmosfer dan alveolus.

Sistem respirasi mencakup saluran napas yang menuju paru, paru itu sendiri, dan struktur-struktur thoraks (dada) yang berperan menyebabkan aliran udara masuk dan keluar paru melalui saluran napas. **Saluran napas** adalah tabung atau pipa yang mengangkut udara antara atmosfer dan kantung udara (alveolus), alveolus merupakan satu-satunya tempat pertukaran gas antara udara dan darah. Saluran napas berawal dari **saluran nasal (hidung)** (Gambar 13-2a). Saluran hidung membuka ke dalam **faring (tenggorokan)**, yang berfungsi sebagai saluran bersama untuk sistem pernapasan dan pencernaan. Terdapat dua saluran yang berasal dari faring—



Gambar 13-2

Anatomi sistem pernapasan. (a) Saluran napas. (b) Pembesaran alveolus (kantung udara) di ujung saluran napas. Sebagian besar alveolus berkelompok seperti buah anggur di ujung bronkiolus terminal.

(Sumber: Diadaptasi dari Cecie Starr dan Ralph Taggart, *Biology: The Unity and Diversity of Life*, 8th ed. Gbr. 41.10a, h. 696. Hak cipta © 1998 Wadsworth).

trakea, yang dilalui oleh udara untuk menuju paru, dan **esofagus**, yang dilalui oleh makanan untuk menuju lambung. Udara dalam keadaan normal masuk ke faring melalui hidung, tetapi udara juga dapat masuk melalui mulut ketika saluran hidung tersumbat; yaitu, anda dapat bernapas melalui mulut ketika anda pilek. Karena faring berfungsi sebagai saluran bersama untuk udara dan makanan maka sewaktu menelan terjadi mekanisme refleks yang menutup trakea agar makanan masuk ke esofagus dan bukan ke saluran napas. Esofagus selalu tertutup kecuali ketika menelan untuk mencegah udara masuk ke lambung sewaktu bernapas.

Laring, atau *voice box*, terletak di pintu masuk trakea. Tonjolan anterior laring membentuk jakun (*Adam's apple*). **Pita suara**, dua pita jaringan elastik yang melintang di pintu masuk laring, dapat diregangkan dan diposisikan dalam berbagai bentuk oleh otot laring (Gambar 13-3). Sewaktu udara dilewatkan melalui pita suara yang kencang, lipatan tersebut bergetar untuk menghasilkan berbagai suara bicara. Bibir, lidah, dan palatum mole memodifikasi suara menjadi pola suara yang dapat dikenali. Sewaktu menelan, pita suara melaksanakan fungsi yang tidak berkaitan dengan bicara; keduanya saling mendekat untuk menutup pintu masuk ke trakea.

Di belakang laring, trakea terbagi menjadi dua cabang utama, **bronkus** kanan dan kiri, yang masing-masing masuk ke paru kanan dan kiri. Di dalam masing-masing paru, bronkus terus bercabang-cabang menjadi saluran napas yang semakin sempit, pendek, dan banyak, seperti percabangan sebuah pohon. Cabang-cabang yang lebih kecil dikenal sebagai **bronkiolus**. Di ujung bronkiolus terminal berkelompok **alveolus**, kantung-kantung udara halus tempat pertukaran gas antara udara dan darah (Gambar 13-2b).

Agar aliran udara dapat masuk dan keluar bagian paru tempat pertukaran berlangsung, kontinum saluran napas penghantar dari pintu masuk melalui bronkiolus terminal hingga alveolus harus tetap terbuka. Trakea dan bronkus besar adalah tabung yang cukup kaku tak berotot yang dikelilingi oleh serangkaian cincin tulang rawan yang mencegah saluran ini menyempit. Bronkiolus yang lebih kecil tidak

memiliki tulang rawan untuk menjaganya tetap terbuka. Dinding saluran ini mengandung otot polos yang disarafi oleh sistem saraf otonom dan peka terhadap hormon dan bahan kimia lokal tertentu. Faktor-faktor ini mengatur jumlah udara yang mengalir dari atmosfer ke setiap kelompok alveolus, dengan mengubah derajat kontraksi otot polos bronkiolus sehingga mengubah kaliber saluran napas terminal.

■ Alveolus tempat pertukaran gas adalah kantung udara berdinding tipis yang dapat mengembang dan dikelilingi oleh kapiler paru.

Paru memiliki struktur yang ideal untuk pertukaran gas. Menurut hukum difusi Fick, semakin pendek jarak yang harus ditempuh oleh difusi, semakin besar laju difusi. Juga, semakin besar luas permukaan tempat difusi berlangsung, semakin besar laju difusi (lihat h. 68).

Alveolus adalah kelompok-kelompok kantung mirip anggur yang berdinding tipis dan dapat mengembang di ujung cabang saluran napas penghantar (Gambar 13-2b). Dinding alveolus terdiri dari satu lapisan **sel alveolus tipe I** (Gambar 13-4a) yang gepeng. Dinding anyaman padat kapiler paru yang mengelilingi setiap alveolus juga memiliki ketebalan hanya satu sel. Ruang interstisium antara sebuah alveolus dan anyaman kapiler di sekitarnya membentuk sawar yang sangat tipis, dengan ketebalan hanya $0,5\ \mu\text{m}$ yang memisahkan udara di alveolus dari darah di kapiler paru. (Satu lembar kertas memiliki ketebalan 50 kali daripada sawar darah-udara ini). Tipisnya sawar ini mempermudah pertukaran gas.

Selain itu, pertemuan udara alveolus dengan darah memiliki luas yang sangat besar bagi pertukaran gas. Paru mengandung sekitar 300 juta alveolus, masing-masing bergaris tengah $300\ \mu\text{m}$. Sedemikian padatnya anyaman kapiler paru sehingga setiap alveolus dikelilingi oleh lembaran darah yang hampir kontinyu (Gambar 13-4b). Karena itu luas permukaan total yang terpajan antara udara alveolus dan darah kapiler paru adalah sekitar $75\ \text{m}^2$ (seukuran lapangan tenis). Sebaliknya, jika paru terdiri dari hanya satu organ berongga dengan dimensi yang sama dan tidak dibagi-bagi menjadi unit-unit alveolus yang sangat banyak maka luas permukaan total hanya akan mencapai $0,01\ \text{m}^2$.

Selain berisi sel alveolus tipe I yang tipis, epitel alveolus juga mengandung **sel alveolus tipe II** (Gambar 13-4a). Sel-sel ini mengeluarkan *surfaktan paru*, suatu kompleks fosfolipoprotein yang mempermudah ekspansi paru (dijelaskan kemudian). Selain itu, terdapat makrofag alveolus yang berjaga-jaga di dalam lumen kantung udara ini (lihat h. 488).

Di dinding antara alveolus yang berdekatan terdapat **pori Kohn** yang halus (Gambar 13-2b). Keberadaan pori ini memungkinkan aliran udara antara alveolus-alveolus yang berdekatan, suatu proses yang dikenal sebagai **ventilasi kolateral**. Saluran-saluran ini sangat penting agar udara segar dapat masuk ke alveolus yang saluran penghantar terminalnya tersumbat akibat penyakit.



Gambar 13-3

Pita suara. Foto pita suara dilihat dari atas di pintu masuk laring.

■ Paru menempati sebagian besar rongga thoraks.

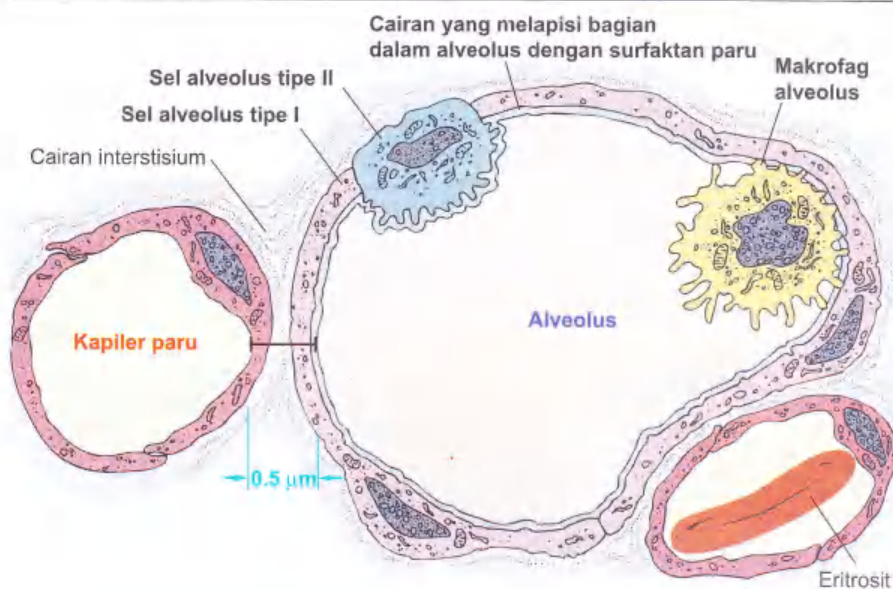
Terdapat dua buah paru, masing-masing dibagi menjadi beberapa lobus dan masing-masing mendapat satu bronkus. Jaringan paru itu sendiri terdiri dari serangkaian saluran napas yang sangat bercabang-cabang, alveolus, pembuluh darah paru, dan sejumlah besar jaringan ikat elastik. Satu-satunya otot di dalam paru adalah otot polos di dinding arteriol dan dinding bronkiolus, di mana keduanya berada di bawah kontrol. Tidak terdapat otot di dalam dinding alveolus untuk mengembangkan atau mengempiskan alveolus selama proses bernapas. Perubahan volume paru (dan perubahan volume alveolus yang menyertainya) ditimbulkan oleh perubahan dalam dimensi rongga thoraks. Anda akan mempelajari mekanisme ini setelah kita menyelesaikan pembahasan tentang anatomi sistem pernapasan.

Paru menempati sebagian besar volume rongga thoraks (dada), dan struktur-struktur lain di dada adalah jantung dan pembuluh-pembuluh terkaitnya, esofagus, timus, dan beberapa

saraf. Dinding dada (**thoraks**) luar dibentuk oleh 12 pasang iga melengkung, yang berhubungan dengan **sternum** (tulang dada) di anterior dan **vertebra thorakalis** (tulang punggung) di posterior. Sangkar iga merupakan tulang protektif bagi paru dan jantung. **Diafragma**, yang membentuk lantai rongga thoraks, adalah suatu lembaran otot rangka yang lebar, berbentuk kubah, dan memisahkan secara total rongga thoraks dari rongga abdomen. Otot ini ditembus hanya oleh esofagus dan pembuluh darah yang melintasi rongga thoraks dan abdomen. Di leher, otot dan jaringan ikat menutup rongga thoraks. Satu-satunya komunikasi antara thoraks dan atmosfer adalah melalui saluran napas ke dalam alveolus. Seperti paru, dinding dada mengandung banyak jaringan ikat elastik.

■ Kantung pleura memisahkan masing-masing paru dari dinding thoraks.

Seriap paru dipisahkan dari dinding thoraks dan struktur lain di sekitarnya oleh suatu kantung tertutup ber dinding rang-



(a)

Gambar 13-4

Alveolus dan kapiler paru terkait. (a) Gambaran skematik sebuah alveolus dan kapiler sekitar jika dilihat dengan mikroskop elektron. Dinding alveolus dibentuk oleh satu lapisan sel alveolus tipe I yang gepeng. Sel alveolus tipe II terbenam di dalam dinding alveolus dan mengeluarkan surfaktan paru. Makrofag alveolus kembara ditemukan di dalam lumen alveolus. (Ukuran sel dan membran respirasi diperbesar dibandingkan dengan ukuran lumen alveolus dan kapiler paru. Garis tengah sebuah alveolus sebenarnya sekitar 600 kali lebih besar daripada ruang antara udara dan darah). (b) Gambaran mikroskop elektron transmisi yang memperlihatkan beberapa alveolus dan kapiler-kapiler di sekitarnya yang berhubungan erat.



(b)

kap, yaitu **kantung pleura** (Gambar 13-5). Interior kantung pleura dikenal sebagai **rongga pleura**. Dalam gambar, ukuran rongga pleura sangat diperbesar untuk mempermudah visualisasi; pada kenyataannya, lapisan-lapisan kantung pleura berkontrak erat satu sama lain. Permukaan pleura mengeluarkan suatu **cairan intrapleura** (*intra* artinya "di dalam") tipis, yang melumasi permukaan pleura selagi keduanya saling bergeser sewaktu pergerakan napas.

CATATAN KLINIS. **Pleuritis** atau peradangan kantung pleura, disertai oleh nyeri ketika bernapas karena setiap paru mengembang dan mengempis terjadi "*friction rub*" (bising gesek).

MEKANIKA PERNAPASAN

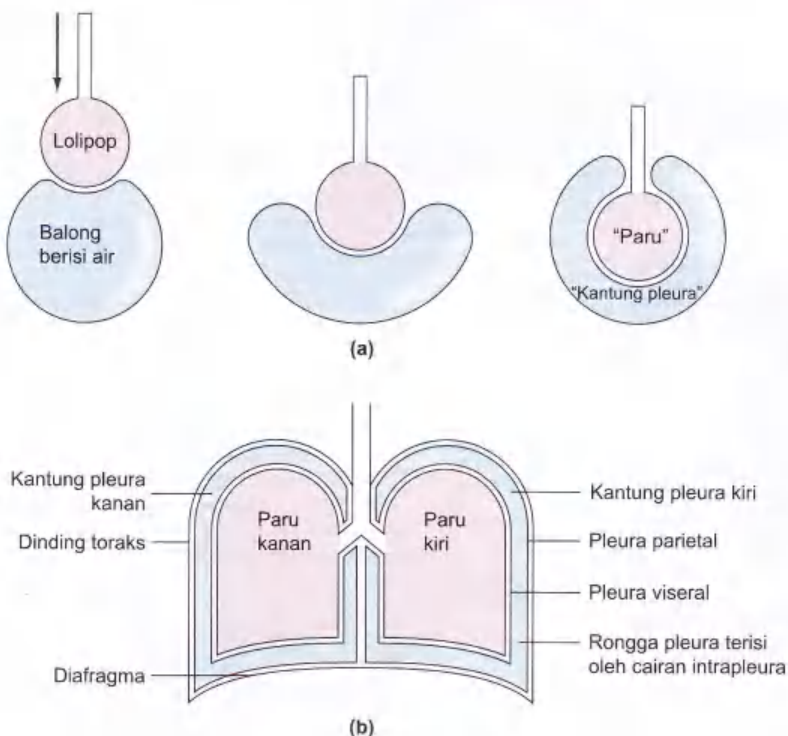
Udara cenderung mengalir dari daerah dengan tekanan tinggi ke daerah dengan tekanan rendah, yaitu menuruni **gradien tekanan**.

■ Hubungan antara tekanan di dalam dan di luar paru penting dalam ventilasi.

Udara mengalir masuk dan keluar paru selama tindakan bernapas karena berpindah mengikuti gradien tekanan antara alveolus dan atmosfer yang berbalik arah secara bergantian

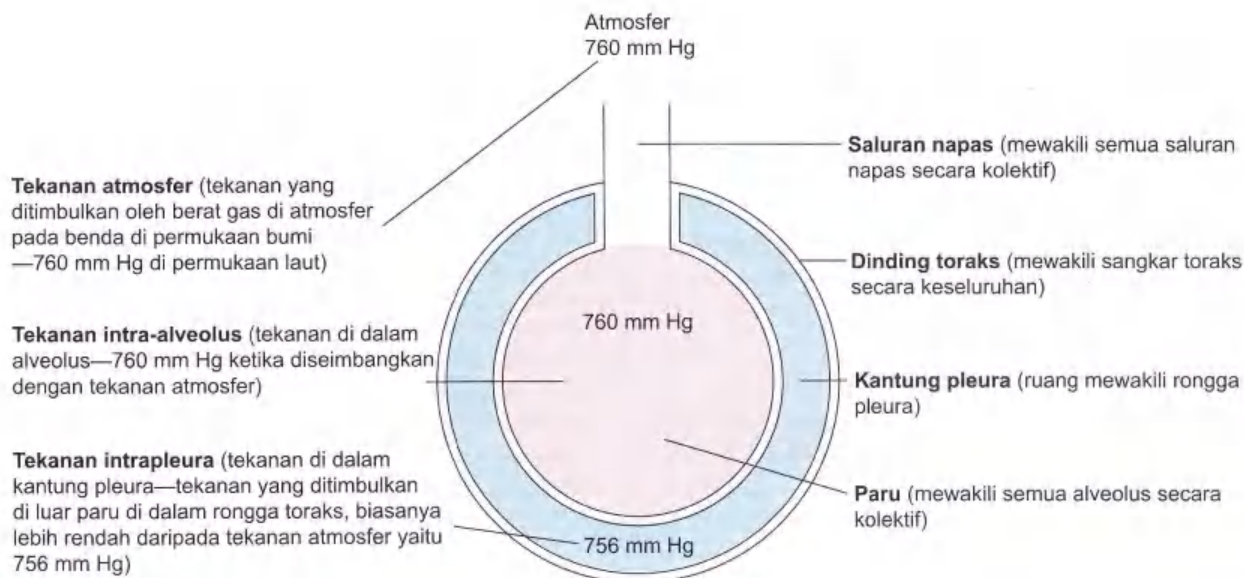
dan ditimbulkan oleh aktivitas siklik otot pernapasan. Terdapat tiga tekanan yang berperan penting dalam ventilasi (Gambar 13-6):

1. **Tekanan atmosfer (barometrik)** adalah tekanan yang ditimbulkan oleh berat udara di atmosfer pada benda di permukaan bumi. Pada ketinggian permukaan laut tekanan ini sama dengan 760 mm Hg (Gambar 13-7). Tekanan atmosfer berkurang seiring dengan penambahan ketinggian di atas permukaan laut karena lapisan-lapisan udara di atas permukaan bumi juga semakin menipis. Pada setiap ketinggian terjadi perubahan minor tekanan atmosfer karena perubahan kondisi cuaca (yaitu, tekanan barometrik naik atau turun).
2. **Tekanan intra-alveolus**, yang juga dikenal sebagai **tekanan intraparu**, adalah tekanan di dalam alveolus. Karena alveolus berhubungan dengan atmosfer melalui saluran napas penghantar, udara cepat mengalir menuruni gradien tekanannya setiap tekanan intra-alveolus berbeda dari tekanan atmosfer; udara terus mengalir sampai kedua tekanan seimbang (ekuilibrium).
3. **Tekanan intrapleura** adalah tekanan di dalam kantung pleura. Tekanan ini, yang juga dikenal sebagai **tekanan intrathoraks**, adalah tekanan yang ditimbulkan di luar paru di dalam rongga thoraks. Tekanan intrapleura biasanya lebih rendah daripada tekanan atmosfer, rerata 756 mm Hg saat istirahat. Seperti tekanan darah yang dicatat dengan menggunakan tekanan atmosfer sebagai titik referensi (yaitu, tekanan darah sistolik 120 mm Hg adalah 120 mm Hg lebih besar daripada tekanan atmosfer 760 mm Hg atau, dalam kenyataan, 880 mm Hg),



Gambar 13-5

Kantung pleura. (a) Mendorong sebuah permen lolipop ke dalam balon kecil berisi air menghasilkan hubungan yang analog dengan hubungan antara kantung pleura tertutup berdinding rangkap dengan paru yang dikelilingi dan dipisahkannya dari dinding thoraks. (b) Gambaran skematik hubungan kantung pleura dengan paru dan thoraks. Satu lapisan kantung pleura, *pleura viseral*, melekat erat ke permukaan paru (*viskus* artinya "organ") dan kemudian melipat balik untuk membentuk lapisan lain, *pleura parietal*, yang melapisi bagian interior dinding thoraks (*paries* artinya "dinding"). Ukuran relatif rongga pleura antara kedua lapisan ini sangat diperbesar untuk mempermudah visualisasi.



Gambar 13-6

Berbagai tekanan yang penting pada ventilasi.

756 mm Hg kadang-kadang disebut sebagai tekanan -4 mm Hg. Namun, sebenarnya tidak ada tekanan negatif absolut. Tekanan -4 mm Hg menjadi negatif karena dibandingkan dengan tekanan atmosfer normal sebesar 760 mm Hg. Untuk menghindari kebingungan, kita akan menggunakan nilai positif absolut sepanjang pembahasan kita mengenai pernapasan.

Tekanan intrapleura tidak menyeimbangkan diri dengan tekanan atmosfer atau intra-alveolus karena tidak ada komunikasi langsung antara rongga pleura dan atmosfer atau paru. Karena kantung pleura adalah suatu kantung tertutup tanpa lubang, maka udara tidak dapat masuk atau keluar meskipun mungkin terdapat gradien tekanan antara kantung pleura dan daerah sekitar.

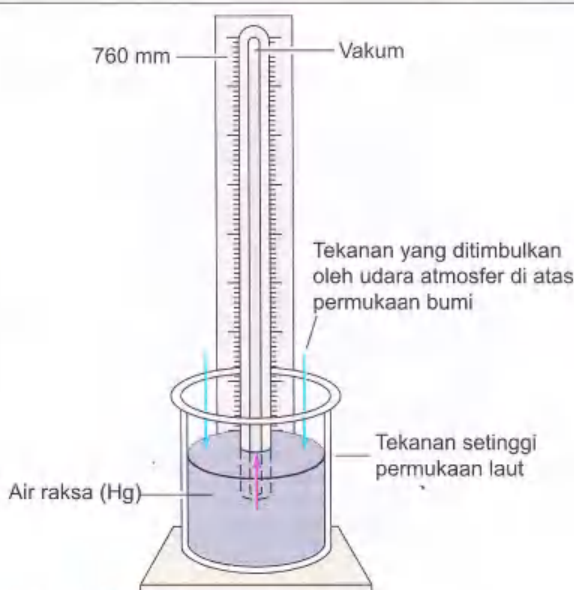
■ Paru dalam keadaan normal teregang untuk mengisi rongga thoraks yang lebih besar.

Rongga thoraks lebih besar daripada paru yang tidak teregang karena dinding thoraks tumbuh lebih cepat daripada paru sewaktu perkembangan. Namun, dua gaya—*daya kohesif (rekat) cairan intrapleura* dan *gradien tekanan transmural*—menahan dinding thoraks dan paru saling berdekatan, meregangkan paru untuk mengisi rongga thoraks yang lebih besar.

DAYA KOHESIF CAIRAN INTRAPLEURA

Molekul-molekul air di dalam cairan intrapleura menahan tarikan yang memisahkan mereka karena molekul-molekul ini bersifat polar dan saling tarik (lihat h. A-6). Daya rekat yang terbentuk di cairan intrapleura cenderung menahan kedua permukaan pleura menyatu. Karena itu, cairan intrapleura dapat dianggap sebagai “lem” antara bagian dalam

dinding thoraks dan paru. Pernahkan anda mencoba memisahkan dua permukaan licin yang disatukan oleh suatu lapisan tipis cairan, misalnya dua kaca obyek basah? Jika sudah, anda mengetahui bahwa kedua permukaan bertindak seolah keduanya direkatkan oleh lapisan tipis air. Meskipun anda dapat dengan mudah menggeser kaca obyek maju-mundur relatif satu sama lain (seperti cairan intrapleura yang mempermudah gerakan paru terhadap permukaan interior dinding thoraks), anda dapat memisahkan kedua kaca obyek ter-



Gambar 13-7

Tekanan atmosfer. Tekanan yang ditimbulkan pada benda oleh udara atmosfer di atas permukaan bumi setinggi permukaan laut dapat mendorong kolom air raksa setinggi 760 mm. Karena itu, tekanan atmosfer di permukaan laut adalah 760 mm Hg.

sebut hanya dengan tenaga besar karena molekul-molekul di dalam cairan di antara kedua kaca menolak dipisahkan. Hubungan ini ikut berperan dalam kenyataan bahwa perubahan dimensi thoraks selalu disertai oleh perubahan setara dalam dimensi paru; yaitu, ketika thoraks mengembang, paru-karena melekat ke dinding thoraks oleh daya rekat cairan intrapleura-ikut mengembang. Alasan lebih penting mengapa paru mengikuti gerakan dinding dada adalah adanya gradien tekanan transmural yang terdapat di kedua sisi dinding paru.

GRADIENT TEKANAN TRANSMURAL

Tekanan intra-alveolus, yang menyeimbangkan diri dengan tekanan atmosfer pada 760 mm Hg, lebih besar daripada tekanan intrapleura yang 756 mm Hg, sehingga tekanan yang menekan keluar dinding paru lebih besar daripada tekanan yang mendorong ke dalam. Perbedaan netto tekanan ke arah luar ini, **gradien tekanan transmural**, mendorong paru keluar, meregangkan, atau menyebabkan distensi paru (*trans* artinya "melintasi"; *mural* artinya "dinding") (Gambar 13-8). Karena gradien tekanan ini maka paru selalu dipaksa mengembang untuk mengisi rongga thoraks.

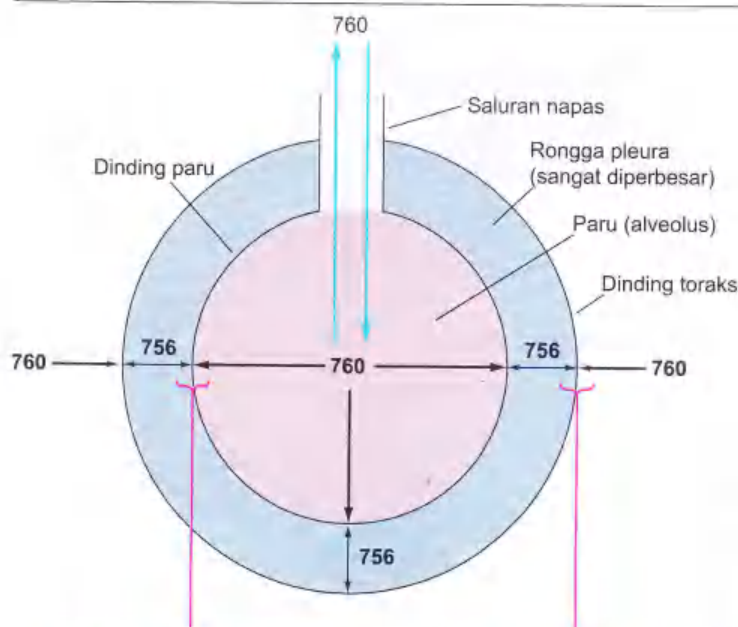
Terdapat gradien tekanan transmural serupa di kedua sisi dinding thoraks. Tekanan atmosfer yang mendorong ke arah dalam pada dinding thoraks lebih besar daripada tekanan intrapleura yang mendorong keluar di dinding yang sama sehingga dinding dada cenderung "terperas" atau mengalami kompresi dibandingkan dengan jika dalam keadaan tidak dibatasi. Namun, efek gradien tekanan transmural di kedua sisi dinding paru jauh lebih besar karena perbedaan tekanan

yang ringan ini jauh lebih berpengaruh pada paru yang sangat mudah teregang dibandingkan dengan dinding dada yang kaku.

ALASAN MENGAPA TEKANAN INTRAPLEURA LEBIH RENDAH DARIPADA TEKANAN ATMOSFER

Karena baik dinding thoraks maupun paru tidak berada dalam posisi alaminya ketika keduanya saling menempel, maka keduanya secara terus-menerus berupaya untuk kembali ke dimensi-dimensi inheren mereka. Paru yang teregang memiliki kecenderungan tertarik ke dalam menjauhi dinding thoraks sedangkan dinding thoraks yang tertekan cenderung bergerak keluar menjauhi paru. Namun, gradien tekanan transmural dan daya rekat cairan intrapleura mencegah kedua struktur ini saling menjauh kecuali untuk jarak yang sangat kecil. Meskipun demikian, pengembangan ringan rongga pleura yang terjadi sudah cukup untuk menurunkan tekanan intrapleura ke tingkat subatmosfer sebesar 756 mm Hg. Penurunan tekanan ini terjadi karena rongga pleura terisi oleh cairan, yang tidak dapat mengembang untuk mengisi volume yang sedikit bertambah. Karena itu, terbentuk ruang vakum di ruang yang sangat kecil di rongga pleura yang sedikit mengembang yang tidak ditempati oleh cairan intrapleura, menyebabkan penurunan kecil tekanan intrapleura di bawah tekanan atmosfer.

Perhatikan hubungan antara gradien tekanan transmural dan tekanan intrapleura subatmosfer. Paru teregang dan thoraks tertekan oleh gradien tekanan transmural yang terbentuk di dindingnya karena adanya tekanan intrapleura subatmosfer. Tekanan intrapleura selanjutnya bersifat sub-



Gradien tekanan transmural
menembus dinding paru =
tekanan intra-alveolus dikurangi
tekanan intrapleura

Gradien tekanan transmural
menembus dinding thoraks =
tekanan atmosfer dikurangi
tekanan intrapleura

Angka adalah tekanan mm Hg

Gambar 13-8

Gradien tekanan transmural. Di dinding paru, tekanan intra-alveolus 760 mm Hg mendorong ke arah luar sementara tekanan intrapleura sebesar 756 mm Hg mendorong ke arah dalam. Perbedaan tekanan sebesar 4 mm Hg ini membentuk gradien tekanan transmural yang mendorong keluar paru, meregangkannya untuk mengisi rongga thoraks yang lebih besar. Di dinding thoraks, tekanan atmosfer sebesar 760 mm Hg mendorong ke arah dalam sementara tekanan intrapleura 756 mm Hg mendorong ke arah luar. Perbedaan tekanan sebesar 4 mm Hg ini menghasilkan gradien tekanan transmural yang mendorong ke arah dalam dan menekan dinding thoraks.

atmosferik karena paru yang teregang dan thoraks yang ter tekan cenderung menjauh satu sama lain, sedikit mengembangkan rongga pleura dan menurunkan tekanan intrapleura di bawah tekanan atmosfer.

PNEUMOTORAKS

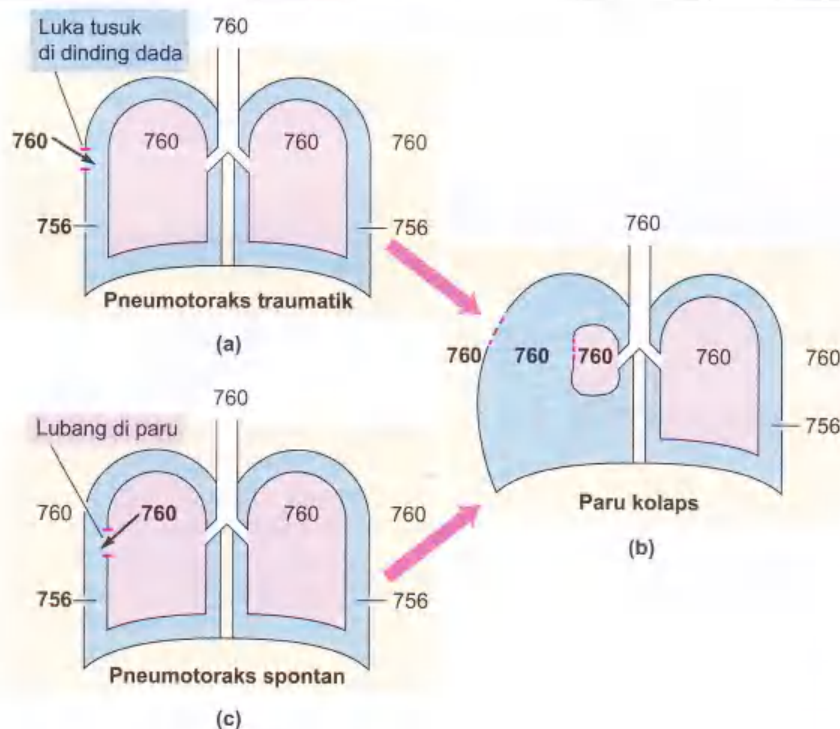
CATATAN KLINIS. Dalam keadaan normal udara tidak masuk ke dalam rongga pleura karena tidak ada komunikasi antara rongga dan atmosfer atau alveolus. Namun, jika dinding dada tertusuk (misalnya oleh luka tusuk atau iga yang patah), udara mengalir menuruni gradien tekanan dari tekanan atmosfer yang lebih tinggi ke dalam ruang pleura (Gambar 13-9a). Keadaan abnormal masuknya udara ke dalam rongga pleura dikenal sebagai **pneumotoraks** ("udara dalam dada"). Tekanan intrapleura dan intra-alveolus kini menjadi seimbang dengan tekanan atmosfer sehingga gradien tekanan transmural tidak lagi ada baik di dinding paru maupun dinding dada. Tanpa gaya yang meregangkan paru maka paru akan kolaps ke keadaan tak teregangnya (Gambar 13-9b). (Daya rekat cairan intrapleura tidak mampu menahan paru dan dinding thoraks saling menempel tanpa adanya gradien tekanan transmural). Dinding thoraks juga akan mengembang keluar ke dimensi tak tertekannya, tetapi hal ini tidak terlalu menimbulkan konsekuensi serius daripada kolapsnya paru. Demikian juga,

pneumotoraks dan kolaps paru dapat terjadi jika udara masuk ke rongga pleura melalui lubang di paru yang ditimbulkan, misalnya oleh proses penyakit (Gambar 13-9c).

■ Aliran udara masuk dan keluar paru terjadi karena perubahan siklik tekanan intra-alveolus.

Karena udara mengalir mengikuti penurunan gradien tekanan, maka tekanan intra-alveolus harus lebih kecil dari tekanan atmosfer agar udara mengalir masuk ke dalam paru sewaktu inspirasi. Demikian juga, tekanan intra-alveolus harus lebih besar daripada tekanan atmosfer agar udara mengalir keluar paru sewaktu ekspirasi. Tekanan intra-alveolus dapat diubah dengan mengubah volume paru, sesuai hukum Boyle. **Hukum Boyle** menyatakan bahwa pada suhu konstan, tekanan yang ditimbulkan oleh suatu gas berbanding terbalik dengan volume gas (Gambar 13-10); yaitu, sewaktu volume gas meningkat, tekanan yang ditimbulkan oleh gas berkurang secara proporsional. Sebaliknya, tekanan meningkat secara proporsional sewaktu volume berkurang. Perubahan volume paru, dan karenanya tekanan intra-alveolus, ditimbulkan secara tak langsung oleh aktivitas otot pernapasan.

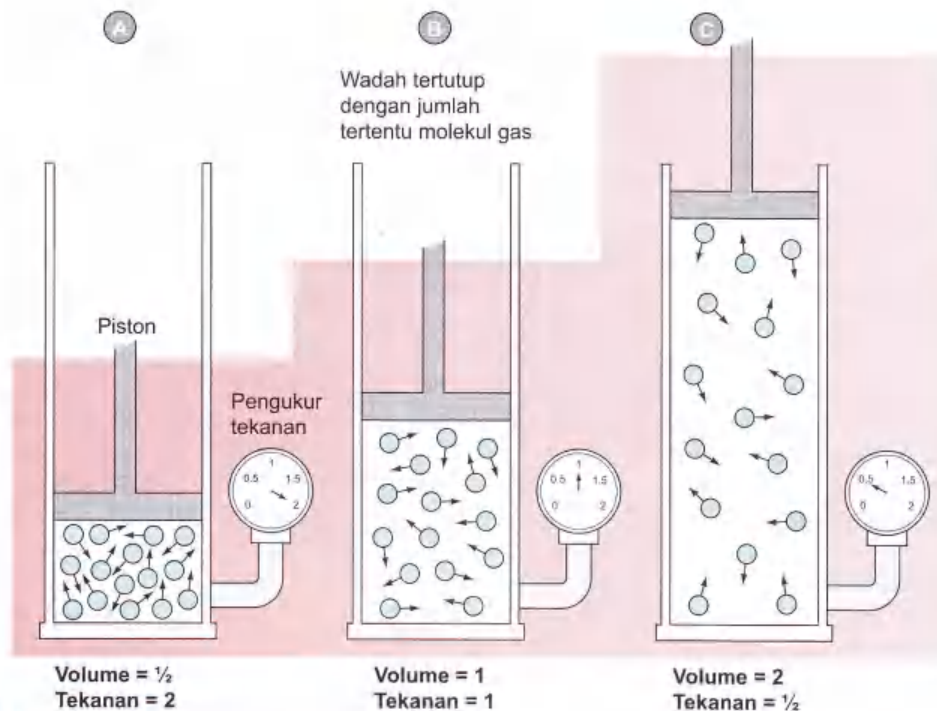
Otot-otot pernapasan yang melakukan gerakan bernapas tidak bekerja langsung pada paru untuk mengubah



Angka adalah tekanan dalam mm Hg

Gambar 13-9

Pneumotoraks. (a) *Pneumotoraks traumatik.* Sebuah lubang di dinding dada akan memungkinkan udara dari atmosfer mengalir menuruni gradien tekanan dan masuk ke rongga pleura, menghilangkan gradien tekanan transmural. (b) *Paru kolaps.* Ketika gradien tekanan transmural lenyap, paru kolaps ke ukuran tak teregangnya, dan dinding dada mengembang keluar. (c) *Pneumotoraks spontan.* Suatu lubang di dinding paru memungkinkan udara mengalir menuruni gradien tekanan dan masuk ke rongga pleura dari paru, melenyapkan gradien tekanan transmural. Seperti pada pneumotoraks traumatik, paru kolaps ke ukuran tak teregangnya.



Gambar 13-10

Hukum Boyle. Setiap wadah memiliki jumlah molekul gas yang sama. Karena gerakan molekul gas yang acak, maka kemungkinan sebuah molekul gas menumbuk dinding dalam wadah dan menimbulkan tekanan berbanding terbalik dengan volume wadah pada suhu tetap. Gas dalam wadah B menimbulkan tekanan lebih besar daripada gas yang sama di wadah C yang lebih besar tetapi menimbulkan tekanan lebih kecil daripada gas yang sama di wadah A yang lebih kecil. Hubungan ini dinyatakan sebagai hukum Boyle: $P_1 V_1 = P_2 V_2$. Sewaktu volume gas meningkat, tekanan gas berkurang proporsional; sebaliknya, tekanan meningkat secara proporsional ketika volume dikurangi.

volumenya. Otot-otot ini mengubah volume rongga thoraks, menyebabkan perubahan serupa pada volume paru karena dinding thoraks dan dinding paru berhubungan melalui daya rekat cairan intrapleura dan gradien tekanan transmural.

Marilah kita ikuti perubahan yang terjadi selama satu siklus pernapasan—yaitu, satu kali menghirup (**inspirasi**) dan satu kali menghembuskan (**ekspirasi**) udara.

PERMULAAN RESPIRASI: KONTRAKSI OTOT INSPIRASI

Sebelum inspirasi dimulai, otot-otot pernapasan berada dalam keadaan lemas, tidak ada udara yang mengalir, dan tekanan intra-alveolus setara dengan tekanan atmosfer. **Otot inspirasi** utama—otot yang berkontraksi untuk melakukan inspirasi sewaktu bernapas tenang—adalah *diafragma* dan *otot interkostal eksternal* (Gambar 13-11). Pada awitan inspirasi, otot-otot ini dirangsang untuk berkontraksi sehingga rongga thoraks membesar. Otot inspirasi utama adalah **diafragma**, suatu lembaran otot rangka yang membentuk lantai rongga thoraks dan disarafi oleh **saraf frenikus**. Diafragma dalam keadaan melemas berbentuk kubah yang menonjol ke atas ke dalam rongga thoraks. Ketika berkontraksi (pada stimulasi oleh saraf frenikus), diafragma turun dan memperbesar volume rongga thoraks dengan meningkatkan ukuran vertikal (atas ke bawah) (Gambar 13-12a). Dinding abdomen, jika melemas, menonjol keluar sewaktu inspirasi karena diafrag-

ma yang turun menekan isi abdomen ke bawah dan ke depan. Tujuh puluh lima persen pembesaran rongga thoraks sewaktu bernapas tenang dilakukan oleh kontraksi diafragma.

Dua set **otot interkostal** terletak antara iga-iga (*inter* artinya “di antara”; *kosta* artinya “iga”). *Otot interkostal eksternal* terletak di atas *otot interkostal internal*. Kontraksi **otot interkostal eksternal**, yang serat-seratnya berjalan ke bawah dan depan antara dua iga yang berdekatan, memperbesar rongga toraks dalam dimensi lateral (sisi ke sisi) dan antero-posterior (depan ke belakang). Ketika berkontraksi, otot interkostal eksternal mengangkat iga dan selanjutnya sternum ke atas dan ke depan (Gambar 13-12a). **Saraf interkostal** mengaktifkan otot-otot interkostal ini.

Sebelum inspirasi, pada akhir ekspirasi sebelumnya, tekanan intra-alveolus sama dengan tekanan atmosfer, sehingga tidak ada udara mengalir masuk atau keluar paru (Gambar 13-13a). Sewaktu rongga thoraks membesar, paru juga dipaksa mengembang untuk mengisi rongga thoraks yang lebih besar. Sewaktu paru membesar, tekanan intra-alveolus turun karena jumlah molekul udara yang sama kini menempati volume paru yang lebih besar. Pada gerakan inspirasi biasa, tekanan intra-alveolus turun 1 mm Hg menjadi 759 mm Hg (Gambar 13-13b). Karena tekanan intra-alveolus sekarang lebih rendah daripada tekanan atmosfer maka udara mengalir ke dalam paru mengikuti penurunan gradien tekanan dari tekanan tinggi ke rendah. Udara terus masuk ke paru sampai tidak ada lagi gradien—yaitu, sampai tekanan intra-

alveolus setara dengan tekanan atmosfer. Karena itu, ekspansi paru tidak disebabkan oleh udara masuk ke dalam paru; udara mengalir ke dalam paru karena turunnya tekanan intra-alveolus yang ditimbulkan oleh ekspansi paru.

Sewaktu inspirasi, tekanan intrapleura turun menjadi 754 mm Hg akibat ekspansi thoraks. Peningkatan gradien tekanan transmural yang terjadi sewaktu inspirasi memastikan bahwa paru teregang untuk mengisi rongga thoraks yang mengembang.

PERAN OTOT INSPIRASI TAMBAHAN

Inspirasi dalam (lebih banyak udara dihirup) dapat dilakukan dengan mengontraksikan diafragma dan otot interkostal eksternal secara lebih kuat dan dengan mengaktifkan **otot inspirasi tambahan (aksesorius)** untuk semakin memperbesar rongga thoraks. Kontraksi otot-otot tambahan ini, yang terletak di leher (Gambar 13-11), mengangkat sternum dan dua iga pertama, memperbesar bagian atas rongga thoraks. Dengan semakin membesarnya volume rongga toraks dibandingkan dengan keadaan istirahat maka paru juga semakin mengembang, menyebabkan tekanan intra-alveolus semakin turun. Akibatnya, terjadi peningkatan aliran masuk udara sebelum tercapai keseimbangan dengan tekanan atmosfer; yaitu, tercapai pernapasan yang lebih dalam.

PERMULAAN EKSPIRASI: RELAKSASI OTOT INSPIRASI

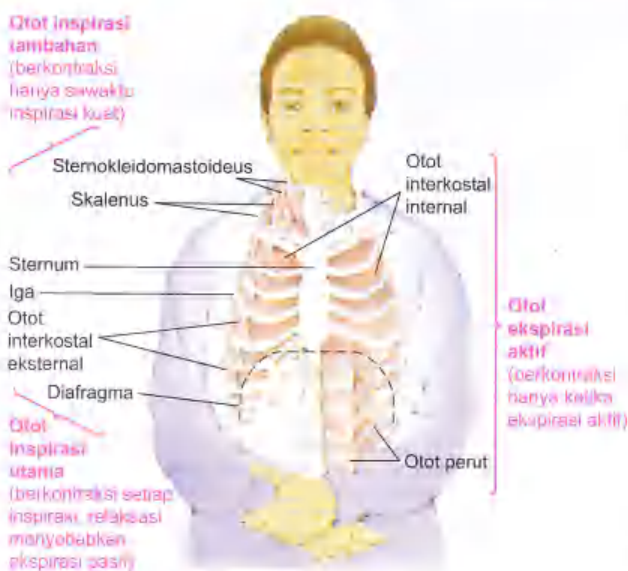
Pada akhir inspirasi, otot inspirasi melemas. Diafragma mengambil posisi aslinya yang seperti kubah ketika melemas.

Ketika otot interkostal eksternal melemas, sangkar iga yang sebelumnya terangkat turun karena gravitasi. Tanpa gaya-gaya yang menyebabkan ekspansi dinding dada (dan karenanya, ekspansi paru) maka dinding dada dan paru yang semula teregang mengalami *recoil* ke ukuran prainspirasinya karena sifat-sifat elastiknya, seperti balon teregang yang dikempiskan (Gambar 13-12b). Sewaktu paru kembali mengecil, tekanan intra-alveolus meningkat, karena jumlah molekul udara yang lebih banyak yang semula terkandung di dalam volume paru yang besar pada akhir inspirasi kini termampatkan ke dalam volume yang lebih kecil. Pada ekspirasi biasa, tekanan intra-alveolus meningkat sekitar 1 mm Hg di atas tekanan atmosfer menjadi 761 mm Hg (Gambar 13-13c). Udara kini meninggalkan paru menuruni gradien tekanan-nya dari tekanan intra-alveolus yang lebih tinggi ke tekanan atmosfer yang lebih rendah. Aliran keluar udara berhenti ketika tekanan intra-alveolus menjadi sama dengan tekanan atmosfer dan gradien tekanan tidak ada lagi. Gambar 13-14 meringkaskan perubahan tekanan intra-alveolus dan intrapleura yang berlangsung selama satu siklus pernapasan.

CATATAN KLINIS. Karena diafragma adalah otot inspirasi utama dan relaksasinya juga menyebabkan ekspirasi, maka paralisis otot interkostal saja tidak secara serius mempengaruhi pernapasan tenang. Namun, gangguan aktivitas diafragma karena kelainan saraf atau otot dapat menyebabkan paralisis pernapasan. Untungnya, saraf frenikus berasal dari medula spinalis di daerah leher (segmen servikalis 3, 4, dan 5) dan kemudian turun ke diafragma di dasar thoraks, dan bukan berasal dari daerah thoraks medula spinalis seperti diperkirakan sebelumnya. Karena itu, orang yang mengalami kelumpuhan total di bawah leher oleh trauma medula spinalis masih dapat bernapas, meskipun mereka tidak dapat menggunakan semua otot rangka di lengan dan tungkai mereka.

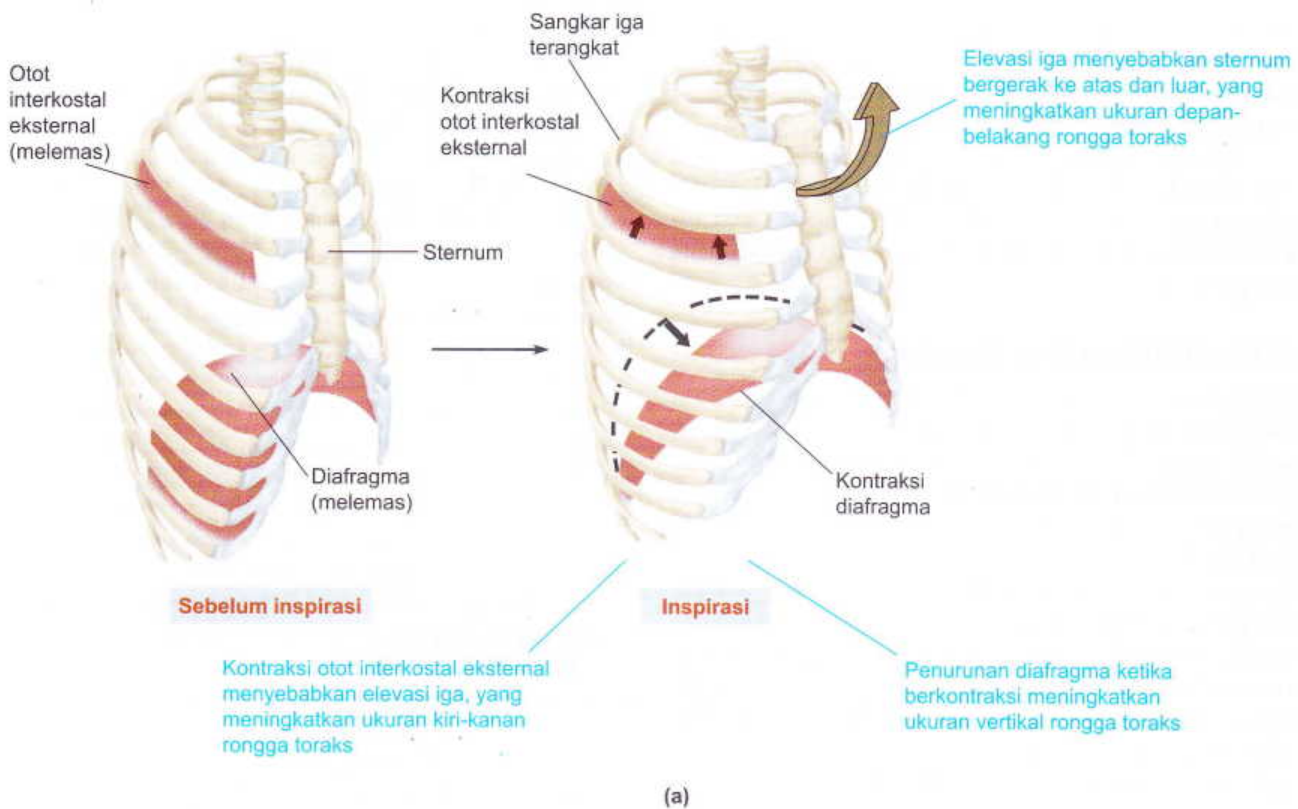
EKSPIRASI PAKSA: KONTRAKSI OTOT EKSPIRASI

Selama pernapasan tenang, ekspirasi normalnya merupakan suatu proses pasif, karena dicapai oleh *recoil* elastik paru ketika otot-otot inspirasi melemas, tanpa memerlukan kontraksi otot atau pengeluaran energi. Sebaliknya, inspirasi *selalu* aktif karena ditimbulkan hanya oleh kontraksi otot inspirasi dengan menggunakan energi. Ekspirasi dapat menjadi aktif untuk mengosongkan paru secara lebih tuntas dan lebih cepat daripada yang dicapai selama pernapasan tenang, misalnya sewaktu pernapasan dalam ketika olahraga. Tekanan intra-alveolus harus lebih ditingkatkan di atas tekanan atmosfer daripada yang dicapai oleh relaksasi biasa otot inspirasi dan *recoil* elastik paru. Untuk menghasilkan **ekspirasi paksa** atau **aktif** tersebut, otot-otot ekspirasi harus lebih berkontraksi untuk mengurangi volume rongga thoraks dan paru (Gambar 13-11 dan 13-12c). **Otot ekspirasi** yang paling penting adalah (yang mungkin tidak diduga sebelumnya) **otot dinding abdomen**. Sewaktu otot abdomen berkontraksi terjadi peningkatan tekanan intra-abdomen yang menimbulkan gaya ke atas pada diafragma, mendorongnya semakin ke atas ke dalam rongga thoraks daripada posisi lemasnya sehingga ukuran vertikal rongga thoraks menjadi semakin kecil. Otot ekspirasi lain adalah **otot interkostal internal**, yang kontraksinya menarik iga turun dan



Gambar 13-11

Anatomi otot pernapasan.



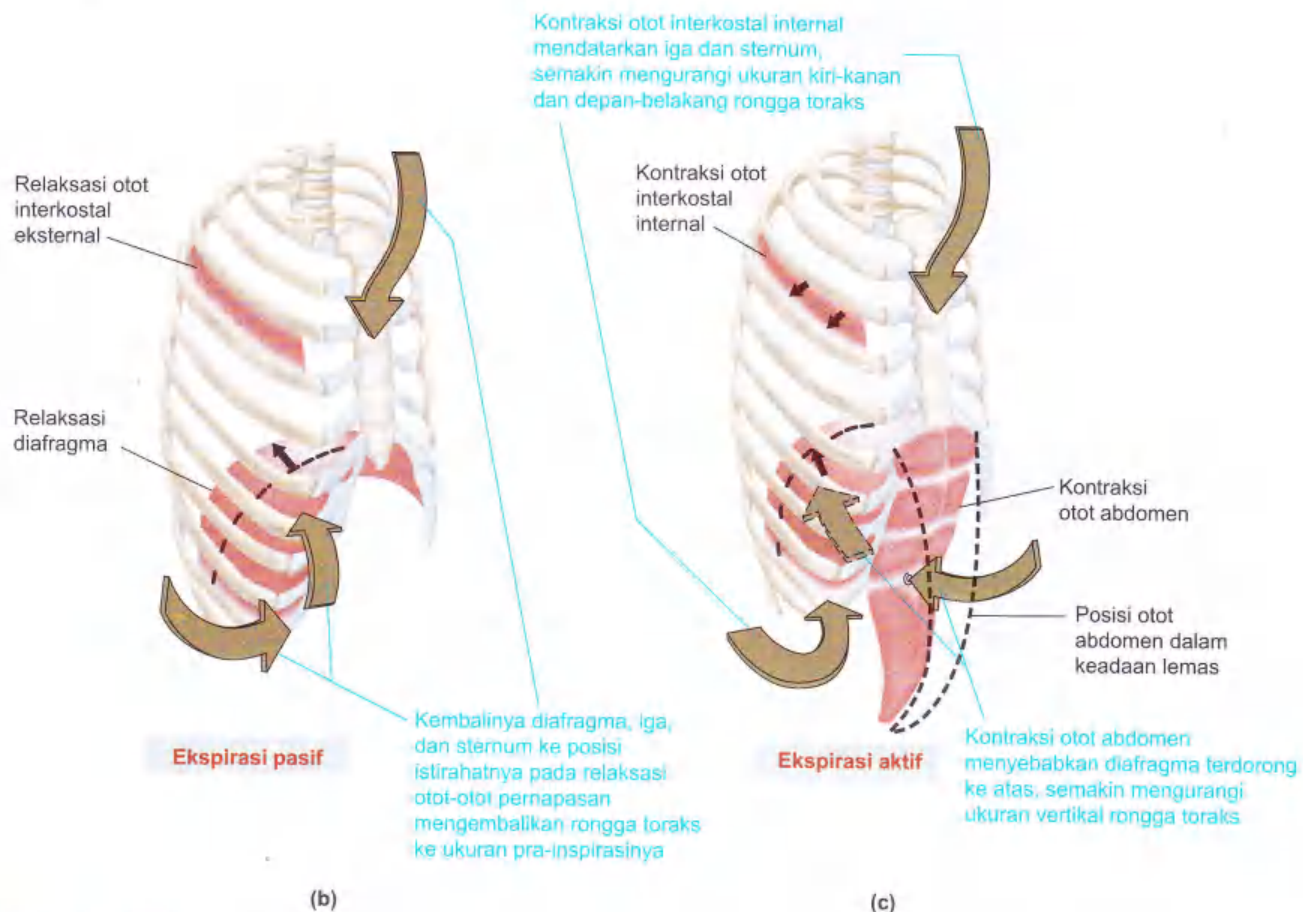
Gambar 13-12

Aktivitas otot pernapasan sewaktu inspirasi dan ekspirasi. (a) *Inspirasi*, saat mana diafragma turun karena berkontraksi, meningkatkan ukuran vertikal rongga thoraks. Kontraksi otot interkostal eksternal mengangkat iga dan kemudian sternum untuk memperbesar ukuran depan-belakang rongga thoraks serta ukuran kiri-kanannya. (dilanjutkan)



Gambar 13-13

Perubahan volume paru dan tekanan intra-alveolus sewaktu inspirasi dan ekspirasi. (a) *Sebelum inspirasi*, pada akhir ekspirasi sebelumnya. Tekanan intra-alveolus telah seimbang dengan tekanan atmosfer, dan tidak ada aliran udara. (b) *Inspirasi*. Sewaktu volume paru meningkat saat inspirasi, tekanan intra-alveolus berkurang sehingga terbentuk gradien tekanan yang menyebabkan udara mengalir ke dalam alveolus dari atmosfer; yaitu, terjadi inspirasi. (c) *Ekspirasi*. Sewaktu paru mengalami recoil (kembali mengecil) ke ukuran pra-inspirasinya karena relaksasi otot-otot pernapasan, tekanan intra-alveolus meningkat sehingga terbentuk gradien tekanan yang menyebabkan udara mengalir keluar alveolus menuju atmosfer; yaitu, terjadi ekspirasi.



Gambar 13-12 (lanjutan)

(b) *Ekspirasi pasif tenang*, saat diafragma melemas, mengurangi volume rongga thoraks dari ukuran inspirasi puncaknya. Sewaktu otot interkostal eksternal melemas, sangkar iga yang tadinya terangkat turun karena gaya gravitasi. Hal ini juga mengurangi volume rongga thoraks. (c) *Ekspirasi aktif*, saat kontraksi otot abdomen meningkatkan tekanan intraabdomen, menimbulkan gaya ke atas pada diafragma. Hal ini semakin mengurangi ukuran vertikal rongga thoraks dibandingkan dengan ketika ekspirasi pasif tenang. Kontraksi otot interkostal internal mengurangi ukuran depan-belakang dan kiri-kanan dengan mendatarkan iga dan sternum.

masuk, mendatarkan dinding dada dan semakin mengurangi ukuran rongga thoraks; tindakan ini berlawanan dengan otot interkostal eksternal.

Sewaktu kontraksi aktif otot ekspirasi semakin mengurangi volume rongga thoraks, volume paru juga menjadi semakin berkurang karena paru tidak harus teregang lebih banyak untuk mengisi rongga thoraks yang lebih kecil; yaitu, paru dibolehkan mengempis ke volume yang lebih kecil. Tekanan intra-alveolus lebih meningkat sewaktu udara di paru tertampung di dalam volume yang lebih kecil. Perbedaan antara tekanan intra-alveolus dan atmosfer kini menjadi lebih besar daripada ketika ekspirasi pasif sehingga lebih banyak udara keluar menuruni gradien tekanan sebelum tercapai keseimbangan. Dengan cara ini, selama ekspirasi paksa aktif pengosongan paru menjadi lebih tuntas dibandingkan ketika ekspirasi tenang pasif.

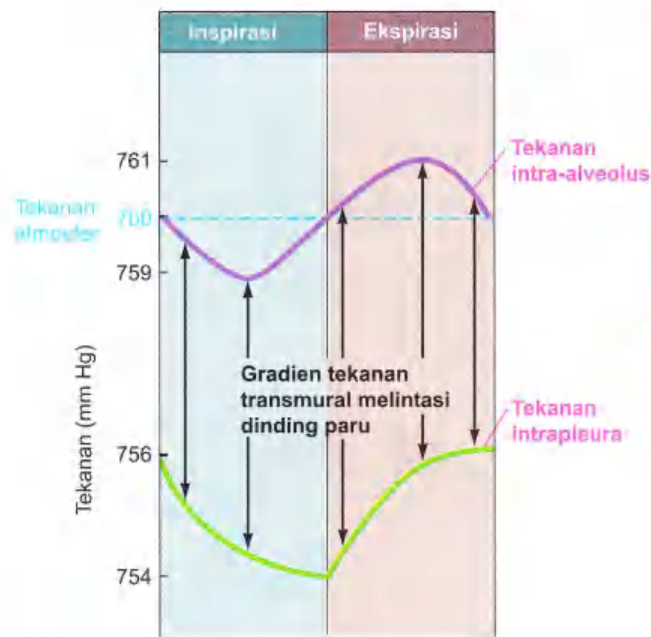
Selama ekspirasi paksa, tekanan intrapleura melebihi tekanan atmosfer tetapi paru tidak kolaps. Karena tekanan intra-alveolus juga meningkat setara maka tetap terdapat gradien tekanan transmural menembus dinding paru se-

hingga paru tetap teregang dan mengisi rongga toraks. Sebagai contoh, jika tekanan di dalam toraks meningkat 10 mm Hg, maka tekanan intrapleura menjadi 766 mm Hg dan tekanan intra-alveolus menjadi 770 mm Hg – tetap terdapat perbedaan tekanan 4 mm Hg.

■ Resistensi saluran napas mempengaruhi kecepatan aliran.

Sejauh ini kita telah membahas aliran udara masuk dan keluar paru sebagai fungsi dari besar gradien tekanan antara alveolus dan atmosfer. Namun, seperti aliran darah melalui pembuluh darah bergantung tidak saja pada gradien tekanan tetapi juga pada resistensi terhadap aliran yang ditimbulkan oleh pembuluh, demikian juga aliran udara:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$



Gambar 13-14

Perubahan tekanan intra-alveolus dan intrapleura sepanjang siklus pernapasan

- Selama inspirasi, tekanan intra-alveolus < tekanan atmosfer.
- Selama ekspirasi, tekanan intra-alveolus > tekanan atmosfer.
- Pada akhir inspirasi dan ekspirasi, tekanan intra-alveolus sama dengan tekanan atmosfer, karena alveolus berkomunikasi langsung dengan atmosfer dan udara terus mengalir menuruni gradien tekanan sampai kedua kompartemen seimbang.
- Sepanjang siklus pernapasan, tekanan intrapleura < tekanan intra-alveolus. Karena itu, selalu terdapat gradien tekanan transmural, dan paru sedikit banyak selalu teregang, bahkan ketika ekspirasi.

di mana

F = kecepatan aliran

ΔP = perbedaan antara tekanan atmosfer dan intra-alveolus (gradien tekanan)

R = resistensi saluran napas, ditentukan oleh jari-jarinya

Penentu utama resistensi terhadap aliran udara adalah jari-jari saluran napas penghantar. Kita mengabaikan resistensi saluran napas pada pembahasan tentang aliran udara yang dipicu oleh gradien tekanan sebelumnya karena pada sistem respirasi yang sehat, jari-jari sistem penghantar cukup besar sehingga resistensi sangat rendah. Karena itu, gradien tekanan antara alveolus dan atmosfer biasanya menjadi faktor utama yang menentukan kecepatan aliran udara. Memang, saluran udara normalnya memiliki resistensi sedemikian rendah sehingga cukup diciptakan gradien tekanan yang sangat kecil sebesar 1 sampai 2 mm Hg untuk mencapai kecepatan aliran udara masuk dan keluar paru yang memadai. (Sebagai perbandingan, diperlukan gradien tekanan 250 kali lebih besar untuk memindahkan udara melalui pipa seorang perokok daripada melalui saluran napas pada kecepatan aliran yang sama).

Dalam keadaan normal, ukuran saluran napas dapat diubah-ubah dalam tingkat sedang oleh sistem saraf otonom untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Stimulasi parasimpatis, yang terjadi selama situasi tenang santai ketika kebutuhan akan aliran udara rendah, mendorong kontraksi otot polos bronkiolus, yang meningkatkan resistensi saluran napas dengan menimbulkan **bronkokonstriksi** (penurunan jari-jari bronkiolus). Sebaliknya, stimulasi simpatik dan terutama hormon terkait epinefrin, menyebabkan **bronkodilatasi** (peningkatan jari-jari bronkiolus) serta penurunan resistensi

saluran napas dengan menimbulkan relaksasi otot polos bronkiolus (Tabel 13-1). Karena itu, selama periode dominansi simpatik, ketika kebutuhan tubuh akan penyerapan O_2 sedang atau akan meningkat, bronkodilatasi menjamin bahwa gradien tekanan yang dibentuk oleh aktivitas otot pernapasan dapat mencapai kecepatan aliran udara maksimal dengan resistensi minimal. Karena efek pada bronkiolus ini, epinefrin atau obat serupa bermanfaat untuk melawan konstiksi saluran napas pada pasien dengan spasme bronkus.

Resistensi menjadi hambatan yang sangat penting terhadap aliran udara ketika lumen saluran napas menyempit akibat penyakit. Kita semua pernah merasakan efek peningkatan resistensi saluran napas pada saat bernapas ketika kita mengalami pilek. Kita mengetahui betapa sulitnya menghasilkan kecepatan aliran udara yang memadai melalui "hidung yang tersumbat" saat saluran hidung menyempit akibat pembengkakan dan penimbunan mukus. Yang lebih serius adalah penyakit paru obstruktif kronik, yaitu topik yang kini akan kita bahas.

■ Resistensi saluran napas meningkat abnormal pada penyakit paru obstruktif kronik.

CATATAN KLINIS. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah sekelompok penyakit paru yang ditandai oleh peningkatan resistensi saluran napas yang terjadi akibat penyempitan lumen saluran napas bawah. Ketika resistensi saluran napas meningkat, harus diciptakan gradien tekanan yang lebih besar untuk mempertahankan kecepatan aliran udara yang normal sekalipun. Sebagai contoh, jika resistensi lebih besar dua kali lipat akibat penyempitan lumen saluran napas, maka ΔP harus ditingkatkan dua kali lipat juga melalui

Tabel 13-1

Faktor yang Mempengaruhi Resistensi Saluran Napas

STATUS SALURAN NAPAS	EFEK PADA RESISTENSI	FAKTOR YANG MENIMBULKAN EFEK
Bronkokonstriksi	↓ jari-jari, ↑ resistensi terhadap aliran udara	Faktor patologis: Spasme alergik saluran napas akibat <i>Slow-reactive substance of anaphylaxis</i> Histamin Sumbatan fisik saluran napas akibat Mukus berlebihan Edema dinding Kolaps saluran napas Faktor kontrol fisiologik: Kontrol saraf: stimulasi parasimpatis Kontrol kimiawi lokal: ↓ konsentrasi CO ₂
Bronkodilatasi	↑ jari-jari, ↓ resistensi terhadap aliran udara	Faktor patologis: tidak ada Faktor kontrol fisiologik: Kontrol saraf: stimulasi simpatis (efek minimal) Kontrol hormon: epinefrin Kontrol kimiawi lokal: ↑ konsentrasi CO ₂

kontraksi otot pernapasan yang lebih besar untuk menghasilkan kecepatan aliran udara masuk dan keluar paru seperti yang dicapai orang sehat dalam keadaan istirahat. Karena itu, orang dengan PPOK harus bekerja lebih kuat untuk bernapas.

Penyakit paru obstruktif kronik mencakup tiga penyakit kronik (jangka panjang): *bronkitis kronik*, *asma*, dan *emfisema*.

BRONKITIS KRONIK

Bronkitis kronik adalah suatu penyakit peradangan saluran napas bawah jangka panjang, umumnya dipicu oleh pajanan berulang ke asap rokok, polutan udara, atau alergen. Sebagai respons terhadap iritasi kronik, saluran napas menyempit karena penebalan edematosa kronik lapisan dalamnya disertai oleh pembentukan berlebihan mukus kental. Meskipun terjadi batuk berulang akibat iritasi kronik tersebut, namun sumbatan mukus sering tidak dapat dikeluarkan dengan tuntas, terutama karena iritan melumpuhkan eskalator mukus bersilia (lihat h. 488). Infeksi paru oleh bakteri sering terjadi, karena timbunan mukus adalah medium yang baik bagi pertumbuhan bakteri.

ASMA

Pada **asma**, sumbatan saluran napas disebabkan oleh (1) menebalnya dinding saluran napas, yang ditimbulkan oleh peradangan dan edema yang dipicu oleh histamin (lihat h. 451); (2) tersumbatnya saluran napas oleh sekresi berlebihan mukus kental; dan (3) hiperresponsivitas saluran napas, yang ditandai oleh konstriksi hebat saluran napas kecil akibat spasme otot polos di dinding saluran napas (lihat h. 483). Pemicu yang menyebabkan peradangan dan respons bronkokonstriksi yang berlebihan ini mencakup pajanan berulang ke alergen (misalnya kutu debu rumah atau serbuk sari tanaman), iritan (misalnya asap rokok), dan infeksi. Semakin banyak penelitian yang menunjukkan bahwa infeksi jangka

panjang oleh *Chlamydia pneumoniae*, suatu penyebab infeksi paru yang umum dijumpai, mungkin mendasari hampir separuh dari kasus asma dewasa. Pada serangan asma yang berat, penyumbatan dan penyempitan hebat saluran napas dapat menghentikan aliran udara dan menyebabkan kematian. Diperkirakan 15 juta orang di Amerika Serikat mengidap asma, dengan jumlah yang terus meningkat. Asma adalah penyakit kronik tersering pada anak. Para ilmuwan tidak mengetahui pasti mengapa insidens asma terus meningkat.

EMFISEMA

Emfisema ditandai oleh (1) kolapsnya saluran napas halus dan (2) rusaknya dinding alveolus. Penyakit ireversibel ini dapat timbul melalui dua cara berbeda. Emfisema paling sering terjadi karena pelepasan berlebihan enzim perusak misalnya *trypsin* dari makrofag alveolus sebagai mekanisme pertahanan terhadap pajanan kronik asap rokok atau iritan lain. Paru dalam keadaan normal terlindung dari kerusakan oleh enzim-enzim ini oleh α_1 -*antitrypsin*, suatu protein yang menghambat tripsin. Namun, sekresi berlebihan enzim-enzim destruktif ini sebagai respons terhadap iritasi kronik dapat mengalahkan kemampuan protektif α_1 -antitripsin sehingga enzim-enzim ini menghancurkan tidak saja benda asing tetapi juga jaringan paru. Berkurangnya jaringan paru menyebabkan rusaknya dinding alveolus dan kolapsnya saluran napas halus yang menjadi karakteristik emfisema.

Penyebab emfisema yang lebih jarang adalah ketidakmampuan tubuh secara genetis menghasilkan α_1 -antitripsin sehingga jaringan paru tidak terlindung dari tripsin. Jaringan paru yang tidak terlindung tersebut secara perlahan mengalami disintegrasi di bawah pengaruh enzim-enzim makrofag meskipun dalam jumlah kecil, tanpa pajanan kronik ke iritan.

KESULITAN EKSPIRASI

Ketika PPOK, jenis apapun, meningkatkan resistensi saluran napas, ekspirasi menjadi lebih sulit daripada inspirasi. Saluran napas yang kecil, karena tidak memiliki cincin tulang rawan yang menahannya tetap terbuka seperti saluran napas besar, ditahan terbuka oleh gradien tekanan transmural yang juga meregangkan alveolus. Ekspansi rongga thoraks selama inspirasi secara tak langsung semakin melebarkan saluran napas melebihi ukuran-ukuran saat ekspirasi, seperti ekspansi alveolus, sehingga resistensi saluran napas selama inspirasi lebih rendah daripada selama ekspirasi. Pada orang sehat, resistensi saluran napas selalu sedemikian rendah sehingga variasi kecil antara inspirasi dan ekspirasi tidak terasa. Namun, jika resistensi saluran napas meningkat secara bermakna, seperti ketika serangan asma, perbedaan ini menjadi cukup terasa. Karena itu, orang dengan asma lebih mengalami kesulitan dalam menghembuskan daripada menghirup udara, menimbulkan "mengi" khas ketika udara dipaksa keluar melalui saluran napas yang sempit.

Dalam keadaan normal saluran napas kecil tetap terbuka selama pernapasan tenang dan bahkan ketika ekspirasi aktif saat tekanan intrapleura meningkat, misalnya ketika berolahraga (Gambar 13-15a dan b). Pada orang tanpa penyakit paru obstruktif kronik, saluran napas kecil kolaps dan aliran keluar udara lebih lanjut terhenti hanya pada volume paru yang sangat kecil sewaktu ekspirasi paksa maksimal (Gambar 13-15c). Akibat kolapsnya saluran napas ini maka paru tidak dapat dikosongkan secara runtus. Sebaliknya, pada orang yang mengidap PPOK, khususnya emfisema, saluran napas kecil mungkin secara rutin kolaps saat ekspirasi, mencegah aliran udara keluar lebih lanjut melalui saluran ini (Gambar 13-15d).

■ Sifat elastik paru disebabkan oleh jaringan ikat elastik dan tegangan permukaan alveolusnya.

Selama siklus pernapasan, paru bergantian mengembang saat inspirasi dan mengempis saat ekspirasi. Sifat apa yang menyebabkan paru berperilaku seperti balon, dapat diregangkan dan kemudian kembali ke posisi semula saat istirahat ketika gaya-gaya yang meregangkan dihilangkan? Terdapat dua konsep yang saling berkaitan yang berperan dalam elastisitas paru: *compliance* dan *recoil elastik*.

Kata *compliance* merujuk kepada seberapa banyak upaya dibutuhkan untuk meregangkan atau mengembangkan paru; ini analog dengan seberapa keras anda harus bekerja untuk meniup sebuah balon. (Sebagai perbandingan, diperlukan tekanan yang 100 kali lebih kuat untuk mengembangkan balon mainan anak-anak daripada untuk mengembangkan paru). Secara spesifik, *compliance* adalah ukuran seberapa banyak perubahan dalam volume paru yang terjadi akibat perubahan tertentu gradien tekanan transmural, gaya yang meregangkan paru. Paru yang sangat *compliant* mengembang lebih besar untuk peningkatan tertentu perbedaan tekanan daripada paru yang kurang *compliant*. Dengan kata lain, semakin rendah *compliance* paru semakin besar gradien tekanan transmural yang harus diciptakan selama inspirasi untuk menghasilkan

ekspansi paru normal. Sebaliknya, gradien tekanan transmural yang lebih besar daripada normal dapat dicapai hanya dengan membuat tekanan intra-alveolus lebih subatmosfer daripada biasa. Hal ini dicapai dengan ekspansi thoraks yang lebih besar melalui kontraksi lebih kuat otot-otot inspirasi. Karenanya, semakin kecil *compliance* paru semakin besar kerja yang harus dilakukan untuk menghasilkan pengembangan paru yang sama. Paru yang kurang *compliant* disebut sebagai paru "kaku" karena tidak dapat diregangkan secara normal.

CATATAN KLINIS. *Compliance* paru dapat berkurang oleh sejumlah faktor, misalnya *fibrosis paru*, ketika jaringan paru normal diganti oleh jaringan ikat fibrosa (jaringan parut) akibat pajanan kronik ke serat asbestos atau iritan serupa.

Istilah *recoil elastik* merujuk kepada seberapa mudah paru kembali ke bentuknya semula setelah diregangkan. Hal ini berperan mengembalikan paru ke volume prainspirasi ketika otot inspirasi melemas pada akhir inspirasi.

Sifat elastik paru terutama bergantung pada dua faktor: *jaringan ikat yang sangat elastik* di paru dan *tegangan permukaan alveolus*.

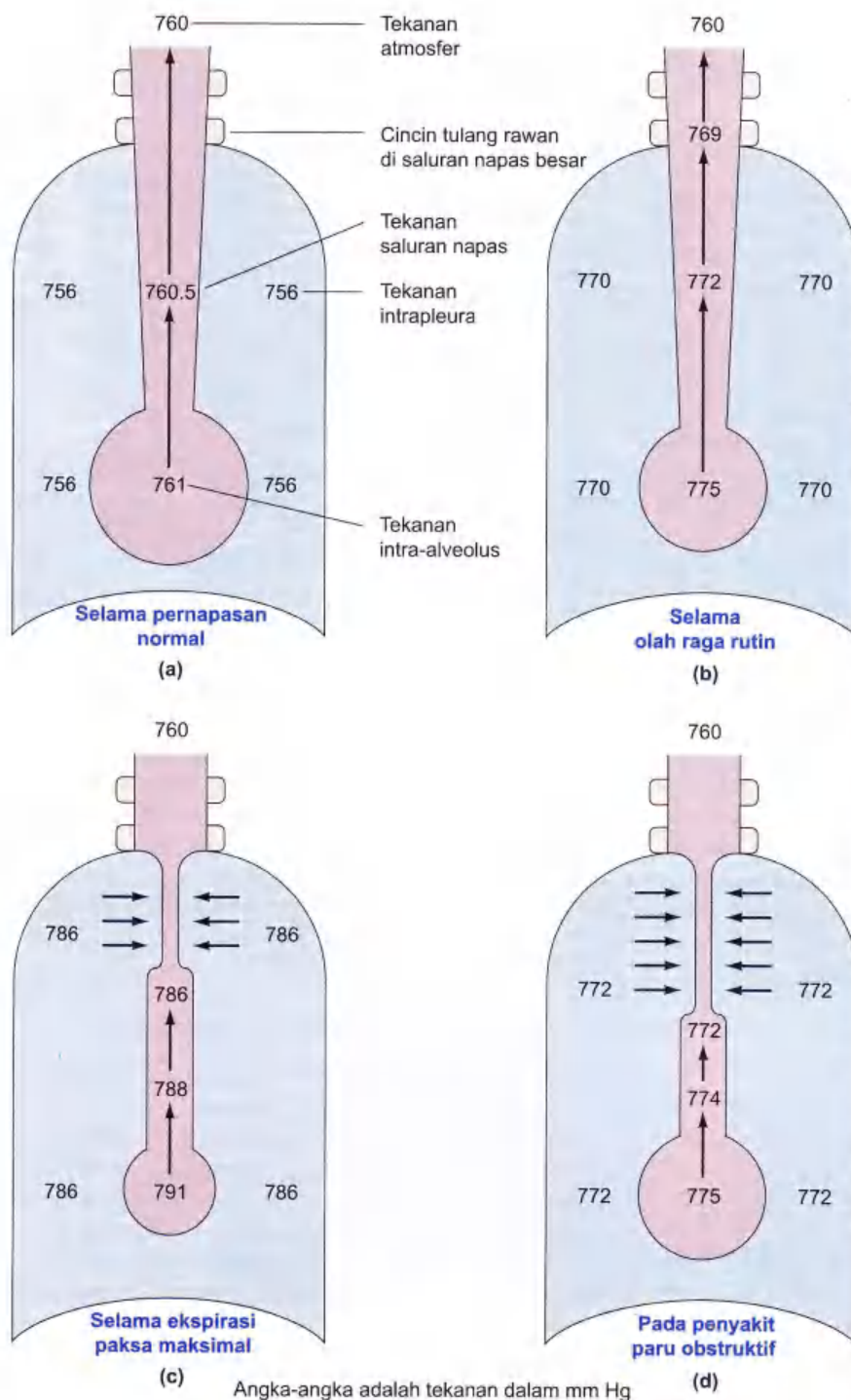
JARINGAN IKAT ELASTIK PARU

Jaringan ikat paru mengandung banyak serat elastin (lihat h. 64). Serat-serat ini tidak saja memiliki sifat elastik tetapi juga teranyam membentuk jaringan yang memperkuat perilaku elastiknya sendiri, seperti benang dalam kain yang elastik. Keseluruhan kain (atau paru) lebih lentur dan cenderung kembali ke bentuknya semula daripada masing-masing benang (serat elastin)nya.

TEGANGAN PERMUKAAN ALVEOLUS

Faktor yang bahkan lebih penting yang mempengaruhi sifat elastik paru adalah *tegangan permukaan alveolus* yang dirimbulkan oleh lapisan tipis cairan yang melapisi bagian dalam alveolus. Di pertemuan udara-air, molekul-molekul air di permukaan memperlihatkan ikatan yang lebih kuat dengan molekul air sekitarnya dibandingkan dengan udara di atas permukaan tersebut. Gaya tarik yang tak seimbang ini menghasilkan gaya yang dikenal sebagai *tegangan permukaan* di permukaan cairan. Tegangan permukaan memiliki efek ganda. Pertama, lapisan cairan menahan setiap gaya yang meningkatkan luas permukaannya; yaitu, tegangan tersebut melawan ekspansi alveolus karena molekul-molekul air di permukaan menolak untuk diregangkan satu sama lain. Karena itu, semakin besar tegangan permukaan, semakin kecil *compliance* paru. Kedua, luas permukaan cairan cenderung menciut sekecil mungkin, karena molekul-molekul air di permukaan, karena cenderung saling tarik, mencoba berada sedekat mungkin satu sama lain. Karena itu, tegangan permukaan cairan yang melapisi bagian dalam alveolus cenderung mengurangi ukuran alveolus, memeras udara yang terdapat di dalamnya. Sifat ini, bersama dengan kecenderungan serat elastin kembali ke bentuknya semula, menyebabkan paru mengalami *recoil* ke ukuran prainspirasinya ketika inspirasi berakhir.

CATATAN KLINIS. Pada emfisema, *recoil elastik* berkurang karena lenyapnya serat elastin dan menurunnya tegangan permukaan alveolus akibat rusaknya dinding alveo-



Gambar 13-15

Kolapsnya saluran napas ketika ekspirasi paksa. (a) Bernapas tenang normal, saat resistensi saluran napas rendah sehingga tidak banyak terjadi penurunan tekanan akibat gesekan di dalam saluran napas. Tekanan intrapleura tetap lebih rendah daripada tekanan saluran napas di seluruh panjang saluran napas, sehingga saluran napas tetap terbuka. (b) Olahraga rutin. Meskipun tekanan intrapleura meningkat selama ekspirasi aktif saat olah raga, namun tekanan intra-alveolus juga meningkat dan resistensi saluran napas tetap rendah, sehingga penurunan tekanan saluran napas akibat gesekan tidak turun di bawah tekanan intrapleura yang meningkat sampai tahap di mana saluran napas dijaga tetap terbuka oleh cincin tulang rawan. Karena itu, saluran napas tidak kolaps. (c) Ekspirasi paksa maksimal, saat tekanan intra-alveolus dan intrapleura meningkat mencolok. Ketika friksi menyebabkan tekanan saluran napas turun di bawah tekanan intrapleura yang tinggi, saluran napas kecil tak kaku tertekan hingga menutup, menghambat ekspirasi lebih lanjut udara melalui saluran napas. Pada orang sehat, kompresi dinamik saluran napas ini hanya terjadi pada volume paru yang sangat kecil. (d) Penyakit paru obstruktif. Kolaps prematur saluran napas terjadi karena dua sebab: (1) tekanan yang turun di sepanjang saluran napas diperkuat oleh meningkatnya resistensi saluran napas, dan (2) tekanan intrapleura lebih tinggi daripada normal karena lenyapnya jaringan paru seperti pada emfisema, yang berperan menentukan kecenderungan paru untuk *recoil* dan menjauh dari dinding thoraks. Udara berlebihan yang terperangkap di belakang segmen bronkiolus yang tertekan mengurangi jumlah pertukaran gas antara alveolus dan udara atmosfer. Karena itu, lebih sedikit udara alveolus yang "disegarkan" setiap kali bernapas ketika saluran napas kolaps pada volume paru yang lebih besar pada pasien dengan penyakit paru obstruktif.

lus. Penurunan *recoil* elastik ikut berperan, bersama dengan meningkatnya resistensi saluran napas, menyebabkan pasien sulit menghembuskan napas.

■ Surfaktan paru menurunkan tegangan permukaan dan berperan dalam stabilitas paru

Gaya-gaya kohesif antara molekul-molekul air sedemikian kuat sehingga jika alveolus hanya dilapisi oleh air maka

tegangan permukaan akan sedemikian besar sehingga paru kolaps. Gaya *recoil* yang ditimbulkan oleh serat elastin dan tingginya tegangan permukaan akan melebihi gaya yang meregangkan yang ditimbulkan oleh gradien tekanan transmural. Selain itu, *compliance* paru akan sangat rendah sehingga diperlukan kontraksi otot yang melelahkan untuk meregangkan dan mengembangkan alveolus. Terdapat dua faktor yang melawan kecenderungan alveolus kolaps sehingga stabilitas alveolus dapat dipertahankan dan kerja bernapas berkurang. Keduanya adalah *surfaktan paru* dan

alveolar interdependence. Tegangan permukaan air murni yang sangat besar normalnya dilawan oleh surfaktan paru.

SURFAKTAN PARU

Surfaktan paru adalah suatu campuran kompleks lemak dan protein yang dikeluarkan oleh sel alveolus tipe II (Gambar 13-4a, h. 500). Campuran ini terselip di antara molekul-molekul air di cairan yang melapisi bagian dalam alveolus dan menurunkan tegangan permukaan alveolus, karena gaya kohesif antara sebuah molekul air dan molekul surfaktan paru di dekatnya sangat rendah. Dengan menurunkan tegangan permukaan alveolus, surfaktan paru memberi dua manfaat penting: (1) bahan ini meningkatkan *compliance* paru, mengurangi kerja untuk mengembangkan paru; dan (2) bahan ini memperkecil kecenderungan paru untuk *recoil* sehingga paru tidak mudah kolaps.

Peran surfaktan paru dalam mengurangi kecenderungan alveolus mengalami *recoil* sehingga mencegah alveolus kolaps, penting untuk membantu mempertahankan stabilitas paru. Pembagian paru menjadi kantung-kantung udara kecil yang sangat banyak menghasilkan permukaan yang sangat luas untuk pertukaran O_2 dan CO_2 tetapi hal ini juga menimbulkan masalah dalam mempertahankan stabilitas seluruh alveolus tersebut. Ingatlah bahwa tekanan yang dihasilkan oleh tegangan permukaan alveolus memiliki arah ke dalam, memeras udara di alveolus. Jika anda memandang alveolus sebagai gelembung bulat, menurut **hukum LaPlace**, besar tekanan ke arah dalam yang cenderung menyebabkan alveolus kolaps berbanding lurus dengan tegangan permukaan dan berbanding terbalik dengan jari-jari gelembung:

$$P = \frac{2T}{r}$$

di mana

P = tekanan ke arah dalam yang menyebabkan kolaps

T = tegangan permukaan

r = jari-jari gelembung (alveolus)

Karena tekanan untuk kolaps berbanding terbalik dengan jari-jari maka semakin kecil alveolus semakin kecil jari-jarinya dan semakin besar kecenderungannya untuk kolaps pada tegangan permukaan yang sama. Karena itu, jika dua alveolus dengan ukuran berbeda tetapi tegangan permukaannya sama dihubungkan oleh saluran udara yang sama maka alveolus yang lebih kecil—karena menghasilkan tekanan ke dalam yang lebih besar—cenderung kolaps dan mengosongkan udara di dalamnya ke alveolus yang lebih besar (Gambar 13-16a).

Namun, dalam keadaan normal alveolus kecil tidak kolaps dan mengembangkan alveolus besar, karena surfaktan paru lebih menurunkan tegangan permukaan alveolus kecil daripada alveolus besar. Surfaktan paru menurunkan tegangan permukaan dengan derajat lebih besar pada alveolus kecil dibandingkan alveolus besar karena molekul-molekul surfaktan terletak lebih berdekatan di alveolus kecil. Semakin besar suatu alveolus, semakin tersebar molekul-molekul sur-

faktannya dan semakin kecil efek molekul-molekul tersebut dalam menurunkan tegangan permukaan. Penurunan tegangan permukaan yang dipicu oleh surfaktan pada alveolus kecil mengalahkan efek jari-jari kecil alveolus tersebut dalam menentukan tekanan ke arah dalam. Karena itu, keberadaan surfaktan menyebabkan tekanan penyebab kolaps alveolus kecil menjadi setara dengan yang terdapat di alveolus besar dan memperkecil kecenderungan alveolus kecil kolaps dan menyalurkan isinya ke alveolus besar (Gambar 13-16b). Dengan demikian, surfaktan paru membantu menstabilkan ukuran alveolus serta membantu alveolus tetap terbuka dan ikut serta dalam pertukaran gas.

INTERDEPENDENSI ALVEOLUS

Faktor kedua yang berperan dalam stabilitas alveolus adalah saling ketergantungan antara alveolus-alveolus yang berdekatan. Setiap alveolus dikelilingi oleh alveolus lain dan saling berhubungan melalui jaringan ikat. Jika sebuah alveolus mulai kolaps maka alveolus-alveolus sekitar akan teregang karena dindingnya tertarik dalam arah alveolus yang mengecil (Gambar 13-17a). Selanjutnya, alveolus-alveolus sekitar ini, dengan mengalami *recoil* sebagai resistensi terhadap peregangan, menghasilkan gaya yang mengembangkan alveolus yang kolaps dan karenanya membantunya tetap terbuka (Gambar 13-17b). Fenomena ini, yang dapat diibaratkan sebagai “tarik tambang” seimbang antara alveolus-alveolus yang berdekatan, disebut **interdependensi alveolus**.

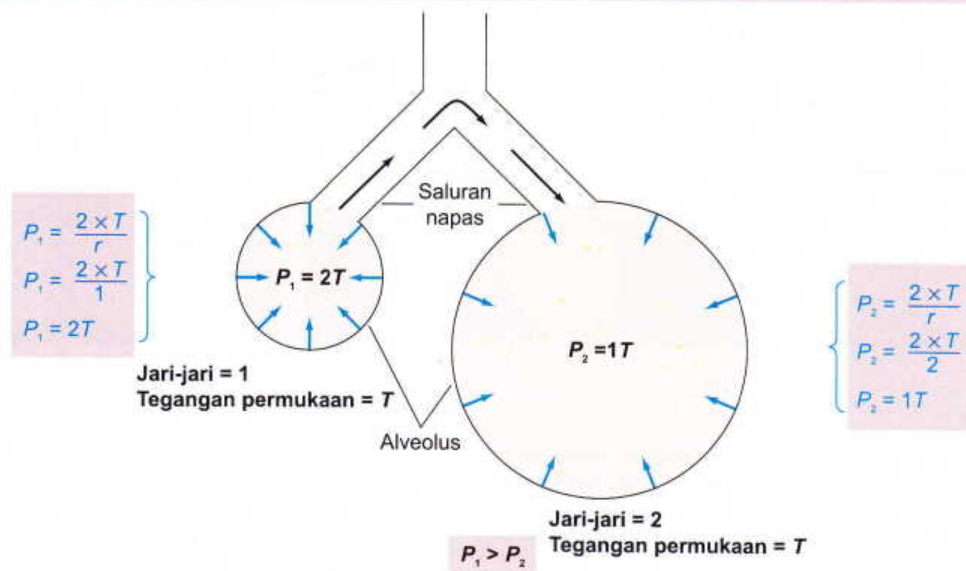
Gaya-gaya berlawanan yang bekerja pada paru (yaitu, gaya-gaya yang menahan alveolus tetap terbuka dan gaya-gaya lawannya yang mendorong kolapsnya alveolus) diringkaskan di Tabel 13-2.

SINDROM DISTRES PERNAPASAN NEONATUS

CATATAN KLINIS. Paru janin yang sedang berkembang normalnya tidak dapat menghasilkan surfaktan paru sampai mendekati akhir kehamilan. Terutama pada bayi yang lahir prematur, surfaktan yang dihasilkan mungkin belum memadai untuk mengurangi tegangan permukaan alveolus ke tingkat yang dapat ditoleransi. Kumpulan gejala yang diakibatkannya disebut **sindrom distres pernapasan neonatus**. Bayi harus melakukan upaya insiprasi keras untuk mengatasi tegangan permukaan yang tinggi agar paru mereka yang *compliance*-nya rendah dapat mengembangkan. Selain itu, kerja bernapas juga bertambah berat karena alveolus, tanpa surfaktan, cenderung kolaps total setiap ekspirasi. Diperlukan upaya yang lebih besar (perbedaan tekanan transmural yang lebih besar) untuk mengembangkan suatu alveolus yang kolaps hingga volume tertentu daripada meningkatkan pengembangan alveolus yang sebagian sudah terbuka sebanyak volume yang sama. Situasi ini analog dengan meniup sebuah balon baru. Diperlukan upaya yang lebih keras pada beberapa tiupan pertama ketika balon masih kempis daripada tiupan selanjutnya untuk memperbesar balon tersebut. Pada sindrom distres pernapasan neonatus, sang bayi seolah-olah harus meniup balon baru setiap kali bernapas. Pengembangan paru mungkin memerlukan gradien tekanan transmural sebesar 20 sampai 30 mm Hg

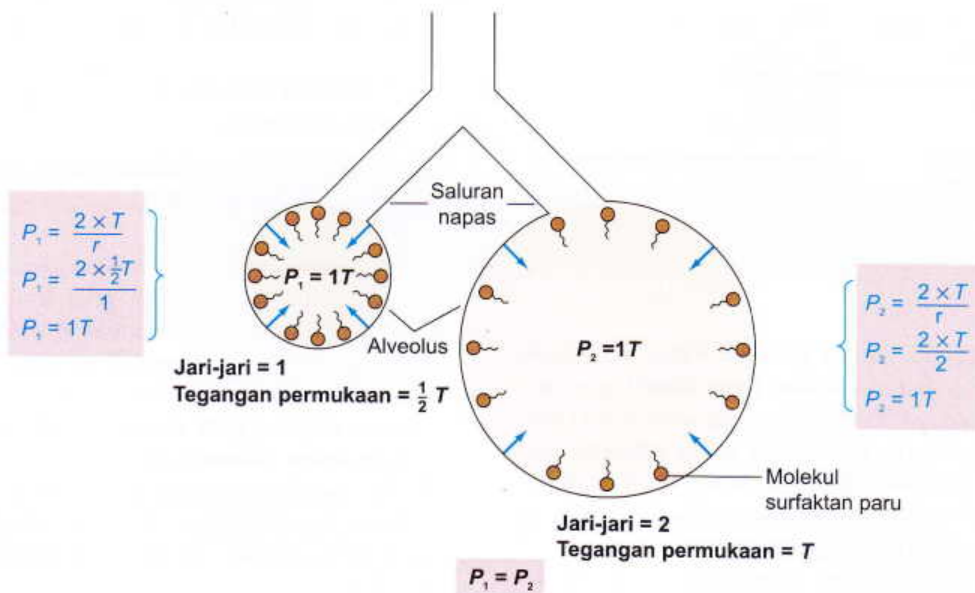
Hukum LaPlace:

Besar tekanan yang mengarah ke dalam (P) dalam suatu gelembung (alveolus) = $\frac{2 \times \text{Tegangan permukaan (T)}}{\text{Jari-jari (r) gelembung (alveolus)}}$



T = Tegangan permukaan tertentu

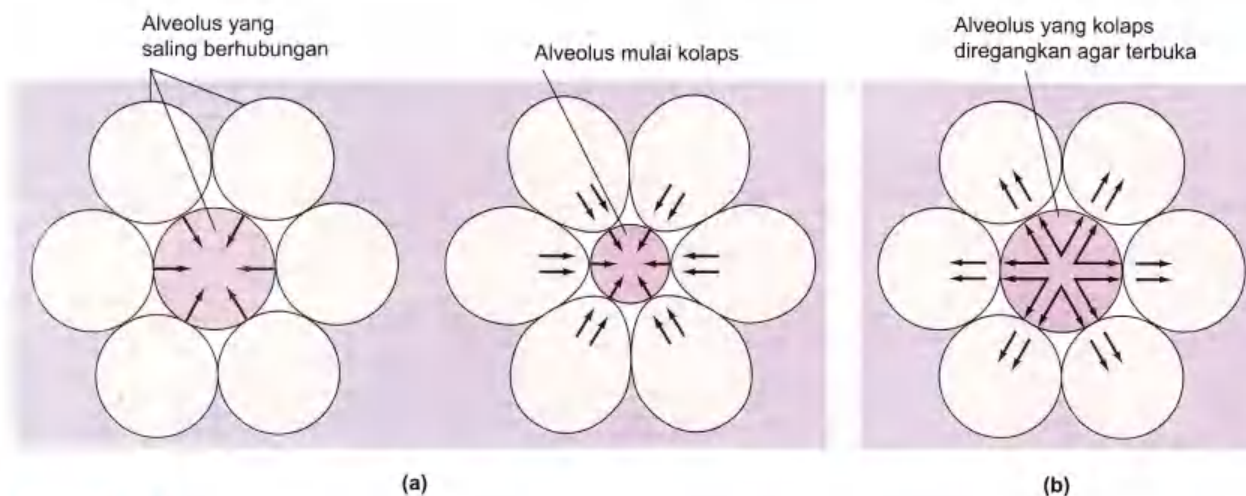
(a)



(b)

Gambar 13-16

Peran surfaktan paru dalam melawan kecenderungan alveolus kecil untuk kolaps ke dalam alveolus besar. (a) Menurut hukum LaPlace, jika dua alveolus dengan ukuran tak sama tetapi dengan tegangan permukaan yang sama dihubungkan oleh saluran yang sama maka alveolus yang lebih kecil—karena menghasilkan tekanan masuk yang lebih besar—memiliki kecenderungan (tanpa surfaktan paru) untuk kolaps dan mengosongkan udara isinya ke dalam alveolus yang lebih besar. (b) Surfaktan paru mengurangi tegangan permukaan alveolus yang lebih kecil lebih besar daripada alveolus besar. Penurunan tegangan permukaan ini melawan efek jari-jari yang lebih kecil dalam menentukan tekanan yang mengarah ke dalam. Karena itu, tekanan penyebab kolaps di alveolus kecil dan besar menjadi setara. Dengan demikian, dengan adanya surfaktan paru alveolus kecil tidak kolaps dan mengalirkan isinya ke dalam alveolus yang lebih besar.



Gambar 13-17

Interdependensi alveolus. (a) Ketika sebuah alveolus (berwarna merah muda) dalam sekelompok alveolus yang saling berkaitan mulai kolaps, alveolus-alveolus sekitar teregang oleh alveolus yang kolaps tersebut. (b) Alveolus-alveolus sekitar, karena mengalami *recoil* sebagai resistensi terhadap peregangan, menarik keluar alveolus yang kolaps tersebut. Gaya yang menyebabkan ekspansi ini membuka alveolus kolaps tersebut.

Tabel 13-2

Gaya-Gaya yang Saling Berlawanan di Paru

GAYA YANG MENJAGA ALVEOLUS TERBUKA	GAYA YANG MENDORONG ALVEOLUS KOLAPS
Gradien tekanan transmural	Elastisitas serat jaringan ikat paru yang teregang
Surfaktan paru (yang melawan tegangan permukaan alveolus)	Tegangan permukaan alveolus
Interdependensi alveolus	

(dibandingkan dengan normal 4 sampai 6 mm Hg) untuk mengatasi kecenderungan alveolus (yang kekurangan surfaktan tersebut) kolaps. Yang lebih parah, otot-otot neonatus masih lemah. Distres pernapasan akibat defisiensi surfaktan dapat cepat menyebabkan kematian jika upaya bernapas menjadi terlalu melelahkan atau kurang memadai untuk menunjang pertukaran gas yang adekuat.

Penyakit yang mengancam nyawa ini mengenai 30.000 sampai 50.000 bayi baru lahir, terutama bayi prematur, setiap tahun di Amerika Serikat. Sampai sel-sel penghasil surfaktan cukup matang, penyakit ini diatasi dengan pengganti surfaktan. Selain itu, obat dapat mempercepat proses pematangan sel-sel tersebut.

■ Kerja bernapas dalam keadaan normal hanya memerlukan sekitar 3% dari total pengeluaran energi.

Selama bernapas normal dan tenang, otot-otot pernapasan harus bekerja selama inspirasi untuk mengembangkan paru

melawan gaya-gaya elastik dan untuk mengatasi resistensi saluran napas, sedangkan ekspirasi berlangsung pasif. Dalam keadaan normal, paru bersifat sangat *compliant* dan resistensi saluran napas rendah sehingga hanya sekitar 3% dari energi total yang dikeluarkan oleh tubuh digunakan untuk bernapas tenang.

CATATAN KLINIS. Kerja bernapas dapat ditingkatkan oleh empat situasi berbeda:

1. *Ketika compliance paru berkurang*, misalnya pada fibrosis paru, di mana kerja untuk mengembangkan paru menjadi lebih besar.
2. *Ketika resistensi saluran napas meningkat*, misalnya pada PPOK, di mana diperlukan kerja lebih besar untuk menghasilkan gradien tekanan yang lebih besar untuk mengatasi resistensi sehingga aliran udara adekuat.
3. *Ketika recoil elastik berkurang*, misalnya pada emfisema, di mana ekspirasi pasif mungkin tidak memadai untuk mengeluarkan volume udara yang normalnya dihemuskan saat bernapas normal. Karena itu, otot-otot abdomen harus bekerja untuk membantu pengosongan paru, bahkan ketika yang bersangkutan dalam keadaan istirahat.
4. *Ketika terjadi peningkatan kebutuhan akan ventilasi*, misalnya saat olah raga, di mana diperlukan kerja lebih besar untuk menghasilkan pernapasan yang lebih dalam (volume udara yang masuk dan keluar setiap kali bernapas lebih besar) dan lebih cepat (jumlah pernapasan per menit bertambah).

Selama olah raga berat, jumlah energi yang diperlukan untuk menjalankan ventilasi paru dapat meningkat hingga 25 kali lipat. Namun, karena pengeluaran energi total oleh tubuh meningkat hingga 15 sampai 20 kali lipat selama olah raga berat, maka energi yang digunakan untuk meningkatkan ventilasi masih mencerminkan hanya sekitar 5% dari energi

total yang dikeluarkan. Sebaliknya, pada pasien dengan *compliance* paru yang rendah atau penyakit paru obstruktif, energi yang diperlukan untuk bernapas bahkan saat istirahat dapat meningkat hingga 30% dari pengeluaran energi total. Pada kasus-kasus ini, kemampuan yang bersangkutan untuk berolahraga sangat berkurang, karena bernapas itu sendiri sudah melelahkan.

■ Paru dalam keadaan normal beroperasi dengan "separuh kapasitas".

Secara rerata, pada orang dewasa sehat, udara maksimal yang dapat ditampung paru adalah sekitar 5,7 liter pada pria (4,2 liter pada wanita). Ukuran anatomik, usia, dan daya regang paru, serta ada tidaknya penyakit pernapasan mempengaruhi kapasitas paru total ini. Dalam keadaan normal, sewaktu bernapas tenang volume paru jauh dari volume inspirasi atau ekspirasi maksimal. Karena itu, dalam keadaan normal paru mengalami pengembangan moderat sepanjang siklus pernapasan. Pada akhir ekspirasi tenang normal, paru masih mengandung sekitar 2200 ml udara. Selama bernapas biasa pada keadaan istirahat, sekitar 500 ml udara masuk dan keluar paru sehingga selama bernapas tenang volume paru bervariasi antara 2200 ml pada akhir ekspirasi sampai 2700 ml pada akhir inspirasi (Gambar 13-18a). Selama ekspirasi maksimal, volume paru dapat turun menjadi 1200 ml pada pria (1000 ml pada wanita), tetapi paru tidak pernah dapat dikompresikan secara total karena saluran-saluran napas kecil kolaps ketika ekspirasi paksa pada volume paru yang rendah, menghambat pengeluaran udara lebih lanjut (lihat Gambar 13-15c, h, 513).

Dampak penting tidak mungkin paru dikosongkan secara total adalah bahwa bahkan selama upaya ekspirasi maksimal, pertukaran gas masih dapat terus berlangsung antara darah yang mengalir melalui paru dan udara alveolus yang tersisa. Akibatnya, kandungan gas darah yang meninggalkan paru untuk disalurkan ke jaringan tetap konstan di sepanjang siklus pernapasan. Sebaliknya, jika paru terisi dan dikosongkan secara total setiap kali bernapas maka jumlah O_2 yang diserap dan CO_2 yang dikeluarkan akan sangat berfluktuasi. Keuntungan lain bahwa paru tidak dapat dikosongkan secara total setiap kali bernapas adalah berkurangnya kerja bernapas. Ingatlah bahwa upaya untuk mengembangkan alveolus yang sudah setengah terbuka jauh lebih kecil daripada alveolus kolaps.

Perubahan volume paru yang terjadi selama berbagai upaya bernapas dapat diukur dengan menggunakan spirometer, suatu alat untuk menentukan berbagai volume dan kapasitas paru.

VOLUME DAN KAPASITAS PARU

Pada dasarnya **spirometer** terdiri dari drum/tong terisi udara yang mengapung dalam ruang berisi air. Sewaktu seseorang menghirup dan menghembuskan udara dari dan ke dalam drum melalui suatu selang yang menghubungkan mulut dengan wadah udara, drum naik turun dalam wadah air (Gambar 13-19). Naik-turunnya drum ini dapat direkam

sebagai **spirogram**, yang dikalibrasikan terhadap perubahan volume. Pena merekam inspirasi sebagai defleksi ke atas dan ekspirasi sebagai defleksi ke bawah.

Gambar 13-18b adalah contoh hipotetis sebuah spirogram pada seorang pria muda sehat. Secara umum, nilai-nilai untuk wanita lebih rendah. Volume dan kapasitas paru berikut (kapasitas paru adalah jumlah dua atau lebih volume paru) dapat diukur.

■ **Volume alun napas** (*tidal volume, TV*). Volume udara yang masuk atau keluar paru selama satu kali bernapas. Nilai rerata pada kondisi istirahat = 500 ml.

■ **Volume cadangan inspirasi** (*inspiratory reserve volume, IRV*). Volume udara tambahan yang dapat secara maksimal dihirup di atas volume alun napas istirahat. IRV dicapai oleh kontraksi maksimal diafragma, otot interkostal eksternal, dan otot inspirasi tambahan. Nilai rerata = 3000 ml.

■ **Kapasitas inspirasi** (*inspiratory capacity, IC*). Volume udara maksimal yang dapat dihirup pada akhir ekspirasi tenang normal ($IC = IRV + TV$). Nilai rerata = 3500 ml.

■ **Volume cadangan ekspirasi** (*expiratory reserve volume, ERV*). Volume udara tambahan yang dapat secara aktif dikeluarkan dengan mengontraksikan secara maksimal otot-otot ekspirasi melebihi udara yang secara normal dihembuskan secara pasif pada akhir volume alun napas istirahat. Nilai rerata = 1000 ml.

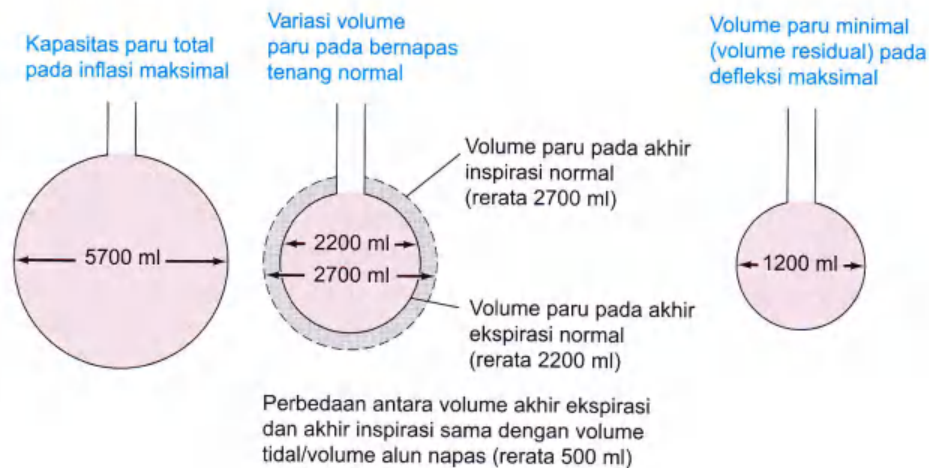
■ **Volume residual** (*residual volume, RV*). Volume udara minimal yang tertinggal di paru bahkan setelah ekspirasi maksimal. Nilai rerata = 1200 ml. Volume residual tidak dapat diukur secara langsung dengan spirometer, karena volume udara ini tidak keluar dan masuk paru. Namun, volume ini dapat ditentukan secara tak langsung melalui teknik pengenceran gas yang melibatkan inspirasi sejumlah tertentu gas penjejak tak berbahaya misalnya helium.

■ **Kapasitas residual fungsional** (*functional residual capacity, FRC*). Volume udara di paru pada akhir ekspirasi pasif normal ($FRC = ERV + RV$). Nilai rerata = 2200 ml.

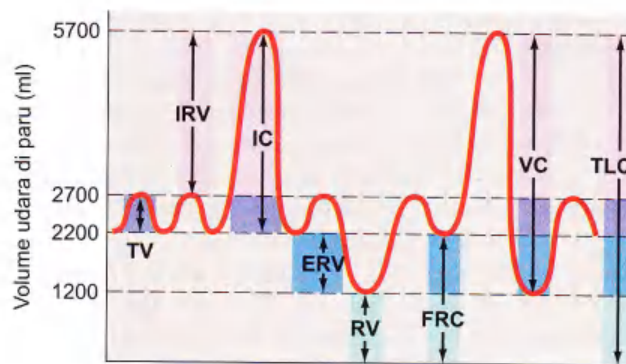
■ **Kapasitas vital** (*vital capacity, VC*). Volume udara maksimal yang dapat dikeluarkan dalam satu kali bernapas setelah inspirasi maksimal. Subyek pertama-tama melakukan inspirasi maksimal lalu ekspirasi maksimal ($VC = IRV + TV + ERV$). VC mencerminkan perubahan volume maksimal yang dapat terjadi pada paru (Gambar 13-20). Hal ini jarang digunakan, karena kontraksi otot maksimal yang terlibat melelahkan, tetapi berguna untuk memastikan kapasitas fungsional paru. Nilai rerata = 4500 ml.

■ **Kapasitas paru total** (*total lung capacity, TLC*). Volume udara maksimal yang dapat ditampung oleh paru ($TLC = VC + RV$). Nilai rerata = 5700 ml.

■ **Volume ekspirasi paksa dalam satu detik** (*forced expiratory volume in one second, FEV₁*). Volume udara yang dapat dihembuskan selama detik pertama ekspirasi dalam suatu penentuan VC. Biasanya FEV₁ adalah sekitar 80% dari VC; yaitu, dalam keadaan normal 80% udara yang dapat dihembuskan secara paksa dari paru yang telah mengembangkan maksimal dapat dihembuskan dalam satu detik. Pengukuran ini menunjukkan laju aliran udara paru maksimal yang dapat dicapai.



(a)



TV = volume alun napas (500 ml)
 IRV = volume cadangan inspirasi (3000 ml)
 IC = kapasitas inspirasi (3500 ml)
 ERV = volume cadangan ekspirasi (1000 ml)
 RV = volume residual (1200 ml)
 FRC = kapasitas residual fungsional (2200 ml)
 VC = kapasitas vital (4500 ml)
 TLC = kapasitas paru total (5700 ml)

(b)

Angka-angka adalah rerata untuk pria dewasa muda sehat; angka untuk wanita agak lebih rendah

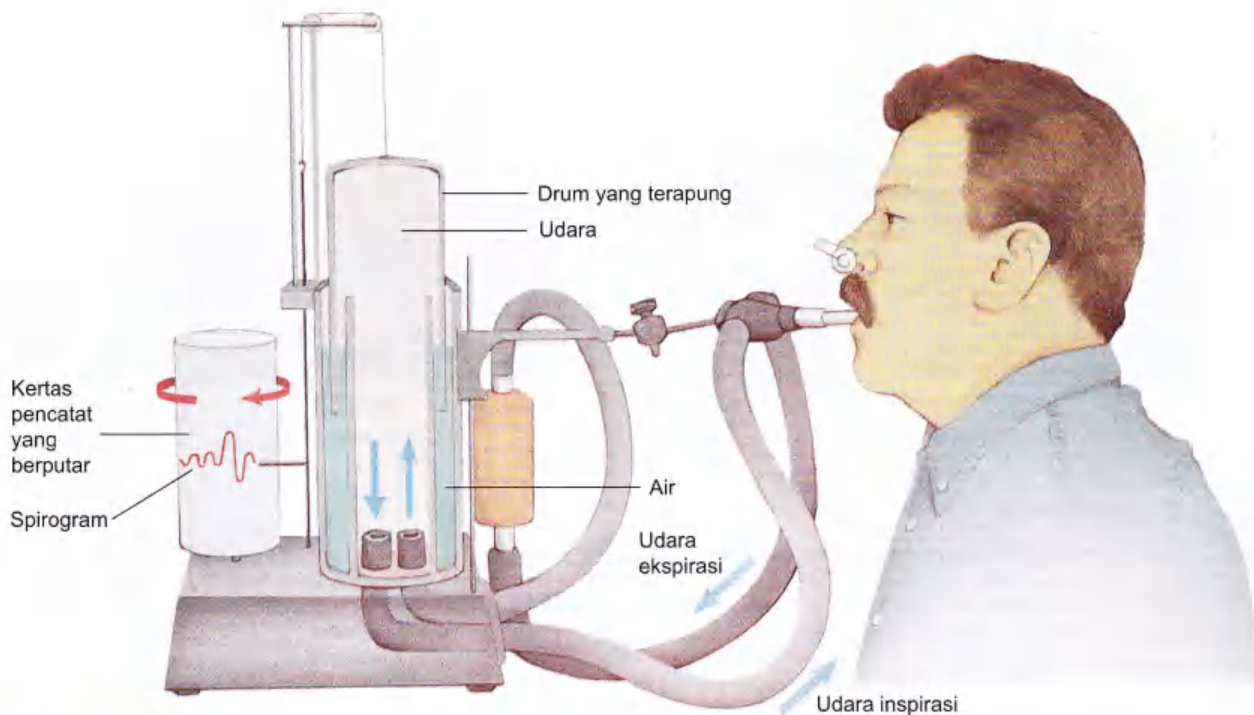
Gambar 13-18

Variasi volume paru. (a) Kisaran normal dan nilai ekstrim volume paru pada seorang pria dewasa muda sehat. (b) Spirogram normal seorang pria dewasa muda sehat. (Volume residual tidak dapat diukur dengan spirometer tetapi harus ditentukan dengan cara lain).

DISFUNGSI RESPIRASI

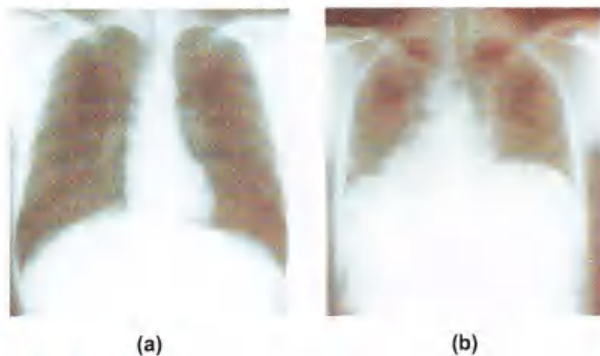
CATATAN KLINIS. Pengukuran berbagai volume dan kapasitas paru bermanfaat untuk menegaskan diagnosis. Terdapat dua kategori umum disfungsi respirasi yang menyebabkan kelainan hasil spirometri—*penyakit paru obstruktif* dan *penyakit paru restriktif* (Gambar 13-21). Namun, keduanya bukan kategori satu-satunya disfungsi pernapasan, dan spirometri juga bukan satu-satunya uji fungsi paru. Penyakit lain yang mengenai fungsi pernapasan mencakup (1) penyakit yang

mengganggu difusi O_2 dan CO_2 menembus membran paru; (2) berkurangnya ventilasi akibat kegagalan mekanis, seperti pada penyakit neuromuskulus yang mengenai otot pernapasan; (3) kurang adekuatnya aliran darah paru; atau (4) kelainan ventilasi/perfusi berupa ketidaksesuaian darah dan udara sehingga tidak terjadi pertukaran gas yang efisien. Sebagian penyakit paru sebenarnya adalah campuran dari berbagai jenis gangguan fungsional. Untuk menentukan kelainan apa yang ada, para dokter mengandalkan berbagai uji fungsi pernapasan selain spirometri, termasuk pemeriksaan



Gambar 13-19

Spirometer. Spirometer adalah alat yang mengukur volume udara yang dihirup dan dihembuskan; alat ini terdiri dari sebuah drum/tong berisi udara yang mengapung dalam wadah berisi air. Sewaktu subyek menghirup dan menghembuskan udara dari drum melalui sebuah selang penghubung, drum bergerak naik dan turun dan gerakan ini direkam sebagai suatu spirogram, yang dikalibrasikan terhadap besar perubahan volume.



Gambar 13-20

Foto sinar-X paru yang memperlihatkan perubahan volume maksimal. (a) Volume maksimal paru pada inspirasi maksimal. (b) Volume minimal paru pada ekspirasi maksimal. Perbedaan antara kedua volume ini adalah kapasitas vital, yaitu volume udara maksimal yang dapat dikeluarkan selama satu kali bernapas setelah inspirasi maksimal.

foto sinar-X, uji gas darah, dan uji untuk mengukur kapasitas difusi membran kapiler alveolus.

■ Ventilasi alveolus lebih kecil daripada ventilasi paru karena adanya ruang rugi.

Berbagai perubahan pada volume paru hanya mencerminkan satu faktor dalam menentukan **ventilasi paru**, atau

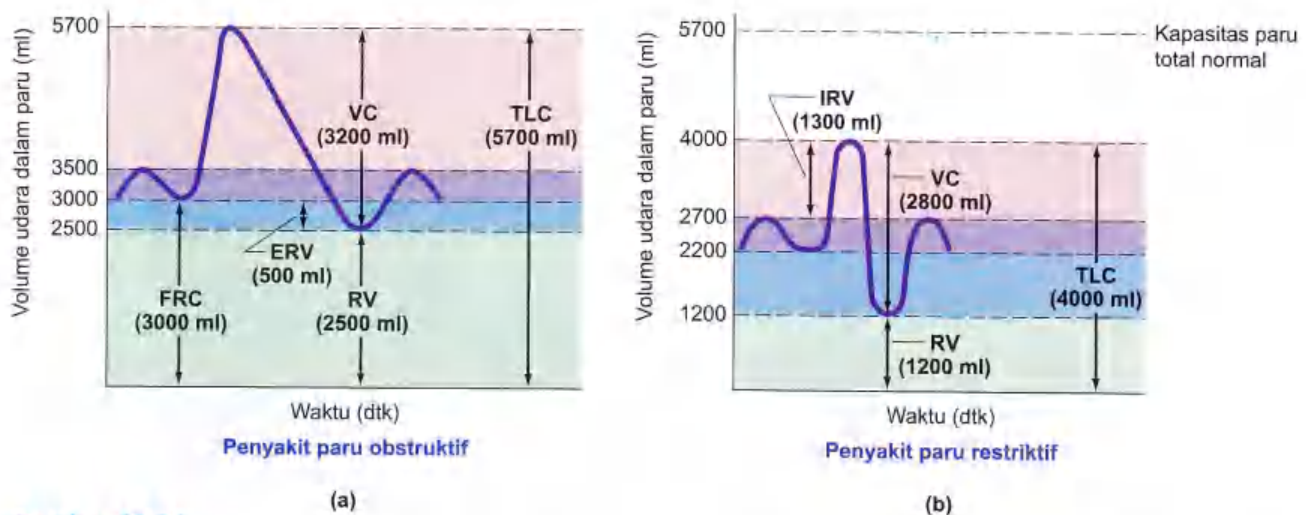
ventilasi semenit, yaitu volume udara yang dihirup dan dihembuskan dalam satu menit. Faktor lain yang penting adalah **kecepatan napas**, dengan nilai rerata 12 kali per menit.

$$\text{Ventilasi paru (ml/mnt)} = \frac{\text{volume alun napas (ml/napas)}}{\text{ml/napas}} \times \frac{\text{kecepatan pernapasan (jumlah napas/mnt)}}{\text{ml/napas}}$$

Pada volume alun napas rerata 500 ml/napas dan kecepatan pernapasan 12 kali/menit, ventilasi paru adalah 6000 ml atau 6 liter udara yang dihirup dan dihembuskan dalam satu menit pada kondisi istirahat. Untuk periode waktu yang singkat, seorang pria dewasa muda sehat dapat secara sengaja meningkatkan ventilasi paru totalnya 25 kali lipat, menjadi 150 liter/mnt. Untuk meningkatkan ventilasi paru, baik volume alun napas maupun kecepatan pernapasan meningkat, tetapi kedalaman bernapas menyebabkan peningkatan yang lebih besar dibandingkan dengan frekuensi bernapas. Biasanya akan lebih menguntungkan untuk meningkatkan volume alun napas daripada kecepatan bernapas karena adanya ruang rugi anatomik.

RUANG RUGI ANATOMIK

Tidak semua udara yang dihirup sampai ke tempat pertukaran gas di alveolus. Sebagian tetap berada di saluran napas penghantar, di mana tidak terjadi pertukaran gas. Volume saluran napas penghantar pada orang dewasa rerata



Gambar 13-21

Spirogram abnormal yang berkaitan dengan penyakit paru obstruktif dan restriktif. (a) *Spirogram pada penyakit paru obstruktif.* Karena pasien dengan penyakit paru obstruktif lebih mengalami kesulitan dalam mengosongkan paru daripada mengisinya maka kapasitas paru total (TLC) pada hakikatnya normal, tetapi kapasitas residual fungsional (FRC) dan volume residual (RV) meningkat akibat tambahan udara yang terperangkap di paru setelah ekspirasi. Karena RV meningkat maka kapasitas vital (VC) berkurang. Dengan meningkatnya udara yang tersisa di paru maka TLC yang tersedia untuk digunakan dalam pertukaran udara dengan atmosfer berkurang. Temuan umum lain adalah berkurangnya secara mencolok volume ekspirasi paksa dalam satu detik (FEV_1) karena laju aliran udara berkurang akibat obstruksi saluran napas. Meskipun VC dan FEV_1 sama-sama berkurang namun $FEV_1/VC\%$ jauh lebih besar daripada normal yang 80%; yaitu, jumlah udara yang dapat dihembuskan keluar dalam detik pertama jauh lebih kecil daripada 80% VC yang berkurang. (b) *Spirogram pada penyakit paru restriktif.* Pada penyakit ini paru kurang *compliant* dibandingkan normal. Kapasitas paru total, kapasitas inspirasi, dan VC berkurang, karena paru tidak dapat mengembang seperti normal. Persentase VC yang dapat dihembuskan dalam satu detik normalnya adalah 80% atau bahkan lebih tinggi, karena udara dapat mudah mengalir bebas di saluran napas. Karena itu, $FEV_1/VC\%$ sangat bermanfaat dalam membedakan antara penyakit paru obstruktif dan restriktif. Juga, berbeda dari penyakit paru obstruktif, RV biasanya normal pada penyakit paru restriktif.

adalah 150 ml. Volume ini dianggap sebagai **ruang rugi anatomik**, karena udara di dalam saluran penghantar ini tidak berguna untuk pertukaran. Ruang rugi anatomik sangat mempengaruhi efisiensi ventilasi paru. Pada efeknya, meskipun 500 ml udara masuk dan keluar setiap kali bernapas namun hanya 350 ml yang benar-benar dipertukarkan antara atmosfer dan alveolus karena 150 ml menempati ruang rugi anatomik.

Pada Gambar 13-22, pada akhir inspirasi, saluran napas terisi oleh 150 ml udara atmosfer segar dari inspirasi. Selama ekspirasi berikutnya, 500 ml udara dikeluarkan ke atmosfer. Sebanyak 150 ml udara pertama yang dihembuskan adalah udara segar yang tertahan di saluran napas dan tidak pernah digunakan. Sisa 350 ml udara ekspirasi adalah udara alveolus "lama" yang ikut serta dalam pertukaran gas dengan darah. Selama ekspirasi yang sama, 500 ml gas juga meninggalkan alveolus. Sebanyak 350 ml udara pertama diekspirasi ke atmosfer, 150 ml lainnya dari udara alveolus lama tidak pernah keluar tetapi tetap berada di saluran napas penghantar.

Pada inspirasi berikutnya, 500 ml gas masuk ke alveolus. Sebanyak 150 ml udara pertama yang masuk ke alveolus adalah udara alveolus lama yang berada di ruang rugi anatomik selama ekspirasi sebelumnya. Sebanyak 350 ml lainnya yang masuk ke alveolus adalah udara segar yang dihirup dari atmosfer. Secara bersamaan, 500 ml udara masuk dari atmosfer. Sebanyak 350 ml udara atmosfer pertama mencapai alveolus, 150 ml lainnya tetap berada di saluran penghantar

untuk diekspirasikan tanpa dipertukarkan dengan darah, seiring dengan berulangnya siklus pernapasan.

VENTILASI ALVEOLUS

Karena jumlah udara alveolus yang mencapai alveolus dan benar-benar tersedia untuk pertukaran dengan darah lebih penting daripada jumlah total udara yang masuk dan keluar, maka **ventilasi alveolus**—volume udara yang dipertukarkan antara atmosfer dan alveolus per menit—lebih penting daripada ventilasi paru. Dalam menentukan ventilasi alveolus, jumlah udara yang masuk dan keluar melalui ruang rugi anatomik harus diperhitungkan, sebagai berikut

$$\text{Ventilasi alveolus} = (\text{volume alveolar napas} - \text{volume ruang rugi}) \times \text{kecepatan napas}$$

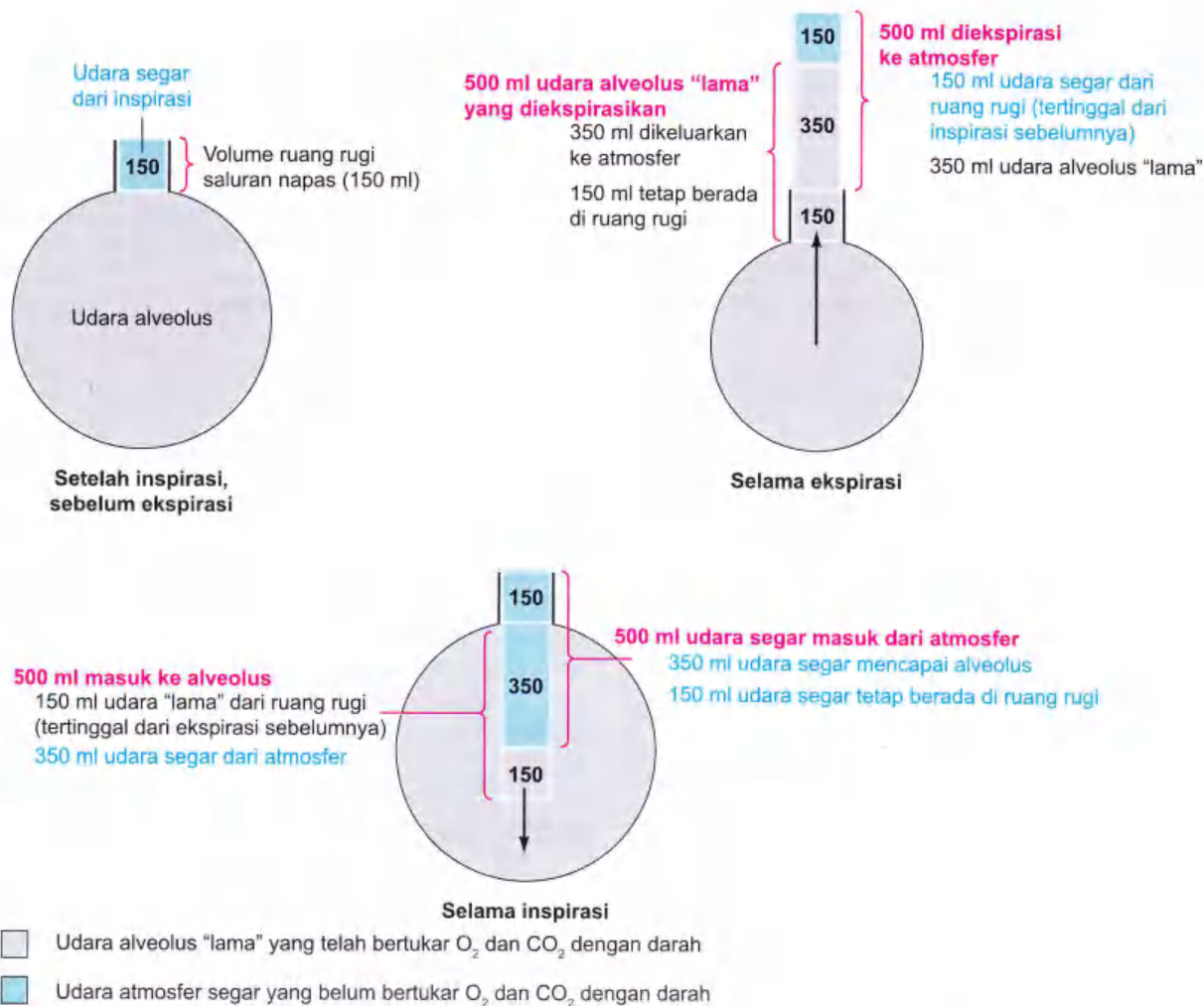
Dengan nilai istirahat rerata,

$$\begin{aligned} \text{Ventilasi alveolus} &= (500 \text{ ml/napas} - 150 \text{ ml volume ruang rugi}) \times 12 \text{ kali napas/mnt} \\ &= 4200 \text{ ml/mnt} \end{aligned}$$

Karena itu, pada bernapas tenang, ventilasi alveolus adalah 4200 ml/mnt, sementara ventilasi paru adalah 6000 ml/mnt.

EFEK POLA BERNAPAS PADA VENTILASI ALVEOLUS

Untuk memahami seberapa penting volume ruang rugi dalam menentukan besar ventilasi paru, periksalah efek berbagai pola



Angka-angka dalam gambar mencerminkan ml udara.

Gambar 13-22

Efek volume ruang rugi pada pertukaran volume alveolar antara atmosfer dan alveolus. Meskipun 500 ml udara masuk dan keluar antara atmosfer dan sistem pernapasan dan 500 ml masuk dan keluar alveolus setiap kali bernapas, hanya 350 ml yang benar-benar dipertukarkan antara atmosfer dan alveolus karena adanya ruang rugi anatomik (volume udara di saluran napas).

bernapas pada ventilasi alveolus, seperti diperlihatkan di Tabel 13-3. Jika seseorang secara sengaja bernapas dalam (misalnya, volume alveolar 1200 ml) dan lambat (misalnya kecepatan napas 5 kali/mnt), maka ventilasi paru adalah 6000 ml/mnt, sama seperti ketika bernapas tenang, tetapi ventilasi alveolus meningkat menjadi 5250 ml/mnt dibandingkan angka istirahat sebesar 4200 ml/mnt. Sebaliknya, jika seseorang sengaja bernapas secara dangkal (misalnya volume alveolar 150 ml) dan cepat (frekuensi 40 kali/mnt) maka ventilasi paru akan tetap 6000 ml/mnt; namun, ventilasi alveolus akan 0 ml/mnt. Pada hakikatnya, orang tersebut hanya menghirup dan menghembuskan udara di ruang rugi anatomik tanpa adanya pertukaran berguna udara atmosfer dengan darah di alveolus. Individu dapat secara sengaja melakukan pola bernapas ini hanya untuk beberapa menit sebelum kehilangan kesadarannya, saat pola bernapas kembali normal.

Kini menjadi jelas manfaat melakukan penambahan kedalaman bernapas secara refleks dibandingkan dengan kece-

patan napas ketika ventilasi paru meningkat sewaktu berolah raga. Ini adalah cara paling efisien untuk meningkatkan ventilasi alveolus. Ketika volume alveolar meningkat, keseluruhan peningkatan ditujukan untuk meningkatkan ventilasi alveolus, sementara peningkatan kecepatan bernapas tidak seluruhnya ditujukan untuk meningkatkan ventilasi alveolus. Ketika kecepatan bernapas meningkat, frekuensi udara tersiasia di ruang rugi juga meningkat, karena sebagian dari *setiap pernapasan* harus masuk dan keluar dari ruang rugi. Karena kebutuhan bervariasi maka ventilasi dalam keadaan normal disesuaikan ke volume alveolar dan kecepatan bernapas yang paling efisien (dari segi pengeluaran energi) untuk memenuhi kebutuhan.

RUANG RUGI ALVEOLUS

Selama ini kita beranggapan bahwa semua udara atmosfer yang masuk ke alveolus ikut serta dalam pertukaran O_2 dan CO_2 dengan darah paru. Namun, pemadanan antara udara

Tabel 13-3

Efek Berbagai Pola Bernapas pada Ventilasi Alveolus

POLA BERNAPAS	VOLUME ALUN NAPAS (ml/napas)	KECEPATAN PERNAPASAN (jumlah napas/mnt)	VOLUME RUANG RUGI (ml)	VENTILASI PARU (ml/mnt)*	VENTILASI ALVEOLUS (ml/mnt)**
Bernapas tenang saat istirahat	500	12	150	6000	4200
Bernapas dalam, lambat	1200	5	150	6000	5250
Bernapas cepat, dangkal	150	40	150	6000	0

*Sama dengan volume alun napas x kecepatan pernapasan

**Sama dengan (volume alun napas - volume ruang rugi) x kecepatan pernapasan

dan darah tidak selalu sempurna, karena tidak semua alveolus mendapat ventilasi udara dan aliran darah yang sama. Setiap alveolus yang mendapat ventilasi namun tidak ikut serta dalam pertukaran gas dianggap sebagai ruang rugi alveolus. Pada orang sehat, **ruang rugi alveolus** cukup kecil dan tidak bermakna, namun ruang ini dapat bertambah bahkan hingga ke tingkat mematikan pada beberapa jenis penyakit paru.

Berikutnya anda akan mempelajari mengapa ruang rugi alveolus pada orang sehat minimal.

■ Kontrol lokal bekerja pada otot polos saluran napas dan arterioli untuk mencocokkan aliran udara dan aliran darah.

Ketika membahas peran resistensi saluran napas dalam menentukan kecepatan aliran udara masuk dan keluar paru, kita merujuk kepada resistensi keseluruhan saluran napas secara kolektif. Namun, resistensi masing-masing saluran napas yang menuju ke alveolus tertentu dapat disesuaikan secara independen sebagai respons terhadap perubahan lingkungan lokal alveolus tersebut. Situasi ini sama halnya dengan kontrol arterioli sistemik. Ingatlah bahwa resistensi arterioli sistemik keseluruhan (yaitu, resistensi perifer total) adalah penentu penting gradien tekanan darah yang mendorong darah mengalir ke seluruh sistem sirkulasi sistemik (lihat h. 384). Namun jari-jari masing-masing arterioli yang mendarahi berbagai jaringan dapat disesuaikan secara lokal untuk memenuhi kebutuhan metabolik jaringan yang bersangkutan (lihat h. 379).

EFEK CO₂ PADA OTOT POLOS BRONKIOLUS

Seperti otot polos pembuluh darah, otot polos bronkiolus peka terhadap perubahan lokal di lingkungan sekitar, terutama kadar CO₂ lokal. Jika suatu alveolus terlalu sedikit mendapat aliran udara (ventilasi) dibandingkan dengan aliran darahnya (perfusi), maka kadar CO₂ akan meningkat di alveolus dan jaringan sekitar karena darah menyalurkan lebih banyak CO₂ daripada yang dikeluarkan ke atmosfer. Peningkatan lokal CO₂ ini secara langsung mendorong relaksasi otot polos bronkiolus, menyebabkan dilatasi saluran napas yang berjalan ke alveolus yang kurang mendapat udara tersebut. Penurunan resistensi saluran napas yang terjadi menye-

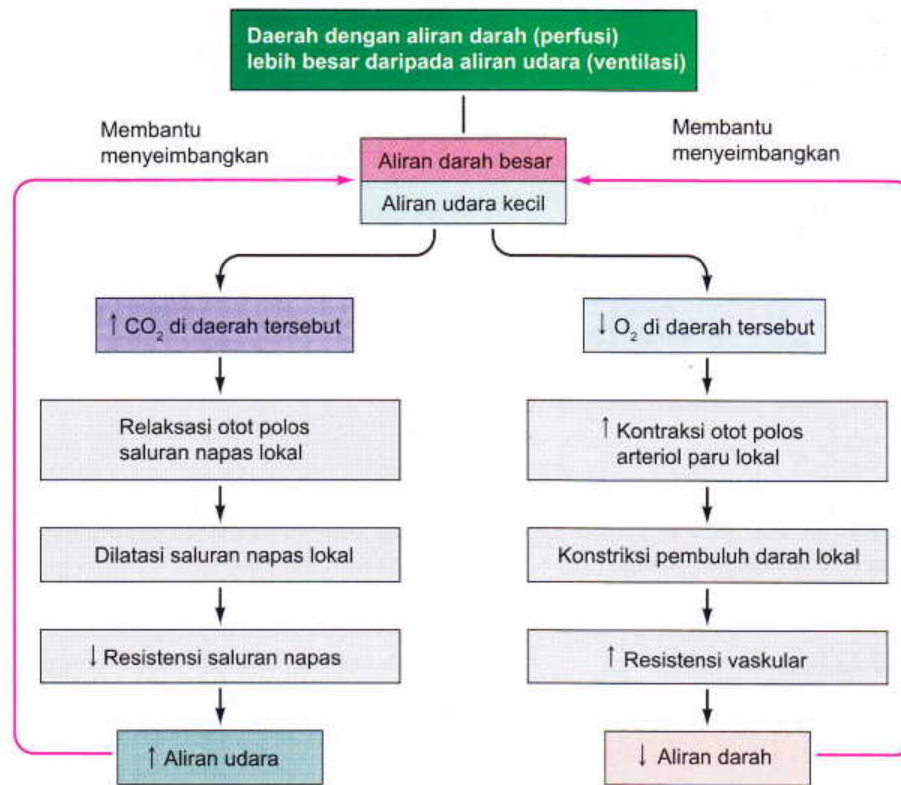
babkan peningkatan aliran udara (untuk ΔP yang sama) ke alveolus yang bersangkutan sehingga aliran udara menyamai aliran darahnya (Gambar 13-23a). Kebalikannya juga berlaku. Penurunan lokal CO₂ di suatu alveolus yang menerima terlalu banyak udara dibandingkan aliran darah akan secara langsung meningkatkan aktivitas kontraktile otot polos saluran napas yang bersangkutan, mempersempit saluran napas yang mengalir ke alveolus yang kelebihan udara tersebut. Hasilnya adalah penurunan aliran udara ke alveolus itu (Gambar 13-23b).

EFEK O₂ PADA OTOT POLOS ARTERIOLI PARU

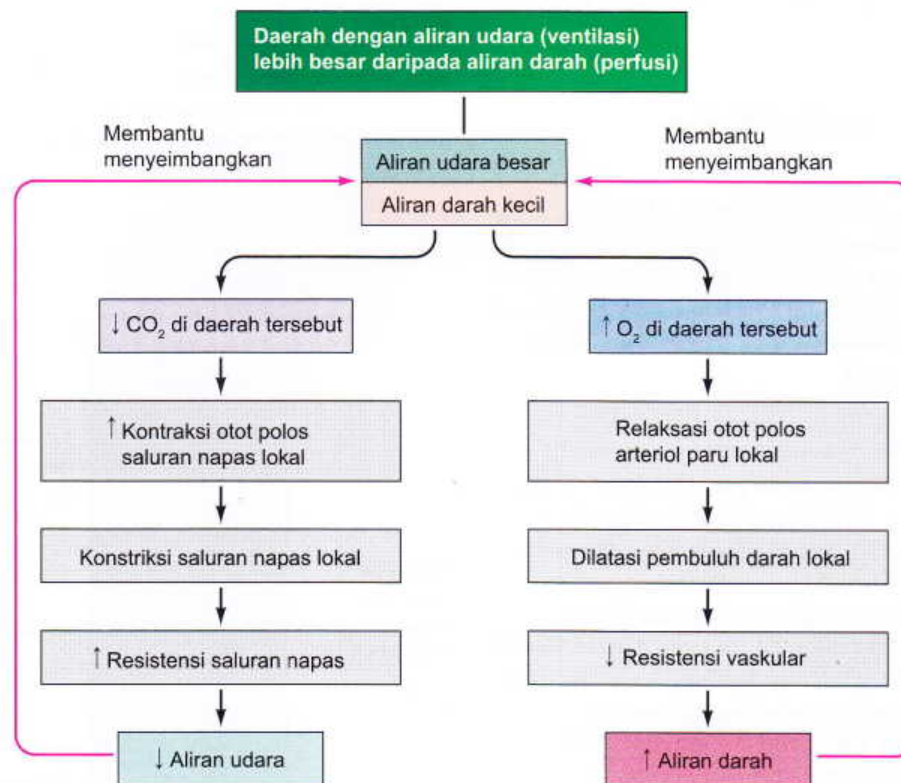
Secara bersamaan, berlangsung efek lokal pada otot polos vaskular paru, untuk secara maksimal menyamakan aliran darah dengan aliran udara. Seperti pada sirkulasi sistemik, distribusi curah jantung ke berbagai anyaman kapiler alveolus dapat dikontrol dengan menyesuaikan resistensi terhadap aliran darah melalui arterioli paru spesifik. Jika aliran darah lebih besar daripada aliran udara ke suatu alveolus, maka kadar O₂ di alveolus dan jaringan sekitar turun di bawah normal karena darah yang banyak akan mengekstraksi lebih banyak O₂ dari alveolus dibandingkan biasanya. Penurunan lokal konsentrasi O₂ menyebabkan vasokonstriksi arterioli paru yang mendarahi anyaman kapiler ini sehingga aliran darah berkurang untuk menyamai aliran udara yang lebih kecil (Gambar 13-23a). Sebaliknya, peningkatan konsentrasi O₂ alveolus akibat aliran udara yang terlalu besar dibandingkan dengan aliran darah menyebabkan vasodilatasi paru, yang meningkatkan aliran darah agar sesuai dengan aliran udara (Gambar 13-23b).

Efek lokal O₂ pada otot polos arterioli paru ini berlawanan dengan efeknya pada otot polos arterioli sistemik (Tabel 13-4). Pada sirkulasi sistemik, penurunan O₂ di suatu jaringan menyebabkan vasodilatasi lokal untuk meningkatkan aliran darah ke daerah yang kekurangan tersebut, demikian sebaliknya, yang penting untuk menyamakan aliran darah dengan kebutuhan metabolik lokal.

Kedua mekanisme untuk menyamakan aliran darah dan aliran udara ini berfungsi secara bersamaan sehingga dalam keadaan normal sangat sedikit udara atau darah yang tersisa-sisa di paru. Karena efek gravitasi, terdapat perbedaan regional dalam ventilasi dan perfusi dari bagian atas ke bawah paru.



(a)



(b)

Gambar 13-23

Kontrol lokal untuk menyamakan aliran udara dan aliran darah ke suatu bagian paru. (a) Kontrol lokal untuk menyesuaikan ventilasi dan perfusi ke suatu bagian paru dengan aliran darah deras dan aliran udara kecil. (b) Kontrol lokal untuk menyesuaikan ventilasi dan perfusi ke suatu bagian paru dengan aliran udara besar dan aliran darah kecil.

Tabel 13-4

Efek Perubahan Lokal O_2 pada Arteriol Paru dan Sistemik

PEMBULUH	EFEK PERUBAHAN LOKAL O_2	
	Penurunan O_2	Peningkatan O_2
Arteriol Paru	Vasokonstriksi	Vasodilatasi
Arteriol Sistemik	Vasodilatasi	Vasokonstriksi

Bagaimanapun, aliran udara dan aliran darah ke alveolus tertentu biasanya disamakan sedapat mungkin oleh kontrol-kontrol lokal ini agar pertukaran O_2 dan CO_2 efisien.

Kini kita telah menyelesaikan pembahasan tentang mekanika pernapasan – semua faktor yang berperan dalam ventilasi. Kini kita akan mengulas pertukaran gas antara udara alveolus dan darah lalu antara darah dan jaringan sistemik.

PERTUKARAN GAS

Tujuan utama bernapas adalah secara kontinyu memasok O_2 segar untuk diserap oleh darah dan mengeluarkan CO_2 dari darah. Darah bekerja sebagai sistem transpor untuk O_2 dan CO_2 antara paru dan jaringan, dengan sel jaringan mengekstraksi O_2 dari darah dan mengeliminasi CO_2 ke dalamnya.

■ Gas mengalir menurun gradien tekanan parsial.

Pertukaran gas di tingkat kapiler paru dan kapiler jaringan berlangsung secara difusi pasif sederhana O_2 dan CO_2 menurun gradien tekanan parsial. Tidak terdapat mekanisme transpor aktif untuk gas-gas ini. Marilah kita lihat apa yang dimaksud dengan gradien tekanan parsial dan bagaimana gradien tersebut terbentuk.

TEKANAN PARSIAL

Udara atmosfer adalah campuran gas; udara kering tipikal mengandung sekitar 79% nitrogen (N_2) dan 21% O_2 , dengan persentase CO_2 , uap H_2O , gas lain, dan polutan hampir dapat diabaikan. Secara keseluruhan, gas-gas ini menimbulkan tekanan atmosfer total sebesar 760 mm Hg di permukaan laut. Tekanan total ini sama dengan jumlah tekanan yang disumbangkan oleh masing-masing gas dalam campuran. Tekanan yang ditimbulkan oleh gas tertentu berbanding lurus dengan persentase gas tersebut dalam campuran udara total. Setiap molekul gas, berapapun ukurannya, menimbulkan tekanan yang sama; sebagai contoh, sebuah molekul N_2 menimbulkan tekanan yang sama dengan sebuah molekul O_2 . Karena 79% udara terdiri dari molekul N_2 , maka 79% dari 760 mm Hg tekanan atmosfer, atau 600 mm Hg, ditimbulkan oleh molekul-molekul N_2 . Demikian juga, karena O_2 membentuk 21% atmosfer, maka

21% dari 760 mm Hg tekanan atmosfer, atau 160 mm Hg, ditimbulkan oleh O_2 (Gambar 13-24). Tekanan yang ditimbulkan secara independen oleh masing-masing gas dalam suatu campuran gas dikenal sebagai **tekanan parsial**, yang dilambangkan oleh P_{gas} . Karena itu, tekanan parsial O_2 dalam udara atmosfer, PO_2 , normalnya adalah 160 mm Hg. Tekanan parsial CO_2 atmosfer, PCO_2 , hampir dapat diabaikan (0,23 mm Hg).

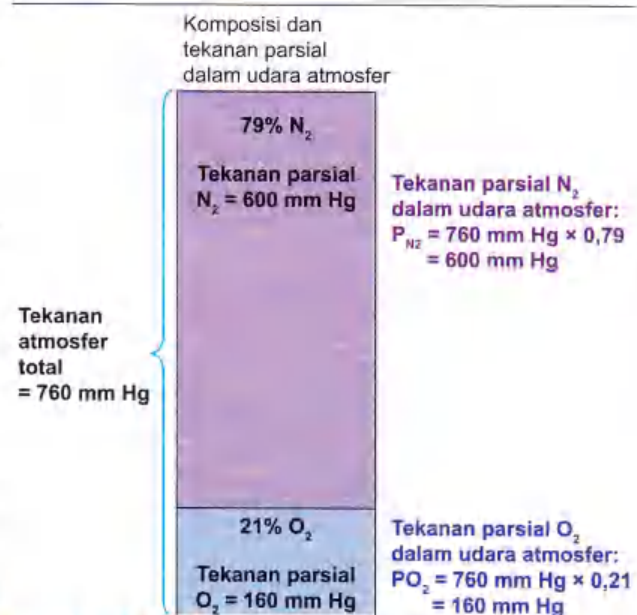
Gas-gas yang larut dalam cairan misalnya darah atau cairan tubuh lain juga menimbulkan tekanan parsial. Semakin besar tekanan parsial suatu gas dalam cairan, semakin banyak gas tersebut larut.

GRADIEN TEKANAN PARSIAL

Perbedaan tekanan parsial antara darah kapiler dan struktur sekitar dikenal sebagai **gradien tekanan parsial**. Terdapat gradien tekanan parsial antara udara alveolus dan darah kapiler paru. Demikian juga, terdapat gradien tekanan parsial antara darah kapiler sistemik dan jaringan sekitar. Suatu gas selalu berdifusi menurun gradien tekanan parsialnya dari daerah dengan tekanan parsial tinggi ke daerah dengan tekanan parsial yang lebih rendah, serupa dengan difusi menurun gradien konsentrasi.

■ Oksigen masuk dan CO_2 meninggalkan darah di paru secara pasif menurun gradien tekanan parsial.

Kita pertama-tama akan membahas besar PO_2 dan PCO_2 alveolus, dan kemudian melihat gradien tekanan parsial yang memindahkan kedua gas ini antara alveolus dan darah kapiler paru yang datang.



Gambar 13-24

Konsep tekanan parsial. Tekanan parsial yang ditimbulkan oleh masing-masing gas dalam campuran sama dengan tekanan total kali persentase gas dalam campuran.

Po₂ DAN Pco₂ ALVEOLUS

Komposisi udara alveolus tidak sama dengan komposisi udara atmosfer karena dua alasan. Pertama, segera setelah udara atmosfer masuk ke saluran napas, pajanan ke saluran napas yang lembab menyebabkan udara tersebut jenuh dengan H₂O. Seperti gas lainnya, uap air menimbulkan tekanan parsial. Pada suhu tubuh, tekanan parsial uap H₂O adalah 47 mm Hg. Humidifikasi udara yang dihirup ini pada hakikatnya “mengencerkan” tekanan parsial gas-gas inspirasi sebesar 47 mm Hg, karena jumlah tekanan-tekanan parsial harus sama dengan tekanan atmosfer 760 mm Hg. Dalam udara lembab, PH₂O = 47 mm Hg, PN₂ = 563 mm Hg, dan PO₂ = 150 mm Hg.

Kedua, Po₂ alveolus juga lebih rendah daripada Po₂ atmosfer karena udara segar yang masuk bercampur dengan sejumlah besar udara lama yang tersisa di paru dan ruang rugi pada akhir ekspirasi sebelumnya (kapasitas residual paru). Pada akhir inspirasi, kurang dari 15% udara di alveolus adalah udara segar. Akibat pelembaban dan pertukaran udara alveolus yang rendah ini maka Po₂ alveolus rerata adalah 100 mm Hg, dibandingkan dengan Po₂ atmosfer yang 160 mm Hg.

Logis bila kita berpikir bahwa Po₂ alveolus akan meningkat selama inspirasi karena datangnya udara segar dan menurun selama ekspirasi. Namun, fluktuasi yang terjadi kecil saja, karena dua sebab. Pertama, hanya sebagian kecil dari udara alveolus total yang dipertukarkan setiap kali bernapas. Volume udara inspirasi kaya O₂ yang relatif kecil cepat bercampur dengan volume udara alveolus yang tersisa (dengan Po₂ lebih rendah) yang jumlahnya jauh lebih banyak. Karena itu, O₂ udara inspirasi hanya sedikit meningkatkan kadar Po₂ alveolus total. Bahkan peningkatan Po₂ yang kecil ini berkurang oleh sebab lain. Oksigen secara terus-menerus berpindah melalui difusi pasif menuruni gradien tekanan parsialnya dari alveolus ke dalam darah, O₂ yang tiba di alveolus dalam udara yang baru diinspirasi hanya mengganti O₂ yang berdifusi keluar alveolus masuk ke kapiler paru. Karena itu, Po₂ alveolus tetap relatif konstan pada sekitar 100 mm Hg sepanjang siklus pernapasan. Karena Po₂ darah paru seimbang dengan Po₂ alveolus, maka Po₂ darah yang meninggalkan paru juga cukup konstan pada nilai yang sama ini. Karena itu, jumlah O₂ dalam darah yang tersedia ke jaringan hanya bervariasi sedikit selama siklus pernapasan.

Situasi serupa namun terbalik terjadi pada CO₂. Karbon dioksida, yang secara terus-menerus diproduksi oleh jaringan tubuh sebagai produk sisa metabolisme, secara tetap ditambahkan ke darah di tingkat kapiler sistemik. Di kapiler paru, CO₂ berdifusi menuruni gradien tekanan parsialnya dari darah ke dalam alveolus dan kemudian dikeluarkan dari tubuh sewaktu ekspirasi. Seperti O₂, Pco₂ alveolus relatif tetap konstan sepanjang siklus pernapasan tetapi dengan nilai yang lebih rendah yaitu 40 mm Hg.

GRADIEN Po₂ DAN Pco₂ MENEMBUS KAPILER PARU

Sewaktu melewati paru, darah mengambil O₂ dan menyerahkan CO₂ hanya dengan difusi menuruni gradien tekanan parsial yang terdapat antara darah dan alveolus. Ventilasi

secara terus-menerus mengganti O₂ alveolus dan mengeluarkan CO₂ sehingga gradien tekanan parsial antara darah dan alveolus dipertahankan. Darah yang masuk ke kapiler paru adalah darah vena sistemik yang dipompa ke dalam paru melalui arteri-arteri paru. Darah ini, yang baru kembali dari jaringan tubuh, relatif kekurangan O₂ dengan Po₂ 40 mm Hg, dan relatif kaya CO₂, dengan Pco₂ 46 mm Hg. Sewaktu mengalir melalui kapiler paru, darah ini terpajan ke udara alveolus (Gambar 13-25). Karena Po₂ alveolus pada 100 mm Hg adalah lebih tinggi daripada Po₂ 40 mm Hg di darah yang masuk ke paru, maka O₂ berdifusi menuruni gradien tekanan parsialnya dari alveolus ke dalam darah sampai tidak lagi terdapat gradien. Sewaktu meninggalkan kapiler paru, darah memiliki Po₂ sama dengan Po₂ alveolus yaitu 100 mm Hg.

Gradien tekanan parsial untuk CO₂ memiliki arah berlawanan. Darah yang masuk ke kapiler paru memiliki Pco₂ 46 mm Hg, sementara Pco₂ alveolus hanya 40 mm Hg. Karbon dioksida berdifusi dari darah ke dalam alveolus sampai Pco₂ darah seimbang dengan Pco₂ alveolus. Karena itu, darah yang meninggalkan kapiler paru memiliki Pco₂ 40 mm Hg. Setelah meninggalkan paru, darah yang kini memiliki Po₂ 100 mm Hg dan Pco₂ 40 mm Hg kembali ke jantung, kemudian dipompa ke jaringan tubuh sebagai darah arteri sistemik.

Perhatikan bahwa darah yang kembali ke paru dari jaringan tetap mengandung O₂ (Po₂ darah vena sistemik = 40 mm Hg) dan bahwa darah yang meninggalkan paru tetap mengandung CO₂ (Pco₂ darah arteri sistemik = 40 mmHg). Tambahan O₂ yang dibawa oleh darah yang melebihi jumlah normal yang diserahkan ke jaringan mencerminkan cadangan O₂ yang dapat segera diambil oleh sel-sel jaringan seandainya kebutuhan O₂-nya meningkat. CO₂ yang tersisa di darah bahkan setelah darah melewati paru berperan penting dalam keseimbangan asam-basa tubuh, karena CO₂ menghasilkan asam karbonat. Selain itu, Pco₂ arteri penting untuk merangsang pernapasan. Mekanisme ini akan dibahas kemudian.

Jumlah O₂ yang diserap di paru menyamai jumlah yang diekstraksi dan digunakan oleh jaringan. Ketika jaringan melakukan metabolisme secara lebih aktif (misalnya sewaktu olahraga), maka jaringan mengekstraksi lebih banyak O₂ dari darah, mengurangi Po₂ vena sistemik lebih rendah daripada 40 mm Hg – sebagai contoh, ke Po₂ 30 mm Hg. Ketika darah ini kembali ke paru, terbentuk gradien Po₂ yang lebih besar daripada normal antara darah yang baru datang dan udara alveolus. Perbedaan Po₂ antara alveolus dan darah kini mencapai 70 mm Hg (Po₂ alveolus 100 mm Hg dan Po₂ darah 30 mm Hg), dibandingkan gradien Po₂ normal yaitu 60 mm Hg (Po₂ alveolus 100 mm Hg dan Po₂ darah 40 mm Hg). Karena itu, lebih banyak O₂ berdifusi dari alveolus ke dalam darah menuruni gradien tekanan parsial yang lebih besar sebelum Po₂ darah setara dengan Po₂ alveolus. Penambahan transfer O₂ ke dalam darah ini mengganti peningkatan jumlah O₂ yang dikonsumsi, sehingga penyerapan O₂ menyamai pemakaian O₂ meskipun konsumsi O₂ meningkat. Pada saat yang sama ketika lebih banyak O₂ yang berdifusi dari alveolus

ke dalam darah karena peningkatan gradien tekanan parsial, ventilasi juga dirangsang sehingga O_2 lebih cepat masuk ke dalam alveolus dari udara atmosfer untuk mengganti O_2 yang berdifusi ke dalam darah. Demikian juga, jumlah CO_2 yang dipindahkan ke alveolus dari darah menyamai jumlah CO_2 yang diserap di jaringan.

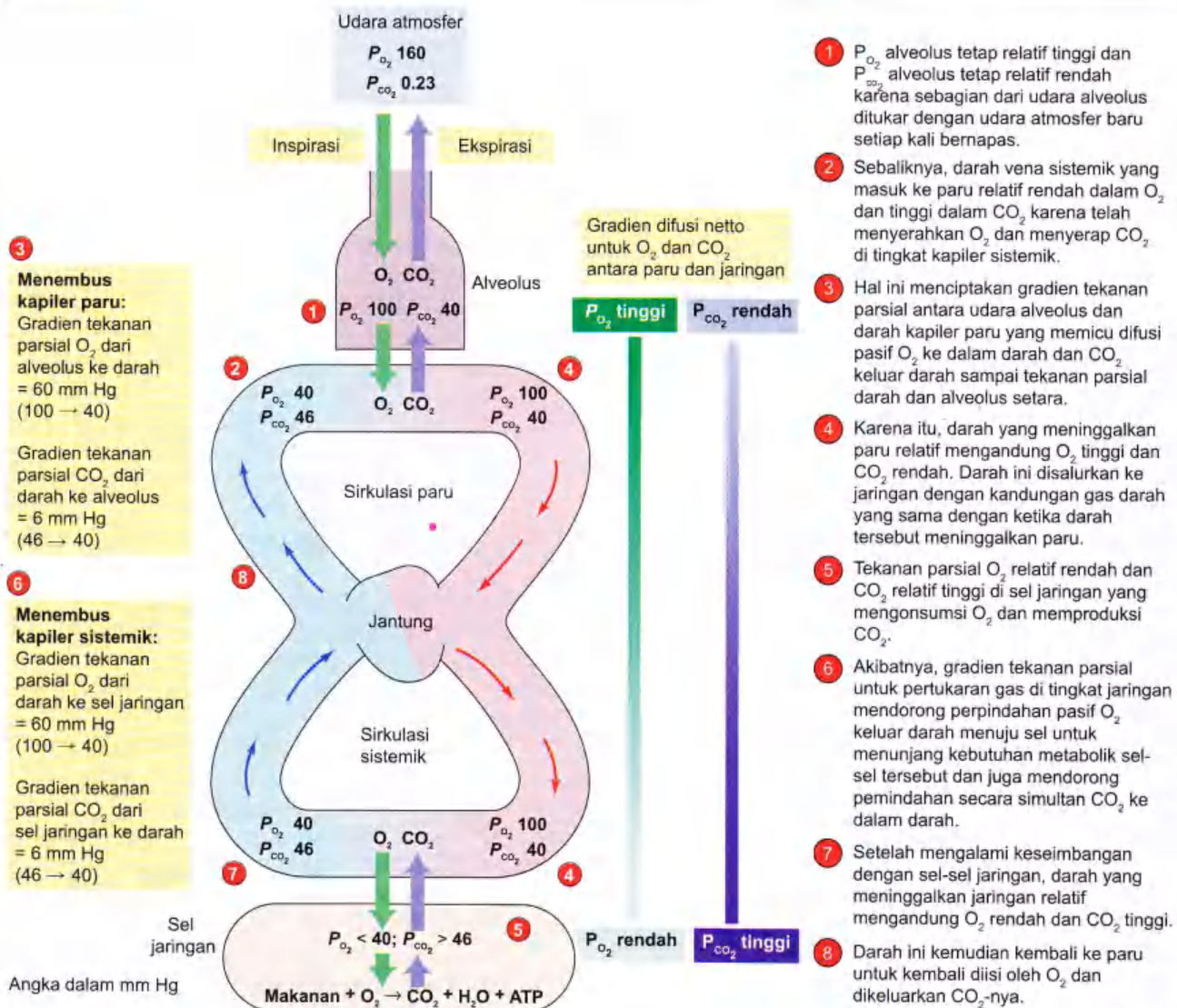
Faktor di luar gradien tekanan parsial mempengaruhi kecepatan pemindahan gas.

Kita telah membahas difusi O_2 dan CO_2 antara alveolus dan darah seolah-olah hanya gradien tekanan parsial gas yang menentukan kecepatan difusinya. Menurut hukum difusi Fick, kecepatan difusi suatu gas melalui suatu lembaran

jaringan bergantung pada luas permukaan dan ketebalan membran yang harus dilewati oleh gas yang berdifusi serta koefisien difusi gas tersebut (Tabel 13-5). Perubahan pada kecepatan pertukaran gas dalam keadaan normal ditentukan terutama oleh perubahan gradien tekanan parsial antara darah dan alveolus, karena faktor-faktor lain relatif konstan dalam keadaan istirahat. Namun, pada keadaan di mana faktor-faktor lain ini mengalami perubahan, perubahan tersebut mengubah kecepatan transfer gas di paru.

EFEK LUAS PERMUKAAN PADA PERTUKARAN GAS

Selama olahraga, luas permukaan yang tersedia untuk pertukaran dapat ditingkatkan secara fisiologis untuk meningkatkan pemindahan gas. Bahkan dalam keadaan istirahat, sebagian dari kapiler paru biasanya tertutup, karena tekanan



Gambar 13-25

Pertukaran oksigen dan CO_2 menembus kapiler paru dan kapiler sistemik akibat gradien tekanan parsial

sirkulasi paru yang rendah biasanya tidak dapat menjaga semua kapiler tetap terbuka. Selama olahraga, saat tekanan darah paru meningkat karena bertambahnya curah jantung, banyak dari kapiler paru yang semula tertutup menjadi terbuka. Hal ini meningkatkan luas permukaan darah yang tersedia untuk pertukaran. Selain itu, membran alveolus lebih teregang daripada normalnya selama olahraga karena volume alveolar yang lebih besar (bernafas dalam). Peregangan ini menambah luas permukaan alveolus dan mengurangi ketebalan membran alveolus. Secara kolektif, perubahan-perubahan ini mempercepat pertukaran gas selama olahraga.

CATATAN KLINIS. Namun, beberapa keadaan patologis dapat secara mencolok mengurangi luas permukaan paru dan, sebaliknya, menurunkan kecepatan pertukaran gas. Yang jelas, pada *emfisema* luas permukaan berkurang karena banyak dinding alveolus yang lenyap sehingga ruang-ruang udara menjadi lebih besar tetapi lebih sedikit (Gambar 13-26). Berkurangnya luas permukaan untuk pertukaran juga berkaitan dengan kolapsnya sebagian paru serta juga ditimbulkan oleh pengangkatan sebagian jaringan paru secara bedah—misalnya dalam mengobati kanker paru.

EFEK KETEBALAN PADA PERTUKARAN GAS

CATATAN KLINIS. Kurang adekuatnya pertukaran gas juga dapat terjadi akibat ketebalan sawar yang memisahkan udara dan darah bertambah secara patologis. Dengan bertambahnya ketebalan, kecepatan pemindahan gas berkurang karena gas memerlukan waktu lebih lama untuk berdifusi menembus ketebalan yang lebih besar. Ketebalan meningkat pada (1) *edema paru*, akumulasi berlebihan cairan interstisium antara alveolus dan kapiler paru akibat peradangan paru atau

gagal jantung kiri (lihat h. 356) (2) *fibrosis paru* yaitu penggantian jaringan paru oleh jaringan ikat tebal sebagai respons terhadap iritasi kronik tertentu; dan (3) *pneumonia*, yang ditandai oleh akumulasi cairan peradangan di dalam atau sekitar alveolus. Pneumonia umumnya disebabkan oleh infeksi bakteri atau virus pada paru, tetapi hal ini juga dapat disebabkan oleh *aspirasi* tak sengaja (tersedak) makanan, muntahan, atau bahan kimia.

EFEK KOEFISIEN DIFUSI PADA PERTUKARAN GAS

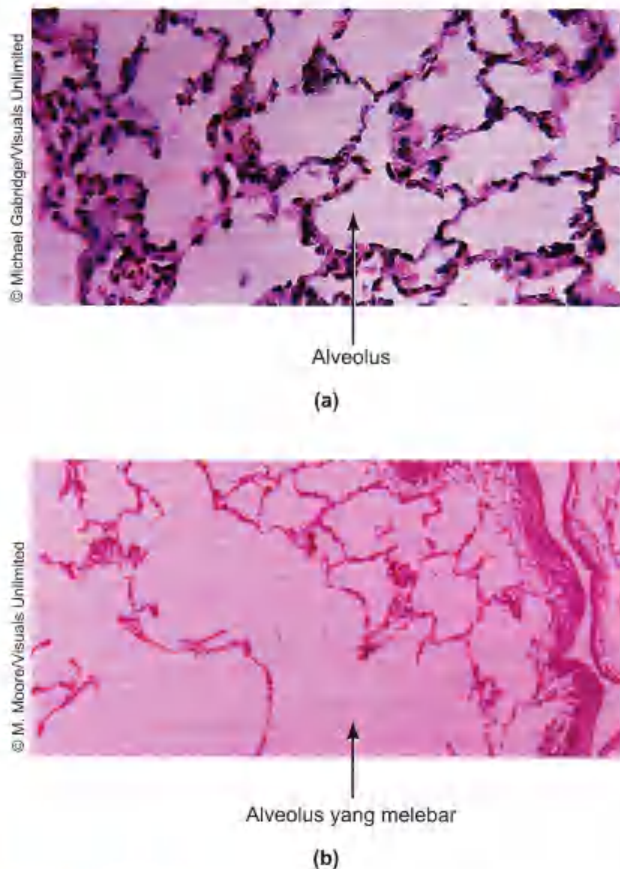
Kecepatan pemindahan gas berbanding lurus dengan koefisien difusi (D), suatu konstanta yang berkaitan dengan kelarutan gas tertentu di jaringan paru dan dengan berat molekulnya ($D \propto \text{sol } \sqrt{BM}$). Koefisien difusi untuk CO_2 adalah 20 kali O_2 karena CO_2 jauh lebih mudah larut dalam jaringan tubuh dibandingkan O_2 . Karena itu, kecepatan difusi CO_2 menembus membran pernapasan 20 kali lebih cepat dibandingkan dengan O_2 untuk gradien tekanan parsial yang sama. Perbedaan dalam koefisien difusi ini dalam keadaan normal mengimbangi perbedaan dalam gradien tekanan parsial yang terdapat untuk O_2 dan CO_2 menembus membran kapiler alveolus. Gradien tekanan parsial CO_2 adalah 6 mm Hg (P_{CO_2} di darah 46 mm Hg, P_{CO_2} di alveolus 40 mm Hg), dibandingkan dengan gradien O_2 sebesar 60 mm Hg (P_{O_2} di alveolus 100 mm Hg; P_{O_2} di darah 40 mm Hg).

Dalam keadaan normal, jumlah O_2 dan CO_2 yang dipertukarkan hampir sama—senilai *respiratory quotient*. Meskipun darah dalam volume tertentu menghabiskan waktu tiga perempat detik melewati jaringan kapiler paru, namun P_{O_2} dan P_{CO_2} telah mengalami penyeimbangan dengan tekanan parsial alveolus pada saat darah tersebut baru melintasi sepertiga panjang kapiler paru. Hal ini berarti bah-

Tabel 13-5

Faktor yang Mempengaruhi Kecepatan Transfer Gas Menembus Membran Alveolus

FAKTOR	PENGARUH PADA KECEPATAN TRANSFER GAS MENEMBUS MEMBRAN ALVEOLUS	KOMENTAR
Gradien Tekanan Parsial O_2 dan CO_2	Kecepatan pemindahan $\uparrow$ seiring dengan $\uparrow$ gradien tekanan parsial	Penentu utama kecepatan transfer
Luas Permukaan Membran Alveolus	Kecepatan pemindahan $\uparrow$ seiring dengan $\uparrow$ luas permukaan	Luas permukaan tetap konstan selama istirahat Luas permukaan $\uparrow$ selama olah raga karena semakin banyak kapiler paru yang terbuka ketika curah jantung meningkat dan alveolus mengembang seiring dengan semakin dalamnya bernapas Luas permukaan $\downarrow$ pada keadaan patologis misalnya emfisema atau kolaps paru
Ketebalan Sawar yang Memisahkan Udara dan Darah di Membran Alveolus	Kecepatan pemindahan $\downarrow$ seiring dengan $\uparrow$ ketebalan	Dalam keadaan normal ketebalan tidak berubah Ketebalan $\uparrow$ pada keadaan patologis misalnya edema paru, fibrosis paru, dan pneumonia
Koefisien Difusi (Kelarutan Gas di Membran)	Kecepatan pemindahan $\uparrow$ seiring dengan $\uparrow$ koefisien difusi	Koefisien difusi untuk CO_2 adalah 20 kali O_2 , mengatasi gradien tekanan parsial yang lebih kecil untuk CO_2 ; karena itu, jumlah CO_2 dan O_2 yang dipindahkan menembus membran hampir sama



Gambar 13-26

Perbandingan jaringan paru normal dan emfisematosa.

(a) Fotomikrograf jaringan paru orang sehat. Masing-masing ruang jernih terkecil adalah lumen alveolus. (b) Fotomikrograf jaringan paru pasien emfisema. Perhatikan berkurangnya dinding alveolus pada jaringan paru emfisematosa sehingga alveolus lebih besar tetapi jumlahnya lebih sedikit.

paru dalam keadaan normal memiliki cadangan difusi yang besar, suatu kenyataan yang menjadi sangat penting selama olahraga berat. Waktu yang dihabiskan oleh darah dalam transit di kapiler paru berkurang seiring dengan meningkatnya aliran darah paru akibat peningkatan curah jantung yang menyertai olahraga. Bahkan dengan waktu yang lebih sedikit untuk pertukaran, PO_2 dan PCO_2 darah normalnya dapat seimbang dengan kadar di alveolus karena cadangan difusi paru tersebut.

CATATAN KLINIS. Pada paru yang sakit di mana difusi terhambat akibat luas permukaan berkurang atau penebalan sawar udara-darah, pemindahan O_2 biasanya terganggu lebih serius daripada pemindahan CO_2 , karena lebih besarnya koefisien difusi CO_2 . Pada saat darah mencapai akhir jaringan kapiler paru, darah tersebut lebih besar kemungkinannya mengalami keseimbangan dengan PCO_2 alveolus daripada dengan PO_2 alveolus karena CO_2 dapat berdifusi lebih cepat menembus sawar respirasi. Pada keadaan yang lebih ringan, difusi O_2 dan CO_2 mungkin tetap adekuat saat istirahat tetapi sewaktu olahraga, ketika waktu transit paru berkurang, gas-gas darah, khususnya O_2 , mungkin

belum mengalami penyeimbangan sempurna dengan gas alveolus sebelum darah meninggalkan paru.

■ Pertukaran gas menembus kapiler sistemik juga mengikuti penurunan gradien tekanan parsial.

Seperti di kapiler paru, O_2 dan CO_2 berpindah antara darah kapiler sistemik dan sel jaringan dengan difusi pasif sederhana mengikuti penurunan gradien tekanan parsial. Lihatlah kembali Gambar 13-25. Darah arteri yang mencapai kapiler sistemik pada hakikatnya sama dengan darah yang meninggalkan paru melalui vena paru, karena hanya dua tempat dalam keseluruhan sistem sirkulasi yang dapat melakukan pertukaran gas yaitu kapiler paru dan kapiler sistemik. PO_2 arteri adalah 100 mm Hg dan PCO_2 arteri adalah 40 mm Hg, sama seperti PO_2 dan PCO_2 alveolus.

GRADIENT PO_2 DAN PCO_2 MENEMBUS KAPILER SISTEMIK

Sel-sel secara terus-menerus mengonsumsi O_2 dan menghasilkan CO_2 melalui metabolisme oksidatif. PO_2 sel rerata adalah sekitar 40 mm Hg dan PCO_2 sekitar 46 mm Hg, meskipun angka-angka ini sangat bervariasi, bergantung pada tingkat aktivitas metabolik sel. Oksigen berpindah melalui difusi mengikuti penurunan gradien tekanan parsialnya dari darah kapiler sistemik ($\text{PO}_2 = 100$ mm Hg) ke dalam sel sekitar ($\text{PO}_2 = 40$ mm Hg) sampai tercapai keseimbangan. Karena itu, PO_2 darah vena yang meninggalkan kapiler sistemik sama dengan PO_2 jaringan yaitu rerata 40 mm Hg.

Situasi yang terbalik dijumpai untuk CO_2 . Karbon dioksida cepat berdifusi keluar sel ($\text{PCO}_2 = 46$ mm Hg) ke dalam darah kapiler ($\text{PCO}_2 = 40$ mm Hg) menuruni gradien tekanan parsial yang tercipta oleh produksi terus-menerus CO_2 . Pemindahan CO_2 berlanjut sampai PCO_2 darah seimbang dengan PCO_2 jaringan¹. Karena itu, darah yang meninggalkan kapiler sistemik memiliki PCO_2 rerata 46 mm Hg. Darah vena sistemik ini, yang relatif rendah PO_2 -nya ($\text{PO}_2 = 40$ mm Hg) dan relatif tinggi PCO_2 -nya ($\text{PCO}_2 = 46$ mm Hg), kembali ke jantung dan kemudian dipompa ke paru seiring dengan berulangnya siklus.

Semakin aktif suatu jaringan melakukan metabolisme, semakin rendah PO_2 sel turun dan semakin tinggi PCO_2 naik. Akibat gradien tekanan parsial darah terhadap sel yang meningkat ini maka lebih banyak O_2 berdifusi dari darah ke dalam sel, dan lebih banyak CO_2 yang berpindah dalam arah berlawanan sebelum PO_2 dan PCO_2 darah mencapai keseimbangan dengan sel sekitar. Karena itu, jumlah O_2 yang dipindahkan ke sel dan jumlah CO_2 yang dibawa menjauhi sel bergantung pada tingkat metabolisme sel.

¹Sebenarnya, tekanan parsial gas-gas darah sistemik tidak pernah seimbang sempurna dengan PO_2 dan PCO_2 jaringan. Karena sel-sel terus-menerus menggunakan O_2 dan menghasilkan CO_2 , maka PO_2 jaringan selalu sedikit lebih rendah daripada PO_2 darah yang meninggalkan kapiler sistemik, dan PCO_2 jaringan selalu sedikit lebih tinggi daripada PCO_2 vena sistemik.

DIFUSI NETTO O₂ DAN CO₂ ANTARA ALVEOLUS DAN JARINGAN

Difusi bersih O₂ terjadi pertama-tama antara alveolus dan darah lalu antara darah dan jaringan, karena gradien tekanan parsial O₂ yang tercipta berkat penyaluran terus-menerus O₂ segar oleh ventilasi alveolus dan pemakaian terus-menerus O₂ oleh jaringan. Difusi bersih CO₂ terjadi dalam arah berlawanan, pertama antara jaringan dan darah lalu antara darah dan alveolus, karena gradien tekanan parsial CO₂ yang tercipta berkat pembentukan terus-menerus CO₂ di sel dan pengeluaran terus-menerus CO₂ alveolus melalui proses ventilasi alveolus (Gambar 13-25).

Marilah sekarang kita lihat bagaimana O₂ dan CO₂ diangkut dalam darah antara alveolus dan jaringan.

TRANSPOR GAS

Oksigen yang diserap oleh darah di paru harus diangkut ke jaringan untuk digunakan oleh sel. Sebaliknya, CO₂ yang diproduksi di tingkat sel harus diangkut ke paru untuk dikeluarkan.

■ Sebagian besar O₂ dalam darah diangkut dalam keadaan terikat ke hemoglobin.

Oksigen terdapat dalam darah dalam dua bentuk: larut secara fisik dan secara kimiawi berikatan dengan hemoglobin (Tabel 13-6).

O₂ YANG LARUT SECARA FISIK

Sangat sedikit O₂ yang larut secara fisik dalam cairan plasma, karena O₂ kurang larut dalam cairan tubuh. Jumlah yang larut berbanding lurus dengan Po₂ darah: semakin tinggi Po₂, semakin banyak O₂ yang larut. Pada Po₂ arteri normal sebesar 100 mm Hg, hanya 3 ml O₂ dapat larut dalam 1 liter darah. Karena itu, hanya 15 ml O₂/mnt yang dapat larut dalam aliran darah paru normal 5 liter/mnt (curah jantung istirahat). Bahkan dalam keadaan istirahat, sel-sel menggunakan 250 ml O₂/mnt, dan konsumsi dapat meningkat hingga 25 kali

lipat selama olahraga berat. Untuk menyalurkan O₂ yang dibutuhkan oleh jaringan bahkan dalam keadaan istirahat, curah jantung harus sebesar 83,3 liter/mnt jika O₂ hanya dapat diangkut dalam bentuk larut. Jelaslah, harus ada mekanisme lain untuk mengangkut O₂ ke jaringan. Mekanisme ini adalah *hemoglobin (Hb)*. Hanya 1,5% O₂ dalam darah yang larut; sisa 98,5%-nya diangkut dalam ikatan dengan Hb. *O₂ yang terikat ke Hb tidak ikut membentuk Po₂ darah*; karena itu, Po₂ darah bukan ukuran kandungan O₂ total darah tetapi hanya ukuran bagian O₂ yang larut.

OKSIGEN YANG TERIKAT KE HEMOGLOBIN

Hemoglobin, suatu molekul protein yang mengandung besi dan terdapat di dalam sel darah merah, dapat membentuk ikatan yang longgar dan reversibel dengan O₂ (lihat h. 424). Ketika tidak berikatan dengan O₂, Hb disebut sebagai **hemoglobin tereduksi**, atau **deoksihemoglobin**; ketika berikatan dengan O₂ disebut **oksihemoglobin (HbO₂)**:



Kita perlu menjawab beberapa pertanyaan tentang peran Hb dalam transpor O₂. Apa yang menentukan O₂ dan Hb berikatan atau terurai (terdisosiasi)? Mengapa Hb berikatan dengan O₂ di paru dan membebaskan O₂ di jaringan? Bagaimana O₂ dalam jumlah yang berbeda-beda dibebaskan di jaringan, bergantung pada aktivitas jaringan? Bagaimana kita membahas pemindahan O₂ antara darah dan jaringan sekitar dari segi gradien tekanan parsial O₂ ketika 98,5% O₂ terikat ke Hb dan karenanya tidak ikut membentuk Po₂ darah sama sekali?

■ Po₂ adalah faktor utama yang menentukan persen saturasi hemoglobin.

Masing-masing dari keempat atom besi di dalam bagian hem sebuah molekul hemoglobin dapat berikatan dengan satu molekul O₂, sehingga setiap molekul Hb dapat membawa hingga empat molekul O₂. Hemoglobin dianggap jenuh ketika semua Hb yang ada membawa O₂-nya secara maksimal. **Persen saturasi hemoglobin (%Hb)**, suatu ukuran seberapa banyak Hb yang ada berikatan dengan O₂, dapat bervariasi dari 0% sampai 100%.

Faktor terpenting yang menentukan % saturasi Hb adalah Po₂ darah, yang berkaitan dengan konsentrasi O₂ yang secara fisik larut dalam darah. Menurut **hukum aksi massa**, jika konsentrasi satu bahan yang terlibat dalam suatu reaksi reversibel meningkat maka reaksi terdorong ke arah yang berlawanan. Sebaliknya, jika konsentrasi satu bahan berkurang maka reaksi terdorong ke arah sisi tersebut. Dengan menerapkan hukum ini ke reaksi reversibel yang melibatkan Hb dan O₂ ($\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$), ketika Po₂ darah meningkat, seperti di kapiler paru, reaksi bergerak ke arah sisi kanan persamaan, meningkatkan pembentukan HbO₂ (peningkatan % saturasi Hb). Ketika Po₂ darah turun, seperti di kapiler sistemik, reaksi terdorong ke arah sisi kiri persamaan dan oksigen dibebaskan dari Hb karena

Tabel 13-6

Metode Transpor Gas dalam Darah

GAS	METODE TRANSPOR DALAM DARAH	PERSENTASE YANG DIBAWA DALAM BENTUK INI
O ₂	Larut secara fisik	1,5
	Berikatan dengan hemoglobin	98,5
CO ₂	Larut secara fisik	10
	Berikatan dengan hemoglobin	30
	Sebagai bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	60

HbO₂ berdisosiasi (penurunan % saturasi Hb). Karena itu, akibat perbedaan P_{O₂} di paru dan jaringan lain, maka Hb secara otomatis “mengambil” O₂ di paru, tempat ventilasi secara terus-menerus menyediakan pasokan segar O₂ dan “melepaskannya” di jaringan, yang secara terus-menerus menggunakan O₂.

KURVA DISOSIASI O₂-Hb

Namun, hubungan antara P_{O₂} darah dan % saturasi Hb tidaklah linier, suatu hal yang sangat penting dari segi fisiologis. Peningkatan dua kali lipat tekanan parsial tidak melipatduakan % saturasi Hb. Hubungan antara variabel-variabel ini mengikuti kurva berbentuk S, **kurva disosiasi** (atau **saturasi**) **Hb-O₂** (Gambar 13-27). Di batas atas, antara P_{O₂} darah 60 dan 100 mm Hg, kurva mendatar, atau mengalami plateau. Di dalam kisaran tekanan ini, peningkatan P_{O₂} hanya menyebabkan sedikit peningkatan derajat pengikatan Hb ke O₂. Sebaliknya, dalam kisaran P_{O₂} 0 sampai 60 mm Hg, peningkatan kecil P_{O₂} menyebabkan perubahan besar dalam derajat pengikatan Hb ke O₂, seperti diperlihatkan oleh bagian bawah yang curam kurva ini. Baik bagian atas yang datar maupun bawah yang curam memiliki makna fisiologis.

MAKNA BAGIAN DATAR KURVA O₂-Hb

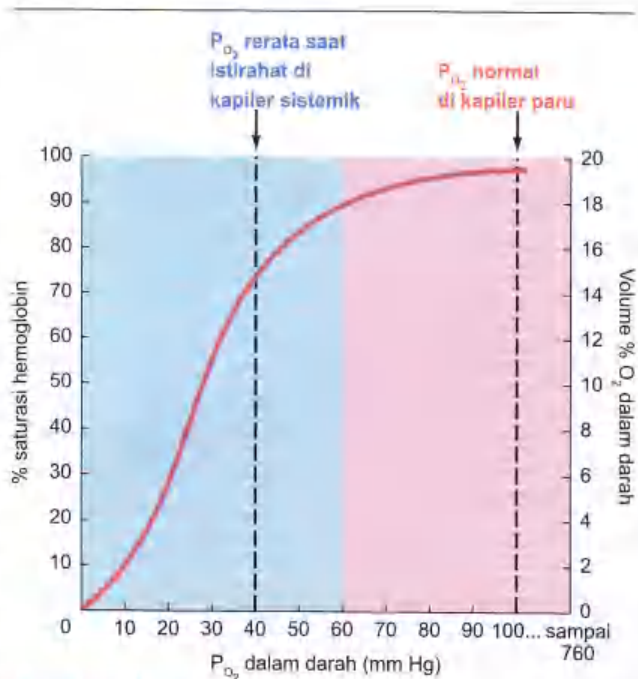
Bagian datar kurva adalah dalam kisaran P_{O₂} darah yang terdapat di kapiler paru tempat O₂ berikatan dengan Hb. Darah arteri sistemik yang meninggalkan paru, setelah mengalami keseimbangan dengan P_{O₂} alveolus, normalnya memiliki P_{O₂} 100 mm Hg. Dengan melihat kurva O₂-Hb, perhatikan bahwa pada P_{O₂} darah 100 mm Hg, Hb mengalami saturasi 97,5%. Karena itu, pada keadaan normal Hb dalam darah arteri sistemik hampir mengalami saturasi penuh.

Jika P_{O₂} alveolus dan, karenanya, P_{O₂} arteri turun di bawah normal, maka hanya sedikit terjadi penurunan jumlah total O₂ yang diangkut dalam darah sampai P_{O₂} turun di bawah 60 mm Hg, karena regio plato kurva. Jika P_{O₂} arteri turun 40%, dari 100 mm Hg menjadi 60 mm Hg, maka konsentrasi O₂ yang larut seperti tercermin oleh P_{O₂} juga akan turun 40%. Namun, pada P_{O₂} darah 60 mm Hg % saturasi Hb masih tetap tinggi sebesar 90%. Dengan demikian, kandungan O₂ total darah hanya sedikit berkurang meskipun terjadi penurunan 40% P_{O₂}, karena Hb masih membawa O₂ dalam jumlah hampir memenuhi kapasitasnya dan, seperti telah dinyatakan, sebagian besar O₂ diangkut oleh Hb daripada dalam bentuk terlarut. Namun, bahkan jika P_{O₂} darah sangat meningkat—misalnya menjadi 600 mm Hg—dengan bernapas O₂ murni, hanya sedikit O₂ tambahan yang masuk ke darah. Terdapat sejumlah kecil O₂ tambahan yang larut tetapi % saturasi Hb hanya dapat ditingkatkan secara maksimal oleh tambahan 2,5%, menjadi saturasi 100%. Karena itu, dalam kisaran P_{O₂} antara 60 dan 600 mm Hg atau bahkan lebih tinggi, hanya terdapat 10% perbedaan dalam jumlah O₂ yang diangkut oleh Hb. Dengan demikian, bagian *plato* kurva O₂-Hb menciptakan ruang keamanan yang cukup luas bagi kapasitas darah mengangkut O₂.

CATATAN KLINIS. P_{O₂} arteri mungkin berkurang karena penyakit paru yang disertai oleh gangguan ventilasi atau pertukaran gas atau karena penyakit sirkulasi yang menyebabkan kurangnya aliran darah ke paru. P_{O₂} ini juga dapat turun pada orang sehat karena dua kondisi: (1) di tempat yang tinggi, di mana tekanan atmosfer total berkurang sehingga P_{O₂} udara inspirasi juga berkurang; atau (2) di lingkungan yang kekurangan O₂ walaupun setinggi permukaan laut, misalnya ketika seseorang secara tidak sengaja terkunci di dalam ruang tertutup. Kecuali bila P_{O₂} arteri menjadi sangat berkurang (turun di bawah 60 mm Hg) pada keadaan patologis atau lingkungan abnormal, O₂ yang disalurkan ke jaringan tepat dalam jumlah yang mendekati normal.

MAKNA BAGIAN CURAM KURVA O₂-Hb

Bagian curam kurva antara 0 dan 60 mm Hg berada dalam kisaran P_{O₂} darah yang terdapat di kapiler sistemik, tempat O₂ dibebaskan dari Hb. Dalam kapiler sistemik, darah mengalami keseimbangan dengan sel jaringan sekitar pada P_{O₂} rerata 40 mm Hg. Perhatikan di Gambar 13-27 bahwa pada P_{O₂} 40 mm Hg, % saturasi Hb adalah 75%. Darah tiba di kapiler jaringan dengan P_{O₂} 100 mm Hg dan saturasi Hb 97,5%. Karena Hb hanya dapat mengalami saturasi 75%



Gambar 13-27

Kurva disosiasi (saturasi) oksigen-hemoglobin (O₂-Hb). % saturasi hemoglobin (skala di sisi kiri grafik) bergantung pada P_{O₂} darah. Hubungan antara kedua variabel ini tergambar oleh kurva berbentuk S dengan daerah plato pada P_{O₂} darah antara 60 dan 100 mm Hg dan bagian curam antara 0 dan 60 mm Hg. Cara lain untuk menyatakan efek P_{O₂} darah pada jumlah O₂ yang terikat ke hemoglobin adalah % volume O₂ dalam darah (ml O₂ terikat ke hemoglobin dalam setiap 100 ml darah). Hubungan ini disajikan oleh skala di sisi kanan grafik.

pada P_{O_2} 40 mm Hg di kapiler sistemik, maka hampir 25% HbO_2 harus berdisosiasi, menghasilkan Hb tereduksi dan O_2 . O_2 yang dibebaskan ini dapat berdifusi mengikuti penurunan gradien tekanan parsialnya dari sel darah merah melalui plasma dan cairan interstisium ke dalam sel jaringan.

Dalam keadaan normal, Hb dalam darah vena yang kembali ke paru memiliki saturasi 75%. Jika sel jaringan melakukan metabolisme lebih aktif maka P_{O_2} darah kapiler sistemik turun (sebagai contoh, dari 40 mm Hg menjadi 20 mm Hg) karena sel-sel mengonsumsi O_2 lebih cepat. Perhatikan pada kurva bahwa penurunan 20 mm Hg pada P_{O_2} ini menurunkan % saturasi Hb dari 75% menjadi 30%; HbO_2 yang menyerahkan O_2 -nya ke jaringan lebih banyak sekitar 45% daripada normal. Penurunan normal 60 mm Hg P_{O_2} dari 100 menjadi 40 mm Hg di kapiler sistemik menyebabkan sekitar 25% dari HbO_2 total menyerahkan O_2 -nya. Sebagai perbandingan, penurunan lebih lanjut P_{O_2} hanya 20 mm Hg menyebabkan bertambahnya HbO_2 total yang menyerahkan O_2 -nya sebesar 45%, karena tekanan parsial O_2 dalam rentang itu bekerja di bagian curam kurva. Dalam kisaran ini, penurunan kecil P_{O_2} kapiler sistemik sudah dapat secara otomatis segera menyediakan O_2 dalam jumlah besar untuk memenuhi kebutuhan O_2 jaringan yang lebih aktif melakukan metabolisme. Saat olahraga berat, hingga 85% Hb dapat menyerahkan O_2 -nya ke sel yang aktif melakukan metabolisme. Selain pengambilan O_2 yang lebih langsung dari darah ini, jumlah O_2 yang disediakan untuk sel-sel yang aktif bermetabolisasi, misalnya sel otot saat olah raga, juga

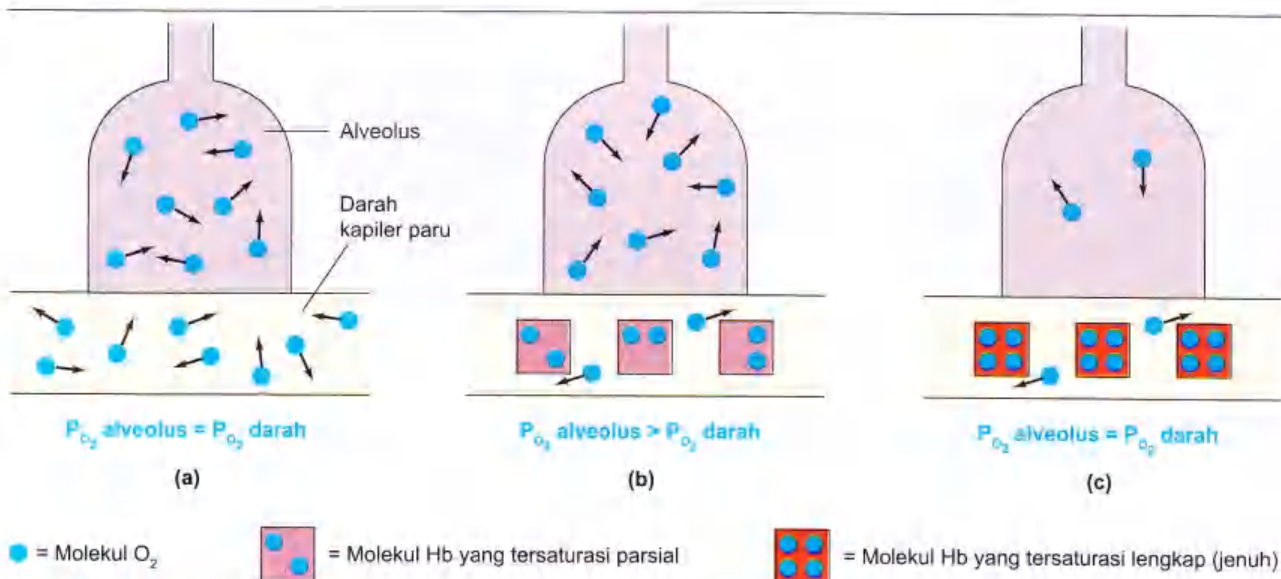
meningkat oleh penyesuaian sirkulasi dan pernapasan yang meningkatkan laju aliran darah beroksigen ke jaringan yang aktif tersebut.

Hemoglobin mendorong perpindahan netto O_2 di tingkat alveolus dan jaringan

Kita masih belum memperjelas peran Hb dalam pertukaran gas. Karena P_{O_2} darah seluruhnya bergantung pada konsentrasi O_2 yang larut maka kita dapat mengabaikan O_2 yang terikat ke Hb dalam pembahasan kita sebelumnya tentang O_2 yang mengalir dari alveolus ke darah oleh gradien P_{O_2} . Namun, Hb berperan penting mengijinkan pemindahan O_2 dalam jumlah besar sebelum P_{O_2} darah seimbang dengan jaringan sekitar (Gambar 13-28).

PERAN HEMOGLOBIN DI TINGKAT ALVEOLUS

Hemoglobin bekerja sebagai "depo penyimpanan" untuk O_2 , memindahkan O_2 dari larutan segera setelah molekul ini masuk ke darah dari alveolus. Karena hanya O_2 larut yang berperan membentuk P_{O_2} , maka O_2 yang tersimpan di Hb tidak dapat ikut membentuk P_{O_2} darah. Ketika darah vena sistemik masuk ke kapiler paru, P_{O_2} nya jauh lebih rendah daripada P_{O_2} alveolus, sehingga O_2 segar berdifusi ke dalam darah, meningkatkan P_{O_2} darah. Segera setelah P_{O_2} darah naik, persentase Hb yang dapat berikatan dengan O_2 juga meningkat, seperti ditunjukkan oleh kurva O_2 - Hb . Karena itu, sebagian besar



Gambar 13-28

Hemoglobin mempermudah pemindahan netto O_2 dalam jumlah besar dengan bekerja sebagai depo penyimpanan agar P_{O_2} tetap rendah. (a) Dalam suatu situasi hipotetis di mana tidak ada hemoglobin dalam darah, P_{O_2} alveolus dan P_{O_2} darah kapiler paru berada dalam keseimbangan. (b) Hemoglobin ditambahkan ke darah kapiler paru. Begitu mulai berikatan dengan O_2 , Hb mengeluarkan O_2 dari larutan. Karena hanya O_2 larut yang membentuk P_{O_2} darah maka P_{O_2} darah turun di bawah P_{O_2} alveolus, meskipun jumlah molekul O_2 yang terdapat dalam darah sama seperti di (a). Dengan "menyerap" sebagian dari O_2 yang larut, Hb mendorong difusi netto lebih banyak O_2 menuruni gradien tekanan parsialnya dari alveolus ke darah. (c) Hemoglobin mengalami saturasi lengkap oleh O_2 dan P_{O_2} alveolus dan darah kembali berada dalam keseimbangan. P_{O_2} darah yang dibentuk oleh O_2 yang larut sama dengan P_{O_2} alveolus meskipun kandungan O_2 total dalam darah jauh lebih besar daripada di bagian (a) ketika P_{O_2} darah sama dengan P_{O_2} alveolus tetapi tanpa Hb .

O₂ yang telah berdifusi ke dalam darah berikatan dengan Hb dan tidak lagi berperan menentukan Po₂. Karena O₂ dikeluarkan dari larutan karena berikatan dengan Hb, Po₂ turun ke tingkat yang hampir sama dengan ketika darah masuk ke paru, meskipun jumlah total O₂ dalam darah sebenarnya telah bertambah. Karena Po₂ darah kembali lebih rendah daripada Po₂ alveolus maka lebih banyak O₂ yang berdifusi dari alveolus ke dalam darah, hanya untuk kembali diserap oleh Hb.

Meskipun kita membahas proses ini secara bertahap untuk memperjelas, difusi netto O₂ dari alveolus ke darah sebenarnya terjadi secara terus-menerus sampai Hb mengalami saturasi lengkap oleh O₂ sesuai dengan yang dimungkinkan oleh Po₂ tersebut. Pada Po₂ normal 100 mm Hg, Hb mengalami saturasi 97,5%. Karena itu, dengan menyerap O₂, Hb menjaga Po₂ darah rendah dan memperlama eksistensi gradien tekanan parsial sehingga dapat terjadi pemindahan netto O₂ dalam jumlah besar ke dalam darah. Barulah setelah Hb tidak lagi dapat menyimpan O₂ tambahan (yaitu, Hb telah mengalami saturasi sesuai Po₂ tersebut) semua O₂ yang dipindahkan ke dalam darah tetap larut dan langsung berkontribusi untuk Po₂. Saat ini barulah Po₂ darah cepat seimbang dengan Po₂ alveolus, dan menyebabkan pemindahan O₂ lebih lanjut terhenti, tetapi titik ini belum tercapai sampai Hb telah mengangkut O₂-nya secara maksimal. Setelah Po₂ darah seimbang dengan Po₂ alveolus maka tidak ada lagi pemindahan O₂, sebarangpun O₂ total yang telah dipindahkan.

PERAN HEMOGLOBIN DI TINGKAT JARINGAN

Situasi kebalikannya terjadi di tingkat jaringan. Karena Po₂ darah yang masuk ke kapiler sistemik jauh lebih besar daripada Po₂ jaringan sekitar maka O₂ segera berdifusi dari darah ke jaringan sehingga Po₂ darah turun. Ketika Po₂ darah turun, Hb harus melepaskan sebagian dari O₂ yang dibawanya, karena % saturasi Hb berkurang. Sewaktu O₂ yang dibebaskan dari Hb larut dalam darah, Po₂ darah meningkat dan kembali melebihi Po₂ jaringan sekitar. Hal ini mendorong perpindahan lebih lanjut O₂ dari darah, meskipun jumlah total O₂ dalam darah telah turun. Hanya ketika Hb tidak lagi dapat membebaskan O₂ (ketika Hb telah membebaskan O₂-nya semaksimal mungkin sesuai Po₂ di kapiler sistemik) barulah Po₂ darah turun hingga serendah Po₂ jaringan sekitar. Pada waktu ini, tidak ada lagi pemindahan O₂. Hemoglobin, karena menyimpan O₂ dalam jumlah besar yang dapat dibebaskan jika terjadi penurunan kecil Po₂ di tingkat kapiler sistemik, memungkinkan pemindahan O₂ dari darah ke sel dalam jumlah yang jauh lebih besar daripada seandainya Hb tidak ada.

Karena itu, Hb berperan penting dalam jumlah total O₂ yang dapat diangkut oleh darah di paru dan dibebaskan ke jaringan. Jika kadar Hb turun menjadi separuh normal, seperti pada pasien dengan anemia berat (lihat h. 427), maka kapasitas darah mengangkut O₂ turun sebesar 50% meskipun Po₂ arteri normal 100 mm Hg dengan saturasi Hb 97,5%. Hanya separuh Hb yang tersedia untuk dijenuhkan oleh O₂, yang kembali menekankan betapa pentingnya Hb dalam

menentukan berapa banyak O₂ yang dapat diserap di paru dan disediakan ke jaringan.

■ Faktor di tingkat jaringan mendorong pelepasan O₂ dari hemoglobin.

Meskipun faktor utama yang menentukan % saturasi Hb adalah Po₂ darah namun faktor lain dapat mempengaruhi afinitas, atau kekuatan ikatan, antara Hb dan O₂ dan, karenanya, dapat menggeser kurva O₂-Hb (yaitu, mengubah % saturasi Hb pada Po₂ tertentu). Faktor-faktor lain ini adalah CO₂, keasaman, suhu, dan 2,3-bisfosfoglisarat, yang akan kita bahas secara terpisah. Kurva disosiasi O₂-Hb yang telah anda kenal (Gambar 13-27) adalah kurva tipikal pada CO₂ arteri dan tingkat keasaman normal, suhu tubuh normal, dan konsentrasi 2,3-bisfosfoglisarat yang normal.

EFEK CO₂ PADA % SATURASI Hb

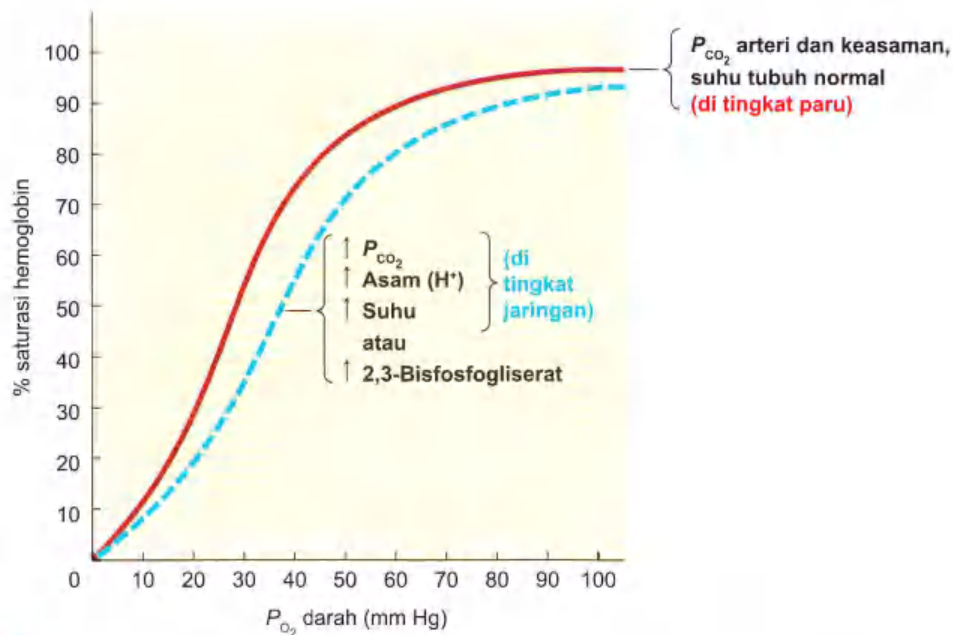
Peningkatan PCO₂ menggeser kurva O₂-Hb ke kanan (Gambar 13-29). % saturasi Hb tetap bergantung pada Po₂, tetapi untuk setiap Po₂, jumlah O₂ dan Hb yang berikatan lebih sedikit. Efek ini penting, karena PCO₂ darah meningkat di kapiler sistemik sewaktu CO₂ berdifusi menuruni gradien tekanan parsial dari sel ke dalam darah. Adanya CO₂ tambahan di darah pada efeknya menurunkan afinitas Hb terhadap O₂ sehingga Hb membebaskan lebih banyak O₂ di tingkat jaringan dibandingkan jika hanya penurunan Po₂ di kapiler sistemik yang merupakan faktor penentu % saturasi Hb.

EFEK ASAM PADA % SATURASI Hb

Peningkatan keasaman juga menggeser kurva ke kanan. Karena CO₂ menghasilkan asam karbonat (H₂CO₃), darah menjadi lebih asam di tingkat kapiler sistemik sewaktu darah menyerap CO₂ dari jaringan. Penurunan afinitas Hb terhadap O₂ yang terjadi karena peningkatan keasaman ini menambah jumlah O₂ yang dibebaskan di tingkat jaringan untuk Po₂ tertentu. Di sel yang aktif bermetabolisasi, misalnya otot dalam keadaan olahraga, yang terjadi bukan saja peningkatan CO₂ pembentuk asam, tetapi asam laktat juga mungkin dibentuk jika sel mengandalkan metabolisme anaerob (lihat h. 39 dan 299). Peningkatan lokal asam di otot yang bekerja ini mempermudah pembebasan O₂ lebih banyak di jaringan yang benar-benar membutuhkan O₂ ini.

EFEK BOHR

Pengaruh CO₂ dan asam pada pembebasan O₂ dikenal sebagai **efek Bohr**. Baik CO₂ maupun komponen ion hidrogen (H⁺) dari asam dapat berikatan secara reversibel dengan Hb di luar tempat pengikatan O₂. Akibatnya adalah perubahan struktur molekul Hb yang mengurangi afinitasnya terhadap O₂. Perhatikan bahwa % saturasi Hb merujuk hanya kepada derajat pengikatan Hb dengan O₂ bukan derajat pengikatan dengan CO₂, H⁺, atau molekul lain. Memang, % saturasi Hb berkurang ketika CO₂ dan H⁺ berikatan dengan Hb, karena keberadaannya pada Hb mempermudah pembebasan O₂ dari Hb).



Gambar 13-29

Efek peningkatan P_{CO_2} , H^+ , suhu, dan 2,3-bisfosfoglisarat pada kurva O_2 -Hb. Peningkatan P_{CO_2} , keasaman, suhu, dan 2,3-bisfosfoglisarat, seperti ditemukan di tingkat jaringan, menggeser kurva O_2 -Hb ke kanan. Akibatnya, lebih sedikit O_2 yang berikatan dengan Hb di P_{O_2} tertentu sehingga lebih banyak O_2 yang dibebaskan dari Hb untuk digunakan oleh jaringan.

EFEK SUHU PADA % SATURASI Hb

Dengan cara serupa, peningkatan suhu menggeser kurva O_2 -Hb ke kanan, menyebabkan lebih banyak O_2 yang dibebaskan pada P_{O_2} tertentu. Otot yang berolahraga atau sel yang aktif bermetabolisasi menghasilkan panas. Peningkatan suhu lokal meningkatkan pembebasan O_2 dari Hb untuk digunakan oleh jaringan yang lebih aktif.

PERBANDINGAN FAKTOR-FAKTOR INI DI TINGKAT JARINGAN DAN PARU

Seperti telah anda pelajari, peningkatan CO_2 , keasaman, dan suhu di tingkat jaringan, yang semuanya berkaitan dengan peningkatan metabolisme sel dan peningkatan konsumsi O_2 , meningkatkan efek penurunan P_{O_2} dalam mempermudah pembebasan O_2 dari Hb. Efek ini umumnya berbalik di tingkat paru, di mana CO_2 pembentuk asam dikeluarkan dan lingkungan lokal lebih dingin. Karena itu, afinitas Hb terhadap O_2 meningkat di lingkungan kapiler paru, memperkuat efek peningkatan P_{O_2} dalam pengikatan O_2 ke Hb.

EFEK 2,3-BISFOSFOGLISERAT PADA % SATURASI Hb

Perubahan-perubahan sebelumnya terjadi di lingkungan sel darah merah, tetapi suatu faktor di dalam sel darah merah juga dapat mempengaruhi derajat pengikatan O_2 -Hb: **2,3-bisfosfoglisarat (BPG)**. Konstituen eritrosit ini, yang diproduksi sewaktu sel darah merah melakukan metabolisme, dapat berikatan secara reversibel dengan Hb dan mengurangi afinitasnya terhadap O_2 , seperti yang dilakukan oleh CO_2 dan H^+ . Karena itu, peningkatan kadar BPG, seperti faktor

lain, menggeser kurva O_2 -Hb ke kanan, meningkatkan pembebasan O_2 sewaktu darah mengalir melalui jaringan.

Produksi BPG oleh sel darah merah secara bertahap meningkat jika Hb di darah arteri terus-menerus mengalami *undersaturation* – yaitu, ketika HbO_2 arteri di bawah normal. Keadaan ini dapat terjadi pada orang yang tinggal di tempat tinggi atau pada mereka yang mengidap tipe-tipe tertentu penyakit sirkulasi atau pernapasan atau anemia. Dengan membantu membebaskan O_2 dari Hb di tingkat jaringan, peningkatan BPG membantu ketersediaan O_2 bagi jaringan meskipun pasokan O_2 arteri berkurang secara kronis.

Namun, tidak seperti faktor lain–yang normalnya hanya ada di tingkat jaringan dan dengan demikian akan menggeser kurva O_2 -Hb ke kanan hanya di tingkat kapiler sistemik, tempat pergeseran tersebut menguntungkan dalam membebaskan O_2 –BPG terdapat di sel darah merah di seluruh sistem sirkulasi dan karenanya, menggeser kurva ke kanan dengan derajat yang sama di jaringan dan paru. Akibatnya, BPG menurunkan kemampuan darah mengikat O_2 di tingkat paru, yang merupakan sisi negatif dari peningkatan produksi BPG.

■ Hemoglobin memiliki afinitas yang jauh lebih besar terhadap karbon monoksida daripada terhadap O_2 .

CATATAN KLINIS. Karbon monoksida (CO) dan O_2 bersaing untuk menempati tempat pengikatan yang sama di Hb, tetapi afinitas Hb terhadap CO 240 kali lebih kuat daripada terhadap O_2 . Ikatan CO dan Hb dikenal sebagai **karboksihemoglobin (HbCO)**. Karena Hb cenderung melekat ke CO maka

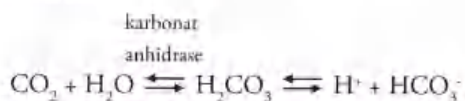
CO dalam jumlah kecil pun dapat berikatan dengan Hb dalam persentase besar, menyebabkan Hb tidak tersedia untuk mengangkut O₂. Meskipun konsentrasi Hb dan Po₂ normal namun kandungan O₂ darah berkurang secara serius.

Untungnya, CO bukan merupakan konstituen normal udara inspirasi. CO adalah suatu gas beracun yang diproduksi pada pembakaran tak sempurna produk karbon misalnya bensin mobil, batubara, kayu, dan tembakau. Karbon monoksida terutama berbahaya karena gas ini tidak dapat dirasakan. Jika CO dibentuk dalam suatu lingkungan tertutup sehingga konsentrasinya terus meningkat (misalnya, dalam mobil terparkir dengan mesin menyala dan jendela tertutup) maka gas tersebut dapat mencapai kadar mematikan tanpa dirasakan sama sekali oleh korban. Karena tidak berwarna, tidak berbau, tidak berasa, dan tidak mengiritasi maka CO tidak dapat dideteksi. Selain itu, oleh alasan-alasan yang dijelaskan kemudian korban tidak merasa sesak dan tidak berupaya meningkatkan ventilasi, meskipun sel-sel kekurangan O₂.

■ Sebagian besar CO₂ diangkut dalam darah sebagai bikarbonat.

Ketika darah arteri mengalir melalui kapiler jaringan, CO₂ berdifusi menuruni gradien tekanan parsialnya dari sel jaringan ke dalam darah. Karbon dioksida diangkut oleh darah dalam tiga cara (Gambar 13-30 dan Tabel 13-6, h. 529):

1. *Larut secara fisik.* Seperti O₂ yang larut, jumlah CO₂ yang larut secara fisik dalam darah bergantung pada Pco₂. Karena CO₂ lebih larut daripada O₂ dalam cairan plasma maka proporsi CO₂ yang larut secara fisik dalam darah lebih besar daripada O₂. Meskipun demikian, hanya 10% dari kandungan CO₂ total darah yang terangkut dengan cara ini pada tingkat Pco₂ vena sistemik normal.
2. *Terikat ke hemoglobin.* Sebanyak 30% dari CO₂ berikatan dengan Hb untuk membentuk **karbamino hemoglobin (HbCO₂)**. Karbon dioksida berikatan dengan bagian globin Hb, berbeda dari O₂, yang berikatan dengan bagian hem. Hb tereduksi memiliki afinitas lebih besar terhadap CO₂ daripada HbO₂. Karena itu, dibebaskannya O₂ dari Hb di kapiler jaringan mempermudah penyerapan CO₂ oleh Hb.
3. *Sebagai bikarbonat.* Sejauh ini cara yang paling penting untuk mengangkut CO₂ adalah sebagai **bikarbonat (HCO₃⁻)**, dengan 60% CO₂ diubah menjadi HCO₃⁻ oleh reaksi kimia berikut, yang berlangsung di dalam sel darah merah



Dalam reaksi pertama, CO₂ berikatan dengan H₂O untuk membentuk **asam karbonat (H₂CO₃)**. Reaksi ini dapat terjadi sangat lambat di plasma, tetapi berlangsung sangat cepat di dalam sel darah merah karena adanya enzim eritrosit **karbonat anhidrase**, yang mengatalisis (mempercepat) reaksi. Sesuai sifat asam, sebagian dari molekul asam karbonat secara

spontan terurai menjadi ion hidrogen (H⁺) dan ion bikarbonat (HCO₃⁻). Karena itu, satu atom karbon dan dua atom oksigen molekul CO₂ asli terdapat dalam darah sebagai bagian integral dari HCO₃⁻. Hal ini menguntungkan karena HCO₃⁻ lebih larut dalam darah daripada CO₂.

PERGESERAN KLORIDA

Sewaktu reaksi ini berlangsung, HCO₃⁻ dan H⁺ mulai menumpuk di dalam sel darah merah di kapiler sistemik. Membran sel darah merah memiliki pembawa HCO₃⁻-Cl⁻ yang secara pasif mempermudah difusi ion-ion ini dalam arah berlawanan menembus membran. Membran relatif impermeabel terhadap H⁺. Karena itu, HCO₃⁻ bukan H⁺, berdifusi menuruni gradien konsentrasinya keluar eritrosit menuju plasma. Karena HCO₃⁻ adalah ion bermuatan negatif maka efluks HCO₃⁻ yang tidak disertai oleh difusi keluar ion bermuatan positif menciptakan gradien listrik (lihat h. 70). Ion klorida (Cl⁻), anion plasma yang utama, berdifusi ke dalam sel darah merah menuruni gradien listrik ini untuk memulihkan netralitas listrik. Pergeseran masuk Cl⁻ sebagai penukar efluks HCO₃⁻ yang dihasilkan oleh CO₂ ini dikenal sebagai **pergeseran klorida (Cl⁻)**.

EFEK HALDANE

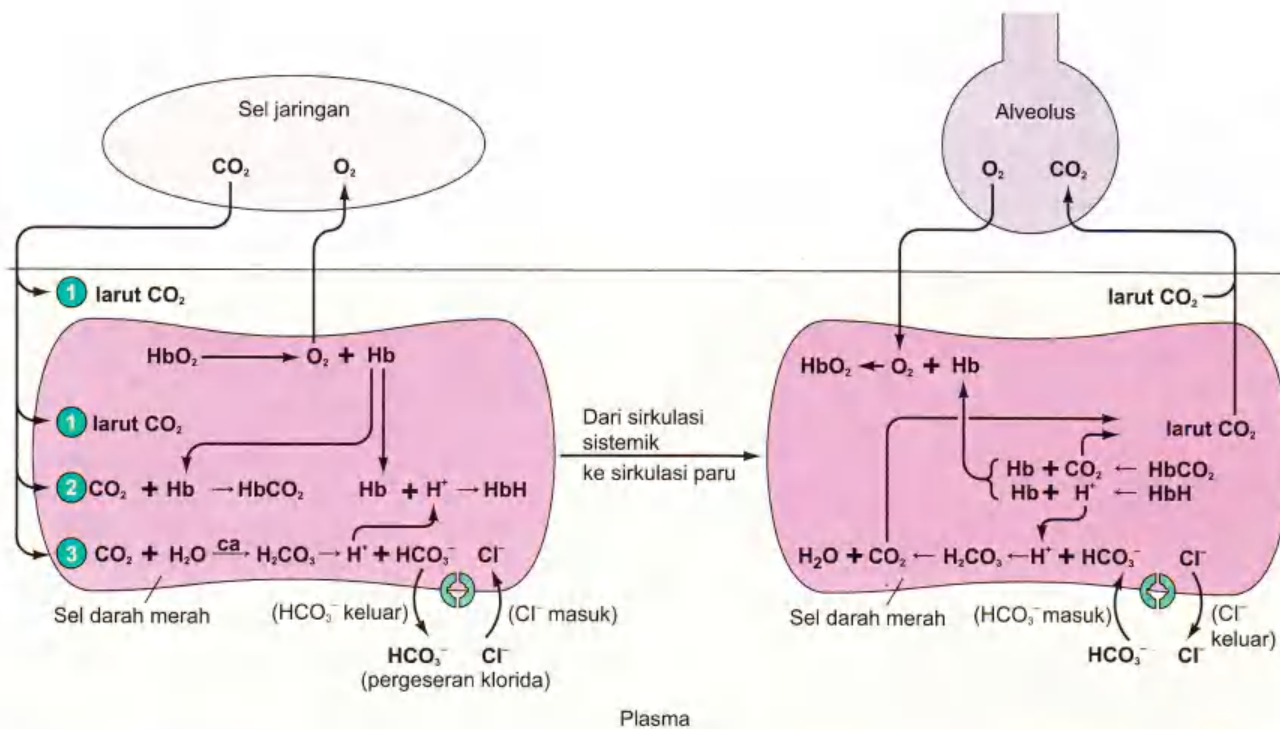
Hemoglobin berikatan dengan sebagian besar H⁺ yang menumpuk di dalam eritrosit pada penguraian H₂CO₃. Seperti pada CO₂, Hb tereduksi memiliki afinitas yang lebih besar terhadap H⁺ daripada HbO₂. Karena itu, pembebasan O₂ mempermudah ikatan H⁺ yang dihasilkan oleh CO₂ dengan Hb. Karena hanya H⁺ yang bebas tak larut yang menentukan keasaman suatu larutan maka darah vena akan jauh lebih asam daripada darah arteri seandainya Hb tidak membersihkan sebagian besar H⁺ yang dihasilkan di tingkat jaringan.

Kenyataan bahwa pengeluaran O₂ dari Hb meningkatkan ketersediaan Hb untuk menyerap CO₂ dan H⁺ yang dihasilkan oleh CO₂ dikenal sebagai **efek Haldane**. Efek Haldane dan efek Bohr bekerja sinkron untuk mempermudah pembebasan O₂ dan penyerapan CO₂ dan H⁺ yang dihasilkan oleh CO₂ di tingkat jaringan. Peningkatan CO₂ dan H⁺ menyebabkan peningkatan pembebasan O₂ dari Hb oleh efek Bohr; peningkatan pelepasan O₂ dari Hb, selanjutnya, menyebabkan peningkatan penyerapan CO₂ dan H⁺ oleh Hb melalui efek Haldane. Proses keseluruhan bekerja sangat efisien. Hb tereduksi harus diangkut kembali ke paru untuk kembali diisi oleh O₂. Sementara itu, setelah O₂ dibebaskan, Hb mengangkut penumpang baru — CO₂ dan H⁺ — yang memiliki tujuan sama ke paru.

Reaksi-reaksi di tingkat jaringan sewaktu CO₂ masuk ke darah dari jaringan berbalik setelah darah tiba di paru dan CO₂ meninggalkan darah untuk masuk ke alveolus (Gambar 13-30).

■ Berbagai keadaan respirasi ditandai oleh kelainan kadar gas-darah.

Tabel 13-7 adalah daftar istilah yang digunakan untuk menjelaskan berbagai keadaan yang berkaitan dengan kelainan pernapasan.



ca = karbonat anhidrase

Gambar 13-30

Transpor karbon dioksida dalam darah. Karbon dioksida (CO_2) yang diambil di jaringan diangkut darah ke paru melalui tiga cara: (1) larut secara fisik, (2) berikatan dengan hemoglobin (Hb), dan (3) sebagai ion bikarbonat (HCO_3^-). Hemoglobin hanya terdapat di dalam sel darah merah, demikian juga karbonat anhidrase, enzim yang mengatalisis pembentukan HCO_3^- . H^+ yang dihasilkan selama pembentukan HCO_3^- juga berikatan dengan Hb. Bikarbonat berpindah melalui difusi terfasilitasi menuruni gradien konsentrasinya keluar sel darah merah menuju plasma, dan klorida (Cl^-) berpindah melalui pembawa pasif yang sama ke dalam sel darah merah menuruni gradien listrik yang tercipta oleh difusi keluar HCO_3^- . Di paru, reaksi-reaksi yang terjadi di tingkat jaringan berbalik arah, di mana CO_2 berdifusi keluar darah dan masuk ke alveolus.

KELAINAN PADA Po_2 ARTERI

CATATAN KLINIS. Kata **hipoksia** merujuk kepada kondisi kurangnya O_2 di tingkat sel. Terdapat empat kategori umum hipoksia:

1. *Hipoksia hipoksik* ditandai oleh rendahnya Po_2 darah arteri disertai oleh kurang adekuatnya saturasi Hb. Hal ini disebabkan oleh (a) malfungsi pernapasan yang menyebabkan kurang memadainya pertukaran gas, dicirikan oleh Po_2 alveolus yang normal tetapi Po_2 arteri berkurang, atau (b) berada di ketinggian atau lingkungan yang menyesakkan di mana Po_2 atmosfer berkurang sehingga Po_2 alveolus dan arteri juga berkurang.
2. *Hipoksia anemik* adalah berkurangnya kapasitas darah mengangkut O_2 . Hal ini dapat terjadi karena (a) penurunan jumlah sel darah merah, (b) kurangnya jumlah Hb di dalam sel darah merah, atau (c) keracunan CO. Pada semua kasus hipoksia anemik, Po_2 arteri normal tetapi kandungan O_2 darah arteri lebih rendah daripada normal karena berkurangnya ketersediaan Hb.
3. *Hipoksia sirkulasi* terjadi jika darah beroksigen yang dialirkan ke jaringan terlalu sedikit. Hipoksia sirkulasi

mungkin terbatas di daerah tertentu karena spasme atau sumbatan pembuluh darah. Atau tubuh dapat mengalami hipoksia sirkulasi secara umum, akibat gagal jantung kongestif atau syok sirkulasi. Po_2 dan kandungan O_2 arteri biasanya normal tetapi darah beroksigen yang mencapai sel terlalu sedikit.

4. Pada *hipoksia histotoksik*, penyaluran O_2 ke jaringan normal tetapi sel tidak dapat menggunakan O_2 yang tersedia. Contoh klasik adalah *keracunan sianida*. Sianida menghambat enzim-enzim sel yang esensial bagi respirasi internal.

Hiperoksia. Po_2 arteri di atas normal, tidak dapat terjadi ketika orang bernapas di udara atmosfer setinggi permukaan laut. Namun, bernapas dengan menggunakan O_2 tambahan dapat meningkatkan Po_2 alveolus dan, karenanya, Po_2 arteri. Karena lebih banyak udara inspirasi adalah O_2 maka peran tekanan parsial O_2 dalam menentukan tekanan total udara inspirasi meningkat sehingga lebih banyak O_2 yang larut dalam darah sebelum Po_2 arteri seimbang dengan Po_2 alveolus. Meskipun Po_2 arteri meningkat namun kandungan O_2 darah total tidak meningkat secara bermakna, ka-

Tabel 13-7

Daftar Istilah Berbagai Keadaan Respirasi yang Penting Secara Klinis

Apnu Penghentian transien pernapasan

Asfiksia Kelaparan jaringan terhadap O_2 , akibat tidak adanya O_2 dalam udara, gangguan pernapasan, atau ketidakmampuan jaringan menggunakan O_2

Sianosis Keadaan kulit yang biru akibat oksigen darah arteri yang kurang

Dispnu Kesulitan bernapas

Eupnu Bernapas normal

Hiperkapnia Kelebihan CO_2 dalam darah arteri

Hiperpnu Peningkatan ventilasi paru untuk menyamai peningkatan kebutuhan metabolik, misalnya pada olahraga

Hiperventilasi Peningkatan ventilasi paru melebihi kebutuhan metabolik, menyebabkan penurunan P_{CO_2} dan alkalosis respiratorik

Hipokapnia CO_2 darah arteri di bawah normal

Hipoventilasi Ventilasi yang rendah dibandingkan dengan kebutuhan metabolik, menyebabkan peningkatan P_{CO_2} dan asidosis respiratorik

Hipoksia Kurangnya O_2 di tingkat sel

Hipoksia anemik Berkurangnya kapasitas darah mengangkut O_2

Hipoksia sirkulasi Darah beroksigen yang ke jaringan terlalu sedikit; juga dikenal sebagai *hipoksia stagnan*

Hipoksia histotoksik Ketidakmampuan sel menggunakan O_2 yang tersedia

Hipoksia hipoksik PO_2 darah arteri rendah disertai oleh kurang adekuatnya saturasi Hb

Henti napas Penghentian permanen bernapas (kecuali diperbaiki secara klinis)

Tercekik Kekurangan O_2 akibat ketidakmampuan menghirup udara beroksigen

rena pada PO_2 arteri normal saja Hb sudah hampir jenuh. Namun, pada penyakit paru tertentu yang berkaitan dengan berkurangnya PO_2 arteri, menghirup O_2 tambahan dapat membantu meningkatkan gradien alveolus terhadap darah sehingga PO_2 arteri membaik. Sebaliknya, peningkatan mencolok PO_2 dapat berbahaya, bukannya menguntungkan. Jika PO_2 arteri terlalu tinggi maka dapat terjadi **keracunan oksigen**. Meskipun jumlah total O_2 darah hanya sedikit meningkat namun pajanan ke PO_2 yang tinggi dapat merusak sebagian sel. Secara khusus, toksisitas O_2 dapat menyebabkan kerusakan otak dan kerusakan retina yang menimbulkan kebutaan. Karena itu, terapi O_2 harus diberikan secara hati-hati.

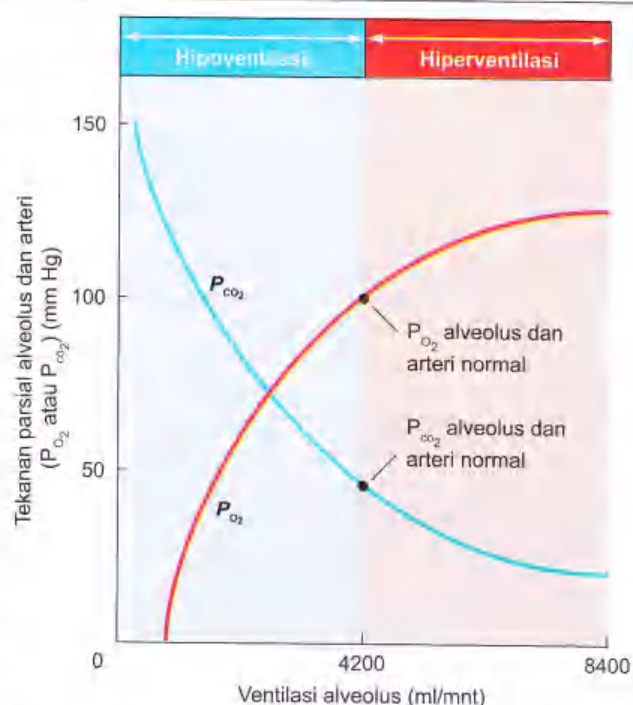
KELAINAN P_{CO_2} ARTERI

CATATAN KLINIS. Kata **hiperkapnia** merujuk kepada kondisi kelebihan CO_2 dalam darah; hal ini disebabkan oleh **hipoventilasi** (ventilasi kurang memadai untuk memenuhi kebutuhan metabolik akan penyaluran O_2 dan pembuangan CO_2). Pada sebagian besar penyakit paru, terjadi penimbunan CO_2 dalam darah arteri disertai defisit O_2 , karena pertukaran O_2 dan CO_2 antara paru dan atmosfer sama-sama terganggu

(Gambar 13-31). Namun, jika penurunan PO_2 arteri disebabkan oleh berkurangnya kapasitas difusi paru, seperti pada edema paru atau emfisema, maka pertukaran O_2 lebih terganggu daripada pertukaran CO_2 karena koefisien difusi untuk CO_2 20 kali daripada untuk O_2 . Akibatnya, pada keadaan ini lebih mudah terjadi hipoksia hipoksik daripada hiperkapnia.

Hipokapnia, kadar P_{CO_2} arteri di bawah normal, ditimbulkan oleh hiperventilasi. **Hiperventilasi** terjadi ketika seseorang “bernapas berlebihan” yaitu, ketika kecepatan ventilasi melebihi kebutuhan metabolik tubuh akan pengeluaran CO_2 . Akibatnya, CO_2 dikeluarkan ke atmosfer lebih cepat daripada produksinya di jaringan sehingga P_{CO_2} arteri turun. Hiperventilasi dapat dipicu oleh keadaan cemas, demam, dan keracunan aspirin. Selama hiperventilasi PO_2 alveolus meningkat karena lebih banyak O_2 segar yang disalurkan ke alveolus dari atmosfer daripada yang diekstraksi oleh darah untuk disalurkan ke jaringan, dan karenanya PO_2 arteri meningkat (Gambar 13-31). Namun, karena Hb hampir jenuh pada PO_2 arteri normal maka sangat sedikit O_2 yang ditambahkan ke dalam darah. Kecuali sedikit tambahan O_2 yang larut, kandungan O_2 darah pada hakikatnya tidak berubah selama hiperventilasi.

Peningkatan ventilasi tidak sinonim dengan hiperventilasi. Peningkatan ventilasi yang menyamai peningkatan kebutuhan metabolik, misalnya peningkatan kebutuhan akan penyaluran O_2 dan eliminasi CO_2 sewaktu olah raga, disebut **hiperpnu**. Saat olah raga, PO_2 dan P_{CO_2} alveolus dan arteri tetap konstan, dengan peningkatan pertukaran atmosfer hanya untuk menyamai peningkatan konsumsi O_2 dan produksi CO_2 .



Gambar 13-31

Efek hiperventilasi dan hipoventilasi pada PO_2 dan P_{CO_2} arteri.

KONSEKUENSI KELAINAN GAS DARAH ARTERI

CATATAN KLINIS. Akibat yang ditimbulkan oleh berkurangnya ketersediaan O_2 ke jaringan selama hipoksia sudah jelas. Sel-sel membutuhkan pasokan O_2 yang memadai untuk mempertahankan berbagai aktivitas yang menghasilkan energi. Konsekuensi kadar CO_2 darah yang abnormal lebih relatif kurang jelas. Perubahan konsentrasi CO_2 darah terutama mempengaruhi keseimbangan asam-basa. Hiperkapnia meningkatkan produksi asam karbonat. Pembentukan H^+ yang berlebihan menimbulkan keadaan asam yang disebut *asidosis respiratorik*. Sebaliknya, melalui pembentukan asam karbonat yang berkaitan dengan hipokapnia dihasilkan H^+ yang lebih rendah daripada normal. Keadaan alkalosis (kurang asam dibandingkan normal) yang terjadi ini disebut *alkalosis respiratorik* (Bab 15). (Untuk mempelajari efek naik gunung dan menyelam di laut dalam pada gas darah, lihat fitur boks di h. 538-539, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi).

KONTROL PERNAPASAN

Seperti denyut jantung, bernapas harus berlangsung dalam pola yang terus-menerus dan siklik untuk mempertahankan proses-proses kehidupan. Otot jantung harus berkontraksi dan melemas secara ritmis untuk secara bergantian mengosongkan jantung dari darah dan mengisinya kembali. Demikian juga, otot-otot inspirasi harus secara berirama berkontraksi dan melemas untuk secara bergantian mengisi paru dengan udara dan mengosongkannya. Kedua aktivitas ini berlangsung secara otomatis, tanpa upaya sadar. Namun, mekanisme dan kontrol yang mendasari kedua sistem ini sangat berbeda.

■ Pusat pernapasan di batang otak membentuk pola bernapas yang ritmik.

Sementara jantung dapat menghasilkan iramanya sendiri melalui aktivitas pemacu intrinsiknya, otot-otot pernapasan, karena otot rangka, berkontraksi hanya jika dirangsang oleh saraf mereka. Pola bernapas yang ritmik dihasilkan oleh aktivitas saraf yang siklik ke otot-otot pernapasan. Dengan kata lain, aktivitas pemacu yang menciptakan irama napas terletak di pusat kontrol pernapasan di otak, bukan di paru atau otot pernapasan itu sendiri. Saraf ke jantung, karena tidak dibutuhkan untuk memulai denyut jantung, hanya memodifikasi kecepatan dan kekuatan kontraksi jantung. Sebaliknya, saraf yang ke sistem pernapasan sangat penting untuk mempertahankan bernapas dan secara refleks menyesuaikan tingkat ventilasi untuk menyamai kebutuhan akan penyerapan O_2 dan pengeluaran CO_2 yang berubah-ubah. Selain itu, tidak seperti aktivitas jantung, yang tidak berada di bawah kontrol kesadaran, aktivitas pernapasan dapat dimodifikasi secara sadar agar kita dapat berbicara, bernyanyi, bersiul, bermain alat musik tiup, atau menahan napas selagi berenang.

KOMPONEN KONTROL SARAF PADA RESPIRASI

Kontrol saraf atas respirasi melibatkan tiga komponen berbeda: (1) faktor yang menghasilkan irama inspirasi/ekspirasi bergantian, (2) faktor yang mengatur besar ventilasi (yaitu, kecepatan dan kedalaman bernapas) untuk memenuhi kebutuhan tubuh, dan (3) faktor yang memodifikasi aktivitas pernapasan untuk tujuan lain. Modifikasi yang terakhir ini mungkin bersifat volunter, misalnya dalam mengontrol napas untuk berbicara, atau involunter, misalnya manuver pernapasan yang berkaitan dengan batuk atau bersin.

Pusat kontrol pernapasan yang terdapat di batang otak menghasilkan pola bernapas yang berirama. Pusat kontrol pernapasan primer, *pusat respirasi medula*, terdiri dari beberapa agregat badan saraf di dalam medula yang menghasilkan sinyal ke otot-otot pernapasan. Selain itu, dua pusat pernapasan lain terletak lebih tinggi di batang otak di pons—*pusat pneumotaksik* dan *pusat apnustik*. Kedua pusat di pons ini mempengaruhi sinyal keluar dari pusat pernapasan di medula (Gambar 13-32, h. 540). Di sini dijelaskan bagaimana berbagai regio ini berinteraksi untuk menghasilkan irama pernapasan.

NEURON INSPIRASI DAN EKSPIRASI DI PUSAT MEDULA

Kita menghirup dan menghembuskan napas secara ritmis karena kontraksi dan relaksasi bergantian otot-otot inspirasi, yaitu diafragma dan otot interkostal eksternal, yang masing-masing disarafi oleh saraf frenikus dan saraf interkostal. Badan-badan sel dari serat-serat saraf yang membentuk saraf ini terletak di medula spinalis. Impuls yang berasal dari pusat di medula berakhir di badan-badan sel neuron motorik ini. Ketika neuron motorik diaktifkan maka neuron tersebut sebaliknya mengaktifkan otot-otot pernapasan, menyebabkan inspirasi; ketika neuron-neuron ini tidak menghasilkan impuls maka otot inspirasi melemas dan berlangsunglah ekspirasi.

Pusat pernapasan medula terdiri dari dua kelompok neuron yang dikenal sebagai *kelompok respiratorik dorsal* dan *kelompok respiratorik ventral* (Gambar 13-32).

■ **Kelompok respiratorik dorsal (KRD)** terutama terdiri dari *neuron inspiratorik* yang serat-serat desendensnya berakhir di neuron motorik yang menyarafi otot inspirasi. Ketika neuron-neuron KRD ini melepaskan muatan maka terjadi inspirasi; ketika mereka tidak menghasilkan sinyal terjadilah ekspirasi. Ekspirasi diakhiri karena neuron-neuron inspiratorik kembali mencapai ambang dan melepaskan muatan. KRD memiliki hubungan penting dengan kelompok respiratorik ventral.

■ **Kelompok respiratorik ventral (KRV)** terdiri dari *neuron inspiratorik* dan *neuron ekspiratorik*, yang keduanya tetap inaktif selama bernapas normal tenang. Bagian ini diaktifkan oleh KRD sebagai mekanisme penguat selama periode-periode saat kebutuhan akan ventilasi meningkat. Hal ini terutama penting pada ekspirasi aktif. Selama bernapas tenang tidak ada impuls yang dihasilkan di jalur desendens oleh neuron ekspiratorik. Hanya ketika ekspirasi aktif baru-

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Efek Ketinggian dan Kedalaman pada Tubuh

Tubuh kita dilengkapi secara optimal untuk hidup dalam tekanan atmosfer normal. Naik ke gunung yang tinggi jauh di atas permukaan laut atau turun ke kedalaman samudera dapat menimbulkan efek pada tubuh.

Efek Ketinggian pada Tubuh

Tekanan atmosfer secara progresif berkurang seiring dengan bertambahnya ketinggian. Pada 18.000 kaki di atas permukaan laut, tekanan atmosfer hanyalah 380 mm Hg—separuh dari nilainya di permukaan laut. Karena proporsi O_2 dan N_2 di udara tetap sama maka P_{O_2} udara inspirasi di ketinggian ini adalah 21% dari 380 mm Hg atau 80 mm Hg, dengan P_{O_2} alveolus menjadi lebih rendah pada 45 mm Hg. Pada setiap ketinggian di atas 10.000 kaki, P_{O_2} arteri turun ke bagian curam dari kurva O_2 -Hb, di bawah kisaran aman regio datar. Akibatnya, % saturasi Hb dalam darah arteri berkurang tajam dengan bertambahnya ketinggian.

Orang yang naik secara cepat ke ketinggian 10.000 kaki atau lebih mengalami gejala *acute mountain sickness* yang berkaitan dengan hipoksia hipoksik dan alkalosis akibat hipokapnia yang ditimbulkannya. Meningkatnya dorongan bernapas untuk memperoleh lebih banyak O_2 menyebabkan alkalosis respiratorik, karena CO_2 pembentuk asam dikeluarkan lebih cepat daripada dihasilkan. Gejala *mountain sickness* mencakup lesu, mual, hilangnya nafsu makan, bernapas terengah, kecepatan jantung tinggi (dipicu oleh hipoksia sebagai tindakan kompensasi untuk meningkatkan penyaluran O_2 yang ada melalui sirkulasi ke jaringan), dan disfungsi saraf yang ditandai oleh gangguan penilaian, pusing bergoyang, dan inkoordinasi.

Meskipun terdapat respons akut terhadap ketinggian ini namun jutaan

orang tinggal di tempat yang letaknya 10.000 kaki di atas permukaan laut, dengan beberapa desa bahkan terletak di Andes dengan ketinggian lebih dari 16.000 kaki. Bagaimana mereka hidup dan berfungsi secara normal? Mereka melakukannya melalui proses **aklimatisasi**. Ketika seseorang tinggal di tempat yang tinggi, respons-respons kompensasi akut berupa peningkatan ventilasi dan peningkatan curah jantung secara bertahap diganti dalam waktu beberapa hari oleh tindakan-tindakan kompensasi yang muncul lebih lambat yang memungkinkan oksigenisasi adekuat ke jaringan dan pemulihan keseimbangan asam-basa normal.

Pembentukan sel darah merah (SDM) meningkat, dirangsang oleh eritropoietin sebagai respons terhadap berkurangnya penyaluran O_2 ke ginjal (lihat h. 425). Peningkatan jumlah SDM meningkatkan kemampuan darah mengangkut O_2 . Hipoksia juga mendorong sintesis BPG di dalam SDM sehingga O_2 lebih mudah dibebaskan dari Hb di jaringan. Jumlah kapiler di dalam jaringan meningkat, mengurangi jarak yang harus ditempuh O_2 ketika berdifusi dari darah untuk mencapai sel. Selain itu, sel yang telah mengalami aklimatisasi mampu menggunakan O_2 lebih efisien melalui peningkatan jumlah mitokondria, organel energi (lihat h. 35). Ginjal



lah neuron ekspiratorik merangsang neuron motorik yang menyarafi otot-otot ekspirasi (otot abdomen dan interkostal internal). Selain itu, neuron-neuron inspiratorik KRV, ketika dirangsang oleh KRD, memacu aktivitas inspirasi ketika kebutuhan akan ventilasi tinggi.

PEMBENTUKAN IRAMA PERNAPASAN

Selama itu KRD umumnya dianggap menghasilkan irama dasar ventilasi. Namun, pembentukan irama pernapasan sekarang secara luas dipercayai terletak di **kompleks pra-Bötzinger**, suatu regio yang terletak dekat dengan ujung atas

(kepala) pusat respiratorik medula (Gambar 13-32). Suatu anyaman neuron di regio ini memperlihatkan aktivitas pemacu, mengalami potensial aksi spontan serupa dengan yang terjadi di nodus SA jantung. Para ilmuwan percaya bahwa kecepatan neuron inspiratorik KRD melepaskan muatan secara berirama didorong oleh masukan sinaptik dari kompleks ini.

PENGARUH DARI PUSAT PNEUMOTAKSIK DAN APNUSTIK

Pusat pernapasan di pons melakukan “penyesuaian halus” terhadap pusat di medula untuk membantu menghasilkan



memulihkan pH arteri mendekati normal dengan menahan asam yang normalnya dibuang melalui urin.

Tindakan-tindakan kompensatorik ini bukannya tanpa akibat yang merugikan. Sebagai contoh, peningkatan jumlah SDM meningkatkan kekentalan darah sehingga resistensi terhadap aliran darah meningkat. Akibatnya, jantung bekerja lebih keras untuk memompa darah melewati pembuluh (lihat h. 371).

Efek Menyelam Laut Dalam pada Tubuh

Ketika seorang penyelam laut dalam turun ke bawah air, tubuhnya terpajan

ke tekanan yang melebihi tekanan atmosfer. Tekanan cepat meningkat seiring dengan kedalaman laut akibat berat air. Tekanan hampir menjadi dua kali lipat pada kedalaman sekitar 30 kaki di bawah permukaan laut. Udara yang terdapat di dalam alat *scuba* disalurkan ke paru pada tekanan yang tinggi ini. Ingatlah bahwa (1) jumlah gas dalam larutan berbanding lurus dengan tekanan parsial gas tersebut dan (2) udara terdiri dari 79% N_2 . Nitrogen adalah bahan yang kurang larut dalam jaringan tubuh, tetapi N_2 tinggi yang terjadi selama penyelaman laut dalam, menyebabkan lebih banyak gas ini yang larut ke dalam jaringan

tubuh. N_2 dalam jumlah kecil yang larut di jaringan pada ketinggian permukaan laut tidak menimbulkan efek tetapi dengan semakin banyaknya N_2 yang larut ketika seseorang berada di kedalaman, timbul **narkosis nitrogen**, atau "*rapture of the deep*". Narkosis nitrogen dipercayai terjadi karena berkurangnya eksitabilitas neuron-neuron akibat N_2 (yang sangat mudah larut dalam lemak) yang larut di membran lipid neuron-neuron tersebut. Pada 150 kaki di bawah permukaan laut, penyelam mengalami suatu perasaan euforia dan menjadi mengantuk, serupa dengan efek minum beberapa gelas koktail. Di tempat yang lebih dalam, penyelam menjadi lemah dan canggung, dan pada 350 sampai 400 kaki, mereka kehilangan kesadaran. **Toksitas oksigen** akibat tingginya PO_2 adalah efek buruk lain yang juga dapat terjadi jika kita berada jauh di bawah air.

Masalah lain yang berkaitan dengan menyelam laut dalam terjadi sewaktu naik. Jika penyelam yang telah cukup lama berada di bawah air sehingga cukup banyak N_2 yang sudah larut dalam jaringannya naik secara tiba-tiba ke permukaan maka penurunan cepat P_{N_2} menyebabkan N_2 cepat keluar dari larutan dan membentuk gelembung-gelembung gas N_2 di dalam tubuh, seperti gelembung gas CO_2 terbentuk di dalam botol sampanye ketika gabus botol dibuka. Keadaan ini disebut **penyakit dekompresi** atau "*the bends*", karena korban sering bergelung akibat nyeri yang ditimbulkan. Penyakit dekompresi dapat dicegah dengan naik ke permukaan secara perlahan atau dengan secara gradual mendekompres tubuh dalam wadah dekompresi sehingga kelebihan N_2 dapat secara perlahan keluar melalui paru tanpa membentuk gelembung.

inspirasi dan ekspirasi yang lancar dan mulus. **Pusat pneumotaksik** mengirim impuls ke KRD yang membantu "memadamkan" neuron-neuron inspiratorik sehingga durasi inspirasi dibatasi. Sebaliknya, **pusat apnustik** mencegah neuron-neuron inspiratorik dipadamkan, sehingga dorongan inspirasi meningkat. Dengan sistem *check-and-balance* ini, pusat pneumotaksik mendominasi pusat apnustik, membantu menghentikan inspirasi dan membiarkan ekspirasi terjadi secara normal. Tanpa rem pneumotaksik ini, pola bernapas akan berupa tarikan napas panjang yang terputus mendadak dan singkat oleh ekspirasi. Pola bernapas yang

abnormal ini dikenal sebagai apnusia; karena itu, pusat yang mendorong tipe bernapas ini disebut pusat **apnustik**. Apnusia terjadi pada jenis tertentu kerusakan otak berat.

REFLEKS HERING-BREUER

Ketika volume alun napas besar (lebih dari 1 liter), misalnya sewaktu olahraga, **refleks Hering-Breuer** terpicu untuk mencegah inflasi paru berlebihan. **Reseptor regang paru** di lapisan otot polos saluran napas diaktifkan oleh peregangan paru pada volume alun napas yang besar. Potensial aksi dari reseptor-reseptor regang ini merambat melalui serat saraf afe-

ren ke pusat medula dan menghambat neuron inspiratorik. Umpan balik negatif dari paru yang sangat teregang ini membantu menghentikan inspirasi tepat sebelum paru mengalami pengembangan berlebihan.

■ Kekuatan ventilasi disesuaikan sebagai respons terhadap tiga faktor kimiawi: P_{O_2} , P_{CO_2} , dan H^+ .

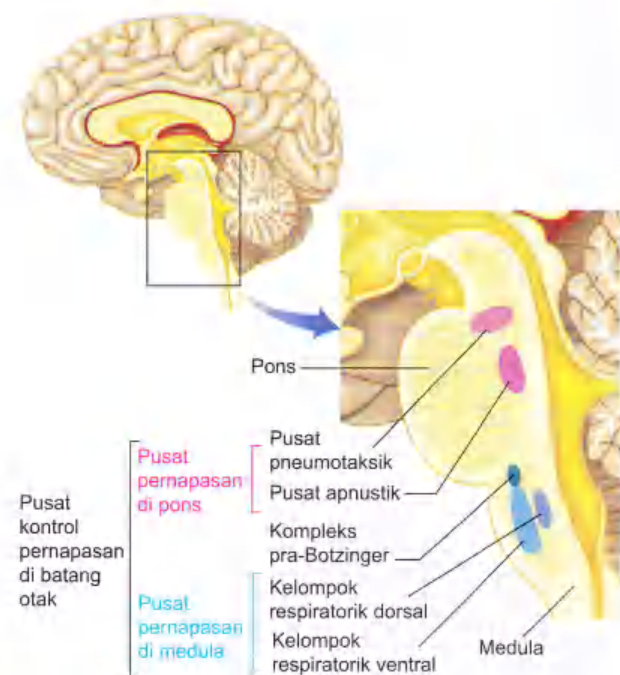
Seberapapun O_2 yang diekstraksi dari darah atau CO_2 yang ditambahkan ke dalamnya di tingkat jaringan, P_{O_2} dan P_{CO_2} darah arteri sistemik yang meninggalkan paru dijaga konstan, yang menunjukkan bahwa kandungan gas darah arteri diatur

secara tepat. Gas-gas darah arteri dipertahankan dalam kisaran normal yang sempit dengan memvariasikan besar ventilasi (kecepatan dan kedalaman bernapas) untuk menyamai kebutuhan tubuh akan penyerapan O_2 dan pengeluaran CO_2 . Jika lebih banyak O_2 yang diekstraksi dari alveolus dan lebih banyak CO_2 yang dikeluarkan oleh darah karena jaringan melakukan metabolisme yang lebih aktif maka ventilasi meningkat untuk membawa masuk lebih banyak O_2 segar dan mengeluarkan lebih banyak CO_2 .

Pusat respiratorik medula menerima masukan yang memberi informasi mengenai kebutuhan tubuh akan pertukaran gas. Pusat ini berespons dengan mengirim sinyal ke neuron motorik yang menyarafi otot-otot pernapasan, untuk menyesuaikan kecepatan dan kedalaman ventilasi untuk memenuhi kebutuhan-kebutuhan tersebut. Dua sinyal yang paling jelas meningkatkan ventilasi adalah penurunan P_{O_2} atau peningkatan P_{CO_2} arteri. Secara intuitif, anda akan mencurigai bahwa jika kadar P_{O_2} dalam darah arteri menurun atau jika P_{CO_2} meningkat, ventilasi akan terangsang untuk memperoleh lebih banyak O_2 atau mengeluarkan kelebihan CO_2 . Kedua faktor ini memang mempengaruhi kekuatan ventilasi, tetapi tidak dengan derajat yang sama atau melalui jalur yang sama. Juga, faktor kimiawi ketiga, H^+ , banyak mempengaruhi tingkat aktivitas pernapasan. Kita akan meneliti masing-masing faktor kimiawi penting ini dalam mengontrol ventilasi (Tabel 13-8).

■ Penurunan P_{O_2} arteri meningkatkan ventilasi hanya sebagai mekanisme darurat.

PO_2 arteri dipantau oleh **kemoreseptor perifer** yang dikenal sebagai **badan karotis** dan **badan aorta**, yang masing-masing terletak di percabangan arteri karotis komunis di sisi kanan dan kiri dan di arkus aorta (Gambar 13-33). Kemoreseptor ini berespons terhadap perubahan spesifik kandungan kimiawi darah arteri yang melewatinya. Kemoreseptor ini berbeda dari baroreseptor sinus karotis dan arkus aorta yang terletak di daerah yang sama. Yang terakhir ini lebih memantau perubahan tekanan daripada perubahan kimiawi serta penting dalam mengatur tekanan darah arteri sistemik (lihat h. 404).



Gambar 13-32

Pusat-pusat kontrol pernapasan di batang otak.

Tabel 13-8

Pengaruh Faktor Kimiawi pada Pernapasan

FAKTOR KIMIAWI	EFEK PADA KEMORESEPTOR PERIFER	EFEK PADA KEMORESEPTOR SENTRAL
$\downarrow P_{O_2}$ di Darah Arteri	Merangsang hanya ketika P_{O_2} arteri turun ke titik yang mengancam nyawa (<60 mm Hg); suatu mekanisme darurat	Secara langsung menekan kemoreseptor sentral dan pusat respirasi itu sendiri jika <60 mm Hg
$\uparrow P_{CO_2}$ di Darah Arteri ($\uparrow H^+$ di CES Otak)	Merangsang secara lemah	Merangsang secara kuat; adalah kontrol ventilasi yang dominan (Kadar >70 -80 mm Hg secara langsung menekan pusat pernapasan dan kemoreseptor sentral)
$\uparrow H^+$ di Darah Arteri	Merangsang; penting dalam keseimbangan asam-basa	Tidak mempengaruhi; tidak dapat menembus sawar darah otak

EFEK PENURUNAN MENCOLOK Po_2 PADA KEMORESEPTOR PERIFER

Kemoreseptor perifer tidak peka terhadap penurunan sedang Po_2 arteri. Po_2 darah arteri harus turun di bawah 60 mm Hg (penurunan >40%) sebelum kemoreseptor perifer berespons dengan mengirim impuls aferen ke neuron inspiratorik medula dan secara refleks meningkatkan ventilasi. Karena Po_2 arteri turun di bawah 60 mm Hg hanya pada keadaan tak lazim penyakit paru berat atau penurunan Po_2 atmosfer, maka hal ini tidak berperan dalam regulasi normal pernapasan. Kenyataan ini mula-mula tampak mengejutkan, karena fungsi primer ventilasi adalah menyediakan cukup O_2 untuk diserap oleh darah. Namun, ventilasi tidak perlu ditingkatkan sampai Po_2 arteri turun di bawah 60 mm Hg, karena adanya batas keamanan % saturasi Hb yang dihasilkan oleh bagian datar kurva O_2 -Hb. Hemoglobin masih memiliki saturasi 90% pada Po_2 arteri 60 mm Hg, tetapi % saturasi Hb turun drastis jika Po_2 turun di bawah tingkat ini. Karena itu, stimulasi pernapasan secara refleks oleh kemoreseptor perifer berfungsi sebagai mekanisme darurat penting dalam keadaan Po_2 arteri yang sangat rendah dan membahayakan. Memang, mekanisme refleks ini bersifat menyelamatkan nyawa karena Po_2 arteri yang rendah cenderung secara langsung menekan pusat pernapasan, seperti yang dilakukannya pada bagian otak lainnya.

CATATAN KLINIS. Karena kemoreseptor perifer berespons terhadap Po_2 darah, *bukan* terhadap kandungan O_2 darah, maka kandungan O_2 darah arteri dapat turun ke tingkat yang membahayakan atau bahkan fatal tanpa memicu respons kemoreseptor perifer berupa peningkatan respirasi. Ingatlah bahwa hanya O_2 yang secara fisik larut yang me-

entukan Po_2 darah. Kandungan O_2 total dalam darah arteri dapat berkurang pada keadaan anemia, di mana Hb pengangkut O_2 berkurang, atau pada keracunan CO, ketika Hb lebih suka berikatan dengan molekul ini daripada dengan O_2 . Pada keduanya, Po_2 arteri normal sehingga pernapasan tidak terangsang, meskipun penyaluran O_2 ke jaringan mungkin sedemikian berkurang sehingga yang bersangkutan meninggal akibat kekurangan O_2 .

EFEK LANGUNG PENURUNAN MENCOLOK Po_2 PADA PUSAT PERNAPASAN

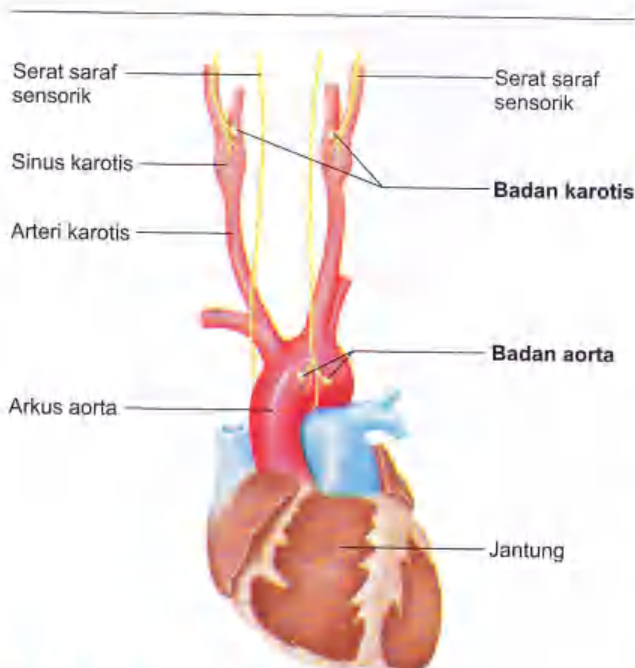
Kecuali di kemoreseptor perifer, tingkat aktivitas di semua jaringan saraf turun pada keadaan kekurangan O_2 . Jika saja tidak terjadi intervensi stimulatorik kemoreseptor perifer ketika Po_2 arteri turun sangat rendah maka akan timbul lingkaran setan yang berakhir pada penghentian pernapasan. Penekanan langsung pusat pernapasan oleh Po_2 arteri yang sangat rendah akan semakin mengurangi ventilasi, menyebabkan penurunan Po_2 arteri yang makin besar, yang kemudian akan semakin menekan pusat pernapasan sampai ventilasi berhenti dan terjadi kematian.

■ H^+ yang dihasilkan oleh karbon dioksida di otak dalam keadaan normal adalah pengatur utama ventilasi.

Berbeda dengan Po_2 arteri yang tidak berkontribusi terhadap regulasi respirasi, PCO_2 arteri adalah masukan terpenting yang mengatur tingkat ventilasi dalam keadaan istirahat. Peran ini sesuai karena perubahan pada ventilasi alveolus memiliki dampak yang segera dan besar pada PCO_2 arteri. Sebaliknya, perubahan pada ventilasi berefek kecil pada % saturasi Hb dan ketersediaan O_2 bagi jaringan sampai Po_2 arteri turun lebih dari 40%. Bahkan penyimpangan kecil PCO_2 arteri dari nilai normal akan memicu refleks signifikan pada ventilasi. Peningkatan PCO_2 arteri secara refleks merangsang pusat pernapasan, meningkatkan ventilasi untuk mengeliminasi kelebihan CO_2 ke atmosfer. Sebaliknya, penurunan PCO_2 arteri secara refleks mengurangi dorongan bernapas. Penurunan ventilasi yang kemudian terjadi menyebabkan CO_2 produk metabolik menumpuk sehingga PCO_2 dapat kembali ke normal.

EFEK PENINGKATAN PCO_2 PADA KEMORESEPTOR SENTRAL

Yang mengejutkan, meskipun PCO_2 arteri berperan kunci dalam mengatur pernapasan, tidak ada reseptor penting yang memantau PCO_2 arteri dengan sendirinya. Badan karotis dan aorta hanya berespons lemah terhadap perubahan PCO_2 arteri sehingga keduanya berperan kecil dalam merangsang ventilasi secara refleks sebagai respons terhadap peningkatan PCO_2 arteri. Yang lebih penting dalam menghubungkan perubahan PCO_2 arteri dengan penyesuaian kompensatorik ventilasi adalah **kemoreseptor sentral**, yang terletak di medula dekat pusat pernapasan. Kemoreseptor sentral ini tidak memantau



Gambar 13-33

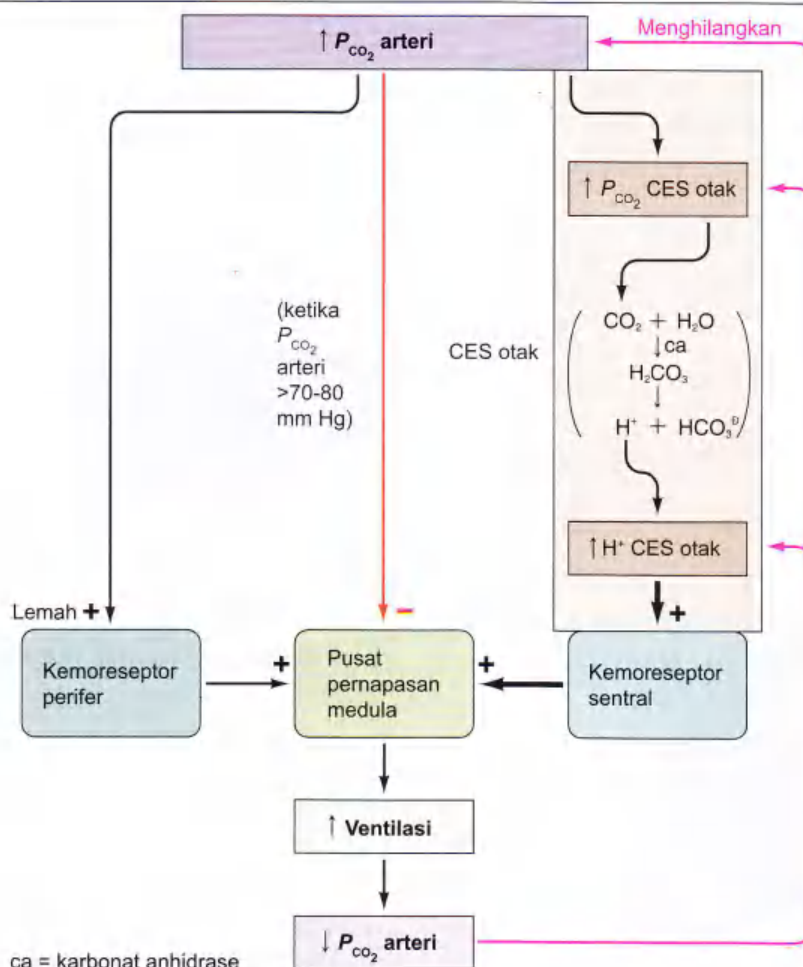
Lokasi kemoreseptor perifer. Badan karotis terletak di sinus karotis, dan badan aorta terletak di arkus aorta.

CO₂ itu sendiri; namun, reseptor-reseptor ini peka terhadap perubahan konsentrasi H⁺ yang diinduksi oleh CO₂ di cairan ekstrasel otak (CES).

Perpindahan bahan menembus kapiler otak dibatasi oleh sawar darah otak (lihat h. 151). Karena sawar ini mudah dilewati oleh CO₂ maka setiap peningkatan P_{CO₂} arteri menyebabkan peningkatan serupa pada P_{CO₂} CES otak, karena CO₂ berdifusi menuruni gradien tekanannya dari pembuluh darah otak ke dalam CES otak. Peningkatan P_{CO₂} di dalam CES otak menyebabkan peningkatan setara konsentrasi H⁺ sesuai hukum aksi massa yang berlaku untuk reaksi ini: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Peningkatan konsentrasi H⁺ di CES otak secara langsung merangsang kemoreseptor sentral, yang selanjutnya merangsang ventilasi dengan merangsang pusat pernapasan melalui koneksi-koneksi sinaptik (Gambar 13-34). Setelah kelebihan CO₂ dikeluarkan maka P_{CO₂} arteri serta P_{CO₂} dan konsentrasi H⁺ CES otak kembali ke normal. Sebaliknya, penurunan P_{CO₂} arteri di bawah normal akan diikuti oleh penurunan P_{CO₂} dan konsentrasi H⁺ di CES otak, yang akibatnya adalah penurunan ventilasi melalui penekanan kemoreseptor sentral. Dengan dibiarkannya CO₂ yang diproduksi oleh metabolisme sel menumpuk maka P_{CO₂} arteri serta P_{CO₂} dan H⁺ CES otak kembali ke tingkat normal.

Tidak seperti CO₂, H⁺ tidak mudah menembus sawar darah otak sehingga H⁺ dalam plasma tidak dapat memperoleh akses ke kemoreseptor sentral. Dengan demikian, kemoreseptor sentral hanya berespons terhadap H⁺ yang dihasilkan di dalam CES otak itu sendiri akibat masuknya CO₂. Karena itu, mekanisme utama yang mengontrol ventilasi pada kondisi istirahat secara spesifik ditujukan pada regulasi konsentrasi H⁺ di CES otak, yang pada gilirannya secara langsung mencerminkan P_{CO₂} arteri. Kecuali jika terdapat keadaan-keadaan yang memperlemah misalnya berkurangnya ketersediaan O₂ dalam udara inspirasi, PO₂ arteri juga secara bersamaan dipertahankan pada nilai normalnya oleh mekanisme pendorong ventilasi H⁺ CES otak ini.

Pengaruh kuat kemoreseptor sentral pada pusat pernapasan merupakan penyebab mengapa anda tidak dapat secara sengaja menahan napas lebih dari sekitar satu menit. Sementara anda menahan napas, CO₂ yang diproduksi proses metabolisme terus menumpuk di darah anda dan kemudian menyebabkan peningkatan konsentrasi H⁺ di CES otak anda. Akhirnya, peningkatan P_{CO₂}-H⁺ perangsang pernapasan ini menjadi sedemikian kuat sehingga impuls eksitatorik kemoreseptor sentral "melindas" impuls inhibitorik volunter untuk pernapasan, menyebabkan pernapasan pulih meskipun anda



Gambar 13-34

Efek peningkatan P_{CO₂} arteri pada ventilasi.

mencoba menahannya. Bernapas telah pulih jauh sebelum Po_2 arteri turun ke kadar yang membahayakan yang memicu kemoreseptor perifer. Karena itu, anda tidak dapat menahan napas dengan sengaja cukup lama untuk mencapai kadar CO_2 tinggi atau O_2 rendah darah arteri yang membahayakan.

EFEK LANGSUNG PENINGKATAN MENCOLOK Pco_2 PADA PUSAT PERNAPASAN

Berbeda dari efek stimulatorik refleks normal peningkatan konsentrasi $\text{H}^+\text{-Pco}_2$ pada aktivitas pernapasan, kadar CO_2 yang sangat tinggi secara langsung menekan keseluruhan otak, termasuk pusat pernapasan, demikian juga kadar O_2 yang sangat rendah. Hingga Pco_2 70 sampai 80 mm Hg, peningkatan progresif kadar Pco_2 memicu peningkatan upaya bernapas sebagai upaya untuk mengeluarkan kelebihan CO_2 . Namun, peningkatan lebih lanjut Pco_2 melebihi 70 sampai 80 mm Hg tidak meningkatkan ventilasi lebih lanjut tetapi malah menekan neuron-neuron pernapasan. Karena itu, CO_2 harus dikeluarkan dan O_2 disalurkan dalam lingkungan tertutup misalnya mesin anestesi sistem tertutup, kapal selam, atau kapsul ruang angkasa. Jika tidak maka CO_2 dapat mencapai kadar mematikan, tidak saja karena terjadi penekanan pusat pernapasan tetapi juga karena hal tersebut menyebabkan asidosis respiratorik berat.

HILANGNYA SENSITIVITAS TERHADAP Pco_2 PADA PENYAKIT PARU

CATATAN KLINIS. Pada hipoventilasi berkepanjangan akibat penyakit paru kronik tertentu, terjadi peningkatan Pco_2 bersamaan dengan penurunan mencolok Po_2 . Pada sebagian besar kasus, peningkatan Pco_2 (bekerja melalui kemoreseptor sentral) dan penurunan Po_2 (bekerja melalui kemoreseptor perifer) bersifat sinergistik; yaitu, efek stimulatorik gabungan pada pernapasan yang ditimbulkan oleh kedua masukan ini secara bersama-sama lebih besar daripada jumlah efek independennya.

Namun, sebagian pasien dengan penyakit paru kronik berat kehilangan kepekaan mereka terhadap peningkatan Pco_2 arteri. Pada peningkatan pembentukan H^+ berkepanjangan di CES otak, akibat retensi kronik CO_2 , cukup banyak HCO_3^- yang mungkin telah menembus sawar darah otak untuk menyangga, atau "menetralkan" kelebihan H^+ . Penambahan HCO_3^- ini berkaitan dengan kelebihan H^+ , mengeluarkannya dari larutan sehingga tidak lagi ikut membentuk konsentrasi H^+ bebas. Ketika konsentrasi HCO_3^- CES otak meningkat, maka konsentrasi H^+ CES otak kembali ke normal meskipun Pco_2 arteri dan Pco_2 CES otak tetap tinggi. Kemoreseptor sentral tidak lagi menyadari peningkatan Pco_2 karena H^+ CES otak normal. Karena kemoreseptor sentral tidak lagi merangsang secara refleks pusat pernapasan sebagai respons terhadap peningkatan Pco_2 , maka dorongan untuk mengeluarkan CO_2 pada pasien ini menjadi berkurang; yaitu, tingkat ventilasi mereka terlalu rendah untuk Pco_2 arteri setinggi itu. Pada pasien-pasien ini, keadaan hipoksia menjadi pendorong utama ventilasi, berbeda dari orang normal, di mana kadar Pco_2 arteri merupakan faktor dominan yang menentukan besar ventilasi. Yang ironis, pemberian O_2 kepada para pasien ini untuk mengatasi keadaan hipoksia

dapat sangat menekan dorongan untuk bernapas dengan meningkatkan Po_2 arteri dan melenyapkan stimulus utama bernapas. Karena itu, terapi O_2 harus diberikan secara hati-hati pada pasien dengan penyakit paru kronik.

■ Penyesuaian ventilasi sebagai respons terhadap perubahan H^+ arteri penting dalam keseimbangan asam-basa.

Perubahan pada konsentrasi H^+ arteri tidak dapat mempengaruhi kemoreseptor sentral karena H^+ tidak mudah melewati sawar darah otak. Namun, kemoreseptor perifer badan karotis dan aorta sangat peka terhadap fluktuasi konsentrasi H^+ , berbeda dengan sensitivitasnya yang rendah terhadap penyimpangan Pco_2 arteri dan keridakpekaan terhadap Po_2 arteri sampai turun 40% di bawah normal.

Setiap perubahan Pco_2 arteri menyebabkan perubahan setara konsentrasi H^+ darah dan CES otak. Perubahan H^+ yang dipicu oleh CO_2 di darah arteri ini dideteksi oleh kemoreseptor perifer; hasilnya adalah stimulasi refleks terhadap ventilasi sebagai respons terhadap peningkatan konsentrasi H^+ arteri dan penurunan ventilasi pada penurunan konsentrasi H^+ . Namun, perubahan-perubahan ventilasi yang dipertarai oleh kemoreseptor perifer ini jauh kurang penting dibandingkan dengan mekanisme kemoreseptor sentral dalam menyesuaikan ventilasi sebagai tanggapan terhadap perubahan konsentrasi H^+ yang ditimbulkan oleh CO_2 .

Kemoreseptor perifer tetap berperan besar dalam menyesuaikan ventilasi sebagai respons terhadap perubahan konsentrasi H^+ arteri yang tidak berkaitan dengan fluktuasi Pco_2 . Pada banyak situasi, meskipun Pco_2 normal namun konsentrasi H^+ arteri berubah oleh penambahan atau pengurangan asam nonkarbonat dari tubuh. Sebagai contoh, konsentrasi H^+ arteri meningkat selama diabetes melitus karena meningkatnya asam-asam keto penghasil H^+ di dalam darah. Peningkatan konsentrasi H^+ arteri secara refleks merangsang ventilasi melalui kemoreseptor perifer. Sebaliknya, kemoreseptor perifer secara refleks menekan aktivitas pernapasan sebagai respons terhadap penurunan konsentrasi H^+ arteri yang ditimbulkan oleh sebab-sebab nonrespirasi. Perubahan ventilasi melalui cara ini sangat penting dalam mengatur keseimbangan asam-basa tubuh. Perubahan tingkat ventilasi dapat mengubah jumlah CO_2 penghasil H^+ yang dikeluarkan. Penyesuaian jumlah H^+ yang ditambahkan ke darah dari CO_2 ini dapat mengkompensasi kelainan konsentrasi H^+ yang disebabkan oleh kausa nonrespiratorik pemicu respons pernapasan tersebut (lihat Bab 15 untuk perincian lebih lanjut).

■ Olahraga sangat meningkatkan ventilasi, tetapi mekanismenya belum jelas.

Ventilasi alveolus dapat meningkat hingga 20 kali sewaktu olahraga berat untuk mengimbangi peningkatan kebutuhan akan penyerapan O_2 dan pembuangan CO_2 (Tabel 13-9 memperlihatkan perubahan pada variabel-variabel terkait O_2 dan CO_2 selama olahraga). Penyebab peningkatan ventilasi

selama olahraga umumnya masih bersifat spekulatif. Tampaknya logis bahwa perubahan pada “tiga besar” faktor kimia – penurunan P_{O_2} , peningkatan P_{CO_2} , dan peningkatan H^+ – dapat menjadi penyebab meningkatnya ventilasi. Namun, tampaknya bukan hal ini yang terjadi.

■ Meskipun terjadi peningkatan mencolok pemakaian O_2 selama olahraga, P_{O_2} arteri tidak berkurang tetapi tetap normal atau bahkan sedikit meningkat, karena peningkatan ventilasi alveolus mengimbangi atau bahkan sedikit melebihi kecepatan konsumsi O_2 .

■ Demikian juga, meskipun terjadi peningkatan nyata produksi CO_2 selama olahraga namun P_{CO_2} arteri tidak meningkat bahkan tetap normal atau sedikit menurun, karena CO_2 tambahan dikeluarkan sama atau bahkan lebih cepat daripada produksinya yang meningkat melalui peningkatan ventilasi.

■ Selama olahraga ringan sampai sedang, konsentrasi H^+ tidak meningkat, karena CO_2 penghasil H^+ dijaga konstan. Selama olahraga berat, konsentrasi H^+ agak meningkat akibat pembebasan asam laktat penghasil H^+ melalui metabolisme anaerob di otot yang aktif. Meskipun demikian, peningkatan konsentrasi H^+ akibat pembentukan asam laktat ini tidak cukup untuk menjadi penyebab peningkatan mencolok ventilasi ketika berolahraga.

Beberapa peneliti berpendapat bahwa tidak berubahnya ketiga faktor regulatorik di atas selama olahraga menunjukkan bahwa respons ventilasi terhadap olahraga sebenarnya sedang dikontrol oleh faktor-faktor ini – terutama oleh P_{CO_2} , karena faktor ini normalnya adalah faktor kontrol dominan pada ke-

adaan istirahat. Menurut pemikiran ini, cara bagaimana lagi agar ventilasi alveolus dapat ditingkatkan secara tepat seimbang dengan produksi CO_2 , sehingga P_{CO_2} terjaga konstan? Namun, pandangan ini tidak dapat menjelaskan pengamatan bahwa selama olahraga berat, ventilasi alveolus dapat meningkat relatif lebih banyak daripada peningkatan produksi CO_2 , sehingga sebenarnya menyebabkan penurunan ringan P_{CO_2} . Juga, ventilasi meningkat mendadak pada permulaan olahraga (dalam hitungan detik), jauh sebelum perubahan gas darah arteri dapat memiliki pengaruh penting pada pusat pernapasan (yang memerlukan waktu beberapa menit).

■ Sejumlah faktor dapat meningkatkan ventilasi selama olahraga.

Para peneliti menyarankan bahwa sejumlah faktor lain, termasuk yang berikut, berperan dalam respons ventilasi terhadap olahraga:

1. *Refleks yang berasal dari gerakan tubuh.* Reseptor sendi dan otot yang tereksitasi selama kontraksi otot secara refleks merangsang pusat pernapasan, meningkatkan ventilasi secara mendadak. Bahkan gerakan pasif anggota badan (misalnya, seseorang secara bergantian meluruskan dan menekuk lutut orang lain) dapat meningkatkan ventilasi beberapa kali lipat melalui pengaktifan reseptor-reseptor ini, meskipun yang bersangkutan tidak melakukan olahraga yang sebenarnya. Karena itu, proses-proses mekanis selama olahraga dipercayai ber-

Tabel 13-9

Variabel Terkait Oksigen dan Karbon Dioksida Selama Olahraga

VARIABEL TERKAIT O_2 ATAU CO_2	PERUBAHAN	KOMENTAR
Pemakaian O_2	Sangat meningkat	Otot yang aktif mengoksidasi molekul nutrien lebih cepat untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat
Produksi CO_2	Sangat meningkat	Otot yang aktif bermetabolisasi menghasilkan lebih banyak CO_2
Ventilasi Alveolus	Sangat meningkat	Melalui mekanisme yang belum sepenuhnya dipahami, ventilasi alveolus mengimbangi atau bahkan sedikit melebihi peningkatan kebutuhan metabolik selama olahraga
P_{O_2} Arteri	Normal atau sedikit ↑	Meskipun terjadi peningkatan mencolok pemakaian O_2 dan produksi CO_2 selama olahraga namun ventilasi alveolus mengimbangi atau bahkan sedikit melebihi kecepatan konsumsi O_2 dan produksi CO_2
P_{CO_2} Arteri	Normal atau sedikit ↓	Meskipun P_{CO_2} arteri tetap normal namun penyaluran O_2 ke otot sangat meningkat akibat bertambahnya aliran darah ke otot yang dicapai melalui peningkatan curah jantung disertai vasodilatasi lokal di otot-otot yang aktif
Penyaluran O_2 ke Otot	Sangat meningkat	Meskipun peningkatan pemakaian O_2 menurunkan P_{O_2} di tingkat jaringan, yang menyebabkan lebih banyak O_2 dibebaskan dari hemoglobin; hal ini ditingkatkan oleh ↑ P_{CO_2} , ↑ H^+ , dan ↑ suhu
Ekstraksi O_2 oleh Otot	Sangat meningkat	Peningkatan aliran darah ke otot yang aktif membersihkan lebih banyak CO_2 yang dihasilkan oleh jaringan ini
Pengeluaran CO_2 dari Otot	Sangat meningkat	
Konsentrasi H^+ arteri		
Olahraga ringan sampai sedang	Normal	Karena CO_2 penghasil asam karbonat dijaga konstan di darah arteri maka konsentrasi H^+ arteri tidak berubah
Olahraga berat	Meningkat sedang	Pada olahraga berat, ketika otot mengandalkan metabolisme anaerob, terjadi penambahan asam laktat ke dalam darah.

peran penting dalam mengoordinasikan aktivitas pernapasan dengan peningkatan kebutuhan metabolik otot-otot yang aktif.

2. *Peningkatan suhu tubuh.* Banyak dari energi yang dihasilkan selama kontraksi otot diubah menjadi panas dan bukan untuk melakukan kerja mekanis yang sesungguhnya. Mekanisme pengeluaran panas misalnya berkeringat sering tidak dapat mengimbangi peningkatan produksi panas yang menyertai aktivitas fisik, sehingga suhu tubuh sering agak meningkat selama olah raga (lihat h. 717). Karena peningkatan suhu tubuh merangsang ventilasi maka produksi panas terkait olahraga ini jelas berperan dalam respons pernapasan terhadap olahraga. Untuk alasan yang sama, peningkatan ventilasi sering menyertai demam.
3. *Pelepasan epinefrin.* Hormon medula adrenal epinefrin juga merangsang ventilasi. Kadar epinefrin dalam darah meningkat selama olahraga sebagai respons terhadap lepas-muatan sistem saraf simpatis yang menyertai peningkatan aktivitas fisik.
4. *Impuls dari korteks serebri.* Khususnya pada awal olah raga, daerah motorik korteks serebri dipercayai merangsang secara bersamaan neuron-neuron pernapasan medula dan mengaktifkan neuron-neuron motorik otot. Hal ini serupa pada penyesuaian kardiovaskular yang dimulai oleh korteks motorik pada awal olahraga. Dengan cara ini, regio motorik otak mengaktifkan respons ventilasi dan sirkulasi untuk menunjang peningkatan aktivitas fisik yang akan dilakukannya. Penyesuaian antisipatorik ini adalah mekanisme regulatorik umpan maju; yaitu, penyesuaian terjadi *sebelum* faktor-faktor homeostatik berubah (lihat h. 18). Hal ini berbeda dari hal yang lebih umum terjadi yaitu penyesuaian regulatorik untuk memulihkan homeostasis berlangsung *sesudah* suatu faktor mengalami perubahan.

Tidak ada dari faktor-faktor ini atau kombinasi faktor-faktor yang dapat secara memuaskan menjelaskan efek olah raga yang cepat dan besar terhadap ventilasi, atau menjelaskan tingginya korelasi antara aktivitas pernapasan dan kebutuhan tubuh akan pertukaran gas selama olahraga. (Untuk pembahasan tentang bagaimana konsumsi O_2 selama olahraga dapat diukur untuk menentukan kapasitas kerja maksimal seseorang, lihatlah fitur boks penyerta dalam, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

■ Ventilasi dapat dipengaruhi oleh faktor yang tidak berkaitan dengan kebutuhan akan pertukaran gas.

Kecepatan dan kedalaman pernapasan dapat dimodifikasi oleh sebab-sebab di luar kebutuhan akan pasokan O_2 dan pengeluaran CO_2 . Berikut ini adalah contoh pengaruh involunter dalam kategori ini:

■ Refleks prorektif misalnya bersin dan batuk secara temporer mengendalikan aktivitas pernapasan sebagai upaya untuk mengeluarkan bahan iritan dari saluran napas.

■ Inhalasi bahan tertentu yang berbahaya sering segera memicu penghentian ventilasi.

■ Nyeri yang berasal dari bagian tubuh manapun secara refleks merangsang pusat pernapasan (misalnya, orang "terengah-engah" ketika merasa nyeri).

■ Modifikasi involunter bernapas juga terjadi selama ekspresi berbagai keadaan emosi, misalnya tertawa, menangis, menghela napas, dan mengerang. Modifikasi yang dipengaruhi oleh emosi ini diperantarai oleh koneksi-koneksi antara sistem limbik otak (yang berperan untuk emosi) dan pusat pernapasan.

■ Selain itu, pusat pernapasan secara refleks terhambat selama menelan, ketika saluran napas tertutup untuk mencegah makanan masuk ke paru (lihat h. 652).

Manusia juga memiliki kontrol volunter yang cukup besar atas ventilasi. Kontrol bernapas secara volunter dilakukan oleh korteks serebri, yang tidak bekerja pada pusat pernapasan di batang otak tetapi mengirim impuls langsung ke neuron motorik di medula spinalis yang menyinari otot pernapasan. Kita dapat secara sengaja melakukan hiperventilasi ("bernapas berlebihan") atau, di ekstrim yang lain, menahan napas, tetapi hanya untuk waktu yang singkat. Perubahan-perubahan kimiawi yang terjadi di darah arteri secara langsung dan refleks mempengaruhi pusat pernapasan, yang pada gilirannya mengalahkan sinyal volunter ke neuron motorik otot pernapasan. Selain bentuk-bentuk ekstrim pengendalian pernapasan secara volunter, kita juga mengontrol pernapasan kita untuk melakukan berbagai kegiatan volunter misalnya berbicara, bernyanyi, dan bersiul.

■ Pada apnu, seseorang "lupa bernapas"; selama dispnu, yang bersangkutan merasa "sesak napas".

Apnu adalah interupsi ventilasi sesaat, dengan bernapas kembali pulih secara spontan. Jika bernapas tidak pulih, maka keadaannya disebut **henti napas**. Karena selama tidur ventilasi dalam keadaan normal berkurang dan kemoreseptor sentral kurang peka terhadap PCO_2 arteri, khususnya saat tidur paradoks (lihat h. 183), maka apnu paling mungkin terjadi selama waktu ini. Korban **apnu tidur** (*sleep apnea*) dapat berhenti bernapas selama beberapa detik atau hingga satu sampai dua menit hingga 500 kali semalam. Apnu tidur ringan tidak berbahaya kecuali jika yang bersangkutan mengidap penyakit paru atau sirkulasi, yang dapat diperparah oleh serangan berulang apnu.

SINDROM KEMATIAN BAYI MENDADAK

CATATAN KLINIS. Pada kasus-kasus apnu tidur yang berlebihan, korban mungkin tidak mampu pulih dari periode apnu, dan terjadi kematian. Ini adalah kasus **sindrom kematian bayi mendadak** (*sudden infant death syndrome, SIDS*), atau "*crib death*". Pada bentuk apnu tidur yang tragis ini, bayi usia dua sampai empat bulan yang semula sehat ditemukan meninggal di tempat tidur mereka tanpa sebab yang jelas. Kausa yang mendasari SIDS terus diteliti secara intensif. Sebagian besar bukti menunjukkan bahwa bayi "lupa bernapas" karena mekanisme kontrol pernapasan imatur, baik di batang

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Bagaimana Mengetahui Berapa Banyak Kerja yang Dapat Anda Lakukan

Satu-satunya prediktor terbaik untuk mengetahui kapasitas kerja seseorang adalah penentuan **konsumsi O_2 maksimal**, atau Vo_2 maks, yaitu volume maksimal O_2 yang dapat digunakan seseorang per menit untuk mengoksidasi molekul nutrien untuk menghasilkan energi. Vo_2 maks diukur dengan meminta yang bersangkutan melakukan olahraga, biasanya *treadmill* atau ergometer sepeda (sepeda stasioner dengan resistensi bervariasi). Beban kerja secara bertahap ditingkatkan sampai yang bersangkutan kelelahan. Sampel udara ekspirasi yang dikumpulkan selama menit-menit terakhir olahraga tersebut, saat konsumsi O_2 maksimal karena yang bersangkutan bekerja sekeras mungkin, dianalisis untuk persentase kandungan O_2 dan CO_2 -nya. Selain itu, volume udara ekspirasi juga diukur. Kemudian digunakan persamaan untuk menentukan jumlah O_2 yang dikonsumsi, dengan memperhitungkan persentase O_2 dan CO_2 dalam udara inspirasi, volume total udara ekspirasi, dan persentase O_2 dan CO_2 dalam udara ekspirasi.

Konsumsi O_2 maksimal bergantung pada tiga sistem. Sistem pernapasan

esensial bagi ventilasi dan pertukaran O_2 dan CO_2 antara udara dan darah di paru. Sistem sirkulasi dibutuhkan untuk menyalurkan O_2 ke otot yang aktif. Yang terakhir, otot harus memiliki enzim oksidatif agar dapat menggunakan O_2 yang disediakan.

Latihan olahraga aerobik teratur memperbaiki Vo_2 maks dengan membuat jantung dan sistem pernapasan lebih efisien sehingga penyaluran O_2 ke otot menjadi lebih baik. Otot-otot yang berolahraga itu sendiri menjadi lebih siap dalam menerima O_2 yang disalurkan kepadanya. Jumlah kapiler fungsional meningkat, demikian juga jumlah dan ukuran mitokondria, yang mengandung enzim-enzim oksidatif.

Konsumsi O_2 maksimal diukur dalam liter per menit dan kemudian diubah menjadi mililiter per kilogram berat tubuh per menit sehingga orang bertubuh besar dan kecil dapat diperbandingkan. Seperti diperkirakan, atlet memiliki nilai konsumsi O_2 maksimal. Vo_2 maks untuk atlet ski lintas alam pria pernah mencapai 94 ml O_2 /kg/mnt. Pelari jarak jauh mengonsumsi secara maksimal antara 65 dan 85 ml O_2 /kg/mnt, dan pemain sepak

bola memiliki nilai Vo_2 maks antara 45 dan 65 ml O_2 /kg/mnt, bergantung pada posisi yang mereka mainkan. Pria muda yang banyak duduk maksimal menggunakan antara 25 dan 45 ml O_2 /kg/mnt. Nilai wanita untuk Vo_2 maks adalah 20% sampai 25% lebih rendah daripada pria jika dinyatakan dalam ml/kg/mnt berat tubuh total. Namun, perbedaan Vo_2 maks antara pria dan wanita hanyalah 8% sampai 10% jika dinyatakan sebagai ml/kg/mnt *lean body weight* (berat tubuh tanpa lemak) karena wanita umumnya memiliki persentase lemak tubuh lebih tinggi (hormon seks wanita estrogen mendorong pengendapan lemak).

Untuk mengklasifikasikan orang dalam kapasitas aerobik berdasarkan kelompok usia digunakan istilah rendah, cukup, rata-rata, baik, atau sangat baik. Para ahli fisiologi olahraga menggunakan ukuran konsumsi Vo_2 maks untuk meresepkan atau menyesuaikan program latihan untuk membantu orang mencapai tingkat optimal kondisi aerobik mereka.

otak atau di kemoreseptor yang memantau status pernapasan tubuh. Sebagai contoh, otopsi pada lebih dari separuh korban memperlihatkan kurang berkembangnya badan karotis, kemoreseptor perifer yang penting. Selain itu, sebagian peneliti percaya bahwa keadaan ini mungkin mula-mula dipicu oleh kegagalan kardiovaskular dan bukan oleh penghentian napas. Peneliti-peneliti yang lain lagi menyarankan bahwa sebagian kasus mungkin disebabkan oleh aspirasi getah lambung yang mengandung *Helicobacter pylori*. Dalam sebuah penelitian, mikroorganisme ini terdapat pada 88% bayi yang meninggal akibat SIDS. Para ilmuwan berspekulasi bahwa *H. pylori* dapat menyebabkan pembentukan amonia, yang dapat mematikan jika memperoleh akses ke darah dari paru.

Apapun sebab yang mendasari, sejumlah faktor risiko tertentu menyebabkan bayi lebih rentan mengalami SIDS. Di antara faktor-faktor tersebut adalah posisi tidur (insidens SIDS hampir 40% lebih tinggi pada bayi yang tidur telungkup daripada yang telentang atau menyamping) dan paparan ke nikotin selama masa janin atau setelah lahir. Bayi yang ibunya merokok selama hamil atau yang menghirup asap rokok di rumah tiga kali lebih mungkin meninggal karena SIDS daripada mereka yang tidak terpajan rokok.

DISPNU

CATATAN KLINIS. Orang yang mengalami dispnu merasakan gejala subyektif bahwa mereka kurang mendapat

udara; yaitu, mereka merasa “sesak napas”. **Dispnu** adalah keadaan mental yang berkaitan dengan keinginan tak terpenuhi untuk mendapat ventilasi yang adekuat. Hal ini sering menyertai kesulitan bernapas yang khas dijumpai pada penyakit paru obstruktif atau edema paru yang berkaitan dengan gagal jantung kongestif. Sebaliknya, selama olahraga seseorang dapat bernapas keras tanpa merasakan dispnu, karena olahraga tersebut tidak disertai oleh rasa cemas terhadap cukup tidaknya ventilasi. Yang mengejutkan, dispnu tidak berkaitan langsung dengan peningkatan kronik PCO_2 atau penurunan PO_2 arteri. Perasaan subyektif kekurangan udara dapat terjadi bahkan ketika ventilasi alveolus dan gas darah normal. Sebagian orang merasa sesak napas ketika mereka *beranggapan* bahwa mereka kekurangan udara meskipun hal tersebut tidak benar, misalnya dalam lift yang sesak.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Sistem respirasi berkontribusi bagi homeostasis dengan mengambil O_2 dari udara dan mengeluarkan CO_2 ke ling-

kungan eksternal. Semua sel tubuh akhirnya memerlukan pasokan O_2 yang memadai untuk digunakan dalam mengoksidasi molekul nutrisi untuk menghasilkan ATP. Sel otak, yang sangat bergantung pada pasokan terus-menerus O_2 , akan mati jika kekurangan O_2 lebih dari empat menit. Bahkan sel yang dapat melakukan metabolisme anaerob ("tanpa O_2 ") untuk menghasilkan energi, misalnya otot yang bekerja berat, hanya dapat melakukannya dalam waktu terbatas dengan menciptakan defisit O_2 yang akhirnya harus diganti selama konsumsi O_2 pasca latihan (lihat h. 300).

Akibat reaksi-reaksi metabolik penghasil energi ini, tubuh menghasilkan sejumlah besar CO_2 yang harus dikeluarkan. Karena CO_2 dan H_2O membentuk asam karbonat maka penyesuaian dalam kecepatan eliminasi CO_2 oleh sistem respirasi penting untuk mengatur keseimbangan asam-basa lingkungan internal. Sel-sel hanya dapat bertahan hidup dalam kisaran pH yang sempit.

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 497-502)

- Respirasi internal mencakup reaksi-reaksi metabolik intrasel yang menggunakan O_2 dan menghasilkan CO_2 sewaktu oksidasi molekul nutrisi untuk menghasilkan energi.
- Respirasi eksternal mencakup berbagai tahap dalam pemindahan O_2 dan CO_2 antara lingkungan eksternal dan sel jaringan. Sistem respirasi dan sirkulasi bekerja sama untuk melakukan respirasi eksternal. (*Lihatlah Gambar 13-1*).
- Sistem respirasi mempertukarkan udara antara atmosfer dan paru melalui proses ventilasi.
- Saluran napas menghantarkan udara dari atmosfer ke kantung udara atau alveolus, bagian paru yang melakukan pertukaran gas. (*Lihatlah Gambar 13-2*).
- Pertukaran O_2 dan CO_2 antara udara di paru dan darah di kapiler paru berlangsung di dinding alveolus yang sangat tipis. Dinding alveolus dibentuk oleh sel alveolus tipe I. Sel alveolus tipe II mengeluarkan surfaktan paru. (*Lihatlah Gambar 13-4*).
- Paru terletak di dalam kompartemen tertutup thoraks, yang volumenya dapat diubah oleh aktivitas kontraksi otot-otot respirasi yang mengelilinginya.
- Setiap paru dikelilingi oleh suatu kantung tertutup ber dinding rangkap, kantung pleura. (*Lihatlah Gambar 13-5*).

Mekanika Bernapas (h. 502-524)

- Ventilasi, atau bernapas, adalah proses pemasukan ke dan pengeluaran udara dari paru secara bergantian sehingga udara alveolus lama yang telah ikut serta dalam pertukaran O_2 dan CO_2 dengan darah kapiler paru dapat ditukar dengan udara atmosfer segar.
- Ventilasi dilakukan secara mekanis dengan mengubah secara bergantian arah gradien tekanan untuk aliran udara antara atmosfer dan alveolus melalui ekspansi dan recoil siklik paru. Ketika tekanan intra-alveolus berkurang akibat ekspansi paru selama inspirasi, udara mengalir masuk ke paru dari tekanan atmosfer yang lebih tinggi. Ketika tekanan intra-alveolus meningkat akibat recoil paru selama ekspirasi, udara mengalir keluar paru menuju tekanan atmosfer yang lebih rendah. (*Lihatlah Gambar 13-6, 13-7, 13-10, 13-13, dan 13-14*).

- Kontraksi dan relaksasi bergantian otot-otot inspirasi (terutama diafragma) secara tak langsung menimbulkan inflasi dan deflasi periodik paru dengan secara siklis mengembangkan dan mengempiskan rongga thoraks, dengan paru secara pasif mengikuti gerakannya. (*Lihatlah Gambar 13-11 dan 13-12*).
- Paru mengikuti gerakan rongga thoraks berkat daya rekat (kohesivitas) cairan intrapleura dan gradien tekanan transmural menembus dinding paru. Gradien tekanan transmural terbentuk karena tekanan intrapleura yang subatmosfer dan karenanya lebih rendah daripada tekanan intra-alveolus. (*Lihatlah Gambar 13-8 dan 13-14*).
- Karena energi dibutuhkan untuk kontraksi otot-otot inspirasi, maka inspirasi adalah proses aktif, tetapi ekspirasi bersifat pasif selama bernapas tenang karena tercapai melalui recoil elastik paru setelah otot-otot inspirasi melemas, tanpa mengeluarkan energi. (*Lihatlah Gambar 13-12a dan b*).
- Untuk ekspirasi aktif yang lebih kuat, kontraksi otot-otot ekspirasi (yaitu otot abdomen) semakin mengurangi ukuran rongga thoraks dan paru, yang meningkatkan gradien tekanan intra-alveolus terhadap atmosfer. (*Lihatlah Gambar 13-11 dan 13-12c*).
- Semakin besar gradien tekanan antara alveolus dan atmosfer di kedua arah, semakin besar laju aliran udara, karena udara terus mengalir sampai tekanan intra-alveolus seimbang dengan tekanan atmosfer. (*Lihat Gambar 13-13 dan 13-14*).
- Selain berbanding lurus dengan gradien tekanan, laju aliran udara juga berbanding terbalik dengan resistensi saluran napas. (*Lihatlah Tabel 13-1*). Karena resistensi saluran napas, yang bergantung pada kaliber saluran napas penghantar dan normalnya sangat rendah, maka laju aliran udara biasanya terutama bergantung pada gradien tekanan antara alveolus dan atmosfer.
- Jika resistensi saluran napas meningkat secara patologis akibat penyakit paru obstruktif kronik, maka gradien tekanan juga harus ditingkatkan oleh kerja otot-otot pernapasan yang lebih kuat untuk mempertahankan laju aliran udara normal.
- Paru dapat diregangkan dengan derajat bervariasi selama inspirasi dan kemudian mengempis kembali ke ukuran prainspirasinya sewaktu ekspirasi karena sifat elastiknya.

1. Istilah *pulmonary compliance* merujuk kepada distensibilitas paru – seberapa besar paru teregang sebagai respons terhadap perubahan tertentu gradien tekanan transmural, gaya peregang yang bekerja pada dinding paru.
 2. Istilah *elastic recoil* merujuk kepada kembalinya paru ke posisi istirahatnya sewaktu ekspirasi.
- Sifat elastik paru bergantung pada anyaman jaringan ikat elastik di dalam paru dan pada interaksi tegangan permukaan alveolus-surfaktan paru. Tegangan permukaan alveolus, yang disebabkan oleh gaya tarik antara molekul-molekul air permukaan dalam lapisan cairan yang membatasi dinding dalam seri alveolus, cenderung menolak peregang alveolus saat inflasi (menurunkan *compliance*) dan cenderung mengembalikannya ke luas permukaan yang lebih kecil saat deflasi (meningkatkan *rebound* paru). (Lihatlah Tabel 13-2).
 - Jika alveolus dilapisi hanya oleh air maka tegangan permukaan akan sedemikian besar sehingga *compliance* paru rendah dan paru cenderung kolaps. Surfaktan paru terselip di antara molekul-molekul air dan menurunkan tegangan permukaan alveolus sehingga paru lebih *compliant* dan dapat melawan kecenderungan alveolus untuk kolaps. Interdependensi alveolus juga melawan kecenderungan alveolus untuk kolaps, karena alveolus yang kolaps ditarik terbuka oleh recoil alveolus-alveolus sekitar yang teregang oleh alveolus yang kolaps tersebut. (Lihatlah Gambar 13-16 dan 13-17 serta Tabel 13-2).
 - Paru dapat diisi lebih dari 5,5 liter pada upaya inspirasi maksimal atau dikosongkan hingga sekitar 1 liter pada upaya ekspirasi maksimal. (Lihatlah Gambar 13-20). Namun, dalam keadaan normal paru beroperasi “setengah kapasitas”, Volume paru biasanya bervariasi dari sekitar 2 sampai 2,5 liter sewaktu volume alveoli napas rerata 500 ml udara masuk dan keluar setiap kali bernapas. (Lihatlah Gambar 13-18 dan 13-19).
 - Jumlah udara yang masuk dan keluar paru dalam satu menit, ventilasi paru, sama dengan volume alveoli napas kali kecepatan napas.
 - Tidak semua udara yang masuk dan keluar tersedia untuk pertukaran O_2 dan CO_2 dengan darah, karena sebagian menempati saluran napas penghantar, yang dikenal sebagai *ruang rugi anatomik*. Ventilasi alveolus, volume udara yang dipertukarkan antara atmosfer dan alveolus dalam satu menit, adalah ukuran udara yang benar-benar tersedia untuk pertukaran gas dengan darah. Ventilasi alveolus sama dengan (volume alveoli napas dikurangi volume ruang rugi) kali kecepatan napas. (Lihatlah Gambar 13-22 dan Tabel 13-3).

Pertukaran Gas (h. 524-529)

- Oksigen dan CO_2 berpindah menembus membran melalui difusi pasif mengikuti penurunan gradien tekanan parsial.
- Tekanan parsial suatu gas dalam udara adalah bagian dari tekanan atmosfer total yang disumbangkan oleh gas tersebut, yang berbanding lurus dengan persentase gas ini dalam udara. Tekanan parsial suatu gas dalam darah

bergantung pada jumlah gas tersebut yang larut dalam darah. (Lihatlah Gambar 13-24).

- Difusi netto O_2 terjadi pertama antara alveolus dan darah dan kemudian antara darah dan jaringan akibat gradien tekanan parsial O_2 yang tercipta karena pemakaian terus-menerus O_2 di sel dan penggantian terus-menerus O_2 alveolus segar dari ventilasi. (Lihatlah Gambar 13-25).
- Difusi netto CO_2 terjadi dalam arah berlawanan, pertama antara jaringan dan darah lalu antara darah dan alveolus, akibat gradien tekanan parsial CO_2 yang terbentuk oleh produksi terus-menerus CO_2 di sel dan pengeluaran terus-menerus CO_2 alveolus melalui ventilasi. (Lihatlah Gambar 13-25).
- Faktor-faktor selain gradien tekanan parsial yang mempengaruhi laju pertukaran gas adalah luas permukaan dan ketebalan membran yang harus dilewati gas sewaktu berdifusi serta koefisien difusi gas di membran, sesuai hukum difusi Fick. (Lihatlah Tabel 13-5).

Transpor Gas (h. 529-537)

- Karena O_2 dan CO_2 tidak terlalu larut dalam darah, maka keduanya harus diangkut terutama melalui mekanisme di luar pelarutan fisik biasa. (Lihatlah Tabel 13-6).
 - Hanya 1,5% O_2 yang secara fisik larut dalam darah, dan 98,5% lainnya berikatan secara kintawi dengan hemoglobin (Hb). (Lihatlah Gambar 13-28).
 - Faktor utama yang menentukan seberapa banyak Hb berikatan dengan O_2 (% saturasi Hb) adalah PO_2 darah, digambarkan oleh kurva berbentuk S yang dikenal sebagai kurva disosiasi O_2 -Hb. (Lihatlah Gambar 13-27).
1. Hubungan antara PO_2 darah dan % saturasi Hb adalah sedemikian sehingga pada kisaran PO_2 kapiler paru (bagian datar pada kurva), Hb tetap hampir jenuh meskipun PO_2 darah turun hingga 40%. Hal ini menghasilkan batas keamanan dengan memastikan penyuluran O_2 mendekati normal ke jaringan meskipun terjadi penurunan substansial PO_2 arteri.
 2. Pada kisaran PO_2 di kapiler sistemik (bagian curam kurva), pembebasan O_2 oleh Hb meningkat pesat sebagai respons terhadap penurunan lokal kecil PO_2 darah yang berkaitan dengan peningkatan metabolisme sel. Dengan cara ini, lebih banyak O_2 yang disalurkan untuk memenuhi kebutuhan jaringan yang meningkat.
- Karbon dioksida yang diambil di kapiler sistemik diangkut dalam darah melalui tiga cara: (1) 10% larut secara fisik, (2) 30% berikatan dengan Hb, dan (3) 60% mengambil bentuk bikarbonat (HCO_3^-). (Lihatlah Tabel 13-6).
 - Enzim eritrosit karbonat anhidrase mengatalisis konversi CO_2 menjadi HCO_3^- sesuai reaksi $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$. Karbon dan oksigen yang semula ada di CO_2 kini menjadi bagian dari ion bikarbonat. H^+ yang dihasilkan berikatan dengan Hb. Reaksi-reaksi ini semua berbalik di paru sewaktu CO_2 dieliminasi ke alveolus. (Lihatlah Gambar 13-30).

Kontrol Pernapasan (h. 537-547)

- Ventilasi melibatkan dua aspek berbeda, keduanya berada di bawah kontrol saraf: (1) pergantian siklus antara inspi-

rasi dan ekspirasi dan (2) regulasi besar ventilasi, yang sebaliknya bergantung pada kontrol laju pernapasan dan kedalaman volume alun napas.

- Irama bernapas dihasilkan oleh anyaman saraf kompleks, yaitu kompleks pra-Bötzinger, yang memperlihatkan aktivitas pemacu dan mengaktifkan neuron-neuron inspirasi yang terletak di kelompok respirasi dorsal (KRD) pusat kontrol pernapasan di medula batang otak. Ketika neuron-neuron inspirasi ini melepaskan muatan, impuls akhirnya mencapai otot-otot inspirasi untuk menimbulkan inspirasi. (*Lihatlah Gambar 13-32*).
- Ketika neuron-neuron inspirasi berhenti melepaskan muatan, otot-otot inspirasi melemas dan terjadi ekspirasi. Jika akan terjadi ekspirasi aktif maka otot-otot ekspirasi diaktifkan oleh impuls dari neuron ekspirasi medula di kelompok respirasi ventral (KRV) pusat kontrol pernapasan di medula.
- Irama dasar ini diperhalus oleh keseimbangan aktivitas di pusat apnustik dan pneumotaksik yang terletak lebih tinggi di batang otak, di pons. Pusat apnustik memperlama inspirasi sedangkan pusat pneumotaksik yang lebih kuat membatasi inspirasi (*Lihatlah Gambar 13-32*).

- Tiga faktor kimiawi berperan dalam menentukan tingkat ventilasi: PCO_2 , PO_2 , dan konsentrasi H^+ darah arteri. (*Lihatlah Tabel 13-8*).
- Faktor dominan dalam regulasi ventilasi dari menit ke menit adalah PCO_2 arteri. Peningkatan PCO_2 arteri adalah rangsangan kimiawi paling kuat untuk meningkatkan ventilasi. Perubahan PCO_2 arteri mengubah ventilasi terutama dengan menimbulkan perubahan setara pada konsentrasi H^+ CES otak, yang kemoreseptor sentral sangat peka terhadapnya. (*Lihatlah Gambar 13-34*).
- Kemoreseptor perifer responsif terhadap peningkatan konsentrasi H^+ arteri, yang juga secara refleks menyebabkan peningkatan ventilasi. Penyesuaian CO_2 penghasil asam di darah arteri penting untuk mempertahankan keseimbangan asam-basa di tubuh. (*Lihatlah Gambar 13-33*).
- Kemoreseptor perifer juga secara refleks merangsang pusat respirasi sebagai respons terhadap penurunan mencolok PO_2 arteri (<60 mm Hg). Respons ini berfungsi sebagai mekanisme darurat untuk meningkatkan respirasi ketika kadar PO_2 arteri turun di bawah kisaran aman yang dihasilkan oleh bagian datar kurva O_2 -Hb.

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-54)

1. Bernapas dilakukan dengan kontraksi dan relaksasi bergantian otot-otot di dalam jaringan paru. (*Benar atau salah?*)
2. Hemoglobin memiliki afinitas lebih tinggi terhadap O_2 daripada semua bahan lain. (*Benar atau salah?*)
3. Ventilasi alveolus tidak selalu meningkat ketika ventilasi paru meningkat. (*Benar atau salah?*)
4. Dalam keadaan normal alveolus mengosongkan isinya secara total sewaktu upaya ekspirasi maksimal. (*Benar atau salah?*)
5. Oksigen dan CO_2 memiliki koefisien difusi yang sama. (*Benar atau salah?*)
6. Tiga gaya yang cenderung menjaga alveolus tetap terbuka adalah ..., ..., dan ...
7. Neuron ekspiratorik mengirim impuls ke neuron motorik yang mengontrol otot-otot ekspirasi selama bernapas tenang normal. (*Benar atau salah?*)
8. ... adalah ukuran tingkat perubahan volume paru yang dicapai oleh perubahan tertentu gradien tekanan transmural.
9. Dua gaya yang mendorong kolapsnya alveolus adalah ... dan ...
10. ... adalah enzim eritrosit yang mengatalisis perubahan CO_2 menjadi HCO_3^- .
11. ... adalah fenomena paru yang kembali ke bentuk istirahatnya setelah diregangkan.
12. Mana dari reaksi berikut yang berlangsung di kapiler paru?
 - a. $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HbO}_2$
 - b. $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
 - c. $\text{Hb} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HbCO}_2$
 - d. $\text{HbH} \rightarrow \text{Hb} + \text{H}^+$
13. Tunjukkan hubungan tekanan parsial O_2 dan CO_2 yang penting dalam pertukaran gas dengan melingkari > (lebih besar daripada), < (lebih kecil daripada), atau = (sama dengan) di masing-masing pernyataan berikut:
 - a. PCO_2 di alveolus (>, <, atau =) PCO_2 di darah yang meninggalkan kapiler paru.
 - b. PO_2 di alveolus (>, <, atau =) PO_2 darah yang meninggalkan kapiler paru.
 - c. PCO_2 di darah yang masuk ke kapiler paru (>, <, atau =) PCO_2 di alveolus.
 - d. PO_2 di darah yang masuk ke kapiler paru (>, <, atau =) PO_2 di alveolus.
 - e. PCO_2 di darah yang masuk ke kapiler sistemik (>, <, atau =) PCO_2 di sel jaringan.
 - f. PO_2 di darah yang masuk ke kapiler sistemik (>, <, atau =) PO_2 di sel jaringan.
 - g. PCO_2 di darah yang meninggalkan kapiler paru (>, <, atau =) PCO_2 di darah yang masuk ke kapiler sistemik.
 - h. PO_2 di darah yang meninggalkan kapiler paru (>, <, atau =) PO_2 di darah yang masuk ke kapiler sistemik.
 - i. PO_2 di darah yang meninggalkan kapiler sistemik (>, <, atau =) PO_2 di darah yang masuk ke kapiler paru.
 - j. PCO_2 di darah yang meninggalkan kapiler sistemik (>, <, atau =) PCO_2 di darah yang masuk ke kapiler paru.
 - k. PCO_2 di sel jaringan (>, <, atau hampir =) PCO_2 di darah yang meninggalkan kapiler sistemik.

- l. PO_2 di sel jaringan ($>$, $<$, atau hampir $=$) PO_2 di darah yang meninggalkan kapiler sistemik.
14. Irama bernapas ditimbulkan oleh aktivitas pemacu yang diperlihatkan oleh otot-otot pernapasan. (Benar atau salah?)
15. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan kemoreseptor mana yang sedang dijelaskan:

1. secara langsung tertekan oleh PO_2 arteri 55 mm Hg	a. kemoreseptor perifer
2. dirangsang oleh PO_2 arteri 55 mm Hg	b. kemoreseptor sentral
3. dirangsang oleh PO_2 arteri 80 mm Hg	c. kemoreseptor perifer dan sentral
4. dirangsang oleh peningkatan konsentrasi H^+ arteri	d. bukan kemoreseptor perifer atau sentral
5. dirangsang secara kuat oleh peningkatan konsentrasi H^+ CES otak yang diinduksi oleh peningkatan PCO_2 arteri.	
6. dirangsang secara lemah oleh peningkatan PCO_2 arteri.	
15. Bagaimana hemoglobin mendorong pemindahan netto O_2 dari alveolus ke darah?
16. Jelaskan efek Bohr dan Haldane!
17. Definisikan yang berikut: *hipoksia hipoksik, hipoksia anemik, hipoksia sirkulasi, hipoksia histotoksik, hiperkapnia, hipokapnia, hiperventilasi, hipoventilasi, hiperpneu, apnu, dan dispneu.*
18. Di mana letak dan apa fungsi tiga pusat kontrol pernapasan? Bedakan antara KRD dan KRV.
19. Apa bagian otak yang menentukan irama bernapas?

Latihan Kuantitatif (Penyelesaian di h. A-54)

1. Dua kurva di Gambar 13-31 (h. 536) memperlihatkan tekanan parsial untuk O_2 dan CO_2 pada berbagai laju ventilasi alveolus. Kurva-kurva ini dapat dihitung dari dua persamaan berikut:

$$PAO_2 = PIO_2 - (V_{O_2}/V_A) 863 \text{ mm Hg}$$

$$PACO_2 = (V_{CO_2}/V_A) 863 \text{ mm Hg}$$

Pada persamaan-persamaan ini, PAO_2 = tekanan parsial O_2 di alveolus, $PACO_2$ = tekanan parsial CO_2 di alveolus, PIO_2 = tekanan parsial O_2 di udara inspirasi, V_{O_2} = laju konsumsi O_2 oleh tubuh; V_{CO_2} = laju produksi CO_2 oleh tubuh, V_A = laju ventilasi alveolus, dan 863 mm Hg adalah konstanta yang memperhitungkan tekanan dan suhu atmosfer.

John sedang berlatih untuk maraton besok dan baru menyantap hidangan pasta (anggaplah ini adalah karbohidrat murni, yang dimetabolisasi dengan RQ 1). Laju ventilasi alveolusnya adalah 3 liter/mnt, dan ia mengonsumsi O_2 dengan laju 300 ml/mnt. Berapa nilai $PACO_2$ John?

Pertanyaan Esai

1. Bedakan antara respirasi internal dan eksternal. Tuliskan tahap-tahap dalam respirasi eksternal!
2. Jelaskan komponen-komponen sistem pernapasan! Di mana tempat pertukaran gas?
3. Bandingkan tekanan atmosfer, intra-alveolus, dan intra-pleura!
4. Mengapa paru normalnya teregang bahkan ketika ekspirasi?
5. Jelaskan mengapa udara masuk ke paru selama inspirasi dan keluar sewaktu ekspirasi!
6. Mengapa inspirasi normalnya aktif dan ekspirasi normalnya pasif?
7. Mengapa resistensi saluran napas menjadi penentu penting laju aliran udara pada penyakit paru obstruktif kronik?
8. Jelaskan elastisitas paru dalam kaitannya dengan *compliance* dan *elastic recoil*!
9. Sebutkan sumber dan fungsi surfaktan paru!
10. Definisikan berbagai volume dan kapasitas paru!
11. Bandingkan ventilasi paru dan ventilasi alveolus! Apa konsekuensi ruang rugi anatomik dan alveolus?
12. Apa yang menentukan tekanan parsial suatu gas di udara dan di darah?
13. Sebutkan metode transpor O_2 dan CO_2 di darah!
14. Apa faktor utama yang menentukan % saturasi hemoglobin? Apa makna bagian datar dan bagian curam pada kurva disosiasi O_2 -Hb?
15. Bagaimana hemoglobin mendorong pemindahan netto O_2 dari alveolus ke darah?
16. Jelaskan efek Bohr dan Haldane!
17. Definisikan yang berikut: *hipoksia hipoksik, hipoksia anemik, hipoksia sirkulasi, hipoksia histotoksik, hiperkapnia, hipokapnia, hiperventilasi, hipoventilasi, hiperpneu, apnu, dan dispneu.*
18. Di mana letak dan apa fungsi tiga pusat kontrol pernapasan? Bedakan antara KRD dan KRV.
19. Apa bagian otak yang menentukan irama bernapas?

1. Dua kurva di Gambar 13-31 (h. 536) memperlihatkan tekanan parsial untuk O_2 dan CO_2 pada berbagai laju ventilasi alveolus. Kurva-kurva ini dapat dihitung dari dua persamaan berikut:

$$PAO_2 = PIO_2 - (V_{O_2}/V_A) 863 \text{ mm Hg}$$

$$PACO_2 = (V_{CO_2}/V_A) 863 \text{ mm Hg}$$

Pada persamaan-persamaan ini, PAO_2 = tekanan parsial O_2 di alveolus, $PACO_2$ = tekanan parsial CO_2 di alveolus, PIO_2 = tekanan parsial O_2 di udara inspirasi, V_{O_2} = laju konsumsi O_2 oleh tubuh; V_{CO_2} = laju produksi CO_2 oleh tubuh, V_A = laju ventilasi alveolus, dan 863 mm Hg adalah konstanta yang memperhitungkan tekanan dan suhu atmosfer.

John sedang berlatih untuk maraton besok dan baru menyantap hidangan pasta (anggaplah ini adalah karbohidrat murni, yang dimetabolisasi dengan RQ 1). Laju ventilasi alveolusnya adalah 3 liter/mnt, dan ia mengonsumsi O_2 dengan laju 300 ml/mnt. Berapa nilai $PACO_2$ John?

2. Anggaplah anda terbang dengan pesawat udara yang menjelajah pada ketinggian 18.000 kaki di mana tekanan di luar pesawat adalah 380 mm Hg.
 - a. Hitunglah tekanan parsial O_2 di udara di luar pesawat, dengan mengabaikan tekanan uap air.
 - b. Jika pesawat di-depressurized (tekanan setinggi tekanan atmosfer di dalam pesawat dihilangkan), berapa nilai $PACO_2$ anda? Anggaplah rasio konsumsi O_2 terhadap ventilasi anda tidak berubah (yaitu, sama dengan 0,06), dan perhatikan bahwa di bawah kondisi ini konstanta dalam persamaan yang memperhitungkan tekanan atmosfer dan suhu menurun dari 863 mm Hg menjadi 431,5 mm Hg.
 - c. Hitunglah $PACO_2$ anda, dengan menganggap bahwa produksi CO_2 dan laju ventilasi anda tidak berubah masing-masing pada 200 ml/mnt dan 4,2 liter/mnt.
3. Seorang siswa memiliki volume alun napas 350 ml. Selagi bernapas dengan kecepatan 12 kali/mnt, ventilasi alveolusnya adalah 80% dari ventilasi parunya. Berapa volume ruang rugi anatomiknya?

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-54)

1. Mengapa interior pesawat udara perlu diberi tekanan (yaitu, tekanan dipertahankan pada tekanan atmosfer setinggi permukaan laut meskipun tekanan atmosfer di sekitar pesawat jauh lebih rendah)? Jelaskan manfaat fisiologis pemakaian masker O_2 jika tekanan di interior pesawat tidak dapat dipertahankan.
2. Apakah hiperkapnia akan menyertai hipoksia yang ditimbulkan oleh masing-masing situasi di bawah ini? Jelaskan mengapa ya dan mengapa tidak.
 - a. keracunan sianida
 - b. edema paru
 - c. penyakit paru restriktif
 - d. berada di ketinggian
 - e. anemia berat
 - f. gagal jantung kongestif
 - g. penyakit paru obstruktif
3. Jika seseorang tinggal satu mil di atas permukaan laut di Denver, Colorado, di mana tekanan atmosfer 630 mm Hg, berapa PO_2 udara inspirasi sebelum udara tersebut mengalami humidifikasi (pelembaban) di saluran napas respiratorik dan sebelum mencapai alveolus?
4. Berdasarkan apa yang anda ketahui tentang kontrol respirasi, jelaskan mengapa sengaja melakukan hiperventilasi untuk menurunkan PCO_2 arteri sebelum menyelam adalah hal yang berbahaya? Tujuan hiperventilasi adalah untuk berada di bawah air lebih lama sebelum PCO_2 naik di atas normal dan mendorong penyelam naik ke permukaan untuk menghirup udara.
5. Jika seseorang yang membran alveolusnya menebal oleh penyakit memiliki PO_2 alveolus 100 mm Hg dan PCO_2 alveolus 40 mm Hg, mana dari nilai-nilai gas-gas darah arteri sistemik berikut yang paling besar kemungkinannya dijumpai?
 - a. $PO_2 = 105$ mm Hg, $PCO_2 = 35$ mm Hg
 - b. $PO_2 = 100$ mm Hg, $PCO_2 = 40$ mm Hg
 - c. $PO_2 = 90$ mm Hg, $PCO_2 = 45$ mm HgJika orang tersebut diberi O_2 100% apakah PO_2 arteri akan meningkat, menurun, atau tidak berubah? Apakah PCO_2 arteri meningkat, menurun, atau tidak berubah?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-55)

Keith M, seorang mantan perokok berat, mengidap emfisema berat. Bagaimana penyakit ini mempengaruhi resistensi saluran napasnya? Bagaimana perubahan resistensi saluran napas ini mempengaruhi upaya inspirasi dan ekspirasi Keith? Jelaskan bagaimana aktivitas otot pernapasan dan perubahan tekanan intra-alveolusnya dibandingkan dengan normal un-

tuk mencapai volume alveolar normal! Bagaimana spiogramnya bila dibandingkan dengan normal? Apa pengaruh penyakit Keith terhadap pertukaran gas di parunya? Apa kelainan gas darah yang kemungkinan besar ditemukan? Apakah pemberian O_2 kepada Keith untuk mengurangi kondisi hipoksiknya tepat?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

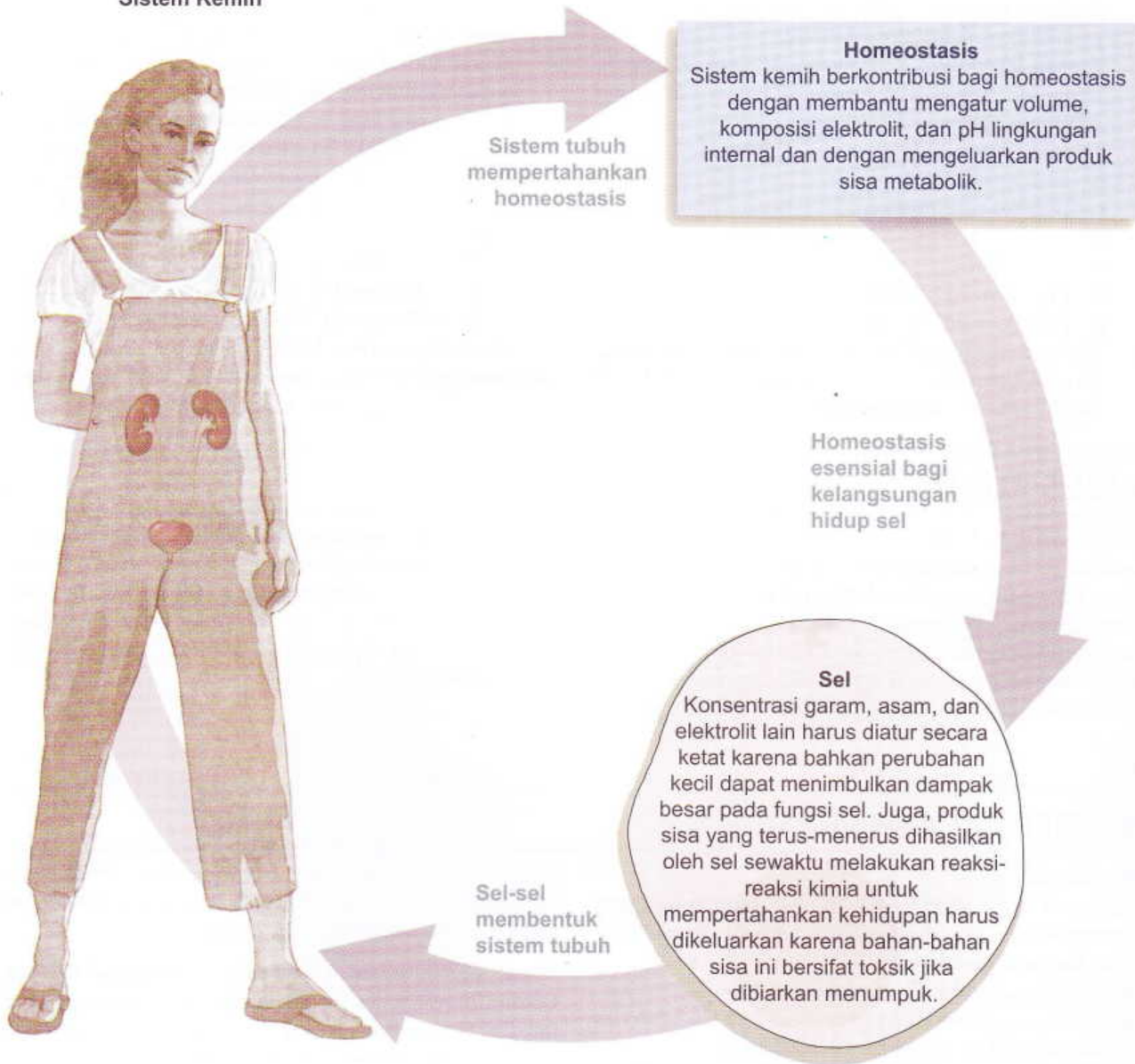
<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah Chapter 13 dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan, termasuk **Case Histories**, yang memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk bab

ini periksalah: *Case History 1: Fighting for Every Breath; Case History 2: Asthma and Influenza: A Dangerous Combination; Case History 3: When Help Becomes Harm.*

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di: <http://infotrac.thomsonlearning.com>.

Sistem Kemih



Kelangsungan hidup dan fungsi normal sel bergantung pada pemeliharaan stabilitas konsentrasi garam, asam, dan elektrolit lain dalam lingkungan cairan internal. Kelangsungan hidup sel juga bergantung pada pengeluaran secara terus-menerus bahan-bahan sisa metabolik toksik yang dihasilkan oleh sel-sel ketika melakukan reaksi-reaksi kimia untuk mempertahankan hidup. Ginjal berperan besar dalam mempertahankan homeostasis dengan mengatur konsentrasi banyak konstituen plasma, khususnya elektrolit dan air, dan dengan membuang semua bahan sisa metabolik (kecuali CO_2 ,

yang dikeluarkan oleh paru). Sewaktu berulang-ulang tersaring oleh ginjal, plasma mempertahankan konstituen-konstituen yang bernilai bagi tubuh dan mengeluarkan bahan yang tidak diinginkan atau berlebihan ke urin. Yang terutama penting adalah kemampuan ginjal mengatur volume dan osmolaritas (konsentrasi zat terlarut) lingkungan cairan internal dengan mengontrol keseimbangan garam dan air. Yang juga penting adalah kemampuan ginjal membantu mengatur pH dengan mengendalikan pengeluaran asam dan basa di urin.

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

- Fungsi ginjal
- Gambaran anatomi
- Proses-proses dasar di ginjal

FILTRASI GLOMERULUS

- Sifat membran glomerulus
- Gaya-gaya yang berperan dalam filtrasi glomerulus
- Besar dan regulasi LFG
- Aliran darah ginjal; fraksi filtrasi

REABSORPSI TUBULUS

- Transpor transepitel
- Reabsorpsi aktif versus pasif
- Proses dan kontrol reabsorpsi aktif Na^+
- Reabsorpsi aktif sekunder glukosa dan asam amino
- Maksimum tubulus; ambang ginjal
- Regulasi reabsorpsi PO_4^{3-} dan Ca^{2+}
- Reabsorpsi pasif Cl^- , H_2O , dan urea

SEKRESI TUBULUS

- Sekresi ion hidrogen
- Sekresi ion kalium
- Sekresi ion organik

EKSKRISI URIN DAN BERSIHAN PLASMA

- Laju ekskresi urin
- Bersihan plasma
- Ekskresi urin dengan konsentrasi bervariasi; sistem *countercurrent* medula
- Reabsorpsi H_2O yang dikontrol oleh vasopresin
- Gagal ginjal
- Berkemih

PENDAHULUAN

Pertukaran antara sel dan CES dapat sangat mengubah komposisi lingkungan cairan internal yang terbatas jika tidak terdapat mekanisme yang menjaganya stabil.

■ Ginjal melakukan berbagai fungsi yang ditujukan untuk mempertahankan homeostasis.

Ginjal, bekerja sama dengan masukan hormonal dan saraf yang mengontrol fungsinya, adalah organ yang terutama berperan dalam mempertahankan stabilitas volume, komposisi elektrolit, dan osmolaritas (konsentrasi zat terlarut) CES. Dengan menyesuaikan jumlah air dan berbagai konstituen plasma yang dipertahankan di tubuh atau dikeluarkan di urin, ginjal dapat mempertahankan keseimbangan air dan elektrolit dalam kisaran yang sangat sempit yang memungkinkan kehidupan, meskipun pemasukan dan pengeluaran konstituen-konstituen ini melalui saluran lain sangat bervariasi. Ginjal tidak hanya melakukan penyesuaian terhadap beragam asupan air (H_2O), garam, dan elektrolit lain tetapi juga menyesuaikan pengeluaran konstituen-konstituen CES ini melalui urin untuk mengompensasi kemungkinan pengeluaran abnormal melalui keringat berlebihan, muntah, diare, atau perdarahan. Karena ginjal melakukan tugasnya mempertahankan homeostasis maka komposisi urin dapat sangat bervariasi.

Ketika CES mengalami kelebihan air atau elektrolit tertentu misalnya garam (NaCl) maka ginjal dapat mengeluarkan kelebihan tersebut melalui urin. Jika terjadi defisit maka ginjal tidak dapat menambatkan konstituen yang kurang tersebut tetapi dapat membatasi pengeluarannya sehingga terjadi penghematan konstituen tersebut sampai yang bersangkutan dapat memasukkan bahan yang kurang tersebut ke dalam tubuhnya. Karena itu, ginjal lebih efisien melakukan kompensasi terhadap kelebihan

daripada kekurangan. Pada kenyataannya, pada sebagian hal ginjal tidak dapat secara sempurna menghentikan terbuangnya suatu bahan yang bermanfaat melalui urin, meskipun tubuh mungkin kekurangan bahan tersebut. Contoh utama adalah kasus defisit H_2O . Bahkan jika seseorang tidak mengonsumsi H_2O apapun, ginjal tetap harus mengeluarkan sekitar setengah liter H_2O melalui urin setiap hari untuk melaksanakan tugas besar lain sebagai pembersih tubuh.

Selain peran regulatorik penting ginjal dalam mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit, ginjal juga merupakan rute utama untuk mengeluarkan bahan-bahan sisa metabolik yang berpotensi toksik dan senyawa asing dari tubuh. Bahan sisa ini tidak dapat dikeluarkan sebagai zat padat: bahan-bahan tersebut harus dikeluarkan dalam bentuk larutan sehingga ginjal wajib menghasilkan paling sedikit 500 ml urin berisi bahan sisa per harinya. Karena H_2O yang dikeluarkan sebagai urin berasal dari plasma maka orang yang tidak mendapat sama sekali H_2O akan "kencing sampai mati": volume plasma turun ke tingkat fatal karena H_2O terus-menerus keluar untuk menyertai bahan-bahan sisa.

GAMBARAN SINGKAT FUNGSI GINJAL

Ginjal melakukan fungsi-fungsi spesifik berikut, yang sebagian besar membantu mempertahankan stabilitas lingkungan cairan internal.

1. *Mempertahankan keseimbangan H_2O di tubuh* (Bab 15).
2. *Mempertahankan osmolaritas cairan tubuh yang sesuai, terutama melalui regulasi keseimbangan H_2O* . Fungsi ini penting untuk mencegah fluks-fluks osmotik masuk atau keluar sel, yang masing-masing dapat menyebabkan pembengkakan atau penciutan sel yang merugikan (Bab 15).
3. *Mengatur jumlah dan konsentrasi sebagian besar ion CES*, termasuk natrium (Na^+), klorida (Cl^-), kalium (K^+), kalsium (Ca^{2+}), ion hidrogen (H^+), bikarbonat (HCO_3^-), fosfat (PO_4^{3-}), sulfat (SO_4^{2-}), dan magnesium (Mg^{2+}). Bahkan fluktuasi kecil konsentrasi sebagian elektrolit ini dalam CES dapat berpengaruh besar. Sebagai contoh, perubahan konsentrasi K^+ CES dapat menyebabkan disfungsi jantung yang mematikan (lihat h. 339).
4. *Mempertahankan volume plasma yang tepat*, yang penting dalam pengaturan jangka panjang tekanan darah arteri. Fungsi ini dilaksanakan melalui peran regulatorik ginjal dalam keseimbangan garam (Na^+ dan Cl^-) dan H_2O (Bab 15).
5. *Membantu mempertahankan keseimbangan asam-basa tubuh yang tepat dengan menyesuaikan pengeluaran H^+ dan HCO_3^- di urin* (Bab 15).
6. *Mengeluarkan (mengekskresikan) produk-produk akhir (sisa) metabolisme tubuh*, misalnya urea, asam urat, dan kreatinin. Jika dibiarkan menumpuk maka bahan-bahan sisa ini menjadi racun, terutama bagi otak.
7. *Mengeluarkan banyak senyawa asing*, misalnya obat, aditif makanan, pestisida, dan bahan eksogen non-nutritif lain yang masuk ke tubuh.
8. *Menghasilkan eritropoietin*, suatu hormon yang merangsang produksi sel darah merah (Bab 11).

9. *Menghasilkan renin*, suatu hormon enzim yang memicu suatu reaksi berantai yang penting dalam penghematan garam oleh ginjal.
10. *Mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya* (Bab 19).

■ Ginjal membentuk urin; sistem kemih sisanya membawa urin keluar tubuh.

Sistem kemih terdiri dari organ pembentuk urin—**ginjal**—dan struktur-struktur yang membawa urin dari ginjal ke luar untuk dieliminasi dari tubuh (Gambar 14-1a). Ginjal adalah sepasang organ berbentuk kacang yang terletak di belakang rongga abdomen, satu di masing-masing sisi kolumna vertebralis, sedikit di atas garis pinggang. Setiap ginjal mendapat satu **arteri renalis** dan satu **vena renalis**, yang masing-masing masuk dan keluar ginjal di indentasi (cekungan) medial ginjal yang menyebabkan organ ini berbentuk seperti kacang. Ginjal bekerja pada plasma yang mengalir melaluinya untuk menghasilkan urin, menghemat bahan-bahan yang akan dipertahankan di dalam tubuh dan mengeluarkan bahan-bahan yang tidak diinginkan melalui urin.

Setelah terbentuk, urin mengalir ke suatu rongga pengumpul sentral, **pelvis ginjal**, yang terletak di bagian tengah medial masing-masing ginjal (Gambar 14-1b). Dari sini urin disalurkan ke dalam **ureter**, suatu saluran berdinding otot polos yang keluar di batas medial dekat dengan arteri dan vena renalis. Terdapat dua **ureter**, satu mengangkut urin dari masing-masing ginjal ke sebuah kantung kemih.

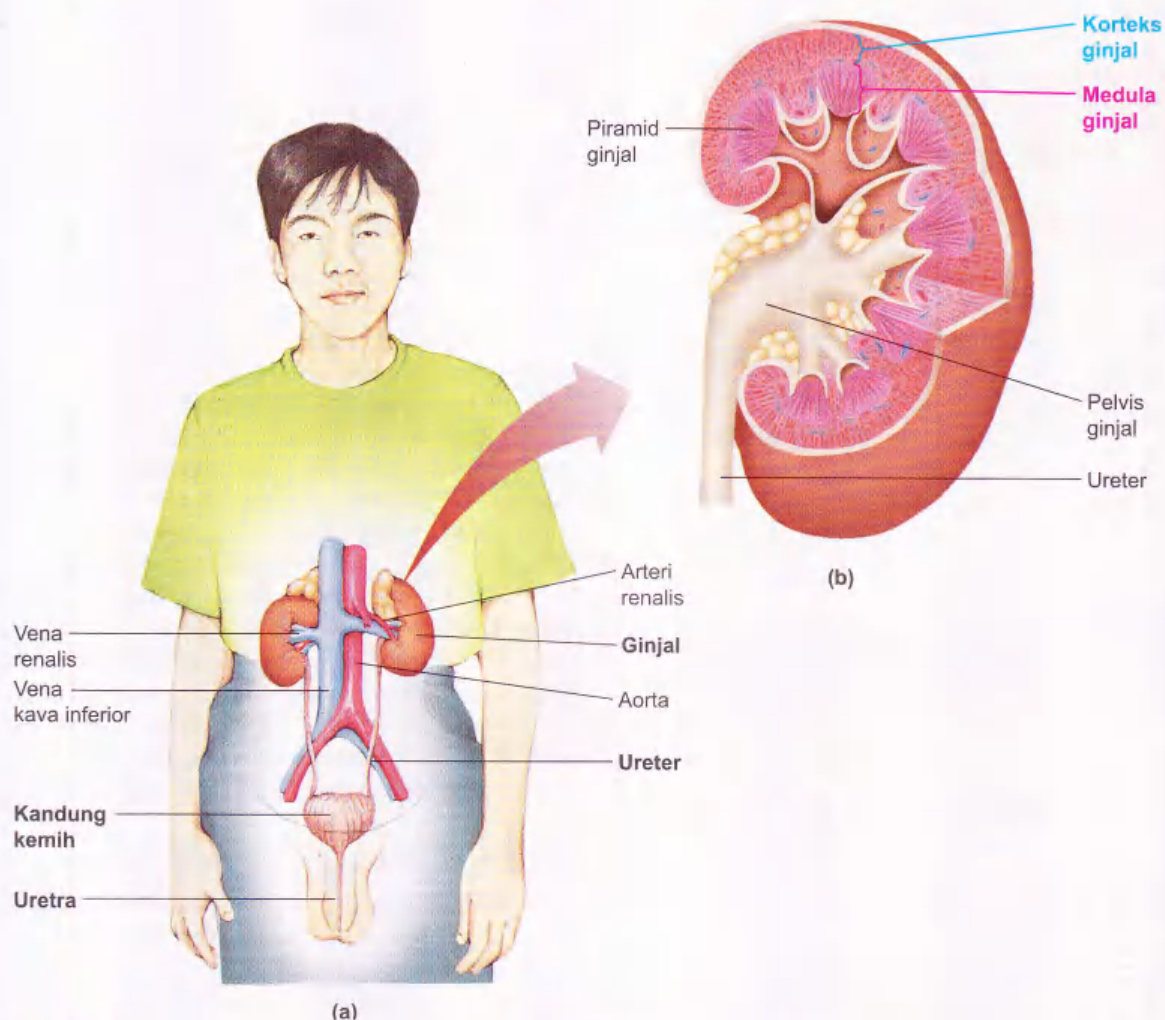
Kandung kemih, yang menampung urin secara temporer, adalah suatu kantung berongga berdinding otot polos yang dapat teregang. Secara periodik, urin dikosongkan dari kandung kemih ke luar melalui saluran lain, **uretra**, akibat kontraksi kandung kemih. Uretra pada wanita berukuran pendek dan lurus, berjalan langsung dari leher kandung kemih ke luar (Gambar 14-2; lihat juga Gambar 20-2, h. 814). Pada pria uretra jauh lebih panjang dan berjalan melengkung dari kandung kemih ke luar, melewati kelenjar prostat dan penis (Gambar 14-1a dan 14-2b; lihat juga Gambar 20-1, h. 813). Uretra pria memiliki fungsi ganda yaitu menjadi saluran untuk mengeluarkan urin dari kandung kemih dan saluran untuk semen dari organ-organ reproduksi. Kelenjar prostat terletak di bawah leher kandung kemih dan melingkari uretra secara penuh.

CATATAN KLINIS. Pembesaran prostat, yang sering terjadi pada usia pertengahan sampai lanjut, dapat menyumbat uretra secara parsial atau total, menghambat aliran urin.

Bagian-bagian sistem kemih setelah ginjal hanya berfungsi sebagai saluran untuk mengangkut urin ke luar. Setelah terbentuk di ginjal, urin tidak mengalami perubahan komposisi atau volume sewaktu mengalir ke hilir melalui sistem kemih sisanya.

■ Nefron adalah unit fungsional ginjal.

Setiap ginjal terdiri dari sekitar 1 juta unit fungsional mikroskopik yang dikenal sebagai **nefron**, yang disatukan



Gambar 14-1

Sistem kemih. (a) *Komponen sistem kemih.* Sepasang ginjal membentuk urin, yang dibawa oleh ureter ke kandung kemih. Urin disimpan di kandung kemih dan secara berkala dikeluarkan melalui uretra. (b) *Potongan longitudinal sebuah ginjal.* Ginjal terdiri dari korteks ginjal di sebelah luar yang tampak granular dan medula ginjal di sebelah dalam yang tampak bergaris-garis. Pelvis ginjal di inti bagian dalam medial ginjal mengumpulkan urin yang telah terbentuk.

(Sumber: Bagian (b) diadaptasi dari Ann Stalheim-Smith dan Greg K. Fitch, *Understanding Human Anatomy and Physiology*, Gbr. 23.4, h. 888. Hak cipta © 1993 West Publishing Company).

oleh jaringan ikat. Ingatlah bahwa unit fungsional adalah unit terkecil di dalam suatu organ yang mampu melaksanakan semua fungsi organ tersebut. Karena fungsi utama ginjal adalah menghasilkan urin dan, dalam pelaksanaannya, mempertahankan stabilitas komposisi CES, maka nefron adalah unit terkecil yang mampu membentuk urin.

Susunan nefron di dalam ginjal adalah sedemikian sehingga dihasilkan dua regio berbeda—regio luar yang disebut **korteks ginjal** dan tampak granular dan regio dalam, **medula ginjal**, yang tersusun oleh segitiga-segitiga bergaris, **piramid ginjal** (Gambar 14-1b).

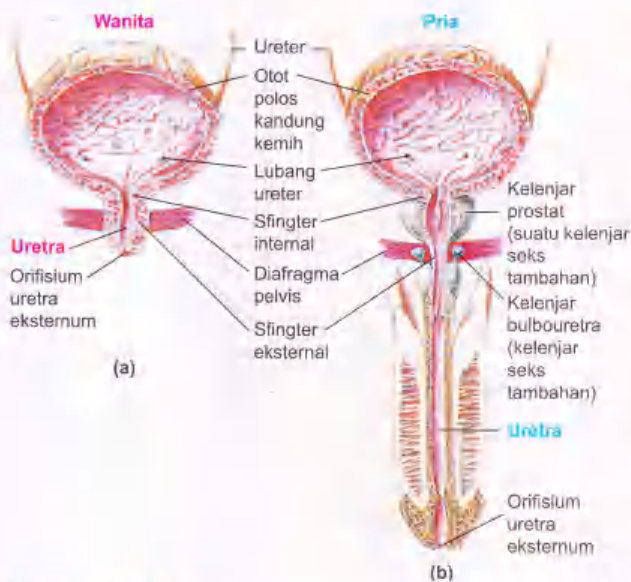
Untuk memahami perbedaan antara regio korteks dan medula ginjal dan, yang lebih penting, untuk memahami fungsi ginjal diperlukan pengetahuan tentang susunan struk-

tural masing-masing nefron. Setiap nefron terdiri dari *komponen vaskular* dan *komponen tubular*, dan keduanya berkaitan erat secara struktural dan fungsional (Gambar 14-3).

KOMPONEN VASKULAR NEFRON

Bagian dominan komponen vaskular nefron adalah **glomerulus**, suatu kuntum kapiler berbentuk bola tempat filtrasi sebagian air dan zat terlarut dari darah yang melewatinya. Cairan yang telah disaring ini, yang komposisinya hampir identik dengan plasma, kemudian mengalir melewati komponen tubular nefron, tempat berbagai proses transpor mengubahnya menjadi urin.

Ketika masuk ke ginjal, arteri renalis bercabang-cabang hingga akhirnya membentuk banyak pembuluh halus yang



Gambar 14-2

Perbandingan uretra pada wanita dan pria. (a) Pada wanita, uretra lurus dan pendek. (b) Pada pria, uretra jauh lebih panjang, berjalan melalui kelenjar prostat dan penis.

dikenal sebagai **arteriol aferen**. Setiap nefron mendapat satu arteriol aferen ini. Arteriol aferen mengalirkan darah ke glomerulus. Kapiler-kapiler glomerulus kembali menyatu untuk membentuk arteriol lain, **arteriol eferen**, yang dilalui oleh darah yang tidak terfiltrasi untuk meninggalkan glomerulus menuju komponen tubular (Gambar 14-3 dan 14-4). Arteriol eferen adalah satu-satunya arteriol di tubuh yang mengalirkan darah dari kapiler. Biasanya arteriol bercabang-cabang menjadi kapiler-kapiler yang kemudian kembali menyatu membentuk venula. Di kapiler glomerulus, tidak terjadi ekstraksi O_2 atau nutrisi dari darah untuk digunakan oleh jaringan ginjal serta tidak terjadi penyerapan produk sisa dari jaringan sekitar. Karena itu, darah arteri masuk ke kapiler glomerulus melalui arteriol aferen, dan darah arteri meninggalkan glomerulus melalui arteriol eferen.

Arteriol eferen segera bercabang-cabang menjadi set kapiler kedua, **kapiler peritubulus**, yang memasok darah ke jaringan ginjal dan penting dalam pertukaran antara sistem tubulus dan darah sewaktu perubahan cairan filtrasi menjadi urin. Kapiler peritubulus ini, sesuai yang diisyaratkan oleh namanya, melilit di sekitar sistem tubulus (*peri* artinya "di sekitar"). Kapiler-kapiler peritubulus menyatu membentuk venula yang akhirnya mengalirkan isinya ke vena renalis, yaitu saluran bagi darah untuk meninggalkan ginjal.

KOMPONEN TUBULAR NEFRON

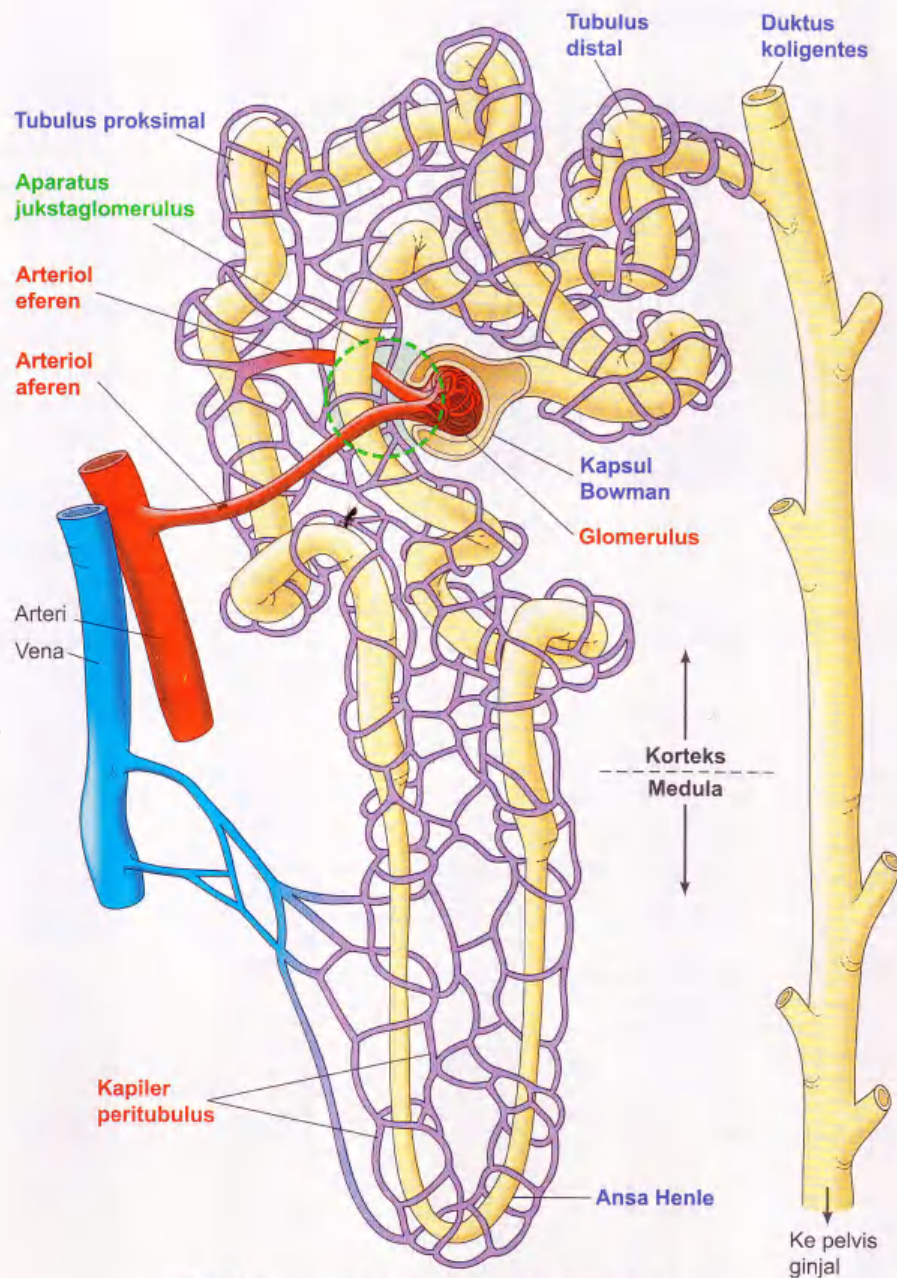
Komponen tubular nefron adalah suatu tabung berongga berisi cairan yang dibentuk oleh satu lapisan sel epitel. Meskipun komponen ini adalah saluran kontinyu dari pangkalnya dekat glomerulus hingga ke ujungnya di pelvis ginjal, namun komponen ini dibagi menjadi berbagai segmen berdasarkan perbedaan struktur dan fungsinya (Gambar 14-3 dan 14-5). Komponen tubulus berawal dari **kapsul Bowman**,

suatu invaginasi ber dinding rangkap yang melingkupi glomerulus untuk mengumpulkan cairan dari kapiler glomerulus.

Dari kapsul Bowman, cairan yang difiltrasi mengalir ke dalam **tubulus proksimal**, yang seluruhnya terletak di dalam korteks dan membentuk gulungan-gulungan rapat sepanjang perjalanannya. Segmen berikutnya, **ansa Henle** (lengkung Henle), membentuk lengkung berbentuk U tajam atau *hair-pin* yang masuk ke dalam medula ginjal. *Pars descendens* ansa Henle masuk dari korteks ke dalam medula; *pars ascendens* berjalan balik ke korteks. Pars ascendens kembali ke regio glomerulus nefronnya sendiri, tempat saluran ini berjalan melewati garpu yang dibentuk oleh arteriol aferen dan eferen. Sel-sel tubulus dan vaskular di titik ini mengalami spesialisasi untuk membentuk **aparatus jukstaglomerulus**, suatu struktur yang terletak di samping glomerulus (*juksta* artinya "di samping"). Regio khusus ini berperan penting dalam mengatur fungsi ginjal. Setelah aparatus jukstaglomerulus, tubulus kembali membentuk kumparan erat menjadi **tubulus distal**, yang juga seluruhnya berada di dalam korteks. Tubulus distal mengalirkan isinya ke dalam **duktus** atau **tubulus koligentes**, dengan masing-masing duktus menerima cairan dari hingga delapan nefron berbeda. Setiap duktus koligentes berjalan ke dalam medula untuk mengosongkan cairan isinya (sekarang berubah menjadi urin) ke dalam pelvis ginjal.

NEFRON KORTEKS DAN JUKSTAMEDULA

Dua jenis nefron—*nefron korteks* dan *nefron jukstamedula*—dibedakan oleh letak dan panjang dari sebagian strukturnya (Gambar 14-5). Semua nefron berasal dari korteks, tetapi glomerulus pada **nefron korteks** terletak di lapisan luar korteks, sedangkan glomerulus pada **nefron jukstamedula** terletak di lapisan dalam korteks, di samping medula. (Perhatikan perbedaan antara nefron *jukstamedula* dan aparatus *jukstaglomerulus*). Keberadaan semua glomerulus dan kapsul Bowman terkaitnya di korteks menjadi penyebab bagian ini tampak granular. Kedua tipe nefron ini paling berbeda di bagian ansa Henle. Lengkung tajam di nefron-nefron korteks hanya sedikit masuk ke medula. Sebaliknya, lengkung nefron jukstamedula masuk ke seluruh kedalaman medula. Selain itu, kapiler peritubulus nefron jukstamedula membentuk lengkung vaskular yang dikenal sebagai **vasa rekta** ("pembuluh lurus"), yang berjalan merapat ke lengkung panjang Henle. Di nefron korteks, kapiler peritubulus tidak membentuk vasa rekta tetapi melingkari lengkung pendek Henle nefron tersebut. Sewaktu berjalan melalui medula, duktus koligentes nefron korteks dan nefron jukstamedula berjalan sejajar dengan pars ascendens dan descendens lengkung panjang Henle nefron jukstamedula dan vasa rekta. Susunan paralel tubulus dan pembuluh di medula menciptakan daerah-daerah dengan gambaran bergaris-garis. Yang lebih penting, seperti yang anda akan lihat, susunan ini—disertai oleh karakteristik permeabilitas dan transpor lengkung panjang Henle dan vasa rekta—berperan kunci dalam kemampuan ginjal menghasilkan urin dengan konsentrasi beragam, bergantung pada kebutuhan tubuh. Sekitar 80% dari nefron pada manusia adalah tipe korteks. Spesies dengan



Gambaran singkat Fungsi Bagian-bagian Nefron

Komponen vaskular

- **Arteriol aferen**—membawa darah ke glomerulus
- **Glomerulus**—suatu kuntum kapiler yang menyaring plasma bebas protein ke dalam komponen tubulus
- **Arteriol eferen**—membawa darah dari glomerulus
- **Kapiler peritubulus**—mendarahi jaringan ginjal; terlibat dalam pertukaran dengan cairan di lumen tubulus

Komponen kombinasi vaskular/tubular

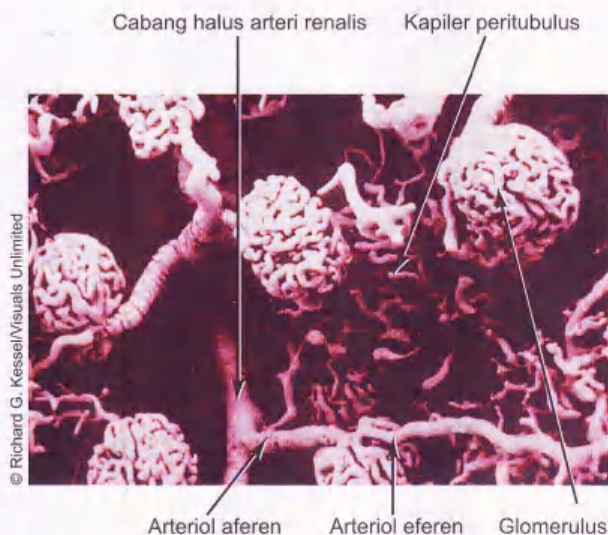
- **Aparatus jukstaglomerulus**—menghasilkan bahan-bahan yang berperan dalam kontrol fungsi ginjal.

Komponen tubular

- **Kapsul Bowman**—mengumpulkan filtrat glomerulus
- **Tubulus proksimal**—reabsorpsi dan sekresi tak terkontrol bahan-bahan tertentu terjadi di sini
- **Ansa Henle**—membentuk gradien osmotik di medula ginjal yang penting bagi kemampuan ginjal untuk menghasilkan urin dengan konsentrasi beragam
- **Tubulus distal dan duktus koligentes**—reabsorpsi terkontrol beragam Na^+ dan H_2O serta sekresi K^+ dan H^+ terjadi di sini; cairan yang meninggalkan duktus koligentes adalah urin, yang masuk ke pelvis ginjal.

Gambar 14-3

Nefron. Gambaran skematik sebuah nefron korteks, yaitu jenis nefron yang paling banyak pada manusia.



Gambar 14-4

Mikrograf elektron memperlihatkan sebuah glomerulus dan arteriol-arteriol terkaitnya.

kemampuan memekatkan urin yang lebih besar daripada manusia, misalnya tikus gurun, memiliki proporsi nefron jukstamedula yang lebih banyak.

■ Tiga proses dasar di ginjal adalah filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, dan sekresi tubulus.

Tiga proses dasar yang terlibat dalam pembentukan urin: *filtrasi glomerulus*, *reabsorpsi tubulus*, dan *sekresi tubulus*. Untuk mempermudah visualisasi tentang hubungan antara proses-proses di ginjal ini, ada baiknya nefron “diuraikan” secara skematis, seperti di Gambar 14-6.

FILTRASI GLOMERULUS

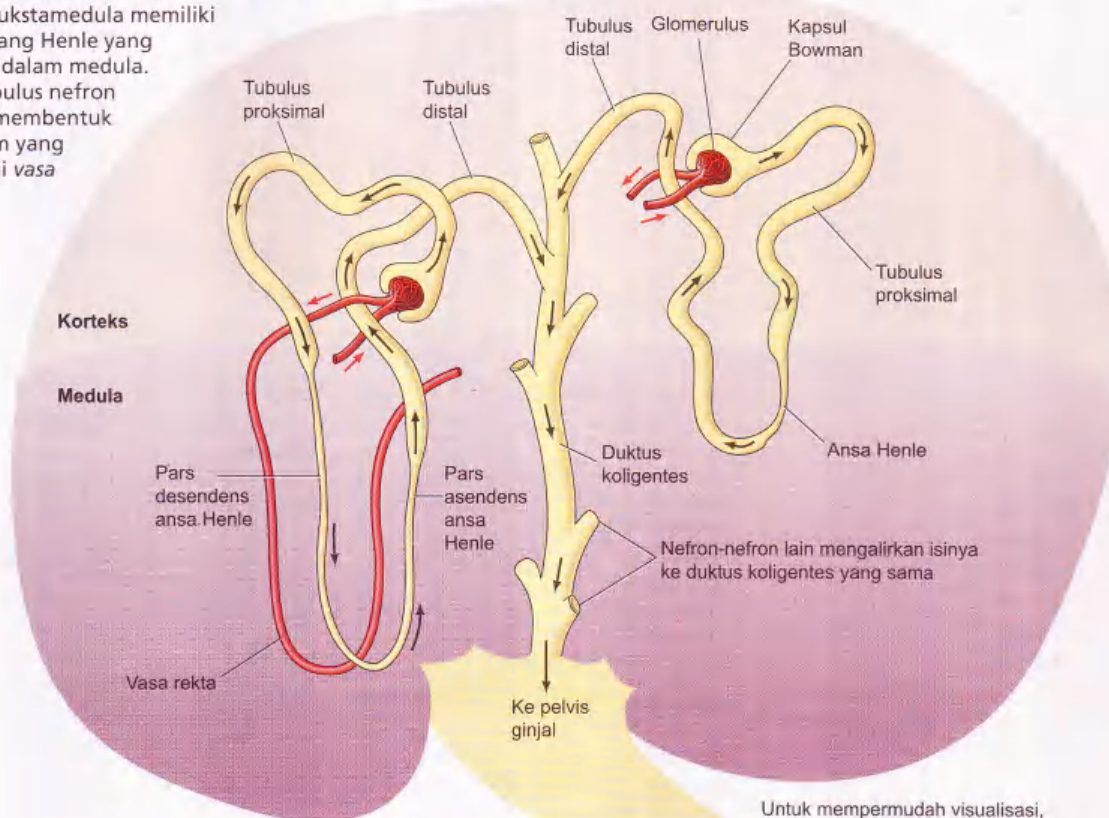
Sewaktu darah mengalir melalui glomerulus, plasma bebas-protein tersaring melalui kapiler glomerulus ke dalam kapsul Bowman. Dalam keadaan normal, 20% plasma yang masuk ke glomerulus tersaring. Proses ini, dikenal sebagai **filtrasi**

Gambar 14-5

Perbandingan nefron jukstamedula dan nefron korteks. Glomerulus nefron korteks terletak di korteks bagian luar, sedangkan glomerulus nefron jukstamedula terletak di bagian dalam korteks di samping medula. Lengkung Henle nefron korteks hanya sedikit masuk ke medula, tetapi nefron jukstamedula memiliki lengkung panjang Henle yang masuk jauh ke dalam medula. Kapiler peritubulus nefron jukstamedula membentuk lengkung tajam yang dikenal sebagai *vasa rekta*

Nefron jukstamedula: nefron dengan lengkung panjang yang penting dalam menciptakan gradien osmotik vertikal medula (tipe ini 20%)

Nefron korteks: tipe nefron yang paling banyak (tipe ini 80%)



Untuk mempermudah visualisasi, ukuran nefron sangat diperbesar, dan kapiler peritubulus dihilangkan, kecuali vasa rekta.

glomerulus, adalah langkah pertama dalam pembentukan urin. Secara rerata, 125 ml filtrat glomerulus (cairan yang difiltrasi) terbentuk secara kolektif dari seluruh glomerulus setiap menit. Jumlah ini sama dengan 180 liter (sekitar 47,5 galon) setiap hari. Dengan mempertimbangkan bahwa volume rerata plasma pada orang dewasa adalah 2,75 liter, maka hal ini berarti bahwa ginjal menyaring keseluruhan volume plasma sekitar 65 kali sehari. Jika semua yang difiltrasi keluar sebagai urin, semua plasma akan menjadi urin dalam waktu kurang dari setengah jam! Namun, hal ini tidak terjadi karena tubulus ginjal dan kapiler peritubulus berhubungan erat di seluruh panjangnya, sehingga bahan-bahan dapat dipertukarkan antara cairan di dalam tubulus dan darah di dalam kapiler peritubulus.

REABSORPSI TUBULUS

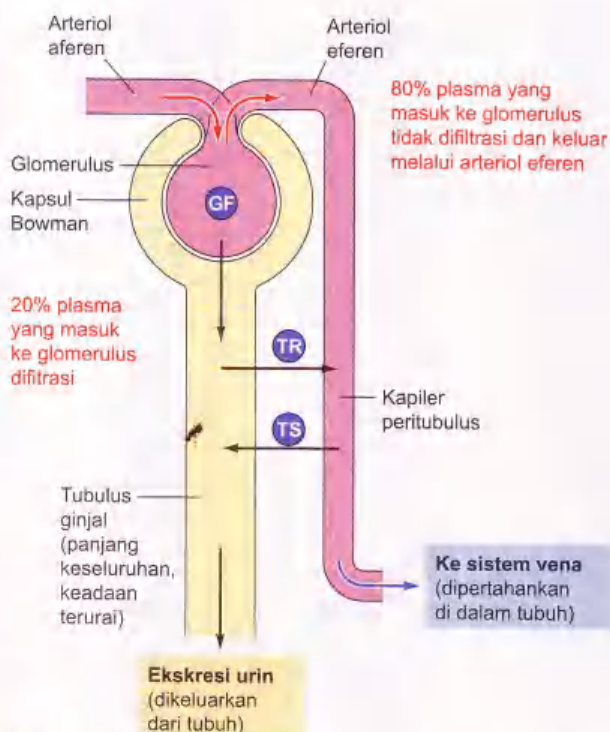
Sewaktu filtrat mengalir melalui tubulus, bahan-bahan yang bermanfaat bagi tubuh dikembalikan ke plasma kapiler peritubulus. Perpindahan selektif bahan-bahan dari bagian dalam tubulus (lumen tubulus) ke dalam darah ini disebut **reabsorpsi tubulus**. Bahan-bahan yang direabsorpsi tidak keluar dari tubuh melalui urin tetapi dibawa oleh kapiler peritubulus ke sistem vena dan kemudian ke jantung untuk didistribusikan. Dari 180 liter plasma yang disaring per hari, sekitar 178,5 liter direabsorpsi. Sisa 1,5 liter di tubulus mengalir ke dalam pelvis ginjal untuk dikeluarkan sebagai urin. Secara umum, bahan-bahan yang perlu dihemat oleh tubuh secara selektif direabsorpsi, sementara bahan-bahan yang tidak dibutuhkan dan harus dikeluarkan tetap berada di urin.

SEKRESI TUBULUS

Proses ginjal ketiga, **sekresi tubulus**, adalah pemindahan selektif bahan-bahan dari kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus. Proses ini merupakan rute kedua bagi masuknya bahan ke dalam tubulus ginjal dari darah, sedangkan yang pertama adalah melalui filtrasi glomerulus. Hanya sekitar 20% dari plasma yang mengalir melalui kapiler glomerulus difiltrasi ke dalam kapsul Bowman; sisa 80% mengalir melalui arteriol eferen ke dalam kapiler peritubulus. Sekresi tubulus merupakan mekanisme untuk mengeluarkan bahan dari plasma secara cepat dengan mengekstraksi sejumlah tertentu bahan dari 80% plasma yang tidak terfiltrasi di kapiler peritubulus dan memindahkannya ke bahan yang sudah ada di tubulus sebagai hasil filtrasi.

EKSKRESI URIN

Ekskresi urin adalah pengeluaran bahan-bahan dari tubuh ke dalam urin. Ini bukan merupakan proses terpisah tetapi merupakan hasil dari tiga proses pertama di atas. Semua konstituen plasma yang terfiltrasi atau disekresikan tetapi tidak direabsorpsi akan tetap di tubulus dan mengalir ke pelvis ginjal untuk diekskresikan sebagai urin dan dikeluarkan dari tubuh (Gambar 14-6). (Jangan mengacaukan ekskresi dengan sekresi). Perhatikan bahwa semua yang difiltrasi dan kemudian direabsorpsi, atau tidak difiltrasi sama sekali, masuk ke darah vena dari kapiler



- GF** = **filtrasi glomerulus**—filtrasi nondiskriminatif plasma bebas protein dari glomerulus ke dalam kapsul Bowman
- TR** = **reabsorpsi tubulus**—perpindahan selektif bahan-bahan yang terfiltrasi dari lumen tubulus ke dalam kapiler peritubulus.
- TS** = **sekresi tubulus**—perpindahan selektif bahan-bahan yang tidak terfiltrasi dari kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus

Gambar 14-6

Proses-proses dasar di ginjal. Semua yang disaring atau disekresi tetapi tidak direabsorpsi akan diekskresikan di urin dan keluar dari tubuh. Semua yang difiltrasi dan kemudian direabsorpsi, atau sama sekali tidak disaring, akan masuk ke darah vena dan dipertahankan dalam tubuh.

peritubulus dan karenanya dipertahankan di dalam tubuh dan tidak diekskresikan di urin, meskipun mengalir melewati ginjal.

GAMBARAN BESAR PROSES-PROSES DASAR DI GINJAL

Filtrasi glomerulus umumnya adalah proses yang indiskriminatif. Kecuali sel darah dan protein plasma, semua konstituen di dalam darah— H_2O , nutrisi, elektrolit, zat sisa, dan sebagainya—secara nonselektif masuk ke lumen tubulus dalam jumlah yang besar selama filtrasi. Yaitu, dari 20% plasma yang difiltrasi di glomerulus, segala sesuatu yang ada di bagian plasma tersebut masuk ke kapsul Bowman kecuali protein plasma. Proses-proses tubulus yang sangat diskriminatif kemudian bekerja pada filtrat untuk mengembalikan ke darah suatu cairan dengan komposisi dan volume yang diperlukan untuk mempertahankan stabilitas lingkungan cairan internal. Bahan terfiltrasi

yang tidak diinginkan dibiarkan tertinggal di cairan tubulus untuk diekskresikan sebagai urin. Filtrasi glomerulus dapat dianggap sebagai pemindahan sebagian dari plasma, dengan semua komponen esensial dan komponen yang perlu dikeluarkan dari tubuh, masuk ke "ban berjalan" tubulus yang berakhir di pelvis ginjal, yang merupakan ritik pengumpulan untuk urin di dalam ginjal. Semua konstituen plasma yang masuk ke ban berjalan ini dan kemudian tidak dikembalikan ke plasma di ujung ban akan dikeluarkan dari ginjal sebagai urin. Sistem tubulus lah yang menentukan bagaimana menyelamatkan bahan-bahan filtrasi yang perlu dipertahankan di dalam tubuh melalui proses reabsorpsi sementara membiarkan bahan-bahan yang harus diekskresi tetap dalam ban berjalan tersebut. Selain itu, sebagian bahan tidak saja difiltrasi tetapi juga disekresikan ke dalam ban berjalan tubulus, sehingga jumlah bahan-bahan tersebut yang diekskresikan dalam urin lebih besar daripada jumlah yang difiltrasi. Untuk banyak bahan, proses-proses ginjal ini berada di bawah kontrol fisiologik. Karena itu, ginjal menangani setiap konstituen plasma dengan cara tertentu yaitu kombinasi filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi.

Ginjal hanya bekerja pada plasma namun CES terdiri dari plasma dan cairan interstisium. Cairan interstisium adalah lingkungan cairan internal sejati di tubuh karena merupakan satu-satunya komponen CES yang berkontak langsung dengan sel. Namun, karena terjadi pertukaran bebas antara plasma dan cairan interstisium melalui dinding kapiler (kecuali protein plasma) maka komposisi cairan interstisium mencerminkan komposisi plasma. Karena itu, dengan melakukan peran regulatorik dan ekskretorik pada plasma, ginjal mempertahankan lingkungan cairan internal yang sesuai agar fungsi sel optimal. Sebagian besar dari isi bab ini selanjutnya akan dirujuk kepada pembahasan tentang bagaimana proses-proses dasar ginjal dilakukan dan mekanisme pengaturannya untuk membantu mempertahankan homeostasis.

FILTRASI GLOMERULUS

Cairan yang difiltrasi dari glomerulus ke dalam kapsul Bowman harus melewati tiga lapisan berikut yang membentuk **membran glomerulus** (Gambar 14-7): (1) dinding kapiler glomerulus, (2) membran basal, dan (3) lapisan dalam kapsul Bowman. Secara kolektif, lapisan-lapisan ini berfungsi sebagai saringan molekuler halus yang menahan sel darah dan protein plasma tetapi membolehkan H_2O dan zat terlarut dengan ukuran molekul kecil lewat. Marilah kita bahas masing-masing lapisan secara lebih detail.

■ Membran glomerulus jauh lebih permeabel daripada kapiler di tempat lain.

Dinding kapiler glomerulus terdiri dari satu lapis sel endotel gepeng. Lapisan ini memiliki banyak pori besar yang menye-

barkannya 100 kali lebih permeabel terhadap H_2O dan zat terlarut daripada kapiler di bagian lain tubuh.

Membran basal adalah lapisan gelatinosa aselular (tidak mengandung sel) yang terbentuk dari kolagen dan glikoprotein yang tersisip di antara glomerulus dan kapsul Bowman. Kolagen menghasilkan kekuatan struktural, dan glikoprotein menghambat filtrasi protein plasma yang kecil. Protein plasma yang lebih besar tidak dapat difiltrasi karena tidak dapat melewati pori kapiler, tetapi pori ini masih dapat melewatkan albumin, protein plasma terkecil. Namun, karena bermuatan negatif maka glikoprotein menolak albumin dan protein plasma lain, yang juga bermuatan negatif. Karena itu, protein plasma hampir tidak terdapat di dalam filtrat, dengan kurang dari 1% molekul albumin berhasil lolos ke dalam kapsul Bowman.

CATATAN KLINIS. Sebagian penyakit ginjal yang ditandai oleh adanya albumin berlebihan di dalam urin (*albuminuria*) disebabkan oleh gangguan pada muatan negatif di membran basal, yang menyebabkan membran glomerulus lebih permeabel terhadap albumin meskipun ukuran pori kapiler tidak berubah.

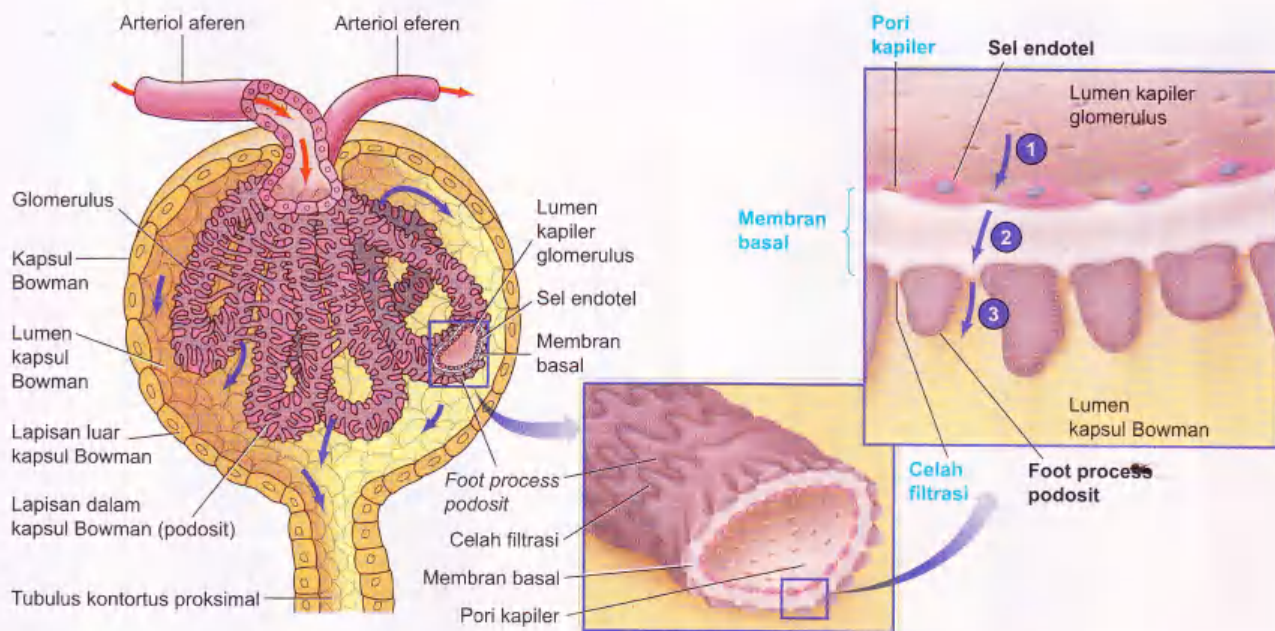
Lapisan terakhir membran glomerulus adalah *lapisan dalam kapsul Bowman*. Lapisan ini terdiri dari **podosit**, sel mirip gurita yang mengelilingi glomerulus. Setiap podosit memiliki banyak *foot process* (*podo* artinya "kaki", *prosesus* adalah tonjolan atau apendiks) memanjang yang saling menjalin dengan *foot process* podosit sekitar, seperti anda menjalinkan jari-jari tangan anda ketika anda memegang bola dengan kedua tangan (Gambar 14-8). Celah sempit di antara *foot process* yang berdampingan, yang dikenal sebagai **celah filtrasi**, membentuk jalur tempat cairan meninggalkan kapiler glomerulus menuju lumen kapsul Bowman.

Karena itu, rute yang dilalui oleh bahan terfiltrasi melewati membran glomerulus seluruhnya berada di luar sel – pertama melalui pori kapiler, kemudian melalui membran basal aselular, dan akhirnya melewati celah filtrasi kapsuler (Gambar 14-7).

■ Tekanan darah kapiler glomerulus adalah gaya utama yang menginduksi filtrasi glomerulus.

Untuk melaksanakan filtrasi glomerulus, harus terdapat gaya yang mendorong sebagian dari plasma di glomerulus menembus lubang-lubang di membran glomerulus. Tidak terdapat mekanisme transpor aktif atau pengeluaran energi lokal yang berperan dalam memindahkan cairan dari plasma menembus membran glomerulus menuju kapsul Bowman. Filtrasi glomerulus dilakukan oleh gaya-gaya fisik pasif yang serupa dengan yang bekerja di kapiler di tempat lain.

Karena glomerulus adalah suatu kuntum kapiler maka prinsip-prinsip dinamika cairan yang menyebabkan ultrafiltrasi di kapiler lain juga berlaku di sini (lihat h. 393), kecuali untuk dua perbedaan penting: (1) Kapiler glomerulus jauh lebih permeabel daripada kapiler di tempat lain, sehingga lebih banyak cairan difiltrasi pada tekanan filtrasi yang sama; dan (2) keseimbangan gaya-gaya menembus membran glomerulus adalah sedemikian sehingga filtrasi terjadi di keseluruhan panjang kapiler. Sebaliknya, keseimbangan gaya-gaya



Agar dapat terfiltrasi, suatu bahan harus melewati

- 1 pori antara sel-sel endotel kapiler glomerulus
- 2 membran basal aselular
- 3 celah filtrasi di antara foot process podosit lapisan dalam kapsul Bowman

Gambar 14-7

Lapisan-lapisan di membran glomerulus.

di kapiler lain bergeser sedemikian sehingga filtrasi terjadi di bagian awal pembuluh tetapi di ujung pembuluh terjadi reabsorpsi (lihat Gambar 10-23, h. 394).

GAYA-GAYA YANG BERPERAN DALAM FILTRASI GLOMERULUS

Tiga gaya fisik terlibat dalam filtrasi glomerulus (Tabel 14-1): tekanan darah kapiler glomerulus, tekanan osmotik koloid plasma, dan tekanan hidrostatik kapsul Bowman. Marilah kita lihat peran masing-masing.

1. *Tekanan darah kapiler glomerulus* adalah tekanan cairan yang ditimbulkan oleh darah di dalam kapiler glomerulus. Tekanan ini pada akhirnya bergantung pada kontraksi jantung (sumber energi yang menghasilkan filtrasi glomerulus) dan resistensi terhadap aliran darah yang ditimbulkan oleh arterioler aferen dan eferen. Tekanan darah kapiler glomerulus, dengan nilai rerata diperkirakan 55 mm Hg, lebih tinggi daripada tekanan darah kapiler di tempat lain. Penyebab lebih tingginya tekanan di kapiler glomerulus adalah garis tengah arterioler aferen yang lebih besar dibandingkan dengan arterioler eferen. Karena darah dapat lebih mudah masuk ke glomerulus melalui arterioler aferen yang lebar daripada keluar melalui arterioler eferen yang lebih sempit maka tekanan darah



Gambar 14-8

Podosit kapsul Bowman dengan *foot process* dan celah filtrasi. Perhatikan celah filtrasi antara *foot process* yang berdekatan pada foto mikroskop ini. Podosit dan *foot process*nya mengelilingi kapiler glomerulus.

Tabel 14-1

Gaya-gaya yang Berperan dalam Filtrasi Glomerulus

GAYA	EFEK	KEKUATAN (mm Hg)
Tekanan darah kapiler glomerulus	Mendorong filtrasi	55
Tekanan osmotik koloid plasma	Melawan filtrasi	30
Tekanan hidrostatik kapsul Bowman	Melawan filtrasi	15
Tekanan filtrasi netto (Perbedaan antara gaya yang mendorong filtrasi dan gaya yang melawan filtrasi)	Mendorong filtrasi	10

$55 - (30 + 15) = 10$

kapiler glomerulus tetap tinggi akibat terbungahnya darah di kapiler glomerulus. Selain itu, karena tingginya resistensi yang dihasilkan oleh arteriol eferen maka tekanan darah tidak memiliki kecenderungan untuk turun di sepanjang kapiler glomerulus seperti di kapiler lain. Tekanan darah glomerulus yang tinggi dan tidak menurun ini cenderung mendorong cairan keluar glomerulus menuju kapsul Bowman di seluruh panjang kapiler glomerulus, dan merupakan gaya utama yang menghasilkan filtrasi glomerulus.

Sementara tekanan darah kapiler glomerulus mendorong filtrasi, dua gaya lain yang bekerja menembus membran glomerulus (tekanan osmotik koloid plasma dan tekanan hidrostatik kapsul Bowman) melawan filtrasi.

2. *Tekanan osmotik koloid plasma* ditimbulkan oleh distribusi tak seimbang protein-protein plasma di kedua sisi membran glomerulus. Karena tidak dapat difiltrasi maka protein plasma terdapat di kapiler glomerulus tetapi tidak di kapsul Bowman. Karena itu, konsentrasi H_2O lebih tinggi di kapsul Bowman daripada di kapiler glomerulus. Timbul kecenderungan H_2O untuk berpindah melalui osmosis menuruni gradien konsentrasinya sendiri dari kapsul Bowman ke dalam glomerulus melawan

filtrasi glomerulus. Gaya osmotik oposan ini rata-rata 30 mm Hg, yaitu sedikit lebih tinggi daripada di kapiler lain. Tekanan ini lebih tinggi karena H_2O yang difiltrasi keluar darah glomerulus jauh lebih banyak sehingga konsentrasi protein plasma lebih tinggi daripada di tempat lain.

3. *Tekanan hidrostatik kapsul Bowman*, tekanan yang ditimbulkan oleh cairan di bagian awal tubulus ini, diperkirakan sekitar 15 mm Hg. Tekanan ini, yang cenderung mendorong cairan keluar kapsul Bowman, melawan filtrasi cairan dari glomerulus menuju kapsul Bowman.

LAJU FILTRASI GLOMERULUS

Seperti dapat dilihat di Tabel 14-1, gaya-gaya yang bekerja menembus membran glomerulus tidak berada dalam keseimbangan. Gaya total yang mendorong filtrasi adalah tekanan darah kapiler glomerulus yaitu 55 mm Hg. Jumlah dua gaya yang melawan filtrasi adalah 45 mm Hg. Perbedaan netto yang mendorong filtrasi (10 mm Hg) disebut **tekanan filtrasi netto**. Tekanan yang ringan ini mendorong cairan dalam jumlah besar dari darah menembus membran glomerulus yang sangat permeabel. Laju filtrasi yang sebenarnya, **laju filtrasi glomerulus** (LFG), bergantung tidak saja pada tekanan filtrasi netto tetapi juga pada seberapa luas permukaan glomerulus yang tersedia untuk penetrasi dan seberapa permeabel membran glomerulus (yaitu, seberapa "bocor" lapisan ini). Sifat-sifat membran glomerulus ini secara kolektif disebut sebagai **koefisien filtrasi** (K_f). Karena itu,

$$LFG = K_f \times \text{tekanan filtrasi netto}$$

Dalam keadaan normal, sekitar 20% plasma yang masuk ke glomerulus disaring pada tekanan filtrasi netto 10 mm Hg, melalui seluruh glomerulus secara kolektif dihasilkan 180 liter filtrat glomerulus setiap hari untuk LFG rerata 125 ml/mnt pada pria (160 liter filtrat per hari pada LFG rerata 115 ml/mnt pada wanita).

■ Perubahan pada LFG terutama disebabkan oleh perubahan tekanan darah kapiler glomerulus.

Karena tekanan filtrasi netto yang menyebabkan filtrasi glomerulus hanyalah disebabkan oleh ketidakseimbangan gaya-gaya fisik yang saling berlawanan antara plasma kapiler glomerulus dan cairan kapsul Bowman, maka perubahan di salah satu dari gaya-gaya fisik ini dapat mempengaruhi LFG. Kita akan membahas efek perubahan masing-masing gaya fisik ini pada LFG.

FAKTOR YANG TIDAK DIATUR PADA LFG

Tekanan osmotik koloid plasma dan tekanan hidrostatik kapsul Bowman tidak berada di bawah regulasi dan, pada keadaan normal, tidak banyak berubah.

CATATAN KLINIS. Akan tetapi, keduanya dapat berubah pada keadaan patologis dan karenanya mempengaruhi

LFG. Karena tekanan osmotik koloid plasma melawan filtrasi, maka penurunan konsentrasi protein plasma sehingga menurunkan tekanan ini, menyebabkan peningkatan LFG. Penurunan tak terkendali konsentrasi protein plasma dapat terjadi, sebagai contoh, pada pasien luka bakar luas yang kehilangan banyak cairan kaya protein yang berasal dari plasma melalui permukaan kulit yang terbakar. Sebaliknya, pada situasi di mana tekanan osmotik koloid plasma meningkat, misalnya pada kasus diare dengan dehidrasi, LFG berkurang.

Tekanan hidrostatik kapsul Bowman dapat meningkat tak terkendali dan filtrasi dapat menurun akibat obstruksi saluran kemih, misalnya batu ginjal atau pembesaran prostat. Terbendungnya cairan di belakang obstruksi menyebabkan tekanan hidrostatik kapsul meningkat.

PENYESUAIAN TERKONTROL LFG

Tidak seperti tekanan osmotik koloid plasma dan tekanan hidrostatik kapsul Bowman—yang mungkin tidak terkendali pada berbagai keadaan penyakit dan karenanya mengubah LFG tanpa dikehendaki—tekanan darah kapiler glomerulus dapat dikontrol untuk menyesuaikan LFG agar memenuhi kebutuhan tubuh. Asalkan semua faktor lain konstan maka jika tekanan darah kapiler glomerulus naik maka tekanan filtrasi netto akan naik dan LFG juga meningkat. Besar tekanan darah kapiler glomerulus bergantung pada laju aliran darah di dalam masing-masing glomerulus. Jumlah darah yang mengalir ke dalam sebuah glomerulus per menit ditentukan terutama oleh besar tekanan darah arteri sistemik rata-rata dan resistensi yang ditimbulkan oleh arteriol aferen. Jika resistensi di arteriol aferen meningkat maka darah yang mengalir ke glomerulus lebih sedikit sehingga LFG berkurang. Sebaliknya, jika resistensi arteriol aferen berkurang maka lebih banyak darah mengalir ke dalam glomerulus dan LFG meningkat. Terdapat dua mekanisme kontrol yang mengatur LFG, keduanya diarahkan untuk menyesuaikan aliran darah glomerulus dengan mengatur jari-jari dan, karenanya, resistensi arteriol aferen. Kedua mekanisme ini adalah (1) otoresgulasi, yang ditujukan untuk mencegah perubahan spontan LFG; dan (2) kontrol simpatis ekstrinsik, yang ditujukan untuk regulasi jangka panjang tekanan darah arteri.

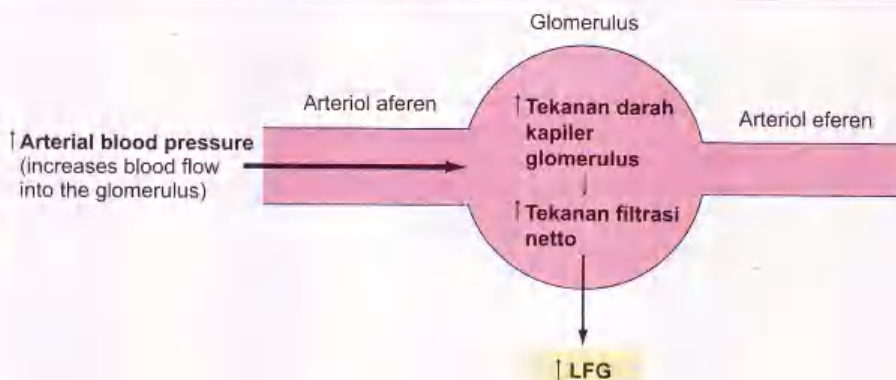
MEKANISME PENYEBAB OTOREGULASI LFG

Karena tekanan darah arteri adalah gaya utama yang mendorong darah masuk ke dalam glomerulus maka tekanan darah kapiler glomerulus, dan LFG, akan meningkat berbanding lurus jika tekanan arteri meningkat bila faktor lain tidak berubah (Gambar 14-9). Demikian juga, penurunan tekanan darah arteri akan menyebabkan penurunan LFG. Perubahan spontan tak sengaja LFG seperti ini umumnya dicegah oleh mekanisme regulasi intrinsik yang dilakukan oleh ginjal sendiri, suatu proses yang dikenal sebagai **otoregulasi** (*oto* artinya “sendiri”). Ginjal, dalam batas-batas tertentu, dapat mempertahankan aliran darah ke dalam kapiler glomerulus (dan karenanya tekanan darah kapiler glomerulus konstan dan LFG stabil) meskipun terjadi perubahan tekanan darah arteri. Ginjal melakukannya dengan mengubah-ubah kaliber arteriol aferen sehingga resistensi terhadap aliran melalui pembuluh ini dapat disesuaikan. Sebagai contoh, jika LFG meningkat akibat peningkatan tekanan darah arteri maka tekanan filtrasi netto dan LFG dapat dikurangi ke normal oleh konstiksi arteriol aferen, yang menurunkan aliran darah ke dalam glomerulus (Gambar 14-10a). Penyesuaian lokal ini menurunkan tekanan darah glomerulus dan LFG ke normal.

Sebaliknya, jika LFG turun akibat penurunan tekanan arteri maka tekanan glomerulus dapat ditingkatkan ke normal oleh vasodilatasi arteriol aferen, yang memungkinkan lebih banyak darah masuk meskipun tekanan pendorong berkurang (Gambar 14-10b). Peningkatan volume darah glomerulus meningkatkan tekanan darah glomerulus, yang pada gilirannya membawa LFG kembali ke normal.

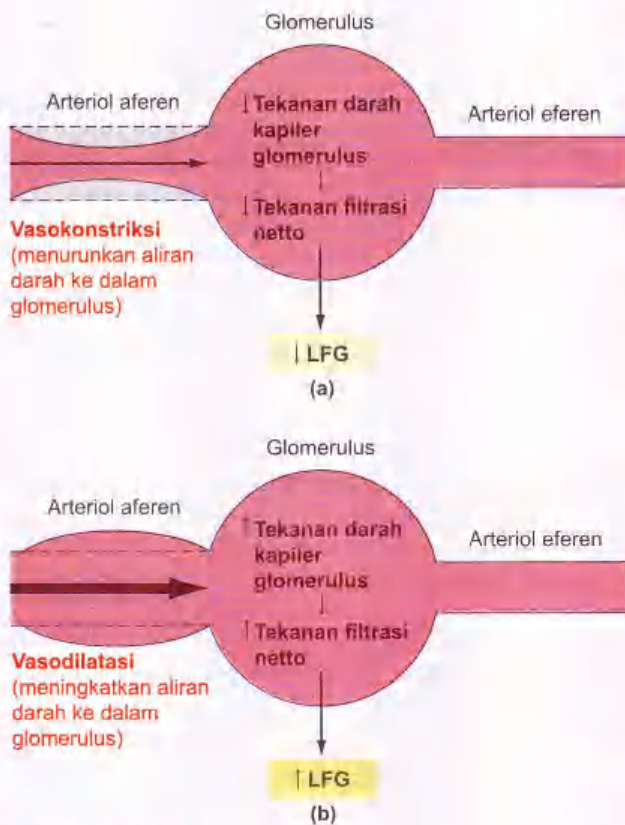
Dua mekanisme intrarenal berperan dalam otoresgulasi: (1) mekanisme **miogenik**, yang berespons terhadap perubahan tekanan di dalam komponen vaskular nefron; dan (2) mekanisme **umpan balik tubuloglomerulus**, yang mendeteksi perubahan kadar garam di cairan yang mengalir melalui komponen tubular nefron.

■ Mekanisme **miogenik** adalah sifat umum otot polos vaskular (*miogenik* artinya “dihasilkan oleh otot”). Otot polos vaskular arteriol berkontraksi secara inheren sebagai respons terhadap peregangan yang menyertai peningkatan tekanan di



Gambar 14-9

Efek langsung tekanan darah arteri terhadap laju filtrasi glomerulus (LFG).



Gambar 14-10

Penyesuaian kaliber arterioli aferen untuk mengubah LFG. (a) Vasokonstriksi arterioli mengurangi LFG. (b) Vasodilatasi arterioli meningkatkan LFG.

dalam pembuluh (lihat h. 383). Karena itu, arterioli aferen secara otomatis berkonstriksi sendiri ketika teregang akibat peningkatan tekanan darah arteri. Respons ini membantu membatasi aliran darah ke dalam glomerulus dalam jumlah normal meskipun tekanan arteri meningkat. Sebaliknya, relaksasi inheren arterioli aferen yang tidak teregang ketika tekanan di dalam pembuluh berkurang meningkatkan aliran darah ke dalam glomerulus meskipun tekanan arteri turun.

■ Mekanisme **umpan balik tubuloglomerulus** (*tubuloglomerular feedback mechanism*, TGF) melibatkan *aparatus jukstaglomerulus*, yaitu kombinasi khusus sel tubular dan vaskular di mana tubulus, setelah memutar balik, berjalan melewati sudut yang dibentuk oleh arterioli aferen dan eferen sewaktu keduanya menyatu dengan glomerulus (Gambar 14-3 dan 14-11). Sel-sel otot polos di dinding arterioli aferen di bagian ini secara khusus membentuk **sel granular**, dinamai demikian karena sel-sel ini memiliki banyak granula sekretorik. Sel tubulus khusus di regio ini secara kolektif dinamai **makula densa**. Sel-sel makula densa mendeteksi perubahan kadar garam cairan tubulus yang melewatinya.

Jika LFG meningkat akibat peningkatan tekanan arteri maka cairan yang difiltrasi dan mengalir melalui tubulus distal lebih besar daripada normal. Sebagai respons terhadap peningkatan penyaluran garam ke tubulus distal, sel-sel makula densa mengeluarkan adenosin, yang bekerja secara para-

krin lokal pada arterioli aferen sekitar untuk menyebabkannya berkonstriksi sehingga aliran darah glomerulus berkurang dan LFG kembali ke normal. Dalam keadaan sebaliknya, ketika penyaluran garam ke tubulus distal berkurang karena penurunan spontan LFG akibat penurunan tekanan darah arteri, maka adenosin yang dikeluarkan oleh makula densa juga berkurang. Hal ini menyebabkan vasodilatasi arterioli aferen sehingga aliran darah tubulus meningkat dan LFG kembali normal. Karena itu, melalui mekanisme TGF, tubulus suatu nefron mampu memantau kadar garam di cairan yang mengalir melaluinya dan mengatur laju filtrasi melalui glomerulusnya sendiri agar cairan di awal tubulus distal dan penyaluran garam konstan.

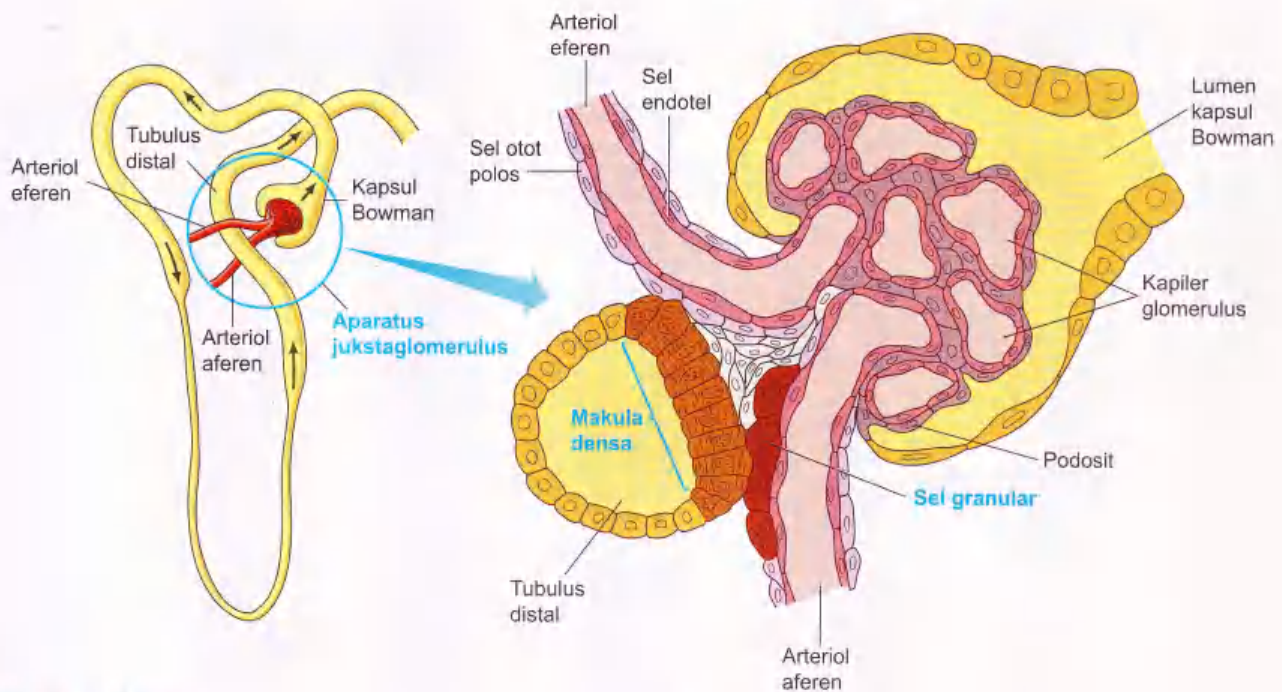
PENTINGNYA OTOREGULASI LFG

Mekanisme umpan balik tubuloglomerulus dan miogenik bekerja sama untuk melakukan otheregulasi terhadap LFG dalam kisaran tekanan darah arteri rerata 80 sampai 180 mm Hg. Di dalam rentang yang luas ini, penyesuaian otheregulatorik intrinsik resistensi arterioli aferen dapat mengompensasi perubahan tekanan arteri sehingga fluktuasi LFG yang tidak diinginkan dapat dicegah, meskipun tekanan glomerulus cenderung mengikuti perubahan tekanan arteri. Tekanan arteri rerata normal adalah 93 mm Hg, sehingga kisaran ini mencakup perubahan transien tekanan darah yang menyertai aktivitas sehari-hari yang tidak berkaitan dengan kebutuhan untuk ginjal mengatur ekskresi H_2O dan garam, misalnya peningkatan normal tekanan darah saat olahraga. Otheregulasi penting karena pergeseran LFG yang tidak diinginkan dapat menyebabkan ketidakseimbangan cairan, elektrolit, dan zat sisa. Karena paling tidak sebagian dari cairan yang difiltrasi selalu diekskresikan maka jumlah cairan yang diekskresikan di urin secara otomatis meningkat jika LFG meningkat. Jika otheregulasi tidak ada maka LFG akan meningkat dan H_2O serta zat terlarut akan terbuang sia-sia akibat meningkatnya tekanan darah arteri saat olahraga berat. Jika, sebaliknya, LFG terlalu rendah maka ginjal kurang mampu mengeluarkan zat sisa, kelebihan elektrolit, dan bahan lain yang harus diekskresikan. Karena itu otheregulasi meredam efek langsung perubahan tekanan arteri pada LFG serta ekskresi H_2O , zat terlarut, dan zat sisa.

Jika terjadi perubahan tekanan arteri rerata di luar kisaran otheregulasi, maka mekanisme ini tidak bisa mengkompensasi. Karena itu, penurunan dramatis tekanan arteri rerata (<80 mmHg atau >180 mmHg) menyebabkan tekanan kapiler glomerulus dan LFG menurun atau meningkat sesuai perubahan tekanan arteri tersebut.

PENTINGNYA KONTROL SIMPATIS EKSTRINSIK PADA LFG

Selain mekanisme otheregulasi intrinsik yang dirancang untuk menjaga LFG konstan meskipun terjadi fluktuasi tekanan darah arteri, LFG dapat diubah dengan sengaja—bahkan ketika tekanan darah arteri berada dalam kisaran otheregulasi—oleh mekanisme kontrol ekstrinsik yang mengalahkan respons otheregulasi. Kontrol ekstrinsik LFG, yang diperantarai oleh sinyal sistem saraf simpatik ke arterioli aferen, ditujukan un-



Gambar 14-11

Aparatus jukstaglomerulus. Aparatus jukstaglomerulus terdiri dari sel-sel vaskular khusus (sel granular) dan sel-sel tubular khusus (makula densa) di titik tempat tubulus distal menembus garpu/cagak yang dibentuk oleh arteriol aferen dan arteriol eferen nefron yang sama.

tuk mengatur tekanan darah arteri. Sistem saraf parasimpatis tidak memiliki pengaruh apapun pada ginjal.

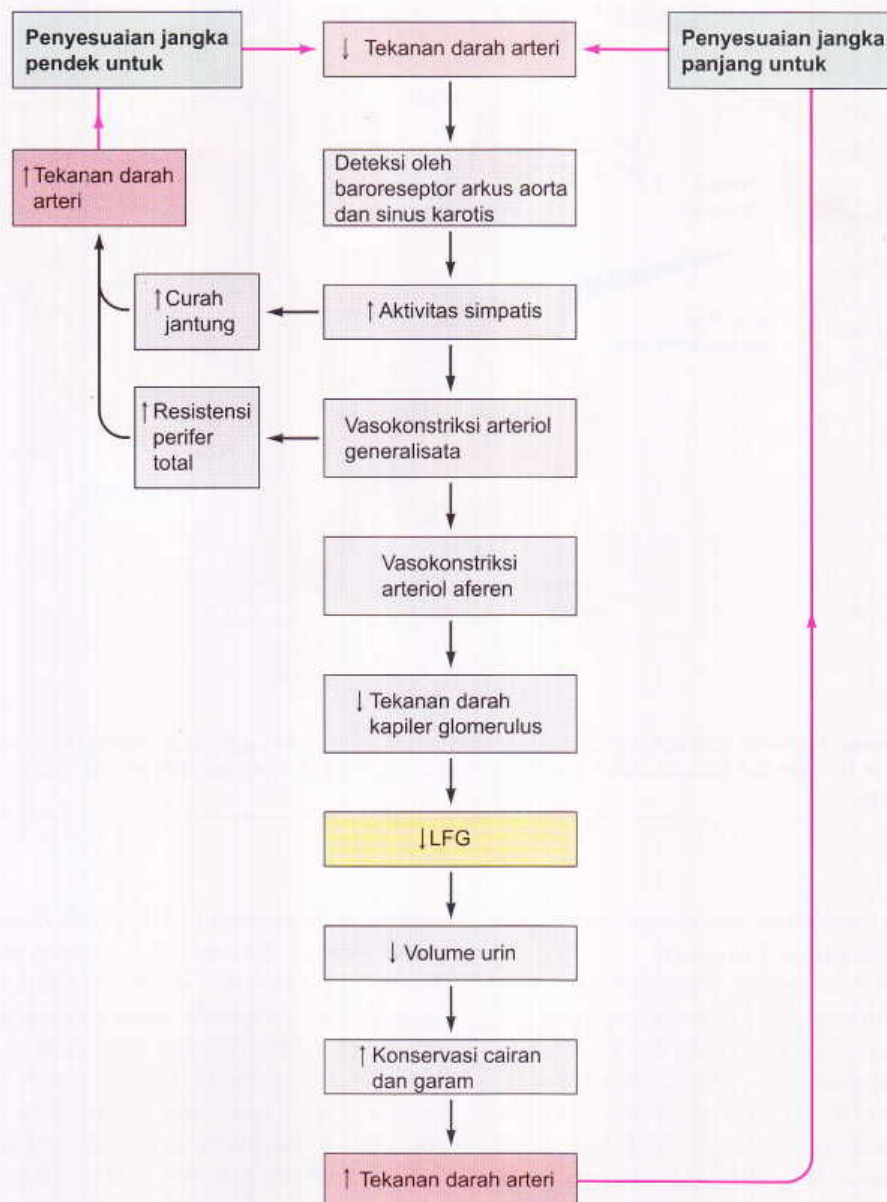
Jika volume plasma berkurang—sebagai contoh, akibat perdarahan—maka penurunan tekanan darah arteri yang terjadi dideteksi oleh baroreseptor arkus aorta dan sinus karotis, yang memicu refleks saraf untuk meningkatkan tekanan darah ke arah normal (lihat h. 404). Respons refleks ini dikoordinasikan oleh pusat kontrol kardiovaskular di batang otak dan terutama diperantarai oleh peningkatan aktivitas simpatik ke jantung dan pembuluh darah. Meskipun peningkatan curah jantung dan resistensi perifer total yang terjadi membantu meningkatkan tekanan darah menuju normal namun volume plasma tetap kurang. Dalam jangka panjang, volume plasma harus dipulihkan ke normal. Salah satu kompensasi untuk berkurangnya volume plasma adalah penurunan pengeluaran urin sehingga lebih banyak cairan yang ditahan di tubuh. Pengeluaran urin berkurang sebagian karena penurunan LFG; jika cairan yang difiltrasi berkurang maka yang tersedia untuk diekskresikan juga berkurang.

PERAN REFLEKS BARORESEPTOR PADA KONTROL EKSTRINSIK LFG

Tidak ada mekanisme baru yang diperlukan untuk menurunkan LFG. LFG diturunkan oleh respons refleks baroreseptor terhadap penurunan tekanan darah (Gambar 14-12). Selama refleks ini, terjadi vasokonstriksi akibat pengaruh simpatik di sebagian besar arteriol di seluruh tubuh (termasuk arteriol aferen) sebagai mekanisme kompensasi untuk meningkatkan resistensi perifer total. Arteriol aferen disarafi oleh serat vaso-

konstriktor simpatik jauh lebih banyak dibandingkan dengan arteriol eferen. Ketika arteriol aferen yang membawa darah ke glomerulus berkonstriksi akibat peningkatan aktivitas simpatik, darah yang mengalir ke dalam glomerulus akan lebih sedikit daripada normal sehingga tekanan darah kapiler glomerulus menurun (Gambar 14-10a). Penurunan LFG yang terjadi, pada gilirannya, mengurangi volume urin. Dengan cara ini, sebagian H_2O dan garam yang seharusnya keluar melalui urin dapat dipertahankan di dalam tubuh, dalam jangka panjang membantu memulihkan volume plasma ke normal sehingga penyesuaian-penyesuaian kardiovaskular jangka pendek yang telah terjadi tidak lagi dibutuhkan. Mekanisme lain, misalnya meningkatnya reabsorpsi H_2O dan garam oleh tubulus serta meningkatnya rasa haus (dijelaskan lebih rinci di bagian lain), juga ikut berperan dalam pemeliharaan tekanan darah jangka panjang, meskipun volume darah berkurang, dengan membantu memulihkan volume plasma.

Sebaliknya, jika tekanan darah meningkat (misalnya akibat ekspansi volume plasma setelah ingesti cairan berlebihan), respons sebaliknya yang terjadi. Ketika baroreseptor mendeteksi peningkatan tekanan darah maka aktivitas vaso-konstriktor simpatik ke arteriol, termasuk arteriol aferen ginjal, menurun secara refleks sehingga terjadi vasodilatasi arteriol aferen. Karena darah yang masuk ke glomerulus melalui arteriol aferen yang melebar meningkat maka tekanan darah kapiler glomerulus bertambah sehingga LFG meningkat (Gambar 14-10b). Karena cairan yang difiltrasi meningkat maka jumlah yang tersedia untuk dieliminasi melalui urin juga meningkat. Yang juga berperan meningkatkan volume



Gambar 14-12

Refleks baroreseptor mempengaruhi LFG dalam regulasi jangka panjang tekanan darah arteri.

urin adalah penurunan reabsorpsi H_2O dan garam di tubulus oleh pengaruh hormon. Kedua mekanisme ginjal ini – peningkatan filtrasi glomerulus dan penurunan reabsorpsi H_2O dan garam oleh tubulus – meningkatkan volume urin dan mengeluarkan kelebihan cairan dari tubuh. Penurunan rasa haus dan asupan cairan juga membantu memulihkan tekanan darah yang meningkat ke normal.

■ LFG dapat dipengaruhi oleh perubahan dalam koefisien filtrasi.

Sejauh ini kita telah membahas perubahan LFG sebagai akibat perubahan dalam tekanan filtrasi netto. Namun, laju filtrasi glomerulus juga bergantung pada koefisien filtrasi (K_f) selain tekanan filtrasi netto. Selama bertahun-tahun K_f di-

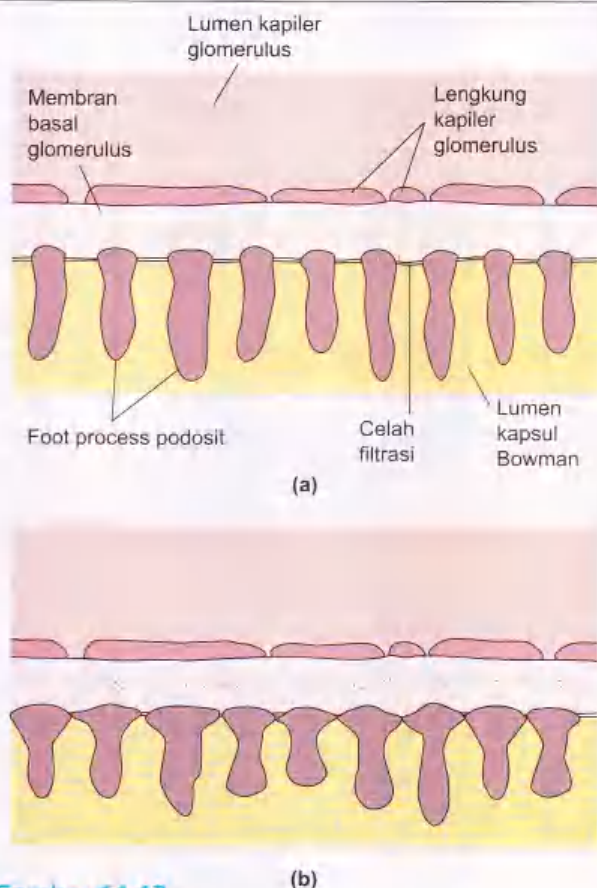
anggap sebagai suatu konstanta, kecuali pada keadaan penyakit di mana membran glomerulus menjadi lebih bocor daripada biasa. Riset-riset baru menunjukkan bahwa K_f dapat mengalami perubahan di bawah kontrol fisiologik. Dua faktor yang mempengaruhi K_f —luas permukaan dan permeabilitas membran glomerulus—dapat dimodifikasi oleh aktivitas kontraktile di dalam membran.

Luas permukaan yang tersedia untuk filtrasi di dalam glomerulus diwakili oleh permukaan dalam kapiler glomerulus yang berkontak dengan darah. Setiap kuntum kapiler glomerulus disatukan oleh **sel mesangium**. Sel-sel ini mengandung elemen kontraktile (yaitu, filamen mirip aktin). Kontraksi sel-sel mesangium ini menutup sebagian kapiler filtrasi, mengurangi luas permukaan yang tersedia untuk filtrasi di dalam kuntum glomerulus. Ketika tekanan filtrasi

netto tidak berubah maka penurunan K_f ini menurunkan LFG. Stimulasi simpatis menyebabkan sel mesangium berkontraksi dan merupakan mekanisme kedua (selain mendorong vasokonstriksi arterioler aferen) yang digunakan oleh sistem saraf simpatis untuk menurunkan LFG.

Podosit juga memiliki filamen kontraktil mirip aktin, yang kontraksi atau relaksasinya masing-masing dapat menurunkan atau meningkatkan jumlah celah filtrasi yang terbuka di membran dalam kapsul Bowman dengan mengubah bentuk dan kedekatan *foot process* (Gambar 14-13). Jumlah celah adalah penentu permeabilitas; semakin banyak celah yang terbuka, semakin besar permeabilitas. Aktivitas kontraktil podosit, yang selanjutnya mempengaruhi permeabilitas dan K_f berada di bawah kontrol fisiologik oleh mekanisme yang belum sepenuhnya dipahami.

Sebelum mengalihkan perhatian ke proses reabsorpsi tubulus, marilah kita teliti persentase curah jantung yang mengalir ke ginjal. Hal ini akan lebih memperkuat konsep berapa banyak darah yang mengalir melalui ginjal dan berapa banyak cairan yang terfiltrasi serta diproses oleh tubulus.



Gambar 14-13

Perubahan jumlah celah filtrasi yang terbuka akibat relaksasi dan kontraksi podosit. (a) Relaksasi podosit memperkecil bagian basal *foot process*, meningkatkan jumlah celah filtrasi yang terbuka penuh di daerah tersebut. (b) Kontraksi podosit mendatarkan *foot process* sehingga jumlah celah filtrasi di antaranya berkurang (Sumber: Diadaptasi dari Federation Proceedings, vol. 42, h. 3046-3052, 1983, Dicitak ulang dengan ijin).

■ Ginjal secara normal menerima 20% sampai 25% curah jantung.

Pada K_f dan tekanan filtrasi netto rerata, 20% plasma yang masuk ke ginjal diubah menjadi filtrat glomerulus. Hal ini berarti bahwa pada LFG rerata 125 ml/mnt, aliran plasma ginjal total harus sekitar 625 ml/mnt. Karena 55% dari darah keseluruhan terdiri dari plasma (yaitu, hematokrit = 45; lihat h. 421), maka aliran darah total melalui ginjal rata-rata adalah 1140 ml/mnt. Jumlah ini adalah sekitar 22% dari curah jantung total yang besarnya 5 liter (5000 ml) per menit, meskipun ginjal membentuk kurang dari 1% berat badan total.

Ginjal perlu menerima proporsi curah jantung yang sedemikian besar karena organ ini harus terus-menerus melakukan fungsi regulatorik dan ekskretorik terhadap darah dalam jumlah besar yang dialirkan kepadanya untuk mempertahankan stabilitas lingkungan cairan internal. Sebagian besar darah mengalir ke ginjal bukan untuk mendarahi jaringan ginjal tetapi untuk disesuaikan dan dimurnikan oleh ginjal. Secara rerata, 20% sampai 25% dari darah yang dipompa keluar oleh jantung setiap menit “mengalir ke pembersih” dan bukan melaksanakan tugas normalnya bertukar bahan dengan jaringan. Hanya dengan pemrosesan terus-menerus darah dalam jumlah besar tersebut barulah ginjal dapat dengan tepat mengatur volume dan komposisi elektrolit lingkungan internal dan secara adekuat mengeluarkan produk sisa metabolik dalam jumlah besar yang terus-menerus diproduksi.

REABSORPSI TUBULUS

Semua konstituen plasma kecuali protein, tanpa pandang bulu difiltrasi bersama melalui kapiler glomerulus. Selain zat sisa dan kelebihan bahan yang harus dikeluarkan oleh tubuh, cairan filtrasi juga mengandung nutrien, elektrolit, dan bahan lain yang dibutuhkan oleh tubuh. Memang, melalui filtrasi glomerulus yang terus-menerus, jumlah dari bahan-bahan yang terfiltrasi per hari ini bahkan lebih besar daripada yang ada di tubuh. Bahan-bahan esensial yang terfiltrasi dikembalikan ke tubuh melalui *reabsorpsi tubulus*, transfer diskret bahan-bahan dari lumen tubulus ke dalam kapiler peritubulus.

■ Reabsorpsi tubulus adalah proses yang luar biasa, sangat selektif, dan bervariasi.

Reabsorpsi tubulus adalah suatu proses yang sangat selektif. Semua konstituen kecuali protein plasma memiliki konsentrasi yang sama di filtrat glomerulus dan di plasma. Pada sebagian besar kasus, jumlah setiap bahan yang diserap adalah jumlah yang diperlukan untuk mempertahankan komposisi dan volume lingkungan cairan internal yang sesuai. Secara umum, tubulus memiliki kapasitas reabsorpsi yang besar untuk bahan-bahan yang dibutuhkan oleh tubuh dan

Tabel 14-2

Nasib Berbagai Bahan yang Tersaring oleh Ginjal

BAHAN	PERSENTASE RERATA REABSORPSI BAHAN YANG TERFILTRASI	PERSENTASE RERATA EKSKRESI BAHAN YANG TERFILTRASI
Air	99	1
Natrium	99,5	0,5
Glukosa	100	0
Urea (suatu produk sisa)	50	50
Fenol (suatu produk sisa)	0	100

kecil atau tidak ada untuk bahan-bahan yang tidak bermanfaat (Tabel 14-2). Karena itu, hanya sedikit, walaupun ada, konstituen plasma yang terfiltrasi dan bermanfaat bagi tubuh terdapat di urin karena sebagian besar telah direabsorpsi dan dikembalikan ke darah. Hanya bahan esensial, misalnya elektrolit yang berlebihan yang diekskresikan di urin. Untuk konstituen plasma esensial yang diatur oleh ginjal, kapasitas reabsorpsi dapat bervariasi bergantung pada kebutuhan tubuh. Sebaliknya, sebagian produk sisa yang terfiltrasi terdapat di urin. Bahan sisa ini, yang tidak bermanfaat dan bahkan berpotensi merugikan tubuh jika dibiarkan menumpuk, sama sekali tidak direabsorpsi. Zat-zat ini menetap di tubulus untuk dikeluarkan di urin. Sewaktu H_2O dan bahan penting lain direabsorpsi, produk-produk sisa yang tertinggal di cairan tubulus menjadi sangat pekat.

Dari 125 ml/mnt cairan yang terfiltrasi, biasanya 124 ml/mnt direabsorpsi. Dengan melihat besarnya filtrasi glomerulus maka besar reabsorpsi tubulus adalah luar biasa: Tubulus biasanya mereabsorpsi 99% dari H_2O yang terfiltrasi (47 gal/hari), 100% gula yang terfiltrasi (2,5 lb/hari), dan 99,5% garam yang terfiltrasi (0,36 lb/hari).

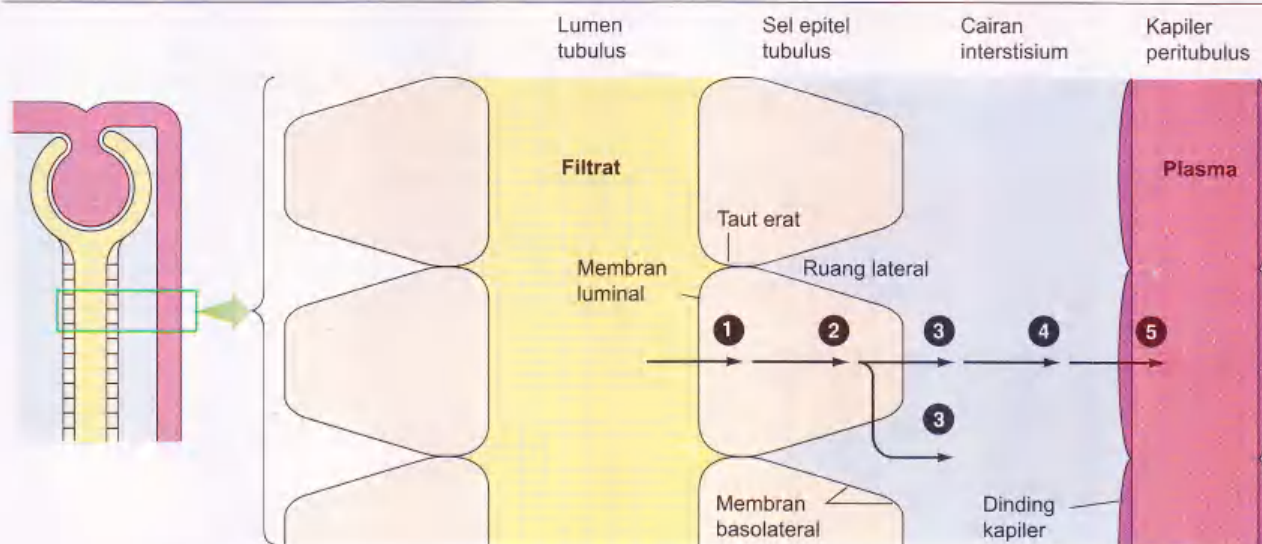
■ Reabsorpsi tubulus melibatkan transpor transepitel.

Di seluruh panjangnya, dinding tubulus memiliki ketebalan satu sel dan terletak dekat dengan kapiler peritubulus yang mengelilinginya (Gambar 14-14). Sel-sel tubulus yang berdekatan tidak berkontak satu sama lain kecuali di tempat mereka disatukan oleh taut erat (taut kedap, *tight junction*; lihat h. 65) di tepi-tepi lateral dekat *membran luminalnya*, yang menghadap ke lumen tubulus. Cairan interstisium terletak di celah antara sel-sel yang berdekatan—**ruang lateral**—serta di antara tubulus dan kapiler. *Membran basolateral* menghadap cairan interstisium di bagian basal dan tepi lateral sel. Taut erat umumnya menghambat bahan mengalir *di antara* sel sehingga bahan harus *menembus* sel untuk meninggalkan lumen tubulus dan masuk ke darah.

TAHAP-TAHAP TRANSPOR TRANSEPITEL

Untuk dapat direabsorpsi, suatu bahan harus melewati lima sawar terpisah (Gambar 14-14):

■ *Tahap 1* Bahan harus meninggalkan cairan tubulus dengan melewati membran luminal sel tubulus



Agar dapat direabsorpsi (berpindah dari filtrat ke plasma), suatu bahan harus melewati lima sawar berbeda:

- 1 membran luminal sel
- 2 sitosol
- 3 membran basolateral sel
- 4 cairan interstisium
- 5 dinding kapiler

Gambar 14-14

Tahap-tahap transpor transepitel.

- **Tahap 2** Bahan harus melewati sitosol dari satu sisi sel tubulus ke sisi lainnya.
- **Tahap 3** Bahan harus melewati membran basolateral sel tubulus untuk masuk ke cairan interstisium
- **Tahap 4** Bahan harus berdifusi melalui cairan interstisium
- **Tahap 5** Bahan harus menembus dinding kapiler untuk masuk ke plasma darah

Keseluruhan rangkaian langkah ini dikenal sebagai **transpor transepitel** ("menembus epitel").

REABSORPSI PASIF VERSUS AKTIF

Terdapat dua jenis reabsorpsi tubulus—*reabsorpsi pasif* dan *reabsorpsi aktif*—bergantung pada apakah diperlukan pengeluaran energi lokal untuk mereabsorpsi bahan tertentu. Pada **reabsorpsi pasif**, semua tahap dalam transpor transepitel suatu bahan dari lumen tubulus ke plasma bersifat pasif; yaitu tidak ada pengeluaran energi pada perpindahan netto bahan, yang terjadi mengikuti penurunan gradien elektrokimia atau osmotik (lihat h. 70). Sebaliknya, **reabsorpsi aktif** berlangsung jika salah satu dari tahap-tahap dalam transpor transepitel suatu bahan memerlukan energi, bahkan jika keempat tahap lainnya bersifat pasif. Pada reabsorpsi aktif, perpindahan netto bahan dari lumen tubulus ke plasma terjadi *melawan* gradien elektrokimia. Bahan yang secara aktif direabsorpsi bersifat penting bagi tubuh, misalnya glukosa, asam amino, dan nutrisi organik lainnya, serta Na^+ dan elektrolit lain seperti PO_4^{3-} . Di sini tidak secara spesifik dijelaskan proses reabsorpsi masing-masing bahan yang difiltrasi untuk dikembalikan ke plasma tetapi akan diperlihatkan contoh ilustratif mekanisme umum yang berperan, setelah mula-mula kita menguraikan reabsorpsi Na^+ yang penting dan unik.

■ Pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase aktif di membran basolateral penting bagi reabsorpsi Na^+ .

Reabsorpsi natrium bersifat unik dan kompleks. Dari energi total yang dikeluarkan oleh ginjal, 80% digunakan untuk transpor Na^+ , yang menunjukkan pentingnya proses ini. Tidak seperti kebanyakan zat terlarut yang terfiltrasi, Na^+ direabsorpsi hampir di sepanjang tubulus, tetapi dengan derajat berbeda-beda di bagian yang berbeda. Dari Na^+ yang difiltrasi, 99,5% secara normal direabsorpsi. Dari Na^+ yang direabsorpsi, sekitar 67% direabsorpsi di tubulus proksimal, 25% di ansa Henle, dan 8% di tubulus distal dan koligentes. Reabsorpsi natrium memiliki peran penting berbeda-beda di masing-masing segmen tersebut, seperti akan tampak seiring dengan berlanjutnya pembahasan kita. Inilah sekilas peran-peran tersebut:

- Reabsorpsi natrium di *tubulus proksimal* berperan penting dalam reabsorpsi glukosa, asam amino, H_2O , Cl^- , dan urea.
- Reabsorpsi natrium di pars asendens *ansa Henle*, bersama dengan reabsorpsi Cl^- , berperan sangat penting dalam kemampuan ginjal menghasilkan urin dengan konsentrasi

dan volume bervariasi, bergantung pada kebutuhan tubuh untuk menghemat atau mengeluarkan H_2O .

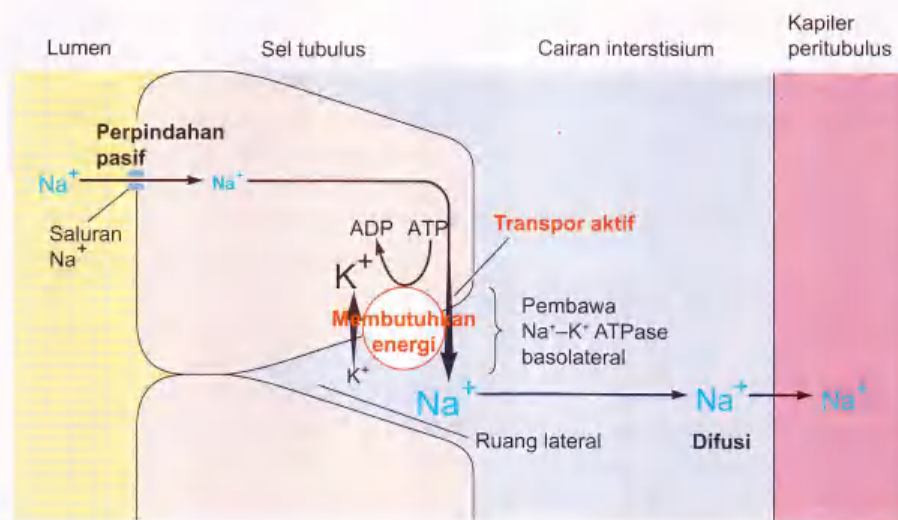
- Reabsorpsi natrium di tubulus *distal* dan *koligentes* bervariasi dan berada di bawah kontrol hormon. Reabsorpsi ini berperan kunci dalam mengatur volume CES, yang penting dalam kontrol jangka panjang tekanan darah arteri, dan juga sebagian berkaitan dengan sekresi K^+ dan sekresi H^+ .

Natrium direabsorpsi di sepanjang tubulus kecuali di pars desendens ansa Henle. Nanti anda akan mempelajari makna dari pengecualian ini. Di seluruh segmen tubulus yang mereabsorpsi Na^+ , tahap aktif dalam reabsorpsi Na^+ melibatkan pembawa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase dependen energi yang terletak di membran basolateral sel tubulus (Gambar 14-15). Pembawa ini sama dengan pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ yang terdapat di semua sel yang secara aktif mengeluarkan Na^+ dari sel (lihat h. 77). Sewaktu pompa basolateral memindahkan Na^+ keluar sel tubulus ke dalam ruang lateral, konsentrasi Na^+ intrasel terjaga tetap rendah sementara konsentrasi Na^+ di ruang lateral terus meningkat; jadi, pompa ini memindahkan Na^+ melawan gradien konsentrasi. Karena konsentrasi Na^+ intrasel dijaga tetap rendah oleh aktivitas pompa basolateral maka terbentuk gradien konsentrasi yang mendorong perpindahan pasif Na^+ dari konsentrasinya yang lebih tinggi di lumen tubulus menembus batas luminal ke dalam sel tubulus. Sifat saluran Na^+ luminal dan/atau pengangkut yang memungkinkan perpindahan Na^+ dari lumen ke dalam sel bervariasi di berbagai bagian tubulus, tetapi bagaimanapun perpindahan Na^+ menembus membran luminal selalu merupakan proses pasif. Sebagai contoh, di tubulus proksimal, Na^+ menyeberangi batas luminal melalui pembawa kotranspor yang secara bersamaan memindahkan Na^+ dan suatu nutrisi organik misalnya glukosa dari lumen ke dalam sel. Anda akan segera belajar lebih banyak tentang proses kotranspor ini. Sebaliknya, di duktus koligentes, Na^+ menyeberangi batas luminal melalui suatu saluran Na^+ . Setelah masuk ke dalam sel melewati batas luminal melalui cara apapun, Na^+ secara aktif dikeluarkan ke ruang lateral oleh pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ basolateral. Langkah ini sama di seluruh tubulus. Natrium terus berdifusi menuruni gradien konsentrasi dari konsentrasinya yang tinggi di ruang lateral ke dalam cairan interstisium sekitar dan akhirnya ke dalam pembuluh darah peritubulus. Karena itu, transpor netto Na^+ dari lumen tubulus ke dalam darah berlangsung dengan menggunakan energi.

Kini marilah kita membahas pentingnya regulasi reabsorpsi Na^+ di bagian distal nefron dan meneliti bagaimana kontrol ini terlaksana. Kemudian kita akan mengulas secara lebih detail peran reabsorpsi Na^+ di tubulus proksimal dan di ansa Henle.

■ Aldosteron merangsang reabsorpsi Na^+ di tubulus distal dan koligentes.

Di tubulus proksimal dan ansa Henle, terjadi reabsorpsi Na^+ yang terfiltrasi dengan persentase tetap berapapun **beban Na^+** (*jumlah total Na^+ di cairan tubuh, bukan konsentrasi Na^+ di cairan tubuh*). Di bagian distal tubulus, reabsorpsi



Gambar 14-15

Reabsorpsi natrium. Pembawa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase basolateral secara aktif memindahkan Na^+ dari sel tubulus ke dalam cairan interstisium di ruang lateral. Proses ini menciptakan suatu gradien konsentrasi untuk perpindahan pasif Na^+ dari lumen ke dalam sel tubulus dan dari ruang lateral ke dalam kapiler peritubulus, menghasilkan perpindahan netto Na^+ dari lumen tubulus ke dalam darah, suatu proses yang memerlukan energi.

persentase kecil Na^+ yang terfiltrasi berada di bawah kontrol hormon. Tingkat reabsorpsi terkontrol ini berbanding terbalik dengan tingkat beban Na^+ di tubuh. Jika Na^+ terlalu banyak maka hanya sedikit dari Na^+ yang terkontrol ini direabsorpsi; Na^+ ini akan keluar melalui urin sehingga kelebihan Na^+ dapat dikeluarkan dari tubuh. Namun, jika terjadi kekurangan Na^+ maka sebagian besar atau seluruh Na^+ yang terkontrol ini direabsorpsi, menghemat Na^+ tubuh yang seharusnya keluar melalui urin.

Beban/jumlah Na^+ di tubuh tercermin dalam volume CES. Natrium dan ion Cl^- penyertanya membentuk lebih dari 90% aktivitas osmotik CES (NaCl adalah garam dapur). Ingatlah bahwa tekanan osmotik secara longgar dapat dianggap sebagai gaya yang menarik dan menahan H_2O (lihat h. 70). Ketika beban Na^+ di atas normal dan karenanya aktivitas osmotik CES meningkat maka kelebihan Na^+ ini akan "menahan" tambahan H_2O , meningkatkan volume CES. Sebaliknya, ketika beban Na^+ di bawah normal sehingga aktivitas osmotik CES berkurang, jumlah H_2O yang dapat ditahan di CES lebih rendah daripada normal sehingga volume CES berkurang. Karena plasma adalah bagian dari CES maka hasil terpenting dari perubahan volume CES adalah penyesuaian perubahan tekanan darah dengan ekspansi ($\uparrow$ tekanan darah) atau penurunan ($\downarrow$ tekanan darah) volume plasma. Karena itu, kontrol jangka panjang tekanan darah arteri akhirnya bergantung pada mekanisme pengatur Na^+ . Kini kita akan mengalihkan perhatian pada mekanisme-mekanisme ini.

PENGAKTIFAN SISTEM RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON

Sistem hormon terpenting dan paling terkenal yang terlibat dalam regulasi Na^+ adalah sistem **renin-angiotensin-aldoste-**

ron (SRAA). Sel granular apparatus jukstaglomerulus (Gambar 14-11) mengeluarkan suatu hormon enzimatik, **renin**, ke dalam darah sebagai respons terhadap penurunan NaCl /volume CES/tekanan darah. Fungsi ini adalah tambahan terhadap peran sel makula densa apparatus jukstaglomerulus dalam otoregulasi. Secara spesifik, tiga masukan berikut ke sel granular meningkatkan sekresi renin:

1. Sel granular itu sendiri berfungsi sebagai *baroreseptor intrarenal*. Sel ini peka terhadap perubahan tekanan di dalam arteriol aferen. Ketika mendeteksi penurunan tekanan darah sel granular ini mengeluarkan lebih banyak renin.
2. Sel makula densa di bagian tubulus apparatus jukstaglomerulus peka terhadap NaCl yang melewatinya melalui lumen tubulus. Sebagai respons terhadap penurunan NaCl , sel makula densa memicu sel granular untuk mengeluarkan lebih banyak renin.
3. Sel granular disarafi oleh sistem saraf simpatis. Ketika tekanan darah turun di bawah normal, refleks baroreseptor meningkatkan aktivitas simpatis. Sebagai bagian dari respons refleks ini, peningkatan aktivitas simpatis merangsang sel granular mengeluarkan lebih banyak renin.

Sinyal-sinyal yang saling terkait untuk meningkatkan sekresi renin ini semuanya menunjukkan perlunya meningkatkan volume plasma untuk meningkatkan tekanan arteri ke normal dalam jangka panjang. Melalui serangkaian proses kompleks yang melibatkan SRAA, peningkatan sekresi renin menyebabkan peningkatan reabsorpsi Na^+ oleh tubulus distal dan koligentes. Klorida selalu secara pasif mengikuti Na^+ menuruni gradien listrik yang terbentuk oleh perpindahan aktif Na^+ . Manfaat akhir dari retensi garam ini adalah bahwa retensi tersebut mendorong retensi H_2O secara osmotis, yang

membantu memulihkan volume plasma sehingga penting dalam kontrol jangka panjang tekanan darah.

Marilah kita mempelajari secara lebih detil mekanisme SRAA di mana sekresi renin akhirnya menyebabkan peningkatan reabsorpsi Na^+ (Gambar 14-16). Setelah dikeluarkan ke dalam darah, renin bekerja sebagai enzim untuk mengaktifkan **angiotensinogen** menjadi **angiotensin I**. Angiotensinogen adalah suatu protein plasma yang disintesis oleh hati dan selalu terdapat di plasma dalam konsentrasi tinggi. Ketika melewati paru melalui sirkulasi paru, angiotensin I diubah menjadi **angiotensin II** oleh *angiotensin-converting enzyme* (ACE), yang banyak terdapat di kapiler paru. Angiotensin II adalah perangsang utama sekresi hormon *aldosteron* dari korteks adrenal. *Korteks adrenal* adalah kelenjar endokrin yang menghasilkan beberapa hormon berbeda, masing-masing disekresikan sebagai respons terhadap rangsangan yang berbeda.

FUNGSI SISTEM RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON

Di antara berbagai efeknya, **aldosteron** meningkatkan reabsorpsi Na^+ oleh tubulus distal dan koligentes. Hormon ini melakukannya dengan mendorong penyisipan saluran Na^+ tambahan ke dalam membran luminal dan penambahan pembawa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase ke dalam membran basolateral sel tubulus distal dan koligentes. Hasil akhirnya adalah peningkatan fluks pasif Na^+ masuk ke dalam sel tubulus dari lumen dan peningkatan pemompaan Na^+ keluar sel ke dalam plasma—yaitu, peningkatan reabsorpsi Na^+ , disertai Cl^- mengikuti secara pasif. Karena itu, SRAA mendorong retensi garam yang menyebabkan retensi H_2O dan peningkatan tekanan darah arteri. Melalui mekanisme umpan balik negatif sistem ini menghilangkan faktor-faktor yang memicu pelepasan awal renin—yaitu, deplesi garam, penurunan volume plasma, dan penurunan tekanan darah arteri (Gambar 14-16).

Selain merangsang sekresi aldosteron, angiotensin II adalah konstriktor poten arterioli sistemik, secara langsung meningkatkan tekanan darah dengan meningkatkan resistensi perifer total (lihat h. 386). Selain itu, angiotensin II merangsang rasa haus (meningkatkan asupan cairan) dan merangsang vasopresin (suatu hormon yang meningkatkan retensi H_2O oleh ginjal), di mana keduanya ikut berperan dalam menambah volume plasma dan meningkatkan tekanan arteri. (Seperti yang akan anda pelajari, mekanisme lain yang berkaitan dengan regulasi jangka panjang tekanan darah dan osmolaritas CES juga penting dalam mengontrol rasa haus dan sekresi vasopresin).

Situasi yang berlawanan terjadi jika beban Na^+ , volume CES dan plasma, dan tekanan darah arteri di atas normal. Pada keadaan-keadaan ini, sekresi renin terhambat. Dengan demikian, karena angiotensinogen tidak diaktifkan menjadi angiotensin I dan II, maka sekresi aldosteron tidak terangsang. Tanpa aldosteron, tidak terjadi reabsorpsi Na^+ yang dependen aldosteron (jumlahnya kecil) di segmen distal tubulus. Na^+ yang tidak direabsorpsi ini kemudian keluar bersama urin. Tanpa aldosteron, pengeluaran terus-menerus sebagian kecil dari Na^+ yang terfiltrasi ini dapat dengan cepat mengeluarkan kelebihan Na^+ dari tubuh. Meskipun hanya

8% dari Na^+ yang terfiltrasi yang bergantung pada aldosteron untuk direabsorpsi, namun pengeluaran sedikit-sedikit ini, yang sering terjadi karena seluruh volume plasma difiltrasi melalui ginjal berkali-kali dalam sehari, dapat menyebabkan pengeluaran Na^+ dalam jumlah bermakna.

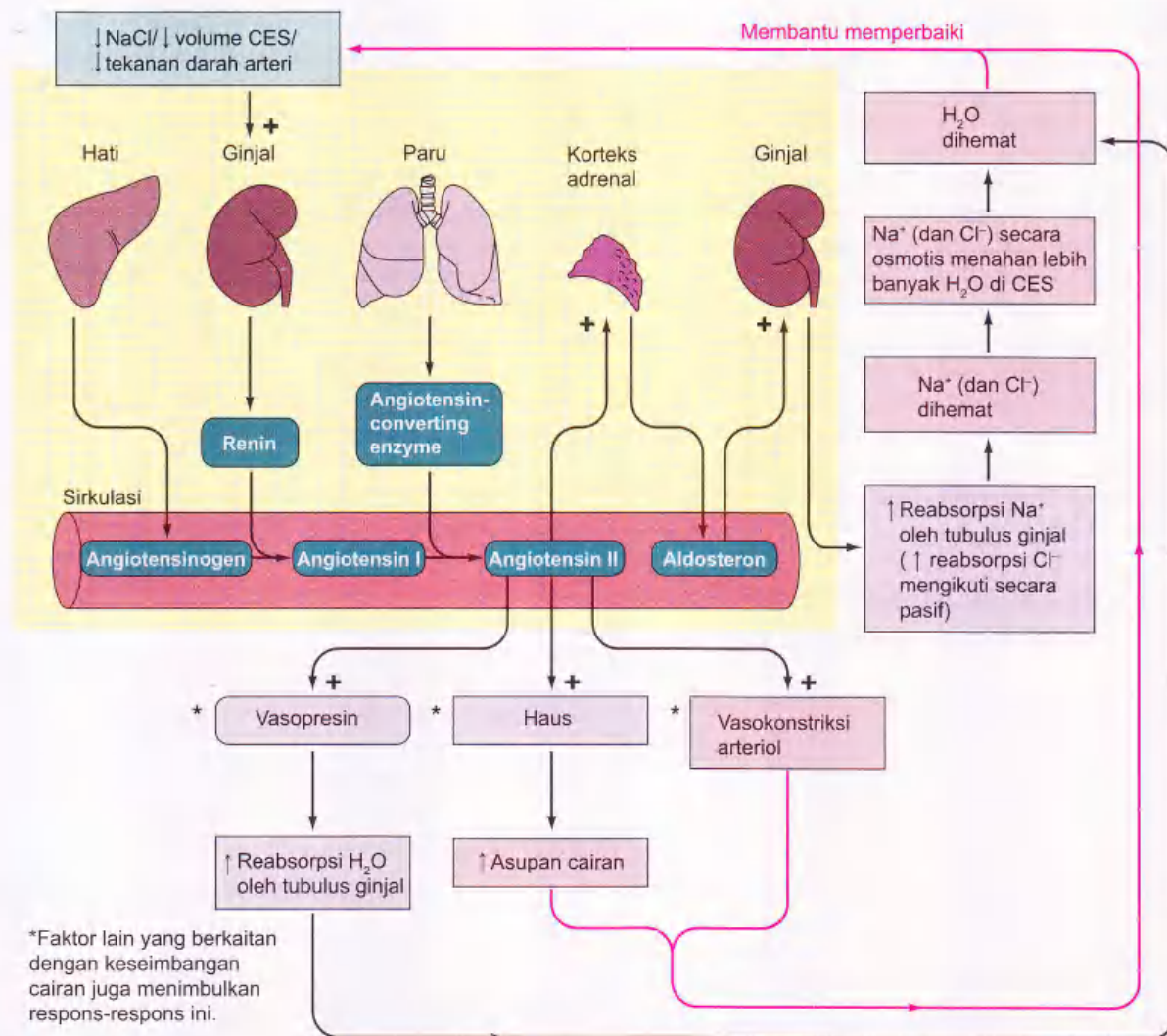
Jika tidak terdapat aldosteron sama sekali maka garam yang dapat diekskresikan per hari adalah 20 gram. Pada sekresi aldosteron maksimal, semua Na^+ yang terfiltrasi (dan, karenanya, semua Cl^- yang terfiltrasi) direabsorpsi sehingga ekskresi garam di urin nol. Jumlah aldosteron yang disekresikan, dan karenanya jumlah relatif garam yang dihemat versus yang dikeluarkan, biasanya bervariasi antara kedua ekstim ini, bergantung pada kebutuhan tubuh. Sebagai contoh, orang yang mengonsumsi garam dalam jumlah biasa umumnya mengekskresikan sekitar 10 g garam per hari di urin, mereka yang mengonsumsi garam dalam jumlah besar mengeluarkan lebih banyak, dan orang yang telah kehilangan cukup banyak garam karena mandi keringat mengeluarkan lebih sedikit garam melalui urin. Dengan mengubah-ubah jumlah renin dan aldosteron yang disekresikan sesuai dengan jumlah cairan (yang ditentukan oleh garam) di tubuh, ginjal dapat dengan tepat menyesuaikan jumlah garam yang ditahan atau dikeluarkan. Dengan melakukan hal ini ginjal mempertahankan beban garam dan volume CES/tekanan darah arteri pada tingkat yang relatif konstan meskipun konsumsi garam sangat bervariasi dan adanya pengeluaran cairan penuh garam secara abnormal.

PERAN SISTEM RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON DALAM BERBAGAI PENYAKIT

CATATAN KLINIS. Sebagian kasus hipertensi (tekanan darah tinggi) disebabkan oleh peningkatan abnormal aktivitas SRAA. Sistem ini juga ikut berperan menyebabkan retensi cairan dan edema yang terjadi pada gagal jantung kongestif. Karena jantung mengalami kepayahan maka curah jantung berkurang dan tekanan darah arteri menjadi rendah meskipun volume plasma normal atau bahkan meningkat. Jika penurunan tekanan darah disebabkan oleh gagal jantung dan bukan penurunan jumlah garam/cairan di tubuh maka refleksi-refleksi untuk menahan garam dan cairan yang terpicu oleh rendahnya tekanan darah merupakan hal yang kurang tepat. Ekskresi natrium dapat turun hingga nyaris nol meskipun ingesti garam berlanjut dan terjadi akumulasi di tubuh. Ekspansi CES yang terjadi menimbulkan edema dan memperparah gagal jantung kongestif karena jantung yang telah melemah tidak dapat memompa volume plasma tambahan tersebut.

OBAT YANG MEMPENGARUHI REABSORPSI Na^+

CATATAN KLINIS. Karena mekanisme penahan garam terpicu secara tidak tepat maka pasien gagal jantung diberi diet rendah garam. Mereka sering diterapi dengan **diuretik**, obat yang menyebabkan *diuresis* (peningkatan curah urin) sehingga terjadi peningkatan pengeluaran cairan dari tubuh. Banyak dari obat ini bekerja dengan menghambat reabsorpsi Na^+ di tubulus. Dengan lebih banyaknya Na^+ yang diekskresikan, lebih banyak H_2O yang dikeluarkan dari tubuh sehingga kelebihan CES dapat dikeluarkan.



Gambar 14-16

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA). Ginjal mengeluarkan hormon renin sebagai respons terhadap penurunan NaCl, volume CES, dan tekanan darah arteri. Renin mengaktifkan angiotensinogen, suatu protein plasma yang diproduksi di hati, menjadi angiotensin I. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh *angiotensin-converting enzyme* (ACE) yang diproduksi di paru. Angiotensin II merangsang korteks adrenal untuk mengeluarkan hormon aldosteron, yang merangsang reabsorpsi Na^+ oleh ginjal. Retensi Na^+ yang terjadi menimbulkan efek osmotik yang menahan lebih banyak H_2O di CES. Bersama-sama, konservasi Na^+ dan H_2O membantu mengoreksi rangsangan semula yang mengaktifkan sistem hormon ini. Angiotensin II juga memiliki efek lain yang membantu mengoreksi rangsangan semula, misalnya dengan mendorong vasokonstriksi arteriol.

Obat penghambat ACE, yang menghambat kerja *angiotensin-converting enzyme* (ACE) dan **penyekat reseptor aldosteron**, juga bermanfaat untuk mengobati hipertensi dan gagal jantung kongestif. Dengan masing-masing menghambat pembentukan angiotensin II atau menghambat pengikatan aldosteron ke reseptornya di ginjal, kedua golongan obat ini menghentikan efek penghematan garam dan air serta efek konstiksi arteriol SRAA.

■ Peptida natriuretik atrium menghambat reabsorpsi Na^+ .

Sementara SRAA memiliki efek paling kuat pada pengaturan Na^+ oleh ginjal, sistem penahan Na^+ dan penambah tekanan

darah ini dilawan oleh sistem pembuang Na^+ dan penurunan tekanan darah yang melibatkan hormon peptida natriuretik atrium (**atrial natriuretic peptide**, ANP) (*natriuretik* artinya “memicu ekskresi sejumlah besar natrium di urin”). Jantung, selain bekerja memompa darah, juga menghasilkan ANP, yang disimpan di granula dalam sel otot atrium jantung khusus dan dibebaskan dari atrium ketika jantung secara mekanis teregang oleh peningkatan volume plasma akibat peningkatan volume CES. Ekspansi ini, yang terjadi akibat retensi NaCl dan H_2O , meningkatkan tekanan darah arteri. Selanjutnya ANP mendorong natriuresis dan diuresis, menurunkan volume plasma, dan juga mempengaruhi sistem kardiovaskular untuk menurunkan tekanan darah (Gambar 14-17).

Kerja utama ANP adalah menghambat secara langsung reabsorpsi Na^+ di bagian distal nefron sehingga ekskresi Na^+ di urin meningkat. ANP juga meningkatkan ekskresi Na^+ di urin dengan menghambat dua tahap SRAA. ANP menghambat sekresi renin oleh ginjal dan bekerja pada korteks adrenal untuk menghambat sekresi aldosteron. ANP juga mendorong natriuresis dan diuresis dengan meningkatkan LFG melalui dilatasi arteriol aferen, meningkatkan tekanan darah kapiler glomerulus, dan dengan melemaskan sel mesangium glomerulus sehingga terjadi peningkatan K_f . Dengan semakin banyaknya garam dan air terfiltrasi, semakin banyak garam dan air yang diekskresikan di urin. Selain secara tidak langsung menurunkan tekanan darah dengan mengurangi beban Na^+ dan karenanya beban (jumlah) cairan di tubuh, ANP secara langsung menurunkan tekanan darah dengan menurunkan curah jantung dan mengurangi resistensi vaskular perifer dengan menghambat aktivitas saraf simpatis pada jantung dan pembuluh darah.

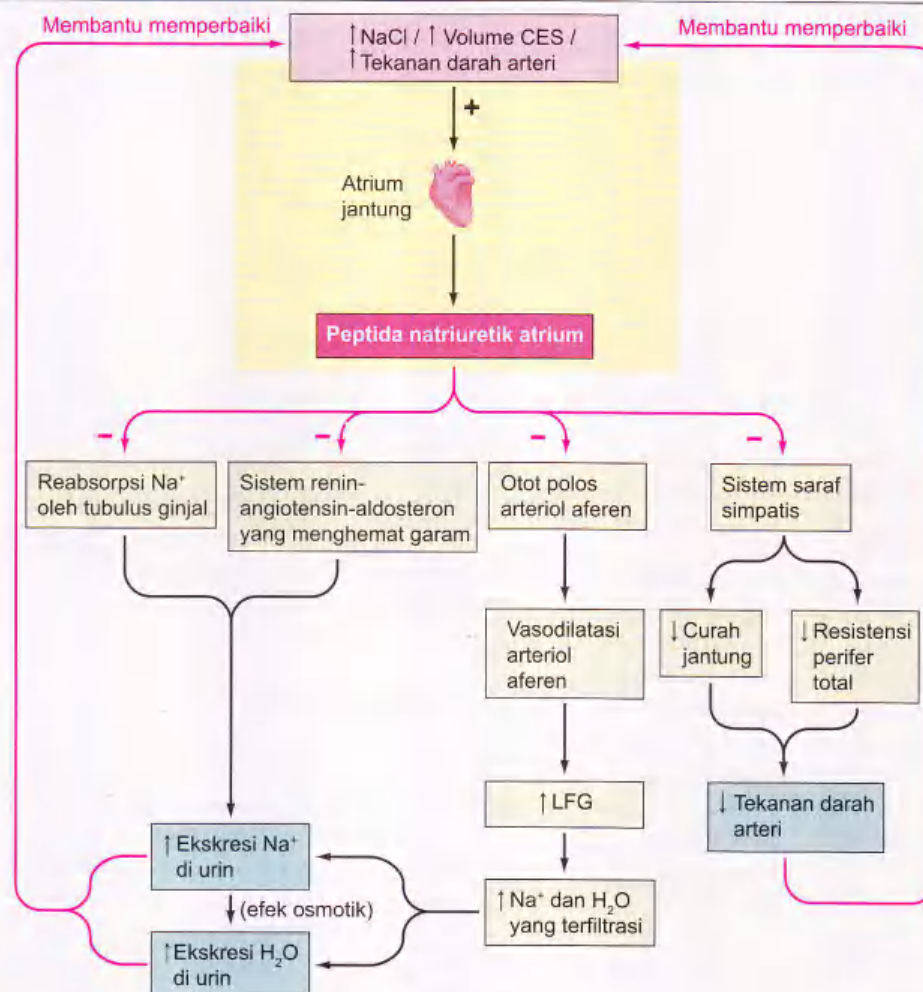
Kontribusi relatif ANP dalam mempertahankan keseimbangan garam dan H_2O serta regulasi tekanan darah saat ini sedang diteliti secara mendalam. Yang utama, gangguan

pada sistem ini secara logis dapat menimbulkan hipertensi. Pada kenyataannya, studi-studi terakhir menunjukkan bahwa defisiensi sistem natriuretik mungkin mendasari sebagian kasus hipertensi jangka panjang dengan membiarkan sistem penahan Na^+ bekerja tanpa pengimbang. Retensi garam yang terjadi, khususnya yang berkaitan dengan tingginya asupan garam, dapat menyebabkan peningkatan volume CES dan tekanan darah.

Kita sekarang akan mengalihkan perhatian kepada reabsorpsi zat-zat terlarut yang terfiltrasi lainnya. Namun, kita akan terus membahas reabsorpsi Na^+ , karena reabsorpsi banyak zat terlarut lain sedikit banyak berkaitan dengan reabsorpsi Na^+ .

■ Glukosa dan asam amino direabsorpsi oleh transpor aktif sekunder dependen Na^+ .

Sejumlah besar molekul organik yang penting dari segi nutrisi misalnya glukosa dan asam amino tersaring setiap hari. Karena bahan-bahan ini seluruhnya secara normal direabsorpsi



Gambar 14-17

Peptida natriuretik atrium. Atrium mengeluarkan hormon peptida natriuretik atrium (ANP) sebagai respons terhadap peregangannya oleh retensi Na^+ , ekspansi volume CES, dan peningkatan tekanan darah arteri. Peptida natriuretik atrium, selanjutnya, memiliki efek natriuretik, diuretik, dan hipotensif untuk membantu mengoreksi rangsangan semula yang menyebabkan pelepasannya.

kembali ke darah oleh mekanisme yang dependen energi dan dependen Na^+ di tubulus proksimal maka tidak satupun dari bahan-bahan tersebut yang diekskresikan di urin. Reabsorpsi yang cepat dan mutlak di tubulus ini mencegah hilangnya nutrien-nutrien organik penting ini dari tubuh.

Meskipun glukosa dan asam amino berpindah melawan gradien konsentrasinya dari lumen tubulus ke dalam darah sampai konsentrasinya di cairan tubulus nyaris nol, tidak ada energi yang secara langsung digunakan untuk mengoperasikan pengangkut glukosa atau asam amino. Glukosa dan asam amino dipindahkan oleh **transpor aktif sekunder**. Pada proses ini, *pembawa kotranspor* khusus yang hanya terdapat di tubulus proksimal secara simultan memindahkan Na^+ dan molekul organik spesifik dari lumen ke dalam sel (lihat h. 79). Pembawa kotranspor lumen ini adalah cara yang digunakan Na^+ untuk secara pasif menyeberangi membran lumen di tubulus proksimal. Gradien konsentrasi Na^+ lumen yang dipertahankan oleh pompa Na^+/K^+ basolateral (yang memerlukan energi) menjalankan sistem kotranspor ini dan menarik molekul-molekul organik melawan gradien konsentrasinya tanpa pengeluaran energi secara langsung. Karena proses keseluruhan reabsorpsi glukosa dan asam amino bergantung pada pemakaian energi maka molekul-molekul organik ini dianggap direabsorpsi secara aktif meskipun energi tidak digunakan secara langsung untuk memindahkan keduanya menembus membran. Pada hakikatnya, glukosa dan asam amino mendapat "tumpangan gratis" dengan menggunakan energi yang telah digunakan dalam reabsorpsi Na^+ . Transpor aktif sekunder memerlukan keberadaan Na^+ di dalam lumen; tanpa Na^+ , pembawa kotranspor tidak dapat bekerja. Setelah diangkut ke dalam sel tubulus, glukosa dan asam amino akan berdifusi secara pasif menuruni gradien konsentrasi menembus membran basolateral untuk masuk ke dalam plasma, dipermudah oleh pembawa yang tidak memerlukan energi.

■ Secara umum, bahan yang direabsorpsi secara aktif memperlihatkan maksimum tubulus.

Semua bahan yang direabsorpsi secara aktif berikatan dengan pembawa di membran plasma yang memindahkannya menembus membran melawan gradien konsentrasi. Setiap pembawa bersifat spesifik untuk jenis bahan yang dapat dipindahkannya; sebagai contoh, pembawa kotranspor glukosa tidak dapat memindahkan asam amino, demikian sebaliknya. Karena jumlah masing-masing tipe pembawa yang ada di sel-sel yang melapisi bagian dalam tubulus terbatas maka terdapat batas atas jumlah bahan tertentu yang dapat secara aktif dipindahkan dari cairan tubulus dalam periode waktu tertentu. Laju reabsorpsi maksimal dicapai ketika semua pembawa yang spesifik untuk suatu bahan ditempati atau jenuh sehingga pembawa-pembawa tersebut tidak lagi dapat menangani penumpang tambahan pada saat itu (lihat h. 75). Transpor maksimal ini disebut sebagai **maksimum tubulus** (*tubular maximum*, atau T_m). Setiap bahan yang jumlahnya melebihi T_m -nya tidak akan direabsorpsi dan lolos ke dalam urin. Kecuali Na^+ , semua bahan yang direabsorpsi secara aktif

memiliki maksimum tubulus. (Meskipun masing-masing pembawa Na^+ dapat mengalami penenuhan namun tubulus secara keseluruhan tidak memperlihatkan maksimum tubulus untuk Na^+ , karena aldosteron mendorong sintesis pembawa Na^+/K^+ yang lebih aktif di sel-sel tubulus distal dan koligentes sesuai kebutuhan).

Konsentrasi sebagian bahan (tidak semua) dalam plasma yang memperlihatkan reabsorpsi maksimal diatur oleh ginjal. Bagaimana ginjal dapat mengatur sebagian bahan yang direabsorpsi secara aktif sementara bahan yang lain tidak diatur, dengan tubulus ginjal membatasi jumlah masing-masing dari bahan tersebut yang dapat direabsorpsi dan dikembalikan ke plasma? Kita akan membandingkan glukosa, suatu bahan yang memiliki T_m tetapi *tidak diatur* oleh ginjal, dengan fosfat, bahan dengan T_m yang *diatur* oleh ginjal.

■ Glukosa adalah contoh bahan yang direabsorpsi secara aktif dan tidak diatur oleh ginjal.

Konsentrasi glukosa plasma normal adalah 100 mg glukosa/100 ml plasma. Karena glukosa terfiltrasi bebas di glomerulus maka bahan ini melewati kapsul Bowman dengan konsentrasi yang sama dengan konsentrasi di plasma. Karena itu, terdapat 100 mg glukosa untuk setiap 100 ml plasma yang difiltrasi. Dengan 125 ml plasma yang difiltrasi secara normal setiap menit (LFG rerata = 125 ml/mnt), 125 mg glukosa akan melewati kapsul Bowman dengan filtrat ini setiap menit. Jumlah setiap bahan yang difiltrasi per menit, yang dikenal sebagai **jumlah terfiltrasi**, dapat dihitung sebagai berikut:

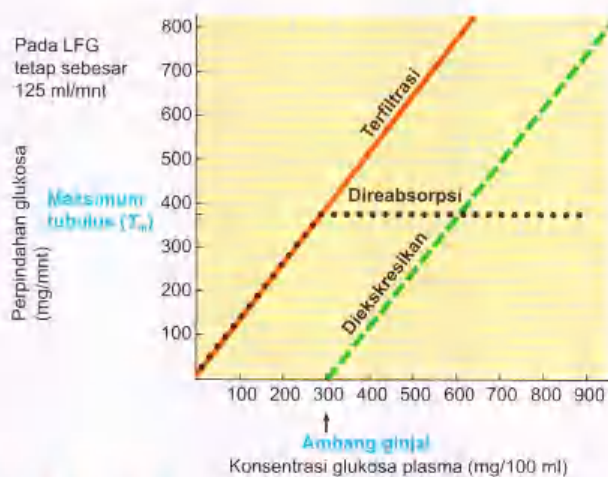
$$\text{Jumlah filtrasi suatu bahan} = \text{konsentrasi plasma bahan} \times \text{LFG bahan}$$

$$\begin{aligned}\text{Jumlah filtrasi glukosa} &= 100 \text{ mg}/100 \text{ ml} \times 125 \text{ ml}/\text{mnt} \\ &= 125 \text{ mg}/\text{mnt}\end{aligned}$$

Pada LFG yang tetap, jumlah filtrasi glukosa berbanding lurus dengan konsentrasi glukosa plasma. Peningkatan konsentrasi glukosa plasma menjadi 200 mg/100 ml akan melipatgandakan jumlah filtrasi glukosa menjadi 250 mg/mnt, demikian seterusnya (Gambar 14-18).

MAKSIMUM TUBULUS UNTUK GLUKOSA

T_m untuk glukosa adalah sekitar 375 mg/mnt; yaitu, mekanisme pengangkut glukosa mampu secara aktif mereabsorpsi hingga 375 mg glukosa per menit sebelum mencapai kemampuan transpor maksimalnya. Pada konsentrasi glukosa normal 100 mg/100 ml, 125 mg glukosa yang tersaring per menit dapat cepat direabsorpsi oleh mekanisme pengangkut glukosa karena jumlah yang difiltrasi ini jauh di bawah T_m untuk glukosa. Karena itu, biasanya tidak ada glukosa yang ditemukan di urin. Baru muncul setelah jumlah glukosa yang difiltrasi melebihi T_m 375 mg/mnt. Ketika lebih banyak glukosa terfiltrasi per menit dibandingkan dengan yang dapat direabsorpsi karena T_m terlampaui, maka jumlah yang direabsorpsi maksimal dan kelebihan glukosa akan tetap berada



Gambar 14-18

Penanganan glukosa oleh ginjal sebagai fungsi dari konsentrasi glukosa plasma. Pada LFG yang tetap, jumlah glukosa yang terfiltrasi per menit berbanding lurus dengan konsentrasi glukosa plasma. Semua glukosa yang tersaring dapat direabsorpsi sampai maksimum tubulus (T_m). Jika jumlah glukosa yang difiltrasi per menit melebihi T_m , maka jumlah glukosa yang direabsorpsi akan maksimum (senilai T_m) dan sisanya tetap berada di dalam filtrat untuk diekskresikan di urin. Ambang ginjal adalah konsentrasi plasma di mana T_m tercapai dan glukosa pertama kali muncul di urin.

dalam filtrat untuk diekskresikan. Karena itu, konsentrasi glukosa plasma harus lebih besar daripada 300 mg/100 ml—lebih dari tiga kali normal—sebelum jumlah yang difiltrasi melebihi 375 mg/mnt dan glukosa mulai muncul dalam urin.

AMBANG GINJAL UNTUK GLUKOSA

Konsentrasi plasma di mana T_m suatu bahan tercapai dan bahan mulai muncul di urin disebut **ambang ginjal**. Pada T_m rerata 375 mg/mnt dan LFG 125 ml/mnt, ambang ginjal untuk glukosa adalah 300 mg/ml¹. Di atas T_m , reabsorpsi akan tetap pada laju maksimalnya dan setiap peningkatan lebih lanjut jumlah yang difiltrasi akan menyebabkan peningkatan sebanding jumlah bahan yang diekskresikan. Sebagai contoh, pada konsentrasi glukosa plasma 400 mg/100 ml, jumlah glukosa yang difiltrasi adalah 500 mg/mnt, 375 mg/mnt di antaranya dapat direabsorpsi (senilai T_m) dan 125 mg/mnt di antaranya akan diekskresikan di urin. Pada konsen-

¹Ini adalah situasi yang ideal. Dalam kenyataannya, glukosa sering mulai muncul di urin pada konsentrasi glukosa 180 mg/100 ml atau lebih. Glukosa sering diekskresikan sebelum ambang rerata ginjal sebesar 300 mg/100 ml tercapai oleh dua sebab. Pertama, tidak semua nefron memiliki T_m yang sama sehingga sebagian nefron mungkin telah melampaui T_m mereka dan mengekskresikan glukosa sementara yang lain belum mencapai T_m . Kedua, efisiensi pembawa kotranspor glukosa mungkin tidak bekerja pada kapasitas maksimalnya pada nilai yang meningkat tetapi kurang dari nilai T_m sebenarnya, sehingga sebagian dari glukosa yang terfiltrasi mungkin gagal direabsorpsi dan tumpah ke dalam urin meskipun ambang ginjal rerata belum tercapai.

trasi glukosa plasma sebesar 500 mg/100 ml, jumlah yang difiltrasi adalah 625 mg/mnt, dengan tetap hanya 375 mg/mnt yang dapat direabsorpsi sehingga 250 mg/mnt akan masuk ke dalam urin (Gambar 14-18).

CATATAN KLINIS. Konsentrasi glukosa plasma dapat sangat tinggi pada *diabetes melitus*, suatu penyakit endokrin yang berkaitan dengan kurangnya efek insulin. Insulin adalah suatu hormon pankreas yang mempermudah pemindahan glukosa ke dalam banyak sel tubuh. Ketika penyerapan glukosa oleh sel terganggu maka glukosa yang tidak dapat masuk ke dalam sel akan tetap berada di plasma, meningkatkan konsentrasi glukosa plasma. Karena itu, meskipun secara normal tidak terdapat di urin, glukosa ditemukan pada urin orang dengan diabetes ketika konsentrasi glukosa plasma melebihi ambang ginjal, meskipun fungsi ginjal tidak berubah.

Apa yang terjadi ketika konsentrasi plasma turun di bawah normal? Tubulus ginjal, tentu saja, mereabsorpsi semua glukosa yang terfiltrasi karena kapasitas reabsorpsi glukosa masih jauh. Ginjal tidak dapat melakukan apa-apa untuk meningkatkan kadar glukosa plasma yang rendah ke normal. Ginjal hanya mengembalikan semua glukosa yang terfiltrasi ke plasma.

PENYEBAB MENGAPA GINJAL TIDAK MENGATUR GLUKOSA

Ginjal tidak mempengaruhi konsentrasi glukosa plasma dalam kisaran nilai yang lebar dari kadar yang sangat rendah hingga tiga kali lipat kadar normal. Karena T_m untuk glukosa jauh di atas jumlah normal yang difiltrasi maka ginjal biasanya menahan semua glukosa sehingga tubuh tidak kehilangan nutrisi yang penting ini ke urin. Ginjal tidak mengatur glukosa karena ginjal tidak mempertahankan glukosa pada konsentrasi plasma tertentu. Konsentrasi ini normalnya diatur oleh mekanisme endokrin dan hati, dengan ginjal hanya mempertahankan berapapun konsentrasi glukosa yang ditetapkan oleh mekanisme-mekanisme yang lain ini (kecuali jika kadar plasma sedemikian tinggi sehingga mengatasi kemampuan reabsorpsi ginjal). Prinsip umum yang sama juga berlaku untuk nutrisi plasma organik lainnya, misalnya asam amino dan vitamin larut air.

■ Fosfat adalah contoh bahan yang direabsorpsi secara aktif dan diatur oleh ginjal.

Ginjal tidak secara langsung berperan dalam pengaturan banyak elektrolit, misalnya fosfat (PO_4^{3-}) dan kalsium (Ca^{2+}) karena ambang ginjal untuk ion-ion inorganik ini sama dengan konsentrasi plasma normalnya. Pembawa transpor untuk elektrolit-elektrolit ini terletak di tubulus proksimal. Kita akan menggunakan PO_4^{3-} sebagai contoh. Makanan kita biasanya kaya akan PO_4^{3-} , tetapi karena tubulus dapat mereabsorpsi hingga jumlah yang setara dengan konsentrasi PO_4^{3-} plasma (tidak lebih), maka kelebihan PO_4^{3-} yang masuk cepat dikeluarkan ke dalam urin, memulihkan konsentrasi plasma ke normal. Semakin banyak jumlah PO_4^{3-} yang ditelan melebihi kebutuhan tubuh, semakin besar jumlah yang

diekskresikan. Dengan cara ini ginjal mempertahankan konsentrasi PO_4^{3-} yang diperlukan sembari mengeluarkan setiap kelebihan PO_4^{3-} yang masuk.

Tidak seperti reabsorpsi nutrisi organik, reabsorpsi PO_4^{3-} dan Ca^{2+} juga berada di bawah kontrol hormon. Hormon paratiroid dapat mengubah ambang ginjal untuk PO_4^{3-} dan Ca^{2+} sehingga jumlah elektrolit ini yang ditahan dapat disesuaikan, bergantung pada kebutuhan tubuh saat itu (Bab 19).

■ Reabsorpsi aktif Na^+ menyebabkan reabsorpsi pasif Cl^- , H_2O , dan urea.

Selain reabsorpsi aktif sekunder glukosa dan asam amino berkaitan dengan pompa Na^+-K^+ basolateral, reabsorpsi pasif Cl^- , H_2O , dan urea juga bergantung pada mekanisme reabsorpsi Na^+ aktif ini.

REABSORPSI KLORIDA

Ion klorida yang bermuatan negatif direabsorpsi secara pasif menuruni gradien listrik yang tercipta oleh reabsorpsi aktif ion natrium yang bermuatan positif. Umumnya ion klorida mengalir di antara, bukan menembus, sel tubulus. Jumlah Cl^- yang direabsorpsi ditentukan oleh laju reabsorpsi aktif Na^+ , dan tidak dikontrol langsung oleh ginjal.

REABSORPSI AIR

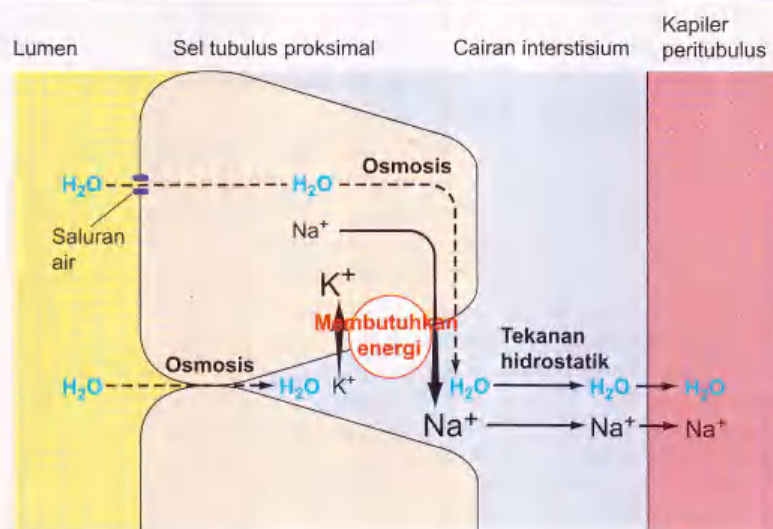
Air direabsorpsi secara pasif di seluruh panjang tubulus karena H_2O secara osmotik mengikuti Na^+ yang direabsorpsi secara aktif. Dari H_2O yang difiltrasi, 65% – 117 liter sehari direabsorpsi secara pasif pada akhir tubulus proksimal. Sebanyak 15% dari H_2O yang difiltrasi direabsorpsi di ansa Henle. Total 80% dari H_2O yang difiltrasi ini direabsorpsi di

tubulus proksimal dan ansa Henle berapapun jumlah H_2O di tubuh dan tidak berada di bawah kontrol. Sisa 20%-nya direabsorpsi dalam jumlah bervariasi di tubulus distal; jumlah yang direabsorpsi di tubulus distal dan koligenes berada di bawah kontrol langsung hormon, bergantung pada status hidrasi tubuh. Tidak ada bagian tubulus yang secara langsung memerlukan energi untuk reabsorpsi H_2O dalam jumlah besar ini.

Selama reabsorpsi, H_2O melewati **akuaporin**, atau **saluran air**, yang terbentuk oleh protein-protein membran plasma spesifik di sel tubulus. Di berbagai bagian nefron terdapat beragam jenis saluran air. Saluran air di tubulus proksimal selalu terbuka sehingga bagian ini sangat permeabel terhadap H_2O . Sebaliknya, saluran di bagian distal nefron diatur oleh hormon *vasopresin* sehingga reabsorpsi H_2O di bagian ini berubah-ubah.

Gaya utama yang mendorong reabsorpsi H_2O di tubulus proksimal adalah kompartemen hipertonisitas di ruang-ruang lateral antara sel-sel tubulus yang tercipta oleh pompa basolateral yang secara aktif mengeluarkan Na^+ (Gambar 14-19). Akibat aktivitas pompa ini, konsentrasi Na^+ di cairan tubulus dan sel tubulus cepat turun sementara di dalam ruang lateral konsentrasinya secara bersamaan naik. Gradien osmotik ini memicu aliran netto pasif H_2O dari lumen ke dalam ruang lateral, baik menembus sel atau mengalir di antara sel-sel melalui taut erat yang “bocor”. Akumulasi cairan di ruang lateral menyebabkan meningkatnya tekanan hidrostatik (tekanan cairan), yang mendorong H_2O keluar ruang lateral menuju cairan interstisium dan akhirnya ke dalam kapiler peritubulus. Air juga secara osmotik mengikuti zat-zat terlarut lain misalnya glukosa (yang juga dependen Na^+), tetapi pengaruh langsung reabsorpsi Na^+ pada reabsorpsi pasif H_2O secara kuantitatif lebih penting.

Pengembalian H_2O yang terfiltrasi ke plasma ini ditingkatkan oleh kenyataan bahwa tekanan osmotik koloid



Gambar 14-19

Reabsorpsi air di tubulus proksimal. Gaya yang menyebabkan reabsorpsi H_2O adalah kompartemen hipertonisitas di ruang lateral yang tercipta oleh pengeluaran aktif Na^+ oleh pompa basolateral. Tanda panah terputus-putus menunjukkan arah perpindahan osmotik H_2O .

plasma lebih besar di kapiler peritubulus daripada di tempat lain. Konsentrasi protein plasma, yang menentukan tekanan osmotik koloid plasma, meningkat di darah yang masuk ke kapiler peritubulus karena filtrasi ekstensif H_2O di kapiler glomerulus di hulu. Protein-protein plasma yang tertinggal di glomerulus terkonsentrasi dalam volume H_2O plasma yang lebih sedikit sehingga tekanan osmotik koloid plasma darah yang tidak terfiltrasi yang meninggalkan glomerulus dan masuk ke kapiler peritubulus meningkat. Gaya ini cenderung "menarik" H_2O ke dalam kapiler peritubulus bersamaan dengan "dorongan" tekanan hidrostatik di ruang lateral yang menekan H_2O menuju kapiler. Dengan cara-cara ini, 65% dari H_2O yang difiltrasi – 117 liter per hari – direabsorpsi secara pasif di akhir tubulus proksimal.

Mekanisme yang bertanggung jawab untuk reabsorpsi H_2O setelah tubulus proksimal akan dibahas kemudian.

REABSORPSI UREA

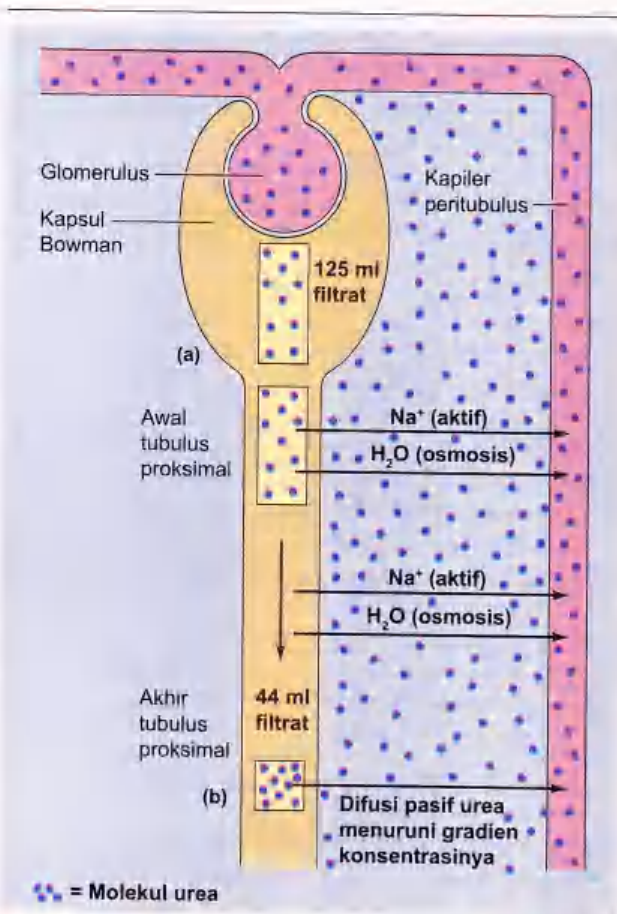
Reabsorpsi pasif urea, selain Cl^- dan H_2O , juga secara tidak langsung berkaitan dengan reabsorpsi aktif Na^+ . Urea adalah suatu produk sisa dari pemecahan protein. Reabsorpsi H_2O yang berlangsung secara osmotis di tubulus proksimal sekunder terhadap reabsorpsi aktif Na^+ menghasilkan gradien konsentrasi untuk urea yang mendorong reabsorpsi pasif bahan sisa ini, sebagai berikut (Gambar 14-20). Reabsorpsi besar-besaran H_2O di tubulus proksimal secara bertahap mengurangi filtrat dari semula 125 ml/mnt menjadi hanya 44 ml/mnt cairan yang tertinggal di lumen di akhir tubulus proksimal (65% dari H_2O di filtrat semula, atau 81 ml/mnt, telah direabsorpsi). Bahan-bahan yang telah terfiltrasi tetapi belum direabsorpsi menjadi semakin pekat di dalam cairan tubulus karena H_2O direabsorpsi sementara mereka tertinggal. Urea adalah salah satu bahan tersebut. Konsentrasi urea sewaktu difiltrasi di glomerulus identik dengan konsentrasinya di plasma yang masuk ke kapiler peritubulus. Namun, jumlah urea yang ada dalam 125 ml cairan yang difiltrasi di awal tubulus proksimal terkonsentrasi hingga tiga kali lipat dalam 44 ml cairan yang tersisa di akhir tubulus proksimal. Akibatnya, konsentrasi urea di dalam cairan tubulus menjadi jauh lebih besar daripada konsentrasi urea di kapiler sekitar. Karena itu, terbentuk gradien konsentrasi untuk urea yang secara pasif menyebabkan urea berdifusi dari lumen tubulus ke dalam plasma kapiler peritubulus. Karena dinding tubulus proksimal hanya agak permeabel terhadap urea maka hanya sekitar 50% dari urea yang terfiltrasi direabsorpsi secara pasif melalui cara ini.

CATATAN KLINIS. Meskipun hanya separuh dari urea yang terfiltrasi dieliminasi dari plasma setiap kali darah mengalir melalui nefron, namun tingkat pengeluaran ini sudah memadai. Konsentrasi urea dalam plasma meningkat hanya pada gangguan fungsi ginjal, ketika urea yang dikeluarkan jauh lebih kecil daripada angka separuh tersebut. Peningkatan kadar urea adalah salah satu karakteristik kimiawi pertama yang teridentifikasi dalam plasma pasien dengan gagal ginjal berat. Karena itu, pengukuran klinis **nitrogen urea darah (blood urea nitrogen, BUN)** digunakan sebagai ukuran kasar fungsi ginjal. Kini diketahui bahwa konsekuensi paling serius gagal ginjal tidak

disebabkan oleh retensi urea, yang tidak terlalu toksik, tetapi lebih pada akumulasi bahan-bahan lain yang tidak dikeluarkan secara adekuat akibat sekresinya yang terganggu – terutama H^+ dan K^+ . Para petugas kesehatan masih menyebut gagal ginjal sebagai uremia ("urea dalam darah"), yang menunjukkan kelebihan urea dalam darah, meskipun retensi urea bukan merupakan ancaman utama keadaan ini.

Secara umum, produk sisa yang tidak diperlukan tidak direabsorpsi.

Produk-produk sisa lainnya yang difiltrasi, misalnya *fenol* dan *kreatinin*, juga terkonsentrasi di dalam cairan tubulus sewaktu H_2O meninggalkan filtrat untuk masuk ke plasma, tetapi bahan-bahan ini tidak direabsorpsi seperti urea. Molekul urea, karena merupakan bahan sisa yang terkecil, adalah satu-satunya zat sisa yang secara pasif direabsorpsi melalui efek pemekatan ini. Meskipun juga terkonsentrasi di cairan tubulus, bahan-bahan sisa lainnya tidak dapat meninggalkan



Gambar 14-20

Reabsorpsi pasif urea di akhir tubulus proksimal. (a) Di kapsul Bowman dan di awal tubulus proksimal, konsentrasi urea sama dengan yang di plasma dan cairan interstisium sekitar. (b) Di akhir tubulus proksimal, 65% dari filtrat semula telah direabsorpsi sehingga terjadi pemekatan urea yang ada di dalam filtrat. Hal ini menciptakan gradien konsentrasi yang mendorong reabsorpsi pasif urea.

lumen menuruni gradien konsentrasinya untuk secara pasif direabsorpsi karena bahan-bahan tersebut tidak dapat menembus dinding tubulus. Karena itu, produk-produk sisa ini, karena tidak direabsorpsi, umumnya tetap berada di tubulus dan diekskresikan di urin dalam konsentrasi tinggi. Ekskresi zat sisa metabolik ini tidak berada di bawah kontrol fisiologik. Namun, ketika fungsi ginjal normal proses ekskresi berlangsung dengan kecepatan yang memuaskan meskipun tidak dikontrol.

Kini kita telah menyelesaikan pembahasan tentang reabsorpsi tubulus dan akan mengalihkan perhatian kita kepada proses dasar ginjal lainnya yang dilakukan oleh tubulus – sekresi tubulus.

SEKRESI TUBULUS

Seperti reabsorpsi tubulus, sekresi tubulus melibatkan transpor transepitel, tetapi kini langkah-langkahnya dibalik. Dengan menyediakan rute pemasukan kedua ke dalam tubulus untuk bahan-bahan tertentu, *sekresi tubulus*, pemindahan diskret bahan dari kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus, menjadi mekanisme pelengkap yang meningkatkan eliminasi bahan-bahan ini dari tubuh. Setiap bahan yang masuk ke cairan tubulus, baik melalui filtrasi glomerulus maupun sekresi tubulus, dan tidak direabsorpsi, akan dieliminasi dalam urin.

Bahan-bahan terpenting yang disekresikan oleh tubulus adalah *ion hidrogen* (H^+), *ion kalium* (K^+), serta *anion* dan *kation organik*, yang banyak di antaranya adalah senyawa yang asing bagi tubuh.

■ Sekresi ion hidrogen penting dalam keseimbangan asam-basa.

Sekresi H^+ ginjal sangat penting dalam mengatur keseimbangan asam-basa di tubuh. Ion hidrogen yang disekresikan ke dalam cairan tubulus dieliminasi dari tubuh melalui urin. Ion hidrogen dapat disekresikan oleh tubulus proksimal, distal, atau koligentes, dengan tingkat sekresi H^+ bergantung pada keasaman cairan tubuh. Ketika cairan tubuh terlalu asam maka sekresi H^+ meningkat. Sebaliknya, sekresi H^+ berkurang jika konsentrasi H^+ di cairan tubuh terlalu rendah (Lihat Bab 15 untuk perincian lebih lanjut).

■ Sekresi ion kalium dikontrol oleh aldosteron.

Ion kalium secara selektif berpindah dalam arah berlawanan di berbagai bagian tubulus; ion ini secara aktif direabsorpsi di tubulus proksimal dan secara aktif disekresikan di tubulus distal dan koligentes. Di awal tubulus ion kalium direabsorpsi secara konstan dan tanpa dikendalikan, sementara sekresi K^+ di bagian distal tubulus bervariasi dan berada di bawah kontrol. Karena K^+ yang difiltrasi hampir seluruhnya direabsorpsi di tubulus proksimal maka sebagian besar K^+ di urin berasal dari sekresi terkontrol K^+ di bagian distal nefron dan bukan dari filtrasi.

Selama deplesi K^+ , sekresi K^+ di bagian distal nefron berkurang sampai minimum sehingga hanya sebagian kecil dari K^+ yang terfiltrasi yang lolos dari reabsorpsi di tubulus proksimal akan diekskresikan di urin. Dengan cara ini, K^+ yang seharusnya keluar di urin ditahan di tubuh. Sebaliknya, ketika kadar K^+ plasma meningkat, sekresi K^+ disesuaikan sehingga terjadi penambahan K^+ ke filtrat untuk mengurangi konsentrasi K^+ plasma ke normal. Karena itu, sekresi K^+ , bukan filtrasi atau reabsorpsi K^+ , yang berubah-ubah di bawah kontrol untuk mengatur tingkat ekskresi K^+ dan memelihara konsentrasi K^+ plasma sesuai kebutuhan.

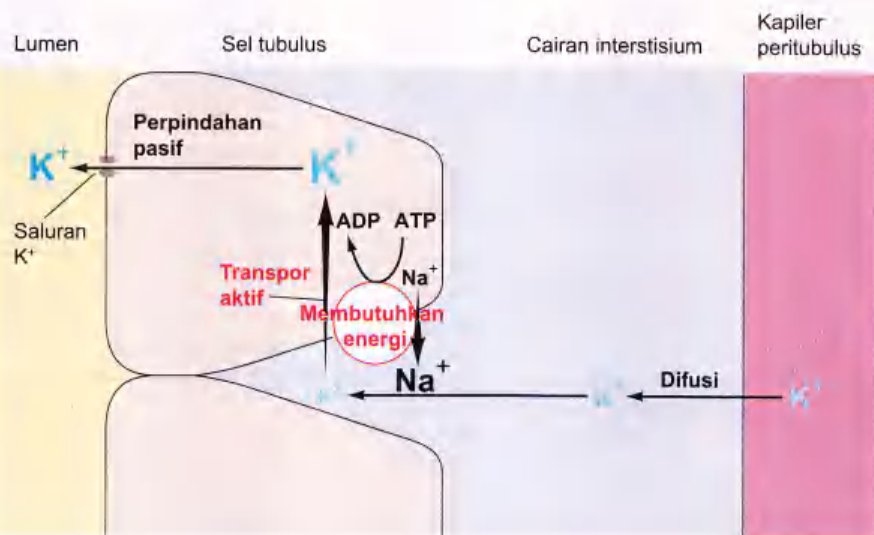
MEKANISME SEKRESI K^+

Sekresi ion kalium di tubulus distal dan koligentes digabungkan dengan reabsorpsi Na^+ oleh pompa Na^+-K^+ basolateral dependen energi (Gambar 14-21). Pompa ini tidak hanya memindahkan Na^+ keluar sel menuju ruang lateral tetapi juga memindahkan K^+ dari ruang lateral ke dalam sel tubulus. Konsentrasi K^+ intrasel yang meningkat mendorong perpindahan netto K^+ dari sel ke dalam lumen tubulus. Perpindahan menembus membran luminal berlangsung secara pasif melalui sejumlah besar saluran K^+ di membran ini di tubulus distal dan koligentes. Dengan menjaga konsentrasi K^+ cairan interstisium rendah (karena mengangkut K^+ ke dalam sel tubulus dari cairan interstisium sekitar), pompa basolateral mendorong perpindahan pasif K^+ keluar plasma kapiler peritubulus menuju cairan interstisium. Ion kalium yang meninggalkan plasma dengan cara ini kemudian dipompa ke dalam sel, dari sini ion tersebut secara pasif berpindah ke dalam lumen. Dengan cara ini, pompa basolateral secara aktif menginduksi sekresi netto K^+ dari plasma kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus di bagian distal nefron.

Karena sekresi K^+ dikaitkan dengan reabsorpsi Na^+ oleh pompa Na^+-K^+ , mengapa K^+ tidak disekresikan di sepanjang segmen tubulus yang melakukan reabsorpsi Na^+ dan tidak hanya terjadi di bagian distal nefron? Jawabannya terletak di lokasi saluran K^+ pasif. Di tubulus distal dan koligentes, saluran K^+ terkonsentrasi di membran luminal, menyediakan rute bagi K^+ yang dipompa ke dalam sel untuk keluar ke dalam lumen (disekresikan). Di segmen tubulus lainnya, saluran K^+ terutama terletak di membran basolateral. Akibatnya, K^+ yang dipompa ke dalam sel dari ruang lateral oleh pompa Na^+-K^+ mengalir balik ke ruang lateral melalui saluran-saluran ini. Daur-ulang K^+ ini memungkinkan pompa Na^+-K^+ terus-menerus melakukan reabsorpsi Na^+ tanpa efek lokal netto pada K^+ .

KONTROL SEKRESI K^+

Beberapa faktor dapat mengubah laju sekresi K^+ , dengan yang terpenting adalah aldosteron. Hormon ini merangsang sekresi K^+ oleh sel tubulus di akhir nefron sekaligus meningkatkan reabsorpsi Na^+ oleh sel-sel ini. Peningkatan konsentrasi K^+ plasma secara langsung merangsang korteks adrenal untuk meningkatkan pengeluaran aldosteronnya, yang pada gilirannya mendorong sekresi dan akhirnya ekskresi kelebihan K^+ di urin. Sebaliknya, penurunan konsentrasi K^+ plasma



Gambar 14-21

Sekresi ion kalium. Pompa basolateral secara bersamaan memindahkan Na^+ ke dalam ruang lateral dan K^+ ke dalam sel tubulus. Di bagian-bagian tubulus yang mensekresikan K^+ , ion ini meninggalkan sel melalui saluran-saluran yang ada di membran luminal, sehingga disekresikan. (Di bagian-bagian tubulus yang tidak mensekresikan K^+ , K^+ yang dipompa ke dalam sel sewaktu reabsorpsi Na^+ meninggalkan sel melalui saluran yang terletak di membran basolateral sehingga tetap tertahan di tubuh).

menyebabkan penurunan sekresi aldosteron dan penurunan sekresi K^+ ginjal yang dirangsang oleh aldosteron.

Perhatikan bahwa peningkatan konsentrasi K^+ plasma secara langsung merangsang sekresi aldosteron oleh korteks adrenal, sementara penurunan konsentrasi Na^+ plasma merangsang sekresi aldosteron melalui jalur kompleks SRAA. Karena itu, sekresi aldosteron dapat dirangsang oleh dua jalur terpisah (Gambar 14-22). Namun, apapun perangsangnya, peningkatan sekresi aldosteron selalu mendorong reabsorpsi Na^+ dan sekresi K^+ . Karena itu, sekresi K^+ dapat secara tidak sengaja ditingkatkan akibat peningkatan aktivitas aldosteron yang ditimbulkan oleh depleksi Na^+ , penurunan volume CES, atau penurunan tekanan darah arteri yang sama sekali tidak berkaitan dengan keseimbangan K^+ . Pengeluaran K^+ yang tidak sesuai ini dapat menyebabkan defisiensi K^+ .

EFEK SEKRESI H^+ PADA SEKRESI K^+

Faktor lain yang dapat secara tidak sengaja mengubah tingkat sekresi K^+ adalah status asam-basa tubuh. Pompa basolateral di bagian distal nefron dapat mensekresikan K^+ atau H^+ untuk dipertukarkan dengan Na^+ yang direabsorpsi. Peningkatan laju sekresi K^+ atau H^+ disertai oleh penurunan laju sekresi ion yang lain. Dalam keadaan normal, ginjal cenderung mensekresikan K^+ tetapi jika cairan tubuh terlalu asam dan sekresi H^+ ditingkatkan sebagai tindakan kompensasi, maka sekresi K^+ berkurang. Penurunan sekresi ini menyebabkan retensi K^+ yang tidak sesuai di cairan tubuh.

PENTINGNYA MENGATUR KONSENTRASI K^+ PLASMA

Kecuali pada keadaan-keadaan di mana terjadi ketidakseimbangan K^+ akibat kompensasi ginjal untuk defisit volume CES atau Na^+ atau keseimbangan asam-basa, ginjal biasanya

mengatur secara cermat konsentrasi K^+ plasma. Hal ini sangat penting, karena fluktuasi konsentrasi K^+ plasma, bahkan yang kecil sekalipun, dapat menimbulkan efek besar.

CATATAN KLINIS. Kalium berperan kunci dalam aktivitas listrik membran jaringan-jaringan peka rangsang. Peningkatan dan penurunan konsentrasi K^+ plasma (CES) dapat mengubah gradien konsentrasi K^+ intrasel terhadap ekstrasel, yang pada gilirannya dapat mengubah potensial membran istirahat. Peningkatan konsentrasi K^+ CES menyebabkan penurunan potensial istirahat dan peningkatan eksitabilitas, khususnya otot jantung. Kepekaan berlebihan jantung ini dapat menyebabkan peningkatan kecepatan jantung dan bahkan menimbulkan aritmia jantung yang mematikan. Sebaliknya, penurunan konsentrasi K^+ CES menyebabkan hiperpolarisasi membran saraf dan sel otot, yang menurunkan kepekaan jaringan-jaringan ini. Manifestasi penurunan K^+ CES adalah kelemahan otot rangka, diare dan distensi abdomen akibat disfungsi otot polos, dan kelainan irama jantung dan hantaran impuls.

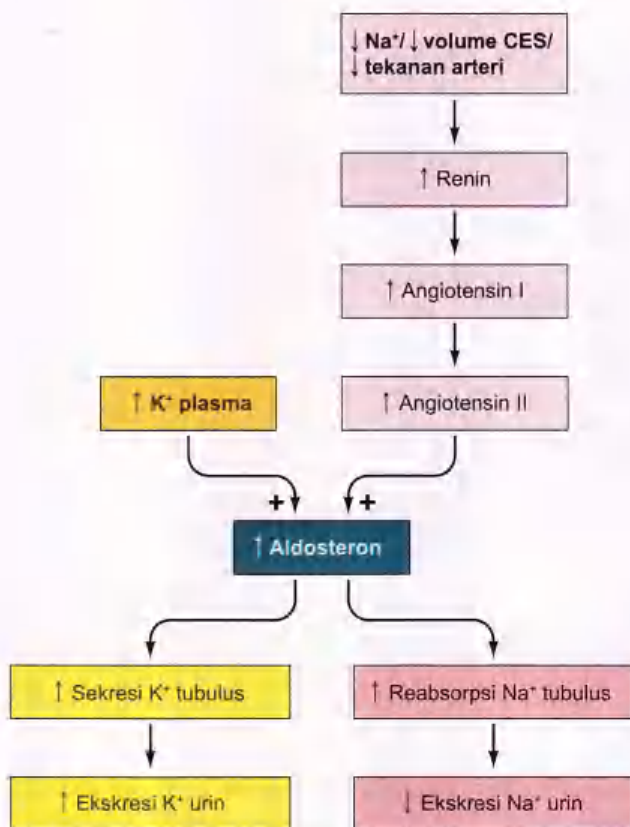
■ Sekresi kation dan anion organik membantu mengeluarkan senyawa asing secara efisien dari tubuh.

Tubulus proksimal mengandung dua jenis pembawa sekretorik khusus, satu untuk sekresi anion organik dan satu sistem terpisah untuk sekresi kation organik.

FUNGSI SISTEM SEKRESI ION ORGANIK

Sistem sekresi ion organik memiliki tiga fungsi penting:

1. Dengan menambahkan sejenis ion organik tertentu ke jumlah yang sudah masuk ke cairan tubulus oleh filtrasi



Gambar 14-22

Kontrol ganda sekresi aldosteron K⁺ dan Na⁺

glomerulus, jalur sekresi organik ini mempermudah ekskresi bahan-bahan ini. Di antara ion-ion organik yang termasuk adalah berbagai pembawa pesan kimiawi yang terdapat di darah seperti prostaglandin, histamin, dan norepinefrin yang, setelah melaksanakan tugasnya, harus segera disingkirkan dari darah sehingga aktivitasnya mereka tidak berkepanjangan.

2. Pada beberapa kasus penting, ion organik kurang larut dalam air. Untuk dapat diangkut dalam darah, ion-ion tersebut terikat dalam jumlah besar tetapi ireversibel ke protein plasma. Karena melekat ke protein plasma maka bahan-bahan ini tidak dapat difiltrasi melalui glomerulus. Sekresi tubulus mempermudah eliminasi ion-ion organik yang tidak dapat difiltrasi ini melalui urin. Meskipun ion organik tertentu sebagian besar berikatan dengan protein plasma namun sejumlah kecil dari ion ini selalu berada dalam bentuk bebas atau tidak terikat dalam plasma. Pengeluaran ion organik bebas ini melalui sekresi memungkinkan sebagian dari ion yang terikat terlepas dan kemudian dapat disekresikan. Hal ini, pada gilirannya, mendorong pelepasan lebih banyak ion organik dan seterusnya.
3. Yang utama, sistem sekresi ion organik tubulus proksimal berperan kunci dalam eliminasi banyak senyawa asing dari tubuh. Sistem-sistem ini dapat mengeluarkan berbagai ion organik dalam jumlah besar, baik yang diproduksi secara endogen (di dalam tubuh) maupun

ion organik asing yang memperoleh akses ke cairan tubuh. Sifat nonselektif ini memungkinkan sistem sekresi ion organik mempercepat pembuangan banyak bahan kimia organik asing, termasuk zat aditif makanan, polutan lingkungan (misalnya pestisida), obat, dan bahan organik non-nutritif lain yang masuk ke tubuh. Meskipun membantu tubuh menyingkirkan senyawa asing yang berpotensi merugikan namun ini tidak berada di bawah kontrol fisiologik. Molekul pembawa tidak dapat mempercepat proses sekresi ketika menghadapi peningkatan jumlah ion organik ini.

Hati berperan penting dalam membantu tubuh menyingkirkan senyawa asing. Banyak bahan kimia organik asing tidak membentuk ion dalam bentuk aslinya sehingga tidak dapat disekresikan oleh sistem ion organik. Hati mengubah bahan-bahan asing ini menjadi bentuk anionik yang mempermudah sekresinya oleh sistem anion organik sehingga eliminasi menjadi lebih cepat.

CATATAN KLINIS. Banyak obat, misalnya penisilin dan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), dikeluarkan dari tubuh oleh sistem sekresi ion organik. Untuk menjaga konsentrasi obat dalam plasma pada tingkat yang efektif, dosis harus diulang secara teratur untuk mengimbangi kecepatan pengeluaran senyawa ini di urin.

RINGKASAN PROSES REABSORPSI DAN SEKRESI

Hal ini menuntaskan pembahasan kita tentang proses reabsorpsi dan sekresi yang terjadi melintasi bagian proksimal dan distal nefron. Proses-proses ini diringkaskan di Tabel 14-3. Secara umum, tubulus proksimal melakukan sebagian besar reabsorpsi. Bagian ini memindahkan banyak dari air yang terfiltrasi dan zat terlarut yang dibutuhkan kembali ke darah tanpa diatur. Demikian juga, tubulus proksimal adalah tempat utama sekresi, kecuali sekresi K⁺. Tubulus distal dan koligentes kemudian menentukan jumlah akhir H₂O, Na⁺, K⁺, dan H⁺ yang diekskresikan di urin dan dikeluarkan dari tubuh. Kedua bagian ini melakukannya dengan menyesuaikan secara cermat jumlah Na⁺ dan H₂O yang direabsorpsi dan jumlah K⁺ dan H⁺ yang disekresi. Proses-proses di bagian distal nefron ini semua berada di bawah kontrol, bergantung pada kebutuhan tubuh sesaat. Produk sisa yang terfiltrasi dan tidak dibutuhkan dibiarkan tertinggal untuk dikeluarkan di urin, bersama dengan produk bukan sisa yang terfiltrasi atau disekresikan namun tidak direabsorpsi.

Kita selanjutnya akan berfokus pada hasil akhir proses-proses dasar ginjal – apa yang tertinggal di tubulus untuk diekskresikan di urin, dan apa yang telah dibersihkan dari plasma.

EKSKRESI URIN DAN BERSIHAN PLASMA

Dari 125 ml plasma yang difiltrasi per menit, biasanya 124 ml/mnt direabsorpsi sehingga jumlah akhir urin yang dibentuk rerata adalah 1 ml/mnt. Dengan demikian, dari 180

Tabel 14-3

Ringkasan Transpor Menembus Bagian Proksimal dan Distal Nefron

TUBULUS PROKSIMAL

Reabsorpsi	Sekresi
67% dari Na ⁺ yang terfiltrasi akan direabsorpsi secara aktif; tidak berada di bawah kontrol; Cl ⁻ mengikuti secara pasif	Sekresi H ⁺ dengan tingkat bervariasi bergantung pada status asam-basa tubuh
Semua glukosa dan asam amino yang terfiltrasi akan direabsorpsi oleh transpor aktif sekunder; tidak berada di bawah kontrol	Sekresi ion organik; tidak berada di bawah kontrol
PO ₄ ³⁻ dan elektrolit lain yang terfiltrasi direabsorpsi dalam jumlah bervariasi; berada di bawah kontrol	
65% dari H ₂ O yang terfiltrasi direabsorpsi secara osmotis; tidak berada di bawah kontrol	
50% dari urea yang terfiltrasi direabsorpsi secara pasif; tidak berada di bawah kontrol	
Hampir semua K ⁺ yang terfiltrasi direabsorpsi; tidak berada di bawah kontrol	

TUBULUS DISTAL DAN DUKTUS KOLIGENTES

Reabsorpsi	Sekresi
Reabsorpsi Na ⁺ dengan tingkat bervariasi, dikontrol oleh aldosteron; Cl ⁻ mengikuti secara pasif	Sekresi H ⁺ dengan tingkat bervariasi, bergantung pada status asam-basa tubuh
Reabsorpsi H ₂ O dengan tingkat bervariasi, dikontrol oleh vasopresin	Sekresi K ⁺ dengan tingkat bervariasi, dikontrol oleh aldosteron

liter yang difiltrasi per hari, 1,5 liter menjadi urin untuk diekskresikan.

Urin mengandung berbagai produk sisa dalam konsentrasi tinggi plus bahan-bahan yang diatur oleh ginjal dalam jumlah bervariasi, dengan setiap jumlah yang berlebihan keluar ke dalam urin. Bahan-bahan yang bermanfaat dihemat melalui proses reabsorpsi sehingga tidak ditemukan di urin.

Perubahan relatif kecil dalam jumlah filtrat yang direabsorpsi dapat menyebabkan perubahan besar dalam volume urin yang terbentuk. Sebagai contoh, penurunan kurang dari 1% laju reabsorpsi total, dari 124 menjadi 123 ml/mnt, meningkatkan laju ekskresi urin sebesar 100%, dari 1 menjadi 2 ml/mnt.

■ Bersihan plasma adalah volume plasma yang dibersihkan dari suatu bahan per menit.

Dibandingkan dengan plasma yang masuk ke ginjal melalui arteri renalis, plasma yang keluar dari ginjal melalui vena renalis tidak mengandung bahan-bahan yang tertinggal untuk

dieliminasi di urin. Dengan mengekskresikan bahan-bahan di urin, ginjal membersihkan plasma yang mengalir melaluinya dari bahan-bahan tersebut. **Bersihan plasma** setiap bahan didefinisikan sebagai volume plasma yang dibersihkan secara tuntas dari bahan bersangkutan oleh ginjal per menit². Hal ini tidak menunjukkan *jumlah bahan* yang disingkirkan tetapi *volume plasma* tempat asal dari jumlah yang disingkirkan tersebut. Bersihan plasma sebenarnya merupakan ukuran yang lebih bermanfaat daripada ekskresi urin; adalah lebih penting untuk mengetahui apa efek ekskresi urin pada pengeluaran bahan dari cairan tubuh daripada mengetahui volume dan komposisi urin. Bersihan plasma menyatakan efektivitas ginjal dalam mengeluarkan berbagai bahan dari lingkungan cairan internal.

Bersihan plasma dapat dihitung untuk setiap konstituen plasma sebagai berikut:

$$\text{Laju bersihan suatu bahan (ml/mnt)} = \frac{\text{konsentrasi bahan dalam urin (jumlah/ml urin)} \times \text{laju aliran urin (ml/mnt)}}{\text{konsentrasi bahan dalam plasma (jumlah/ml plasma)}}$$

Laju bersihan plasma bervariasi untuk setiap bahan, bergantung pada bagaimana ginjal menangani masing-masing bahan tersebut.

■ Jika suatu bahan difiltrasi tetapi tidak direabsorpsi atau disekresi maka *clearance rate* plasmanya setara dengan LFG.

Anggaplah suatu konstituen plasma, substansi X, difiltrasi secara bebas di glomerulus tetapi tidak direabsorpsi atau disekresi. Karena 125 ml/mnt plasma difiltrasi dan kemudian direabsorpsi maka jumlah substansi X yang semula terkandung di dalam 125 ml tertinggal di tubulus untuk diekskresikan. Karena itu, setiap menit 125 ml plasma dibersihkan dari substansi X (Gambar 14-23a) (Dari 125 ml/mnt plasma yang difiltrasi, 124 ml/mnt cairan yang difiltrasi dikembalikan, melalui reabsorpsi, ke plasma minus substansi X, sehingga 124 ml/mnt ini dibersihkan dari substansi X. Selain itu, 1 ml/mnt cairan yang keluar dari urin akhirnya diganti oleh volume H₂O yang masuk dalam jumlah yang sama yang tidak mengandung substansi X. Karena itu, 125 ml plasma yang telah dibersihkan dari substansi X, pada hakikatnya, dikembalikan ke plasma untuk setiap 125 ml plasma yang difiltrasi per menit).

²Sebenarnya, bersihan plasma adalah suatu konsep artifisial, karena ketika suatu bahan diekskresikan di urin, konsentrasi bahan tersebut dalam plasma secara keseluruhan berkurang seragam akibat pencampuran merata di sistem sirkulasi. Namun, untuk tujuan perbandingan, ada baiknya bersihan dianggap sebagai volume plasma yang seharusnya mengandung jumlah total bahan (pada konsentrasi bahan sebelum ekskresi) yang diekskresikan ginjal dalam satu menit; yaitu, volume hipotetis plasma yang seluruhnya dibersihkan dari bahan tersebut per menit.

CATATAN KLINIS. Tidak ada bahan kimia endogen yang memiliki karakteristik substansi X. Semua bahan yang secara alami terdapat di plasma, bahkan zat sisa, sedikit banyak direabsorpsi atau disekresi. Namun, **inulin** (jangan disamakan dengan insulin), suatu karbohidrat asing tak berbahaya yang diproduksi oleh *Jerusalem artichoke* (sejenis tumbuhan), difiltrasi secara bebas dan tidak direabsorpsi atau disekresi—suatu substansi X yang ideal. Inulin dapat disuntikkan dan bersihan plasmanya ditentukan sebagai cara klinis untuk mengetahui LFG. Karena semua filtrat glomerulus yang terbentuk dibersihkan dari inulin maka volume plasma yang dibersihkan dari inulin per menit sama dengan volume plasma yang difiltrasi per menit—yaitu, LFG.

$$\begin{aligned}\text{Laju bersihan inulin} &= \frac{30 \text{ mg/ml urin} \times 1,25 \text{ ml urin/mnt}}{0,30 \text{ mg/ml plasma}} \\ &= 125 \text{ ml plasma/mnt}\end{aligned}$$

Meskipun penentuan bersihan plasma inulin akurat dan langsung namun cara ini tidak mudah karena inulin harus diinfuskan secara terus-menerus sepanjang pengukuran untuk mempertahankan konsentrasi plasma yang konstan. Karena itu, bersihan plasma suatu bahan endogen, **kreatinin**, sering digunakan untuk mengetahui perkiraan kasar LFG. Kreatinin, suatu produk akhir metabolisme otot, diproduksi pada kecepatan yang relatif konstan. Bahan ini difiltrasi secara bebas dan tidak direabsorpsi tetapi sedikit disekresi. Karena itu, bersihan kreatinin bukan pencerminan LFG yang akurat tetapi memberi gambaran yang mendekati dan lebih mudah ditentukan daripada bersihan inulin.

■ Jika suatu bahan difiltrasi dan direabsorpsi tetapi tidak disekresi, maka bersihan rate plasmanya selalu lebih kecil daripada LFG.

Sebagian atau semua bahan yang dapat direabsorpsi yang difiltrasi dikembalikan ke plasma. Karena volume plasma yang dibersihkan dari bahan lebih kecil daripada yang difiltrasi maka laju bersihan suatu bahan yang dapat direabsorpsi selalu lebih kecil daripada LFG. Sebagai contoh, bersihan plasma untuk glukosa normalnya nol. Semua glukosa yang difiltrasi akan direabsorpsi bersama dengan semua filtrat yang dikembalikan sehingga tidak ada plasma yang dibersihkan dari glukosa (Gambar 14-23b).

Untuk suatu bahan yang direabsorpsi secara parsial, misalnya urea, hanya sebagian dari plasma yang difiltrasi dibersihkan dari bahan ini. Dengan sekitar 50% urea yang difiltrasi akan direabsorpsi secara pasif, hanya separuh dari plasma yang terfiltrasi, atau 62,5 ml, yang dibersihkan dari urea per menit (Gambar 14-23c).

■ Jika suatu bahan difiltrasi dan disekresi tetapi tidak direabsorpsi maka laju bersihan plasmanya selalu lebih besar daripada LFG.

Sekresi tubulus memungkinkan ginjal membersihkan bahan-bahan tertentu dari plasma secara lebih efisien. Hanya 20%

dari plasma yang masuk ke ginjal difiltrasi. Sisa 80% lewat tanpa difiltrasi ke dalam kapiler peritubulus. Satu-satunya cara di mana plasma yang tidak terfiltrasi ini dapat dibersihkan dari bahan apapun selama perjalanan melintasi ginjal ini sebelum dikembalikan ke sirkulasi umum adalah dengan sekresi. Salah satu contoh adalah H^+ . Selain plasma yang terfiltrasi dibersihkan dari H^+ yang tidak direabsorpsi, plasma yang menjadi asal sekresi H^+ juga dibersihkan dari H^+ . Sebagai contoh, jika jumlah H^+ yang disekresikan ekuivalen dengan jumlah H^+ yang ada dalam 25 ml plasma, maka laju bersihan untuk H^+ akan 150 ml/mnt pada LFG normal 125 ml/mnt. Setiap menit 125 ml plasma akan kehilangan H^+ -nya melalui filtrasi dan kegagalan reabsorpsi, dan 25 ml plasma lainnya akan kehilangan H^+ melalui sekresi. Bersihan plasma untuk bahan yang disekresikan selalu lebih besar daripada LFG (Gambar 14-23d).

CATATAN KLINIS. Seperti inulin yang dapat digunakan secara klinis untuk menentukan LFG, bersihan plasma senyawa asing lainnya, anion organik **asam para-aminohipurat** (PAH), juga dapat digunakan untuk mengukur aliran plasma ginjal. Seperti inulin, PAH difiltrasi secara bebas dan tidak direabsorpsi. Namun, bahan ini berbeda karena semua PAH dalam plasma yang lolos dari filtrasi disekresikan dari kapiler peritubulus oleh jalur sekresi anion organik di tubulus proksimal. Karena itu, PAH dikeluarkan dari semua plasma yang mengalir ke ginjal—baik dari plasma yang difiltrasi dan kemudian direabsorpsi tanpa PAH-nya maupun dari plasma yang tidak terfiltrasi yang berlanjut ke kapiler peritubulus dan kehilangan PAH-nya melalui sekresi aktif ke dalam tubulus. Karena semua plasma yang mengalir melalui ginjal dibersihkan dari PAH maka bersihan plasma untuk PAH dapat digunakan untuk memperkirakan laju aliran plasma melalui ginjal. Biasanya aliran plasma ginjal rerata 625 ml/mnt, untuk aliran darah ginjal (plasma plus sel darah merah) sebesar 1140 ml/mnt—lebih dari 20% dari curah jantung.

FRAKSI FILTRASI

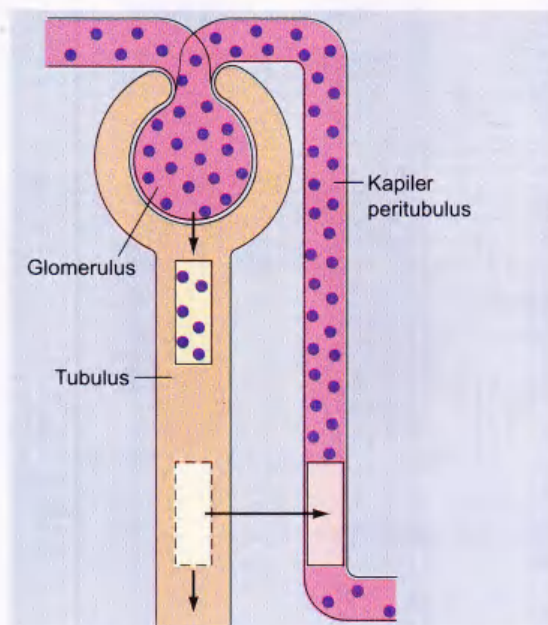
Jika anda mengetahui bersihan PAH (aliran plasma ginjal) dan bersihan inulin (LFG) maka anda dapat dengan mudah menentukan **fraksi filtrasi**, fraksi plasma yang mengalir melalui glomerulus dan terfiltrasi ke dalam tubulus.

$$\begin{aligned}\text{Fraksi filtrasi} &= \frac{\text{LFG (bersihan inulin plasma)}}{\text{aliran plasma ginjal (bersihan PAH plasma)}} \\ &= \frac{125 \text{ ml/mnt}}{625 \text{ ml/mnt}} = 20\%\end{aligned}$$

Karena itu, sekitar 20% dari plasma yang masuk ke glomerulus difiltrasi.

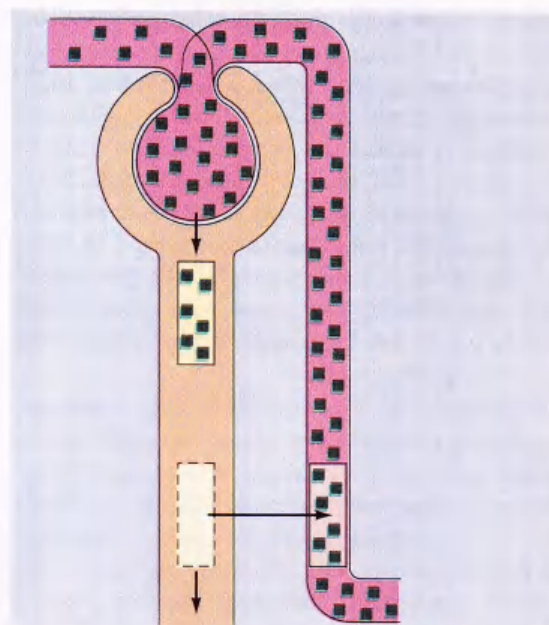
■ Ginjal dapat mengekskresikan urin dalam konsentrasi bervariasi bergantung pada status hidrasi tubuh.

Setelah membahas bagaimana ginjal menangani berbagai zat terlarut dalam plasma, kini kita akan berkonsentrasi pada



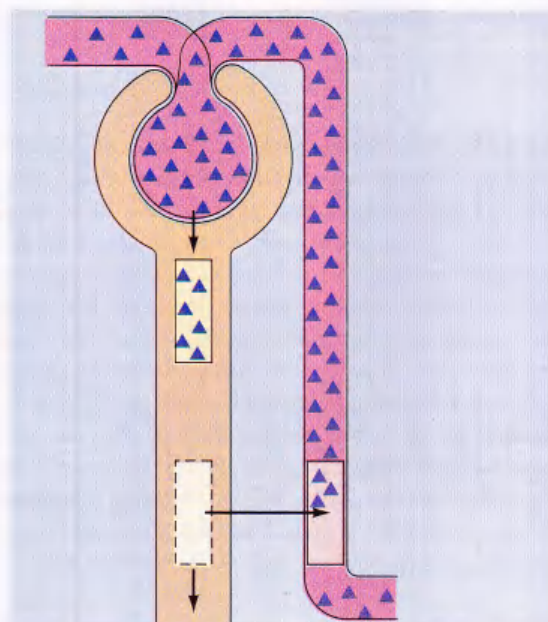
Dalam urin
 Untuk bahan yang difiltrasi dan tidak direabsorpsi atau disekresi, misalnya inulin, semua plasma yang difiltrasi dibersihkan dari bahan tersebut.

(a)



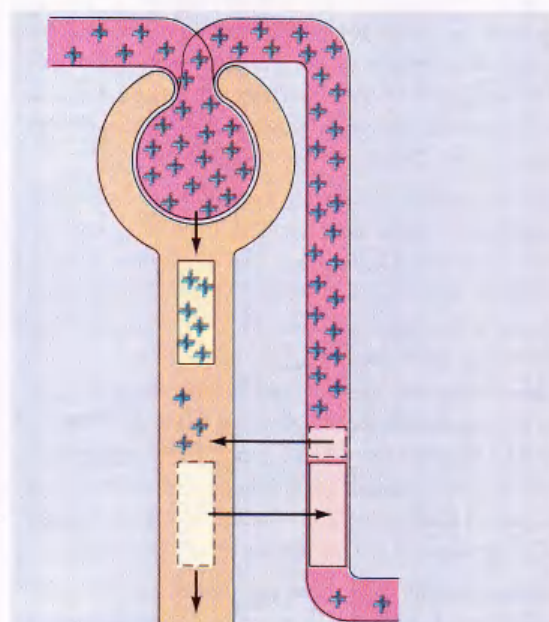
Untuk bahan yang difiltrasi, tidak disekresi, dan direabsorpsi total, misalnya glukosa, maka tidak ada plasma yang terfiltrasi yang dibersihkan dari bahan tersebut.

(b)



Untuk bahan yang difiltrasi, tidak disekresi, dan direabsorpsi secara parsial, misalnya urea, hanya sebagian dari plasma yang terfiltrasi yang dibersihkan dari bahan tersebut.

(c)



Untuk bahan yang difiltrasi dan disekresi tetapi tidak direabsorpsi, misalnya ion hidrogen, semua plasma yang terfiltrasi dibersihkan dari bahan tersebut, dan plasma peritubulus yang merupakan asal dari bahan yang disekresikan tersebut juga dibersihkan.

(d)

Gambar 14-23

Clearance plasma untuk bahan yang diproses secara berbeda oleh ginjal.

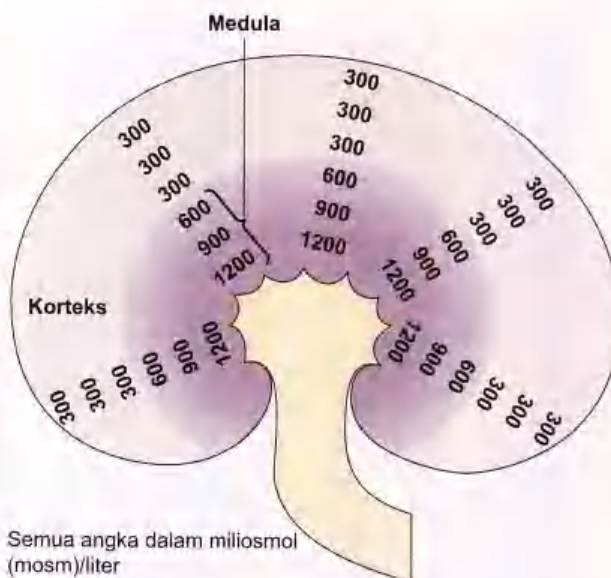
penanganan H_2O plasma oleh ginjal. Osmolaritas CES (konsentrasi zat terlarut) bergantung pada jumlah relatif H_2O dibandingkan dengan zat terlarut. Pada keseimbangan cairan dan konsentrasi zat terlarut yang normal, cairan tubuh bersifat **isotonik** pada osmolaritas 300 miliosmol/liter (mosm/liter) (lihat h. 73 dan A-10). Jika terlalu banyak terdapat H_2O dibandingkan dengan zat terlarut maka cairan tubuh menjadi **hipotonik**, yang berarti cairan tubuh terlalu encer dengan osmolaritas kurang dari 300 mosm/liter. Namun, jika terjadi defisit H_2O relatif terhadap zat terlarut maka cairan tubuh menjadi terlalu pekat, atau **hipertonik**, dengan osmolaritas lebih besar daripada 300 mosm/liter.

Dengan mengetahui gaya pendorong bagi reabsorpsi H_2O di sepanjang tubulus adalah gradien osmotik antara lumen tubulus dan cairan interstisium sekitar, anda dapat memperkirakan, berdasarkan pertimbangan osmotik, bahwa ginjal tidak dapat mengekskresikan urin yang lebih encer atau pekat daripada cairan tubuh. Memang, hal inilah yang akan terjadi jika cairan interstisium yang mengelilingi tubulus di ginjal identik osmolaritasnya dengan cairan tubuh lainnya. Reabsorpsi air akan berlangsung hanya sampai cairan tubulus seimbang secara osmotik dengan cairan interstisium, dan tubuh akan tidak memiliki cara untuk mengeluarkan kelebihan H_2O ketika cairan tubuh hipotonik atau menahan H_2O ketika terjadi hipertonisitas.

Untungnya, terdapat suatu **gradien osmotik vertikal** besar yang khas di cairan interstisium medula ginjal. Konsentrasi cairan interstisium secara progresif meningkat dari batas korteks hingga ke kedalaman medula sampai konsentrasi itu pada manusia mencapai maksimal 1200 mosm/liter di taut dengan pelvis ginjal (Gambar 14-24).

Melalui mekanisme yang akan segera dijelaskan, gradien ini memungkinkan ginjal menghasilkan urin yang konsentrasinya bervariasi dari 100 hingga 1200 mosm/liter, bergantung pada status hidrasi tubuh. Ketika tubuh berada dalam keseimbangan ideal, terbentuk urin isotonik 1 ml/mnt. Ketika hidrasi tubuh berlebihan (terlalu banyak H_2O), ginjal dapat menghasilkan urin encer dalam jumlah besar (hingga 25 ml/mnt dan hipotonik pada 100 mosm/liter), membuang kelebihan H_2O di urin. Sebaliknya, ginjal dapat menghasilkan urin pekat dalam jumlah kecil (hingga 0,3 ml/mnt dan hipertonik pada 1200 mosm/liter) ketika tubuh mengalami dehidrasi (kekurangan H_2O), menahan H_2O bagi tubuh.

Susunan anatomik yang unik dan interaksi fungsional yang kompleks antara berbagai komponen nefron di medula ginjal menjadi penyebab terbentuknya dan dimanfaatkannya gradien osmotik vertikal. Ingatlah bahwa lengkung tajam ansa Henle hanya sedikit masuk ke dalam medula di nefron korteks, tetapi di nefron jukstamedula lengkung masuk jauh ke seluruh kedalaman medula sehingga ujung lengkung berada dekat dengan pelvis ginjal (Gambar 14-5, h. 558). Juga, vasa rekta nefron jukstaglomerulus membentuk lengkung tajam dalam seperti lengkung panjang Henle. Aliran di lengkung panjang Henle dan vasa rekta dianggap aliran balik, karena aliran di kedua bagian lengkung yang saling berdekatan ini berlawanan arah. Sementara itu, duktus koligenes yang melayani kedua jenis nefron, dalam perjalanan ke



Semua angka dalam miliosmol (mosm)/liter

Gambar 14-24

Gradien osmotik vertikal di medula ginjal. Gambaran skematik ginjal pada orang yang berdiri tegak yang diputar 90° dari posisi normalnya untuk lebih memperjelas gradien osmotik vertikal di medula ginjal. Osmolaritas cairan interstisium di seluruh korteks ginjal adalah isotonik pada 300 mosm/liter, tetapi osmolaritas cairan interstisium di medula ginjal meningkat secara progresif dari 300 mosm/liter di batas dengan korteks hingga maksimal 1200 mosm/liter di taut dengan pelvis ginjal.

pelvis ginjal, berjalan menembus medula hanya dalam arah desendens. Susunan ini, ditambah dengan karakteristik permeabilitas dan transpor segmen-segmen tubulus ini, berperan kunci dalam kemampuan ginjal menghasilkan urin dengan konsentrasi beragam, bergantung pada apakah tubuh perlu menghemat atau mengeluarkan air. Secara singkat, lengkung Henle panjang nefron jukstamedula *membentuk* gradien osmotik vertikal, vasa rektanya *mempertahankan* gradien ini sembari memberi darah kepada medula ginjal, dan duktus koligenes semua nefron *menggunakan* gradien ini, bersama dengan hormon vasopresin, untuk menghasilkan urin dengan beragam konsentrasi. Secara kolektif, susunan fungsional keseluruhan ini disebut **sistem aliran balik medula**. Kita akan membahas masing-masing aspeknya secara lebih detail.

■ Gradien osmotik vertikal medula dibentuk oleh multiplikasi aliran balik.

Kita akan mengikuti filtrat melalui nefron berlingkung panjang untuk melihat bagaimana struktur ini menciptakan gradien osmotik vertikal di medula. Tepat setelah filtrat terbentuk, terjadi reabsorpsi osmotik tak terkontrol H_2O yang terfiltrasi di tubulus proksimal sekunder terhadap reabsorpsi aktif Na^+ . Akibatnya, pada akhir tubulus proksimal sekitar 65% filtrat telah direabsorpsi, tetapi 35% sisanya tetap berada di lumen tubulus dengan osmolaritas sama dengan cairan tubuh. Karena itu, cairan yang masuk ke ansa Henle masih

isotonik. Tambahkan 15% dari H_2O yang difiltrasi direabsorpsi dari ansa Henle sewaktu pembentukan dan pemeliharaan gradien osmotik vertikal, dengan osmolaritas cairan tubulus mengalami perubahan dalam prosesnya.

SIFAT PARS ASESENS DAN DESENS ANSA HENLE PANJANG

Perbedaan fungsional antara pars desens suatu ansa Henle panjang (yang membawa cairan dari tubulus proksimal hingga jauh ke dalam medula) dan pars asens (yang membawa cairan naik dan keluar dari medula untuk masuk ke tubulus distal) sangat penting untuk menciptakan gradien osmotik vertikal di cairan interstisium medula.

Pars desens

1. sangat permeabel terhadap H_2O
2. tidak secara aktif mengeluarkan Na^+ (Yaitu, bagian ini tidak mereabsorpsi Na^+ . Ini adalah satu-satunya segmen tubulus yang tidak melakukannya).

Pars asens

1. secara aktif memindahkan $NaCl$ keluar dari lumen tubulus untuk masuk ke dalam cairan interstisium sekitar.
2. selalu impermeabel terhadap H_2O sehingga garam meninggalkan cairan tubulus tanpa diikuti secara osmotik oleh H_2O .

MEKANISME MULTIPLIKASI ALIRAN BALIK

Kedekatan dan aliran balik kedua pars ansa Henle memungkinkan terjadinya interaksi penting antara keduanya. Meskipun aliran cairan melalui ansa Henle berlangsung terus-menerus namun kita akan memvisualisasikan apa yang terjadi langkah demi langkah, seperti film animasi yang diperlambat sehingga setiap frame-nya dapat dilihat.

■ *Gambar awal* (Gambar 14-25a). Sebelum gradien osmotik vertikal terbentuk, konsentrasi cairan interstisium medula adalah 300 mosm/liter, seperti cairan tubuh lainnya.

■ *Langkah 1* (Gambar 14-25b). Pompa garam aktif di pars asens dapat memindahkan $NaCl$ keluar dari lumen sampai cairan interstisium sekitar 200 mosm/liter lebih pekat daripada cairan tubulus di bagian ini. Ketika pompa pars asens mulai secara aktif mengeluarkan garam, cairan interstisium medula menjadi hipertonik. Air tidak dapat mengikuti secara osmotik dari pars asens, karena bagian ini impermeabel terhadap H_2O . Namun, difusi netto H_2O terjadi dari pars desens ke dalam cairan interstisium. Cairan tubulus yang masuk ke pars desens dari tubulus proksimal bersifat isotonik. Karena pars desens sangat permeabel terhadap H_2O maka terjadi difusi netto H_2O melalui osmosis keluar dari pars desens menuju ke cairan interstisium yang lebih pekat. Perpindahan pasif H_2O keluar pars desens berlanjut sampai osmolaritas cairan di pars desens dan cairan interstisium sama. Karena itu, cairan tubulus yang masuk ke ansa Henle segera mulai menjadi lebih pekat karena kehilangan H_2O . Pada keadaan keseimbangan, osmolaritas cairan pars asens adalah 200 mosm/liter dan osmolaritas cairan interstisium dan cairan pars desens adalah sama yaitu 400 mosm/liter.

■ *Langkah 2* (Gambar 14-25c). Jika sekarang kita memajukan keseluruhan kolom cairan di ansa Henle beberapa *frame*, maka akan terdapat massa cairan 200 mosm/liter dari puncak pars asens ke dalam tubulus distal, dan massa baru cairan isotonik 300 mosm/liter masuk bagian puncak pars desens dari tubulus proksimal. Di bagian bawah lengkung, massa cairan 400 mosm/liter dari pars desens bergerak maju memutar ujung ansa dan masuk ke pars asens, menempatkannya berlawanan dengan regio 400 mosm/liter di pars desens. Perhatikan bahwa perbedaan konsentrasi 200 mosm/liter lenyap di puncak dan dasar lengkung.

■ *Langkah 3* (Gambar 14-25d). Pompa pars asens kembali memindahkan $NaCl$ keluar sementara H_2O secara pasif meninggalkan pars desens sampai tercipta kembali perbedaan 200 mosm/liter antara pars asens dan baik cairan interstisium maupun pars desens di masing-masing level horizontal. Namun, perhatikan bahwa konsentrasi cairan tubulus semakin meningkat di pars desens dan semakin turun di pars asens.

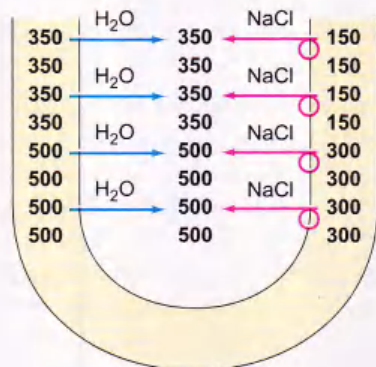
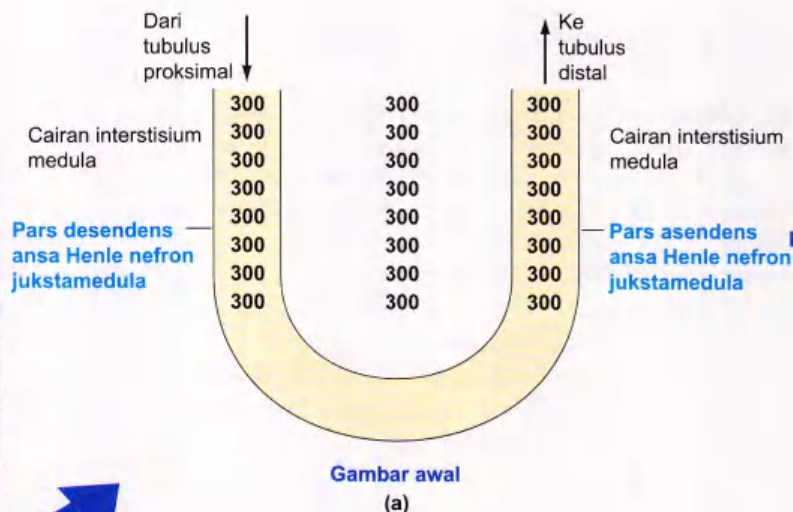
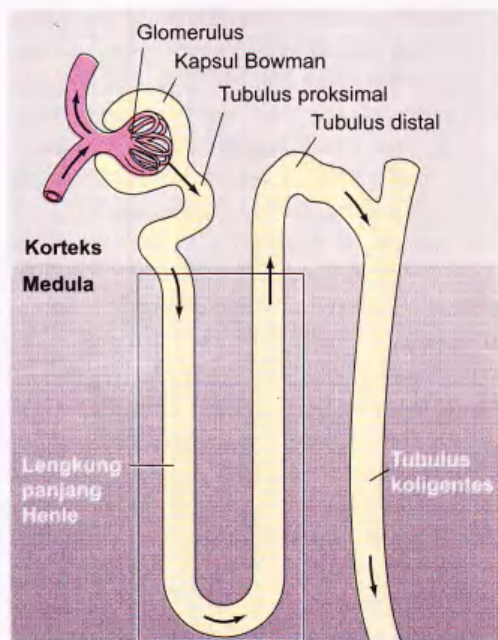
■ *Langkah 4* (Gambar 14-25e). Sewaktu cairan tubulus terus maju, gradien konsentrasi 200 mosm/liter kembali terganggu di semua level horizontal.

■ *Langkah 5* (Gambar 14-25f). Pengeluaran aktif $NaCl$ dari pars asens, disertai difusi netto H_2O keluar pars desens kembali menciptakan gradien 200 mosm/liter di masing-masing level horizontal.

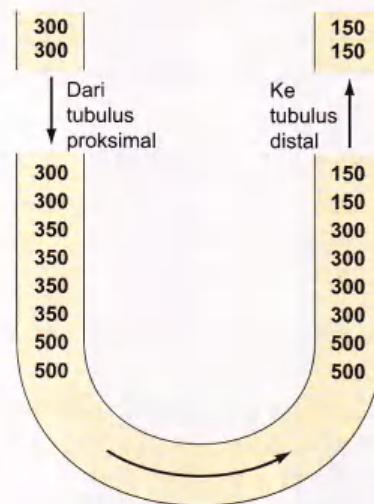
■ *Langkah 6* dan seterusnya (Gambar 14-25g). Sewaktu cairan kembali mengalir maju sedikit dan proses bertahap ini berlanjut, cairan di pars desens menjadi semakin hipertonik sampai mencapai konsentrasi maksimal 1200 mosm/liter di dasar lengkung, empat kali daripada konsentrasi normal cairan tubuh. Karena cairan interstisium selalu mencapai keseimbangan dengan pars desens maka tercipta gradien konsentrasi vertikal yang berkisar dari 300 sampai 1200 mosm/liter di cairan interstisium medula. Sebaliknya, konsentrasi cairan tubulus semakin berkurang di pars asens sewaktu garam dipompa keluar tetapi H_2O tidak dapat mengikutinya. Pada kenyataannya, cairan tubulus bahkan menjadi hipotonik sebelum meninggalkan pars asens untuk masuk ke tubulus distal dengan konsentrasi 100 mosm/liter, sepertiga daripada konsentrasi normal cairan tubuh.

Perhatikan bahwa meskipun hanya terdapat gradien 200 mosm/liter antara pars asens dan cairan sekitar di masing-masing level horizontal medula, terbentuk gradien vertikal yang jauh lebih besar dari atas ke bawah medula. Meskipun pompa pars asens dapat menghasilkan gradien hanya 200 mosm/liter, namun efek ini berlipat ganda menjadi gradien vertikal yang besar karena aliran balik di dalam lengkung. Mekanisme aliran balik yang dicapai oleh lengkung Henle ini dikenal sebagai **multiplikasi aliran balik**.

Telah dijelaskan secara artifisial aliran balik secara bertahap untuk mempermudah pemahaman. Perlu disadari bahwa jika gradien medula yang meningkat tersebut telah



Langkah 3: Pompa pars asendens dan fluks pasif pars desendens membentuk kembali gradien 200 mosm/liter di tiap level horizontal.



Langkah 4: Biarkan cairan kembali mengalir maju beberapa "frame".

Gambar 14-25

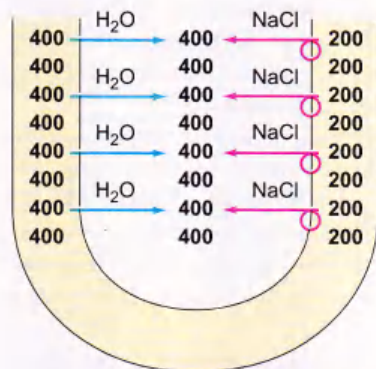
Multiplikasi countercurrent di medula ginjal.

terbentuk maka gradien tersebut akan menetap karena aliran cairan yang terus-menerus disertai oleh transpor aktif di pars asendens dan fluks pasif di pars desendens.

MANFAAT MULTIPLIKASI ALIRAN BALIK

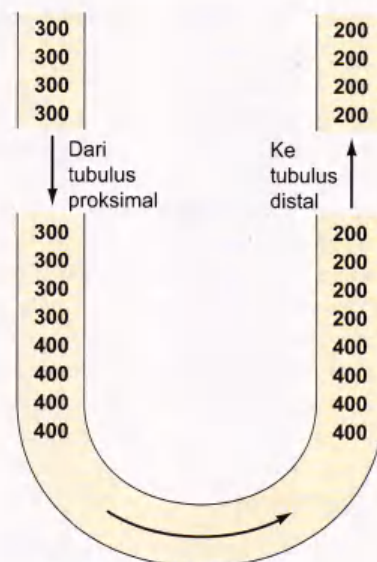
Jika anda hanya mempertimbangkan apa yang terjadi pada cairan tubulus sewaktu cairan ini mengalir melalui ansa Henle maka keseluruhan proses terlihat sebagai upaya yang

sia-sia. Cairan isotonik yang masuk ansa menjadi semakin pekat sewaktu memasuki pars desendens, mencapai konsentrasi maksimal 1200 mosm/liter, hanya untuk kemudian menjadi lebih encer kembali sewaktu mengalir pars asendens dan akhirnya meninggalkan lengkung pada konsentrasi minimal 100 mosm/liter. Apa gunanya memekatkan cairan empat kali lipat dan kemudian berbalik serta mengencerkannya hingga akhirnya konsentrasi menjadi sepertiga daripada konsentrasi saat masuk? Mekanisme semacam ini memberi-



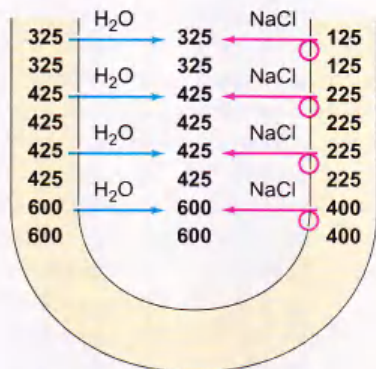
Langkah 1: Biarkan pompa mulai bekerja. Tercipta gradien sebesar 200 mosm/liter di setiap level horizontal.

(b)



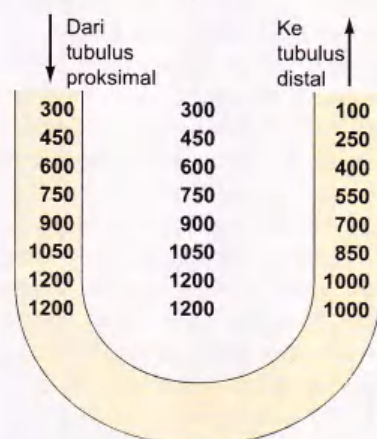
Langkah 2: Biarkan cairan mengalir maju beberapa "frame".

(c)



Langkah 5: Gradien 200 mosm/liter di tiap level horizontal kembali terbentuk.

(f)



Langkah 6 dan seterusnya: Terbentuk gradien osmotik vertikal final yang dipertahankan oleh multiplikasi countercurrent terus-menerus lengkung panjang Henle.

(g)

Semua angka dalam mosm/liter

→ = difusi pasif

← = transpor aktif

kan dua manfaat. Pertama, mekanisme ini menciptakan suatu gradien osmotik vertikal di cairan interstisium medula. Gradien ini, selanjutnya, digunakan oleh duktus koligentes untuk memekatkan cairan tubulus sehingga tubuh dapat mengekskresikan urin yang *lebih pekat* daripada cairan tubuh normal. Kedua, kenyataan bahwa cairan bersifat hipotonik saat masuk ke bagian distal tubulus memungkinkan ginjal mengekskresikan urin yang *lebih encer* daripada cairan tubuh normal. Marilah kita lihat bagaimana.

■ Reabsorpsi bervariasi H₂O yang dikontrol oleh vasopresin terjadi di segmen akhir tubulus.

Setelah reabsorpsi obligatorik H₂O dari tubulus proksimal (65% dari H₂O yang terfiltrasi) dan ansa Henle (15% dari H₂O yang terfiltrasi), 20% dari H₂O yang terfiltrasi tertinggal di lumen untuk masuk ke tubulus distal dan koligentes untuk direabsorpsi dalam jumlah bervariasi dan berada di bawah

kontrol hormon. Ini adalah jumlah H_2O yang masih besar untuk diatur dengan reabsorpsi: $20\% \times LFG$ (180 liter/hari) = 36 liter per hari untuk direabsorpsi dengan jumlah bervariasi, bergantung pada status hidrasi tubuh. Jumlah ini adalah lebih dari 13 kali jumlah H_2O plasma dalam keseluruhan sistem sirkulasi.

Cairan yang meninggalkan ansa Henle masuk ke tubulus distal adalah 100 mosm/liter, sehingga bersifat hipotonik terhadap cairan interstisium korteks ginjal sekitar yang isotonik (300 mosm/liter) yang dilewati oleh tubulus distal. Tubulus distal kemudian mengalirkan isinya ke dalam duktus koligentes, yang terendam dalam cairan interstisium dengan konsentrasi yang semakin tinggi (300 sampai 1200 mosm/liter) sewaktu saluran ini turun melalui medula.

PERAN VASOPRESIN

Agar H_2O dapat direabsorpsi di suatu segmen tubulus maka dua kriteria harus dipenuhi: (1) harus terdapat gradien osmotik yang melintasi tubulus, dan (2) segmen tubulus harus permeabel terhadap H_2O . Tubulus distal dan koligentes *impermeabel* terhadap H_2O kecuali jika terdapat **vasopresin**, yang juga dikenal sebagai **hormon antidiuretik** (*anti* artinya "melawan"; *diuretik* artinya "peningkatan pengeluaran urin")³, yang meningkatkan permeabilitasnya terhadap H_2O . Vasopresin diproduksi oleh beberapa badan sel saraf spesifik di *hipotalamus*, bagian dari otak, kemudian disimpan di *kelenjar hipofisis posterior*, yang melekat ke hipotalamus melalui sebuah tangkai tipis. Hipotalamus mengontrol pelepasan vasopresin dari hipofisis posterior ke dalam darah. Dengan mekanisme umpan balik negatif, sekresi vasopresin dirangsang oleh defisit H_2O ketika CES terlalu pekat (yaitu, hipertonik) dan H_2O harus dipertahankan dalam tubuh, dan dihambat oleh kelebihan H_2O ketika CES terlalu encer (yaitu, hipotonik) dan kelebihan H_2O harus dikeluarkan melalui urin.

Vasopresin mencapai membran basolateral sel tubulus yang melapisi tubulus distal dan koligentes melalui sistem sirkulasi. Di sini hormon ini mengikat reseptor yang spesifik untuknya (Gambar 14-26). Pengikatan ini mengaktifkan sistem pembawa pesan kedua AMP siklik (cAMP) di dalam sel tubulus (lihat h. 129), yang akhirnya meningkatkan permeabilitas membran luminal terhadap H_2O dengan mendorong penyisipan akuaporin di membran ini. Tanpa akuaporin ini, membran luminal bersifat impermeabel terhadap H_2O . Setelah masuk ke dalam sel tubulus dari filtrat melalui saluran air luminal yang diatur oleh vasopresin, H_2O secara pasif meninggalkan sel menuruni gradien osmotik menembus membran basolateral untuk masuk ke cairan interstisium. Saluran H_2O di membran basolateral selalu ada sehingga membran ini selalu permeabel terhadap H_2O . Dengan memungkinkan lebih banyak H_2O merembes dari lumen ke dalam sel tubulus, saluran-saluran luminal yang diatur oleh vasopresin ini meningkatkan reabsorpsi H_2O dari

filtrat ke dalam cairan interstisium. Respons tubulus terhadap vasopresin bersifat berjenjang: semakin banyak terdapat vasopresin, semakin banyak saluran air luminal disisipkan, dan semakin besar permeabilitas tubulus distal dan koligentes terhadap H_2O . Namun, meningkatnya saluran air membran luminal tidak permanen. Saluran diambil kembali ketika sekresi vasopresin berkurang dan aktivitas cAMP juga berkurang. Karena itu, permeabilitas H_2O berkurang ketika sekresi vasopresin berkurang.

Vasopresin mempengaruhi permeabilitas H_2O hanya di bagian distal nefron, khususnya duktus koligentes. Hormon ini tidak memiliki pengaruh pada 80% H_2O yang difiltrasi yang direabsorpsi tanpa kontrol di tubulus proksimal dan ansa Henle. Pars ascendens ansa Henle selalu impermeabel terhadap H_2O , bahkan dengan keberadaan vasopresin.

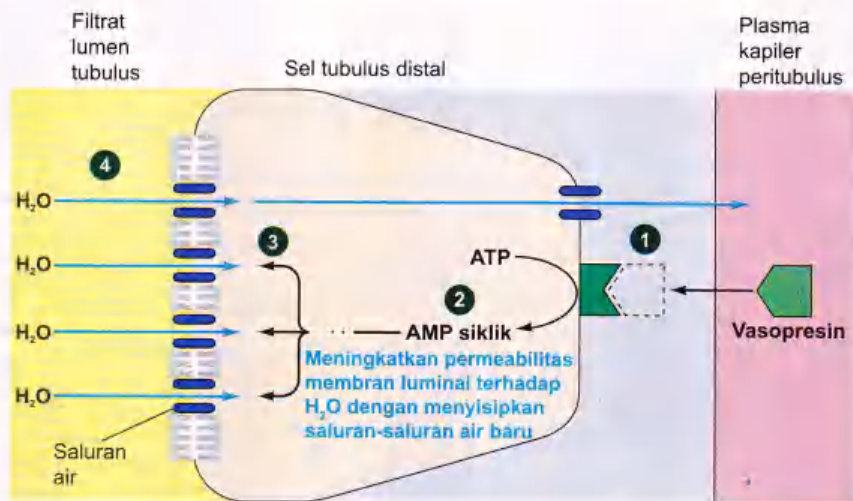
REGULASI REABSORPSI H_2O SEBAGAI RESPONSTERHADAP DEFISIT H_2O

Ketika sekresi vasopresin meningkat sebagai respons terhadap defisit H_2O dan permeabilitas tubulus distal dan koligentes terhadap H_2O juga meningkat, cairan tubulus yang hipotonik yang mengalir ke bagian distal nefron dapat kehilangan lebih banyak H_2O secara progresif melalui osmosis ke dalam cairan interstisium sewaktu cairan tubulus mula-mula mengalir melalui korteks isotonik dan kemudian terpajan ke cairan interstisium medula yang osmolaritasnya terus meningkat ketika saluran masuk jauh menuju pelvis ginjal (Gambar 14-27a). Sewaktu cairan tubulus 100 mosm/liter masuk ke tubulus distal dan terpajan ke cairan interstisium sekitar dengan osmolaritas 300 mosm/liter, H_2O keluar dari tubulus secara osmotik menembus sel tubulus yang kini permeabel sampai cairan tubulus mencapai konsentrasi maksimal 300 mosm/liter di akhir tubulus distal. Sewaktu terus mengalir ke duktus koligentes, cairan tubulus 300 mosm/liter ini terpajan ke cairan interstisium medula yang osmolaritasnya bahkan lebih tinggi lagi. Karena itu, cairan tubulus kembali kehilangan H_2O secara osmotik dan menjadi semakin pekat, hanya untuk mengalir maju dan terpajan ke osmolaritas cairan interstisium yang lebih tinggi dan kembali kehilangan H_2O , demikian seterusnya.

Di bawah pengaruh vasopresin kadar maksimal, cairan tubulus dapat dipekatan hingga 1200 mosm/liter di akhir duktus koligentes. Tidak ada lagi modifikasi lebih lanjut atas cairan tubulus setelah duktus koligentes, sehingga apa yang tersisa di tubulus di titik ini adalah urin. Akibat reabsorpsi ekstensif H_2O yang didorong oleh vasopresin di segmen-segmen terakhir tubulus ini, dapat diekskresikan urin dengan volume sedikit dan memiliki konsentrasi hingga 1200 mosm/liter. Setiap menit dapat dihasilkan urin hanya 0,3 ml, kurang daripada sepertiga kecepatan aliran urin normal yang besarnya 1 ml/mnt. H_2O yang direabsorpsi masuk ke cairan interstisium medula dan diambil oleh kapiler peritubulus dan dikembalikan ke sirkulasi umum sehingga dipertahankan di dalam tubuh.

Meskipun mendorong penghematan H_2O oleh tubuh, namun vasopresin tidak dapat menghentikan secara total produksi urin, meskipun yang bersangkutan sama sekali tidak mendapat H_2O , karena harus terjadi ekskresi H_2O dalam

³Meskipun buku teks secara tradisional cenderung menggunakan nama *hormon antidiuretik* untuk hormon ini, khususnya ketika membahas efeknya pada ginjal, namun para peneliti di bidang ini kini lebih menyukai *vasopresin*.



- 1 Vasopresin dalam darah berikatan dengan reseptornya di membran basolateral sel tubulus distal dan koligentes.
- 2 Pengikatan ini mengaktifkan sistem pembawa pesan kedua AMP siklik di dalam sel.
- 3 AMP siklik meningkatkan permeabilitas membran luminal terhadap H_2O dengan mendorong insersi saluran-saluran air di membran ini. Membran ini impermeabel terhadap air jika tidak terdapat vasopresin.
- 4 Air masuk ke sel tubulus dari lumen tubulus melalui saluran air yang disisipkan tersebut dan kemudian masuk ke darah, dengan cara ini direabsorpsi. Air keluar dari sel melalui saluran air berbeda yang secara permanen terdapat di membran basolateral.

Gambar 14-26

Mekanisme kerja vasopresin.

jumlah minimal bersama dengan zat terlarut. Secara kolektif, produk sisa dan konstituen lain yang dieliminasi di urin berjumlah 600 mosm per hari. Karena konsentrasi maksimal urin adalah 1200 mosm/liter maka volume minimal urin yang diperlukan untuk mengekskresikan zat-zat sisa ini adalah 500 ml/hari (600 mosm zat sisa/hari : 1200 mosm/liter urin = 0,5 liter, atau 500 ml/hari, atau 0,3 ml/mnt). Karena itu, di bawah pengaruh maksimal vasopresin, 99,7% dari 180 liter H_2O plasma yang terfiltrasi per hari dikembalikan ke darah, dengan pengeluaran obligatorik H_2O sebanyak setengah liter.

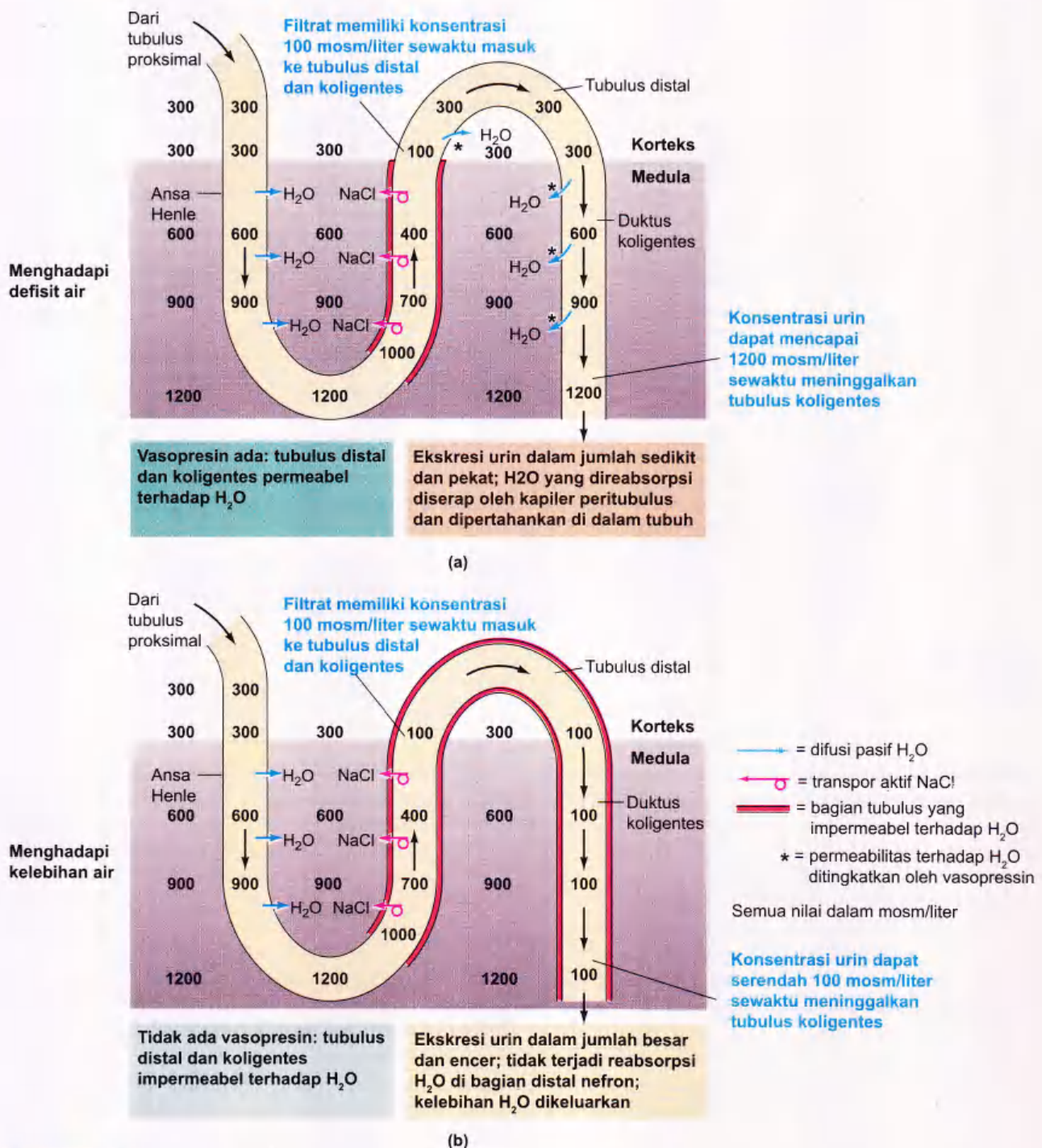
Kemampuan ginjal memekatkan urin untuk mengurangi kehilangan H_2O jika dibutuhkan hanya mungkin karena adanya gradien osmotik vertikal di medula. Jika gradien ini tidak ada maka ginjal tidak dapat menghasilkan urin yang lebih pekat daripada cairan tubuh sebarangpun jumlah vasopresin yang dikeluarkan karena satu-satunya gaya pendorong untuk reabsorpsi H_2O adalah perbedaan konsentrasi antara cairan tubulus dan cairan interstisium.

REGULASI REABSORPSI H_2O SEBAGAI RESPON TERHADAP KELEBIHAN H_2O

Sebaliknya, jika seseorang mengonsumsi H_2O dalam jumlah besar, maka kelebihan H_2O harus dikeluarkan dari tubuh tanpa secara bersamaan kehilangan zat terlarut yang penting untuk mempertahankan homeostasis. Pada keadaan ini, tidak ada vasopresin yang dikeluarkan, sehingga tubulus distal dan koligentes tetap impermeabel terhadap H_2O . Cairan tubulus

yang masuk ke tubulus distal bersifat hipotonik (100 mosm/liter), karena kehilangan garam tanpa disertai pengeluaran H_2O di pars ascendens ansa Henle. Sewaktu cairan hipotonik ini mengalir melalui tubulus distal dan koligentes (Gambar 14-27b), gradien osmotik medula tidak menimbulkan pengaruh karena segmen-segmen akhir tubulus ini impermeabel terhadap H_2O . Dengan kata lain, tidak ada H_2O yang tertinggal di dalam tubulus yang dapat meninggalkan lumen untuk direabsorpsi meskipun cairan tubulus lebih encer daripada cairan interstisium sekitar. Karena itu, tanpa vasopresin, 20% cairan terfiltrasi yang mencapai tubulus distal tidak direabsorpsi. Sementara itu, ekskresi zat sisa dan zat terlarut urin lainnya tidak berubah. Hasil akhir adalah urin encer dalam jumlah besar, yang membantu tubuh mengeluarkan kelebihan H_2O . Osmolaritas urin dapat serendah 100 mosm/liter, sama seperti cairan yang masuk ke tubulus distal. Tanpa vasopresin aliran urin dapat meningkat hingga 25 ml/mnt, dibandingkan dengan produksi normal 1 ml/mnt.

Kemampuan tubuh menghasilkan urin yang lebih encer daripada cairan tubuh bergantung pada kenyataan bahwa cairan tubulus bersifat hipotonik ketika masuk ke bagian distal nefron. Pengenceran ini dicapai di pars ascendens ketika NaCl secara aktif dikeluarkan tetapi tidak dapat diikuti oleh H_2O . Karena itu, ansa Henle, dengan secara bersamaan membentuk gradien osmotik medula dan mengencerkan cairan tubulus sebelum cairan itu masuk ke segmen distal, berperan penting dalam kemampuan ginjal mengekskresikan urin yang konsentrasinya bervariasi dari 100 hingga 1200 mosm/liter.



Gambar 14-27

Ekskresi urin dengan berbagai konsentrasi bergantung pada kebutuhan tubuh.

■ Pertukaran aliran balik di dalam vasa rekta mempertahankan gradien osmotik vertikal medula.

Jelaslah, medula ginjal harus dialiri darah untuk memberi makan jaringan di bagian ini serta untuk mengangkut air yang direabsorpsi di ansa Henle dan duktus koligentes kembali ke sirkulasi umum. Namun, dalam prosesnya sirkulasi

darah melalui medula tidak boleh mengganggu gradien hipertonsitas vertikal yang tercipta oleh lengkung Henle. Bayangkan situasinya jika darah mengalir lurus dari korteks ke medula bagian dalam lalu langsung ke vena renalis (Gambar 14-28a). Karena kapiler permeabel secara bebas terhadap NaCl dan H₂O, maka darah akan secara progresif menyerap garam dan kehilangan H₂O melalui fluks pasif menuruni

gradien konsentrasi dan osmotik sewaktu mengalir masuk ke medula. Darah isotonik yang masuk ke medula, setelah mengalami penyeimbangan dengan setiap level medula, akan meninggalkan medula dengan tonisitas tinggi yaitu 1200 mosm/liter. Akan mustahil terbentuk dan memelihara gradien hipertonik medula karena NaCl yang dipompa ke dalam cairan interstisium medula akan secara terus-menerus diangkut oleh sirkulasi.

Dilema ini dihindari oleh konstruksi vasa rekta yang berbentuk tusuk konde yang, dengan memutar balik melalui gradien konsentrasi dalam arah berlawanan, memungkinkan darah meninggalkan medula dan masuk ke vena renalis hampir isotonis seperti darah arteri yang masuk ke ginjal (Gambar 14-28b). Sewaktu darah mengalir menelusuri pars desendens vasa rekta dan mengalami penyeimbangan dengan cairan interstisium sekitar yang konsentrasinya semakin meningkat, darah ini menyerap garam dan kehilangan H_2O sampai menjadi sangat hipertonik di bagian bawah lengkung. Kemudian, ketika darah mengalir melalui pars ascendens, garam berdifusi keluar kembali ke interstisium, dan H_2O kembali masuk ke vasa rekta karena cairan interstisium sekitar menjadi semakin hipotonik. Pertukaran pasif zat terlarut dan H_2O antara kedua bagian vasa rekta dan cairan interstisium ini dikenal sebagai **pertukaran aliran balik**. Tidak seperti multiplikasi aliran balik, pertukaran ini tidak *menciptakan* gradien konsentrasi. Pertukaran ini *mempertahankan* (*mencegah disolusi*) gradien. Karena darah masuk dan keluar medula dengan osmolaritas yang sama akibat pertukaran aliran balik ini maka jaringan medula mendapat nutrisi dari darah sementara gradien hipertonisitasnya tetap dipertahankan.

■ Reabsorpsi air hanya berkaitan secara parsial dengan reabsorpsi zat terlarut.

Perlu dibedakan antara reabsorpsi H_2O yang merupakan keharusan mengikuti reabsorpsi zat terlarut dan reabsorpsi H_2O “bebas” yang tidak berkaitan dengan reabsorpsi zat terlarut.

■ *Di segmen-segmen tubulus yang permeabel terhadap H_2O , reabsorpsi zat terlarut selalu diikuti oleh reabsorpsi setara H_2O karena faktor osmotik.* Karena itu, volume total H_2O yang direabsorpsi sebagian besar ditentukan oleh massa total zat terlarut yang direabsorpsi; hal ini terutama berlaku untuk NaCl, karena NaCl adalah zat terlarut paling banyak di CES.

■ *Ekskresi zat terlarut selalu disertai oleh ekskresi setara H_2O karena faktor osmotik.* Kenyataan ini merupakan penyebab ekskresi obligatorik H_2O paling tidak dalam jumlah minimal, meskipun yang bersangkutan mengalami dehidrasi berat.

Oleh sebab yang sama, ketika terdapat kelebihan zat terlarut dalam cairan tubulus, keberadaan zat tersebut menimbulkan efek osmotik yang menahan H_2O (yang juga menjadi berlebihan) di lumen. Fenomena ini dikenal sebagai diuresis osmotik. Diuresis adalah peningkatan ekskresi urin, yang terdiri dari dua jenis: diuresis osmotik dan diuresis air.

CATATAN KLINIS. Diuresis osmotik adalah peningkatan ekskresi H_2O dan zat terlarut akibat berlebihannya zat terlarut yang tidak direabsorpsi di cairan tubulus, seperti yang

terjadi pada diabetes melitus. Glukosa dalam jumlah besar yang tertinggal di cairan tubulus pengidap diabetes secara osmotis menyeret H_2O bersamanya ke dalam urin. Sebagian obat diuretik bekerja dengan menghambat reabsorpsi zat terlarut tertentu sehingga terjadi peningkatan pengeluaran H_2O bersama dengan zat terlarut yang tidak direabsorpsi tersebut.

Diuresis air, sebaliknya, adalah peningkatan ekskresi H_2O dengan sedikit atau tanpa ekskresi zat terlarut.

■ *Kehilangan atau penambahan H_2O murni yang tidak disertai oleh defisit atau kelebihan zat terlarut dalam jumlah sebanding di tubuh (yaitu H_2O “bebas”) menyebabkan perubahan osmolaritas CES.* Ketidakseimbangan antara H_2O dan zat terlarut ini dikoreksi dengan secara parsial memisahkan reabsorpsi H_2O dari reabsorpsi zat terlarut di bagian distal nefron melalui efek kombinasi sekresi vasopresin dan gradien osmotik medula. Dengan mekanisme ini, H_2O bebas dapat direabsorpsi tanpa reabsorpsi zat terlarut dalam jumlah setara untuk mengoreksi hipertonisitas cairan tubuh. Sebaliknya, H_2O bebas dalam jumlah besar dapat diekskresikan tanpa disertai ekskresi zat terlarut (yaitu, **diuresis air**) untuk mengeluarkan kelebihan H_2O murni dari tubuh sehingga hipotonisitas cairan tubuh terkoreksi. Diuresis air normalnya adalah mekanisme kompensasi jika kita terlalu banyak minum H_2O .

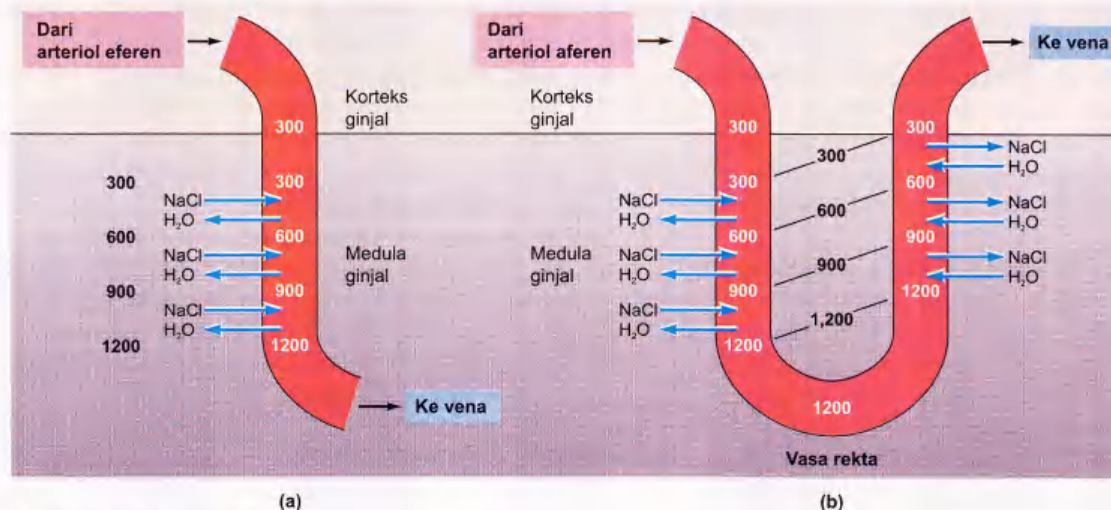
Diuresis air yang berlebihan terjadi setelah ingestasi alkohol. Karena alkohol menghambat sekresi vasopresin maka ginjal kehilangan terlalu banyak H_2O . Biasanya lebih banyak cairan yang hilang di urin daripada yang dikonsumsi dalam minuman beralkohol sehingga tubuh mengalami dehidrasi meskipun terjadi ingestasi cairan yang bermakna.

Tabel 14-4 meringkaskan bagaimana berbagai segmen tubulus nefron menangani Na^+ dan H_2O serta makna proses-proses ini.

■ Gagal ginjal memiliki konsekuensi luas.

Ekskresi urin dan dibersihkannya zat sisa dan kelebihan elektrolit dari plasma merupakan hal penting bagi pemeliharaan homeostasis. Ketika fungsi kedua ginjal sedemikian terganggu sehingga keduanya tidak dapat melakukan fungsi regulasi dan ekskresinya untuk mempertahankan homeostasis maka timbullah **gagal ginjal**. Gagal ginjal memiliki banyak sebab, beberapa di antaranya dimulai di bagian tubuh lain dan mempengaruhi fungsi ginjal secara sekunder. Berikut ini adalah sebagian penyebabnya:

1. *Organisme penginfeksi*, baik melalui darah maupun masuk ke saluran kemih melalui uretra.
2. *Bahan toksik*, misalnya timbal, arsen, pestisida, atau bahkan paparan berkepanjangan aspirin dosis tinggi.
3. *Respons imun yang tidak sesuai*, misalnya *glomerulonefritis*, yang kadang menyertai infeksi streptokokus di tenggorokan karena terbentuknya kompleks antigen-antibodi yang menyebabkan kerusakan inflamatorik lokal di glomerulus (lihat h. 461).
4. *Obstruksi aliran urin* akibat batu ginjal, tumor, atau pembesaran kelenjar prostat, dengan tekanan balik mengganggu filtrasi glomerulus serta merusak jaringan ginjal.



Semua angka dalam mosm/liter.

Gambar 14-28

Pertukaran aliran balik di medula ginjal. (a) Pola hipotetis aliran darah. Jika aliran darah ke medula ginjal mengikuti garis lurus dari korteks ke medula bagian dalam maka darah akan isotonik ketika masuk tetapi hipertonik ketika keluar, karena menyerap garam dan kehilangan H_2O sewaktu mengalami penyeimbangan dengan cairan interstisium sekitar di setiap level horizontal. Gradien osmotik vertikal akan sulit dipertahankan karena garam yang dipompa keluar oleh pars ascendens ansa Henle akan secara terus-menerus terbilas keluar oleh darah yang mengalir melalui medula. (b) Pola sebenarnya aliran darah. Darah mengalami penyeimbangan dengan cairan interstisium di setiap level horizontal baik di pars descendens maupun pars ascendens vasa rekta sehingga darah isotonik ketika masuk dan keluar medula. Pertukaran aliran balik ini mencegah hilangnya gradien osmotik medula sementara penyaluran darah ke medula tetap terlaksana.

Tabel 14-4

Penanganan Natrium dan Air oleh Berbagai Segmen Tubulus Nefron

SEGMENT TUBULUS	REABSORPSI Na^+		REABSORPSI H_2O	
	Persentase Reabsorpsi di Segmen Ini	Gambaran Khas	Persentase Reabsorpsi di Segmen Ini	Gambaran Khas
Tubulus Proksimal	67	Aktif; tak terkontrol; berperan penting dalam reabsorpsi glukosa, asam amino, Cl^- , H_2O , dan urea	65	Pasif; reabsorpsi osmotik obligatorik mengikuti reabsorpsi aktif Na^+
Ansa Henle	25	Aktif; tak terkontrol; Na^+ bersama dengan Cl^- direabsorpsi dari pars ascendens untuk membantu membentuk gradien osmotik vertikal interstisium medula, yang penting bagi kemampuan ginjal untuk menghasilkan urin dengan beragam konsentrasi dan volume, bergantung pada kebutuhan tubuh	15	Pasif; reabsorpsi osmotik obligatorik dari pars descendens sewaktu pars ascendens mengeluarkan $NaCl$ ke dalam cairan interstisium (yaitu, mereabsorpsi $NaCl$)
Tubulus distal dan koligentes	8	Aktif; bervariasi dan berada di bawah kontrol aldosteron; penting dalam regulasi volume CES dan kontrol jangka panjang tekanan darah; berkaitan dengan sekresi K^+ dan sekresi H^+	20	Pasif; tidak berkaitan dengan reabsorpsi zat terlarut; reabsorpsi H_2O "bebas" dengan jumlah bervariasi dan di bawah kontrol vasopresin; gaya pendorong adalah gradien osmotik vertikal di cairan interstisium medula yang diciptakan oleh ansa Henle panjang; penting untuk mengatur osmolaritas CES

5. *Insufisiensi aliran darah ginjal* yang menyebabkan kurangnya tekanan filtrasi, akibat sekunder gangguan sirkulasi misalnya gagal jantung, perdarahan, syok, atau penyempitan dan pengerasan arteri renalis oleh arterosklerosis.

Meskipun keadaan-keadaan ini mungkin memiliki sebab beragam, namun hampir semua sedikit banyaknya dapat menyebabkan kerusakan nefron. Glomerulus dan tubulus mungkin terkena secara independen, atau keduanya mungkin disfungsi. Apapun penyebabnya, gagal ginjal dapat bermanifestasi sebagai *gagal ginjal akut*, yang ditandai oleh kemerosotan produksi urin yang berlangsung cepat dan muncul mendadak sampai produksi kurang dari 500 ml/hari (produksi minimal yang esensial); atau *gagal ginjal kronik*, yang ditandai oleh penurunan fungsi ginjal yang berlangsung lambat progresif. Seseorang dapat meninggal akibat gagal ginjal akut, atau kondisi ini bersifat reversibel dan menghasilkan penyembuhan sempurna. Gagal ginjal kronik, sebaliknya, tidak reversibel. Kerusakan jaringan ginjal yang gradual dan permanen akhirnya berakibat fatal. Gagal ginjal kronik bersifat samar karena jaringan ginjal dapat rusak hingga 75% sebelum penurunan fungsi ginjal menjadi nyata.

Karena besarnya cadangan fungsi ginjal, maka hanya 25% dari jaringan ginjal yang diperlukan untuk mempertahankan semua fungsi ekskresi dan regulasi ginjal yang esensial. Namun, dengan kurang dari 25% jaringan ginjal fungsional yang tersisa, insufisiensi ginjal akan tampak. *Gagal ginjal stadium akhir* terjadi jika 90% fungsi ginjal telah lenyap.

Kita tidak akan menyortir berbagai stadium dan gejala yang berkaitan dengan berbagai gangguan ginjal, tetapi Tabel 14-5, yang meringkaskan kemungkinan konsekuensi dari gagal ginjal, memberi anda bayangan tentang luasnya efek yang ditimbulkan oleh gangguan ginjal. Luas efek ini tentunya tidak mengejutkan mengingat peran sentral ginjal dalam mempertahankan homeostasis. Ketika ginjal tidak mampu mempertahankan lingkungan internal yang normal maka gangguan luas aktivitas sel juga dapat menimbulkan kelainan fungsi di sistem organ lain. Pada saat gagal ginjal stadium akhir terjadi, pada hakikatnya setiap sistem tubuh sedikit banyak telah terganggu. (Satu gejala penyakit ginjal terjadi sewaktu olahraga berat, tetapi hal ini bersifat sementara dan tidak berbahaya. Lihat fitur dalam boks di h. 594, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

Karena gagal ginjal kronik bersifat ireversibel dan akhirnya mematikan maka terapi ditujukan untuk mempertahankan

Tabel 14-5

Kemungkinan Efek Gagal Ginjal

Toksitas uremik akibat retensi zat sisa

- Mual, muntah, diare, dan tukak akibat efek toksik pada sistem pencernaan
- Kecenderungan mengalami perdarahan akibat efek toksik pada fungsi trombosit
- Perubahan mental—misalnya berkurangnya kewaspadaan, insomnia, dan penurunan konsentrasi, yang berkembang menjadi kejang dan koma—akibat efek toksik pada susunan saraf pusat
- Kelainan aktivitas sensorik dan motorik yang disebabkan oleh efek toksik pada saraf perifer

Asidosis metabolik* yang disebabkan oleh ketidakmampuan ginjal untuk mensekresikan secara adekuat H^+ yang terus-menerus ditambahkan ke cairan tubuh dari aktivitas metabolik

- Perubahan aktivitas enzim yang disebabkan oleh efek terlalu banyak asam pada enzim
- Depresi susunan saraf pusat akibat efek terlalu banyak asam yang mengganggu eksitabilitas neuron.

Retensi kalium* yang terjadi karena gangguan sekresi K^+ di tubulus

- Perubahan eksitabilitas jantung dan saraf akibat perubahan potensial membran istirahat sel-sel peka rangsang.

Ketidakseimbangan natrium akibat ketidakmampuan ginjal menyesuaikan ekskresi Na^+ untuk mengimbangi perubahan pada konsumsi Na^+

- Peningkatan tekanan darah, edema generalisata, dan gagal jantung kongestif jika terlalu banyak Na^+ yang dikonsumsi
- Hipotensi dan, jika cukup parah, syok sirkulasi jika Na^+ yang dikonsumsi terlalu sedikit

Ketidakseimbangan fosfat dan kalsium karena gangguan reabsorpsi kedua elektrolit ini

- Gangguan pada struktur tulang akibat kelainan pada pengendapan kristal kalsium fosfat, yang memperkeras tulang

Hilangnya protein plasma akibat meningkatnya “kebocoran” membran glomerulus

- Edema akibat berkurangnya tekanan osmotik koloid plasma

Ketidakmampuan mengubah konsentrasi urin karena gangguan sistem aliran balik

- Hipotonisitas cairan tubuh jika H_2O yang masuk terlalu banyak
- Hipertonisitas cairan tubuh jika H_2O yang masuk terlalu sedikit

Hipertensi karena kombinasi efek retensi garam dan cairan dan efek vasokonstriksi kelebihan angiotensin II

Anemia karena berkurangnya produksi eritropoietin

Depresi sistem imun, kemungkinan besar karena kadar toksik zat-zat sisa dan asam

- Meningkatnya kerentanan terhadap infeksi

*Termasuk konsekuensi gagal ginjal yang paling mengancam nyawa.

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Ketika Protein di Urin Bukan Berarti Penyakit Ginjal

Keluarnya protein di urin biasanya menandakan penyakit ginjal (nefritis). Namun, keluarnya protein di urin yang serupa dengan yang terjadi pada nefritis sering dijumpai setelah olahraga, tetapi keadaan ini tidak berbahaya, transien, dan reversibel. Kata *pseudonefritis atletik* digunakan untuk menjelaskan proteinuria (protein di urin) pasca olahraga ini. Studi-studi menunjukkan bahwa 70% sampai 80% atlet mengalami proteinuria setelah olahraga yang sangat berat. Keadaan ini terjadi pada peserta olahraga kontak maupun nonkontak, sehingga bukan berasal dari trauma fisik ke ginjal. Pada satu penelitian, peserta yang melakukan lari maksimal singkat mengekskresikan protein lebih banyak daripada ketika mereka naik sepeda, mendayung, atau berenang dengan intensitas kerja setara. Penyebab perbedaan ini tidak diketahui.

Biasanya hanya sebagian kecil dari protein plasma yang masuk ke glomerulus difiltrasi; protein plasma yang tersaring ini direabsorpsi di tubulus sehingga normalnya tidak ada

protein plasma yang muncul di urin. Dua mekanisme dasar dapat menyebabkan proteinuria: (1) meningkatnya permeabilitas glomerulus tanpa disertai oleh perubahan reabsorpsi tubulus; atau (2) gangguan reabsorpsi tubulus. Riset menunjukkan bahwa proteinuria yang terjadi selama olahraga ringan sampai sedang terjadi karena perubahan permeabilitas glomerulus, sementara proteinuria selama olahraga melelahkan jangka pendek tampaknya disebabkan oleh baik peningkatan permeabilitas glomerulus maupun disfungsi tubulus.

Disfungsi ginjal reversibel ini dipercaya terjadi karena perubahan sirkulasi dan hormon yang terjadi saat olahraga. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa aliran darah ginjal berkurang selama olahraga karena pembuluh ginjal mengalami konstriksi dan darah dialihkan ke otot-otot yang aktif. Penurunan ini berkorelasi positif dengan intensitas olahraga. Pada olahraga berat, aliran darah ginjal dapat berkurang hingga 20% dari normal. Akibatnya, aliran

darah glomerulus juga berkurang, tetapi tidak dengan tingkat yang sama seperti aliran darah ginjal, mungkin karena mekanisme otoregulasi (lihat h. 384). Beberapa peneliti berpendapat bahwa penurunan aliran darah glomerulus meningkatkan difusi protein ke dalam lumen tubulus karena darah yang mengalir lebih lambat menghabiskan lebih banyak waktu di glomerulus sehingga semakin banyak proporsi protein yang memiliki kesempatan untuk lolos melalui membran glomerulus. Perubahan hormon yang menyertai olah raga juga mungkin mempengaruhi permeabilitas glomerulus. Sebagai contoh, penyuntikan renin adalah cara yang telah dikenal baik untuk secara eksperimen menginduksi proteinuria. Aktivitas renin plasma meningkat selama olahraga berat dan mungkin berperan menimbulkan proteinuria pasca olahraga. Para peneliti juga berhipotesis bahwa selama olahraga berat reabsorpsi tubulus maksimal tercapai dan hal ini dapat mengganggu reabsorpsi protein.

kan fungsi ginjal dengan metode-metode alternatif, misalnya dialisis dan transplantasi ginjal. (Untuk penjelasan lebih lanjut tentang prosedur-prosedur ini, lihat fitur boks lain di h. 595, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi).

■ Urin disimpan sementara di kandung kemih untuk kemudian dikeluarkan melalui miksi.

Setelah terbentuk di ginjal, urin disalurkan melalui ureter ke kandung kemih (vesika urinaria). Urin tidak mengalir melalui ureter hanya karena tarikan gravitasi. Kontraksi peristaltik (mendorong maju) otot polos di dinding ureter mendorong urin maju dari ginjal ke kandung kemih. Ureter menembus dinding kandung kemih secara oblik, melewati dinding kandung kemih beberapa sentimeter sebelum membuka ke dalam rongga kandung kemih. Susunan anatomik ini mencegah aliran balik urin dari kandung kemih ke ginjal ketika tekanan di kandung kemih meningkat. Sewaktu kandung kemih terisi, ujung ureter di dalam dinding kandung kemih tertekan hingga menutup. Namun, urin masih tetap dapat masuk karena kontraksi ureter menghasilkan cukup tekanan untuk mengatasi resistensi dan mendorong urin melewati ujung yang tertutup.

PERAN KANDUNG KEMIH

Kandung kemih dapat menampung fluktuasi volume urin yang besar. Kandung kemih terdiri dari otot polos yang di-

lapiasi bagian dalamnya oleh suatu jenis epitel khusus. Dahulu diperkirakan bahwa kandung kemih adalah kantung inert. Namun, baik epitel maupun otot polos secara aktif ikut serta dalam kemampuan kandung kemih mengakomodasi perubahan besar dalam volume urin. Luas permukaan epitel yang melapisi bagian dalam dapat bertambah dan berkurang oleh proses teratur daur ulang membran sewaktu kandung kemih terisi dan mengosongkan dirinya. Sewaktu kandung kemih terisi, vesikel-vesikel sitoplasma terbungkus membran disisipkan melalui proses eksositosis ke permukaan sel; kemudian vesikel-vesikel ini ditarik ke dalam oleh endositosis untuk memperkecil luas permukaan ketika terjadi pengosongan kandung kemih (lihat h. 79). Seperti karakteristik otot polos pada umumnya, otot kandung kemih dapat teregang sedemikian besar tanpa menyebabkan peningkatan tegangan dinding kandung kemih (lihat h. 317). Selain itu, dinding kandung kemih yang sangat berlipat-lipat menjadi rata sewaktu pengisian kandung kemih untuk meningkatkan kapasitas penyimpanan. Karena ginjal terus-menerus menghasilkan urin maka kandung kemih harus memiliki kapasitas penyimpanan yang cukup untuk meniadakan keharusan terus-menerus membuang urin.

Otot polos kandung kemih banyak mengandung serat parasimpatis, yang stimulasinya menyebabkan kontraksi kandung kemih. Jika saluran melalui uretra ke luar terbuka maka kontraksi kandung kemih akan mengosongkan urin dari kandung kemih. Namun, pintu keluar dari kandung kemih dijaga oleh dua sfingter, *sfingter uretra internus* dan *sfingter uretra eksternus*.

PERAN SFINGTER URETRA

Sfingter adalah cincin otot yang, ketika berkontraksi, menutup saluran melalui suatu lubang. **Sfingter uretra internus**—yang terdiri dari otot polos dan, karenanya, tidak berada di bawah kontrol volunter—sebenarnya bukan suatu otot tersendiri tetapi merupakan bagian terakhir dari kandung kemih. Meskipun bukan sfingter sejati namun otot ini melakukan fungsi yang sama seperti sfingter. Ketika kandung kemih melemas, susunan anatomik regio sfingter uretra internus menutup pintu keluar kandung kemih.

Di bagian lebih bawah saluran keluar, uretra dilingkari oleh satu lapisan otot rangka, **sfingter uretra eksternus**. Sfingter ini diperkuat oleh **diafragma pelvis**, suatu lembaran otot rangka yang membentuk dasar panggul dan membantu menunjang organ-organ panggul (lihat Gambar 14-2, h. 556). Neuron-neuron motorik yang menyaraf sfingter eksternus dan diafragma pelvis terus-menerus mengeluarkan sinyal dengan tingkat sedang kecuali jika mereka dihambat sehingga otot-otot ini terus berkontraksi secara tonik untuk mencegah keluarnya urin dari uretra. Dalam keadaan normal, ketika kandung kemih melemas dan terisi, baik sfingter inter-

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Dialisis: Selang Selofan atau Dinding Abdomen Sebagai Ginjal Buatan

Karena gagal ginjal kronik bersifat ireversibel dan akhirnya mematikan maka terapi ditujukan untuk mempertahankan fungsi ginjal melalui metode-metode alternatif, misalnya dialisis (cuci darah) dan transplantasi ginjal. Proses dialisis memintas ginjal untuk mempertahankan keseimbangan normal cairan dan elektrolit serta membuang zat sisa secara artifisial. Pada metode asli dialisis, **hemodialisis**, darah pasien dipompa melalui selang selofan yang dikelilingi oleh sejumlah besar cairan dengan komposisi serupa dengan plasma normal. Setelah dialisis, darah dikembalikan ke sistem sirkulasi pasien. Seperti kapiler, selofan sangat permeabel terhadap sebagian besar konstituen plasma tetapi impermeabel terhadap protein plasma. Sewaktu darah mengalir melalui selang, zat-zat terlarut berpindah menembus selofan menurut gradien konsentrasi masing-masing; namun, protein plasma tetap berada di darah. Urea dan zat sisa lainnya, yang tidak ada di dalam cairan dialisis, berdifusi keluar plasma menuju cairan sekitar, membersihkan darah dari zat-zat sisa tersebut. Konstituen-konstituen plasma yang tidak diatur oleh ginjal dan konsentrasinya normal, misalnya glukosa, tidak menembus selofan menuju cairan dialisis karena tidak ada gaya pendorong yang memindahkan mereka. (Konsentrasi glukosa cairan dialisis sama dengan konsentrasi glukosa plasma normal). Elektrolit, misalnya K^+ dan PO_4^{3-} , yang lebih tinggi konsentrasinya daripada konsentrasi plasma normal karena ginjal yang sakit tidak dapat mengeliminasi kelebihan bahan-bahan ini, keluar dari plasma sampai tercapai keseimbangan antara plasma dan cairan dialisis. Karena konsentrasi zat terlarut cairan dialisis dipertahankan pada nilai plasma normal maka konsentrasi zat terlarut darah kembali ke pasien setelah dialisis pada hakikatnya normal. Hemodialisis

diulang sesering kebutuhan untuk mempertahankan komposisi plasma dalam kadar yang dapat diterima. Biasanya tindakan ini dilakukan tiga kali seminggu selama beberapa jam untuk tiap sesi.

Pada metode dialisis yang lebih baru, **continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)**, membran peritoneum (lapisan dalam rongga abdomen) digunakan sebagai membran dialisis. Dengan metode ini, 2 liter cairan dialisis dimasukkan ke dalam rongga abdomen pasien melalui suatu kateter yang dipasang permanen. Urea, K^+ , dan zat sisa lain serta kelebihan elektrolit berdifusi dari plasma menembus membran peritoneum menuju cairan dialisis, yang dialirkan keluar dan diganti beberapa kali sehari. Metode CAPD menawarkan beberapa keuntungan: Pasien dapat melakukannya sendiri, darah pasien secara terus-menerus dimurnikan dan disesuaikan, dan pasien dapat melakukan aktivitas normal sementara dialisis berlangsung. Salah satu kekurangannya adalah meningkatnya risiko infeksi peritoneum.

Meskipun dialisis dapat membuang zat-zat sisa metabolik dan senyawa asing serta membantu mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit dalam batas-batas yang dapat diterima namun teknik pembersihan plasma ini tidak dapat menggantikan kemampuan ginjal untuk menghasilkan hormon (eritropoietin dan renin) dan mengaktifkan vitamin D. Satu teknik eksperimental baru adalah memasukkan sel-sel ginjal hidup dari babi ke dalam mesin mirip dialisis. Teknologi ultrafiltrasi standar seperti yang digunakan dalam hemodialisis memurnikan dan menyesuaikan plasma seperti biasa. Yang utama, sel-sel hidup tersebut tidak saja membantu mempertahankan kontrol konstituen plasma, khususnya K^+ , tetapi juga menambahkan hormon ginjal yang defisien ke

plasma yang melewati mesin dan mengaktifkan vitamin D. Teknologi yang menjanjikan ini belum diuji dalam uji klinis skala besar.

Untuk saat ini, transplantasi ginjal sehat dari donor adalah pilihan lain untuk mengobati gagal ginjal kronik. Ginjal adalah salah satu dari sedikit transplan yang dapat diberikan oleh donor hidup. Karena 25% dari jaringan ginjal total sudah dapat mempertahankan tubuh maka baik donor maupun resipien memiliki cadangan fungsi ginjal yang cukup besar hanya dengan satu ginjal. Masalah terbesar pada transplantasi adalah kemungkinan bahwa sistem imun pasien akan menolak organ. Risiko penolakan dapat diperkecil dengan mencocokkan tipe jaringan donor dan resipien semirip mungkin (pilihan donor terbaik biasanya adalah keluarga dekat), disertai pemberian obat immunosupresif.

Teknik baru lain yang sudah mulai terlihat untuk mengobati gagal ginjal stadium akhir adalah ginjal buatan yang terus-menerus berfungsi seperti fungsi ginjal alami. Dengan menggunakan nanoteknologi (alat dengan skala sangat kecil), para peneliti sedang merancang suatu alat yang mengandung dua membran, yang pertama untuk menyaring darah seperti yang dilakukan oleh glomerulus dan yang kedua mirip dengan tubulus ginjal karena secara selektif mengubah filtrat. Alat ini, yang akan secara langsung memproses darah secara terus-menerus tanpa menggunakan cairan dialisis, akan mengembalikan bahan-bahan penting ke tubuh sembari mengeluarkan bahan-bahan yang tidak dibutuhkan ke sebuah kantung yang dapat dilepas yang berfungsi sebagai kandung kemih eksternal. Para ilmuwan telah mengembangkan model komputer untuk alat semacam ini dan sejauh ini telah berhasil menciptakan membran penyaringnya.

nus, maupun eksternus menutup untuk menjaga agar urin tidak menetes. Selain itu, karena sfingter eksternus dan diafragma pelvis adalah otot rangka dan karenanya berada di bawah kontrol sadar maka orang dapat secara sengaja mengontraksikan keduanya untuk mencegah pengeluaran urin meskipun kandung kemih berkontraksi dan sfingter internus terbuka.

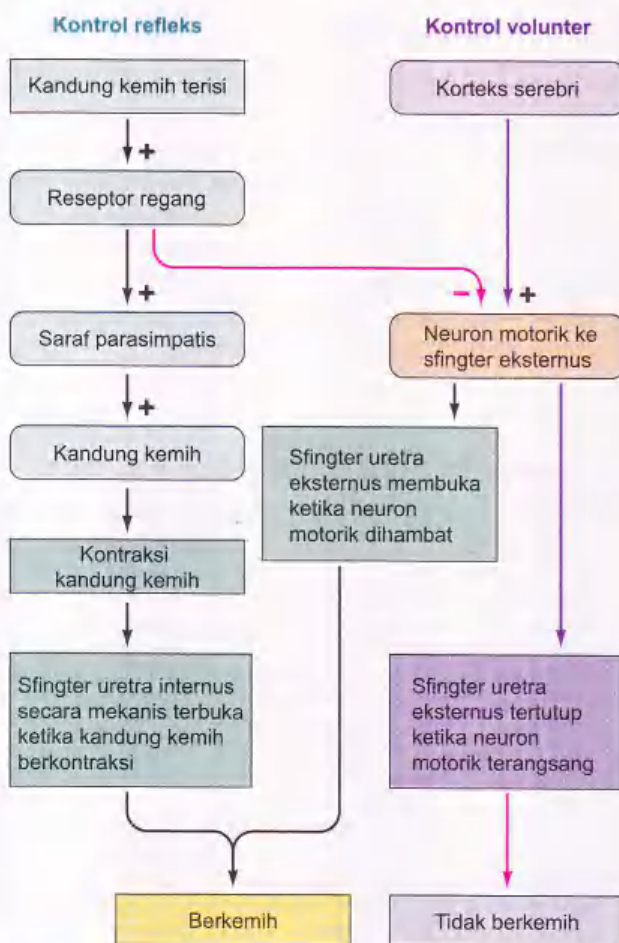
REFLEKS BERKEMIH

Miksi, atau **berkemih**, proses pengosongan kandung kemih, diatur oleh dua mekanisme: refleks berkemih dan kontrol volunter. **Refleks berkemih** terpicu ketika reseptor regang di dalam dinding kandung kemih terangsang (Gambar 14-29). Kandung kemih pada orang dewasa dapat menampung hingga 250 sampai 400 ml urin sebelum tegangan di dindingnya mulai cukup meningkat untuk mengaktifkan reseptor regang (Gambar 14-30). Semakin besar tegangan melebihi ukuran ini, semakin besar tingkat pengaktifan reseptor. Serat-serat aferen dari reseptor regang membawa impuls ke medula spinalis dan akhirnya, melalui antarneuron, merangsang saraf parasimpatis untuk kandung kemih dan menghambat neuron motorik ke sfingter eksternus. Stimulasi saraf parasimpatis kandung kemih menyebabkan organ ini berkontraksi. Tidak ada mekanisme khusus yang dibutuhkan untuk membuka sfingter internus; perubahan bentuk kandung kemih selama kontraksi akan secara mekanis menarik terbuka sfingter internus. Secara bersamaan, sfingter eksternus melemas karena neuron-neuron motoriknya dihambat. Kini kedua sfingter terbuka dan urin terdorong melalui uretra oleh gaya yang ditimbulkan oleh kontraksi kandung kemih. Refleks berkemih ini, yang seluruhnya adalah refleks spinal, mengatur pengosongan kandung kemih pada bayi. Segera setelah kandung kemih terisi cukup untuk memicu refleks, bayi secara otomatis berkemih.

KONTROL VOLUNTER BERKEMIH

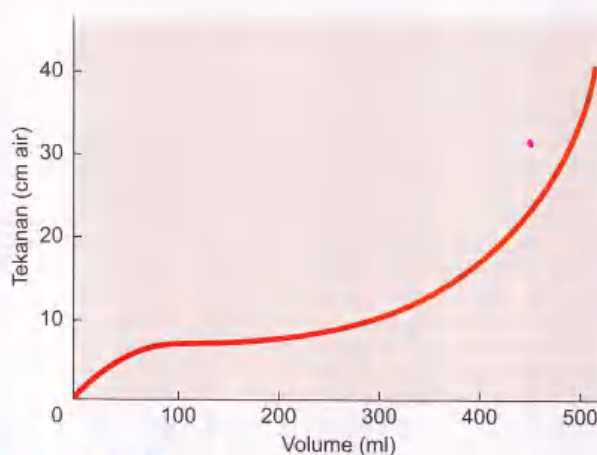
Selain memicu refleks berkemih, pengisian kandung kemih juga menyadarkan yang bersangkutan akan keinginan untuk berkemih. Persepsi penuhnya kandung kemih muncul sebelum sfingter eksternus secara refleks melemas, memberi peringatan bahwa miksi akan segera terjadi. Akibatnya, kontrol volunter berkemih, yang dipelajari selama *toilet training* pada masa anak-anak dini, dapat mengalahkan refleks berkemih sehingga pengosongan kandung kemih dapat berlangsung sesuai keinginan yang bersangkutan dan bukan ketika pengisian kandung kemih pertama kali mengaktifkan reseptor regang. Jika waktu refleks miksi tersebut dimulai kurang sesuai untuk berkemih, maka yang bersangkutan dapat dengan sengaja mencegah pengosongan kandung kemih dengan mengencangkan sfingter eksternus dan diafragma pelvis. Impuls eksitatorik volunter dari korteks serebri mengalahkan sinyal inhibitorik refleks dari reseptor regang ke neuron-neuron motorik yang terlibat (keseimbangan relatif PPE dan PPI) sehingga otot-otot ini tetap berkontraksi dan tidak ada urin yang keluar (lihat h. 115).

Berkemih tidak dapat ditahan selamanya. Karena kandung kemih terus terisi maka sinyal refleks dari reseptor



Gambar 14-29

Refleks dan kontrol volunter berkemih



Gambar 14-30

Perubahan tekanan di dalam kandung kemih sewaktu kandung kemih terisi urin

regang meningkat seiring waktu. Akhirnya, sinyal inhibitorik refleks ke neuron motorik sfingter eksternus menjadi sedemikian kuat sehingga tidak lagi dapat diatasi oleh sinyal eksitatorik volunter sehingga sfingter melemas dan kandung kemih secara tak terkontrol mengosongkan isinya.

Berkemih juga dapat secara sengaja dimulai, meskipun kandung kemih tidak teregang, dengan secara sengaja melemaskan sfingter eksternus dan diafragma pelvis. Turunnya dasar panggul memungkinkan kandung kemih turun, yang secara simultan menarik terbuka sfingter uretra internus dan meregangkan dinding kandung kemih. Pengaktifan reseptor regang yang kemudian terjadi akan menyebabkan kontraksi kandung kemih melalui refleksi berkemih. Pengosongan kandung kemih secara sengaja dapat dibantu oleh kontraksi dinding abdomen dan diafragma pernapasan. Peningkatan tekanan intraabdomen yang ditimbulkannya menekan kandung kemih ke bawah untuk mempermudah pengosongan.

INKONTINENSIA URIN

CATATAN KLINIS. *Inkontinensia urin*, atau ketidakmampuan mencegah keluarnya urin, terjadi ketika jalur-jalur desendens di medula spinalis yang memerantarkan kontrol volunter sfingter eksternus dan diafragma pelvis terganggu, misalnya pada cedera medula spinalis. Karena komponen-komponen lengkung refleksi berkemih masih utuh di medula spinalis bawah maka pengosongan kandung kemih diatur oleh refleksi spinal yang tidak dapat dikendalikan, seperti pada bayi. Derajat inkontinensia yang lebih ringan yang ditandai oleh keluarnya urin ketika tekanan kandung kemih mendadak meningkat secara transien, seperti ketika batuk atau bersin, dapat terjadi akibat gangguan fungsi sfingter. Hal ini sering terjadi pada wanita yang pernah melahirkan atau pada pria yang sfingternya mengalami cedera sewaktu pembedahan prostat.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Ginjal berperan lebih besar dalam homeostasis dibandingkan dengan organ lain. Organ ini mengatur komposisi elektrolit, volume, osmolaritas, dan pH lingkungan internal serta mengeluarkan semua produk sisa metabolisme tubuh kecuali CO_2 yang dikeluarkan oleh sistem pernapasan. Ginjal melaksanakan fungsi regulatorik ini dengan mengeluarkan bahan-bahan yang tidak diperlukan tubuh, misalnya zat sisa metabolik dan kelebihan garam atau air yang masuk, sembari menahan bahan-bahan yang bermanfaat. Ginjal dapat mempertahankan konstituen-konstituen plasma yang mereka atur dalam kisaran sempit yang memungkinkan untuk hidup meskipun pemasukan sangat beragam dan kehilangan substansi tersebut melalui jalur lain. Sebagai gambaran besarnya tugas ginjal, sekitar seperempat dari darah yang dipompa ke dalam sirkulasi sistemik mengalir ke ginjal untuk disesuaikan

dan dibersihkan, dengan hanya tiga perempat darah digunakan untuk memasok semua jaringan lain.

Ginjal berperan dalam homeostasis melalui cara-cara spesifik berikut:

Fungsi Regulasi

- Ginjal mengatur jumlah dan konsentrasi sebagian besar elektrolit CES, termasuk yang penting dalam mempertahankan eksitabilitas saraf dan otot.

- Ginjal membantu mempertahankan pH yang sesuai dengan membuang kelebihan H^+ (asam) atau HCO_3^- (basa) di urin.

- Organ ini membantu mempertahankan volume plasma yang sesuai, yang penting dalam regulasi jangka panjang tekanan darah arteri, dengan mengontrol keseimbangan garam di tubuh. Volume CES, termasuk volume plasma, mencerminkan jumlah garam total di CES, karena Na^+ dan anion penyertainya, Cl^- , berperan dalam lebih dari 90% aktivitas osmotik (menahan air) CES.

- Ginjal mempertahankan keseimbangan air dalam tubuh, yang penting dalam memelihara osmolaritas (konsentrasi zat terlarut) CES. Peran ini penting dalam mempertahankan stabilitas volume sel dengan menjaga air agar tidak berpindah secara osmotik masuk atau keluar sel sehingga sel tidak membengkak atau menciut.

Fungsi Ekskresi

- Ginjal mengekskresikan produk-produk sisa metabolisme di urin. Jika dibiarkan menumpuk maka produk-produk sisa ini bersifat toksik bagi sel.

- Ginjal juga mengeluarkan banyak senyawa asing yang masuk ke tubuh.

Fungsi Hormon

- Ginjal menghasilkan eritropoietin, hormon yang merangsang sumsum tulang untuk menghasilkan sel darah merah. Efek ini berperan dalam homeostasis dengan membantu mempertahankan kandungan optimal O_2 darah. Lebih dari 98% O_2 di darah terikat ke hemoglobin di dalam sel darah merah.

- Ginjal juga menghasilkan renin, hormon yang memicu jalur renin-angiotensin-aldosteron untuk mengontrol reabsorpsi Na^+ di tubulus ginjal, yang penting dalam pemeliharaan jangka panjang volume plasma dan tekanan darah arteri.

Fungsi Metabolik

- Ginjal membantu mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya. Vitamin D esensial untuk menyerap Ca^{2+} dari saluran cerna. Kalsium, sebaliknya, memiliki beragam fungsi homeostatik.

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 553-560)

- Masing-masing dari sepasang ginjal terdiri dari korteks di bagian luar dan medula di bagian dalam. (*Lihatlah Gambar 14-1*).

- Ginjal membentuk urin. Organ ini mengeluarkan konstituen plasma yang tidak dibutuhkan di urin sembari menahan bahan-bahan yang bermanfaat bagi tubuh. Urin dari masing-masing ginjal dikumpulkan di pelvis ginjal,

kemudian disalurkan dari kedua ginjal melalui sepasang ureter ke satu kandung kemih, tempat urin disimpan sampai dikosongkan melalui uretra ke luar. (*Lihatlah Gambar 14-1 dan 14-2*).

- Unit fungsional ginjal yang membentuk urin adalah nefron, yang terdiri dari komponen vaskular dan tubulus yang saling berkaitan. (*Lihatlah Gambar 14-3*).
- Komponen vaskular terdiri dari dua anyaman kapiler yang berurutan, dengan yang pertama adalah glomerulus, suatu kuntum kapiler yang menyaring (memfiltrasi) plasma bebas protein dalam jumlah besar ke dalam komponen tubulus. Anyaman kapiler kedua terdiri dari kapiler peritubulus, yang memberi makan jaringan ginjal dan ikut serta dalam pertukaran antara cairan tubulus dan plasma. (*Lihatlah Gambar 14-3 dan 14-4*).
- Komponen tubulus berawal dari kapsul Bowman, yang melingkupi glomerulus untuk menangkap filtrat, kemudian membentuk saluran berkelok-kelok untuk akhirnya berakhir di pelvis ginjal. (*Lihatlah Gambar 14-3*). Sewaktu filtrat mengalir melalui berbagai bagian tubulus, sel-sel yang melapisi bagian dalam tubulus memodifikasinya, mengembalikan ke plasma hanya bahan-bahan yang diperlukan untuk mempertahankan komposisi dan volume CES. Apa yang tertinggal di tubulus akan diekskresikan sebagai urin.
- Ginjal melakukan tiga proses dasar dalam melaksanakan fungsi regulatorik dan ekskretoriknya: (1) filtrasi glomerulus, perpindahan nondiskriminatif plasma bebas protein dari darah ke dalam tubulus; (2) reabsorpsi tubulus, pemindahan selektif konstituen-konstituen tertentu di filtrat kembali ke dalam darah kapiler peritubulus; dan (3) sekresi tubulus, perpindahan sangat spesifik bahan-bahan spesifik dari darah kapiler peritubulus ke dalam cairan tubulus. Segala sesuatu yang difiltrasi atau disekresikan tetapi tidak direabsorpsi akan diekskresikan di urin. (*Lihatlah Gambar 14-6*).

Filtrasi Glomerulus (h. 560-567)

- Filtrat glomerulus diproduksi sewaktu sebagian plasma yang mengalir melalui masing-masing glomerulus secara pasif dipaksa di bawah tekanan menembus membran glomerulus ke dalam lumen kapsul Bowman di bawahnya. (*Lihatlah Gambar 14-7*).
- Tekanan filtrasi netto yang memicu filtrasi disebabkan oleh ketidakseimbangan gaya-gaya fisik yang bekerja menembus membran glomerulus. Tekanan darah kapiler glomerulus yang tinggi yang mendorong filtrasi mengalahkan kombinasi gaya yang dihasilkan oleh tekanan osmotik koloid plasma dan tekanan hidrostatik kapsul Bowman. (*Lihatlah Tabel 14-1*).
- Biasanya, 20% sampai 25% curah jantung disalurkan ke ginjal untuk diproses oleh mekanisme regulatorik dan ekskretorik ginjal.
- Dari plasma yang mengalir ke ginjal, normalnya 20% difiltrasi melalui glomerulus, menghasilkan laju filtrasi glomerulus (LFG) rerata 125 ml/mnt. Filtrat ini identik komposisinya dengan plasma kecuali protein plasma yang ditahan oleh membran glomerulus.
- LFG dapat diubah-ubah dengan mengubah tekanan darah kapiler glomerulus melalui pengaruh simpatis pada

arteriol aferen sebagai bagian dari respons refleks baroreseptor yang mengompensasi perubahan tekanan darah arteri. Secara spesifik, ketika tekanan darah turun terlalu rendah terjadi vasokonstriksi arteriol yang diinduksi oleh saraf simpatis yang mengurangi aliran darah ke glomerulus sehingga tekanan darah glomerulus dan LFG berkurang. Sebaliknya, ketika tekanan darah meningkat terlalu tinggi dan aktivitas simpatis menurun secara refleks, vasodilatasi arteriol yang ditimbulkannya menyebabkan peningkatan aliran darah glomerulus dan peningkatan LFG. (*Lihatlah Gambar 14-10*).

- Jika LFG berubah maka jumlah cairan yang keluar di urin juga berubah, sehingga volume plasma dapat disesuaikan untuk membantu memulihkan tekanan darah ke normal dalam jangka panjang. (*Lihatlah Gambar 14-12*).

Reabsorpsi Tubulus (h. 567-578)

- Setelah plasma bebas protein difiltrasi melalui glomerulus, tubulus kemudian menangani setiap bahan secara tersendiri sehingga meskipun konsentrasi semua konstituen di filtrat glomerulus awal identik dengan konsentrasinya di plasma (kecuali protein plasma) namun konsentrasi berbagai konstituen mengalami perubahan bervariasi sewaktu cairan filtrat mengalir melalui sistem tubulus. (*Lihatlah Tabel 14-2, h. 568 dan 14-3, h. 581*).
- Kemampuan sistem tubulus melakukan reabsorpsi sangatlah besar. Lebih dari 99% plasma yang terfiltrasi dikembalikan ke darah melalui reabsorpsi. Secara rerata, 124 ml dari 125 ml yang terfiltrasi per menit direabsorpsi. (*Lihatlah Tabel 14-2*).
- Reabsorpsi tubulus melibatkan transpor transepitel dari lumen tubulus ke dalam plasma kapiler peritubulus. Proses ini mungkin aktif (memerlukan energi) atau pasif (tidak menggunakan energi). (*Lihatlah Gambar 14-14*).
- Proses sentral yang sebagian besar proses reabsorpsi sedikit banyak berkaitan adalah reabsorpsi aktif Na^+ , yang dijalankan oleh suatu pembawa Na^+-K^+ ATPase dependen energi di membran basolateral hampir semua sel tubulus. Transpor Na^+ keluar sel ke ruang lateral di antara sel-sel oleh pembawa ini menyebabkan reabsorpsi netto Na^+ dari lumen tubulus ke plasma kapiler peritubulus. (*Lihatlah Gambar 14-15*).
- Sebagian besar reabsorpsi Na^+ berlangsung di awal nefron secara konstan dan tidak diatur, tetapi di tubulus distal dan koligentes, reabsorpsi sebagian kecil Na^+ yang terfiltrasi bersifat variabel dan berada di bawah kontrol, bergantung terutama pada sistem renin-angiotensin-aldosteron yang kompleks. (*Lihatlah Tabel 14-4, h. 592*).
- Karena Na^+ dan anion penyertanya, Cl^- , adalah ion aktif osmotik utama di CES maka volume CES ditentukan oleh jumlah Na^+ di tubuh. Selanjutnya, volume plasma, yang mencerminkan volume CES total, penting dalam penentuan jangka panjang tekanan darah arteri. Jika jumlah Na^+ , volume CES, volume plasma, dan tekanan darah arteri di bawah normal, maka aparatus jukstaglomerulus ginjal akan mengeluarkan renin, suatu hormon enzimatis yang memicu serangkaian proses yang akhirnya menyebabkan peningkatan sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron meningkatkan reabsorpsi Na^+ dari bagian distal tubulus sehingga mengoreksi penurunan Na^+ , volume CES, dan tekanan darah. (*Lihatlah Gambar 14-11 dan 14-16*).

■ Sebaliknya, reabsorpsi natrium dihambat oleh peptida natriuretik atrium, suatu hormon yang dikeluarkan oleh atrium jantung sebagai respons terhadap ekspansi volume CES dan peningkatan tekanan darah yang ditimbulkannya. (Lihatlah Gambar 14-17).

■ Selain menyebabkan reabsorpsi Na^+ , energi yang digunakan untuk memasok pembawa Na^+/K^+ ATPase akhirnya berperan menyebabkan reabsorpsi molekul nutrien organik dari tubulus proksimal melalui mekanisme transpor aktif sekunder. Pembawa kotranspor spesifik yang terletak di membran luminal sel tubulus proksimal dijalankan oleh gradien konsentrasi Na^+ untuk secara selektif memindahkan glukosa atau asam amino dari cairan lumen ke dalam sel tubulus lalu akhirnya ke plasma. (Lihatlah Gambar 3-18, h. 80).

■ Elektrolit lain selain Na^+ yang secara aktif direabsorpsi oleh tubulus, misalnya PO_4^{3-} dan Ca^{2+} , memiliki sistem pembawa independen masing-masing di tubulus proksimal.

■ Karena pembawa-pembawa ini, seperti pembawa kotranspor nutrien organik, dapat mengalami penjenjuran maka masing-masing memperlihatkan kapasitas transpor maksimal, atau T_m . Jika filtrasi suatu bahan yang direabsorpsi aktif melebihi T_m , maka reabsorpsi berlangsung dengan laju maksimal yang konstan sementara kelebihan jumlah yang difiltrasi akan diekskresikan di urin. (Lihatlah Gambar 14-18).

■ Reabsorpsi aktif Na^+ juga mendorong reabsorpsi pasif Cl^- (melalui gradien listrik), H_2O (melalui osmosis), dan urea (menuruni gradien konsentrasi urea yang tercipta akibat reabsorpsi osmotik ekstensif H_2O). Enam puluh lima persen H_2O yang difiltrasi direabsorpsi dari tubulus proksimal tanpa diatur, didorong oleh reabsorpsi aktif Na^+ . Reabsorpsi H_2O meningkatkan konsentrasi bahan-bahan lain yang tertinggal di cairan tubulus, yang sebagian besar adalah produk sisa yang terfiltrasi. Molekul-molekul urea yang kecil adalah satu-satunya produk sisa yang dapat secara pasif menembus membran tubulus. Karena itu, urea adalah satu-satunya bahan sisa yang secara parsial direabsorpsi karena mengalami pemekatan. Sekitar 50% dari urea yang difiltrasi direabsorpsi. (Lihatlah Gambar 14-19 dan 14-20 serta Tabel 14-4, h. 592).

■ Produk-produk sisa lainnya, yang tidak direabsorpsi, tetap berada di urin dengan konsentrasi tinggi.

Sekresi Tubulus (h. 578-580)

■ Sekresi tubulus juga melibatkan transpor transepitel, dalam hal ini dari plasma kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus.

■ Dengan sekresi tubulus, tubulus ginjal dapat secara selektif menambahkan bahan-bahan tertentu ke dalam cairan tubulus. Sekresi suatu bahan mempercepat ekskresinya di urin.

■ Sistem sekresi terpenting adalah untuk (1) H^+ , yang penting dalam regulasi keseimbangan asam-basa; (2) K^+ , yang menjaga konsentrasi K^+ plasma pada kadar yang sesuai untuk mempertahankan eksitabilitas membran sel otot dan saraf; dan (3) ion organik, yang melaksanakan eliminasi lebih efisien senyawa organik asing dari tubuh. (Lihatlah Gambar 14-21 dan 14-22).

■ H^+ disekresikan di tubulus proksimal, distal, dan koligentes. K^+ disekresikan hanya di tubulus distal dan koligentes di bawah kendali aldosteron. Ion organik hanya disekresikan di tubulus proksimal. (Lihatlah Tabel 14-3).

Ekskresi Urin dan Bersihan Plasma (h. 580-597)

■ Dari 125 ml/mnt filtrat yang terbentuk di glomerulus, normalnya hanya 1 ml/mnt yang tersisa di tubulus untuk diekskresikan di urin.

■ Hanya zat sisa dan kelebihan elektrolit yang tidak dibutuhkan oleh tubuh yang tertinggal, larut dalam H_2O dalam volume tertentu untuk dieliminasi melalui urin.

■ Karena bahan yang diekskresikan dikeluarkan atau "dibersihkan" dari plasma maka istilah bersihan plasma merujuk kepada volume plasma yang dibersihkan dari suatu bahan setiap menit oleh aktivitas ginjal. (Lihatlah Gambar 14-23).

■ Ginjal dapat mengekskresikan urin dengan volume dan konsentrasi bervariasi untuk menahan atau mengeluarkan H_2O , masing-masing bergantung pada apakah tubuh mengalami kekurangan atau kelebihan H_2O . Ginjal dapat menghasilkan urin yang berkisar dari 0,3 ml/mnt pada 1200 mosm/liter hingga 25 ml/mnt pada 100 mosm/liter dengan mereabsorpsi H_2O dalam jumlah bervariasi dari bagian distal nefron.

■ Reabsorpsi bervariasi ini dimungkinkan oleh gradien osmotik vertikal di cairan interstisium medula, yang terbentuk oleh ansa Henle panjang nefron jukstamedula melalui multiplikasi aliran balik dan dipertahankan oleh vasa rekta nefron-nefron ini oleh pertukaran aliran balik. (Lihatlah Gambar 14-5, h. 558, 14-24, 14-25, dan 14-28). Cairan tubulus hipotonik (100 mosm/liter) terpajan ke gradien osmotik vertikal ini sewaktu mengalir melewati bagian distal nefron, menciptakan gaya dorong pasif untuk reabsorpsi progresif H_2O dari cairan tubulus, tetapi jumlah sebenarnya dari reabsorpsi H_2O bergantung pada jumlah vasopresin (hormon antidiuretik) yang disekresikan. (Lihatlah Gambar 14-27).

■ Vasopresin meningkatkan permeabilitas tubulus distal dan koligentes terhadap H_2O ; tubulus-tubulus ini impermeabel terhadap H_2O jika tidak terdapat vasopresin. (Lihatlah Gambar 14-26). Sekresi vasopresin meningkat sebagai respons terhadap defisit H_2O , dan karenanya reabsorpsi H_2O meningkat. Sekresi vasopresin dihambat sebagai respons terhadap kelebihan H_2O sehingga reabsorpsi H_2O berkurang. Dengan cara ini, penyesuaian reabsorpsi H_2O yang dikendalikan oleh vasopresin membantu tubuh mengoreksi setiap ketidakseimbangan cairan.

■ Setelah terbentuk, urin terdorong oleh kontraksi peristaltik melalui ureter dari ginjal ke kandung kemih untuk disimpan sementara.

■ Kandung kemih dapat menampung hingga 250 sampai 400 ml urin sebelum reseptor regang di dindingnya memicu refleks berkemih. (Lihatlah Gambar 14-30). Refleks ini menyebabkan pengosongan involunter kandung kemih dengan menyebabkan kontraksi kandung kemih dan pembukaan sfingter uretra internus dan eksternus secara bersamaan. Berkemih dapat sementara dicegah sampai waktu yang lebih tepat, dengan mengencangkan sfingter eksternus dan diafragma pelvis di sekitarnya secara sengaja. (Lihatlah Gambar 14-29).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-55)

- Glukosa dan asam amino direabsorpsi oleh transpor aktif sekunder. (*Benar atau salah?*)
- Sebagian dari pasokan energi ginjal digunakan untuk melakukan filtrasi glomerulus. (*Benar atau salah?*)
- Reabsorpsi natrium berada di bawah kontrol hormon di sepanjang tubulus. (*Benar atau salah?*)
- Ekskresi air dapat terjadi tanpa ekskresi zat terlarut yang sebanding. (*Benar atau salah?*)
- Ekskresi zat terlarut selalu disertai oleh ekskresi H_2O yang sebanding. (*Benar atau salah?*)
- Volume minimal harian pengeluaran obligatorik H_2O yang harus menyertai ekskresi zat sisa adalah ... ml.
- Unit fungsional ginjal adalah ...
- ... adalah satu-satunya ion yang secara aktif direabsorpsi di tubulus proksimal dan secara aktif disekresikan di tubulus distal dan koligentes.
- Tunjukkan apakah masing-masing dari faktor berikut akan (a) meningkatkan atau (b) menurunkan LFG, jika yang lain tidak berubah.
 - respons umpan balik tubuloglomerulus terhadap penurunan penyaluran garam ke tubulus distal
 - vasokonstriksi arteriol aferen
 - penurunan drastis tekanan darah arteri setelah perdarahan hebat (<80 mm Hg)
 - penurunan konsentrasi protein plasma akibat keluarnya protein melalui luka bakar kulit yang luas
 - kontraksi podosit
 - kontraksi sel mesangium
 - peningkatan tekanan di kapsul Bowman akibat obstruksi ureter oleh batu ginjal
 - respons miogenik arteriol aferen yang teregang akibat meningkatnya tekanan darah pendorong
 - ↑ aktivitas simpatis ke arteriol aferen
- Reabsorpsi bahan berikut mana yang tidak berkaitan dengan reabsorpsi aktif Na^+ ?
 - glukosa
 - PO_4^{3-}
 - H_2O
 - urea
 - Cl^-
- Mana dari bahan terfiltrasi berikut ini yang secara normal tidak terdapat sama sekali di urin?
 - Na^+
 - PO_4^{3-}
 - urea
 - H^+
 - glukosa
- arteriol eferen
 - kapiler peritubulus
 - arteri renalis
 - glomerulus
 - arteriol aferen
 - vena renalis
- ureter
 - ginjal
 - uretra
 - kandung kemih
 - pelvis ginjal
- ansa Henle
 - duktus koligentes
 - kapsul Bowman
 - tubulus proksimal
 - pelvis ginjal
 - tubulus distal
 - glomerulus
- Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan apa osmolaritas cairan tubulus di masing-masing bagian nefron yang ditunjuk:

1. kapsul Bowman	a. isotonik (300 mosm/liter)
2. akhir ansa Henle nefron jukstamedula (sebelum masuk ke dalam tubulus distal)	b. hipotonik (100 mosm/liter)
3. akhir duktus koligentes	c. hipertonik (1200 mosm/liter)
4. ujung ansa Henle nefron jukstamedula (di dasar belokan U)	d. berkisar dari hipotonik ke hipertonik (100 mosm/liter sampai 1200 mosm/liter)
5. akhir tubulus proksimal	

Pertanyaan Esai

- Tuliskan fungsi-fungsi ginjal!
- Jelaskan anatomi sistem kemih! Jelaskan komponen-komponen sebuah nefron!
- Jelaskan tiga proses ginjal dasar; tunjukkan bagaimana proses-proses tersebut berkaitan dengan ekskresi urin!
- Bedakan antara *sekresi* dan *ekskresi*!
- Bahaslah gaya-gaya yang berperan dalam filtrasi glomerulus! Berapa LFG rerata?
- Bagaimana LFG diatur sebagai bagian dari refleksi baroreseptor?
- Mengapa ginjal menerima proporsi curah jantung yang tampaknya berlebihan? Berapa persentase aliran darah ginjal yang normalnya difiltrasi?
- Sebutkan langkah-langkah dalam transpor transepitel!
- Bedakan antara reabsorpsi aktif dan pasif!
- Jelaskan semua proses transpor tubulus yang berkaitan dengan pembawa Na^+-K^+ ATPase basolateral!
- Jelaskan sistem renin-angiotensin-aldosteron! Bahaslah sumber dan fungsi peptida natriuretik atrium!

12. Apa yang dimaksud dengan istilah *maksimum tubulus* (T_m) dan *ambang ginjal*? Bandingkan dua bahan yang memperlihatkan T_m , satu bahan yang *diatur* dan satu bahan lain yang *tidak diatur* oleh ginjal!
13. Apa pentingnya sekresi tubulus? Apa proses sekresi terpenting?
14. Berapa laju rerata pembentukan urin?
15. Definisikan *bersihan plasma*!
16. Apa yang menciptakan gradien osmotik vertikal di cairan interstisium medula? Apa pentingnya gradien ini?
17. Bahaslah fungsi dan mekanisme kerja vasopressin!
18. Jelaskan pemindahan urin ke, penyimpanan urin di, dan pengosongan urin dari kantung kemih!

Soal Kuantitatif (Jawaban di h. A-55)

1. Dua pasien mengeluarkan protein di dalam urin mereka. Untuk menentukan apakah proteinuria ini menunjukkan masalah serius, seorang dokter menyuntikkan sejumlah kecil inulin dan PAH ke masing-masing pasien. Ingatlah bahwa inulin difiltrasi secara bebas dan tidak disekresi atau direabsorpsi di nefron dan bahwa PAH pada konsentrasi ini dikeluarkan seluruhnya dari darah melalui sekresi tubulus.
Data yang diperoleh disajikan di tabel berikut, di mana $[x]_u$ adalah konsentrasi substansi X (inulin atau PAH) di urin (dalam mM); $[x]_p$ adalah konsentrasi X di plasma, dan v_u adalah kecepatan aliran urin (dalam ml/mnt).

Pasien	$[I]_u$	$[I]_p$	$[PAH]_u$	$[PAH]_p$	V_u
1	25	2	186	3	10
2	31	1,5	300	4,5	6

- a. Hitunglah LFG dan aliran plasma ginjal masing-masing pasien!
- b. Hitunglah aliran darah ginjal masing-masing pasien, dengan menganggap keduanya memiliki hematokrit 0,45!
- c. Hitunglah fraksi filtrasi masing-masing pasien!
- d. Mana dari nilai-nilai yang dihitung untuk masing-masing pasien berada dalam kisaran normal? Mana nilai yang abnormal? Apa yang dapat menyebabkan penyimpangan dari normal ini?
2. Berapa jumlah natrium yang difiltrasi jika bersihan inulin adalah 125 ml/mnt dan konsentrasi natrium dalam plasma adalah 145 mM?
3. Hitunglah kecepatan produksi urin pasien dengan bersihan inulin 125 ml/mnt dan konsentrasi inulin di urin dan plasmanya masing-masing adalah 300 mg/liter dan 3 mg/liter!
4. Jika konsentrasi suatu bahan di urin adalah 7,5 mg/ml urin, konsentrasinya di plasma 0,2 mg/ml plasma, dan kecepatan aliran urin 2 ml/mnt, berapa kecepatan bersihan bahan ini? Apakah bahan ini direabsorpsi atau disekresi oleh ginjal?

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-56)

1. Nefron jukstamedula hewan yang beradaptasi untuk bertahan hidup dengan konsumsi air minimal, misalnya tikus gurun, memiliki ansa Henle yang relatif jauh lebih panjang daripada yang dimiliki oleh manusia. Apa manfaat lebih panjangnya lengkung ini?
2. Jika konsentrasi plasma suatu bahan X adalah 200 mg/100 ml dan LFG adalah 125 mg/mnt, jumlah bahan yang difiltrasi adalah ...
Jika T_m untuk bahan X adalah 200 mg/mnt, berapa banyak dari bahan ini yang direabsorpsi pada konsentrasi plasma 200 mg/100 ml dan LFG 125 ml/mnt? ... Berapa banyak dari bahan X yang diekskresi? ...
3. *Sindrom Conn* adalah penyakit endokrin akibat tumor korteks adrenal yang mengeluarkan aldosteron secara berlebihan dan tak terkendali. Berdasarkan pengetahuan

anda tentang fungsi aldosteron, jelaskan apa gambaran paling menonjol sindrom ini!

4. Akibat suatu mutasi, seorang anak lahir dengan pars asendens ansa Henle yang permeabel terhadap air. Berapa osmolaritas urin minimal/maksimal (dalam mosm/liter) yang dapat dihasilkan oleh anak ini?
 - a. 100/300
 - b. 300/1200
 - c. 100/100
 - d. 1200/1200
 - e. 300/300
5. Seorang korban kecelakaan menderita kerusakan permanen medula spinalis bawah dan lumpuh dari pinggang ke bawah. Jelaskan apa yang mengendalikan pengosongan kantung kemih pada pasien ini!

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-56)

Marcus T merasakan adanya penurunan laju aliran urinnnya dan sekarang mengalami kesulitan dalam memulai berkemih. Ia perlu sering berkemih, dan ia sering merasa kantung kemihnya tidak kosong meskipun ia baru saja berkemih (ia

merasa tidak lampias). Analisis terhadap urin Marcus tidak memperlihatkan adanya kelainan. Apakah gejala kemihnya kemungkinan besar disebabkan oleh penyakit ginjal, infeksi kantung kemih, atau pembesaran prostat?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar, serta banyak gagasan untuk bacaan dan penelitian lebih lanjut. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

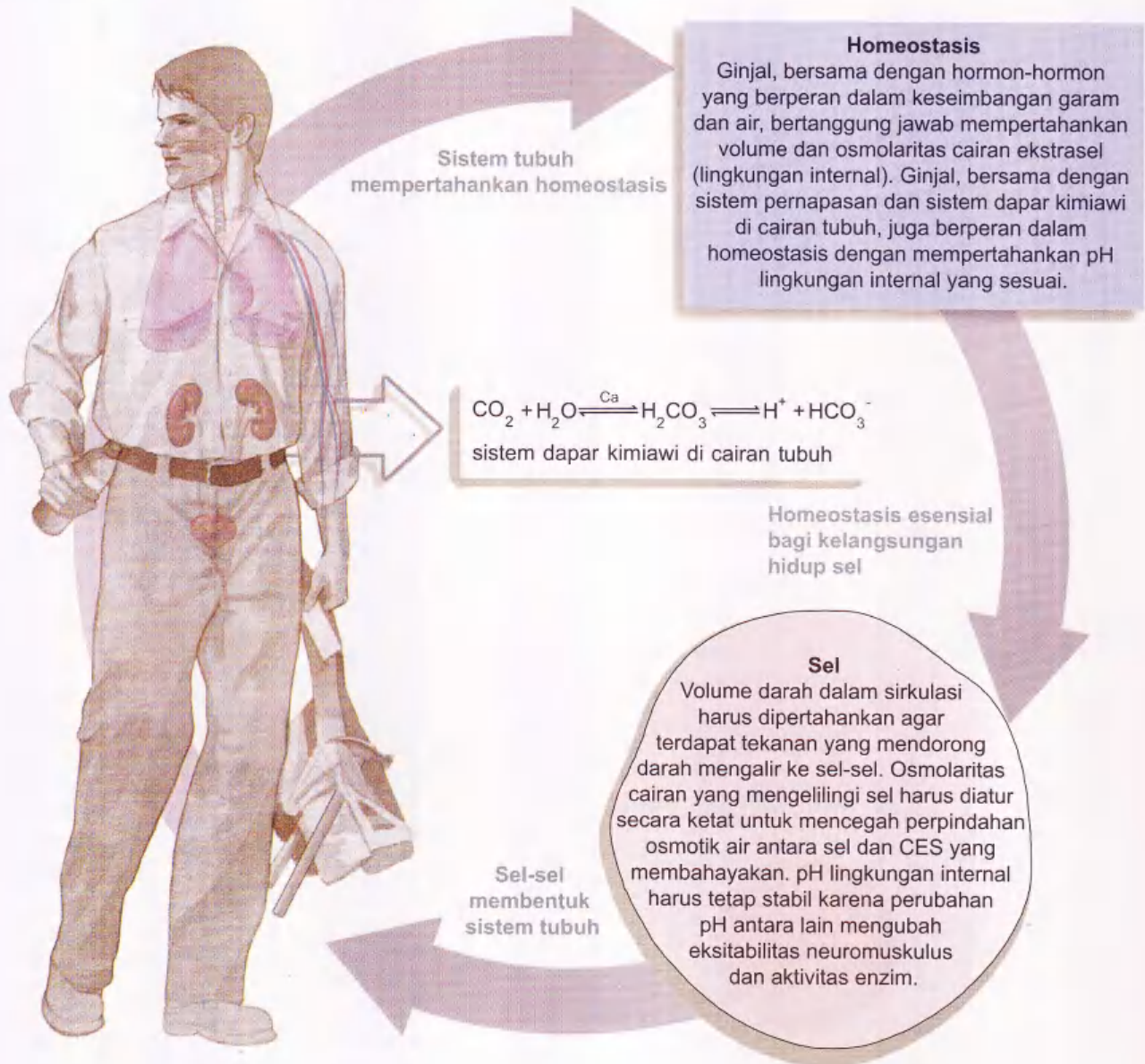
Pilihlah *Chapter 14* dari menu *drop-down*, atau klik di salah satu dari banyak *resource*, termasuk *Case Histories*, yang memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk

bab ini lihatlah: *Case History 11: Congestive Heart Failures*; *Case History 12: Urinary Tract Infection*.

Untuk bacaan anjuran, lihatlah **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset online anda, di:

<http://infotrac.thomsonlearning.com>

Sistem-sistem yang Berperan Penting dalam Mempertahankan Keseimbangan Cairan dan Asam-Basa



Homeostasis bergantung pada pemeliharaan keseimbangan antara pemasukan dan pengeluaran semua konstituen di lingkungan cairan internal. Regulasi **keseimbangan cairan** melibatkan dua komponen terpisah: *kontrol volume CES*, dengan volume plasma sebagai bagiannya, dan *kontrol osmolaritas CES* (konsentrasi zat terlarut). Ginjal mengontrol volume CES dengan mempertahankan **keseimbangan garam** dan mengontrol osmolaritas CES dengan mempertahankan **keseimbangan air**. Ginjal mempertahankan keseimbangan ini dengan menyesuaikan pengeluaran garam dan air di urin

sesuai kebutuhan untuk mengompensasi pemasukan yang bervariasi dan pengeluaran abnormal bahan-bahan tersebut.

Demikian juga, ginjal membantu tubuh mempertahankan **keseimbangan asam-basa** dengan menyesuaikan pengeluaran ion hidrogen (asam) dan ion bikarbonat (basa) di urin sesuai kebutuhan. Yang juga berperan dalam keseimbangan asam-basa adalah paru, yang dapat menyesuaikan kecepatan ekskresi CO_2 , penghasil ion hidrogen, dan sistem dapar kimiawi di cairan tubuh.

Keseimbangan Cairan dan Asam-Basa

SEKILAS ISI

KONSEP KESEIMBANGAN

- Cadangan internal suatu bahan
- Keseimbangan pemasukan dan pengeluaran

KESEIMBANGAN CAIRAN

- Kompartemen cairan tubuh
- Pentingnya mengatur volume CES
- Kontrol volume CES dengan mengatur keseimbangan garam
- Pentingnya mengatur osmolaritas CES
- Kontrol osmolaritas CES dengan mengatur keseimbangan cairan

KESEIMBANGAN ASAM-BASA

- Kimia asam-basa: pH
- Konsekuensi perubahan $[H^+]$
- Sumber H^+
- Lini pertahanan terhadap perubahan $[H^+]$
- Sistem dapar kimiawi
- Kontrol pernapasan pH
- Kontrol ginjal pH
- Ketidakseimbangan asam-basa

KONSEP KESEIMBANGAN

Sel-sel pada organisme multisel kompleks mampu bertahan hidup dan berfungsi hanya dalam kisaran komposisi cairan ekstrasel (CES), yaitu lingkungan cairan internal yang membasahinya, yang sangat sempit.

■ **Cadangan internal suatu bahan adalah jumlah bahan tersebut dalam CES.**

Jumlah setiap bahan di CES dianggap sebagai **cadangan** internal yang selalu siap digunakan. Jumlah bahan dalam cadangan tersebut dapat meningkat oleh pemindahan dari lingkungan eksternal (terutama dari ingesti) atau dari produksi secara metabolis di dalam tubuh (Gambar 15-1). Bahan-bahan dapat dikeluarkan dari tubuh melalui ekskresi atau digunakan dalam suatu reaksi metabolik. Jika jumlah suatu bahan di dalam tubuh harus tetap maka **pemasukannya** melalui ingesti atau produksi metabolik harus seimbang dengan **pengeluarannya** melalui ekskresi atau konsumsi metabolik. Hubungan ini, yang dikenal sebagai **konsep keseimbangan**, sangat penting dalam mempertahankan homeostasis. Tidak semua jalur pemasukan dan pengeluaran dapat diterapkan untuk setiap konstituen cairan tubuh. Sebagai contoh, garam tidak disintesis atau dikonsumsi oleh tubuh, sehingga stabilitas konsentrasi garam dalam cairan tubuh seluruhnya bergantung pada keseimbangan antara ingesti garam dan ekskresi garam.

PERTUKARAN ANTARA *INTERNAL POOL* DAN TEMPAT INTERNAL LAIN

Cadangan CES lebih jauh dapat diubah oleh pemindahan konstituen CES tertentu ke tempat penyimpanan di dalam tubuh. Jika tubuh secara keseluruhan memiliki surplus atau defisit suatu bahan simpanan

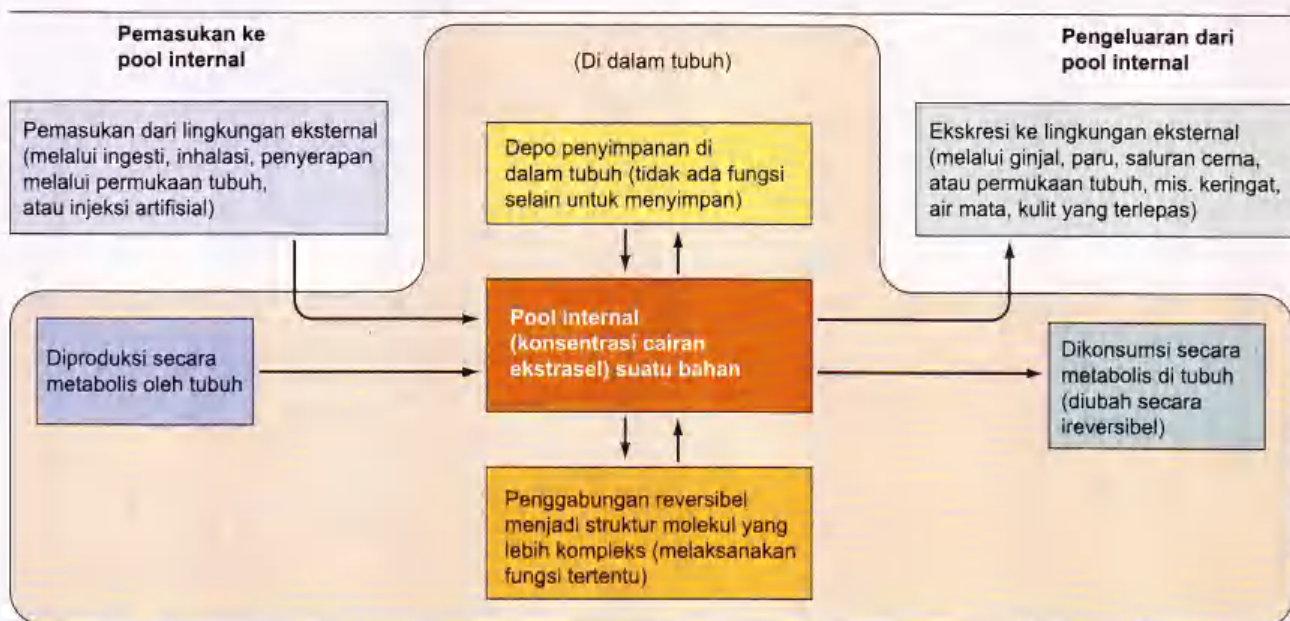
tertentu, tempat penyimpanan dapat diperbesar atau dikurangi secara parsial untuk mempertahankan konsentrasi CES substansi tersebut dalam batas-batas yang secara homeostasis memungkinkan. Sebagai contoh, setelah absorpsi makanan, saat lebih banyak glukosa yang masuk ke dalam plasma daripada yang digunakan oleh sel, glukosa tambahan tersebut dapat disimpan secara temporer, dalam bentuk glikogen, di sel otot dan hati. Depo penyimpanan ini kemudian dapat digunakan di antara waktu makan untuk mempertahankan kadar glukosa plasma saat tidak ada nutrisi baru yang ditambahkan ke dalam darah oleh proses makan. Namun, kapasitas penyimpanan internal ini terbatas. Meskipun pertukaran internal antara CES dan depo penyimpanan dapat secara temporer memulihkan konsentrasi plasma suatu bahan ke normal namun dalam jangka panjang setiap kelebihan atau kekurangan konstituen itu harus dikompensasi oleh penyesuaian dalam pemasukan atau pengeluaran tubuh secara keseluruhan.

Pertukaran internal lain yang dapat terjadi antara cadangan dan bagian tubuh lain adalah penggabungan reversibel konstituen plasma tertentu ke dalam struktur molekul yang lebih kompleks. Sebagai contoh, besi digabungkan ke dalam hemoglobin di dalam sel darah merah sewaktu sintesis hemoglobin tetapi dibebaskan secara utuh kembali ke cairan tubuh ketika sel darah merah mengalami degenerasi. Proses ini berbeda dari konsumsi metabolik suatu bahan, di mana bahan diubah secara ireversibel menjadi bentuk lain—misalnya, glukosa diubah menjadi CO_2 plus H_2O plus energi. Proses ini juga berbeda dari penyimpanan yaitu bahwa penyimpanan hanya berfungsi untuk menyimpan, sementara penggabungan reversibel menjadi struktur yang lebih kompleks dan memiliki fungsi tertentu.

■ Untuk mempertahankan keseimbangan stabil suatu konstituen CES, pemasukannya harus sama dengan pengeluarannya.

Jika pemasukan total suatu bahan ke dalam tubuh sama dengan pengeluaran totalnya maka tercipta **keseimbangan stabil**. Ketika penambahan suatu bahan melalui pemasukan melebihi pengurangannya melalui pengeluaran maka tercipta **keseimbangan positif**. Hasilnya adalah peningkatan jumlah total bahan tersebut di dalam tubuh. Sebaliknya, ketika pengurangan suatu bahan melebihi penambahannya maka terbentuk **keseimbangan negatif** dan jumlah total bahan tersebut di tubuh berkurang.

Perubahan besar jalur pemasukan atau pengeluaran untuk suatu bahan dapat mengubah konsentrasinya dalam plasma. Untuk mempertahankan homeostasis, setiap perubahan pemasukan harus diimbangi oleh perubahan pada pengeluarannya (sebagai contoh, peningkatan asupan garam harus diiringi oleh peningkatan pengeluaran garam di urin), dan, sebaliknya, peningkatan pengeluaran harus diimbangi oleh peningkatan pemasukan. Karena itu, untuk mempertahankan keseimbangan yang stabil tersebut diperlukan kontrol. Namun, tidak semua jalur pemasukan atau pengeluaran diatur untuk mempertahankan keseimbangan. Secara umum, pemasukan berbagai konstituen plasma kurang atau tidak terkontrol sama sekali. Kita sering menelan garam dan H_2O , sebagai contoh, bukan karena kita membutuhkannya tetapi karena kita menginginkannya sehingga asupan garam dan H_2O sangat bervariasi. Demikian juga, ion hidrogen (H^+) diproduksi secara tak terkontrol di dalam tubuh dan ditambahkan ke dalam cairan tubuh. Garam, H_2O , dan H^+ juga dapat keluar ke lingkungan eksternal dengan derajat bervariasi melalui saluran cerna (muntah), kulit (keringat),



Gambar 15-1

Pemasukan dan pengeluaran suatu konstituen tubuh dari cadangan internal.

dan tempat lain tanpa bergantung pada keseimbangan garam, H_2O , atau H^+ di tubuh. Penyesuaian-penyesuaian kompensatorik dalam ekskresi urin bahan-bahan ini mempertahankan volume cairan tubuh serta komposisi garam dan asam dalam kisaran homeostatik yang sangat sempit yang memungkinkan kehidupan meskipun pemasukan sangat bervariasi dan pengeluaran konstituen-konstituen plasma ini tidak diatur.

Bagian selanjutnya dari bab ini akan membahas regulasi keseimbangan cairan (mempertahankan keseimbangan garam dan H_2O) dan keseimbangan asam-basa (mempertahankan keseimbangan H^+).

KESEIMBANGAN CAIRAN

Air adalah komponen tubuh manusia yang paling banyak, rata-rata membentuk 60% berat tubuh, tetapi berkisar dari 40% sampai 80%. Kandungan H_2O seseorang relatif tidak berubah, terutama karena ginjal secara efisien mengatur keseimbangan H_2O , tetapi persentase H_2O tubuh bervariasi dari orang ke orang. Penyebab sangat berbeda-bedanya H_2O tubuh di antara individu adalah variabilitas dalam jumlah jaringan lemak mereka. Jaringan lemak memiliki persentase H_2O yang rendah dibandingkan dengan jaringan lain. Plasma, seperti dapat anda perkirakan, mengandung H_2O lebih dari 90%-nya. Bahkan jaringan lunak seperti kulit, otot, dan organ internal memiliki kandungan H_2O 70% sampai 80%. Tulang yang relatif kering mengandung H_2O hanya 22%. Namun, lemak adalah jaringan yang paling kering, memiliki kandungan H_2O hanya 10%. Karena itu, persentase H_2O tubuh yang tinggi berkaitan dengan tubuh langsing dan persentase H_2O yang rendah berkaitan dengan obesitas, karena komposisi sebagian besar dari tubuh yang kelebihan berat tersebut terdiri dari lemak yang relatif kering.

Persentase H_2O tubuh juga dipengaruhi oleh jenis kelamin dan usia individu. Wanita memiliki persentase H_2O yang lebih rendah daripada pria, terutama karena hormon seks wanita, estrogen, mendorong pengendapan lemak di payudara, bokong, dan tempat lain. Hal ini tidak saja menghasilkan bentuk tubuh wanita tetapi juga menganugerahi wanita proporsi jaringan lemak yang lebih banyak dan, karenanya, proporsi H_2O yang lebih kecil. Persentase H_2O tubuh juga berkurang progresif seiring usia.

■ Air tubuh terdistribusi antara kompartemen CIS dan CES.

H_2O tubuh tersebar antara dua kompartemen cairan utama: cairan di dalam sel, **cairan intrasel (CIS)**, dan cairan yang mengelilingi sel, **cairan ekstrasel (CES)** (Tabel 15-1). (Kata " H_2O " dan "cairan" sering dipertukarkan. Meskipun pemakaian ini tidak sepenuhnya tepat, karena mengabaikan zat-zat terlarut dalam cairan tubuh, namun masih dapat diterima dalam membahas volume total cairan, karena sebagian besar dari cairan ini terdiri dari H_2O).

PROPORSI H_2O DALAM BERBAGAI KOMPARTEMEN CAIRAN UTAMA

Kompartemen CIS membentuk sekitar dua pertiga dari H_2O tubuh total. Meskipun setiap sel mengandung campuran konstituen masing-masing yang bersifat unik namun trilyunan kompartemen cairan kecil ini cukup serupa sehingga secara kolektif dapat dianggap sebagai satu kompartemen cairan besar.

Sepertiga sisanya dari H_2O total tubuh yang terdapat di kompartemen CES dapat dibagi lagi menjadi plasma dan cairan interstisium. **Plasma**, yang membentuk sekitar perlima dari volume CES, adalah bagian cair dari darah. **Cairan interstisium**, yang mewakili empat perlima dari kompartemen CES, adalah cairan di ruang antarsel. Cairan ini merendam dan melakukan pertukaran dengan sel.

KOMPARTEMEN CES MINOR

Dua kategori minor lain masuk dalam kompartemen CES: cairan limfe dan cairan trans-sel. **Limfe** adalah cairan yang dikembalikan dari cairan interstisium ke plasma melalui sistem pembuluh limfe, tempat cairan ini difiltrasi melalui kelenjar limfe untuk kepentingan pertahanan imun (lihat h. 396 dan 448). **Cairan trans-sel** terdiri dari sejumlah volume cairan khusus kecil, yang semuanya disekresikan oleh sel spesifik ke dalam rongga tubuh tertentu untuk melakukan fungsi khusus. Cairan trans-sel mencakup *cairan serebrospinal* (mengelilingi, membentuk bantalan, dan memberi makan otak dan medula spinalis); *cairan intraokulus* (mempertahankan bentuk dan memberi makan mata); *cairan sinovium* (melumasi dan berfungsi sebagai peredam kejutan untuk sendi); *cairan perikardium*, *intrapleura*, dan *peritoneum* (masing-masing melumasi gerakan jantung, paru, dan usus); dan *getah pencernaan* (mencerna makanan).

Tabel 15-1
Klasifikasi Cairan Tubuh

KOMPARTEMEN	VOLUME CAIRAN (dalam liter)	PERSEN-TASE CAIRAN TUBUH	PERSEN-TASE BERAT TUBUH
Cairan Tubuh Total	42	100	60
Cairan Intrasel (CIS)	28	67	40
Cairan Ekstrasel (CES)	14	33	20
Plasma	2,8	6,6 (20% dari CES)	4
Cairan interstisium	11,2	26,4 (80% dari CES)	16
Limfe	Dapat diabaikan	Dapat diabaikan	Dapat diabaikan
Cairan trans-sel	Dapat diabaikan	Dapat diabaikan	Dapat diabaikan

Meskipun secara fungsional sangat penting namun cairan-cairan ini tidak bermakna dalam membentuk H_2O tubuh total. Selain itu, kompartemen trans-sel sebagai keseluruhan biasanya tidak mencerminkan perubahan dalam keseimbangan cairan tubuh. Sebagai contoh, cairan serebrospinal tidak berkurang volumenya ketika tubuh secara keseluruhan mengalami keseimbangan H_2O negatif. Hal ini tidak berarti bahwa volume cairan-cairan ini tidak pernah berubah. Perubahan lokal dalam kompartemen cairan trans-sel tertentu dapat terjadi secara patologis (misalnya terjadi penimbunan berlebihan cairan intraokulus pada pasien glaukoma; lihat h. 213), tetapi gangguan cairan lokal seperti ini tidak mempengaruhi keseimbangan cairan tubuh. Karena itu, kompartemen trans-sel biasanya dapat diabaikan ketika membahas masalah keseimbangan cairan. Pengecualian utama terhadap generalisasi ini terjadi ketika getah pencernaan keluar dari tubuh secara abnormal sewaktu muntah atau diare hebat, yang dapat menimbulkan ketidakseimbangan cairan.

■ Plasma dan cairan interstisium memiliki komposisi serupa tetapi CES dan CIS sangat berbeda.

Beberapa sawar memisahkan kompartemen-kompartemen cairan tubuh, membatasi perpindahan H_2O dan zat terlarut di antara berbagai kompartemen dengan derajat berbeda-beda.

SAWAR ANTARA PLASMA DAN CAIRAN INTERSTISIUM: DINDING PEMBULUH DARAH

Dua komponen CES—plasma dan cairan interstisium—dipisahkan oleh dinding pembuluh darah. Namun, H_2O dan semua konstituen plasma kecuali protein plasma secara terus-menerus dan bebas mengalir antara plasma dan cairan interstisium secara pasif menembus dinding kapiler tipis yang berpori. Karena itu, plasma dan cairan interstisium hampir memiliki komponen yang sama, kecuali bahwa cairan interstisium tidak mengandung protein plasma. Setiap perubahan pada salah satu dari kompartemen-kompartemen CES tersebut akan cepat tercermin di kompartemen yang lain, karena mereka terus-menerus bercampur.

SAWAR ANTARA CES DAN CIS: MEMBRAN PLASMA SEL

Berbeda dari komposisi kompartemen vaskular dan cairan interstisium yang sangat mirip, komposisi CES berbeda banyak dari komposisi CIS (Gambar 15-2). Setiap sel dikelilingi oleh membran plasma yang sangat selektif yang memungkinkan lewatnya bahan tertentu tetapi menolak bahan yang lain. Perpindahan menembus sawar membran ini terjadi secara aktif dan pasif serta mungkin sangat diskriminatif. Perbedaan antara CES dan CIS antara lain adalah (1) adanya protein sel di CIS yang tidak dapat menembus membran untuk keluar sel dan (2) distribusi Na^+ dan K^+ serta anion-anion penyertanya yang tidak seimbang karena efek pompa

Na^+-K^+ ATPase yang terdapat di membran semua sel. Pompa ini secara aktif memindahkan Na^+ keluar dan K^+ masuk sel; karena itu Na^+ adalah kation utama CES, dan K^+ terutama ditemukan dalam CIS. Distribusi Na^+ dan K^+ yang tidak merata ini, disertai oleh perbedaan dalam permeabilitas membran terhadap ion-ion ini, merupakan penyebab sifat-sifat listrik sel, termasuk inisiasi dan perambatan potensial aksi di jaringan peka rangsang (lihat Bab 3 dan 4).

Sebagian besar CES dan CIS secara listrik seimbang, kecuali sebagian kecil dari ion total intrasel dan ekstrasel yang terlibat dalam potensial membran yang secara listrik tidak seimbang. Di CES, Na^+ diiringi terutama oleh anion Cl^- (klorida) dan, dengan jumlah lebih sedikit, HCO_3^- (bikarbonat). Anion intrasel utama adalah PO_4^{3-} (fosfat) dan protein-protein bermuatan negatif yang tertahan di dalam sel.

Semua sel permeabel bebas terhadap H_2O . Perpindahan H_2O antara plasma dan cairan interstisium menembus dinding kapiler diatur oleh ketidakseimbangan relatif antara tekanan darah kapiler (tekanan cairan, atau hidrostatik) dan tekanan osmotik koloid (lihat h. 393). Sebaliknya, perpindahan netto H_2O antara cairan interstisium dan CIS menembus membran plasma hanya disebabkan oleh efek osmotik. Tekanan hidrostatik cairan interstisium dan CIS sangat rendah dan cukup konstan.

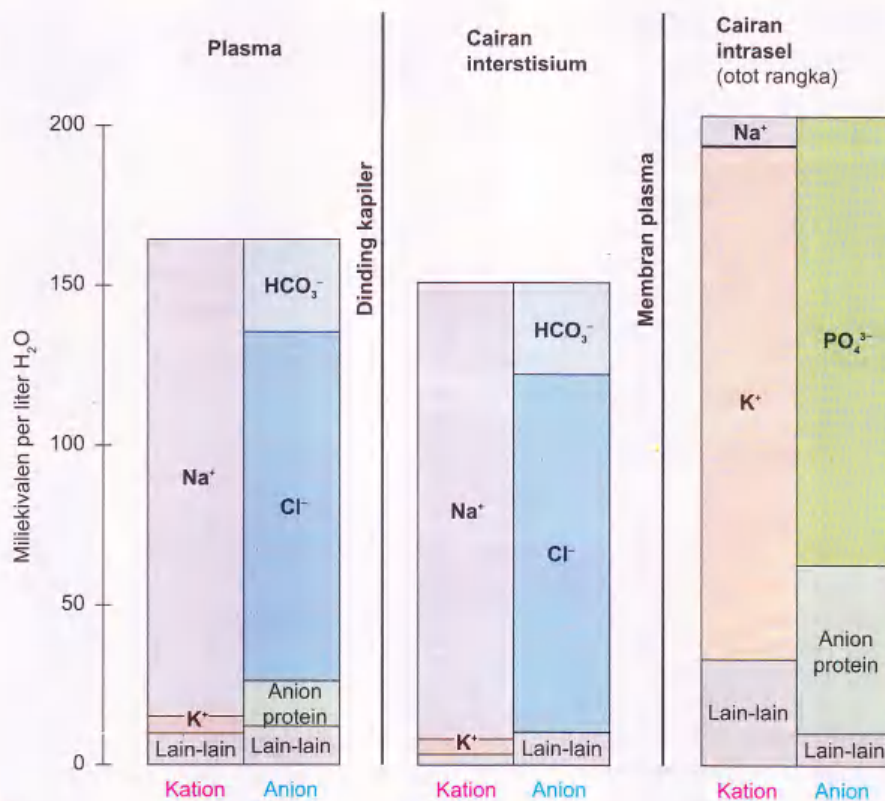
■ Keseimbangan cairan dipertahankan dengan mengatur volume dan osmolaritas CES.

Cairan ekstrasel berfungsi sebagai penghubung antara sel dan lingkungan eksternal. Semua pertukaran H_2O dan konstituen lain antara CIS dan dunia luar harus terjadi melalui CES. Air yang ditambahkan ke cairan-cairan tubuh selalu masuk ke kompartemen CES terlebih dulu, dan cairan selalu keluar tubuh melalui CES.

Plasma adalah satu-satunya cairan yang dapat dikontrol secara langsung volume dan komposisinya. Cairan ini beredar melalui semua organ perekondisi yang melakukan penyesuaian-penyesuaian homeostatik (lihat h. 369). Namun terjadi pertukaran bebas menembus dinding kapiler, sehingga jika volume dan komposisi plasma diatur maka volume dan komposisi cairan interstisium yang membasuh sel juga dapat diatur. Karena itu, setiap mekanisme kontrol yang bekerja pada plasma pada hakikatnya juga mengatur keseluruhan CES. CIS sebaliknya dipengaruhi oleh perubahan di CES hingga ke tahap yang masih dimungkinkan oleh permeabilitas sawar membran yang mengelilingi sel.

Terdapat dua faktor yang diatur untuk mempertahankan **keseimbangan cairan** di tubuh: volume CES dan osmolaritas CES. Meskipun regulasi kedua faktor ini berkaitan erat, keduanya bergantung pada jumlah relatif $NaCl$ dan H_2O di tubuh, namun penyebab mengapa keduanya dikontrol secara ketat sangatlah berbeda:

1. *Volume CES* harus diatur secara ketat untuk membantu *mempertahankan tekanan darah*. Pemeliharaan keseimbangan garam sangat penting dalam regulasi jangka panjang volume CES.



Gambar 15-2

Komposisi ion kompartemen-kompartemen cairan tubuh utama.

2. *Osmolaritas CES* harus diatur secara ketat untuk mencegah *membengkaknya atau menciutnya sel*. Pemeliharaan *keseimbangan cairan* sangat penting dalam mengatur osmolaritas CES.

Kita akan membahas masing-masing faktor ini secara lebih detail.

■ Kontrol volume CES penting dalam regulasi jangka panjang tekanan darah.

Penurunan volume CES menyebabkan penurunan tekanan darah arteri karena berkurangnya volume plasma. Sebaliknya, peningkatan volume CES meningkatkan tekanan darah arteri dengan meningkatkan volume plasma. Dua mekanisme kompensasi bermain untuk secara transien menyesuaikan tekanan darah sampai volume CES dapat dipulihkan ke normal. Marilah kita ulas hal tersebut.

GAMBARAN RINGKAS TINDAKAN KONTROL JANGKA PENDEK UNTUK MEMPERTAHAKAN TEKanan DARAH

1. *Refleks baroreseptor* mengubah *curah jantung dan resistensi perifer total* untuk menyesuaikan tekanan darah dalam arah yang benar melalui efek sistem saraf otonom pada

jantung dan pembuluh darah (lihat h. 404). *Curah jantung dan resistensi perifer total* meningkat untuk meningkatkan tekanan darah ketika tekanan turun terlalu rendah, dan sebaliknya, keduanya berkurang untuk mengurangi tekanan darah ketika tekanan naik terlalu tinggi.

2. *Perpindahan cairan berlangsung secara temporer dan otomatis antara plasma dan cairan interstisium* akibat perubahan keseimbangan tekanan hidrostatik dan osmotik yang bekerja melintasi dinding kapiler yang timbul ketika volume plasma menyimpang dari normal (lihat h. 394). Penurunan volume plasma dikompensasi secara parsial oleh perpindahan cairan keluar dari kompartemen interstisium menuju pembuluh darah, memperbesar volume plasma dengan mengorbankan kompartemen interstisium. Sebaliknya, ketika volume plasma terlalu besar, banyak dari kelebihan cairan ini berpindah ke dalam kompartemen interstisium.

Kedua tindakan ini menghasilkan perbaikan temporer untuk membantu menjaga tekanan darah relatif konstan, tetapi mereka bukan solusi jangka panjang. Selain itu, tindakan kompensasi jangka pendek ini memiliki kemampuan terbatas dalam meminimalkan perubahan tekanan darah. Sebagai contoh, jika volume plasma terlalu kurang adekuat maka tekanan darah akan tetap rendah seberapa pun kuatnya atau besarnya jantung memompa, pembuluh berkonstriksi, atau cairan interstisium berpindah ke dalam pembuluh darah.

TINDAKAN KONTROL JANGKA PANJANG UNTUK MEMPERTAHANKAN TEKanan DARAH

Karena itu, tindakan kompensasi lain perlu bermain dalam jangka panjang untuk memulihkan volume CES ke normal. Regulasi jangka panjang tekanan darah dilakukan oleh ginjal dan mekanisme haus, yang masing-masing mengontrol jumlah urin dan asupan cairan. Mereka melakukan pertukaran cairan yang diperlukan antara CES dan lingkungan eksternal untuk mengatur volume cairan tubuh total. Karena itu, mereka memiliki pengaruh jangka panjang pada tekanan darah arteri. Dari tindakan-tindakan tersebut, kontrol pengeluaran urin oleh ginjal adalah yang terpenting dalam mempertahankan tekanan darah. Anda akan melihat mengapa, ketika kita membahas mekanisme-mekanisme jangka panjang ini secara lebih detail.

■ Kontrol keseimbangan garam sangat penting untuk mengatur volume CES.

Natrium dan anion penyertanya menentukan lebih dari 90% aktivitas osmotik CES. Ketika menahan garam, ginjal secara otomatis menahan H_2O , karena H_2O mengikuti Na^+ secara osmotik. Larutan garam yang ditahan ini isotonik (lihat h. 73). Semakin banyak garam terdapat di CES, semakin banyak H_2O di CES. Konsentrasi garam tidak berubah dengan mengubah jumlah garam, karena H_2O selalu mengikuti garam untuk mempertahankan keseimbangan osmotik—yaitu, untuk mempertahankan konsentrasi normal garam. Berkurangnya jumlah garam menyebabkan menurunnya retensi H_2O sehingga CES tetap isotonik tetapi dalam volume yang lebih kecil. Karena itu, massa total garam Na^+ di CES (yaitu, jumlah Na^+) menentukan volume CES dan, karenanya, regulasi volume CES terutama bergantung pada pengendalian keseimbangan garam.

Untuk mempertahankan keseimbangan garam pada ketinggian permukaan laut, pemasukan garam harus sama dengan pengeluaran garam sehingga tidak terjadi akumulasi atau defisit garam di tubuh. Marilah kita melihat jalur dan kontrol pemasukan dan pengeluaran garam.

KURANGNYA KONTROL ASUPAN GARAM

Satu-satunya jalan masuk bagi garam adalah melalui ingest, yang biasanya jauh melebihi kebutuhan tubuh untuk mengganti kehilangan garam obligatorik. Pada contoh kita tentang keseimbangan garam harian tipikal (Tabel 15-2), asupan garam adalah 10,5 g per hari. (Asupan garam harian rerata orang Amerika Serikat adalah 10 sampai 15 g per hari, meskipun banyak orang dengan sengaja menurunkan asupan garam mereka). Namun sebenarnya setengah gram garam per hari sudah cukup untuk menggantikan sejumlah kecil garam yang biasanya keluar melalui tinja dan keringat.

Karena manusia biasanya mengonsumsi garam melebihi kebutuhan maka jelaslah bahwa asupan garam tidak dikontrol dengan baik. Makhluk karnivora (pemakan daging) dan omnivora (pemakan daging dan tanaman, seperti manusia), yang secara alami memperoleh cukup garam dari daging segar

Tabel 15-2

Keseimbangan Garam Harian

PEMASUKAN GARAM		PENGELUARAN GARAM	
Jalur	Jumlah (g/hari)	Jalur	Jumlah (g/hari)
Ingesti	10,5	Pengeluaran obligatorik melalui keringat dan tinja	0,5
		Ekskresi terkontrol di urin	10,0
Pemasukan total	10,5	Pengeluaran total	10,5

(daging mengandung banyak CES kaya garam), dalam keadaan normal tidak memperlihatkan keinginan fisiologik untuk mencari garam tambahan. Sebaliknya, herbivora (pemakan tanaman), yang secara alami kekurangan garam dalam diet, mengalami lapar garam dan akan berkelana bermil-mil untuk memperoleh garam. Manusia biasanya memiliki keinginan hedonistik (mencari kesenangan) dan bukan regulatorik atas garam; kita mengonsumsi garam karena kita menyukainya daripada karena memiliki kebutuhan fisiologik atasnya, kecuali pada situasi yang tidak lazim yaitu deplesi garam akibat defisiensi aldosteron, hormon penahan garam.

KONTROL PRESISI PENGELUARAN GARAM DI URIN

Untuk mempertahankan keseimbangan garam, kelebihan garam yang masuk harus diekskresikan di urin. Tiga jalan untuk mengeluarkan garam adalah pengeluaran obligatorik garam melalui *keringat* dan *tinja* serta ekskresi terkontrol garam di *urin* (Tabel 15-2). Jumlah total keringat yang diproduksi tidak berkaitan dengan keseimbangan garam dan ditentukan oleh faktor-faktor yang mengontrol suhu tubuh. Pengeluaran garam melalui tinja yang sedikit jumlahnya tidak berada di bawah kontrol. Kecuali jika kita berkeringat berlebihan atau mengalami diare, tubuh biasanya kehilangan (tanpa kontrol) hanya sekitar 0,5 g garam per hari. Jumlah inilah yang sebenarnya dibutuhkan secara normal untuk diantikan dengan asupan garam.

Karena konsumsi garam biasanya jauh lebih banyak daripada jumlah yang dibutuhkan untuk mengompensasi pengeluaran tak terkontrol di atas, maka ginjal secara cermat mengekskresikan kelebihan garam di urin untuk mempertahankan keseimbangan garam. Sebagai contoh, 10 g garam dikeluarkan di urin per hari sehingga pengeluaran garam total sama persis dengan pemasukan garam. Dengan mengatur ekskresi garam melalui urin (yaitu, dengan mengatur laju ekskresi Na^+ , dengan Cl^- mengikuti), ginjal secara normal menjaga massa Na^+ total di CES konstan meskipun asupan garam melalui makanan sangat bervariasi atau ketika terjadi pengeluaran tak lazim melalui keringat atau diare. Sebagai cerminan dari pemeliharaan massa Na^+ total di CES yang konstan, volume CES, pada gilirannya, dipertahankan dalam batas-batas sempit yang esensial bagi fungsi normal sirkulasi.

Penyimpangan volume CES yang menyertai perubahan jumlah garam memicu respons-respons kompensasi ginjal yang cepat memulihkan jumlah Na^+ dan volume CES ke normal. Natrium difiltrasi secara bebas di glomerulus dan direabsorpsi secara aktif, tetapi zat ini tidak disekresi oleh tubulus, sehingga jumlah Na^+ yang diekskresikan di urin mencerminkan jumlah Na^+ yang difiltrasi tetapi kemudian tidak direabsorpsi:

$$\text{Na}^+ \text{ yang diekskresi} = \text{Na}^+ \text{ yang difiltrasi} - \text{Na}^+ \text{ yang direabsorpsi}$$

Ginjal dengan demikian menyesuaikan jumlah garam yang diekskresikan dengan mengontrol dua proses: (1) laju filtrasi glomerulus (LFG) dan (2) yang lebih penting, reabsorpsi Na^+ di tubulus. Anda telah mempelajari mekanisme-mekanisme regulasi ini, tetapi kita akan menyatukan mereka karena mekanisme-mekanisme ini berkaitan dengan kontrol jangka panjang volume CES dan tekanan darah.

■ *Jumlah Na^+ yang difiltrasi dikontrol dengan mengatur LFG.* Jumlah Na^+ yang difiltrasi sama dengan konsentrasi Na^+ plasma kali LFG. Pada setiap konsentrasi Na^+ plasma, setiap perubahan LFG akan mengubah jumlah Na^+ dan cairan penyerta yang difiltrasi. Karena itu, kontrol LFG dapat menyesuaikan jumlah Na^+ yang difiltrasi per menit. Ingatlah bahwa LFG secara sengaja diubah untuk mengubah jumlah garam dan cairan yang difiltrasi, sebagai bagian dari respons refleks baroreseptor umum terhadap perubahan tekanan darah (lihat Gambar 14-12, h. 566). Karenanya, jumlah garam yang difiltrasi disesuaikan sebagai bagian dari refleks yang mengatur tekanan darah umum. Perubahan jumlah Na^+ di tubuh tidak dideteksi demikian; melainkan perubahan tersebut dipantau secara tak langsung melalui efek yang akhirnya ditimbulkan oleh Na^+ pada tekanan darah melalui perannya dalam menentukan volume CES. Baroreseptor yang memantau fluktuasi tekanan darah melakukan penyesuaian dalam jumlah Na^+ yang difiltrasi dan akhirnya diekskresi.

■ *Jumlah Na^+ yang direabsorpsi dikontrol melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron.* Jumlah Na^+ yang direabsorpsi juga bergantung pada sistem regulasi yang berperan penting dalam mengontrol tekanan darah. Meskipun Na^+ direabsorpsi di hampir sepanjang tubulus namun hanya reabsorpsi di bagian distal tubulus yang berada di bawah kontrol. Faktor utama yang mengendalikan tingkat reabsorpsi Na^+ di tubulus distal dan koligentes adalah sistem renin-angiotensin-aldosteron, yang mendorong reabsorpsi Na^+ dan, dengan demikian, retensi Na^+ . Retensi natrium, sebaliknya, mendorong retensi osmotik H_2O dan ekspansi volume plasma serta peningkatan tekanan darah arteri. Sistem penghemat Na^+ ini secara tepat diaktifkan oleh penurunan NaCl , volume CES, dan tekanan darah arteri (lihat Gambar 14-16, h. 572).

Karena itu, kontrol LFG dan reabsorpsi Na^+ saling berkaitan erat, dan keduanya berhubungan dengan regulasi jangka panjang volume CES seperti tercermin oleh tekanan darah. Sebagai contoh, penurunan tekanan darah arteri menyebabkan (1) penurunan refleks LFG untuk mengurangi jumlah Na^+ yang difiltrasi dan (2) penyesuaian hormonal berupa peningkatan jumlah Na^+ yang direabsorpsi (Gambar

15-3). Bersama-sama efek-efek ini mengurangi jumlah Na^+ yang diekskresikan sehingga Na^+ , dan H_2O yang menyertai, dihemat tubuh untuk mengompensasi penurunan tekanan darah arteri. (Untuk melihat bagaimana otot yang sedang berolahraga dan mekanisme pendingin tubuh bersaing untuk memperebutkan volume plasma yang terbatas, lihatlah fitur boks di h. 614, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

■ Kontrol osmolaritas CES mencegah perubahan volume CIS.

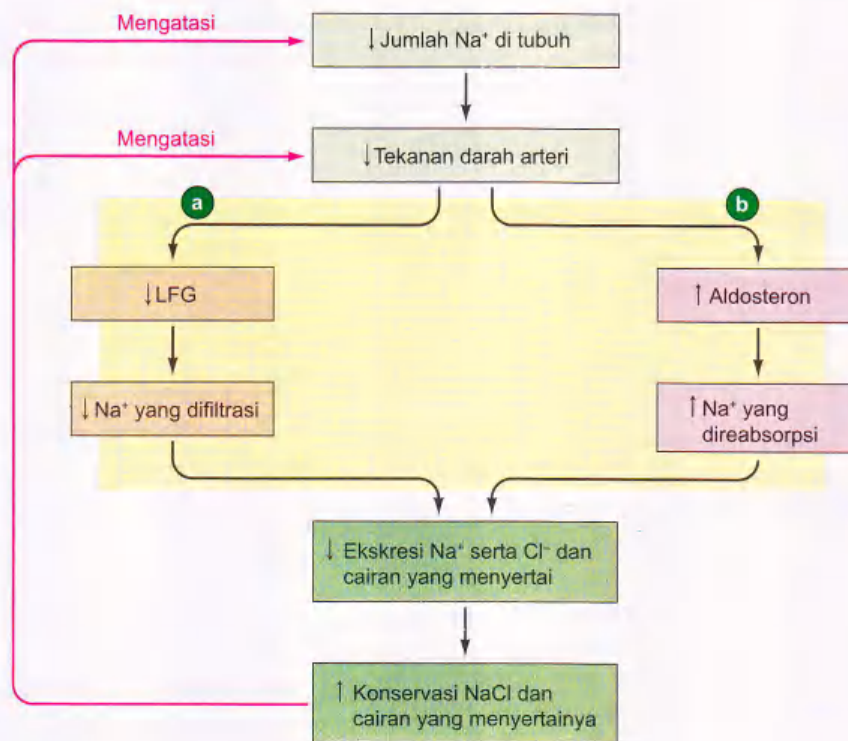
Pemeliharaan keseimbangan cairan bergantung pada pengaturan volume CES dan osmolaritas CES. Sementara mengatur volume CES penting dalam kontrol jangka panjang tekanan darah, mengatur osmolaritas CES penting dalam mencegah perubahan volume sel. **Osmolaritas** suatu cairan adalah ukuran konsentrasi masing-masing partikel zat terlarut yang terdapat di dalam cairan tersebut. Semakin tinggi osmolaritas, semakin tinggi konsentrasi zat terlarut atau, dari sudut yang berbeda, semakin rendah konsentrasi H_2O . Ingatlah bahwa air cenderung berpindah melalui osmosis menuruni gradien konsentrasinya sendiri dari daerah dengan konsentrasi zat terlarut rendah (H_2O tinggi) ke daerah dengan konsentrasi zat terlarut tinggi (H_2O rendah).

ION-ION BERPERAN DALAM OSMOLARITAS CES DAN CIS

Osmosis terjadi menembus membran plasma sel hanya jika terdapat perbedaan dalam konsentrasi zat-zat terlarut yang tidak dapat menembus membran antara CES dan CIS. Zat terlarut yang dapat menembus sawar yang memisahkan dua kompartemen cairan cepat terdistribusi merata di kedua kompartemen dan karenanya tidak ikut membentuk perbedaan osmotik.

Natrium dan anion pengiringnya, karena merupakan zat terlarut paling banyak di CES dari segi jumlah partikel, membentuk sebagian besar dari aktivitas osmotik CES. Sebaliknya, K^+ dan anion intrasel pengiringnya berperan menentukan aktivitas osmotik CIS. Meskipun sejumlah kecil Na^+ dan K^+ secara pasif berdifusi menembus membran plasma setiap waktu, namun kedua ion ini berperilaku seolah-olah mereka tidak dapat menembus membran karena adanya aktivitas pompa Na^+-K^+ . Setiap Na^+ yang berdifusi secara pasif menuruni gradien elektrokimianya ke dalam sel segera dipompa kembali keluar sehingga hasilnya sama seperti Na^+ tidak dapat menembus sel. Sebaliknya, K^+ pada hakikatnya terperangkap di dalam sel. Distribusi Na^+ dan K^+ serta anion-anion penyertainya yang tidak merata antara CES dan CIS ini merupakan penyebab aktivitas osmotik kedua kompartemen cairan ini.

Dalam keadaan normal, osmolaritas CES dan CIS sama, karena di dalam sel konsentrasi total K^+ dan zat-zat terlarut lain yang tidak dapat menembus membran sel sama dengan konsentrasi total Na^+ dan zat-zat terlarut lain yang tidak dapat menembus membran sel di cairan interstisium yang



- a** Lihat Gambar 14–12 untuk rinciannya.
b Lihat Gambar 14–16 untuk rinciannya.

Gambar 15-3

Efek ganda penurunan tekanan darah arteri pada penanganan Na^+ oleh ginjal.

mengelilingi sel. Meskipun zat-zat terlarut nonpenetrans di CES dan CIS ini berbeda namun konsentrasi mereka umumnya identik, dan jumlah (bukan sifat) partikel yang terdistribusi tak setara per volume ini menentukan osmolaritas cairan. Karena osmolaritas CES dan CIS normalnya sama, maka tidak terjadi perpindahan netto H_2O masuk atau keluar sel. Karena itu volume sel normalnya konstan.

PENTINGNYA MENGATUR OSMOLARITAS CES

Setiap keadaan yang menyebabkan penambahan atau pengurangan H_2O bebas (yaitu, penambahan atau pengurangan H_2O yang tidak disertai oleh penambahan atau pengurangan zat terlarut yang setara) menyebabkan perubahan osmolaritas CES. Jika terjadi defisit H_2O bebas di CES maka zat terlarut menjadi terlalu pekat dan osmolaritas CES meningkat (yaitu, menjadi *hipertonik*; lihat h. 73). Jika terjadi kelebihan H_2O di CES maka zat terlarut menjadi terlalu encer dan osmolaritas CES menjadi terlalu rendah (yaitu, menjadi *hipotonik*). Ketika osmolaritas CES berubah dalam kaitannya dengan osmolaritas CIS maka terjadi osmosis, dengan H_2O keluar atau masuk sel, bergantung, masing-masing, pada apakah CES lebih pekat atau lebih encer daripada CIS.

Karena itu, osmolaritas CES harus diatur untuk mencegah perpindahan tak diinginkan H_2O keluar atau masuk sel. Dilihat dari segi CES itu sendiri, konsentrasi zat-zat

terlarutnya tidak terlalu penting. Namun, osmolaritas CES perlu dipertahankan dalam batas-batas yang sangat sempit untuk mencegah sel menciut (kehilangan air secara osmotis ke CES) atau membengkak (memperoleh air secara osmotis dari CES).

Marilah kita bahas pergeseran cairan yang terjadi antara CES dan CIS ketika osmolaritas CES menjadi hipertonik atau hipotonik relatif terhadap CIS. Kemudian kita akan membicarakan bagaimana keseimbangan air dan karenanya osmolaritas CES normalnya dipertahankan untuk memperkecil efek merugikan pada volume sel.

■ Selama hipertonisitas CES, sel menciut karena H_2O keluar.

Hipertonisitas CES, kelebihan konsentrasi zat terlarut di CES, biasanya berkaitan dengan **dehidrasi**, atau keseimbangan H_2O bebas yang negatif.

PENYEBAB HIPERTONISITAS (DEHIDRASI)

Dehidrasi disertai hipertonisitas dapat ditimbulkan melalui tiga cara utama:

1. *Insufisiensi pemasukan H_2O* , seperti yang terjadi pada perjalanan di gurun pasir atau kesulitan menelan.

2. *Pengeluaran H_2O yang berlebihan*, seperti yang dapat terjadi pada berikeringat, muntah, atau diare berlebihan (meskipun baik H_2O maupun zat terlarut keluar selama keadaan-keadaan ini namun H_2O relatif lebih banyak hilang sehingga zat terlarut yang tertinggal menjadi lebih pekat).
3. *Diabetes insipidus*.

CATATAN KLINIS. *Diabetes insipidus* adalah penyakit yang ditandai oleh defisiensi vasopresin. **Vasopresin (hormon antidiuretik)** meningkatkan permeabilitas tubulus distal dan koligentes terhadap H_2O dan dengan demikian meningkatkan konservasi air dengan mengurangi pengeluaran air melalui urin (lihat h. 587). Tanpa vasopresin, ginjal tidak dapat menahan H_2O karena organ ini tidak dapat mereabsorpsi H_2O dari bagian distal nefron. Pasien biasanya menghasilkan hingga 20 liter urin sangat encer per hari, dibandingkan dengan normal 1,5 liter/hari. Kecuali jika asupan H_2O mengimbangi pengeluaran luar biasa H_2O ini di urin, pasien akan cepat mengalami dehidrasi. Pasien mengeluh bahwa mereka menghabiskan banyak waktu siang malam pergi ke toilet dan minum. Untungnya, mereka dapat diterapi dengan pemberian vasopresin melalui semprot hidung.

ARAH DAN GEJALA YANG TIMBUL DARI PERPINDAHAN AIR SELAMA HIPERTONISITAS

CATATAN KLINIS. Jika kompartemen CES menjadi hipertonik maka H_2O berpindah keluar sel melalui osmosis ke dalam CES yang lebih pekat sampai osmolaritas CIS sama dengan CES. Karena H_2O keluar maka sel menciut. Yang mengkhawatirkan adalah penciutan bermakna neuron-neuron otak dapat mengganggu fungsi otak, yang dapat bermanifestasi sebagai kekacauan mental dan irasionalitas pada kasus sedang dan kemungkinan delirium, kejang, atau koma pada kondisi hipertonik yang lebih parah.

Yang tidak kalah seriusnya dengan gejala saraf adalah gangguan sirkulasi akibat berkurangnya volume plasma berkaitan dengan dehidrasi. Gangguan sirkulasi dapat berkisar dari penurunan ringan tekanan darah hingga syok sirkulasi dan kematian.

Gejala yang lebih umum lainnya muncul bahkan pada kasus dehidrasi ringan. Sebagai contoh, kulit kering dan mata cekung menunjukkan lenyapnya H_2O dari jaringan lunak di bawahnya, dan lidah menjadi kering dan retak karena sekresi liur tertekan.

■ Selama hipotonisitas CES, sel membengkak karena kemasukan H_2O .

Hipotonisitas CES biasanya berkaitan dengan **hidrasi berlebihan**; yaitu, kelebihan H_2O bebas. Ketika terjadi keseimbangan H_2O positif, CES menjadi lebih encer daripada normal.

PENYEBAB HIPOTONISITAS (HIDRASI BERLEBIHAN)

Setiap surplus H_2O bebas biasanya segera diekskresikan di urin sehingga hipotonisitas biasanya tidak terjadi. Namun, hipotonisitas dapat timbul melalui tiga cara:

1. Pasien dengan *gagal ginjal* yang tidak dapat mengekskresikan urin encer mengalami hipotonisitas jika mereka mengonsumsi lebih banyak H_2O daripada zat terlarut.
2. Hipotonisitas dapat terjadi secara transien pada orang sehat jika *H_2O masuk secara cepat* dalam jumlah sedemikian besar sehingga ginjal tidak dapat merespons dengan cepat untuk mengeluarkan kelebihan H_2O .
3. Hipotonisitas dapat terjadi ketika tubuh menahan kelebihan H_2O tanpa zat terlarut akibat *sekresi vasopresin yang tidak sesuai*.

Vasopresin dalam keadaan normal disekresikan sebagai respons terhadap defisit H_2O , yang dihilangkan dengan meningkatkan reabsorpsi H_2O di bagian distal nefron. Namun, sekresi vasopresin, dan dengan demikian reabsorpsi H_2O tubulus yang dikontrol oleh hormon, dapat meningkat sebagai respons terhadap nyeri, infeksi akut, trauma, dan situasi stres lain, meskipun tubuh tidak mengalami defisit H_2O . Peningkatan sekresi vasopresin dan retensi H_2O yang ditimbulkannya merupakan hal yang sesuai untuk menghadapi kemungkinan hilangnya darah dalam situasi-situasi stres tersebut. H_2O ekstra yang tertahan dapat meminimalkan efek kehilangan darah pada tekanan darah. Namun, karena situasi stres zaman modern umumnya tidak menyebabkan kehilangan darah maka peningkatan sekresi vasopresin adalah hal yang tidak sesuai dilihat dari segi keseimbangan cairan tubuh. Reabsorpsi dan retensi terlalu banyak H_2O akan mengencerkan zat terlarut tubuh.

ARAH DAN GEJALA YANG DITIMBULKAN OLEH PERPINDAHAN AIR SELAMA HIPOTONISITAS

CATATAN KLINIS. Bagaimanapun cara timbulnya, kelebihan H_2O bebas mula-mula akan mengencerkan kompartemen CES dan menyebabkannya hipotonik. Perbedaan aktivitas osmotik yang terjadi antara CES dan CIS memicu H_2O berpindah secara osmotik dari CES yang lebih encer ke dalam sel, yang menyebabkan sel membengkak karena kemasukan H_2O . Seperti menciutnya neuron otak, pembengkakan berlebihan sel-sel otak juga menyebabkan disfungsi otak. Gejala mencakup kebingungan, iritabilitas, letargi, nyeri kepala, pusing bergoyang, muntah, mengantuk, dan, pada kasus berat, kejang, koma, dan kematian.

Gejala nonsaraf hidrasi berlebihan adalah kelemahan otot akibat membengkaknya sel otot, dan gangguan sirkulasi, termasuk hipertensi dan edema, karena ekspansi volume plasma.

Keadaan hidrasi berlebihan, hipotonisitas, dan pembengkakan sel akibat retensi H_2O berlebihan dikenal sebagai **intoksikasi air**. Hal ini jangan dikacaukan dengan retensi cairan yang terjadi pada retensi garam yang berlebihan. Pada kasus yang terakhir ini, CES tetap isotonik karena peningkatan garam diiringi oleh peningkatan H_2O . Karena cairan interstisium tetap isotonik maka tidak terbentuk gradien osmotik yang mendorong kelebihan H_2O ke dalam sel. Karena itu kelebihan garam dan H_2O terbatas di kompartemen CES, dengan konsekuensi sirkulasi menjadi kekhawatiran utama. Pada intoksikasi air, selain gangguan sirkulasi, gejala akibat pembengkakan sel juga menimbulkan masalah.

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Benturan yang Berpotensi Mematikan: Ketika Otot yang Berolahraga Bersaing dengan Mekanisme Pendingin Tubuh dalam Memperebutkan Volume Plasma yang Kurang

Semakin banyak orang dari segala usia ikut serta dalam program *jogging* atau jalan kaki untuk memperbaiki tingkat kebugaran dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Untuk orang yang tinggal di lingkungan yang mengalami perubahan suhu musiman, kehilangan cairan dapat menyebabkan olahraga luar ruang selama transisi dari keadaan dingin musim semi ke suasana panas musim panas dapat berbahaya. Jika intensitas olah raga tidak disesuaikan sampai peserta secara bertahap menyesuaikan diri dengan kondisi lingkungan yang lebih panas, dapat terjadi dehidrasi dan pengeluaran garam yang menyebabkan *heat cramps*, *heat exhaustion*, atau bahkan *heat stroke* dan kematian.

Kata **aklimatisasi** merujuk kepada adaptasi bertahap yang dilakukan tubuh untuk mempertahankan homeostasis jangka panjang sebagai respons terhadap perubahan fisik berkepanjangan di lingkungan sekitar, misalnya perubahan suhu. Ketika seseorang berolahraga dalam cuaca panas tanpa beradaptasi secara gradual ke lingkungan panas maka tubuh dapat menghadapi dilema yang berbahaya. Selama olahraga, banyak darah yang harus dialirkan ke otot untuk memasok O_2 dan nutrisi serta mengeluarkan zat sisa yang menumpuk akibat tingkat aktivitas yang tinggi. Otot yang berolahraga juga menghasilkan panas. Untuk mempertahankan suhu tubuh dalam menghadapi panas tambahan ini, aliran darah ke kulit ditingkatkan sehingga panas dari darah yang hangat dapat dikeluarkan melalui kulit ke lingkungan sekitar. Jika suhu lingkungan lebih panas daripada suhu tubuh maka panas tidak dapat dikeluarkan dari darah ke lingkungan sekitar meskipun terjadi vasodilatasi kulit yang maksimal. Tubuh malah menerima panas dari

lingkungan yang lebih hangat dan hal ini menambah dilema. Karena aliran darah meningkat ke otot dan kulit saat seseorang berolahraga pada cuaca panas maka darah yang dikembalikan ke jantung berkurang dan jantung memompa lebih sedikit darah per denyut sesuai dengan mekanisme Frank-Starling (lihat h. 352). Karena itu, jantung harus berdenyut lebih cepat dibandingkan jika di lingkungan dingin untuk mengalirkan darah dalam jumlah yang sama per menit. Meningkatnya kecepatan pemompaan jantung juga menambah produksi panas.

Jumlah keringat juga meningkat sehingga dapat terjadi pendinginan evaporatif untuk membantu mempertahankan suhu tubuh selama periode penambahan panas berlebihan. Pada orang yang belum teraklimatisasi, kecepatan berkeringat maksimal adalah sekitar 1,5 liter per jam. Selama berkeringat, air menahan garam seperti air yang keluar. Berkurangnya volume plasma karena berkeringat semakin mengurangi jumlah darah yang tersedia bagi otot dan untuk pendinginan melalui vasodilatasi kulit.

Jantung memiliki kecepatan denyut maksimal yang dapat dicapainya. Jika olahraga berlanjut dengan intensitas tinggi dan kecepatan maksimal ini telah tercapai maka otot-otot yang berolahraga akan memenangkan perebutan pasokan darah ini. Tubuh berespons dengan melakukan konstriksi arterioli, mengorbankan pendinginan untuk mempertahankan curah jantung dan tekanan darah. Jika olahraga berlanjut, panas tubuh akan terus meningkat, dan dapat terjadi *heat exhaustion* (nadi cepat dan lemah; hipotensi, keringat berlebihan; dan disorientasi) atau *heat stroke* (kegagalan pusat kontrol suhu di

hipotalamus; kulit panas kering; kebingungan ekstrim atau pingsan; dan mungkin kematian). Pada kenyataannya, setiap tahun orang meninggal karena *heat stroke* dalam lari maraton pada cuaca panas dan lembab.

Sebaliknya, jika seseorang berolahraga pada cuaca panas selama dua minggu dengan intensitas yang dikurangi dan aman maka tubuh melakukan adaptasi-adaptasi berikut sehingga setelah aklimatisasi yang bersangkutan dapat melakukan olah raga yang sama intensitasnya ketika cuaca dingin: (1) Volume plasma meningkat hingga 12%. Ekspansi volume plasma menghasilkan cukup darah untuk dialirkan baik ke otot yang berolahraga maupun ke kulit untuk pendinginan. (2) Yang bersangkutan mulai berkeringat pada suhu yang lebih rendah sehingga tubuh tidak terlalu panas sebelum proses pendinginan dimulai. (3) Kecepatan pengeluaran keringat meningkat hingga tiga kali, mencapai 4 liter per jam, dengan distribusi yang lebih merata di seluruh tubuh. Peningkatan pendinginan evaporatif ini mengurangi kebutuhan akan vasodilatasi kulit. (4) Keringat menjadi lebih encer sehingga garam yang keluar melalui keringat lebih sedikit. Garam yang tertahan di tubuh menimbulkan efek osmotik untuk menahan air di tubuh dan membantu mempertahankan volume plasma darah. Adaptasi-adaptasi ini memerlukan waktu 14 hari dan terjadi hanya jika yang bersangkutan berolahraga dalam cuaca panas. Dengan bersabar sampai perubahan-perubahan ini terjadi akan memungkinkan orang berolahraga dengan aman sepanjang musim panas.

Marilah kita membandingkan situasi hipertonisitas dan hipotonisitas dengan apa yang terjadi akibat penambahan atau pengurangan cairan isotonik.

■ Tidak ada air berpindah masuk atau keluar sel selama penambahan atau pengurangan cairan isotonik CES.

CATATAN KLINIS. Contoh penambahan cairan isotonik adalah pemberian terapi intravena dengan suatu larutan isotonik, misalnya salin (garam fisiologis) isotonik. Ketika

cairan isotonik disuntikkan ke dalam kompartemen CES, volume CES meningkat, tetapi konsentrasi zat terlarut CES tidak berubah; dengan kata lain, CES dan CIS tetap berada dalam keseimbangan osmotik sehingga tidak ada perpindahan netto cairan antara kedua kompartemen ini. Kompartemen CES mengalami peningkatan volume tanpa disertai perpindahan H_2O ke dalam sel. Karena itu, kecuali jika kita ingin mengoreksi ketidakseimbangan osmotik, terapi cairan intravena harus isotonik untuk mencegah fluktuasi volume intrasel dan kemungkinan gejala saraf.

Demikian juga, pada kehilangan cairan isotonik misalnya pada perdarahan, kehilangan terbatas di CES tanpa diiringi

oleh kehilangan cairan dari CIS. Cairan tidak berpindah keluar sel karena CES yang berada di tubuh masih isotonik sehingga tidak terdapat gradien osmotik yang menarik keluar H_2O dari sel. Tentu saja banyak mekanisme lain bekerja untuk mengatasi kehilangan darah, tetapi kompartemen CIS tidak secara langsung dipengaruhi oleh kehilangan ini.

Karena itu, ketika CES dan CIS berada dalam keseimbangan osmotik, tidak terjadi perpindahan netto H_2O masuk atau keluar sel meskipun volume CES bertambah atau berkurang. Perpindahan H_2O antara CES dan CIS hanya terjadi jika CES lebih pekat atau encer daripada sel, dan hal ini masing-masing biasanya terjadi akibat pengurangan atau penambahan H_2O bebas.

Marilah sekarang kita melihat bagaimana keseimbangan H_2O bebas secara normal dipertahankan.

■ Kontrol keseimbangan air oleh vasopresin penting untuk mengatur osmolaritas CES.

Kontrol keseimbangan H_2O bebas sangat penting untuk mengatur osmolaritas CES. Karena peningkatan H_2O bebas menyebabkan CES menjadi lebih encer dan defisit H_2O bebas menyebabkan CES menjadi terlalu pekat, maka osmolaritas CES harus segera dikoreksi dengan memulihkan keseimbangan H_2O bebas untuk menghindari perpindahan osmotik cairan masuk atau keluar sel yang membahayakan.

Untuk mempertahankan stabilitas keseimbangan H_2O maka pemasukan H_2O harus sama dengan pengeluarannya.

SUMBER PEMASUKAN H_2O

■ Dalam keseimbangan H_2O harian tipikal (Tabel 15-3), terjadi pemasukan H_2O sedikit di atas satu liter melalui *minum*.

■ Yang mengejutkan, jumlah yang hampir sama diperoleh dari *menyantap makanan padat*. Ingatlah bahwa otot terdiri dari sekitar 75% H_2O ; daging (otot hewan) karenanya mengandung H_2O 75%. Buah dan sayuran mengandung 60% sampai 90% H_2O . Karena itu, orang biasanya memper-

oleh H_2O sama banyak dari makanan padat maupun cairan yang mereka minum.

■ Sumber ketiga pemasukan H_2O adalah *H_2O yang diproduksi dalam metabolisme*. Reaksi-reaksi kimia di dalam sel mengubah makanan dan O_2 menjadi energi sembari menghasilkan CO_2 dan H_2O . **H_2O metabolik** ini diproduksi selama metabolisme sel dan dibebaskan ke dalam CES dengan jumlah rerata 350 ml/hari.

Asupan rerata H_2O dari ketiga sumber ini berjumlah 2600 ml/hari. Sumber lain H_2O yang sering digunakan dalam pengobatan adalah infus cairan intravena.

SUMBER PENGELUARAN H_2O

■ Di sisi pengeluaran pada daftar keseimbangan H_2O , tubuh kehilangan hampir satu liter H_2O setiap hari tanpa disadari. Apa yang disebut sebagai *insensible loss* ini (kehilangan yang tidak dirasakan oleh yang bersangkutan) terjadi dari *paru* dan *kulit yang tidak berkeringat*. Selama pernapasan, udara inspirasi menjadi jenuh oleh H_2O di saluran napas. H_2O ini keluar ketika udara yang telah dilembapkan tersebut kemudian diekspirasikan. Dalam keadaan normal kita tidak menyadari kehilangan H_2O ini, tetapi kita dapat mengetahuinya pada musim dingin, ketika uap H_2O mengalami kondensasi sehingga kita dapat "melihat napas kita". Kehilangan tak dirasakan lainnya adalah keluarnya H_2O secara terus-menerus dari kulit meskipun tidak terjadi pengeluaran keringat. Molekul air dapat berdifusi menembus sel kulit dan menguap tanpa disadari. Untungnya, kulit relatif kedap air oleh adanya lapisan keratinosa di bagian luarnya, yang melindungi tubuh dari kehilangan H_2O yang lebih banyak melalui jalur ini (lihat h. 486). Ketika lapisan protektif ini lenyap, seperti ketika seseorang mengalami luka bakar luas, terjadi peningkatan kehilangan cairan dari permukaan kulit yang terbakar yang dapat menimbulkan masalah keseimbangan cairan serius.

■ Pengeluaran H_2O yang dirasakan oleh yang bersangkutan terjadi dari kulit melalui keringat, yaitu jalur lain untuk keluarnya H_2O . Pada suhu udara 68°F, sekitar 100 ml H_2O lenyap setiap hari melalui *keringat*. Keluarnya air melalui keringat ini tentu saja bervariasi, bergantung pada suhu lingkungan dan kelembaban serta derajat aktivitas fisik; jumlahnya dapat berkisar dari nol hingga beberapa liter per jam pada cuaca yang sangat panas.

■ Saluran lain untuk keluarnya H_2O dari tubuh adalah melalui *tinja*. Dalam keadaan normal, hanya sekitar 100 ml H_2O keluar dengan cara ini setiap hari. Selama pembentukan feses di usus besar, sebagian besar H_2O direabsorpsi dari lumen saluran cerna ke dalam darah sehingga cairan dihemat dan isi saluran cerna memadat untuk dikeluarkan. H_2O dapat lebih banyak keluar dari saluran cerna melalui muntah atau diare.

■ Mekanisme pengeluaran terpenting adalah *ekskresi urin*, dengan rerata 1500 ml (1,5 liter) urin diproduksi setiap hari.

Pengeluaran H_2O total adalah 2600 ml/hari, sama seperti volume pemasukan H_2O dalam contoh kita. Keseimbangan ini tidaklah kebetulan. Dalam keadaan normal, pemasukan H_2O menyamai pengeluaran H_2O sehingga H_2O di dalam tubuh tetap seimbang.

Tabel 15-3

Keseimbangan Air Harian

PEMASUKAN AIR		PENGELUARAN AIR	
Jalur	Jumlah (ml/hari)	Jalur	Jumlah (ml/hari)
Asupan cairan	1250	Kehilangan tak disadari (dari paru dan kulit yang tidak berkeringat)	900
H_2O dalam makanan	1000		
H_2O yang diproduksi oleh metabolisme	350	Keringat	100
		Tinja	100
		Urin	1500
Total pemasukan	2600	Total pengeluaran	2600

FAKTOR YANG DIATUR UNTUK MEMPERTAHAKAN KESEIMBANGAN AIR

Dari banyak sumber pemasukan dan pengeluaran H_2O , hanya dua yang dapat diatur untuk mempertahankan keseimbangan H_2O . Di sisi pemasukan, rasa haus mempengaruhi jumlah cairan yang masuk; dan di sisi pengeluaran, ginjal dapat menyesuaikan jumlah urin yang dibentuk. Pengendalian pengeluaran H_2O di urin adalah mekanisme terpenting dalam mengontrol keseimbangan H_2O .

Sebagian dari faktor lain juga diatur, tetapi bukan untuk mempertahankan keseimbangan H_2O . Asupan makanan diatur untuk mempertahankan keseimbangan energi, dan kontrol keringat penting untuk mempertahankan suhu tubuh. Produksi H_2O metabolik dan pengeluaran yang tidak dirasakan sama sekali tidak berada di bawah kontrol.

KONTROL PENGELUARAN AIR DI URIN OLEH VASOPRESIN

Fluktuasi osmolaritas CES yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara pemasukan dan pengeluaran H_2O cepat dikompensasi dengan menyesuaikan ekskresi H_2O urin tanpa mengubah ekskresi garam. Reabsorpsi dan ekskresi H_2O secara parsial dipisahkan dari reabsorpsi dan ekskresi zat terlarut sehingga jumlah H_2O yang ditahan atau dikeluarkan dapat cepat diubah untuk segera mengoreksi osmolaritas CES ke normal. Reabsorpsi dan ekskresi H_2O bebas disesuaikan melalui perubahan sekresi vasopresin (lihat h. 588). Hampir di sepanjang nefron, reabsorpsi H_2O penting untuk mengatur volume CES, karena reabsorpsi garam disertai oleh reabsorpsi H_2O dalam jumlah seimbang. Namun, di tubulus distal dan koligentes, dapat terjadi reabsorpsi H_2O bebas dalam jumlah bervariasi tanpa disertai reabsorpsi garam, karena adanya gradien osmotik vertikal di medula ginjal tempat sebagian dari tubulus ini terpajan. Vasopresin meningkatkan permeabilitas bagian akhir tubulus ini terhadap H_2O . Jumlah H_2O yang direabsorpsi dapat disesuaikan untuk memulihkan osmolaritas CES ke normal, bergantung pada jumlah vasopresin yang ada.

Vasopresin diproduksi oleh hipotalamus dan disimpan di kelenjar hipofisis posterior. Hormon ini dibebaskan dari hipofisis posterior berdasarkan perintah dari hipotalamus.

KONTROL PEMASUKAN AIR OLEH RASA HAUS

Rasa haus adalah sensasi subyektif yang mendorong anda menelan H_2O . **Pusat haus** terletak di hipotalamus dekat dengan sel penghasil vasopresin.

Kini kita akan menguraikan mekanisme yang mengatur sekresi vasopresin dan rasa haus.

■ Sekresi vasopresin dan rasa haus umumnya dipicu secara bersamaan.

Pusat-pusat kontrol hipotalamus yang mengatur sekresi vasopresin (dan pengeluaran urin) serta rasa haus (dan minum) bekerja secara terpadu. Sekresi vasopresin dan rasa haus dirangsang oleh defisit H_2O bebas dan ditekan oleh kelebihan

H_2O bebas. Karena itu, keadaan yang mendorong terjadinya penurunan pengeluaran urin untuk menghemat H_2O tubuh juga menimbulkan rasa haus untuk mengganti H_2O tubuh.

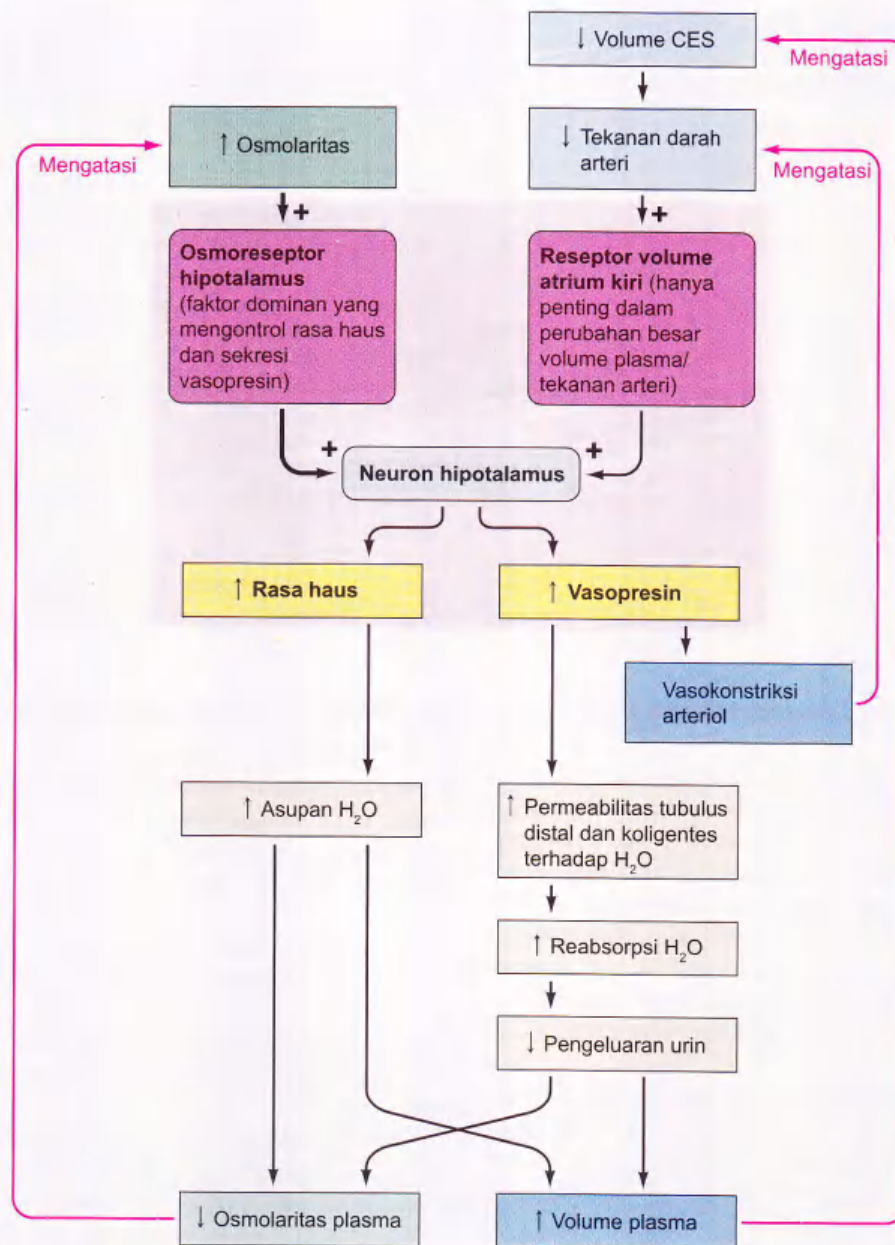
PERAN OSMORESEPTOR HIPOTALAMUS

Sinyal eksitatorik utama untuk sekresi vasopresin dan rasa haus berasal dari **osmoreseptor hipotalamus** yang terletak dekat sel penghasil vasopresin dan pusat haus. Osmoreseptor-osmoreseptor ini memantau osmolaritas cairan di sekeliling mereka, yang selanjutnya mencerminkan konsentrasi keseluruhan lingkungan cairan internal. Seiring dengan peningkatan osmolaritas (H_2O terlalu sedikit) dan kebutuhan akan konservasi H_2O bertambah, sekresi vasopresin dan rasa haus diaktifkan (Gambar 15-4). Akibatnya, reabsorpsi H_2O di tubulus distal dan koligentes meningkat sehingga pengeluaran urin berkurang dan H_2O dihemat, sementara asupan H_2O secara bersamaan dirangsang. Efek-efek ini memulihkan simpanan H_2O yang berkurang sehingga kondisi hipertonik mereda dengan pulihnya konsentrasi zat-zat terlarut ke normal. Sebaliknya, kelebihan H_2O , yang bermanifestasi sebagai penurunan osmolaritas CES, mendorong peningkatan ekskresi urin (melalui penurunan sekresi vasopresin) dan menekan rasa haus, yang bersama-sama mengurangi jumlah air di dalam tubuh.

PERAN RESEPTOR VOLUME ATRIUM KIRI

Meskipun perangsang utama sekresi vasopresin dan rasa haus adalah peningkatan osmolaritas CES, namun sel penghasil vasopresin dan pusat haus juga dipengaruhi dalam tingkat moderat oleh perubahan volume CES yang diperantarai oleh sinyal dari **reseptor volume atrium kiri**. Reseptor volume ini, yang terletak di atrium kiri, memantau tekanan darah yang mengalir, yang mencerminkan volume CES. Sebagai respons terhadap penurunan mencolok volume CES (kehilangan volume >7%) dan tekanan darah arteri, seperti ketika terjadi perdarahan, reseptor volume atrium kiri secara refleks merangsang sekresi vasopresin dan rasa haus. Pengeluaran vasopresin dan meningkatnya rasa haus masing-masing menurunkan pengeluaran urin dan meningkatkan pemasukan cairan. Selain itu, vasopresin yang dipicu oleh penurunan mencolok volume CES dan tekanan arteri, di sirkulasi menimbulkan vasokonstriksi pada arteriol (sehingga dinamai demikian; lihat h. 385). Dengan membantu memperbesar CES dan volume plasma serta dengan meningkatkan resistensi perifer total, vasopresin membantu mengatasi penurunan tekanan darah yang memicu sekresi vasopresin. Sebaliknya, vasopresin dan rasa haus dihambat ketika volume CES/plasma dan tekanan darah arteri meningkat. Penekanan asupan H_2O , disertai oleh eliminasi kelebihan volume CES/plasma melalui urin, membantu memulihkan tekanan darah ke normal.

Ingatlah bahwa volume CES/plasma yang rendah serta penurunan tekanan darah arteri juga secara refleks meningkatkan sekresi aldosteron. Peningkatan reabsorpsi Na^+ yang terjadi akhirnya menyebabkan retensi osmotik H_2O , ekspansi volume CES, dan peningkatan tekanan darah arteri. Pada kenyataannya, reabsorpsi Na^+ yang dikontrol oleh aldosteron



Gambar 15-4

Kontrol peningkatan sekresi vasopresin dan rasa haus selama defisit H_2O .

adalah faktor terpenting dalam regulasi volume CES, dengan vasopresin dan mekanisme rasa haus hanya berperan sebagai penunjang.

PERAN ANGIOTENSIN II

Perangsang lain untuk meningkatkan rasa haus dan sekresi vasopresin adalah angiotensin II (Tabel 15-4). Ketika mekanisme renin-angiotensin-aldosteron diaktifkan untuk menghemat Na^+ , angiotensin II, selain merangsang sekresi aldosteron, juga bekerja langsung pada otak untuk menimbulkan rasa haus dan merangsang vasopresin untuk meningkatkan reabsorpsi H_2O di ginjal (lihat h. 571). Peningkatan asupan H_2O dan berkurangnya pengeluaran urin kemudian mem-

bantu mengoreksi penurunan volume CES yang memicu sistem renin-angiotensin-aldosteron.

FAKTOR REGULATORIK YANG TIDAK MENGHUBUNGKAN VASOPRESIN DAN RASA HAUS

Beberapa faktor mempengaruhi sekresi vasopresin tetapi tidak rasa haus. Seperti telah dijelaskan, vasopresin dirangsang oleh sinyal terkait stres misalnya nyeri, ketakutan, dan trauma yang tidak berkaitan langsung dengan pemeliharaan keseimbangan H_2O . Pada kenyataannya, retensi H_2O akibat sekresi vasopresin yang tidak sesuai dapat menyebabkan ketidakseimbangan H_2O hipotonik. Sebaliknya, alkohol menghambat sekresi vasopresin dan dapat menyebabkan hiperto-

Tabel 15-4

Faktor yang Mengontrol Sekresi Vasopresin dan Rasa Haus

FAKTOR	EFEK PADA SEKRESI VASOPRESIN	EFEK PADA RASA HAUS	KOMENTAR
↑Osmolaritas CES	↑	↑	Perangsang utama sekresi vasopresin dan rasa haus
↓Volume CES	↑	↑	Hanya penting pada perubahan besar dalam volume CES/tekanan darah arteri
Angiotensin II	↑	↑	Bagian dari jalur dominan untuk mendorong retensi kompensatorik garam dan H ₂ O ketika volume CES/tekanan darah arteri berkurang
Nyeri, Rasa Takut, Trauma, dan Sinyal Terkait Stres Lainnya	↑Secara tidak sesuai, tidak berkaitan dengan keseimbangan H ₂ O tubuh	Tidak ada efek	Mendorong retensi berlebihan H ₂ O dan hipotonisitas CES (retensi H ₂ O yang terjadi mungkin bermanfaat dalam mempertahankan tekanan darah arteri seandainya terjadi kehilangan darah pada situasi stres).
Alkohol	↓Secara tidak sesuai, tidak berkaitan dengan keseimbangan H ₂ O tubuh	Tidak ada efek	Mendorong pengeluaran H ₂ O berlebihan dan hipertonisitas CES
Mulut kering	Tidak ada efek	↑	Ujung saraf di mulut yang akhirnya menimbulkan sensasi rasa haus secara langsung dirangsang oleh keadaan kering

nisitas CES dengan mendorong ekskresi H₂O bebas secara berlebihan.

Salah satu perangsang yang menimbulkan rasa haus tetapi tidak memicu sekresi vasopresin adalah efek langsung kekeringan mulut. Ujung-ujung saraf di mulut terangsang langsung oleh kekeringan, yang menimbulkan sensasi intens haus yang sering dapat diatasi hanya dengan membasahi mulut meskipun tidak ada H₂O yang benar-benar tertelan. Mulut kering dapat terjadi jika pengeluaran liur tertekan oleh faktor-faktor yang tidak berkaitan dengan kandungan H₂O tubuh, misalnya rasa cemas, merokok berlebihan, atau obat tertentu.

Faktor yang mempengaruhi sekresi vasopresin atau rasa haus tetapi tidak berkaitan sama sekali dengan kebutuhan H₂O tubuh biasanya berlangsung singkat. Kontrol dominan dan jangka panjang atas sekresi vasopresin dan rasa haus berkorelasi langsung dengan status H₂O tubuh—yaitu, oleh status osmolaritas CES dan, dalam tingkat yang lebih rendah, oleh volume CES.

METERAN MULUT

Tampaknya terdapat sejenis “meteran H₂O mulut”, paling tidak pada hewan. Hewan yang haus akan minum H₂O dengan cepat dalam jumlah yang hanya cukup untuk memuaskan defisit H₂O-nya. Hewan akan berhenti minum sebelum H₂O yang tertelan memiliki waktu untuk diserap dari saluran cerna dan benar-benar mengembalikan CES ke normal. Faktor-faktor apa yang sebenarnya berperan dalam pembentukan sinyal bahwa H₂O yang dikonsumsi telah cukup masih belum diketahui. Faktor tersebut mungkin adalah respons antisipatorik yang dipelajari berdasarkan pengalaman sebelumnya. Mekanisme ini tampaknya kurang efektif pada manusia, karena kita sering minum lebih daripada yang dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan tubuh kita atau, sebaliknya, mungkin kurang cukup minum untuk menutup defisit.

PENGARUH NONFISIOLOGIK PADA ASUPAN CAIRAN

Meskipun terdapat mekanisme haus untuk mengontrol asupan H₂O, namun konsumsi cairan oleh manusia sering lebih dipengaruhi oleh kebiasaan dan faktor sosiologis daripada oleh kebutuhan untuk mengatur keseimbangan H₂O. Karena itu, meskipun asupan H₂O sangat penting dalam mempertahankan keseimbangan cairan, namun asupan tersebut tidak dikontrol secara ketat pada manusia, yang cenderung mengonsumsi H₂O melebihi kebutuhan. Kita biasanya minum jika haus, tetapi kita sering minum bahkan saat kita tidak haus karena, sebagai contoh, kita sedang rehat kopi.

Dengan asupan H₂O tidak dikontrol secara adekuat dan bahkan berkontribusi dalam ketidakseimbangan H₂O di tubuh, maka faktor primer yang berperan dalam mempertahankan keseimbangan H₂O adalah pengeluaran urin yang diatur oleh ginjal. Karena itu, *reabsorpsi H₂O yang dikontrol oleh vasopresin merupakan mekanisme yang sangat penting untuk mengatur osmolaritas CES.*

Sebelum kita mengalihkan perhatian ke keseimbangan asam-basa, periksalah Tabel 15-5, yang meringkaskan regulasi volume dan osmolaritas CES, dua faktor yang penting dalam mempertahankan keseimbangan cairan.

KESEIMBANGAN ASAM-BASA

Istilah **keseimbangan asam-basa** merujuk kepada regulasi tepat **konsentrasi ion hidrogen (H⁺) bebas** (yaitu, tidak terikat) dalam cairan tubuh. Untuk menunjukkan konsentrasi suatu bahan kimia, simbolnya dikurung oleh tanda kurung persegi, []. Karena itu, [H⁺] menunjukkan konsentrasi H⁺.

Tabel 15-5

Ringkasan Pengaturan Volume dan Osmolaritas CES

VARIABEL YANG DIATUR	PENTINGNYA MENGATUR VARIABEL	HASIL AKHIR JIKA VARIABEL TIDAK NORMAL	MEKANISME UNTUK MENGATUR VARIABEL
Volume CES	Penting dalam kontrol jangka panjang tekanan darah arteri	↓Volume CES → ↓tekanan darah arteri ↑Volume CES → ↑tekanan darah arteri	Pemeliharaan keseimbangan garam; garam secara osmotis "menahan" H ₂ O sehingga jumlah Na ⁺ menentukan volume CES. Dicapai terutama oleh penyesuaian ekskresi Na ⁺ di urin di bawah kontrol aldosteron
Osmolaritas CES	Penting untuk mencegah perpindahan osmotik H ₂ O antara CES dan CIS yang membahayakan	↓Osmolaritas CES (hipotonisitas) → H ₂ O masuk ke dalam sel → sel membengkak ↑Osmolaritas CES (hipertonisitas) → H ₂ O keluar sel → sel menciut	Pemeliharaan keseimbangan H ₂ O bebas Dicapai terutama oleh penyesuaian ekskresi H ₂ O di urin di bawah kontrol vasopresin

■ Asam mengeluarkan ion hidrogen bebas, sementara basa menerimanya.

Asam adalah kelompok khusus bahan yang mengandung hidrogen yang *terdisosiasi*, atau terurai/terpisah, ketika berada dalam larutan, yang membebaskan H⁺ dan anion (ion bermuatan negatif). Banyak bahan lain (misalnya karbohidrat) juga mengandung hidrogen, tetapi senyawa ini tidak digolongkan sebagai asam karena hidrogennya terikat erat di dalam struktur molekul dan tidak pernah dilepaskan sebagai H⁺ bebas.

Suatu asam kuat memiliki kecenderungan lebih besar untuk terurai dalam larutan dibandingkan dengan asam lemah; yaitu, persentase molekul asam kuat yang terurai menjadi H⁺ bebas dan anion lebih besar. Asam hidroklorida (HCl) adalah contoh asam kuat; setiap molekul HCl terurai menjadi H⁺ bebas dan Cl⁻ (klorida) jika dilarutkan dalam H₂O. Pada asam lemah seperti asam karbonat (H₂CO₃), hanya sebagian dari molekul terurai dalam larutan menjadi H⁺ dan HCO₃⁻ (anion bikarbonat). Molekul-molekul H₂CO₃ sisanya tetap utuh. Karena hanya ion hidrogen bebas yang berkontribusi untuk keasaman suatu larutan maka H₂CO₃ adalah asam yang lebih lemah daripada HCl karena H₂CO₃ tidak menghasilkan ion hidrogen bebas per jumlah molekul asam yang ada dalam larutan sebanyak yang dihasilkan oleh HCl (Gambar 15-5).

Tingkat penguraian suatu asam selalu konstan; yaitu, ketika dalam larutan, proporsi yang sama dari suatu molekul asam selalu terurai untuk menghasilkan H⁺ bebas, dengan bagian lainnya selalu tetap utuh. Derajat tetap disosiasi suatu asam tertentu (dalam contoh ini, H₂CO₃) dinyatakan oleh **konstanta disosiasi** (K) sebagai berikut:

$$[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] = K$$

di mana

[H⁺][HCO₃⁻] mencerminkan konsentrasi ion-ion yang terbentuk dari penguraian H₂CO₃

[H₂CO₃] mencerminkan konsentrasi H₂CO₃ utuh (tidak terurai)

Konstanta disosiasi berbeda untuk setiap asam.

Basa adalah suatu bahan yang dapat berikatan dengan H⁺ bebas dan menyingkirkannya dari larutan. Basa kuat dapat mengikat H⁺ lebih mudah daripada basa lemah.

■ Tanda pH digunakan untuk menyatakan [H⁺].

[H⁺] dalam CES normalnya adalah 4 × 10⁻⁸ atau 0,00000004 ekivalen per liter. Konsep pH dikembangkan untuk menyatakan [H⁺] secara lebih mudah. Secara spesifik, **pH** sama dengan logaritma (log) berbasis 10 dari kebalikan konsentrasi ion hidrogen:

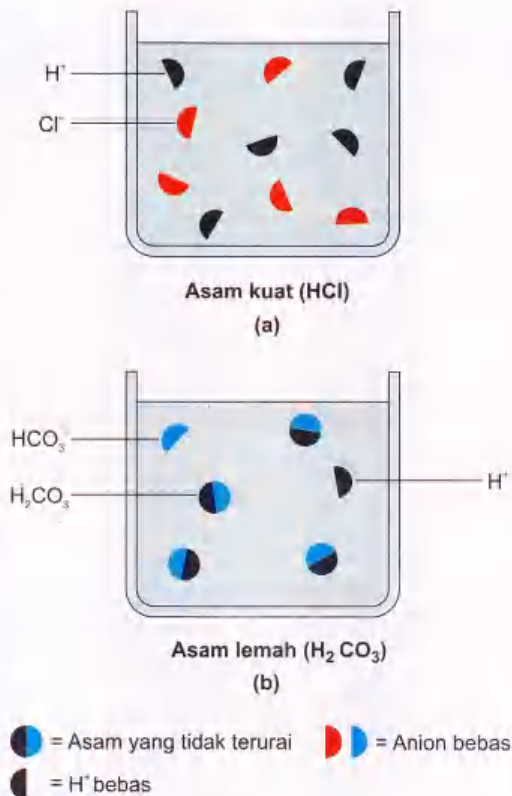
$$\text{pH} = \log 1/[\text{H}^+]$$

Dua hal penting yang perlu dicatat tentang formula ini:

1. Karena [H⁺] adalah denominator, maka [H⁺] yang tinggi menunjukkan pH yang rendah, dan [H⁺] yang rendah menunjukkan pH yang tinggi. Semakin besar [H⁺], semakin besar angka yang harus membagi 1, maka semakin rendah pH.
2. Setiap perubahan satu satuan pada pH sebenarnya mencerminkan perubahan 10 kali lipat dalam [H⁺] karena hubungan logaritmik. Log berbasis 10 menunjukkan berapa kali 10 harus dikalikan dengan dirinya untuk menghasilkan suatu angka. Sebagai contoh, log 10 = 1, sementara log 100 = 2. Angka 10 harus dikalikan dengan dirinya sendiri dua kali untuk menghasilkan 100 (10 × 10 = 100). Angka yang kurang dari 10 memiliki log kurang dari 1. Angka di antara 10 dan 100 memiliki log antara 1 dan 2, demikian seterusnya. Karena itu, setiap satuan perubahan dalam pH menunjukkan perubahan [H⁺] sepuluh kali lipat. Sebagai contoh, larutan dengan pH 7 memiliki [H⁺] 10 kali lebih sedikit daripada larutan dengan pH 6 (perbedaan 1 satuan pH) dan 100 kali lebih sedikit daripada larutan dengan pH 5 (perbedaan 2 satuan pH).

LARUTAN ASAM DAN BASA DALAM ILMU KIMIA

pH H₂O murni adalah 7,0, yang dianggap secara kimiawi sebagai larutan netral. Terjadi disosiasi H₂O dalam jumlah



Gambar 15-5

Perbandingan asam kuat dan asam lemah. (a) Lima molekul suatu asam kuat. Asam kuat seperti HCl (asam hidroklorida) terurai sempurna menjadi H^+ bebas dan anion dalam larutan. (b) Lima molekul asam lemah. Asam lemah seperti H_2CO_3 (asam karbonat) hanya sebagian yang terurai menjadi H^+ bebas dan anion dalam larutan.

amat kecil menjadi ion hidrogen dan ion hidroksil (OH^-). Karena OH^- memiliki kemampuan mengikat H^+ untuk kembali membentuk molekul H_2O maka zat ini dianggap basa. Karena menghasilkan ion hidrogen yang asam dan ion hidroksil yang basa dalam jumlah sama maka H_2O bersifat netral, tidak asam atau basa. Larutan dengan pH kurang dari 7 mengandung $[H^+]$ lebih tinggi daripada H_2O murni dan dianggap **asam**. Sebaliknya, larutan dengan nilai pH lebih besar daripada 7 memiliki konsentrasi $[H^+]$ yang lebih rendah dan dianggap **basa** atau **alkali** (Gambar 15-6a). Gambar 15-7 membandingkan nilai pH berbagai larutan umum.

ASIDOSIS DAN ALKALOSIS DALAM TUBUH

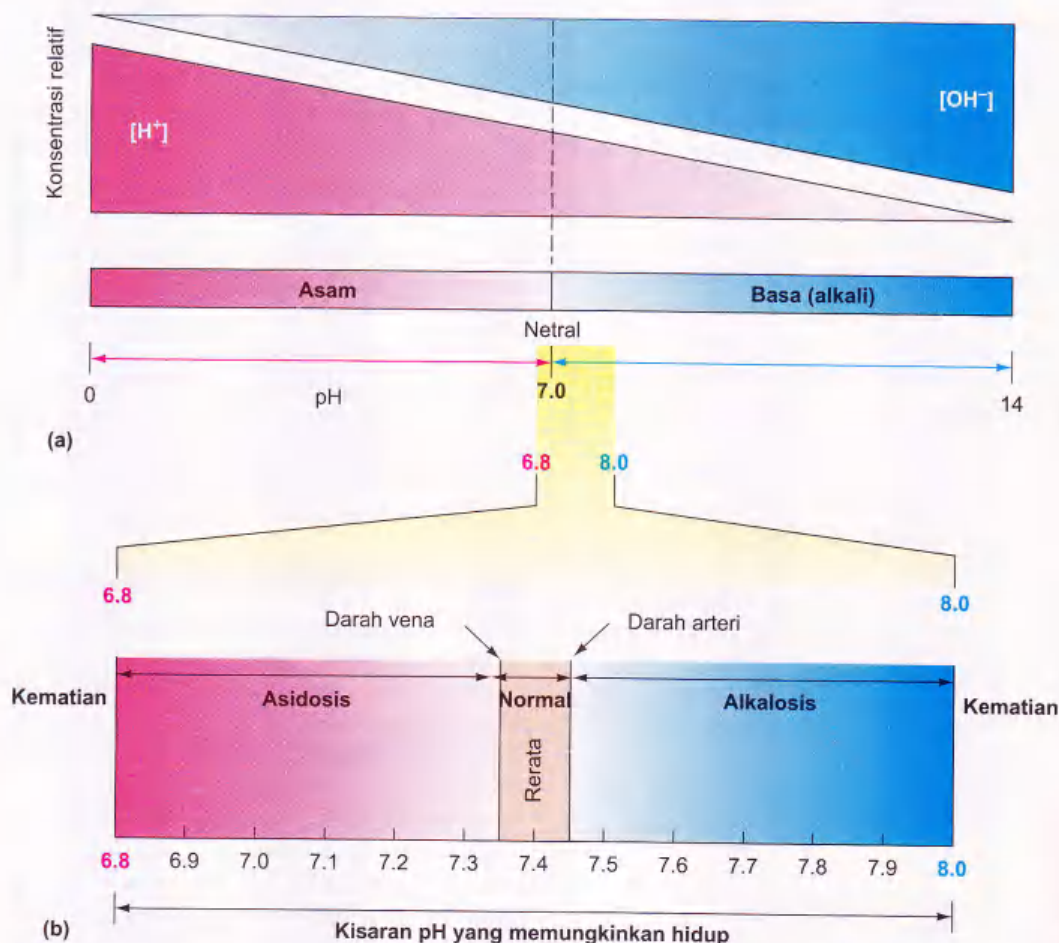
pH darah arteri normalnya adalah 7,45, dan pH darah vena 7,35, untuk pH darah rerata 7,4. pH darah vena sedikit lebih rendah (lebih asam) daripada darah arteri karena dihasilkan H^+ dari pembentukan H_2CO_3 dari CO_2 yang diserap di kapiler jaringan. Terjadi **asidosis** jika pH darah turun di bawah 7,35, dan **alkalosis** jika pH di atas 7,45 (Gambar 15-6b). Perhatikan bahwa titik referensi untuk menentukan status asam-basa tubuh bukan pH yang secara kimiawi netral yaitu 7,0 tetapi pH normal plasma yaitu 7,4. Karena itu, pH 7,2 dianggap asam meskipun dalam ilmu kimia pH 7,2 dianggap basa.

pH arteri yang kurang dari 6,8 atau lebih dari 8,0 tidak memungkinkan hidup. Karena kematian terjadi jika pH arteri terletak di luar kisaran 6,8 dan 8,0 selama lebih dari beberapa detik, maka $[H^+]$ cairan tubuh harus diatur secara cermat.

■ Fluktuasi $[H^+]$ mengganggu aktivitas saraf, enzim, dan K^+ .

Hanya kisaran pH yang sempit yang memungkinkan kehidupan, karena bahkan perubahan kecil pada $[H^+]$ menimbulkan efek dramatik pada fungsi sel normal. Konsekuensi utama fluktuasi $[H^+]$ mencakup hal berikut:

1. *Perubahan eksitabilitas sel saraf dan otot* adalah salah satu manifestasi klinis utama gangguan pH.
 - Efek klinis utama peningkatan $[H^+]$ (asidosis) adalah depresi susunan saraf pusat (SSP). Pasien asidosis mengalami disorientasi dan, pada kasus yang parah, akhirnya meninggal dalam keadaan koma.
 - Sebaliknya, efek klinis utama penurunan $[H^+]$ (alkalosis) adalah eksitabilitas berlebihan sistem saraf, pertama susunan saraf tepi dan kemudian SSP. Saraf perifer menjadi sangat peka sehingga melepaskan sinyal meskipun tidak ada rangsangan normal. Eksitabilitas berlebihan saraf aferen (sensorik) tersebut menimbulkan rasa kesemutan seperti ditusuk jarum. Eksitabilitas berlebihan saraf eferen (motorik) menimbulkan kedutan otot dan, pada kasus yang lebih parah, spasme otot hebat. Alkalosis berat dapat menyebabkan kematian karena spasme otot pernapasan menghambat bernapas. Pasien alkalosis berat juga dapat meninggal akibat kejang karena eksitabilitas berlebihan SSP. Pada keadaan yang kurang serius, eksitabilitas berlebihan SSP bermanifestasi sebagai kecemasan yang berlebihan.
2. Konsentrasi ion hidrogen menimbulkan *pengaruh nyata pada aktivitas enzim*. Bahkan penyimpangan ringan $[H^+]$ mengubah bentuk dan aktivitas molekul protein. Karena enzim adalah protein maka pergeseran keseimbangan asam-basa tubuh mengganggu pola normal aktivitas metabolik yang dikatalisis oleh enzim-enzim ini. Sebagian reaksi kimia sel menjadi lebih cepat, yang lainnya melambat.
3. Perubahan $[H^+]$ *mempengaruhi kadar K^+ tubuh*. Saat mereabsorpsi Na^+ dari filtrat, sel-sel tubulus ginjal mensekresikan K^+ atau H^+ sebagai penukarnya (lihat h. 579). Dalam keadaan normal, sel-sel tersebut lebih cenderung mensekresikan K^+ daripada H^+ . Karena terdapat hubungan erat antara sekresi H^+ dan K^+ oleh ginjal maka peningkatan laju sekresi salah satu dari kedua ion ini akan disertai oleh penurunan laju sekresi yang lain. Sebagai contoh, jika lebih banyak H^+ dieliminasi oleh ginjal, seperti yang terjadi ketika cairan tubuh menjadi lebih asam, maka jumlah K^+ yang diekskresikan akan berkurang. Retensi K^+ yang terjadi dapat mempengaruhi fungsi jantung, salah satu efek merugikan gangguan ini.



Gambar 15-6

Perbandingan pH dalam ilmu kimia dan fisiologi. (a) Hubungan pH dengan konsentrasi relatif H^+ dan basa (OH^-) di bawah kondisi yang secara kimiawi netral, asam, dan basa. (b) Kisaran pH plasma di bawah kondisi normal, asidosis, dan alkalosis.

■ Ion hidrogen secara terus-menerus ditambahkan ke cairan tubuh akibat aktivitas metabolik.

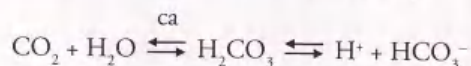
Seperti konstituen lainnya, pemasukan ion hidrogen harus diseimbangkan dengan pengeluaran yang sama agar $[H^+]$ di cairan tubuh konstan. Di sisi pemasukan, hanya sejumlah kecil asam yang mampu terurai untuk menghasilkan H^+ yang tertelan bersama makanan, misalnya asam sitrat lemah yang terdapat di jeruk. Sebagian besar H^+ di dalam cairan tubuh dihasilkan secara internal dari aktivitas metabolik.

SUMBER H^+ DI TUBUH

Dalam keadaan normal, H^+ secara terus-menerus ditambahkan ke dalam cairan tubuh dari tiga sumber berikut:

1. *Pembentukan asam karbonat.* Sumber utama H^+ adalah melalui pembentukan H_2CO_3 dari CO_2 yang diproduksi secara metabolik. Oksidasi nutrisi di sel menghasilkan energi, disertai CO_2 dan H_2O sebagai produk akhir. Dikatalisis oleh enzim *karbonat anhidrase* (*ca*), CO_2 dan

H_2O membentuk H_2CO_3 , yang kemudian terdisosiasi parsial untuk menghasilkan H^+ dan HCO_3^- .



Reaksi ini reversibel karena dapat berlangsung di kedua arah, bergantung pada konsentrasi bahan-bahan yang terlibat sesuai *hukum aksi massa* (lihat h. 592). Di dalam kapiler sistemik, kadar CO_2 di darah meningkat sewaktu CO_2 dari proses metabolisme masuk dari jaringan. Hal ini mendorong reaksi ke sisi asam, menghasilkan H^+ serta HCO_3^- dalam prosesnya. Di paru, reaksi berbalik: CO_2 berdifusi dari darah yang mengalir melalui kapiler paru ke dalam alveolus (kantong udara), untuk kemudian diekspirasikan ke atmosfer. Penurunan CO_2 darah yang terjadi kemudian mendorong reaksi ke sisi CO_2 . Ion hidrogen dan HCO_3^- membentuk H_2CO_3 , yang kembali cepat terurai menjadi CO_2 dan H_2O . CO_2 diembuskan keluar sementara ion hidrogen yang dibentuk di tingkat jaringan dimasukkan ke dalam molekul H_2O .

Jika sistem pernapasan dapat mengimbangi laju metabolisme maka tidak terjadi penambahan atau pengurangan netto H^+ di cairan tubuh dari CO_2 yang diproduksi secara metabolis. Namun, jika laju pengeluaran CO_2 oleh paru tidak menyamai laju produksi CO_2 di tingkat jaringan, maka akumulasi atau defisit CO_2 yang terjadi masing-masing dapat menyebabkan kelebihan atau kekurangan H^+ bebas di cairan tubuh.

2. *Asam inorganik yang diproduksi selama penguraian nutrien.* Protein dalam makanan yang banyak terdapat di daging mengandung sejumlah besar sulfur dan fosfor. Ketika molekul-molekul nutrien ini terurai, dihasilkan asam sulfat dan asam fosfat sebagai produk sampingan. Karena merupakan asam yang agak kuat maka kedua asam inorganik ini umumnya terurai, melepaskan H^+ bebas ke dalam cairan tubuh. Sebaliknya, penguraian buah dan sayuran menghasilkan basa yang, hingga ke tahap tertentu, menetralkan asam yang berasal dari metabolisme protein. Akan tetapi, secara umum lebih banyak asam daripada basa yang diproduksi selama penguraian makanan sehingga terjadi kelebihan asam.



Gambar 15-7

Perbandingan nilai pH berbagai larutan umum.

3. *Asam organik yang berasal dari metabolisme antara.* Banyak asam organik dihasilkan selama metabolisme antara normal. Sebagai contoh, dihasilkan asam lemak selama metabolisme lemak, dan asam lemak diproduksi oleh otot sewaktu olahraga berat. Asam-asam ini mengalami disosiasi parsial untuk menghasilkan H^+ bebas.

Karena itu pembentukan ion hidrogen berlangsung terus-menerus, akibat aktivitas metabolik yang berkelanjutan. Pada keadaan penyakit tertentu mungkin dihasilkan asam tambahan yang semakin meningkatkan simpanan total H^+ tubuh. Sebagai contoh, pada diabetes melitus dapat diproduksi sejumlah besar asam keto akibat kelainan metabolisme lemak. Sebagian obat penghasil asam juga dapat menambahkan jumlah total H^+ yang harus ditangani oleh tubuh. Karena itu, pemasukan H^+ bersifat terus-menerus, sangat bervariasi, dan pada hakikatnya tidak diatur.

TIGA LINI PERTAHANAN TERHADAP PERUBAHAN $[H^+]$

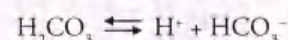
Kunci bagi keseimbangan H^+ adalah pemeliharaan alkalinitas normal CES (pH 7,4) meskipun selalu terjadi penambahan asam. H^+ bebas yang dihasilkan sebagian besar harus dikeluarkan dari larutan selagi berada di tubuh dan akhirnya harus dikeluarkan sehingga pH cairan tubuh dapat tetap berada dalam kisaran sempit yang memungkinkan hidup. Juga harus terdapat mekanisme untuk mengompensasi secara cepat situasi-situasi di mana CES menjadi terlalu basa.

Terdapat tiga lini pertahanan terhadap perubahan $[H^+]$ yang bekerja untuk mempertahankan $[H^+]$ di cairan tubuh pada kadar hampir tetap meskipun pemasukan tidak diatur: (1) *sistem dapar (penyangga) kimiawi*, (2) *mekanisme pernapasan untuk mengontrol pH*, dan (3) *mekanisme ginjal untuk mengontrol pH*. Kita akan membahas masing-masing dari metode ini.

■ Sistem dapar kimiawi meminimalkan perubahan pH dengan berikatan atau menghasilkan H^+ bebas.

Sistem dapar kimiawi adalah campuran larutan dua senyawa kimia yang meminimalkan perubahan pH ketika asam atau basa ditambahkan atau dikeluarkan dari larutan tersebut. Sistem penyangga ini terdiri dari sepasang bahan yang terlibat dalam suatu reaksi reversibel – satu bahan yang dapat menghasilkan H^+ sewaktu $[H^+]$ mulai turun dan bahan lain yang dapat mengikat H^+ bebas (karenanya mengeluarkannya dari larutan) ketika $[H^+]$ mulai meningkat.

Contoh penting sistem penyangga semacam ini adalah pasangan dapar asam karbonat:bikarbonat ($H_2CO_3:HCO_3^-$), yang terlibat dalam reaksi reversibel berikut:



Ketika asam kuat misalnya HCl ditambahkan ke dalam suatu larutan tak berpenyangga, maka semua H^+ yang terurai akan tetap bebas dalam larutan (Gambar 15-8a). Sebaliknya, ketika HCl ditambahkan ke larutan yang mengandung pasangan dapar $H_2CO_3:HCO_3^-$, maka HCO_3^- segera berikatan

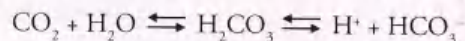
dengan H^+ bebas untuk membentuk H_2CO_3 (Gambar 15-8b). H_2CO_3 lemah ini hanya sedikit terurai dibandingkan dengan penurunan mencolok pH yang terjadi jika sistem dapar tidak ada dan tambahan H^+ tetap berada bebas tidak terikat. Pada kasus yang sebaliknya, ketika pH larutan mulai meningkat akibat penambahan basa atau pengurangan asam, anggota pasangan dapar penghasil H^+ , H_2CO_3 , membebaskan H^+ untuk mengurangi peningkatan pH.

Tubuh memiliki empat sistem dapar: (1) sistem dapar $H_2CO_3:HCO_3^-$, (2) sistem dapar protein, (3) sistem dapar hemoglobin, dan (4) sistem dapar fosfat. Masing-masing sistem ini memiliki peran berbeda, seperti anda akan pelajari masing-masing secara bergantian (Tabel 15-6).

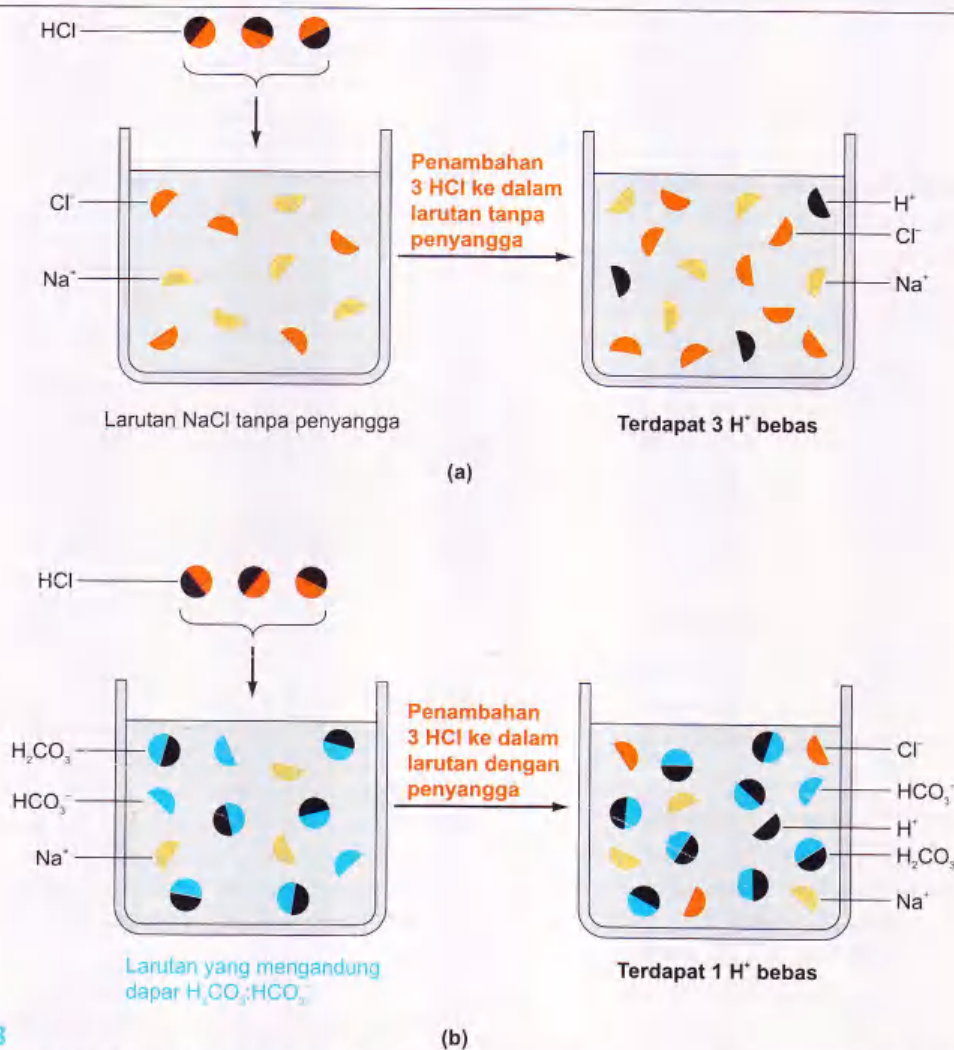
■ Pasangan dapar $H_2CO_3:HCO_3^-$ adalah penyangga utama CES untuk asam nonkarbonat.

Pasangan dapar $H_2CO_3:HCO_3^-$ adalah sistem dapar terpenting di CES untuk menyangga perubahan pH yang ditim-

bulkan oleh penyebab di luar fluktuasi H_2CO_3 penghasil CO_2 . Ini adalah sistem penyangga CES yang paling efektif karena dua sebab. Pertama, H_2CO_3 dan HCO_3^- banyak ditemukan di CES sehingga sistem ini cepat menahan perubahan pH. Kedua, dan yang lebih penting, setiap komponen dari pasangan dapar ini diatur secara ketat. Ginjal mengatur HCO_3^- , dan sistem pernapasan mengatur CO_2 , yang menghasilkan H_2CO_3 . Dengan demikian, di tubuh sistem dapar $H_2CO_3:HCO_3^-$ mencakup keterlibatan CO_2 melalui reaksi berikut, yang sudah anda kenal sebelumnya:



Ketika H^+ baru ditambahkan ke plasma dari sumber manapun di luar CO_2 (misalnya, melalui pembebasan asam laktat ke dalam CES dari otot yang berolahraga), reaksi di atas terdorong ke sisi kiri persamaan. Karena berikatan dengan HCO_3^- maka H^+ ekstra tersebut tidak lagi berkontribusi pada keasaman cairan tubuh sehingga tidak terjadi peningkatan $[H^+]$. Dalam situasi sebaliknya, ketika $[H^+]$ plasma kadang turun di bawah normal oleh sebab di luar



Gambar 15-8

Kerja dapar kimiawi. (a) Penambahan HCl ke suatu larutan tanpa penyangga. Semua ion hidrogen (H^+) yang ditambahkan tetap berada bebas dan ikut berperan menentukan keasaman larutan. (b) Penambahan HCl ke dalam larutan dengan penyangga. Ion bikarbonat (HCO_3^-), anggota basa dari pasangan dapar, berikatan dengan sebagian dari H^+ yang ditambahkan dan mengeluarkannya dari larutan sehingga H^+ tersebut tidak berkontribusi terhadap keasaman larutan.

Tabel 15-6

Dapar Kimiawi dan Peran Utamanya

SISTEM DAPAR	FUNGSI UTAMA
Sistem Dapar Asam Karbonat:Bikarbonat	Dapar CES utama terhadap perubahan non-asam karbonat
Sistem Dapar Protein	Dapar CIS utama; juga menyangga CES
Sistem Dapar Hemoglobin	Dapar utama terhadap perubahan asam karbonat
Sistem Dapar Fosfat	Dapar urin yang penting; juga menyangga CES

perubahan CO_2 (misalnya hilangnya HCl yang berasal dari plasma di getah lambung sewaktu muntah), reaksi terdorong ke sisi kanan persamaan. CO_2 yang larut dan H_2O di plasma membentuk H_2CO_3 , yang menghasilkan H^+ untuk menambah kekurangan H^+ . Maka, sistem dapar $\text{H}_2\text{CO}_3:\text{HCO}_3^-$ menahan turunnya $[\text{H}^+]$.

Sistem ini tidak dapat menyangga perubahan pH yang ditimbulkan oleh fluktuasi H_2CO_3 . Sistem dapar tidak dapat menyangga dirinya sendiri. Perhatikanlah, sebagai contoh, situasi di mana $[\text{H}^+]$ plasma meningkat akibat retensi CO_2 karena gangguan pernapasan. Peningkatan CO_2 mendorong reaksi ke kanan sesuai hukum aksi massa, meningkatkan $[\text{H}^+]$. Peningkatan $[\text{H}^+]$ terjadi akibat reaksi yang terdorong ke kanan akibat peningkatan CO_2 , sehingga peningkatan $[\text{H}^+]$ tidak dapat mendorong reaksi ke *kiri* untuk menyangga peningkatan $[\text{H}^+]$. Hanya jika peningkatan $[\text{H}^+]$ ditimbulkan oleh mekanisme lain di luar akumulasi CO_2 barulah sistem penyangga ini dapat digeser ke sisi CO_2 persamaan dan secara efektif menurunkan $[\text{H}^+]$. Demikian juga, dalam situasi yang berlawanan, sistem dapar $\text{H}_2\text{CO}_3:\text{HCO}_3^-$ tidak dapat mengompensasi penurunan $[\text{H}^+]$ dari defisit CO_2 dengan menghasilkan lebih banyak H_2CO_3 penghasil H^+ ketika masalahnya adalah kekurangan CO_2 penghasil H_2CO_3 . Tersedia mekanisme lain, yang akan segera dijelaskan, untuk menahan fluktuasi pH yang ditimbulkan oleh perubahan kadar CO_2 .

PERSAMAAN HENDERSON-HASSELBALCH

Hubungan antara $[\text{H}^+]$ dan anggota-anggota pasangan dapar dapat dinyatakan sesuai **persamaan Henderson-Hasselbalch**, yang, untuk sistem dapar $\text{H}_2\text{CO}_3:\text{HCO}_3^-$ adalah sebagai berikut:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Meskipun anda tidak perlu mengetahui manipulasi matematis yang digunakan, namun ada baiknya anda memahami bagaimana rumus ini diturunkan. Ingatlah bahwa konstanta disosiasi K untuk asam H_2CO_3 adalah

$$[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] = K$$

dan bahwa hubungan antara pH dan $[\text{H}^+]$ adalah

$$\text{pH} = \log 1/[\text{H}^+]$$

Kemudian, dengan menggunakan rumus konstanta disosiasi untuk $[\text{H}^+]$ (yaitu, $[\text{H}^+] = K \times [\text{H}_2\text{CO}_3]/[\text{HCO}_3^-]$) dan meng-

ganti angka ini untuk $[\text{H}^+]$ dalam rumus pH akan diperoleh persamaan Henderson-Hasselbalch.

Secara praktis, $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ mencerminkan secara langsung konsentrasi CO_2 terlarut sehingga disebut sebagai $[\text{CO}_2]$, karena sebagian besar CO_2 dalam plasma diubah menjadi H_2CO_3 . (Konsentrasi CO_2 terlarut ekuivalen dengan PCO_2 , seperti dijelaskan di bab tentang pernapasan). Karena itu, persamaan menjadi

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

pK adalah logaritma $1/K$, dan seperti K , pK selalu sama untuk suatu asam. Untuk H_2CO_3 , pK adalah 6,1. Karena pK selalu konstan maka perubahan pH berkaitan dengan perubahan rasio antara $[\text{HCO}_3^-]$ dan $[\text{CO}_2]$.

■ Dalam keadaan normal, rasio antara $[\text{HCO}_3^-]$ dan $[\text{CO}_2]$ di CES adalah 20:1; yaitu terdapat 20 kali lebih banyak HCO_3^- daripada CO_2 . Kita memasukkan rasio ini ke dalam rumus kita:

$$\begin{aligned}\text{pH} &= \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} \\ &= 6,1 + \log 20/1\end{aligned}$$

Log 20 adalah 1,3. Karena itu, $\text{pH} = 6,1 + 1,3 = 7,4$, yaitu pH normal plasma.

■ Jika rasio $[\text{HCO}_3^-]$ terhadap $[\text{CO}_2]$ meningkat melebihi 20/1 maka pH meningkat. Dengan demikian, peningkatan $[\text{HCO}_3^-]$ atau penurunan $[\text{CO}_2]$, di mana keduanya akan meningkatkan rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ jika komponen lain tidak berubah, menggeser keseimbangan asam-basa ke sisi basa.

■ Sebaliknya, ketika rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ berkurang di bawah 20/1, maka pH turun menuju ke sisi asam. Hal ini dapat terjadi jika $[\text{HCO}_3^-]$ menurun atau $[\text{CO}_2]$ meningkat sementara komponen lain tidak berubah.

Karena $[\text{HCO}_3^-]$ diatur oleh ginjal dan $[\text{CO}_2]$ oleh paru, maka pH plasma dapat digeser naik atau turun oleh pengaruh ginjal dan paru. Ginjal dan paru masing-masing mengatur pH (dan karenanya $[\text{H}^+]$ bebas) terutama dengan mengontrol $[\text{HCO}_3^-]$ dan $[\text{CO}_2]$ plasma, untuk memulihkan rasio keduanya ke normal. Dengan demikian,

$$\text{pH} \propto \frac{[\text{HCO}_3^-] \text{ yang dikontrol oleh fungsi ginjal}}{[\text{CO}_2] \text{ yang dikontrol oleh fungsi paru}}$$

Karena hubungan ini maka baik ginjal dan paru tidak saja bekerja sama dalam mengontrol pH tetapi disfungsi ginjal dan paru juga dapat menyebabkan ketidakseimbangan asam-basa dengan mengubah rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$. Kita akan membahas prinsip ini saat kita meneliti kontrol sistem pernapasan dan ginjal atas pH dan kelainan asam-basa pada bagian selanjutnya dari bab ini. Saat ini kita akan melanjutkan pembahasan tentang peran berbagai sistem dapar di tubuh.

■ Sistem dapar protein terutama penting di dalam sel.

Penyangga yang paling banyak terdapat di cairan tubuh adalah protein, termasuk protein intrasel dan protein plasma.

Protein adalah penyangga yang baik karena mengandung gugus asam dan basa yang dapat menyerahkan atau menyerap H^+ . Secara kuantitatif, sistem protein sangat penting dalam menyangga perubahan $[H^+]$ di CIS, karena besarnya jumlah protein intrasel. Protein plasma yang jumlahnya lebih terbatas bersifat memperkuat sistem $H_2CO_3:HCO_3^-$ dalam pendaparan ekstrasel.

■ Sistem dapar hemoglobin menyangga H^+ yang dihasilkan dari asam karbonat.

Hemoglobin (Hb) menyangga H^+ yang dihasilkan dari CO_2 yang diproduksi secara metabolis dalam transit antara jaringan dan paru. Di tingkat kapiler sistemik, CO_2 secara terus-menerus berdifusi ke dalam darah dari sel-sel jaringan tempat gas ini dihasilkan. Sebagian besar CO_2 ini membentuk H_2CO_3 , yang secara parsial terurai menjadi H^+ dan HCO_3^- . Sebagian besar H^+ yang dihasilkan dari CO_2 di tingkat jaringan akan terikat ke Hb tereduksi dan tidak lagi berkontribusi untuk keasaman cairan tubuh (lihat h. 535). Jika tidak terdapat Hb maka darah akan menjadi terlalu asam setelah menyerap CO_2 di jaringan. Dengan kemampuan sistem Hb yang sangat besar untuk mendapar, darah vena hanya sedikit lebih asam daripada darah arteri meskipun terdapat CO_2 penghasil H^+ dalam jumlah besar di darah vena. Di paru, reaksi berbalik dan CO_2 yang terbentuk dihembuskan keluar.

■ Sistem dapar fosfat penting sebagai penyangga di urin.

Sistem dapar fosfat terdiri dari garam fosfat (NaH_2PO_4) yang asam yang dapat mendonasikan H^+ bebas ketika $[H^+]$ turun dan garam fosfat basa (Na_2HPO_4) yang dapat menerima H^+ bebas ketika $[H^+]$ meningkat. Pada dasarnya pasangan dapar ini dapat mengganti H^+ untuk Na^+ sesuai $[H^+]$:



Meskipun pasangan fosfat adalah dapar yang baik namun konsentrasinya di CES agak rendah sehingga kurang penting sebagai penyangga CES. Karena fosfat paling banyak di dalam sel maka sistem ini berperan secara signifikan dalam pendaparan intrasel, hanya disaingi oleh protein intrasel yang jumlahnya lebih banyak.

Yang lebih penting, sistem fosfat berfungsi sebagai penyangga urin yang baik. Manusia normalnya mengonsumsi lebih banyak fosfat daripada yang dibutuhkan. Kelebihan fosfat yang difiltrasi melalui ginjal tidak direabsorpsi tetapi tetap berada di cairan tubulus untuk diekskresikan (karena ambang ginjal untuk fosfat terlampaui; lihat h. 574). Fosfat yang diekskresikan ini mendapar urin selagi terbentuk dengan mengeluarkan dari larutan H^+ yang disekresikan ke dalam cairan tubulus. Tidak ada sistem penyangga cairan tubuh lainnya yang ada di cairan tubulus untuk melakukan pendaparan urin selama pembentukannya. Sebagian besar atau semua HCO_3^- dan CO_2 (alias H_2CO_3) yang difiltrasi di-

reabsorpsi, sementara Hb dan protein plasma bahkan tidak difiltrasi.

■ Sistem dapar kimiawi bekerja sebagai lini pertahanan pertama terhadap perubahan $[H^+]$.

Semua sistem dapar kimiawi bekerja dalam waktu singkat, dalam waktu sepersekian detik, untuk memperkecil perubahan pH. Jika $[H^+]$ berubah maka reaksi-reaksi kimia reversibel sistem dapar yang terlibat segera bergeser untuk mengompensasi perubahan $[H^+]$. Karena itu, sistem dapar adalah *lini pertama pertahanan* terhadap perubahan $[H^+]$ karena merupakan mekanisme pertama yang berespons.

Melalui mekanisme pendaparan, sebagian besar ion hidrogen tampaknya lenyap dari cairan tubuh antara waktu pembentukan dan eliminasinya. Namun, perlu ditekankan bahwa tidak ada sistem dapar kimiawi yang sebenarnya mengeliminasi H^+ dari tubuh. Ion-ion hanya dikeluarkan dari larutan dengan digabungkan ke dalam salah satu anggota pasangan dapar sehingga ion hidrogen tersebut tidak berkontribusi terhadap keasaman cairan tubuh. Karena setiap sistem dapar memiliki kapasitas terbatas untuk menyerap H^+ maka H^+ yang terus-menerus diproduksi akhirnya harus dieliminasi dari tubuh. Jika H^+ tidak dikeluarkan maka segera semua sistem penyangga cairan tubuh akan terikat ke H^+ dan tidak mampu lagi melakukan pendaparan.

Mekanisme pernapasan dan ginjal dalam mengontrol pH sebenarnya mengeliminasi asam dari tubuh dan bukan sekedar menekannya, tetapi kedua mekanisme ini berespons lebih lambat daripada sistem dapar kimiawi. Kini kita akan mengalihkan perhatian kepada pertahanan lain terhadap perubahan keseimbangan asam-basa ini.

■ Sistem pernapasan mengatur $[H^+]$ dengan mengontrol laju pengeluaran CO_2 .

Sistem pernapasan berperan penting dalam keseimbangan asam-basa melalui kemampuannya mengubah ventilasi paru dan karenanya mengubah ekskresi CO_2 penghasil H^+ . Tingkat aktivitas pernapasan sebagian diatur oleh $[H^+]$ arteri, sebagai berikut (Tabel 15-7):

■ Ketika $[H^+]$ arteri meningkat akibat kausa *nonrespiratorik* (*metabolik*), pusat pernapasan di batang otak secara refleks terangsang untuk meningkatkan ventilasi paru (kecepatan pertukaran antara paru dan atmosfer) (lihat h. 543). Sewaktu kecepatan dan kedalaman napas bertambah, lebih banyak CO_2 dihembuskan keluar sehingga H_2CO_3 yang ditambahkan ke dalam cairan tubuh berkurang. Karena CO_2 membentuk asam maka pengeluaran CO_2 pada hakikatnya menghilangkan asam dari sumber ini di tubuh, menghilangkan kelebihan asam yang berasal dari sumber nonrespiratorik.

■ Sebaliknya, ketika $[H^+]$ arteri turun, ventilasi paru berkurang. Akibat pernapasan yang lebih dangkal dan lambat, CO_2 yang diproduksi oleh metabolisme berdifusi dari sel ke darah lebih cepat daripada pengeluarannya dari darah oleh

Tabel 15-7

Penyesuaian Sistem Pernapasan Terhadap Asidosis dan Alkalosis yang Ditimbulkan oleh Penyebab Nonrespirasi

KOMPENSASI PERNAPASAN	STATUS ASAM-BASA		
	Normal (pH 7,4)	Asidosis nonrespiratorik (metabolik) (pH 7,1)	Alkalosis nonrespiratorik (metabolik) (pH 7,7)
Ventilasi	Normal	↑	↓
Laju Pengeluaran CO_2	Normal	↑	↓
Laju Pembentukan H_2CO_3	Normal	↓	↑
Laju Pembentukan H^+ dari CO_2	Normal	↓	↑

paru sehingga terjadi akumulasi CO_2 penghasil asam di darah, memulihkan $[\text{H}^+]$ menuju normal.

Paru sangat penting dalam mempertahankan $[\text{H}^+]$. Setiap hari organ ini mengeluarkan dari cairan tubuh H^+ yang berasal dari asam karbonat dalam jumlah 100 kali lebih banyak dari yang dikeluarkan oleh ginjal dari sumber di luar asam karbonat. Selain itu, sistem pernapasan, melalui kemampuannya mengatur $[\text{CO}_2]$ arteri, dapat menyesuaikan jumlah H^+ yang ditambahkan ke cairan tubuh dari sumber ini sesuai kebutuhan untuk memulihkan pH ke arah normal ketika terjadi fluktuasi $[\text{H}^+]$ dari sumber selain asam karbonat.

■ Sistem pernapasan berfungsi sebagai lini kedua pertahanan terhadap perubahan $[\text{H}^+]$.

Regulasi oleh sistem pernapasan bekerja dengan kecepatan sedang, aktif hanya jika sistem dapar saja tidak mampu meminimalkan perubahan $[\text{H}^+]$. Jika terjadi penyimpangan $[\text{H}^+]$ maka sistem dapar segera berespons, sementara penyesuaian pada ventilasi memerlukan beberapa menit sebelum dimulai. Jika penyimpangan $[\text{H}^+]$ tersebut tidak cepat dan tuntas dikoreksi oleh sistem dapar maka sistem pernapasan beraksi dalam beberapa menit kemudian sehingga berfungsi sebagai *lini kedua pertahanan* terhadap perubahan $[\text{H}^+]$.

Sistem pernapasan sendiri dapat mengembalikan pH ke hanya 50% sampai 75% ke normalnya. Ketidakmampuan sistem pernapasan mengkompensasi secara penuh ketidakseimbangan asam-basa yang disebabkan oleh faktor di luar sistem pernapasan disebabkan oleh dua alasan. Pertama, selama kompensasi respiratorik terhadap suatu penyimpangan pH, kemoreseptor perifer, yang meningkatkan ventilasi sebagai respons terhadap peningkatan $[\text{H}^+]$ arteri, dan kemoreseptor sentral, yang meningkatkan ventilasi sebagai respons terhadap peningkatan $[\text{CO}_2]$ (dengan memantau H^+ yang dihasilkan oleh CO_2 di CES otak; lihat h. 541), bekerja bertentangan. Bayangkan apa yang terjadi sebagai respons terhadap asidosis yang ditimbulkan oleh kausa nonrespirasi. Ketika mendeteksi peningkatan $[\text{H}^+]$ arteri, kemoreseptor perifer secara refleks *merangsang* pusat pernapasan untuk meningkatkan ventilasi sehingga lebih banyak CO_2 pembentuk asam yang dibuang keluar. Namun, sebagai respons terhadap penurunan CO_2 , kemoreseptor sentral mulai meng-

hambat pusat pernapasan. Dengan melawan kerja kemoreseptor perifer, kemoreseptor sentral menghentikan peningkatan kompensatorik ventilasi sebelum pH kembali ke normal.

Kedua, gaya pendorong untuk peningkatan kompensatorik ventilasi berkurang seiring dengan bergeraknya pH menuju normal. Ventilasi ditingkatkan oleh kemoreseptor perifer sebagai respons terhadap peningkatan $[\text{H}^+]$ arteri, tetapi seiring dengan berkurangnya secara gradual $[\text{H}^+]$ akibat peningkatan pengeluaran CO_2 penghasil asam, respons ventilasi yang semula meningkat juga secara bertahap berkurang.

Tentu saja ketika perubahan $[\text{H}^+]$ berakar dari fluktuasi $[\text{CO}_2]$ yang ditimbulkan oleh gangguan pernapasan, mekanisme pernapasan sama sekali tidak berperan mengontrol pH. Sebagai contoh, jika terjadi asidosis karena akumulasi CO_2 akibat penyakit paru maka paru yang sakit tidak mungkin mengompensasi asidosis dengan meningkatkan kecepatan pembuangan CO_2 . Sistem penyangga (selain pasangan $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$) plus regulasi ginjal adalah satu-satunya mekanisme yang tersedia untuk melawan kelainan asam-basa yang disebabkan oleh faktor pernapasan.

Marilah kita lihat bagaimana ginjal membantu mempertahankan keseimbangan asam-basa.

■ Ginjal menyesuaikan laju ekskresi H^+ bergantung pada $[\text{H}^+]$ atau $[\text{CO}_2]$ plasma.

Ginjal mengontrol pH cairan tubuh dengan menyesuaikan tiga faktor yang saling berkaitan: (1) ekskresi H^+ , (2) ekskresi HCO_3^- , dan (3) sekresi amonia (NH_3). Kita akan meneliti masing-masing mekanisme ini lebih lanjut.

Asam secara terus-menerus ditambahkan ke dalam cairan tubuh akibat aktivitas metabolik, namun H^+ yang dibentuk ini tidak boleh dibiarkan menumpuk. Meskipun sistem dapar tubuh dapat menahan perubahan pH dengan mengeluarkan H^+ dari larutan namun produksi menetap produk-produk metabolik yang bersifat asam akhirnya akan melampaui kemampuan sistem dapar. Karena itu, H^+ yang terus-menerus dibentuk akhirnya harus dikeluarkan dari tubuh. Paru hanya dapat mengeluarkan asam karbonat dengan mengeluarkan CO_2 . Tugas mengeliminasi H^+ yang berasal dari asam sulfur, fosfat, laktat, dan asam lainnya berada di

baru di plasma maka pada hakikatnya HCO_3^- telah "direabsorpsi". Meskipun HCO_3^- yang masuk ke plasma tidak sama dengan HCO_3^- yang terfiltrasi namun hasil akhir sama seperti jika HCO_3^- direabsorpsi secara langsung.

Dalam keadaan normal, ion hidrogen yang disekresikan ke dalam cairan tubulus sedikit lebih banyak daripada ion bikarbonat yang difiltrasi. Karena itu, semua HCO_3^- yang difiltrasi biasanya direabsorpsi karena di cairan tubulus tersedia H^+ yang disekresikan untuk berikatan dengannya untuk membentuk CO_2 yang sangat mudah diserap. Sebagian besar dari H^+ yang disekresikan berikatan dengan HCO_3^- dan tidak diekskresikan karena "digunakan" dalam reabsorpsi HCO_3^- . Namun, kelebihan sedikit H^+ yang tidak berikatan dengan HCO_3^- yang difiltrasi akan diekskresikan di urin. Laju ekskresi H^+ normal ini seimbang dengan laju pembentukan H^+ non-asam karbonat normal.

Sekresi H^+ yang diekskresikan digabungkan dengan penambahan HCO_3^- baru ke plasma, berbeda dari sekresi H^+ yang digabungkan dengan reabsorpsi HCO_3^- dan tidak diekskresikan, melainkan menyatu ke molekul H_2CO_3 yang kemudian direabsorpsi. Jika semua HCO_3^- yang difiltrasi telah direabsorpsi dan terdapat tambahan sekresi H^+ yang dihasilkan dari penguraian H_2CO_3 , maka HCO_3^- yang diproduksi melalui reaksi ini berdifusi ke dalam plasma sebagai HCO_3^- "baru". Disebut "baru" karena kemunculannya dalam plasma tidak berkaitan dengan reabsorpsi HCO_3^- di lumen tubulus (Gambar 15-11). Sementara itu, H^+ yang disekresikan berikatan dengan dapar urin, khususnya fosfat basa (HPO_4^{2-}) dan kemudian diekskresikan.

PENANGANAN H^+ DAN HCO_3^- OLEH GINJAL SELAMA ASIDOSIS DAN ALKALOSIS

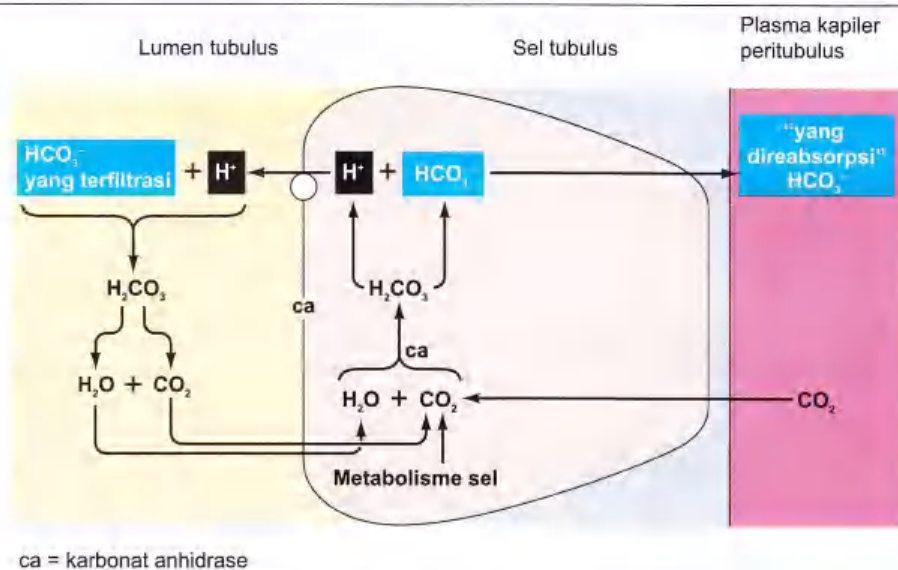
Ketika $[\text{H}^+]$ plasma meningkat selama asidosis, lebih banyak H^+ yang disekresikan daripada normal. Pada saat yang sama jumlah HCO_3^- yang terfiltrasi lebih rendah daripada normal

karena lebih banyak HCO_3^- plasma yang digunakan dalam pendaparan kelebihan H^+ di CES. Peningkatan ketidakseimbangan antara HCO_3^- yang difiltrasi dan H^+ yang disekresikan memiliki dua konsekuensi. Pertama, lebih banyak H^+ yang disekresikan kemudian diekskresikan di urin, karena lebih banyak ion hidrogen yang masuk ke cairan tubulus pada saat kebutuhan akan ion ini untuk mereabsorpsi HCO_3^- yang terfiltrasi berkurang. Dengan cara ini, kelebihan H^+ dieliminasi dari tubuh, menyebabkan urin lebih asam daripada normal. Kedua, karena ekskresi H^+ dikaitkan dengan penambahan HCO_3^- baru ke plasma maka lebih banyak HCO_3^- yang masuk ke plasma melalui ginjal. Tambahan HCO_3^- ini tersedia untuk menyangga kelebihan H^+ di tubuh.

Dalam situasi yang berlawanan pada alkalosis, laju sekresi H^+ berkurang, sementara laju filtrasi HCO_3^- meningkat dibandingkan normal. Jika $[\text{H}^+]$ plasma di bawah normal maka jumlah HCO_3^- yang menyangga H^+ berkurang sehingga $[\text{HCO}_3^-]$ plasma meningkat di atas normal. Akibatnya, laju filtrasi HCO_3^- juga meningkat. Tidak semua HCO_3^- yang terfiltrasi akan direabsorpsi karena ion bikarbonat ini berlebihan dibandingkan dengan ion hidrogen yang disekresikan di cairan tubulus dan HCO_3^- tidak dapat direabsorpsi tanpa terlebih dulu berikatan dengan H^+ . Kelebihan HCO_3^- akan tertinggal di cairan tubulus untuk diekskresikan di urin sehingga $[\text{HCO}_3^-]$ plasma berkurang dan urin menjadi lebih basa.

Secara singkat, ketika $[\text{H}^+]$ plasma meningkat di atas normal sewaktu asidosis, kompensasi ginjal mencakup yang berikut (Tabel 15-8):

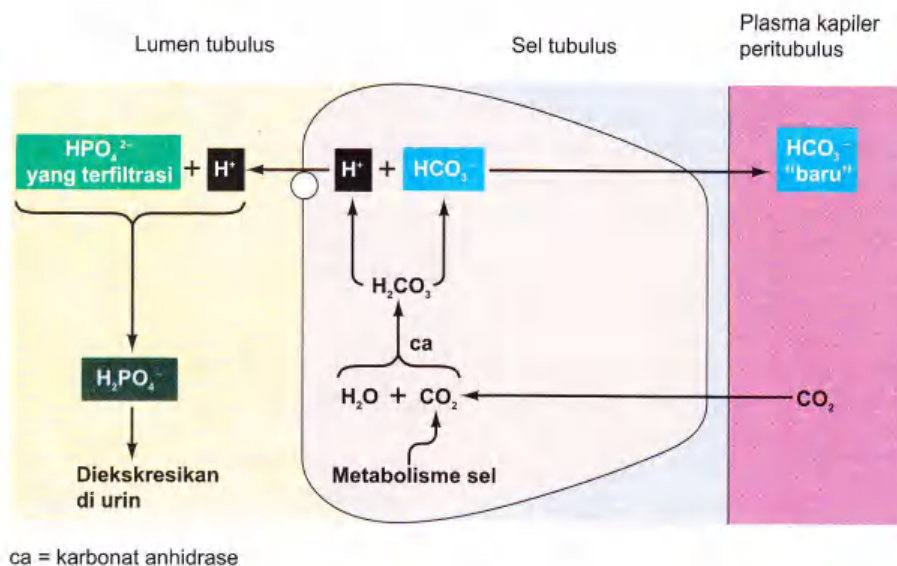
1. Peningkatan sekresi dan, kemudian, ekskresi H^+ di urin sehingga kelebihan H^+ dieliminasi dan $[\text{H}^+]$ plasma berkurang.
2. Reabsorpsi semua HCO_3^- yang terfiltrasi, plus penambahan HCO_3^- baru ke plasma sehingga terjadi peningkatan $[\text{HCO}_3^-]$ plasma.



ca = karbonat anhidrase

Gambar 15-10

Sekresi ion hidrogen digabungkan dengan reabsorpsi bikarbonat. Karena hilangnya satu HCO_3^- yang terfiltrasi dari cairan tubulus diimbangi oleh kemunculan satu HCO_3^- lain di plasma maka HCO_3^- dianggap telah "direabsorpsi".



Gambar 15-11

Sekresi dan ekskresi ion hidrogen yang digabungkan dengan penambahan HCO_3^- baru ke plasma. H^+ yang disekresikan tidak berikatan dengan HPO_4^{2-} yang terfiltrasi dan tidak diekskresikan sampai semua HCO_3^- yang terfiltrasi "direabsorpsi", seperti diperlihatkan di Gambar 15-10. Jika semua HCO_3^- yang terfiltrasi telah berikatan dengan H^+ yang disekresikan maka sekresi H^+ lebih lanjut akan diekskresikan di urin, terutama bersama dengan penyangga urin misalnya fosfat basa. Ekskresi H^+ digabungkan dengan kemunculan HCO_3^- baru di plasma. HCO_3^- "baru" mencerminkan penambahan netto dan bukan sekedar penggantian HCO_3^- yang difiltrasi.

Tabel 15-8

Ringkasan Respons Ginjal Terhadap Asidosis dan Alkalosis

KELAINAN ASAM-BASA	SEKRESI H^+	EKSKRESI H^+	REABSORPSI HCO_3^- DAN PENAMBAHAN HCO_3^- BARU KE PLASMA	EKSKRESI HCO_3^-	pH URIN	PERUBAHAN KOMPENSATORIK pH PLASMA
Asidosis	↑	↑	↑	Normal (nol; semua yang difiltrasi direabsorpsi)	Asam	Alkalinisasi ke arah normal
Alkalosis	↓	↓	↓	↑	Alkali	Pengasaman ke arah normal

Jika $[\text{H}^+]$ plasma turun di bawah normal saat alkalosis, respons ginjal mencakup:

1. Berkurangnya sekresi dan ekskresi H^+ di urin, menahan H^+ dan meningkatkan $[\text{H}^+]$ plasma.
2. Reabsorpsi tak tuntas HCO_3^- yang terfiltrasi dan karenanya terjadi peningkatan ekskresi HCO_3^- , yang menurunkan $[\text{HCO}_3^-]$ plasma.

Perhatikan bahwa untuk mengompensasi asidosis, ginjal mengasamkan urin (dengan membuang kelebihan H^+) dan mengalkalinisasi plasma (dengan menahan HCO_3^-) untuk membawa pH ke normal. Pada keadaan yang berlawanan—alkalosis—ginjal membuat urin basa (dengan membuang

kelebihan HCO_3^-) sembari mengasamkan plasma (dengan menahan H^+).

■ Sewaktu asidosis, ginjal mensekresi amonia untuk menyangga H^+ yang disekresikan.

Pembawa H^+ dependen energi di sel tubulus dapat mensekresi H^+ melawan gradien konsentrasi sampai cairan tubulus (urin) menjadi 800 kali lebih asam daripada plasma. Pada titik ini, sekresi H^+ lebih lanjut berhenti karena gradien menjadi terlalu besar untuk keberlanjutan proses sekresi. Ginjal tidak dapat mengasamkan urin melebihi pH urin 4,5 (karena dibatasi oleh gradien). Jika dibiarkan tanpa penyangga sebagai H^+

bebas, hanya sekitar 1% dari kelebihan H^+ yang biasanya diekskresikan per hari menghasilkan pH urin sebesar ini pada laju aliran normal, dan eliminasi 99% lainnya dari H^+ yang biasanya disekresikan akan terhambat—situasi yang tidak dapat ditoleransi. Agar sekresi H^+ berlangsung, sebagian besar H^+ yang disekresi harus didapar di cairan tubulus sehingga tidak berada sebagai H^+ bebas dan, karenanya, tidak ikut mengasamkan cairan tubulus.

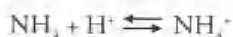
Bikarbonat tidak dapat mendapar H^+ urin seperti yang dilakukannya di CES, karena HCO_3^- tidak diekskresikan di urin secara bersamaan dengan H^+ . (Manapun dari kedua bahan ini yang berlebihan di plasma akan diekskresikan di urin). Namun, terdapat dua penyangga urin yang penting: (1) penyangga fosfat yang terfiltrasi dan (2) amonia yang disekresi.

FOSFAT TERFILTRASI SEBAGAI PENYANGGA URIN

Dalam keadaan normal, H^+ yang disekresikan pertama kali disangga oleh sistem dapar fosfat, yang berada di cairan tubulus karena kelebihan fosfat yang tertelan difiltrasi tetapi tidak direabsorpsi. Anggota basa pada pasangan dapar fosfat ini berikatan dengan H^+ yang disekresikan. Fosfat basa terdapat di cairan tubulus karena kelebihan dari makanan, bukan karena mekanisme spesifik untuk menyangga sekresi H^+ . Jika sekresi H^+ tinggi maka kapasitas dapar fosfat urin terlampaui tetapi ginjal tidak dapat merespons dengan mengekskresikan lebih banyak fosfat basa. Hanya jumlah fosfat yang direabsorpsi, bukan jumlah yang diekskresikan, yang dapat dikontrol. Segera setelah semua ion fosfat yang secara bersamaan diekskresi telah menyerap H^+ , keasaman cairan tubulus segera naik seiring dengan semakin banyaknya ion H^+ yang disekresikan. Tanpa kapasitas penyangga tambahan dari sumber lain, sekresi H^+ akan segera berhenti karena $[H^+]$ bebas dalam cairan tubulus cepat meningkat ke kadar kritis.

NH_3 TERSEKRESI SEBAGAI PENYANGGA URIN

Jika terdapat asidosis maka sel-sel tubulus mensekresi **amonia** (NH_3) ke dalam cairan tubulus apabila dapar fosfat urin normal telah jenuh. NH_3 ini memungkinkan ginjal terus mensekresi ion H^+ , karena NH_3 berikatan dengan H^+ bebas di cairan tubulus untuk membentuk **ion amonium** (NH_4^+) sebagai berikut:



Membran tubulus tidak terlalu permeabel bagi NH_4^+ , sehingga ion amonium tetap berada di cairan tubulus dan keluar di urin, masing-masing membawa satu H^+ bersamanya. Karena itu, NH_3 yang disekresikan selama asidosis mendapar kelebihan H^+ di cairan tubulus sehingga dapat disekresikan H^+ dalam jumlah besar sebelum pH urin turun di bawah ambang pembatas 4,5. Jika tidak terdapat sekresi NH_3 maka tingkat sekresi H^+ akan dibatasi oleh berapapun kapasitas dapar fosfat yang kebetulan ada yang berasal dari kelebihan makanan.

Berbeda dari dapar fosfat, yang berada di cairan tubulus karena terfiltrasi tetapi tidak direabsorpsi, NH_3 secara sengaja disintesis dari asam amino *glutamin* di dalam sel tubulus.

Setelah disintesis, NH_3 cepat berdifusi secara pasif menuruni gradien konsentrasinya ke dalam cairan tubulus; sehingga bahan ini disekresikan. Laju sekresi NH_3 dikontrol oleh efek langsung kelebihan H^+ yang akan diangkut di urin pada sel tubulus. Ketika seseorang mengalami asidosis lebih dari dua atau tiga hari maka laju produksi NH_3 meningkat secara bermakna. Tambahan NH_3 ini meningkatkan kapasitas dapar agar sekresi H^+ dapat berlanjut setelah kapasitas dapar fosfat normal terlampaui selama kompensasi ginjal untuk asidosis.

■ Ginjal adalah lini ketiga pertahanan terhadap perubahan $[H^+]$.

Ginjal memerlukan beberapa jam sampai hari untuk mengompensasi perubahan pH cairan tubuh, dibandingkan dengan respons segera dari sistem dapar dan kemunculan beberapa menit kemudian respons sistem pernapasan. Karena itu, ginjal membentuk *lini ketiga pertahanan* terhadap perubahan $[H^+]$ di cairan tubuh. Namun, ginjal adalah mekanisme regulasi asam-basa terkuat; organ ini tidak saja dapat mengubah-ubah pengeluaran H^+ dari semua sumber tetapi juga dapat menahan atau mengeliminasi HCO_3^- bergantung pada status asam-basa tubuh. Sebagai contoh, selama kompensasi ginjal untuk asidosis, untuk setiap H^+ yang disekresikan di urin, satu HCO_3^- baru ditambahkan ke plasma untuk menyangga (melalui sistem $H_2CO_3:HCO_3^-$) H^+ yang masih ada di cairan tubuh. Dengan secara bersamaan mengeluarkan asam (H^+) dari dan menambahkan basa (HCO_3^-) ke cairan tubuh, ginjal mampu memulihkan pH ke arah normal lebih efektif daripada paru, yang hanya dapat menyesuaikan jumlah CO_2 pembentuk H^+ di tubuh.

Yang juga berperan dalam kemampuan regulatorik asam-basa ginjal adalah kemampuan organ ini mengembalikan pH hampir tepat ke normal. Dibandingkan dengan sistem pernapasan yang tidak mampu mengompensasi secara penuh kelainan pH, ginjal dapat terus merespons terhadap perubahan pH sampai kompensasi pada hakikatnya selesai.

■ Ketidakseimbangan asam-basa dapat disebabkan oleh disfungsi pernapasan atau gangguan metabolik.

CATATAN KLINIS. Penyimpangan dari status normal asam-basa dibagi menjadi empat kategori, bergantung pada sumber dan arah perubahan abnormal $[H^+]$. Kategori-kategori tersebut adalah *asidosis respiratorik*, *alkalosis respiratorik*, *asidosis metabolik*, dan *alkalosis metabolik*.

Karena hubungan antara $[H^+]$ dan konsentrasi anggota-pasangan basa, maka perubahan pada $[H^+]$ tercermin oleh perubahan rasio $[HCO_3^-]$ terhadap $[CO_2]$. Ingatlah bahwa rasio normal adalah 20/1. Dengan menggunakan persamaan Henderson-Hasselbalch dengan dengan pK 6,1 serta log 20 adalah 1,3, pH normal = 6,1 + 1,3 = 7,4. Pengukuran $[HCO_3^-]$ dan $[CO_2]$ memberi informasi yang lebih bermanfaat mengenai faktor-faktor yang mendasari status asam-basa tertentu daripada pengukuran $[H^+]$ saja. Aturan-aturan be-

rikut berlaku ketika kita meneliti ketidakseimbangan asam-basa *sebelum terjadi kompensasi apapun*:

1. Perubahan pH yang disebabkan oleh faktor pernapasan berkaitan dengan kelainan $[\text{CO}_2]$, menyebabkan perubahan H^+ yang dihasilkan dari asam karbonat. Sebaliknya, penyimpangan pH karena faktor metabolik berkaitan dengan kelainan $[\text{HCO}_3^-]$ yang terjadi karena ketidakseimbangan antara jumlah HCO_3^- yang tersedia dan jumlah H^+ yang dihasilkan dari asam nonkarbonat yang harus didapar oleh HCO_3^- .
2. Setiap kali rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ turun di bawah 20/1; timbul asidosis. Log setiap angka di bawah 20 adalah kurang dari 1,3 dan, jika ditambahkan ke pK 6,1 akan menghasilkan pH asidotik di bawah 7,4. Setiap kali rasio melebihi 20/1 akan terjadi alkalosis. Log setiap angka di atas 20 adalah lebih dari 1,3 dan, jika ditambahkan ke pK 6,1, menghasilkan pH alkalotik di atas 7,4.

Marilah kita satukan kedua pokok di atas:

- *Asidosis respiratorik* memiliki rasio kurang dari 20/1 yang berasal dari peningkatan $[\text{CO}_2]$.
- *Alkalosis respiratorik* memiliki rasio lebih dari 20/1 karena berkurangnya $[\text{CO}_2]$.
- *Asidosis metabolik* memiliki rasio kurang dari 20/1 yang berkaitan dengan penurunan $[\text{HCO}_3^-]$.
- *Alkalosis metabolik* memiliki rasio lebih dari 20/1 yang berasal dari peningkatan $[\text{HCO}_3^-]$.

Kita akan meneliti masing-masing kategori ini secara terpisah dan lebih detil, dengan memperhatikan terutama kemungkinan penyebab dan kompensasi yang dapat terjadi. Konsep "ruas keseimbangan" yang disajikan di Gambar 15-12 bersama dengan persamaan Henderson-Hasselbalch, akan membantu anda melihat lebih jelas kontribusi paru dan ginjal terhadap penyebab dan kompensasi berbagai gangguan asam-basa. Situasi normal disajikan di Gambar 15-12a.

■ Asidosis respiratorik terjadi karena peningkatan $[\text{CO}_2]$.

Asidosis respiratorik adalah akibat dari retensi abnormal CO_2 karena *hipoventilasi* (lihat h. 536). Karena CO_2 yang keluar dari paru lebih sedikit daripada normal maka peningkatan pembentukan dan penguraian H_2CO_3 yang terjadi menyebabkan peningkatan $[\text{H}^+]$.

PENYEBAB ASIDOSIS RESPIRATORIK

Kemungkinan penyebab mencakup penyakit paru, depresi pusat pernapasan oleh obat atau penyakit, gangguan saraf atau otot yang mengurangi kemampuan bernapas, atau (se-cara sementara) bahkan hanya tindakan menahan napas.

Pada asidosis respiratorik tak terkompensasi (Gambar 15-12b), $[\text{CO}_2]$ meningkat (dalam contoh ini, menjadi dua kali lipat), dimana $[\text{HCO}_3^-]$ normal, sehingga rasio menjadi 20/2 (10/1) dan pH berkurang. Marilah kita perjelas suatu hal yang dapat membingungkan. Anda mungkin bertanya

mengapa ketika $[\text{CO}_2]$ meningkat dan mendorong reaksi $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ ke kanan, kita mengatakan bahwa $[\text{H}^+]$ meningkat tetapi $[\text{HCO}_3^-]$ tetap normal, meskipun jumlah H^+ dan HCO_3^- yang diproduksi ketika H_2CO_3 (yang dihasilkan oleh CO_2) terurai adalah sama. Jawabannya terletak pada kenyataan bahwa dalam keadaan normal $[\text{HCO}_3^-]$ adalah 600.000 kali lebih banyak daripada $[\text{H}^+]$. Untuk setiap satu ion hidrogen dan 600.000 ion bikarbonat yang ada di CES, pembentukan satu H^+ tambahan dan satu HCO_3^- menyebabkan $[\text{H}^+]$ berlipat dua (peningkatan 100%) tetapi hanya meningkatkan $[\text{HCO}_3^-]$ 0,00017% (dari 600.000 menjadi 600.001 ion). Karena itu, peningkatan $[\text{CO}_2]$ menyebabkan peningkatan mencolok $[\text{H}^+]$ sementara $[\text{HCO}_3^-]$ pada hakikatnya tidak berubah.

KOMPENSASI UNTUK ASIDOSIS RESPIRATORIK

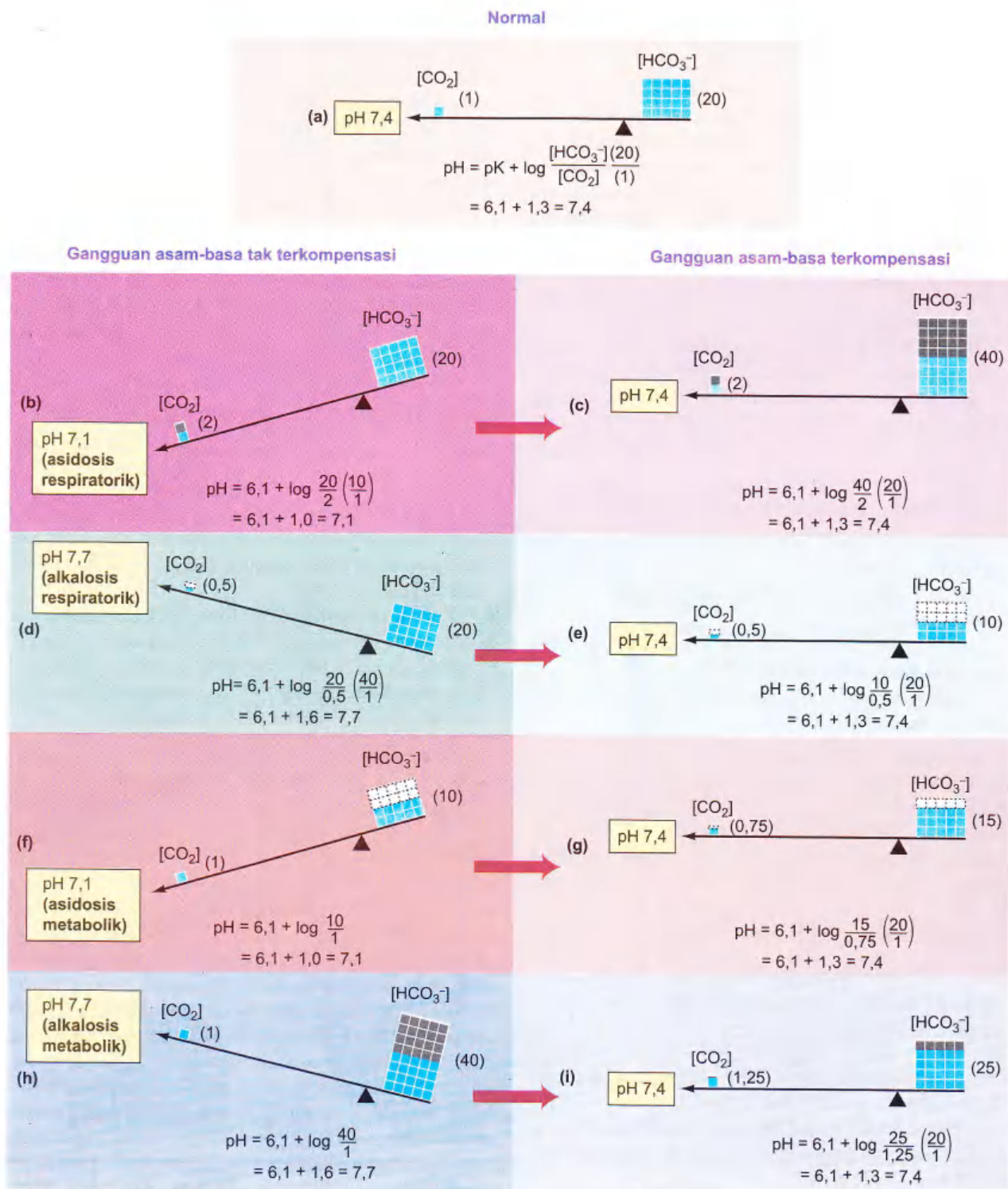
Tindakan kompensasi bekerja untuk memulihkan pH ke normal:

- Dapar kimiawi segera menyerap kelebihan H^+ .
- Mekanisme pernapasan biasanya tidak dapat merespons dengan meningkatkan ventilasi karena masalah respirasi justru menjadi penyebab.
- Karena itu, ginjal menjadi sangat penting dalam tindakan kompensasi terhadap asidosis respiratorik. Organ ini menahan semua HCO_3^- yang difiltrasi dan menambahkan HCO_3^- baru ke plasma sembari secara bersamaan mensekresi dan, kemudian, mengekskresi lebih banyak H^+ .

Akibatnya, simpanan HCO_3^- di tubuh meningkat. Dalam contoh kita (Gambar 15-12c), $[\text{HCO}_3^-]$ plasma menjadi dua kali lipat sehingga rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ adalah 40/2 dan bukan 20/2 seperti sebelum terkompensasi. Rasio 40/2 ekuivalen dengan rasio normal 20/1 sehingga pH kembali normal 7,4. Peningkatan konservasi HCO_3^- oleh ginjal telah mengompensasi secara penuh akumulasi CO_2 sehingga pH kembali ke normal, meskipun kini $[\text{CO}_2]$ dan $[\text{HCO}_3^-]$ berubah. Perhatikan bahwa pemeliharaan pH normal bergantung pada pemeliharaan rasio normal antara $[\text{HCO}_3^-]$ dan $[\text{CO}_2]$, berapapun nilai absolut masing-masing komponen penyangga ini. (Kompensasi tidak benar-benar tercapai karena pH dapat dipulihkan mendekati tetapi tidak persis normal. Namun, dalam contoh kita, kita berasumsi bahwa terjadi pemulihan sempurna untuk memudahkan penghitungan matematik. Juga perlu diingat bahwa angka-angka yang digunakan hanya sebagai gambaran. Penyimpangan pH sebenarnya terjadi dalam kisaran yang luas, dan derajat kompensasinya juga bervariasi).

■ Alkalosis respiratorik terjadi akibat penurunan $[\text{CO}_2]$.

Defek primer pada **alkalosis respiratorik** adalah pengeluaran berlebihan CO_2 dari tubuh akibat *hiperventilasi* (lihat h. 536). Jika ventilasi paru meningkat melebihi laju produksi CO_2 maka CO_2 yang keluar akan terlalu banyak. Akibatnya, H_2CO_3 yang terbentuk berkurang dan $[\text{H}^+]$ menurun.



Panjang lengan timbangan tidak sesuai skala.

Gambar 15-12

Gambaran skematik hubungan $[\text{HCO}_3^-]$ dan $[\text{CO}_2]$ terhadap pH dalam berbagai status asam-basa. (a) Keseimbangan asam-basa normal. Rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ adalah 20/1. (b) Asidosis respiratorik tak terkompensasi. Rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ berkurang (20/2) karena terjadi akumulasi CO_2 . (c) Asidosis respiratorik terkompensasi. Retensi kompensatorik HCO_3^- untuk mengimbangi akumulasi CO_2 memulihkan rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ ke ekuivalen normal (40/2). (d) Alkalosis respiratorik tak terkompensasi. Rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ meningkat (20/0,5) akibat penurunan CO_2 . (e) Alkalosis respiratorik terkompensasi. Eliminasi kompensatorik HCO_3^- untuk mengimbangi defisit CO_2 memulihkan rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ ke ekuivalen normal (10/0,5). (f) Asidosis metabolik tak terkompensasi. Rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ berkurang (10/1) oleh defisit HCO_3^- . (g) Asidosis metabolik terkompensasi. Konservasi HCO_3^- , yang secara parsial menambahkan kekurangan HCO_3^- , dan penurunan kompensatorik CO_2 memulihkan rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ ke ekuivalen normal (15/0,75). (h) Alkalosis metabolik tak terkompensasi. Rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ meningkat (40/1) karena kelebihan HCO_3^- . (i) Alkalosis metabolik terkompensasi. Eliminasi sebagian HCO_3^- dan peningkatan kompensatorik CO_2 memulihkan rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ ke ekuivalen normal (25/1,25).

PENYEBAB ALKALOSIS RESPIRATORIK

Kemungkinan penyebab alkalosis respiratorik mencakup demam, rasa cemas, dan keracunan aspirin, yang semuanya merangsang ventilasi secara berlebihan tanpa mempertimbangkan status O_2 , CO_2 , atau H^+ di cairan tubuh. Alkalosis respiratorik juga terjadi karena mekanisme fisiologik di tempat yang tinggi. Ketika konsentrasi O_2 yang rendah dalam darah arteri secara refleks merangsang ventilasi untuk memperoleh lebih banyak O_2 , CO_2 akan keluar dalam jumlah terlalu besar yang secara tak sengaja menyebabkan keadaan alkalotik (lihat h. 538).

Jika kita melihat kelainan biokimiawi pada alkalosis respiratorik tak terkompensasi (Gambar 15-12d), peningkatan pH mencerminkan penurunan $[CO_2]$ (separuh dari nilai normal pada contoh kita), sementara $[HCO_3^-]$ tetap normal. Hal ini menghasilkan rasio alkalotik 20/0,5, yang setara dengan 40/1.

KOMPENSASI UNTUK ALKALOSIS RESPIRATORIK

Tindakan kompensasi bekerja untuk menggeser pH kembali ke normal:

- Sistem dapar kimiawi membebaskan H^+ untuk mengurangi keparahan alkalosis.
- Sewaktu $[CO_2]$ dan $[H^+]$ plasma turun di bawah normal akibat ventilasi berlebihan, dua dari perangsang kuat untuk mendorong ventilasi lenyap. Efek ini cenderung “mengerem” dorongan yang ditimbulkan oleh faktor nonrespirasi, misalnya demam atau rasa cemas, terhadap ventilasi. Karena itu, hiperventilasi tidak berlanjut tanpa kendali.
- Jika situasi berlanjut selama beberapa hari maka ginjal melakukan kompensasi dengan menahan H^+ dan mengekskresi HCO_3^- lebih banyak.

Jika, seperti pada contoh kita (Gambar 15-12e), simpanan HCO_3^- berkurang hingga separuh akibat keluarnya HCO_3^- di urin, maka rasio $[HCO_3^-]/[CO_2]$ menjadi 10/0,5, ekuivalen dengan normal 20/1. Karena itu, pH dikembalikan ke normal dengan menurunkan jumlah HCO_3^- untuk mengompensasi berkurangnya CO_2 .

■ Asidosis metabolik berkaitan dengan penurunan $[HCO_3^-]$.

Asidosis metabolik (juga dikenal sebagai **asidosis non-respiratorik**) mencakup semua jenis asidosis selain yang disebabkan oleh kelebihan CO_2 di cairan tubuh. Pada keadaan tak terkompensasi (Gambar 15-12f), asidosis metabolik selalu ditandai oleh penurunan $[HCO_3^-]$ plasma (dalam contoh kita menjadi separuhnya), sementara $[CO_2]$ normal sehingga terbentuk rasio asidotik 10/1. Masalah dapat timbul karena pengeluaran cairan kaya HCO_3^- yang berlebihan dari tubuh atau karena akumulasi asam nonkarbonat. Pada kasus yang terakhir, HCO_3^- plasma digunakan untuk mendapar H^+ tambahan tersebut.

PENYEBAB ASIDOSIS METABOLIK

Asidosis metabolik adalah jenis gangguan asam-basa yang paling sering dijumpai. Inilah sebagian penyebabnya yang umum:

1. *Diare berat*. Selama pencernaan, getah pencernaan kaya HCO_3^- biasanya disekresikan ke dalam saluran cerna dan kemudian diserap kembali ke dalam plasma ketika pencernaan selesai. Selama diare, HCO_3^- ini hilang dari tubuh dan tidak direabsorpsi. Karena HCO_3^- berkurang maka HCO_3^- yang tersedia untuk mendapar H^+ berkurang sehingga lebih banyak H^+ bebas yang ada di cairan tubuh. Dengan melihat situasi ini dari segi yang berbeda, berkurangnya HCO_3^- menggeser reaksi $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ ke kanan untuk mengompensasi defisit HCO_3^- , meningkatkan $[H^+]$ di atas normal.
2. *Diabetes melitus*. Kelainan metabolisme lemak akibat ketidakmampuan sel menggunakan glukosa karena kurangnya efek insulin menyebabkan pembentukan asam keto secara berlebihan. Penguraian asam-asam keto ini meningkatkan $[H^+]$ plasma.
3. *Olahraga berat*. Ketika otot mengandalkan glikolisis anaerob sewaktu olah raga berat, terjadi peningkatan produksi asam laktat, yang meningkatkan $[H^+]$ plasma (lihat h. 299).
4. *Asidosis uremik*. Pada gagal ginjal berat (uremia), ginjal tidak dapat menyingkirkan bahkan H^+ dalam jumlah normal yang dihasilkan dari asam-asam nonkarbonat dari proses-proses metabolik sehingga H^+ mulai menumpuk di cairan tubuh. Ginjal juga tidak dapat menahan HCO_3^- dalam jumlah memadai untuk menyangga beban asam yang normal.

KOMPENSASI UNTUK ASIDOSIS METABOLIK

Kecuali pada asidosis uremik, asidosis metabolik dikompensasi oleh mekanisme pernapasan dan ginjal serta dapar kimiawi.

- Penyangga menyerap kelebihan H^+ .
- Paru mengeluarkan lebih banyak CO_2 penghasil H^+ .
- Ginjal mengekskresikan H^+ lebih banyak dan menahan HCO_3^- lebih banyak.

Dalam contoh kita (Gambar 15-12g), tindakan kompensasi ini memulihkan rasio ke normal dengan mengurangi $[CO_2]$ menjadi 75% dari normal dan dengan meningkatkan $[HCO_3^-]$ separuh jalan menuju ke normal (naik dari 50% menjadi 75% nilai normal). Hal ini membawa rasio menjadi 15/0,75 (ekuivalen dengan 20/1).

Perhatikan bahwa dalam mengompensasi asidosis metabolik, paru secara sengaja menggeser $[CO_2]$ dari normal dalam upaya memulihkan $[H^+]$ ke arah normal. Sementara pada gangguan asam-basa yang disebabkan oleh faktor pernapasan kelainan $[CO_2]$ adalah penyebab ketidakseimbangan $[H^+]$, pada gangguan asam-basa metabolik $[CO_2]$ secara sengaja digeser dari normal sebagai *kompensasi* penting untuk ketidakseimbangan $[H^+]$.

Jika penyakit ginjal menjadi penyebab asidosis metabolik maka kompensasi tidak mungkin tuntas karena tidak tersedia mekanisme ginjal untuk mengatur pH. Ingatlah bahwa

sistem pernapasan hanya dapat mengkompensasi hingga 75% jalan menuju normal. Asidosis uremik merupakan hal yang sangat serius karena ginjal tidak dapat membantu memulihkan pH hingga ke normal.

■ Alkalosis metabolik berkaitan dengan peningkatan $[\text{HCO}_3^-]$.

Alkalosis metabolik adalah penurunan $[\text{H}^+]$ plasma akibat defisiensi relatif asam-asam nonkarbonat. Gangguan asam-basa ini berkaitan dengan peningkatan $[\text{HCO}_3^-]$ yang, pada keadaan tak terkompensasi, tidak disertai oleh perubahan $[\text{CO}_2]$. Dalam contoh kita (Gambar 15-12h), $[\text{HCO}_3^-]$ berlipat dua, menghasilkan rasio alkalotik 40/1.

PENYEBAB ALKALOSIS METABOLIK

Keadaan ini timbul terutama karena hal-hal berikut:

1. *Muntah* menyebabkan pengeluaran abnormal H^+ dari tubuh akibat hilangnya getah lambung yang asam. Asam hidroklorida disekresikan ke dalam lumen lambung selama pencernaan. Selama sekresi HCl, bikarbonat ditambahkan ke plasma. HCO_3^- ini dinetralkan oleh H^+ sewaktu sekresi lambung akhirnya diserap kembali ke dalam plasma sehingga dalam keadaan normal tidak terjadi penambahan netto HCO_3^- ke plasma dari sumber ini. Namun, jika asam ini keluar dari tubuh sewaktu muntah maka $[\text{H}^+]$ plasma tidak saja menurun tetapi tidak lagi terjadi reabsorpsi H^+ untuk menetralkan HCO_3^- ekstra yang ditambahkan ke plasma sewaktu sekresi HCl lambung. Karena itu, keluarnya HCl pada hakikatnya meningkatkan $[\text{HCO}_3^-]$ plasma. (Sebaliknya, pada muntah yang "lebih dalam", HCO_3^- di getah pencernaan yang disekresikan ke dalam usus halus bagian atas mungkin keluar bersama muntahan sehingga yang terjadi adalah asidosis bukan alkalosis).
2. *Ingesti obat alkali* dapat menyebabkan alkalosis, misalnya saat soda kue (NaHCO_3 , yang terurai menjadi Na^+ dan HCO_3^- dalam larutan) digunakan sendiri sebagai terapi hiperasiditas lambung. Dengan menetralkan

kelebihan asam di lambung, HCO_3^- meredakan gejala iritasi lambung dan *heartburn*; tetapi jika HCO_3^- yang ditelan melebihi kebutuhan maka kelebihan HCO_3^- akan diserap dari saluran cerna dan meningkatkan $[\text{HCO}_3^-]$ plasma. Kelebihan HCO_3^- ini berikatan dengan sebagian H^+ bebas yang normalnya ada di plasma dari sumber-sumber nonkarbonat, menurunkan $[\text{H}^+]$. (Sebaliknya, produk alkali komersial untuk mengobati hiperasiditas lambung tidak diserap dari saluran cerna sehingga tidak mengubah status asam-basa tubuh).

KOMPENSASI UNTUK ALKALOSIS METABOLIK

- Pada alkalosis metabolik, sistem dapar kimiawi segera membebaskan H^+ .
- Ventilasi berkurang sehingga CO_2 penghasil H^+ tertahan di cairan tubuh.
- Jika keadaan menetap beberapa hari maka ginjal akan menahan H^+ dan mengekskresikan lebih banyak HCO_3^- di urin.

Peningkatan kompensatorik $[\text{CO}_2]$ yang terjadi (hingga 25% pada contoh kita—Gambar 15-12i) dan pengurangan parsial $[\text{HCO}_3^-]$ (75% dari jalan menuju normal dalam contoh kita) bersama-sama memulihkan rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ kembali ke ekuivalen 20/1 pada 25/1,25.

GAMBARAN SINGKAT GANGGUAN ASAM-BASA TERKOMPENSASI

Status asam-basa seseorang tidak dapat dinilai hanya berdasarkan pH. Kelainan asam-basa tak terkompensasi dapat mudah dibedakan berdasarkan penyimpangan $[\text{CO}_2]$ atau $[\text{HCO}_3^-]$ dari normal (Tabel 15-9). Namun, ketika kompensasi telah dicapai dan pH pada hakikatnya normal, penentuan $[\text{CO}_2]$ dan $[\text{HCO}_3^-]$ dapat mengungkapkan gangguan asam-basa, tetapi jenis gangguan tidak dapat dibedakan. Sebagai contoh, pada asidosis respiratorik terkompensasi dan alkalosis metabolik terkompensasi, $[\text{CO}_2]$ dan $[\text{HCO}_3^-]$ di atas normal. Pada asidosis respiratorik, masalah awal adalah peningkatan abnormal $[\text{CO}_2]$, dan

Tabel 15-9

Ringkasan $[\text{CO}_2]$, $[\text{HCO}_3^-]$, dan pH pada Kelainan Asam-Basa Tak Terkompensasi dan Terkompensasi

STATUS ASAM-BASA	pH	$[\text{CO}_2]$ (DIBANDINGKAN NORMAL)	$[\text{HCO}_3^-]$ (DIBANDINGKAN NORMAL)	$[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$
Normal	Normal	Normal	Normal	20/1
Asidosis Respiratorik Tak terkompensasi	Menurun	Meningkat	Normal	20/2 (10/1)
Asidosis Respiratorik Terkompensasi	Normal	Meningkat	Meningkat	40/2 (20/1)
Alkalosis Respiratorik Tak Terkompensasi	Meningkat	Menurun	Normal	20/0,5 (40/1)
Alkalosis Respiratorik Terkompensasi	Normal	Menurun	Menurun	10/0,5 (20/1)
Asidosis Metabolik Tak terkompensasi	Menurun	Normal	Menurun	10/1
Asidosis Metabolik Terkompensasi	Normal	Menurun	Menurun	15/0,75 (20/1)
Alkalosis Metabolik Tak Terkompensasi	Meningkat	Normal	Meningkat	40/1
Alkalosis Metabolik Terkompensasi	Normal	Meningkat	Meningkat	25/1,25 (20/1)

peningkatan kompensatorik $[\text{HCO}_3^-]$ mengembalikan rasio $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ ke 20/1. Alkalosis metabolik, sebaliknya, malah ditandai oleh peningkatan abnormal $[\text{HCO}_3^-]$; kemudian peningkatan kompensatorik $[\text{CO}_2]$ memulihkan rasio ke normal. Demikian juga, alkalosis respiratorik terkompensasi dan asidosis metabolik terkompensasi memperlihatkan pola $[\text{CO}_2]$ dan $[\text{HCO}_3^-]$. Alkalosis respiratorik dimulai dengan penurunan $[\text{CO}_2]$, yang dikompensasi dengan penurunan $[\text{HCO}_3^-]$. Pada asidosis metabolik, $[\text{HCO}_3^-]$ turun di bawah normal, diikuti oleh penurunan kompensatorik $[\text{CO}_2]$. Karena itu, pada gangguan asam-basa terkompensasi, masalah awal harus ditentukan berdasarkan gejala dan tanda klinis selain penyimpangan $[\text{CO}_2]$ dan $[\text{HCO}_3^-]$ dari normal.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Homeostasis bergantung pada pemeliharaan keseimbangan antara pemasukan dan pengeluaran semua konstituen yang terdapat di lingkungan cairan internal. Regulasi keseimbangan cairan melibatkan dua komponen terpisah: kontrol keseimbangan garam dan kontrol keseimbangan H_2O . Kontrol keseimbangan garam sangat penting dalam regulasi jangka panjang tekanan darah arteri karena beban/jumlah garam tubuh mempengaruhi tekanan osmotik CES, di mana plasma adalah bagiannya. Peningkatan jumlah garam di CES menyebabkan ekspansi volume CES, termasuk volume plasma, yang selanjutnya menyebabkan peningkatan tekanan darah. Sebaliknya, penurunan jumlah garam CES menyebabkan penurunan tekanan darah. Keseimbangan garam dipertahankan dengan secara terus-menerus menyesuaikan pengeluaran garam di urin untuk menyamai asupan garam yang bervariasi dan tak terkontrol.

Kontrol keseimbangan H_2O penting untuk mencegah perubahan osmolaritas CES, yang dapat menimbulkan perpindahan osmotik H_2O antara sel dan CES yang membahayakan. Perpindahan H_2O masuk atau keluar sel ini masing-masing akan menyebabkan sel membengkak atau menciut. Sel, terutama neuron otak, tidak berfungsi normal jika membengkak atau menciut. Keseimbangan air terutama dipertahankan dengan mengontrol volume H_2O bebas (H_2O yang tidak disertai oleh zat terlarut) yang keluar di urin untuk mengompensasi pengeluaran H_2O yang tak terkontrol dan bervariasi dari jalur lain, misalnya keringat atau diare, dan pemasukan H_2O yang kurang teratur. Meskipun terdapat mekanisme haus untuk mengontrol asupan H_2O berdasarkan kebutuhan namun jumlah cairan yang diminum seseorang sering dipengaruhi oleh kebiasaan dan faktor sosial dan bukan hanya rasa haus.

Keseimbangan antara pemasukan dan pengeluaran H^+ sangat penting untuk mempertahankan keseimbangan asam-basa dalam batas-batas sempit yang memungkinkan hidup. Penyimpangan pH lingkungan cairan internal menyebabkan gangguan eksitabilitas neuromuskulus, perubahan aktivitas metabolik yang dikontrol oleh enzim, dan ketidakseimbangan K^+ , yang dapat menyebabkan aritmia jantung. Efek-efek ini mematikan jika pH berada di luar kisaran 6,8 sampai 8,0.

Ion hidrogen secara tak terkontrol dan terus-menerus ditambahkan ke cairan tubuh akibat aktivitas metabolik yang terus-menerus, namun pH CES harus dijaga konstan pada kadar yang sedikit basa (7,4) agar tubuh berfungsi optimal. Seperti keseimbangan garam dan H_2O , kontrol pengeluaran H^+ oleh ginjal adalah faktor regulasi utama untuk mencapai keseimbangan H^+ . Paru, yang dapat menyesuaikan kecepatan ekskresi CO_2 penghasil H^+ , juga membantu mengeluarkan H^+ dari tubuh. Selain itu, sistem dapar kimiawi dapat menyerap atau membebaskan H^+ , secara transien menjaga konsentrasi ion ini konstan di dalam tubuh sampai pengeluarannya dapat diseimbangkan dengan pemasukannya. Mekanisme semacam ini tidak tersedia untuk keseimbangan garam atau H_2O .

RINGKASAN BAB

Konsep Keseimbangan (h. 605-607)

- Cadangan internal suatu bahan adalah jumlah bahan tersebut di CES.
- Pemasukan ke cadangan internal tersebut adalah melalui ingesti atau produksi bahan secara metabolis. Pengeluaran dari cadangan internal adalah melalui ekskresi atau konsumsi metabolik bahan. (*Lihatlah Gambar 15-1*).
- Pemasukan harus sama dengan pengeluaran agar keseimbangan bahan terjaga.

Keseimbangan Cairan (h. 607-618)

- Secara rata-rata, cairan tubuh membentuk 60% dari berat tubuh total. Angka ini bervariasi di antara orang, bergantung pada berapa banyak lemak (jaringan yang kandungan H_2O -nya rendah) yang dimiliki seseorang.

- Dua pertiga dari H_2O tubuh terdapat di cairan intrasel (CIS). Sisa sepertiganya terdapat di cairan ekstrasel (CES) yang terdistribusi antara plasma (20% CES) dan cairan interstisium (80% CES). (*Lihatlah Tabel 15-1*).
- Karena semua konstituen plasma dipertukarkan secara bebas menembus dinding kapiler, maka plasma dan cairan interstisium memiliki komposisi hampir identik, kecuali tidak adanya protein plasma di cairan interstisium. Sebaliknya, CES dan CIS memiliki komposisi yang sama sekali berbeda, karena sawar membran plasma bersifat sangat selektif terhadap bahan-bahan apa yang dapat masuk atau keluar sel. (*Lihatlah Gambar 15-2*).
- Komponen esensial keseimbangan cairan adalah kontrol volume CES dengan mempertahankan keseimbangan garam dan kontrol osmolaritas CES dengan mempertahankan

kan keseimbangan air. (*Lihatlah Tabel 15-2, h. 610, 15-3, h. 615, dan 15-5, h. 619*).

- Karena Na^+ , kation utama CES, memiliki kekuatan osmotik yang besar maka perubahan kandungan Na^+ total tubuh menyebabkan perubahan setara dalam volume CES, termasuk volume plasma yang, pada gilirannya, mengubah tekanan darah arteri dalam arah yang sama. Karenanya, dalam jangka panjang mekanisme regulasi Na^+ mengompensasi perubahan volume CES dan tekanan darah arteri. (*Lihatlah Tabel 15-5*).
- Asupan garam pada manusia tidak terkontrol, tetapi pengeluaran garam di urin diatur secara ketat. Mekanisme-mekanisme pengatur tekanan darah dapat mengubah LFG, dan karenanya jumlah Na^+ yang terfiltrasi, dengan mengubah-ubah jari-jari arteriol aferen yang mendarahi glomerulus. Secara bersamaan, mekanisme-mekanisme yang mengatur tekanan darah dapat mengubah-ubah sekresi aldosteron untuk menyesuaikan reabsorpsi Na^+ oleh tubulus ginjal. Dengan mengatur jumlah Na^+ yang difiltrasi dan direabsorpsi, ginjal dapat menyesuaikan seberapa banyak Na^+ yang diekskresikan ke urin untuk mengatur volume plasma dan tekanan darah arteri dalam jangka panjang. (*Lihatlah Gambar 15-3*).
- Perubahan osmolaritas CES terutama dideteksi dan dikoreksi oleh sistem-sistem yang mempertahankan keseimbangan H_2O .
- Osmolaritas CES harus diatur secara ketat untuk mencegah perpindahan osmotik H_2O antara CES dan CIS, karena pembengkakan atau penciutan sel membahayakan, terutama bagi neuron otak. Kelebihan H_2O bebas di CES akan mengencerkan zat terlarut; hipotonisitas CES yang terjadi mendorong H_2O masuk ke dalam sel. Defisit H_2O bebas, sebaliknya, memekatkan zat terlarut sehingga H_2O keluar dari sel untuk masuk ke CES yang hipertonik. (*Lihatlah Tabel 15-5*).
- Untuk mencegah perpindahan yang merugikan ini, keseimbangan H_2O bebas diatur terutama oleh vasopresin dan, dengan tingkat yang lebih rendah, oleh rasa haus.
- Perubahan pada sekresi vasopresin dan rasa haus diatur terutama oleh osmoreseptor hipotalamus, yang memantau osmolaritas CES. Jumlah vasopresin yang dikeluarkan menentukan tingkat reabsorpsi H_2O bebas oleh bagian distal nefron, sehingga menentukan volume urin yang dikeluarkan. (*Lihatlah Gambar 15-4 dan Tabel 15-4*).
- Secara bersamaan, intensitas rasa haus mengontrol volume cairan yang masuk. Namun, karena volume cairan yang diminum sering tidak berkorelasi langsung dengan intensitas rasa haus, maka kontrol pengeluaran urin oleh vasopresin adalah mekanisme regulasi terpenting untuk mempertahankan keseimbangan H_2O .

Keseimbangan Asam-Basa (h. 615-635)

- Asam melepaskan ion hidrogen bebas (H^+) ke dalam larutan; basa mengikat ion hidrogen bebas dan mengeluarkannya dari larutan. (*Lihatlah Gambar 15-5*).
- *Keseimbangan asam-basa* mengacu kepada regulasi konsentrasi H^+ ($[\text{H}^+]$) di cairan tubuh. Untuk mempertahankan secara tepat $[\text{H}^+]$, pemasukan H^+ oleh produksi asam

secara metabolis di dalam tubuh harus secara terus-menerus diimbangi oleh pengeluaran H^+ melalui ekskresi H^+ di urin dan pengeluaran CO_2 penghasil H^+ di paru. Selain itu, antara waktu pembentukan dan eliminasinya, H^+ harus didapar di dalam tubuh untuk mencegah fluktuasi mencolok $[\text{H}^+]$.

- Konsentrasi ion hidrogen sering dinyatakan dalam pH, yaitu logaritma $1/[\text{H}^+]$.
- pH normal plasma adalah 7,4, sedikit basa dibandingkan dengan H_2O netral, yang pH-nya 7,0. pH yang lebih rendah daripada normal ($[\text{H}^+]$ lebih tinggi daripada normal) menunjukkan keadaan asidosis. pH yang lebih tinggi daripada normal ($[\text{H}^+]$ lebih rendah daripada normal) menunjukkan keadaan alkalosis. (*Lihatlah Gambar 15-6*).
- Fluktuasi $[\text{H}^+]$ menimbulkan efek besar pada kimia tubuh, terutama (1) perubahan eksitabilitas neuromuskulus, dengan asidosis menekan eksitabilitas, khususnya di susunan saraf pusat, dan alkalosis menyebabkan eksitabilitas berlebihan baik di saraf perifer maupun susunan saraf pusat; (2) gangguan reaksi-reaksi metabolik normal dengan mengubah struktur dan fungsi semua enzim; dan (3) perubahan $[\text{K}^+]$ plasma yang ditimbulkan oleh perubahan laju eliminasi K^+ yang diinduksi oleh H^+ , oleh ginjal.
- Tantangan utama dalam mengontrol keseimbangan asam-basa adalah mempertahankan kebasaaan plasma normal karena terjadi penambahan terus-menerus H^+ dari aktivitas metabolik. Sumber utama H^+ adalah penguraian H_2CO_3 yang dibentuk oleh CO_2 .
- Tiga lini pertahanan untuk menahan perubahan pada $[\text{H}^+]$ adalah (1) sistem dapar kimiawi; (2) kontrol respirasi atas pH, dan (3) kontrol ginjal atas pH.
- Sistem-sistem dapar kimiawi, lini pertahanan pertama, masing-masing terdiri dari sepasang zat kimia yang terlibat dalam suatu reaksi reversibel, satu yang dapat membebaskan H^+ dan yang lain dapat mengikat H^+ . Dengan bekerja sesuai hukum aksi massa, pasangan dapar dapat segera bekerja untuk meminimalkan perubahan pH. (*Lihatlah Gambar 15-8 dan Tabel 15-6*).
- Sistem pernapasan, lini kedua pertahanan, normalnya mengeliminasi CO_2 yang diproduksi secara metabolis sehingga H_2CO_3 tidak menumpuk di cairan tubuh.
- Jika dapar kimiawi saja tidak mampu segera memperkecil perubahan pH maka sistem respirasi merespons dalam beberapa menit dengan mengubah kecepatan pengeluaran CO_2 -nya. Peningkatan $[\text{H}^+]$ dari sumber-sumber di luar asam karbonat akan merangsang pernapasan sehingga terjadi peningkatan pembuangan CO_2 penghasil H_2CO_3 , mengompensasi asidosis dengan mengurangi pembentukan H^+ dari H_2CO_3 . Sebaliknya, penurunan $[\text{H}^+]$ menekan aktivitas pernapasan sehingga CO_2 dan karenanya H_2CO_3 penghasil asam dapat meningkat di cairan tubuh untuk mengompensasi alkalosis. (*Lihatlah Tabel 15-7*).
- Ginjal adalah lini pertahanan ketiga dan paling kuat. Ginjal memerlukan beberapa jam untuk mengompensasi penyimpangan pH cairan tubuh. Namun, organ ini tidak

saja mengeliminasi dalam jumlah normal H^+ yang berasal dari sumber non- H_2CO_3 tetapi juga dapat mengubah laju pengeluaran H^+ sebagai respons terhadap perubahan asam non- H_2CO_3 dan H_2CO_3 . Sebaliknya, paru hanya dapat menyesuaikan H^+ yang dihasilkan dari H_2CO_3 . Selain itu, ginjal juga dapat mengatur $[HCO_3^-]$ di cairan tubuh.

- Ginjal mengompensasi asidosis dengan mengeluarkan kelebihan H^+ di urin sembari menambahkan HCO_3^- baru ke plasma untuk menambah jumlah dapar HCO_3^- . Selama alkalosis, ginjal menahan H^+ dengan mengurangi sekresinya di urin. Ginjal juga mengeliminasi HCO_3^- yang berlebihan karena jumlah HCO_3^- yang diperlukan menyangga H^+ berkurang akibat berkurangnya H^+ . (Lihatlah Gambar 15-9, 15-10, dan 15-11 serta Tabel 15-8).
- H^+ yang disekresikan harus didapar di cairan tubulus untuk mencegah peningkatan gradien konsentrasi H^+ yang

dapat menghambat sekresi H^+ lebih lanjut. Dalam keadaan normal, H^+ disangga oleh pasangan dapar fosfat urin, yang banyak di cairan tubulus karena kelebihan fosfat dari makanan tumpah ke dalam urin untuk diekskresikan dari tubuh.

- Pada asidosis, ketika semua dapar fosfat terpakai untuk menyangga kelebihan H^+ yang disekresi, ginjal mengeluarkan NH_3 ke dalam cairan tubulus untuk berfungsi sebagai dapar sehingga sekresi H^+ dapat berlanjut.
- Empat jenis ketidakseimbangan asam-basa adalah asidosis respiratorik, alkalosis respiratorik, asidosis metabolik, dan alkalosis metabolik. Gangguan asam-basa respiratorik berakar dari penyimpangan $[CO_2]$ dari normal, sementara ketidakseimbangan asam-basa metabolik mencakup semua penyimpangan pH selain yang disebabkan $[CO_2]$. (Lihatlah Gambar 15-12 dan Tabel 15-9).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-56)

- Keseimbangan garam pada manusia kurang dapat diatur karena kesukaan kita akan garam yang hedonistik. (Benar atau salah?)
- Satu-satunya jalan untuk mempertukarkan bahan antara sel dan lingkungan eksternal adalah CES. (Benar atau salah?)
- Air terdorong masuk ke dalam sel ketika volume CES meningkat oleh penambahan cairan isotonik. (Benar atau salah?)
- H^+ yang disekresikan dan digabungkan dengan reabsorpsi HCO_3^- tidak diekskresikan, sementara H^+ yang disekresikan dan kemudian diekskresikan dikaitkan dengan penambahan HCO_3^- baru ke plasma. (Benar atau salah?)
- Peningkatan tak diinginkan CO_2 adalah penyebab asidosis respiratoik, tetapi peningkatan secara sengaja CO_2 mengompensasi alkalosis metabolik. (Benar atau salah?)
- Dari dua anggota sistem dapar $H_2CO_3:HCO_3^-$, ... diatur oleh paru dan ... diatur oleh ginjal.
- Kompartemen cairan tubuh terbesar adalah ...
- Mana dari faktor berikut yang tidak meningkatkan sekresi vasopresin?
 - hipertonisitas CES
 - alkohol
 - situasi stres
 - defisit volume CES
 - angiotensin II
- Mana dari orang berikut yang persentase H_2O -nya paling rendah?
 - bayi gemuk
 - mahasiswi bertubuh proporsional
 - mahasiswa berotot gempal
 - wanita lanjut usia dengan obesitas
 - pria tua bertubuh langsing
- Tunjukkan semua jawaban yang benar: pH
 - sama dengan $\log 1/[H^+]$
 - sama dengan $pK + \log [CO_2]/[HCO_3^-]$
 - meningkat pada asidosis
 - turun lebih rendah jika $[HCO_3^-]$ meningkat
 - normal jika rasio $[HCO_3^-]/[CO_2]$ adalah 20/1

- Tunjukkan semua jawaban yang benar: Sel tubulus ginjal mensekresikan NH_3
 - ketika pH urin menjadi terlalu tinggi
 - ketika tubuh berada dalam keadaan alkalosis
 - agar sekresi H^+ oleh ginjal dapat terus berlangsung
 - untuk menyangga kelebihan HCO_3^- yang difiltrasi
 - jika terjadi kelebihan NH_3 di cairan tubuh
- Tunjukkan semua jawaban yang benar: Asidosis
 - menyebabkan eksitabilitas berlebihan sistem saraf
 - terjadi jika pH plasma turun di bawah 7,35
 - terjadi ketika rasio $[HCO_3^-]/[CO_2]$ melebihi 20/1
 - terjadi ketika CO_2 dikeluarkan dari paru lebih cepat daripada produksinya oleh aktivitas metabolik
 - terjadi ketika pengeluaran HCO_3^- dari tubuh berlebihan, misalnya sewaktu diare
- Selesaikan bagan berikut:

$\frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$	Kelainan tak terkompensasi	Kemungkinan penyebab	pH
10/1	1. _____	2. _____	3. _____
20/0,5	4. _____	5. _____	6. _____
20/2	7. _____	8. _____	9. _____
40/1	10. _____	11. _____	12. _____

Pertanyaan Esai

- Jelaskan konsep keseimbangan!
- Jelaskan garis besar distribusi H_2O tubuh!
- Sebutkan definisi *cairan trans-sel*, dan tunjukkan komponen-komponennya! Apakah kompartemen trans-sel sebagai keseluruhan mencerminkan perubahan pada keseimbangan cairan tubuh?
- Bandingkan komposisi ion plasma, cairan interstisiium, dan cairan intrasel!

5. Faktor-faktor apa yang diatur untuk mempertahankan keseimbangan cairan tubuh?
6. Mengapa regulasi volume CES penting? Bagaimana hal tersebut diatur?
7. Mengapa regulasi osmolaritas CES penting? Bagaimana hal tersebut diatur? Apa penyebab dan akibat hipertonisitas dan hipotonisitas CES?
8. Jelaskan secara singkat sumber pemasukan dan pengeluaran dalam keseimbangan garam harian dan keseimbangan H_2O harian! Mana yang berada di bawah kontrol untuk mempertahankan keseimbangan cairan tubuh?
9. Bedakan antara asam dan basa!
10. Apa hubungan antara $[H^+]$ dan pH?
11. Berapa pH normal cairan tubuh? Bagaimana pH ini bila dibandingkan dengan pH H_2O ? Definisikan asidosis dan alkalosis!
12. Apa konsekuensi fluktuasi $[H^+]$?
13. Dari mana asal H^+ tubuh?
14. Jelaskan tiga lini pertahanan terhadap perubahan $[H^+]$ dari segi mekanisme dan kecepatan kerjanya!
15. Sebutkan dan tunjukkan fungsi masing-masing sistem dapar kimiawi tubuh!
16. Apa penyebab empat kategori ketidakseimbangan asam-basa?
17. Mengapa asidosis uremik serius?

Latihan Kuantitatif (Solusi di h. A-56)

1. Karena pH plasma = 7,4, P_{CO_2} arteri = 40 mm Hg, dan setiap mm Hg tekanan parsial CO_2 ekuivalen dengan $[CO_2]$ plasma 0,03 mM, berapa nilai $[HCO_3^-]$ plasma?
2. Kematian terjadi jika pH plasma berada di luar kisaran 6,8 sampai 8,0 untuk waktu yang lama. Berapa kisaran konsentrasi H^+ yang diwakili oleh rentang pH ini?
3. Seseorang minum 1 liter air suling. Gunakan data di Tabel 15-1 untuk menghitung persen peningkatan air tubuh total (*total body water*, TBW), CIS, CES, plasma, dan cairan interstisium! Ulangi perhitungan untuk ingesti 1 liter NaCl isotoniik! Larutan mana yang lebih baik dalam meningkatkan volume plasma pada pasien yang baru mengalami perdarahan?

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-57)

1. Minuman beralkohol menghambat sekresi vasopresin. Berdasarkan fakta ini, perkirakanlah efek alkohol pada laju pembentukan urin! Perkirakan efek alkohol pada osmolaritas CES! Jelaskan mengapa orang masih merasa haus setelah konsumsi minuman beralkohol dalam jumlah besar?
2. Jika seseorang kehilangan 1500 ml keringat kaya garam dan minum 1000 ml air selama periode waktu yang sama, apa yang akan terjadi pada sekresi vasopresin? Mengapa kita perlu mengganti air dan garam?
3. Jika suatu zat terlarut yang dapat menembus membran plasma, misalnya dekstrosa (sejenis gula), dilarutkan dalam air steril pada konsentrasi yang sama dengan konsentrasi cairan tubuh dan kemudian disuntikkan secara intravena, apa dampaknya pada keseimbangan cairan tubuh?
4. Jelaskan mengapa pengobatan hiperasiditas lambung dengan antasid yang kurang diserap dari saluran cerna lebih aman daripada dengan soda kue, yang merupakan dapar yang baik tetapi mudah diserap!
5. Mana dari reaksi berikut yang mendapar asidosis pada pneumonia berat?
 - a. $H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$
 - b. $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$
 - c. $H^+ + Hb \rightarrow HHb$
 - d. $HHb \rightarrow H^+ + Hb$
 - e. $NaH_2PO_4 + Na^+ \rightarrow NaHPO_4 + H^+$

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-57)

Marilyn Y mengalami diare berat selama lebih dari seminggu akibat terjangkit salmonellosis, suatu infeksi bakteri di usus karena makanan yang tercemar. Apa dampak diare berkepan-

jangan pada keseimbangan cairan dan asam-basanya? Dengan cara apa tubuh Marilyn mencoba mengompensasi ketidakseimbangan ini?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

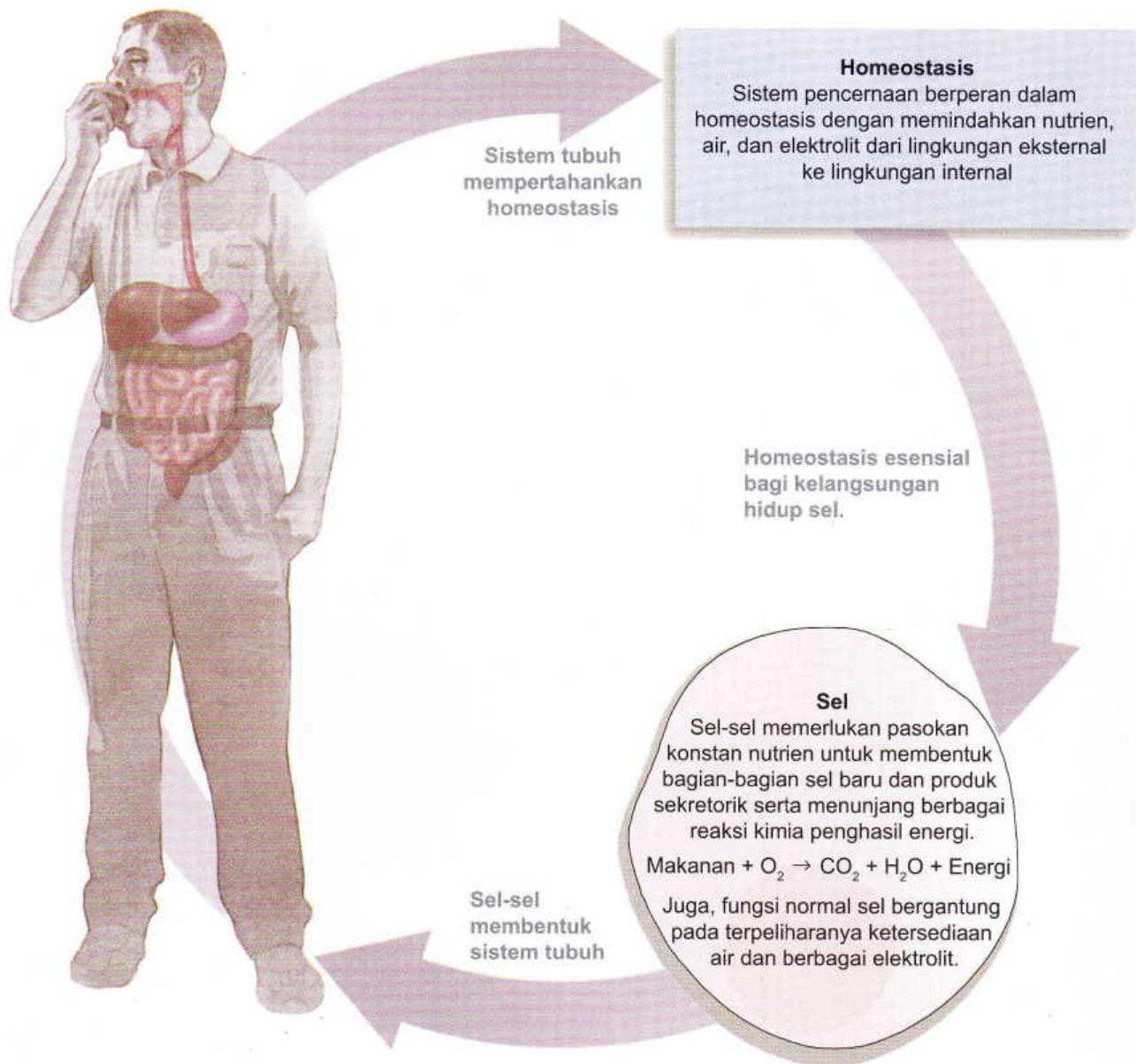
<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 15* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan, termasuk *Case Histories*, yang

memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk bab ini periksalah: *Case History 5: Eight Years Later*.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di: **<http://infotrac.thomsonlearning.com>**

Sistem Pencernaan



Untuk mempertahankan homeostasis, molekul nutrien yang digunakan untuk menghasilkan energi harus terus-menerus diganti dengan nutrien baru kaya energi. Molekul nutrien, khususnya protein, juga diperlukan untuk sintesis sel baru dan bagian sel yang berlangsung terus-menerus dalam proses pergantian dan pertumbuhan jaringan. Demikian juga, air dan elektrolit yang secara konstan keluar melalui urin dan keringat serta melalui jalur lain harus diganti secara teratur. **Sistem pencernaan** berperan dalam homeostasis dengan

memindahkan nutrien, air, dan elektrolit dari lingkungan eksternal ke lingkungan internal. Sistem pencernaan tidak secara langsung mengatur konsentrasi konstituen-konstituen ini di lingkungan internal. Sistem ini tidak mengubah penyerapan nutrien, air, atau elektrolit sesuai kebutuhan tubuh (dengan sedikit pengecualian); sistem pencernaan mengoptimalkan kondisi untuk pencernaan dan penyerapan apa yang ditelan.

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

- Proses pencernaan dasar
- Komponen sistem pencernaan
- Mekanisme umum regulasi fungsi pencernaan

MULUT

- Mengunyah
- Sekresi liur

FARING DAN ESOFAGUS

- Menelan

LAMBUNG

- Motilitas lambung
- Sekresi lambung
- Pencernaan di lambung
- Penyerapan oleh lambung

SEKRESI PANKREAS DAN EMPEDU

- Pankreas eksokrin
- Hati dan sistem empedu

USUS HALUS

- Motilitas usus halus
- Sekresi usus halus
- Pencernaan di usus halus
- Penyerapan oleh usus halus

USUS BESAR

- Motilitas usus besar
- Sekresi usus besar
- Bakteri kolon
- Penyerapan oleh usus besar
- Komposisi tinja

GAMBARAN UMUM HORMON PENCERNAAN

PENDAHULUAN

Fungsi utama **sistem pencernaan** adalah memindahkan nutrien, air, dan elektrolit dari makanan yang kita telan ke dalam lingkungan internal tubuh. Makanan yang ditelan merupakan sumber energi atau bahan bakar yang esensial. Bahan bakar tersebut digunakan oleh sel untuk menghasilkan ATP untuk melaksanakan berbagai aktivitas yang memerlukan energi, misalnya transpor aktif, kontraksi, sintesis, dan sekresi. Makanan juga merupakan sumber bahan baku untuk memperbarui dan menambah jaringan tubuh.

Tindakan makan tidak secara otomatis menyebabkan molekul-molekul jadi yang ada di makanan tersedia bagi sel tubuh sebagai sumber bahan bakar atau bahan baku. Makanan mula-mula harus dicerna, atau diuraikan secara biokimiawi, menjadi molekul-molekul kecil sederhana yang dapat diserap dari saluran cerna ke dalam sistem sirkulasi untuk didistribusikan ke sel-sel. Dalam keadaan normal, 95% dari makanan yang tertelan dapat digunakan oleh tubuh. Karena itu, rangkaian dalam akuisisi nutrien adalah ingesti, pencernaan, penyerapan, distribusi, dan pemakaian.

Di bab ini mula-mula akan disajikan gambaran menyeluruh tentang sistem pencernaan yaitu fitur-fitur umum berbagai komponen sistem sebelum kita memulai pembahasan detail saluran cerna dari awal hingga akhir.

■ Sistem pencernaan melakukan empat proses pencernaan dasar.

Terdapat empat proses pencernaan dasar: *motilitas*, *sekresi*, *pencernaan*, dan *penyerapan*.

MOTILITAS

Kata **motilitas** merujuk kepada kontraksi otot yang mencampur dan mendorong maju isi saluran cerna.

Seperti otot polos pembuluh darah, otot polos di dinding saluran cerna mempertahankan suatu kontraksi tingkat rendah yang menetap yang dikenal sebagai **tonus**. Tonus penting untuk mempertahankan tekanan tetap pada isi saluran cerna serta untuk mencegah dindingnya teregang permanen setelah mengalami distensi.

Pada aktivitas tonus yang tetap ini terdapat dua tipe dasar motilitas saluran cerna: gerakan mendorong (*propulsif*) dan gerakan mencampur. *Gerakan propulsif* mendorong maju isi saluran cerna, dengan kecepatan pergerakan bervariasi bergantung pada fungsi yang dilakukan oleh berbagai bagian saluran cerna. Jadi, isi terdorong maju di suatu segmen dengan kecepatan yang sesuai agar segmen tersebut dapat melaksanakan tugasnya. Sebagai contoh, transit makanan melalui esofagus berlangsung cepat, yang sesuai karena struktur ini hanya berfungsi sebagai saluran dari mulut ke lambung. Sebagai perbandingan, di usus halus – tempat utama pencernaan dan penyerapan – isi bergerak maju dengan lambat, menyediakan waktu untuk penguraian dan penyerapan makanan.

Gerakan mencampur memiliki fungsi ganda. Pertama, dengan mencampur makanan dengan getah pencernaan, gerakan ini meningkatkan pencernaan makanan. Kedua, gerakan ini mempermudah penyerapan dengan memajukan semua bagian isi saluran cerna ke permukaan serap saluran cerna.

Pergerakan bahan melalui sebagian besar saluran cerna terjadi berkat kontraksi otot polos di dinding organ-organ pencernaan. Pengecualiannya adalah di ujung-ujung saluran – mulut di bagian pangkal esofagus di awal dan sfingter ani eksternus di akhir – di mana motilitas lebih melibatkan otot rangka daripada aktivitas otot polos. Karena itu, tindakan mengunyah, menelan, dan defekasi memiliki komponen *volunter* karena otot rangka berada di bawah kontrol sadar. Sebaliknya, motilitas di seluruh saluran lainnya dilaksanakan oleh otot polos yang dikontrol oleh mekanisme *involunter* kompleks.

SEKRESI

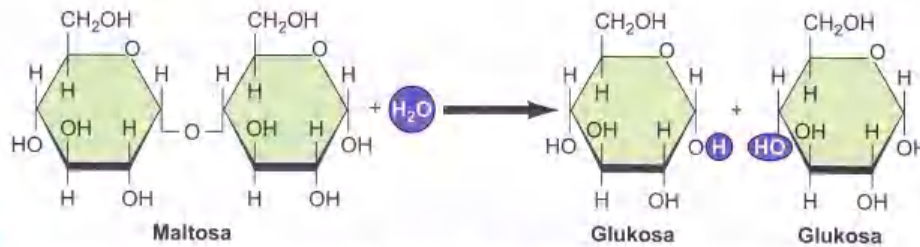
Sejumlah getah pencernaan disekresikan ke dalam lumen saluran cerna oleh kelenjar eksokrin (lihat h. 4) di sepanjang perjalanan, masing-masing dengan produk sekretorik spesifik. Setiap **sekresi pencernaan** terdiri dari air, elektrolit, dan konstituen organik spesifik yang penting dalam proses pencernaan, misalnya enzim, garam empedu, atau mukus. Sel-sel sekretorik mengekstraksi dari plasma sejumlah besar air dan bahan mentah yang diperlukan untuk menghasilkan sekresi tertentu tersebut. Sekresi semua getah pencernaan memerlukan energi, baik untuk transpor aktif sebagian bahan mentah ke dalam sel (yang lain berdifusi secara pasif) maupun untuk sintesis produk sekretorik oleh retikulum endoplasma. Pada rangsangan saraf atau hormon yang sesuai, sekresi dibebaskan ke dalam lumen saluran cerna. Dalam keadaan normal, sekresi pencernaan direabsorpsi dalam suatu bentuk kembali ke darah setelah ikut serta dalam proses pencernaan. Kegagalan reabsorpsi ini (misalnya karena muntah atau diare) menyebabkan hilangnya cairan yang “dipinjam” dari plasma ini.

Selain itu, sel-sel endokrin yang terletak di dinding saluran cerna mensekresikan hormon pencernaan ke dalam darah yang membantu pengontrolan motilitas pencernaan dan sekresi kelenjar eksokrin.

PENCERNAAN

Manusia mengonsumsi tiga kategori biokimiawi bahan makanan kaya energi: *karbohidrat*, *protein*, dan *lemak*. Molekul-molekul besar ini tidak dapat melewati membran plasma utuh untuk diserap dari lumen saluran cerna ke dalam darah atau limfe. Kata **pencernaan** (*digestion*) merujuk kepada penguraian biokimiawi struktur kompleks makanan menjadi satuan-satuan yang lebih kecil dan dapat diserap, oleh enzim-enzim yang diproduksi di dalam sistem pencernaan, sebagai berikut:

1. Bentuk paling sederhana **karbohidrat** adalah gula sederhana atau **monosakarida** (molekul “satu gula”), misalnya **glukosa**, **fruktosa**, dan **galaktosa**, yang dalam keadaan normal sangat sedikit ditemukan dalam makanan (lihat h. A-13). Sebagian besar karbohidrat yang kita telan berada dalam bentuk **polisakarida** (molekul “banyak gula”), yang terdiri dari rantai-rantai molekul glukosa yang saling berikatan. Polisakarida yang paling umum dikonsumsi adalah **tepung** yang berasal dari sumber tanaman. Selain itu, daging mengandung **glikogen**, polisakarida bentuk simpanan dari glukosa di otot. **Selulosa**, polisakarida lain dalam makanan, yang ditemukan di dinding tumbuhan, tidak dapat dicerna menjadi monosakarida-monosakarida konstituennya oleh getah pencernaan yang dikeluarkan oleh manusia; karena itu, karbohidrat ini membentuk *serat* yang tidak tercerna, atau “*bulk*” makanan kita. Selain polisakarida, sumber karbohidrat lain yang lebih sedikit dalam makanan adalah dalam bentuk **disakarida** (molekul “dua gula”), termasuk **sukrosa** (gula pasir, yang terdiri dari satu molekul glukosa dan satu fruktosa) dan **laktosa** (gula susu yang terdiri dari satu molekul glukosa dan satu galaktosa). Melalui proses pencernaan, tepung, glikogen, dan disakarida diubah menjadi monosakarida konstituen-konstituennya, terutama glukosa dengan sejumlah kecil fruktosa dan galaktosa. Monosakarida ini adalah satuan karbohidrat yang dapat diserap.
2. **Protein** dalam makanan terdiri dari berbagai kombinasi **asam amino** yang disatukan oleh ikatan peptida (lihat h. A-16). Melalui proses pencernaan, protein diuraikan terutama menjadi asam-asam amino konstituennya serta beberapa **polipeptida kecil** (beberapa asam amino yang disatukan oleh ikatan peptida). Keduanya adalah satuan protein yang dapat diserap.
3. Sebagian besar **lemak** dalam makanan berada dalam bentuk **trigliserida**, yaitu lemak netral yang terdiri dari satu molekul gliserol dengan tiga **asam lemak** melekat padanya (tri artinya “tiga”) (lihat h. A-13). Selama pencernaan, dua dari tiga molekul asam lemak tersebut terpisah, meninggalkan satu **monogliserida**, satu molekul gliserol dengan satu molekul asam lemak melekat padanya (*mono* artinya “satu”). Karena itu, produk akhir



Gambar 16-1

Contoh hidrolisis. Dalam contoh ini, disakarida maltosa (produk penguraian antara dari polisakarida) diuraikan menjadi dua molekul glukosa dengan penambahan H_2O di tempat ikatan.

pencernaan lemak adalah monogliserida dan asam lemak bebas, yaitu satuan lemak yang dapat diserap.

Pencernaan dilaksanakan oleh proses **hidrolisis** ("penguraian oleh air"; lihat h. A-17) enzimatis. Dengan menambahkan H_2O di tempat ikatan, enzim-enzim dalam sekresi pencernaan menguraikan ikatan-ikatan yang menyatukan subunit-subunit molekular di dalam molekul nutrien sehingga terjadi pembebasan molekul-molekul kecil (Gambar 16-1). Pada proses hidrolisis terjadi pengeluaran H_2O di tempat ikatan yang semula menyatukan subunit-subunit kecil ini untuk membentuk molekul nutrien. Hidrolisis mengganti H_2O dan membebaskan unit-unit kecil molekul makanan yang dapat diserap. Enzim-enzim pencernaan bersifat spesifik untuk ikatan yang dapat dihidrolisis. Sewaktu bergerak melalui saluran cerna, makanan menjadi subyek berbagai enzim, yang masing-masing menguraikan molekul makanan lebih lanjut. Dengan cara ini, molekul-molekul makanan yang besar diubah menjadi unit-unit kecil yang dapat diserap melalui proses bertahap progresif, seperti jalur perakitan yang berjalan terbalik, seiring dengan terdorong majunya isi saluran cerna.

PENYERAPAN

Di usus halus, pencernaan telah tuntas dan terjadi sebagian besar penyerapan. Melalui proses **penyerapan**, unit-unit kecil makanan yang dapat diserap yang dihasilkan oleh pencernaan, bersama dengan air, vitamin, dan elektrolit, dipindahkan dari lumen saluran cerna ke dalam darah atau limfe. Sewaktu kita meneliti saluran cerna dari awal hingga akhir, kita akan membahas empat proses motilitas, sekresi, pencernaan, dan penyerapan yang berlangsung di masing-masing organ pencernaan (Tabel 16-1).

■ Sistem pencernaan dibentuk oleh saluran cerna dan organ pencernaan tambahan.

Sistem pencernaan terdiri dari *saluran cerna* (atau *traktus digestivus*) plus **organ pencernaan tambahan** termasuk *kelenjar liur*, *pankreas eksokrin*, dan *sistem empedu*, yang terdiri dari *bati* dan *kandung empedu*. Organ-organ eksokrin ini terletak di luar saluran cerna dan mengalirkan sekresinya melalui duktus ke dalam lumen saluran cerna.

Saluran cerna pada hakikatnya adalah suatu tabung/selang dengan panjang sekitar 4,5 m (15 kaki) dalam keadaan

berkontraksi normal¹. Saluran cerna, yang berjalan di bagian tengah tubuh, mencakup organ-organ berikut (Tabel 16-1): *mulut*; *faring* (tenggorokan); *esofagus*; *lambung*; *usus halus* (terdiri dari *duodenum*, *jejunum*, dan *ileum*); *usus besar* (*sekum*, *apendiks*, *kolon*, dan *rektum*); dan *anus*. Meskipun organ-organ ini bersambungan satu sama lain namun dianggap sebagai entitas terpisah karena modifikasi regional, yang memungkinkan organ-organ tersebut melaksanakan aktivitas pencernaan spesifik.

Karena saluran cerna berlanjut dari mulut hingga ke anus maka lumen saluran ini, seperti lumen sedotan, berhubungan dengan lingkungan eksternal. Karenanya, isi di dalam lumen saluran cerna secara teknis berada di luar tubuh, seperti soda yang anda hisap melalui sedotan bukan merupakan bagian dari sedotan itu. Hanya setelah diserap dari lumen menembus dinding saluran cerna bahan tersebut dianggap sebagai bagian dari tubuh. Hal ini penting karena kondisi-kondisi yang esensial bagi proses pencernaan dapat ditoleransi di lumen saluran cerna tetapi tidak dapat ditoleransi di dalam tubuh sejati. Perhatikan contoh berikut:

■ pH isi lambung turun hingga serendah 2 akibat sekresi asam hidroklorida (HCl) oleh lambung, namun di dalam cairan tubuh kisaran pH yang memungkinkan hidup adalah 6,8 sampai 8,0.

■ Enzim pencernaan yang menghidrolisis protein dalam makanan juga dapat menghancurkan jaringan tubuh yang memproduksinya. (Protein adalah komponen struktural utama sel). Karena itu, setelah enzim-enzim ini disintesis dalam bentuk inaktif, mereka tidak akan diaktifkan sampai mencapai lumen, tempat enzim-enzim ini menyerang makanan yang sebenarnya berada di luar tubuh (yaitu, di dalam lumen) sehingga jaringan tubuh terlindung dari proses pencernaan diri.

■ Di bagian bawah usus keluar kuadriliun mikroorganisme hidup yang normalnya tidak berbahaya dan bahkan bermanfaat, namun jika mikroorganisme yang sama ini masuk ke tubuh sejati (seperti yang dapat terjadi pada ruptur apendiks), mereka dapat sangat berbahaya atau bahkan mematikan.

¹Karena saluran cerna yang tidak berkontraksi pada mayat memiliki panjang sekitar dua kali lipat dibandingkan dengan saluran yang berkontraksi pada keadaan hidup, maka buku-buku teks anatomi menunjukkan bahwa saluran cerna memiliki panjang 30 kaki dibandingkan dengan panjang 15 kaki yang diperlihatkan di buku-buku teks ilmu faal.

Tabel 16-1

Anatomi dan Fungsi Berbagai Komponen Sistem Pencernaan

ORGAN PENCERNAAN

Mulut dan Kelenjar Liur

Faring dan Esofagus

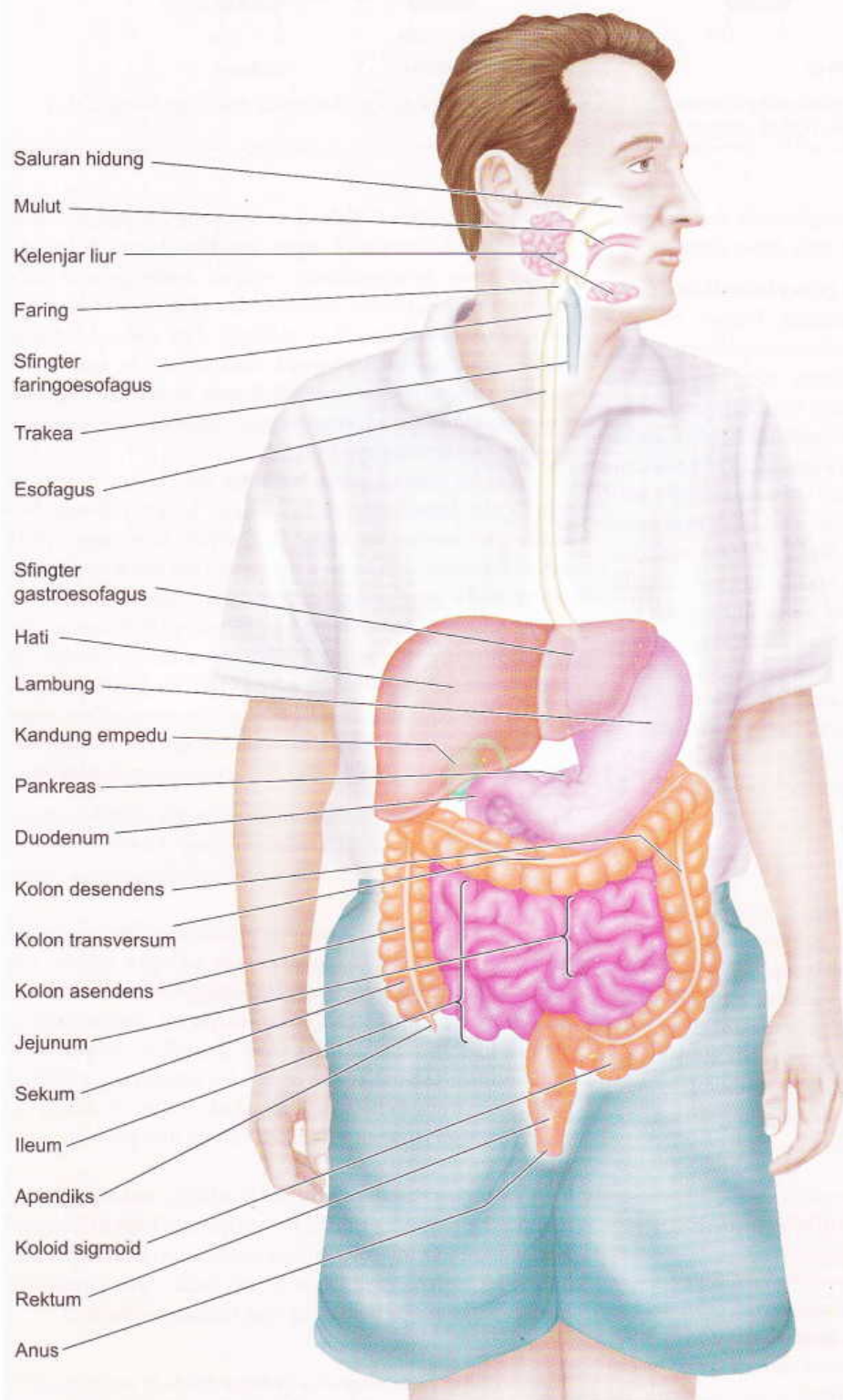
Lambung

Pankreas eksokrin

Hati

Usus Halus

Usus Besar



MOTILITAS**SEKRESI****PENCERNAAN****PENYERAPAN**

Mengunyah

Liur

- Amilase
- Mukus
- Lisozim

Pencernaan karbohidrat dimulai

Makanan tidak; beberapa obat-misalnya, nitrogliserin

Menelan

Mukus

Tidak ada

Tidak ada

Relaksasi reseptif; peristalsis

Getah lambung

- HCl
- Pepsin
- Mukus
- Faktor intrinsik

Pencernaan karbohidrat berlanjut di korpus lambung; pencernaan protein dimulai di antrum lambung

Makanan tidak; beberapa bahan larut lemak, misalnya alkohol dan aspirin

Tidak berlaku

Enzim pencernaan pankreas

- Tripsin, kimotripsin, karboksipeptidase
- Amilase
- Lipase

Sekresi NaHCO_3 pankreas

Enzim-enzim pankreas ini menyelesaikan pencernaan di lumen duodenum

Tidak berlaku

Tidak berlaku

Empedu

- Garam empedu
- Sekresi basa
- Bilirubin

Empedu tidak mencerna apapun, tetapi garam empedu mempermudah pencernaan dan penyerapan lemak di lumen duodenum

Tidak berlaku

Segmentasi; *migrating motility complex*

Sukus enterikus

- Mukus
 - Garam
- (Enzim-enzim usus halus tidak disekresikan tetapi berfungsi di dalam membran *brush-border* – disakaridase dan aminopeptidase)

Di lumen, di bawah pengaruh enzim pankreas dan empedu, pencernaan karbohidrat dan protein berlanjut dan pencernaan lemak telah tuntas; di *brush border*, pencernaan karbohidrat dan lemak selesai.

Semua nutrien, sebagian besar elektrolit, dan air

Kontraksi haustra, pergerakan massa

Mukus

Tidak ada

Garam dan air, mengubah isi menjadi tinja

■ Makanan adalah partikel asing kompleks yang akan diserang oleh sistem imun jika berkontak dengan tubuh sejati. Namun, makanan dicerna di dalam lumen menjadi unit-unit yang dapat diserap misalnya glukosa, asam amino, dan asam lemak yang tidak dapat dibedakan dari molekul-molekul kaya energi sederhana yang sudah ada di tubuh.

■ Dinding saluran cerna memiliki empat lapisan.

Dinding saluran cerna memiliki struktur umum yang sama di seluruh panjangnya dari esofagus sampai anus, dengan beberapa variasi lokal khas untuk masing-masing bagian. Potongan melintang saluran cerna memperlihatkan empat lapisan jaringan utama (Gambar 16-2, h. 647). Dari lapisan paling dalam ke arah luar adalah *mukosa*, *submukosa*, *muskularis eksterna*, dan *serosa*.

MUKOSA

Mukosa melapisi permukaan luminal saluran cerna. Bagian ini dibagi menjadi tiga lapisan:

■ Komponen primer mukosa adalah **membran mukosa**, suatu lapisan epitel sebelah dalam yang berfungsi sebagai permukaan protektif. Lapisan ini juga mengalami modifikasi di bagian-bagian tertentu untuk sekresi dan absorpsi. Membran mukosa mengandung *sel kelenjar eksokrin* untuk sekresi getah pencernaan, *sel kelenjar endokrin* untuk sekresi hormon pencernaan ke dalam darah, dan *sel epitel* yang khusus untuk menyerap nutrisi yang telah tercerna.

■ **Lamina propria** adalah lapisan tengah tipis jaringan ikat tempat epitel berada. Lapisan ini mengandung **gut-associated lymphoid tissue (GALT)**, yang penting dalam pertahanan terhadap bakteri usus penyebab penyakit (lihat h. 448).

■ **Muskularis mukosa**, lapisan otot polos yang jarang, adalah lapisan mukosa terluar yang terletak di samping submukosa.

Permukaan mukosa umumnya berlipat-lipat, dengan banyak bukit dan lembah yang sangat meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk penyerapan. Derajat pelipatan ini bervariasi di bagian saluran cerna yang berbeda, yaitu paling ekstensif di usus halus tempat penyerapan berlangsung maksimal, dan paling sedikit di esofagus yang hanya berfungsi sebagai saluran transit. Pola pelipatan mukosa dapat dimodifikasi oleh kontraksi muskularis mukosa. Hal ini penting untuk memajukan daerah-daerah yang berbeda pada permukaan absorptif ke isi lumen.

SUBMUKOSA

Submukosa ("di bawah mukosa") adalah lapisan tebal jaringan ikat yang menentukan daya regang dan elastisitas saluran cerna. Bagian ini mengandung pembuluh darah besar dan pembuluh limfe, di mana keduanya membentuk cabang-cabang ke arah dalam ke lapisan mukosa dan ke arah luar ke lapisan otot tebal di sekitarnya. Di dalam submukosa juga

terdapat anyaman saraf yang dikenal sebagai *pleksus submukosa* (*pleksus* artinya "anyaman").

MUSKULARIS EKSTERNA

Muskularis eksterna, selubung otot polos utama saluran cerna, mengelilingi submukosa. Di sebagian besar saluran cerna, muskularis eksterna terdiri dari dua lapisan: *lapisan sirkular dalam* dan *lapisan longitudinal luar*. Serat-serat di lapisan otot polos dalam (di samping submukosa) mengelilingi saluran. Kontraksi serat-serat melingkar ini mengurangi garis tengah lumen, mempersempit saluran di titik kontraksi. Kontraksi serat di lapisan luar, yang berjalan longitudinal di sepanjang saluran cerna, memperpendek saluran. Bersama-sama, aktivitas kontraktile kedua lapisan otot polos ini menghasilkan gerakan mendorong dan mencampur. Anyaman saraf lain, *pleksus mienterikus*, terletak di antara kedua lapisan otot (*mio* artinya "otot"; *enterik* artinya "usus"). Bersama-sama, pleksus submukosa dan mienterikus, disertai hormon dan mediator kimiawi lokal, membantu mengatur aktivitas usus lokal.

SEROSA

Jaringan ikat paling luar yang menutupi saluran cerna adalah **serosa**, yang mengeluarkan cairan encer licin (**cairan serosa**) yang melumasi dan mencegah gesekan antara organ-organ pencernaan dan visera di sekitarnya. Hampir di seluruh panjang saluran cerna, serosa bersambungan dengan **mesenterium**, yang menggantung organ-organ pencernaan dari dinding dalam rongga abdomen seperti ambin (Gambar 16-2). Perlekatan ini menghasilkan fiksasi relatif, menopang organ-organ pencernaan di posisinya yang benar, sementara tetap memberi mereka kebebasan untuk melakukan gerakan mencampur dan mendorong.

■ Regulasi fungsi pencernaan bersifat kompleks dan sinergistik.

Motilitas dan sekresi pencernaan diatur secara cermat untuk memaksimalkan pencernaan dan penyerapan makanan yang masuk. Empat faktor berperan dalam mengatur fungsi sistem pencernaan: (1) fungsi otonom otot polos, (2) pleksus saraf intrinsik, (3) saraf ekstrinsik, dan (4) hormon pencernaan.

FUNGSI OTONOM OTOT POLOS

Seperti sel-sel otot jantung yang dapat tereksitasi sendiri, sebagian dari sel-sel otot polos adalah sel pemacu yang memperlihatkan variasi ritmik spontan potensial membran. Jenis utama aktivitas listrik spontan di otot polos pencernaan adalah (**potensial gelombang lambat**) (lihat h. 315), yang juga dinamai *basic electrical rhythm (BER, irama listrik dasar)* saluran cerna. Sel-sel mirip sel otot tetapi tidak berkontraksi yang dikenal sebagai **sel interstisium Cajal** adalah sel pemacu yang memicu aktivitas gelombang lambat siklik. Sel-sel pemacu ini terletak di batas antara lapisan otot polos longitudinal dan sirkular. Gelombang lambat bukan poten-

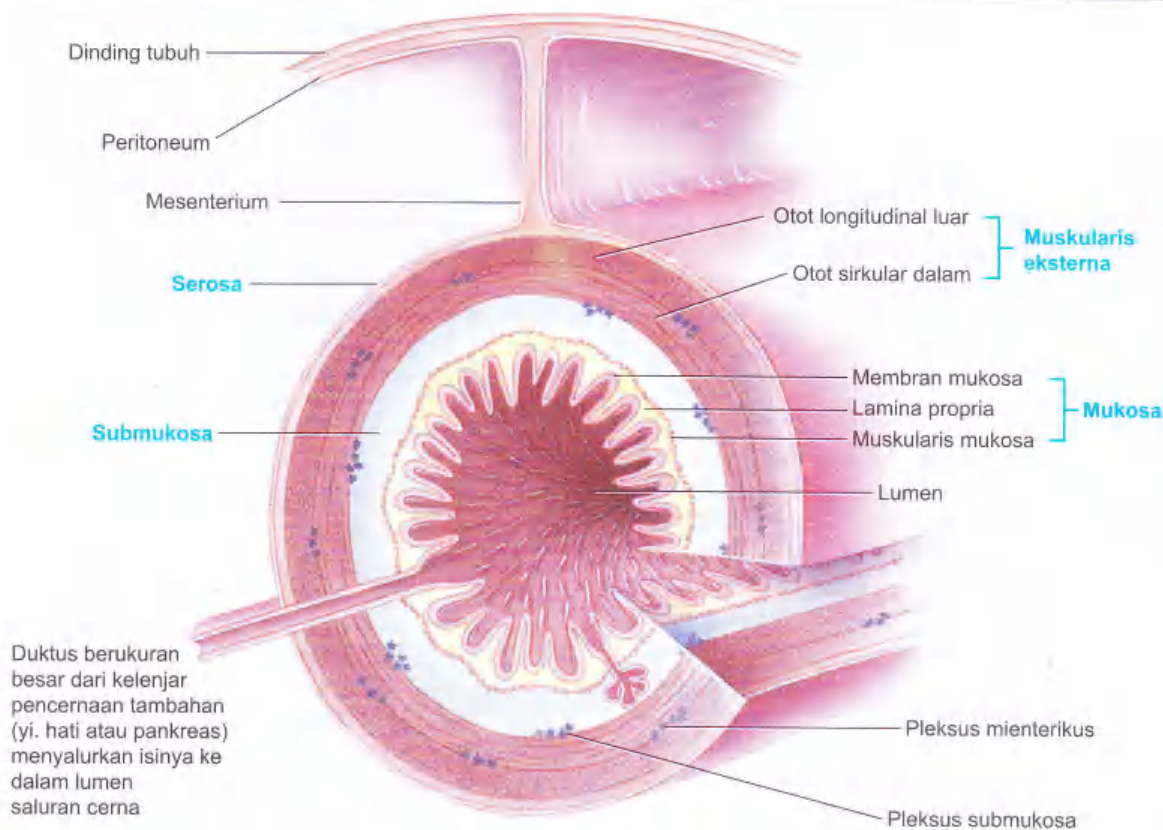
sial-aksi dan tidak secara langsung memicu kontraksi otot; gelombang ini adalah fluktuasi potensial aksi ritmik beralun yang secara siklis membawa membran mendekati atau menjauhi potensial ambang. Alunan gelombang lambat ini dipercayai disebabkan oleh variasi siklik pelepasan Ca^{2+} dari retikulum endoplasma dan penyerapan Ca^{2+} oleh mitokondria sel pemacu. Jika gelombang ini mencapai ambang di puncak depolarisasi maka di setiap puncak terpicu potensial aksi sehingga terjadi siklus-siklus kontraksi otot yang berirama.

Seperti otot jantung, lembaran-lembaran sel otot polos tersebut dihubungkan oleh taut celah yang dapat dialiri oleh ion-ion bermuatan listrik (lihat h. 66). Dengan cara ini, aktivitas listrik yang dimulai di sel pemacu saluran cerna menyebar ke sel-sel otot polos kontraktile di sampingnya. Selain itu, bukti baru mengisyaratkan bahwa aktivitas listrik ini juga dapat menyebar melalui sistem saraf enterik, yang akan segera dijelaskan. Karena itu, keseluruhan lembaran otot berperilaku seperti suatu sinsitium fungsional, mengalami eksitasi dan kontraksi sebagai satu kesatuan saat ambang tercapai (lihat h. 314). Jika ambang tidak tercapai maka aktivitas listrik gelombang lambat terus menyapu ke seluruh lembaran otot tanpa disertai oleh aktivitas kontraksi.

Apakah ambang tercapai atau tidak bergantung pada efek berbagai faktor mekanis, saraf, dan hormon yang mempengaruhi titik awal osilasi irama gelombang lambat tersebut.

Jika titik awal berada dekat dengan tingkat ambang, seperti ketika terdapat makanan di saluran cerna, maka puncak gelombang lambat depolarisasi akan mencapai ambang sehingga frekuensi potensial aksi dan aktivitas kontraktile yang menyertainya meningkat. Sebaliknya, jika titik awal jauh dari ambang, seperti ketika tidak terdapat makanan, maka kecil kemungkinannya tercapai ambang sehingga frekuensi potensial aksi dan aktivitas kontraksi berkurang.

Kecepatan (frekuensi) aktivitas kontraktile ritmik spontan saluran cerna, misalnya peristalsis di lambung, segmentasi di usus halus, dan kontraksi haustra di usus besar, bergantung pada laju inheren yang diciptakan oleh sel-sel pemacu yang terlibat. (Perincian spesifik mengenai kontraksi ritmik ini akan dibahas ketika kita membicarakan organ-organ yang bersangkutan). *Intensitas* (kekuatan) kontraksi bergantung pada jumlah potensial aksi yang terjadi ketika potensial gelombang lambat mencapai ambang, yang selanjutnya bergantung pada seberapa lama ambang dipertahankan. Di ambang, terjadi pengaktifan saluran Ca^{2+} bergerbang voltase (lihat h. 96) yang menyebabkan influks Ca^{2+} ke dalam sel otot polos. Masuknya Ca^{2+} ini menimbulkan dua efek: (1) Hal ini berperan dalam fase naik potensial aksi, dengan fase turun ditimbulkan seperti biasanya oleh efluks K^+ ; dan (2) Hal ini memicu respons kontraksi (lihat h. 103). Semakin besar jumlah potensial aksi, semakin tinggi konsentrasi Ca^{2+} sitosol, semakin besar aktivitas jembatan silang, dan semakin



Gambar 16-2

Lapisan dinding saluran cerna. Dinding saluran cerna terdiri dari empat lapisan utama: dari paling dalam ke luar adalah mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa.

kuat kontraksi. Faktor lain yang mempengaruhi aktivitas kontraksi juga melakukannya dengan mengubah konsentrasi Ca^{2+} sitosol. Karena itu, tingkat kontraktilitas dapat berkisar dari tonus rendah hingga gerakan mencampur dan mendorong yang kuat dengan mengubah-ubah konsentrasi Ca^{2+} sitosol.

PLEKSUS SARAF INTRINSIK

Pleksus saraf intrinsik adalah dua anyaman utama serat saraf—**pleksus submukosa** dan **pleksus mienterikus**—yang seluruhnya berada di dalam dinding saluran cerna dan berjalan di sepanjang saluran cerna. Dengan demikian, tidak seperti sistem tubuh yang lain, saluran cerna memiliki sistem saraf intramuralnya (“di dalam dinding”) sendiri, yang mengandung neuron sebanyak di medula spinalis dan memberi saluran ini tingkat regulasi diri yang cukup besar. Bersama-sama, kedua pleksus ini sering disebut **sistem saraf enterik**.

Pleksus intrinsik mempengaruhi semua aspek aktivitas saluran cerna. Pleksus intrinsik mengandung berbagai jenis neuron. Sebagian adalah neuron sensorik, yang memiliki reseptor yang berespons terhadap rangsangan lokal tertentu di saluran cerna. Neuron lokal lain menyinari sel otot polos serta kelenjar eksokrin dan endokrin saluran cerna untuk secara langsung mempengaruhi motilitas saluran cerna, sekresi getah pencernaan, dan sekresi hormon pencernaan. Seperti susunan saraf pusat, neuron-neuron sistem saraf enterik dihubungkan oleh antarneuron. Sebagian dari neuron motorik bersifat eksitatorik dan sebagian inhibitorik. Sebagai contoh, neuron yang mengeluarkan asetilkolin sebagai neurotransmitter mendorong kontraksi otot polos saluran cerna, sementara neurotransmitter *nitrat oksida* dan *vasoactive intestinal peptide* (peptida usus vasoaktif) bekerja bersama untuk menyebabkan relaksasi. Anyaman saraf intrinsik ini terutama mengoordinasikan aktivitas lokal di dalam saluran cerna. Sebagai gambaran, jika sepotong besar makanan terganjal di esofagus maka pleksus-pleksus intrinsik mengoordinasikan respons lokal untuk mendorong maju makanan. Aktivitas saraf intrinsik selanjutnya dapat dipengaruhi oleh saraf ekstrinsik.

SARAF EKSTRINSIK

Saraf ekstrinsik adalah serat-serat saraf dari kedua cabang sistem saraf otonom yang berasal dari luar saluran cerna dan menyinari berbagai organ pencernaan. Saraf otonom mempengaruhi motilitas dan sekresi saluran cerna dengan memodifikasi aktivitas yang sedang berlangsung di pleksus intrinsik, mengubah tingkat sekresi hormon pencernaan, atau, pada beberapa kasus, bekerja langsung pada otot polos dan kelenjar.

Ingatlah bahwa, secara umum, saraf simpatik dan parasimpatik yang menuju ke suatu jaringan menimbulkan efek berlawanan di jaringan tersebut. Sistem simpatik, yang mendominasi pada situasi “lawan-atau-lari”, cenderung menghambat atau memperlambat kontraksi dan sekresi saluran cerna. Efek ini sesuai jika dilihat bahwa proses pencernaan bukan prioritas tertinggi ketika tubuh menghadapi suatu

kedaruratan. Sistem saraf parasimpatik, sebaliknya, mendominasi pada situasi tenang “istirahat-dan-cerna”, saat berbagai aktivitas pemeliharaan umum misalnya pencernaan dapat berlangsung optimal. Karena itu, serat saraf parasimpatik yang menyinari saluran cerna, yang datang terutama melalui saraf vagus, cenderung meningkatkan motilitas otot polos dan mendorong sekresi enzim dan hormon pencernaan. Yang khas untuk saraf parasimpatik ke saluran cerna adalah bahwa serat saraf pascaganglionnya sebenarnya adalah bagian dari pleksus saraf intrinsik. Serat-serat ini adalah neuron keluaran penghasil asetilkolin di dalam pleksus. Karena itu, asetilkolin dilepaskan sebagai respons terhadap refleksi lokal yang seluruhnya dikoordinasikan oleh pleksus intrinsik serta terhadap refleksi vagus, yang bekerja melalui pleksus intrinsik.

Selain diaktifkan selama lepas muatan simpatik atau parasimpatik generalisata, saraf otonom, khususnya saraf vagus, dapat secara tersendiri diaktifkan untuk hanya memodifikasi aktivitas pencernaan. Salah satu tujuan utama pengaktifan spesifik persarafan ekstrinsik adalah untuk memadukan aktivitas antar berbagai bagian saluran cerna. Sebagai contoh, tindakan mengunyah makanan secara refleks meningkatkan tidak saja sekresi liur tetapi juga sekresi lambung, pankreas, dan hati melalui refleks vagus sebagai antisipasi kedatangan makanan.

HORMON PENCERNAAN

Di dalam mukosa bagian-bagian tertentu saluran cerna terdapat sel-sel kelenjar endokrin yang, pada stimulasi yang sesuai, mengeluarkan hormon ke dalam darah. **Hormon-hormon pencernaan** ini dibawa oleh darah ke bagian-bagian lain saluran cerna, tempat hormon-hormon tersebut menimbulkan efek eksitatorik atau inhibitorik pada otot polos dan kelenjar eksokrin. Yang menarik, banyak dari hormon yang sama ini dibebaskan dari neuron di otak, tempatnya bekerja sebagai neurotransmitter dan neuromodulator. Selama perkembangan masa mudigah, sel-sel tertentu di jaringan saraf yang sedang berkembang bermigrasi ke sistem pencernaan, tempat sel-sel tersebut menjadi sel endokrin.

■ Pengaktifan reseptor mengubah aktivitas pencernaan melalui refleks saraf dan jalur hormon.

Dinding saluran cerna mengandung tiga jenis reseptor sensorik yang berespons terhadap perubahan lokal di saluran cerna: (1) *kemoreseptor* yang peka terhadap komponen kimiawi di dalam lumen, (2) *mekanoreseptor* (reseptor tekanan) yang peka terhadap peregangan atau tegangan di dinding, dan (3) *osmoreseptor* yang peka terhadap osmolaritas isi lumen.

Perangsangan terhadap reseptor-reseptor ini memicu refleks saraf atau sekresi hormon, di mana keduanya mengubah tingkat aktivitas di sel efektor sistem pencernaan. Sel-sel efektor ini mencakup sel otot polos (untuk memodifikasi motilitas), sel kelenjar eksokrin (untuk mengontrol sekresi getah pencernaan), dan sel kelenjar endokrin (untuk mengubah sekresi hormon pencernaan) (Gambar 16-3). Pengaktifan reseptor dapat menimbulkan dua jenis refleks saraf—

refleks pendek dan refleks panjang. Ketika jaringan saraf intrinsik mempengaruhi motilitas lokal atau sekresi sebagai respons terhadap stimulasi lokal spesifik maka semua elemen refleks terletak di dalam dinding saluran cerna itu sendiri; sehingga terjadilah **refleks pendek**. Aktivitas saraf otonom ekstrinsik dapat berjalan di atas kontrol lokal untuk memodifikasi respons otot polos dan kelenjar, baik untuk menghubungkan aktivitas antara berbagai bagian saluran cerna atau untuk memodifikasi aktivitas sistem pencernaan sebagai respons terhadap pengaruh eksternal. Karena refleks otonom mencakup jalur-jalur panjang antara susunan saraf pusat dan sistem pencernaan maka refleks-refleks tersebut dikenal sebagai **refleks panjang**. Selain refleks-refleks saraf ini, aktivitas sistem pencernaan juga dikoordinasikan oleh hormon pencernaan, yang dirangsang langsung oleh perubahan lokal di saluran cerna atau oleh refleks pendek atau panjang.

Selain reseptor sensorik di dalam dinding saluran cerna yang memantau isi lumen dan tegangan dinding, membran plasma sel efektor sistem pencernaan juga memiliki protein reseptor yang berikatan dengan dan merespons terhadap hormon pencernaan, neurotransmitter, dan mediator kimiawi lokal.

Dari gambaran umum ini, anda dapat melihat bahwa regulasi fungsi pencernaan merupakan hal yang sangat kom-

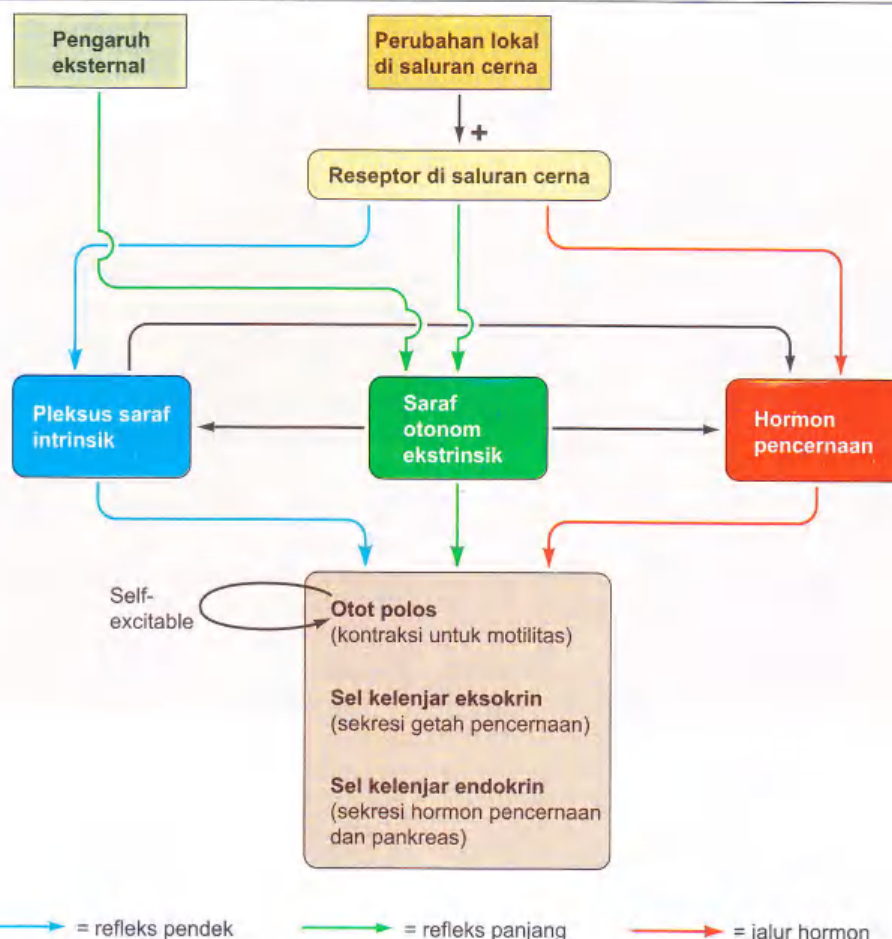
pleks, karena dipengaruhi oleh banyak jalur sinergistik yang saling kait yang dirancang untuk memastikan bahwa terbentuk respons yang sesuai untuk mencerna dan menyerap makanan yang masuk. Tidak ada di bagian tubuh lain terdapat sedemikian banyak kontrol yang tumpang-tindih.

Kini kita akan “berwisata” sepanjang saluran cerna, dimulai dari mulut dan berakhir di anus. Kita akan membahas empat proses pencernaan dasar yaitu motilitas, sekresi, pencernaan, dan penyerapan di masing-masing organ sepanjang perjalanan. Tabel 16-1 meringkaskan aktivitas-aktivitas tersebut dan berfungsi sebagai rujukan untuk seluruh bab ini.

MULUT

■ Rongga mulut adalah pintu masuk ke saluran cerna.

Pintu masuk ke saluran cerna adalah dari **mulut** atau **rongga oral**. Lubang masuk dibentuk oleh **bibir** yang mengandung otot dan membantu mengambil, menuntun, dan menampung makanan di mulut. Bibir juga memiliki fungsi nonpencernaan; bibir penting untuk berbicara (artikulasi banyak bunyi bergantung pada bentukan bibir tertentu) dan sebagai



Gambar 16-3

Ringkasan jalur-jalur yang mengontrol aktivitas sistem pencernaan.

reseptor sensorik dalam hubungan antarpribadi (misalnya berciuman). Bibir memiliki kemampuan merasakan sensasi taktil (sentuh) yang tinggi.

Langit-langit (palatum), yang membentuk atap lengkung rongga mulut, memisahkan mulut dari saluran hidung. Keberadaan struktur ini juga memungkinkan bernapas dan mengunyah atau menghisap berlangsung secara bersamaan. Di belakang tenggorokan menggantung pada palatum suatu tonjolan, **uvula**, yang berperan penting dalam menutup saluran hidung sewaktu menelan. (Uvula adalah struktur yang terangkat ketika anda mengucapkan "ahh" sehingga dokter dapat melihat tenggorokan anda lebih jelas).

Lidah, yang membentuk dasar rongga mulut, terdiri dari otot rangka yang dikontrol secara volunter. Gerakan lidah penting dalam menuntun makanan di dalam mulut sewaktu mengunyah dan menelan serta berperan penting dalam berbicara. Selain itu, **kuncup kecap** terletak di lidah (lihat h. 244).

Faring adalah rongga di belakang tenggorokan. Bagian ini berfungsi sebagai saluran bersama untuk sistem pencernaan (dengan berfungsi sebagai penghubung antara mulut dan esofagus, untuk makanan) dan sistem pernapasan (dengan memberi akses antara saluran hidung dan trakea, untuk udara). Susunan ini mengharuskan adanya mekanisme (akan segera dijelaskan) untuk menuntun makanan dan udara menuju saluran yang benar setelah melewati faring. Di dinding samping faring terdapat **tonsil**, jaringan limfoid yang merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh.

■ Gigi berperan untuk mengunyah.

Langkah pertama dalam proses pencernaan adalah **mastikasi** atau **mengunyah**, motilitas mulut yang melibatkan pengirisan, perobekan, penggilingan, dan pencampuran makanan oleh **gigi**. Gigi tertanam kuat di dan menonjol dari tulang rahang. Bagian gigi yang terlihat dilapisi oleh **email**, struktur paling keras di tubuh. Email terbentuk sebelum gigi tumbuh, oleh sel-sel khusus yang lenyap sewaktu gigi muncul.

CATATAN KLINIS. Karena email tidak dapat dibentuk kembali setelah gigi tumbuh maka setiap defek (**karies dentis** atau "lubang") yang terbentuk di email harus ditambal oleh bahan buatan atau permukaan akan terus tererosi ke dalam pulpa hidup di bawahnya.

Gigi atas dan bawah biasanya pas satu sama lain ketika rahang menutup. **Oklusi** ini memungkinkan makanan digiling dan dihancurkan di antara permukaan gigi.

CATATAN KLINIS. Ketika gigi tidak berkontak dengan pas satu sama lain maka gerakan memotong dan menggiling menjadi tidak sempurna. **Maloklusi** semacam ini terjadi karena kelainan posisi gigi dan sering disebabkan oleh gigi-gigi yang berdesakan dan terlalu besar untuk ruang rahang yang ada atau karena satu rahang bergeser terhadap rahang yang lain. Selain mengunyah menjadi tidak efektif, maloklusi dapat menyebabkan permukaan gigi aus serta disfungsi dan nyeri **sendi temporomandibula**, tempat tulang-tulang rahang bersendi satu sama lain. Maloklusi sering dapat dikoreksi dengan pemasangan kawat gigi, yang menghasilkan

tekanan lembut berkepanjangan terhadap gigi untuk memindahkan gigi secara bertahap ke posisi yang diinginkan.

Gigi dapat menghasilkan gaya yang jauh lebih besar daripada yang diperlukan untuk menyantap makanan biasa. Sebagai contoh, geraham pada pria dewasa dapat menghasilkan gaya penghancur hingga 200 pon, yang cukup untuk menghancurkan sebuah kacang keras, tetapi kekuatan sebesar ini biasanya tidak digunakan. Pada kenyataannya, derajat oklusi lebih penting daripada kekuatan menggigit dalam menentukan efisiensi mengunyah.

Fungsi mengunyah adalah (1) untuk menggiling dan memecahkan makanan menjadi potongan-potongan yang lebih kecil sehingga makanan mudah ditelan dan untuk meningkatkan luas permukaan makanan yang akan terkena enzim, (2) untuk mencampur makanan dengan liur, dan (3) untuk merangsang kuncup kecap. Yang terakhir tidak saja menghasilkan rasa nikmat kecap yang subyektif tetapi juga, melalui mekanisme *feedforward*, secara refleks meningkatkan sekresi liur, lambung, pankreas, dan empedu untuk persiapan bagi kedatangan makanan.

Tindakan mengunyah dapat volunter, tetapi sebagian besar mengunyah selama makan adalah refleks ritmik yang dihasilkan oleh pengaktifan otot rangka rahang, bibir, pipi, dan lidah sebagai respons terhadap tekanan makanan pada jaringan mulut.

■ Liur memulai pencernaan karbohidrat, penting dalam higiene mulut, dan mempermudah bicara.

Liur (saliva), sekresi yang berkaitan dengan mulut, terutama dihasilkan oleh tiga pasang kelenjar liur utama yang terletak di luar rongga mulut dan mengeluarkan liur melalui dukkus pendek ke dalam mulut.

Liur mengandung 99,5% H₂O dan 0,5% elektrolit dan protein. Konsentrasi NaCl (garam) liur hanya sepertujuh dari konsentrasinya di plasma, yang penting dalam mempersepsikan rasa asin. Demikian juga, diskriminasi rasa manis ditingkatkan oleh tidak adanya glukosa di liur. Protein liur yang terpenting adalah *amilase*, *mukus*, dan *lisozim*. Protein-protein ini berperan dalam fungsi saliva sebagai berikut:

1. Liur memulai pencernaan karbohidrat di mulut melalui kerja **amilase liur**, suatu enzim yang menguraikan polisakarida menjadi **maltosa**, suatu disakarida yang terdiri dari dua molekul glukosa (lihat Gambar 16-1, h. 643).
2. Liur mempermudah proses menelan dengan membasahi partikel makanan sehingga partikel-partikel tersebut menyatu, serta menghasilkan pelumasan oleh adanya **mukus** yang kental dan licin.
3. Liur memiliki sifat antibakteri melalui efek rangkap-pertama, dengan **lisozim**, suatu enzim yang melisiskan atau menghancurkan bakteri tertentu dengan merusak dinding sel; dan kedua, dengan membasahi bahan yang mungkin berfungsi sebagai sumber makanan untuk bakteri.
4. Liur berfungsi sebagai bahan pelarut yang merangsang kuncup kecap. Hanya molekul dalam larutan yang dapat bereaksi dengan reseptor kuncup kecap. Anda dapat

membuktikannya sendiri: Keringkan lidah anda dan kemudian teteskan gula di atasnya – anda tidak merasakan manis sampai lidah anda dibasahkan.

5. Liur membantu berbicara dengan mempermudah gerakan bibir dan lidah. Kita sulit berbicara jika mulut kita kering.
6. Liur berperan penting dalam higiene mulut dengan membantu menjaga mulut dan gigi bersih. Aliran liur yang konstan membantu membilas residu makanan, partikel asing, dan sel epitel tua yang terlepas dari mukosa mulut. Kontribusi liur dalam hal ini dapat dirasakan oleh setiap orang yang pernah mengalami bau mulut ketika salivasi tertekan sementara, misalnya ketika demam atau mengalami kecemasan berkepanjangan.
7. Liur kaya akan dapar bikarbonat, yang menetralkan asam dalam makanan serta asam yang dihasilkan oleh bakteri di mulut sehingga karies dentis dapat dicegah.

Meskipun memiliki banyak fungsi di atas, liur tidak esensial untuk pencernaan dan penyerapan makanan, karena enzim-enzim yang diproduksi oleh pankreas dan usus halus dapat menuntaskan pencernaan makanan meskipun tidak terdapat liur dan sekresi lambung.

CATATAN KLINIS. Masalah utama yang berkaitan dengan berkurangnya sekresi liur, suatu kondisi yang dinamai **xerostomia**, adalah kesulitan mengunyah dan menelan, kesulitan bicara kecuali yang bersangkutan sering menyeruput air ketika berbicara, dan peningkatan mencolok karies dentis kecuali jika diambil tindakan pencegahan khusus.

■ Sekresi liur berlangsung terus-menerus dan dapat ditingkatkan oleh refleks.

Secara rerata, sekitar 1 sampai 2 liter liur dikeluarkan setiap hari, berkisar dari laju basal spontan terus-menerus sebesar 0,5 ml/mnt hingga laju aliran maksimal sekitar 5 ml/mnt sebagai respons terhadap rangsangan kuat misalnya menghisap jeruk.

Sekresi basal liur yang terus-menerus tanpa rangsangan yang jelas ditimbulkan oleh stimulasi konstan tingkat rendah oleh ujung-ujung saraf parasimpatis yang berakhir di kelenjar liur. Sekresi basal ini penting untuk menjaga mulut dan tenggorokan selalu basah. Selain sekresi terus-menerus tingkat rendah ini, sekresi liur dapat ditingkatkan oleh dua jenis refleks liur, refleks liur sederhana dan terkondisi (Gambar 16-4).

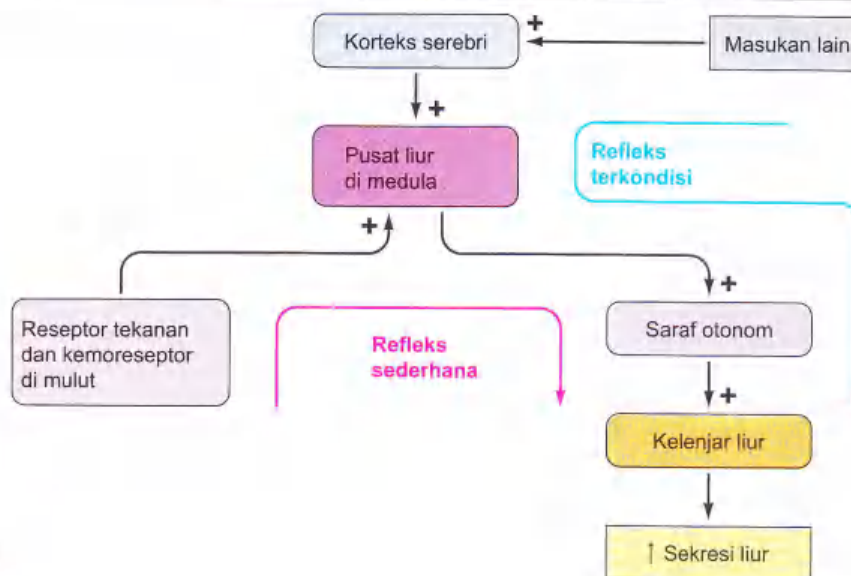
REFLEKS LIUR SEDERHANA DAN TERKONDISI

Refleks liur sederhana terjadi ketika kemoreseptor dan reseptor tekan di dalam rongga mulut berespons terhadap keberadaan makanan. Pada pengaktifan, reseptor-reseptor ini menghasilkan impuls serat-serat saraf aferen yang membawa informasi ke **pusat liur**, yang terletak di medula batang otak, seperti semua pusat otak yang mengontrol aktivitas pencernaan. Pusat liur, selanjutnya, mengirim impuls melalui saraf otonom ekstrinsik ke kelenjar liur untuk meningkatkan sekresi liur. Tindakan kedokteran gigi mendorong sekresi liur tanpa adanya makanan karena manipulasi ini mengaktifkan reseptor tekanan di mulut.

Pada **refleks liur terkondisi**, atau **didapat**, salivasi terjadi tanpa stimulasi oral. Hanya berpikir, melihat, mencium, atau mendengar pembuatan makanan yang lezat memicu salivasi melalui refleks ini. Kita semua pernah mengalami “liur menetes” ketika mengantisipasi sesuatu yang lezat untuk dimakan. Ini adalah respons yang dipelajari berdasarkan pengalaman sebelumnya. Sinyal yang berasal dari luar mulut dan secara mental dikaitkan dengan kenikmatan makan bekerja melalui korteks serebri untuk merangsang pusat liur di medula.

PENGARUH OTONOM PADA SEKRESI LIUR

Pusat liur mengontrol derajat pengeluaran liur melalui saraf otonom yang menyinari kelenjar liur. Tidak seperti sistem saraf otonom di tempat lain di tubuh, respons simpatis dan parasimpatis di kelenjar liur tidak antagonistik. Baik stimulasi



Gambar 16-4
Kontrol sekresi liur

simpatis maupun parasimpatis meningkatkan sekresi liur tetapi jumlah, karakteristik, dan mekanismenya berbeda. Stimulasi parasimpatis, yang memiliki efek dominan dalam sekresi liur, menghasilkan liur yang segera keluar, encer, jumlahnya banyak, dan kaya enzim. Stimulasi simpatis, sebaliknya, menghasilkan liur dengan volume terbatas, kental, dan kaya mukus. Karena stimulasi simpatis menghasilkan lebih sedikit liur maka mulut terasa lebih kering daripada biasanya selama keadaan-keadaan di mana sistem simpatis dominan, misalnya situasi penuh stres. Karena itu, orang sering merasa mulutnya kering karena rasa cemas ketika akan berpidato.

Sekresi liur adalah satu-satunya sekresi pencernaan yang seluruhnya berada di bawah kontrol saraf. Semua sekresi pencernaan lainnya diatur oleh refleksi sistem saraf dan hormon.

■ Pencernaan di mulut bersifat minimal; tidak terjadi penyerapan nutrisi.

Pencernaan di mulut melibatkan hidrolisis polisakarida menjadi disakarida oleh amilase. Namun, sebagian besar pencernaan oleh enzim ini dilakukan di korpus lambung setelah massa makanan dan liur tertelan. Asam menginaktivkan amilase, tetapi di bagian tengah makanan, di mana asam lambung belum sampai, enzim liur ini terus berfungsi selama beberapa jam.

Tidak terjadi penyerapan makanan di mulut. Yang penting, sebagian obat dapat diserap oleh mukosa oral, contoh utamanya adalah *nitroglicerine*, obat vasodilator yang kadang digunakan oleh pasien jantung untuk menghilangkan serangan angina (lihat h. 360) yang berkaitan dengan iskemia miokardium (lihat h. 344).

FARING DAN ESOFAGUS

Motilitas yang berkaitan dengan faring dan esofagus adalah **menelan**. Sebagian besar dari kita berpikir bahwa menelan adalah tindakan terbatas memindahkan makanan keluar mulut menuju esofagus. Namun, menelan sebenarnya adalah keseluruhan proses memindahkan makanan dari mulut melalui esofagus hingga ke lambung.

■ Menelan adalah refleksi tuntas atau gagal terprogram secara berurutan.

Menelan dimulai ketika suatu **bolus**, atau gumpalan makanan yang telah dikunyah atau encer, secara sengaja didorong oleh lidah ke belakang mulut menuju faring. Tekanan bolus merangsang reseptor-reseptor tekanan faring, yang mengirim impuls aferen ke **pusat menelan** yang terletak di medula batang otak. Pusat menelan kemudian secara refleksi mengaktifkan dalam urutan yang sesuai otot-otot yang terlibat dalam proses menelan. Menelan adalah refleksi yang paling rumit di tubuh. Pada proses menelan, terjadi pengaktifan berbagai respons yang sangat terkoordinasi dalam suatu pola tuntas atau gagal spesifik dalam suatu periode waktu. Me-

nelan dimulai secara volunter, tetapi sekali dimulai maka gerakan ini tidak bisa dihentikan. Mungkin anda pernah mengalaminya ketika sepotong besar permen secara tak sengaja terselip ke bagian belakang tenggorokan anda, memicu proses menelan tanpa anda inginkan.

■ Selama tahap orofaring menelan, makanan dicegah masuk ke jalur yang salah.

Menelan dibagi menjadi tahap orofaring dan tahap esofagus. **Tahap orofaring** berlangsung sekitar 1 detik dan terdiri dari pemindahan bolus dari mulut melalui faring untuk masuk ke esofagus. Ketika masuk ke faring, bolus makanan harus diarahkan ke dalam esofagus dan dicegah untuk masuk ke lubang-lubang lain yang berhubungan dengan faring. Dengan kata lain, makanan harus dijaga agar tidak masuk kembali ke mulut, masuk ke saluran hidung, atau masuk ke trakea. Semua ini diatur oleh aktivitas-aktivitas terkoordinasi berikut (Gambar 16-5):

- Posisi lidah yang menekan langit-langit keras menjaga agar makanan tidak masuk kembali ke mulut sewaktu menelan.

- Uvula terangkat dan menekan bagian belakang tenggorokan, menutup saluran hidung dari faring sehingga makanan tidak masuk ke hidung

- Makan dicegah masuk ke trakea terutama oleh elevasi laring dan penutupan erat pita suara di pintu masuk laring atau **glotis**. Bagian pertama trakea adalah *laring*, atau *voice box*, yang dilintangi oleh *pita suara* (lihat h. 500). Sewaktu menelan, pita suara melakukan tugas yang tidak berkaitan dengan berbicara. Kontraksi otot-otot laring mendekatkan kedua pita suara satu sama lain sehingga pintu masuk glotis tertutup. Bolus juga mendorong suatu lipatan kecil jaringan rulang rawan, **epiglottis** (*epi* artinya "di atas"), ke belakang menutupi glotis sebagai proteksi tambahan agar makanan tidak masuk ke saluran napas.

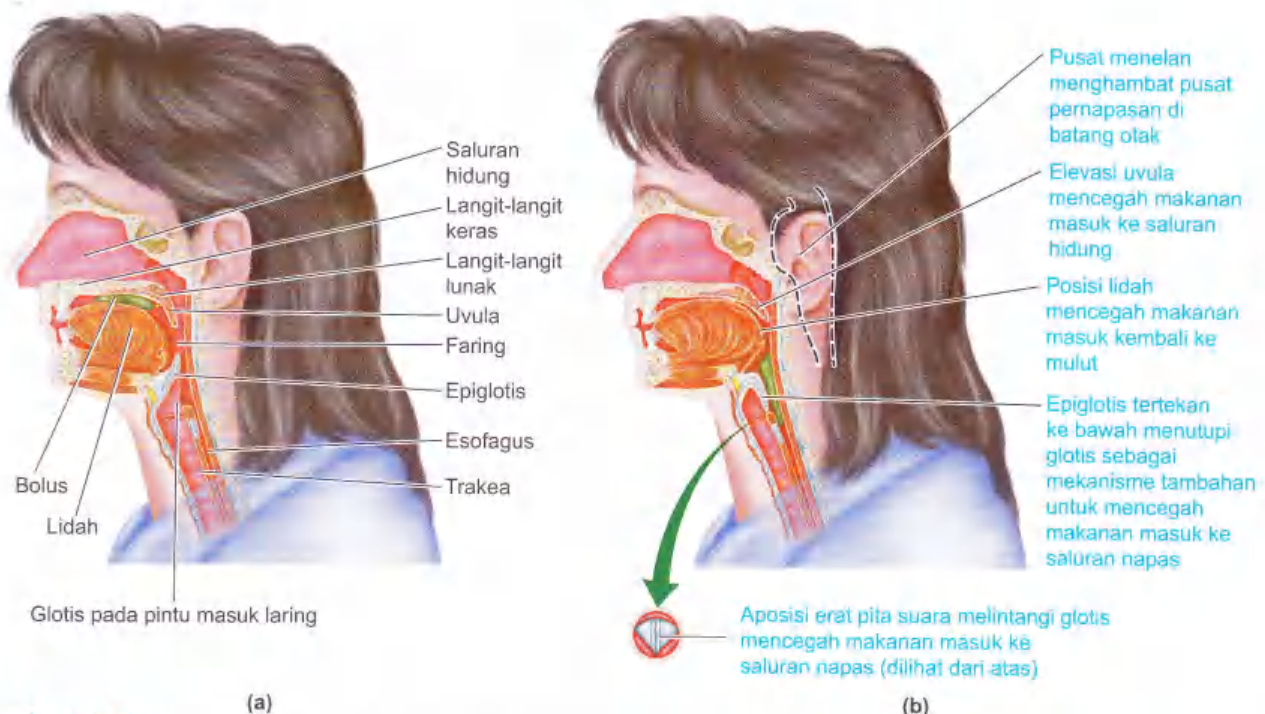
- Yang bersangkutan tidak melakukan upaya respirasi ketika saluran napas secara temporer tertutup sewaktu menelan, karena pusat menelan secara singkat menghambat pusat pernapasan di dekatnya.

- Dengan laring dan trakea tertutup, otot-otot faring berkontraksi untuk mendorong bolus ke dalam esofagus.

■ Sfingter orofaring mencegah udara masuk saluran cerna sewaktu bernapas.

Esofagus adalah saluran berotot yang relatif lurus yang terbentang antara faring dan lambung (lihat Tabel 16-1, h. 644). Struktur ini, yang sebagian besar terletak di rongga thoraks, menembus diafragma dan menyatu dengan lambung di rongga abdomen beberapa sentimeter di bawah diafragma.

Esofagus dijaga di kedua ujungnya oleh sfingter. Sfingter adalah struktur otot berbentuk cincin yang, ketika tertutup, mencegah lewatnya sesuatu melalui saluran yang dijaganya. Sfingter esofagus atas adalah *sfingter faringoesofagus*, dan sfingter esofagus bawah adalah *sfingter gastroesofagus*.



Gambar 16-5

Tahap orofaring menelan. (a) Posisi struktur-struktur orofaring saat istirahat. (b) Perubahan yang terjadi selama tahap orofaring menelan untuk mencegah bolus makanan masuk ke saluran yang salah.

Kita pertama-tama akan membahas peran sfingter faringo-esofagus, kemudian proses transit makanan di esofagus, dan akhirnya pentingnya sfingter gastroesofagus.

Karena esofagus terpajan ke tekanan intrapleura sub-atmosfer akibat aktivitas pernapasan (lihat h. 502) maka terbentuk gradien tekanan antara atmosfer dan esofagus. Kecuali sewaktu menelan, **sfingter faringoesofagus** menjaga pintu masuk ke esofagus selalu tertutup untuk mencegah masuknya udara dalam jumlah besar ke dalam esofagus dan lambung sewaktu bernapas. Udara hanya diarahkan ke dalam saluran napas. Jika tidak, maka saluran cerna akan menerima banyak gas, yang dapat menimbulkan **sendawa**. Sewaktu menelan, sfingter ini terbuka dan memungkinkan bolus masuk ke dalam esofagus. Setelah bolus berada di dalam esofagus, sfingter faringoesofagus menutup, saluran napas terbuka, dan bernapas kembali dilakukan. Tahap orofaring selesai, dan sekitar 1 detik telah berlalu sejak proses menelan pertama kali dimulai.

■ Gelombang peristaltik mendorong makanan melalui esofagus.

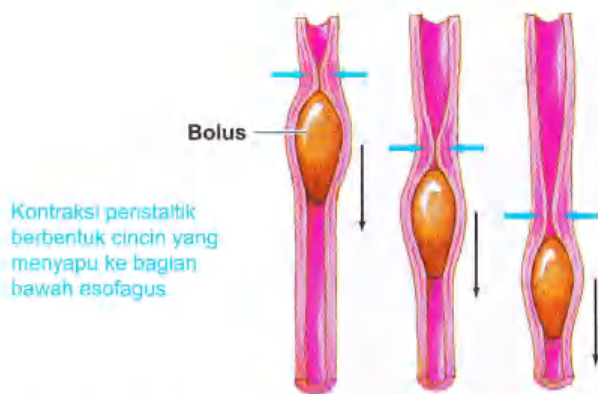
Tahap esofagus dari proses menelan kini dimulai. Pusat menelan memicu **gelombang peristaltik primer** yang menyapu dari pangkal ke ujung esofagus, mendorong bolus di depannya menelusuri esofagus untuk masuk ke lambung. Kata **peristalsis** merujuk kepada kontraksi otot polos sirkular berbentuk cincin yang bergerak progresif maju, mendorong

bolus ke bagian di depannya yang masih melemas (Gambar 16-6). Gelombang peristaltik memerlukan waktu sekitar 5 sampai 9 detik untuk mencapai ujung bawah esofagus. Perambatan gelombang dikontrol oleh pusat menelan, dengan persarafan melalui saraf vagus.

Jika bolus yang tertelan besar atau lengket, misalnya potongan roti lapis selai kacang, tidak dapat didorong mencapai lambung oleh gelombang peristalsis primer, maka bolus yang tertahan tersebut akan meregangkan esofagus, merangsang reseptor tekanan di dindingnya. Akibatnya, terjadi pengaktifan gelombang peristaltik kedua yang lebih kuat, yang diperantarai oleh pleksus saraf intrinsik di tempat peregangannya. **Gelombang peristaltik kedua** ini tidak melibatkan pusat menelan, dan yang bersangkutan tidak menyadari kejadiannya. Peregangannya esofagus juga secara refleks meningkatkan sekresi liur. Bolus yang terperangkap akhirnya terlepas dan bergerak maju melalui kombinasi pelumasan oleh liur tambahan yang tertelan dan gelombang peristaltik kedua yang kuat. Peristalsis esofagus sedemikian efektif sehingga anda dapat menghabiskan sepiring hidangan dalam posisi terbalik dan semua makanan akan segera terdorong ke dalam lambung.

■ Sfingter gastroesofagus mencegah refluksi isi lambung.

Kecuali sewaktu menelan, **sfingter gastroesofagus** tetap berkontraksi untuk mempertahankan sawar antara lambung



Gambar 16-6

Peristalsis di esofagus. Sewaktu menyapu menuruni esofagus, kontraksi peristaltik mendorong bolus ke bagian yang melemas di depannya, menggiring bolus menuju lambung.

dan esofagus, mengurangi kemungkinan refluks isi lambung yang asam ke dalam esofagus. Jika isi lambung akhirnya mengalir balik meskipun terdapat sfingter maka keasamaan isi lambung ini mengiritasi esofagus, menyebabkan rasa tak nyaman di esofagus yang dikenal sebagai *heartburn*. (Jantung itu sendiri tidak terkena sama sekali).

Sewaktu gelombang peristalsis menyapu menuruni esofagus, sfingter gastroesofagus melemas secara refleks sehingga bolus dapat masuk ke dalam lambung. Setelah bolus masuk ke lambung, proses menelan tuntas dan sfingter gastroesofagus kembali berkontraksi.

■ Sekresi esofagus seluruhnya bersifat protektif.

Sekresi esofagus seluruhnya terdiri dari mukus. Pada kenyataannya, mukus disekresikan di sepanjang saluran cerna oleh sel kelenjar penghasil mukus di mukosa. Dengan menghasilkan pelumasan, mukus esofagus mengurangi kemungkinan kerusakan esofagus oleh tepi-tepi tajam makanan yang baru masuk. Selain itu, mukus melindungi dinding esofagus dari asam dan enzim di getah lambung jika terjadi refluks lambung.

Keseluruhan waktu transit di faring dan esofagus hanya sekitar 6 sampai 10 detik, terlalu singkat untuk terjadinya pencernaan atau penyerapan di bagian ini. Kini kita bergerak ke perhentian berikutnya, lambung.

LAMBUNG

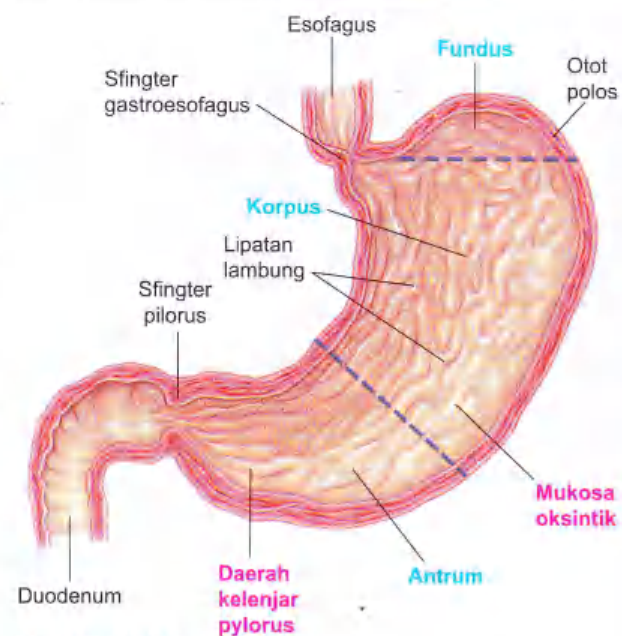
Lambung adalah rongga seperti kantung berbentuk J yang terletak antara esofagus dan usus halus. Organ ini dibagi menjadi tiga bagian berdasarkan pembedaan anatomik, histologis, dan fungsional (Gambar 16-7). **Fundus** adalah bagian lambung yang terletak di atas lubang esofagus. Bagian

tengah atau utama lambung adalah **korpus**. Lapisan otot polos di fundus dan korpus relatif tipis, tetapi bagian bawah lambung, **antrum**, memiliki otot yang jauh lebih tebal. Perbedaan ketebalan otot ini memiliki peran penting dalam motilitas lambung di kedua regio tersebut, seperti segera akan anda ketahui. Juga terdapat perbedaan kelenjar di mukosa regio-regio ini, seperti akan dijelaskan nanti. Bagian terminal lambung adalah **sfingter pilorus**, yang bekerja sebagai sawar antara lambung dan bagian atas usus halus, duodenum.

■ Lambung menyimpan makanan dan memulai pencernaan protein.

Lambung melakukan tiga fungsi utama:

1. Fungsi terpenting lambung adalah menyimpan makanan yang masuk sampai makanan dapat disalurkan ke usus halus dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan penyerapan yang optimal. Diperlukan waktu beberapa jam untuk mencerna dan menyerap satu porsi makanan yang dikonsumsi hanya dalam bilangan menit. Karena usus halus adalah tempat utama pencernaan dan penyerapan, maka lambung perlu menyimpan makanan dan menyalurkannya secara mencicil ke duodenum dengan kecepatan yang tidak melebihi kapasitas usus halus.



Gambar 16-7

Anatomi lambung. Lambung dibagi menjadi tiga bagian berdasarkan perbedaan struktural dan fungsional—fundus, korpus, dan antrum. Lapisan mukosa lambung dibagi menjadi mukosa oksintik dan daerah kelenjar pilorus berdasarkan perbedaan dalam sekresi kelenjar.

2. Lambung mengeluarkan asam hidroklorida (HCl) dan enzim yang memulai pencernaan protein.
3. Melalui gerakan mencampur lambung, makanan yang tertelan dihaluskan dan dicampur dengan sekresi lambung untuk menghasilkan campuran cairan kental yang dikenal sebagai **kimus**. Isi lambung harus diubah menjadi kimus sebelum dapat dialirkan ke duodenum.

Kini kita akan membahas bagaimana lambung melaksanakan fungsi-fungsi di atas selagi kita meneliti empat proses pencernaan dasar—motilitas, sekresi, pencernaan, dan penyerapan—yang berkaitan dengan lambung. Dimulai dari motilitas, lambung memiliki motilitas yang kompleks dan berada di bawah banyak sinyal regulatorik. Empat aspek motilitas lambung adalah (1) pengisian, (2) penyimpanan, (3) pencampuran, dan (4) pengosongan. Kita mulai dengan pengisian lambung.

■ Pengisian lambung melibatkan relaksasi reseptif.

Ketika kosong, lambung memiliki volume sekitar 50 ml, tetapi volume lambung dapat bertambah hingga sekitar 1 liter (1000 ml) saat makan. Lambung dapat menampung peningkatan volume 20 kali lipat tersebut dengan tidak banyak mengalami perubahan tegangan di dindingnya dan peningkatan tekanan intralambung, melalui mekanisme berikut. Bagian interior lambung membentuk lipatan-lipatan dalam. Sewaktu makan, lipatan menjadi lebih kecil dan nyaris mendatar sewaktu lambung sedikit melemas setiap kali makanan masuk, seperti ekspansi bertahap kantung es yang sedang diisi. Relaksasi refleks lambung sewaktu menerima makanan ini disebut **relaksasi reseptif**; relaksasi ini meningkatkan kemampuan lambung menampung tambahan volume makanan dengan hanya menyebabkan sedikit peningkatan tekanan lambung. Namun, jika makanan yang dikonsumsi lebih dari 1 liter maka lambung mengalami peregangannya berlebihan dan tekanan intralambung meningkat sehingga yang bersangkutan merasa tidak nyaman. Relaksasi reseptif dipicu oleh tindakan makan dan diperantarai oleh saraf vagus.

■ Makanan disimpan di korpus lambung.

Sekelompok sel pemacu yang terletak di regio fundus bagian atas lambung menghasilkan potensial gelombang lambat yang menyapu ke bawah sepanjang lambung menuju sfingter pilorus dengan frekuensi tiga kali per menit. Pola ritmik depolarisasi spontan ini—irama listrik dasar atau BER lambung—terjadi terus-menerus dan mungkin disertai oleh kontraksi lapisan otot polos sirkular. Lapisan otot polos ini dapat mencapai ambang oleh aliran arus dan mengalami potensial aksi, bergantung pada tingkat eksitabilitas lapisan tersebut, yang pada gilirannya memulai gelombang peristaltik yang menyapu ke seluruh lambung seiring BER dengan frekuensi tiga kali per menit.

Sekali dimulai, gelombang peristaltik menyebar melalui fundus dan korpus ke antrum dan sfingter pilorus. Karena lapisan otot di fundus dan korpus tipis maka kontraksi di bagian ini lemah. Ketika mencapai antrum, gelombang kontraksi menjadi jauh lebih kuat karena otot di sini lebih tebal.

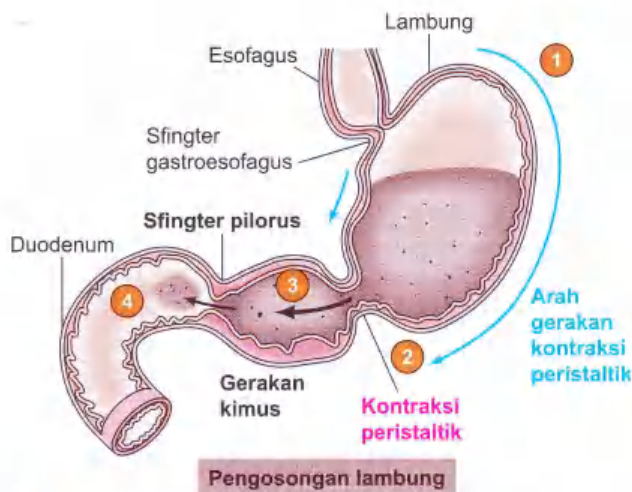
Karena di fundus dan korpus gerakan mencampur berlangsung lemah maka makanan yang disalurkan ke lambung dari esofagus disimpan di bagian korpus yang relatif tenang tanpa mengalami pencampuran. Daerah fundus biasanya tidak menyimpan makanan tetapi hanya mengandung kantung gas. Makanan secara bertahap disalurkan dari korpus ke antrum, tempat berlangsungnya pencampuran.

■ Pencampuran makanan berlangsung di antrum.

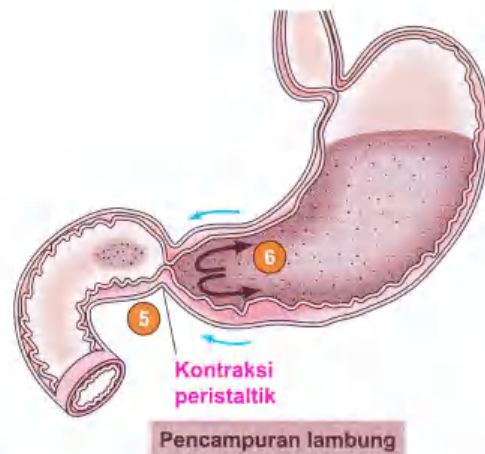
Kontraksi peristaltik antrum yang kuat mencampur makanan dengan sekresi lambung untuk menghasilkan kimus. Setiap gelombang peristaltik antrum mendorong kimus maju menuju sfingter pilorus. Kontraksi tonik sfingter pilorus normalnya menyebabkan sfingter ini nyaris tertutup. Lubang yang terbentuk cukup besar untuk dilalui oleh air dan cairan lain tetapi terlalu kecil untuk kimus kental kecuali jika kimus didorong oleh kontraksi peristaltik antrum yang kuat. Bahkan demikianpun dari 30 ml kimus yang dapat ditampung oleh antrum, biasanya hanya beberapa mililiter isi antrum yang terdorong ke duodenum pada setiap gelombang peristaltik. Sebelum lebih banyak kimus yang terperas keluar, gelombang peristaltik mencapai sfingter pilorus dan menyebabkan sfingter ini berkontraksi lebih kuat, menutup pintu keluar dan mencegah mengalirnya kimus lebih lanjut ke duodenum. Massa kimus antrum yang sedang terdorong maju tetapi tidak dapat masuk ke duodenum tertahan mendadak di sfingter yang tertutup dan memantul balik ke dalam antrum, hanya untuk didorong kembali ke sfingter dan memantul balik oleh gelombang peristaltik baru (Gambar 16-8). Gerakan maju mundur ini mencampur kimus secara merata di antrum.

■ Pengosongan lambung umumnya dikontrol oleh faktor di duodenum.

Selain mencampur isi lambung, kontraksi peristaltik antrum adalah gaya pendorong untuk mengosongkan isi lambung. Jumlah kimus yang lolos ke duodenum pada setiap gelombang kontraksi sebelum sfingter pilorus menutup erat terutama bergantung pada kekuatan peristalsis. Intensitas peristalsis antrum dapat sangat bervariasi di bawah pengaruh berbagai sinyal dari lambung dan duodenum; karena itu, pengosongan lambung diatur baik oleh faktor lambung maupun duodenum (Tabel 16-2). Faktor-faktor ini mempengaruhi eksitabilitas lambung dengan sedikit mendepolarisasi atau menghiperpolarisasi otot polos lambung. Eksitabilitas ini, selanjutnya, adalah penentu derajat aktivitas peristaltik antrum. Semakin besar eksitabilitas, semakin sering BER menghasilkan potensial aksi, semakin besar tingkat



- 1 Kontraksi peristaltik dimulai di fundus atas dan menyapu turun menuju sfingter pilorus.
- 2 Kontraksi menjadi lebih kuat sewaktu mencapai antrum yang berotot tebal.
- 3 Kontraksi peristaltik antrum yang kuat mendorong kimus maju.
- 4 Sebagian kecil kimus terdorong melewati sfingter yang sedikit terbuka ke dalam duodenum. Semakin kuat kontraksi antrum, semakin banyak kimus yang masuk ke duodenum pada setiap gelombang kontraksi.



- 5 Ketika kontraksi peristaltik mencapai sfingter pilorus, sfingter menutup erat dan proses pengosongan berhenti.
- 6 Ketika kimus yang sedang terdorong maju menumbuk sfingter yang tertutup, kimus ini terpantul balik ke antrum. Kimus mengalami pencampuran sewaktu terdorong maju dan terpantul mundur kembali ke antrum pada setiap kontraksi peristaltik.

Gambar 16-8

Pengosongan dan pencampuran lambung akibat kontraksi peristaltik antrum.

aktivitas peristaltik di antrum, dan semakin cepat laju pengosongan lambung.

FAKTOR DI LAMBUNG YANG MEMPENGARUHI LAJU PENGOSONGAN LAMBUNG

Faktor utama di lambung yang mempengaruhi kekuatan kontraksi adalah jumlah kimus di lambung. Jika hal-hal lain setara maka lambung mengosongkan isinya dengan kecepatan yang sebanding dengan volume kimus di dalamnya setiap saat. Peregangan lambung memicu peningkatan motilitas lambung melalui efek langsung peregangan pada otot polos serta melalui keterlibatan pleksus intrinsik, saraf vagus, dan hormon lambung *gastrin*. (Sumber, kontrol, dan fungsi lain hormon ini akan dijelaskan kemudian).

Selain itu, derajat fluiditas kimus di lambung mempengaruhi pengosongan lambung. Isi lambung harus diubah menjadi bentuk cair kental merata sebelum disalurkan ke duodenum. Semakin cepat tingkat keenceran yang sesuai tercapai, semakin cepat isi lambung siap dievakuasi.

FAKTOR DI DUODENUM YANG MEMPENGARUHI LAJU PENGOSONGAN LAMBUNG

Meskipun lambung berpengaruh namun faktor-faktor di duodenum sangat penting dalam mengontrol kecepatan

pengosongan lambung. Duodenum harus siap menerima kimus dan dapat menunda pengosongan lambung dengan mengurangi aktivitas peristaltik di lambung sampai duodenum siap menampung lebih banyak kimus. Bahkan jika lambung teregang dan isinya berada dalam bentuk cair, lambung tidak dapat mengosongkan isinya sampai duodenum siap mengolah kimus.

Empat faktor duodenum terpenting yang mempengaruhi pengosongan lambung adalah *lemak*, *asam*, *hipertonisitas*, dan *peregangan*. Adanya satu atau lebih rangsangan ini di duodenum akan mengaktifkan reseptor duodenum yang sesuai, memicu respons saraf atau hormon yang mengerem motilitas lambung dengan mengurangi eksitabilitas otot polos lambung. Penurunan aktivitas antrum kemudian memperlambat laju pengosongan lambung.

■ *Respons saraf* diperantarai melalui pleksus saraf intrinsik (refleks pendek) dan saraf otonom (refleks panjang). Secara kolektif, refleks-refleks ini disebut **refleks enterogastrik**.

■ *Respons hormon* melibatkan pelepasan beberapa hormon yang secara kolektif dikenal sebagai **enterogastron** dari mukosa duodenum. Darah membawa hormon-hormon ini ke lambung, tempat mereka menghambat kontraksi antrum untuk mengurangi pengosongan lambung. Dua enterogastron terpenting adalah **sekrelin** dan **kolesistokinin (CCK)**. Sekrelin adalah hormon pertama yang ditemukan (1902). Ka-

Tabel 16-2

Faktor yang Mengatur Motilitas dan Pengosongan Lambung

FAKTOR	CARA REGULASI	EFEK PADA MOTILITAS DAN PENGOSONGAN LAMBUNG
Di Dalam Lambung		
Volume kimus	Peregangan menimbulkan efek langsung pada eksitabilitas otot polos lambung, serta bekerja melalui pleksus intrinsik, saraf vagus, dan gastrin	Peningkatan volume merangsang motilitas dan pengosongan
Derajat fluiditas (keenceran)	Efek langsung; isi harus berbentuk cair sebelum dievakuasi	Peningkatan fluiditas mempercepat pengosongan
Di Dalam Duodenum		
Adanya lemak, asam, hipertonisitas, atau peregangan	Memulai refleks enterogastrik atau memicu pelepasan enterogastron (kolesistokinin, sekretin)	Faktor-faktor di duodenum ini menghambat motilitas dan pengosongan lambung lebih lanjut sampai duodenum mengatasi faktor-faktor yang ada
Di Luar Sistem Pencernaan		
Emosi	Mengubah keseimbangan otonom	Merangsang atau menghambat motilitas dan pengosongan
Nyeri hebat	Meningkatkan aktivitas simpatik	Menghambat motilitas dan pengosongan

rena merupakan produk sekretorik yang masuk ke darah, bahan ini dinamai *sekrelin*. Kata *kolesistokinin* berasal dari kenyataan bahwa hormon ini juga menyebabkan kontraksi kandung empedu yang berisi empedu (*kole* artinya "empedu"; *kisto* artinya "kantong"; dan *kinin* artinya "kontraksi"). Sekretin dan CCK adalah hormon pencernaan utama yang melakukan fungsi penting selain berfungsi sebagai enterogastron.

Marilah kita teliti mengapa berbagai rangsang di duodenum ini (lemak, asam, hipertonisitas, dan peregangan) perlu menunda pengosongan lambung (bekerja melalui refleks enterogastrik atau salah satu enterogastron).

■ **Lemak.** Lemak dicerna dan diserap lebih lambat daripada nutrien lain. Selain itu, pencernaan dan penyerapan lemak berlangsung hanya di dalam lumen usus halus. Karena itu, ketika lemak sudah ada di duodenum, pengosongan lambung lebih lanjut ke dalam duodenum terhenti sampai usus halus selesai memproses lemak yang ada di dalamnya. Pada kenyataannya, lemak adalah perangsang paling kuat untuk menghambat motilitas lambung. Hal ini jelas ketika anda membandingkan laju pengosongan makanan tinggi lemak (setelah enam jam hidangan yang mengandung daging berlemak plus telur mungkin masih ada di lambung) dengan makanan yang banyak mengandung karbohidrat dan protein (hidangan dengan daging tanpa lemak dan kentang mungkin sudah tidak ada lagi di lambung dalam tiga jam). (Untuk pembahasan mengenai makanan sebelum melakukan suatu pertandingan atletik, lihat fitur boks di h. 658 Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

■ **Asam.** Karena lambung mengeluarkan asam hidroklorida (HCl), maka kimus yang masuk ke duodenum sangat asam. Kimus ini dinetralkan oleh natrium bikarbonat (NaHCO_3) yang disekresikan ke dalam lumen duodenum

terutama dari pankreas. Asam yang belum ternetralkan akan mengiritasi mukosa duodenum dan menginaktifkan enzim-enzim pencernaan pankreas yang disekresikan ke dalam lumen duodenum. Karena itu, masuk akal jika asam yang belum ternetralkan di duodenum akan menghambat pengosongan lebih lanjut isi lambung yang asam sampai netralisasi selesai.

■ **Hipertonisitas.** Sewaktu molekul-molekul protein dan tepung dicerna di lumen duodenum terjadi pembebasan sejumlah besar molekul asam amino dan glukosa. Jika penyerapan molekul asam amino dan glukosa ini tidak mengimbangi kecepatan pencernaan protein dan karbohidrat maka sejumlah besar molekul akan tetap berada di kimus dan meningkatkan osmolaritas isi duodenum. Osmolaritas bergantung pada jumlah molekul yang ada, bukan ukurannya, dan satu molekul protein dapat diuraikan menjadi beberapa ratus molekul asam amino, yang masing-masing memiliki aktivitas osmotik setara dengan molekul protein semula. Hal yang sama berlaku untuk satu molekul besar tepung, yang menghasilkan banyak molekul glukosa berukuran kecil namun dengan aktivitas osmotik setara. Karena dapat berdifusi bebas menembus dinding duodenum maka air masuk ke lumen duodenum dari plasma jika osmolaritas duodenum meningkat. Air dalam jumlah besar yang masuk ke usus dari plasma akan menyebabkan peregangan usus dan, yang lebih penting, gangguan sirkulasi karena berkurangnya volume plasma. Untuk mencegah efek-efek ini, pengosongan lambung secara refleks dihambat jika osmolaritas isi duodenum mulai meningkat. Karena itu, jumlah makanan yang masuk ke duodenum untuk dicerna lebih lanjut menjadi partikel-partikel yang lebih kecil dan aktif osmotik berkurang sampai proses penyerapan memiliki kesempatan untuk menyusul.

■ **Peregangan.** Kimus yang terlalu banyak di duodenum akan menghambat pengosongan isi lambung lebih lanjut agar

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Makan Sebelum Pertandingan: Apa yang Masuk dan Apa yang Keluar?

Banyak pelatih dan atlet sangat mempercayai ritual makanan khusus sebelum pertandingan. Sebagai contoh, suatu tim sepak bola selalu sarapan steak sebelum bertanding. Yang lain mungkin menambahkan pisang dalam santapan sebelum bertanding. Apakah ritual ini bermanfaat?

Banyak penelitian telah dilakukan untuk menentukan efek makanan sebelum bertanding pada prestasi atletik. Meskipun penelitian laboratorium membuktikan bahwa bahan-bahan tertentu misalnya kafein meningkatkan daya tahan, namun belum ditemukan adanya bahan makanan yang akan sangat meningkatkan kinerja atlet. Pelatihan yang telah dilakukan atlet adalah penentu utama prestasi. Meskipun tidak ada makanan tertentu yang memberi manfaat khusus sebelum suatu kompetisi, beberapa pilihan makanan sebenarnya malah menghambat atlet. Sebagai contoh, hidangan steak banyak mengandung lemak dan mungkin memerlukan waktu lebih lama untuk dicerna sehingga malah dapat mengganggu kinerja tim sepakbola dan karenanya perlu dihindari. Namun, ritual makan yang tidak mengganggu prestasi atletik, misalnya makan pisang, tetapi memberi tambahan semangat atau percaya diri tidaklah berbahaya dan harus dihargai. Orang mungkin memberi arti tertentu pada suatu makanan, dan kepercayaan mereka pada praktek-praktek ini dapat memberi perbedaan antara menang dan kalah.

Manfaat terbesar makanan prapertandingan adalah mencegah lapar selagi bertanding. Karena lambung mungkin memerlukan waktu satu sampai empat jam untuk kosong maka atlet perlu makan paling tidak tiga sampai empat jam sebelum pertandingan dimulai. Sebelum bertanding atlet sebaiknya tidak mengonsumsi makanan dalam jumlah berlebihan. Makanan yang tertinggal di lambung selama pertandingan dapat menyebabkan mual dan mungkin muntah. Keadaan ini dapat diperparah oleh rasa cemas, yang memperlambat pencernaan dan menunda pengosongan lambung melalui sistem saraf simpatis.

Pilihan terbaik adalah makanan yang mengandung banyak karbohidrat serta rendah lemak dan protein. Tujuannya adalah mempertahankan kadar glukosa darah dan simpanan karbohidrat di tubuh dan menghindari penumpukan makanan yang belum tercerna di lambung sewaktu bertanding. Makanan tinggi karbohidrat dianjurkan karena lebih cepat dikosongkan dari lambung daripada makanan yang mengandung lemak atau protein. Karbohidrat tidak menghambat pengosongan lambung melalui pelepasan enterogastrom, sementara lemak dan protein melakukannya. Lemak pada khususnya menghambat pengosongan lambung dan lambat dicerna. Pemrosesan metabolik terhadap protein menghasilkan zat sisa bernitrogen misalnya urea

yang aktivitas osmotiknya menarik air dari tubuh dan meningkatkan volume urin, yaitu dua hal yang tidak diinginkan selama pertandingan. Pilihan yang baik untuk makanan sebelum pertandingan antara lain adalah roti, pasta, nasi, kentang, gelatin, dan jus buah. Karbohidrat kompleks ini tidak saja akan telah dikosongkan dari lambung jika dikonsumsi satu sampai empat jam sebelum pertandingan tetapi juga membantu mempertahankan kadar glukosa darah selama bertanding.

Meskipun tampaknya logis jika kita mengonsumsi sesuatu yang manis sesaat sebelum bertanding untuk menghasilkan "tambahan tenaga", makanan atau minuman tinggi gula seyogianya dihindari karena dapat memicu pelepasan insulin. Insulin adalah hormon yang meningkatkan pemasukan glukosa ke dalam sel. Setelah seseorang mulai berolahraga, sensitivitas terhadap insulin meningkat (lihat h. 77), yang menurunkan kadar glukosa plasma. Kadar glukosa plasma yang turun memicu rasa lelah dan meningkatkan pemakaian glikogen otot, yang dapat membatasi kinerja dalam pertandingan yang memerlukan daya tahan seperti maraton. Karena itu, konsumsi gula tepat sebelum kompetisi malah dapat menghambat kinerja bukannya memberi tambahan tenaga seperti yang dicari.

Dalam satu jam pertandingan, atlet sebaiknya hanya minum air untuk memastikan hidrasi yang cukup.

duodenum memiliki waktu untuk memproses kelebihan volume kimus yang sedang ditampungnya sebelum duodenum menerima kimus tambahan.

■ Emosi dapat mempengaruhi motilitas lambung.

Faktor lain yang tidak berkaitan dengan pencernaan, misalnya emosi, juga dapat mengubah motilitas lambung dengan bekerja melalui saraf otonom untuk mempengaruhi derajat eksitabilitas otot polos lambung. Meskipun efek emosi pada motilitas lambung bervariasi dari orang ke orang dan tidak selalu dapat diperkirakan namun kesedihan dan rasa takut umumnya cenderung mengurangi motilitas, sementara kemarahan dan agresi cenderung meningkatkannya. Selain pengaruh emosi, nyeri hebat dari bagian tubuh manapun cenderung menghambat motilitas, tidak hanya di lambung tetapi di seluruh saluran cerna. Respons ini ditimbulkan oleh peningkatan aktivitas simpatis.

■ Lambung tidak secara aktif ikut serta dalam muntah.

CATATAN KLINIS. Muntah, atau **emesis/vomitus**, ekspulsi paksa isi lambung keluar melalui mulut, tidak terjadi karena peristalsis terbalik di lambung, seperti yang mungkin diperkirakan. Sebenarnya lambung itu sendiri tidak secara aktif berperan dalam muntah. Lambung, esofagus, dan sfingter-sfingter terkaitnya semua melemas sewaktu muntah. Gaya utama penyebab ekspulsi, yang mengejutkan, berasal dari kontraksi otot-otot pernapasan—yaitu diafragma (otot inspirasi utama) dan otot abdomen (otot ekspirasi aktif).

Tindakan kompleks muntah dikoordinasikan oleh **pusat muntah** di medula batang otak. Muntah dimulai dengan inspirasi dalam dan penutupan glotis. Kontraksi diafragma menekan ke bawah ke lambung sementara secara bersamaan kontraksi otot-otot perut menekan rongga abdomen, meningkatkan tekanan intraabdomen dan memaksa visera abdomen bergerak ke atas. Sewaktu lambung yang melemas

terperas antara diafragma di atas dan rongga abdomen yang mengecil di bawah, isi lambung terdorong ke atas melalui sfingter-sfingter yang melemas dan esofagus serta keluar melalui mulut. Glotis tertutup, sehingga bahan muntah tidak masuk ke saluran napas. Uvula juga terangkat untuk menutup saluran hidung. Siklus muntah dapat berulang beberapa kali sampai lambung kosong. Muntah biasanya didahului oleh pengeluaran liur berlebihan, berkeringat, peningkatan denyut jantung, dan sensasi mual, yang semuanya khas untuk lepas muatan generalisata sistem saraf otonom.

PENYEBAB MUNTAH

Muntah dapat dipicu oleh sinyal aferen ke pusat muntah dari sejumlah reseptor di seluruh tubuh. Penyebab muntah mencakup yang berikut:

- Stimulasi taktil (sentuh) di bagian belakang tenggorokan, yaitu salah satu rangsangan paling kuat. Sebagai contoh, memasukkan jari tangan ke belakang tenggorokan atau bahkan keberadaan penekan lidah atau instrumen gigi di bagian belakang mulut sudah cukup untuk merangsang sebagian orang tersedak atau bahkan muntah.
- Iritasi atau peregangan lambung dan duodenum.
- Peningkatan tekanan intrakranium, misalnya yang disebabkan oleh perdarahan otak. Karena itu, muntah setelah cedera kepala dianggap sebagai tanda buruk; hal ini mengisyaratkan pembengkakan atau perdarahan di dalam rongga kranium.
- Rotasi atau akselerasi kepala yang menyebabkan pusing bergoyang misalnya mabuk perjalanan.
- Bahan kimia, termasuk obat atau bahan berbahaya yang memicu muntah (yaitu, **emetik**) dengan bekerja pada bagian atas saluran cerna atau dengan merangsang kemoreseptor di **chemoreceptor trigger zone** khusus di samping pusat muntah di otak. Pengaktifan zona ini memicu refleks muntah. Sebagai contoh, obat kemoterapi yang digunakan untuk mengobati kanker sering menyebabkan muntah dengan bekerja pada **chemoreceptor trigger zone**.
- Muntah psikogenik akibat faktor emosi, termasuk yang menyertai pemandangan atau bau yang memuakkan atau pada situasi stres lainnya.

EFEK MUNTAH

Pada muntah yang berlebihan tubuh mengalami kehilangan banyak cairan dan asam yang secara normal akan direabsorpsi. Penurunan volume plasma yang terjadi dapat menyebabkan dehidrasi dan masalah sirkulasi, dan kehilangan asam dari lambung dapat menyebabkan alkalosis metabolik (lihat h. 634).

Namun, muntah tidak selalu berbahaya. Muntah terbatas yang dipicu oleh iritasi saluran cerna dapat bermanfaat dalam mengeluarkan bahan perusak dari lambung dan tidak membiarkannya ada di lambung untuk kemudian diserap. Pada kenyataannya, emetik kadang-kadang digunakan setelah seseorang secara tidak sengaja menelan suatu racun untuk secara cepat mengeluarkan bahan tersebut dari tubuh.

Kini kita telah menyelesaikan pembahasan tentang motilitas lambung dan akan beralih ke sekresi lambung.

■ Getah pencernaan lambung disekresikan oleh kelenjar yang terletak di dasar foveola gastrika.

Setiap hari lambung mensekresikan sekitar 2 liter getah lambung. Sel-sel yang mengeluarkan getah lambung berada di lapisan dalam lambung, mukosa lambung, yang dibagi menjadi dua daerah berbeda: (1) **mukosa oksintik**, yang melapisi korpus dan fundus; dan (2) daerah kelenjar pilorus (**pyloric gland area, PGA**), yang melapisi antrum. Permukaan luminal lambung berisi lubang-lubang kecil (foveola) dengan kanjung dalam yang terbentuk oleh pelipatan masuk mukosa lambung. Bagian pertama dari invaginasi ini disebut **foveola gastrica**, yang di dasarnya terletak **kelenjar lambung**. Berbagai sel sekretorik melapisi bagian dalam invaginasi ini, sebagian eksokrin dan sebagian endokrin atau parakrin (Tabel 16-3). Mari-lah kita melihat sel-sel sekretorik eksokrin terlebih dulu.

Di dinding foveola gastrica dan kelenjar mukosa oksintik ditemukan tiga jenis sel sekretorik eksokrin lambung:

- **Sel mukus** (*mucous*) melapisi foveola gastrica dan pintu masuk kelenjar. Sel-sel ini mengeluarkan mukus encer. (*Mucous* adalah kata sifat; *mucus* adalah kata benda).
- Bagian lebih dalam di kelenjar lambung dilapisi oleh **chief cell** dan sel parietal. **Chief cell** yang jumlahnya lebih banyak menghasilkan prekursor enzim **pepsinogen**.
- **Sel parietal** (atau **oksintik**) mengeluarkan **HCl** dan **faktor intrinsik** (**oksintik** artinya "tajam", gambaran untuk produk sekretorik HCl yang poten dari sel ini).

Sekresi eksokrin ini semuanya dibebaskan ke dalam lumen lambung. Secara kolektif, berbagai sekresi ini membentuk getah lambung.

Beberapa **sel punca** juga ditemukan di foveola gastrica. Sel-sel ini cepat membelah dan berfungsi sebagai sel induk dari semua sel baru di mukosa lambung. Sel anak yang dihasilkan dari pembelahan sel bermigrasi keluar foveola untuk menjadi sel epitel permukaan atau bermigrasi masuk ke dalam ke kelenjar lambung, tempat sel-sel tersebut berdiferensiasi menjadi **chief cell** atau sel parietal. Melalui aktivitas ini, keseluruhan mukosa lambung diganti setiap sekitar tiga hari. Pertukaran yang sering ini merupakan hal penting karena isi lambung yang sangat asam menyebabkan sel-sel mukosa mengalami aus dan mudah rusak.

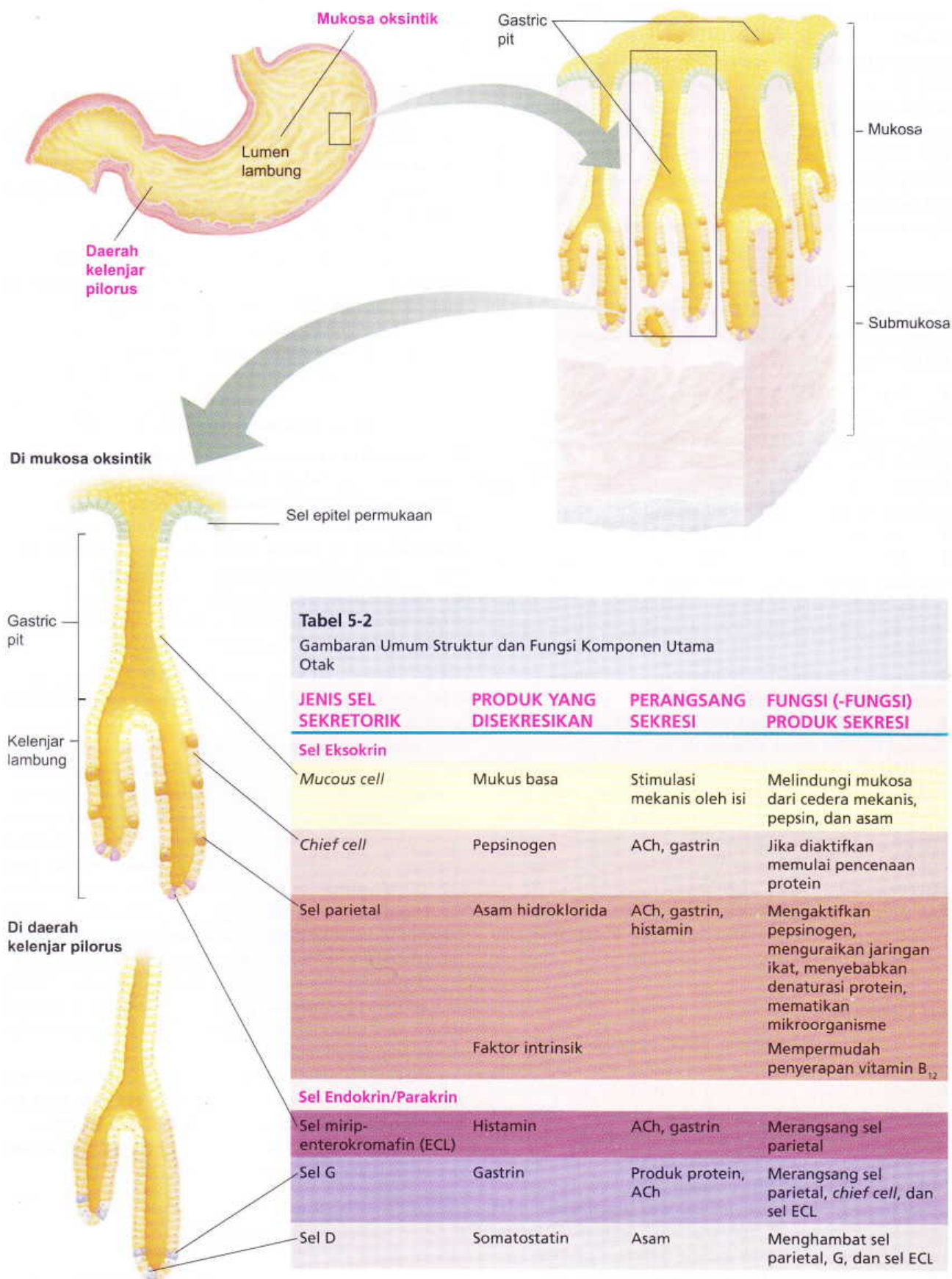
Di antara foveola gastrica, mukosa lambung dilapisi oleh **sel epitel permukaan**, yang mengeluarkan mukus kental tebal basa yang membentuk lapisan setebal beberapa milimeter di atas permukaan mukosa.

Kelenjar lambung di PGA terutama mengeluarkan mukus dan sejumlah kecil pepsinogen; tidak ada asam yang dikeluarkan dari bagian ini, berbeda dari mukosa oksintik.

Marilah kita membahas produk-produk eksokrin dan perannya dalam pencernaan secara lebih detail.

■ Asam hidroklorida mengaktifkan pepsinogen.

Sel parietal secara aktif mensekresikan HCl ke dalam lumen foveola gastrica, yang selanjutnya menyalurkan bahan ini ke lumen lambung. Akibat sekresi HCl ini, pH isi lumen turun



hingga serendah 2. Ion hidrogen (H^+) dan ion klorida (Cl^-) secara aktif dipindahkan oleh pompa berbeda di membran plasma sel parietal. Ion hidrogen secara aktif dipompa melawan gradien konsentrasi yang sangat besar, dengan konsentrasi H^+ di lumen mencapai 3 juta kali konsentrasinya di darah. Klorida disekresikan oleh mekanisme transpor aktif sekunder melawan gradien konsentrasi yang jauh lebih kecil (hanya 1,5 kali).

MEKANISME SEKRESI H^+ DAN Cl^-

H^+ yang disekresikan tidak dipindahkan dari plasma tetapi berasal dari proses metabolik di dalam sel parietal (Gambar 16-9). Secara spesifik, H^+ yang akan disekresikan berasal dari penguraian molekul H_2O menjadi H^+ dan OH^- (ion hidroksil) di dalam sel parietal. H^+ ini disekresikan ke dalam lumen oleh H^+-K^+ ATPase di membran luminal sel parietal. Pembawa transpor aktif primer ini juga memompa K^+ ke dalam sel dari lumen, serupa dengan pompa Na^+-K^+ ATPase yang sudah anda kenal. K^+ yang dipindahkan tersebut kemudian secara pasif mengalir kembali ke dalam lumen melalui saluran K^+ sehingga kadar K^+ tidak berubah oleh proses sekresi H^+ ini.

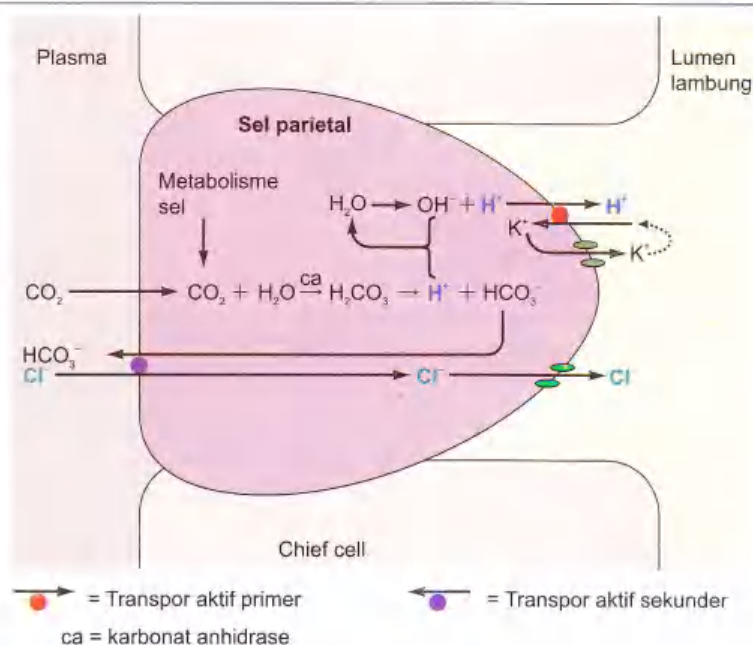
Sementara itu OH^- yang dihasilkan oleh penguraian H_2O dinetralkan dengan berikatan dengan H^+ baru yang dihasilkan dari asam karbonat (H_2CO_3). Sel parietal mengandung banyak enzim *karbonat anhidrase* (*ca*). Dengan keberadaan karbonat anhidrase, H_2O cepat berikatan dengan CO_2 , yang diproduksi

oleh sel parietal dari proses metabolik atau berdifusi masuk dari darah. Kombinasi H_2O dan CO_2 menyebabkan terbentuknya H_2CO_3 , yang mengalami penguraian parsial untuk menghasilkan H^+ dan HCO_3^- . H^+ yang dihasilkan pada akhirnya menggantikan H^+ yang disekresikan.

HCO_3^- yang terbentuk dipindahkan ke dalam plasma oleh **penukar Cl^- — HCO_3^-** di membran basolateral sel parietal. Penukar ini memindahkan Cl^- ke dalam sel parietal melalui transpor aktif sekunder (lihat h. 79). Terdorong oleh gradien HCO_3^- , pembawa ini memindahkan HCO_3^- keluar sel menuju plasma menuruni gradien konsentrasinya dan secara bersamaan memindahkan Cl^- dari plasma ke dalam sel parietal melawan gradien elektrokimiawinya. Penukar ini meningkatkan konsentrasi Cl^- di dalam sel parietal, membentuk gradien konsentrasi antara sel parietal dan lumen lambung. Berkat gradien konsentrasi ini dan karena interior sel lebih negatif dibandingkan dengan isi lumen maka Cl^- yang bermuatan negatif yang dipompa masuk ke sel oleh penukar di membran basolateral berdifusi keluar sel menuruni gradien elektrokimiawinya melalui saluran di membran luminal menuju lumen lambung, menyelesaikan proses sekresi Cl^- .

FUNGSI HCl

Meskipun HCl sebenarnya tidak mencerna apapun (yaitu, tidak menguraikan ikatan kimiawi nutrien), namun zat ini melakukan fungsi-fungsi spesifik yang membantu pencernaan:



Gambar 16-9

Mekanisme sekresi HCl. Sel parietal lambung secara aktif mensekresi H^+ dan Cl^- melalui kerja dua pompa terpisah. Ion hidrogen disekresikan ke dalam lumen oleh pompa transport aktif H^+-K^+ ATPase primer di membran luminal sel parietal. K^+ yang dipindahkan ke dalam sel oleh pompa ini segera keluar melalui saluran K^+ di membran luminal sehingga ion ini mengalami daur ulang antara sel dan lumen. H^+ yang disekresikan berasal dari penguraian H_2O menjadi H^+ dan OH^- . OH^- dinetralkan oleh H^+ lain yang berasal dari H_2CO_3 yang dihasilkan di dalam sel dari CO_2 yang diproduksi secara metabolik di sel atau berdifusi masuk dari plasma. Klorida disekresikan oleh transpor aktif sekunder. Dengan didorong oleh gradien konsentrasi HCO_3^- , penukar Cl^- - HCO_3^- di membran basolateral memindahkan HCO_3^- yang dihasilkan dari penguraian H_2CO_3 ke dalam plasma menuruni gradien konsentrasinya dan secara bersamaan memindahkan Cl^- ke dalam sel parietal melawan gradien konsentrasinya. Sekresi klorida tuntas ketika Cl^- yang masuk dari plasma berdifusi keluar sel menuruni gradien elektrokimiawinya melalui saluran Cl^- di membran luminal menuju lumen lambung.

1. Mengaktifkan prekursor enzim pepsinogen menjadi enzim aktif, pepsin, dan membentuk medium asam yang optimal bagi aktivitas pepsin.
2. Membantu memecahkan jaringan ikat dan serat otot, mengurangi ukuran partikel makanan besar menjadi lebih kecil.
3. Menyebabkan denaturasi protein; yaitu, menguraikan bentuk final protein yang berupa gulungan (pelipatan) sehingga ikatan peptida lebih terpapar ke enzim.
4. Bersama lisozim liur, mematikan sebagian besar mikroorganisme yang tertelan bersama makanan, meskipun sebagian tetap lolos dan terus tumbuh dan berkembang di usus besar.

■ Pepsinogen, setelah diaktifkan, memulai pencernaan protein.

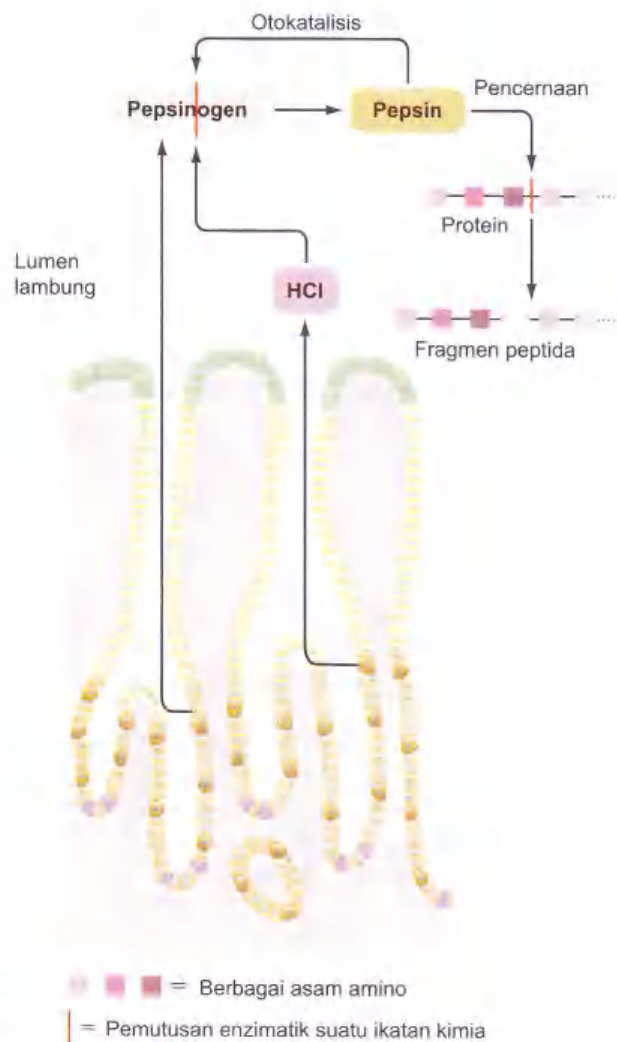
Konstituen pencernaan utama sekresi lambung adalah **pepsinogen**, suatu molekul enzim inaktif yang diproduksi oleh *chief cell*. Pepsinogen disimpan di sitoplasma *chief cell* di dalam vesikel sekretorik yang dikenal sebagai **granula zimogen**. Dari granula ini enzim tersebut dibebaskan secara eksositosis dengan stimulasi yang sesuai (lihat h. 30). Ketika pepsinogen disekresikan ke dalam lumen lambung, HCl memutuskan sepotong kecil molekul, mengubahnya menjadi bentuk aktif enzim, **pepsin** (Gambar 16-10). Setelah terbentuk, pepsin bekerja pada molekul pepsinogen lain untuk menghasilkan lebih banyak pepsin. Mekanisme semacam ini, di mana bentuk aktif suatu enzim mengaktifkan molekul enzim yang sama, disebut **proses otokatalisis** ("pengaktifan diri").

Pepsin memulai pencernaan protein dengan memutuskan ikatan-ikatan asam amino tertentu untuk menghasilkan fragmen-fragmen peptida (rantai pendek asam amino); enzim ini bekerja paling efektif dalam lingkungan asam yang dihasilkan oleh HCl. Karena dapat mencerna protein maka pepsin harus disimpan dan disekresikan dalam bentuk inaktif sehingga zat ini tidak mencerna protein-protein sel di tempatnya terbentuk. Karena itu, pepsin dipertahankan dalam bentuk inaktif pepsinogen sampai zat ini mencapai lumen lambung, tempat ia diaktifkan oleh HCl yang disekresikan ke dalam lumen oleh jenis sel lain.

■ Mukus bersifat protektif.

Permukaan mukosa lambung ditutupi oleh suatu lapisan mukus yang berasal dari sel epitel permukaan dan sel mukus. Mukus ini berfungsi sebagai sawar protektif terhadap beberapa bentuk cedera yang dapat mengenai mukosa lambung:

- Berkas sifat pelumasannya, mukus melindungi mukosa lambung dari cedera mekanis.
- Mukus membantu mencegah dinding lambung mencerna dirinya sendiri, karena pepsin terhambat jika berkontak dengan lapisan mukus yang menutupi bagian dalam lambung. (Namun, mukus tidak mempengaruhi aktivitas pepsin di lumen, tempat pencernaan protein makanan berlangsung tanpa gangguan).



Gambar 16-10

Pengaktifan pepsinogen di lumen lambung. Di lumen, asam hidroklorida (HCl) mengaktifkan pepsinogen menjadi bentuk aktifnya, pepsin, dengan memutuskan sepotong kecil fragmen. Setelah diaktifkan, pepsin mengaktifkan secara otokatalisis lebih banyak pepsinogen dan memulai pencernaan protein. Sekresi pepsinogen dalam bentuk inaktif mencegahnya mencerna struktur-struktur protein sel di tempatnya terbentuk.

■ Karena bersifat basa, mukus membantu melindungi lambung dari cedera asam karena menetralkan HCl di dekat lapisan dalam lambung, tetapi tidak mengganggu fungsi HCl di lumen. Sementara pH di lumen dapat serendah 2, pH di lapisan mukus di permukaan sel mukosa adalah sekitar 7.

■ Faktor intrinsik penting untuk menyerap vitamin B₁₂.

Faktor intrinsik, produk sekretorik lain sel parietal selain HCl, penting dalam penyerapan vitamin B₁₂. Vitamin ini hanya dapat diserap jika berikatan dengan faktor intrinsik. Pengikatan kompleks faktor intrinsik-vitamin B₁₂ dengan reseptor khusus yang hanya terdapat di ileum terminal, bagian

terakhir usus halus, memicu endositosis (yang diperantarai oleh reseptor) kompleks ini di lokasi tersebut (lihat h. 33).

Vitamin B₁₂ esensial untuk pembentukan normal sel darah merah.

CATATAN KLINIS. Tanpa faktor intrinsik, vitamin B₁₂ tidak diserap sehingga produksi eritrosit terganggu dan timbul *anemia perniosa* (lihat h. 427). Anemia perniosa biasanya disebabkan oleh serangan otoimun terhadap sel parietal (lihat h. 475). Kondisi ini diobati dengan penyuntikan teratur vitamin B₁₂ yang memintas mekanisme absorptif saluran cerna.

■ Sel parietal dan *chief cell* dipengaruhi oleh banyak jalur regulatorik.

Selain sel sekretorik eksokrin lambung, terdapat sel sekretorik lain di kelenjar lambung yang mengeluarkan faktor regulatorik endokrin dan parakrin dan bukan produk-produk yang berperan dalam pencernaan nutrisi di lumen lambung (lihat h. 123). Sel-sel sekretorik ini diperlihatkan di Tabel 16-3:

■ Sel endokrin yang dikenal sebagai **sel G** dan hanya ditemukan di foveola gastrica PGA mengeluarkan hormon *gastrin* ke dalam darah.

■ **Enterochromaffin-like cell (ECL cell)** yang tersebar di antara sel parietal dan *chief cell* di kelenjar lambung mukosa oksintik mengeluarkan *histamin* yang bekerja secara parakrin.

■ **Sel D**, yang tersebar di kelenjar-kelenjar dekat pilorus tetapi lebih banyak di duodenum, mengeluarkan *somatostatin* yang bekerja secara parakrin.

Ketiga faktor regulatorik dari foveola gastrica ini bersama dengan neurotransmitter *asetilkolin (ACh)* berperan mengontrol sekresi getah pencernaan lambung. Sel parietal memiliki reseptor terpisah untuk masing-masing dari pembawa pesan kimiawi ini. Tiga darinya—ACh, gastrin, dan histamin—bersifat stimulatorik. Zat-zat ini menyebabkan peningkatan sekresi HCl dengan mendorong penyisipan tambahan H⁺-K⁺-ATPase ke membran plasma sel parietal. Zat regulatorik keempat—*somatostatin*—menghambat sekresi HCl. ACh dan gastrin juga meningkatkan sekresi pepsinogen melalui efek stimulatoriknya pada *chief cell*. Kini kita akan membahas masing-masing pembawa pesan kimiawi ini secara lebih detail (Tabel 16-3)

■ **Asetilkolin** adalah neurotransmitter yang dibebaskan dari pleksus saraf intrinsik sebagai respons terhadap refleksi lokal pendek maupun stimulasi vagus. ACh merangsang sel parietal dan *chief cell* serta sel G dan sel ECL.

■ Sel G mengeluarkan hormon **gastrin** ke dalam darah sebagai respons terhadap produk-produk protein di lumen lambung dan sebagai respons terhadap ACh. Seperti sekretin dan CCK, gastrin adalah hormon pencernaan utama. Setelah diangkut oleh darah kembali ke korpus dan fundus lambung, gastrin merangsang sel parietal dan *chief cell*, mendorong sekresi getah lambung yang sangat asam. Selain merangsang langsung sel parietal, gastrin secara tak langsung mendorong sekresi HCl dengan merangsang sel ECL untuk mengeluarkan histamin. Gastrin adalah faktor utama yang menyebabkan

kan peningkatan sekresi HCl waktu pencernaan makanan. Gastrin juga bersifat *trofik* (mendorong pertumbuhan) mukosa lambung dan usus halus sehingga kemampuan sekresi mukosa-mukosa tersebut terpelihara.

■ **Histamin**, suatu zat yang bekerja secara parakrin, dibebaskan dari sel ECL sebagai respons terhadap ACh dan gastrin. Histamin bekerja lokal pada sel-sel parietal sekitar untuk mempercepat sekresi HCl.

■ **Somatostatin** dibebaskan dari sel D sebagai respons terhadap asam. Zat ini bekerja lokal secara parakrin melalui umpan balik negatif untuk menghambat sekresi sel parietal, sel G, dan sel ECL, sehingga sel penghasil HCl dan jalur stimulatoriknya yang paling kuat inaktif.

Dari daftar ini tampak jelas bahwa terdapat banyak pembawa pesan kimiawi yang selain mempengaruhi sel parietal dan *chief cell*, juga masing-masing saling mempengaruhi. Kemudian, ketika kita membahas fase-fase sekresi lambung, akan diperlihatkan situasi-situasi saat faktor-faktor regulatorik ini dibebaskan.

■ Kontrol sekresi lambung melibatkan tiga fase.

Laju sekresi lambung dapat dipengaruhi oleh (1) faktor-faktor yang muncul bahkan sebelum makanan mencapai lambung, (2) faktor-faktor yang disebabkan oleh keberadaan makanan di lambung, dan (3) faktor-faktor di duodenum setelah makanan meninggalkan lambung. Karena itu, sekresi lambung dibagi menjadi tiga fase—fase sfalik, lambung, dan usus.

FASE SEFALIK

Fase sfalik sekresi lambung merujuk kepada peningkatan sekresi HCl dan pepsinogen yang terjadi melalui mekanisme umpan sebagai respons terhadap rangsangan yang bekerja di kepala bahkan sebelum makanan mencapai lambung (*sefalik* artinya “kepala”). Memikirkan, mencicipi, mencium, mengunyah, dan menelan makanan meningkatkan sekresi lambung oleh aktivitas vagus melalui dua cara. Pertama, stimulasi vagus terhadap pleksus intrinsik mendorong peningkatan sekresi ACh, yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan sekresi HCl dan pepsinogen oleh sel sekretorik. Kedua, stimulasi vagus pada sel G di dalam PGA menyebabkan pembebasan gastrin, yang pada gilirannya semakin meningkatkan sekresi HCl dan pepsinogen, dengan efek HCl mengalami potensiasi (diperkuat) oleh pelepasan histamin yang dipicu gastrin (Tabel 16-4).

FASE LAMBUNG

Fase lambung sekresi lambung berawal ketika makanan benar-benar mencapai lambung. Rangsangan yang bekerja di lambung—yaitu *protein*, khususnya potongan peptida; *peregangan*; *kafein*; dan *alkohol*—meningkatkan sekresi lambung melalui jalur-jalur eferen yang tumpang tindih. Sebagai contoh, protein di lambung, perangsang paling kuat, merangsang kemoreseptor yang mengaktifkan pleksus saraf intrinsik, yang

Tabel 16-4

Stimulasi Sekresi Lambung

FASE	RANGSANGAN	MEKANISME EKSTATORIK UNTUK MENINGKATKAN SEKRESI LAMBUNG
Fase Sefalik Sekresi Lambung	Rangsangan di kepala—melihat, mencium, mengecap, mengunyah, menelan makanan	
Fase Lambung Sekresi Lambung	Rangsangan di lambung—protein (fragmen peptida), peregangan, kafein, alkohol	

selanjutnya merangsang sel sekretorik. Selain itu, protein menyebabkan pengaktifan serat vagus ekstrinsik ke lambung. Aktivitas vagus semakin meningkatkan stimulasi saraf intrinsik pada sel sekretorik dan memicu pelepasan gastrin. Protein juga secara langsung merangsang pengeluaran gastrin. Gastrin, pada gilirannya, adalah perangsang kuat bagi sekresi HCl dan pepsinogen lebih lanjut serta juga menyebabkan pengeluaran histamin, yang semakin meningkatkan sekresi HCl. Melalui jalur-jalur yang sinergistik dan tumpang tindih ini, protein menginduksi sekresi getah lambung yang sangat asam dan kaya pepsin, melanjutkan pencernaan protein yang menjadi pemicu proses ini (Tabel 16-4).

Ketika lambung teregang oleh makanan kaya protein yang perlu dicerna, respons-respons sekretorik ini merupakan hal yang sesuai. Kafein dan, dengan tingkat yang lebih rendah, alkohol juga merangsang sekresi getah lambung yang sangat asam, meskipun tidak terdapat makanan. Asam yang tidak dibutuhkan ini dapat mengiritasi lapisan dalam lambung dan duodenum. Karena itu, orang dengan tukak atau hiperasiditas lambung seyogianya menghindari kafein dan minuman beralkohol.

FASE USUS

Fase usus sekresi lambung mencakup faktor-faktor yang berasal dari usus halus yang mempengaruhi sekresi lambung. Sementara fase-fase lain bersifat eksitatorik, fase ini inhibitorik. Fase usus penting untuk menghentikan aliran getah lambung sewaktu kimus mulai mengalir ke dalam usus halus, suatu topik yang kini akan kita bicarakan.

■ Sekresi lambung secara bertahap menurun sewaktu kimus mengalir dari lambung ke dalam duodenum.

Anda kini mengetahui faktor-faktor yang mengaktifkan sekresi lambung sebelum dan sewaktu makan, tetapi bagaimana aliran getah lambung berhenti ketika tidak lagi dibutuhkan? Sekresi lambung secara bertahap dikurangi melalui tiga cara setelah lambung kosong (Tabel 16-5):

■ Sewaktu makanan secara bertahap mengalir habis ke duodenum, perangsang utama meningkatnya sekresi lambung—adanya protein di lambung—lenyap.

■ Setelah makanan meninggalkan lambung, getah lambung menumpuk sedemikian sehingga pH lambung turun sangat rendah. Penurunan pH di dalam lumen lambung ini terjadi terutama karena protein makanan yang semula mendapat HCl tidak lagi terdapat di lumen karena lambung telah kosong. (Ingatlah bahwa protein berfungsi sebagai dapar yang baik; lihat h. 624). Somatostatin dibebaskan sebagai respons terhadap tingkat keasaman lambung yang tinggi ini. Melalui mekanisme umpan balik, sekresi lambung berkurang akibat efek inhibitorik somatostatin.

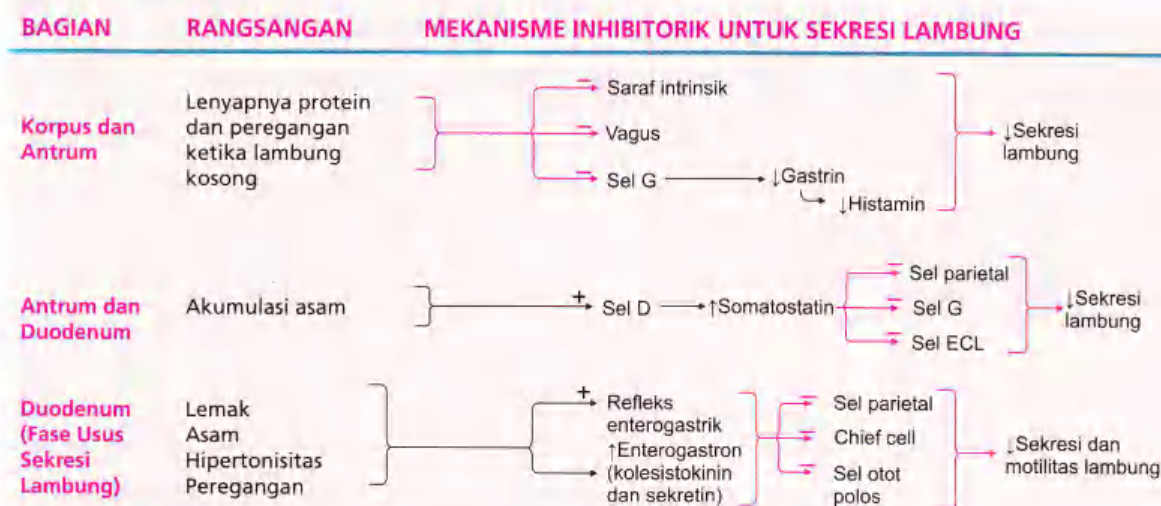
■ Rangsangan yang sama yang menghambat motilitas lambung (lemak, asam, hipertonisitas, atau peregangan di duodenum yang ditimbulkan oleh pengosongan isi lambung ke dalam duodenum) juga menghambat sekresi lambung. Refleks enterogastrik dan enterogastrom menekan sel-sel sekretorik lambung sementara keduanya secara bersamaan mengurangi eksitabilitas sel otot polos lambung. Respons inhibitorik ini adalah fase usus sekresi lambung.

■ Sawar mukosa lambung melindungi lapisan dalam lambung dari sekresi lambung.

Bagaimana lambung dapat menampung cairan yang sangat asam dan enzim-enzim proteolitik tanpa mengalami kerusakan sendiri? Anda telah mempelajari bahwa mukus membentuk lapisan pelindung. Selain itu, lapisan mukosa itu sendiri membentuk sawar-sawar lain untuk mencegah kerusakan oleh asam lambung. Pertama, membran luminal sel mukosa lambung hampir impermeabel terhadap H^+ sehingga asam tidak dapat menembus ke dalam sel dan merusaknya. Selain itu, tepi-tepi lateral sel-sel ini disatukan dekar batas luminalnya oleh taut erat/kedap sehingga asam tidak dapat merembes di antara sel dari lumen ke dalam submukosa di bawahnya (lihat h. 77). Sifat mukosa lambung yang memungkinkan lambung menampung asam tanpa mencederai dirinya sendiri membentuk **sawar mukosa lambung**.

Tabel 16-5

Inhibisi Sekresi Lambung



(Gambar 16-11). Mekanisme protektif ini diperkuat oleh kenyataan bahwa keseluruhan lapisan dalam lambung diganti setiap tiga hari. Karena cepatnya pergantian mukosa maka sel-sel biasanya telah diganti sebelum mereka cukup lama mengalami aus dan kerusakan akibat lingkungan isi lambung yang “keras” tersebut.

CATATAN KLINIS. Meskipun adanya proteksi oleh mukus, sawar mukosa lambung, dan pergantian sel yang cepat, sawar kadang-kadang terganggu dan dinding lambung mengalami cedera oleh isinya yang asam dan mengandung enzim tersebut. Jika hal ini terjadi maka terbentuk erosi, atau tukak peptik, di dinding lambung. Refluks berlebihan lambung ke dalam esofagus serta penyaluran berlebihan isi lambung yang asam ke dalam duodenum juga dapat menyebabkan **tukak peptik** di lokasi-lokasi ini. (Untuk pembahasan lebih lanjut mengenai tukak, lihat fitur boks di h. 667, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi).

Kini kita beralih ke dua proses pencernaan yang tersisa di lambung, pencernaan dan penyerapan lambung.

■ Pencernaan karbohidrat berlanjut di korpus lambung; pencernaan protein dimulai di antrum.

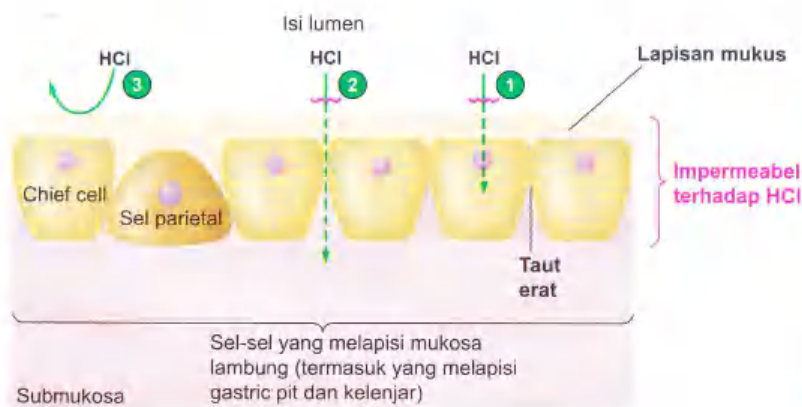
Dua proses pencernaan terpisah berlangsung di dalam lambung. Di korpus lambung, makanan berada dalam keadaan setengah padat karena kontraksi peristaltik di bagian ini terlalu lemah untuk melakukan pencampuran. Karena di korpus lambung makanan tidak dicampur dengan sekresi lambung maka di sini tidak banyak berlangsung pencernaan protein. Namun, di bagian dalam massa makanan, pencernaan karbohidrat berlanjut di bawah pengaruh amilase liur. Meskipun asam menginaktivasi amilase liur namun bagian dalam massa makanan yang tidak tercampur, bebas dari asam.

Pencernaan oleh getah lambung itu sendiri berlangsung di antrum lambung, tempat makanan dicampur merata dengan HCl dan pepsin, yang mengawali pencernaan protein.

■ Lambung menyerap alkohol dan aspirin tetapi tidak makanan.

Tidak ada makanan atau air yang diserap ke dalam darah melalui mukosa lambung. Namun, dua bahan non-nutrien dapat diserap langsung dari lambung – *etil alkohol* dan *aspirin*. Alkohol bersifat agak larut lemak sehingga zat ini dapat berdifusi melalui membran lemak sel epitel yang melapisi bagian dalam lambung dan dapat masuk ke darah melalui kapiler submukosa. Meskipun dapat diserap oleh mukosa lambung namun alkohol diserap bahkan lebih cepat oleh mukosa usus halus, karena luas permukaan untuk penyerapan di usus halus jauh lebih besar daripada di lambung. Karena itu, penyerapan alkohol terjadi lebih lambat jika pengosongan lambung tertunda sehingga alkohol lebih lama berada di lambung yang penyerapannya lambat. Karena lemak adalah perangsang duodenum paling kuat untuk menghambat motilitas lambung maka konsumsi makanan kaya lemak (misalnya susu utuh, pizza, atau kacang-kacangan) sebelum atau selama ingesti alkohol menunda pengosongan lambung dan mencegah alkohol menimbulkan efeknya dengan cepat.

CATATAN KLINIS. Kategori lain bahan yang diserap oleh mukosa lambung mencakup asam lemah, terutama *asam asetilsalisilat* (aspirin). Dalam lingkungan yang sangat asam lumen lambung, asam-asam lemah hampir tidak mengalami ionisasi sama sekali; yaitu, H^+ dan anion terikatnya tetap menyatu. Dalam bentuk tidak terionisasi, asam-asam lemah ini larut lemak sehingga dapat diserap cepat dengan menembus membran plasma sel epitel yang



Gambar 15-11
Sawar mukosa lambung.

Sawar mukosa lambung terdiri dari komponen-komponen berikut yang memungkinkan lambung menampung asam tanpa mencedera dirinya sendiri:

- 1 Membran luminal sel mukosa lambung impermeabel terhadap H^+ sehingga HCl tidak dapat menembus ke dalam sel ini.
- 2 Sel-sel disatukan oleh taut erat/kedap yang mencegah HCl menembus di antara sel-sel tersebut.
- 3 Lapisan mukus di atas mukosa lambung memberi proteksi tambahan.

— } — = Aliran dihambat

melapisi lambung. Sebagian besar obat lain tidak diserap sampai mencapai usus halus sehingga obat-obat ini tidak cepat menimbulkan efek.

Setelah menuntaskan pembahasan kita tentang lambung, kita akan bergerak ke bagian selanjutnya dari saluran cerna, usus halus dan organ-organ pencernaan tambahan yang mengeluarkan sekresinya ke dalam lumen usus halus.

SEKRESI PANKREAS DAN EMPEDU

Ketika disalurkan ke dalam usus halus, isi lambung akan bercampur tidak saja dengan getah yang dikeluarkan oleh mukosa usus halus tetapi juga dengan sekresi pankreas eksokrin dan hati yang disalurkan ke dalam lumen duodenum. Kita akan membahas peran masing-masing organ pencernaan tambahan ini sebelum kita meneliti kontribusi usus halus itu sendiri.

■ Pankreas adalah campuran jaringan eksokrin dan endokrin.

Pankreas adalah sebuah kelenjar memanjang yang terletak di belakang dan di bawah lambung, di atas lengkung pertama duodenum (Gambar 16-12). Kelenjar campuran ini mengandung jaringan eksokrin dan endokrin. Bagian eksokrin yang predominan terdiri dari kelompok-kelompok sel sekretorik mirip anggur yang membentuk kantung yang dikenal sebagai asinus, yang berhubungan dengan duktus yang akhirnya bermuara di duodenum. Bagian endokrin yang lebih kecil terdiri dari pulau-pulau jaringan endokrin terisolasi, **pulau-pulau Langerhans**, yang tersebar di seluruh pankreas. Hormon-hormon terpenting yang disekresikan oleh sel pulau-pulau Langerhans adalah insulin dan glukagon (Bab 19). Pankreas eksokrin dan endokrin berasal dari jaringan berbeda selama perkembangan masa mudigah dan hanya memiliki kesamaan lokasi. Meskipun sama-sama terlibat dalam metabolisme molekul nutrien namun keduanya memiliki

fungsi berbeda di bawah kontrol mekanisme regulatorik yang berlainan.

■ Pankreas eksokrin mengeluarkan enzim pencernaan dan cairan encer alkalis.

Pankreas eksokrin mengeluarkan getah pankreas yang terdiri dari dua komponen: (1) *enzim pankreas* yang secara aktif disekresikan oleh sel asinus yang membentuk asinus dan (2) *larutan cair basa* yang secara aktif disekresikan oleh sel duktus yang melapisi duktus pankreatikus. Komponen encer alkalis banyak mengandung natrium bikarbonat ($NaHCO_3$).

Seperti pepsinogen, enzim-enzim pankreas disimpan di dalam granula zimogen setelah diproduksi, kemudian dilepaskan dengan eksositosis sesuai kebutuhan. Enzim-enzim pankreas ini penting karena hampir mencerna makanan secara sempurna tanpa adanya sekresi pencernaan lain. Sel-sel asinus mengeluarkan tiga jenis enzim pankreas yang mampu mencerna ketiga kategori makanan: (1) **enzim proteolitik** untuk pencernaan protein, (2) **amilase pankreas** untuk pencernaan karbohidrat, dan (3) **lipase pankreas** untuk mencerna lemak.

ENZIM PROTEOLITIK PANKREAS

Tiga enzim proteolitik utama pankreas adalah *trypsinogen*, *chymotrypsinogen*, dan *prokarboksipeptidase*, yang masing-masing disekresikan dalam bentuk inaktif. Setelah **trypsinogen** disekresikan ke dalam lumen duodenum, bahan ini diaktifkan menjadi bentuk aktifnya yaitu **trypsin** oleh **enterokinase** (juga dikenal sebagai **enteropeptidase**), suatu enzim yang terbenam di membran luminal sel-sel yang melapisi mukosa duodenum. Trypsin kemudian secara otokatalisis mengaktifkan lebih banyak trypsinogen. Seperti pepsinogen, trypsinogen harus tetap inaktif di dalam pankreas untuk mencegah enzim proteolitik ini mencerna protein sel tempat ia terbenam. Karena itu, trypsinogen tetap inaktif sampai zat ini mencapai lumen duodenum, di mana enterokinase memicu proses pengaktifan, yang kemudian berlanjut secara otokatalitis. Sebagai proteksi tambahan, pankreas juga menghasilkan ba-

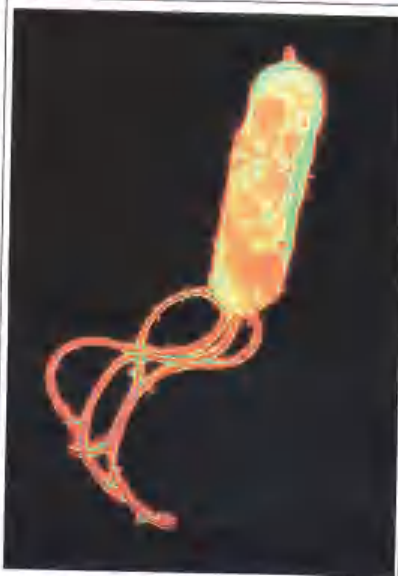
Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Tukak: Ketika Kuman Menerobos Pagar

Tukak peptik adalah erosi yang biasanya berawal di lapisan mukosa lambung dan dapat menembus ke lapisan-lapisan dalam dinding lambung. Tukak ini terjadi ketika sawar mukosa lambung terganggu sehingga pepsin dan HCl bekerja pada dinding lambung bukannya pada makanan di lumen. Aliran balik berulang getah lambung yang asam ke dalam esofagus atau asam yang berlebihan yang mengalir ke duodenum dari lambung juga dapat menyebabkan tukak peptik di tempat-tempat tersebut.

Penyebab pasti tukak selama ini belum diketahui, tetapi dalam suatu penemuan mengejutkan pada awal tahun 1990-an bakteri *Helicobacter pylori* dituding sebagai penyebab lebih dari 80% tukak peptik. Tiga puluh persen populasi memiliki *H. pylori*. Mereka yang memiliki bakteri lambat ini berisiko 3 sampai 12 kali lipat mengalami tukak dalam 10 sampai 20 tahun mengalami infeksi dibandingkan mereka yang tidak mengidap bakteri ini. Mereka juga berisiko lebih tinggi mengalami kanker lambung.

Selama bertahun-tahun, para ilmuwan mengabaikan kemungkinan bahwa tukak dapat dipicu oleh suatu agen infeksi, karena bakteri biasanya tidak dapat bertahan di lingkungan yang sangat asam seperti di lumen lambung. Satu pengecualian, *H. pylori* menggunakan beberapa strategi untuk bertahan di lingkungan yang tak ramah ini. Pertama, organisme ini dapat bergerak karena dilengkapi oleh empat sampai enam flagela (appendiks mirip pecut; lihat gambar penyerta), yang memungkinkan mereka bergerak dan berdiam di bawah lapisan tebal mukus alkalis lambung. Di sini bakteri ini terlindung dari isi lambung yang sangat asam. Selain itu, *H. pylori* cenderung berdiam di antrum, yang tidak mengandung sel parietal penghasil asam meskipun HCl dari bagian atas lambung tetap mencapai antrum. Bakteri juga menghasilkan urease, suatu enzim yang menguraikan urea, suatu produk akhir metabolisme protein, menjadi amonia (NH_3) dan CO_2 . Amonia berfungsi sebagai dapar (lihat h. 630) yang menetralkan asam lambung secara lokal di sekitar *H. pylori*.



Helicobacter pylori

Helicobacter pylori, bakteri yang bertanggung jawab atas sebagian besar kasus tukak peptik, memiliki flagela yang memungkinkannya menggali terowongan di bawah lapisan protektif mukus yang melapisi bagian dalam lambung.

H. pylori berperan dalam pembentukan tukak dengan mengeluarkan toksin yang menyebabkan peradangan persisten, atau gastritis superfisial kronik, di tempat kolonisasinya. *H. pylori* juga memperlemah sawar mukosa lambung dengan mengganggu taut erat antara sel-sel epitel lambung sehingga mukosa lambung lebih bocor daripada normal.

Sendiri atau bersama dengan tersangka kuman ini, faktor lain juga diketahui berperan dalam pembentukan tukak. Paparan berulang ke bahan kimia tertentu dapat merusak sawar mukosa lambung; bahan yang terpenting dalam hal ini adalah etil alkohol dan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), misalnya aspirin, ibuprofen, atau obat yang lebih poten untuk mengobati artritis atau proses peradangan kronik lainnya. Sawar sering rusak pada pasien yang mengalami penyakit berat misalnya

infeksi atau cedera parah. Situasi stres yang terus-menerus sering berkaitan dengan pembentukan tukak, mungkin karena respons emosi terhadap stres dapat merangsang sekresi lambung yang berlebihan.

Jika sawar mukosa lambung rusak, maka asam dan pepsin berdifusi ke dalam mukosa dan submukosa di bawahnya, dengan konsekuensi patofisiologik yang serius. Erosi permukaan atau tukak, secara progresif membesar seiring dengan semakin banyaknya asam dan pepsin yang masuk dan terus merusak dinding lambung. Dua dari konsekuensi paling serius tukak adalah: (1) perdarahan karena kerusakan kapiler submukosa dan (2) perforasi, atau erosi total menembus dinding lambung, menyebabkan keluarnya isi lambung yang poten ke dalam rongga abdomen.

Terapi tukak mencakup antibiotik, penyekat reseptor histamin H-2, dan inhibitor pompa proton. Dengan ditemukannya komponen infeksi pada sebagian besar tukak, antibiotik kini menjadi terapi pilihan. Obat-obat lain juga digunakan tersendiri atau dikombinasikan dengan antibiotik.

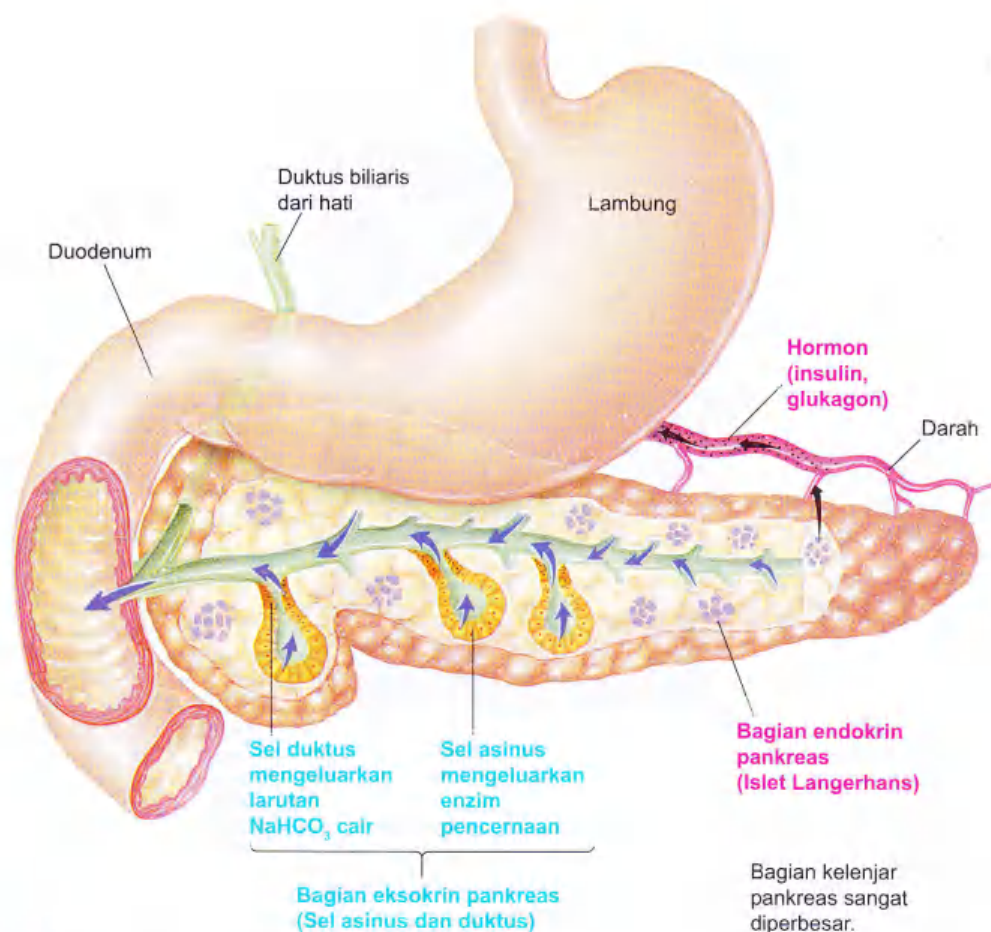
Dua dekade sebelum penemuan *H. pylori*, para peneliti menemukan suatu antihistamin (*simetidin*) yang secara spesifik menghambat reseptor histamin H-2, tipe reseptor yang berikatan dengan histamin yang dibebaskan dari lambung. Reseptor ini berbeda dari reseptor H-1 yang berikatan dengan histamin yang terlibat dalam penyakit alergi pernapasan. Karena itu, antihistamin tradisional yang digunakan untuk alergi pernapasan (misalnya hay fever dan asma) tidak efektif untuk tukak, sebaliknya simetidin tidak bermanfaat untuk masalah pernapasan.

Golongan obat baru lain yang digunakan untuk mengobati tukak menghambat sekresi asam dengan secara langsung menghambat pompa yang memindahkan H^+ ke dalam lumen lambung. Apa yang dinamai inhibitor pompa proton ini (H^+ adalah proton telanjang tanpa elektronnya) membantu mengurangi efek korosif HCl pada jaringan yang terpapar.

han kimia yang dikenal sebagai **inhibitor tripsin**, yang menghambat kerja tripsin jika secara tak sengaja terjadi pengaktifan tripsinogen di dalam pankreas.

Kimotripsinogen dan **prokarboksipeptidase**, enzim proteolitik pankreas lainnya, diubah oleh tripsin menjadi

bentuk aktif, masing-masing adalah **kimotripsin** dan **karboksipeptidase**, di dalam lumen duodenum. Karena itu, jika enterokinase telah mengaktifkan sebagian dari tripsin maka tripsin kemudian melaksanakan proses pengaktifan selanjutnya.



Gambar 16-12

Gambaran skematik bagian eksokrin dan endokrin pankreas. Pankreas eksokrin mensekresikan ke dalam lumen duodenum getah pencernaan yang mengandung enzim-enzim pencernaan yang dikeluarkan oleh sel asinus dan larutan NaHCO_3 cair yang disekresikan oleh sel duktus. Pankreas endokrin mengeluarkan hormon insulin dan glukagon ke dalam darah.

Masing-masing dari enzim proteolitik ini menyerang ikatan peptida yang berbeda. Produk akhir yang terbentuk dari proses ini adalah campuran rantai peptida pendek dan asam amino. Mukus yang disekresikan oleh sel usus melindungi dinding usus halus dari pencernaan oleh enzim-enzim proteolitik yang aktif tersebut.

AMILASE PANKREAS

Seperti amilase liur, amilase pankreas berperan dalam pencernaan karbohidrat dengan mengubah polisakarida menjadi disakarida maltosa. Amilase disekresikan dalam getah pankreas dalam bentuk aktif, karena amilase aktif tidak membahayakan sel sekretorik. Sel-sel ini tidak mengandung polisakarida.

LIPASE PANKREAS

Lipase pankreas sangat penting karena merupakan satu-satunya enzim di seluruh saluran cerna yang dapat mencerna lemak. (Pada manusia, lipase dalam jumlah tak bermakna

disekresikan di liur dan getah lambung). Lipase pankreas menghidrolisis trigliserida makanan menjadi monogliserida dan asam lemak bebas, yaitu satuan lemak yang dapat diserap. Seperti amilase, lipase disekresikan dalam bentuk aktif karena tidak ada risiko pencernaan diri oleh lipase. Trigliserida bukan komponen struktural sel pankreas.

INSUFISIENSI PANKREAS

CATATAN KLINIS. Jika terjadi defisiensi enzim-enzim pankreas maka pencernaan makanan menjadi tidak tuntas. Karena pankreas adalah satu-satunya sumber lipase yang bermakna maka defisiensi enzim pankreas menyebabkan maldigesti lemak yang serius. Gambaran klinis utama insufisiensi pankreas eksokrin adalah **steatorrea**, atau peningkatan lemak yang tak tercerna di tinja. Hingga 60% sampai 70% lemak yang tertelan mungkin diekskresikan di tinja. Pencernaan protein dan karbohidrat terganggu dengan derajat lebih rendah karena enzim-enzim liur, lambung, dan usus halus ikut berperan mencerna bahan makanan ini.

SEKRESI ALKALIS CAIR PANKREAS

Enzim-enzim pankreas berfungsi optimal pada lingkungan yang netral atau sedikit basa, namun isi lambung yang sangat asam dialirkan ke dalam lumen duodenum di dekat tempat keluarnya enzim pankreas ke dalam duodenum. Kimus asam ini harus cepat dinetralkan di lumen duodenum, tidak saja agar enzim pankreas berfungsi optimal tetapi juga untuk mencegah kerusakan mukosa duodenum akibat asam. Cairan basa (kaya NaHCO_3) yang disekresikan oleh sel duktus pankreas ke dalam lumen duodenum memiliki fungsi penting menetralkan kimus asam sewaktu kimus masuk ke dalam duodenum dari lambung. Sekresi NaHCO_3 cair ini adalah komponen terbanyak sekresi pankreas. Volume sekresi pankreas berkisar antara 1 dan 2 liter sehari, bergantung pada jenis dan derajat stimulasi.

■ Sekresi eksokrin pankreas diatur oleh sekretin dan CCK.

Sekresi eksokrin pankreas diatur terutama oleh mekanisme hormon. Selama fase sefalik pencernaan, terjadi sekresi pankreas dalam jumlah terbatas akibat stimulasi parasimpatis, disertai peningkatan simbolik terjadi selama fase lambung sebagai respons terhadap gastrin. Namun, stimulasi utama sekresi pankreas terjadi selama fase usus pencernaan ketika kimus berada di usus halus. Pelepasan dua enterogastron utama, sekretin dan kolesistokinin (CCK) sebagai respons terhadap kimus di duodenum berperan sentral dalam mengontrol sekresi pankreas (Gambar 16-13).

PERAN SEKRETIN DALAM SEKRESI PANKREAS

Dari faktor-faktor yang merangsang pelepasan enterogastron (lemak, asam, hipertonisitas, dan peregang), perangsang utama yang secara spesifik untuk pelepasan sekretin adalah asam di duodenum. Sekretin, selanjutnya, dibawa oleh darah ke pankreas, tempat zat ini merangsang sel-sel duktus untuk meningkatkan sekresi cairan encer kaya NaHCO_3 ke dalam duodenum. Meskipun rangsangan lain dapat menyebabkan pelepasan sekretin namun merupakan hal yang sesuai jika perangsang paling kuat adalah asam karena sekretin mendorong sekresi pankreas yang bersifat alkalis untuk menetralkan asam. Mekanisme ini merupakan sistem kontrol untuk memelihara netralitas kimus di usus. Jumlah sekretin yang dikeluarkan proporsional dengan jumlah asam yang masuk ke duodenum sehingga jumlah NaHCO_3 yang disekresikan setara dengan keasaman duodenum.

PERAN CCK DALAM SEKRESI PANKREAS

Kolesistokinin penting dalam mengatur sekresi enzim pencernaan pankreas. Perangsang utama pelepasan CCK dari mukosa duodenum adalah adanya lemak dan, dengan tingkat yang lebih rendah, produk protein. Sistem sirkulasi mengangkut CCK ke pankreas tempat zat ini merangsang sel asinus pankreas untuk meningkatkan sekresi enzim pencernaan. Di antara enzim-enzim ini terdapat lipase dan enzim proteolitik, yang mencerna lebih lanjut lemak dan protein yang

memicu respons, serta juga membantu mencerna karbohidrat. Berbeda dari lemak dan protein, karbohidrat tidak berpengaruh langsung pada sekresi enzim pencernaan pankreas.

Ketiga jenis enzim pencernaan pankreas dikemas bersama dalam granula zimogen, sehingga semua enzim pankreas dibebaskan bersama-sama pada eksositosis granula. Karena itu, meskipun jumlah total enzim yang dibebaskan bervariasi bergantung pada jenis makanan yang dikonsumsi (sekresi paling banyak dirangsang oleh lemak) namun perbandingan enzim-enzim yang dibebaskan tidak berbeda berdasarkan jenis makanan. Yaitu, makanan tinggi protein tidak menyebabkan pelepasan enzim pencernaan dengan proporsi enzim proteolitik yang lebih besar. Namun, bukti menunjukkan bahwa dapat terjadi penyesuaian jangka panjang dalam proporsi jenis enzim sebagai respons adaptif terhadap perubahan berkepanjangan dalam diet. Sebagai contoh, pada perubahan jangka panjang ke diet tinggi protein akan diproduksi enzim proteolitik dengan proporsi yang lebih besar. Kolesistokinin mungkin berperan dalam adaptasi enzim pencernaan pankreas terhadap perubahan diet.

Seperti gastrin yang bersifat trofik bagi lambung dan usus halus, CCK dan sekretin juga memiliki efek trofik pada pankreas eksokrin untuk mempertahankan integritasnya.

Kini kita akan melihat kontribusi unit pencernaan tambahan lainnya, hati dan kantung empedu.

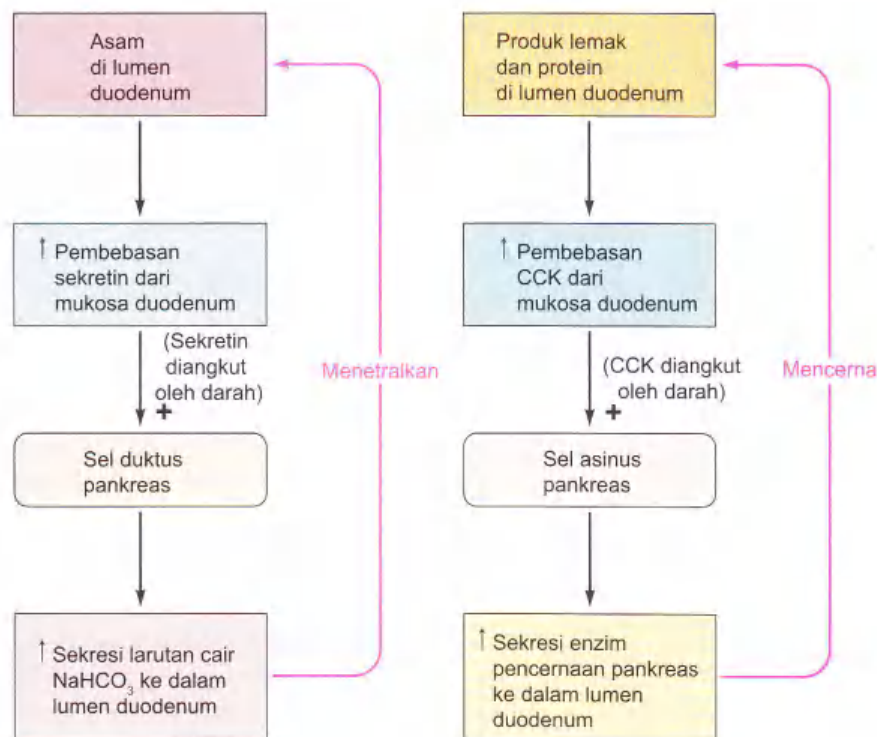
■ Hati melakukan berbagai fungsi penting, termasuk menghasilkan empedu.

Selain getah pankreas, produk sekretorik lain yang dialirkan ke lumen duodenum adalah **empedu**. Sistem empedu mencakup *hati*, *kandung empedu*, dan saluran-saluran terkaitnya.

FUNGSI HATI

Hati adalah organ metabolik terbesar dan terpenting di tubuh; organ ini dapat dipandang sebagai pabrik biokimia utama tubuh. Perannya dalam sistem pencernaan adalah sekresi *garam empedu*, yang membantu pencernaan dan penyerapan lemak. Hati juga melakukan berbagai fungsi yang tidak berkaitan dengan pencernaan, termasuk yang berikut:

1. Memproses secara metabolik ketiga kategori utama nutrisi (karbohidrat, protein, dan lemak) setelah zat-zat ini diserap dari saluran cerna.
2. Mendetoksifikasi atau menguraikan zat sisa tubuh dan hormon serta obat dan senyawa asing lain.
3. Membentuk protein plasma, termasuk protein yang dibutuhkan untuk pembekuan darah dan yang untuk mengangkut hormon steroid dan tiroid serta kolesterol dalam darah.
4. Menyimpan glikogen, lemak, besi, tembaga, dan banyak vitamin.
5. Mengaktifkan vitamin D, yang dilakukan hati bersama dengan ginjal.



Gambar 16-13

Kontrol hormon atas sekresi eksokrin pankreas.

6. Mengeluarkan bakteri dan sel darah merah tua, berkat adanya makrofag residennya (lihat h. 433).
7. Mengekskresikan kolesterol dan bilirubin adalah produk penguraian yang berasal dari destruksi sel darah merah tua.

Meskipun memiliki beragam fungsi kompleks ini namun tidak banyak spesialisasi ditemukan di antara sel-sel hati. Setiap sel hati, atau **hepatosit**, melakukan beragam tugas metabolik dan sekretorik yang sama (*hepato* artinya "hati", *sit* artinya "sel"). Spesialisasi ditimbulkan oleh organel-organel yang berkembang maju di dalam setiap hepatosit. Satu-satunya fungsi hati yang tidak dilakukan oleh hepatosit adalah aktivitas fagosit yang dilaksanakan oleh makrofag residen yang dikenal sebagai **sel Kupffer**.

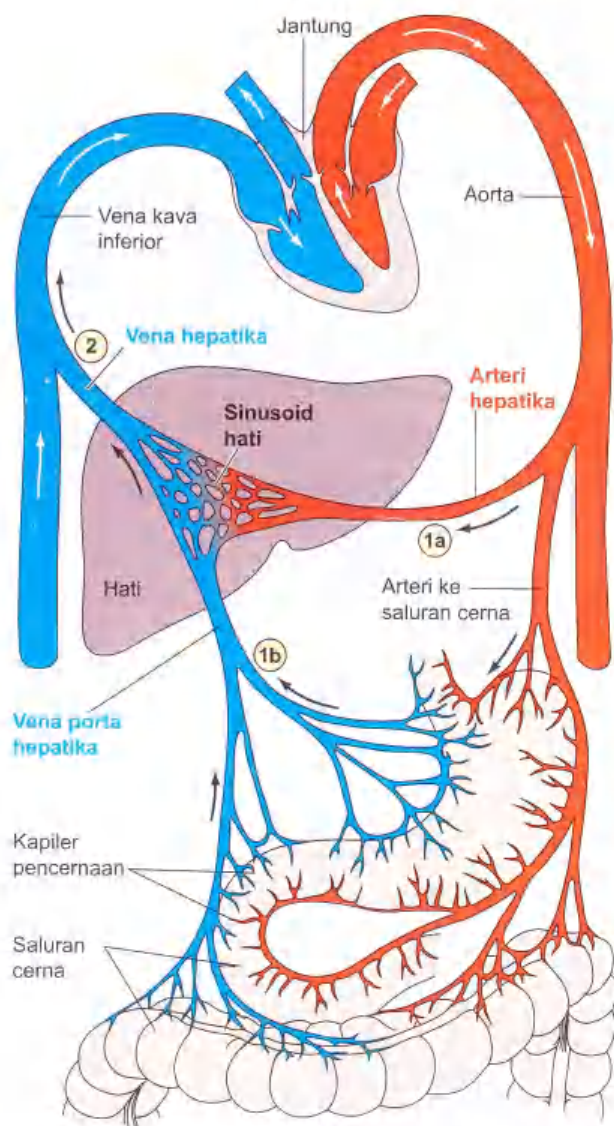
ALIRAN DARAH HATI

Untuk melaksanakan beragam tugas ini, susunan anatomik hati memungkinkan setiap hepatosit berkontak langsung dengan darah dari dua sumber: darah arteri yang datang dari aorta dan darah vena yang datang langsung dari saluran cerna. Seperti sel lain, hepatosit menerima darah arteri segar melalui arteri hepatis, yang menyalurkan oksigen dan metabolit-metabolit darah untuk diproses oleh hati. Darah vena juga masuk ke hati melalui **sistem porta hati**, suatu koneksi vaskular unik dan kompleks antara saluran cerna dan hati (Gambar 16-14). Vena-vena yang mengalir dari saluran cerna tidak langsung menuju ke vena kava inferior, vena besar yang mengembalikan darah ke jantung. Namun vena-vena dari lambung dan usus masuk ke vena porta hati,

yang membawa produk yang diserap dari saluran cerna langsung ke hati untuk diproses, disimpan, atau didetoksifikasi sebelum produk-produk ini memperoleh akses ke sirkulasi umum. Di dalam hati, vena porta kembali bercabang-cabang menjadi anyaman kapiler (*sinusoid* hati) untuk memungkinkan terjadinya pertukaran antara darah dan hepatosit sebelum darah mengalir ke dalam vena hepatis, yang kemudian menyatu dengan vena kava inferior.

■ Lobulus hati dipisahkan oleh pembuluh darah dan saluran empedu.

Hati tersusun menjadi unit-unit fungsional yang dikenal sebagai **lobulus**, yaitu susunan jaringan berbentuk heksagonal mengelilingi satu vena sentral (Gambar 16-15a). Di setiap enam sudut luar lobulus terdapat tiga pembuluh: cabang arteri hepatis, cabang vena porta hati, dan duktus biliaris. Darah dari cabang arteri hepatis dan vena porta mengalir dari perifer lobulus ke ruang kapiler luas yang disebut **sinusoid** yang berjalan di antara jejeran sel hati ke vena sentral seperti jari-jari roda sepeda (Gambar 16-15b). Sel Kupffer melapisi bagian dalam sinusoid serta menelan dan menghancurkan sel darah merah dan bakteri yang melewatinya dalam darah. Hepatosit-hepatosit tersusun antara sinusoid dalam lempeng-lempeng yang tebalnya dua sel, sehingga masing-masing tepi lateral menghadap ke genangan darah sinusoid. Vena sentral di semua lobulus hati menyatu untuk membentuk vena hepatis, yang mengalirkan darah keluar dari hati. Saluran tipis pengangkut empedu, **kana-**



- 1 Hati menerima darah dari dua sumber:
 - a Darah arteri, yang menyediakan O_2 bagi hati dan mengandung metabolit darah untuk diproses oleh hati, disalurkan oleh arteri hepatica.
 - b Darah vena yang berasal dari saluran cerna dibawa oleh vena porta hepatica ke hati untuk pemrosesan dan penyimpanan nutrisi yang baru diserap.
- 2 Darah meninggalkan hati melalui vena hepatica.

Gambar 16-14

Gambaran skematik aliran darah hati.

likulus biliaris, berjalan di antara sel-sel di dalam setiap lempeng hati. Hepatosit terus-menerus mengeluarkan empedu ke dalam saluran tipis ini, yang mengangkut empedu ke duktus biliaris di tepi lobulus. Duktus-duktus biliaris dari berbagai lobulus menyatu untuk akhirnya membentuk *duktus biliaris komunis*, yang mengangkut empedu dari hati ke duodenum. Setiap hepatosit berkontak dengan sinusoid di satu sisi dan kanalikulus biliaris di sisi lain.

Empedu secara terus-menerus disekresikan oleh hati dan dialihkan ke kandung empedu di antara waktu makan.

Lubang duktus biliaris ke dalam duodenum dijaga oleh **sfingter Oddi**, yang mencegah empedu masuk ke duodenum kecuali sewaktu pencernaan makanan (Gambar 16-16). Ketika sfingter ini tertutup, sebagian besar empedu yang disekresikan oleh hati dialihkan balik ke dalam **kandung empedu**, suatu struktur kecil berbentuk kantung yang terselip di bawah tetapi tidak langsung berhubungan dengan hati. Karena itu, empedu tidak diangkut langsung dari hati ke kandung empedu. Empedu kemudian disimpan dan dipekatkan di kandung empedu di antara waktu makan. Setelah makan, empedu masuk ke duodenum akibat efek kombinasi pengosongan kandung empedu dan peningkatan sekresi empedu oleh hati. Jumlah empedu yang disekresikan per hari berkisar dari 250 ml sampai 1 liter, bergantung pada derajat perangsangan.

Garam empedu didaur ulang melalui sirkulasi enterohepatik.

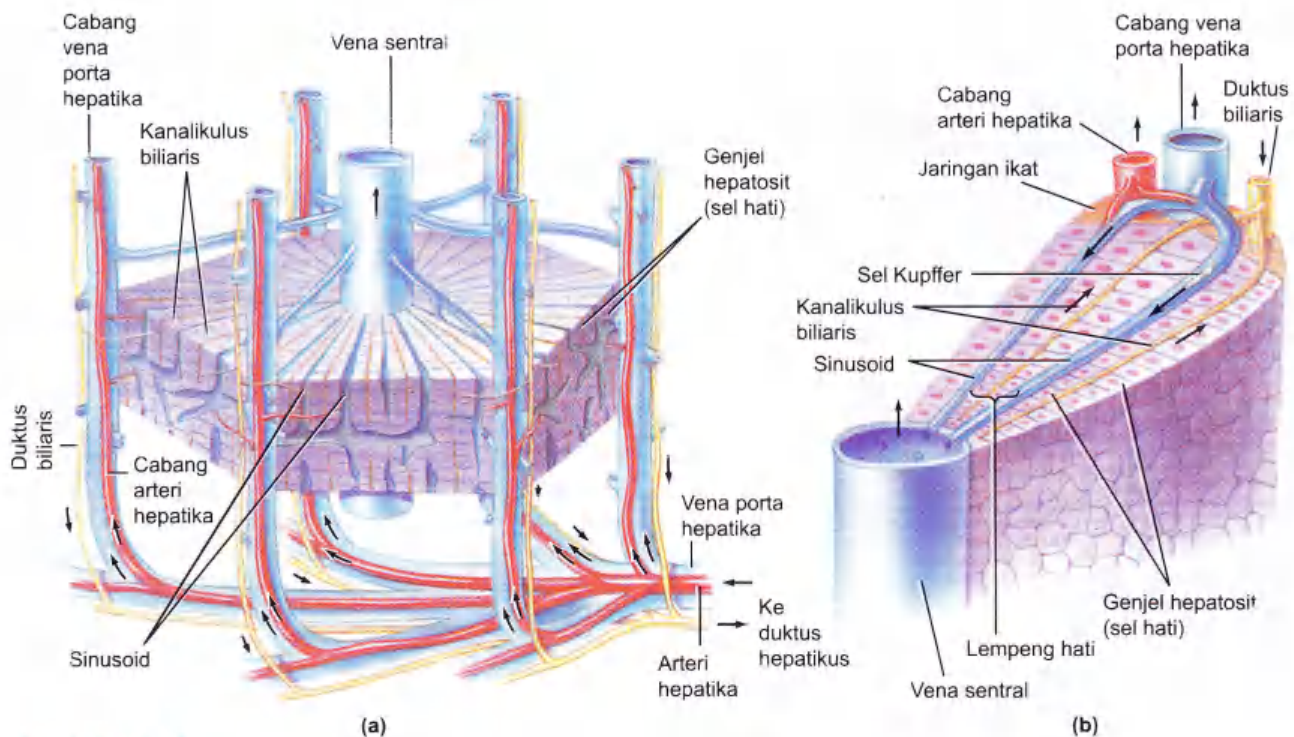
Empedu mengandung beberapa konstituen organik, yaitu *garam empedu*, *kolesterol*, *lesitin*, dan *bilirubin* (semua berasal dari aktivitas hepatosit) dalam suatu cairan *encer alkalis* (ditambahkan oleh sel duktus) serupa dengan sekresi $NaHCO_3$ pankreas. Meskipun empedu tidak mengandung enzim pencernaan apapun namun bahan ini penting dalam pencernaan dan penyerapan lemak, terutama melalui aktivitas garam empedu.

Garam empedu adalah turunan kolesterol. Garam-garam ini secara aktif disekresikan ke dalam empedu dan akhirnya masuk ke duodenum bersama dengan konstituen empedu lainnya. Setelah ikut serta dalam pencernaan dan penyerapan lemak, sebagian besar garam empedu diserap kembali ke dalam darah oleh mekanisme transpor aktif khusus yang terletak di ileum terminal. Dari sini garam empedu dikembalikan ke sistem porta hati, yang meresekresikannya ke dalam empedu. Daur ulang garam empedu ini (dan sebagian dari konstituen empedu lainnya) antara usus halus dan hati disebut **sirkulasi enterohepatik** (*entero* artinya "usus"; *hepatik* artinya "hati") (Gambar 16-16).

Jumlah total garam empedu di tubuh adalah sekitar 3 sampai 4 g, namun dalam satu kali makan mungkin dikeluarkan 3 sampai 15 g garam empedu ke dalam duodenum. Jelaslah, garam-garam empedu harus didaur ulang beberapa kali sehari. Biasanya hanya sekitar 5% dari empedu yang disekresikan keluar dari tubuh melalui tinja setiap hari. Kehilangan garam empedu ini diganti oleh pembentukan garam empedu baru oleh hati; dengan demikian, jumlah total garam empedu dijaga konstan.

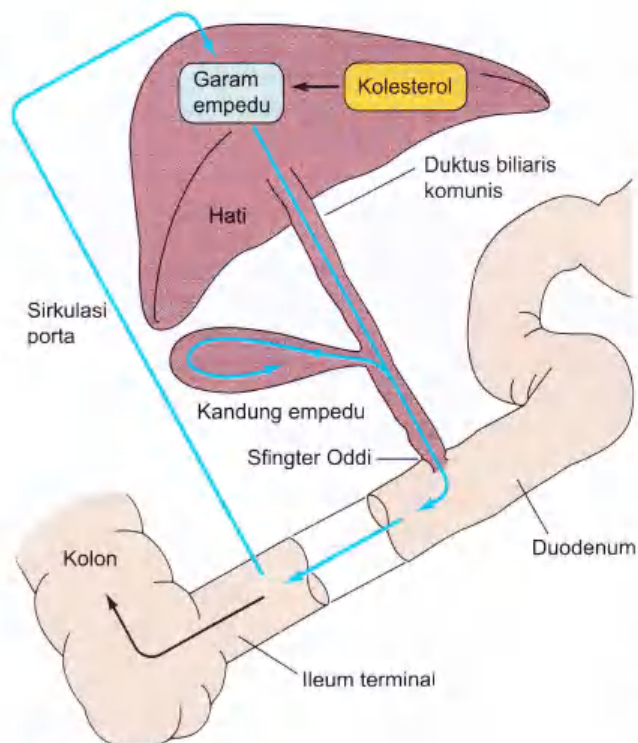
Garam empedu membantu pencernaan dan penyerapan lemak.

Garam empedu membantu pencernaan lemak melalui efek deterjenya (emulsifikasi) dan mempermudah penyerapan



Gambar 16-15

Anatomi hati. (a) Lobulus hati. (b) Potongan lobulus hati berbentuk baji.



Gambar 16-16

Sirkulasi enterohepatik garam empedu. Sebagian besar garam empedu didaur ulang antara hati dan usus halus melalui sirkulasi enterohepatik (*tanda panah biru*). Setelah ikut serta dalam pencernaan dan penyerapan lemak, sebagian besar garam empedu direabsorpsi oleh transpor aktif di ileum terminal dan dikembalikan melalui vena porta hepatica ke hati, yang kembali mensekresikannya ke dalam empedu.

lemak dengan ikut serta dalam pembentukan misel (*micelle*). Kedua fungsi berkaitan dengan struktur garam empedu. Marilah kita lihat bagaimana.

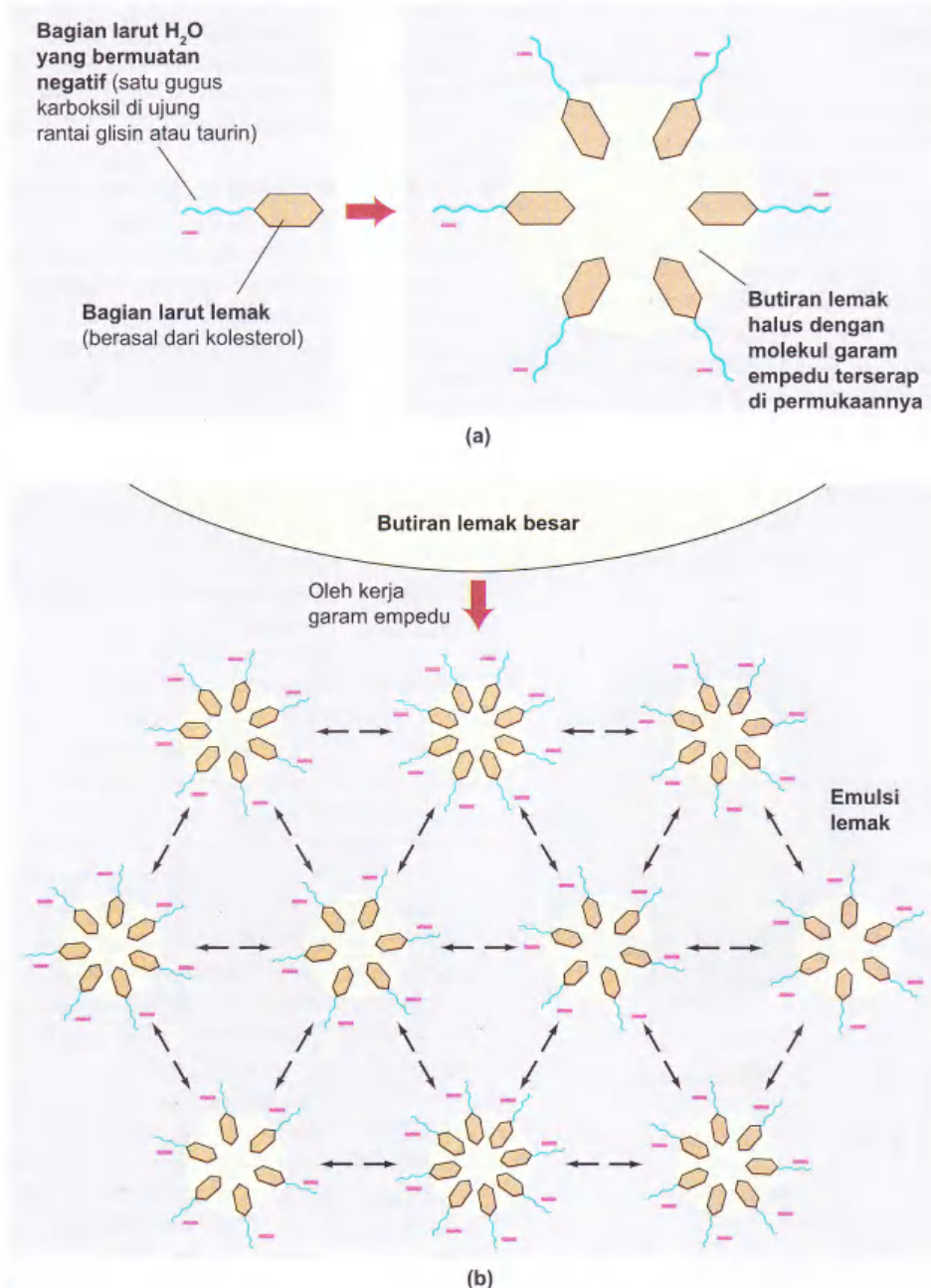
EFEK DETERJEN GARAM EMPEDU

Istilah **efek deterjen** merujuk kepada kemampuan garam empedu untuk mengubah globulus (gumpalan) lemak besar menjadi **emulsi lemak** yang terdiri dari banyak tetapan/butiran lemak dengan garis tengah masing-masing 1 mm yang membentuk suspensi di dalam kimus cair sehingga luas permukaan yang tersedia untuk tempat lipase pankreas bekerja bertambah. Gumpalan lemak, berapapun ukurannya, terutama terdiri dari molekul trigliserida yang belum tercerna. Untuk mencerna lemak, lipase harus berkontak langsung dengan molekul trigliserida. Karena tidak larut dalam air maka trigliserida cenderung menggumpal menjadi butir-butir besar dalam lingkungan usus halus yang banyak mengandung air. Jika garam empedu tidak mengemulsifikasi gumpalan besar lemak ini, maka lipase dapat bekerja hanya pada permukaan gumpalan besar tersebut dan pencernaan lemak akan sangat lama.

Garam empedu memiliki efek deterjen serupa dengan deterjen yang anda gunakan untuk membersihkan lemak ketika mencuci piring. Molekul garam empedu mengandung bagian yang larut lemak (suatu steroid yang berasal dari kolesterol) plus bagian larut air yang bermuatan negatif. Garam empedu terserap di permukaan butir lemak; yaitu, bagian larut lemak garam empedu larut dalam butir lemak, meninggalkan bagian larut air yang bermuatan

menonjol dari permukaan butiran lemak tersebut (Gambar 16-17a). Gerakan mencampur oleh usus memecah-mecah butiran lemak besar menjadi butiran-butiran yang lebih kecil. Butiran-butiran kecil ini akan cepat bergabung kembali jika tidak ada garam empedu yang terserap di permukaannya dan menciptakan selubung muatan negatif larut air di permukaan setiap butiran kecil. Karena muatan

yang sama saling tolak-menolak, maka gugus-gugus bermuatan negatif di permukaan butiran lemak menyebabkan butiran tersebut saling menjauh (Gambar 16-17b). Daya tolak listrik ini mencegah butir-butir kecil kembali bergabung membentuk gumpalan lemak besar sehingga menghasilkan emulsi lemak yang meningkatkan permukaan yang tersedia untuk kerja lipase.



Gambar 16-17

Struktur skematik dan fungsi garam empedu. (a) Gambaran skematik struktur garam empedu dan adsorpsinya ke permukaan butiran kecil lemak. Garam empedu terdiri dari bagian larut lemak yang larut dalam butiran lemak dan bagian larut air yang bermuatan negatif yang menonjol dari permukaan butiran. (b) Pembentukan emulsi lemak melalui efek garam empedu. Ketika butiran besar lemak terurai menjadi butiran-butiran yang lebih kecil oleh kontraksi usus, garam-garam empedu terserap ke permukaan butiran halus, membentuk selubung yang terdiri dari komponen garam empedu larut air bermuatan negatif yang menyebabkan butiran-butiran halus tersebut saling tolak. Efek ini menyebabkan butiran-butiran lemak terpisah dan tidak kembali menyatu, meningkatkan luas permukaan lemak yang tersedia untuk pencernaan oleh lipase pankreas. Butiran lemak teremulsifikasi ini bergaris tengah sekitar 1 mm.

Meskipun garam empedu meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk diproses oleh enzim lipase pankreas namun lipase saja tidak dapat menembus lapisan garam-garam empedu yang terserap di permukaan butiran halus emulsi lemak. Untuk memecahkan dilema ini, pankreas mengeluarkan polipeptida **kolipase** bersama dengan lipase. Kolipase berikatan dengan lipase dan garam empedu di permukaan butiran lemak sehingga lipase melekat ke tempat kerjanya.

PEMBENTUKAN MISEL

Garam empedu—bersama dengan kolesterol dan lesitin, yang juga merupakan konstituen empedu—berperan penting dalam mempermudah penyerapan lemak melalui pembentukan misel. Seperti garam empedu, lesitin memiliki bagian yang larut lemak dan bagian yang larut air, sementara kolesterol hampir sama sekali tak larut dalam air. Dalam suatu misel, garam empedu dan lesitin bergumpal dalam kelompok-kelompok kecil dengan bagian larut lemak menyatu di bagian tengah membentuk inti hidrofobik ("takut air"), sementara bagian larut air membentuk selubung hidrofilik ("senang air") di sebelah luar (Gambar 16-18). Sebuah misel memiliki garis tengah 4 sampai 7 nm, sekitar sepersejuta ukuran emulsi butiran lemak. Misel, karena larut dalam air berkat selubung hidrofiliknya, dapat melarutkan bahan tak larut air (dan karenanya larut lemak) di bagian tengahnya. Karena itu misel merupakan wadah yang dapat digunakan

untuk mengangkut bahan-bahan tak larut air melalui isi lumen yang cair. Bahan larut lemak terpenting yang diangkut di dalam misel adalah produk-produk pencernaan lemak (monogliserida dan asam lemak bebas) serta vitamin larut lemak, yang semuanya diangkut ke tempat penyerapannya dengan cara ini. Jika tidak menumpang di dalam misel yang larut air ini, berbagai nutrisi ini akan mengapung di permukaan kimus (seperti minyak terapung di atas air), dan tidak pernah mencapai permukaan absorptif usus halus.

Selain itu, kolesterol, suatu bahan yang sangat tidak larut air, larut dalam inti hidrofobik misel. Mekanisme ini penting dalam homeostasis kolesterol. Jumlah kolesterol yang dapat diangkut dalam bentuk misel bergantung pada jumlah relatif garam empedu dan lesitin dibandingkan dengan kolesterol.

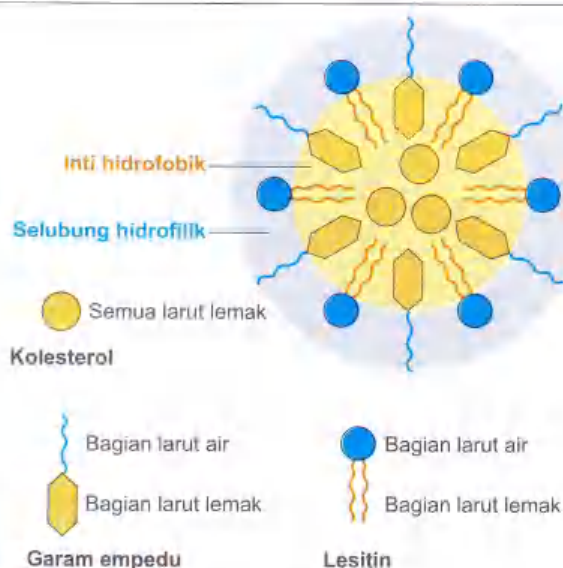
CATATAN KLINIS. Jika sekresi kolesterol oleh hati berbeda jauh dengan sekresi garam empedu dan lesitin (terlalu banyak kolesterol atau terlalu sedikit garam empedu dan lesitin) maka kelebihan kolesterol dalam empedu mengendap menjadi mikrokristal yang dapat menggumpal menjadi **batu empedu**. Salah satu pengobatan batu empedu yang mengandung kolesterol adalah ingesti garam empedu untuk meningkatkan jumlah garam empedu dalam upaya melarutkan batu kolesterol. Namun, hanya sekitar 75% batu empedu berasal dari kolesterol. Sebanyak 25% lainnya terbentuk oleh endapan abnormal konstituen empedu lainnya, bilirubin.

■ Bilirubin adalah produk sisa yang diekskresikan ke dalam empedu.

Bilirubin, konstituen utama lainnya pada empedu, sama sekali tidak berperan dalam pencernaan tetapi merupakan produk sisa yang diekskresikan di dalam empedu. Bilirubin adalah pigmen empedu utama yang berasal dari penguraian sel darah merah usang. Rentang usia tipikal sel darah merah di dalam sistem sirkulasi adalah 120 hari. Sel darah merah yang telah usang dikeluarkan dari tubuh oleh makrofag yang melapisi bagian dalam sinusoid hati dan di tempat-tempat lain di tubuh. Bilirubin adalah produk akhir penguraian bagian hem (yang mengandung besi) hemoglobin yang terkandung di dalam sel darah merah usang ini (lihat h. 423). Bilirubin ini diekstraksi dari darah oleh hepatosit dan secara aktif disekresikan ke dalam empedu.

Bilirubin adalah pigmen kuning yang menyebabkan empedu berwarna kuning. Di dalam saluran cerna, pigmen ini dimodifikasi oleh enzim-enzim bakteri, menghasilkan warna tinja yang coklat khas. Jika tidak terjadi sekresi bilirubin, seperti ketika duktus biliaris tersumbat total oleh batu empedu, tinja berwarna putih keabuan. Dalam keadaan normal sejumlah kecil bilirubin direabsorpsi oleh usus kembali ke darah, dan ketika akhirnya diekskresikan di urin, bilirubin ini berperan besar menyebabkan warna urin kuning. Ginjal tidak dapat mengekskresikan bilirubin sampai bahan ini telah dimodifikasi ketika mengalir melewati hati dan usus.

CATATAN KLINIS. Jika bilirubin dibentuk terlalu cepat daripada laju ekskresinya maka bahan ini menumpuk di tubuh dan menyebabkan **ikterus**. Pasien dengan penyakit ini



Gambar 16-18

Gambaran skematik sebuah misel. Konstituen empedu (garam empedu, lesitin, dan kolesterol) menyatu untuk membentuk misel yang terdiri dari selubung hidrofilik (larut air) dan inti hidrofobik (larut lemak). Karena selubung luar misel larut air, dapat dibawa melalui isi lumen yang mengandung air ke permukaan absorptif usus halus dengan larut di dalam inti misel yang larut lemak. Gambar ini tidak sesuai dengan skala pada butiran emulsi lemak di Gambar 16-17b. Emulsi butiran lemak berukuran 1 juta kali lebih besar daripada sebuah misel, yang garis tengahnya 4 sampai 7 nm.

tampak kekuningan, di mana warna ini paling mudah terlihat di bagian putih mata. Ikterus dapat ditimbulkan oleh tiga cara berbeda:

1. *Ikterus prabati* (masalah terjadi “sebelum hati”) atau *hemolitik*, disebabkan oleh pemecahan (hemolisis) berlebihan sel darah merah, yang menyebabkan hati mendapat lebih banyak bilirubin daripada kemampuan mengekskresikannya.
2. *Ikterus hati* (masalah terletak di “hati”) terjadi ketika hati mengalami penyakit dan tidak dapat menangani bilirubin bahkan dalam jumlah normal.
3. *Ikterus pascabati* (masalah terjadi “setelah hati”), atau *obstruktif*, terjadi ketika saluran empedu tersumbat misalnya oleh batu empedu sehingga bilirubin tidak dapat dieliminasi di tinja.

■ Garam empedu adalah perangsang paling kuat peningkatan sekresi empedu.

Sekresi empedu dapat ditingkatkan oleh mekanisme kimiawi, hormon, dan saraf:

■ *Mekanisme kimiawi (garam empedu)*. Setiap bahan yang meningkatkan sekresi empedu oleh hati disebut **koleretik**. Koleretik paling kuat adalah garam empedu itu sendiri. Di antara waktu makan, empedu disimpan di kandung empedu, tetapi sewaktu makan empedu disalurkan ke dalam duodenum oleh kontraksi kandung empedu. Setelah ikut serta dalam pencernaan dan penyerapan lemak, garam empedu direabsorpsi dan dikembalikan oleh sirkulasi enterohepatik ke hati, tempat zat-zat ini bekerja sebagai koleretik poten untuk merangsang sekresi empedu lebih lanjut. Karena itu, sewaktu makan, ketika garam empedu dibutuhkan dan sedang digunakan, sekresi empedu oleh hati meningkat.

■ *Mekanisme hormon (sekrelin)*. Selain meningkatkan sekresi NaHCO_3 cair oleh pankreas, sekrelin juga merangsang peningkatan sekresi empedu alkalis cair oleh duktus biliaris tanpa disertai oleh peningkatan setara garam-garam empedu.

■ *Mekanisme saraf (saraf vagus)*. Stimulasi vagus pada hati berperan kecil dalam sekresi empedu selama fase sefalik pencernaan, yang mendorong peningkatan aliran empedu hati bahkan sebelum makanan mencapai lambung atau usus.

■ Kandung empedu menyimpan dan memekatkan empedu di antara waktu makan dan mengeluarkan isinya sewaktu makan.

Meskipun faktor-faktor yang baru dijelaskan meningkatkan sekresi empedu oleh hati selama dan setelah makan, namun sekresi empedu oleh hati berlangsung secara terus-menerus. Di antara waktu makan, empedu yang disekresikan tersebut dialihkan ke kandung empedu, tempat bahan ini disimpan dan dipekatkan. Transpor aktif garam keluar dari kandung empedu, dengan air mengikuti secara osmotis, menyebabkan konsentrasi konstituen-konstituen organik meningkat 5 sampai 10 kali lipat.

CATATAN KLINIS. Karena menyimpan empedu pekat maka kandung empedu adalah tempat utama terjadi pengendapan konstituen-konstituen empedu pekat menjadi batu empedu. Untungnya, kandung empedu tidak berperan esensial dalam pencernaan, sehingga pengangkatannya sebagai terapi untuk batu empedu atau penyakit kandung empedu lain tidak menimbulkan masalah khusus. Empedu yang disekresikan di antara waktu makan disimpan di duktus biliaris komunis, yang menjadi melebar.

Selama pencernaan makanan, saat kimus mencapai usus halus, adanya makanan, khususnya produk lemak di lumen duodenum memicu pelepasan CCK. Hormon ini merangsang kontraksi kandung empedu dan relaksasi sfingter Oddi, sehingga empedu dikeluarkan ke dalam duodenum, tempat bahan ini secara tepat membantu pencernaan dan penyerapan lemak yang memicu pelepasan CCK.

■ Hepatitis dan sirosis merupakan penyakit hati tersering.

CATATAN KLINIS. **Hepatitis** adalah penyakit peradangan hati yang terjadi karena bermacam penyebab, termasuk infeksi virus atau paparan ke bahan toksik, seperti alkohol, karbon tetraklorida, dan obat penenang tertentu. Keparahan hepatitis berkisar dari ringan dengan gejala reversibel hingga kerusakan hati akut masif dengan kemungkinan kematian dini akibat gagal hati akut.

Peradangan hati yang berulang atau berkepanjangan, biasanya berkaitan dengan alkoholisme kronik, dapat menyebabkan sirosis, suatu keadaan di mana hepatosit yang rusak diganti secara permanen oleh jaringan ikat. Jaringan hati memiliki kemampuan untuk melakukan regenerasi, dalam keadaan normal mengalami pertukaran sel secara gradual. Jika sebagian jaringan hati rusak maka jaringan yang hilang dapat diganti dengan meningkatkan laju pembelahan sel. Namun seberapa cepat hepatosit dapat diganti memiliki batas. Selain hepatosit, sejumlah kecil fibroblas (sel jaringan ikat) tersebar di antara lempeng-lempeng hati dan membentuk rangka penunjang hati. Jika hati terpajan ke bahan toksik misalnya alkohol sedemikian sering sehingga hepatosit baru tidak dapat dibentuk cukup cepat untuk mengganti sel yang rusak maka fibroblas yang lebih kuat mengambil alih dan berkembang berlebihan. Jaringan ikat ekstra ini tidak banyak memberi ruang bagi pertumbuhan kembali hepatosit. Karena itu, sewaktu sirosis terjadi secara perlahan, jaringan hati aktif secara bertahap berkurang yang akhirnya menyebabkan gagal hati kronik.

Setelah membahas organ-organ pencernaan tambahan yang mengalirkan produk eksokrinnya ke dalam lumen usus halus, kini kita akan meneliti kontribusi usus halus itu sendiri.

USUS HALUS

Usus halus adalah tempat sebagian besar pencernaan dan penyerapan berlangsung. Tidak terjadi pencernaan lebih lanjut.

jut setelah isi lumen mengalir melewati usus halus, dan tidak terjadi penyerapan nutrisi lebih lanjut, meskipun usus besar menyerap sejumlah kecil garam dan air. Usus halus terletak bergelung di dalam rongga abdomen, terbentang antara lambung dan usus besar. Usus halus dibagi menjadi tiga segmen—**duodenum**, **jejunum**, dan **ileum**.

Seperti biasa, kita akan membahas motilitas, sekresi, pencernaan, dan penyerapan di usus halus, dalam urutan tersebut. Motilitas usus halus mencakup *segmentasi* dan *migrating motility complex*. Marilah kita lihat segmentasi terlebih dahulu.

■ Kontraksi segmentasi mencampur dan mendorong secara perlahan kimus.

Segmentasi, metode motilitas utama usus halus sewaktu pencernaan makanan, mencampur dan mendorong kimus secara perlahan. Segmentasi terdiri dari kontraksi otot polos sirkular yang berulang dan berbentuk cincin di sepanjang usus halus; di antara segmen-segmen yang berkontraksi terdapat daerah-daerah rileks yang mengandung sedikit bolus kimus. Cincin kontraktile terbentuk setiap beberapa sentimeter, membagi usus halus menjadi segmen-segmen seperti rangkaian sosis. Cincin kontraktile ini tidak menyapu di sepanjang usus seperti halnya gelombang peristaltik. Setelah suatu periode singkat, segmen-segmen yang berkontraksi melemas, dan kontraksi berbentuk cincin ini muncul di bagian-bagian yang sebelumnya melemas (Gambar 16-19). Kontraksi baru mendorong kimus di bagian yang semula rileks untuk bergerak ke kedua arah ke bagian-bagian yang kini melemas di sampingnya. Karena itu, segmen yang baru melemas menerima kimus dari kedua segmen yang berkontraksi tepat di belakang dan depannya. Segera setelah itu, bagian-bagian yang berkontraksi dan melemas kembali ber-

ganti. Dengan cara ini, kimus dipotong, digiling, dan dicampur secara merata. Kontraksi-kontraksi ini dapat dibandingkan dengan memencet tube *pastry* dengan tangan anda untuk mencampur isinya.

INISIASI DAN KONTROL SEGMENTASI

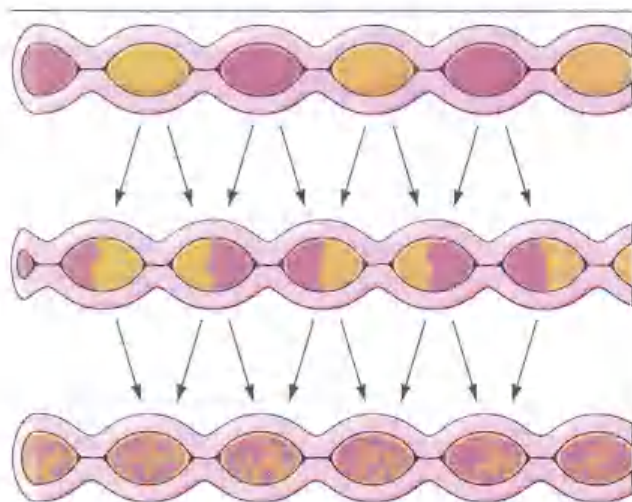
Kontraksi segmentasi dimulai oleh sel-sel pemacu usus halus, yang menghasilkan irama listrik basal (BER) serupa dengan BER lambung yang mengatur peristalsis di lambung. Jika BER usus halus membawa lapisan otot polos sirkular ke ambang, maka terjadilah kontraksi segmentasi, dengan frekuensi segmentasi mengikuti frekuensi BER.

Tingkat kepekaan otot polos sirkular dan karenanya intensitas kontraksi segmentasi dapat dipengaruhi oleh peregangan usus, oleh hormon gastrin, dan oleh aktivitas saraf ekstrinsik. Semua faktor ini mempengaruhi eksitabilitas sel otot polos usus halus dengan menggeser potensial awal di sekitar mana BER berosilasi mendekati atau menjauhi ambang. Segmentasi berkurang atau berhenti di antara waktu makan tetapi menjadi kuat segera setelah makan. Saat makanan pertama masuk ke usus halus, duodenum dan ileum mulai melakukan kontraksi segmentasi secara bersamaan. Duodenum mulai melakukan segmentasi terutama sebagai respons terhadap peregangan lokal yang ditimbulkan oleh keberadaan kimus. Segmentasi ileum yang kosong, sebaliknya, ditimbulkan oleh gastrin yang disekresikan sebagai respons terhadap keberadaan kimus di lambung, suatu mekanisme yang dikenal sebagai **refleks gastroileum**. Saraf ekstrinsik dapat memodifikasi kekuatan kontraksi ini. Stimulasi parasimpatis meningkatkan segmentasi, sementara stimulasi simpatis menekan aktivitas segmentasi.

FUNGSI SEGMENTASI

Pencampuran yang dilakukan oleh segmentasi memiliki fungsi rangkap yaitu mencampur kimus dengan getah pencernaan yang disekresikan ke dalam lumen usus halus dan memajukan semua kimus ke permukaan absorptif mukosa usus halus.

Segmentasi tidak saja melakukan pencampuran tetapi juga secara perlahan menggerakkan kimus menelusuri usus halus. Bagaimana hal ini dapat terjadi, ketika setiap kontraksi segmental mendorong kimus ke kedua arah (maju dan mundur)? Kimus secara perlahan bergerak maju karena frekuensi segmentasi menurun di sepanjang usus halus. Sel-sel pemacu di duodenum secara spontan mengalami depolarisasi lebih cepat daripada sel-sel serupa yang ada di bagian hilir usus, dengan kontraksi segmentasi terjadi di duodenum pada kecepatan 12 kali per menit dibandingkan dengan hanya 9 kali per menit di ileum terminal. Karena segmentasi terjadi lebih sering di bagian atas usus halus daripada di bagian bawah, maka secara rerata, lebih banyak kimus yang terdorong maju daripada yang terdorong mundur. Karenanya, kimus secara perlahan bergerak dari bagian atas ke bagian bawah usus halus, dengan terdorong maju-mundur selama perjalanannya agar terjadi pencampuran yang merata dan penyerapan. Mekanisme propulsif yang lambat ini menguntungkan karena menyediakan cukup waktu bagi berlangsungnya proses pen-



Gambar 16-19

Segmentasi. Segmentasi terdiri dari kontraksi-kontraksi berbentuk cincin di sepanjang usus halus. Dalam hitungan detik, segmen yang semula berkontraksi melemas dan bagian yang semula melemas berkontraksi. Kontraksi osilatif ini mencampur kimus dengan merata di dalam lumen usus halus.

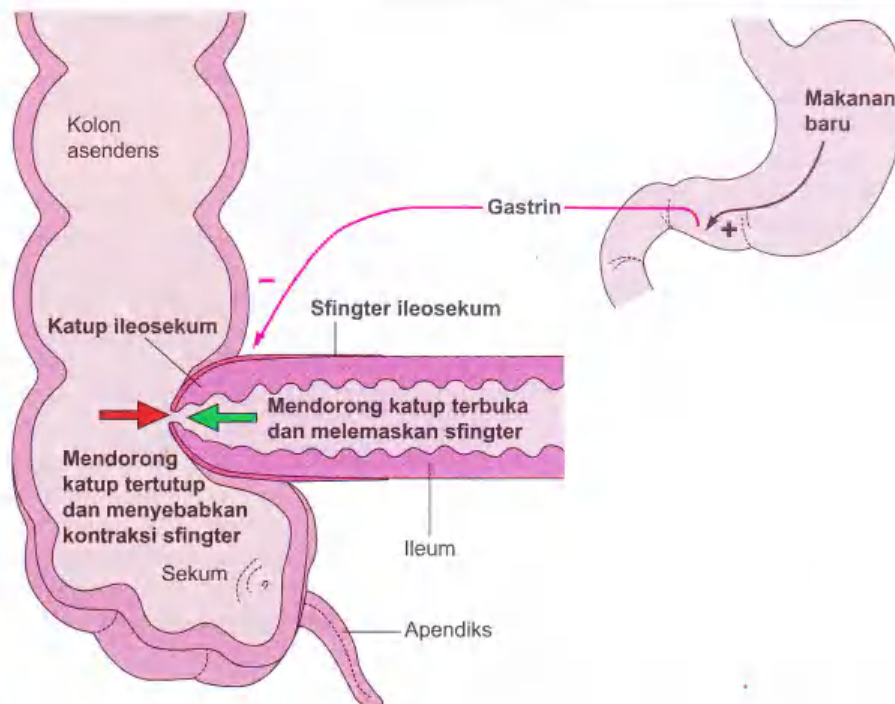
cernaan dan penyerapan. Isi usus halus biasanya memerlukan 3 sampai 5 jam untuk melintasi usus halus.

■ *Migrating motility complex* menyapu usus hingga bersih di antara waktu makan.

Ketika sebagian besar makanan telah diserap, kontraksi segmentasi berhenti dan diganti di antara waktu makan oleh *migrating motility complex*, atau “pembantu rumah tangga usus”. Motilitas di antara waktu makan ini berbentuk gelombang peristaltik lemah berulang yang bergerak dalam jarak pendek ke hilir sebelum lenyap. Gelombang berawal di lambung dan bermigrasi menelusuri usus; setiap gelombang peristaltik baru dimulai di tempat yang sedikit lebih ke hilir di usus halus. Gelombang peristaltik pendek ini memerlukan waktu sekitar 100 sampai 150 menit untuk akhirnya bermigrasi dari lambung ke ujung usus halus, dengan setiap kontraksi menyapu maju sisa-sisa makanan sebelumnya plus debris mukosa dan bakteri menuju kolon, seperti “pembantu rumah tangga usus” yang baik. Setelah akhir usus halus tercapai, siklus dimulai kembali dan terus berulang sampai kedatangan makanan berikutnya. *Migrating motility complex* diperkirakan diatur di antara waktu makan oleh hormon **motilin**, yang disekresikan selama keadaan tidak makan oleh sel-sel endokrin mukosa usus halus. Ketika makanan berikutnya tiba, aktivitas segmental kembali dimulai dan *migrating motility complex* terhenti. Pelepasan motilin dihambat oleh makan.

■ Taut ileosekum mencegah kontaminasi usus halus oleh bakteri kolon.

Di pertemuan antara usus halus dan usus besar, bagian terakhir ileum mengalirkan isinya ke dalam sekum (Gambar 16-20). Dua faktor berperan dalam kemampuan bagian ini berfungsi sebagai sawar antara usus halus dan usus besar. Pertama, susunan anatomiknya sedemikian sehingga terbentuk lipatan jaringan berbentuk katup menonjol dari ileum ke dalam lumen sekum. Ketika isi ileum terdorong maju, **katup ileosekum** ini dengan mudah terbuka, tetapi lipatan jaringan ini akan tertutup erat ketika isi sekum berupaya mengalir balik. Kedua, otot polos di beberapa sentimeter terakhir dinding ileum menebal, membentuk sfingter yang berada di bawah kontrol saraf dan hormon. **Sfingter ileosekum** ini hampir selalu berkonstriksi, paling tidak dengan kekuatan ringan. Tekanan di sisi sekum sfingter menyebabkan otot ini berkonstriksi lebih kuat; peregangan di sisi ileum menyebabkan sfingter melemas, suatu reaksi yang diperantarai oleh plexus intrinsik di daerah ini. Dengan cara ini, pertemuan ileosekum mencegah isi usus besar yang penuh bakteri mencemari usus halus dan pada saat yang sama memungkinkan isi ileum masuk ke dalam kolon. Jika bakteri-bakteri kolon memperoleh akses ke usus halus kaya nutrisi maka mereka akan cepat berkembang biak. Relaksasi sfingter ditingkatkan oleh pelepasan gastrin pada permulaan makan, saat terjadi peningkatan aktivitas lambung. Relaksasi ini memungkinkan



Gambar 16-20

Kontrol katup/sfingter ileosekum. Pertemuan antara ileum dan usus besar adalah katup ileosekum, yang dikelilingi oleh otot polos tebal, sfingter ileosekum. Tekanan di sisi sekum mendorong katup tertutup dan menyebabkan kontraksi sfingter, mencegah isi kolon yang penuh bakteri mencemari usus halus yang kaya nutrisi. Katup/sfingter terbuka dan memungkinkan isi ileum masuk ke usus besar sebagai respons terhadap tekanan di sisi ileum katup dan terhadap hormon gastrin yang dikeluarkan sewaktu makanan berikutnya masuk lambung.

serat yang tidak tercerna dan zat terlarut yang tidak diabsorpsi dari makanan sebelumnya terdorong maju sewaktu makanan baru masuk ke saluran cerna.

■ Sekresi usus halus tidak mengandung enzim pencernaan apapun.

Setiap hari sel-sel kelenjar eksokrin di mukosa usus halus mensekresikan ke dalam lumen sekitar 1,5 liter larutan cair garam dan mukus yang disebut **sukus enterikus** ("jus usus"). Sekresi meningkat setelah makan sebagai respons terhadap stimulasi lokal mukosa usus halus oleh adanya kimus.

Mukus di dalam sekresi berfungsi untuk melindungi dan melumasi. Selain itu, sekresi cair menyediakan banyak H_2O untuk berperan dalam pencernaan makanan oleh enzim. Ingatlah bahwa pencernaan melibatkan hidrolisis – pemutusan ikatan oleh reaksi dengan H_2O – yang berlangsung paling efisien jika semua reaktan berada dalam larutan.

Tidak ada enzim pencernaan yang disekresikan ke dalam getah usus ini. Usus halus memang mensintesis enzim pencernaan, tetapi enzim-enzim ini berfungsi di dalam membran *brush-border* sel epitel yang melapisi bagian dalam lumen dan tidak disekresikan langsung ke dalam lumen.

■ Enzim usus halus menyelesaikan pencernaan di dalam membran *brush border*.

Pencernaan di lumen usus halus dilakukan oleh enzim-enzim pankreas, dengan pencernaan lemak ditingkatkan oleh sekresi empedu. Akibat aktivitas enzim-enzim pankreas, lemak direduksi secara sempurna menjadi unit-unit monogliserida dan asam lemak bebas yang dapat diserap, protein diuraikan menjadi fragmen-fragmen peptida kecil dan beberapa asam amino, dan karbohidrat diubah menjadi disakarida dan beberapa monosakarida. Karena itu, pencernaan lemak telah selesai di dalam lumen usus halus, tetapi pencernaan karbohidrat dan protein belum tuntas.

Di permukaan luminal sel-sel epitel usus halus terdapat tonjolan-tonjolan khusus seperti rambut, **mikrovilus**, yang membentuk **brush border** (lihat h. 50). Membran plasma *brush border* mengandung tiga kategori enzim yang melekat ke membran:

1. **Enterokinase**, yang mengaktifkan enzim pankreas tripsinogen.
2. **Disakaridase** (**maltase**, **sukrase**, dan **laktase**), yang menuntaskan pencernaan karbohidrat dengan menghidrolisis disakarida yang tersisa (masing-masing maltosa, sukrosa, dan laktosa) menjadi monosakarida konstituenya.
3. **Aminopeptidase**, yang menghidrolisis fragmen-fragmen peptida kecil menjadi komponen-komponen asam aminonya sehingga pencernaan protein selesai.

Karena itu, pencernaan karbohidrat dan protein dituntaskan di *brush border* (Tabel 16-6 meringkaskan proses-proses pencernaan untuk ketiga kategori nutrisi utama).

CATATAN KLINIS. Suatu penyakit yang cukup sering dijumpai, **intoleransi laktosa**, melibatkan defisiensi laktase, yaitu disakaridase yang spesifik untuk pencernaan laktosa, atau gula susu. Sebagian besar anak berusia kurang dari 4 tahun memiliki laktase yang memadai, tetapi enzim ini dapat secara bertahap lenyap sehingga pada banyak orang dewasa, aktivitas laktase berkurang atau tidak ada. Ketika orang dengan defisiensi laktase mengonsumsi susu kaya laktosa atau produk susu maka laktosa yang tidak tercerna akan tetap berada di lumen dan menimbulkan beberapa konsekuensi yang berkaitan. Pertama, akumulasi laktosa yang tidak tercerna menciptakan gradien osmotik yang menarik H_2O ke dalam lumen usus. Kedua, bakteri yang hidup di usus besar memiliki kemampuan menguraikan laktosa sehingga mereka segera menyerang laktosa untuk digunakan sebagai bakteri-bakteri tersebut energi, menghasilkan sejumlah besar gas CO_2 dan metana dalam prosesnya. Pergeseran usus oleh cairan dan gas menimbulkan nyeri (kejang) dan diare. Bayi dengan intoleransi laktosa juga dapat mengalami malnutrisi.

Akhirnya kita siap untuk membahas penyerapan nutrisi. Sampai tahap ini belum ada penyerapan makanan, air, atau elektrolit.

■ Usus halus beradaptasi sangat baik untuk melakukan peran utamanya yaitu penyerapan.

Semua produk pencernaan karbohidrat, lemak, dan protein, serta sebagian besar elektrolit, vitamin, dan air, normalnya diserap oleh usus halus tanpa pandang bulu. Hanya penyerapan kalsium dan besi yang biasanya disesuaikan dengan kebutuhan tubuh. Karena itu, semakin banyak makanan yang dikonsumsi, semakin banyak yang akan dicerna dan diserap, seperti yang telah dirasakan oleh orang-orang yang berupaya keras mengontrol berat badan mereka.

Sebagian besar penyerapan terjadi di duodenum dan jejunum; hanya sedikit yang terjadi di ileum, bukan karena ileum tidak memiliki kemampuan menyerap tetapi karena sebagian besar penyerapan telah diselesaikan sebelum isi usus mencapai ileum. Usus halus memiliki kapasitas absorptif cadangan yang besar. Sekitar 50% usus halus dapat diangkat tanpa banyak mengganggu penyerapan – dengan satu pengecualian. Jika ileum terminal diangkat maka penyerapan vitamin B_{12} dan garam empedu akan terganggu, karena mekanisme transpor khusus untuk kedua bahan ini hanya terdapat di bagian ini. Semua bahan lain dapat diserap di seluruh panjang usus halus.

Mukosa yang melapisi bagian dalam usus halus telah beradaptasi sangat baik untuk fungsi absorptifnya karena dua alasan: (1) mukosa ini memiliki luas permukaan yang sangat besar, dan (2) sel-sel epitel di lapisan ini memiliki beragam mekanisme transpor khusus.

ADAPTASI YANG MENINGKATKAN LUAS PERMUKAAN USUS HALUS

Modifikasi-modifikasi khusus berikut pada mukosa usus halus sangat meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk absorpsi (Gambar 16-21):

Tabel 16-6

Proses Pencernaan untuk Tiga Kategori Utama Nutrien

NUTRIEN	ENZIM UNTUK MENCERNA NUTRIEN	SUMBER ENZIM	TEMPAT KERJA ENZIM	KERJA ENZIM	SATUAN NUTRIEN YANG DAPAT DISERAP
Karbohidrat	Amilase	Kelenjar liur	Mulut dan korpus lambung	Menghidrolisis polisakarida menjadi disakarida	
	Disakaridase (maltase, sukrase, laktase)	Pankreas eksokrin Sel epitel usus halus	Lumen usus halus <i>Brush border</i> usus halus	Menghidrolisis disakarida menjadi monosakarida	Monosakarida, khususnya glukosa
Protein	Pepsin	<i>Chief cell</i> lambung	Antrum lambung	Menghidrolisis protein menjadi fragmen peptida	
	Tripsin, kimotripsin, karboksipeptidase	Pankreas eksokrin	Lumen usus halus	Menyerang fragmen-fragmen peptida yang berbeda	
	Aminopeptidase	Sel epitel usus halus	<i>Brush border</i> usus halus	Menghidrolisis fragmen peptida menjadi asam amino	Asam amino dan beberapa peptida kecil
Lemak	Lipase	Pankreas eksokrin	Lumen usus halus	Menghidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan monogliserida	Asam lemak dan monogliserida
	Garam empedu (bukan enzim)	Hati	Lumen usus halus	Mengemulsifikasi globulus besar lemak untuk diserang oleh lipase pankreas	

■ Permukaan dalam usus halus membentuk lipatan-lipatan sirkular permanen yang dapat dilihat dengan mata telanjang dan meningkatkan luas permukaan tiga kali lipat.

■ Dari permukaan yang terlipat ini terbentuk tonjolan-tonjolan mikroskopik berbentuk jari yang dikenal sebagai **vilus**, yang menyebabkan lapisan dalam tampak seperti beludru dan meningkatkan luas permukaan 10 kali lipat lagi (Gambar 16-22). Permukaan setiap vilus dilapisi oleh sel-sel epitel yang berselang-seling dengan sel mukus.

■ Dari permukaan luminal sel-sel epitel ini juga terbentuk tonjolan-tonjolan halus mirip rambut yang disebut *brush border* atau mikrovilus sehingga luas permukaan meningkat 20 kali lipat lagi. Setiap sel epitel memiliki hingga 3000 sampai 6000 mikrovilus, yang hanya dapat dilihat dengan mikroskop elektron. Enzim-enzim usus halus melaksanakan fungsinya di dalam membran *brush border* ini.

Secara bersama-sama, lipatan, vilus, dan mikrovilus menyebabkan luas permukaan luminal usus halus 600 kali lipat lebih besar daripada jika usus ini hanya berupa pipa dengan panjang dan garis tengah yang sama dan dilapisi bagian dalamnya oleh permukaan yang datar. Pada kenyataannya, jika permukaan usus halus dibentangkan hingga datar maka luasnya akan menutupi sebuah lapangan tenis.

CATATAN KLINIS. Malabsorpsi (gangguan penyerapan) dapat disebabkan oleh kerusakan atau pengurangan luas permukaan usus halus. Salah satu penyebab yang umum adalah **enteropati gluten**, yang juga dikenal sebagai **celiac disease**. Pada penyakit ini, usus halus pasien sangat peka terhadap *gluten*, suatu konstituen protein pada gandum,

barley, dan *rye*. Produk padi-padian ini banyak terdapat di makanan olahan. Penyakit ini adalah suatu gangguan imunologik kompleks di mana pajanan ke gluten merangsang secara abnormal pengaktifan respons sel T yang merusak vilus usus: jumlah vilus berkurang, mukosa menjadi datar, dan *brush border* menjadi pendek dan tumpul (Gambar 16-23). Karena lenyapnya vilus ini mengurangi luas permukaan yang tersedia untuk penyerapan maka penyerapan semua nutrien terganggu. Penyakit ini diterapi dengan eliminasi gluten dari diet.

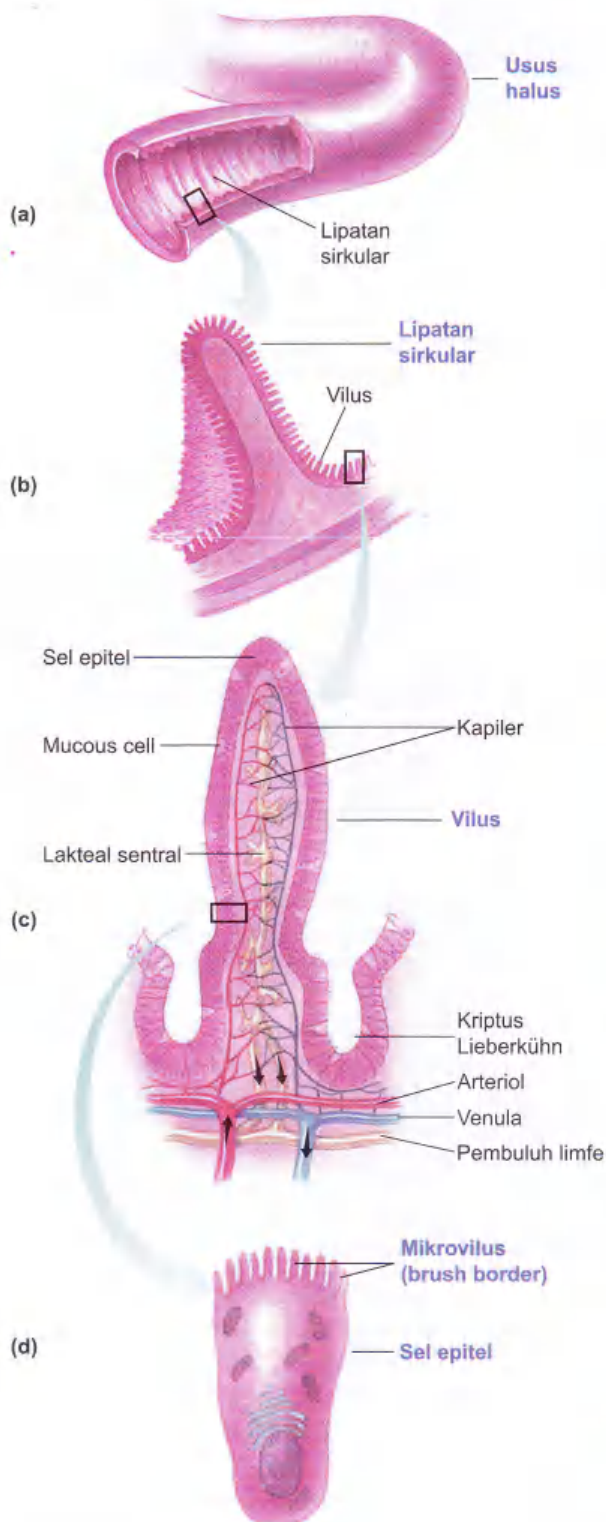
STRUKTUR VILUS

Penyerapan menembus dinding saluran cerna melibatkan transpor transepitel serupa dengan perpindahan bahan menembus tubulus ginjal (lihat h. 569). Setiap vilus memiliki komponen-komponen utama berikut (Gambar 16-21c):

■ *Sel epitel yang menutupi permukaan vilus.* Sel-sel epitel disatukan di batas lateral oleh taut erat, yang membatasi lewatnya isi lumen di antara sel-sel, meskipun taut erat di usus halus lebih bocor daripada yang terdapat di lambung. Di batas luminalnya, sel epitel memiliki pembawa/pengangkut untuk menyerap nutrien spesifik dan elektrolit dari lumen serta enzim pencernaan yang melekat ke membran yang menuntaskan pencernaan karbohidrat dan protein.

■ *Inti jaringan ikat.* Inti ini dibentuk oleh lamina propria.

■ *Anyaman kapiler.* Setiap vilus didarahi oleh sebuah arterioli yang bercabang-cabang membentuk anyaman kapiler di dalam inti vilus. Kapiler-kapiler ini kemudian kembali menyatu membentuk vena yang mengalir menjauhi vilus.

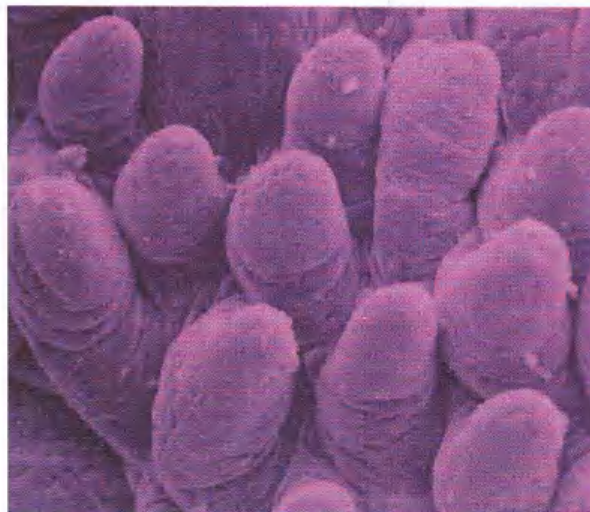


■ **Pembuluh limfe terminal.** Setiap vilus mendapat sebuah pembuluh limfe buntu yang dikenal sebagai **lakteal sentral**, yang menempati bagian tengah inti vilus.

Selama proses penyerapan, bahan-bahan yang tercerna masuk ke anyaman kapiler atau lakteal sentral. Agar dapat diserap, bahan harus menembus sel epitel, berdifusi melalui

Gambar 16-21

Permukaan absorptif usus halus. (a) Struktur makroskopik usus halus. (b) Satu lipatan sirkular mukosa usus halus, yang secara kolektif meningkatkan luas permukaan penyerapan tiga kali lipat. (c) Tonjolan mikroskopik berbentuk jari yang dikenal sebagai *vilus*. Secara kolektif, vilus-vilus ini meningkatkan luas permukaan menjadi 10 kali lipat lagi. (d) Gambaran mikroskop elektron sebuah sel epitel vilus, yang memperlihatkan adanya mikrovilus di membran luminalnya; mikrovilus meningkatkan luas permukaan 20 kali lipat lagi. Secara total, modifikasi permukaan ini meningkatkan luas permukaan absorptif usus halus 600 kali lipat.



© Michael C. Webb/Visuals Unlimited

Gambar 16-22

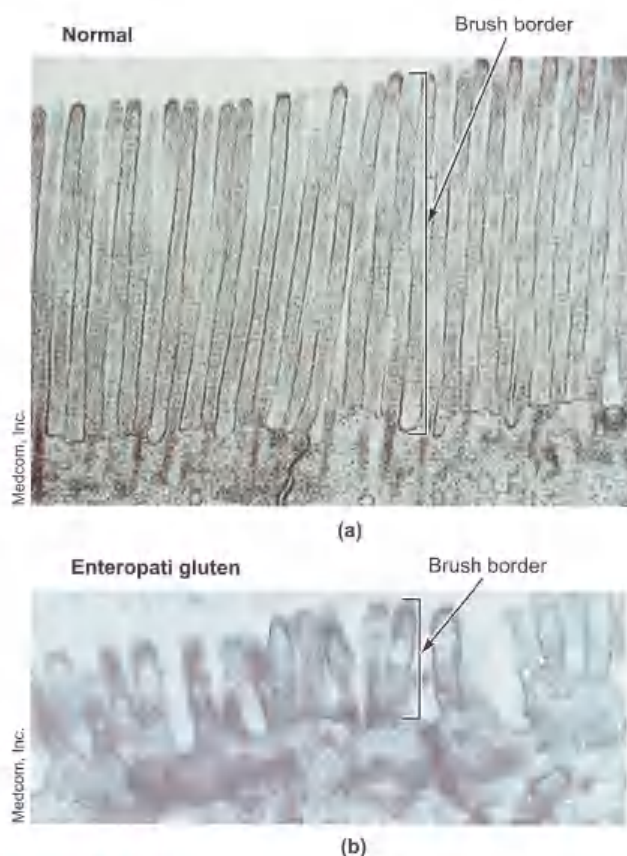
Pada foto mikroskop elektron ini tampak vilus menonjol dari mukosa usus halus.

cairan interstisium di dalam inti jaringan ikat vilus, dan kemudian menembus dinding pembuluh kapiler atau limfe. Seperti transpor ginjal, penyerapan di usus mungkin aktif atau pasif, dengan penyerapan aktif memerlukan pengeluaran energi paling tidak selama salah satu tahap transpor transepitelnya.

■ Lapisan mukosa mengalami pertukaran yang cepat.

Terdapat invaginasi dangkal, yang dikenal sebagai **kriptus Lieberkühn** (Gambar 16-21c), melekok masuk ke dalam permukaan mukosa di antara vilus. Tidak seperti feveola gastrica, kriptus-kriptus internal ini tidak mengeluarkan enzim pencernaan, tetapi mengeluarkan air dan elektrolit, yang bersama dengan mukus yang dikeluarkan oleh sel-sel di permukaan vilus, membentuk sulus enterikus.

Selain itu, kriptus berfungsi sebagai tempat "pembibitan". Sel-sel epitel yang melapisi usus halus terlepas dan diganti dengan kecepatan tinggi akibat tingginya aktivitas mitotik *sel punca* di kriptus. Sel-sel baru yang secara terus-



Gambar 16-23

Pengurangan brush-border pada enteropati gluten.

(a) Mikrograf elektron brush border sel epitel usus halus orang normal. (b) Mikrograf elektron brush border yang pendek dan gempal pada sel epitel usus halus seorang pasien dengan enteropati gluten.

(Sumber: Thomas W. Sheehy, M.D.; Robert L. Slaughter, M.D.; *The Malabsorption Syndrome* by Medcom, Inc. Diproduksi kembali atas izin Medcom, Inc.)

menerus diproduksi di kriptus bermigrasi naik ke vilus dan, dalam prosesnya, mendorong sel-sel tua di ujung vilus ke dalam lumen. Dengan cara ini, lebih dari 100 juta sel usus dilepaskan setiap menit. Perjalanan keseluruhan dari kriptus ke puncak adalah sekitar tiga hari, sehingga lapisan epitel usus halus diganti setiap sekitar tiga hari. Karena tingginya tingkat pembelahan sel ini maka sel punca kriptus sangat peka terhadap kerusakan oleh radiasi dan obat antikanker, di mana keduanya menghambat pembelahan sel.

Sel-sel baru mengalami beberapa perubahan sewaktu bermigrasi ke atas vilus. Konsentrasi enzim-enzim *brush border* meningkat dan kapasitas untuk menyerap membaik, sehingga sel-sel di ujung vilus memiliki kemampuan mencerna dan menyerap tertinggi. Tepat setelah berada di puncak, sel-sel ini kemudian didorong oleh sel-sel baru yang bermigrasi. Karena itu, isi lumen terus-menerus terpajan ke sel-sel yang berperangkat optimal untuk menuntaskan proses pencernaan dan penyerapan secara efisien. Selain itu, seperti di lambung, pertukaran cepat sel-sel di usus halus adalah hal yang esensial karena kondisi lingkungan lumen usus yang “keras”. Sel-sel yang terpajan ke isi lumen yang abrasif dan

korosif mudah rusak dan tidak berumur panjang sehingga mereka harus terus-menerus diganti oleh sel baru yang masih segar.

Sel-sel tua yang terlepas ke dalam lumen tidak seluruhnya keluar dari tubuh. Sel-sel ini dicerna, dengan konstituen-konstituenya diserap ke dalam darah dan digunakan kembali, antara lain, untuk sintesis sel baru.

Selain sel punca, sel Paneth juga ditemukan di kriptus. **Sel Paneth** memiliki fungsi pertahanan yaitu menjaga sel punca. Sel-sel ini menghasilkan dua bahan kimia yang mengusir bakteri: (1) *lisozim*, enzim pelisis bakteri yang juga terdapat di liur; dan (2) *defensin*, protein kecil dengan kemampuan antibakteri.

Kini kita mengalihkan perhatian ke cara-cara bagaimana lapisan epitel usus halus mengalami spesialisasi untuk melaksanakan penyerapan isi lumen dan mekanisme yang digunakan untuk menyerap secara normal konstituen-konstituen makanan spesifik.

■ Penyerapan Na^+ dependen energi mendorong penyerapan pasif H_2O .

Natrium dapat diserap secara pasif maupun aktif. Jika gradien elektrokimia mendorong perpindahan Na^+ dari lumen ke dalam darah maka dapat terjadi difusi pasif *antara* sel-sel epitel usus melalui taut erat yang “bocor” ke dalam cairan interstisium di dalam vilus. Perpindahan Na^+ *menembus* sel memerlukan energi dan melibatkan dua pembawa berbeda, serupa dengan proses reabsorpsi Na^+ menembus tubulus ginjal (lihat h. 570 dan 574). Natrium secara pasif masuk ke sel epitel menembus batas luminal secara sendiri melalui saluran Na^+ atau didampingi oleh glukosa atau asam amino melalui pembawa kotranspor. Natrium dipompa secara aktif keluar sel di batas basolateral ke dalam cairan interstisium di ruang lateral antara sel-sel tempat sel-sel tersebut tidak disatukan oleh taut erat. Dari cairan interstisium, Na^+ berdifusi ke dalam kapiler.

Seperti tubulus ginjal di bagian-bagian awal nefron, penyerapan Cl^- , H_2O , glukosa, dan asam amino dari usus halus dikaitkan dengan penyerapan Na^+ dependen energi ini. Klorida secara pasif mengalir menuruni gradien listrik yang tercipta oleh absorpsi Na^+ dan dapat juga secara aktif diabsorpsi jika dibutuhkan. Sebagian besar penyerapan H_2O di saluran cerna bergantung pada pembawa aktif yang memompa Na^+ ke dalam ruang lateral, menyebabkan terbentuknya daerah terkonsentrasi dengan tekanan osmotik tinggi di daerah lokal antara sel-sel, serupa dengan situasi di ginjal (lihat h. 576). Tekanan osmotik tinggi yang bersifat lokal ini memicu H_2O berpindah dari lumen menembus sel (dan mungkin dari lumen melalui taut erat yang bocor) ke dalam ruang lateral. Air yang masuk ruang ini mengurangi tekanan osmotik tetapi meningkatkan tekanan hidrostatik (cairan). Akibatnya, H_2O terbilas keluar dari ruang lateral menuju bagian interior vilus, tempat zat ini diserap oleh anyaman kapiler. Sementara itu, lebih banyak Na^+ dipompa ke dalam ruang lateral untuk mendorong absorpsi H_2O lebih banyak.

■ Karbohidrat dan protein diserap oleh transpor aktif sekunder dan masuk ke darah.

Penyerapan produk akhir pencernaan karbohidrat dan protein melibatkan sistem transpor yang diperantarai oleh pembawa khusus yang memerlukan pengeluaran energi dan ko-transpor Na^+ , dan kedua kategori produk akhir ini disalurkan ke dalam darah.

PENYERAPAN KARBOHIDRAT

Karbohidrat makanan dicerna di usus halus untuk diserap terutama dalam bentuk disakarida maltosa (produk pencernaan polisakarida), sukrosa, dan laktosa (Gambar 16-24). Disakaridase yang terletak di membran *brush border* sel epitel usus meneruskan penguraian disakarida ini menjadi unit-unit monosakarida yang dapat diserap yaitu glukosa, galaktosa, dan fruktosa.

Glukosa dan galaktosa diserap oleh transpor aktif sekunder, di mana pembawa kotranspor di membran luminal memindahkan monosakarida dan Na^+ dari lumen ke dalam interior sel usus. Bekerjanya pembawa kotranspor ini, yang tidak secara langsung menggunakan energi, bergantung pada gradien konsentrasi Na^+ yang tercipta oleh pompa Na^+/K^+ basolateral yang menggunakan energi (lihat h. 79). Glukosa (atau galaktosa), setelah dipekatkan di sel oleh pembawa kotranspor, meninggalkan sel menuruni gradien konsentrasi melalui pembawa pasif di membran basolateral untuk masuk ke darah di dalam vilus. Selain terjadi penyerapan glukosa melalui sel oleh pembawa kotranspor, terdapat bukti bahwa cukup banyak glukosa melintasi sawar epitel melalui taut erat yang bocor di antara sel-sel epitel. Fruktosa diserap ke dalam darah hanya dengan difusi terfasilitasi (transpor pasif yang diperantarai oleh pembawa, lihat h. 76).

PENYERAPAN PROTEIN

Baik protein yang dicerna (dari makanan) maupun protein endogen (di dalam tubuh) yang masuk ke lumen saluran cerna dari tiga sumber berikut dicerna dan diserap:

1. Enzim pencernaan, yang semuanya adalah protein, yang disekresikan ke dalam lumen.
2. Protein di dalam sel yang terdorong hingga lepas dari vilus ke dalam lumen selama proses pertukaran mukosa.
3. Sejumlah kecil protein plasma yang normalnya bocor dari kapiler ke dalam lumen saluran cerna.

Sekitar 20 sampai 40 g protein endogen masuk ke lumen setiap hari dari ketiga sumber ini. Jumlah ini dapat berjumlah lebih dari jumlah protein yang berasal dari makanan. Semua protein endogen harus dicerna dan diserap bersama dengan protein makanan untuk mencegah terkurasnya simpanan protein tubuh. Asam-asam amino yang diserap dari protein makanan dan endogen terutama digunakan untuk membentuk protein baru di tubuh.

Protein yang disajikan ke usus halus untuk diserap terutama berada dalam bentuk asam amino dan beberapa potongan kecil peptida (Gambar 16-25). Asam amino diserap menembus sel usus oleh transpor aktif sekunder, serupa

dengan penyerapan glukosa dan galaktosa. Karena itu, glukosa, galaktosa, dan asam amino semuanya mendapat "tumpangan gratis" untuk masuk dari transpor Na^+ yang membutuhkan energi. Peptida kecil memperoleh jalan masuk melalui pembawa yang berbeda dan diuraikan menjadi asam-asam amino konstituennya oleh aminopeptidase di membran *brush border* atau oleh peptidase intrasel. Seperti monosakarida, asam amino masuk ke anyaman kapiler di dalam vilus.

■ Lemak yang telah dicerna diabsorpsi secara pasif dan masuk ke limfe.

Penyerapan lemak cukup berbeda dari penyerapan karbohidrat dan protein, karena sifat tidak larutnya lemak dalam air menimbulkan masalah tertentu. Lemak harus dipindahkan dari kimus cair melalui larutan cairan tubuh, meskipun lemak tidak larut air. Karena itu, lemak harus menjalani serangkaian transformasi fisik dan kimiawi untuk mengatasi masalah ini selama pencernaan dan penyerapannya (Gambar 16-26).

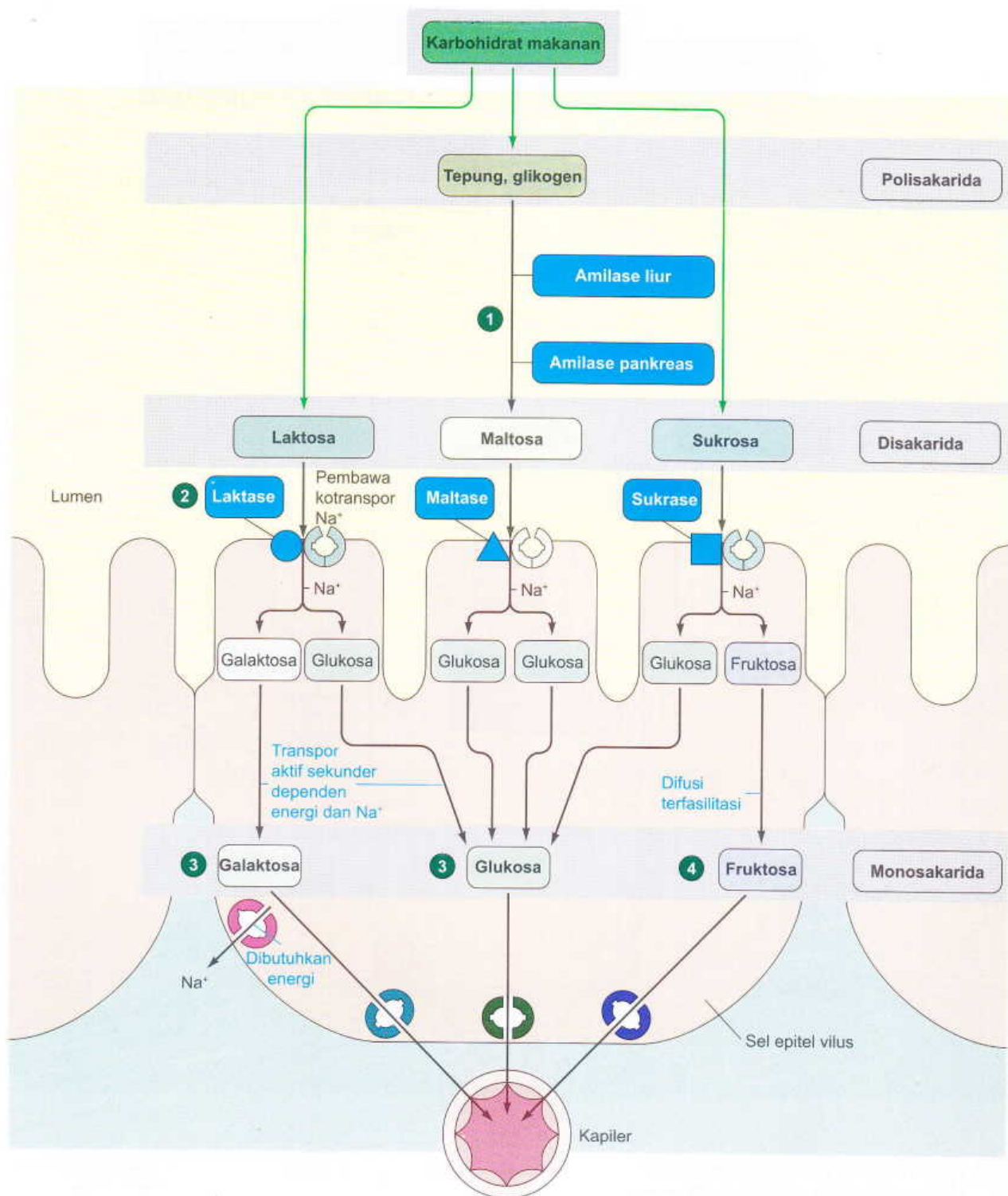
GAMBARAN SINGKAT EMULSIFIKASI DAN PENCERNAAN LEMAK

Ketika isi lambung dikosongkan ke dalam duodenum, lemak yang tertelan bergumpal membentuk agregat butir-butir besar trigliserida yang mengapung di kimus. Ingatlah bahwa melalui efek deterjen garam empedu di lumen usus halus, butiran-butiran besar ini terurai menjadi emulsi lemak yang terdiri dari butiran-butiran halus sehingga luas permukaan lemak untuk dicerna oleh lipase pankreas sangat meningkat. Produk pencernaan lipase (monogliserida dan asam lemak bebas) juga tidak terlalu larut air, sehingga sangat sedikit dari produk-produk akhir pencernaan lemak ini yang dapat berdifusi menembus kimus cair untuk mencapai lapisan absorptif usus. Namun, komponen-komponen empedu mempermudah penyerapan produk-produk akhir asam lemak ini dengan membentuk misel.

PENYERAPAN LEMAK

Ingatlah bahwa misel adalah partikel larut air yang dapat mengangkut produk-produk akhir pencernaan lemak di dalam interiornya yang larut lemak. Setelah misel mencapai membran luminal sel epitel, monogliserida dan asam lemak bebas secara pasif berdifusi dari misel menembus komponen lemak membran sel epitel untuk masuk ke interior sel ini. Setelah produk-produk lemak meninggalkan misel dan diserap menembus membran sel epitel, misel dapat menyerap monogliserida dan asam lemak bebas lain, yang telah dihasilkan dari pencernaan molekul-molekul trigliserida lain dalam emulsi lemak.

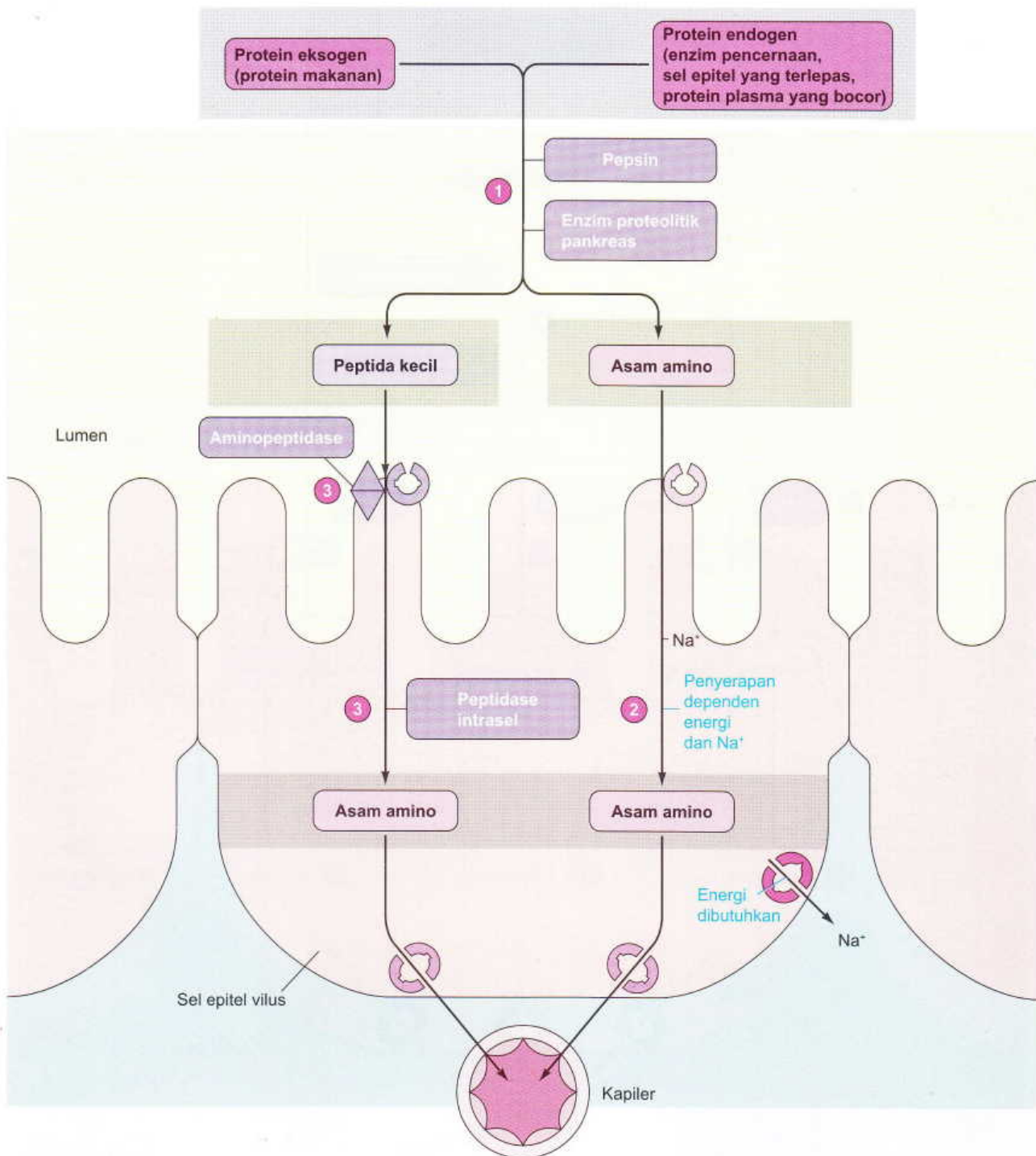
Garam-garam empedu secara terus-menerus mengulangi fungsi melarutkan lemak di sepanjang usus halus sampai semua lemak terserap. Kemudian garam-garam empedu itu sendiri direabsorpsi di ileum terminal oleh transpor aktif khusus. Ini adalah suatu proses yang efisien, karena garam empedu dalam jumlah relatif sedikit sudah dapat mempermudah pencernaan dan penyerapan lemak dalam jumlah besar.



- 1 Polissakarida makanan yaitu tepung dan glikogen diubah menjadi disakarida maltosa melalui efek amilase liur dan pankreas.
- 2 Maltosa dan disakarida makanan laktosa dan sukrosa masing-masing diubah menjadi monosakaridanya oleh disakaridase (maltase, laktase, dan sukrase) yang terletak di brush border sel epitel usus halus.
- 3 Monosakarida glukosa dan galaktosa terserap ke dalam interior sel dan akhirnya masuk ke darah melalui transpor aktif sekunder dependen energi dan Na⁺.
- 4 Monosakarida fruktosa diserap ke dalam tubuh dengan difusi terfasilitasi pasif.

Gambar 16-24

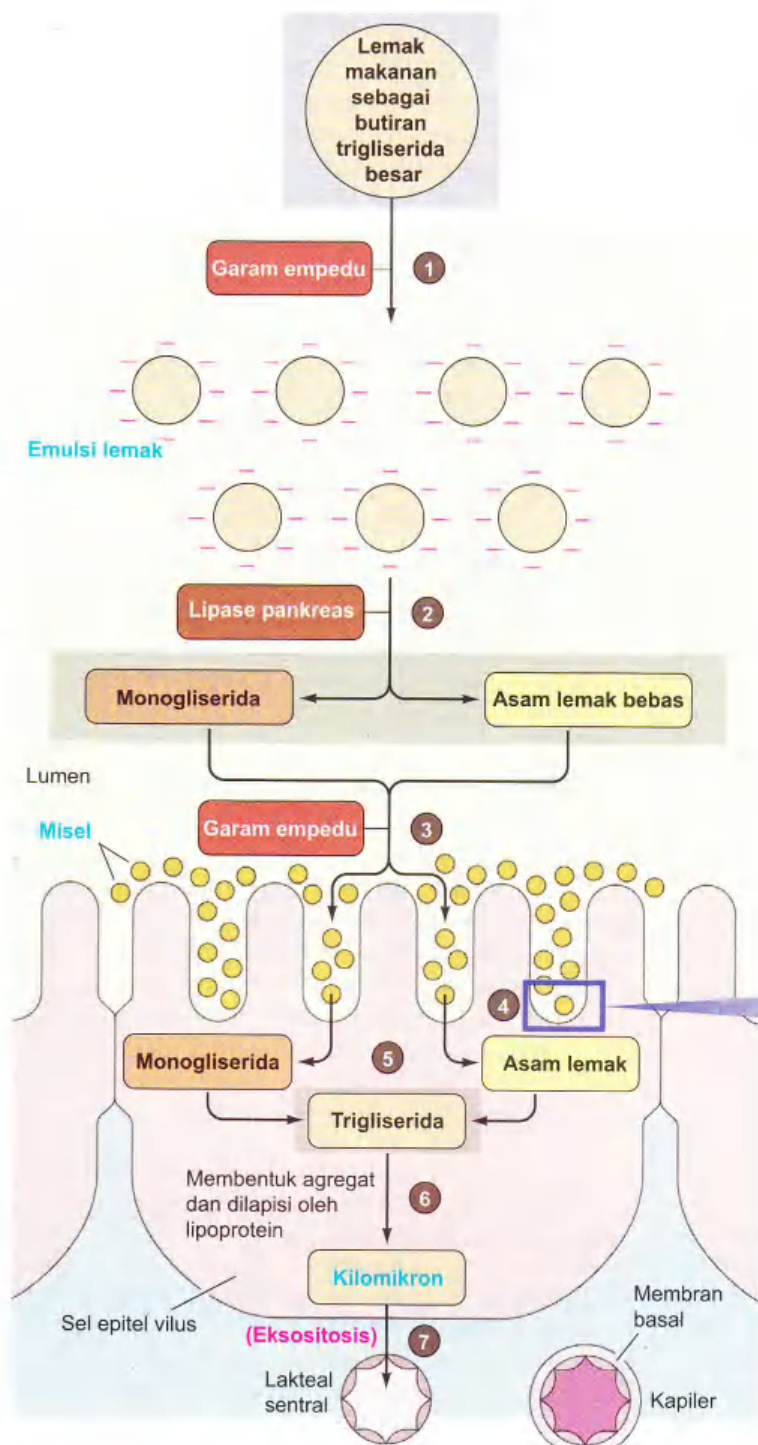
Pencernaan dan penyerapan karbohidrat



- 1 Protein makanan dan endogen dihidrolisis menjadi asam-asam amino konstituenya dan beberapa fragmen peptida kecil oleh pepsin lambung dan enzim proteolitik pankreas.
- 2 Asam amino diserap ke dalam sel epitel usus halus dan akhirnya masuk ke darah melalui transpor aktif sekunder dependen energi dan Na⁺. Berbagai asam amino diangkut oleh pembawa yang bersifat spesifik.
- 3 Peptida kecil, yang diserap oleh tipe pembawa tersendiri, dipecah menjadi asam-asam amino pembentuknya oleh aminopeptidase di brush border sel epitel atau oleh peptidase intrasel.

Gambar 16-25

Pencernaan dan penyerapan protein

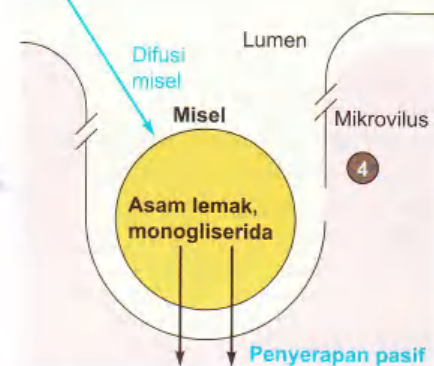


Gambar 16-26

Pencernaan dan penyerapan lemak.

Karena tidak larut air maka lemak harus menjalani serangkaian transformasi agar dapat dicerna dan diserap

- 1 Lemak makanan dalam bentuk globulus lemak besar yang terdiri dari trigliserida diemulsifikasi oleh efek deterjen garam-garam empedu menjadi suspensi butiran-butiran halus lemak. Emulsi lemak ini mencegah menggumpalnya butiran-butiran lemak sehingga meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk diserang oleh lipase pankreas.
- 2 Lipase menghidrolisis trigliserida menjadi monogliserida dan asam lemak bebas.
- 3 Produk-produk tak larut air ini dibawa ke bagian interior misel yang larut air, yang dibentuk oleh garam empedu dan konstituen empedu lainnya, ke permukaan luminal sel epitel usus halus.
- 4 Ketika misel mendekati permukaan epitel absorptif, monogliserida dan asam lemak meninggalkan misel dan secara pasif berdifusi menembus lapis ganda lemak membran luminal.
- 5 Monogliserida dan asam lemak bebas disintesis menjadi trigliserida di dalam sel epitel.



- 6 Trigliserida-trigliserida ini menyatu dan dibungkus oleh suatu lapisan lipoprotein untuk membentuk kilomikron yang larut air yang kemudian dikeluarkan dengan eksositosis melalui membran basal sel.
- 7 Kilomikron tidak dapat menembus membran basal kapiler darah, sehingga masuk ke pembuluh limfe, lakteal sentra.

dengan setiap garam empedu melakukan fungsi pengangkutnya berulang-ulang sebelum akhirnya direabsorpsi.

Setelah berada di interior sel epitel, monogliserida dan asam lemak bebas disintesis menjadi trigliserida. Trigliserida-trigliserida ini menyatu menjadi butiran-butiran lalu dibungkus oleh suatu lapisan lipoprotein (disintesis oleh

retikulum endoplasma sel epitel), yang menyebabkan butiran lemak tersebut larut air. Butiran lemak besar yang telah dibungkus ini, yang dikenal sebagai **kilomikron**, dikeluarkan oleh eksositosis dari sel epitel ke dalam cairan interstisium di dalam vilus. Kilomikron kemudian masuk ke lakteal sentral dan bukan ke kapiler karena perbedaan struktural antara

kedua pembuluh ini. Kapiler memiliki membran basal (suatu lapisan luar polisakarida) yang mencegah kilomikron masuk, tetapi pembuluh limfe tidak memiliki penghalang ini. Karena itu, lemak dapat diserap ke dalam pembuluh limfe tetapi tidak dapat langsung ke dalam darah.

Penyerapan atau transfer sebenarnya monogliserida dan asam lemak bebas dari kimus menembus membran luminal sel epitel usus adalah suatu proses pasif, karena produk-produk akhir lemak yang larut lemak hanya larut dan melewati bagian lemak membran. Namun, keseluruhan rangkaian kejadian yang diperlukan untuk absorpsi lemak memerlukan energi. Sebagai contoh, garam empedu disekresikan secara aktif oleh hati, dan resintesis trigliserida dan pembentukan kilomikron di dalam sel epitel adalah proses yang aktif.

■ Penyerapan vitamin umumnya berlangsung pasif.

Vitamin larut air terutama diserap secara pasif bersama air, sedangkan vitamin larut lemak dibawa dalam misel dan diserap secara pasif bersama produk-produk akhir pencernaan lemak. Sebagian vitamin juga dapat diserap oleh pembawa, jika diperlukan. Vitamin B₁₂ bersifat unik yaitu bahwa bahan ini harus berikatan dengan faktor intrinsik lambung agar dapat diserap melalui proses endositosis yang diperantarai oleh reseptor di ileum terminal.

■ Penyerapan besi dan kalsium diatur.

Berbeda dari penyerapan elektrolit lain yang hampir sempurna dan tidak dikontrol, besi dan kalsium dalam makanan dapat tidak diserap seluruhnya karena penyerapan keduanya berada di bawah pengaturan, bergantung pada kebutuhan tubuh akan elektrolit tersebut.

PENYERAPAN BESI

Besi esensial bagi pembentukan hemoglobin. Asupan besi normalnya adalah 15 sampai 20 mg per hari, tetapi pria biasanya menyerap 0,5 sampai 1 mg/hari ke dalam darah, dan wanita menyerap sedikit lebih banyak, 1,0 sampai 1,5 mg/hari (wanita memerlukan lebih banyak besi karena mereka secara berkala kehilangan besi melalui darah haid).

Penyerapan besi ke dalam darah melibatkan dua langkah utama: (1) penyerapan besi dari lumen ke dalam sel epitel usus halus dan (2) penyerapan besi dari sel epitel ke dalam darah (Gambar 16-27).

Besi secara aktif dipindahkan dari lumen ke dalam sel epitel, dengan wanita memiliki tempat transpor aktif sekitar empat kali lebih banyak daripada pria. Tingkat penyerapan besi yang masuk oleh sel epitel bergantung pada jenis besi yang dikonsumsi (besi ferro, Fe²⁺, lebih mudah diserap daripada besi feri, Fe³⁺). Juga, adanya bahan lain di lumen dapat meningkatkan atau menghambat penyerapan besi. Sebagai contoh, vitamin C meningkatkan penyerapan besi, terutama dengan mereduksi besi feri menjadi ferro. Fosfat dan oksalat, sebaliknya, berikatan dengan besi yang masuk untuk membentuk garam besi tak larut yang tidak dapat diserap.

Setelah diserap secara aktif ke dalam sel epitel usus halus, besi memiliki dua kemungkinan:

1. Besi yang segera dibutuhkan untuk produksi sel darah merah diserap ke dalam darah untuk disalurkan ke sumsum tulang, tempat pembentukan sel darah merah. Besi diangkut dalam darah oleh protein plasma, yang dikenal sebagai **transferin**, sebagai pembawanya. Hormon yang berperan merangsang produksi sel darah merah, eritropoietin (lihat h. 425), dipercayai juga meningkatkan penyerapan besi dari sel usus ke dalam darah. Besi yang diserap kemudian digunakan untuk membentuk hemoglobin bagi sel darah merah baru.
2. Besi yang tidak segera dibutuhkan akan tetap tersimpan di dalam sel epitel dalam bentuk granular yang disebut **ferritin**, yang tidak dapat diserap ke dalam darah. Jika kadar besi dalam darah terlalu tinggi maka kelebihan besi dapat dibuang dari darah ke sel epitel usus dalam bentuk ferritin yang tak larut ini. Besi yang disimpan sebagai ferritin akan keluar melalui tinja dalam tiga hari karena sel-sel epitel yang mengandung granula ini terlepas selama regenerasi mukosa. Besi dalam jumlah besar di tinja menyebabkan tinja berwarna gelap, nyaris hitam.

PENYERAPAN KALSIUM

Jumlah kalsium (Ca²⁺) yang diserap juga diatur. Penyerapan Ca²⁺ sebagian dilakukan oleh difusi pasif tetapi umumnya dengan transpor aktif. Vitamin D sangat meningkatkan transpor aktif ini. Vitamin D melaksanakan efek ini hanya setelah ia diaktifkan di hati dan ginjal, suatu proses yang didorong oleh hormon paratiroid. Karena itu, sekresi hormon paratiroid meningkat sebagai respons terhadap penurunan konsentrasi Ca²⁺ dalam darah. Dalam keadaan normal, sekitar 1000 mg Ca²⁺ dikonsumsi setiap hari namun hanya dua pertiga diserap di usus halus dan sisanya keluar melalui tinja.

■ Sebagian besar nutrisi yang diserap segera melewati hati untuk diproses.

Venula yang meninggalkan vilus usus halus, bersama dengan pembuluh-pembuluh dari saluran cerna lainnya, mengalirkan isinya ke dalam vena porta hati, yang membawa darah ke hati. Karena itu, segala sesuatu yang diserap ke dalam kapiler pencernaan mula-mula harus melewati pabrik biokimia hati sebelum masuk ke sirkulasi umum. Karena itu, produk-produk pencernaan karbohidrat dan protein disalurkan ke dalam hati tempat banyak dari produk kaya energi ini segera mengalami pemrosesan metabolik. Selain itu, bahan-bahan berbahaya yang mungkin terserap didetoksifikasi oleh hati sebelum memperoleh akses ke sirkulasi umum. Setelah melewati sirkulasi porta, darah vena dari sistem pencernaan mengalir ke vena kava dan kembali ke jantung untuk didistribusikan ke seluruh tubuh, membawa glukosa dan asam amino untuk digunakan oleh jaringan.

Lemak, yang tidak dapat menembus kapiler usus, diserap oleh lakteal sentral dan masuk ke sistem limfe, memintas sistem porta hati. Kontraksi vilus, yang dilakukan oleh



Gambar 16-27

Penyerapan besi.

muskularis mukosa, secara periodik menekan lakteal sentral dan “memeras” limfe keluar dari pembuluh ini. Pembuluh-pembuluh limfe akhirnya menyatu untuk membentuk *duktus thorasikus*, suatu pembuluh limfe besar yang mengalirkan isinya ke sistem vena di dada. Dengan cara ini lemak akhirnya memperoleh akses ke darah. Lemak yang diserap dibawa oleh sirkulasi sistemik ke hati dan jaringan tubuh lainnya. Karena itu, hati tidak memiliki kesempatan untuk bekerja pada lemak yang tercerna, sampai lemak telah diencerkan oleh darah dalam sistem sirkulasi umum. Pengenceran lemak mencegah hati menerima terlalu banyak lemak yang tidak dapat ditanganinya dalam satu waktu.

■ Penyerapan ekstensif oleh usus halus seimbang dengan sekresi.

Usus halus dalam keadaan normal menyerap sekitar 9 liter cairan per hari dalam bentuk H_2O dan zat terlarut, termasuk unit-unit nutrisi yang dapat diserap, vitamin, dan elektrolit. Bagaimana hal ini dapat terjadi, ketika manusia normalnya hanya menelan sekitar 1250 ml cairan dan mengonsumsi 1250 g makanan padat (yang 80%-nya adalah H_2O) per hari (lihat h. 615)? Tabel 16-7 menggambarkan penyerapan harian besar-besaran yang dilakukan oleh usus halus. Setiap hari sekitar 9500 ml H_2O dan zat terlarut masuk ke usus halus. Perhatikan bahwa dari 9500 ml ini, hanya 2500 ml masuk dari lingkungan eksternal. Sisa 7000 ml (7 liter) cairan adalah

getah pencernaan yang berasal dari plasma. Ingatlah bahwa plasma adalah sumber sekresi pencernaan, karena sel-sel sekretorik mengekstraksi bahan-bahan mentah untuk produk sekretoriknya dari plasma. Karena keseluruhan volume plasma hanya sekitar 2,75 liter maka penyerapan harus mendekati sekresi agar volume plasma tidak turun tajam.

Dari 9500 ml cairan yang masuk ke lumen usus halus per hari, sekitar 95%, atau 9000 ml cairan, normalnya diserap oleh usus halus kembali ke dalam plasma, dengan hanya 500 ml isi usus halus masuk ke kolon. Karena itu, tubuh tidak kehilangan getah pencernaan. Setelah konstituen-konstituen getah disekresikan ke dalam lumen saluran cerna dan melaksanakan fungsinya, konstituen-konstituen tersebut dikembalikan ke plasma. Satu-satunya produk sekretorik yang lolos dari tubuh adalah bilirubin, suatu produk sisa yang harus dieliminasi.

■ Dalam keadaan normal terjadi keseimbangan biokimiawi antara lambung, pankreas, dan usus halus.

Karena berbagai getah pencernaan dalam keadaan normal diserap kembali ke dalam plasma maka keseimbangan asam-basa tubuh tidak terganggu oleh proses pencernaan. Namun, jika penyerapan dan sekresi tidak sejalan satu sama lain maka dapat terjadi gangguan asam-basa. Gambar 16-28 adalah ringkasan keseimbangan biokimiawi yang normalnya terdapat di antara lambung, pankreas, dan usus halus. Darah

Tabel 16-7

Volume yang Diserap oleh Usus Halus dan Usus Besar Setiap Hari

Volume yang masuk ke usus halus per hari

Sumber	{	Ditelan	{	Makanan	1250 g*
				Minuman	1250 ml
	{	Disekresikan dari plasma	{	Liur	1500 ml
				Getah lambung	2000 ml
				Getah pankreas	1500 ml
				Empedu	500 ml
				Getah usus	1500 ml
				9500 ml	

Volume yang diserap oleh usus halus per hari 9000 ml

Volume yang masuk ke kolon dari usus halus per hari 500 ml

Volume yang diserap oleh kolon per hari 350 ml

Volume tinja yang dikeluarkan dari kolon per hari 150 g*

*Satu mililiter H_2O memiliki berat 1 g. Karena itu, karena tingginya persentase H_2O dalam makanan dan minuman maka kita dapat secara kasar menganggap satu gram makanan atau tinja sama dengan satu mililiter cairan.

arteri yang masuk ke lambung mengandung antara lain Cl^- , CO_2 , H_2O , dan Na^+ . Selama sekresi HCl , sel parietal lambung mengekstraksi Cl^- , CO_2 , dan H_2O dari plasma (CO_2 dan H_2O esensial untuk sekresi H^+) dan menambahkan HCO_3^- ke dalamnya (HCO_3^- terbentuk dalam proses pembentukan H^+). HCO_3^- diangkut ke dalam plasma sebagai penukar untuk Cl^- yang disekresikan. Kadar Na^+ plasma tidak berubah oleh proses sekresi lambung. Karena HCO_3^- adalah ion alkalis maka darah vena yang meninggalkan lambung lebih basa daripada darah arteri yang disalurkan ke organ ini.

Namun, keseimbangan asam-basa keseluruhan di tubuh tidak berubah karena sel duktus pankreas mengekstraksi HCO_3^- (bersama Na^+) dalam jumlah setara dari plasma untuk menetralkan kimus lambung yang asam yang masuk ke usus halus. Di dalam lumen usus, sekresi $NaHCO_3$ pankreas yang basa menetralkan sekresi HCl lambung, menghasilkan $NaCl$ dan H_2CO_3 . Kedua molekul terakhir masing-masing membentuk Na^+ dan Cl^- plus CO_2 dan H_2O . Keempat konstituen ini (Na^+ , Cl^- , CO_2 , dan H_2O) diserap oleh epitel usus ke dalam plasma. Perhatikan bahwa konstituen-konstituen ini persis sama dengan yang terdapat di darah arteri yang masuk ke lambung. Karena itu, melalui interaksi-interaksi ini, dalam keadaan normal tubuh tidak mengalami penambahan atau pengurangan netto asam atau basa selama pencernaan.

■ Diare menyebabkan hilangnya cairan dan elektrolit.

CATATAN KLINIS. Ketika terjadi muntah atau diare, proses netralisasi normal ini tidak dapat berlangsung. Kita telah membahas muntah di bagian tentang motilitas lambung. Gangguan umum lain pada saluran cerna yang dapat menyebabkan terganggunya keseimbangan cairan dan asam-basa

adalah **diare**. Keadaan ini ditandai oleh keluarnya bahan tinja yang sangat cair, sering dengan peningkatan frekuensi defekasi. Seperti muntah, efek diare dapat bermanfaat atau merugikan. Diare bermanfaat ketika pengosongan cepat usus mempercepat eliminasi bahan berbahaya dari tubuh. Namun, yang keluar tidak saja sebagian dari bahan yang ditelan tetapi juga sebagian produk sekretorik yang seharusnya direabsorpsi. Pengeluaran berlebihan isi usus menyebabkan dehidrasi, hilangnya nutrisi, dan asidosis metabolik karena keluarnya HCO_3^- (lihat h. 633). Sifat tinja yang encer ini biasanya disebabkan karena usus halus tidak mampu menyerap cairan seperti normal. Cairan yang tidak terserap ini keluar sebagai tinja.

Penyebab diare adalah sebagai berikut:

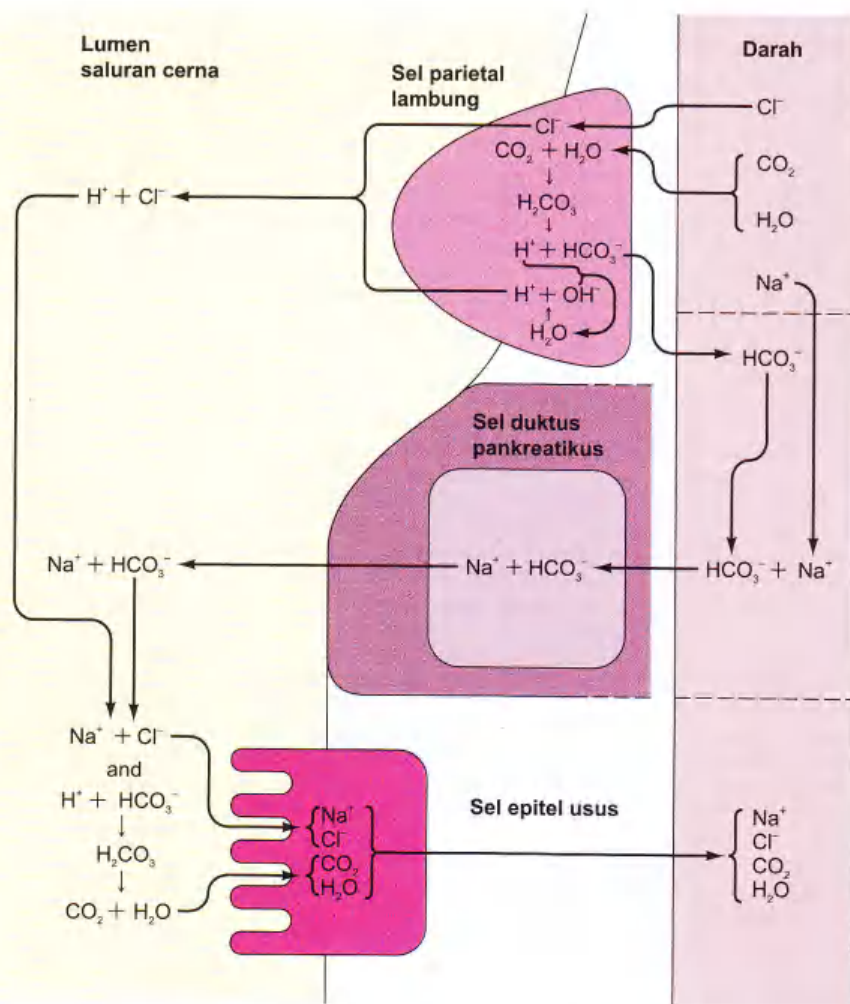
1. Penyebab tersering diare adalah motilitas usus halus yang berlebihan, yang disebabkan oleh iritasi lokal dinding usus oleh infeksi bakteri atau virus atau stres emosional. Transit cepat isi usus halus tidak memungkinkan penyerapan cairan secara adekuat.
2. Diare juga dapat terjadi ketika partikel-partikel osmotik aktif terdapat dalam jumlah berlebihan, seperti yang terjadi pada defisiensi laktase, di lumen saluran cerna. Partikel-partikel ini menyebabkan cairan masuk dan tertahan di lumen sehingga fluiditas tinja meningkat.
3. Toksin bakteri *Vibrio cholera* (penyebab kolera) dan mikroorganisme tertentu lainnya mendorong sekresi cairan dalam jumlah berlebihan oleh mukosa usus halus sehingga terjadi diare hebat. Diare yang terjadi sebagai respons terhadap toksin dari agen infeksi adalah penyebab utama kematian pada anak di negara-negara yang sedang berkembang. Untungnya, tersedia *terapi rehidrasi oral* yang manjur dan murah yang memanfaatkan pembawa kotranspor glukosa usus untuk menyelamatkan jiwa jutaan anak tersebut. (Untuk rincian mengenai terapi rehidrasi oral, lihat fitur boks di h. 690 Konsep, Tantangan, dan Kontroversi).

USUS BESAR

Usus besar terdiri dari kolon, sekum, apendiks, dan rektum (Gambar 16-29). **Sekum** membentuk kantung buntu di bawah pertemuan antara usus halus dan usus besar di katup ileosekum. Tonjolan kecil seperti jari di dasar sekum adalah **apendiks**, suatu jaringan limfoid yang mengandung limfosit (lihat h. 448). **Kolon**, yang membentuk sebagian besar usus besar, tidak bergelung seperti usus halus tetapi terdiri dari tiga bagian yang relatif lurus — *kolon ascendens*, *kolon transversum*, dan *kolon descendens*. Bagian terakhir kolon descendens membentuk huruf S, membentuk *kolon sigmoid* (*sigmoid* artinya “berbentuk S”), kemudian lurus untuk membentuk **rektum** (*rektum* artinya “lurus”).

■ Usus besar terutama adalah organ pengereng dan penyimpan.

Kolon normalnya menerima sekitar 500 ml kimus dari usus halus per hari. Karena sebagian besar pencernaan dan pe-



Gambar 16-28

Keseimbangan biokimiawi di antara lambung, pankreas, dan usus halus. Ketika pencernaan dan penyerapan berlangsung normal, tidak terjadi penambahan atau pengurangan netto asam atau basa atau bahan kimia lain dari cairan tubuh akibat proses pencernaan. Sewaktu mensekresikan HCl, sel parietal lambung mengekstraksi Cl⁻, CO₂, dan H₂O dari dan menambahkan HCO₃⁻ ke dalam darah. Sel duktus pankreatikus mengekstraksi HCO₃⁻ serta Na⁺ dari darah sewaktu sekresi NaHCO₃. Di dalam lumen usus halus, NaHCO₃ pankreas menetralkan HCl lambung untuk membentuk NaCl dan H₂CO₃, yang terurai menjadi CO₂ dan H₂O. Kemudian sel-sel usus menyerap Na⁺, Cl⁻, CO₂, dan H₂O ke dalam darah sehingga konstituen-konstituen yang diekstraksi dari darah sewaktu sekresi lambung dan pankreas diganti kembali.

nyerapan telah diselesaikan di usus halus maka isi yang disalurkan ke kolon terdiri dari residu makanan yang tak tercerna (misalnya selulosa), komponen empedu yang tidak diserap, dan cairan. Kolon mengekstraksi H₂O dan garam dari isi lumennya. Apa yang tertinggal dan akan dikeluarkan disebut **feses** (tinja). Fungsi utama usus besar adalah untuk menyimpan tinja sebelum defekasi. Selulosa dan bahan lain yang tak tercerna di dalam diet membentuk sebagian besar massa dan karenanya membantu mempertahankan keteraturan buang air.

■ Kontraksi haustra secara perlahan mengaduk isi kolon maju-mundur.

Lapisan otot polos longitudinal luar tidak mengelilingi usus besar secara penuh. Lapisan ini terdiri dari tiga pita otot

longitudinal yang terpisah, **taeniae coli**, yang berjalan di sepanjang usus besar. Taeniae coli ini lebih pendek daripada otot polos sirkular dan lapisan mukosa di bawahnya jika kedua lapisan ini dibentangkan datar. Karena itu, lapisan-lapisan di bawahnya disatukan membentuk kantung atau **haustra**, seperti rok panjang mengembang yang diikat di bagian pinggang yang menyempit. Haustra bukanlah sekedar kumpulan permanen yang pasif; haustra secara aktif berganti lokasi akibat kontraksi lapisan otot polos sirkular.

Umumnya gerakan usus besar berlangsung lambat dan tidak mendorong sesuai fungsinya sebagai tempat penyerapan dan penyimpanan. Motilitas utama kolon adalah **kontraksi haustra** yang dipicu oleh ritmisitas otonom sel-sel otot polos kolon. Kontraksi ini, yang menyebabkan kolon membentuk haustra, serupa dengan segmentasi usus halus tetapi terjadi jauh lebih jarang. Waktu di antara dua kontraksi

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Terapi Rehidrasi Oral: Pemberian Larutan Sederhana yang dapat Menyelamatkan Nyawa

Mikroorganisme penyebab diare misalnya *Vibrio cholera*, yang menyebabkan kolera, adalah penyebab utama kematian anak di bawah lima tahun di seluruh dunia. Masalah kesehatan ini terutama menonjol di negara-negara yang sedang berkembang, kamp pengungsi, dan di tempat lain di mana kondisi sanitasi yang buruk mendorong penyebaran mikroorganisme sementara obat dan petugas kesehatan kurang tersedia. Untungnya telah dikembangkan suatu pengobatan yang murah, mudah diperoleh, dan mudah pemakaiannya—terapi rehidrasi oral—untuk mengatasi diare yang berpotensi mematikan ini. Terapi ini memanfaatkan pembawa transpor aktif sekunder di membran luminal sel epitel vilus.

Marilah kita bahas patofisiologi diare dan melihat bagaimana terapi rehidrasi oral yang sederhana dapat menyelamatkan nyawa. Selama pencernaan makanan, sel-sel kriptus usus halus normalnya mengeluarkan sukus enterikus, yaitu larutan garam dan mukus, ke dalam lumen. Sel-sel ini secara aktif memindahkan Cl^- ke dalam lumen, mendorong transpor pasif paralel Na^+ dan H_2O dari darah ke dalam lumen. Cairan menghasilkan lingkungan encer yang diperlukan agar enzim dapat menguraikan nutrisi menjadi unit-unit yang dapat diserap. Glukosa dan asam amino, masing-masing adalah satuan karbohidrat dan protein yang dapat diserap, diserap oleh transpor aktif sekunder. Mekanisme penyerapan ini menggunakan pembawa kotranspor Na^+ -glukosa (atau asam amino) yang terletak di membran luminal sel epitel vilus (lihat h. 79). Selain itu, pembawa Na^+ aktif yang lain yang tidak berkaitan dengan penyerapan nutrisi memindahkan Na^+ , secara pasif diikuti oleh Cl^- dan H_2O , dari lumen ke dalam darah. Hasil

akhir dari aktivitas berbagai pembawa ini adalah penyerapan garam dan H_2O yang disekresikan bersama dengan nutrisi yang telah tercerna. Dalam keadaan normal, penyerapan garam dan H_2O melebihi sekresinya sehingga tidak hanya terjadi penghematan cairan yang disekresikan tetapi juga penyerapan garam dan H_2O yang masuk.

Kolera dan sebagian besar mikroba penyebab diare menimbulkan diare dengan merangsang sekresi Cl^- dan/atau mengganggu penyerapan Na^+ (lihat h. 92). Akibatnya, lebih banyak cairan yang disekresikan dari darah ke dalam lumen daripada yang kemudian dipindahkan kembali ke dalam darah. Kelebihan cairan tersebut dikeluarkan melalui tinja sehingga tinja menjadi encer khas diare. Yang lebih penting, hilangnya cairan dan elektrolit yang datang dari darah menyebabkan dehidrasi. Penurunan volume plasma efektif dapat menyebabkan kematian dalam hitungan hari atau bahkan jam, bergantung pada keparahan kehilangan cairan.

Sekitar 50 tahun yang lalu, para dokter mempelajari bahwa penggantian cairan dan elektrolit yang hilang melalui vena dapat menyelamatkan nyawa sebagian besar korban diare. Namun, di banyak bagian dunia, tidak tersedia fasilitas, peralatan, dan petugas yang memadai untuk memberikan terapi rehidrasi intravena. Dengan demikian jutaan anak tetap menderita diare tiap tahunnya.

Pada tahun 1966, para peneliti mengetahui bahwa sistem pembawa kotranspor Na^+ -glukosa tidak terpengaruh oleh mikroba penyebab diare. Penemuan ini mendorong dikembangkannya **terapi rehidrasi oral (TRO)**. Jika di lumen terdapat Na^+ dan glukosa maka pembawa kotranspor mengangkut keduanya dari lumen ke

dalam sel epitel vilus untuk selanjutnya ke darah. Karena H_2O secara osmotik mengikuti penyerapan Na^+ maka ingesti larutan glukosa dan garam mendorong penyerapan cairan ke dalam darah dari saluran usus tanpa memerlukan penggantian cairan melalui vena.

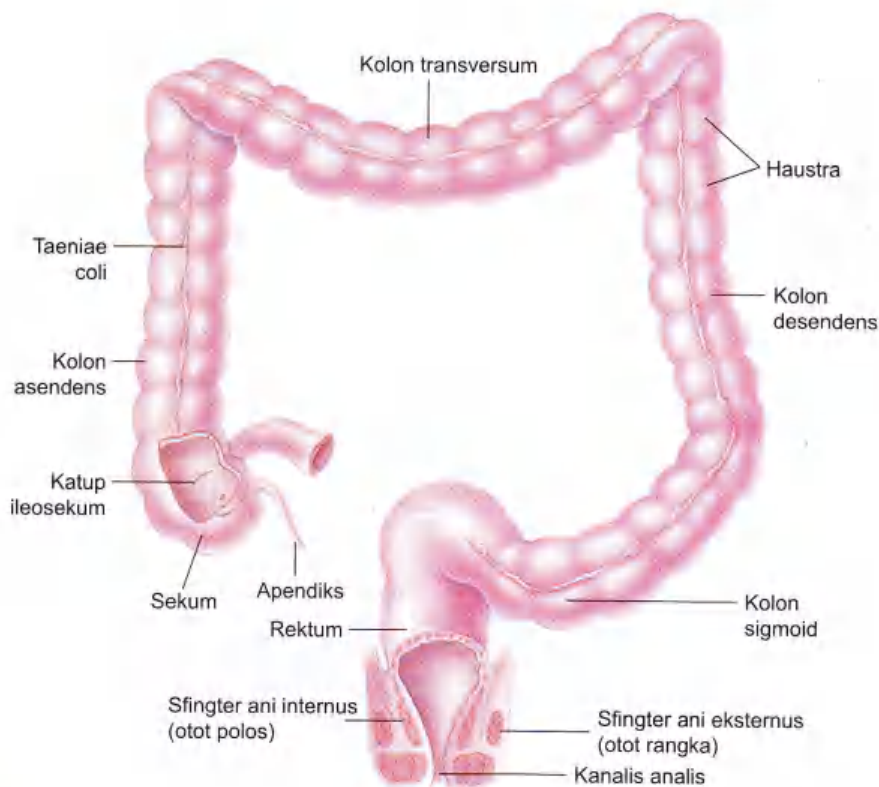
Bukti pertama kemampuan TRO menyelamatkan nyawa di lapangan terjadi pada tahun 1971 ketika beberapa juta pengungsi membanjiri India dari Bangladesh yang sedang dilanda perang. Dari ribuan pengungsi yang menjadi korban kolera dan penyakit diare lainnya, lebih dari 30% meninggal akibat sulitnya diperoleh cairan dan jarum steril untuk terapi intravena. Namun, di satu kamp pengungsi, di bawah pengawasan sekelompok ilmuwan yang telah melakukan eksperimen dengan terapi rehidrasi oral, para keluarga diajari cara memberikan TRO kepada korban diare, yang sebagian besar adalah anak kecil. Larutan intravena yang langka dicadangkan untuk mereka yang tidak mampu minum. Kematian akibat diare berkurang menjadi 3% di kamp ini, dibandingkan dengan angka kematian yang 10 kali lipat pada para pengungsi lainnya.

Berdasarkan bukti ini, World Health Organization (WHO) mulai secara agresif mempromosikan TRO. Paket-paket kering untuk TRO kini diproduksi secara lokal di lebih dari 60 negara. WHO memperkirakan bahwa sekitar 30% anak di dunia yang terjangkit diare diterapi dengan campuran dalam kemasan ini atau versi rumahannya. Di Amerika Serikat, larutan oral ini dapat dibeli di apotik dan supermarket. Diperkirakan 1 juta anak di seluruh dunia diselamatkan oleh TRO per tahunnya.

haustra dapat mencapai tiga puluh menit, sementara kontraksi segmentasi di usus halus berlangsung dengan frekuensi 9 sampai 12 kali per menit. Lokasi kantung haustra secara bertahap berubah sewaktu segmen yang semula melemas dan membentuk kantung mulai berkontraksi secara perlahan sementara bagian yang tadinya berkontraksi melemas secara bersamaan untuk membentuk kantung baru. Gerakan ini tidak mendorong isi usus tetapi secara perlahan mengaduknya maju-mundur sehingga isi kolon terpajan ke mukosa penyerapan. Kontraksi haustra umumnya dikontrol oleh refleksi-refleksi lokal yang melibatkan plexus intrinsik.

Gerakan massa mendorong tinja bergerak jauh.

Tiga atau empat kali sehari, umumnya setelah makan, terjadi peningkatan mencolok motilitas saat segmen-segmen besar kolon ascendens dan transversum berkontraksi secara simultan, mendorong tinja sepertiga sampai tiga perempat panjang kolon dalam beberapa detik. Kontraksi masif ini, yang secara tepat dinamai **gerakan massa**, mendorong isi kolon ke bagian distal usus besar, tempat bahan disimpan sampai terjadi defekasi.



Gambar 16-29

Anatomi usus besar.

Ketika makanan masuk ke lambung, terjadi **refleks gastrokolon** yang diperantarai dari lambung ke kolon oleh gastrin dan saraf otonom ekstrinsik, yang menjadi pemicu utama gerakan massa di kolon. Pada banyak orang, refleks ini paling jelas setelah sarapan dan sering diikuti oleh keinginan untuk buang air besar. Karena itu, ketika makanan masuk ke saluran cerna, terpicu refleks-refleks yang memindahkan isi yang sudah ada ke bagian distal untuk menyediakan tempat bagi makanan yang baru masuk. Refleks gastroileum memindahkan isi usus halus yang masih ada ke dalam usus besar, dan refleks gastrokolon mendorong isi kolon ke dalam rektum, memicu refleks defekasi.

■ Feses dikeluarkan oleh refleks defekasi.

Ketika gerakan massa di kolon mendorong tinja ke dalam rektum, peregangannya yang terjadi di rektum merangsang reseptor regang di dinding rektum, memicu **refleks defekasi**. Refleks ini menyebabkan **sfincter ani internus** (yaitu otot polos) melemas dan rektum dan kolon sigmoid berkontraksi lebih kuat. Jika **sfincter ani eksternus** (yaitu otot rangka) juga melemas maka terjadi defekasi. Karena otot rangka, sfincter ani eksternus berada di bawah kontrol volunter. Peregangannya awal dinding rektum disertai oleh timbulnya rasa ingin buang air besar. Jika keadaan tidak memungkinkan defekasi maka pengencangan sfincter ani eksternus secara sengaja dapat mencegah defekasi meskipun refleks defekasi telah aktif. Jika defekasi ditunda maka dinding rektum yang

semula teregang secara perlahan melemas, dan keinginan untuk buang air besar mereda sampai gerakan massa berikutnya mendorong lebih banyak tinja ke dalam rektum dan kembali meregangkan rektum serta memicu refleks defekasi. Selama periode inaktivitas, kedua sfincter tetap berkontraksi untuk menjamin kontinensia tinja.

Jika defekasi terjadi maka biasanya dibantu oleh gerakan mengejan volunter yang melibatkan kontraksi otot abdomen dan ekspirasi paksa dengan glotis tertutup secara bersamaan. Tindakan ini sangat meningkatkan tekanan intraabdomen, yang membantu mendorong tinja.

■ Terjadi konstipasi jika tinja terlalu kering.

Jika defekasi ditunda terlalu lama maka dapat terjadi **konstipasi** (sembelit). Ketika isi kolon tertahan lebih lama daripada normal maka H_2O yang diserap dari tinja meningkat sehingga tinja menjadi kering dan keras. Variasi normal frekuensi defekasi di antara individu berkisar dari setiap makan hingga sekali seminggu. Ketika frekuensi berkurang melebihi apa yang normal bagi yang bersangkutan maka dapat terjadi konstipasi berikut gejala-gejala terkait. Gejala-gejala ini mencakup rasa tidak nyaman di abdomen, nyeri kepala tumpul, hilangnya nafsu makan yang kadang disertai mual, dan depresi mental. Berbeda dari anggapan umum, gejala-gejala ini tidak disebabkan oleh toksin yang diserap dari bahan tinja yang tertahan. Meskipun metabolisme bakteri menghasilkan bahan-

bahan yang mungkin toksik di kolon namun bahan-bahan ini normalnya mengalir melalui sistem porta dan disingkirkan oleh hati sebelum dapat mencapai sirkulasi sistemik. Gejala-gejala yang berkaitan dengan konstipasi disebabkan oleh distensi berkepanjangan usus besar, terutama rektum; gejala segera hilang setelah peregangannya mereda.

Kemungkinan penyebab tertundanya defekasi yang dapat menimbulkan konstipasi mencakup (1) mengabaikan keinginan untuk buang air besar; (2) berkurangnya motilitas kolon karena usia, emosi, atau diet rendah serat; (3) obstruksi gerakan feses di usus besar oleh tumor lokal atau spasme kolon; dan (4) gangguan refleksi defekasi, misalnya karena cedera jalur-jalur saraf yang terlibat.

CATATAN KLINIS. Jika bahan tinja yang mengeras tersangkut di apendiks maka sirkulasi normal dan sekresi mukus di tempat tersebut dapat terganggu. Penyumbatan ini menyebabkan peradangan apendiks, atau **apendisitis**. Apendiks yang meradang sering membengkak dan terisi oleh pus, dan jaringan dapat mati akibat gangguan sirkulasi lokal. Jika tidak diangkat dengan pembedahan maka apendiks yang sakit dapat pecah, menumpahkan isinya yang penuh kuman ke dalam rongga abdomen.

■ Sekresi usus besar seluruhnya bersifat protektif.

Usus besar tidak mengeluarkan enzim pencernaan apapun. Tidak ada yang diperlukan karena pencernaan telah selesai sebelum kimus mencapai kolon. Sekresi kolon terdiri dari larutan mukus basa (NaHCO_3) yang fungsinya adalah melindungi mukosa usus besar dari cedera mekanis dan kimiawi. Mukus menghasilkan pelumasan untuk mempermudah feses bergerak, sementara NaHCO_3 menetralkan asam-asam iritan yang diproduksi oleh fermentasi bakteri lokal. Sekresi meningkat sebagai respons terhadap stimulasi mekanis dan kimiawi mukosa kolon yang diperantarai oleh refleksi pendek dan persarafan parasimpatis.

Tidak terjadi pencernaan di usus besar karena tidak dapat enzim pencernaan. Namun, bakteri kolon mencerna sebagian dari selulosa untuk kepentingan mereka.

■ Kolon mengandung beragam bakteri yang bermanfaat.

Karena gerakan kolon yang lambat maka bakteri memiliki waktu untuk tumbuh dan menumpuk di usus besar. Sebaliknya, di usus halus isi biasanya dipindahkan secara cepat sehingga bakteri tidak dapat tumbuh. Selain itu, mulut, lambung, dan usus halus mengeluarkan bahan-bahan antibakteri, tetapi kolon tidak. Namun, tidak semua bakteri yang tertelan dihancurkan oleh lisozim dan HCl. Bakteri yang bertahan hidup terus berkembang di usus besar. Jumlah bakteri yang hidup di kolon manusia adalah sekitar 10 kali lebih banyak daripada jumlah sel yang ada di tubuh manusia. Secara kolektif, massa bakteri ini memiliki berat 1000 g. Di-

perkirakan terdapat 500 sampai 1000 spesies bakteri yang berbeda hidup di kolon. Mikroorganisme kolon ini biasanya tidak saja tidak membahayakan tetapi pada kenyataannya dapat bermanfaat. Sebagai contoh, bakteri penghuni (1) meningkatkan imunitas usus dengan berkompetisi memperebutkan nutrisi dan ruang dengan mikroba yang berpotensi patogen (lihat h. 487); (2) mendorong motilitas kolon; (3) membantu memelihara integritas mukosa kolon; dan (4) memberi kontribusi nutrisi. Sebagai contoh, bakteri mensintesis vitamin K yang dapat diserap dan meningkatkan keasaman kolon sehingga mendorong penyerapan kalsium, magnesium, dan seng. Selain itu, berbeda dari anggapan sebelumnya, sebagian dari glukosa yang dibebaskan selama pemrosesan serat makanan oleh bakteri diserap oleh mukosa kolon.

■ Usus besar menyerap garam dan air, mengubah isi lumen menjadi feses.

Sebagian penyerapan berlangsung di dalam kolon, tetapi dengan tingkatan yang lebih rendah daripada di usus halus. Karena permukaan lumen kolon cukup halus maka luas permukaan absorptifnya jauh lebih kecil daripada usus halus. Selain itu kolon tidak dilengkapi oleh mekanisme transpor khusus seperti yang dimiliki oleh usus halus. Jika motilitas usus halus yang tinggi menyebabkan isi usus cepat masuk ke kolon sebelum absorpsi nutrisi tuntas maka kolon tidak dapat menyerap sebagian besar bahan ini dan bahan akan keluar sebagai diare.

Kolon dalam keadaan normal menyerap garam dan H_2O . Natrium diserap secara aktif, Cl^- mengikuti secara pasif menuruni gradien listrik, dan H_2O mengikuti secara osmotik. Kolon menyerap sejumlah elektrolit lain serta vitamin K yang disintesis oleh bakteri kolon.

Melalui absorpsi garam dan H_2O terbentuk massa tinja yang padat. Dari 500 g bahan yang masuk ke kolon setiap hari dari usus halus, kolon normalnya menyerap sekitar 350 ml, meninggalkan 150 g feses untuk dikeluarkan dari tubuh setiap hari (lihat Tabel 16-7). Bahan feses ini biasanya terdiri dari 100 g H_2O dan 50 g bahan padat, termasuk selulosa yang tidak tercerna, bilirubin, bakteri, dan sejumlah kecil garam. Karena itu, berbeda dari pandangan umum, saluran cerna bukan saluran ekskresi utama untuk mengeluarkan zat sisa dari tubuh. Produk sisa utama yang diekskresikan di tinja adalah bilirubin. Konstituen-konstituen tinja lain adalah residu makanan yang tidak terserap dan bakteri, yang sebenarnya tidak pernah menjadi bagian dari tubuh.

■ Gas usus diserap atau dikeluarkan.

Kadang-kadang, selain feses yang keluar dari anus, gas usus, atau **flatus**, juga keluar. Gas ini terutama berasal dari dua sumber: (1) udara yang tertelan (hingga 500 ml udara mungkin tertelan ketika makan) dan (2) gas yang diproduksi oleh fermentasi bakteri di kolon. Adanya gas

yang mengalir melalui isi lumen menimbulkan suara berkumur yang dikenal sebagai **borborigmi**. Bersendawa, mengeluarkan sebagian besar udara yang tertelan dari lambung, tetapi sebagian masuk ke usus. Di usus biasanya hanya sedikit terdapat gas karena gas cepat diserap atau diteruskan ke dalam kolon. Sebagian besar gas di kolon disebabkan oleh aktivitas bakteri, dengan jumlah dan sifat gas bergantung pada jenis makanan yang dikonsumsi dan karakteristik bakteri kolon. Sebagian makanan, misalnya kacang-kacangan, mengandung tipe-tipe karbohidrat yang tidak dapat dicerna oleh manusia tetapi dapat diserang oleh bakteri penghasil gas. Banyak dari gas ini yang diserap melalui mukosa usus. Sisanya dikeluarkan melalui anus.

Untuk secara selektif mengeluarkan gas ketika feses juga ada di rektum, yang bersangkutan secara sengaja mengontraksikan otot-otot abdomen dan sfingter ani eksternus secara bersamaan. Ketika kontraksi abdomen meningkatkan tekanan yang menekan sfingter ani eksternus yang menutup maka terbentuk gradien tekanan yang memaksa udara keluar dengan kecepatan tinggi melalui lubang anus yang berbentuk celah dan terlalu sempit untuk keluarnya feses. Lewatnya udara dengan kecepatan tinggi menyebabkan tepi-tepi lubang anus bergetar, menghasilkan nada rendah khas yang menyertai keluarnya gas.

GAMBARAN UMUM HORMON PENCERNAAN

Sepanjang pembahasan kita tentang pencernaan, kita telah berulang kali menyebutkan berbagai fungsi tiga hormon pencernaan utama: gastrin, sekretin, dan CCK. Sekarang marilah kita padukan semua fungsi di atas sehingga anda dapat mengetahui peran adaptif keseluruhan interaksi-interaksi ini. Selain itu, kita akan memperkenalkan hormon pencernaan yang ditemukan lebih belakangan, GIP.

GASTRIN

Protein di lambung merangsang pelepasan gastrin, yang melakukan fungsi-fungsi berikut:

1. Bekerja melalui beragam cara untuk meningkatkan sekresi HCl dan pepsinogen. Kedua bahan ini, selanjutnya, adalah faktor utama yang memulai pencernaan protein yang memicu sekresinya.
2. Meningkatkan motilitas lambung, merangsang motilitas ileum, melemaskan sfingter ileosekum, dan memicu gerakan massa di kolon – fungsi-fungsi yang semuanya ditujukan untuk menjaga isi usus tetap bergerak maju sewaktu kedatangan makanan baru.
3. Bersifat trofik tidak saja untuk mukosa lambung tetapi juga untuk mukosa usus halus, membantu memelihara lapisan dalam saluran cerna agar tetap berfungsi optimal.

Dapatlah diperkirakan bahwa sekresi gastrin dihambat oleh akumulasi asam di lambung dan oleh adanya asam dan

konstituen lain di lumen duodenum yang mengharuskan perlambatan sekresi lambung.

SEKRETIN

Sewaktu lambung mengosongkan isinya ke dalam duodenum, adanya asam di duodenum merangsang pelepasan sekretin, yang melakukan fungsi-fungsi terkait berikut ini:

1. Menghambat pengosongan lambung untuk mencegah masuknya lebih banyak asam ke dalam duodenum sampai asam yang ada telah dinetralkan.
2. Menghambat sekresi lambung untuk mengurangi jumlah asam yang diproduksi.
3. Merangsang sel-sel duktus pankreatikus untuk menambah volume sekresi encer NaHCO_3 , yang mengalir ke dalam duodenum untuk menetralkan asam.
4. Merangsang sekresi empedu kaya NaHCO_3 oleh hati yang juga dialirkan ke duodenum untuk membantu proses netralisasi. Netralisasi kimus yang asam di duodenum membantu mencegah kerusakan dinding duodenum dan membentuk lingkungan yang sesuai untuk fungsi optimal enzim-enzim pencernaan pankreas yang dihambat oleh asam.
5. Bersama CCK, sekretin bersifat trofik bagi pankreas eksokrin.

CCK

Sewaktu terjadi pengosongan lambung, lemak dan nutrien lain masuk ke duodenum. Nutrien ini, khususnya lemak dan, dengan tingkat yang lebih rendah, produk protein, menyebabkan pelepasan CCK, yang melakukan fungsi-fungsi terkait berikut:

1. Menghambat motilitas dan sekresi lambung, sehingga waktu untuk pencernaan dan penyerapan nutrien yang sudah ada di duodenum cukup.
2. Merangsang sel asinus pankreas untuk meningkatkan sekresi enzim pankreas, yang melanjutkan pencernaan nutrien-nutrien ini di duodenum (efek ini sangat penting untuk pencernaan lemak, karena lipase pankreas adalah satu-satunya enzim yang mencerna lemak).
3. Menyebabkan kontraksi kandung empedu dan relaksasi sfingter Oddi sehingga empedu dialirkan ke dalam duodenum untuk mempermudah pencernaan dan penyerapan lemak. Efek deterjen garam empedu sangat penting bagi kemampuan lipase pancreas dalam melaksanakan tugasnya. Berbagai efek CCK ini beradaptasi baik dengan penanganan lemak dan nutrien lain yang keberadaannya di duodenum memicu pelepasan hormon ini.
4. Selain itu, sekretin dan CCK, yang sama-sama memiliki efek stimulatorik kuat pada pankreas eksokrin, bersifat trofik bagi jaringan ini.
5. CCK juga diperkirakan berperan dalam perubahan adaptif jangka panjang dalam proporsi enzim pankreas yang diproduksi sebagai respons terhadap perubahan diet yang berkepanjangan.
6. Selain mempermudah pencernaan nutrien yang tertelan, CCK adalah regulator penting asupan makanan. Hor-

mon ini berperan kunci dalam rasa kenyang, yaitu sensasi bahwa tubuh sudah cukup makan (lihat h. 704).

GIP

Hormon yang baru ditemukan dikeluarkan oleh duodenum ini, **GIP**, membantu mendorong pemrosesan metabolik nutrisi setelah nutrisi tersebut terserap. Hormon ini semula dinamai *gastric inhibitory peptide* (*GIP*) atas perkiraan perannya sebagai suatu enterogastrom. Bahan ini semula dipercaya menghambat motilitas dan sekresi lambung, serupa dengan sekretin dan CCK. Saat ini kontribusi GIP dalam hal tersebut dianggap minimal. Hormon ini malah merangsang pelepasan insulin oleh pankreas sehingga sekarang dinamai **glucose-dependent insulinotropic peptide** (juga **GIP**). Hormon ini kembali memperlihatkan sifat adaptif yang sangat baik. Segera setelah makanan diserap, tubuh perlu mengubah proses metaboliknya untuk menggunakan dan menyimpan nutrisi yang baru datang tersebut. Aktivitas metabolik fase absorptif ini umumnya berada di bawah kontrol insulin (lihat h. 779 dan 782). GIP, yang dirangsang oleh keberadaan makanan di saluran cerna, memicu pelepasan insulin sebagai antisipasi untuk penyerapan makanan, melalui mekanisme umpan. Insulin sangat penting dalam mendorong penyerapan dan penyimpanan glukosa. Karena itu, glukosa di duodenum meningkatkan sekresi GIP.

Gambaran ringkas tentang fungsi hormon pencernaan yang multipel, adaptif, dan terpadu ini memberi contoh betapa efisiennya tubuh manusia bekerja.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Untuk mempertahankan sifat konstan lingkungan internal, bahan-bahan yang digunakan oleh tubuh (misalnya nutrisi kaya energi dan O_2) atau bahan yang keluar tanpa terkontrol dari tubuh (misalnya penguapan H_2O dari saluran napas atau pengeluaran garam melalui keringat) harus secara terus-menerus diganti oleh pasokan baru bahan tersebut dari lingkungan eksternal. Semua bahan pengganti ini kecuali O_2 diperoleh dari saluran cerna. Pasokan segar O_2 dipindahkan

ke lingkungan internal oleh sistem pernapasan, tetapi semua nutrisi, H_2O , dan berbagai elektrolit yang dibutuhkan untuk mempertahankan homeostasis diperoleh melalui saluran cerna. Makanan yang besar dan kompleks diuraikan oleh sistem pencernaan menjadi unit-unit kecil yang dapat diserap. Molekul nutrisi kecil kaya energi ini dipindahkan menembus epitel usus halus menuju darah untuk disalurkan ke sel-sel mengganti nutrisi yang terus-menerus digunakan untuk menghasilkan ATP serta untuk tumbuh dan memperbaiki jaringan. Demikian juga, H_2O , garam, dan elektrolit lain yang tertelan diserap oleh usus ke dalam darah.

Tidak seperti regulasi di sebagian besar sistem tubuh, regulasi aktivitas pencernaan tidak ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Jumlah nutrisi dan H_2O yang dikonsumsi berada di bawah kontrol, tetapi jumlah bahan (yang telah tertelan) yang diserap oleh saluran cerna umumnya tidak dapat dikontrol, dengan sedikit pengecualian. Mekanisme lapar mengatur asupan makan untuk membantu mempertahankan keseimbangan energi (Bab 17), dan mekanisme haus mengontrol asupan H_2O untuk membantu keseimbangan H_2O (Bab 15). Namun, kita sering mengabaikan mekanisme-mekanisme kontrol ini, dan sering makan atau minum ketika kita tidak lapar atau haus. Setelah bahan makanan ini berada di saluran cerna maka saluran cerna tidak mengubah-ubah laju penyerapan nutrisi, H_2O , atau elektrolit sesuai kebutuhan tubuh (kecuali besi dan kalsium); saluran cerna mengoptimalkan kondisi untuk mencerna dan menyerap semua yang tertelan. Memang benar adanya, anda adalah apa yang anda makan (*what you eat is what you get*). Sistem pencernaan berada di bawah banyak proses regulasi, tetapi proses-proses ini tidak dipengaruhi oleh keadaan nutrisi atau hidrasi tubuh. Berbagai mekanisme kontrol ini diatur oleh komposisi dan volume isi saluran cerna sehingga laju motilitas dan sekresi getah pencernaan akan optimal untuk pencernaan dan penyerapan makanan yang tertelan.

Jika seseorang mengonsumsi dan menyerap nutrisi kaya energi dalam jumlah berlebihan maka kelebihan energi ini akan disimpan, misalnya di jaringan adiposa (lemak) sehingga kadar molekul nutrisi dalam darah dijaga konstan. Kelebihan ingesti H_2O dan elektrolit dikeluarkan di urin agar kadar konstituen-konstituen ini dalam darah terjaga konstan.

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 641-649)

- Empat proses pencernaan dasar adalah motilitas, sekresi, pencernaan, dan penyerapan.
- Tiga kelas nutrisi kaya energi dicerna menjadi unit-unit yang dapat diserap sebagai berikut: (1) Karbohidrat makanan dalam bentuk polisakarida tepung dan glikogen dicerna menjadi unit-unit monosakarida yang dapat diserap, terutama glukosa. (*Lihatlah Gambar 16-1*). (2) Protein makanan dicerna menjadi unit-unit yang dapat diserap yaitu asam amino dan beberapa polipeptida kecil.

(3) Lemak makanan dalam bentuk trigliserida dicerna menjadi unit-unit yang dapat diserap yaitu monogliserida dan asam lemak bebas.

- Sistem pencernaan terdiri dari saluran cerna dan organ pencernaan tambahan (kelenjar liur, pankreas eksokrin, dan sistem empedu). (*Lihatlah Tabel 16-1*).
- Saluran cerna adalah saluran kontinyu yang berjalan dari mulut hingga anus, dengan modifikasi-modifikasi lokal yang mencerminkan spesialisasi regional untuk melaksanakan fungsi pencernaan.

- Lumen saluran cerna berhubungan dengan lingkungan eksternal sehingga isinya secara teknis berada di luar tubuh; susunan ini memungkinkan makanan dicerna tanpa menyebabkan tubuh sendiri tercerna selama proses berlangsung.
- Dinding saluran cerna memiliki empat lapisan di sebagian besar panjangnya. Dari bagian paling dalam keluar adalah mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa. (*Lihatlah Gambar 16-2*).
- Aktivitas pencernaan diatur secara cermat oleh mekanisme otonom, saraf (intrinsik dan ekstrinsik), dan hormon untuk memastikan bahwa makanan yang tertelan digunakan secara maksimal oleh tubuh untuk produksi energi dan penyediaan bahan mentah. (*Lihatlah Gambar 16-3*).

Mulut (h. 649-652)

- **Motilitas:** Makanan masuk ke sistem pencernaan melalui mulut, tempat makanan dikunyah dan dicampur dengan liur untuk mempermudah penelannya.
- **Sekresi:** Enzim liur, amilase, memulai pencernaan karbohidrat. Liur esensial untuk berbicara dan berperan penting dalam kesehatan gigi, lebih penting daripada fungsi pencernaannya yang minor. Sekresi liur dikontrol oleh pusat liur di medula, diperantarai oleh persarafan otonom kelenjar liur. (*Lihatlah Gambar 16-4*).
- **Pencernaan:** Amilase liur mulai mencerna polisakarida menjadi disakarida maltosa, suatu proses yang berlanjut di lambung setelah makanan tertelan sampai amilase akhirnya dinaktifkan oleh getah lambung yang asam. (*Lihatlah Gambar 16-1 dan Tabel 16-6, h. 679*).
- **Penyerapan:** Tidak terjadi penyerapan nutrisi di mulut.

Faring dan Esofagus (h. 652-654)

- **Motilitas:** Setelah proses mengunyah, lidah mendorong bolus makanan ke bagian belakang tenggorokan, yang memicu refleks menelan. Pusat menelan di medula mengoordinasikan sekelompok aktivitas kompleks yang menyebabkan penutupan saluran napas dan terdorongnya makanan melalui faring dan esofagus ke dalam lambung. (*Lihatlah Gambar 16-5 dan 16-6*).
- **Sekresi:** Sekresi esofagus, mukus, bersifat protektif.
- **Pencernaan dan penyerapan:** Tidak terjadi pencernaan dan penyerapan nutrisi di faring atau esofagus.

Lambung (h. 654-666)

- Lambung, suatu struktur berbentuk kantung yang terletak antara esofagus dan usus halus, menyimpan makanan untuk beberapa waktu sampai usus halus siap memprosesnya lebih lanjut untuk penyerapan final. (*Lihatlah Gambar 16-7*).
- **Motilitas:** Empat aspek motilitas lambung adalah pengisian, penyimpanan, pencampuran, dan pengosongan lambung.
- Pengisian lambung dipermudah oleh relaksasi reseptif otot lambung yang diperantarai oleh saraf vagus.
- Penyimpanan lambung berlangsung di korpus lambung, tempat kontraksi peristaltik dinding otot yang tipis terlalu lemah untuk mencampur isi lambung.
- Pencampuran lambung di antrum yang berdinding rebal

terjadi karena kontraksi peristaltik yang kuat. (*Lihatlah Gambar 16-8*).

- Pengosongan lambung dipengaruhi oleh faktor berikut di lambung dan duodenum. (1) Volume dan fluiditas kimus di lambung cenderung meningkatkan pengosongan isi lambung. (2) Faktor duodenum, yaitu faktor dominan yang mengontrol pengosongan lambung, cenderung menunda pengosongan lambung sampai duodenum siap menerima dan memproses lebih banyak kimus. Faktor-faktor spesifik di duodenum yang menunda pengosongan lambung adalah lemak, asam, hipertonisitas, dan peregangan. Faktor-faktor ini menunda pengosongan lambung dengan menghambat aktivitas peristaltik lambung oleh refleks enterogastrik dan enterogastron (sekrelin dan kolesistokinin) yang disekresikan oleh mukosa duodenum. (*Lihatlah Gambar 16-8 dan Tabel 16-2*).
- **Sekresi:** Sekresi ke dalam lumen lambung mencakup (1) HCl (dari sel parietal), yang mengaktifkan pepsinogen, mendenaturasi protein, dan mematikan bakteri; (2) pepsinogen (dari *chief cell*), yang setelah diaktifkan, memulai pencernaan protein; (3) mukus (dari sel mukus), yang membentuk lapisan protektif yang berperan dalam sawar mukosa lambung, memungkinkan lambung menampung isi lumennya yang "keras" tanpa ia sendiri tercerna; dan (4) faktor intrinsik (dari sel parietal), yang berperan penting dalam penyerapan vitamin B₁₂, suatu konstituen yang esensial bagi produksi sel darah merah. (*Lihatlah Tabel 16-3 dan Gambar 16-9, 16-10, dan 16-11*).
- Lambung juga mengeluarkan faktor regulatorik parakrin dan endokrin berikut: (1) hormon gastrin (dari sel G), yang berperan besar dalam merangsang sekresi lambung; (2) histamin parakrin (dari sel ECL), suatu perangsang kuat sekresi asam oleh sel parietal; dan (3) somatostatin parakrin (dari sel D), yang menghambat sekresi lambung. (*Lihatlah Tabel 16-3*).
- Sekresi lambung berada di bawah mekanisme kontrol yang kompleks. Sekresi lambung meningkat selama fase sefalik dan fase lambung sekresi lambung, sebelum dan selama makan oleh mekanisme yang melibatkan respons saraf vagus eksitatorik dan saraf intrinsik bersama dengan efek stimulatorik gastrin dan histamin. Setelah makanan keluar dari lambung, sekresi lambung berkurang karena hilangnya faktor-faktor stimulatorik, pelepasan somatostatin yang bersifat menghambat, dan efek inhibitorik refleks enterogastrik dan enterogastron selama fase usus sekresi lambung. (*Lihatlah Tabel 16-4 dan 16-5*).
- **Pencernaan:** Pencernaan karbohidrat berlanjut di korpus lambung di bawah pengaruh amilase liur. Pencernaan protein dimulai oleh pepsin di antrum lambung, tempat kontraksi peristaltik yang kuat mencampur makanan dengan sekresi lambung, mengubahnya menjadi campuran cairan kental yang dikenal sebagai kimus. (*Lihatlah Tabel 16-6, h. 679*).
- **Penyerapan:** Tidak ada nutrisi yang diserap di lambung.

Sekresi Pankreas dan Empedu (h. 666-675)

- Sekresi pankreas eksokrin dan empedu dari hati mengalir ke lumen duodenum.

- Sekresi pankreas mencakup (1) enzim pencernaan poten dari sel asinus, yang mencerna ketiga kategori makanan; dan (2) larutan NaHCO_3 cair dari sel duktus, yang menetralkan kimus asam yang masuk ke duodenum dari lambung. Netralisasi ini penting untuk melindungi duodenum dari cedera asam dan memungkinkan enzim pankreas, yang diinaktifkan oleh asam, melakukan fungsi pencernaannya yang penting. (*Lihatlah Gambar 16-12*).
- Enzim pencernaan pankreas mencakup (1) enzim proteolitik tripsinogen, kimotripsinogen, dan prokarboksipeptidase, yang disekresikan dalam bentuk inaktif dan diaktifkan di lumen duodenum ketika terpajan ke enterokinase dan tripsin aktif; (2) amilase pankreas, yang melanjutkan pencernaan karbohidrat; dan (3) lipase, yang melaksanakan pencernaan lemak. (*Lihatlah Tabel 16-6, h. 679*).
- Sekresi pankreas terutama berada di bawah kontrol hormon, yang memadankan komposisi getah pankreas dengan kebutuhan di lumen duodenum. Sekretin merangsang sel duktus pankreatikus, dan kolesistokinin (CCK) merangsang sel asinus. (*Lihatlah Gambar 16-13*).
- Hati, organ metabolik terbesar dan terpenting di tubuh, melakukan beragam fungsi. (*Lihatlah Gambar 16-15*). Kontribusinya dalam pencernaan adalah sekresi empedu, yang mengandung garam-garam empedu.
- Garam empedu membantu pencernaan lemak melalui efek deterjen dan mempermudah penyerapan lemak dengan membentuk misel larut air yang dapat mengangkut produk tak larut air pada pencernaan lemak ke tempat penyerapannya. (*Lihatlah Gambar 16-17 dan 16-18*).
- Di antara waktu makan, empedu disimpan dan dipelatkan di kandung empedu, yang dirangsang oleh kolesistokinin untuk berkontraksi dan mengalirkan empedunya ke dalam duodenum sewaktu pencernaan makanan. Setelah ikut serta dalam pencernaan dan penyerapan lemak, garam-garam empedu direabsorpsi dan dikembalikan melalui sistem porta hati ke hati, tempat mereka tidak saja direseksikan tetapi juga bekerja sebagai koleretik kuat yang merangsang sekresi lebih banyak empedu. (*Lihatlah Gambar 16-14 dan 16-16*).
- Empedu juga mengandung bilirubin, suatu turunan penguraian hemoglobin, yaitu produk ekskretoris utama di tinja.

Usus Halus (h. 675-688)

- Usus halus adalah tempat utama untuk pencernaan dan penyerapan.
- **Motilitas:** Segmentasi, motilitas utama usus halus selama pencernaan makanan, secara merata mencampur makanan dengan getah pankreas, empedu, dan usus halus untuk mempermudah pencernaan; motilitas ini juga memajukan produk pencernaan ke permukaan absorptif. (*Lihatlah Gambar 16-19*).
- Di antara waktu makan, *migrating motility complex* menyapu bersih lumen.
- **Sekresi:** Getah yang disekresikan oleh usus halus tidak mengandung enzim pencernaan apapun. Enzim-enzim yang disintesis oleh usus halus bekerja di dalam membran *brush border* sel epitel. (*Lihatlah Gambar 16-23a*).

■ **Pencernaan:** Enzim pankreas melanjutkan pencernaan karbohidrat dan protein di lumen usus halus. Enzim-enzim *brush border* usus halus menuntaskan pencernaan karbohidrat dan protein. Lemak dicerna seluruhnya di lumen usus halus, oleh lipase pankreas. (*Lihatlah Tabel 16-6, h. 679*).

■ **Penyerapan:** Lapisan dalam usus halus beradaptasi baik untuk melaksanakan fungsi pencernaan dan penyerapannya. Lipatan-lipatannya mengandung banyak tonjolan berbentuk jari, vilus, yang juga memiliki tonjolan yang lebih halus, mikrovilus. Bersama-sama, modifikasi-modifikasi permukaan ini sangat meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk menempatkan enzim-enzim yang terikat ke membran dan untuk melakukan penyerapan aktif dan pasif. (*Lihatlah Gambar 16-21, 16-22, dan 16-23*). Lapisan dalam yang luar biasa ini diganti setiap sekitar tiga hari untuk memastikan kesehatan dan fungsi optimal sel-sel epitel yang menghadapi lingkungan lumen yang "keras".

■ Proses penyerapan Na^+ yang dependen energi menghasilkan tenaga pendorong bagi penyerapan Cl^- , air, glukosa, dan asam amino. Semua produk yang diserap ini masuk ke darah. (*Lihatlah Gambar 16-24 dan 16-25*).

■ Karena tidak larut dalam air maka produk-produk pencernaan lemak harus menjalani serangkaian transformasi agar dapat diserap secara pasif untuk akhirnya masuk ke pembuluh limfe. (*Lihatlah Gambar 16-26*).

■ Usus halus menyerap hampir semua yang ada di dalam lumennya, dari makanan yang ditelan hingga sekresi pencernaan hingga sel epitel yang terlepas. (*Lihatlah Gambar 16-28*). Berbeda dari penyerapan nutrisi, air, dan sebagian besar elektrolit yang nyaris sempurna dan tidak dikontrol, penyerapan besi dan kalsium bervariasi dan berada di bawah kontrol. (*Lihatlah Gambar 16-27*). Hanya sejumlah kecil cairan dan residu makanan yang tidak tercerna yang disalurkan ke usus besar. (*Lihatlah Tabel 16-7*).

Usus Besar (h. 688-693) (*Lihatlah Gambar 16-29*)

■ Kolon terutama berfungsi untuk memekatkan dan menyimpan residu makanan yang tidak tercerna (serat, selulosa dinding tumbuhan yang tidak tercerna) dan bilirubin sampai dapat dieliminasi dari tubuh sebagai feses.

■ **Motilitas:** Kontraksi haustra secara perlahan mengaduk isi kolon maju-mundur untuk mencampur dan mempermudah penyerapan sebagian besar cairan dan elektrolit yang tersisa. Gerakan massa beberapa kali sehari, biasanya setelah makan, mendorong feses dalam jarak jauh. Pergerakan feses ke rektum memicu refleksi defekasi, yang dapat dicegah secara sengaja oleh yang bersangkutan dengan mengontraksikan sfingter ani eksternus sampai waktu yang tepat untuk eliminasi.

■ **Sekresi:** Sekresi mukus basa usus besar terutama berfungsi sebagai pelindung.

■ **Pencernaan dan penyerapan:** Tidak terjadi sekresi enzim pencernaan atau penyerapan nutrisi di kolon karena pencernaan dan penyerapan semua nutrisi telah selesai

di usus halus. Penyerapan sebagian dari garam dan air yang tertinggal mengubah isi kolon menjadi feses.

Gambaran Umum Hormon Pencernaan (h. 693-694)

- Tiga hormon pencernaan yang utama adalah gastrin dari mukosa lambung serta sekretin dan kolesistokinin dari mukosa duodenum. Masing-masing hormon ini melakukan banyak fungsi yang saling berkaitan.
- Gastrin dibebaskan terutama sebagai respons terhadap adanya produk protein di lambung, dan efeknya adalah meningkatkan pencernaan protein, pergerakan bahan

melalui saluran cerna, dan pemeliharaan integritas mukosa lambung dan usus halus.

- Sekretin dibebaskan terutama sebagai respons terhadap keberadaan asam di duodenum, dan efeknya menetralkan asam di lumen duodenum serta memelihara integritas pankreas eksokrin.
- Kolesistokinin terutama dibebaskan sebagai respons terhadap adanya produk lemak di duodenum, dan efeknya mengoptimalkan kondisi untuk pencernaan lemak dan nutrisi lain serta untuk mempertahankan integritas pankreas eksokrin.

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-58)

1. Lambung melemas sewaktu muntah. (*Benar atau salah?*)
2. Tingkat penyerapan nutrisi dari saluran cerna bergantung pada kebutuhan tubuh. (*Benar atau salah?*)
3. Asam dalam keadaan normal tidak dapat menembus ke dalam atau di antara sel-sel yang melapisi bagian dalam lambung, yang memungkinkan lambung mampu menampung asam tanpa mencederai diri sendiri. (*Benar atau salah?*)
4. Makanan yang tidak diserap oleh usus halus akan diserap oleh usus besar. (*Benar atau salah?*)
5. Pankreas endokrin mengeluarkan sekretin dan CCK. (*Benar atau salah?*)
6. Protein terus hilang dari tubuh melalui sekresi pencernaan dan sel epitel yang terlepas, yang keluar bersama tinja. (*Benar atau salah?*)
7. Ketika makanan secara mekanis diuraikan dan dicampur dengan sekresi lambung, campuran cairan kental yang terbentuk dikenal sebagai ...
8. Refleks pencernaan yang melibatkan saraf otonom dikenal sebagai refleks ..., sedangkan refleks yang semua elemen lengkung refleksnya terletak di dalam dinding usus dikenal sebagai refleks...
9. Dua bahan yang diserap oleh mekansime transpor khusus yang ada di ileum terminal adalah ... dan ...
10. Keseluruhan lapisan dalam usus halus diganti baru setiap sekitar ... hari.
11. Koleretik yang paling kuat adalah ...
12. Mana dari yang berikut *bukan* merupakan fungsi liur?
 - a. memulai pencernaan karbohidrat
 - b. mempermudah penyerapan glukosa menembus mukosa mulut
 - c. mempermudah bicara
 - d. memiliki efek antibakteri
 - e. berperan penting dalam higiene mulut
13. Cocokkan yang berikut:
 1. mencegah udara masuk ke esofagus sewaktu bernapas
 2. mencegah isi lambung kembali ke esofagus.
 - a. penutupan sfingter faringoesofagus
 - b. elevasi uvula
 - c. posisi lidah menekan langit-langit keras

3. menutup saluran napas ketika menelan
4. memicu refleks menelan
5. mencegah masuknya makanan kembali ke mulut sewaktu menelan
6. menutup saluran hidung ketika menelan
- d. penutupan sfingter gastroesofagus.
- e. bolus terdorong ke bagian belakang mulut oleh lidah
- f. aposisi rapat pita suara

14. Gunakan kode jawaban di kanan untuk mengidentifikasi karakteristik bahan-bahan yang tercantum:

- | | |
|--|---------------------|
| 1. mengaktifkan pepsinogen | a. pepsin |
| 2. menguraikan jaringan ikat dan serat otot | b. mukus |
| 3. bersifat basa | c. HCl |
| 4. dapat bekerja secara otokatalisis | d. faktor intrinsik |
| 5. memulai pencernaan protein | e. histamin |
| 6. esensial untuk penyerapan vitamin B ₁₂ | |
| 7. menghambat amilase | |
| 8. melapisi mukosa lambung | |
| 9. defisien pada anemia pernisiiosa | |
| 10. berfungsi sebagai pelumas | |
| 11. mematikan bakteri yang tertelan | |
| 12. adalah perangsang kuat untuk sekresi asam | |

Pertanyaan Esai

1. Jelaskan empat proses pencernaan dasar!
2. Sebutkan tiga kategori bahan makanan kaya energi dan unit-unit yang dapat diserap dari masing-masingnya!
3. Sebutkan komponen sistem pencernaan! Jelaskan anatomi potongan melintang saluran cerna!
4. Apa empat faktor umum yang berperan dalam regulasi fungsi sistem pencernaan? Apa peran masing-masing?
5. Jelaskan jenis motilitas di masing-masing komponen saluran cerna! Faktor apa yang mengontrol masing-masing tipe motilitas?

6. Sebutkan komposisi getah pencernaan yang disekresikan oleh setiap komponen sistem pencernaan! Jelaskan faktor-faktor yang mengontrol masing-masing sekresi pencernaan!
7. Sebutkan enzim-enzim yang berperan dalam pencernaan masing-masing kategori bahan makanan! Sebutkan sumber dan kontrol sekresi masing-masing enzim!
8. Mengapa sebagian enzim disekresikan dalam bentuk inaktif? Bagaimana enzim-enzim diaktifkan?
9. Proses absorpsi apa yang berlangsung di masing-masing komponen saluran cerna? Apa adaptasi khusus usus halus untuk meningkatkan kapasitas absorpsinya?
10. Jelaskan mekanisme penyerapan untuk garam, air, karbohidrat, protein, dan lemak!
11. Apa kontribusi organ pencernaan tambahan? Apa fungsi nondigestif hati?
12. Ringkaskan fungsi masing-masing dari ketiga hormon pencernaan utama!
13. Apa produk sisa yang diekskresikan di tinja?
14. Bagaimana muntah terjadi? Apa penyebab dan konsekuensi muntah, diare, dan konstipasi?
15. Jelaskan proses pertukaran/ pergantian mukosa di lambung dan usus halus!

Latihan Kuantitatif (Solusi di h. A-58)

1. Misalnya satu butir lemak di usus adalah sebuah bola dengan garis tengah 1 cm.
 - a. Berapa rasio luas permukaan terhadap volume butir lemak ini? (Petunjuk: Luas permukaan bola adalah $4\pi r^2$, dan volume adalah $\frac{4}{3}\pi r^3$).
 - b. Kini, misalnya bola ini diemulsifikasi menjadi 100 butiran yang ukurannya hampir sama. Berapa rasio rerata luas permukaan terhadap volume masing-masing butiran lemak ini?
 - c. Berapa kali lebih besar luas permukaan total 100 butiran ini dibandingkan dengan satu butiran semula?
 - d. Bagaimana volume total berubah akibat emulsifikasi ini?

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-58)

1. Mengapa pasien yang sebagian besar lambungnya diangkat untuk mengobati kanker lambung atau penyakit tukak peptik yang parah harus makan dalam jumlah sedikit tetapi sering dan bukan tiga kali sehari seperti biasanya?
2. Jumlah sel imun di *gut associated lymphoid tissue* (GALT) yang terdapat di mukosa diperkirakan sama dengan jumlah total sel pertahanan ini di bagian tubuh sisanya. Perkirakan apa makna adaptif dari kemampuan pertahanan yang ekstensif pada sistem pencernaan ini!
3. Bagaimana defekasi dapat dilakukan oleh pasien yang lumpuh dari pinggang ke bawah akibat cedera medula spinalis bawah?
4. Setelah diekstraksi dari darah oleh hati, bilirubin di-konjugasikan (digabungkan) dengan asam glukuronat oleh enzim glukuronil transferase di dalam hati. Hanya bila berada dalam bentuk terkonjugasi barulah bilirubin dapat diekskresikan secara aktif ke dalam empedu. Untuk beberapa hari pertama kehidupan, hati belum dapat menghasilkan glukuronil transferase dalam jumlah memadai. Jelaskan bagaimana defisiensi enzim transien ini menyebabkan keadaan ikterus pada neonatus yang sering dijumpai!
5. Jelaskan mengapa pengangkatan lambung atau ileum terminal menyebabkan anemia pernisiiosa!

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-58)

Thomas W mengalami nyeri tajam di abdomen kanan atas setelah menyantap makanan tinggi lemak. Ia juga menyadari bahwa tinjanya kini berwarna putih keabuan dan bukan

coklat. Apa kemungkinan besar penyebab gejala-gejalanya? Jelaskan mengapa masing-masing gejala ini terjadi pada penyakit tersebut!

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

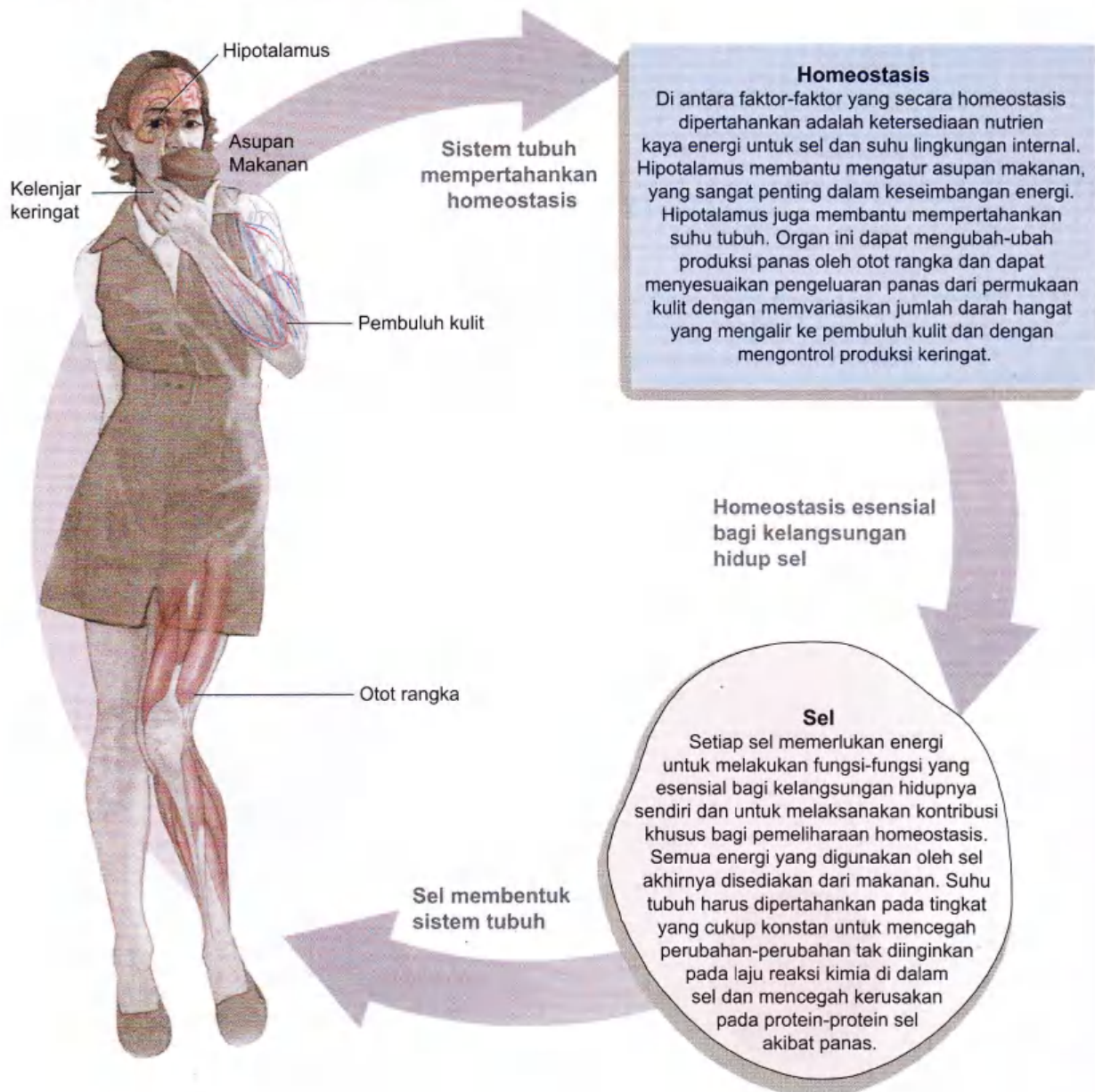
<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 16* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan lain, termasuk *Case Histories*, yang

memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk bab ini, periksalah *Case History 6: Just Stress*.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di: **<http://infotrac.thomsonlearning.com>**

Komponen yang Penting dalam Keseimbangan Energi dan Pengaturan Suhu



Asupan makanan sangat penting untuk menjalankan aktivitas sel. Agar berat tubuh konstan, nilai kalori makanan harus sama dengan kebutuhan energi total. **Keseimbangan energi**, dan karenanya berat tubuh, harus dipertahankan terutama dengan mengontrol asupan makanan.

Pengeluaran energi menghasilkan panas, yang penting dalam **regulasi suhu**. Manusia, biasanya berada di lingkungan yang lebih dingin daripada tubuhnya, sehingga harus secara terus-menerus menghasilkan panas untuk mempertahankan

suhu tubuhnya. Mereka juga harus memiliki mekanisme untuk mendinginkan tubuh jika tubuh mendapat terlalu banyak panas dari aktivitas otot rangka yang menghasilkan panas atau dari lingkungan eksternal yang panas. Suhu tubuh harus diatur karena laju reaksi kimia sel bergantung pada suhu, dan panas berlebihan merusak protein-protein sel.

Hipotalamus adalah pusat integrasi utama untuk mempertahankan keseimbangan energi dan suhu tubuh.

Keseimbangan Energi dan Pengaturan Suhu Tubuh

SEKILAS ISI

KESEIMBANGAN ENERGI

- Sumber pemasukan dan pengeluaran energi
- Laju metabolik
- Keseimbangan energi netral, positif, dan negatif
- Pemeliharaan keseimbangan energi dan kontrol asupan makanan

PENGATURAN SUHU

- Suhu tubuh
- Sumber penambahan panas dan pengeluaran panas
- Mekanisme fisik pertukaran panas
- Hipotalamus sebagai termostat
- Kontrol produksi panas; menggigil
- Kontrol pengeluaran panas; aktivitas vasomotor kulit
- Respons terpadu terhadap pajanan ke dingin dan panas
- Demam

KESEIMBANGAN ENERGI

Setiap sel tubuh memerlukan energi untuk melaksanakan fungsi-fungsi yang esensial bagi kelangsungan hidup sel itu sendiri (misalnya transpor aktif dan perbaikan sel) serta menjalankan fungsi spesifiknya dalam rangka mempertahankan homeostasis (misalnya sekresi kelenjar atau kontraksi otot). Semua energi yang digunakan oleh sel pada akhirnya berasal dari makanan yang masuk.

■ Sebagian besar energi makanan akhirnya diubah menjadi panas di tubuh.

Menurut **hukum pertama termodinamika**, energi tidak dapat diciptakan atau dimusnahkan. Karena itu, energi menjadi subyek dari proses keseimbangan masukan-keluaran seperti komponen kimia tubuh, misalnya H_2O dan garam (lihat h. 605).

PEMASUKAN DAN PENGELUARAN ENERGI

Masukan energi tubuh berasal dari makanan yang masuk. Energi kimia yang tersimpan di dalam ikatan-ikatan yang menyatukan atom-atom dalam molekul nutrien dibebaskan ketika molekul ini diuraikan dalam tubuh. Sel-sel menyerap sebagian dari energi nutrien ini dalam ikatan fosfat berenergi tinggi ATP (lihat h. 34 dan A-19). Energi yang dipanen dari proses biokimiawi makanan yang masuk langsung digunakan untuk melakukan kerja biologis atau disimpan dalam tubuh untuk digunakan kemudian sesuai kebutuhan selama periode di mana tidak terjadi pencernaan dan penyerapan makanan.

Pengeluaran energi oleh tubuh digolongkan ke dalam dua kategori (Gambar 17-1): kerja eksternal dan kerja internal. **Kerja eksternal** adalah energi yang dikeluarkan ketika otot rangka berkontraksi untuk memindahkan benda eksternal atau menggerakkan tubuh dalam hubungannya dengan lingkungan. **Kerja internal** adalah semua bentuk



Gambar 17-1

Pemasukan dan pengeluaran energi

pengeluaran energi biologis lain yang tidak melakukan kerja mekanis di luar tubuh. Kerja internal mencakup dua jenis aktivitas yang dependen energi: (1) aktivitas otot rangka yang digunakan untuk tujuan selain kerja eksternal, misalnya kontraksi untuk mempertahankan postur dan menggigit; serta (2) semua aktivitas yang mengeluarkan energi yang harus terus berlangsung hanya untuk mempertahankan kehidupan. Yang terakhir ini mencakup kerja memompa darah dan bernapas; energi yang diperlukan untuk memindahkan bahan-bahan penting menembus membran plasma; dan energi yang digunakan selama reaksi sintesis yang esensial untuk pemeliharaan, perbaikan, dan pertumbuhan struktur sel—secara singkat disebut “biaya metabolik untuk hidup”.

PERUBAHAN ENERGI NUTRIEN MENJADI PANAS

Tidak semua energi dalam molekul makanan dapat dipanen untuk melakukan kerja biologis. Energi tidak dapat diciptakan atau dimusnahkan, tetapi dapat diubah dari satu bentuk ke bentuk lain. Energi dalam molekul nutrisi yang tidak digunakan untuk melakukan kerja diubah menjadi **energi termal**, atau **panas**. Selama proses-proses biokimia, hanya sekitar 50% energi dalam molekul nutrisi yang dipindahkan ke ATP; sisa 50% dari energi nutrisi ini segera lenyap sebagai panas. Selama pengeluaran ATP oleh sel, 25% energi lainnya yang berasal dari makanan berubah menjadi panas. Karena bukan suatu mesin panas, maka tubuh tidak dapat mengubah panas menjadi kerja. Karena itu, tidak lebih dari 25% energi nutrisi yang tersedia untuk kerja, baik eksternal maupun internal. Sisa 75%-nya hilang sebagai panas selama pemindahan energi dari molekul nutrisi ke ATP ke sistem sel.

Selain itu, dari energi yang benar-benar ditangkap untuk digunakan oleh tubuh, hampir semua energi yang digunakan akhirnya menjadi panas. Sebagai contoh, energi yang dikeluarkan oleh jantung untuk memompa darah secara perlahan berubah menjadi panas oleh gesekan sewaktu darah mengalir melalui pembuluh darah. Demikian juga, energi yang digunakan untuk membentuk protein struktural akhirnya muncul sebagai panas ketika protein tersebut terurai selama proses pertukaran normal konstituen-konstituen tubuh. Bahkan dalam melakukan kerja eksternal, otot-otot rangka mengubah energi kimia menjadi energi mekanis secara tidak efisien; hampir 75% energi yang digunakan lenyap sebagai panas. Karena itu, semua energi yang dibebaskan dari makanan masuk yang tidak secara langsung digunakan untuk

memindahkan benda eksternal atau disimpan dalam lemak (jaringan adiposa) (atau, pada orang yang sedang tumbuh, sebagai protein) akhirnya menjadi panas tubuh. Namun, panas ini bukan sepenuhnya energi yang tersia-sia karena sebagian besar digunakan untuk mempertahankan suhu tubuh.

■ Laju metabolik adalah laju pemakaian energi.

Laju pemakaian energi oleh tubuh selama kerja eksternal dan internal dikenal sebagai **laju metabolik**:

Laju metabolik = pengeluaran energi/satuan waktu

Karena sebagian besar pengeluaran energi tubuh akhirnya muncul sebagai panas maka laju metabolik normalnya dinyatakan sebagai laju produksi panas dalam kalori per jam. Satuan dasar energi adalah **kalori**, yaitu jumlah panas yang diperlukan untuk meningkatkan suhu 1 g H_2O sebesar 1 °C. Satuan ini terlalu kecil untuk digunakan dalam membahas tubuh manusia karena besarnya panas yang terlibat sehingga digunakan **kilokalori** atau **Kalori**, yang setara dengan 1000 kalori. Bila ahli gizi berbicara tentang “kalori” dalam menghitung kandungan energi berbagai makanan, maka mereka sebenarnya merujuk ke kilokalori atau Kalori. Ketika 1 g glukosa dioksidasi atau “terbakar”, baik di dalam maupun di luar tubuh, dihasilkan 4 kilokalori energi.

KONDISI UNTUK MENGUKUR LAJU METABOLIK BASAL

Laju metabolik dan, karenanya, jumlah panas yang diproduksi bervariasi bergantung pada beragam faktor, misalnya olahraga, rasa cemas, menggigit, dan asupan makanan. Peningkatan aktivitas otot rangka adalah faktor yang dapat meningkatkan laju metabolik paling besar. Bahkan peningkatan ringan tonus otot menyebabkan peningkatan laju metabolik yang nyata, dan berbagai tingkat aktivitas fisik secara mencolok mengubah pengeluaran energi dan produksi panas (Tabel 17-1). Karena itu, laju metabolik seseorang ditentukan di bawah kondisi basal terstandar yang diciptakan untuk mengontrol sebanyak mungkin variabel yang dapat mengubah laju metabolik. Dengan cara ini, aktivitas metabolik yang diperlukan untuk mempertahankan fungsi tubuh dasar saat istirahat dapat ditentukan. Karena itu, apa yang

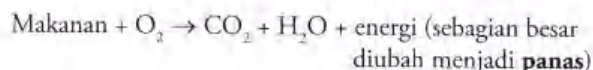
disebut sebagai **laju metabolik basal** (*basal metabolic rate*, **BMR**) adalah cerminan dari “kecepatan langsam” (“*idling speed*”) tubuh, atau laju pengeluaran energi internal minimal saat terjaga. BMR diukur di bawah kondisi khusus berikut:

1. Yang bersangkutan harus beristirahat secara fisik, beristirahat setelah olahraga paling sedikit 30 menit untuk menghilangkan kontribusi kontraksi otot terhadap produksi panas.
2. Yang bersangkutan harus beristirahat secara mental untuk memperkecil tonus otot rangka (orang menjadi “tegang” jika cemas) dan mencegah peningkatan epinefrin, suatu hormon yang dikeluarkan sebagai respons terhadap stres yang meningkatkan laju metabolik.
3. Pengukuran harus dilakukan pada suhu kamar yang nyaman sehingga yang bersangkutan tidak menggigil. Menggigil akan sangat meningkatkan laju metabolik.
4. Yang bersangkutan jangan makan makanan apapun dalam 12 jam sebelum pengukuran BMR untuk menghindari **termogenesis makanan** (*termo* artinya “panas”; *genesis* artinya “produksi”) atau peningkatan wajib laju metabolik yang terjadi sebagai konsekuensi asupan makanan. Peningkatan singkat (kurang dari 12 jam) laju metabolik ini bukan disebabkan oleh aktivitas pencernaan tetapi peningkatan aktivitas metabolik yang berkaitan dengan pemrosesan dan penyimpanan nutrisi, terutama oleh pabrik biokimia utama, hati.

METODE UNTUK MENGUKUR LAJU METABOLIK BASAL

CATATAN KLINIS. Laju produksi panas pada pengukuran BMR dapat ditentukan secara langsung dan tak langsung. Pada **kalorimetri langsung**, yang bersangkutan duduk da-

lam suatu kamar berinsulasi dengan air mengalir mengelilingi dinding. Perbedaan suhu air yang masuk dan keluar kamar mencerminkan jumlah panas yang dibebaskan oleh yang bersangkutan dan diserap oleh air sewaktu air mengalir melewati kamar. Meskipun memberikan pengukuran langsung produksi panas namun metode ini tidak praktis karena kalorimeter kamar ini mahal dan memakan banyak tempat. Karena itu, dikembangkan metode yang lebih praktis untuk mengukur laju produksi panas secara tak langsung dan digunakan secara luas. Pada **kalorimetri tak langsung**, hanya penyerapan O_2 per satuan waktu yang diukur, yang merupakan tugas sederhana dengan peralatan minimal. Ingatlah bahwa



Karena itu, terdapat hubungan langsung antara volume O_2 yang digunakan dan jumlah panas yang dihasilkan. Hubungan ini juga bergantung pada jenis makanan yang dioksidasi. Meskipun karbohidrat, protein, dan lemak memerlukan jumlah O_2 yang berbeda untuk oksidasi dan menghasilkan jumlah kilokalori yang berbeda jika dioksidasi, namun dapat dibuat perkiraan rerata tentang jumlah panas yang dihasilkan per liter O_2 yang dikonsumsi pada diet tipikal orang Amerika. Nilai perkiraan ini, yang dikenal sebagai **ekivalen energi O_2** , adalah 4,8 kilokalori energi yang dibebaskan per liter O_2 yang dikonsumsi. Dengan menggunakan metode ini, laju metabolik seseorang yang mengonsumsi 15 liter O_2 /jam dapat diperkirakan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} 15 \text{ liter/jam} &= \text{konsumsi } O_2 \\ \times 4,8 \text{ kilokalori/liter} &= \text{ekivalen energi } O_2 \\ 72 \text{ kilokalori/jam} &= \text{perkiraan laju metabolik} \end{aligned}$$

Dengan cara ini, pengukuran sederhana konsumsi O_2 dapat digunakan untuk memperkirakan secara layak produksi panas dalam menentukan laju metabolik.

Setelah ditentukan di bawah kondisi basal, laju produksi panas perlu dibandingkan dengan nilai normal untuk orang dengan jenis kelamin, usia, berat, dan tinggi yang sama, karena faktor-faktor ini mempengaruhi laju pengeluaran energi basal. Sebagai contoh, pria bertubuh besar sebenarnya memiliki laju produksi panas yang lebih tinggi daripada pria dengan tubuh kecil; tetapi jika dinyatakan dalam kaitannya dengan luas permukaan tubuh total (yang mencerminkan berat dan tinggi), maka pengeluaran dalam kilokalori per jam per meter persegi luas permukaan, normalnya hampir sama.

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI LAJU METABOLIK BASAL

Hormon tiroid adalah penentu utama meskipun bukan satu-satunya penentu laju metabolisme basal. Peningkatan hormon tiroid menyebabkan peningkatan BMR. Seperti telah disebutkan, epinefrin juga meningkatkan BMR.

Yang mengejutkan, BMR bukanlah laju metabolik tubuh paling rendah. Laju pengeluaran energi selama tidur adalah 10% sampai 15% lebih rendah daripada BMR, mungkin karena relaksasi otot pada tahap tidur paradoksial berlangsung lebih sempurna (lihat h. 183).

Tabel 17-1

Laju Pemakaian Energi untuk Orang Berat 70 kg Selama Berbagai Aktivitas

BENTUK AKTIVITAS	PENGELUARAN ENERGI (kkal/jam)
Tidur	65
Terjaga, berbaring diam	77
Duduk istirahat	100
Berdiri santai	105
Memakai baju	118
Mengetik	140
Berjalan lambat datar (2,6 mil/jam)	200
Kerja perkayuan, mengecat rumah	240
Hubungan seks	280
Naik sepeda jalan datar (5,5 mil/jam)	304
Menyekop salju, menggergaji pohon	480
Berenang	500
Lari (5,3 mil/jam)	570
Mendayung (20 kayuhan/mnt)	828
Naik tangga	1100

■ Masukan energi harus sama dengan pengeluaran energi agar keseimbangan energi tetap netral.

Karena energi tidak dapat diciptakan atau dimusnahkan, maka masukan energi harus sama dengan pengeluaran energi, sebagai berikut:

$$\begin{array}{lcl} \text{Masukan energi} & = & \text{pengeluaran energi} \\ \text{Energi dalam makanan} & = & \text{kerja} + \text{produksi panas} \pm \text{energi} \\ \text{terkonsumsi} & & \text{eksternal} \quad \text{internal} \quad \text{yang} \\ & & & \text{disimpan} \end{array}$$

Terdapat tiga kemungkinan status keseimbangan energi:

■ *Keseimbangan energi netral.* Jika jumlah energi dalam makanan yang masuk sama dengan jumlah energi yang dikeluarkan oleh otot-otot yang melakukan kerja eksternal plus pengeluaran energi internal basal yang akhirnya muncul sebagai panas tubuh, maka pemasukan dan pengeluaran energi berada dalam keseimbangan, dan berat tubuh tidak berubah.

■ *Keseimbangan energi positif.* Jika jumlah energi dalam makanan yang masuk lebih besar daripada jumlah energi yang dikeluarkan untuk kerja eksternal dan fungsi internal, maka kelebihan energi yang masuk tetapi tidak digunakan akan disimpan di dalam tubuh, terutama sebagai jaringan lemak, sehingga berat tubuh bertambah.

■ *Keseimbangan energi negatif.* Sebaliknya, jika energi yang berasal dari makanan yang masuk lebih kecil daripada kebutuhan energi tubuh saat itu maka tubuh harus menggunakan simpanan energi untuk memenuhi kebutuhan tersebut, dan karenanya berat tubuh berkurang.

Agar orang dapat mempertahankan berat badan (kecuali fluktuasi minor akibat perubahan kandungan H_2O), energi yang diperoleh dari makanan harus sama dengan energi yang dikeluarkan oleh tubuh. Karena rata-rata orang dewasa mempertahankan berat yang relatif konstan untuk waktu yang cukup lama maka tersirat bahwa terdapat mekanisme homeostatik yang secara tepat mempertahankan keseimbangan jangka panjang antara asupan energi dan pengeluaran energi. Secara teoritis, kandungan energi total tubuh dapat dipertahankan pada tingkat konstan dengan mengatur jumlah makanan yang masuk, aktivitas fisik, atau kerja internal dan produksi panas. Kontrol asupan makanan agar menyamai pengeluaran energi metabolik adalah cara utama untuk mempertahankan keseimbangan energi netral. Tingkat aktivitas fisik secara prinsip berada di bawah kontrol kesadaran, dan mekanisme yang mengubah tingkat kerja internal dan produksi panas terutama ditujukan untuk mengatur suhu tubuh dan bukan mengatur keseimbangan energi total.

Namun, setelah beberapa minggu mengonsumsi makanan dalam jumlah lebih sedikit atau lebih banyak daripada yang diinginkan dapat muncul perubahan kecil metabolisme yang mengimbangi. Sebagai contoh, adanya peningkatan kompensatorik efisiensi tubuh dalam menggunakan energi sebagai respons terhadap pengurangan makan mungkin dapat menjelaskan mengapa sebagian orang yang melakukan diet tidak lagi mengalami penurunan berat setelah dengan

mudah kehilangan berat tubuh sekitar 5 kg. Demikian juga, penurunan kompensatorik efisiensi pemakaian energi sebagai respons terhadap makan berlebihan ikut berperan dalam kesulitan yang dialami oleh sebagian orang kurus yang sengaja ingin menambah berat mereka. Meskipun terdapat perubahan-perubahan kompensatorik metabolisme yang ringan ini, namun regulasi asupan makanan adalah faktor terpenting dalam memelihara keseimbangan energi dan berat tubuh jangka panjang.

■ Asupan makanan terutama dikendalikan oleh hipotalamus.

Meskipun asupan makanan disesuaikan untuk mengimbangi pengeluaran energi dalam suatu periode waktu namun tidak terdapat reseptor kalori tersendiri untuk memantau masukan energi, pengeluaran energi, atau kandungan energi total tubuh. Terdapat berbagai faktor kimiawi di dalam darah yang memberi sinyal tentang keadaan nutrisi tubuh, misalnya berapa banyak lemak yang tersimpan atau status kenyang-lapar, yang penting dalam pengendalian asupan makanan. Kontrol asupan makanan tidak bergantung pada satu sinyal tetapi ditentukan oleh integrasi banyak masukan yang memberi informasi tentang status energi tubuh. Sinyal molekular yang multipel ini menjamin bahwa perilaku makan disinkronkan dengan kebutuhan energi jangka pendek dan jangka panjang tubuh. Sebagian informasi digunakan untuk regulasi jangka pendek asupan makanan, membantu mengontrol porsi dan frekuensi makan. Meskipun demikian, dalam periode 24 jam energi yang terkandung dalam makanan yang masuk jarang menyamai pengeluaran energi untuk hari tersebut. Namun, dalam jangka panjang, korelasi antara asupan kalori total dan pengeluaran energi total sangatlah baik. Akibatnya, kandungan energi total tubuh—dan, karenanya, berat tubuh—relatif konstan dalam jangka panjang. Karena itu, homeostasis energi, yaitu keseimbangan energi, diatur secara cermat.

PERAN NUKLEUS ARKUATUS: NPY DAN MELANOKORTIN

Kontrol keseimbangan energi dan asupan makanan terutama adalah fungsi hipotalamus. **Nukleus arkuatus** hipotalamus berperan sentral dalam kontrol jangka panjang keseimbangan energi dan berat tubuh serta kontrol jangka pendek asupan makanan sehari-hari. Nukleus arkuatus adalah kumpulan neuron berbentuk busur yang terletak dekat dengan dasar ventrikel ketiga. Terdapat banyak jalur yang sangat terintegrasi keluar-masuk nukleus arkuatus, yang menunjukkan kompleksnya sistem yang berperan dalam rasa lapar dan kenyang. **Sinyal makan** menimbulkan sensasi **lapar**, mendorong kita mencari makanan. Sebaliknya, **kenyang** adalah perasaan penuh. **Sinyal kenyang** memberi tahu kita bahwa kita telah cukup makan dan menekan keinginan untuk makan.

Nukleus arkuatus memiliki dua subset neuron yang berfungsi saling berlawanan. Satu subset mengeluarkan

neuropeptida Y, dan yang lain mengeluarkan *melanokortin*¹. **Neuropeptida Y (NPY)**, salah satu perangsang nafsu makan paling kuat yang pernah ditemukan, menyebabkan peningkatan asupan makanan sehingga mendorong penambahan berat. **Melanokortin**, sekelompok hormon yang secara tradisional dikenal penting dalam menentukan warna kulit untuk tujuan kamuflase pada sebagian spesies, dibuktikan memiliki peran yang mengejutkan dalam homeostasis energi. Melanokortin, terutama α *melanocyte stimulating hormone* (lihat h. 734), menekan nafsu makan sehingga terjadi penurunan asupan makanan dan penurunan berat. Melanokortin tidak berperan dalam menentukan warna kulit pada manusia. Pentingnya hormon ini pada spesies kita sebagian terletak pada kemampuannya menekan nafsu makan sebagai respons terhadap peningkatan simpanan lemak.

Tetapi NPY dan melanokortin bukan efektor akhir dalam kontrol nafsu makan. Pembawa-pembawa pesan kimiawi nukleus arkuatus ini, selanjutnya, mempengaruhi pelepasan neuropeptida di bagian-bagian otak lain yang memiliki efek kontrol lebih langsung pada asupan makanan. Para ilmuwan saat ini berupaya mengungkapkan faktor-faktor lain yang bekerja di sisi hulu dan hilir dari NPY dan melanokortin dalam mengatur nafsu makan.

Berdasarkan bukti yang ada saat ini, masukan-masukan regulatorik berikut ke nukleus arkuatus dan sesudahnya penting dalam pemeliharaan jangka panjang keseimbangan energi dan kontrol jangka pendek asupan makan sehari-hari (Gambar 17-2).

PEMELIHARAAN JANGKA PANJANG KESEIMBANGAN ENERGI: LEPTIN DAN INSULIN

Anggapan ilmuwan bahwa sel lemak (**adiposit**) di jaringan adiposa hanyalah sebagai tempat menyimpan lemak trigliserida telah mengalami perubahan drastis sejak dekade terakhir dengan diketahuinya peran aktif sel ini dalam homeostasis energi. Adiposit mengeluarkan beberapa hormon, secara kolektif dinamai **adipokin**, yang berperan penting dalam keseimbangan energi dan metabolisme (Tabel 17-2). Karena itu, jaringan lemak sekarang dianggap sebagai kelenjar endokrin. Salah satu adipokin yang terpenting adalah **leptin**, suatu hormon yang esensial bagi regulasi berat tubuh normal (*leptin* artinya “kurus”). Jumlah leptin dalam darah adalah indikator yang baik jumlah total lemak trigliserida yang disimpan di jaringan lemak: semakin besar simpanan lemak, semakin banyak leptin dibebaskan ke dalam darah. Sinyal dalam darah ini, yang ditemukan pada pertengahan tahun 1990-an, adalah sinyal molekular penanda kenyang

yang pertama diketahui. Temuan ini merupakan terobosan yang memicu perkembangan riset yang sangat memperluas pengetahuan kita tentang kompleksitas keterkaitan berbagai sinyal kimiawi yang mengatur asupan makanan dan ukuran tubuh.

Nukleus arkuatus adalah tempat utama kerja leptin. Peningkatan leptin dari simpanan lemak yang berkembang pesat, melalui mekanisme umpan balik negatif, berfungsi sebagai sinyal “pelangsing”. Leptin menekan nafsu makan sehingga menurunkan konsumsi makanan dan mendorong penurunan berat badan, dengan menghambat sinyal NPY (perangsang nafsu makan) dan merangsang pengeluaran sinyal melanokortin (penekan nafsu makan) dari hipotalamus. Sebaliknya, penurunan simpanan lemak dan penurunan sekresi leptin yang ditimbulkannya akan menyebabkan peningkatan nafsu makan dan penambahan berat badan. Sinyal leptin umumnya dianggap sebagai faktor dominan yang bertanggung jawab dalam penyesuaian jangka panjang asupan makanan dengan pengeluaran energi sehingga kandungan energi total tubuh tetap seimbang dan berat tubuh konstan.

Yang menarik, leptin baru-baru ini dibuktikan juga penting dalam reproduksi. Leptin adalah salah satu pemicu mulainya pubertas, yang mengisyaratkan bahwa wanita telah cukup memiliki simpanan energi jangka panjang (lemak) untuk mendukung kehamilan.

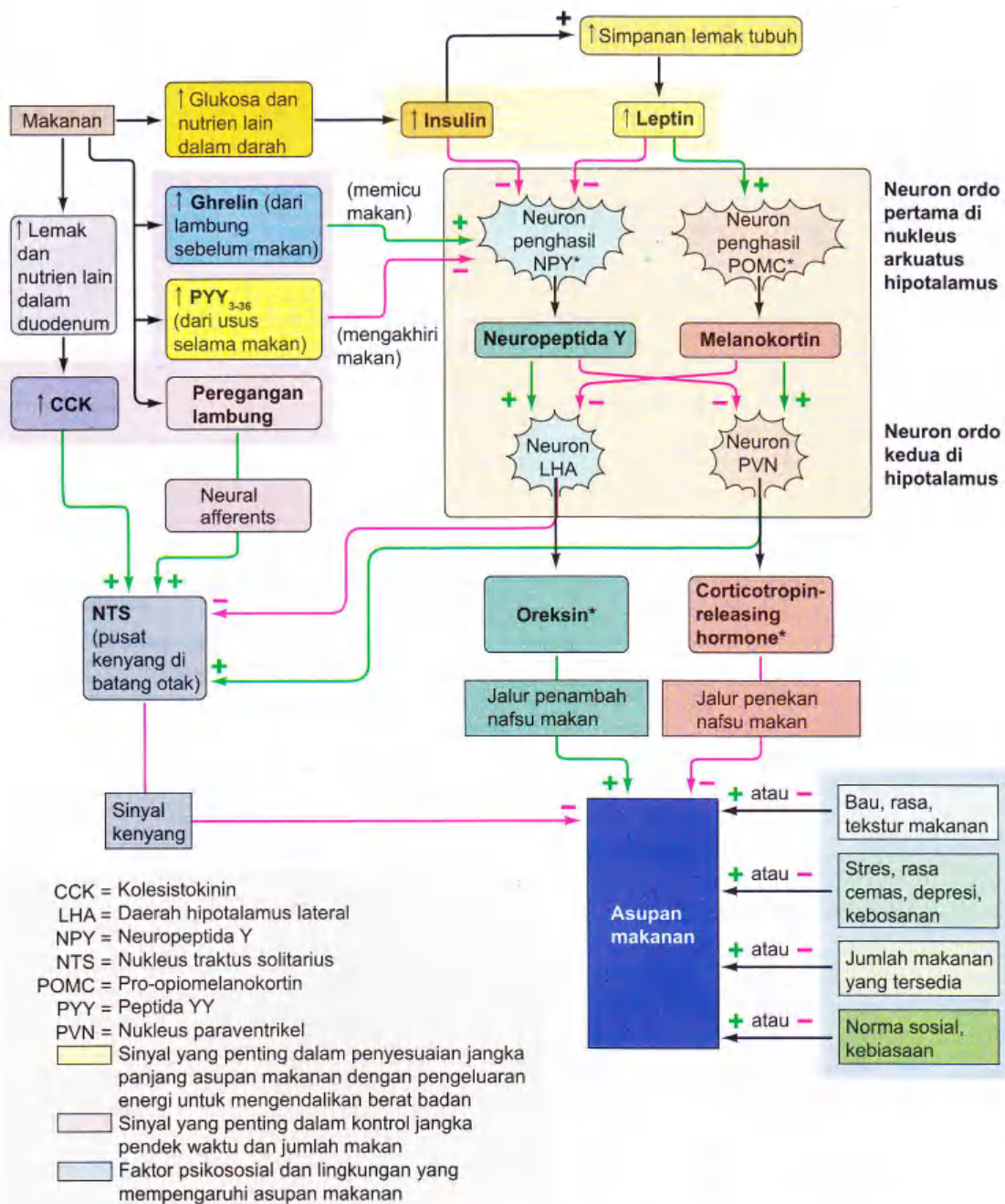
Sinyal dalam darah lainnya di luar leptin yang berperan penting dalam kontrol jangka panjang berat badan adalah **insulin**. Insulin, suatu hormon yang disekresikan oleh pankreas sebagai respons terhadap peningkatan konsentrasi glukosa dan nutrien lain di darah setelah makan, merangsang penyerapan, pemakaian, dan penyimpanan nutrien-nutrien ini oleh sel. Karena itu, peningkatan sekresi insulin yang menyertai kelimpahan, pemakaian, dan penyimpanan makanan secara tepat menghambat sel penghasil NPY nukleus arkuatus, menekan asupan makanan lebih lanjut.

Selain pentingnya faktor leptin, insulin, dan mungkin apa yang disebut sebagai **sinyal adipositas** (terkait lemak) dalam kontrol jangka panjang berat badan, faktor lain berperan dalam mengontrol waktu dan jumlah makan. Beberapa sinyal dalam darah dari saluran cerna dan pankreas berperan penting dalam mengatur seberapa sering dan seberapa banyak kita makan dalam satu hari, sebagai berikut.

PERILAKU MAKAN JANGKA PENDEK: SEKRESI GHRELIN DAN PYY₃₋₃₆

Baru-baru ini diidentifikasi dua peptida yang penting dalam kontrol jangka pendek asupan makan: *ghrelin* dan *peptida YY₃₋₃₆* (*PYY₃₋₃₆*), yang masing-masing menandakan lapar dan kenyang. Keduanya disekresi oleh saluran cerna. **Ghrelin**, yang disebut sebagai hormon lapar, adalah perangsang nafsu makan poten yang dihasilkan oleh lambung dan diatur oleh status makan (*ghrelin* adalah kata Hindu untuk “tumbuh”). Sekresi perangsang nafsu makan ini memuncak sebelum makan dan menyebabkan orang ingin makan, kemudian turun setelah hidangan dimakan. Ghrelin merangsang nafsu makan dengan mengaktifkan neuron penghasil NPY di hipotalamus.

¹Kedua subset neuron di nukleus arkuatus adalah populasi **NPY/AgRP** dan populasi **POMC/CART**. *AgRP* adalah singkatan dari *agouti-related protein*. NPY dan AgRP merangsang nafsu makan. POMC adalah singkatan dari *pro-opiomelanokortin*, molekul prekursor yang menghasilkan melanokortin. CART adalah singkatan dari *cocaine-and amphetamine-related transcript*. Melanokortin dan peptida CART menekan nafsu makan. Untuk menyederhanakan, kita hanya akan membahas peran NPY dan melanokortin, tetapi menyadari bahwa sinyal-sinyal kimiawi lain yang dibebaskan dari nukleus arkuatus menimbulkan efek serupa.



*Bahan kimia lain juga dibebaskan dari daerah ini dengan fungsi serupa

Gambar 17-2

Faktor yang mempengaruhi asupan makanan.

PYY₃₋₃₆ adalah mitra ghrelin. Sekresi PYY₃₋₃₆ yang dihasilkan oleh usus halus dan besar, berada dalam kadar rendah sebelum makan tetapi meningkat selama makan dan memberikan sinyal rasa kenyang. Peptida ini bekerja dengan menghambat neuron-neuron penghasil NPY perangsang makan di nukleus arkuatus. Dengan menghilangkan nafsu makan, PYY₃₋₃₆ dipercaya berperan penting dalam penghentian makan.

Faktor-faktor berikut ini juga terlibat dalam pembentukan sinyal yang menunjukkan di mana tubuh berada dalam skala lapar-kenyang.

SETELAH NUKLEUS ARKUATUS: OREKSIN DAN YANG LAIN

Dua daerah hipotalamus menerima banyak akson dari neuron penghasil NPY dan melanokortin nukleus arkuatus. Daerah-daerah neuron ordo kedua yang terlibat dalam keseimbangan energi dan asupan makanan ini adalah **daerah hipotalamus lateral (lateral hypothalamic area, LHA)** dan **nukleus hipotalamus paraventrikel (paraventricular hypothalamic nucleus, PVN)**. Dalam suatu model yang baru

Tabel 17-2

Adipokin Utama

ADIPOKIN	FUNGSI
Leptin	Dibebaskan dari lemak simpanan; menekan nafsu makan; regulator jangka panjang utama keseimbangan energi dan berat tubuh
Adiponektin	Sekresi dari adiposit yang tertekan pada obesitas; mendorong oksidasi asam lemak oleh otot; meningkatkan sensitivitas terhadap insulin; menurunkan berat badan dengan meningkatkan pengeluaran energi; memiliki efek antiinflamasi
Resistin	Dibebaskan terutama pada obesitas; menyebabkan resistensi insulin
Vistatin	Dibebaskan terutama dari lemak visceral; merangsang penyerapan glukosa; berikatan dengan reseptor insulin di tempat yang berbeda dari tempat pengikatan insulin
Faktor nekrosis tumor α (TNF-α) dan interleukin 6 (IL-6)	Mendorong peradangan ringan di lemak dan seluruh tubuh

diajukan, LHA dan PVN mengeluarkan pembawa-pembawa pesan kimiawi sebagai respons terhadap masukan dari neuron-neuron nukleus arkuatus. Pembawa-pembawa pesan ini bekerja di sebelah hilir dari sinyal NPY dan melanokortin untuk mengatur nafsu makan. LHA menghasilkan dua neuropeptida yang berhubungan erat yang dikenal sebagai **oreksin**, yaitu stimulator kuat asupan makanan (*oreksis* artinya "nafsu makan"). NPY merangsang dan melanokortin menghambat pelepasan oreksin, sehingga terjadi peningkatan nafsu makan dan asupan makanan. Sebaliknya, PVN mengeluarkan pembawa-pembawa pesan kimiawi, misalnya **corticotropin-releasing hormone**, yang mengurangi nafsu makan dan asupan makanan. (Seperti diisyaratkan oleh namanya, *corticotropin-releasing hormone* lebih dikenal atas perannya sebagai hormon. Anda akan mempelajari lebih banyak tentang fungsi endokrin bahan kimia ini di bab berikutnya). Melanokortin merangsang dan NPY menghambat pelepasan berbagai neuropeptida penekan nafsu makan ini.

Berbeda dari peran kunci hipotalamus dalam mempertahankan keseimbangan energi dan kontrol jangka panjang berat badan, suatu bagian di batang otak yang dikenal sebagai **nukleus traktus solitarius (NTS)** memproses sinyal-sinyal yang penting dalam perasaan kenyang. Bagian ini dianggap sebagai *pusat kenyang*. NTS tidak saja menerima masukan dari neuron-neuron hipotalamus yang lebih tinggi yang berperan dalam homeostasis energi tetapi juga mendapat masukan dari saluran cerna dan bagian lain yang menandakan keadaan kenyang (misalnya, sinyal saraf aferen yang menunjukkan tingkat peregangan lambung). Sekarang kita mengalihkan perhatian pada kolesistokinin, salah satu sinyal kenyang terpenting.

KOLESISTOKININ SEBAGAI SINYAL KENYANG

Kolesistokinin (CCK), salah satu hormon gastrointestinal yang dikeluarkan dari mukosa duodenum sewaktu pencernaan makanan, adalah sinyal kenyang penting untuk mengatur jumlah makanan yang disantap. CCK dikeluarkan sebagai respons terhadap adanya nutrisi di usus halus. Melalui beragam efek di saluran cerna, CCK mempermudah pencernaan dan penyerapan nutrisi (lihat h. 693). Sinyal melalui darah ini, yang laju sekresinya berkorelasi dengan jumlah nutrisi yang ditelan, juga berperan menimbulkan rasa kenyang setelah makanan ditelan sebelum makanan tersebut benar-benar dicerna dan diserap. Kita merasa kenyang ketika makanan untuk mengganti simpanan telah berada di saluran cerna, meskipun simpanan energi tubuh sebenarnya masih rendah. Hal ini menjelaskan mengapa kita berhenti makan sebelum makanan yang direlan tersedia untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh.

PENGARUH PSIKOSOSIAL DAN LINGKUNGAN

Sejauh ini kita telah membahas sinyal-sinyal involunter yang secara otomatis mengontrol asupan makanan kita. Namun, seperti asupan air, kebiasaan makan seseorang dibentuk oleh faktor psikologis, sosial, dan lingkungan. Sering keputusan kita untuk makan atau berhenti makan masing-masing tidak semata-mata ditentukan oleh apakah kita lapar atau kenyang. Sering kita makan karena kebiasaan (makan tiga kali sehari sesuai jadwal apapun status kita dalam kontinum lapar-kenyang) atau karena kebiasaan sosial (makanan sering berperan penting dalam aktivitas hiburan, santai, dan bisnis). Bahkan tekanan keluarga yang bermaksud baik—"jangan sia-siakan makanan di piring"—dapat berdampak pada jumlah makanan yang dikonsumsi.

Selain itu, derajat kesenangan yang berasal dari makan dapat memperkuat perilaku makan. Makan hidangan dengan rasa, aroma, dan tekstur yang nikmat dapat menambah nafsu makan dan asupan makanan. Hal ini telah dibuktikan dalam suatu eksperimen di mana tikus ditawarkan pilihan makanan manusia yang lezat. Tikus-tikus tersebut makan berlebihan hingga 70% sampai 80% melebihi normal dan menjadi kegemukan. Ketika tikus-tikus itu dikembalikan untuk menyantap makanan tikus biasa monoton namun seimbang dari segi gizi, obesitasnya cepat pulih, karena asupan makanan kembali dikontrol oleh dorongan fisiologik dan bukan keinginan hedonistik untuk menikmati rasa.

Stres, rasa cemas, depresi, dan kebosanan juga terbukti mengubah perilaku makan melalui cara-cara yang tidak berkaitan dengan kebutuhan energi baik pada hewan percobaan maupun manusia. Orang sering makan untuk memuaskan kebutuhan psikologis bukan menghilangkan lapar. Selain itu, pengaruh lingkungan, misalnya jumlah makanan yang tersedia, berperan penting dalam menentukan jumlah asupan makanan. Karena itu, setiap penjelasan menyeluruh tentang bagaimana asupan makanan dikontrol perlu memperhitungkan berbagai tindakan makan volunter ini yang dapat memperkuat atau mengalahkan sinyal-sinyal internal yang mengatur perilaku makan.

■ Obesitas terjadi ketika kilokalori yang dikonsumsi lebih banyak daripada yang dibakar.

CATATAN KLINIS. Obesitas didefinisikan sebagai kelebihan kandungan lemak di jaringan adiposa; batas untuk obesitas umumnya adalah kelebihan berat lebih dari 20% berat standar normal. Lebih dari dua pertiga orang dewasa di Amerika Serikat saat ini secara klinis mengalami kelebihan berat, dengan sepertiganya digolongkan mengalami obesitas. Yang memperparah keadaan, obesitas ini terus meningkat. Jumlah orang dewasa dengan obesitas di Amerika Serikat kini 75% lebih banyak daripada 15 tahun yang lalu. Dan banyak bagian dunia yang mengikuti kecenderungan serupa sehingga baru-baru ini World Health Organization mengumandangkan istilah baru *globesitas* untuk menjelaskan situasi di seluruh dunia saat ini.

Obesitas terjadi jika dalam suatu periode waktu, lebih banyak kilokalori yang masuk melalui makanan daripada yang digunakan untuk menunjang kebutuhan energi tubuh, dengan kelebihan energi tersebut disimpan sebagai trigliserida di jaringan lemak. Pada awal pembentukan obesitas, sel-sel lemak yang sudah ada membesar. Seorang dewasa rata-rata memiliki sekitar 40 milyar sampai 50 milyar adiposit. Setiap sel lemak dapat menyimpan maksimal sekitar 1,2 μ g trigliserida. Jika sel-sel lemak yang sudah ada terisi penuh, maka jika yang bersangkutan terus mengonsumsi lebih banyak kalori daripada yang dikeluarkan, maka akan terbentuk lebih banyak adiposit, berbeda dari anggapan sebelumnya.

Penyebab obesitas banyak, dan sebagian masih belum jelas. Beberapa faktor yang mungkin terlibat adalah sebagai berikut:

■ **Gangguan jalur sinyal leptin.** Sebagian kasus obesitas dilaporkan berkaitan dengan resistensi leptin. Bagi banyak orang dengan kelebihan berat, asupan energi yang berlebihan hanya berlangsung selama periode terjadinya obesitas. Beberapa peneliti mengemukakan bahwa pada orang dengan obesitas, pusat-pusat di hipotalamus yang berperan dalam homeostasis energi “disetel lebih tinggi”. Setelah obesitas tercapai, yang diperlukan untuk mempertahankan kondisi adalah bahwa energi yang masuk setara dengan yang keluar. Sebagai contoh, masalahnya mungkin terletak pada defek reseptor leptin di otak yang tidak berespons terhadap tingginya kadar leptin darah yang berasal dari jaringan lemak yang banyak. Karena itu otak tidak mendeteksi leptin sebagai sinyal untuk menurunkan nafsu makan sampai titik patokan yang lebih tinggi (dan karenanya simpanan lemak yang lebih banyak) tercapai. Hal ini dapat menjelaskan mengapa orang dengan kelebihan berat cenderung mempertahankan berat mereka tetapi dengan tingkat yang lebih tinggi daripada normal. Selain gangguan reseptor, gangguan lain dalam jalur leptin dapat menjadi penyebab, misalnya gangguan transpor leptin menembus sawar darah otak atau defisiensi salah satu pembawa pesan kimiawi di jalur leptin.

■ **Kurang olahraga.** Banyak penelitian memperlihatkan bahwa, secara rerata, orang gemuk tidak makan lebih banyak

dibandingkan dengan orang kurus. Salah satu penjelasan yang mungkin adalah bahwa orang dengan kelebihan berat tidak makan berlebihan tetapi “kurang gerak” – sindrom “*couch potato*” (menonton televisi sambil makan camilan). Tingkat aktivitas fisik yang sangat rendah biasanya tidak disertai penurunan setara asupan makanan.

Karena itu, teknologi modern perlu ikut disalahkan atas epidemi obesitas saat ini. Nenek moyang kita perlu melakukan kerja fisik untuk bertahan hidup. Sebagai perbandingan, kini kita memiliki mesin yang menggantikan sebagian besar kerja fisik, *remote control* yang menggerakkan mesin kita dengan upaya minimal, dan komputer yang mendorong orang duduk untuk waktu lama. Kita harus berolahraga dengan keinginan sendiri.

■ **Perbedaan “fidget factor”.** Termogenesis non-olahraga (*nonexercise activity thermogenesis, NEAT*), atau “fidge factor”, dapat menjelaskan beberapa variasi dalam penyimpanan lemak di antara orang. NEAT merujuk kepada energi yang dikeluarkan oleh aktivitas fisik di luar olahraga yang direncanakan. Mereka yang sering mengetuk-ngetukkan kaki atau jenis lain aktivitas fisik spontan berulang menghabiskan kilokalori yang cukup besar sepanjang hari tanpa disadari.

■ **Perbedaan dalam mengekstraksi energi dari makanan.** Alasan lain mengapa orang langsing dan orang dengan obesitas memiliki perbedaan berat mencolok meskipun mereka mengonsumsi kilokalori yang sama mungkin adalah dalam efisiensi mengekstraksi energi dari makanan. Studi-studi memperlihatkan bahwa orang langsing cenderung kurang memperoleh energi dari makanan yang mereka santap, karena mereka mengubah lebih banyak energi makanan menjadi panas daripada menjadi energi untuk digunakan atau disimpan. Sebagai contoh, orang yang langsing memiliki lebih banyak *uncoupling proteins*, yang memungkinkan sel-sel mereka mengubah lebih banyak kalori nutrisi menjadi panas dan bukan menjadi lemak. Mereka adalah orang yang dapat makan banyak tanpa bertambah berat. Sebaliknya, orang dengan obesitas mungkin memiliki sistem metabolisme yang lebih efisien dalam mengekstraksi energi dari makanan—suatu sifat yang bermanfaat dalam situasi kekurangan makanan tetapi menjadi beban dalam mempertahankan berat ketika makanan berlimpah.

■ **Kecenderungan herediter.** Perbedaan dalam jalur-jalur regulatorik untuk keseimbangan energi—baik jalur untuk mengatur asupan makanan maupun yang mempengaruhi pengeluaran energi – sering berasal dari variasi genetik.

■ **Pembentukan sel lemak dalam jumlah berlebihan akibat makan berlebihan.** Salah satu masalah dalam melawan obesitas adalah bahwa sekali terbentuk maka sel lemak tidak lenyap dengan pembatasan makan dan penurunan berat. Bahkan ketika seseorang yang berdiet telah kehilangan banyak dari lemak trigliserida yang tersimpan di sel-sel ini, sel-sel tersebut tetap ada dan siap diisi kembali. Karena itu, penambahan berat secara *rebound* setelah penurunan berat sulit dihindari dan dapat mematahkan semangat yang bersangkutan untuk berdiet.

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Apa yang Tidak Dikatakan Timbangan Anda

Komposisi tubuh adalah persentase berat tubuh yang terdiri dari jaringan nonlemak dan jaringan lemak. Menilai komposisi tubuh adalah langkah penting dalam mengevaluasi status kesehatan seseorang. Salah satu cara kasar untuk menilai komposisi tubuh adalah dengan menghitung **indeks massa tubuh (IMT)** dengan menggunakan rumus berikut:

$$\text{IMT} = \frac{(\text{berat dalam pon}) \times 700}{(\text{tinggi dalam inci})^2}$$

IMT sebesar 25 atau kurang dianggap sehat, sementara IMT 30 atau lebih dianggap menimbulkan risiko bagi yang bersangkutan terkena beragam penyakit dan kematian dini. IMT antara kedua batas ini dianggap *borderline*.

Pengukuran IMT dan tabel usia-tinggi-berat yang digunakan oleh perusahaan asuransi dapat menyesatkan dalam menentukan berat tubuh yang sehat. Dengan bagan ini, banyak atlet, sebagai contoh, dianggap kelebihan berat. Seorang pemain bola mungkin memiliki tinggi 6 kaki 5 inci dengan berat 300 pon tetapi hanya memiliki lemak tubuh 12%. Kelebihan berat pemain ini adalah otot, bukan lemak, dan karenanya tidak merugikan kesehatannya. Sebaliknya, orang yang tidak banyak beraktivitas fisik (*sedentary*), mungkin normal pada bagan tinggi-berat tetapi memiliki lemak tubuh 30%. Orang ini perlu mempertahankan berat tubuh sembari meningkatkan massa otot dan mengurangi lemak. Yang ideal, pria perlu memiliki lemak 15% atau kurang dan wanita memiliki lemak 20% atau kurang.

Metode paling akurat untuk menilai komposisi tubuh adalah penimbangan berat di bawah air. Teknik ini didasarkan pada kenyataan bahwa jaringan nonlemak lebih padat daripada air dan jaringan lemak kurang padat dibandingkan air. (Anda dapat dengan mudah membuktikan hal ini dengan meletakkan sepotong daging tanpa lemak dan sepotong lemak ke dalam gelas berisi air; daging tanpa lemak akan tenggelam dan lemak akan mengapung). Pada penimbangan di bawah air, orang menghembuskan udara sebanyak mungkin dan

kemudian menyelam total dalam suatu tangki air sembari duduk dalam suatu ayunan yang tersambung ke skala. Hasilnya digunakan untuk menentukan densitas (berat jenis) tubuh dengan menggunakan persamaan yang memperhitungkan densitas air, perbedaan antara berat yang bersangkutan di udara dan di air, dan volume residual udara yang tersisa di paru. Karena perbedaan berat jenis antara jaringan nonlemak dan lemak, orang yang memiliki lebih banyak lemak akan memiliki berat jenis lebih rendah dan relatif lebih ringan di bawah air daripada di udara dibandingkan dengan mereka yang jaringan lemaknya sedikit. Komposisi tubuh kemudian ditentukan melalui suatu persamaan yang menghubungkan persentase lemak dengan densitas tubuh.

Cara umum lain untuk menilai komposisi tubuh adalah ketebalan lipatan kulit. Karena sekitar separuh dari kandungan lemak tubuh terletak tepat di bawah kulit maka lemak tubuh total dapat diperkirakan dari pengukuran ketebalan lipatan kulit yang diambil di beberapa bagian tubuh. Ketebalan lipatan kulit ditentukan dengan menjepit suatu lipatan kulit di salah satu tempat yang telah ditentukan dan mengukur ketebalannya dengan jangka, suatu alat bersendi yang dipaskan ke lipatan dan dikalibrasikan untuk mengukur ketebalan. Dapat digunakan persamaan matematik yang spesifik untuk usia dan jenis kelamin untuk memperkirakan persentase lemak dari skor ketebalan lipatan kulit. Kendala utama penilaian dengan ketebalan lipatan kulit ini adalah bahwa keakuratan bergantung pada keterampilan pemeriksa.

Terdapat berbagai cara untuk menjadi gemuk, dan satu cara lebih berbahaya dari cara lain. Pasien dengan obesitas dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori—*android*, distribusi jaringan lemak tipe pria, dan *ginoid*, distribusi tipe wanita—berdasarkan distribusi anatomik jaringan lemak yang diukur sebagai rasio lingkaran pinggang terhadap lingkaran panggul. **Obesitas android** ditandai oleh distribusi lemak abdomen (tubuh

berbentuk “apel”) sedangkan **obesitas ginoid** ditandai oleh distribusi lemak di panggul dan paha (tubuh berbentuk “pir”). Kedua jenis kelamin dapat mengalami obesitas android atau ginoid.

Obesitas android dilaporkan berkaitan dengan sejumlah penyakit, termasuk resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2 (awitan dewasa), kelebihan kadar lemak darah, tekanan darah tinggi, penyakit jantung koronaria, dan stroke. Obesitas ginoid tidak berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit-penyakit tersebut. Karena obesitas android berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit maka orang dengan kelebihan berat yang memiliki tubuh seperti buah apel perlu mengurangi simpanan lemak mereka. Di antara pengidap obesitas android, peningkatan proporsi lemak visceral lebih mengkhawatirkan dibandingkan penimbunan *lemak subkutis*. **Lemak visera** adalah jaringan lemak yang mengelilingi visera, atau organ, abdomen. **Lemak subkutis** adalah jaringan lemak yang terletak di bawah kulit (lihat h. 486). Lemak visera mengeluarkan lebih banyak sinyal kimiawi “buruk” yang mendorong resistensi insulin dan peradangan ringan yang mendasari terjadinya aterosklerosis (lihat h. 359).

Riset-riset mengenai keberhasilan program penurunan berat menunjukkan bahwa orang sangat sulit menurunkan berat, tetapi jika terjadi penurunan maka penurunan tersebut berasal dari daerah yang simpanannya meningkat. Karena diet rendah kalori sangat sulit dipertahankan maka alternatif dari pengurangan asupan kalori untuk menurunkan berat adalah meningkatkan pengeluaran energi melalui olahraga. Para ahli fisiologi olahraga sering menilai komposisi tubuh sebagai alat bantu untuk meresepkan dan mengevaluasi program latihan. Olahraga umumnya mengurangi persentase lemak tubuh dan meningkatkan massa otot, meningkatkan persentase jaringan nonlemak. Program olahraga aerob semakin menurunkan risiko penyakit yang berkaitan dengan obesitas android.

■ *Keberadaan penyakit endokrin tertentu misalnya hipotiroidisme (lihat h. 761).* Hipotiroidisme berkaitan dengan defisiensi hormon tiroid, faktor utama yang meningkatkan BMR sehingga tubuh membakar lebih banyak kalori dalam keadaan istirahat.

■ *Ketersediaan makanan yang melimpah, lezat, padat energi, dan relatif murah.*

■ *Gangguan emosi di mana makan berlebihan menggantikan kepuasan yang lain.*

■ *Kemungkinan keterkaitan dengan virus.* Salah satu hipotesis yang menarik mengaitkan virus flu biasa dengan kecenderungan mengalami kelebihan berat dan mungkin berperan pada sebagian kasus obesitas saat ini.

Meskipun daftar ini telah cukup panjang namun pengetahuan kita tentang penyebab dan kontrol obesitas masih relatif terbatas, seperti dibuktikan oleh jumlah orang yang terus berupaya menstabilkan berat mereka di tingkat yang lebih normal. Hal ini penting dibandingkan lebih dari sekedar tampilan estetik. Diketahui bahwa obesitas, terutama jenis android, dapat mempermudah pengidapnya terjangkit berbagai penyakit dan kematian dini. (Untuk mempelajari tentang perbedaan antara obesitas android dan ginoid, lihatlah fitur penyerta dalam boks, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

■ Orang yang mengidap anoreksia nervosa mengalami ketakutan patologis menjadi gemuk.

CATATAN KLINIS. Kebalikan obesitas adalah defisiensi gizi menyeluruh. Penyebab yang jelas berkurangnya asupan makanan di bawah kebutuhan energi adalah ketiadaan makanan, gangguan menelan atau pencernaan, dan gangguan nafsu makan.

Salah satu penyakit yang belum banyak dipahami di mana ketiadaan nafsu makan merupakan faktor utamanya adalah **anoreksia nervosa**. Pasien dengan penyakit ini, umumnya gadis remaja dan wanita muda, memiliki ketakutan berlebihan menjadi gemuk. Mereka mengalami gangguan citra tubuh, cenderung memandang diri mereka jauh lebih gemuk daripada sebenarnya. Karena menghindari makanan maka mereka makan sangat sedikit dan karenanya kehilangan banyak berat badan, bahkan hingga tahap kelaparan dan meninggal dunia. Karakteristik lain pada penyakit ini adalah gangguan sekresi banyak hormon, tidak adanya siklus haid, dan suhu tubuh yang rendah. Masih belum jelas apakah gejala-gejala ini disebabkan oleh malnutrisi generalisata atau muncul independen dari gangguan makan sebagai bagian dari malfungsi hipotalamus. Banyak peneliti beranggapan bahwa masalah yang mendasari adalah faktor psikologis bukan biologis. Sebagian pakar mencurigai bahwa pengidap anoreksia mungkin mengalami kecanduan opiat endogen, bahan mirip morfin yang dibentuk sendiri oleh tubuh (lihat h. 211) yang diperkirakan dikeluarkan selama kelaparan jangka panjang.

PENGATURAN SUHU

Manusia biasanya tinggal di lingkungan yang lebih dingin daripada suhu tubuh mereka tetapi mereka terus-menerus menghasilkan panas secara internal, yang membantu mempertahankan suhu tubuh. Produksi panas akhirnya bergantung pada oksidasi bahan bakar metabolik yang berasal dari makanan.

Perubahan suhu tubuh di kedua arah mengubah aktivitas sel—peningkatan suhu mempercepat reaksi-reaksi kimia sel, sedangkan penurunan suhu memperlambat reaksi-reaksi tersebut. Karena fungsi sel sensitif terhadap fluktuasi suhu internal maka manusia secara homeostatis mempertahankan suhu tubuh pada tingkat yang optimal agar metabolisme sel berlangsung stabil. Panas berlebihan berakibat lebih serius daripada pendinginan. Bahkan peningkatan moderat suhu tubuh mulai menyebabkan malfungsi saraf dan denaturasi protein ireversibel. Sebagian besar orang mengalami kejang ketika suhu tubuh internal mencapai sekitar 106°F (41°C); 110°F (43,3°C), yang dianggap sebagai batas atas yang memungkinkan kehidupan.

CATATAN KLINIS. Sebaliknya, sebagian besar jaringan tubuh dapat secara transien menahan pendinginan yang substansial. Sifat ini bermanfaat selama bedah jantung ketika jantung harus dihentikan. Suhu tubuh pasien dengan sengaja diturunkan. Jaringan yang telah didinginkan membutuhkan nutrisi yang lebih sedikit daripada ketika suhunya normal karena berkurangnya aktivitas metabolik. Namun, penurunan suhu tubuh yang mencolok dan berkepanjangan akan memperlambat metabolisme ke tingkat mematikan.

■ Suhu inti internal secara homeostatis dipertahankan pada 100°F (37,8°C).

Suhu tubuh yang diukur di mulut (per oral) secara tradisional sebesar 98,6°F (37°C) dianggap normal. Namun, suatu studi baru-baru ini menunjukkan bahwa suhu tubuh bervariasi di antara individu dan bervariasi sepanjang hari, berkisar dari 96,0°F (35,5°C) pada pagi hari hingga 99,9°F (37,7°C) pada malam hari, dengan rerata keseluruhan 98,2°F (36,7°C).

Selain itu, tidak ada satu suhu tubuh karena suhu bervariasi dari organ ke organ. Dari sudut pandang termoregulasi, tubuh dapat dianggap sebagai suatu *inti sentral* yang dikelilingi oleh *selubung luar*. Suhu di dalam inti sentral, yang terdiri dari organ abdomen dan thoraks, susunan saraf pusat, dan otot rangka, umumnya relatif konstan. **Suhu inti internal** ini berada di bawah regulasi ketat untuk dipertahankan secara homeostatik. Jaringan inti berfungsi paling baik pada suhu relatif konstan sekitar 100°F (37,8°C).

Kulit dan jaringan subkutis membentuk selubung luar. Berbeda dari suhu inti yang tinggi konstan, suhu di selubung ini umumnya lebih dingin dan dapat cukup bervariasi. Sebagai contoh, suhu kulit dapat berfluktuasi antara 68° dan 104°F (20° dan 40°C) tanpa mengalami kerusakan. Pada kenyataannya, seperti anda akan lihat, suhu kulit secara

sengaja diubah-ubah sebagai tindakan kontrol untuk membantu mempertahankan suhu inti yang konstan.

TEMPAT UNTUK MEMANTAU SUHU TUBUH

Terdapat beberapa tempat yang mudah diakses untuk memantau suhu tubuh. Suhu mulut dan ketiak (aksila) setara, sedangkan suhu rektum rata-rata lebih tinggi 1 derajat F ($0,56^{\circ}\text{C}$). Yang sekarang juga telah tersedia adalah alat pemantau suhu yang memindai panas yang dikeluarkan oleh gendang telinga dan mengubah suhu ini menjadi ekuivalen oral. Namun, tidak ada dari pengukuran-pengukuran ini yang merupakan indikasi mutlak suhu inti internal, yang sedikit lebih tinggi daripada 100°F daripada tempat yang diukur.

VARIASI NORMAL SUHU INTI

Meskipun suhu inti dijaga relatif konstan namun beberapa faktor menyebabkannya sedikit bervariasi:

1. Suhu inti sebagian besar orang normalnya bervariasi sekitar $1,8^{\circ}\text{F}$ (1°C) pada siang hari, dengan suhu terendah pada pagi hari sebelum bangun (jam 6 sampai 7 pagi) dan tertinggi pada sore hari (jam 5 sampai 7 sore). Variasi ini disebabkan oleh irama biologis inheren, atau "jam biologis" (lihat h. 749).
2. Wanita juga mengalami irama bulanan pada suhu intinya yang berkaitan dengan siklus haid. Suhu inti rerata $0,9^{\circ}\text{F}$ ($0,5^{\circ}\text{C}$) lebih tinggi selama paruh terakhir siklus sejak saat ovulasi sampai haid. Peningkatan ringan suhu yang menetap selama periode ini semula diperkirakan disebabkan oleh peningkatan sekresi progesteron, salah satu hormon ovarium, tetapi tampaknya sekarang tidak demikian. Penyebab sebenarnya masih belum diketahui.
3. Suhu inti meningkat selama olahraga karena peningkatan mencolok produksi panas oleh otot. Selama olahraga berat, suhu inti dapat meningkat hingga 104°F (40°C). Pada keadaan istirahat, suhu ini dianggap demam, tetapi normal selama olahraga berat.
4. Karena mekanisme pengendali suhu tidak 100% efektif maka suhu inti dapat sedikit bervariasi jika tubuh terpapar ke suhu ekstrim. Sebagai contoh, suhu inti dapat turun beberapa derajat pada cuaca dingin atau meningkat sekitar satu derajat pada cuaca panas.

Karena itu, suhu inti dapat bervariasi dari sekitar 96° sampai 104°F tetapi biasanya menyimpang kurang dari beberapa derajat. Suhu yang relatif konstan ini dimungkinkan oleh adanya mekanisme termoregulasi multipel yang dikoordinasikan oleh hipotalamus.

■ Asupan panas harus diseimbangkan dengan pengeluaran panas agar suhu inti stabil.

Suhu inti adalah cerminan dari kandungan panas total tubuh. Asupan panas ke tubuh harus diseimbangkan dengan pengeluaran panas agar kandungan panas total konstan

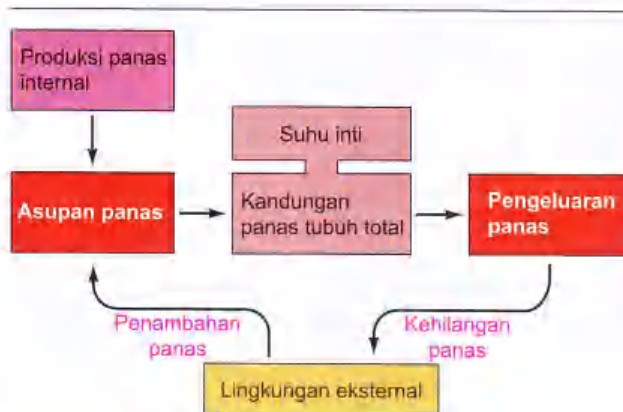
sehingga suhu inti juga konstan (Gambar 17-3). *Asupan panas* berasal dari panas yang diperoleh dari lingkungan luar dan produksi panas internal, dengan yang terakhir merupakan sumber terpenting panas tubuh. Ingatlah bahwa sebagian besar pengeluaran energi tubuh akhirnya muncul sebagai panas. Panas ini penting untuk mempertahankan suhu inti. Pada kenyataannya, panas yang dihasilkan biasanya lebih besar daripada yang dibutuhkan untuk mempertahankan suhu tubuh pada kisaran normal sehingga kelebihan panas harus dikeluarkan dari tubuh. *Pengeluaran panas* terjadi melalui terpapannya permukaan tubuh ke lingkungan eksternal.

Keseimbangan antara asupan dan pengeluaran panas sering terganggu oleh (1) perubahan produksi panas internal untuk tujuan yang tidak berkaitan dengan regulasi suhu tubuh, terutama oleh olahraga, yang sangat meningkatkan produksi panas, dan (2) perubahan suhu lingkungan eksternal yang mempengaruhi derajat penambahan atau pengurangan panas yang terjadi antara tubuh dan lingkungan sekitar. Harus dilakukan penyesuaian-penyesuaian kompensatorik pada mekanisme pembentukan dan pengeluaran panas agar suhu tubuh dapat dipertahankan dalam kisaran yang sempit meskipun produksi panas metabolik dan suhu lingkungan mengalami perubahan. Jika suhu inti mulai turun maka produksi panas ditingkatkan dan kehilangan panas diminimalkan sehingga suhu dapat dipertahankan normal. Sebaliknya, jika suhu mulai meningkat melebihi normal maka diperlukan koreksi dengan meningkatkan pengeluaran panas sementara produksi panas dikurangi.

Kini kita akan menguraikan cara-cara untuk menyesuaikan penambahan dan pengeluaran panas agar suhu tubuh tetap.

■ Pertukaran panas terjadi melalui radiasi, konduksi, konveksi, dan evaporasi.

Semua penambahan atau kehilangan panas antara tubuh dan lingkungan eksternal harus berlangsung antara permukaan tubuh dan lingkungannya. Hukum-hukum fisika yang sama



Gambar 17-3

Asupan dan pengeluaran panas.

yang mengatur pemindahan panas antara benda-benda mati juga mengontrol perpindahan panas antara permukaan tubuh dan lingkungan. Suhu suatu benda dapat dianggap sebagai ukuran konsentrasi panas di dalam benda tersebut. Karena itu, panas selalu mengalir mengikuti penurunan gradien konsentrasinya; yaitu, menurun **gradien termal/suhu** dari bagian yang lebih hangat ke yang lebih dingin (*termo* artinya "panas").

Tubuh menggunakan empat mekanisme untuk meminimalkan panas: *radiasi, konduksi, konveksi, dan evaporasi*.

RADIASI

Radiasi adalah emisi energi panas dari permukaan suatu benda hangat dalam bentuk **gelombang elektromagnetik**, atau **gelombang panas**, yang merambat dalam ruang (Gambar 17-4 1). Ketika suatu energi radiasi mengenai sebuah benda dan diserap maka energi gerakan gelombang akan diubah menjadi panas di dalam benda. Tubuh manusia memancarkan (sumber yang kehilangan panas) dan menyerap (sumber yang memperoleh panas) energi radiasi. Apakah tubuh kehilangan atau memperoleh panas melalui radiasi bergantung pada perbedaan suhu antara permukaan kulit dan permukaan benda lain di lingkungan. Karena pemindahan netto panas melalui radiasi selalu dari benda yang lebih hangat ke yang lebih dingin maka tubuh memperoleh panas dari benda yang lebih hangat daripada permukaan kulit, misalnya matahari, radiator, atau kayu yang terbakar. Sebaliknya, tubuh kehilangan panas melalui radiasi ke benda-benda di lingkungan yang permukaannya lebih dingin daripada permukaan kulit, misalnya dinding bangunan, furnitur,

atau pohon. Secara rerata, manusia kehilangan hampir separuh energi panas mereka melalui radiasi.

KONDUKSI

Konduksi (hantaran) adalah pemindahan panas antara benda-benda yang berbeda suhunya yang berkontak langsung satu sama lain, dengan panas mengalir menurun gradien suhu dari benda yang lebih hangat ke benda yang lebih dingin melalui pemindahan dari molekul ke molekul. Semua molekul terus-menerus bergetar, dengan molekul yang lebih hangat bergerak lebih cepat daripada yang dingin. Ketika molekul-molekul dengan kandungan panas yang berbeda saling bersentuhan maka molekul yang lebih hangat dan bergerak lebih cepat memicu molekul yang lebih dingin untuk bergerak lebih cepat sehingga molekul yang lebih dingin tersebut menjadi lebih hangat. Selama proses ini, molekul yang semula lebih hangat kehilangan sebagian dari energi suhunya karena melambat dan menjadi lebih dingin. Karena itu, asalkan waktunya cukup maka suhu dua benda yang saling bersentuhan akhirnya akan sama.

Laju pemindahan panas melalui konduksi bergantung pada *perbedaan suhu* antara benda-benda yang bersentuhan dan daya hantar panas bahan-bahan yang terlibat (yaitu, seberapa mudah panas dihantarkan oleh molekul bahan). Panas dapat bertambah atau berkurang melalui konduksi ketika kulit berkontak dengan suatu penghantar (konduktor) yang baik (Gambar 17-4 2). Ketika anda memegang bola es, misalnya, tangan anda menjadi dingin karena panas mengalir melalui konduksi dari tangan ke bola es. Sebaliknya, ketika



- 1 **Radiasi**—pemindahan energi panas dari suatu benda yang lebih panas ke benda yang lebih dingin dalam bentuk gelombang elektromagnetik ("gelombang panas"), yang merambat melalui ruang.
- 2 **Konduksi**—pemindahan panas dari suatu benda yang lebih panas ke benda yang lebih dingin yang berkontak langsung dengannya. Panas dipindahkan melalui perpindahan energi panas dari molekul ke molekul di sekitarnya.
- 3 **Konveksi**—pemindahan energi panas melalui arus udara. Udara dingin yang dihangatkan oleh tubuh melalui konduksi naik dan diganti oleh udara yang lebih dingin. Proses ini ditingkatkan oleh perpindahan paksa udara melewati permukaan tubuh.
- 4 **Penguapan**—perubahan suatu cairan misalnya keringat menjadi uap air, suatu proses yang memerlukan panas (panas penguapan), yang diserap dari kulit.

Gambar 17-4

Mekanisme pemindahan panas

anda menempelkan bantal pemanas ke bagian tubuh anda, maka bagian tubuh tersebut menghangat sewaktu panas dipindahkan dari bantal ke tubuh anda.

Demikian juga, anda kehilangan atau memperoleh panas melalui konduksi ke lapisan udara yang berkontak langsung dengan tubuh anda. Arah pemindahan panas masing-masing bergantung pada apakah udara lebih dingin atau lebih panas daripada kulit anda. Namun, hanya sebagian kecil dari pertukaran panas total antara kulit dan lingkungan berlangsung melalui konduksi saja karena udara bukan penghantar panas yang baik. (Karena itu, air kolam renang bersuhu 80°F (26,7 °C) terasa lebih dingin daripada udara dengan suhu yang sama; panas dihantarkan lebih cepat dari permukaan tubuh ke air, yang merupakan konduktor yang baik daripada ke udara, yang merupakan konduktor buruk).

KONVEKSI

Kata **konveksi** merujuk kepada pemindahan energi panas oleh *arus udara* (atau H_2O). Sewaktu tubuh kehilangan panas melalui konduksi ke udara sekitar yang lebih dingin, udara yang berkontak langsung dengan kulit menjadi lebih hangat. Karena udara hangat lebih ringan (kurang padat) daripada udara dingin, maka udara yang telah dihangatkan tersebut naik sementara udara yang lebih dingin berpindah ke dekat kulit menggantikan udara yang telah hangat tersebut. Proses ini kemudian berulang (Gambar 17-4 3). Pergerakan udara ini, yang dikenal sebagai arus konveksi, membantu membawa panas menjauhi tubuh. Jika tidak terjadi *arus konveksi* maka tidak lagi terjadi pembebasan panas setelah suhu lapisan udara yang tepat berada di sekitar tubuh menyamai suhu kulit.

Proses kombinasi pengeluaran panas dari tubuh dengan konduksi-konveksi diperkuat oleh pergerakan udara di atas permukaan tubuh, baik oleh gerakan udara eksternal, seperti yang ditimbulkan oleh angin atau kipas, atau oleh gerakan tubuh menerobos udara, misalnya sewaktu naik sepeda. Karena pergerakan paksa udara menyapu udara yang telah dihangatkan oleh hantaran dan menggantinya dengan udara yang lebih dingin secara lebih cepat maka jumlah panas yang dapat dikeluarkan dari tubuh dalam jangka waktu tertentu juga lebih banyak. Karena itu, angin membuat kita lebih dingin pada cuaca panas, dan hari-hari berangin pada musim salju akan terasa lebih dingin daripada hari-hari tenang dengan suhu dingin yang sama. Karena itu, para peramal cuaca mengembangkan konsep *wind chill factor*.

EVAPORASI

Evaporasi (penguapan) adalah metode terakhir pemindahan panas yang digunakan oleh tubuh. Ketika udara menguap dari permukaan kulit, panas yang diperlukan untuk mengubah air dari keadaan cair menjadi gas diserap dari kulit sehingga tubuh menjadi lebih dingin (Gambar 17-4 4). Pembuangan panas dengan evaporasi menyebabkan anda merasa lebih dingin ketika baju renang anda basah daripada ketika kering. Pengeluaran panas secara evaporatif terjadi terus-menerus dari lapisan dalam saluran napas dan dari permukaan kulit. Panas secara terus-menerus keluar melalui uap

H_2O di udara ekspirasi akibat pelembaban udara sewaktu udara melewati sistem pernapasan. Demikian juga, karena kulit bukan lapisan yang sama sekali kedap air maka molekul-molekul H_2O secara terus-menerus berdifusi menembus kulit dan menguap. Evaporasi dari kulit yang terus-menerus ini sama sekali tidak berkaitan dengan kelenjar keringat. Proses pengeluaran panas pasif melalui evaporasi ini tidak berada di bawah kontrol fisiologik dan berlangsung terus bahkan pada cuaca yang sangat dingin, saat masalahnya adalah bagaimana mempertahankan panas tubuh.

Berkeringat adalah proses pengeluaran panas evaporatif aktif di bawah kontrol saraf simpatis. Laju pengeluaran panas evaporatif dapat diubah-ubah dengan mengubah banyaknya keringat, yaitu mekanisme homeostatik penting untuk mengeluarkan kelebihan panas sesuai kebutuhan. Pada kenyataannya, ketika suhu lingkungan melebihi suhu kulit, berkeringat adalah satu-satunya cara untuk mengeluarkan panas, karena pada keadaan ini tubuh memperoleh panas melalui radiasi dan konduksi.

Keringat adalah larutan garam encer yang dikeluarkan ke permukaan kulit oleh kelenjar keringat yang tersebar di seluruh tubuh. Kelenjar keringat dapat menghasilkan hingga empat liter keringat per jam. Keringat harus diuapkan dari kulit agar terjadi pengeluaran panas. Jika keringat hanya menetes dari permukaan kulit atau dihapus maka tidak terjadi pengeluaran panas. Faktor terpenting yang menentukan tingkat penguapan keringat adalah *kelembaban relatif* udara sekitar (persentase uap H_2O yang sebenarnya ada di udara dibandingkan dengan jumlah terbanyak yang dapat ditampung udara pada suhu tersebut; sebagai contoh, kelembaban relatif 70% berarti bahwa udara mengandung 70% dari uap H_2O yang mampu ditampungnya). Ketika kelembaban relatif tinggi, maka udara hampir jenuh oleh H_2O sehingga kemampuan udara menerima tambahan kelembaban dari kulit menjadi terbatas. Karena itu, pada hari yang panas dan lembab tidak banyak panas yang dapat dikeluarkan dari tubuh. Kelenjar keringat terus mengeluarkan cairannya, tetapi keringat hanya menempel di kulit atau menetes dan tidak menguap dan menimbulkan efek mendinginkan. Sebagai ukuran untuk rasa tidak nyaman yang berkaitan dengan kombinasi panas dan kelembaban yang tinggi, para ahli meteorologi mengembangkan *indeks suhu-kelembaban*.

■ Hipotalamus memadukan berbagai masukan termosensorik.

Hipotalamus berfungsi sebagai termostat tubuh. Termostat rumah memantau suhu dalam suatu ruangan dan memicu mekanisme pemanas (tungku) atau mekanisme pendingin sesuai kebutuhan untuk mempertahankan suhu ruangan pada tingkat yang telah ditentukan. Demikian juga, hipotalamus, sebagai pusat integrasi termoregulasi tubuh, menerima informasi aferen tentang suhu di berbagai bagian tubuh dan memicu penyesuaian yang sangat kompleks dan terkoordinasi dalam mekanisme penerimaan panas dan pembuangan panas sesuai kebutuhan untuk mengoreksi setiap penyimpangan suhu inti dari patokan normal. Hipotalamus jauh

lebih peka daripada termostat rumah anda. Hipotalamus dapat merespons terhadap perubahan suhu darah sekecil $0,01^{\circ}\text{C}$. Derajat responsivitas hipotalamus terhadap penyimpanan suhu tubuh disesuaikan secara tepat sehingga panas yang dihasilkan atau dikeluarkan cukup untuk mempertahankan suhu tetap normal.

Untuk menyeimbangkan mekanisme pengeluaran panas dan mekanisme pembentuk dan penghemat panas, hipotalamus harus diberi informasi secara terus-menerus tentang suhu inti dan suhu kulit oleh reseptor peka suhu khusus yang disebut **termoreseptor**. Suhu inti dipantau oleh *termoreseptor sentral*, yang terletak di hipotalamus itu sendiri serta di tempat lain di susunan saraf pusat dan organ abdomen. *Termoreseptor perifer* memantau suhu kulit di seluruh tubuh dan menyalurkan informasi tentang perubahan suhu permukaan ke hipotalamus.

Di hipotalamus diketahui terdapat dua pusat regulasi suhu. *Regio posterior* diaktifkan oleh dingin dan kemudian memicu refleksi-refleksi yang memerantari produksi dan penghematan panas. *Regio anterior*, yang diaktifkan oleh panas, memicu refleksi-refleksi yang memerantari pengeluaran panas. Marilah kita telaah cara-cara yang digunakan oleh hipotalamus untuk melaksanakan fungsi termoregulasinya.

■ Menggigil adalah cara involunter utama untuk meningkatkan produksi panas.

Tubuh dapat memperoleh panas dari produksi panas internal yang dihasilkan oleh aktivitas metabolik atau dari lingkungan eksternal jika yang terakhir ini lebih hangat daripada suhu tubuh. Karena suhu tubuh biasanya lebih tinggi daripada suhu lingkungan, maka produksi panas metabolik merupakan sumber utama panas tubuh. Dalam keadaan istirahat, sebagian besar panas tubuh dihasilkan oleh organ-organ thoraks dan abdomen sebagai hasil dari aktivitas metabolik yang terus berlangsung untuk mempertahankan kehidupan. Di atas tingkat basal ini, laju produksi panas metabolik dapat meningkat bervariasi terutama karena perubahan pada aktivitas otot rangka atau, pada derajat yang lebih rendah, karena kerja hormon tertentu. Jadi, perubahan pada aktivitas otot rangka merupakan jalur produksi panas utama yang dikontrol untuk pengaturan suhu.

PENYESUAIAN PRODUKSI PANAS OLEH OTOT RANGKA

Sebagai respons terhadap penurunan suhu inti yang disebabkan oleh pajanan terhadap dingin, hipotalamus meningkatkan aktivitas otot rangka untuk menghasilkan lebih banyak panas. Dengan bekerja melalui jalur-jalur desendens yang berakhir di neuron motorik yang mengontrol otot rangka, hipotalamus mula-mula meningkatkan tonus otot rangka. (Tonus otot adalah tingkat regangan konstan di dalam otot). Dalam waktu singkat dimulailah menggigil. **Menggigil** adalah kontraksi ritmik otot rangka yang berlangsung cepat 10 sampai 20 kali per detik. Mekanisme ini sangat efektif untuk meningkatkan produksi panas; semua

energi yang dibebaskan selama tremor otot ini diubah menjadi panas karena tidak terjadi kerja eksternal. Dalam hitungan detik sampai menit, produksi panas internal dapat meningkat dua sampai lima kali lipat akibat menggigil.

Perubahan refleks pada aktivitas otot rangka ini sering diperkuat oleh tindakan-tindakan sengaja untuk menghasilkan panas misalnya melompat-lompat atau bertepuk tangan. Respons perilaku ini tampaknya menggunakan respons saraf yang sama dengan respons fisiologik involunter. Hipotalamus dan sistem limbik berperan besar dalam mengontrol perilaku bermotivasi (lihat h. 167).

Dalam situasi yang berlawanan—peningkatan suhu inti akibat pajanan ke panas—digunakan dua mekanisme untuk mengurangi aktivitas otot rangka penghasil panas: Tonus otot secara refleks diturunkan, dan gerakan volunter dikurangi. Ketika udara menjadi sangat hangat, orang sering mengeluh “terlalu panas bahkan untuk bergerak”. Respons ini tidak terlalu efektif untuk menurunkan produksi panas sewaktu pajanan ke panas dibandingkan dengan respons otot yang meningkatkan produksi panas sewaktu pajanan ke dingin karena dua alasan. Pertama, karena tonus otot normalnya pada dasarnya sudah cukup rendah maka kapasitas untuk menguranginya lebih lanjut menjadi terbatas. Kedua, peningkatan suhu tubuh cenderung meningkatkan laju produksi panas metabolik karena suhu memiliki efek langsung pada laju reaksi kimia.

TERMOGENESIS TANPA MENGGIGIL

Meskipun perubahan refleks dan volunter aktivitas otot adalah cara utama untuk meningkatkan laju produksi panas namun **termogenesis tanpa menggigil** (**termogenesis kimiawi**) juga berperan dalam termoregulasi. Pada kebanyakan hewan percobaan, pajanan dingin yang berkepanjangan menyebabkan peningkatan produksi panas metabolik yang tidak bergantung pada kontraksi otot, yaitu dirimbulkan oleh perubahan pada aktivitas kimiawi penghasil panas. Pada manusia, termogenesis tanpa menggigil paling penting pada neonatus karena mereka belum memiliki kemampuan untuk menggigil. Termogenesis tanpa menggigil diperantari oleh hormon epinefrin dan hormon tiroid, di mana keduanya meningkatkan produksi panas dengan merangsang metabolisme lemak. Neonatus memiliki simpanan jaringan lemak tipe khusus yang disebut **lemak coklat**, yang efektif dalam mengubah energi kimia menjadi panas. Peran termogenesis tanpa menggigil pada orang dewasa masih diperdebatkan.

Setelah mengulas mekanisme-mekanisme untuk menyesuaikan produksi panas marilah kita beralih ke sisi berlawanan dari persamaan, yaitu penyesuaian pengeluaran panas.

■ Besar pengeluaran panas dapat disesuaikan dengan mengubah-ubah aliran darah ke kulit.

Mekanisme pengeluaran panas juga dapat dikontrol, terutama oleh hipotalamus. Saat kita panas, kita ingin meningkatkan pengeluaran panas ke lingkungan; saat kita dingin,

kita ingin mengurangi pengeluaran panas. Jumlah panas yang dikeluarkan ke lingkungan melalui radiasi dan konduksi-konveksi sebagian besar ditentukan oleh gradien suhu antara kulit dan lingkungan eksternal. Bagian inti sentral tubuh adalah mesin penghasil panas di mana suhu harus dipertahankan pada sekitar 100°F. Bagian inti ini dikelilingi oleh selubung insulator tempat terjadinya pertukaran panas antara tubuh dan lingkungan eksternal. Untuk mempertahankan suhu inti, kapasitas insulatif dan suhu selubung ini dapat disesuaikan untuk mengubah-ubah gradien suhu antara kulit dan lingkungan eksternal sehingga derajat pengeluaran panas dapat diatur.

Kapasitas insulatif selubung tersebut dapat diubah-ubah dengan mengontrol jumlah darah yang mengalir ke kulit. Aliran darah kulit memiliki dua fungsi. Pertama, memberikan pasokan nutrisi ke kulit. Kedua, sewaktu darah dipompa dari jantung ke kulit, darah yang telah mengalami pemanasan di bagian inti tubuh membawa panas ini ke kulit. Sebagian besar aliran darah ke kulit berfungsi untuk mengatur suhu tubuh; pada suhu kamar normal, darah yang mengalir ke kulit 20 sampai 30 kali lebih banyak daripada yang dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan nutrisi kulit.

Dalam proses termoregulasi, aliran darah kulit dapat sangat bervariasi, dari 400 ml/mnt hingga 2500 ml/mnt. Semakin banyak darah yang mencapai kulit dari bagian inti tubuh yang hangat, semakin dekat suhu kulit dengan suhu inti tubuh. Pembuluh darah kulit menghilangkan efektivitas kulit sebagai insulator dengan membawa panas ke permukaan, tempat panas tersebut dapat keluar dari tubuh melalui radiasi dan konduksi-konveksi. Karena itu, vasodilatasi pembuluh kulit (khususnya arteriol), yang meningkatkan aliran darah hangat ke kulit, meningkatkan pengeluaran panas. Sebaliknya, vasokonstriksi pembuluh kulit, yang mengurangi aliran darah, menurunkan pengeluaran panas dengan menahan darah hangat tetap berada di bagian inti, tempat darah tersebut terinsulasi dari lingkungan eksternal. Respons ini menahan panas yang seharusnya keluar. Kulit yang dingin dan relatif kurang darah adalah insulasi yang sangat baik antara bagian inti tubuh dan lingkungan. Namun, kulit bukan insulator yang sempurna, bahkan dengan vasokonstriksi maksimal. Meskipun aliran darah ke kulit minimal, sebagian panas tetap dapat dihantarkan melalui konduksi dari organ-organ dalam ke permukaan kulit dan akhirnya dikeluarkan ke lingkungan eksternal.

Respons vasomotor kulit ini dikoordinasikan oleh hipotalamus melalui sistem saraf simpatis. Peningkatan aktivitas simpatis ke pembuluh kulit menyebabkan vasokonstriksi sebagai respons terhadap pajanan dingin, sedangkan penurunan aktivitas simpatis menyebabkan vasodilatasi pembuluh kulit sebagai respons terhadap pajanan panas.

Ingatlah bahwa pusat kontrol kardiovaskular di medula juga memiliki kontrol atas arteriol kulit (serta arteriol di seluruh tubuh) melalui penyesuaian aktivitas simpatis ke pembuluh-pembuluh ini dengan tujuan mengatur tekanan darah (lihat h. 384). Kontrol hipotalamus atas arteriol kulit untuk mengatur suhu mengalahkan kontrol pembuluh darah yang sama oleh pusat kontrol kardiovaskular (lihat h. 408).

Karena itu, respons vasomotor kulit yang mencolok untuk tujuan termoregulasi dapat menyebabkan perubahan tekanan darah. Sebagai contoh, tekanan darah dapat turun pada pajanan ke lingkungan yang sangat panas, karena respons vasodilator kulit yang ditimbulkan oleh pusat termoregulasi hipotalamus mengalahkan respons vasokonstriktor kulit yang ditimbulkan oleh pusat kontrol kardiovaskular medula.

■ Hipotalamus secara simultan mengoordinasikan mekanisme produksi panas dan pengeluaran panas.

Marilah kita satukan penyesuaian-penyesuaian dalam produksi dan pengeluaran panas sebagai respons terhadap pajanan ke lingkungan dingin atau panas (Tabel 17-3).

RESPONS TERPADU TERHADAP PAJANAN DINGIN

Sebagai respons terhadap pajanan dingin, regio posterior hipotalamus memicu peningkatan produksi panas, misalnya dengan menggigil, sekaligus mengurangi pengeluaran panas (yaitu, konservasi panas) melalui vasokonstriksi kulit dan tindakan lain.

Karena kemampuan tubuh untuk mengurangi suhu kulit melalui vasokonstriksi terbatas maka vasokonstriksi maksimal pun kurang memadai untuk mencegah pengeluaran panas berlebihan ketika suhu eksternal turun terlalu rendah. Karena itu, tindakan lain harus dilakukan untuk lebih mengurangi pengeluaran panas. Pada hewan dengan bulu yang lebat, hipotalamus, dengan bekerja melalui sistem saraf simpatis, memicu kontraksi otot-otot halus di dasar folikel rambut atau bulu untuk mengangkat rambut atau bulu tersebut tegak di permukaan kulit. Tindakan ini menyebabkan udara, yang merupakan penghantar yang buruk, terperangkap di antara kulit dan lingkungan sehingga sawar insulator antara inti tubuh dan udara dingin bertambah dan pengeluaran panas berkurang. Meskipun otot batang rambut pada manusia berkontraksi sebagai respons terhadap pajanan dingin namun mekanisme retensi panas ini kurang efektif karena kepadatan rambut yang rendah serta tekstur halus sebagian besar rambut manusia. Yang terjadi adalah *merinding*.

Serelah tercapai vasokonstriksi maksimal akibat pajanan ke dingin, pengeluaran panas lebih lanjut pada manusia hanya dapat dicegah oleh adaptasi perilaku, misalnya perubahan postur yang mengurangi sebanyak mungkin luas permukaan yang terpajan untuk tempatkan keluarnya panas. Perubahan postur ini mencakup tindakan mengerutkan bahu, mendekapkan tangan ke dada, atau duduk bergelung.

Menggunakan baju hangat meningkatkan insulasi tubuh untuk mengurangi pengeluaran panas berlebihan. Baju menahan lapisan udara yang merupakan penghantar panas yang buruk antara permukaan kulit dan lingkungan sehingga pengeluaran panas melalui konduksi dari kulit ke udara luar yang dingin berkurang dan aliran arus konveksi juga berkurang.

Tabel 17-3

Penyesuaian Terpadu Sebagai Respons Terhadap Paparan Dingin atau Panas

SEBAGAI RESPONS TERHADAP PAJANAN DINGIN (DIKOORDINASIKAN OLEH HIPOTALAMUS POSTERIOR)		SEBAGAI RESPONS TERHADAP PAJANAN PANAS (DIKOORDINASIKAN OLEH HIPOTALAMUS ANTERIOR)	
Peningkatan Produksi Panas	Penurunan Pengeluaran Panas (Konservasi Panas)	Penurunan Produksi Panas	Peningkatan Pengeluaran Panas
Peningkatan tonus otot Menggigil Peningkatan gerakan volunter*	Vasokonstriksi kulit Perubahan postur untuk mengurangi luas permukaan yang terpajan (mis. mengerutkan bahu, dsbnya)* Baju hangat*	Penurunan tonus otot Penurunan gerakan volunter*	Vasodilatasi kulit Berkeringat Baju dingin*

*Adaptasi perilaku

RESPONS TERPADU TERHADAP PAJANAN PANAS

Pada lingkungan yang berlawanan—paparan panas—bagian anterior hipotalamus mengurangi produksi panas dengan menurunkan aktivitas otot rangka dan meningkatkan pengeluaran panas dengan memicu vasodilatasi kulit. Ketika vasodilatasi maksimal kulit pun tidak mampu membuang panas yang berlebihan dari tubuh maka terjadi proses berkeringat untuk meningkatkan pengeluaran panas melalui evaporasi. Pada kenyataannya, jika suhu udara meningkat melebihi suhu kulit dengan vasodilatasi maksimal, maka gradien suhu berbalik sendiri sehingga terjadi penambahan panas dari lingkungan. Berkeringat adalah satu-satunya cara untuk mengeluarkan panas pada keadaan ini.

Manusia juga melakukan tindakan volunter, misalnya menggunakan kipas, membasahi tubuh, minum minuman dingin, dan menggunakan baju tipis, untuk meningkatkan pengeluaran panas. Berbeda dari anggapan umum, menggunakan pakaian longgar berwarna terang lebih dingin daripada telanjang. Kulit telanjang menyerap hampir semua energi radiasi yang mengenainya, sementara busana berwarna terang memantulkan hampir semua energi radiasi yang jatuh padanya. Karena itu, jika busana berwarna terang itu cukup longgar dan tipis untuk memungkinkan terjadinya pengeluaran panas melalui arus konveksi dan evaporasi maka pemakaiannya sebenarnya lebih mendinginkan daripada tidak mengenakan busana sama sekali.

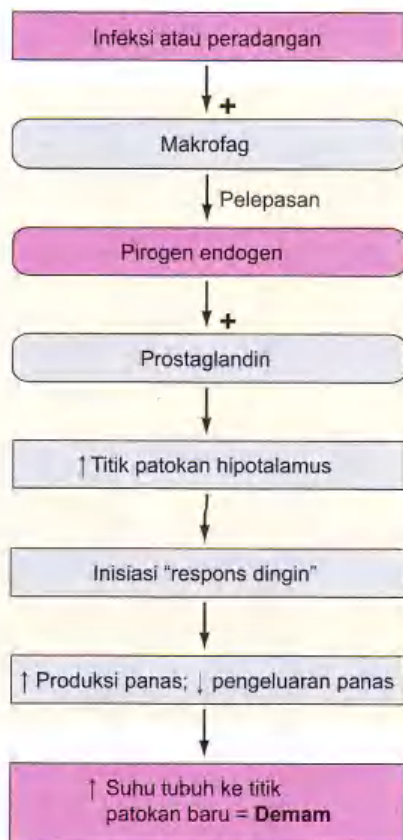
ZONA TERMONETRAL

Aktivitas vasomotor kulit sangat efektif untuk mengontrol pengeluaran panas pada suhu lingkungan antara 60-an dan pertengahan 80-an. Kisaran ini, di mana suhu inti dapat dipertahankan konstan oleh respons vasomotor tanpa memerlukan bantuan dari mekanisme produksi panas atau pengeluaran panas tambahan, disebut **zona termonetral**. Ketika suhu udara eksternal turun lebih rendah daripada batas bawah kemampuan vasokonstriksi kulit untuk mengurangi pengeluaran panas lebih lanjut maka tugas mempertahankan suhu inti jatuh ke tangan peningkatan produksi panas, terutama

menggigil. Di ekstim yang lain, ketika suhu eksternal melebihi batas atas kemampuan vasodilatasi kulit untuk meningkatkan pengeluaran panas lebih lanjut maka berkeringat menjadi faktor dominan dalam mempertahankan suhu inti.

■ Sewaktu demam, termostat hipotalamus "disetel" pada suhu yang lebih tinggi.

CATATAN KLINIS. Kata **demam** merujuk kepada peningkatan suhu tubuh akibat infeksi atau peradangan. Sebagai respons terhadap masuknya mikroba, sel-sel fagositik tertentu (makrofag) mengeluarkan suatu bahan kimia yang dikenal sebagai **pirogen endogen** yang, selain efek-efeknya dalam melawan infeksi (lihat h. 453), bekerja pada pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan patokan termostat (Gambar 17-5). Hipotalamus sekarang mempertahankan suhu di tingkat yang baru dan tidak mempertahankannya di suhu normal tubuh. Jika, sebagai contoh, pirogen endogen meningkatkan titik patokan menjadi 102°F (38,9°C), maka hipotalamus mendeteksi bahwa suhu normal prademam terlalu dingin sehingga bagian otak ini memicu mekanisme-mekanisme respons dingin untuk meningkatkan suhu menjadi 102°F. Secara spesifik, hipotalamus memicu menggigil agar produksi panas segera meningkat, dan mendorong vasokonstriksi kulit untuk segera mengurangi pengeluaran panas. Kedua tindakan ini mendorong suhu naik dan menyebabkan menggigil yang sering terjadi pada permulaan demam. Karena merasa dingin maka yang bersangkutan memakai selimut sebagai mekanisme volunter untuk membantu meningkatkan suhu tubuh dengan menahan panas tubuh. Setelah suhu baru tercapai maka suhu tubuh diatur sebagai normal dalam respons terhadap panas dan dingin tetapi dengan patokan yang lebih tinggi. Karena itu, terjadinya demam sebagai respons terhadap infeksi adalah tujuan yang disengaja dan bukan disebabkan oleh kerusakan mekanisme termoregulasi. Meskipun makna fisiologis demam belum jelas namun banyak pakar kedokteran percaya bahwa peningkatan suhu tubuh bermanfaat dalam mengatasi infeksi. Demam mem-



Gambar 17-5
Terjadinya demam

perkuat respons peradangan dan mungkin menghambat perkembangan bakteri.

Selama demam, pirogen endogen meningkatkan titik patokan hipotalamus dengan memicu pelepasan lokal *prostaglandin*, yaitu mediator kimiawi lokal yang bekerja langsung pada hipotalamus. Aspirin mengurangi demam dengan menghambat sintesis prostaglandin. Aspirin tidak menurunkan suhu pada orang yang tidak demam karena tanpa adanya pirogen endogen maka di hipotalamus tidak terdapat prostaglandin dalam jumlah bermakna.

Mekanisme molekular yang pasti tentang hilangnya demam secara alami belum diketahui, meskipun hal ini diperkirakan karena berkurangnya pengeluaran pirogen atau sintesis prostaglandin. Ketika titik patokan hipotalamus kembali ke normal, suhu pada 102°F (dalam contoh ini) menjadi terlalu tinggi. Mekanisme-mekanisme respons panas diaktifkan untuk mendinginkan tubuh. Terjadi vasodilatasi kulit dan pengeluaran keringat. Yang bersangkutan merasa panas dan membuka semua penutup tambahan. Pengaktifan mekanisme pengeluaran panas oleh hipotalamus ini menurunkan suhu ke normal.

■ Hipertermia dapat terjadi tanpa infeksi.

Hipertermia adalah peningkatan suhu tubuh di atas kisaran yang dianggap normal. Kata demam biasanya

dinyatakan untuk peningkatan suhu akibat pelepasan pirogen endogen yang menyeting ulang titik patokan suhu hipotalamus selama infeksi atau peradangan; *hipertermia* merujuk kepada semua ketidakseimbangan lain antara penambahan panas dan pengeluaran panas yang meningkatkan suhu tubuh. Hipertermia memiliki beragam sebab, sebagian normal dan tidak berbahaya, yang lain patologik dan mematikan.

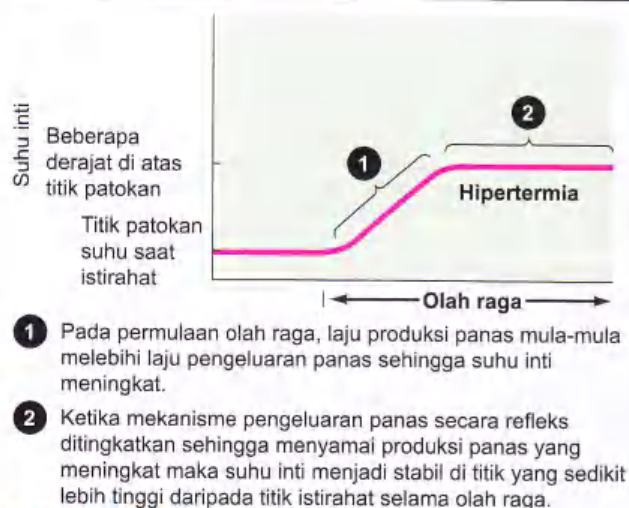
HIPERTERMIA AKIBAT OLAAHRAGA

Penyebab tersering hipertermia adalah olahraga yang berkepanjangan. Sebagai konsekuensi fisik penambahan panas yang luar biasa yang dihasilkan oleh otot-otot, suhu tubuh pada tahap awal olahraga akan meningkat karena penambahan panas melebihi pengeluaran panas (Gambar 17-6). Peningkatan suhu inti secara refleks memicu mekanisme pengeluaran panas (vasodilatasi kulit dan berkeringat), yang menghilangkan perbedaan antara produksi dan pengeluaran panas. Segera setelah mekanisme-mekanisme pengeluaran panas diaktifkan sehingga menyamai produksi panas maka suhu inti menjadi stabil di tingkat yang sedikit lebih tinggi daripada titik patokan meskipun olahraga berlanjut. Karena itu, selama olahraga yang berkepanjangan, suhu tubuh pada awalnya meningkat, kemudian dipertahankan pada tingkat yang lebih tinggi selama olahraga berlangsung.

HIPERTERMIA PATOLOGIS

CATATAN KLINIS. Hipertermia juga dapat ditimbulkan oleh cara yang sama sekali berbeda: produksi panas berlebihan dalam kaitannya dengan peningkatan kadar hormon tiroid atau epinefrin darah, masing-masing akibat disfungsi kelenjar tiroid atau medula adrenal. Kedua hormon ini meningkatkan suhu inti dengan meningkatkan laju keseluruhan aktivitas metabolik dan produksi panas.

Hipertermia juga dapat terjadi akibat malfungsi pusat kontrol hipotalamus. Lesi otak tertentu, misalnya,



Gambar 17-6

Hipertermia pada latihan yang terus-menerus

mengurangi kemampuan termostat hipotalamus untuk mengatur suhu normal. Jika mekanisme termoregulasi tidak berfungsi maka dapat cepat terjadi hipertermia yang mematikan. Metabolisme normal menghasilkan panas yang cukup untuk mematikan seseorang dalam waktu kurang dari lima jam jika mekanisme pengeluaran panas sama sekali dihentikan. Selain menyebabkan lesi otak, pajanan ke stres panas yang tinggi dan terus-menerus juga mengganggu fungsi termoregulasi hipotalamus. Demikian juga, tubuh dapat mengalami cedera akibat pajanan dingin yang ekstrim. (Untuk pembahasan tentang efek

pajanan panas atau dingin yang ekstrim, lihatlah fitur penyerta dalam boks, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi).

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Karena energi tidak dapat diciptakan atau dihilangkan maka agar berat dan suhu tubuh tetap maka pemasukan harus sama dengan pengeluaran, masing-masing dari segi kese-

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Panas dan Dingin yang Ekstrim dapat Mematikan

Pajanan berkepanjangan ke suhu yang ekstrim (panas atau dingin) dapat menguras mekanisme termoregulasi, menyebabkan gangguan dan bahkan kematian.

Gangguan Terkait Panas

Heat exhaustion adalah keadaan kolaps, biasanya bermanifestasi sebagai pingsan, akibat berkurangnya tekanan darah karena mekanisme pengeluaran panas yang sangat berlebihan. Berkeringat berlebihan mengurangi curah jantung dengan mengurangi volume plasma, dan vasodilatasi kulit yang mencolok menyebabkan turunnya resistensi perifer total. Karena tekanan darah ditentukan oleh curah jantung kali resistensi perifer total maka terjadi penurunan tekanan darah, penurunan jumlah darah yang disalurkan ke otak, dan pingsan. Karena itu, *heat exhaustion* lebih merupakan konsekuensi dari aktivitas berlebihan mekanisme-mekanisme pengeluaran panas dibandingkan gangguan pada mekanisme-mekanisme tersebut. Karena mekanisme pengeluaran panas telah sangat aktif maka pada *heat exhaustion* suhu tubuh hanya sedikit meningkat. Dengan memaksa aktivitas berhenti ketika mekanisme pengeluaran panas tidak lagi mampu menghadapi penambahan panas yang ditimbulkan oleh olahraga atau lingkungan yang panas, *heat exhaustion* berfungsi sebagai katup pengaman yang mencegah *heat stroke* yang memiliki konsekuensi lebih serius.

Heatstroke adalah situasi yang amat berbahaya yang terjadi karena kegagalan total sistem termoregulasi hipotalamus. *Heat exhaustion* dapat berkembang menjadi *heatstroke* jika mekanisme-mekanisme pengeluaran panas terus mendapat beban berlebihan. *Heatstroke* lebih besar kemungkinannya terjadi saat olahraga

berlebihan pada lingkungan yang panas dan lembab. Orang berusia lanjut, yang respons termoregulasinya umumnya lebih lambat dan kurang efisien, sangat rentan mengalami *heatstroke* saat gelombang panas yang lama dan pengap. Demikian juga dengan orang yang sedang menggunakan obat penenang tertentu, misalnya Valium, karena obat-obat ini mengganggu aktivitas neurotransmitter pusat termoregulasi hipotalamus.

Gambaran paling mencolok pada *heatstroke* adalah tidak adanya tindakan-tindakan pengeluaran panas kompensatorik, misalnya berkeringat, sementara suhu tubuh terus meningkat. Tidak terjadi pengeluaran keringat meskipun suhu tubuh sangat meningkat, karena pusat kontrol termoregulasi hipotalamus tidak berfungsi dengan benar dan tidak dapat mengaktifkan mekanisme pengeluaran panas. Selama terjadinya *heatstroke*, suhu tubuh mulai naik karena mekanisme pengeluaran panas akhirnya dikalahkan oleh peningkatan panas yang berlebihan dan terus-menerus. Setelah suhu inti mencapai titik di mana pusat kontrol suhu hipotalamus rusak oleh panas, suhu tubuh cepat meningkat lebih tinggi karena terhentinya secara total mekanisme pengeluaran panas. Selain itu, dengan bertambahnya suhu tubuh, laju metabolisme juga meningkat, karena suhu yang lebih tinggi mempercepat laju semua reaksi kimia; akibatnya adalah produksi panas yang semakin besar. Keadaan umpan balik positif ini menyebabkan suhu melonjak tak terkendali. *Heatstroke* adalah situasi yang sangat berbahaya dan cepat menyebabkan kematian jika tidak segera ditangani. Bahkan dengan pengobatan untuk menghentikan dan membalikkan peningkatan tak terkendali suhu tubuh, angka kematian tetap tinggi. Tingkat kecacatan

permanen pada mereka yang selamat juga tinggi karena denaturasi protein ireversibel akibat panas internal yang tinggi.

Penyakit Terkait Dingin

Di ekstrim yang lain, tubuh dapat mengalami cedera karena pajanan dingin melalui dua cara: *frostbite* dan hipotermia generalisata. *Frostbite* adalah pendinginan berlebihan suatu bagian tertentu tubuh ke tingkat di mana jaringan di bagian tersebut mengalami kerusakan. Jika jaringan yang terpajan benar-benar membeku maka kerusakan jaringan terjadi karena kerusakan sel akibat pembentukan kristal es atau tidak adanya air dalam bentuk cair.

Hipotermia, penurunan suhu tubuh, terjadi ketika pendinginan tubuh keseluruhan melebihi kemampuan mekanisme penghasil panas dan penghemat panas menyamai pengeluaran panas yang berlebihan tersebut. Ketika terjadi hipotermia, laju semua proses metabolik melambat karena turunnya suhu. Fungsi-fungsi luhur otak adalah yang pertama kali dipengaruhi oleh pendinginan sehingga yang bersangkutan kehilangan kemampuan membuat penilaian, apatis, mengalami disorientasi, dan rasa lemah, yang semuanya menghilangkan kemampuan yang bersangkutan melakukan mekanisme volunter untuk memulihkan suhu tubuh yang turun. Seiring dengan semakin merosotnya suhu tubuh, terjadi depresi pusat pernapasan yang menurunkan dorongan untuk bernapas sehingga napas menjadi pelan dan lemah. Aktivitas sistem kardiovaskular juga berkurang perlahan. Jantung melambat dan curah jantung menurun. Irama jantung terganggu yang akhirnya menyebabkan fibrilasi ventrikel dan kematian.

imbangan energi total tubuh dan keseimbangan energi panasnya. Jika masukan energi total melebihi pengeluaran energi total maka kelebihan energi tersebut disimpan di tubuh dan berat tubuh akan meningkat. Demikian juga, jika pemasukan energi panas melebihi pengeluarannya maka suhu tubuh meningkat. Sebaliknya, jika pengeluaran melebihi pemasukan maka berat tubuh berkurang atau suhu tubuh menurun. Hipotalamus adalah pusat integrasi utama untuk mempertahankan keseimbangan energi total (dan berat tubuh yang konstan) serta keseimbangan energi panas (dan suhu tubuh yang konstan).

Suhu tubuh, yaitu salah satu faktor lingkungan internal yang diatur secara homeostasis, harus dipertahankan dalam batas-batas yang sempit, karena struktur dan reaktivitas bahan-bahan kimia pembentuk tubuh peka terhadap suhu. Penyimpangan suhu tubuh di luar batas-batas tersebut menyebabkan denaturasi protein dan kematian jika suhu meningkat terlalu tinggi, atau perlambatan metabolik dan kematian jika suhu turun terlalu rendah.

Berat tubuh, sebaliknya, sangat bervariasi di antara individu. Hanya ketidakseimbangan pemasukan dan pengeluaran energi total yang ekstrim yang tidak memungkinkan kehidupan. Sebagai contoh, ketika menghadapi insufisiensi pemasukan energi melalui makanan saat kelaparan berkepanjangan, tubuh menguraikan protein otot untuk memenuhi kebutuhan pengeluaran energinya jika jaringan lemak telah habis. Berat tubuh merosot karena mekanisme kanibalistik diri ini, sampai akhirnya terjadi kematian akibat, antara lain, hilangnya otot jantung. Di ekstrim yang lain, ketika energi makanan yang dikonsumsi jauh melebihi energi yang dikeluarkan, kelebihan energi tersebut disimpan sebagai jaringan adiposa dan berat tubuh bertambah. Obesitas hebat yang terjadi juga dapat menyebabkan gagal jantung. Jantung tidak saja harus bekerja lebih keras memompa darah ke jaringan lemak yang berlebihan tetapi obesitas juga mempermudah pengidapnya mengalami aterosklerosis dan serangan jantung (lihat h. 360).

RINGKASAN BAB

Keseimbangan Energi (h. 701-710)

- Pemasukan energi ke tubuh dalam bentuk energi makanan harus sama dengan pengeluaran energi, karena energi tidak dapat diciptakan atau dimusnahkan.
- Pengeluaran energi mencakup (1) kerja eksternal, yang dilakukan oleh otot rangka untuk menggerakkan benda eksternal atau menggerakkan tubuh di lingkungan eksternal; dan (2) kerja internal, yang terdiri dari semua aktivitas dependen energi lainnya yang tidak melakukan kerja eksternal, termasuk transpor aktif, kontraksi otot jantung dan otot polos, sekresi kelenjar, dan sintesis protein. (Lihatlah Gambar 17-1).
- Hanya sekitar 25% energi kimia dalam makanan digunakan untuk melakukan kerja biologis. Sisanya segera diubah menjadi panas. Selain itu, semua energi yang dikeluarkan untuk melaksanakan kerja internal akhirnya diubah menjadi panas, dan 75% dari energi yang digunakan oleh otot rangka hilang sebagai panas. Karena itu, sebagian besar energi dalam makanan akhirnya muncul sebagai panas tubuh.
- Laju metabolik, yaitu pengeluaran energi per satuan waktu, diukur dalam kilokalori panas yang dihasilkan per jam.
- Laju metabolik basal (*basal metabolic rate*, BMR) adalah ukuran laju pengeluaran energi internal minimal tubuh dalam keadaan terjaga.
- Untuk keseimbangan energi yang netral, energi dalam makanan yang masuk harus sama dengan energi yang digunakan untuk melakukan kerja eksternal dan diubah menjadi panas. Jika lebih banyak energi yang dikonsumsi daripada yang dikeluarkan maka kelebihan energi tersebut akan disimpan di tubuh, terutama sebagai jaringan lemak sehingga berat badan meningkat. Sebaliknya, jika lebih banyak energi dikeluarkan daripada yang tersedia

dalam makanan maka simpanan energi tubuh akan digunakan untuk menunjang pengeluaran energi sehingga berat badan berkurang.

- Biasanya berat tubuh dipertahankan cukup konstan dalam jangka waktu lama (kecuali pada masa pertumbuhan) karena asupan makanan disesuaikan untuk menyamai pengeluaran energi dalam jangka panjang.
- Asupan makanan terutama dikontrol oleh hipotalamus melalui mekanisme regulatorik kompleks di mana rasa lapar dan kenyang adalah komponen-komponennya yang penting. Sinyal makan atau nafsu makan menimbulkan sensasi lapar dan mendorong perilaku makan, sementara sinyal kenyang menyebabkan sensasi penuh dan menekan nafsu makan.
- Nukleus arkuatus hipotalamus berperan kunci dalam homeostasis energi berkat adanya dua kelompok neuron pengatur nafsu makan di dalamnya: neuron yang mengeluarkan neuropeptida Y (NPY), yang meningkatkan nafsu makan dan asupan makanan; dan neuron yang mengeluarkan melanokortin, yang menekan nafsu makan dan asupan makanan. (Lihatlah Gambar 17-2).
- Adiposit dalam simpanan lemak mengeluarkan hormon leptin, yang mengurangi nafsu makan dan menurunkan konsumsi makanan dengan menghambat neuron penghasil NPY dan merangsang neuron penghasil melanokortin nukleus arkuatus. Mekanisme ini terutama penting dalam pencocokan jangka panjang asupan energi dengan pengeluaran energi sehingga berat tubuh dalam jangka panjang tetap. (Lihatlah Gambar 17-2 dan Tabel 17-2).
- Insulin yang dikeluarkan oleh pankreas endokrin sebagai respons terhadap peningkatan glukosa dan nutrisi lain dalam darah juga menghambat neuron penghasil NPY dan berperan dalam kontrol jangka panjang keseimbangan energi dan berat tubuh.

- NPY dan melanokortin menimbulkan efeknya dengan bekerja pada daerah hipotalamus lateral (LHA) dan nukleus paraventrikel (PVN) untuk mengubah pengeluaran pembawa-pembawa pesan kimiawi dari kedua daerah ini. LHA mengeluarkan oreksin yang merupakan stimulator kuat asupan makanan, sementara PVN mengeluarkan neuropeptida misalnya *corticotropin-releasing hormone* yang menurunkan asupan makanan. (Lihatlah Gambar 17-2).
- Kontrol jangka pendek waktu dan jumlah makan terutama diperantarai oleh efek sinyal-sinyal yang berasal dari saluran cerna dan pankreas. Yang berperan penting adalah dua peptida yang dikeluarkan oleh saluran cerna. (1) Ghrelin, suatu inisiator waktu makan, dikeluarkan oleh lambung sebelum makan dan memberi sinyal lapar. Sekresinya turun ketika makanan dikonsumsi. Ghrelin merangsang nafsu makan dan mendorong perilaku makan dengan merangsang neuron penghasil NPY. (2) PYY₃₋₃₆, suatu penghenti waktu makan, dikeluarkan oleh usus halus dan usus besar sewaktu makan dan memberi sinyal kenyang. Sekresinya paling rendah sebelum makan. PYY₃₋₃₆ menghambat neuron penghasil NPY. (Lihatlah Gambar 17-2).
- Nukleus traktus solitarius (NTS) di batang otak berfungsi sebagai pusat kenyang dan dalam kapasitas ini berperan kunci dalam kontrol jangka pendek makan. NTS menerima masukan dari daerah-daerah hipotalamus yang lebih tinggi yang berperan dalam kontrol keseimbangan energi dan asupan makanan serta masukan dari saluran cerna dan pankreas. Sinyal kenyang yang bekerja melalui NTS untuk menghambat asupan makanan lebih lanjut mencakup peregangan lambung dan peningkatan kolesistokinin, suatu hormon yang dikeluarkan oleh duodenum sebagai respons terhadap adanya nutrisi, terutama lemak, di lumen saluran cerna. (Lihatlah Gambar 17-2).
- Faktor psikososial dan lingkungan juga mempengaruhi asupan makanan di atas dan melebihi sinyal internal yang mengatur perilaku makan.

Pengaturan Suhu (h. 710-719)

- Tubuh dapat dipandang sebagai bagian inti penghasil panas (organ internal, SSP, dan otot rangka) dikelilingi oleh selubung dengan kapasitas insulasi yang dapat diubah-ubah (kulit).
- Kulit mempertukarkan energi panas dengan lingkungan eksternal, dengan arah dan jumlah pemindahan panas bergantung pada suhu lingkungan dan kapasitas insulasi kulit saat itu.
- Empat cara fisik pertukaran panas antara tubuh dan lingkungan eksternal adalah (1) radiasi (perpindahan netto energi panas melalui gelombang elektromagnetik); (2) konduksi (hantaran; pertukaran energi panas melalui kontak langsung); (3) konveksi (pemindahan energi panas melalui arus udara); dan (4) evaporasi (penguapan; ekstraksi energi panas dari tubuh oleh konversi H₂O cair menjadi H₂O uap yang memerlukan panas). Karena energi panas berpindah dari benda yang lebih panas ke

yang lebih dingin, maka radiasi, konduksi, dan konveksi dapat digunakan untuk mengeluarkan atau mendapat panas, masing-masing bergantung pada apakah benda sekitar lebih dingin atau hangat daripada permukaan tubuh. Dalam keadaan normal, cara-cara tersebut merupakan saluran untuk mengeluarkan panas bersama dengan evaporasi yang disebabkan oleh keringat. (Lihatlah Gambar 17-4).

- Untuk mencegah malfungsi sel yang serius, suhu inti harus dijaga konstan pada sekitar 100°F (ekivalen dengan suhu oral rerata 98,2°F) dengan secara terus-menerus menyeimbangkan penambahan panas dan pengeluaran panas meskipun suhu lingkungan dan produksi panas internal terus bervariasi. (Lihatlah Gambar 17-3).
- Keseimbangan termoregulasi ini dikontrol oleh hipotalamus. Hipotalamus diberi tahu tentang suhu kulit oleh termoreseptor perifer dan suhu inti oleh termoreseptor sentral, dengan reseptor terpenting terletak di hipotalamus itu sendiri.
- Cara primer untuk memperoleh panas adalah produksi panas oleh aktivitas metabolik, dengan kontributor terbesarnya adalah kontraksi otot rangka.
- Pengeluaran panas disesuaikan dengan berkeringat dan dengan mengontrol sedapat mungkin gradien suhu antara kulit dan lingkungan sekitar. Yang terakhir dilakukan dengan mengatur diameter pembuluh darah kulit. (1) Vasokonstriksi pembuluh kulit mengurangi aliran darah hangat melalui kulit sehingga suhu kulit turun. Lapisan kulit yang dingin antara inti dan lingkungan meningkatkan sawar insulasi antara inti yang hangat dan udara luar. (2) Sebaliknya, vasodilatasi kulit membawa lebih banyak darah hangat ke kulit sehingga suhu kulit mendekati suhu inti, menurunkan kemampuan insulasi kulit.
- Pada pajanan ke lingkungan yang dingin, suhu inti mulai turun karena pengeluaran panas meningkat akibat gradien suhu kulit terhadap udara lebih besar daripada normal. Hipotalamus merespons untuk mengurangi kehilangan panas dengan memicu vasokonstriksi kulit sekaligus meningkatkan produksi panas melalui menggigil. (Lihatlah Tabel 17-3).
- Sebaliknya, sebagai respons terhadap peningkatan suhu inti (akibat produksi panas internal yang berlebihan saat olahraga atau karena penambahan panas berlebihan dari pajanan ke lingkungan yang panas), hipotalamus memicu mekanisme-mekanisme pengeluaran panas, misalnya vasodilatasi kulit dan berkeringat, sekaligus mengurangi produksi panas, misalnya dengan menurunkan tonus otot. (Lihatlah Tabel 17-3).
- Pada respons dingin dan panas, perilaku volunter juga berperan besar dalam mempertahankan homeostasis panas.
- Demam terjadi jika makrofag mengeluarkan pirogen endogen sebagai respons terhadap infeksi yang kemudian meningkatkan titik patokan hipotalamus. Terjadi peningkatan suhu inti karena hipotalamus memicu mekanisme respons dingin untuk menaikkan suhu inti ke titik patokan yang baru. (Lihatlah Gambar 17-5).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-59)

1. Setiap liter O_2 mengandung 4,8 kilokalori energi panas. (*Benar atau salah?*)
2. Jika lebih banyak energi makanan dikonsumsi daripada digunakan, kelebihan energi akan lenyap sebagai panas. (*Benar atau salah?*)
3. Semua energi dalam molekul nutrisi dapat digunakan untuk melakukan kerja biologis. (*Benar atau salah?*)
4. Keringat yang menetes dari tubuh tidak memiliki efek mendinginkan. (*Benar atau salah?*)
5. Suhu tubuh yang lebih dari $98,2^\circ F$ selalu menunjukkan demam. (*Benar atau salah?*)
6. Suhu inti relatif konstan, tetapi suhu kulit dapat sangat bervariasi. (*Benar atau salah?*)
7. Merinding yang terjadi sebagai respons terhadap pajanan dingin tidak bermanfaat dalam regulasi suhu tubuh. (*Benar atau salah?*)
8. Bagian posterior hipotalamus memicu menggigil dan vasokonstriksi kulit. (*Benar atau salah?*)
9. ... hipotalamus mengandung dua populasi neuron, satu yang mengeluarkan NPY perangsang nafsu makan dan yang lain yang mengeluarkan melanokortin menekan nafsu makan.
10. Peningkatan produksi panas yang tidak bergantung pada kontraksi otot dinamai ...
11. Satu-satunya cara mengeluarkan panas ketika suhu lingkungan melebihi suhu inti adalah ...
12. Cara utama meningkatkan produksi panas secara involunter adalah ...
13. Mana dari pernyataan berikut mengenai pertukaran panas antara tubuh dan lingkungan eksternal *tidak benar*?
 - a. Penambahan panas terutama terjadi melalui produksi panas internal.
 - b. Radiasi berfungsi sebagai cara untuk memperoleh panas tetapi bukan untuk mengeluarkan panas.
 - c. Energi panas selalu berpindah menurun gradien konsentrasinya dari benda hangat ke benda dingin.
 - d. Gradien suhu antara kulit dan udara eksternal berada di bawah kontrol.
 - e. Sangat sedikit panas tubuh yang hilang melalui konduksi saja.
14. Mana dari pernyataan berikut mengenai terjadinya demam yang tidak benar?
 - a. Pirogen endogen dikeluarkan oleh makrofag sebagai respons terhadap invasi mikroba.
 - b. Titik patokan hipotalamus ditingkatkan.
 - c. Hipotalamus memicu mekanisme respons dingin untuk meningkatkan suhu internal.
 - d. Prostaglandin memerantarai efek.
 - e. Hipotalamus tidak efektif dalam mengatur suhu tubuh selama demam.
15. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan mekanisme pemindahan panas apa yang sedang berlaku:

1. berkeringat	a. radiasi
2. mengendarai mobil dengan jendela terbuka	b. konduksi
3. duduk di kursi logam dingin	c. konveksi
4. duduk di depan tungku pemanas	d. evaporasi
5. tidur di bawah selimut listrik	
6. tertiuap angin sepoi-sepoi	
7. mandi matahari di pantai	
8. berendam di air dingin	
9. duduk mengenakan pakaian renang basah	
10. mengipasi diri sendiri	

Pertanyaan Esai

1. Bedakan antara kerja eksternal dan internal!
2. Definisikan *laju metabolik* dan *laju metabolik basal*. Jelaskan proses kalorimetri tak langsung!
3. Jelaskan tiga keadaan keseimbangan energi!
4. Dengan cara apa keseimbangan energi terutama dipertahankan?
5. Sebutkan sumber pemasukan dan pengeluaran panas di tubuh!
6. Jelaskan sumber dan peran yang berikut dalam regulasi jangka panjang keseimbangan energi dan kontrol jangka pendek waktu dan jumlah makan: neuropeptida Y, melanokortin, leptin, insulin, ghrelin, PYY₃₋₃₆, oreksin, *corticotropin-releasing hormone*, dan kolesistokinin).
7. Bahaslah tindakan kompensasi yang terjadi sebagai respons terhadap penurunan suhu inti karena pajanan dingin dan sebagai respons terhadap peningkatan suhu inti karena pajanan panas.

Latihan Kuantitatif (Solusi di h. A-59)

1. Laju metabolik basal (*basal metabolic rate*, BMR) adalah ukuran berapa banyak energi yang dikonsumsi tubuh untuk mempertahankan "kecepatan lambat"nya. BMR normal adalah sekitar 72 kkal/jam (lihat h. 702). Sebagian besar dari energi ini diubah menjadi panas. Sistem termoregulasi kita berfungsi mengeluarkan panas ini agar suhu tubuh tetap konstan. Jika tubuh kita tidak dapat mengeluarkan panas ini maka suhu kita akan meningkat sampai kita mendidih (tentu saja seseorang akan meninggal sebelum mencapai suhu tersebut). Adalah relatif mudah untuk menghitung berapa lama diperlukan waktu untuk mencapai titik didih hipotetis. Jika suatu jumlah energi ΔU dimasukkan ke dalam cairan

massa m , maka perubahan suhu ΔT (dalam $^{\circ}\text{C}$) dihitung dengan rumus:

$$\Delta T = \Delta U / m \times C$$

Dalam persamaan ini, C adalah panas spesifik cairan. Untuk air, $C = 1,0 \text{ kkal/kg} \cdot ^{\circ}\text{C}$. Gunakan informasi ini untuk menghitung berapa lama diperlukan bagi panas

dari BMR untuk mendidihkan cairan tubuh anda (anggaplah air di tubuh anda adalah 42 liter dan titik awal suhu tubuh normal adalah 37°C)! Ketika berolah raga maksimal, seseorang mengonsumsi sekitar 1000 kkal/jam. Berapa lama diperlukan untuk mencapai titik didih pada kasus ini?

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-59)

1. Jelaskan bagaimana obat yang secara selektif menghambat CCK meningkatkan perilaku makan pada hewan percobaan!
2. Nasehat apa yang anda berikan kepada seorang teman yang kelebihan berat badan yang minta anda merancang program penurunan berat yang aman, masuk akal, dan murah?
3. Mengapa melakukan olahraga berat pada hari yang panas dan lembab berbahaya?
4. Jelaskan jalan yang digunakan untuk mengeluarkan panas oleh seseorang yang berendam dalam bak air panas?
5. Pertimbangkanlah perbedaan antara anda dan ikan dalam sebuah kolam dalam kaitannya dengan kontrol suhu tubuh. Manusia adalah *termoregulator*; manusia dapat mempertahankan suhu tubuh internal yang konstan

dan agak tinggi meskipun tubuh terpajan ke lingkungan dengan suhu bervariasi. Untuk mempertahankan homeostasis termal, manusia secara fisiologis memanipulasi mekanisme-mekanisme di dalam tubuh untuk menyesuaikan produksi panas, konservasi panas, dan pengeluaran panas. Sebaliknya, ikan adalah *thermoconformers*; suhu tubuh mereka mengikuti suhu lingkungan sekitarnya. Karena itu, suhu tubuh ikan sangat bervariasi sesuai perubahan suhu lingkungan. Meskipun menghasilkan panas, ikan tidak dapat secara fisiologis mengatur produksi panas internal atau mengontrol pertukaran panas dengan lingkungan untuk mempertahankan suhu tubuh konstan ketika suhu lingkungan naik atau turun. Dengan mengetahui hal ini, apakah anda berpendapat bahwa ikan akan mengalami demam ketika terkena infeksi sistemik? Mengapa atau mengapa tidak?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di A-59)

Michael F, seorang korban yang nyaris tenggelam, dikeluarkan dari air es oleh tim penyelamat 15 menit setelah ia jatuh di atas lapisan es tipis tempat ia bermain ski. Michael sekarang telah sadar dan membaik di rumah sakit. Bagaimana

anda menjelaskan mengapa ia “secara ajaib” tetap hidup meskipun tenggelam selama 15 menit dan mengalami kerusakan otak ireversibel, yang secara normal segera diikuti oleh kematian jika otak kekurangan oksigen selama lebih dari 4 atau 5 menit?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

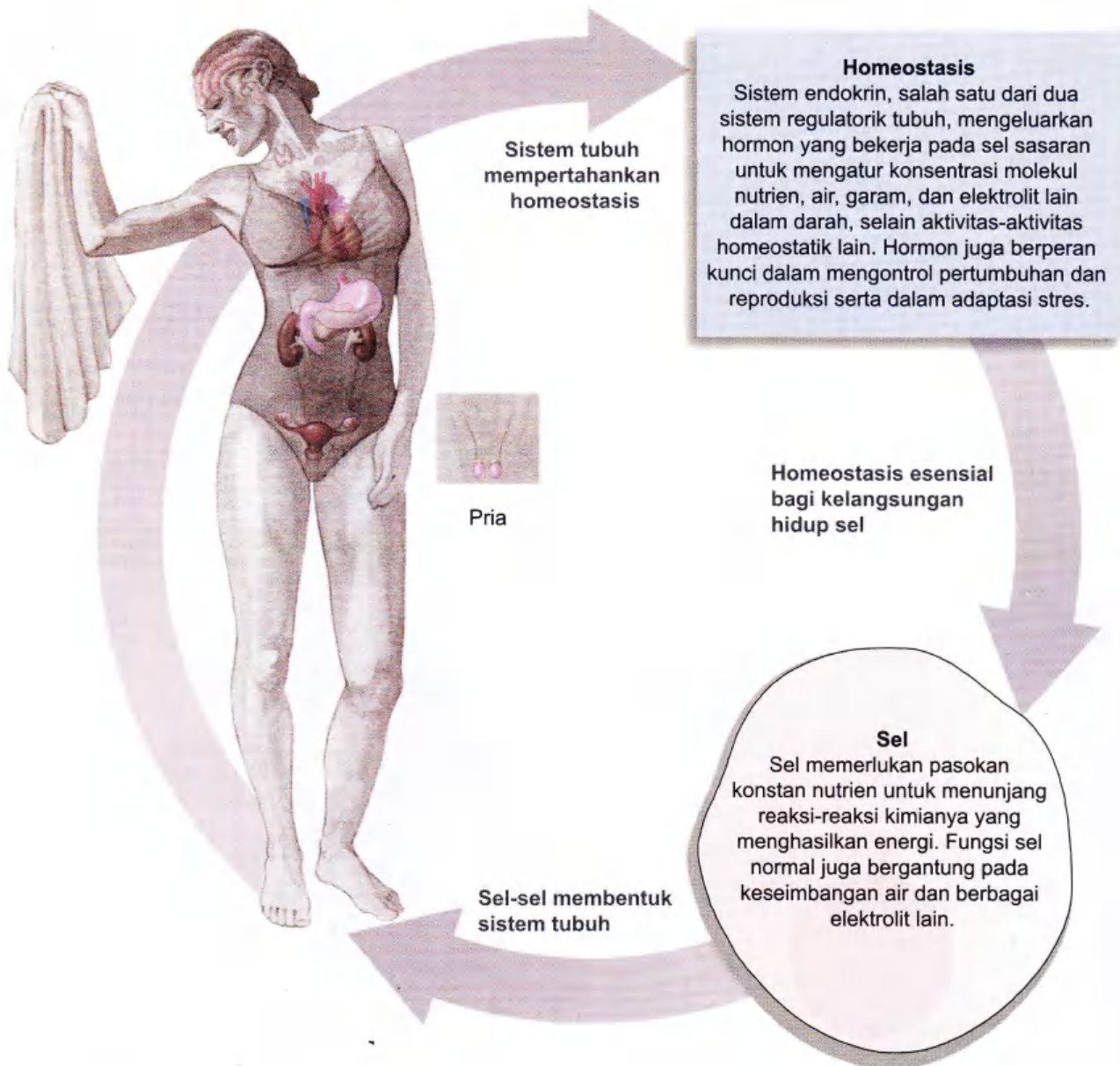
Situs web untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 17* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di: <http://infotrac.thomsonlearning.com>

Sistem Endokrin



Sistem endokrin mengatur aktivitas-aktivitas yang lebih memerlukan durasi daripada kecepatan. Kelenjar endokrin mengeluarkan **hormon**, pembawa pesan kimiawi dalam darah yang bekerja pada sel sasaran yang terletak jauh dari kelenjar endokrin itu sendiri. Sebagian besar aktivitas sel sasaran yang berada di bawah kontrol hormon ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Kelenjar endokrin sentral, yang berada atau berkaitan erat dengan otak, mencakup hipotalamus, kelenjar hipofisis, dan kelenjar pineal. **Hipotalamus** (suatu bagian dari otak) dan **kelenjar hipofisis posterior** bekerja sebagai satu kesatuan untuk mengeluarkan hormon-hormon

yang esensial untuk mempertahankan keseimbangan air, melahirkan, dan menyusui. Hipotalamus juga mengeluarkan hormon-hormon regulatorik yang mengontrol pengeluaran **hormon kelenjar hipofisis anterior**, yang mengeluarkan enam hormon yang, sebaliknya, mengontrol pengeluaran hormon beberapa kelenjar endokrin perifer. Satu hormon hipofisis anterior, hormon pertumbuhan, mendorong pertumbuhan dan mempengaruhi homeostasis nutrien. **Kelenjar pineal** adalah bagian dari otak yang mengeluarkan suatu hormon yang penting dalam menentukan irama biologis tubuh.

Prinsip-Prinsip Endokrinologi; Kelenjar Endokrin Sentral

SEKILAS ISI

PRINSIP UMUM ENDOKRINOLOGI

- Faktor yang mempengaruhi konsentrasi hormon dalam plasma
- Jenis kelainan endokrin
- Regulasi responsivitas organ sasaran

HIPOTALAMUS DAN HIPOFISIS

- Hubungan hipotalamus–hipofisis posterior
- Vasopresin; oksitosin
- Hubungan hipotalamus–hipofisis anterior
- Hipofisis anterior dan hormon hipofisiotropik

KONTROL ENDOKRIN PERTUMBUHAN

- Faktor yang mempengaruhi pertumbuhan
- Fungsi dan kontrol hormon pertumbuhan
- Peran hormon lain dalam pertumbuhan

KELENJAR PINEAL DAN IRAMA Sirkadian

- Nukleus suprakiasmatikus sebagai jam biologis utama
- Fungsi melatonin

PRINSIP UMUM ENDOKRINOLOGI

Sistem endokrin terdiri dari kelenjar endokrin tanpa duktus (lihat h. 4) yang tersebar diseluruh tubuh (Gambar 18-1). Meskipun kelenjar-kelenjar endokrin secara anatomis tidak berhubungan namun secara fungsional kelenjar-kelenjar tersebut membentuk suatu sistem. Semua kelenjar endokrin melaksanakan fungsinya dengan mengeluarkan hormon ke dalam darah, dan terdapat banyak interaksi fungsional di antara berbagai kelenjar endokrin. Setelah dikeluarkan, hormon mengalir dalam darah ke sel sasaran di tempat yang jauh, tempat bahan ini mengatur atau mengarahkan fungsi tertentu. **Endokrinologi** adalah ilmu tentang penyesuaian-penyesuaian kimiawi homeostatik dan berbagai aktivitas lain yang dilaksanakan oleh hormon.

Meskipun darah menyebarkan hormon ke seluruh tubuh namun hanya sel sasaran tertentu yang dapat merespons terhadap masing-masing hormon, karena hanya sel sasaran memiliki reseptor untuk mengikat hormon tertentu (lihat h. 62).

Pengikatan suatu hormon ke reseptornya di sel sasaran memicu serangkaian proses di dalam sel sasaran agar terjadi efek akhir hormon. Ingatlah bahwa cara-cara yang digunakan oleh hormon untuk menimbulkan efek fisiologiknya bergantung pada apakah hormon bersifat hidrofilik (hormon peptida dan katekolamin) atau lipofilik (hormon steroid dan tiroid). *Hormon peptida*, yaitu kategori kimiawi hormon yang paling banyak, adalah rantai-rantai asam amino dengan panjang beragam. *Katekolamin*, yang dihasilkan oleh medula adrenal, berasal dari asam amino tirosin. *Hormon steroid*, yang dihasilkan oleh korteks adrenal dan kelenjar endokrin reproduksi, adalah lemak netral yang berasal dari kolesterol. *Hormon tiroid*, yang hanya diproduksi oleh kelenjar tiroid, adalah suatu turunan tirosin beriodium. Secara singkat, hormon hidrofilik setelah berikatan dengan reseptor di membran permukaan akan bekerja

melalui sistem pembawa pesan kedua untuk mengubah aktivitas protein yang sudah ada, misalnya enzim, di dalam sel sasaran. Hormon lipofilik, sebaliknya, mengaktifkan gen-gen setelah berikatan dengan reseptor di nukleus. Hal ini kemudian menyebabkan pembentukan protein baru di sel sasaran yang melaksanakan respons yang diinginkan. Hormon hidrofilik beredar dalam darah terutama dalam bentuk larut dalam plasma sementara hormon lipofilik umumnya terikat ke protein plasma (lihat h. 125-134).

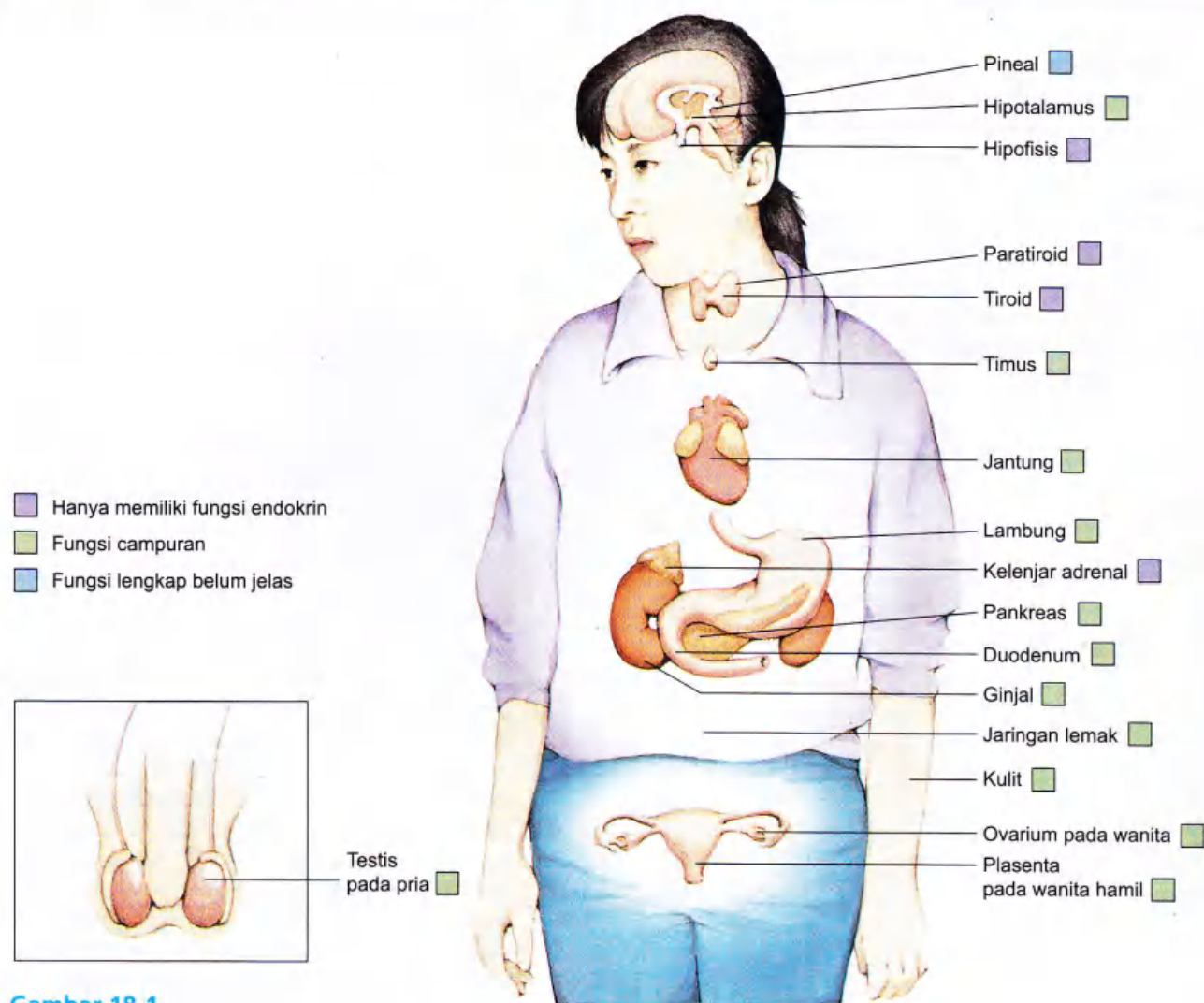
■ Hormon menimbulkan beragam efek regulatorik di seluruh tubuh.

Sistem endokrin adalah salah satu dari dua sistem regulatorik utama tubuh, yang lainnya adalah sistem saraf yang sudah anda kenal sebelumnya (Bab 4 sampai 7). Ingatlah bahwa sistem endokrin dan saraf mengkhususkan diri mengontrol jenis

aktivitas yang berbeda. Secara umum, sistem saraf mengoordinasikan respons-respons yang bersifat segera dan tepat serta sangat penting dalam memerantari interaksi tubuh dengan lingkungan eksternal. Sistem endokrin, sebaliknya, terutama mengontrol aktivitas yang lebih memerlukan durasi dibanding kecepatan. Sistem ini mengatur, mengoordinasikan, dan mengintegrasikan fungsi sel dan organ di tempat jauh.

FUNGSI KESELURUHAN SISTEM ENDOKRIN

1. Mengatur metabolisme organik serta keseimbangan H_2O dan elektrolit, yang secara kolektif penting dalam mempertahankan lingkungan internal yang konstan
2. Menginduksi perubahan adaptif untuk membantu tubuh menghadapi situasi stres
3. Mendorong tumbuh kembang yang lancar dan berurutan
4. Mengontrol reproduksi



Gambar 18-1
Sistem endokrin

5. Mengatur produksi sel darah merah
6. Bersama sistem saraf otonom, mengontrol dan mengintegrasikan sirkulasi dan pencernaan serta penyerapan makanan.

HORMON TROPIK

Sebagian hormon mengatur pembentukan dan sekresi hormon lain. Suatu hormon yang fungsi utamanya mengatur sekresi hormon oleh kelenjar endokrin lain diklasifikasikan secara fungsional sebagai **hormon tropik** (*tropik* berarti “memelihara”). Hormon tropik merangsang dan mempertahankan jaringan endokrin sarannya. Sebagai contoh, hormon tropik *thyroid-stimulating hormone* (TSH), dari hipofisis anterior, merangsang sekresi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid serta mempertahankan integritas struktural kelenjar ini. Tanpa TSH, kelenjar tiroid mengalami atrofi (lisut) dan menghasilkan hormon dalam kadar yang sangat rendah.

KOMPLEKSITAS FUNGSI ENDOKRIN

Faktor berikut menambah kerumitan fungsi endokrin:

- Satu kelenjar endokrin dapat menghasilkan banyak hormon. Hipofisis anterior, sebagai contoh, mengeluarkan enam hormon berbeda, masing-masing di bawah mekanisme kontrol yang berlainan dan memiliki fungsi masing-masing.
- Satu hormon dapat dikeluarkan oleh lebih dari satu kelenjar endokrin. Sebagai contoh, hipotalamus dan pankreas sama-sama mengeluarkan hormon somatostatin, dan somatostatin bekerja secara parakrin di lambung.
- Satu hormon sering memiliki lebih dari satu jenis sel sasaran dan karenanya dapat menimbulkan lebih dari satu jenis efek. Sebagai contoh, vasopresin mendorong reabsorpsi H_2O oleh tubulus ginjal serta vasokonstriksi arteriol di seluruh tubuh. Kadang hormon yang memiliki banyak sel sasaran dapat mengoordinasikan dan mengintegrasikan aktivitas berbagai jaringan menuju ke efek tertentu. Sebagai contoh, efek insulin pada otot, hati, dan lemak adalah agar berbagai jaringan tersebut bersama-sama memulihkan nutrisi setelah absorpsi makanan.
- Laju sekresi sebagian hormon bervariasi cukup besar seiring dengan waktu dalam suatu pola siklik. Karena itu, sistem endokrin juga menghasilkan koordinasi fungsi secara temporal (waktu). Hal ini terutama jelas pada kontrol siklus reproduksi oleh sistem endokrin, misalnya siklus haid, di mana fungsi normal memerlukan pola perubahan sekresi berbagai hormon yang sangat spesifik.
- Satu sel sasaran dapat dipengaruhi oleh lebih dari satu hormon. Sebagian sel memiliki serangkaian reseptor untuk berespons dengan cara berbeda-beda terhadap berbagai hormon. Sebagai gambaran, insulin mendorong perubahan glukosa menjadi glikogen di dalam sel hati dengan merangsang satu enzim hati tertentu; sementara hormon lain, glukagon, dengan mengaktifkan enzim hati lainnya meningkatkan penguraian glikogen menjadi glukosa di dalam sel hati.
- Suatu pembawa pesan kimiawi yang sama mungkin berupa hormon atau neurotransmitter, bergantung pada sumber dan cara penyalurannya ke sel sasaran. Norepine-

frin, yang dikeluarkan sebagai hormon oleh medula adrenal, dan dibebaskan sebagai neurotransmitter oleh serabut saraf pascaganglion simpatis, adalah contoh utamanya.

■ Sebagian organ secara eksklusif memiliki fungsi endokrin (khusus menghasilkan hormon, contohnya hipofisis anterior), sementara organ lain pada sistem endokrin melakukan fungsi non-endokrin selain mengeluarkan hormon. Sebagai contoh, testis menghasilkan sperma dan mengeluarkan hormon seks pria testosteron.

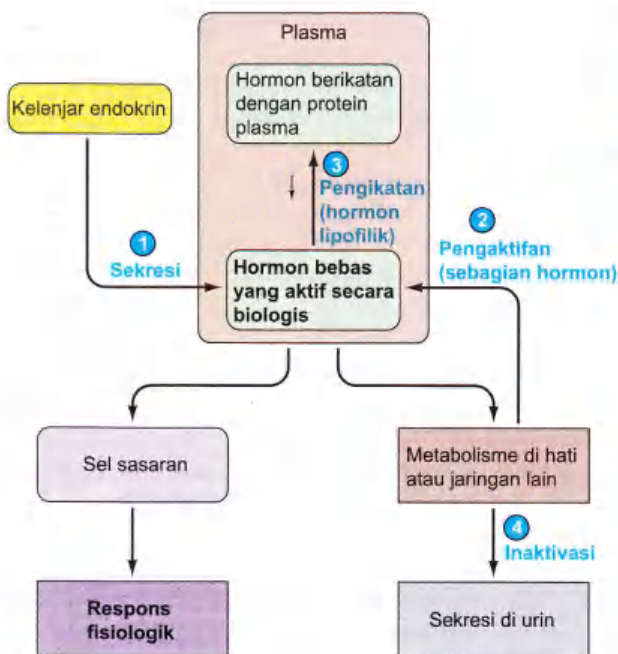
■ Konsentrasi plasma efektif suatu hormon secara normal diatur oleh perubahan laju sekresinya.

Fungsi utama sebagian besar hormon adalah regulasi berbagai aktivitas homeostatik. Karena efek hormon proporsional dengan konsentrasinya dalam plasma maka konsentrasi ini menjadi subyek dari mekanisme kontrol sesuai kebutuhan homeostatik. Konsentrasi hormon bebas yang secara biologis aktif dalam plasma—dan karenanya, ketersediaan hormon bagi reseptornya—bergantung pada beberapa faktor (Gambar 18-2): 1 laju sekresi hormon ke dalam darah oleh kelenjar endokrin; 2 untuk beberapa hormon, laju pengaktifan metaboliknya; 3 untuk hormon lipofilik, tingkat pengikatannya ke protein plasma; dan 4 laju pengeluarannya dari tubuh oleh inaktivasi metabolik dan ekskresi di urin. Selain itu, besar respons hormon bergantung pada ketersediaan dan sensitivitas reseptor sel sasaran terhadap hormon tersebut. Kita pertama-tama akan membahas faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi hormon plasma sebelum beralih ke responsivitas sel sasaran terhadap hormon.

Secara normal, konsentrasi plasma efektif suatu hormon diatur oleh laju sekresinya. Kelenjar endokrin tidak mengeluarkan hormonnya dengan kecepatan yang sama; laju sekresi semua hormon bervariasi, umumnya berada di bawah kontrol beberapa mekanisme kompleks. Sistem regulasi untuk setiap hormon dibahas secara lebih rinci di bagian-bagian selanjutnya. Saat ini, kita akan mengulas mekanisme umum yang mengontrol sekresi yang umum bagi berbagai hormon: kontrol umpan balik negatif, refleksi neuroendokrin, dan irama diurnal (sirkadian).

KONTROL UMPAN BALIK NEGATIF

Umpan balik negatif adalah gambaran menonjol pada sistem kontrol hormon. Secara sederhana, *umpan balik negatif dijumpai jika keluaran sistem melawan perubahan pada masukan*, sehingga variabel terkontrol berada dalam kisaran sempit di sekitar titik patokan tertentu (lihat h. 16). Umpan balik negatif mempertahankan konsentrasi plasma suatu hormon pada kadar tertentu, serupa dengan pendingin ruangan mempertahankan suhu kamar pada suhu yang telah ditentukan. Kontrol sekresi hormon merupakan contoh fisiologi klasik umpan balik negatif. Sebagai contoh, ketika konsentrasi plasma hormon tiroid bebas dalam darah turun di bawah “patokan” tertentu, hipofisis anterior mengeluarkan *thyroid-stimulating hormone* (TSH), yang merangsang tiroid untuk meningkatkan sekresi hormon tiroidnya (Gambar 18-3).



Konsentrasi hormon bebas yang secara biologis aktif dalam plasma, yang dapat berinteraksi dengan sel sasaran untuk menimbulkan respons fisiologik, bergantung pada

- 1 laju sekresi hormon oleh kelenjar endokrin (untuk semua hormon; faktor utama)
- 2 laju pengaktifan metaboliknya (untuk beberapa hormon)
- 3 tingkat pengikatannya ke protein plasma (untuk hormon lipofilik)
- 4 laju inaktivasi metabolik dan ekskresinya (untuk semua hormon)

Gambar 18-2

Faktor yang mempengaruhi konsentrasi plasma hormon bebas yang aktif secara biologis.

Hormon tiroid, sebaliknya, menghambat sekresi lebih lanjut TSH oleh hipofisis anterior. Umpan balik negatif menjamin bahwa jika sekresi kelenjar tiroid telah “dinyalakan” oleh TSH, maka sekresi tersebut tidak akan berlanjut tetapi akan “dipadamkan” jika kadar hormon bebas dalam darah telah mencapai tingkat yang telah ditentukan. Karena itu, efek suatu hormon dapat menghambat sekresinya sendiri. Lingkup umpan balik sering menjadi rumit.

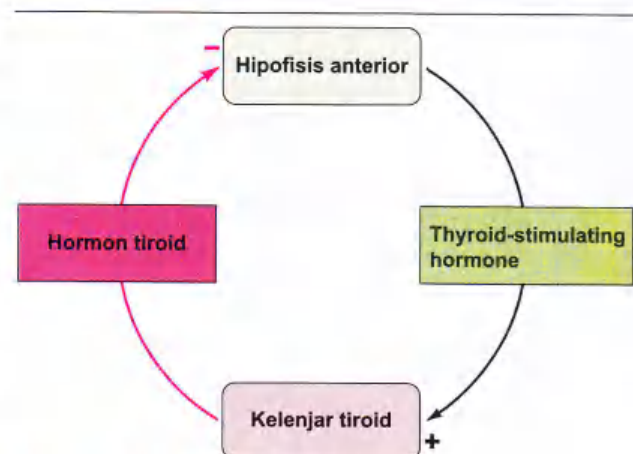
REFLEKS NEUROENDOKRIN

Banyak sistem kontrol endokrin melibatkan **refleks neuroendokrin**, yang mencakup baik komponen saraf maupun hormon. Tujuan refleks semacam ini adalah menghasilkan peningkatan mendadak sekresi hormon (yaitu, “menaikkan patokan termostat”) sebagai respons terhadap rangsangan tertentu, sering berupa rangsangan eksternal terhadap tubuh. Pada beberapa hal, masukan saraf ke kelenjar endokrin menjadi satu-satunya faktor yang mengatur sekresi hormon. Sebagai contoh, sekresi epinefrin oleh medula adrenal dikontrol semata-mata oleh sistem saraf simpatik. Sebaliknya, sebagian sistem kontrol endokrin mencakup kontrol umpan balik (yang mempertahankan kadar hormon di tingkat basal) dan refleks neuroendokrin (yang menyebabkan peningkatan mendadak sekresi sebagai respons terhadap peningkatan mendadak kebutuhan akan hormon tersebut). Salah satu contoh adalah peningkatan sekresi kortisol, “hormon stres” oleh korteks adrenal selama respons stres (lihat Gambar 19-8, h. 762).

IRAMA DIURNAL (SIRKADIAN)

Laju sekresi banyak hormon berfluktuasi berirama naik-turun sebagai fungsi waktu. Irama endokrin yang paling

umum adalah **irama diurnal** (“siang-malam”) atau **sirkadian** (“dalam sehari”), yang ditandai oleh osilasi berulang kadar hormon yang sangat teratur dan bersiklus satu kali 24 jam. Irama ini disebabkan oleh osilator endogen yang serupa dengan neuron pemacu pernapasan di batang otak yang mengontrol gerakan napas berirama, kecuali bahwa osilator ini bersiklus jauh lebih lama. Selain itu, tidak seperti irama napas, irama endokrin terkunci, atau **sinkron dengan fenomena ritmis** sinyal eksternal misalnya siklus terang-gelap. Yaitu, siklus 24 jam inheren naik turun sekresi hormon dilakukan untuk menyamai “derap langkah” siklus terang dan gelap. Sebagai contoh, sekresi kortisol meningkat pada malam hari, mencapai puncaknya pada pagi sebelum yang



Gambar 18-3

Kontrol umpan balik negatif

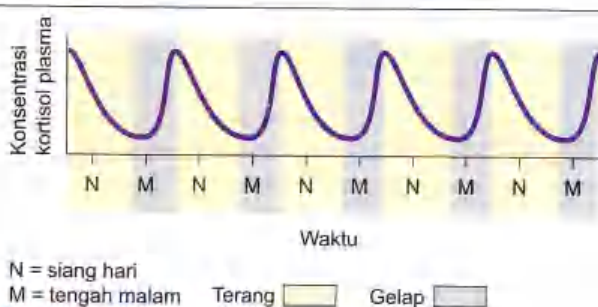
bersangkutan terjaga, kemudian turun sepanjang hari sampai titik terendah menjelang tidur malam (Gambar 18-4). Irama dan sinkronisasi inheren hormon tidak dilakukan oleh kelenjar endokrin itu sendiri tetapi akibat perubahan titik patokan kelenjar-kelenjar tersebut oleh susunan saraf pusat. Kita akan membahas jam biologis utama pada bagian selanjutnya. Mekanisme umpan balik negatif bekerja untuk mempertahankan berapapun titik patokan yang ditetapkan untuk saat itu. Sebagian siklus endokrin bekerja pada skala waktu di luar irama sirkadian, dengan contoh yang terkenal adalah daur haid.

■ Konsentrasi efektif suatu hormon dalam plasma dipengaruhi oleh transpor, metabolisme, dan ekskresinya.

Meskipun konsentrasi plasma efektif suatu hormon normalnya diatur dengan menyesuaikan laju sekresinya namun perubahan pada transpor, metabolisme, atau ekskresi hormon tersebut juga dapat mempengaruhi konsentrasi plasma hormon, kadang-kadang secara tidak pas (Gambar 18-2). Sebagai contoh, karena hati membentuk protein plasma maka penyakit hati dapat menyebabkan kelainan aktivitas endokrin dengan mengubah keseimbangan antara kompartemen hormon lipofilik bentuk bebas dan terikat.

Pada akhirnya, semua hormon dimetabolisasi oleh reaksi-reaksi yang diperantarai oleh enzim yang sedikit banyak memodifikasi struktur hormon. Kebanyakan, hal ini menyebabkan hormon *inaktif*. Namun, pada sebagian kasus metabolisme *mengaktifkan* suatu hormon; yaitu, produk hormon memiliki aktivitas yang lebih besar daripada hormon semula. Sebagai contoh, setelah disekresikan, hormon tiroid tiroksin diubah menjadi hormon yang lebih kuat dengan pengeluaran salah satu atom iodiumnya oleh enzim. Biasanya laju pengaktifan hormon itu sendiri berada di bawah kontrol hormon. Hati adalah tempat inaktivasi hormon tersering, tetapi sebagian hormon juga diinaktifkan di darah, ginjal, atau sel sasaran.

Hormon dan metabolitnya biasanya dikeluarkan dari tubuh melalui urin. Berbeda dari kontrol sekresi hormon yang ketat, inaktivasi dan ekskresi hormon tidak diatur.



Gambar 18-4

Irama diurnal sekresi kortisol.

(Sumber: Diadaptasi dari George A. Hedge, Howard D. Colby, dan Robert L. Goodman, *Clinical Endocrine Physiology*, Gambar 1-13, h. 28. © 1987, dengan izin dari Elsevier).

Rentang waktu setelah suatu hormon disekresikan sebelum diinaktifkan, dan cara inaktivasi tersebut, berbeda untuk kelas hormon yang berbeda. Secara umum, katekolamin dan peptida hidrofilik mudah menjadi sasaran enzim darah dan jaringan sehingga hormon-hormon ini berada dalam darah dalam waktu singkat (beberapa menit sampai beberapa jam) sebelum diinaktifkan oleh enzim. Pada kasus sebagian hormon peptida, misalnya insulin, sel sasaran sebenarnya menelan hormon dengan endositosis dan menguraikannya di dalam sel. Sebaliknya, pengikatan hormon lipofilik ke protein plasma menyebabkan hormon ini kurang rentan terhadap inaktivasi metabolik dan mencegahnya keluar melalui urin. Karena itu, hormon lipofilik dibersihkan dari plasma jauh lebih lambat. Hormon ini dapat menetap dalam darah selama beberapa jam (steroid) hingga beberapa minggu (hormon tiroid). Hormon-hormon lipofilik biasanya mengalami serangkaian reaksi yang mengurangi aktivitas biologiknya dan menyebabkan hormon tersebut lebih larut dalam air sehingga dapat dibebaskan dari protein plasma pengangkut dan dikeluarkan melalui urin.

CATATAN KLINIS. Jika hati dan ginjal berfungsi normal maka pengukuran konsentrasi hormon dan metabolitnya dalam urin merupakan cara noninvasif yang berguna untuk memperkirakan fungsi endokrin, karena laju ekskresi hormon dalam urin secara langsung mencerminkan laju sekresinya oleh kelenjar endokrin. Karena hati dan ginjal penting untuk mengeluarkan hormon dari darah maka pasien dengan penyakit hati atau ginjal dapat menderita kelebihan aktivitas hormon tertentu semata-mata karena eliminasi hormon berkurang.

■ Penyakit endokrin terjadi akibat kelebihan atau kekurangan hormon atau penurunan responsivitas sel sasaran.

CATATAN KLINIS. Kelainan konsentrasi plasma efektif suatu hormon dapat berasal dari berbagai faktor (Tabel 18-1). Penyakit endokrin umumnya disebabkan oleh konsentrasi plasma hormon yang abnormal akibat laju sekresi yang tidak sesuai—yaitu sekresi hormon terlalu sedikit (**hiposekresi**) atau terlalu banyak (**hipersekresi**). Kadang, disfungsi endokrin disebabkan oleh penurunan mencolok responsivitas sel sasaran, meskipun kadar hormon dalam plasma normal.

HIPOSEKRESI

Hiposekresi primer terjadi ketika sebuah kelenjar endokrin mengeluarkan hormon terlalu sedikit karena kelainan di dalam kelenjar. *Hiposekresi sekunder* terjadi ketika kelenjar endokrin normal tetapi mengeluarkan hormon terlalu sedikit karena defisiensi hormon tropiknya.

Berikut ini adalah berbagai faktor berbeda (masing-masing dengan contoh) yang dapat menyebabkan hiposekresi primer: (1) genetik (ketiadaan bawaan suatu enzim yang mengatalisis sintesis hormon); (2) makanan (kekurangan iodium, yang diperlukan untuk sintesis hormon tiroid); (3) kimia atau toksin (residu insektisida tertentu dapat merusak

Tabel 18-1

Cara Timbul Penyakit Endokrin

AKTIVITAS HORMON TERLALU RENDAH	AKTIVITAS HORMON TERLALU TINGGI
Jumlah hormon yang dikeluarkan oleh kelenjar endokrin terlalu sedikit (hiposekresi)*	Jumlah hormon yang dikeluarkan oleh kelenjar endokrin terlalu banyak (hipersekresi)*
Peningkatan pembuangan hormon dari darah	Pengurangan pengikatan hormon ke protein plasma (hormon bebas yang aktif secara biologis meningkat)
Kelainan responsivitas jaringan terhadap hormon	Berkurangnya pembersihan hormon dari darah
Tidak adanya reseptor sel sasaran	Berkurangnya inaktivasi
Tidak adanya suatu enzim yang esensial bagi respons sel sasaran	Berkurangnya ekskresi

*Kausa tersering disfungsi endokrin

korteks adrenal); (4) imunologik (antibodi otoimun dapat merusak jaringan tiroid tubuh sendiri); (5) proses penyakit lain (kanker atau tuberkulosis dapat secara kebetulan merusak kelenjar endokrin); (6) *iatrogenik* (disebabkan oleh dokter, misalnya pengangkatan kanker kelenjar tiroid secara bedah); dan (7) *idiopatik* (kausa tidak diketahui).

Metode paling umum pengobatan hiposekresi hormon adalah dengan memberikan hormon yang sama (atau serupa, misalnya dari spesies lain) dengan hormon yang kurang atau tidak ada. Terapi sulih semacam ini tampaknya sederhana tetapi sumber hormon dan cara pemberian memiliki beberapa masalah praktis. Sumber preparat hormon untuk digunakan secara klinis mencakup (1) jaringan endokrin dari hewan ternak, (2) jaringan plasenta dan urin wanita hamil, (3) hormon yang disintesis di laboratorium, dan (4) "pabrik hormon", atau bakteri yang sudah dimasuki gen-gen penyandi produksi hormon manusia. Metode pilihan untuk masing-masing hormon terutama ditentukan oleh kompleksitas struktur dan derajat spesifisitas spesiesnya.

HIPERSEKRESI

Seperti *hiposekresi*, *hipersekresi* oleh kelenjar endokrin tertentu dibagi menjadi primer atau sekunder, masing-masing bergantung pada apakah defek terletak di kelenjar tersebut atau disebabkan oleh rangsangan berlebihan dari luar. Hipersekresi dapat disebabkan oleh (1) tumor yang mengabaikan sinyal regulatorik normal dan terus-menerus mengeluarkan hormon secara berlebihan dan (2) faktor imunologik, misalnya rangsangan berlebihan kelenjar tiroid oleh antibodi abnormal yang memiliki kerja mirip TSH, hormon tropik tiroid. Peningkatan berlebihan kadar suatu hormon juga dapat disebabkan oleh penyalahgunaan suatu bahan, misalnya pemakaian ilegal hormon steroid tertentu oleh atlet untuk meningkatkan massa otot dengan mendorong sintesis protein di sel otot (lihat h. 303).

Terdapat beberapa cara untuk mengobati hipersekresi hormon. Jika tumor penyebabnya, maka tumor tersebut dapat diangkat secara bedah atau dihancurkan dengan terapi radiasi. Pada sebagian kasus, hipersekresi mungkin dapat dibatasi oleh obat yang menghambat sintesis hormon atau menghambat sekresi hormon. Kadang-kadang penyakit dapat diatasi dengan pemberian obat yang menghambat kerja hormon tanpa menurunkan sekresi hormon yang berlebihan.

GANGGUAN KEPEKAAN SEL SASARAN

Disfungsi endokrin juga dapat terjadi karena sel sasaran tidak berespons secara adekuat terhadap hormon, meskipun konsentrasi efektif hormon dalam plasma normal. Kekurangpekaan ini dapat disebabkan, misalnya, oleh ketiadaan bawaan reseptor untuk hormon, seperti pada *sindrom feminisasi testis*. Pada keadaan ini reseptor untuk testosteron, hormon maskulinisasi yang diproduksi oleh testis pria, tidak dibentuk karena defek genetik spesifik. Meskipun kadar testosteron adekuat namun tidak terjadi maskulinisasi seolah-olah tidak terdapat testosteron. Kelainan responsivitas juga dapat terjadi jika sel sasaran untuk hormon tertentu tidak memiliki enzim yang esensial untuk melaksanakan respons.

■ Responsivitas sel sasaran dapat diubah-ubah dengan mengatur jumlah reseptor spesifik hormon.

Berbeda dari disfungsi endokrin akibat kelainan reseptor *tanpa disengaja*, reseptor sel sasaran untuk hormon tertentu dapat dengan *sengaja diubah* akibat mekanisme kontrol fisiologik. Respons sel sasaran terhadap hormon berkaitan dengan jumlah reseptor sel yang ditempati oleh molekul hormon tersebut, yang sebaliknya bergantung tidak saja pada konsentrasi hormon dalam plasma tetapi juga oleh jumlah reseptor di sel sasaran untuk hormon tersebut. Karena itu, respons suatu sel sasaran terhadap konsentrasi plasma tertentu dapat diturunkan atau ditingkatkan secara cermat dengan mengubah-ubah jumlah reseptor yang tersedia untuk mengikat hormon.

DOWN REGULATION

Sebagai ilustrasi tentang pengaturan cermat ini, ketika konsentrasi insulin plasma terus-menerus meningkat, jumlah total reseptor sel sasaran untuk insulin berkurang sebagai akibat langsung dari efek peningkatan kadar insulin pada reseptor insulin. Fenomena ini, yang dikenal sebagai **down regulation**, merupakan mekanisme umpan balik negatif lokal penting yang mencegah sel sasaran bereaksi berlebihan terhadap konsentrasi insulin yang tinggi; yaitu, sel sasaran mengalami *desensitisasi* terhadap insulin, membantu menumpukan efek hipersekresi insulin.

Down regulation insulin terjadi melalui mekanisme berikut. Pengikatan insulin dengan reseptor di permukaan sel memicu endositosis kompleks hormon-reseptor, yang kemudian diserang oleh enzim-enzim lisosom intrasel. Internalisasi

ini memiliki dua tujuan: merupakan jalur untuk menguraikan hormon dan membantu mengatur jumlah reseptor yang tersedia di permukaan sel. Pada konsentrasi insulin plasma yang tinggi, jumlah reseptor permukaan untuk insulin secara bertahap berkurang akibat laju internalisasi dan degradasi yang tinggi yang ditimbulkan oleh peningkatan pengikatan hormon. Laju sintesis reseptor baru di retikulum endoplasma dan penyisipannya di membran plasma tidak dapat mengimbangi laju destruksinya. Seiring dengan waktu, berkurangnya reseptor menyebabkan sensitivitas sel sasaran terhadap peningkatan kadar hormon berkurang.

PERMISSIVENESS, SINERGISME, DAN ANTAGONISME

Efek suatu hormon dipengaruhi tidak saja oleh konsentrasi hormon itu sendiri tetapi juga oleh konsentrasi hormon lain yang berinteraksi dengannya. Karena hormon tersebar luas di seluruh darah maka sel sasaran dapat terpajan ke banyak hormon secara bersamaan, menimbulkan banyak interaksi hormon kompleks di sel sasaran. Hormon sering mengubah reseptor untuk hormon jenis lain sebagai bagian dari aktivitas fisiologik normalnya. Suatu hormon dapat mempengaruhi aktivitas hormon lain di sel sasaran tertentu melalui satu dari tiga cara: permissiveness, sinergisme, dan antagonisme.

■ Pada **permissiveness**, satu hormon harus ada dalam jumlah memadai agar hormon lain dapat berefek secara penuh. Pada hakikatnya, hormon pertama, dengan meningkatkan kepekaan sel sasaran terhadap hormon lain, “mengijinkan” hormon lain ini menimbulkan efek penuhnya. Sebagai contoh, hormon tiroid meningkatkan jumlah reseptor untuk epinefrin di sel sasaran epinefrin, meningkatkan efektivitas epinefrin. Tanpa hormon tiroid, efektivitas epinefrin hanya marginal.

■ **Sinergisme** terjadi jika kerja beberapa hormon bersifat saling melengkapi dan efek kombinasi mereka lebih besar daripada penjumlahan efek masing-masing. Satu contoh adalah kerja sinergistik *follicle-stimulating hormone* dan testosteron, di mana keduanya dibutuhkan untuk mempertahankan laju normal produksi sperma. Sinergisme terjadi karena pengaruh masing-masing hormon terhadap jumlah atau afinitas reseptor hormon yang lain.

■ **Antagonisme** terjadi ketika suatu hormon menyebabkan berkurangnya reseptor untuk hormon lain, mengurangi efektivitas hormon kedua. Sebagai gambaran, progesteron (suatu hormon yang disekresikan selama kehamilan yang mengurangi kontraksi uterus) menghambat kepekaan uterus terhadap estrogen (hormon lain yang dikeluarkan selama kehamilan yang meningkatkan kontraksi uterus). Dengan menyebabkan penurunan reseptor estrogen di otot polos uterus, progesteron mencegah estrogen melaksanakan efek eksitatoriknya selama kehamilan dan menjaga lingkungan uterus tetap tenang (tidak berkontraksi) agar janin dapat berkembang.

Ini adalah gambaran singkat fungsi umum sistem endokrin. Tabel 18-2 meringkaskan fungsi-fungsi spesifik terpenting dari hormon-hormon utama. Meskipun daftar-

nya tampak lengkap namun masih terdapat beragam “kandidat” hormon atau hormon potensial yang belum digolongkan secara penuh sebagai hormon, karena hormon-hormon tersebut belum cukup memenuhi definisi klasik suatu hormon atau karena baru ditemukan sehingga status hormonnya masih belum dipastikan. Tabel tersebut juga tidak menyertakan sitokin yang dikeluarkan oleh sel efektor sistem pertahanan (sel darah putih dan makrofag; lihat h. 473) dan berbagai faktor pertumbuhan yang baru terungkap dan masih belum dipahami yang mendorong pertumbuhan jaringan spesifik, misalnya faktor pertumbuhan epidermis (*epidermal growth factor*) dan faktor pertumbuhan saraf (*nerve growth factor*). Selain itu, kemungkinan akan ditemukan hormon-hormon baru, dan mungkin dijumpai fungsi-fungsi baru dari hormon yang sudah diketahui. Sebagai contoh, peran vasopresin dalam menghemat H_2O selama pembentukan urin adalah yang pertama kali ditemukan, diikuti kemudian oleh penemuan efek konstriktornya pada arteriol. Yang terakhir, vasopresin juga diketahui berperan dalam demam, belajar, mengingat, dan perilaku.

Sebagian dari hormon yang tercantum di tabel telah dibicarakan di tempat lain dan tidak dibahas lebih lanjut di sini; yaitu hormon ginjal (eritropoietin di Bab 11 dan renin di Bab 14), trombopoietin dari hati (Bab 11), hormon saluran cerna (Bab 16), timosin dari timus (Bab 12), peptida natriuretik atrium dari jantung (Bab 15), serta leptin dan adipokin lain dari jaringan lemak (Bab 17). Hormon sisanya dijelaskan secara lebih rinci di bab ini dan dua bab selanjutnya. Kita memulai bab ini dengan kelenjar endokrin sentral—kelenjar yang berada di otak sendiri atau berkaitan erat dengan otak—yaitu, hipotalamus, kelenjar hipofisis, dan kelenjar pineal. Kelenjar endokrin perifer dibahas di bab-bab berikutnya.

HIPOTALAMUS DAN HIPOFISIS

Kelenjar hipofisis, atau **pituitary**, adalah kelenjar endokrin kecil yang terletak di rongga tulang di dasar otak tepat di bawah hipotalamus (Gambar 18-5). Hipofisis dihubungkan dengan hipotalamus oleh sebuah tangkai penghubung tipis. Jika anda menunjukkan satu jari antara kedua mata dan jari lain mengarah ke telinga anda maka titik imajiner tempat garis-garis ini berpotongan adalah letak hipofisis anda.

■ Kelenjar hipofisis terdiri dari lobus anterior dan posterior.

Hipofisis memiliki dua lobus yang secara anatomis dan fungsional berbeda, **hipofisis posterior** dan **hipofisis anterior**. Hipofisis posterior terdiri dari jaringan saraf dan karenanya juga dinamai **neurohipofisis**. Hipofisis anterior terdiri dari jaringan epitel kelenjar dan karenanya juga dinamai **adenohipofisis** (*adeno* artinya “kelenjar”). Hipofisis anterior dan posterior hanya memiliki kesamaan lokasi.

Tabel 18-2

Ringkasan Hormon-hormon Utama

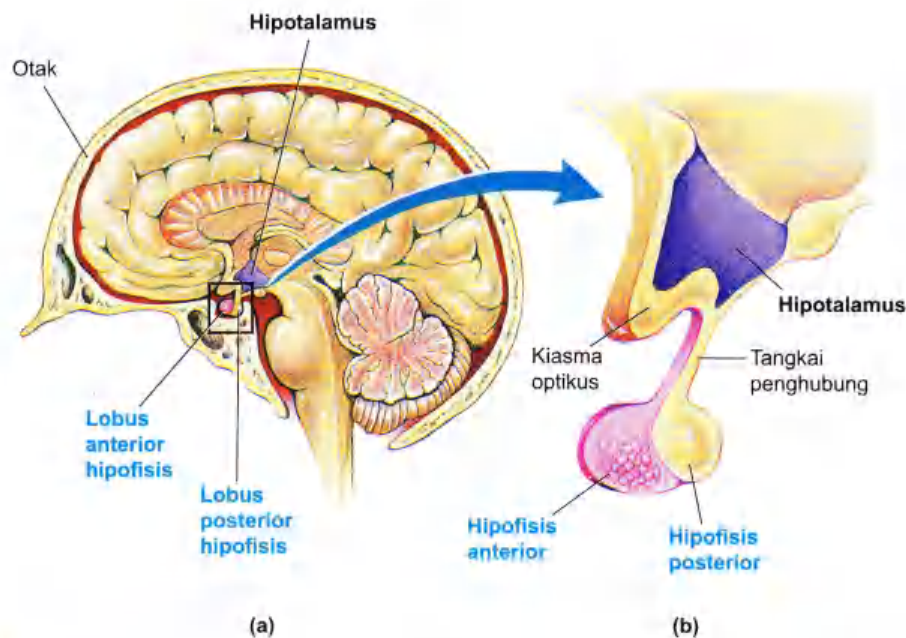
KELENJAR ENDOKRIN	HORMON	SEL SASARAN	FUNGSI UTAMA HORMON
Hipotalamus	<i>Releasing hormone</i> dan <i>inhibiting hormone</i> (TRH, CRH, GnRH, GHRH, GHIH, PRH, PIH)	Hipofisis anterior	Mengontrol pengeluaran hormon-hormon hipofisis anterior
Hipofisis posterior (hormon disimpan di sini)	Vasopresin (hormon antidiuretik)	Tubulus ginjal	Meningkatkan reabsorpsi H ₂ O
	Oksitosin	Ateriol Uterus Kelenjar mamaria (payudara)	Menyebabkan vasokonstriksi Meningkatkan kontraktilitas Menyebabkan penyemprotan susu
Hipofisis anterior	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> (TSH)	Sel folikel tiroid	Merangsang sekresi T ₃ dan T ₄
	<i>Adrenocorticotrophic hormone</i> (ACTH)	Zona fasikulata dan zona retikularis korteks adrenal	Merangsang sekresi kortisol
	Hormon pertumbuhan	Tulang; jaringan lunak	Esensial tetapi pertumbuhan tidak hanya bergantung padanya; merangsang pertumbuhan tulang dan jaringan lunak; efek metabolik mencakup anabolisme protein, mobilisasi lemak, dan penghematan glukosa
	<i>Follicle-stimulating hormone</i> (FSH)	Hati	Merangsang sekresi somatomedin
		Wanita: folikel ovarium	Mendorong pertumbuhan dan perkembangan folikel; merangsang sekresi estrogen.
	<i>Follicle-stimulating hormone</i> (FSH)	Pria: tubulus seminiferus di testis	Merangsang produksi sperma
	<i>Luteinizing hormone</i> (LH) (<i>interstitial cell-stimulating hormone</i> , ICSH)	Wanita: folikel ovarium dan korpus luteum	Merangsang ovulasi, perkembangan korpus luteum, dan sekresi estrogen dan progesteron
		Pria: sel interstisium Leydig di testis	Merangsang sekresi testosteron
	Prolaktin	Wanita: kelenjar mamaria	Mendorong perkembangan payudara; merangsang sekresi susu
		Pria	Tidak jelas
Kelenjar pineal	Melatonin	Otak; hipofisis anterior; organ reproduksi; sistem imun; kemungkinan yang lain	Mensinkronkan irama biologis tubuh dengan sinyal eksternal; menghambat gonadotropin, penurunannya mungkin merupakan pemicu pubertas; bekerja sebagai antioksidan; meningkatkan imunitas
Sel folikel kelenjar tiroid	Tetraiodotironin (T ₄ atau tiroksin); triiodotironin (T ₃)	Sebagian besar sel	Meningkatkan laju metabolik; esensial bagi pertumbuhan dan perkembangan saraf
Sel C kelenjar tiroid	Kalsitonin	Tulang	Menurunkan konsentrasi Ca ²⁺ plasma
Korteks adrenal <i>Zona glomerulosa</i> <i>Zona fasikulata dan zona retikularis</i>	Aldosteron (mineralokortikoid)	Tubulus ginjal	Meningkatkan reabsorpsi Na ⁺ dan sekresi K ⁺
	Kortisol (glukokortikoid)	Sebagian besar sel	Meningkatkan glukosa darah dengan mengorbankan simpanan lemak dan protein; berperan dalam adaptasi stres
	Androgen (dehidroepiandrosteron)	Wanita: otak dan tulang	Berperan dalam lonjakan pertumbuhan masa pubertas dan dorongan seks pada wanita
Medula adrenal	Epinefrin dan norepinefrin	Reseptor simpatis di seluruh tubuh	Memperkuat sistem saraf simpatis; berperan dalam adaptasi stres dan regulasi tekanan darah

(berlanjut)

Tabel 18-2

Ringkasan Hormon-hormon Utama (lanjutan)

KELENJAR ENDOKRIN	HORMON	SEL SASARAN	FUNGSI UTAMA HORMON
Pankreas endokrin (pulau Langerhans)	Insulin (sel β)	Sebagian besar sel	Mendorong penyerapan, pemakaian, dan penyimpanan nutrisi oleh sel
	Glukagon (sel α)	Sebagian besar sel	Penting untuk mempertahankan kadar nutrisi dalam darah selama masa pascaabsorpsi
	Somatostatin (sel D)	Sistem pencernaan Sel <i>islet</i> pankreas	Menghambat pencernaan dan penyerapan nutrisi, Menghambat sekresi semua hormon pankreas
Kelenjar paratiroid	Hormon paratiroid (PTH)	Tulang, ginjal, usus	Meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} plasma; menurunkan konsentrasi PO_4^{3-} plasma; merangsang pengaktifan vitamin D
Gonad			
Wanita: ovarium	Estrogen (estradiol)	Organ seks wanita; tubuh secara keseluruhan	Mendorong perkembangan folikel; mengatur perkembangan karakteristik seks sekunder; merangsang pertumbuhan uterus dan payudara
	Progesteron	Tulang Uterus	Mendorong penutupan lempeng epifisis Mempersiapkan organ ini untuk kehamilan
Pria: testis	Testosteron	Organ seks pria; tubuh secara keseluruhan Tulang	Merangsang produksi sperma; mengatur perkembangan karakteristik seks sekunder; menimbulkan dorongan seks Meningkatkan lonjakan pertumbuhan masa pubertas; mendorong penutupan lempeng epifisis
Testis dan ovarium	Inhibin	Hipofisis anterior	Menghambat sekresi <i>follicle-stimulating hormone</i>
Plasenta	Estrogen (estriol); progesteron	Organ seks wanita	Membantu mempertahankan kehamilan; mempersiapkan payudara untuk menyusui
	Gonadotropin korion	Korpus luteum ovarium	Mempertahankan korpus luteum kehamilan
Ginjal	Renin ($\rightarrow$ angiotensin)	Zona glomerulosa korteks adrenal (dipengaruhi oleh angiotensin, yang diaktifkan oleh renin)	Merangsang sekresi aldosteron
Lambung	Eritropoietin	Sumsum tulang	Merangsang produksi eritropoietin
Duodenum	Gastrin	Kelenjar eksokrin dan otot polos saluran cerna; pankreas; hati; kandung empedu	Mengontrol motilitas dan sekresi untuk mempermudah proses pencernaan dan penyerapan
	Sekretin; kolesistokinin		Merangsang sekresi insulin
	Peptida insulinotropik dependen glukosa	Pankreas endokrin	
Hati	Somatomedin (faktor pertumbuhan mirip insulin; <i>insulin-like growth factor</i> , IGF)	Tulang; jaringan lunak	Mendorong pertumbuhan
Kulit	Trombopoietin	Sumsum tulang	Merangsang produksi trombosit
	Vitamin D	Usus	Meningkatkan penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-}
Timus	Timosin	Limfosit T	Meningkatkan proliferasi dan fungsi limfosit T
Jantung	Peptida natriuretik atrium	Tubulus ginjal	Menghambat reabsorpsi Na^+
Jaringan lemak	Leptin	Hipotalamus	Menekan nafsu makan; penting dalam kontrol jangka panjang berat badan
	Adipokin lain	Berbagai tempat	Berperan dalam metabolisme dan peradangan



Gambar 18-5

Anatomi kelenjar hipofisis. (a) Hubungan kelenjar hipofisis dengan hipotalamus serta bagian otak lainnya. (b) Pembesaran skematik kelenjar hipofisis dan hubungannya dengan hipotalamus.

Pada sebagian spesies, adenohipofisis juga mencakup lobus ketiga (*lobus intermedius*), tetapi manusia tidak memiliki lobus ini. Pada vertebrata rendah, lobus intermedius mengeluarkan beberapa *melanocyte-stimulating hormone* (MSH), yang mengatur warna kulit dengan mengontrol penyebaran granula yang mengandung pigmen *melanin* (lihat h. 486). Dengan mengatur warna kulit pada amfibi, reptil, dan ikan tertentu, MSH berperan penting dalam kamuflase spesies-spesies ini.

Pada manusia, sebagian dari hipofisis anterior yang terbentuk sesaat sebagai lobus intermedius tersendiri selama masa janin mengeluarkan sejumlah kecil MSH. Hormon ini tidak berperan dalam perbedaan jumlah melanin yang mengendap di kulit berbagai ras atau berkaitan dengan proses penggelapan kulit, meskipun aktivitas MSH yang berlebihan menyebabkan kulit menjadi lebih gelap. Pada manusia MSH memiliki peran yang sama sekali berbeda yaitu mengontrol asupan makanan (lihat h. 705). MSH juga tampaknya mempengaruhi eksitabilitas sistem saraf, mungkin meningkatkan daya ingat dan belajar. Selain itu, MSH terbukti menekan sistem imun, mungkin berfungsi secara *check-and-balance* untuk mencegah respons imun yang berlebihan.

■ Hipotalamus dan hipofisis posterior bekerja sebagai satu kesatuan untuk mengeluarkan vasopresin dan oksitosin.

Pengeluaran hormon-hormon dari hipofisis posterior dan anterior secara langsung dikontrol oleh hipotalamus, tetapi sifat hubungan keduanya sama sekali berbeda. Hipofisis posterior berhubungan dengan hipotalamus melalui suatu jalur saraf, sementara hipofisis anterior berhubungan dengan

hipotalamus melalui pembuluh darah yang bersifat unik. Kita mula-mula akan mempelajari hipofisis posterior.

Hipotalamus dan hipofisis posterior membentuk suatu sistem neuroendokrin yang terdiri dari suatu populasi neuron neurosekretorik yang badan selnya terletak di dua kelompok di hipotalamus (*nukleus supraoptikus* dan *nukleus paraventrikel*). Akson dari neuron-neuron ini turun melalui tangkai penghubung tipis untuk berakhir di kapiler di hipofisis posterior (Gambar 18-6). Hipofisis posterior terdiri dari ujung-ujung saraf ini plus sel penunjang mirip glia. Secara fungsional dan anatomis, hipofisis posterior sebenarnya hanya perpanjangan dari hipotalamus.

Hipofisis posterior sebenarnya tidak menghasilkan hormon apapun. Bagian ini hanya menyimpan dan, setelah mendapat rangsangan yang sesuai, mengeluarkan dua hormon peptida kecil, *vasopresin* dan *oksitosin*, yang disintesis oleh badan sel neuron di hipotalamus, ke dalam darah. Kedua peptida hidrofilik ini dibuat di nukleus supraoptikus dan paraventrikel, tetapi satu neuron hanya dapat menghasilkan salah satu dari kedua hormon ini. Hormon yang disintesis dikemas dalam granula sekretorik yang diangkut melalui sitoplasma akson (lihat h. 44) dan disimpan di terminal neuron di hipofisis posterior. Setiap ujung saraf ini menyimpan vasopresin atau oksitosin, tidak keduanya. Karena itu, hormon-hormon ini dapat dikeluarkan secara independen sesuai kebutuhan. Akibat sinyal stimulatorik ke hipotalamus, vasopresin atau oksitosin dilepaskan ke dalam darah sistemik dari hipofisis posterior melalui proses eksositosis granula sekretorik yang sesuai. Pelepasan hormon ini terjadi sebagai respons terhadap potensial aksi yang berasal dari badan sel hipotalamus dan merambat ke ujung saraf di hipofisis posterior. Seperti pada neuron lainnya, potensial

aksi dihasilkan di neuron neurosekretorik ini sebagai respons terhadap sinyal sinaptik ke badan sel saraf.

Efek vasopresin dan oksitosin diringkaskan di sini untuk menuntaskan pembahasan kita tentang endokrin. Keduanya dijelaskan secara lebih rinci di bagian lain—vasopresin di Bab 14 dan 15 dan oksitosin di Bab 20.

VASOPRESIN

Vasopresin (hormon antidiuretik, ADH) memiliki dua efek utama yang sesuai dengan namanya: (1) meningkatkan rensi H_2O oleh ginjal (efek antidiuretik), dan (2) menyebabkan kontraksi otot polos arteriol (suatu efek presor pembuluh). Efek pertama memiliki peran fisiologik lebih penting. Pada kondisi normal, vasopresin adalah faktor endokrin utama yang mengatur pengeluaran H_2O dalam urin dan keseimbangan H_2O secara keseluruhan. Sebaliknya, vasopresin dalam kadar biasa hanya berperan minimal dalam mengatur tekanan darah melalui efek presornya.

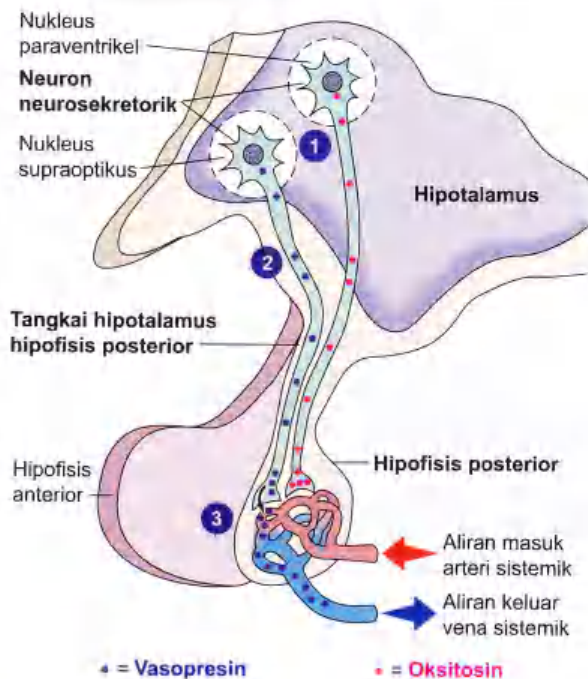
Kontrol utama pelepasan vasopresin dari hipofisis posterior adalah masukan dari osmoreseptor hipotalamus, yang

meningkatkan sekresi vasopresin sebagai respons terhadap peningkatan osmolaritas plasma. Masukan yang lebih lemah dari reseptor volume atrium kiri meningkatkan sekresi vasopresin sebagai respons terhadap penurunan volume CES dan tekanan darah arteri (lihat h. 616). (Untuk keterangan lebih lanjut tentang makna sekresi vasopresin ketika berolahraga pada keadaan panas, lihatlah fitur dalam boks di h. 736, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

OKSITOSIN

Oksitosin merangsang kontraksi otot polos uterus untuk membantu mengeluarkan janin selama persalinan, dan hormon ini juga merangsang penyemprotan (ejeksi) susu dari kelenjar mamaria (payudara) selama menyusui. Sekresi oksitosin ditingkatkan oleh refleksi-refleksi yang berasal dari jalan lahir selama persalinan dan oleh refleksi yang terpicu ketika bayi menghisap payudara.

Selain kedua efek fisiologik utama tersebut, oksitosin terbukti juga mempengaruhi berbagai perilaku, terutama perilaku ibu. Sebagai contoh, hormon ini meningkatkan ikatan batin antara ibu dan bayinya.



- 1 Nukleus paraventrikul dan supraoptikus mengandung neuron-neuron yang menghasilkan vasopresin dan oksitosin. Hormonnya, vasopresin atau oksitosin, bergantung pada neuronnya, disintesis di badan sel neuron di hipotalamus.
- 2 Hormon mengalir menyusuri akson untuk disimpan di ujung neuron di dalam hipofisis posterior.
- 3 Jika neuron mengalami eksitasi maka hormon simpanan dibebaskan dari ujung-ujung saraf ini ke dalam darah sistemik untuk disebar ke seluruh tubuh.

Gambar 18-6

Hubungan hipotalamus dan hipofisis posterior.

■ Sebagian besar hormon hipofisis anterior bersifat tropik.

Tidak seperti hipofisis posterior, yang mengeluarkan hormon yang disintesis oleh hipotalamus, hipofisis anterior itu sendiri membentuk hormon-hormon yang akan dibebaskannya ke dalam darah. Berbagai populasi sel di dalam hipofisis anterior mengeluarkan enam hormon peptida utama. Efek masing-masing hormon ini dijelaskan secara lebih rinci di bagian selanjutnya. Untuk saat ini, inilah pernyataan singkat tentang efek utama hormon-hormon tersebut yang menjadi pedoman untuk pemberian namanya (Gambar 18-7):

1. **Hormon pertumbuhan (*growth hormone*, GH, *somatotropin*)**, hormon primer yang bertanggung jawab mengatur pertumbuhan tubuh keseluruhan, juga penting dalam metabolisme intermediat.
2. ***Thyroid-stimulating hormone* (TSH, *tirotropin*)** merangsang sekresi hormon tiroid dan pertumbuhan kelenjar tiroid.
3. **Hormon adrenokortikotropik (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH, *adrenokortikotropin*)** merangsang sekresi kortisol oleh korteks adrenal dan mendorong pertumbuhan korteks adrenal.
4. ***Follicle-stimulating hormone* (FSH)** memiliki fungsi berbeda pada wanita dan pria. Pada wanita, hormon ini merangsang pertumbuhan dan perkembangan folikel ovarium, tempat berkembangnya ovum atau sel telur. Hormon ini juga mendorong sekresi hormon estrogen oleh ovarium. Pada pria FSH diperlukan untuk produksi sperma.
5. ***Luteinizing hormone* (LH)** juga berfungsi berbeda pada wanita dan pria. Pada wanita LH berperan dalam ovulasi dan luteinisasi (yaitu, pembentukan korpus luteum penghasil hormon di ovarium setelah ovulasi). LH juga mengatur sekresi hormon-hormon seks wanita,

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Respons Endokrin Terhadap Efek Kombinasi Panas dan Olahraga

Ketika seseorang berolahraga di lingkungan yang panas, mempertahankan volume plasma menjadi hal yang sangat penting bagi homeostasis. Olahraga dalam cuaca panas menyebabkan pengeluaran cairan dalam jumlah besar melalui keringat. Secara bersamaan, dibutuhkan pengalihan darah ke kulit agar terjadi pendinginan dan peningkatan aliran darah ke otot-otot yang aktif. Untuk mempertahankan curah jantung, aliran balik vena juga harus memadai. Sistem neurosekretorik hipotalamus-hipofisis posterior merespons terhadap berbagai kebutuhan cairan yang saling bertentangan ini dengan mengeluarkan vasopresin (penghemat air),

menurunkan pengeluaran urin untuk menjaga volume plasma.

Studi-studi umumnya memperlihatkan bahwa olahraga dalam keadaan panas merangsang pengeluaran vasopresin, yang menyebabkan penurunan pengeluaran cairan melalui urin. Dalam satu penelitian yang dilakukan selama suatu gerak jalan 9 km di bawah cuaca panas, curah urin rerata peserta turun menjadi 134 ml (curah urin normal selama periode waktu yang sama harusnya dua kali lipat dari jumlah tersebut), sementara pengeluaran keringat rerata adalah 4 liter. Hidrasi berlebihan sebelum olahraga tampaknya menurunkan intensitas respons ini, mengisyaratkan

bahwa peningkatan vasopresin berkaitan dengan osmolaritas plasma. Jika kehilangan cairan tidak diganti secara adekuat maka osmolaritas plasma meningkat. Ketika mendeteksi kondisi hipertonik ini, osmoreseptor hipotalamus mendorong peningkatan sekresi vasopresin dari hipofisis posterior. Namun, sebagian peneliti percaya bahwa peningkatan pengeluaran vasopresin disebabkan oleh faktor lain, misalnya perubahan tekanan darah atau aliran darah ginjal. Apapun mekanismenya, pelepasan vasopresin adalah suatu respons fisiologik penting terhadap olahraga dalam cuaca panas.

estrogen dan progesteron, oleh ovarium. Pada pria hormon ini merangsang sel interstisium Leydig di testis untuk mengeluarkan hormon seks pria, testosteron, sehingga hormon ini memiliki nama alternatif *interstitial cell-stimulating hormone* (ICSH).

6. **Prolaktin (PRL)** meningkatkan perkembangan payudara dan produksi susu pada wanita. Fungsinya pada pria belum jelas, meskipun bukti menunjukkan bahwa hormon ini mungkin merangsang produksi reseptor LH di testis. Selain itu, studi-studi terakhir mengisyaratkan bahwa prolaktin mungkin meningkatkan sistem imun dan menunjang pembentukan pembuluh darah baru di tingkat jaringan pada kedua jenis kelamin—kedua efek ini sama sekali tidak berkaitan dengan perannya dalam fisiologi reproduksi.

TSH, ACTH, FSH, dan LH adalah hormon tropik, karena masing-masing mengatur sekresi kelenjar endokrin spesifik lain. FSH dan LH secara kolektif disebut sebagai **gonadotropin** karena mengontrol sekresi hormon-hormon seks oleh gonad (ovarium dan testis). Karena hormon pertumbuhan menghasilkan efek merangsang pertumbuhannya secara tak langsung dengan merangsang pelepasan hormon-hormon hati, *somatomedin*, maka hormon ini juga kadang digolongkan sebagai hormon tropik. Di antara hormon-hormon hipofisis anterior, prolaktin adalah satu-satunya yang tidak merangsang sekresi hormon lain. Di antara hormon-hormon tropik, FSH, LH, dan hormon pertumbuhan berefek pada sel sasaran non-endokrin selain merangsang sekresi hormon lain.

■ **Releasing dan inhibiting hormone hipotalamus membantu mengatur sekresi hormon hipofisis anterior.**

Tidak satupun hormon hipofisis anterior dikeluarkan dengan kecepatan tetap. Meskipun masing-masing hormon ini memiliki sistem kontrol tersendiri namun terdapat beberapa

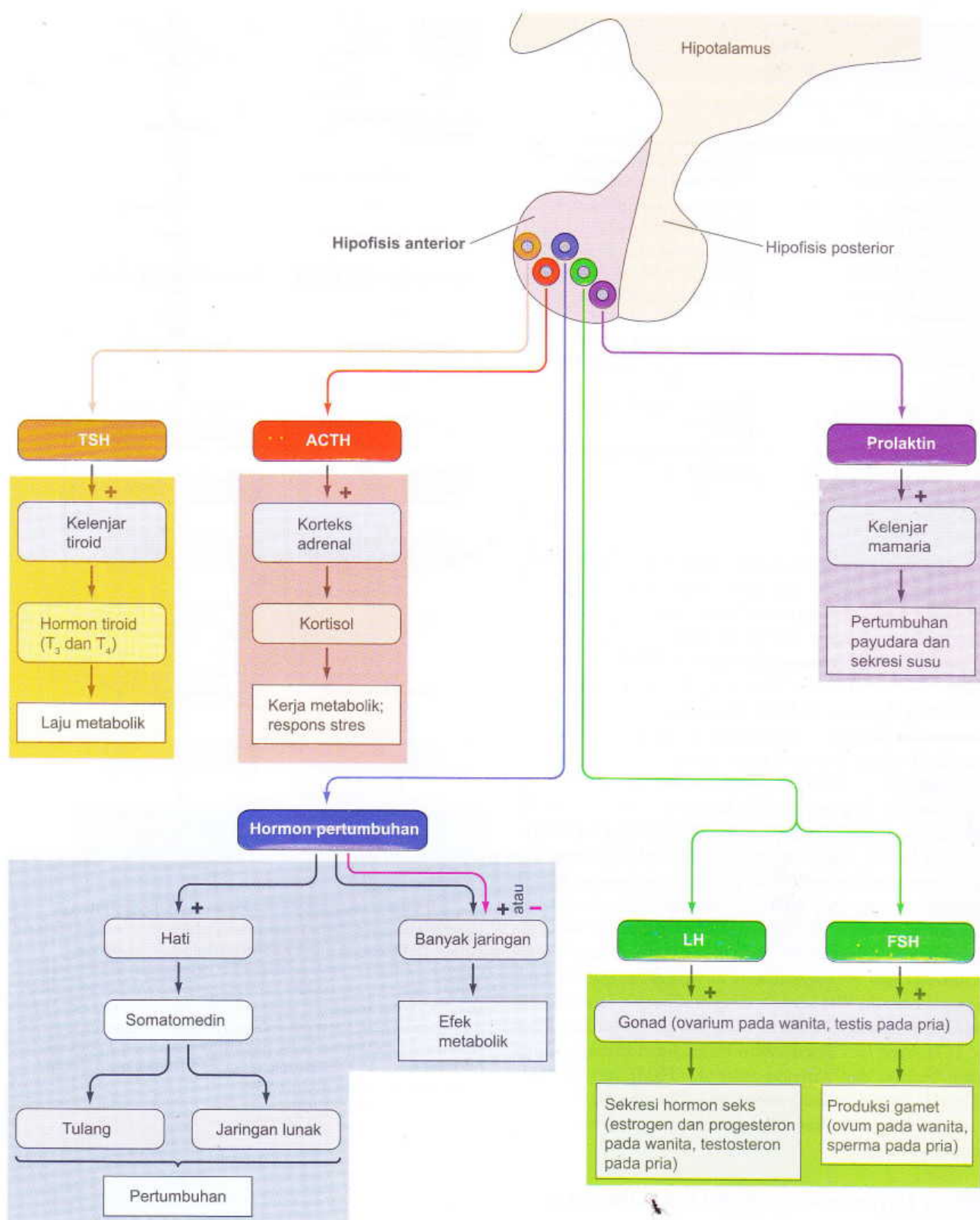
pola regulasi umum. Dua faktor terpenting yang mengatur sekresi hormon hipofisis anterior adalah (1) hormon hipotalamus dan (2) umpan balik oleh hormon kelenjar sasaran.

Karena mengeluarkan hormon-hormon yang mengontrol sekresi berbagai hormon lain maka hipofisis anterior sejak lama dijuluki sebagai “*master gland*” yang sebenarnya kurang tepat. Para ilmuwan kini mengetahui bahwa pelepasan setiap hormon hipofisis anterior umumnya dikontrol oleh hormon lain yang diproduksi oleh hipotalamus. Sekresi neurohormon regulatorik ini, sebaliknya, dikontrol oleh berbagai sinyal saraf dan hormon ke sel neurosekretorik hipotalamus.

PERAN **RELEASING** DAN **INHIBITING HORMONE** HIPOTALAMUS

Sekresi setiap hormon hipofisis anterior dirangsang atau dihambat oleh satu atau lebih dari tujuh **hormon hipofisiotropik** hipotalamus (*tropik* artinya “merawat”). Hormon-hormon peptida kecil ini tercantum di Tabel 18-3. Hormon-hormon ini diberi nama **releasing hormone** atau **inhibiting hormone**, bergantung pada kerjanya. Efek primer hormon terlihat dari nama yang disandangnya. Sebagai contoh, **thyrotropin-releasing hormone** (TRH) merangsang pengeluaran TSH (alias tirotopin) dari hipofisis anterior, sementara **prolactin-inhibiting hormone** (PIH) menghambat pengeluaran prolaktin dari hipofisis anterior. Perhatikan bahwa umumnya hormon hipofisiotropik terlibat dalam rantai komando hierarki tiga hormon (Gambar 18-8): hormon hipofisiotropik hipotalamus (*hormon 1*) mengontrol pengeluaran hormon tropik hipofisis anterior (*hormon 2*). Hormon tropik ini, selanjutnya, mengatur sekresi hormon kelenjar endokrin sasaran (*hormon 3*), yang menimbulkan efek fisiologik akhir.

Meskipun para ahli endokrinologi semula berspekulasi bahwa terdapat satu hormon hipofisiotropik untuk setiap hormon hipofisis anterior, namun kini diketahui bahwa banyak hormon hipotalamus memiliki lebih dari satu efek,



Gambar 18-7

Fungsi hormon hipofisis anterior. Lima jenis sel endokrin menghasilkan enam hormon hipofisis anterior—TSH, ACTH, hormon pertumbuhan, LH, dan FSH (dihasilkan oleh tipe sel yang sama), dan prolaktin—yang memiliki beragam efek di seluruh tubuh.

Tabel 18-3

Hormon Hipofisiotropik Utama

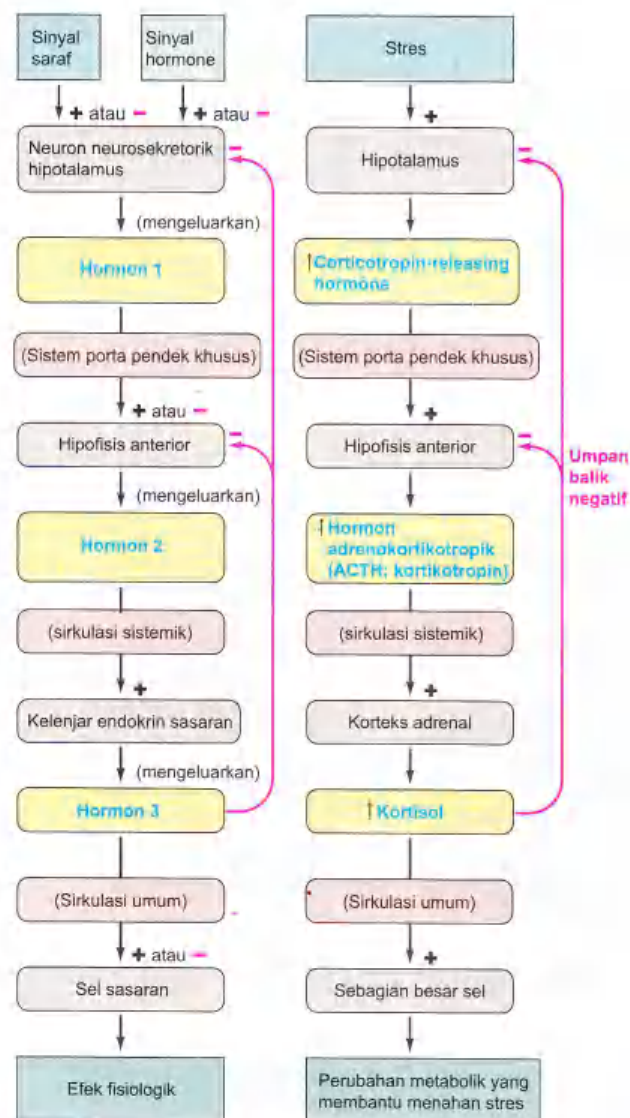
HORMON	EFEK PADA HIPOFISIS ANTERIOR
<i>Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)</i>	Merangsang pengeluaran TSH (tirotropin) dan prolaktin
<i>Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)</i>	Merangsang pengeluaran ACTH (kortikotropin)
<i>Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)</i>	Merangsang pengeluaran FSH dan LH (gonadotropin)
<i>Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH)</i>	Merangsang pelepasan hormon pertumbuhan
<i>Growth Hormone-Inhibiting Hormone (GHIH)</i>	Menghambat pelepasan hormon pertumbuhan dan TSH
<i>Prolactin-Releasing Hormone (PRH)</i>	Merangsang pelepasan prolaktin
<i>Prolactin-Inhibiting Hormone (PIH)</i>	Menghambat pengeluaran prolaktin

sehingga namanya hanya menunjukkan fungsi yang pertama kali diketahui. Selain itu, satu hormon hipofisis anterior mungkin diatur oleh dua atau lebih hormon hipofisiotropik, yang bahkan mungkin berefek berlawanan. Sebagai contoh, *growth hormone-releasing hormone (GHRH)* merangsang sekresi hormon pertumbuhan, sementara *growth hormone-inhibiting hormone (GHIH)*, yang juga dikenal sebagai somatostatin, menghambatnya. Produksi sel hipofisis anterior penghasil hormon pertumbuhan (yaitu, laju sekresi hormon pertumbuhan) sebagai respons terhadap dua sinyal yang bertentangan bergantung pada konsentrasi relatif hormon-hormon hipotalamus ini serta intensitas sinyal regulatorik lain.

Di banyak bagian otak di luar hipotalamus dihasilkan pembawa-pembawa pesan kimiawi yang strukturnya identik dengan *releasing* dan *inhibiting hormone* hipotalamus dan dengan vasopresin. Berbagai pembawa pesan ini tidak dikeluarkan ke dalam darah tetapi bekerja lokal sebagai neurotransmitter dan neuromodulator di tempat-tempat tersebut. Sebagai contoh, PIH identik dengan *dopamin*, suatu neurotransmitter utama di nukleus basal dan di tempat lain (lihat h. 167). Yang lain diperkirakan memodulasi berbagai fungsi yang berkisar dari aktivitas motorik (TRH) sampai libido (GnRH) hingga belajar (vasopresin). Contoh-contoh ini semakin menggambarkan beragamnya cara pembawa pesan kimiawi bekerja.

PERAN SISTEM PORTA HIPOTALAMUS-HIPOFISIS

Hormon-hormon regulatorik hipotalamus mencapai hipofisis anterior melalui sistem pembuluh darah unik sebagai penghubungnya. Berbeda dari koneksi saraf langsung antara hipotalamus dan hipofisis posterior, hubungan anatomik dan fungsional antara hipotalamus dan hipofisis anterior adalah suatu koneksi kapiler ke kapiler yang unik, **sistem porta hipotalamus-hipofisis**. Sistem porta adalah susunan pembuluh darah di mana darah vena mengalir



Gambar 18-8

Rantai hierarki komando dan umpan balik negatif dalam kontrol endokrin. Jalur umum yang melibatkan rantai hierarki komando di antara hipotalamus, hipofisis anterior, dan kelenjar endokrin sasaran di perifer dijabarkan di kiri. Jalur di kanan yang menyebabkan sekresi kortisol merupakan contoh spesifik rantai komando endokrin ini. Hormon yang akhirnya dikeluarkan oleh kelenjar endokrin sasaran, misalnya kortisol, bekerja secara umpan balik negatif untuk mengurangi sekresi hormon-hormon regulatorik yang hierarkinya lebih tinggi dalam rantai komando tersebut.

langsung dari satu anyaman kapiler melalui pembuluh penghubung ke anyaman kapiler lain. Sistem porta yang terbesar dan paling dikenal adalah sistem porta hati, yang mengalirkan darah vena usus langsung ke hati untuk pemrosesan nutrisi yang telah diserap (lihat h. 670). Meskipun jauh lebih kecil, sistem porta hipotalamus-hipofisis tidak kalah pentingnya, karena sistem ini menjadi penghubung penting antara otak dan sebagian besar

sistem endokrin. Sistem ini berawal di dasar hipotalamus dengan sekelompok kapiler yang menyatu membentuk pembuluh-pembuluh porta halus, yang mengalir turun melalui tangkai penghubung ke dalam hipofisis anterior. Di sini pembuluh-pembuluh porta bercabang-cabang untuk membentuk sebagian besar dari kapiler hipofisis anterior, yang kemudian mengalirkan darahnya ke dalam sistem vena sistemik (Gambar 18-9).

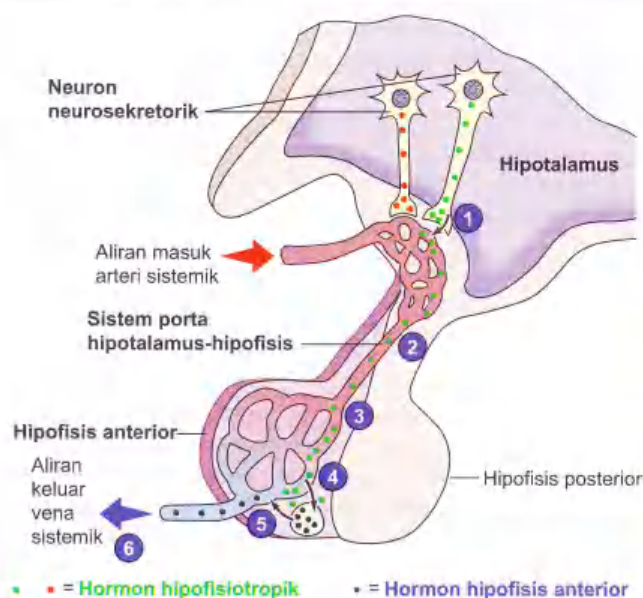
Akibatnya, hampir semua darah yang mengalir ke hipofisis anterior mula-mula harus melewati hipotalamus. Karena pertukaran bahan antara darah dan jaringan sekitar hanya dapat terjadi melalui kapiler maka sistem porta hipotalamus-hipofisis menjadi rute di mana *releasing* dan *inhibiting hormone* dapat diambil dari hipotalamus dan disalurkan secara langsung dan segera ke hipofisis anterior dengan konsentrasi relatif tinggi, sama sekali tanpa melewati sirkulasi umum. Jika sistem porta tidak ada maka hormon-hormon hipofisiotropik yang diambil di hipotalamus akan dikembalikan ke jantung oleh sistem vena sistemik. Dari sini, hormon-hormon tersebut akan mengalir ke paru dan kembali ke jantung melalui sirkulasi paru, dan akhirnya masuk ke sistem arteri sistemik untuk disalurkan ke seluruh tubuh, termasuk hipofisis anterior. Proses ini tidak saja memerlukan waktu lebih lama tetapi konsentrasi hormon hipofisiotropik juga akan jauh lebih rendah akibat pengenceran oleh volume darah yang sangat besar yang mengalir melalui rute sirkulasi lazim ini.

Akson neuron-neuron neurosekretorik yang menghasilkan hormon-hormon regulatorik hipotalamus berakhir di kapiler di pangkal sistem porta. Neuron-neuron hipotalamus ini mengeluarkan hormonnya dengan cara yang sama seperti neuron hipotalamus yang menghasilkan vasopresin dan

oksitosin. Hormon disintesis di badan sel dan kemudian diangkut ke ujung akson. Hormon disimpan di sini sampai dilepaskan ke kapiler sekitar oleh rangsangan yang sesuai. Perbedaan utama adalah bahwa hormon hipofisiotropik dibebaskan ke dalam pembuluh porta, yang menyalurkannya ke hipofisis anterior tempat hormon tersebut mengontrol pelepasan hormon-hormon hipofisis anterior ke dalam sirkulasi umum. Sebaliknya, hormon hipotalamus yang disimpan di hipofisis posterior, melepaskan dirinya sendiri ke dalam sirkulasi umum.

KONTROL RELEASING DAN INHIBITING HORMONE HIPOTALAMUS

Apa yang mengatur pengeluaran hormon hipofisiotropik? Seperti neuron lain, neuron-neuron yang mengeluarkan hormon-hormon regulatorik ini menerima banyak masukan informasi (baik dari saraf maupun hormon dan baik eksitatorik maupun inhibitorik) yang harus diintegrasikan. Saat ini sedang dilakukan studi-studi untuk mengungkapkan sinyal saraf dari berbagai bagian otak ke neuron-neuron sekretorik hipofisiotropik. Sebagian dari sinyal ini membawa informasi tentang berbagai kondisi lingkungan. Salah satu contoh adalah peningkatan mencolok sekresi *corticotropin releasing hormone* (CRH) sebagai respons terhadap stres (Gambar 18-8). Juga terdapat banyak hubungan saraf antara hipotalamus dan bagian-bagian otak yang berkaitan dengan emosi (sistem limbik; lihat h. 167). Karena itu, emosi sangat mempengaruhi sekresi hormon-hormon hipofisiotropik. Gangguan haid yang kadang dialami oleh wanita dengan gangguan emosi adalah manifestasi umum hubungan ini.



- 1 Hormon hipofisiotropik (releasing hormone dan inhibiting hormone) yang diproduksi oleh neuron di hipotalamus masuk ke kapiler hipotalamus.
- 2 Kapiler-kapiler hipotalamus ini menyatu untuk membentuk sistem porta hipotalamus-hipofisis. Penghubung vaskular ini turun ke hipofisis anterior.
- 3 Di sini sistem tersebut bercabang-cabang membentuk kapiler hipofisis anterior.
- 4 Hormon hipofisiotropik meninggalkan darah menembus kapiler hipofisis anterior dan mengontrol pengeluaran hormon hipofisis anterior.
- 5 Hormon hipofisis anterior tertentu, setelah stimulasi oleh releasing hormone hipotalamus yang sesuai, disekresikan ke dalam kapiler-kapiler ini.
- 6 Kapiler-kapiler hipofisis anterior kembali menyatu untuk membentuk sebuah vena, yang digunakan oleh hormon-hormon hipofisis anterior untuk menyebar ke seluruh tubuh melalui sirkulasi sistemik.

Gambar 18-9

Hubungan vakular antara hipotalamus dan hipofisis anterior.

Selain diatur oleh berbagai bagian otak, neuron-neuron hipofisiotropik juga dikontrol oleh berbagai sinyal kimiawi yang mencapai hipotalamus melalui darah. Tidak seperti bagian otak lainnya, bagian-bagian hipotalamus tidak dilindungi oleh sawar darah-otak sehingga hipotalamus dapat dengan mudah memantau perubahan kimiawi di darah. Faktor paling umum dalam darah yang paling mempengaruhi neurosekresi hipotalamus adalah efek umpan balik negatif hormon-hormon kelenjar sasaran, yang mengalihkan perhatian kita sekarang.

■ Hormon kelenjar sasaran menghambat sekresi hormon hipotalamus dan hipofisis anterior melalui umpan balik negatif.

Pada sebagian besar kasus, hormon hipofisiotropik memicu suatu rangkaian tiga-hormon: (1) hormon hipofisiotropik, (2) hormon tropik hipofisis anterior, dan (3) hormon dari kelenjar endokrin sasaran di perifer. Biasanya, selain menimbulkan efek fisiologikanya, hormon kelenjar sasaran juga menekan sekresi hormon tropik yang merangsang pengeluarannya. Umpan balik negatif ini dilaksanakan oleh hormon kelenjar sasaran yang bekerja langsung pada hipofisis itu sendiri atau pada pelepasan hormon hipotalamus, yang pada gilirannya mengatur fungsi hipofisis anterior (Gambar 18-8). Sebagai contoh, perhatikan sistem CRH-ACTH-kortisol. CRH (*corticotropin-releasing hormone*) hipotalamus merangsang hipofisis anterior untuk mengeluarkan ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*, atau kortikotropin), yang selanjutnya merangsang korteks adrenal untuk mengeluarkan kortisol. Hormon terakhir dalam sistem ini, kortisol, menghambat hipotalamus untuk mengurangi sekresi CRH dan juga mengurangi kepekaan sel penghasil ACTH terhadap CRH dengan bekerja langsung pada hipofisis anterior. Melalui pendekatan ganda ini, kortisol membentuk kontrol umpan balik negatif untuk menstabilkan konsentrasi plasmanya sendiri. Jika kadar kortisol plasma mulai meningkat melebihi suatu kadar yang telah ditentukan maka kortisol menekan sendiri sekresinya lebih lanjut melalui efek inhibitorik pada hipotalamus dan hipofisis anterior. Mekanisme ini menjamin bahwa jika sistem hormon telah diaktifkan maka sekresi tidak akan berlanjut tanpa kendali. Jika kadar kortisol plasma turun di bawah patokan yang diinginkan maka efek inhibitorik kortisol pada hipotalamus dan hipofisis anterior menurun sehingga dorongan untuk sekresi kortisol (CRH-ACTH) meningkat. Hormon-hormon kelenjar sasaran lainnya bekerja melalui lengkung umpan balik negatif serupa untuk mempertahankan agar kadarnya relatif tetap dalam plasma pada titik patokan tertentu.

Pada regulasi umpan balik negatif yang bersifat menstabilkan ini bekerja irama diurnal; yaitu, titik patokan berubah sebagai fungsi waktu dalam sehari. Selain itu, sinyal kontrol lain dapat menembus kontrol umpan balik negatif untuk mengubah sekresi hormon (yaitu, mengubah titik patokan) jika terdapat kebutuhan khusus. Sebagai contoh, stres dapat meningkatkan titik patokan untuk sekresi kortisol.

Fungsi dan kontrol terperinci semua hormon hipofisis anterior kecuali hormon pertumbuhan dibahas di bagian lain bersama dengan jaringan sasaran yang dipengaruhi; sebagai contoh, *thyroid-stimulating hormone* dibahas di bab berikut pada pembahasan tentang kelenjar tiroid. Karena itu, hormon pertumbuhan adalah satu-satunya hormon hipofisis anterior yang akan kita bahas saat ini.

KONTROL ENDOKRIN PERTUMBUHAN

Pada anak yang sedang tumbuh, terjadi sintesis netto protein di bawah pengaruh hormon pertumbuhan seiring dengan semakin besarnya tubuh. Pertambahan berat semata tidak sinonim dengan pertumbuhan, karena pertambahan berat dapat terjadi akibat retensi H_2O atau penyimpanan lemak tanpa pertumbuhan jaringan yang sebenarnya. Pertumbuhan membutuhkan sintesis netto protein dan mencakup pemanjangan tulang-tulang panjang (tulang ekstremitas) serta peningkatan ukuran dan jumlah sel di jaringan lunak.

■ Pertumbuhan bergantung pada hormon pertumbuhan tetapi juga dipengaruhi oleh faktor lain.

Meskipun, seperti diisyaratkan oleh namanya, hormon pertumbuhan (*growth hormone*, GH) merupakan bahan yang sangat esensial bagi pertumbuhan namun GH bukan satu-satunya penentu laju dan besar pertumbuhan akhir seseorang. Faktor-faktor berikut juga mempengaruhi pertumbuhan:

- *Faktor genetik* menentukan kapasitas maksimal pertumbuhan seseorang. Selanjutnya, pencapaian potensi pertumbuhan penuh bergantung pada banyak faktor yang tercantum di bawah ini.

- *Diet yang memadai*, termasuk protein total dan asam amino esensial yang memadai untuk melaksanakan sintesis protein yang dibutuhkan untuk tumbuh. Anak dengan malnutrisi tidak pernah mencapai potensi pertumbuhan penuhnya mereka. Efek kekurangan nutrisi yang menghambat pertumbuhan ini paling jelas jika terjadi pada masa bayi. Pada kasus yang parah, pertumbuhan tubuh dan perkembangan otak anak mungkin terhambat secara ireversibel. Sekitar 70% dari pertumbuhan total otak berlangsung selama dua tahun pertama kehidupan. Sebaliknya, seseorang tidak dapat melebihi pertumbuhan maksimal yang telah ditentukan secara genetis dengan mengonsumsi diet melebihi yang dibutuhkan. Kelebihan asupan makanan akan menyebabkan obesitas bukan pertumbuhan.

- *Bebas dari penyakit kronik dan kondisi lingkungan penuh stres*. Hambatan pertumbuhan karena kondisi-kondisi yang kurang menguntungkan ini sebagian besar disebabkan oleh sekresi kortisol dari korteks adrenal yang dipicu oleh stres

berkepanjangan. Kortisol memiliki beberapa efek antipertumbuhan yang kuat, misalnya mendorong pemecahan protein, menghambat pertumbuhan tulang panjang, dan menghambat sekresi GH. Meskipun anak yang sakit atau mengalami stres tidak tumbuh dengan baik namun jika keadaan yang mendasari tersebut dikoreksi sebelum ukuran dewasa tercapai maka mereka dapat dengan cepat mengejar kurva pertumbuhan normalnya melalui lonjakan pertumbuhan.

■ *Kadar normal hormon-hormon yang mempengaruhi pertumbuhan.* Selain GH yang mudak dibutuhkan, hormon lain termasuk hormon tiroid, insulin, dan hormon seks, berperan sekunder dalam mendorong pertumbuhan.

Laju pertumbuhan tidaklah kontinyu, demikian juga faktor-faktor yang mendorong pertumbuhan tidaklah sama selama periode pertumbuhan. *Pertumbuhan janin* terutama didorong oleh hormon-hormon tertentu dari plasenta (organ pertukaran antara sistem sirkulasi janin dan ibu yang menghasilkan hormon; lihat h. 851), dengan ukuran saat lahir terutama ditentukan oleh faktor genetik dan lingkungan. GH tidak berperan dalam perkembangan janin. Setelah lahir, GH dan faktor hormon nonplasenta lain mulai berperan penting dalam mengatur pertumbuhan. Faktor genetik dan nutrisi juga berpengaruh besar pada periode pertumbuhan ini.

Anak memperlihatkan dua periode pertumbuhan pesat — *lonjakan pertumbuhan pascalahir* selama dua tahun pertama kehidupan dan *lonjakan pertumbuhan pubertas* selama remaja (Gambar 18-10). Dari usia 2 tahun sampai pubertas, *laju pertumbuhan linier* secara progresif menurun, meskipun anak tetap tumbuh. Sebelum pubertas tidak banyak perbedaan tinggi atau berat antara kedua jenis kelamin. Selama pubertas, terjadi akselerasi mencolok pertumbuhan linier karena tulang-tulang panjang memanjang. Pubertas dimulai pada usia sekitar 11 tahun pada anak perempuan dan 13 tahun pada anak laki-laki dan berlangsung beberapa tahun pada kedua jenis kelamin. Mekanisme yang bertanggung jawab untuk lonjakan pertumbuhan masa pubertas belum sepenuhnya diketahui. Tampaknya faktor genetik dan lingkungan berperan. Beberapa bukti menunjukkan bahwa sekresi GH meningkat selama pubertas dan karenanya mungkin berperan dalam akselerasi pertumbuhan selama waktu ini. Selain itu, **androgen** (hormon seks “pria”), yang sekresinya meningkat drastis saat pubertas, juga berperan menyebabkan lonjakan pertumbuhan pubertas dengan mendorong sintesis protein dan pertumbuhan tulang. Androgen poten dari testis pria, testosteron, sangat penting dalam mendorong peningkatan tajam tinggi badan pada anak laki-laki; sementara androgen adrenal yang kurang poten dari kelenjar adrenal, yang juga meningkat sekresinya selama masa remaja, kemungkinan besar penting dalam lonjakan pertumbuhan pubertas pada anak perempuan. Meskipun sekresi estrogen oleh ovarium juga dimulai selama pubertas namun belum jelas apa peran hormon seks “wanita” ini pada lonjakan pertumbuhan masa pubertas pada anak perempuan. Testosteron dan estrogen akhirnya bekerja pada tulang untuk menghentikan pertumbuhannya lebih lanjut sehingga tinggi dewasa penuh tercapai pada akhir masa remaja.

■ Hormon pertumbuhan esensial bagi pertumbuhan, tetapi juga memiliki efek metabolik yang tidak berkaitan dengan pertumbuhan.

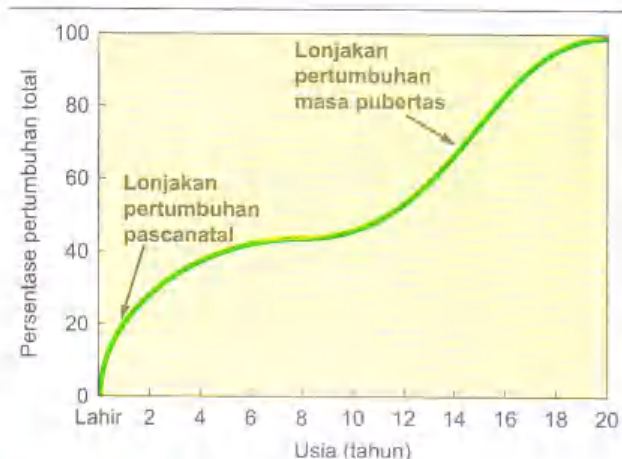
GH adalah hormon yang paling banyak dihasilkan oleh hipofisis anterior, bahkan pada orang dewasa yang pertumbuhannya telah berhenti, meskipun sekresi GH biasanya mulai berkurang setelah usia pertengahan. Sekresi berkelanjutan GH kadar tinggi setelah masa pertumbuhan menunjukkan bahwa hormon ini memiliki pengaruh penting lain di luar efek pada pertumbuhan. Selain mendorong pertumbuhan, GH memiliki efek metabolik penting dan meningkatkan sistem imun. Kita akan secara singkat menguraikan efek metabolik GH sebelum mengalihkan perhatian ke efeknya dalam mendorong pertumbuhan.

EFEK METABOLIK GH YANG TIDAK BERKAITAN DENGAN PERTUMBUHAN

GH meningkatkan kadar asam lemak dalam darah dengan meningkatkan penguraian lemak trigliserida yang tersimpan di jaringan adiposa, dan hormon ini meningkatkan kadar glukosa darah dengan mengurangi penyerapan glukosa oleh otot. Otot menggunakan asam-asam lemak di atas dan bukan glukosa sebagai bahan bakar metabolik. Karena itu, efek metabolik keseluruhan GH adalah memobilisasi simpanan lemak sebagai sumber energi utama sembari menghemat glukosa untuk jaringan dependen glukosa misalnya otak. Otak hanya dapat menggunakan glukosa sebagai bahan bakar metaboliknya, namun jaringan saraf sama sekali tidak dapat menyimpan glikogen (glukosa simpanan). Pola metabolik ini sesuai untuk mempertahankan tubuh selama masa puasa yang lama atau situasi di mana kebutuhan energi tubuh melebihi simpanan glukosa yang tersedia.

EFEK GH DALAM MENDORONG PERTUMBUHAN JARINGAN LUNAK

Saat jaringan peka terhadap efek pendorong pertumbuhannya, GH merangsang jaringan lunak dan tulang. GH men-



Gambar 18-10
Kurva pertumbuhan normal.

dorong pertumbuhan jaringan lunak dengan (1) meningkatkan jumlah sel (**hiperplasia**) dan (2) meningkatkan ukuran sel (**hipertrofi**). GH meningkatkan jumlah sel dengan merangsang pembelahan sel dan mencegah apoptosis (kematian sel terprogram; lihat h. 132). GH meningkatkan ukuran sel dengan mendorong sintesis protein, komponen struktural utama sel. GH merangsang hampir semua aspek sintesis protein dan secara bersamaan menghambat penguraian protein. Hormon ini mendorong penyerapan asam amino (bahan mentah untuk membentuk protein) oleh sel sehingga menurunkan kadar asam amino darah. Selain itu, GH merangsang perangkat sel yang bertanggung jawab melaksanakan sintesis protein sesuai kode genetik sel.

Pertumbuhan tulang panjang yang menyebabkan penambahan tinggi adalah efek GH yang paling dramatik. Sebelum anda dapat memahami bagaimana cara GH merangsang pertumbuhan tulang, anda pertama-tama harus memahami struktur tulang dan bagaimana pertumbuhan tulang terlaksana.

■ Tulang bertambah tebal dan bertambah panjang melalui mekanisme berbeda, keduanya dirangsang oleh hormon pertumbuhan.

Tulang adalah jaringan hidup. Karena merupakan jaringan ikat maka tulang terdiri dari sel dan matriks organik ekstrasel yang dihasilkan oleh sel. Sel-sel tulang yang menghasilkan matriks organik dikenal sebagai **osteoblas** ("pembentuk tulang"). Matriks organik terdiri dari serat kolagen (lihat h. 64) dalam suatu gel setengah padat. Matriks ini memiliki konsistensi seperti karet dan berperan menentukan kekuatan *tensile* tulang (keuletan tulang menahan patah yang ditimbulkan oleh tegangan). Tulang menjadi keras karena pengendapan *kristal kalsium fosfat* di dalam matriks. Kristal inorganik ini memberi tulang kekuatan kompresi (kemampuan tulang mempertahankan bentuk ketika diperas atau ditekan). Jika seluruhnya terbentuk dari kristal inorganik maka tulang akan rapuh, seperti potongan kapur. Tulang memiliki kekuatan struktural yang mendekati beton bertulang, namun tulang tidak rapuh dan jauh lebih ringan, karena tulang memiliki campuran berupa perancah organik yang diperkeras oleh kristal inorganik. **Tulang rawan** serupa dengan tulang, kecuali bahwa tulang rawan hidup tidak mengalami kalsifikasi.

Tulang panjang pada dasarnya terdiri dari batang silindris yang cukup uniform, **diafisis**, dengan bongkol sendi yang melebar di kedua ujungnya, **epifisis**. Pada tulang yang sedang tumbuh, diafisis dipisahkan di kedua ujungnya dari epifisis oleh suatu lapisan tulang rawan yang dikenal sebagai **lempeng epifisis** (Gambar 18-11a). Rongga sentral tulang terisi oleh sumsum tulang, tempat produksi sel darah (lihat h. 425).

PERTUMBUHAN TULANG

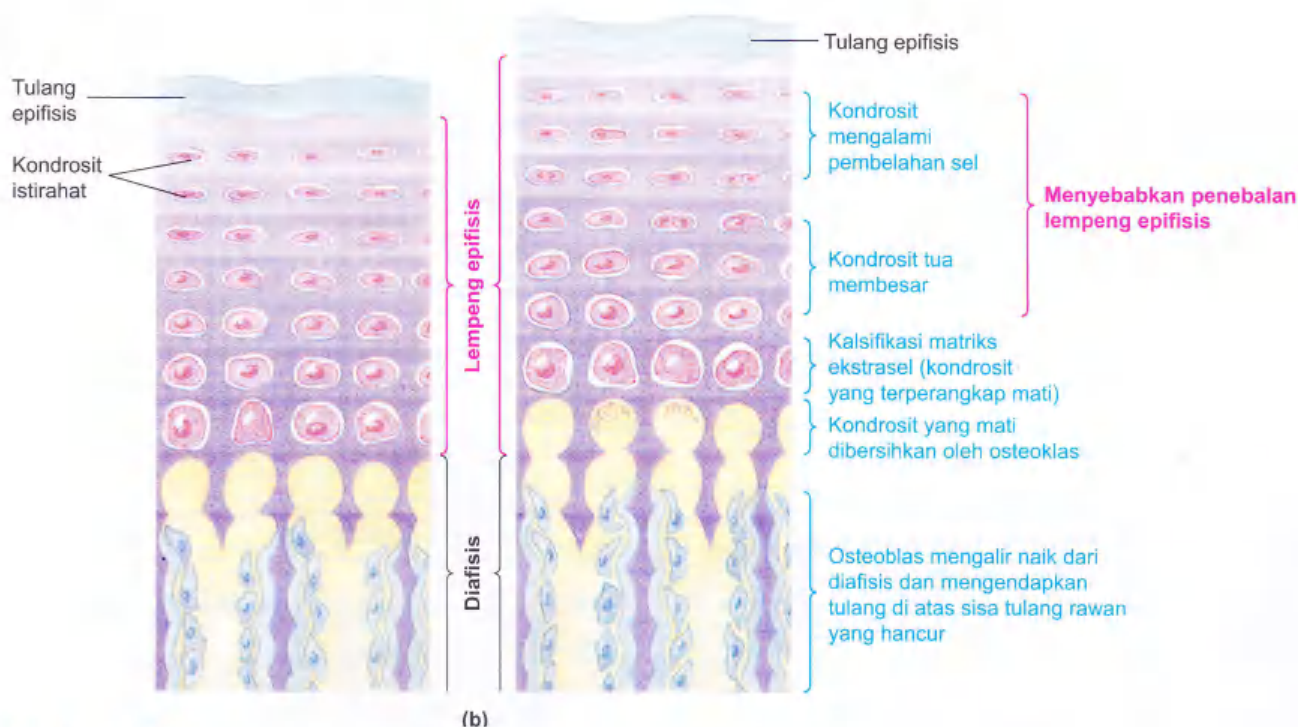
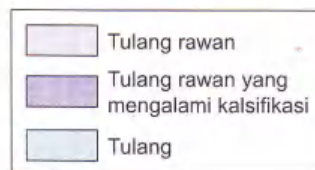
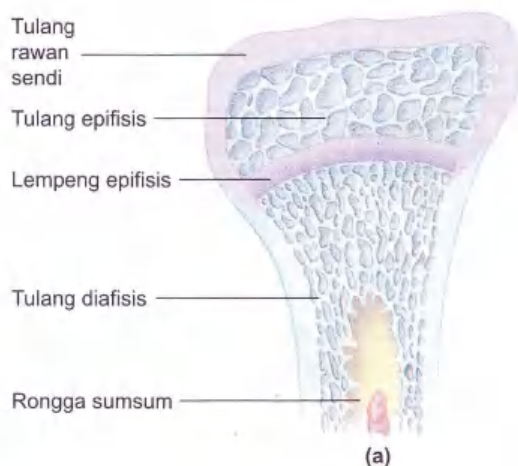
Penambahan *ketebalan* tulang dicapai melalui penambahan tulang baru di atas permukaan luar tulang yang sudah ada. Pertumbuhan ini dihasilkan oleh osteoblas di dalam peri-

osteum, suatu selubung jaringan ikat yang menutupi bagian luar tulang. Sewaktu osteoblas aktif mengendapkan tulang baru di permukaan eksternal, sel lain di dalam tulang, **osteoklas** ("penghancur tulang"), melarutkan jaringan tulang di permukaan dalam di dekat rongga sumsum. Dengan cara ini, rongga sumsum membesar untuk mengimbangi bertambahnya lingkaran tulang.

Pertambahan *panjang* tulang panjang dicapai melalui mekanisme yang berbeda. Tulang memanjang akibat aktivitas sel-sel tulang rawan, atau **kondrosit**, di lempeng epifisis (Gambar 18-11b). Selama pertumbuhan, sel-sel tulang rawan di tepi luar lempeng di samping epifisis membelah dan memperbanyak diri, secara temporer memperlebar lempeng epifisis. Seiring dengan terbentuknya kondrosit-kondrosit baru di tepi epifisis, sel-sel tulang rawan yang sudah tua ke arah batas diafisis membesar. Kombinasi proliferasi sel tulang rawan baru dan hipertrofi kondrosit matang secara temporer memperlebar lempeng epifisis. Penebalan sisipan lempeng tulang rawan ini mendorong epifisis tulang semakin jauh dari diafisis. Matriks yang mengelilingi tulang rawan paling tua segera mengalami kalsifikasi. Karena tulang rawan tidak memiliki jaringan kapiler sendiri maka kelangsungan hidup sel tulang rawan bergantung pada difusi nutrisi dan O_2 melalui matriks, suatu proses yang dihambat oleh pengendapan garam kalsium. Akibatnya, sel-sel tulang rawan tua yang kekurangan nutrisi di tepi diafisis mati. Selagi osteoklas membersihkan kondrosit yang mati dan matriks kalsifikasi yang memenjarakannya, osteoblas masuk menginvasi, mengalir ke atas dari diafisis, menyeret pembuluh darah kapiler bersamanya. Penghuni baru ini meletakkan tulang di sekitar sisa-sisa tulang rawan yang telah hancur sampai tulang menggantikan seluruh bagian dalam tulang rawan di sisi diafisis lempeng. Ketika **osifikasi** ("penulangan") ini selesai, tulang di sisi diafisis telah memanjang dan ketebalan lempeng epifisis telah kembali seperti semula. Tulang rawan yang digantikan oleh tulang di ujung diafisis lempeng memiliki ketebalan yang sama dengan tulang rawan baru di ujung epifisis lempeng. Karena itu, pertumbuhan tulang dimungkinkan oleh pertumbuhan dan kematian tulang rawan, yang bekerja sebagai "*spacer*" untuk mendorong epifisis menjauh sembari membentuk kerangka untuk pembentukan tulang berikutnya di ujung diafisis.

TULANG MATANG YANG TIDAK LAGI TUMBUH

Sewaktu matriks ekstrasel yang dihasilkan oleh osteoblas mengalami kalsifikasi, osteoblas—seperti kondrosit pendahulunya—terkubur oleh matriks yang diendapkan di sekeliling dirinya. Namun, tidak seperti kondrosit, osteoblas yang terperangkap di dalam matriks kalsifikasi tidak mati karena mendapat nutrisi dari saluran-saluran halus yang dibentuk sendiri oleh osteoblas dengan mengirim juluran-juluran sitoplasma di sekitar mana matriks tulang mengendap. Karena itu, pada produk tulang akhir terbentuk anyaman saluran-saluran yang memancar dari setiap osteoblas yang terperangkap, berfungsi sebagai sistem untuk menyalurkan nutrisi dan membuang zat sisa. Osteoblas yang terperangkap, kini disebut **osteosit**, pensiun dari tugas membentuk tulang,



Gambar 18-11

Anatomi dan pertumbuhan tulang panjang. (a) Anatomi tulang panjang. (b) Dua potongan lempeng epifisis yang sama pada waktu berbeda, menggambarkan pemanjangan tulang panjang.

karena keadaan “terpenjara” tersebut mencegahnya meletakkan tulang baru. Namun, sel ini berperan dalam pertukaran kalsium antara tulang dan darah. Pertukaran ini berada di bawah kontrol hormon paratiroid (dibahas di bab berikutnya), bukan GH.

EFEK GH MENDORONG PERTUMBUHAN TULANG

GH mendorong pertumbuhan ketebalan dan panjang tulang. Hormon ini merangsang aktivitas osteoblas dan proliferasi tulang rawan epifisis sehingga terbentuk ruang untuk pembentukan tulang lebih banyak. GH dapat mendorong pemanjangan tulang panjang selama lempeng epifisis tetap berupa tulang rawan atau “terbuka”. Pada akhir masa remaja,

di bawah pengaruh hormon seks lempeng ini mengalami penulangan sempurna, atau “menutup”, sehingga tulang tidak lagi dapat memanjang meskipun terdapat GH. Karena itu, setelah lempeng tertutup, yang bersangkutan tidak lagi bertambah tinggi.

■ Hormon pertumbuhan menimbulkan sebagian dari efek merangsang pertumbuhannya secara tak langsung dengan merangsang somatomedin.

Menurut pandangan tradisional, GH tidak bekerja langsung pada sel sasarannya untuk menimbulkan efek merangsang pertumbuhan (peningkatan pembelahan sel, peningkatan

sintesis protein, dan pertumbuhan tulang). Efek-efek ini umumnya secara langsung ditimbulkan oleh mediator-mediator peptida yang dikenal sebagai **somatomedin**. Peptida-peptida ini juga disebut sebagai *insulin-like growth factor* (IGF) karena secara struktural dan fungsional mirip dengan insulin. Dua somatomedin—*IGF-I* dan *IGF-II*—telah berhasil diidentifikasi. Studi-studi terakhir mengisyaratkan bahwa selain bekerja sama, GH dan IGF-I bekerja sendiri-sendiri untuk mendorong pertumbuhan.

IGF-I

Sintesis IGF-I dirangsang oleh GH dan memerantari banyak dari efek hormon ini dalam mendorong pertumbuhan. Sumber utama IGF-I dalam darah adalah hati, yang mengeluarkan produk peptida ini ke dalam darah sebagai respons terhadap stimulasi GH. IGF juga dihasilkan oleh sebagian besar jaringan lain, meskipun mereka tidak melepaskannya ke dalam darah. Para peneliti menyatakan bahwa IGF-I yang diproduksi secara lokal di jaringan sasaran mungkin bekerja melalui cara-cara parakrin (lihat h. 123). Mekanisme semacam ini dapat menjelaskan mengapa kadar GH dalam darah tidak lebih tinggi, dan memang kadar IGF-I lebih rendah, selama beberapa tahun pertama kehidupan dibandingkan dengan kadar dewasa, meskipun pertumbuhan selama periode pascalahir cukup pesat. Selama periode ini produksi lokal IGF-I di jaringan sasaran mungkin lebih penting daripada penyaluran IGF-I atau GH dari darah.

Produksi IGF dikontrol oleh sejumlah faktor di luar GH, termasuk status gizi, usia, dan faktor spesifik jaringan sebagai berikut:

- Produksi IGF-I bergantung pada nutrisi yang memadai. Asupan makanan yang kurang memadai mengurangi produksi IGF-I. Akibatnya, perubahan kadar IGF-I tidak selalu bersesuaian dengan perubahan sekresi GH. Sebagai contoh, puasa menurunkan kadar IGF-I meskipun hal ini meningkatkan produksi GH.

- Faktor terkait usia mempengaruhi produksi IGF-I. Peningkatan drastis kadar IGF-I dalam darah menyertai peningkatan moderat GH pada pubertas yang mungkin, tentu saja, mendorong lonjakan pertumbuhan masa pubertas.

- Yang terakhir, berbagai faktor stimulatorik spesifik jaringan dapat meningkatkan produksi IGF-I di jaringan tertentu. Sebagai gambaran, gonadotropin dan hormon seks merangsang produksi IGF-I di organ-organ reproduksi, misalnya testis pada pria serta ovarium dan uterus pada wanita.

Karena itu, kontrol produksi IGF-I adalah proses yang kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor sistemik dan lokal.

IGF-II

Berbeda dari IGF-I, produksi **IGF-II** tidak dipengaruhi oleh GH. IGF-II terutama penting selama masa janin. Meskipun IGF-II terus diproduksi selama masa dewasa namun perannya pada orang dewasa masih belum jelas.

Dari pembahasan sejauh ini tentang faktor-faktor yang terlibat dalam kontrol pertumbuhan, harusnya jelas bahwa

masih terdapat banyak “lubang” dalam pengetahuan tentang bidang yang sangat penting ini.

■ Sekresi hormon pertumbuhan diatur oleh dua hormon hipofisiotropik.

Kontrol sekresi GH bersifat rumit, dengan dua hormon hipofisiotropik hipotalamus berperan kunci.

GROWTH HORMONE-RELEASING HORMONE DAN GROWTH HORMONE-INHIBITING HORMONE

Dua hormon regulatorik dari hipotalamus yang bekerja berlawanan berperan dalam kontrol sekresi hormon pertumbuhan: *growth hormone-releasing hormone* (GHRH), yang bersifat merangsang, dan *growth hormone-inhibiting hormone* (GHIH atau somatostatin), yang bersifat menghambat (Gambar 18-12). (Perhatikan perbedaan antara *somatotropin*, atau hormon pertumbuhan; *somatomedin*, suatu hormon hati yang secara langsung memerantari efek GH; dan *somatostatin*, yang menghambat sekresi GH). Setiap faktor yang meningkatkan sekresi GH secara teoritis dapat melakukannya dengan merangsang pelepasan GHRH atau menghambat pelepasan GHIH. Para pakar endokrinologi belum mengetahui jalur apa yang digunakan pada setiap kasus spesifik.

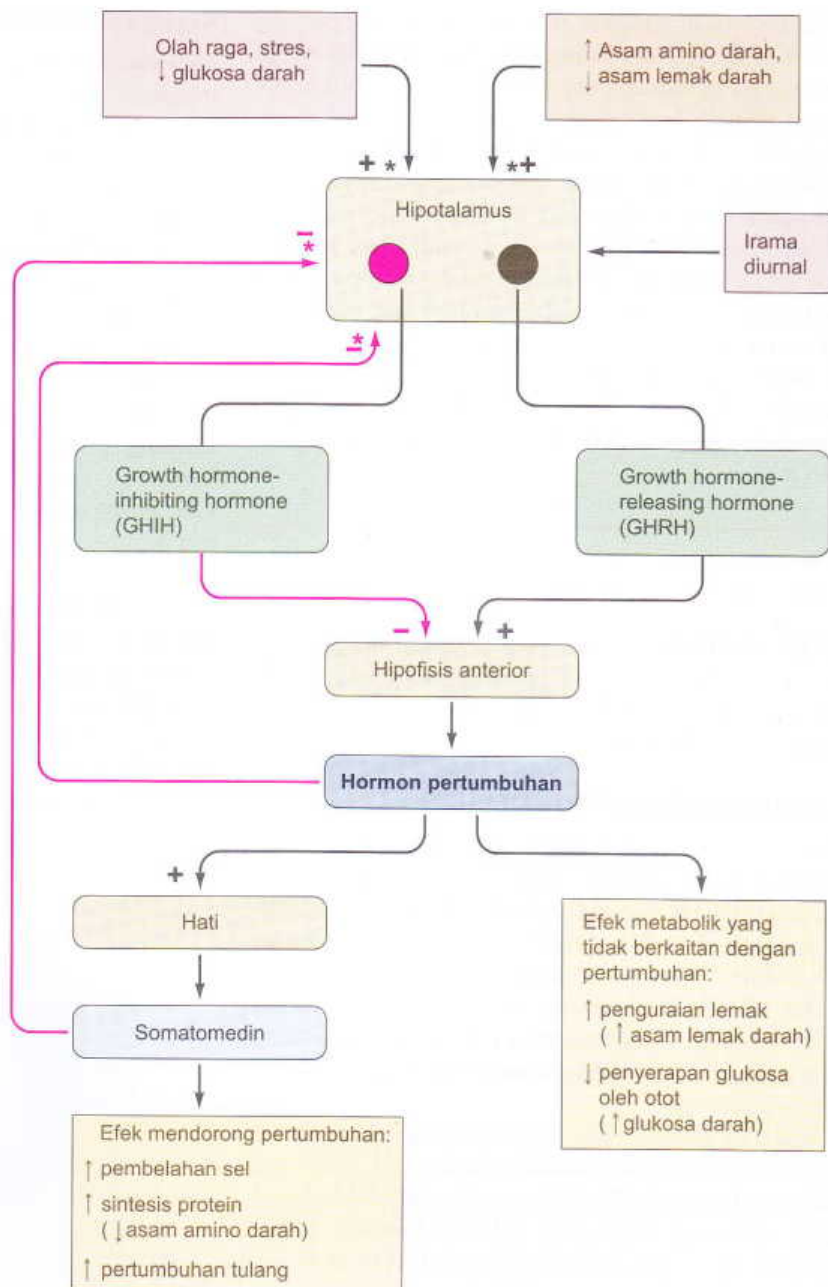
Seperti sumbu hipotalamus-hipofisis anterior lainnya, sekresi GH diatur oleh lengkung umpan balik negatif. GH dan somatomedin menghambat sekresi GH oleh hipofisis, mungkin dengan merangsang pelepasan GHIH dari hipotalamus. Somatomedin juga dapat secara langsung mempengaruhi hipofisis anterior untuk menghambat efek GHRH pada pelepasan GH.

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI SEKRESI GH

Sejumlah faktor mempengaruhi sekresi GH dengan bekerja pada hipotalamus. Sekresi GH memperlihatkan irama diurnal yang jelas. Sepanjang hari kadar GH cenderung rendah dan cukup konstan. Namun, sekitar satu jam setelah tidur lelap dimulai, sekresi GH melonjak hingga lima kali nilai siang hari kemudian turun cepat dalam beberapa jam berikutnya.

Pada fluktuasi diurnal sekresi GH ini terjadi letupan-letupan lebih lanjut sebagai respons terhadap olahraga, stres, dan penurunan kadar gula darah, yaitu rangsangan-rangsangan utama yang meningkatkan sekresi. Manfaat peningkatan sekresi GH pada situasi-situasi di atas ketika kebutuhan energi melebihi cadangan glukosa tubuh mungkin adalah agar glukosa dihemat untuk otak dan asam lemak disajikan sebagai sumber energi alternatif bagi otot.

Karena menggunakan simpanan lemak dan mendorong sintesis protein tubuh maka GH mendorong perubahan komposisi tubuh yaitu mengurangi pengendapan lemak dan meningkatkan protein otot. Karena itu, peningkatan sekresi GH yang menyertai olahraga mungkin ikut memerantari efek olahraga dalam mengurangi persentase lemak tubuh sembari meningkatkan massa tubuh nonlemak.



*Faktor-faktor ini meningkatkan sekresi hormon pertumbuhan, tetapi belum jelas apakah faktor-faktor tersebut melakukannya dengan merangsang GHRH atau menghambat GHIH, atau keduanya.

Faktor-faktor ini menghambat sekresi hormon pertumbuhan melalui mekanisme umpan balik negatif, tetapi belum jelas apakah mereka melakukannya dengan merangsang GHIH atau menghambat GHRH atau menghambat hipofisis anterior itu sendiri.

Gambar 18-12

Kontrol sekresi hormon pertumbuhan.

Peningkatan asam amino darah setelah diet tinggi protein juga meningkatkan sekresi GH. Selanjutnya, GH mendorong pemakaian asam-asam amino ini untuk membentuk protein. GH juga dirangsang oleh penurunan asam lemak darah. Karena GH memobilisasi lemak maka regulasi semacam ini membantu mempertahankan kadar asam lemak darah cukup konstan.

Perhatikan bahwa sinyal-sinyal regulatorik untuk sekresi GH ditujukan untuk menyesuaikan kadar glukosa, asam

amino, dan asam lemak dalam darah. Belum diketahui adanya sinyal terkait pertumbuhan yang mempengaruhi sekresi GH. Isu keseluruhan tentang apa yang sebenarnya mengontrol pertumbuhan diperumit oleh kenyataan bahwa kadar GH selama masa anak dini, saat terjadi pertumbuhan linier yang cepat, serupa dengan kadar pada orang dewasa. Seperti telah disebutkan sebelumnya, kontrol aktivitas IGF-I yang belum dipahami sepenuhnya mungkin penting dalam hal ini. Pertanyaan terkait lain adalah mengapa jaringan dewasa

tidak lagi responsif terhadap efek GH mendorong pertumbuhan? Kita mengetahui bahwa kita tidak bertambah tinggi setelah remaja karena lempeng epifisis telah menutup, tetapi mengapa jaringan lunak tidak terus tumbuh melalui hipertrofi dan hiperplasia di bawah pengaruh GH? Salah satu spekulasi adalah bahwa kadar GH mungkin hanya cukup tinggi untuk menimbulkan efek merangsang pertumbuhan saat letupan sekresi yang terjadi selama tidur lelap. Menarik dicatat bahwa waktu yang dihabiskan dalam tidur lelap (tidur dalam) adalah paling besar pada masa bayi dan secara bertahap berkurang seiring usia. Meskipun demikian, bahkan pada usia lanjut kita tetap menghabiskan waktu tertentu dalam tidur lelap namun kita tidak tumbuh lebih besar. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengungkapkan misteri ini.

■ Kelainan sekresi hormon pertumbuhan menyebabkan penyimpangan pola pertumbuhan.

CATATAN KLINIS. Penyakit yang berkaitan dengan defisiensi dan kelebihan hormon pertumbuhan dapat terjadi. Efek pada pola pertumbuhan jauh lebih mencolok daripada konsekuensi metaboliknya.

DEFISIENSI HORMON PERTUMBUHAN

Defisiensi GH dapat disebabkan oleh defek hipofisis (ketiadaan GH) atau sekunder karena disfungsi hipotalamus (ketiadaan GHRH). Hiposekresi GH pada anak adalah salah satu penyebab *dwarfism* (cebol). Gambaran utama adalah tubuh pendek karena pertumbuhan tulang yang terhambat (Gambar 18-13). Karakteristik yang relatif kurang tampak adalah otot yang kurang berkembang (berkurangnya sintesis protein otot) dan lemak subkutis yang berlebihan (mobilisasi lemak yang kurang).

Selain itu, pertumbuhan dapat terhambat karena jaringan tidak berespons secara normal terhadap GH. Salah satu contoh adalah *dwarfism Laron*, yang ditandai oleh kelainan reseptor GH yang tidak peka terhadap hormon. Gejala penyakit ini mirip dengan gejala defisiensi GH berat meskipun kadar GH darah sebenarnya tinggi.

Pada beberapa kasus, kadar GH adekuat dan responsivitas sel sasaran normal tetapi tidak ditemukan somatomedin. Orang pigmi Afrika adalah contoh yang menarik. Tubuh mereka yang biasanya pendek berkaitan dengan ketiadaan IGF-I.

Terjadinya defisiensi GH pada masa dewasa setelah pertumbuhan selesai menimbulkan gejala yang relatif sedikit. Orang dewasa dengan defisiensi GH cenderung mengalami pengurangan massa dan kekuatan otot (protein otot lebih sedikit) serta penurunan densitas tulang (aktivitas osteoblas berkurang selama remodeling tulang). Selain itu, karena GH penting untuk mempertahankan massa dan kinerja otot jantung pada masa dewasa maka defisiensi GH pada orang dewasa dapat menyebabkan peningkatan risiko gagal jantung. (Untuk pembahasan tentang terapi GH, lihat fitur boks di h. 747, Konsep, Tantangan, dan Kontrol-versi).

KELEBIHAN HORMON PERTUMBUHAN

Hiperekresi GH paling sering disebabkan oleh tumor sel penghasil GH di hipofisis anterior. Gejala bergantung pada usia pasien ketika kelainan sekresi tersebut dimulai. Jika produksi berlebihan GH tersebut terjadi pada masa anak sebelum lempeng epifisis menutup maka gambaran utamanya adalah pertambahan tinggi yang pesat tanpa distorsi proporsi tubuh. Karenanya penyakit ini dinamai **gigantisme** (Gambar 18-13). Jika tidak diterapi dengan mengangkat tumor atau dengan obat yang menghambat efek GH, pasien dapat mencapai tinggi delapan kaki atau lebih. Semua jaringan lunak ikut tumbuh sehingga proporsi tubuh masih normal.

Jika hiperekresi GH terjadi setelah masa remaja ketika lempeng epifisis telah tertutup maka tubuh tidak lagi dapat bertambah tinggi. Namun, di bawah pengaruh kelebihan GH, tulang menjadi lebih tebal dan jaringan lunak, khususnya jaringan ikat dan kulit, berproliferasi. Pola pertumbuhan yang tidak seimbang ini menimbulkan keadaan cacat yang dikenal sebagai **akromegali** (*akro* artinya “ekstremitas”; *megali* artinya “besar”). Penebalan tulang paling nyata di ekstremitas dan wajah. Wajah yang terus bertambah kasar sehingga hampir menyerupai kera terjadi karena rahang dan tulang pipi menjadi menonjol akibat penebalan tulang wajah dan kulit (Gambar 18-14). Tangan dan kaki membesar, dan jari tangan dan kaki sangat menebal. Sering terjadi gangguan



Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.

Gambar 18-13

Contoh efek kelainan sekresi hormon pertumbuhan pada pertumbuhan. Pria di kiri memperlihatkan cebol hipofisis (*pituitary dwarfism*) akibat kurangnya produksi hormon pertumbuhan pada masa anak. Pria di tengah foto mengidap gigantisme akibat sekresi berlebihan hormon pertumbuhan pada masa anak. Wanita di kanan mempunyai tinggi rata-rata.

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Pertumbuhan dan Masa Muda dalam Tabung?

Tidak seperti hormon umumnya, struktur dan aktivitas hormon pertumbuhan berbeda-beda di antara spesies. Akibatnya, hormon pertumbuhan (GH) dari sumber hewan tidak efektif untuk mengobati defisiensi GH pada manusia. Dahulu, satu-satunya sumber GH manusia adalah kelenjar hipofisis dari kadaver manusia. Jumlah ini tidak pernah memadai, dan akhirnya produk ini dikeluarkan dari pasar oleh Food and Drug Administration (FDA) karena kekhawatiran akan kontaminasi virus. Namun, akhir-akhir ini tersedia teknik rekayasa genetik yang menyebabkan pasokan GH menjadi tidak terbatas. Gen yang mengarahkan sintesis GH pada manusia dapat dimasukkan ke dalam bakteri, mengubah bakteri tersebut menjadi "pabrik" yang memproduksi GH manusia.

Meskipun sekarang tersedia GH dalam jumlah memadai melalui rekayasa genetik, masalah baru bagi dunia kedokteran adalah menentukan kondisi-kondisi apa yang layak diterapi dengan GH sintetik. Saat ini FDA telah menyetujui terapi hanya untuk pemakaian berikut: (1) untuk anak dengan defisiensi GH, (2) untuk orang dewasa dengan tumor hipofisis atau penyakit lain yang menyebabkan defisiensi berat GH, dan (3) untuk pasien AIDS yang menderita lisut otot berat. Meskipun belum disetujui oleh FDA untuk pemakaian ini, terapi GH juga digunakan secara luas untuk mempercepat penyembuhan kulit pada pasien luka bakar luas.

Kelompok lain yang mungkin memperoleh manfaat dari terapi sulih GH adalah orang berusia lanjut. Sekresi GH biasanya memuncak pada usia 20-an, kemudian pada banyak orang sekresi tersebut mulai merosot setelah usia 40-an. Penurunan ini mungkin menjadi penyebab dari beberapa tanda khas penuaan:

- Berkurangnya massa otot (GH mendorong sintesis protein, termasuk protein otot)
- Meningkatnya pengendapan lemak (GH mendorong tubuh menjadi langsing dengan memobilisasi simpanan lemak untuk digunakan sebagai sumber energi)
- Berkurangnya densitas tulang (GH mendorong aktivitas sel pembentuk tulang)
- Kulit menipis dan kendur (GH mendorong proliferasi sel kulit)

(Namun, inaktivitas juga dipercayai berperan besar dalam penurunan massa otot, densitas tulang, dan kekuatan terkait usia).

Beberapa penelitian pada awal tahun 1990-an mengisyaratkan bahwa sebagian dari konsekuensi penuaan ini dapat dilawan melalui pemakaian GH sintetik pada orang berusia lebih dari 60 tahun. Pria lanjut usia yang diterapi dengan suplemen GH memperlihatkan peningkatan massa otot, penurunan jaringan lemak, dan penebalan kulit. Dalam studi-studi serupa pada wanita lanjut usia, terapi suplemen GH tidak meningkatkan massa otot secara signifikan tetapi mengurangi massa lemak dan mengurangi kerapuhan tulang.

Meskipun hasil-hasil awal ini menggembirakan namun studi-studi lebih lanjut memberi hasil yang kurang memuaskan. Sebagai contoh, meskipun massa tubuh nonlemak bertambah namun banyak orang yang diterapi tidak memperlihatkan peningkatan kekuatan otot atau kemampuan olah raga. Juga, jika suplemen GH diberikan dalam jangka panjang maka terdapat efek samping merugikan, termasuk peningkatan kemungkinan diabetes, batu ginjal, tekanan darah tinggi, nyeri kepala, nyeri sendi, dan sindrom terowongan karpal. (*Sindrom terowongan karpal* adalah penebalan dan penyempitan saluran di pergelangan tangan tempat lewatnya saraf yang menuju ke otot-otot tangan; *karpal* artinya "pergelangan tangan"). Selain itu, GH sintetik mahal (15.000 US\$ sampai 20.000US\$ per tahun) serta harus disuntikkan secara teratur. Sebagian ilmuwan juga khawatir pemberian terus-menerus GH sintetik dapat meningkatkan risiko kanker dengan mendorong proliferasi sel yang tak terkendali. Karena itu, banyak peneliti tidak lagi memandang GH sintetik sebagai calon "*mata air awet muda*". Mereka malah berharap untuk memakainya secara lebih terbatas untuk memperkuat otot dan tulang pada banyak orang berusia lanjut yang mengalami defisiensi GH, untuk mengurangi insidens patah tulang akibat jatuh yang sering menyebabkan hendaya dan lenyapnya independensi. The National Institute of Aging saat ini mensponsori serangkaian penelitian skala nasional tentang terapi GH pada orang lanjut usia untuk membantu memilah berbagai kemungkinan manfaat legal suplemen hormon ini.

Dilema etisnya adalah apakah obat ini dapat digunakan oleh orang yang kadar GHnya normal tetapi menginginkan efek GH yang mendorong pertumbuhan untuk alasan kosmetik atau atletik, misalnya remaja yang

tumbuh normal yang ingin memiliki tubuh lebih tinggi. Obat ini sudah digunakan secara ilegal oleh sebagian atlet dan binaragawan. Selain itu, suatu studi mendapatkan bahwa hanya 4 dari 10 anak yang mendapat terapi GH secara sah di bawah pengawasan medis benar-benar mengalami defisiensi GH. Yang lain menerima pengobatan karena orang tua, dokter, dan anak yang terpengaruh oleh faktor budaya yang lebih menyukai tubuh tinggi daripada karena faktor medis.

Pemakaian obat ini pada anak dengan kadar GH normal dapat menimbulkan masalah, karena GH sintetik adalah suatu produk seperti pisau bermata dua. Meskipun mendorong pertumbuhan dan massa otot namun obat ini juga memiliki efek negatif, misalnya efek samping yang berpotensi merugikan. Selain itu, sebuah penelitian terbaru di Inggris mengungkapkan bahwa terapi suplemen GH pada anak yang tidak kekurangan hormon ini menyebabkan redistribusi protein dan lemak tubuh. Para peneliti membandingkan dua kelompok anak sehat berusia enam sampai delapan tahun yang tubuhnya paling pendek di antara teman seusianya. Satu kelompok terdiri dari anak yang menerima GH dan kelompok lain adalah anak yang tidak mendapat terapi. Pada akhir bulan keenam, anak yang mendapat hormon sintetik tumbuh lebih cepat daripada kelompok yang tidak diterapi lebih dari 1,5 inci per tahun. Namun, anak yang tidak diterapi mengalami penambahan otot dan lemak selagi tumbuh sementara anak yang diterapi menjadi sangat berotot dan kehilangan lebih dari 76% lemak tubuh mereka. Hilangnya lemak tampak jelas di wajah dan tungkai mereka sehingga mereka tampak lebih "garang". Masih belum jelas apa efek jangka panjang—baik yang merugikan atau menimbulkan perubahan drastis komposisi tubuh ini. Para ilmuwan juga menyatakan kekhawatiran bahwa perubahan fisik yang nyata terlihat ini mungkin disertai oleh kelainan organ dan sel yang lebih samar. Karena itu, perdebatan tentang apakah GH dapat diberikan pada anak normal tetapi bertubuh pendek kemungkinan akan berlanjut sampai penelitian lebih lanjut memperlihatkan bahwa obat ini aman dan sesuai.



Dean Werchak@www.acromegalisupport.com

Gambar 18-14

Perkembangan progresif akromegali. Dalam serangkaian foto dari masa anak sampai sekarang, perhatikan bagaimana tulang alis, pipi, dan rahang pasien menjadi semakin menonjol akibat penebalan terus-menerus tulang dan kulit karena sekresi berlebihan GH.

saraf tepi karena saraf terjepit oleh jaringan ikat atau tulang yang tumbuh berlebihan.

■ Hormon lain di luar hormon pertumbuhan juga penting untuk pertumbuhan normal.

Beberapa hormon lain selain GH ikut berkontribusi melalui cara-cara tertentu pada pertumbuhan keseluruhan:

■ *Hormon tiroid* penting bagi pertumbuhan tetapi hormon ini sendiri tidak langsung bertanggung jawab mendorong pertumbuhan. Hormon ini memiliki peran permisif pada pertumbuhan tulang; efek GH baru bermanifestasi secara penuh jika terdapat hormon tiroid dalam jumlah memadai. Akibatnya, pertumbuhan anak dengan hipotiroid akan terganggu tetapi hipersekresi hormon tiroid tidak menyebabkan pertumbuhan yang berlebihan.

■ *Insulin* adalah promotor pertumbuhan yang penting. Defisiensi insulin sering menghambat pertumbuhan, dan hiperinsulinisme sering memicu pertumbuhan berlebihan. Karena insulin mendorong sintesis protein maka efeknya dalam meningkatkan pertumbuhan seyogianya tidak mengejutkan. Namun, efek ini juga dapat timbul dari mekanisme di luar efek langsung insulin pada sintesis protein. Insulin secara struktural mirip dengan somatomedin dan mungkin berinteraksi dengan reseptor somatomedin (IGF-I), yang sangat mirip dengan reseptor insulin.

■ *Androgen*, yang dipercayai berperan penting dalam lonjakan pertumbuhan masa pubertas, secara kuat merangsang sintesis protein di banyak organ. Androgen merangsang pertumbuhan linier, meningkatkan berat, dan menambah massa otot. Androgen paling poten, testosteron testis, menyebabkan pria membentuk otot yang lebih besar daripada wanita. Efek androgen dalam mendorong pertumbuhan ber-

gantungan pada keberadaan GH. Androgen hampir sama sekali tidak berefek pada pertumbuhan tubuh jika tidak terdapat GH, tetapi keberadaan GH akan secara sinergistik meningkatkan pertumbuhan linier. Meskipun merangsang pertumbuhan namun androgen akhirnya menghentikan pertumbuhan lebih lanjut karena menyebabkan penutupan lempeng epifisis.

■ *Estrogen*, seperti androgen, akhirnya menghentikan pertumbuhan linier dengan merangsang perubahan komplrit lempeng epifisis menjadi tulang. Namun, efek estrogen pada pertumbuhan sebelum pematangan tulang belum sepenuhnya dipahami. Sebagian penelitian menyarankan bahwa estrogen dosis besar bahkan dapat menghambat pertumbuhan tubuh dengan menghambat proliferasi kondrosit sementara lempeng epifisis masih terbuka.

Beberapa faktor ikut berperan menyebabkan adanya perbedaan tinggi antara pria dan wanita. Pertama, karena pubertas terjadi lebih dini sekitar dua tahun pada anak perempuan daripada anak laki-laki, maka secara rerata anak laki-laki memiliki dua tahun masa pertumbuhan prapubertas lebih lama daripada anak perempuan. Akibatnya, anak laki-laki biasanya lebih tinggi beberapa sentimeter daripada anak perempuan pada awal lonjakan pertumbuhan. Kedua, seperti telah disebutkan, anak laki-laki mengalami lonjakan pertumbuhan yang diinduksi androgen lebih besar daripada anak perempuan sebelum steroid gonadnya menghentikan pertumbuhan tulang panjang; hal ini menyebabkan pria umumnya lebih tinggi daripada wanita. Ketiga, peningkatan estrogen pada masa pubertas dapat mengurangi lonjakan pertumbuhan pada anak perempuan. Keempat, bukti terkini menunjukkan bahwa androgen "mencetak" otak anak laki-laki selama perkembangan, menghasilkan pola sekresi GH yang "maskulin" yang ditandai oleh kadar puncak yang lebih tinggi sehingga diperkirakan berperan menyebabkan pria lebih tinggi.

Selain hormon-hormon yang menimbulkan efek pertumbuhan tubuh secara keseluruhan, terdapat sejumlah *faktor pertumbuhan* peptida yang belum sepenuhnya diketahui yang merangsang aktivitas mitotik jaringan tertentu (misalnya, faktor pertumbuhan epidermis).

Kini kita mengalihkan perhatian kepada kelenjar endokrin sentral lainnya—kelenjar pineal.

KELENJAR PINEAL DAN IRAMA Sirkadian

Kelenjar pineal, sebuah struktur kecil berbentuk kerucut pohon cemara yang terletak di tengah otak (lihat Gambar 5-7b, h. 157, dan Gambar 18-1, h. 726), mengeluarkan hormon **melatonin**. (Jangan mengacaukan melatonin dengan pigmen yang menggelapkan kulit, *melanin*). Meskipun melatonin telah ditemukan pada tahun 1959 namun para peneliti baru berhasil mengungkapkan berbagai fungsinya akhir-akhir ini. Salah satu peran melatonin yang telah diterima secara luas adalah membantu menjaga irama sirkadian tubuh sesuai siklus terang-gelap. Kita pertama-tama akan membahas tentang irama sirkadian secara umum sebelum melihat peran melatonin dalam aspek ini dan membahas fungsi lain hormon ini.

■ Nukleus suprakiasmatikus adalah jam biologis utama.

Laju sekresi hormon bukan satu-satunya faktor di tubuh yang berfluktuasi secara siklis dalam periode 24 jam. Manusia memiliki jam biologis serupa untuk banyak fungsi tubuh lain, berkisar dari ekspresi gen hingga proses fisiologik misalnya regulasi suhu (lihat h. 710) hingga perilaku. Jam biologis induk yang berfungsi sebagai pemacu untuk irama sirkadian tubuh adalah **nukleus suprakiasmatikus (SCN)**. Nukleus ini terdiri dari sekelompok badan sel saraf di hipotalamus di atas kiasma optik, titik di mana bagian dari serat saraf masing-masing mata menyilang ke belahan otak yang berlawanan (*supra* artinya “di atas”; *kiasma* artinya “persilangan”) (lihat h. 226; Gambar 5-7b, h. 157; dan Gambar 18-5, h. 726). Lepas muatan spontan neuron-neuron SCN yang berirama berperan besar dalam menentukan banyak irama harian inheren tubuh.

PERAN PROTEIN JAM

Para ilmuwan telah berhasil mengungkap mekanisme molekular yang mendasari osilasi sirkadian SCN. Gen-gen spesifik di dalam neuron SCN yang aktif sendiri memicu serangkaian proses yang menyebabkan terbentuknya **protein jam** di sitosol yang mengelilingi nukleus. Seiring dengan berjalannya hari, protein-protein jam ini terus menumpuk, akhirnya mencapai jumlah kritis, saat protein tersebut diangkut ke dalam nukleus. Di sini protein-protein tersebut menghambat proses genetik yang menyebabkan produksinya. Kadar protein jam secara

perlahan menurun karena mengalami penguraian di dalam nukleus sehingga pengaruh inhibitoriknya pada perangkat genetik protein jam berkurang. Karena tidak lagi dihambat maka gen-gen ini kembali aktif untuk memproduksi protein jam dan siklus kembali berulang. Masing-masing siklus berlangsung selama satu hari. Kadar protein-protein jam yang berfluktuasi menyebabkan perubahan siklik sinyal keluar dari SCN, yang pada gilirannya menyebabkan perubahan siklik organ-organ efektor sepanjang hari. Salah satu contoh adalah variasi diurnal sekresi kortisol (lihat Gambar 18-4, h. 726). Karena itu, irama sirkadian berkaitan dengan fluktuasi protein jam, yang menggunakan lengkung umpan balik untuk mengontrol produksinya sendiri. Dengan cara ini, penentuan waktu internal adalah mekanisme otomatis yang inheren dalam susunan genetik neuron-neuron SCN.

SINKRONISASI JAM BIOLOGIS DENGAN SINYAL LINGKUNGAN

Tanpa pengaruh dari luar, jam biologis ini umumnya melakukan siklus sedikit lebih lambat daripada siklus lingkungan yang 24 jam. SCN membentuk siklus yang rerata berlangsung sekitar 25 jam. Siklus ini konsisten untuk orang yang bersangkutan tetapi agak bervariasi di antara orang. Jika jam induk/utama ini tidak secara terus-menerus mengikuti dunia luar maka irama sirkadian tubuh akan secara progresif keluar dari sinkronisasi dengan siklus terang (periode aktivitas) dan gelap (periode istirahat). Karena itu, SCN harus disetel ulang setiap hari oleh petunjuk lingkungan sehingga irama biologis sinkron dengan tingkat aktivitas yang dipengaruhi oleh lingkungan sekitar. Efek tidak dipertahankannya relevansi jam internal dengan lingkungan sangat dikenal oleh orang yang mengalami *jet lag* ketika irama inheren mereka tidak sama dengan sinyal eksternal. SCN bekerja sama dengan kelenjar pineal dan produk hormonnya melatonin mensinkronkan berbagai irama sirkadian dengan siklus siang-malam 24 jam. (Untuk pembahasan tentang masalah-masalah yang berkaitan dengan ketidaksinkronan dengan sinyal lingkungan, lihat fitur penyerta dalam boks, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi).

■ Melatonin membantu menjaga irama sirkadian tubuh sesuai dengan siklus terang-gelap.

Perubahan intensitas sinar yang terjadi setiap hari merupakan petunjuk lingkungan utama yang digunakan untuk menyesuaikan jam induk SCN. Fotoreseptor khusus di retina menangkap sinyal dan menyalurkannya langsung ke SCN. Fotoreseptor ini berbeda dari sel batang dan sel kerucut yang digunakan untuk menerima atau mempersepsikan cahaya (lihat h. 224). Para ilmuwan baru-baru ini menemukan bahwa **melanopsin**, suatu protein yang terdapat di sel ganglion retina khusus (lihat h. 221), adalah reseptor untuk cahaya yang menjaga tubuh tetap sinkron dengan waktu eksternal. Sebagian besar sel ganglion retina

menerima masukan dari fotoreseptor batang dan kerucut. Akson dari sel-sel ganglion ini membentuk *saraf optik* yang membawa informasi ke korteks penglihatan di lobus oksipitalis (lihat h. 222). Di antara sel-sel ganglion retina yang berorientasi secara visual terselip sekitar 1% sampai 2% sel ganglion retina yang membentuk sistem deteksi sinar yang

sama sekali independen dan berespons terhadap tingkat pencahayaan, seperti meteran cahaya di kamera, dan bukan terhadap kontras, warna, dan kontur yang dideteksi oleh sistem visual pembentuk bayangan. Sel ganglion retina pendeteksi pencahayaan dan mengandung melanopsin ini memberi petunjuk kepada kelenjar pineal tentang ada

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

"Main-main" dengan Jam Biologis

Penelitian memperlihatkan bahwa kesibukan yang tinggi dalam kehidupan modern, stres, kebisingan, polusi, dan jadwal tidak teratur yang diikuti oleh banyak pekerja dapat mengganggu irama internal, yang menggambarkan bagaimana lingkungan eksternal yang sehat mempengaruhi lingkungan internal dan kesehatan kita.

Dr. Richard Restak, seorang ahli neurologi dan penulis, mencatat bahwa "irama lazim bangun dan tidur ... tampaknya menghasilkan efek yang menstabilkan kesehatan fisik dan psikologis kita". Gangguan irama sirkadian alami kita adalah jadwal kerja yang berubah-ubah, yang ternyata sering dijumpai di negara-negara industri. Saat ini, satu dari setiap empat pria pekerja dan satu dari setiap enam wanita pekerja memiliki jadwal kerja yang bervariasi—sering bertukar antara kerja malam dan siang. Di banyak negara industri, untuk mengoptimalkan pemakaian peralatan dan bangunan, karyawan bekerja siang dan malam. Sebagai contoh, lebih banyak restoran dan toko yang buka 24 jam sehari dan lebih banyak petugas kesehatan yang harus jaga malam untuk mengobati korban kecelakaan.

Untuk mengurangi beban, banyak perusahaan yang memiliki giliran kerja (*shift*) 24 jam mengubah jadwal kerja mereka. Satu minggu, karyawan bekerja pada giliran siang. Minggu berikutnya mereka bekerja malam, dari tengah malam hingga jam 8 pagi. Minggu berikutnya lagi mereka bekerja dari jam 4 sore hingga tengah malam. Banyak dari pekerja ini merasa lelah hampir setiap waktu dan mengalami kesulitan untuk tetap terjaga sewaktu bekerja. Kinerja karyawan merosot karena kelelahan. Ketika tiba di rumah, para karyawan tersebut kelelahan tetapi tidak dapat tidur karena mereka berusaha tidur saat tubuh mereka mencoba membangunkan mereka. Sayangnya, perubahan jadwal minggu ini tidak pernah memungkinkan jam tubuh karyawan untuk menyesuaikan diri secara penuh. Sebagian besar orang memerlukan 4 sampai 14 hari untuk menyesuaikan diri secara penuh dengan jadwal baru.

Para pekerja yang bekerja secara giliran ini lebih banyak mengidap tukak, insomnia, iritabilitas, depresi, dan ketegangan daripada mereka yang bekerja dengan jadwal teratur. Kehidupan mereka berubah sama sekali. Yang lebih memperparah, karyawan yang kelelahan dan berkurang konsentrasinya karenanya lelah merupakan ancaman bagi masyarakat secara keseluruhan. Marilah kita lihat suatu contoh.

Pada jam 4 pagi di ruang kontrol reaktor nuklir Three Mile Island di Pennsylvania, tiga operator melakukan kesalahan pertama dari serangkaian kesalahan yang menyebabkan terjadinya kecelakaan nuklir terburuk dalam sejarah Amerika Serikat. Para operator tersebut lupa mengamati lampu peringatan dan tidak melihat bahwa sebuah katup penting tetap terbuka. Ketika para operator giliran pagi masuk ke ruang kontrol keesokan harinya, mereka segera menemukan kesalahan tersebut, tetapi sudah terlambat. Pipa-pipa dalam sistem meledak, mengirim uap radioaktif dan air ke udara dan masuk ke dua gedung. John Gofman dan Arthur Tamplin, dua ahli kesehatan radiasi, memperkirakan bahwa radiasi yang dibebaskan dari kecelakaan akan menyebabkan paling sedikit 300 dan mungkin hingga 900 kasus kanker mematikan pada para penduduk yang tinggal di sekitar reaktor tersebut, meskipun "pakar" lain (khususnya dari industri nuklir) menyangsikan proyeksi ini, dan menyatakan bahwa kecelakaan tersebut tidak akan menimbulkan dampak yang nyata. Apapun akibatnya, kecelakaan tahun 1979 di Three Mile Island telah menelan biaya beberapa milyar dolar untuk pembersihannya.

Pada akhir April 1986, terjadi kerusakan reaktor nuklir lain. Kecelakaan ini, di Chernobyl di bekas Uni Soviet, jauh lebih parah. Pada pagi dini hari, dua teknisi sedang memeriksa reaktor. Mereka, dengan menyalahi protokol operasional standar, mematikan sistem keamanan kunci. Satu kesalahan dalam menilai ini (mungkin akibat kelelahan) menyebabkan kecelakaan nuklir paling besar dan

mahal dalam sejarah dunia. Terbentuk uap di dalam reaktor yang menyebabkan atap bangunan penampung terlepas. Awan tebal radiasi membumbung ke angkasa dan menyebar ke seluruh Eropa dan dunia. Sementara para pekerja berupaya keras menutup inti radioaktif yang meleleh dan menyebarkan radiasi ke angkasa, seluruh dunia mengamati dengan ketakutan.

Bencana Chernobyl, seperti kecelakaan di Three Mile Island, mungkin ditimbulkan oleh para karyawan yang bekerja pada waktu-waktu yang tidak memungkinkan mereka berpikir jenih. Kita harus berpikir berapa banyak kecelakaan pesawat, kecelakaan lalu lintas, dan tindakan malpraktek medis yang mungkin dapat ditelusuri ke kesalahan penilaian akibat kita bekerja melawan irama tubuh yang inheren.

Berkat penelitian-penelitian tentang irama biologis, para peneliti kini mengetahui cara-cara untuk menyetel ulang jam biologis yang dapat mengurangi penderitaan dan gangguan yang dialami oleh para pekerja dengan giliran kerja (*shift*) serta memperbaiki kinerja pekerja malam. Sebagai contoh, satu tindakan sederhana adalah membuat giliran jaga dalam siklus tiga minggu agar jam biologis karyawan dapat menyesuaikan diri. Dan daripada memindahkan pekerja dari giliran siang hari ke giliran malam, pindahkan mereka ke depan, bukan ke belakang (sebagai contoh, dari tugas siang ke tugas sore). Hal ini mempermudah penyesuaian. Sinar terang juga dapat digunakan untuk menyetel ulang jam biologis. Ini adalah ongkos kecil yang harus dikeluarkan demi memperoleh pekerja yang lebih sehat dan masyarakat yang lebih aman. Selain itu, pemberian suplemen melatonin, hormon yang menyetel jam internal agar sesuai dengan siklus lingkungan, mungkin terbukti bermanfaat untuk menyetel ulang jam tubuh saat jam tersebut tidak sinkron dengan sinyal-sinyal eksternal.

tidaknya cahaya dengan mengirim sinyalnya melalui **traktus retinohipotalamikus** ke SCN. Jalur ini berbeda dari sistem saraf yang menghasilkan persepsi visual. SCN menyampaikan pesan mengenai status pencahayaan ke kelenjar pineal. Ini adalah cara utama jam internal dikoordinasikan dengan waktu 24 jam sehari. Melatonin adalah hormon kegelapan. Sekresi melatonin meningkat hingga 10 kali lipat selama malam hari dan kemudian turun ke kadar rendah selama siang hari. Fluktuasi sekresi melatonin, selanjutnya membantu menyamakan irama biologis tubuh dengan sinyal siang-malam eksternal.

Perkiraan peran melatonin selain mengatur jam biologis tubuh, juga mencakup yang berikut:

- Melatonin menginduksi tidur alami tanpa efek samping yang menyertai obat sedatif hipnotik.
- Melatonin dipercaya menghambat hormon yang merangsang aktivitas reproduksi. Pubertas mungkin dipicu oleh penurunan sekresi melatonin.
- Dalam sebuah peran terkaitnya, pada sebagian spesies, fluktuasi musiman sekresi melatonin yang berkaitan dengan perubahan lama siang hari merupakan pemicu penting perkembangbiakan, migrasi, dan hibernasi musiman.
- Pada peran terkait lainnya, melatonin digunakan dalam percobaan klinis untuk mengontrol kehamilan, karena pada kadar tinggi hormon ini menghentikan ovulasi (pengeluaran sel telur). Kontrasepsi pria yang menggunakan melatonin untuk menghentikan produksi sperma juga sedang dikembangkan.
- Melatonin tampaknya merupakan **antioksidan** yang sangat efektif, suatu alat pertahanan terhadap radikal-radikal bebas yang merusak sistem biologis. *Radikal bebas* adalah partikel yang kekurangan elektron dan tidak stabil serta sangat reaktif dan destruktif. Radikal bebas diperkirakan berperan dalam beberapa penyakit kronik misalnya penyakit arteri koronaria (lihat h. 360) dan kanker serta dipercaya berperan dalam proses penuaan.
- Bukti mengisyaratkan bahwa melatonin dapat memperlambat proses penuaan, mungkin dengan membersihkan radikal bebas atau melalui cara lain.
- Melatonin tampaknya meningkatkan imunitas dan telah dibuktikan melawan sebagian dari penyusutan timus, sumber limfosit T (lihat h. 459), yang berkaitan dengan usia, pada hewan percobaan.

CATATAN KLINIS. Karena melatonin diperkirakan memiliki banyak fungsi maka pemakaian suplemen melatonin untuk berbagai penyakit tampaknya sangat menjanjikan. Namun, sebagian besar peneliti berhati-hati tentang rekomendasi suplemen melatonin sampai efektivitasnya sebagai obat dibuktikan. Sementara itu, banyak orang beralih ke melatonin sebagai suplemen kesehatan; keamanan dan efektivitas pemakaian ini tidak diatur oleh Food and Drug Administration. Dua pemakaian melatonin yang paling umum adalah untuk mencegah *jet lag* dan membantu tidur.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Sistem endokrin adalah salah satu dari dua sistem regulatorik utama tubuh; yang lainnya adalah sistem saraf. Melalui hormon-hormonnya sebagai pembawa pesan yang bekerja lambat, sistem endokrin umumnya mengatur aktivitas yang lebih memerlukan durasi dibanding kecepatan. Sebagian besar dari aktivitas ini ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Kontribusi spesifik organ endokrin sentral pada homeostasis adalah sebagai berikut:

- Unit hipotalamus-hipofisis anterior mengeluarkan vasopresin, yang bekerja pada ginjal selama pembentukan urin untuk membantu mempertahankan keseimbangan H_2O . Kontrol keseimbangan H_2O , selanjutnya penting bagi pemeliharaan osmolaritas CES dan volume sel yang sesuai.
- Hormon-hormon yang dikeluarkan oleh hipofisis anterior umumnya tidak secara langsung berperan dalam homeostasis. Sebagian besar hormon tersebut bersifat tropik; yaitu, merangsang sekresi hormon lain.
- Namun, hormon pertumbuhan dari hipofisis anterior, selain memiliki efek mendorong pertumbuhan, juga memiliki efek metabolik yang membantu mempertahankan konsentrasi asam amino, glukosa, dan asam lemak dalam darah.
- Kelenjar pineal mengeluarkan melatonin, yang membantu menyamakan irama sirkadian tubuh dengan siklus terang (periode aktivitas) dan gelap (periode inaktivitas) lingkungan.

Kelenjar endokrin perifer juga membantu mempertahankan homeostasis melalui cara-cara berikut:

- Hormon membantu mempertahankan konsentrasi nutrisi di lingkungan internal dengan mengarahkan reaksi-reaksi kimia yang berperan dalam penyerapan, penyimpanan, dan pengeluaran molekul-molekul ini oleh sel. Selain itu, laju metabolisme nutrisi-nutrien ini umumnya dikontrol oleh sistem endokrin.
- Keseimbangan garam, yang penting untuk mempertahankan volume CES dan tekanan darah arteri yang sesuai, dicapai dengan penyesuaian reabsorpsi garam oleh ginjal selama pembentukan urin di bawah kontrol hormon.
- Demikian juga, hormon bekerja pada berbagai sel sasaran untuk mempertahankan konsentrasi kalsium dan elektrolit lain dalam plasma. Elektrolit-elektrolit ini, selanjutnya, berperan kunci dalam aktivitas homeostatik. Sebagai contoh, pemeliharaan kadar kalsium dalam batas-batas yang sempit sangat penting bagi eksitabilitas otot dan saraf serta pembekuan darah, yaitu sebagian dari aktivitas untuk mempertahankan kehidupan.
- Sistem endokrin memadukan berbagai proses penyesuaian yang membantu tubuh mempertahankan homeostasis sebagai respons terhadap kondisi stres.
- Sistem endokrin dan saraf bekerja sama untuk mengontrol sistem sirkulasi dan pencernaan, yang pada gilirannya melaksanakan aktivitas-aktivitas homeostatik penting.

Di luar homeostasis, hormon mengarahkan proses pertumbuhan dan mengontrol sebagian besar aspek sistem reproduksi.

RINGKASAN BAB

Prinsip Umum Endokrinologi (h. 725-731)

- Hormon adalah pembawa pesan kimiawi jarak jauh yang dikeluarkan oleh kelenjar endokrin tanpa duktus ke dalam darah, yang mengangkut hormon ke sasaran spesifik tempat hormon mengontrol fungsi tertentu dengan mengubah aktivitas protein di dalam sel sasaran.
- Hormon dikelompokkan ke dalam dua kategori berdasarkan perbedaan kelarutannya serta dikelompokkan lebih lanjut sesuai struktur kimianya—hormon hidrofilik (hormon peptida dan katekolamin) dan hormon lipofilik (hormon steroid dan hormon tiroid).
- Sistem endokrin sangat penting dalam mengatur metabolisme organik, keseimbangan H_2O dan elektrolit, pertumbuhan, dan reproduksi serta dalam membantu tubuh menghadapi stres. (Lihatlah Gambar 18-1 dan Tabel 18-2, h. 732).
- Sebagian hormon bersifat tropik, yaitu fungsinya adalah merangsang dan mempertahankan kelenjar endokrin lain.
- Konsentrasi plasma efektif masing-masing hormon normalnya dikontrol oleh perubahan laju sekresi hormon. Sekresi sel endokrin terutama dipengaruhi oleh dua jenis sinyal regulatorik langsung: (1) sinyal saraf, yang meningkatkan sekresi hormon sebagai respons terhadap kebutuhan spesifik dan mengatur variasi diurnal sekresi; dan (2) sinyal dari hormon lain, yang bersifat stimulatorik dari hormon tropik atau inhibitorik dari hormon sel sasaran melalui mekanisme umpan balik negatif. (Lihatlah Gambar 18-2, 18-3, 18-4, dan 18-8).
- Konsentrasi plasma efektif suatu hormon juga dapat dipengaruhi oleh laju pengeluarannya dari tubuh oleh proses inaktivasi metabolik dan ekskresi serta untuk sebagian hormon, oleh laju pengaktifannya atau tingkat pengikatannya ke protein plasma. (Lihatlah Gambar 18-2).
- Disfungsi endokrin terjadi jika hormon dihasilkan terlalu banyak atau terlalu sedikit atau ketika responsivitas sel sasaran terhadap hormon berkurang. (Lihatlah Tabel 18-1).

Hipotalamus dan Hipofisis (h. 731-740)

- Kelenjar hipofisis terdiri dari dua lobus berbeda, hipofisis posterior dan hipofisis anterior. (Lihatlah Gambar 18-5).
- Hipotalamus, suatu bagian dari otak mengeluarkan sembilan hormon peptida. Dua disimpan di hipofisis posterior, dan tujuh diangkut oleh pembuluh darah khusus—sistem porta hipotalamus-hipofisis—ke hipofisis anterior, tempat hormon-hormon tersebut mengatur pengeluaran sejumlah hormon hipofisis anterior. (Lihatlah Gambar 18-6 dan 18-9).
- Hipofisis posterior pada hakikatnya adalah perluasan saraf hipotalamus. Dua hormon peptida kecil, vasopresin dan oksitosin, disintesis di dalam badan sel neuron neurosekretorik yang terletak di hipotalamus. Dari badan sel tersebut hormon-hormon ini mengalir melalui akson untuk disimpan di ujung saraf di dalam hipofisis posterior. Hormon-hormon ini disekresikan secara independen dari hipofisis posterior ke dalam darah sebagai respons terhadap potensial aksi yang berasal dari hipotalamus. (Lihat

lah Gambar 18-6). (1) Vasopresin menahan air selama pembentukan urin. (2) Oksitosin merangsang kontraksi uterus selama persalinan dan penyemprotan susu ketika menyusui.

- Hipofisis anterior mengeluarkan enam hormon peptida yang dihasilkan sendiri. Lima hormon hipofisis anterior bersifat tropik. (1) *Thyroid-stimulating hormone* (TSH) merangsang sekresi hormon tiroid. (2) Hormon adrenokortikotropik (ACTH) merangsang sekresi kortisol oleh korteks adrenal. (3 dan 4) Hormon gonadotropik-*follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH)—merangsang produksi gamet (sel telur dan sperma) serta sekresi hormon-hormon seks. (5) Hormon pertumbuhan (GH) secara tak langsung merangsang pertumbuhan dengan merangsang sekresi somatomedin, yang pada gilirannya mendorong pertumbuhan tulang dan jaringan lunak. GH juga memiliki efek metabolik. (6) Prolaktin merangsang sekresi susu dan tidak bersifat tropik bagi kelenjar endokrin lain. (Lihatlah Gambar 18-7).
- Hipofisis anterior membebaskan hormonnya ke dalam darah jika berikatan dengan *releasing* dan *inhibiting hormone* dari hipotalamus. Hipotalamus, sebaliknya, dipengaruhi oleh berbagai sinyal saraf dan hormon pengontrol. (Lihatlah Tabel 18-3 serta Gambar 18-8 dan 18-9).
- Baik hipotalamus maupun hipofisis anterior dihambat secara umpan balik negatif oleh produk kelenjar endokrin sasaran dalam sumbu hipotalamus-hipofisis anterior-kelenjar sasaran. (Lihatlah Gambar 18-8).

Kontrol Endokrin Pertumbuhan (h. 740-749)

- Pertumbuhan tidak saja bergantung pada hormon pertumbuhan dan hormon lain yang mempengaruhi pertumbuhan misalnya hormon tiroid, insulin, dan hormon seks tetapi juga pada faktor genetik, diet yang memadai, serta bebas dari stres atau penyakit kronik. Lonjakan pertumbuhan pesat terjadi selama beberapa tahun pertama kehidupan dan selama pubertas. (Lihatlah Gambar 18-10).
- Hormon pertumbuhan (GH) terutama mendorong pertumbuhan secara tak langsung dengan merangsang hati memproduksi golongan somatomedin. Somatomedin utama, atau *insulin-like growth factor*, adalah IGF-I, yang bekerja secara langsung pada tulang dan jaringan lunak untuk menghasilkan sebagian besar dari efek mendorong pertumbuhan. Jalur GH/IGF-I menyebabkan pertumbuhan melalui stimulasi sintesis protein, pembelahan sel, serta pemanjangan dan penebalan tulang. (Lihatlah Gambar 18-11 dan 18-12).
- Hormon pertumbuhan juga memiliki efek metabolik langsung yang tidak berkaitan dengan pertumbuhan, misalnya konservasi karbohidrat dan mobilisasi simpanan lemak. (Lihatlah Gambar 18-12).
- Sekresi hormon pertumbuhan oleh hipofisis anterior diatur secara umpan balik negatif oleh dua hormon hipotalamus, *growth hormone-releasing hormone* dan *growth*

hormone-inhibiting hormone (somatostatin). (Lihatlah Gambar 18-12).

- Kadar hormon pertumbuhan tidak terlalu berkaitan dengan periode pertumbuhan pesat. Sinyal utama untuk meningkatkan sekresi hormon pertumbuhan lebih berkaitan dengan kebutuhan metabolik daripada pertumbuhan, yaitu tidur lelap, olahraga, stres, gula darah rendah, peningkatan asam amino darah, atau penurunan asam lemak darah. (Lihatlah Gambar 18-12).

Kelenjar Pineal dan Irama Sirkadian (h. 749-751)

- Nukleus suprakiasmatis (SCN) adalah jam biologis utama tubuh. Variasi konsentrasi protein jam yang bersifat siklis dan spontan di dalam SCN menyebabkan perubahan siklis lepas muatan neuron dari daerah ini. Setiap siklus memerlukan waktu sekitar sehari dan menjalankan irama sirkadian (harian) tubuh.
- Irama inheren osilator endogen ini berlangsung sedikit lebih lama daripada 24 jam. Karena itu, setiap hari irama

sirkadian tubuh harus disinkronkan atau disesuaikan untuk menyamai sinyal-sinyal lingkungan sehingga irama internal tetap sinkron dengan siklus terang-gelap eksternal.

- Di mata, fotoreseptor khusus yang berespons terhadap cahaya tetapi tidak terlibat dalam penglihatan, mengirim impuls ke SCN. Melalui SCN, sekresi hormon melatonin kelenjar pineal secara ritmis berfluktuasi seiring siklus terang-gelap, berkurang pada siang hari dan meningkat pada malam hari. Melatonin, selanjutnya, dipercayai mensinkronkan irama sirkadian alami tubuh, misalnya variasi diurnal (siang-malam) sekresi hormon dan suhu tubuh, dengan petunjuk eksternal misalnya siklus siang-malam.
- Peran lain yang diperkirakan dilakukan oleh melatonin adalah (1) mendorong tidur; (2) mempengaruhi aktivitas reproduksi, termasuk dimulainya pubertas; (3) bekerja sebagai antioksidan untuk menyingkirkan radikal bebas yang merugikan; dan (4) meningkatkan imunitas.

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-60)

1. Satu hormon dapat mempengaruhi lebih dari satu jenis sel sasaran. (Benar atau salah?)
2. Hiposekresi atau hipersekresi suatu hormon dapat terjadi meskipun kelenjar endokrinnya sama sekali normal. (Benar atau salah?)
3. Satu kelenjar endokrin dapat mengeluarkan lebih dari satu hormon. (Benar atau salah?)
4. Satu sel sasaran dapat dipengaruhi oleh lebih dari satu hormon. (Benar atau salah?)
5. Semua kelenjar endokrin hanya memiliki fungsi endokrin. (Benar atau salah?)
6. ... di hipotalamus adalah jam biologis utama tubuh.
7. Pengurangan yang ditimbulkan sendiri jumlah reseptor untuk hormon spesifik dikenal sebagai ...
8. Kadar hormon pertumbuhan di darah tidak lebih tinggi selama masa pertumbuhan anak dibandingkan masa dewasa. (Benar atau salah?)
9. Suatu hormon yang fungsi utamanya mengatur kelenjar endokrin lain diklasifikasikan secara fungsional sebagai hormon
10. Aktivitas di dalam lapisan tulang rawan tulang yang dikenal sebagai ... berperan dalam pemanjangan tulang.
11. Tunjukkan hubungan di antara berbagai hormon di sistem hipotalamus/hipofisis anterior/korteks adrenal dengan menggunakan kode jawaban berikut untuk mengidentifikasi hormon apa yang termasuk ke dalam setiap pertanyaan.

(a) kortisol

(b) ACTH

(c) CRH

(1) ... dari hipotalamus merangsang sekresi (2) ... dari hipofisis anterior. (3) ..., selanjutnya, merangsang sekresi (4) ... dari korteks adrenal. Melalui mekanisme umpan balik negatif, (5) ... menghambat sekresi (6) ... dan lebih lanjut mengurangi sensitivitas hipofisis anterior terhadap (7) ...

Pertanyaan Esai

1. Sebutkan fungsi keseluruhan sistem endokrin!
2. Bagaimana konsentrasi suatu hormon dalam plasma diatur secara normal?
3. Tuliskan hormon-hormon hipofisis posterior dan sebutkan secara singkat fungsi masing-masing!
4. Tuliskan hormon-hormon hipofisis anterior dan sebutkan secara singkat fungsi masing-masing!
5. Bandingkan hubungan antara hipotalamus dan hipofisis posterior dengan hubungan antara hipotalamus dan hipofisis anterior. Jelaskan peran sistem porta hipotalamus-hipofisis serta *releasing* dan *inhibiting hormone* hipotalamus!
6. Jelaskan kerja hormon pertumbuhan yang tidak berkaitan dengan pertumbuhan! Apa efek hormon pertumbuhan untuk mendorong pertumbuhan? Apa peran somatomedin (IGF)?
7. Bahaslah kontrol sekresi hormon pertumbuhan!
8. Apa sumber, fungsi, dan perangsang sekresi melatonin?

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-60)

1. Apakah anda mengharapkan konsentrasi *releasing* dan *inhibiting hormone* hipotalamus dalam sampel darah vena sistemik lebih tinggi, lebih rendah, atau sama dengan konsentrasi hormon-hormon ini dalam sampel darah porta hipotalamus-hipofisis.
2. Dengan memikirkan tentang lengkung kontrol umpan balik di antara TRH, TSH, dan hormon tiroid, apakah anda mengharapkan konsentrasi TSH akan normal, di atas normal, atau kurang daripada normal pada orang yang dietnya kekurangan iodium (suatu unsur yang penting untuk membentuk hormon tiroid)?
3. Seorang pasien memperlihatkan gejala kelebihan sekresi kortisol. Faktor apa yang dapat diukur dalam sampel darah untuk menentukan apakah keadaan ini disebabkan oleh defek di tingkat hipotalamus/hipofisis anterior atau di tingkat korteks adrenal?
4. Mengapa pria dengan sindrom feminisasi testis biasanya bertubuh sangat tinggi?
5. Pasar gelap untuk memperoleh hormon pertumbuhan telah terbentuk di antara para atlet angkat beban dan atlet lain. Apa efek hormon pertumbuhan yang menyebabkan atlet yang sudah dewasa menggunakan hormon ini dalam dosis suplemental? Apa kemungkinan efek sampingnya?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-60)

Pada usia 18 tahun dan dengan tinggi 8 kaki, Anthony O, didiagnosis mengidap gigantisme akibat suatu tumor hipofisis.

Penyakit ini diobati dengan pembedahan yang mengangkat kelenjar hipofisisnya. Terapi sulih hormon apa yang akan diperlukan oleh Anthony?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

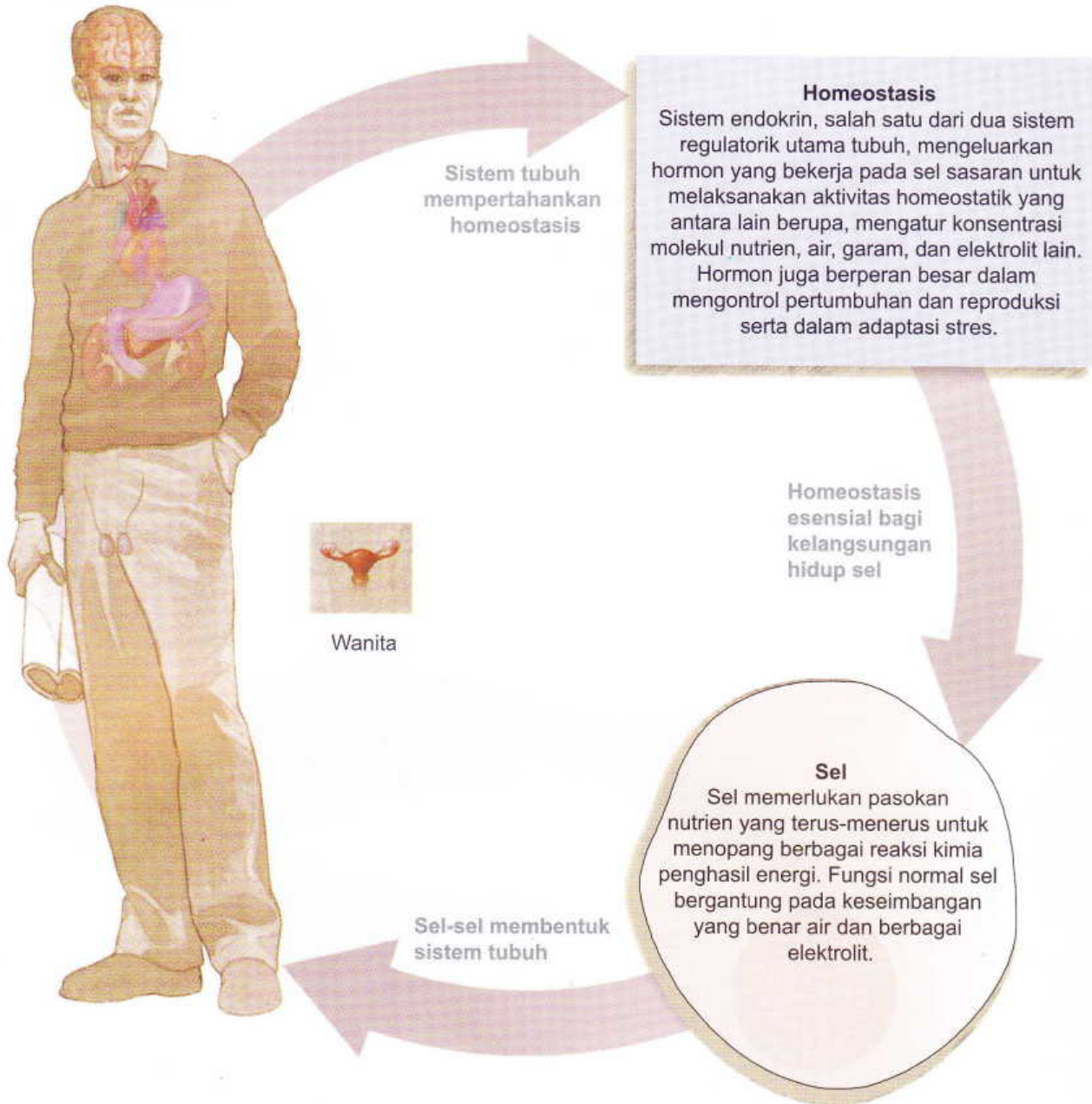
Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar, serta banyak gagasan untuk pembacaan dan penelitian lebih lanjut. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilih *Chapter 18* dari menu *drop-down*, atau klik di salah satu dari banyak *resource*.

Untuk bacaan anjuran, lihatlah **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke Trac College Edition, perpustakaan riset *online* anda, di:
<http://infotrac.thomsonlearning.com>

Sistem Endokrin



Sistem endokrin, melalui **hormon** yang disekresikan dan masuk ke dalam aliran darah, umumnya mengatur aktivitas yang lebih memerlukan durasi daripada kecepatan. Kelenjar endokrin perifer mencakup **kelenjar tiroid**, yang mengontrol laju metabolik basal tubuh; **kelenjar adrenal**, yang mengeluarkan hormon-hormon yang penting bagi metabolisme molekul

nutrien, adaptasi terhadap stres, dan pemeliharaan keseimbangan garam; **pankreas endokrin**, yang mengeluarkan hormon-hormon yang penting dalam metabolisme molekul nutrien; dan **kelenjar paratiroid**, yang mengeluarkan suatu hormon yang penting bagi metabolisme Ca^{2+} .

Kelenjar Endokrin Perifer

SEKILAS ISI

Kelenjar Tiroid

- Anatomi kelenjar tiroid
- Hormon tiroid

Kelenjar Adrenal

- Anatomi kelenjar adrenal
- Mineralokortikoid adrenokorteks
- Glukokortikoid adrenokorteks
- Hormon seks adrenokorteks
- Katekolamin medula adrenal

Respons Stres Terpadu

Kontrol Endokrin Metabolisme Bahan Bakar

- Metabolisme, anabolisme, katabolisme
- Penyimpanan energi
- Keadaan absorptif dan pascaabsorpsi
- Pankreas endokrin: insulin dan glukagon
- Efek metabolik hormon lain

Kontrol Endokrin Metabolisme Kalsium

- Homeostasis kalsium dan keseimbangan kalsium
- Remodeling tulang
- Hormon paratiroid
- Kalsitonin
- Vitamin D
- Hubungan metabolisme fosfat dan metabolisme kalsium

Kelenjar Tiroid

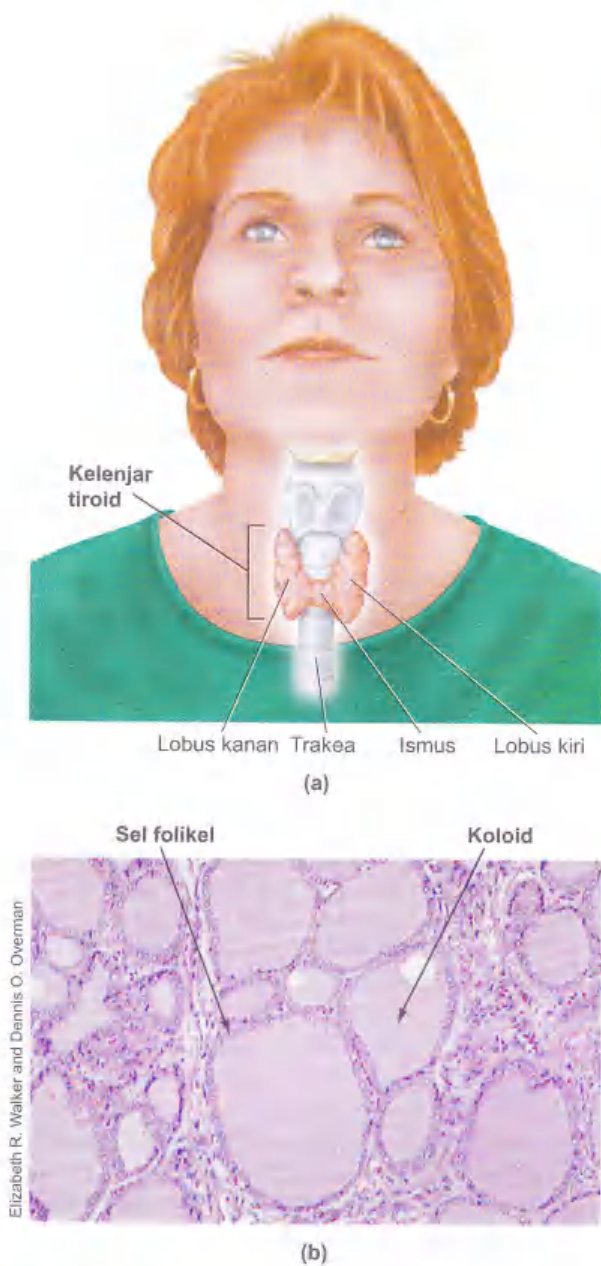
Kelenjar tiroid terdiri dari dua lobus jaringan endokrin yang dihubungkan di tengah oleh suatu bagian sempit kelenjar sehingga organ ini tampak seperti dasi kupu-kupu (Gambar 19-1a). Kelenjar bahkan terletak di tempat yang sesuai untuk dasi kupu-kupu, berada di atas trakea tepat di bawah laring.

■ Sel utama yang mengeluarkan hormon tiroid tersusun membentuk folikel-folikel berisi koloid.

Sel-sel sekretorik utama tiroid, yang dikenal sebagai **sel folikel**, tersusun membentuk bola-bola berongga yang masing-masing membentuk satu unit fungsional yang dinamai **folikel**. Pada potongan mikroskopik (Gambar 19-1b), folikel tampak sebagai cincin sel-sel folikel mengelilingi suatu lumen di bagian dalam yang terisi oleh **koloid**, bahan yang berfungsi sebagai tempat penyimpanan ekstrasel untuk hormon tiroid. Perhatikan bahwa koloid di dalam lumen folikel bersifat ekstrasel (yaitu di luar sel tiroid), meskipun terletak di dalam bagian interior folikel. Koloid tidak berkontak langsung dengan cairan ekstrasel yang mengelilingi folikel, serupa dengan danau di tengah pulau yang tidak berhubungan langsung dengan lautan yang mengelilingi pulau tersebut.

Konstituen utama koloid adalah suatu molekul protein besar yang dikenal sebagai **tiroglobulin (Tg)**, yang berikatan dengan hormon-hormon tiroid dalam berbagai stadium sintesis. Sel folikel menghasilkan dua hormon yang mengandung iodium yang berasal dari asam amino tirosin: **tetraiodotironin (T₄ atau tiroksin)** dan **triiodotironin (T₃)**. Awalan *tetra* dan *tri* serta huruf bawah 4 dan 3 menunjukkan jumlah atom iodium yang terdapat di masing-masing hormon ini. Kedua hormon, yang secara kolektif disebut **hormon tiroid**, adalah regulator penting laju metabolisme basal (BMR) keseluruhan.

Di ruang interstisium di antara folikel-folikel terselip **sel C**, tipe sel sekretorik lain, yang diberi



Gambar 19-1

Anatomi kelenjar tiroid. (a) Anatomi makroskopik kelenjar tiroid, pandangan anterior. Kelenjar tiroid terletak di atas trakea tepat di bawah laring dan terdiri dari dua lobus yang dihubungkan oleh sebuah berkas tipis yang dinamai *ismus*. (b) Gambaran kelenjar tiroid di bawah mikroskop cahaya. Kelenjar tiroid terutama terdiri dari lingkaran-lingkaran berisi koloid yang dikelilingi oleh satu lapisan sel folikel.

nama demikian karena mengeluarkan hormon peptida **kalsitonin**. Kalsitonin berperan dalam metabolisme kalsium serta sama sekali tidak berkaitan dengan dua hormon tiroid utama lainnya. Di sini kita membahas T_4 dan T_3 serta membicarakan kalsitonin kemudian, dalam suatu bagian

yang membahas kontrol endokrin atas keseimbangan kalsium.

■ Hormon tiroid disintesis dan disimpan di molekul tiroglobulin.

Bahan dasar untuk sintesis hormon tiroid adalah tirosin dan iodium, di mana keduanya harus diserap dari darah oleh sel folikel. Tirosin, suatu asam amino, dibentuk dalam jumlah memadai oleh tubuh sehingga bukan suatu zat esensial dalam makanan. Sebaliknya, iodium yang dibutuhkan untuk sintesis hormon tiroid harus diperoleh dari makanan. Pembentukan, penyimpanan, dan sekresi hormon tiroid melibatkan langkah-langkah berikut:

1. Semua tahap pembentukan hormon tiroid berlangsung di molekul tiroglobulin di dalam koloid. Tiroglobulin itu sendiri diproduksi oleh kompleks Golgi/retikulum endoplasma sel folikel tiroid. Asam amino tirosin masuk ke dalam molekul tiroglobulin yang jauh lebih besar sewaktu yang terakhir ini sedang diproduksi. Setelah terbentuk, tiroglobulin yang sudah mengandung tirosin diekspor dari sel folikel ke dalam koloid melalui proses eksositosis (langkah 1 di Gambar 19-2).
2. Tiroid menangkap iodium dari darah dan memindahkannya ke dalam koloid melalui *pompa iodium*—protein-protein pengangkut yang kuat dan memerlukan energi di membran luar sel folikel (langkah 2). Hampir semua iodium di tubuh dipindahkan melawan gradien konsentrasi untuk disimpan di tiroid untuk membentuk hormon tiroid. Iodium tidak memiliki fungsi lain di tubuh.
3. Di dalam koloid, iodium cepat dilekatkan ke tirosin di dalam molekul tiroglobulin. Perlekatan satu iodium ke tirosin menghasilkan **monoiidotirosin (MIT)** (langkah 3a). Perlekatan dua iodium ke tirosin menghasilkan **diidotirosin (DIT)** (langkah 3b).
4. Kemudian, terjadi proses penggabungan antara molekul-molekul tirosin yang telah beriodium untuk membentuk hormon tiroid. Penggabungan satu MIT (dengan satu iodium) dan satu DIT (dengan dua iodium) menghasilkan **triidotironin** atau T_3 (dengan tiga iodium) (langkah 4a). Penggabungan dua DIT (masing-masing mengandung dua atom iodium) menghasilkan **tetraidotironin** (T_4 atau **tiroksin**), yaitu bentuk hormon tiroid dengan empat iodium (langkah 4b). Antara dua molekul MIT tidak terjadi penggabungan.

Semua produk ini tetap melekat ke tiroglobulin. Hormon tiroid tetap tersimpan dalam bentuk ini di koloid sampai terurai dan disekresikan. Jumlah hormon tiroid yang tersimpan normalnya dapat memenuhi kebutuhan tubuh untuk beberapa bulan.

■ Untuk mensekresikan hormon tiroid, sel folikel memfagosit koloid penuh tiroglobulin.

Pelepasan hormon tiroid ke dalam sirkulasi sistemik adalah suatu proses yang agak rumit karena dua alasan. Pertama,

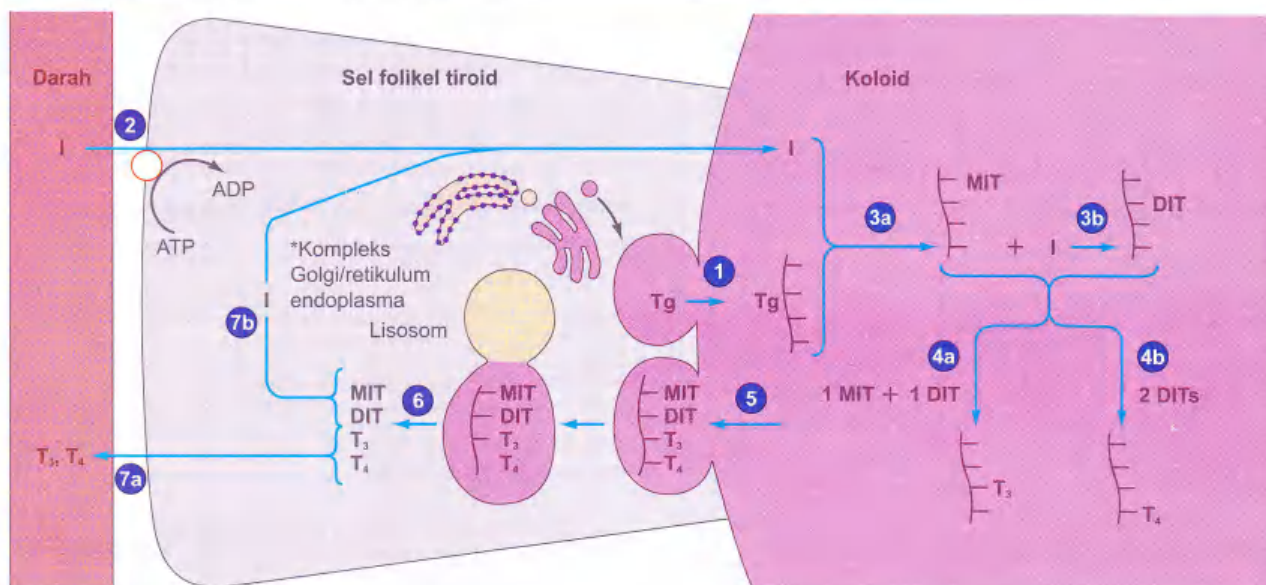
sebelum pembebasannya, T_3 dan T_4 masih terikat di dalam molekul tiroglobulin. Kedua, kedua hormon tersimpan di tempat ekstrasel, lumen folikel, sehingga harus diangkut menembus sel folikel untuk mencapai kapiler yang berjalan di ruang interstisium di antara folikel-folikel.

Pada proses sekresi hormon tiroid, sel folikel "menggigit putus" sepotong koloid, menguraikan molekul tiroglobulin menjadi bagian-bagiannya, dan "meludahkan" T_3 dan T_4 yang telah dibebaskan ke dalam darah. Pada stimulasi yang sesuai untuk sekresi hormon tiroid, sel-sel folikel menginternalisasi sebagian kompleks tiroglobulin-hormon dengan memfagosit sepotong koloid (langkah 5 di Gambar 19-2). Di dalam sel, butir-butir koloid terbungkus membran menyatu dengan lisosom, yang enzim-enzimnya memisahkan hormon-hormon tiroid, yang aktif secara biologis, T_3 dan T_4 , serta iodotirosin

yang inaktif, MIT dan DIT (langkah 6). Hormon tiroid, karena sangat lipofilik, mudah melewati membran luar sel folikel dan masuk ke dalam darah (langkah 7a).

MIT dan DIT tidak memiliki nilai endokrin. Sel-sel folikel mengandung suatu enzim yang secara cepat mengeluarkan iodium dari MIT dan DIT sehingga iodium yang telah bebas ini dapat didaur ulang untuk membentuk lebih banyak hormon (langkah 7b). Enzim yang sangat spesifik ini akan mengeluarkan iodium hanya dari MIT dan DIT, bukan dari T_3 atau T_4 .

Setelah dikeluarkan ke dalam darah, molekul-molekul hormon tiroid yang sangat lipofilik (dan karenanya tak larut air) berikatan dengan beberapa protein plasma. Sebagian besar T_3 dan T_4 diangkut oleh *thyroxine-binding globulin* (TBG, globulin pengikat tiroksin), suatu protein plasma yang



Tg = tiroglobulin

I = iodium

MIT = moniodotirosin

DIT = diiodotirosin

T_3 = tri-iodotironin

T_4 = tetraiodotironin (tiroksin)

*Gambar organel tidak sesuai dengan skala. Kompleks Golgi/retikulum endoplasma jauh lebih kecil.

- 1 Tg yang mengandung tirosin di dalam sel folikel tiroid diangkut ke dalam koloid melalui proses eksositosis.
- 2 Iodium secara aktif dipindahkan dari darah ke dalam koloid oleh sel folikel.
- 3a Perlekatan satu iodium ke tirosin di dalam molekul Tg menghasilkan MIT.
- 3b Perlekatan dua iodium ke tirosin menghasilkan DIT.
- 4a Penggabungan satu MIT dan satu DIT menghasilkan T_3 .
- 4b Penggabungan dua DIT menghasilkan T_4 .
- 5 Pada perangsangan yang sesuai, sel folikel tiroid menelan sebagian dari koloid yang mengandung Tg melalui proses fagositosis.
- 6 Lisosom menyerang vesikel yang ditelan tersebut dan memisahkan produk-produk beriodium dari Tg.
- 7a T_3 dan T_4 berdifusi ke dalam darah.
- 7b MIT dan DIT mengalami deiodinasi, dan iodium yang bebas didaur ulang untuk membentuk hormon baru.

Gambar 19-2

Pembentukan, penyimpanan, dan sekresi hormon tiroid.

secara selektif berikatan hanya dengan hormon tiroid. Kurang dari 0,1% T_4 dan kurang dari 1% T_3 tetap berada dalam bentuk bebas (tak terikat). Hal ini luar biasa mengingat hanya bentuk bebas dari keseluruhan hormon tiroid, yang memiliki akses ke reseptor sel sasaran dan menimbulkan efek.

■ Sebagian besar T_4 yang disekresikan diubah menjadi T_3 di luar tiroid.

Sekitar 90% dari produk sekretorik yang dibebaskan dari kelenjar tiroid adalah dalam bentuk T_4 namun T_3 memiliki aktivitas biologik empat kali lebih kuat. Meskipun demikian, sebagian besar dari T_4 yang disekresikan diubah menjadi T_3 , atau *diaktifkan*, ditanggalkan satu iodiumnya di luar kelenjar tiroid, terutama di hati dan ginjal. Sekitar 80% T_3 dalam darah berasal dari T_4 yang telah mengalami proses “penanggalkan” di perifer. Karena itu, T_3 adalah bentuk hormon tiroid utama yang aktif secara biologis di tingkat sel, meskipun kelenjar tiroid terutama menghasilkan T_4 .

■ Hormon tiroid adalah penentu utama laju metabolik basal dan juga memiliki efek lain.

Dibandingkan dengan hormon lain, kerja hormon tiroid relatif “lamban”. Respons terhadap peningkatan hormon tiroid baru terdeteksi setelah beberapa jam, dan respons maksimal belum terlihat dalam beberapa hari. Durasi respons juga cukup lama, sebagian karena hormon tiroid tidak cepat terurai tetapi juga karena respons terhadap peningkatan sekresi terus terjadi selama beberapa hari atau bahkan minggu setelah konsentrasi hormon tiroid plasma kembali ke normal.

Hampir semua jaringan di tubuh terpengaruh langsung atau tak langsung oleh hormon tiroid. Efek T_3 dan T_4 dapat dikelompokkan ke dalam beberapa kategori yang saling rumpang-tindih.

EFEK PADA LAJU METABOLISME DAN PRODUKSI PANAS

Hormon tiroid meningkatkan laju metabolisme basal keseluruhan tubuh, atau “laju lambat” (lihat h. 702). Hormon ini adalah regulator terpenting laju konsumsi O_2 dan pengeluaran energi tubuh pada keadaan istirahat.

Efek metabolik hormon tiroid berkaitan erat dengan **efek kalorigenik** (“penghasil panas”). Peningkatan aktivitas metabolik menyebabkan peningkatan produksi panas.

EFEK PADA METABOLISME ANTARA

Selain meningkatkan laju metabolik secara keseluruhan, hormon tiroid juga memodulasi kecepatan banyak reaksi spesifik yang berperan dalam metabolisme bahan bakar. Efek hormon tiroid pada bahan bakar metabolik memiliki banyak aspek; hormon ini tidak saja dapat mempengaruhi pembentukan dan penguraian karbohidrat, lemak, dan protein tetapi hormon dalam jumlah sedikit atau banyak dapat menimbulkan efek yang sebaliknya. Sebagai contoh, perubahan glukosa

menjadi glikogen, bentuk simpanan glukosa, dipermudah oleh hormon tiroid dalam jumlah kecil, tetapi kebalikannya—pemecahan glikogen menjadi glukosa—terjadi pada jumlah hormon yang tinggi. Demikian juga, hormon tiroid dalam jumlah adekuat penting untuk sintesis protein yang dibutuhkan bagi pertumbuhan normal tubuh namun pada dosis tinggi, misalnya pada hipersekresi tiroid, hormon tiroid cenderung menyebabkan penguraian protein.

EFEK SIMPATOMIMETIK

Setiap efek yang serupa dengan yang ditimbulkan oleh sistem saraf simpatis dikenal sebagai **efek simpatomimetik** (“menyerupai simpatis”). Hormon tiroid meningkatkan responsivitas sel sasaran terhadap katekolamin (epinefrin dan norepinefrin), pembawa pesan kimiawi yang digunakan oleh sistem saraf simpatis dan medula adrenal. Hormon tiroid melaksanakan efek permisif ini dengan menyebabkan proliferasi reseptor sel sasaran spesifik katekolamin (lihat h. 730). Karena pengaruh ini, banyak dari efek yang diamati ketika sekresi hormon tiroid meningkat adalah serupa dengan yang menyertai pengaktifan sistem saraf simpatis.

EFEK PADA SISTEM KARDIOVASKULAR

Melalui efek meningkatkan kepekaan jantung terhadap katekolamin dalam darah, hormon tiroid meningkatkan kecepatan jantung dan kekuatan kontraksi sehingga curah jantung meningkat (lihat h. 355). Selain itu, sebagai respons terhadap beban panas yang dihasilkan oleh efek kalorigenik hormon tiroid, terjadi vasodilatasi perifer untuk membawa kelebihan panas ke permukaan tubuh untuk dikeluarkan ke lingkungan (lihat h. 715).

EFEK PADA PERTUMBUHAN DAN SISTEM SARAF

Hormon tiroid penting bagi pertumbuhan normal karena efeknya pada hormon pertumbuhan (GH) dan IGF-I (lihat h. 748). Hormon tiroid tidak saja merangsang sekresi GH dan meningkatkan produksi IGF-I oleh hati tetapi juga mendorong efek GH dan IGF-I pada sintesis protein struktural baru dan pada pertumbuhan tulang. Anak dengan defisiensi tiroid mengalami hambatan pertumbuhan yang dapat dipulihkan dengan terapi sulih tiroid. Namun, tidak seperti kelebihan GH, kelebihan hormon tiroid tidak menyebabkan pertumbuhan yang berlebihan.

Hormon tiroid berperan penting dalam perkembangan normal sistem saraf, khususnya SSP, suatu efek yang terganggu pada anak dengan defisiensi tiroid sejak lahir. Hormon tiroid juga esensial untuk aktivitas normal SSP pada orang dewasa.

■ Hormon tiroid diatur oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid.

Thyroid-stimulating hormone (TSH), hormon tropik tiroid dari hipofisis anterior, adalah regulator fisiologik terpenting sekresi hormon tiroid (Gambar 19-3) (lihat h. 735). Hampir

setiap tahap dalam sintesis dan pelepasan hormon tiroid dirangsang oleh TSH.

Selain meningkatkan sekresi hormon tiroid, TSH juga mempertahankan integritas struktural kelenjar tiroid. Tanpa adanya TSH, tiroid mengalami atrofi (ukurannya berkurang) dan mengeluarkan hormon tiroid dalam jumlah sangat rendah. Sebaliknya, kelenjar mengalami hipertrofi (peningkatan ukuran setiap sel folikel) dan hiperplasia (peningkatan jumlah sel folikel) sebagai respons terhadap TSH yang berlebihan.

Thyrotropin-releasing hormone (TRH) hipotalamus, melalui efek tropiknya, "menyalakan" sekresi TSH oleh hipofisis anterior (lihat h. 736), sementara hormon tiroid, melalui mekanisme umpan balik negatif, "memadamkan" sekresi TSH dengan menghambat hipofisis anterior. Seperti lengkung umpan balik lainnya, mekanisme antara hormon tiroid dan TSH ini cenderung mempertahankan kestabilan sekresi hormon tiroid.

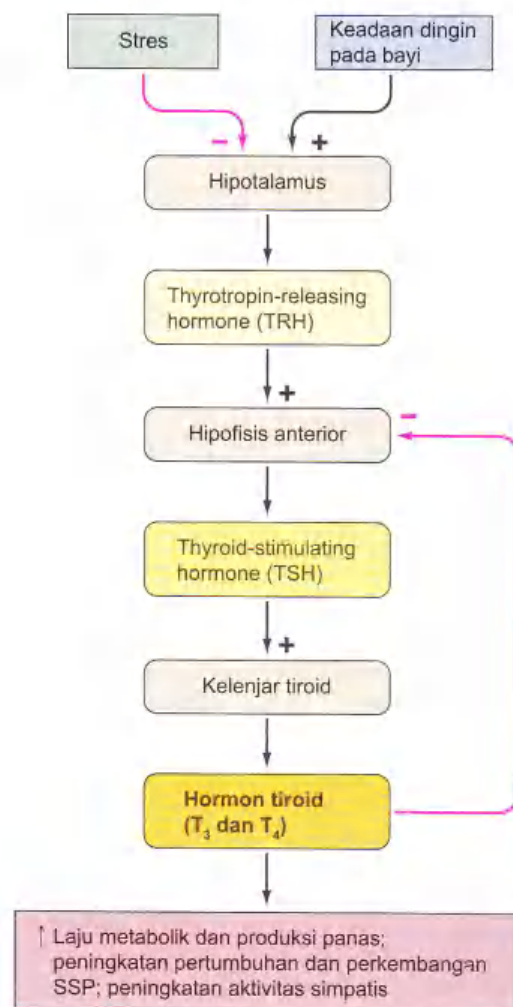
Umpan balik negatif antara tiroid dan hipofisis anterior melaksanakan regulasi kadar hormon tiroid bebas sehari-hari, sementara hipotalamus memerantari penyesuaian jangka panjang. Tidak seperti kebanyakan sistem hormon lainnya, hormon-hormon di aksis tiroid pada orang dewasa tidak mengalami perubahan sekresi yang mendadak dan lebar. Sekresi hormon tiroid yang relatif tetap sesuai dengan respons lambat dan berkepanjangan yang diinduksi oleh hormon ini; peningkatan atau penurunan mendadak kadar hormon tiroid tidak memiliki manfaat adaptif.

Satu-satunya faktor yang diketahui meningkatkan sekresi TRH (dan, karenanya, sekresi TSH dan hormon tiroid) adalah pajanan ke cuaca dingin pada bayi baru lahir, suatu mekanisme yang sangat adaptif. Para ilmuwan berpikir bahwa peningkatan drastis sekresi hormon tiroid yang menghasilkan panas membantu mempertahankan suhu tubuh sewaktu penurunan mendadak suhu lingkungan saat lahir ketika bayi keluar dari tubuh ibunya yang hangat ke udara lingkungan yang lebih dingin. Respons TSH serupa terhadap pajanan dingin tidak terjadi pada orang dewasa, meskipun secara fisiologis masuk akal dan memang terjadi pada beberapa jenis hewan percobaan.

Berbagai jenis stres menghambat sekresi TSH dan hormon tiroid, mungkin melalui pengaruh saraf pada hipotalamus, meskipun makna adaptif inhibisi ini masih belum jelas.

■ Kelainan fungsi tiroid mencakup hipotiroidisme dan hipertiroidisme.

CATATAN KLINIS. Kelainan fungsi tiroid adalah salah satu gangguan endokrin yang paling sering ditemukan. Kelainan ini tergolong ke dalam dua kategori utama—**hipotiroidisme** dan **hipertiroidisme**—yang masing-masing mencerminkan defisiensi dan kelebihan sekresi hormon tiroid. Sejumlah penyebab spesifik dapat menyebabkan masing-masing keadaan tersebut (Tabel 19-1). Apapun penyebabnya, konsekuensi dari sekresi hormon tiroid yang terlalu sedikit atau terlalu banyak umumnya



Gambar 19-3
Regulasi sekresi hormon tiroid

dapat diperkirakan berdasarkan pengetahuan tentang fungsi hormon tiroid.

HIPOTIROIDISME

Hipotiroidisme dapat terjadi (1) karena kegagalan primer kelenjar tiroid itu sendiri; (2) sekunder karena defisiensi TRH, TSH, atau keduanya; atau (3) karena kurangnya asupan iodiura dari makanan.

Gejala hipotiroidisme umumnya disebabkan oleh penurunan aktivitas metabolik secara keseluruhan. Seorang pasien dengan hipotiroidisme antara lain mengalami penurunan toleransi terhadap dingin (kurangnya efek kalorigenik); memiliki kecenderungan mengalami pertambahan berat berlebihan (pembakaran bahan bakar berlangsung lambat); mudah lelah (produksi energi menurun); memiliki nadi yang lambat dan lemah (akibat berkurangnya kecepatan dan kekuatan kontraksi jantung dan berkurangnya curah jantung); dan memperlihatkan perlambatan refleks dan responsivitas mental (karena efek pada sistem saraf). Efek mental ditandai oleh berkurangnya kesigapan, berbicara perlahan, dan penurunan daya ingat.

Tabel 19-1

Jenis Disfungsi Tiroid

DISFUNGSI TIROID	PENYEBAB	KONSENTRASI HORMON RELEVAN DALAM PLASMA	GONDOK ADA?
Hipotiroidisme	Kegagalan primer kelenjar tiroid	$\downarrow T_3$ dan T_4 , $\uparrow TSH$	Ya
	Sekunder karena kegagalan hipotalamus atau hipofisis anterior	$\downarrow T_3$ dan T_4 , $\downarrow TRH$ dan/atau $\downarrow TSH$	Tidak
	Kurangnya iodium dalam makanan	$\downarrow T_3$ dan T_4 , $\uparrow TSH$	Ya
Hipertiroidisme	Adanya <i>long-acting thyroid stimulator</i> (LATS) (penyakit Graves)	$\uparrow T_3$ dan T_4 , $\downarrow TSH$	Ya
	Sekunder karena sekresi berlebihan hipotalamus atau hipofisis anterior	$\uparrow T_3$ dan T_4 , $\uparrow TRH$ dan/atau $\uparrow TSH$	Ya
	Tumor tiroid dengan hipersekresi	$\uparrow T_3$ dan T_4 , $\downarrow TSH$	Tidak

Karakteristik lain yang mudah dikenal adalah kondisi edematosa akibat infiltrasi kulit oleh molekul-molekul karbohidrat kompleks penahan air, yang diperkirakan terjadi akibat gangguan metabolisme. Gambaran sembab yang terjadi, terutama di wajah, tangan, dan kaki, dikenal sebagai **miksedema**. Pada kenyataannya, kata *miksedema* sering digunakan sebagai sinonim untuk hipotiroidisme pada orang dewasa, karena menonjolnya gejala ini.

Pada orang dengan hipotiroidisme sejak lahir timbul suatu keadaan yang dikenal sebagai **kretinisme**. Karena kadar hormon tiroid yang memadai esensial untuk pertumbuhan normal dan perkembangan SSP maka kretinisme ditandai oleh tubuh cebol (*dwarfism*) dan retardasi mental serta gejala-gejala umum lain defisiensi tiroid. Retardasi mental dapat dicegah jika terapi sulih segera diberikan, tetapi tidak reversibel jika telah terbentuk selama beberapa bulan setelah lahir, meskipun kemudian diberi hormon tiroid.

Terapi hipotiroidisme, dengan satu pengecualian, berupa terapi sulih dengan memberikan hormon tiroid eksogen. Pengecualiannya adalah hipotiroidisme karena defisiensi iodium yang diobati dengan pemberian iodium adekuat dalam makanan.

HIPERTIROIDISME

Penyebab tersering hipertiroidisme adalah **penyakit Graves**. Ini adalah suatu penyakit otoimun di mana tubuh secara salah menghasilkan *long-acting thyroid stimulator* (LATS), suatu antibodi yang sasarannya adalah reseptor TSH di sel tiroid. LATS merangsang sekresi dan pertumbuhan tiroid mirip dengan yang dilakukan oleh TSH. Namun, tidak seperti TSH, LATS tidak dipengaruhi oleh inhibisi umpan balik hormon tiroid sehingga sekresi dan pertumbuhan tiroid berlanjut tanpa kendali (Gambar 19-4). Meskipun lebih jarang, hipertiroidisme dapat terjadi karena kelebihan TRH atau TSH atau berkaitan dengan tumor tiroid dengan hipersekresi.

Seperti diperkirakan, pasien hipertiroid mengalami peningkatan laju metabolik basal. Meningkatnya produksi panas menyebabkan keringat berlebihan dan intoleransi panas. Meskipun nafsu makan dan asupan makanan meningkat yang terjadi sebagai respons terhadap meningkatnya kebutuhan

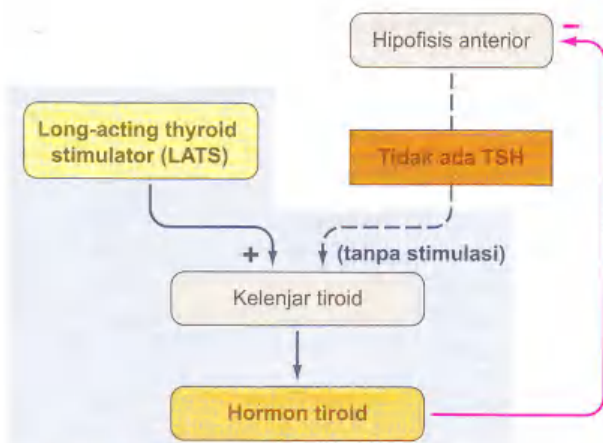
metabolik namun berat tubuh biasanya turun karena tubuh menggunakan bahan bakar jauh lebih cepat. Terjadi pengurangan netto simpanan karbohidrat, lemak, dan protein. Berkurangnya protein otot menyebabkan tubuh lemah. Berbagai kelainan kardiovaskular dilaporkan berkaitan dengan hipertiroidisme, disebabkan baik oleh efek langsung hormon tiroid maupun interaksinya dengan katekolamin. Kecepatan denyut dan kekuatan kontraksi dapat meningkat sedemikian besar sehingga individu mengalami palpitasi (jantung berdebar-debar). Pada kasus yang parah, jantung mungkin tidak sanggup memenuhi kebutuhan metabolik tubuh meskipun curah jantung meningkat. Efek pada SSP ditandai oleh peningkatan berlebihan kewaspadaan mental hingga ke titik di mana pasien mudah tersinggung, tegang, cemas, dan sangat emosional.

Gambaran mencolok pada penyakit Graves tetapi tidak dijumpai pada hipertiroidisme jenis lain adalah **eksoftalmos** (mata menonjol) (Gambar 19-5). Terjadi pengendapan karbohidrat kompleks penahan air di belakang mata, meskipun mengapa hal ini dapat terjadi masih belum diketahui. Retensi cairan yang terjadi mendorong bola mata ke depan sehingga menonjol dari tulang orbita. Bola mata dapat menonjol sedemikian jauh sehingga kelopak tidak dapat menutup sempurna yang kemudian dapat menyebabkan mata kering, iritasi, dan rentan mengalami ulkus kornea. Bahkan setelah kondisi hipertiroidnya diperbaiki, gejala mata yang mengganggu ini dapat menetap.

Tiga metode umum terapi dapat menekan kelebihan sekresi hormon tiroid: pengangkatan dengan pembedahan sebagian dari kelenjar tiroid yang sekresinya berlebihan; pemberian iodium radioaktif yang setelah dipekatkan di kelenjar tiroid oleh pompa iodium, secara selektif merusak jaringan kelenjar tiroid; dan pemakaian obat antitiroid yang secara spesifik mengganggu sintesis hormon tiroid.

■ Gondok terjadi jika kelenjar tiroid menerima rangsangan yang berlebihan.

CATATAN KLINIS. **Gondok** (*goiter*) adalah pembesaran kelenjar tiroid. Karena tiroid terletak di atas trakea maka gondok mudah diraba dan biasanya terlihat (Gambar 19-6).



Gambar 19-4

Peran *long-acting thyroid stimulator* pada penyakit Graves. *Long-acting thyroid stimulator* (LATS), suatu antibodi yang secara salah diproduksi pada penyakit otoimun Graves, berikatan dengan reseptor TSH di kelenjar tiroid dan secara terus-menerus merangsang sekresi hormon tiroid di luar sistem kontrol umpan balik negatif yang normal.



Gambar 19-5

Pasien dengan eksoftalmos. Retensi abnormal cairan di belakang bola mata menyebabkan bola mata menonjol ke depan.

Gondok dapat terjadi apabila TSH atau LATS merangsang secara berlebihan kelenjar tiroid. Dari Tabel 19-1 dapat diketahui bahwa gondok dapat menyertai hipotiroidisme atau hipertiroidisme, tetapi keadaan ini tidak harus ada pada kedua penyakit tersebut. Dengan mengetahui sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid dan kontrol umpan balik, kita dapat memperkirakan tipe disfungsi tiroid apa yang akan menyebabkan gondok. Marilah mula-mula kita membahas hipotiroidisme.

■ Hipotiroidisme akibat kegagalan hipotalamus atau hipofisis anterior tidak akan disertai oleh gondok, karena kelenjar tiroid tidak dirangsang secara adekuat, apalagi dirangsang secara berlebihan.

■ Pada hipotiroidisme yang disebabkan oleh kegagalan kelenjar tiroid atau kekurangan iodium, gondok terjadi karena kadar hormon tiroid dalam darah sedemikian rendah sehingga tidak terdapat inhibisi umpan balik negatif di hipofisis anterior, dan karenanya sekresi TSH meningkat. TSH bekerja pada tiroid untuk meningkatkan ukuran

dan jumlah sel folikel dan untuk meningkatkan laju sekresinya. Jika sel tiroid tidak dapat mengeluarkan hormon karena kurangnya enzim esensial atau iodium, maka seberapa pun jumlah TSH tidak akan mampu menginduksi sel-sel ini untuk mengeluarkan T_3 dan T_4 . Namun, TSH tetap dapat menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia tiroid, dengan konsekuensi terjadinya pembesaran paradoks kelenjar (yaitu, gondok) meskipun produksi kelenjar tetap kurang.

Demikian juga, gondok mungkin menyertai hipertiroidisme mungkin juga tidak:

■ Sekresi TSH yang berlebihan akibat defek hipotalamus atau hipofisis anterior akan jelas disertai oleh gondok dan sekresi berlebihan T_3 dan T_4 karena stimulasi pertumbuhan tiroid yang berlebihan. Karena kelenjar tiroid dalam situasi ini juga mampu merespons terhadap kelebihan TSH disertai peningkatan sekresi hormon maka pada gondok ini terjadi hipertiroidisme.

■ Pada penyakit Graves, terjadi gondok dengan hipersekresi karena LATS mendorong pertumbuhan tiroid sekaligus meningkatkan sekresi hormon tiroid. Karena tingginya kadar T_3 dan T_4 menghambat hipofisis anterior, maka sekresi TSH itu sendiri rendah. Pada semua kasus di mana terjadi gondok, kadar TSH meninggi dan berperan langsung menyebabkan pertumbuhan berlebihan tiroid.

■ Hipertiroidisme yang terjadi karena aktivitas berlebihan tiroid tanpa overstimulasi, misalnya karena tumor tiroid yang tak terkontrol, tidak disertai oleh gondok. Sekresi spontan T_3 dan T_4 dalam jumlah berlebihan akan menekan TSH sehingga tidak ada sinyal stimulatorik yang mendorong pertumbuhan tiroid.



Gambar 19-6

Pasien gondok.

KELENJAR ADRENAL

Terdapat dua **kelenjar adrenal**, terbenam di atas masing-masing ginjal dalam suatu kapsul lemak (*ad* artinya “di samping”; *renal* artinya “ginjal”) (Gambar 19-7a).

■ Setiap kelenjar adrenal terdiri dari korteks yang menghasilkan steroid dan medula yang menghasilkan katekolamin.

Setiap kelenjar adrenal terdiri dari dua organ endokrin, satu mengelilingi yang lain. Lapisan luar yang terdiri dari **korteks adrenal** mengeluarkan beragam hormon steroid; bagian dalam, **medula adrenal**, mengeluarkan katekolamin. Karena itu, korteks dan medula adrenal mengeluarkan hormon-hormon yang berbeda kategori kimiawinya dengan fungsi, mekanisme kerja, dan regulasi yang sama sekali berbeda. Kita pertama akan mengulas korteks adrenal sebelum mengalihkan perhatian ke medula adrenal.

■ Korteks adrenal mengeluarkan mineralokortikoid, glukokortikoid, dan hormon seks.

Korteks adrenal terdiri dari tiga lapisan atau zona: **zona glomerulosa**, lapisan terluar; **zona fasikulata**, lapisan tengah dan terbesar; dan **zona retikularis**, lapisan paling dalam (Gambar 19-7b). Korteks adrenal mengeluarkan sejumlah **hormon adrenokorteks**, yang semuanya adalah steroid yang berasal dari molekul prekursor bersama, yaitu kolesterol (lihat h. 127). Variasi kecil dalam struktur berbagai hormon adrenokorteks menyebabkan kemampuan masing-masing hormon berbeda. Berdasarkan efek kerja primernya, steroid adrenal dapat dibagi menjadi tiga kategori:

1. **Mineralokortikoid**, terutama *aldosteron*, mempengaruhi keseimbangan mineral (elektrolit), khususnya keseimbangan Na^+ dan K^+ .
2. **Glukokortikoid**, terutama *kortisol*, berperan besar dalam metabolisme glukosa serta metabolisme protein dan lemak.
3. **Hormon seks** identik atau serupa dengan yang dihasilkan oleh gonad (testis pada pria, ovarium pada wanita). Hormon seks adrenokorteks yang paling banyak dan penting secara fisiologis adalah *dehidroepiandrosteron*, suatu hormon seks “pria”.

Tiga kategori steroid adrenal diproduksi di bagian-bagian korteks adrenal yang berbeda akibat perbedaan distribusi enzim-enzim yang diperlukan untuk mengatalisis jalur-jalur biosintetik yang menyebabkan terbentuknya steroid-steroid ini. Dari dua hormon adrenokorteks utama, aldosteron dihasilkan secara eksklusif di zona glomerulosa sedangkan sintesis kortisol terbatas di dua lapisan terdalam korteks, dengan zona fasikulata adalah sumber utama glukokortikoid ini. Tidak ada jaringan steroidogenik lain yang

memiliki kemampuan menghasilkan mineralokortikoid atau glukokortikoid. Sebaliknya, hormon seks adrenal, yang juga diproduksi oleh dua zona korteks paling dalam, diproduksi jauh lebih banyak di gonad.

Karena lipofilik maka hormon adrenokorteks semua diangkut dalam darah dalam keadaan terikat ke protein plasma. Kortisol terikat terutama ke protein plasma yang spesifik untuknya yang dinamai **corticosteroid-binding globulin (transkortin)**, sementara aldosteron dan dehidroepiandrosteron umumnya terikat ke albumin, yang secara non-spesifik mengikat berbagai hormon lipofilik lain.

■ Efek utama mineralokortikoid adalah pada keseimbangan Na^+ dan K^+ serta homeostasis tekanan darah.

Kerja dan regulasi mineralokortikoid adrenokorteks utama, **aldosteron**, dijelaskan secara lebih mendalam di bagian lain (Bab 14 dan 15). Tempat kerja utama aldosteron adalah di tubulus distal dan koligentes ginjal, tempat hormon ini mendorong retensi Na^+ dan meningkatkan eliminasi K^+ sewaktu proses pembentukan urin. Retensi Na^+ oleh aldosteron akan secara sekunder menginduksi retensi amotik H_2O , meningkatkan volume CES, yang penting dalam regulasi jangka panjang tekanan darah.

Mineralokortikoid bersifat *esensial untuk hidup*. Tanpa aldosteron, orang akan segera meninggal akibat syok sirkulasi karena penurunan mencolok volume plasma akibat pengeluaran berlebihan Na^+ penahan H_2O . Pada sebagian besar defisiensi hormon lain, kematian tidak langsung terjadi, meskipun defisiensi kronik hormon akhirnya dapat menyebabkan kematian dini.

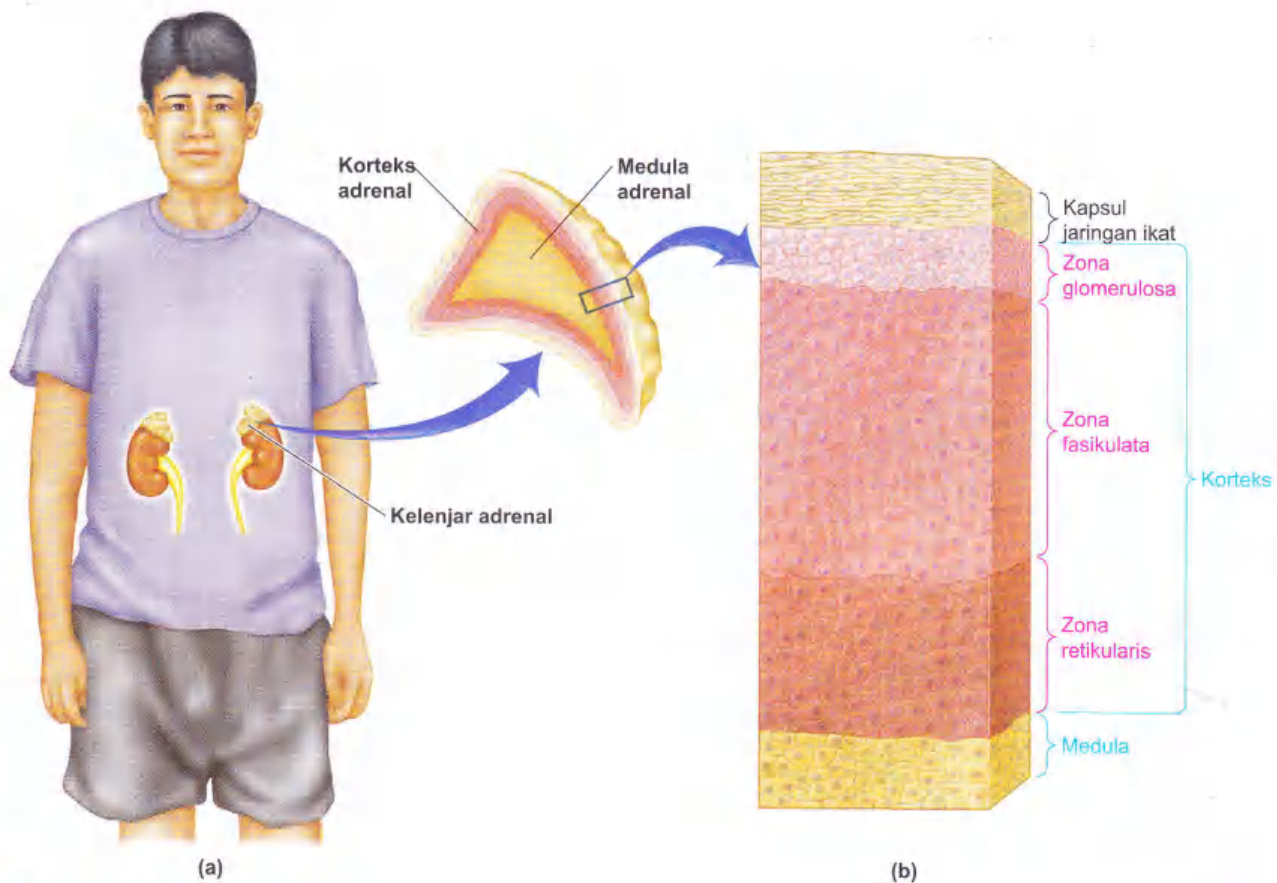
Sekresi aldosteron ditingkatkan oleh (1) pengaktifan sistem renin-angiotensin-aldosteron oleh faktor-faktor yang berkaitan dengan penurunan Na^+ dan tekanan darah serta (2) stimulasi langsung korteks adrenal oleh peningkatan konsentrasi K^+ plasma (lihat Gambar 14-22, h. 580). Selain efeknya pada sekresi aldosteron, angiotensin mendorong pertumbuhan zona glomerulosa, dengan cara serupa dengan efek TSH pada tiroid. Hormon adrenokortikotropik (ACTH) dari hipofisis anterior terutama mendorong sekresi kortisol, bukan aldosteron. Karena itu, tidak seperti regulasi kortisol, regulasi sekresi aldosteron umumnya tidak bergantung pada kontrol hipofisis anterior.

■ Glukokortikoid memiliki efek metabolik dan berperan kunci dalam adaptasi terhadap stres.

Kortisol, glukokortikoid utama, berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein; memiliki efek permisif signifikan bagi aktivitas hormon lain; dan membantu tubuh menahan stres.

EFEK METABOLIK

Efek keseluruhan dari pengaruh kortisol pada metabolisme adalah peningkatan konsentrasi glukosa darah dengan



Gambar 19-7

Anatomi kelenjar adrenal. (a) Lokasi dan struktur kelenjar adrenal. (b) Lapisan-lapisan korteks adrenal.

mengorbankan simpanan lemak dan protein. Secara spesifik, kortisol melakukan fungsi-fungsi berikut:

- Merangsang **glukoneogenesis** di hati, perubahan sumber-sumber nonkarbohidrat (yaitu asam amino) menjadi karbohidrat di dalam hati (*gluko* artinya “glukosa”; *neo* artinya “baru”; *genesis* artinya “produksi”). Antara waktu makan atau selama puasa, ketika tidak ada nutrisi baru yang diserap ke dalam darah untuk digunakan dan disimpan, glikogen (glukosa simpanan) di hati cenderung berkurang karena diuraikan untuk membebaskan glukosa ke dalam darah. Glukoneogenesis adalah faktor penting untuk mengganti simpanan glikogen hati dan karenanya mempertahankan kadar glukosa darah tetap normal di antara waktu makan. Hal ini penting karena otak hanya dapat menggunakan glukosa sebagai bahan bakar metabolik, namun jaringan saraf sama sekali tidak dapat menyimpan glikogen. Karena itu, konsentrasi glukosa dalam darah harus dipertahankan pada tingkat yang sesuai agar otak yang bergantung pada glukosa mendapat nutrisi yang memadai.

- Menghambat penyerapan dan pemakaian glukosa oleh banyak jaringan, kecuali otak, sehingga glukosa tersedia bagi otak yang membutuhkan bahan ini secara mutlak sebagai

bahan bakar metabolik. Efek ini ikut berperan meningkatkan konsentrasi glukosa darah yang ditimbulkan oleh glukoneogenesis.

- Merangsang penguraian protein di banyak jaringan, khususnya otot. Dengan menguraikan sebagian dari protein otot menjadi konstituenya (asam amino), kortisol meningkatkan konsentrasi asam amino darah. Asam-asam amino yang dimobilisasi ini tersedia untuk glukoneogenesis atau di manapun mereka dibutuhkan, misalnya untuk memperbaiki jaringan yang rusak atau sintesis struktur sel baru.

- Mempermudah lipolisis, penguraian simpanan lemak (lipid) di jaringan adiposa sehingga asam-asam lemak dibebaskan ke dalam darah (*lisis* artinya “penguraian”). Asam-asam lemak yang dimobilisasi ini tersedia sebagai bahan bakar metabolik alternatif bagi jaringan yang dapat menggunakan sumber energi ini sebagai pengganti glukosa sehingga glukosa dihemat untuk otak.

EFEK PERMISIF

Kortisol sangat penting karena sifat permisifnya (lihat h. 731). Sebagai contoh, kortisol harus ada dalam jumlah memadai agar katekolamin dapat menimbulkan vasokonstriksi. Orang

yang kekurangan kortisol, jika tidak diobati, dapat mengalami syok sirkulasi pada situasi penuh stres yang membutuhkan vasokonstriksi luas dalam waktu cepat.

PERAN DALAM ADAPTASI TERHADAP STRES

Kortisol berperan kunci dalam adaptasi terhadap stres. Segala jenis stres merupakan rangsangan utama bagi peningkatan sekresi kortisol. Meskipun peran persis kortisol dalam adaptasi terhadap stres belum diketahui namun penjelasan yang spekulatif tetapi masuk akal adalah sebagai berikut. Manusia primitif atau hewan yang terluka atau menghadapi situasi yang mengancam nyawa harus bertahan tanpa makan. Pergeseran dari penyimpanan protein dan lemak ke peningkatan simpanan karbohidrat dan ketersediaan glukosa darah yang ditimbulkan oleh kortisol akan membantu melindungi otak dari malnutrisi selama periode puasa terpaksa tersebut. Juga, asam-asam amino yang dibebaskan oleh penguraian protein akan menjadi pasokan yang siap digunakan untuk memperbaiki jaringan jika terjadi cedera fisik. Karena itu, terjadi peningkatan cadangan glukosa, asam amino, dan asam lemak yang dapat digunakan sesuai kebutuhan.

EFEK ANTIINFLAMASI DAN IMUNOSUPRESIF

CATATAN KLINIS. Ketika kortisol atau senyawa sintetik mirip kortisol diberikan untuk menghasilkan konsentrasi glukokortikoid yang lebih tinggi daripada normal (yaitu *kadar farmakologis*) maka tidak saja semua efek metabolik menguar tetapi beberapa efek baru yang tidak terlihat pada kadar fisiologik normal juga muncul. Efek farmakologis glukokortikoid yang paling penting adalah *efek antiinflamasi* dan *imunosupresif* (lihat h. 454). (Meskipun kedua efek ini secara tradisional dianggap terjadi hanya pada kadar farmakologis namun studi-studi terakhir mengisyaratkan bahwa kortisol dapat menimbulkan efek antiinflamasi bahkan pada kadar fisiologik normal). Telah diciptakan berbagai glukokortikoid sintetik yang memaksimalkan efek antiinflamasi dan imunosupresif steroid dan meminimalkan efek metaboliknya.

Pemberian glukokortikoid dalam jumlah besar menghambat hampir semua tahap respons peradangan, menyebabkan steroid menjadi obat yang efektif untuk mengatasi kondisi-kondisi di mana respons peradangan itu sendiri yang bersifat merusak, misalnya *arthritis rematoid*. Glukokortikoid yang digunakan dengan cara ini tidak mempengaruhi proses penyakit yang mendasari; obat ini hanya menekan respons tubuh terhadap penyakit. Karena glukokortikoid juga memiliki banyak efek pada proses imun secara keseluruhan, misalnya "mempensiunkan" sel darah putih yang bertanggung jawab untuk produksi antibodi serta sel-sel yang secara langsung menghancurkan sel asing, maka obat ini juga terbukti bermanfaat dalam mengatasi berbagai penyakit alergi dan dalam mencegah penolakan organ cangkokan.

Ketika digunakan sebagai terapi, steroid harus diberikan hanya sesuai indikasi dan dalam jumlah terbatas, karena beberapa alasan penting. Pertama, karena glukokortikoid menekan respons peradangan dan imun normal yang menjadi tulang punggung sistem pertahanan tubuh maka orang

yang diterapi obat ini mengalami keterbatasan kemampuan untuk menahan infeksi. Kedua, selain efek antiinflamasi dan imunosupresi yang jelas terlihat pada kadar farmakologis, efek lain yang kurang menguntungkan juga dapat diremukan pada pemakaian jangka panjang glukokortikoid dalam dosis yang lebih tinggi daripada normal. Efek-efek ini mencakup timbulnya tukak lambung, tekanan darah tinggi, aterosklerosis, ketidakteraturan haid, dan penipisan tulang. Ketiga, glukokortikoid eksogen dosis tinggi bekerja secara umpan balik negatif untuk menekan sumbu hipotalamus-hipofisis yang menjalankan sekresi normal glukokortikoid dan mempertahankan integritas korteks adrenal. Penekanan berkepanjangan sumbu ini dapat menyebabkan atrofi ireversibel sel-sel penghasil kortisol kelenjar adrenal sehingga tubuh dapat secara permanen tidak mampu menghasilkan kortisolnya sendiri.

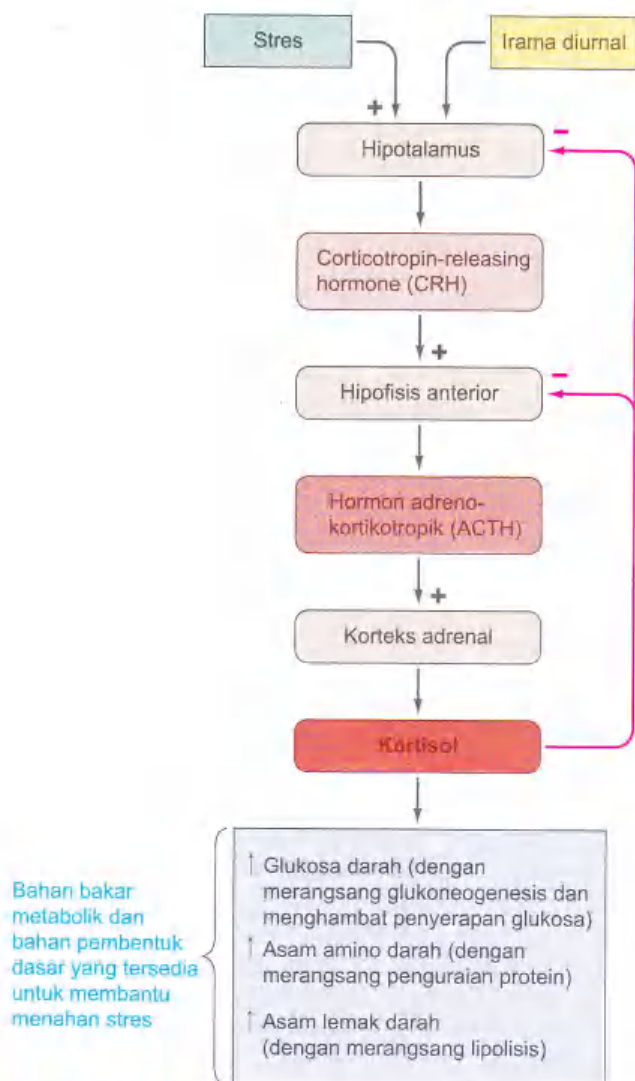
■ Sekresi kortisol diatur oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-korteks adrenal.

Sekresi kortisol oleh korteks adrenal diatur oleh sistem umpan balik negatif yang melibatkan hipotalamus dan hipofisis anterior (Gambar 19-8). ACTH dari hipofisis anterior merangsang korteks adrenal untuk mengeluarkan kortisol. ACTH berasal dari sebuah molekul prekursor besar, **pro-opiomelanokortin**, yang diproduksi di dalam retikulum endoplasma sel penghasil ACTH hipofisis anterior (lihat h. 25). Sebelum sekresi, prekursor besar ini dipotong menjadi ACTH dan beberapa peptida lain yang aktif secara biologis, yaitu, *melanocyte-stimulating hormone* (MSH) (lihat h. 734) dan suatu bahan mirip-morfin, *β-endorfin* (lihat h. 211). Kemungkinan arti dari kenyataan bahwa berbagai produk sekretorik ini berasal dari satu molekul prekursor akan dibahas kemudian.

Karena bersifat tropik bagi zona fasikular dan zona retikularis maka ACTH merangsang pertumbuhan dan sekresi kedua lapisan dalam korteks ini. Jika ACTH tidak terdapat dalam jumlah memadai maka lapisan-lapisan ini menciut dan sekresi kortisol merosot drastis. Ingatlah bahwa yang mempertahankan ukuran zona glomerulosa adalah angiotensin, bukan ACTH. Seperti kerja TSH pada kelenjar tiroid, ACTH meningkatkan banyak langkah dalam sintesis kortisol.

Sel penghasil ACTH, selanjutnya, hanya mengeluarkan produknya atas perintah *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dari hipotalamus. Lengkung kontrol umpan balik menjadi lengkap oleh efek inhibisi kortisol pada sekresi CRH dan ACTH masing-masing oleh hipotalamus dan hipofisis anterior.

Sistem umpan balik negatif untuk kortisol mempertahankan kadar sekresi hormon ini relatif konstan di sekitar titik patokan. Pada kontrol umpan balik negatif dasar ini terdapat dua faktor tambahan yang mempengaruhi konsentrasi kortisol plasma dengan mengubah titik patokan: *irama diurnal* dan *stres*, di mana keduanya bekerja pada hipotalamus untuk mengubah tingkat sekresi CRH.



Gambar 19-8
Kontrol sekresi kortisol.

PENGARUH IRAMA DIURNAL PADA SEKRESI KORTISOL

Ingatlah bahwa konsentrasi kortisol plasma memperlihatkan irama diurnal khas, dengan kadar tertinggi terjadi pada pagi hari dan terendah pada malam hari (lihat Gambar 18-4, h. 729). Irama diurnal ini, yang intrinsik bagi sistem kontrol hipotalamus-hipofisis, berkaitan terutama dengan siklus bangun-tidur. Kadar puncak dan kadar rendah berbalik pada orang yang bekerja malam hari dan tidur siang hari. Variasi sekresi yang bergantung waktu ini lebih dari sekedar kepentingan akademik, karena secara klinis ketika membaca hasil suatu pemeriksaan penting diketahui kapan sampel darah diambil. Pengaitan sekresi kortisol dengan pola aktivitas siang-malam menimbulkan pertanyaan yang lebih serius mengenai kebiasaan pembagian jam kerja (*shift*) (yaitu, pekerja yang selalu berpindah dinas pagi dan malam). Selain itu, karena kortisol membantu orang menahan stres maka saat ini para dokter mulai memperhatikan waktu saat dilakukannya berbagai tindakan operasi.

PENGARUH STRES PADA SEKRESI KORTISOL

Faktor utama lain yang tidak bergantung pada, dan pada kenyataannya dapat mengalahkan kontrol umpan balik negatif adalah stres. Peningkatan drastis sekresi kortisol, yang diperantarai oleh susunan saraf pusat melalui peningkatan aktivitas sistem CRH-ACTH, terjadi sebagai respons terhadap segala jenis situasi stres. Besar peningkatan konsentrasi kortisol plasma umumnya setara dengan intensitas stimulasi stres; respons terhadap stres berat menyebabkan peningkatan sekresi kortisol yang lebih besar daripada stres ringan.

Korteks adrenal mengeluarkan hormon seks pria dan wanita pada kedua jenis kelamin.

Pada kedua jenis kelamin, korteks adrenal menghasilkan *androgen*, atau hormon seks "pria", dan *estrogen*, atau hormon seks "wanita". Tempat utama produksi hormon seks adalah gonad: testis untuk androgen dan ovarium untuk estrogen. Karena itu, pada pria androgen darah mendominasi semesta pada wanita yang menonjol adalah estrogen. Namun, tidak ada hormon yang bersifat unik bagi pria atau wanita (kecuali yang berasal dari plasenta selama kehamilan), karena korteks adrenal pada kedua jenis kelamin menghasilkan sejumlah kecil hormon seks jenis kelamin lawannya.

Pada keadaan normal, androgen dan estrogen adrenal kurang banyak atau kurang kuat untuk menginduksi efek maskulinisasi atau feminisasi. Satu-satunya hormon seks adrenal yang memiliki makna biologis adalah androgen **dehidroepiandrosteron (DHEA)**. Produk androgen primer testis adalah testosteron yang paling poten, tetapi androgen adrenal yang paling banyak adalah DHEA yang jauh lebih lemah. DHEA adrenal dikalahkan oleh testosteron testis pada pria tetapi memiliki makna fisiologis pada wanita, yang tidak memiliki androgen lain. Androgen adrenal ini mengatur proses-proses dependen androgen pada wanita misalnya pertumbuhan rambut pubis dan ketiak, penguatan lonjakan pertumbuhan masa remaja, serta perkembangan dan pemeliharaan dorongan seks wanita.

Karena enzim-enzim yang dibutuhkan untuk menghasilkan estrogen ditemukan dalam konsentrasi sangat rendah di sel adrenokorteks maka dalam keadaan normal estrogen dihasilkan dalam jumlah sangat sedikit dari sumber ini.

Selain mengontrol sekresi kortisol, ACTH (bukan hormon gonadotropik hipofisis) mengontrol sekresi androgen adrenal. Secara umum, pengeluaran kortisol dan DHEA oleh korteks adrenal sejajar satu sama lain. Namun, androgen adrenal memberi umpan balik di luar lengkung hipotalamus-hipofisis anterior-korteks adrenal. DHEA, bukannya menghambat CRH, tetapi menghambat *gonadotropin-releasing hormone*, seperti yang dilakukan oleh androgen testis. Selain itu, kadang-kadang sekresi androgen adrenal dan kortisol berbeda satu sama lain—sebagai contoh, pada saat pubertas sekresi androgen adrenal mengalami lonjakan nyata, tetapi sekresi kortisol tidak berubah. Peningkatan sekresi ini memicu perubahan-perubahan dependen androgen pada wanita. Pada pria, hal yang sama dilakukan terutama oleh sekresi

androgen testis, yang juga meningkat saat pubertas. Sifat sinyal pubertas ke kelenjar adrenal dan gonad masih belum diketahui.

Lonjakan sekresi DHEA dimulai saat pubertas dan memuncak pada usia antara 25 dan 30 tahun. Setelah usia 30 tahun, sekresi DHEA mulai menurun, sampai pada usia 60 tahun, konsentrasi DHEA plasma kurang dari 15% dari kadar puncaknya.

CATATAN KLINIS. Beberapa peneliti menduga bahwa penurunan DHEA dan hormon lain misalnya GH terkait usia (lihat h. 746) serta melatonin (lihat h. 751) berperan dalam beberapa masalah penuaan. Studi-studi awal dengan terapi sulih DHEA memperlihatkan beberapa perbaikan fisik, misalnya peningkatan massa otot tanpa lemak serta penurunan lemak, tetapi efek paling menonjol adalah peningkatan rasa sejahtera psikologis dan perbaikan kemampuan menghadapi stres. Para penganjur terapi sulih DHEA tidak menyatakan bahwa pemeliharaan kadar hormon ini seperti masa muda akan memperpanjang usia tetapi menyatakan bahwa hal ini dapat membantu orang merasa dan berlaku lebih muda daripada usia mereka. Para ilmuwan lain mewanti-wanti bahwa bukti yang menunjang DHEA sebagai terapi antipenuaan masih sedikit. Mereka juga khawatir mengenai suplementasi DHEA sampai obat ini diteliti secara mendalam akan kemungkinan efek samping yang berbahaya. Sebagai contoh, sebagian peneliti mengisyaratkan bahwa wanita yang mendapat DHEA berpotensi mengalami peningkatan risiko penyakit jantung karena terjadi penurunan HDL, yaitu kolesterol "baik" (lihat h. 362). Juga, DHEA dosis tinggi dilaporkan berkaitan dengan peningkatan rambut wajah pada wanita. Selain itu, sebagian pakar cemas bahwa suplementasi DHEA dapat meningkatkan kemungkinan kanker ovarium atau payudara pada wanita dan kanker prostat pada pria.

Yang ironis, meskipun Food and Drug Administration (FDA) melarang penjualan DHEA sebagai obat bebas pada tahun 1985 karena kekhawatiran akan risiko nyata disertai minimnya bukti manfaat, produk tersebut saat ini tersedia luas sebagai suplemen makanan yang tidak berada di bawah regulasi. DHEA dapat dipasarkan sebagai suplemen makanan tanpa persetujuan FDA selama label produk tidak menyatakan klaim medis spesifik.

■ Korteks adrenal dapat mengeluarkan hormonnya dalam jumlah terlalu banyak atau terlalu sedikit.

CATATAN KLINIS. Meskipun jarang, terdapat sejumlah gangguan yang mengenai fungsi adrenokorteks. Dapat terjadi sekresi berlebihan dari ketiga kategori hormon adrenokorteks. Karena itu, dapat dibedakan tiga pola utama gejala yang ditimbulkan oleh hiperadrenalisme, bergantung pada tipe hormon apa yang berlebihan: hipersekresi aldosteron, hipersekresi kortisol, dan hipersekresi androgen adrenal.

HIPERSEKRESI ALDOSTERON

Kelebihan sekresi mineralokortikoid dapat disebabkan oleh (1) hipersekresi dari tumor adrenal yang dibentuk oleh sel

penghasil aldosteron (**hiperaldosteronisme primer**, atau **sindrom Conn**) atau (2) peningkatan berlebihan aktivitas sistem renin-angiotensin (**hiperaldosteronisme sekunder**). Yang terakhir mungkin disebabkan oleh sejumlah penyakit yang menyebabkan penurunan kronik aliran darah arteri ke ginjal sehingga terjadi pengaktifan berlebihan sistem renin-angiotensin-aldosteron. Salah satu contoh adalah aterosklerosis yang menyebabkan penyempitan arteri renalis.

Gejala hiperaldosteronisme primer atau sekunder berkaitan dengan efek aldosteron yang berlebihan—yaitu, retensi Na^+ dalam jumlah besar (*hipernatremia*) dan deplesi K^+ (*hipokalemia*). Tekanan darah tinggi (hipertensi) biasanya ada, paling tidak secara parsial karena retensi Na^+ dan cairan yang berlebihan.

HIPERSEKRESI KORTISOL

Sekresi kortisol yang berlebihan (**sindrom Cushing**) dapat disebabkan oleh (1) stimulasi berlebihan korteks adrenal oleh CRH dan/atau ACTH kadar tinggi, (2) tumor adrenal yang mengeluarkan kortisol secara berlebihan tanpa bergantung pada ACTH, atau (3) tumor penghasil ACTH yang terletak di luar hipofisis, terutama di paru. Apapun sebabnya, gambaran yang menonjol pada sindrom ini berkaitan dengan efek berlebihan glukokortikoid, dengan gejala utama adalah glukoneogenesis yang berlebihan. Jika terlalu banyak asam amino yang diubah menjadi glukosa maka tubuh mengalami kelebihan glukosa (glukosa darah tinggi) dan kekurangan protein. Karena hiperglikemia dan glukosuria (glukosa di urin) yang terjadi mirip dengan pada diabetes melitus maka penyakit ini kadang disebut diabetes adrenal. Oleh sebab-sebab yang belum jelas, sebagian dari glukosa ekstra ini mengendap sebagai lemak tubuh di lokasi-lokasi yang khas untuk penyakit ini yaitu abdomen, di atas tulang belikat, dan di wajah. Distribusi abnormal lemak di dua lokasi terakhir ini masing-masing disebut "*buffalo hump*" (punuk sapi) dan "*moon face*" (wajah bulan) (Gambar 19-9). Sementara itu, anggota badan tetap kurus.

Selain efek-efek yang berkaitan dengan kelebihan produksi glukosa, efek lain timbul karena mobilisasi luas asam-asam amino dari protein tubuh untuk digunakan sebagai prekursor glukosa. Berkurangnya protein otot menyebabkan kelemahan otot dan kelelahan. Kulit abdomen yang kekurangan protein dan menipis menjadi teregang berlebihan oleh endapan lemak, membentuk garis-garis ireguler ungu kemerahan. Berkurangnya protein struktural di dinding pembuluh halus menyebabkan pasien mudah memar. Penyembuhan luka terhambat karena pembentukan kolagen, protein struktural utama di kulit, tertekan. Selain itu, berkurangnya rangka kolagen tulang memperlemah tulang sehingga dapat terjadi fraktur spontan atau karena cedera ringan.

HIPERSEKRESI ANDROGEN ADRENAL

Kelebihan sekresi androgen adrenal, suatu penyakit yang menyebabkan maskulinisasi, lebih sering daripada penyakit kelebihan sekresi estrogen adrenal yang menyebabkan feminisasi dan sangat jarang dijumpai. Kedua penyakit ini disebut



Elsevier Science

Gambar 19-9

Pasien sindrom Cushing.

sindrom adrenogenital, yang menekankan menonjolnya efek kelebihan hormon seks adrenal pada genitalia dan karakteristik seks terkait.

Gejala yang terjadi karena sekresi androgen berlebihan bergantung pada jenis kelamin dan usia ketika hiperaktivitas ini dimulai.

■ *Pada wanita dewasa.* Karena androgen menimbulkan efek maskulinisasi maka wanita dengan penyakit ini cenderung mengalami pola pertumbuhan rambut seperti laki-laki, suatu keadaan yang disebut **hirsutisme**. Pasien biasanya juga memperlihatkan karakteristik seks sekunder pria misalnya suara menjadi lebih berat serta lengan dan tungkai berotot. Payudara mungkin mengecil dan haid berhenti akibat supresi androgen pada jalur hipotalamus-hipofisis-ovarium untuk sekresi hormon seks wanitanya sendiri.

■ *Pada bayi perempuan baru lahir.* Bayi perempuan baru lahir dengan sindrom adrenogenital memperlihatkan genitalia eksterna mirip pria, karena sekresi androgen berlebihan telah terjadi secara dini selama masa janin dan mempengaruhi perkembangan genitalia mereka sesuai garis pria, serupa dengan pembentukan pria di bawah pengaruh androgen testis. Klitoris, yang merupakan homolog penis pada wanita, membesar di bawah pengaruh androgen dan tampak seperti penis sehingga pada sebagian kasus sulit mula-mula ditentukan jenis kelamin bayi. Karena itu, kelainan hormon ini adalah salah satu penyebab utama *pseudohermafroditisme wanita*, suatu keadaan di mana gonad wanita (ovarium) terbentuk tetapi genitalia eksterna mirip dengan pada pria. (Hemafrodit sejati memiliki gonad kedua jenis kelamin).

■ *Pada pria prapubertas.* Sekresi androgen adrenal yang berlebihan pada anak laki-laki prapubertas menyebabkan mereka mengalami pembentukan karakteristik seks sekunder secara lebih dini—misalnya, suara menjadi lebih berat, janggut, penis membesar, dan dorongan seks. Keadaan ini disebut pseudopubertas prekoks untuk membedakannya dari pubertas sejati, yang terjadi karena peningkatan aktivitas testis.

Pada **pseudopubertas prekoks**, sekresi androgen dari korteks adrenal tidak disertai oleh produksi sperma atau aktivitas gonad lain karena testis masih berada dalam keadaan prapubertas nonfungsional.

■ *Pada pria dewasa.* Aktivitas berlebihan androgen adrenal pada pria tidak menimbulkan efek yang jelas, karena semua efek maskulinisasi yang dipicu oleh DHEA yang lemah, meskipun dalam jumlah berlebihan, tidak bermakna dibandingkan dengan efek maskulinisasi yang ditimbulkan oleh testosteron testis yang lebih poten dan lebih banyak.

Sindrom adrenogenital paling sering disebabkan oleh defek enzim herediter di jalur steroidogenik kortisol. Jalur untuk sintesis androgen bercabang dari jalur biosintetik normal untuk kortisol (lihat Gambar 4-23, h. 128). Ketika terjadi defisiensi suatu enzim yang secara spesifik esensial untuk sintesis kortisol maka sekresi kortisol berkurang. Penurunan sekresi kortisol menghilangkan efek umpan balik negatif pada hipotalamus dan hipofisis anterior sehingga kadar CRH dan ACTH meningkat bermakna (Gambar 19-10). Korteks adrenal yang defektif tidak mampu merespons terhadap peningkatan ACTH dengan meningkatkan sekresi kortisol tetapi mengalihkan prekursor-prekursor kolesterolnya ke jalur androgen. Akibatnya adalah produksi DHEA yang berlebihan. Androgen yang berlebihan ini tidak menghambat ACTH tetapi menghambat gonadotropin. Karena produksi gamet tidak terangsang tanpa adanya gonadotropin maka orang dengan sindrom adrenogenital steril. Tentu saja mereka juga memperlihatkan gejala-gejala defisiensi kortisol.

Gejala virilisasi adrenal, sterilitas, dan defisiensi kortisol semua dapat diatasi dengan pemberian glukokortikoid. Pemberian glukokortikoid eksogen menggantikan defisit kortisol dan, yang lebih drastis, menghambat hipotalamus dan hipofisis anterior sehingga sekresi ACTH tertekan. Jika sekresi ACTH telah berkurang maka korteks adrenal tidak lagi dirangsang secara terus-menerus dan sekresi androgen akan turun secara nyata. Berkurangnya androgen adrenal dalam

jumlah besar dari sirkulasi memungkinkan ciri maskulinisasi mereda dan sekresi gonadotropin kembali normal. Tanpa mengetahui bagaimana sistem-sistem hormon saling berkaitan, akan sulit dipahami bagaimana pemberian glukokortikoid dapat secara dramatis memulihkan gejala maskulinisasi dan sterilitas.

INSUFISIENSI ADRENOKORTEKS

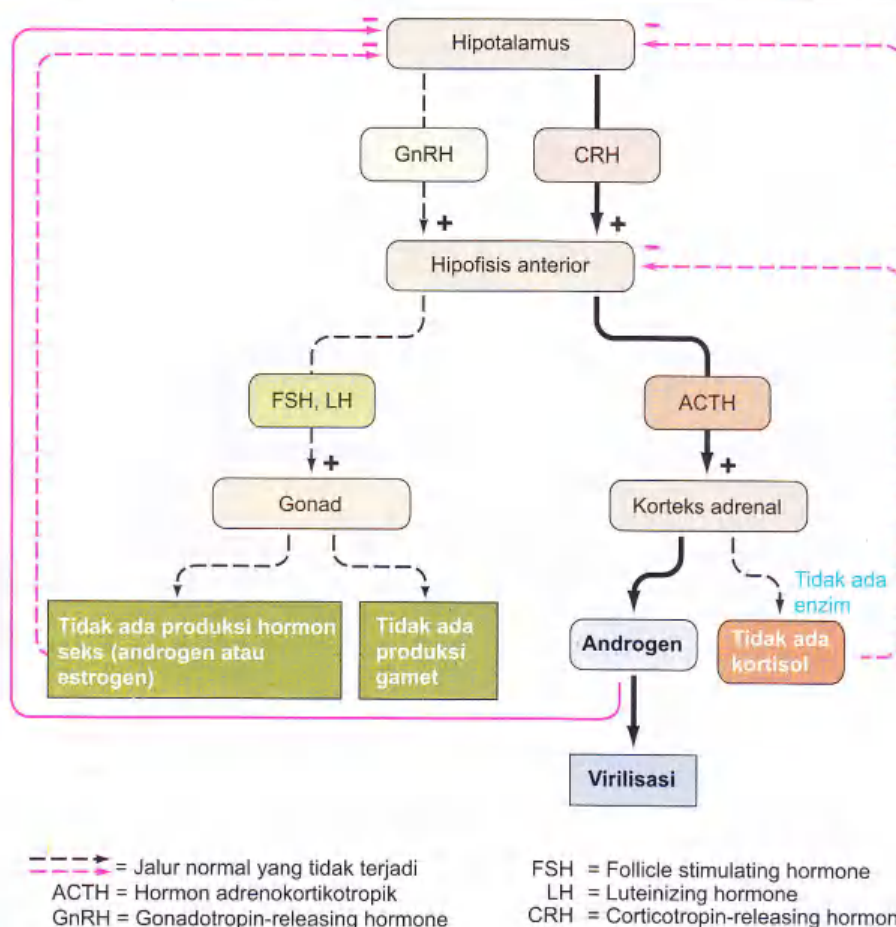
Jika satu kelenjar adrenal nonfungsional atau diangkat maka organ sehat yang satunya akan mengambil alih fungsi keduanya dengan melakukan hipertrofi dan hiperplasia. Karena itu, kedua kelenjar harus terkena sebelum terjadi insufisiensi adrenokorteks.

Pada **insufisiensi adrenokorteks primer**, yang juga dikenal sebagai **penyakit Addison**, semua lapisan korteks adrenal kurang mensekresi. Keadaan ini paling sering disebabkan oleh kerusakan otoimun korteks akibat pembentukan secara salah antibodi yang menyerang korteks adrenal, di mana dalam hal ini terjadi defisiensi aldosteron dan kortisol. **Insufisiensi adrenokorteks sekunder** dapat terjadi

karena kelainan hipofisis atau hipotalamus yang menyebabkan insufisiensi sekresi ACTH. Dalam hal ini, hanya kortisol yang kurang, karena sekresi aldosteron tidak bergantung pada stimulasi ACTH.

Gejala yang berkaitan dengan defisiensi aldosteron pada penyakit Addison merupakan gejala yang paling mengancam nyawa. Jika cukup parah, penyakit ini mematikan, karena aldosteron esensial untuk kehidupan. Namun, berkurangnya fungsi adrenal mungkin berlangsung lambat dan samar sehingga sekresi aldosteron mungkin subnormal tetapi masih ada. Pasien dengan defisiensi aldosteron memperlihatkan retensi K^+ (*hiperkalemia*), akibat berkurangnya pengeluaran K^+ di urin, dan deplesi Na^+ (*hiponatremia*), karena pengeluaran berlebihan Na^+ di urin. Yang pertama mengganggu irama jantung. Yang terakhir mengurangi volume CES, termasuk volume darah, yang pada gilirannya menurunkan tekanan darah (hipotensi).

Gejala-gejala defisiensi kortisol adalah seperti yang diperkirakan: kurangnya respons terhadap stres, hipoglikemia (glukosa darah rendah) akibat penurunan aktivitas glukoneo-



Gambar 19-10

Hubungan berbagai hormon pada sindrom adrenogenital. Sel-sel adrenokorteks yang seharusnya menghasilkan kortisol malah menghasilkan androgen karena defisiensi enzim spesifik yang esensial untuk menghasilkan kortisol. Karena tidak terjadi sekresi kortisol untuk melakukan umpan balik negatif maka kadar CRH dan ACTH meningkat. Korteks adrenal merespons terhadap peningkatan ACTH dengan meningkatkan sekresi androgen lebih lanjut. Kelebihan androgen ini menimbulkan virilisasi dan menghambat jalur gonadotropin, yang menyebabkan gonad berhenti memproduksi hormon seks dan gamet.

genesis, dan kurangnya efek permisif untuk banyak aktivitas metabolik. Bentuk primer penyakit juga menyebabkan hiperpigmentasi (kulit lebih gelap) akibat sekresi berlebihan ACTH. Karena hipofisis normal maka penurunan sekresi kortisol menyebabkan peningkatan pengeluaran ACTH. Ingatlah bahwa ACTH dan *melanocyte-stimulating hormone* (MSH) diproduksi dari molekul prekursor yang sama, pro-opiomelanokortin. Akibatnya, ketika kadar ACTH tinggi kadar MSH juga meningkat, demikian pula melanin yang menyebabkan kulit menjadi lebih gelap.

Kini kita akan mengalihkan perhatian dari korteks adrenal ke medula adrenal

■ Medula adrenal adalah neuron pascaganglion simpatis modifikasi.

Medula adrenal sebenarnya adalah suatu bagian modifikasi dari sistem saraf simpatis. Jalur simpatis terdiri dari dua neuron dalam rangkaian—satu neuron praganglion yang berasal dari SSP, yang serat aksonnya berakhir di neuron pascaganglion (neuron kedua) yang terletak di perifer, yang selanjutnya berakhir di organ efektor (lihat h. 758). Neurotransmitter yang dibebaskan oleh serat pascaganglion simpatis adalah norepinefrin, yang berinteraksi secara lokal dengan organ yang disarafi melalui pengikatan dengan reseptor sasaran spesifik yang dikenal sebagai *reseptor adrenergik*.

Medula adrenal terdiri dari neuron simpatis pascaganglion modifikasi. Tidak seperti neuron simpatis pascaganglion biasa, neuron di medula adrenal tidak memiliki serat akson yang berakhir di organ efektor. Pada stimulasi oleh serat praganglion, badan sel ganglion di dalam medula adrenal mengeluarkan bahan perantara kimiawi langsung ke dalam darah (lihat Gambar 7-4, h. 263). Dalam hal ini, bahan perantara (transmitter) ini dianggap sebagai hormon bukan neurotransmitter. Seperti serat simpatis, medula adrenal mengeluarkan norepinefrin, tetapi produk sekresi utamanya adalah suatu pembawa pesan kimiawi serupa yang dinamai **epinefrin**. Baik epinefrin maupun norepinefrin termasuk dalam golongan katekolamin, yang berasal dari asam amino tirosin (lihat h. 125). Epinefrin dan norepinefrin adalah sama kecuali bahwa epinefrin juga memiliki satu gugus metil.

PENYIMPANAN KATEKOLAMIN DALAM GRANULA KROMAFIN

Katekolamin dibentuk hampir seluruhnya di dalam sitosol sel sekretorik adrenomedula. Setelah diproduksi, epinefrin dan norepinefrin disimpan dalam **granula kromafin**, yang serupa dengan vesikel penyimpanan transmitter di ujung saraf simpatis. Pemisahan katekolamin dalam granula kromafin melindungi bahan ini dari kerusakan oleh enzim-enzim sitosol sewaktu penyimpanan.

SEKRESI KATEKOLAMIN DARI MEDULA ADRENAL

Katekolamin disekresikan ke dalam darah oleh eksositosis granula kromafin. Pelepasan bahan ini analog dengan mekanisme pelepasan vesikel sekretorik yang mengandung hor-

mon peptida atau pelepasan norepinefrin di terminal pascaganglion simpatis.

Dari seluruh katekolamin adrenomedula, terdiri dari epinefrin 80% dan norepinefrin 20%. Sementara epinefrin dibentuk secara eksklusif oleh medula adrenal, sebagian besar norepinefrin dihasilkan oleh serat pascaganglion simpatis. Norepinefrin adrenomedula umumnya dikeluarkan dalam jumlah yang terlalu kecil untuk menimbulkan efek signifikan pada sel sasaran. Karena itu, untuk kepentingan praktis kita dapat menganggap bahwa efek norepinefrin terutama diperantarai langsung oleh sistem saraf simpatis dan efek epinefrin secara eksklusif ditimbulkan oleh medula adrenal.

■ Epinefrin dan norepinefrin berbeda afinitasnya terhadap berbagai jenis reseptor adrenergik.

Epinefrin dan norepinefrin memiliki afinitas berbeda terhadap empat tipe reseptor: reseptor adrenergik α_1 , α_2 , β_1 , dan β_2 (Tabel 19-2; lihat juga h. 263). Sebagian besar sel sasaran memiliki reseptor α_1 , sebagian memiliki hanya α_2 , sebagian hanya β_2 , sebagian memiliki baik α_1 maupun β_2 , dan reseptor β_1 nyaris hanya ditemukan di jantung. Secara umum, respons yang dipicu oleh pengaktifan reseptor α_1 dan β_1 adalah eksitatorik, sementara respons terhadap stimulasi α_2 dan β_2 umumnya inhibitorik.

Norepinefrin terutama berikatan dengan reseptor α dan β_1 yang terletak dekat dengan terminal serat simpatis pascaganglion. Hormon epinefrin, yang dapat mencapai semua reseptor α dan β melalui sirkulasi, berinteraksi dengan reseptor yang sama dengan kekuatan hampir sama seperti neurotransmitter norepinefrin (meskipun norepinefrin memiliki afinitas lebih besar untuk reseptor α). Karena itu, epinefrin dan norepinefrin menimbulkan efek serupa di banyak jaringan, dengan epinefrin umumnya memperkuat aktivitas saraf simpatis. Selain itu, epinefrin mengaktifkan reseptor β_2 , sementara pengaruh sistem saraf simpatis pada reseptor ini sangat kecil. Banyak dari reseptor β_2 yang pada hakikatnya eksklusif untuk epinefrin terletak di jaringan yang bahkan tidak mendapat persarafan simpatis tetapi dicapai oleh epinefrin melalui darah. Salah satu contoh adalah otot rangka, di mana epinefrin menimbulkan efek metabolik misalnya mendorong penguraian simpanan glikogen.

Kadang epinefrin, melalui pengaktifan eksklusif reseptor β_2 , menimbulkan efek berbeda dari yang ditimbulkan oleh norepinefrin dan epinefrin melalui pengaktifan bersama reseptor adrenergik lain. Sebagai contoh, norepinefrin dan epinefrin menimbulkan efek vasokonstriksi generalisata yang diperantarai oleh reseptor α_1 . Sebaliknya, epinefrin menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah yang mengalir otot rangka dan jantung melalui pengaktifan reseptor β_2 (lihat h. 386).

Namun, perlu disadari bahwa epinefrin berfungsi hanya pada kerja sistem saraf simpatis, yang bertanggung jawab atas stimulasi sekresinya dari medula adrenal. Sekresi epinefrin selalu menyertai lepas muatan sistem saraf simpatis generalisata sehingga aktivitas simpatis secara tak langsung mengontrol kerja epinefrin. Dengan memiliki lebih banyak epinefrin yang setiap saat dapat diaktifkan, sistem saraf sim-

Tabel 19-2

Jenis Reseptor Adrenergik dan Respons yang Ditimbulkan oleh Norepinefrin (NE) dan Epinefrin (E)

TIPE RESEPTOR ADRENERGIK	LOKASI	AFINITAS KATEKOLAMIN UNTUK NE DAN E	RESPONS TIPIKAL	CONTOH RESPONS YANG DITIMBULKAN
α_1	Sebagian besar sel sasaran simpatis	NE > E	Eksitatorik	Vasokonstriksi arteriol generalisata ($\uparrow$ kontraksi otot polos)
α_2	Sistem pencernaan	NE > E	Inhibitorik	Menurunkan motilitas saluran cerna ($\downarrow$ kontraksi otot polos)
β_1	Jantung	NE = E	Eksitatorik	Meningkatkan kecepatan dan kekuatan kontraksi otot jantung
β_2	Otot rangka; otot polos sebagian pembuluh darah dan organ	Hanya E	Inhibitorik	Menguraikan glikogen di otot rangka; dilatasi bronkiolus dan vasodilatasi arteriol di otot rangka dan jantung ($\downarrow$ kontraksi otot polos)

patis memiliki cara untuk memperkuat efek neurotransmiternya sendiri ditambah cara untuk menimbulkan efek pada jaringan yang tidak disarafinya secara langsung.

■ Epinefrin memperkuat sistem saraf simpatis dan memiliki efek metabolik lain.

Hormon-hormon adrenomedula tidak esensial untuk hidup tetapi hampir semua organ di tubuh dipengaruhi oleh katekolamin ini. Hormon-hormon ini berperan penting dalam melaksanakan respons stres, mengatur tekanan darah arteri, dan mengontrol metabolisme bahan bakar. Bagian berikut akan membahas efek-efek utama epinefrin, baik dalam kerja sama dengan transmitter simpatis norepinefrin maupun sendiri untuk melengkapi respons simpatis langsung.

EFEK PADA SISTEM ORGAN

Bersama-sama, sistem saraf simpatis dan epinefrin adrenomedula memobilisasi sumber daya tubuh untuk menunjang aktivitas fisik puncak dalam situasi darurat atau penuh stres. Efek simpatis dan epinefrin membentuk respons lawan atau lari yang mempersiapkan seseorang menghadapi suatu lawan atau lari dari bahaya (lihat h. 260). Secara spesifik, sistem simpatis dan epinefrin meningkatkan kecepatan dan kekuatan kontraksi jantung, meningkatkan curah jantung, dan menyebabkan vasokonstriksi generalisata yang menyebabkan peningkatan resistensi perifer total. Bersama-sama, efek-efek tersebut meningkatkan tekanan darah sehingga tersedia cukup gaya dorong untuk memaksa darah ke organ-organ yang paling vital dalam menghadapi situasi darurat. Sementara itu, vasodilatasi arteri koronaria dan pembuluh darah otot rangka yang dipicu oleh epinefrin dan faktor metabolik lokal menggeser darah ke jantung dan otot rangka dari bagian tubuh lain yang mengalami vasokonstriksi.

Karena pengaruhnya yang besar pada jantung dan pembuluh darah maka sistem simpatis dan epinefrin juga berperan penting dalam pemeliharaan tekanan darah arteri.

Epinefrin (tetapi bukan norepinefrin) menyebabkan dilatasi saluran napas untuk mengurangi resistensi yang dihadapi oleh aliran udara masuk dan keluar paru. Epinefrin dan norepinefrin juga mengurangi aktivitas pencernaan dan menghambat pengosongan kandung kemih, yaitu dua aktivitas yang dapat "ditunda" selama situasi lawan atau lari.

EFEK METABOLIK

Epinefrin memiliki beberapa efek metabolik penting. Secara umum, epinefrin menyebabkan mobilisasi cepat simpanan karbohidrat dan lemak untuk menyediakan energi yang dapat digunakan oleh otot yang sedang aktif. Secara spesifik, epinefrin meningkatkan kadar glukosa darah melalui beberapa mekanisme berbeda. Pertama, hormon ini merangsang glukoneogenesis dan **glikogenolisis** di hati, dengan yang terakhir adalah penguraian simpanan glikogen menjadi glukosa yang kemudian dibebaskan ke dalam darah. Epinefrin juga merangsang glikogenolisis di otot rangka. Namun, karena terdapat perbedaan dalam kandungan enzim antara hati dan otot maka glikogen otot tidak dapat diubah langsung menjadi glukosa. Penguraian glikogen otot membebaskan asam laktat ke dalam darah. Hati mengeluarkan asam laktat dari darah dan mengubahnya menjadi glukosa, sehingga efek epinefrin pada otot rangka secara tak langsung membantu meningkatkan kadar glukosa. Epinefrin dan sistem saraf simpatis juga dapat memperkuat efek hiperglikemik ini dengan menghambat sekresi insulin, hormon pankreas yang terutama bertanggung jawab untuk memindahkan glukosa dari darah, dan dengan merangsang glukagon, hormon pankreas lainnya yang mendorong glikogenolisis dan glukoneogenesis hati. Selain meningkatkan kadar glukosa darah, epinefrin juga meningkatkan kadar asam lemak darah dengan mendorong lipolisis.

Efek metabolik epinefrin sesuai untuk situasi lawan atau lari. Peningkatan kadar glukosa dan asam lemak menghasilkan tambahan bahan bakar untuk menjalankan aktivitas otot yang diperlukan dalam situasi ini dan juga menjamin kecukupan nutrisi bagi otak saat krisis ketika tidak ada

nutrien baru yang dikonsumsi. Otot dapat menggunakan asam lemak untuk menghasilkan energi tetapi otak tidak.

Karena efeknya yang luas maka epinefrin juga meningkatkan laju metabolik keseluruhan. Di bawah pengaruh epinefrin, banyak jaringan melakukan metabolisme secara lebih cepat. Sebagai contoh, kerja jantung dan otot pernapasan meningkat, dan kecepatan metabolisme di hati bertambah. Karena itu, epinefrin serta hormon tiroid dapat meningkatkan laju metabolik.

EFEK LAIN

Epinefrin mempengaruhi susunan saraf pusat untuk menimbulkan keadaan terjaga dan meningkatkan kewaspadaan SSP. Hal ini memungkinkan kita "berpikir cepar" untuk membantu mengatasi ancaman kedaruratan. Banyak obat yang digunakan sebagai perangsang atau sedatif menimbulkan efek dengan mengubah kadar katekolamin di SSP.

Baik epinefrin maupun norepinefrin menyebabkan pengeluaran keringat, yang membantu tubuh membuang panas tambahan yang dihasilkan oleh aktivitas otot. Epinefrin juga bekerja pada otot polos di dalam mata untuk menyebabkan dilatasi pupil dan pendataran lensa. Efek-efek ini menyesuaikan mata untuk penglihatan yang lebih luas sehingga gambaran ancaman keseluruhan dapat cepat diketahui.

■ Stimulasi simpatis medula adrenal merupakan satu-satunya penyebab pelepasan epinefrin.

Sekresi katekolamin oleh medula adrenal dikontrol seluruhnya oleh sinyal simpatis ke kelenjar tersebut. Ketika sistem simpatis diaktifkan oleh kondisi takut atau stres, kondisi tersebut juga memicu lonjakan pelepasan katekolamin adrenomedula. Konsentrasi epinefrin dalam darah dapat meningkat hingga 300 kali daripada normal, dengan jumlah epinefrin yang dibebaskan bergantung pada jenis dan intensitas rangsangan.

Karena kedua komponen kelenjar adrenal berperan luas dalam respons terhadap stres maka ada baiknya faktor-faktor utama yang berperan dalam respons stres dibahas secara menyeluruh.

RESPONS STRES TERPADU

Stres adalah respons nonspesifik generalisata tubuh terhadap setiap faktor yang mengalahkan, atau mengancam untuk mengalahkan kemampuan kompensasi tubuh untuk mempertahankan homeostasis. Berbeda dari pemakaian kata ini oleh orang awam, agen penginduksi respons secara tepat disebut sebagai *stresor*, sementara *stres* merujuk kepada keadaan yang ditimbulkan oleh stresor. Jenis-jenis rangsangan yang mengganggu berikut ini menggambarkan ragam faktor yang dapat menginduksi respons stres: *fisik* (trauma, pembedahan, panas atau dingin hebat); *kimia* (penurunan pasokan O₂, ketidakseimbangan asam-basa); *fisiologik* (olahraga berat, syok hemoragik, nyeri); *infeksi* (invasi bakteri); *psikologis* atau

emosional (rasa cemas, ketakutan, kesedihan); dan *sosial* (konflik perorangan, perubahan gaya hidup).

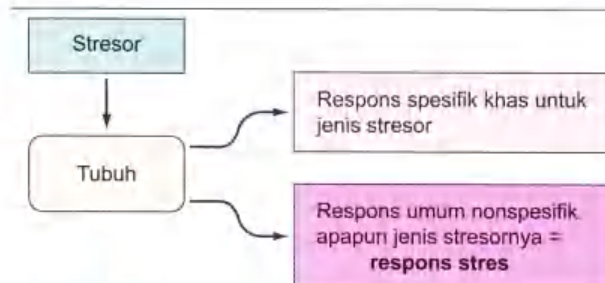
■ Respons stres adalah pola umum reaksi terhadap setiap situasi yang mengancam homeostasis.

Berbagai stresor dapat menimbulkan respons spesifik yang khas untuk stresor tersebut; sebagai contoh, respons spesifik tubuh terhadap pajanan dingin adalah menggigil dan vasokonstriksi kulit, sementara respons spesifik terhadap invasi bakteri mencakup peningkatan aktivitas fagositik dan produksi antibodi. Namun, selain respons spesifik tersebut, semua stresor menyebabkan respons generalisata nonspesifik yang sama (Gambar 9-11). Kumpulan respons yang umum terhadap segala rangsangan yang merugikan disebut **sindrom adaptasi umum**. Ketika tubuh mengenali adanya stresor, timbul respons saraf dan hormon yang melakukan tindakan-tindakan defensif untuk menghadapi keadaan darurat. Hasilnya adalah keadaan siaga dan mobilisasi sumber daya biokimiawi.

Untuk memahami manfaat respons stres multiaspek ini, bayangkan seorang manusia gua purba yang baru melihat seekor hewan buas mengintip dalam kegelapan. Kita akan membahas respons saraf dan hormon yang berlangsung dalam skenario ini. Tubuh berespons dengan cara yang sama terhadap stresor zaman modern. Anda sudah mengetahui semua respons ini. Saat ini kita hanya akan meneliti bagaimana respons-respons tersebut bekerja sama.

PERAN SISTEM SARAF SIMPATIS DAN EPINEFRIN DALAM STRES

Respons saraf utama terhadap rangsangan stres adalah pengaktifan sistem saraf simpatis generalisata. Peningkatan curah jantung dan ventilasi serta pengalihan aliran darah dari bagian yang aktivitasnya ditekan dan mengalami vasokonstriksi, misalnya saluran cerna dan ginjal, ke otot rangka dan jantung yang lebih aktif, yang mempersiapkan tubuh melakukan respons lawan atau lari. Secara bersamaan, sistem simpatis mengaktifkan penguatan hormon dalam bentuk pengeluaran besar-besaran epinefrin dari medula adrenal. Epinefrin memperkuat respons simpatis dan mencapai tempat-tempat yang tidak disarafi oleh sistem saraf simpatis untuk melakukan fungsi lain, misalnya mobilisasi simpanan karbohidrat dan lemak.



Gambar 9-11
Efek stresor pada tubuh.

PERAN SISTEM CRH-ACTH-KORTISOL DALAM STRES

Selain epinefrin, sejumlah hormon lain berperan dalam respons stres secara keseluruhan (Tabel 19-3). Respons hormon utama adalah pengaktifan sistem CRH-ACTH-kortisol. Ingatlah bahwa peran kortisol dalam membantu tubuh menghadapi stres diperkirakan berkaitan dengan efek metaboliknya. Kortisol menguraikan simpanan lemak dan protein sembari memperbanyak simpanan karbohidrat dan meningkatkan ketersediaan glukosa darah. Asumsi logis adalah bahwa terjadi peningkatan cadangan glukosa, asam amino, dan asam lemak yang dapat digunakan sesuai kebutuhan, misalnya untuk mempertahankan nutrisi ke otak dan menyediakan bahan baku untuk memperbaiki jaringan yang rusak.

Selain efek kortisol dalam sumbu hipotalamus-hipofisis-korteks adrenal, ACTH juga dapat berperan dalam menahan stres. ACTH adalah salah satu dari beberapa peptida yang mempermudah proses belajar dan mempengaruhi perilaku. Karena itu, peningkatan ACTH selama stres psikologis mungkin membantu tubuh menghadapi stresor serupa di masa depan dengan mempermudah proses mempelajari respons perilaku yang sesuai. Selain itu, ACTH bukan merupakan satu-satunya bahan yang dikeluarkan dari vesikel simpanan hipofisis anterior. Penguraian molekul prekursor besar pro-opiomelanokortin menghasilkan tidak saja ACTH tetapi juga β -endorfin yang mirip morfin, yang disekresikan bersama dengan ACTH pada stimulasi oleh CRH selama stres. Sebagai opiat endogen yang poten, β -endorfin mungkin berperan menyebabkan analgesia (berkurangnya persepsi nyeri) jika selama stres terjadi cedera fisik (lihat h. 211).

PERAN RESPONS HORMON LAIN DALAM STRES

Selain sistem CRH-ACTH-kortisol, sistem hormon lain berperan kunci dalam respons stres, sebagai berikut:

■ *Peningkatan glukosa dan asam lemak darah melalui penurunan insulin dan peningkatan glukagon.* Baik sistem saraf simpatis maupun epinefrin yang disekresikan keduanya menghambat insulin dan merangsang glukagon. Perubahan hormon ini bekerja sama untuk meningkatkan kadar glukosa dan asam lemak darah. Epinefrin dan glukagon, yang kadar dalam darahnya meningkat saat stres, mendorong glikogenolisis hati dan (bersama kortisol) glukoneogenesis hati. Namun, insulin yang sekresinya tertekan selama stres, melawan penguraian simpanan glikogen hati. Semua efek ini membantu meningkatkan konsentrasi glukosa darah. Rangsangan utama untuk sekresi insulin adalah meningkatnya glukosa darah; sebaliknya, efek primer insulin adalah menurunkan glukosa darah. Jika insulin tidak dengan sengaja dihambat selama respons stres maka hiperglikemia yang ditimbulkan oleh stres akan merangsang sekresi insulin yang menurunkan glukosa darah. Akibatnya, peningkatan glukosa darah tidak dapat dipertahankan. Respons-respons hormon terkait stres juga mendorong pembebasan asam lemak dari simpanan lemak, karena epinefrin, glukagon, dan kortisol mendorong lipolisis sementara insulin menghambatnya.

■ *Pemeliharaan volume darah dan tekanan darah melalui peningkatan aktivitas renin-angiotensin-aldosteron dan vaso-*

presin. Selain perubahan-perubahan hormon yang memobilisasi simpanan energi selama stres, hormon-hormon lain secara bersamaan diaktifkan untuk mempertahankan volume darah dan tekanan darah selama keadaan darurat. Sistem simpatis dan epinefrin berperan besar dalam bekerja langsung pada jantung dan pembuluh darah untuk memperbaiki fungsi sirkulasi. Selain itu, sistem renin-angiotensin-aldosteron juga diaktifkan sebagai konsekuensi penurunan aliran darah ke ginjal yang dipicu oleh sistem simpatis (lihat h. 570). Sekresi vasopresin juga meningkat selama situasi stres (lihat h. 613). Secara bersama-sama, hormon-hormon ini meningkatkan volume plasma dengan mendorong retensi garam dan H_2O . Peningkatan volume plasma diperkirakan berfungsi sebagai tindakan protektif untuk membantu mempertahankan tekanan darah seandainya terjadi kehilangan cairan plasma melalui perdarahan atau berkeringat berlebihan.

Tabel 19-3

Perubahan Utama Hormon Selama Respons Stres

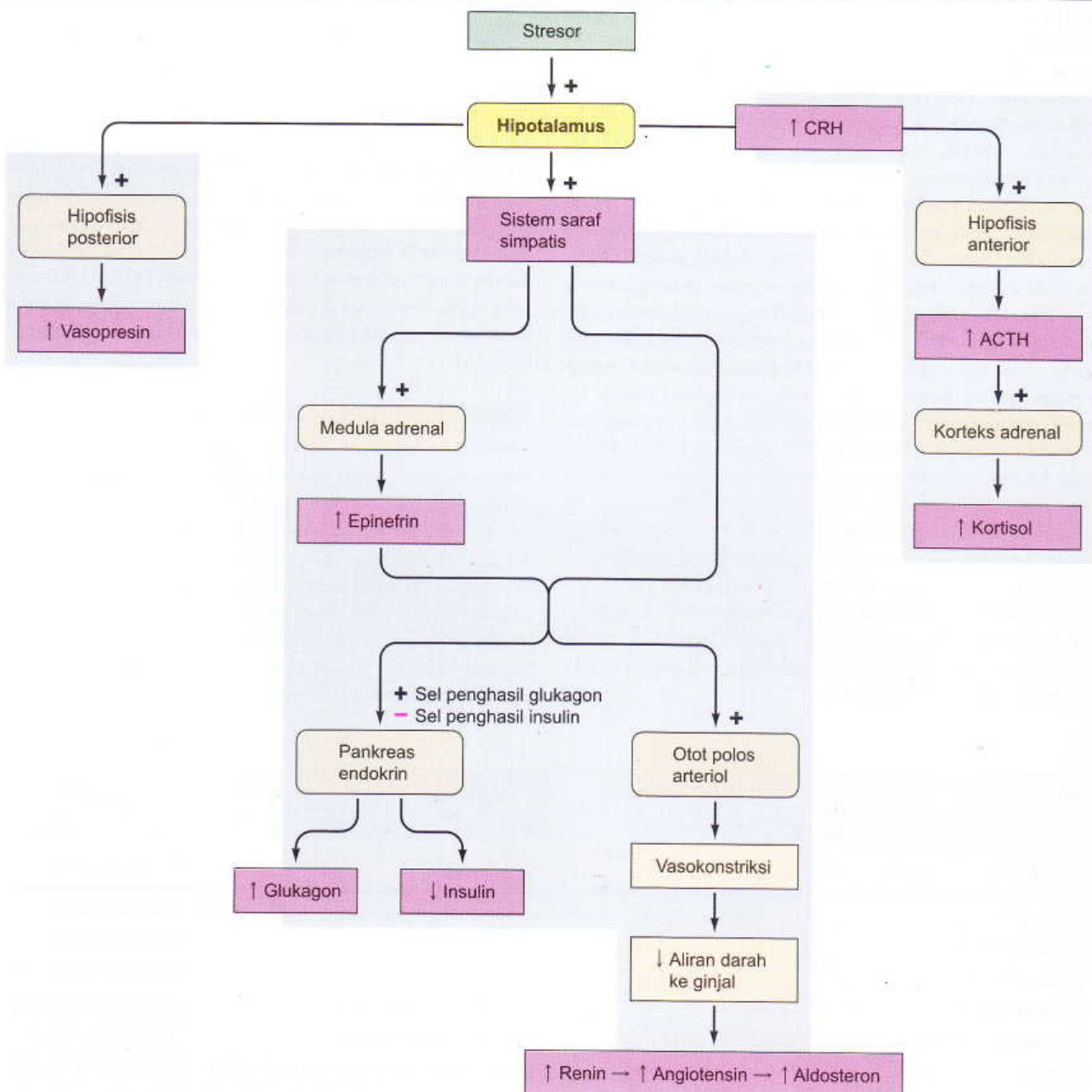
HORMON	PERUBAHAN	TUJUAN
Epinefrin	↑	Memperkuat sistem saraf simpatis dalam menyiapkan tubuh untuk "lawan atau lari" Memobilisasi simpanan energi lemak dan karbohidrat; meningkatkan glukosa darah dan asam lemak darah
CRH-ACTH-Kortisol	↑	Memobilisasi simpanan energi dan bahan baku metabolik untuk digunakan sesuai kebutuhan; meningkatkan glukosa darah, asam amino darah, dan asam lemak darah ACTH mempengaruhi kemampuan belajar dan perilaku β -endorfin yang dikeluarkan bersama ACTH memerantarai analgesia
Glukagon Insulin	↑ ↓	Bekerja bersama untuk meningkatkan glukosa darah dan asam lemak darah
Renin-Angiotensin-Aldosteron	↑	Menahan garam dan H_2O untuk meningkatkan volume plasma; membantu mempertahankan tekanan darah ketika terjadi kehilangan akut volume plasma
Vasopresin	↑	Angiotensin II dan vasopresin menyebabkan vasokonstriksi arteriol untuk meningkatkan tekanan darah Vasopresin mempengaruhi kemampuan belajar

an selama periode bahaya. Vasopresin dan angiotensin juga memiliki efek vasopresor langsung, yang dapat bermanfaat dalam mempertahankan tekanan arteri jika terjadi kehilangan darah akut (lihat h. 386). Vasopresin juga dipercayai mampu mempermudah proses belajar, yang berdampak pada adaptasi terhadap stres di mana mendarang.

■ Berbagai aspek respons stres dikoordinasikan oleh hipotalamus.

Masing-masing respons terhadap stres yang baru dijelaskan dipengaruhi langsung atau tidak langsung oleh hipotalamus

(Gambar 19-12). Hipotalamus menerima masukan stresor fisik atau emosi dari hampir semua bagian otak dan dari banyak reseptor di seluruh tubuh. Sebagai respons, hipotalamus secara langsung mengaktifkan sistem saraf simpatis, mengeluarkan CRH untuk merangsang pengeluaran ACTH dan kortisol, serta memicu pelepasan vasopresin. Stimulasi simpatis, pada gilirannya menyebabkan sekresi epinefrin, yang sama-sama memiliki efek pada sekresi insulin dan glukagon oleh pankreas. Selain itu, vasokonstriksi arteriol aferen ginjal oleh katekolamin secara tak langsung merangsang sekresi renin dengan mengurangi aliran darah beroksigen ke ginjal. Renin, selanjutnya, mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron. Dengan cara ini, hipotalamus menginte-



Gambar 19-12

Integrasi respons stres oleh hipotalamus

grasikan respons sistem saraf simpatik dan sistem endokrin selama stres.

■ Pengaktifan respons stres oleh stresor psikososial kronik mungkin merugikan.

Percepatan aktivitas kardiovaskular dan pernapasan, retensi garam dan H_2O , serta mobilisasi bahan bakar metabolik dan bahan baku dapat bermanfaat sebagai respons terhadap stresor fisik, misalnya pada pertandingan atletik. Namun, sebagian besar stresor dalam kehidupan kita sehari-hari bersifat psikososial namun menimbulkan respons serupa. Stresor misalnya cemas menghadapi ujian, konflik dengan pacar, atau ketidaksabaran menghadapi kemacetan dapat memicu respons stres. Meskipun merupakan hal yang pantas dalam menghadapi cedera fisik yang mengancam atau nyata, namun mobilisasi cepat berbagai sumber daya tubuh merupakan respons yang tidak sesuai terhadap stres nonfisik. Jika tidak ada kebutuhan akan tambahan energi, tidak ada kerusakan jaringan, dan tidak ada kehilangan darah maka penguraian simpanan tubuh dan retensi cairan akan menjadi sia-sia, bahkan mungkin merugikan bagi individu yang bersangkutan. Pada kenyataannya, terdapat bukti tak langsung yang kuat tentang keterkaitan pajanan kronik ke stresor psikososial dengan timbulnya keadaan-keadaan patologis misalnya tekanan darah tinggi, meskipun belum dibuktikan adanya hubungan sebab-akibat yang pasti. Akibat respons stres yang "tidak digunakan" ini maka dapatkah hipertensi terjadi karena vasokonstriksi simpatik yang berlebihan? Akibat retensi garam dan H_2O yang berlebihan? Akibat peningkatan berlebihan aktivitas vasopresin dan angiotensin? Kombinasi dari berbagai faktor tersebut? Faktor lain? Ingatlah bahwa hipertensi dapat timbul akibat pajanan berkepanjangan ke glukokortikoid kadar farmakologis. Mungkinkah peningkatan kortisol kadar rendah jangka panjang, seperti yang terjadi ketika terdapat stresor psikososial yang berkepanjangan, menimbulkan hal yang sama, namun berlangsung lebih lambat? Harus dilakukan banyak penelitian untuk mengevaluasi kontribusi stresor yang kita hadapi sehari-hari dalam pembentukan penyakit.

KONTROL ENDOKRIN METABOLISME BAHAN BAKAR

Kita baru membahas perubahan metabolik yang terpicu selama respons stres. Kini kita akan berkonsentrasi pada pola metabolik yang terjadi tanpa stres, termasuk faktor hormon yang mengatur metabolisme normal ini.

■ Metabolisme bahan bakar mencakup anabolisme, katabolisme, dan interkonversi di antara molekul-molekul organik kaya energi.

Kata **metabolisme** merujuk kepada semua reaksi kimia yang terjadi di dalam sel tubuh. Reaksi-reaksi yang melibatkan penguraian, sintesis, dan transformasi ketiga kelas molekul organik kaya energi—protein, karbohidrat, dan lemak—secara kolektif dikenal sebagai **metabolisme antara** atau **metabolisme bahan bakar** (Tabel 19-4).

Selama proses pencernaan, molekul nutrien besar (**makromolekul**) diuraikan menjadi subunit-subunit yang lebih kecil dan dapat diserap sebagai berikut: protein diubah menjadi asam amino, karbohidrat kompleks menjadi monosakarida (terutama glukosa), dan trigliserida (lemak makanan) menjadi monogliserida dan asam lemak bebas. Unit-unit yang dapat diserap ini dipindahkan dari lumen saluran cerna ke dalam darah, baik langsung atau melalui pembuluh limfe (Bab 16).

ANABOLISME DAN KATABOLISME

Molekul-molekul organik ini secara terus-menerus dipertukarkan antara darah dan sel tubuh. Reaksi-reaksi kimia di dalam sel di mana molekul organik ikut serta dibagi menjadi dua proses metabolik: anabolisme dan katabolisme (Gambar 19-13). **Anabolisme** adalah pembentukan atau sintesis makromolekul organik yang lebih besar dari subunit molekul organik kecil. Reaksi anabolik umumnya memerlukan asupan energi dalam bentuk ATP. Reaksi-reaksi ini menghasilkan (1) pembentukan bahan yang diperlukan oleh sel misalnya protein struktural sel atau produk sekretorik; atau (2) pe-

Tabel 19-4

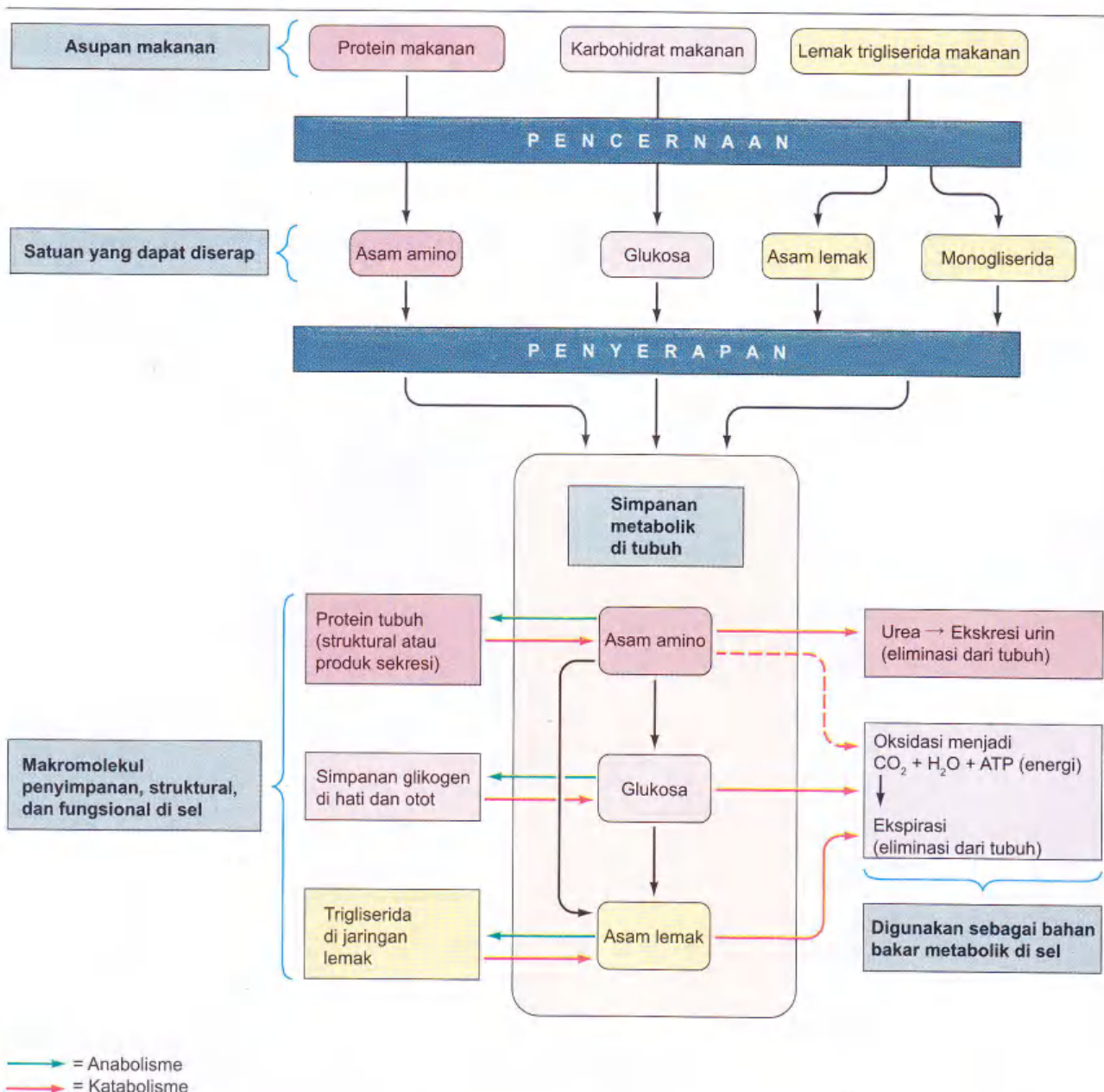
Ringkasan Reaksi dalam Metabolisme Bahan Bakar

PROSES METABOLIK	REAKSI	KONSEKUENSI
Glikogenesis	Glukosa → glikogen	↓Glukosa darah
Glikogenolisis	Glikogen → glukosa	↑Glukosa darah
Glukoneogenesis	Asam amino → glukosa	↑Glukosa darah
Sintesis protein	Asam amino → protein	↓Asam amino darah
Penguraian protein	Protein → asam amino	↑Asam amino darah
Sintesis Lemak (Lipogenesis atau Sintesis Trigliserida)	Asam lemak dan gliserol → trigliserida	↓Asam lemak darah
Penguraian Lemak (Lipolisis atau Penguraian Trigliserida)	Trigliserida → asam lemak dan gliserol	↑Asam lemak darah

nyimpanan nutrien yang berlebihan yang tidak segera dibutuhkan untuk menghasilkan energi atau sebagai bahan baku struktur sel. Penyimpanan dilakukan dalam bentuk glikogen (bentuk simpanan untuk glukosa) atau reservoir lemak. Katabolisme adalah penguraian atau degradasi molekul organik besar di dalam tubuh. **Katabolisme** mencakup dua tingkat penguraian: (1) hidrolisis (lihat h. 643) makromolekul organik besar sel menjadi subunit-subunit yang lebih kecil, serupa dengan proses pencernaan kecuali bahwa reaksi berlangsung di dalam sel dan bukan di lumen saluran cerna (misalnya, pelepasan glukosa oleh katabolisme simpanan glikogen); dan (2) oksidasi subunit yang lebih kecil, misalnya glukosa, untuk menghasilkan energi untuk produksi ATP (lihat h. 39).

Sebagai alternatif untuk memproduksi energi, subunit-subunit organik multipotensial yang berukuran lebih kecil dan berasal dari hidrolisis intrasel dapat dibebaskan ke dalam darah. Molekul glukosa, asam lemak, dan asam amino yang dibebaskan ini kemudian dapat digunakan sesuai kebutuhan untuk menghasilkan energi atau sintesis sel di bagian lain tubuh.

Pada orang dewasa, laju anabolisme dan katabolisme umumnya seimbang sehingga tubuh orang dewasa berada dalam keadaan stabil dinamis dan tampak tidak berubah meskipun molekul-molekul organik yang menentukan struktur dan fungsi secara terus-menerus diperbarui. Selama pertumbuhan, anabolisme melebihi katabolisme.



Gambar 19-13

Ringkasan jalur-jalur utama yang melibatkan molekul nutrien organik.

PERTUKARAN DI ANTARA MOLEKUL-MOLEKUL ORGANIK

Selain mampu membentuk kembali molekul organik yang telah dikatabolisasi menjadi jenis molekul yang sama, banyak sel tubuh, khususnya sel hati, dapat mengubah sebagian besar tipe molekul organik kecil menjadi tipe lain—misalnya, pengubahan asam amino menjadi glukosa atau asam lemak. Karena interkonversi inilah maka nutrisi yang adekuat dapat dihasilkan oleh beragam molekul yang terdapat di aneka jenis makanan. Namun, terdapat keterbatasan. **Nutrien esensial**, misalnya asam amino esensial dan vitamin, tidak dapat dibentuk di tubuh dari konversi molekul organik tipe lain.

Nasib utama dari karbohidrat dan lemak yang dimakan adalah dikatabolisasi untuk menghasilkan energi. Asam amino terutama digunakan untuk sintesis protein tetapi dapat digunakan untuk menghasilkan energi setelah diubah menjadi karbohidrat atau lemak. Karena itu, ketiga kategori bahan makanan dapat digunakan sebagai bahan bakar dan kelebihan setiap jenis bahan makanan dapat disimpan, seperti yang segera akan anda ketahui.

Sekilas metabolisme bahan bakar tampak relatif sederhana: jumlah nutrisi dalam makanan harus cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh akan produksi energi dan sintesis sel. Namun, hubungan yang tampak sederhana ini ternyata menjadi rumit oleh dua faktor penting: (1) nutrisi yang diserap dari makanan harus disimpan dan kemudian dibebaskan di antara waktu makan, dan (2) otak harus terus-menerus diberi glukosa. Mari-lah kita kaji dampak masing-masing.

■ Karena asupan makanan bersifat intermiten maka nutrisi harus disimpan untuk digunakan di antara waktu makan.

Asupan bahan bakar dari makanan bersifat intermiten, tidak terus-menerus. Akibatnya, kelebihan energi harus diserap

selama makan dan disimpan untuk digunakan selama periode puasa di antara waktu makan, ketika makanan sebagai sumber bahan bakar tidak tersedia (Tabel 19-5).

■ **Kelebihan glukosa dalam darah** disimpan di hati dan otot sebagai *glikogen*, suatu molekul besar yang terdiri dari molekul-molekul glukosa yang saling berhubungan. Karena glikogen merupakan simpanan energi yang relatif kecil maka jumlah energi yang tersimpan dalam bentuk ini hanya dapat digunakan untuk memenuhi kebutuhan tubuh kurang dari satu hari. Jika simpanan glikogen hati dan otot sudah “penuh”, maka glukosa sisanya diubah menjadi asam lemak dan gliserol, yang digunakan untuk membentuk *trigliserida* (gliserol dengan tiga asam lemak melekat padanya), terutama di jaringan adiposa (lemak).

■ **Kelebihan asam lemak dalam darah** yang berasal dari makanan juga diubah menjadi trigliserida.

■ **Kelebihan asam amino dalam darah** yang tidak diperlukan untuk sintesis protein tidak disimpan sebagai protein ekstra tetapi diubah menjadi glukosa dan asam lemak, yang akhirnya disimpan sebagai trigliserida. Karena itu, tempat utama penyimpanan kelebihan energi dari ketiga kelas tersebut adalah jaringan lemak. Dalam keadaan normal, trigliserida yang tersimpan di tubuh cukup untuk menghasilkan energi untuk kebutuhan sekitar dua bulan, lebih lama pada orang dengan kelebihan berat. Karena itu, selama masa puasa yang lama, asam-asam lemak yang dibebaskan dari katabolisme trigliserida berfungsi sebagai sumber primer energi bagi kebanyakan jaringan. Katabolisme trigliserida simpanan membebaskan gliserol serta asam lemak, tetapi dari segi kuantitatif, asam lemak jauh lebih penting. Katabolisme lemak simpanan menghasilkan 90% asam lemak dan 10% gliserol berdasarkan berat. Gliserol (bukan asam lemak) dapat diubah menjadi glukosa oleh hati dan ikut berperan, meskipun kecil, dalam mempertahankan glukosa darah selama puasa.

Tabel 19-5

Bahan Bakar Metabolik Simpanan di Tubuh

BAHAN BAKAR METABOLIK	BENTUK DALAM DARAH	BENTUK SIMPANAN	TEMPAT PENYIMPANAN UTAMA	PERSENTASE DARI KANDUNGAN ENERGI TUBUH TOTAL (DAN KALORI*)	KAPASITAS RESERVOAR	PERAN
Karbohidrat	Glukosa	Glikogen	Hati, otot	1% (1500 kalori)	Mengandung energi untuk kebutuhan kurang dari sehari	Sumber energi pertama; esensial bagi otak
Lemak	Asam lemak bebas	Trigliserida	Jaringan lemak	77% (143.000 kalori)	Mengandung energi untuk kebutuhan sekitar dua bulan	Cadangan energi utama; sumber energi selama puasa
Protein	Asam amino	Protein tubuh	Otot	22% (41.000 kalori)	Kematian terjadi jauh sebelum kapasitas digunakan secara penuh karena gangguan struktural dan fungsional	Sumber glukosa untuk otak selama puasa; cadangan terakhir untuk memenuhi kebutuhan energi lain

Sebagai cadangan energi ketiga, energi dalam jumlah substansial tersimpan dalam *protein struktural*, terutama di otot, yaitu massa protein paling banyak di tubuh. Namun, protein bukan pilihan pertama untuk digunakan sebagai sumber energi karena protein memiliki fungsi esensial yang lain; sebaliknya, cadangan glikogen dan trigliserida semata-mata digunakan sebagai depo energi.

■ Otak harus terus-menerus diberi glukosa.

Faktor kedua yang memperumit metabolisme bahan bakar selain asupan nutrisi yang intermiten sehingga nutrisi perlu disimpan adalah bahwa otak dalam keadaan normal bergantung pada penyaluran glukosa darah dalam jumlah memadai sebagai satu-satunya sumber energi. Karena itu, konsentrasi glukosa darah harus dipertahankan di atas suatu batas kritis. Konsentrasi glukosa darah biasanya adalah 100 mg glukosa/100 ml plasma dan normalnya dijaga dalam kisaran sempit 70 sampai 110 mg/100 ml¹. Glikogen hati adalah cadangan utama untuk mempertahankan glukosa darah selama masa puasa singkat. Namun, glikogen hati cepat habis sehingga pada puasa yang lebih lama mekanisme lain harus memenuhi kebutuhan energi otak yang dependen glukosa tersebut. Pertama, ketika tidak ada glukosa makanan yang masuk ke darah, jaringan yang tidak harus menggunakan glukosa akan mengubah mekanisme metabolisme untuk membakar asam lemak; mencadangkan glukosa hanya untuk otak. Asam-asam lemak disediakan melalui katabolisme simpanan trigliserida sebagai sumber energi alternatif bagi jaringan yang tidak dependen glukosa. Kedua, asam-asam amino dapat diubah menjadi glukosa oleh glukoneogenesis, sementara asam lemak tidak. Karena itu, jika simpanan glikogen terkuras meskipun glukosa telah dihemat maka pasokan baru glukosa untuk otak berasal dari katabolisme protein tubuh dan perubahan asam amino bebas menjadi glukosa.

■ Bahan bakar metabolik disimpan selama keadaan absorptif dan dimobilisasi selama keadaan pasca-absorptif.

Dari pembahasan sebelumnya scyogianya telah jelas bahwa disposisi molekul-molekul organik bergantung pada kebutuhan metabolik tubuh. Terdapat dua keadaan metabolik fungsional—*keadaan absorptif* dan *keadaan pasca-absorptif*—masing-masing berkaitan dengan siklus makan dan puasa (Tabel 19-6).

KEADAAN ABSORPTIF

Setelah makan, nutrisi yang masuk diserap dan masuk ke dalam darah (*keadaan absorptif* atau *kenyang*). Selama periode ini, glukosa berlimpah dan berfungsi sebagai sumber energi utama. Hanya sedikit lemak dan asam amino yang diserap digunakan untuk energi selama keadaan absorptif karena kebanyakan sel menggunakan glukosa jika tersedia.

¹Konsentrasi glukosa darah kadang dinyatakan dalam molaritas, dengan kadar normal glukosa darah berkisar sekitar 5 mM (lihat h. A-10)

Nutrien tambahan yang tidak segera digunakan untuk energi atau perbaikan struktural disalurkan menjadi simpanan dalam bentuk glikogen atau trigliserida.

KEADAAN PASCA-ABSORPTIF

Makanan yang masuk biasanya diserap secara tuntas dalam waktu sekitar empat jam. Karena itu, pada pola makan tiga kali sehari tidak ada nutrisi yang diserap dari saluran cerna pada siang (menjelang makan) dan sore hari serta sepanjang malam. Pada waktu-waktu ini terjadi *keadaan pasca-absorptif*, atau *puasa*. Selama keadaan ini, simpanan energi endogen dimobilisasi untuk menghasilkan energi, sementara glukoneogenesis dan penghematan glukosa mempertahankan glukosa pada kadar yang sesuai untuk memberi makan otak. Sintesis protein dan lemak dihentikan. Simpanan molekul-molekul organik ini dikatabolisis masing-masing untuk membentuk glukosa dan menghasilkan energi. Sintesis karbohidrat tetap terjadi melalui glukoneogenesis, tetapi pemakaian glukosa untuk energi sangat berkurang.

Perhatikan bahwa konsentrasi nutrisi dalam darah tidak banyak berfluktuasi antara keadaan absorptif dan pasca-absorptif. Selama keadaan absorptif, nutrisi berlimpah yang diserap cepat dikeluarkan dari darah dan disimpan; selama keadaan pasca-absorptif, simpanan ini dikatabolisis untuk mempertahankan kadar pada tingkat yang sesuai untuk memenuhi kebutuhan jaringan.

PERAN JARINGAN KUNCI DALAM STATUS METABOLIK

Selama perubahan status metabolik (absorptif dan pasca-absorptif) ini, berbagai jaringan melakukan peran berbeda seperti diringkaskan berikut ini:

■ *Hati* berperan besar dalam mempertahankan kadar glukosa darah yang normal. Hati menyimpan glikogen ketika terjadi kelebihan glukosa, membebaskan glukosa ke dalam darah saat dibutuhkan, dan merupakan tempat utama interkonversi metabolik misalnya glukoneogenesis.

■ *Jaringan lemak* berfungsi sebagai tempat penyimpanan energi utama dan penting untuk mengatur kadar asam lemak dalam darah.

■ *Otot* adalah tempat utama penyimpanan asam amino dan merupakan pemakai energi yang utama.

■ *Otak* dalam keadaan normal hanya dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi namun jaringan ini tidak menyimpan glikogen sehingga kadar glukosa harus dipertahankan.

■ Sumber energi yang lebih kecil digunakan sesuai kebutuhan.

Beberapa zat antara organik lain ikut berperan, meskipun kecil, sebagai sumber energi—yaitu, gliserol, asam laktat, dan badan keton.

■ Seperti telah disebutkan, *gliserol* berasal dari hidrolisis trigliserida (bahan ini merupakan tulang punggung tempat

Tabel 19-6

Perbandingan Keadaan Absorptif dan Pasca-absorptif

BAHAN BAKAR METABOLIK	KEADAAN ABSORPTIF	KEADAAN PASCA-ABSORPTIF
Karbohidrat	Glukosa menjadi sumber energi utama Sintesis dan penyimpanan glikogen Kelebihan diubah dan disimpan sebagai lemak trigliserida	Penguraian dan deplesi glikogen Penghematan glukosa untuk menyediakan glukosa bagi otak Pembentukan glukosa baru melalui glukoneogenesis
Lemak	Sintesis dan penyimpanan trigliserida	Katabolisme trigliserida Asam lemak menjadi sumber energi utama untuk jaringan yang tidak dependen glukosa
Protein	Sintesis protein Kelebihan diubah dan disimpan sebagai lemak trigliserida	Katabolisme protein Asam amino digunakan untuk glukoneogenesis

melekatnya rantai asam lemak) yang dapat diubah menjadi glukosa di hati.

■ Demikian juga, *asam laktat*, yang dihasilkan dari katabolisme tak sempurna glukosa melalui glikolisis di otot (lihat h. 299), juga dapat diubah menjadi glukosa di hati.

■ **Badan keton** adalah sekelompok senyawa yang dihasilkan oleh hati selama penghematan glukosa. Tidak seperti jaringan lain, ketika hati menggunakan asam lemak sebagai sumber energi, organ ini mengoksidasi asam lemak tersebut hanya sampai asetil koenzim A (asetil KoA) dan tidak mampu memproses lebih lanjut melalui siklus asam sitrat untuk ekstraksi lebih banyak energi. Karena itu, hati tidak menguraikan asam lemak hingga CO_2 dan H_2O untuk menghasilkan energi maksimal. Organ ini mengekstraksi secara parsial energi yang tersedia dan mengubah molekul asetil KoA menjadi badan keton, yang kemudian dibebaskan ke dalam darah. Badan keton berfungsi sebagai sumber energi alternatif untuk jaringan yang mampu mengoksidasi bahan ini lebih lanjut melalui siklus asam sitrat.

Selama kelaparan yang lama, otak mulai menggunakan badan keton menggantikan glukosa sebagai sumber energi utama. Karena kematian akibat kelaparan biasanya lebih disebabkan oleh terkurasnya protein daripada hipoglikemia (penurunan gula darah), untuk mempertahankan hidup pada keadaan tanpa asupan kalori, maka glukoneogenesis perlu dijaga minimal selama kebutuhan energi untuk otak tidak terganggu. Protein sel, dalam persentase yang bermakna, dapat dikatabolisis tanpa menyebabkan malfungsi sel yang serius, tetapi akhirnya akan tercapai tahap di mana sel yang dikanibal tidak lagi dapat berfungsi dengan baik. Untuk

menjauhi tahap kegagalan fatal tersebut selama mungkin sewaktu kelaparan, otak mulai menggunakan keton sebagai sumber energi utama sehingga pemakaian glukosa berkurang. Pemakaian asam lemak “remah-remah” oleh otak sisa dari “makanan” yang disantap hati ini membatasi keharusan mobilisasi protein untuk menghasilkan glukosa guna memberi makan otak. Kedua adaptasi metabolik terhadap kelaparan berkepanjangan ini—penurunan katabolisme protein dan pemakaian keton oleh otak—menjadi penyebab tingginya kadar keton dalam darah. Otak menggunakan keton hanya ketika kadar keton darah tinggi. Kadar keton yang tinggi juga secara langsung menghambat penguraian protein di otot. Karena itu, keton menghemat protein tubuh sekaligus memenuhi kebutuhan energi otak.

■ Hormon pankreas, insulin dan glukagon, sangat penting untuk mengatur metabolisme bahan bakar.

Bagaimana tubuh “mengetahui” kapan mengubah proses metabolik dari sistem anabolisme netto dan penyimpanan nutrisi menjadi sistem katabolisme netto dan penghematan glukosa? Aliran nutrisi organik sepanjang jalur-jalur metabolik dipengaruhi oleh berbagai hormon, termasuk insulin, glukagon, epinefrin, kortisol, dan hormon pertumbuhan. Pada umumnya, hormon pankreas, insulin dan glukagon, adalah regulator hormon dominan yang mengubah jalur-jalur metabolik maju mundur dari anabolisme netto menjadi katabolisme netto dan penghematan glukosa, masing-masing bergantung pada apakah tubuh berada dalam keadaan makan atau puasa.

PULAU LANGERHANS

Pankreas adalah suatu organ yang terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin. Bagian eksokrin mengeluarkan larutan encer alkalis serta enzim pencernaan melalui duktus pankreatikus ke dalam lumen saluran cerna. Di antara sel-sel eksokrin di seluruh pankreas tersebar kelompok-kelompok, atau “pulau”, sel endokrin yang dikenal sebagai **pulau (islets) Langerhans** (lihat Gambar 16-12, h. 668). Sel endokrin pankreas yang terbanyak adalah **sel β (beta)**, tempat sintesis dan sekresi *insulin*, dan **sel α (alfa)**, yang menghasilkan *glukagon*. **Sel D (delta)**, yang lebih jarang, adalah tempat sintesis *somatostatin*. Sel pulau Langerhans yang paling jarang, **sel PP**, mengeluarkan *polipeptida pankreas*, yang mungkin berperan dalam mengurangi nafsu makan dan asupan makanan tetapi tidak akan dibahas lebih lanjut. Kita akan secara singkat membahas somatostatin sekarang dan kemudian beralih ke insulin dan glukagon, yaitu hormon-hormon terpenting dalam regulasi metabolisme bahan bakar.

SOMATOSTATIN

Somatostatin pankreas menghambat saluran cerna dalam berbagai cara, dengan efek keseluruhan adalah menghambat pencernaan nutrisi dan mengurangi penyerapannya. Somatostatin dikeluarkan oleh sel D pankreas sebagai respons

Tabel 19-6

Perbandingan Keadaan Absorptif dan Pasca-absorptif

BAHAN BAKAR METABOLIK	KEADAAN ABSORPTIF	KEADAAN PASCA-ABSORPTIF
Karbohidrat	Glukosa menjadi sumber energi utama Sintesis dan penyimpanan glikogen Kelebihan diubah dan disimpan sebagai lemak trigliserida	Penguraian dan deplesi glikogen Penghematan glukosa untuk menyediakan glukosa bagi otak Pembentukan glukosa baru melalui glukoneogenesis
Lemak	Sintesis dan penyimpanan trigliserida	Katabolisme trigliserida Asam lemak menjadi sumber energi utama untuk jaringan yang tidak dependen glukosa
Protein	Sintesis protein Kelebihan diubah dan disimpan sebagai lemak trigliserida	Katabolisme protein Asam amino digunakan untuk glukoneogenesis

melekatnya rantai asam lemak) yang dapat diubah menjadi glukosa di hati.

■ Demikian juga, *asam laktat*, yang dihasilkan dari katabolisme tak sempurna glukosa melalui glikolisis di otot (lihat h. 299), juga dapat diubah menjadi glukosa di hati.

■ **Badan keton** adalah sekelompok senyawa yang dihasilkan oleh hati selama penghematan glukosa. Tidak seperti jaringan lain, ketika hati menggunakan asam lemak sebagai sumber energi, organ ini mengoksidasi asam lemak tersebut hanya sampai asetil koenzim A (asetil KoA) dan tidak mampu memproses lebih lanjut melalui siklus asam sitrat untuk ekstraksi lebih banyak energi. Karena itu, hati tidak menguraikan asam lemak hingga CO_2 dan H_2O untuk menghasilkan energi maksimal. Organ ini mengekstraksi secara parsial energi yang tersedia dan mengubah molekul asetil KoA menjadi badan keton, yang kemudian dibebaskan ke dalam darah. Badan keton berfungsi sebagai sumber energi alternatif untuk jaringan yang mampu mengoksidasi bahan ini lebih lanjut melalui siklus asam sitrat.

Selama kelaparan yang lama, otak mulai menggunakan badan keton menggantikan glukosa sebagai sumber energi utama. Karena kematian akibat kelaparan biasanya lebih disebabkan oleh terkurasnya protein daripada hipoglikemia (penurunan gula darah), untuk mempertahankan hidup pada keadaan tanpa asupan kalori, maka glukoneogenesis perlu dijaga minimal selama kebutuhan energi untuk otak tidak terganggu. Protein sel, dalam persentase yang bermakna, dapat dikatabolisis tanpa menyebabkan malfungsi sel yang serius, tetapi akhirnya akan tercapai tahap di mana sel yang dikanibal tidak lagi dapat berfungsi dengan baik. Untuk

menjauhi tahap kegagalan fatal tersebut selama mungkin sewaktu kelaparan, otak mulai menggunakan keton sebagai sumber energi utama sehingga pemakaian glukosa berkurang. Pemakaian asam lemak “remah-remah” oleh otak sisa dari “makanan” yang disantap hati ini membatasi keharusan mobilisasi protein untuk menghasilkan glukosa guna memberi makan otak. Kedua adaptasi metabolik terhadap kelaparan berkepanjangan ini—penurunan katabolisme protein dan pemakaian keton oleh otak—menjadi penyebab tingginya kadar keton dalam darah. Otak menggunakan keton hanya ketika kadar keton darah ringgi. Kadar keton yang tinggi juga secara langsung menghambat penguraian protein di otot. Karena itu, keton menghemat protein tubuh sekaligus memenuhi kebutuhan energi otak.

■ Hormon pankreas, insulin dan glukagon, sangat penting untuk mengatur metabolisme bahan bakar.

Bagaimana tubuh “mengetahui” kapan mengubah proses metabolik dari sistem anabolisme netto dan penyimpanan nutrisi menjadi sistem katabolisme netto dan penghematan glukosa? Aliran nutrisi organik sepanjang jalur-jalur metabolik dipengaruhi oleh berbagai hormon, termasuk insulin, glukagon, epinefrin, kortisol, dan hormon pertumbuhan. Pada umumnya, hormon pankreas, insulin dan glukagon, adalah regulator hormon dominan yang mengubah jalur-jalur metabolik maju mundur dari anabolisme netto menjadi katabolisme netto dan penghematan glukosa, masing-masing bergantung pada apakah tubuh berada dalam keadaan makan atau puasa.

PULAU LANGERHANS

Pankreas adalah suatu organ yang terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin. Bagian eksokrin mengeluarkan larutan encer alkalis serta enzim pencernaan melalui duktus pankreatikus ke dalam lumen saluran cerna. Di antara sel-sel eksokrin di seluruh pankreas tersebar kelompok-kelompok, atau “pulau”, sel endokrin yang dikenal sebagai **pulau (islets) Langerhans** (lihat Gambar 16-12, h. 668). Sel endokrin pankreas yang terbanyak adalah **sel β (beta)**, tempat sintesis dan sekresi *insulin*, dan **sel α (alfa)**, yang menghasilkan *glukagon*. **Sel D (delta)**, yang lebih jarang, adalah tempat sintesis *somatostatin*. Sel pulau Langerhans yang paling jarang, **sel PP**, mengeluarkan *polipeptida pankreas*, yang mungkin berperan dalam mengurangi nafsu makan dan asupan makanan tetapi tidak akan dibahas lebih lanjut. Kita akan secara singkat membahas somatostatin sekarang dan kemudian beralih ke insulin dan glukagon, yaitu hormon-hormon terpenting dalam regulasi metabolisme bahan bakar.

SOMATOSTATIN

Somatostatin pankreas menghambat saluran cerna dalam berbagai cara, dengan efek keseluruhan adalah menghambat pencernaan nutrisi dan mengurangi penyerapannya. Somatostatin dikeluarkan oleh sel D pankreas sebagai respons

langsung terhadap peningkatan glukosa darah dan asam amino darah selama penyerapan makanan. Dengan menimbulkan efek inhibisi, somatostatin pankreas bekerja melalui mekanisme umpan balik negatif untuk mengerem kecepatan pencernaan dan penyerapan makanan sehingga kadar nutrisi dalam plasma tidak berlebihan. Somatostatin pankreas juga berperan parakrin dalam mengatur sekresi hormon pankreas. Keberadaan lokal somatostatin mengurangi sekresi insulin, glukagon, dan somatostatin itu sendiri, tetapi makna fisiologis fungsi parakrin ini belum jelas.

Somatostatin juga dihasilkan oleh sel-sel yang melapisi bagian dalam saluran cerna tempat zat ini bekerja lokal secara parakrin untuk menghambat sebagian besar proses pencernaan (lihat h. 663). Selain itu, somatostatin (alias GHIH) diproduksi oleh hipotalamus, tempat zat ini menghambat sekresi hormon pertumbuhan dan TSH (lihat h. 738).

Kita selanjutnya akan membahas insulin kemudian glukagon, diikuti oleh diskusi tentang bagaimana insulin dan glukagon berfungsi sebagai unit endokrin untuk mengubah proses metabolik antara keadaan absorptif dan pasca-absorptif.

■ Insulin menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino darah serta mendorong penyimpanannya.

Insulin memiliki efek penting pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Hormon ini menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino darah serta mendorong penyimpanan bahan-bahan tersebut. Sewaktu molekul nutrisi ini masuk ke darah selama keadaan absorptif, insulin mendorong penyerapan bahan-bahan ini oleh sel dan mengubahnya masing-masing menjadi glikogen, trigliserida, dan protein. Insulin melaksanakan banyak fungsinya dengan mempengaruhi transpor nutrisi darah spesifik masuk ke dalam sel atau mengubah aktivitas enzim-enzim yang berperan dalam jalur-jalur metabolik tertentu.

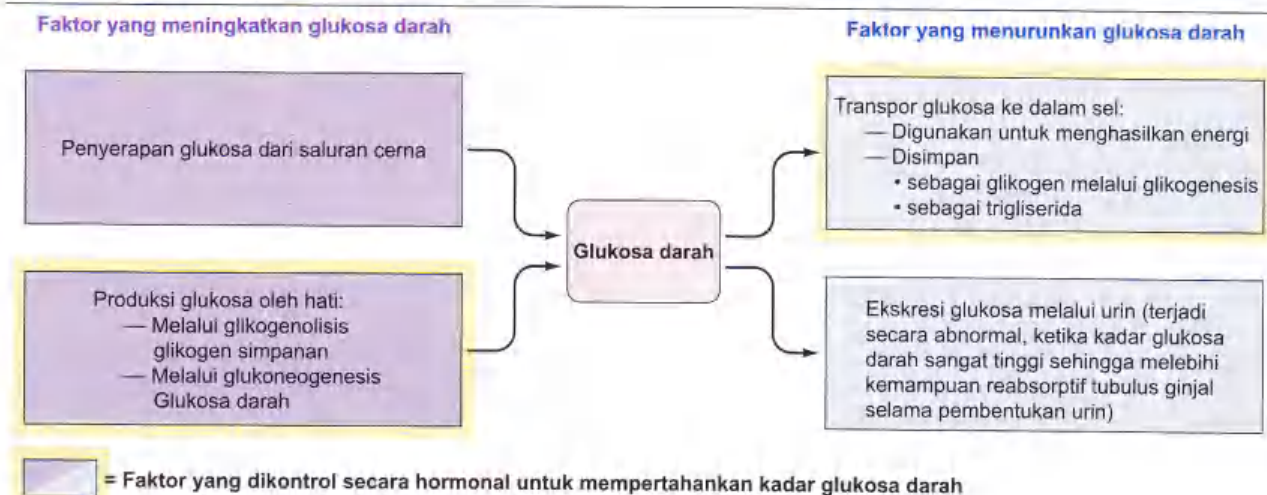
EFEK PADA KARBOHIDRAT

Memelihara homeostasis glukosa darah merupakan salah satu fungsi penting pankreas. Konsentrasi glukosa dalam darah ditentukan oleh keseimbangan antara proses-proses berikut (Gambar 19-14): penyerapan glukosa dari saluran cerna, pemindahan glukosa ke dalam sel, produksi glukosa oleh hati, dan (secara abnormal) ekskresi glukosa di urin.

Insulin memiliki empat efek yang menurunkan kadar glukosa darah dan mendorong penyimpanan karbohidrat:

1. Insulin mempermudah transpor glukosa ke dalam sebagian besar sel. (Mekanisme peningkatan penyerapan glukosa ini dijelaskan setelah efek lain insulin dalam menurunkan glukosa darah dicantumkan).
2. Insulin merangsang **glukogenesis**, pembentukan glikogen dari glukosa, di otot rangka dan hati.
3. Insulin menghambat glikogenolisis, penguraian glikogen menjadi glukosa. Dengan menghambat penguraian glikogen menjadi glukosa maka insulin cenderung menyebabkan penyimpanan karbohidrat dan mengurangi pengeluaran glukosa oleh hati.
4. Insulin juga menurunkan pengeluaran glukosa oleh hati dengan menghambat glukoneogenesis, perubahan asam amino menjadi glukosa di hati. Insulin melakukannya dengan mengurangi jumlah asam amino di darah yang tersedia bagi hati untuk glukoneogenesis dan dengan menghambat enzim-enzim hati yang diperlukan untuk mengubah asam amino menjadi glukosa.

Karena itu, insulin mengurangi konsentrasi glukosa darah dengan mendorong penyerapan glukosa oleh sel dari darah untuk digunakan dan disimpan, dan secara bersamaan menghambat dua mekanisme pembebasan glukosa oleh hati ke dalam darah (glikogenolisis dan glukoneogenesis). Insulin adalah satu-satunya hormon yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. Insulin mendorong penyerapan glukosa oleh sebagian besar sel melalui rekrutmen pengangkut glukosa, suatu topik yang sekarang akan kita bahas.



Gambar 19-14

Faktor yang mempengaruhi konsentrasi glukosa darah.

Pengangkutan glukosa antara darah dan sel dilaksanakan oleh suatu pembawa/pengangkut membran plasma yang dikenal sebagai **pengangkut glukosa** (*glucose transporter*, **GLUT**). Terdapat enam bentuk pengangkut glukosa yang telah diketahui dan dinamai sesuai urutan penemuannya—GLUT-1, GLUT-2, dstnya. Pengangkut glukosa ini melaksanakan difusi pasif terfasilitasi glukosa melewati membran plasma (lihat h. 76) dan berbeda dari pembawa kotranspor Na^+ -glukosa yang berperan dalam transpor aktif sekunder glukosa melewati epitel ginjal dan usus (lihat h. 79, 574, dan 682). Setiap anggota dari famili GLUT memiliki fungsi yang sedikit berbeda. Sebagai contoh, GLUT-1 memindahkan glukosa menembus sawar darah-otak, GLUT-2 memindahkan glukosa yang masuk ke sel ginjal dan usus ke aliran darah sekitar melalui pembawa kotranspor, dan GLUT-3 adalah pengangkut utama glukosa ke dalam neuron. Pengangkut glukosa yang bertanggung jawab atas sebagian besar penyerapan glukosa oleh mayoritas sel tubuh adalah GLUT-4, yang bekerja hanya setelah berikatan dengan insulin. Molekul glukosa tidak dapat dengan mudah menembus membran sebagian besar sel tanpa adanya insulin sehingga kebanyakan jaringan bergantung pada insulin untuk menyerap glukosa dari darah dan menggunakannya. GLUT-4 sangat banyak terdapat di jaringan yang paling banyak menyerap glukosa dari darah selama keadaan absorptif yaitu otot rangka dan sel jaringan lemak.

GLUT-4 adalah satu-satunya jenis pengangkut glukosa yang berespons terhadap insulin. Tidak seperti jenis molekul GLUT lainnya, yang selalu ada di membran plasma di tempat mereka melaksanakan fungsinya, GLUT-4 akan dikeluarkan dari membran plasma jika tidak terdapat insulin. Insulin mendorong penyerapan glukosa melalui proses **rekrutmen pengangkut**. Sel-sel dependen insulin mempertahankan vesikel-vesikel intrasel yang mengandung GLUT-4. Insulin memicu vesikel-vesikel ini bergerak ke membran plasma dan menyatu dengannya sehingga GLUT-4 dapat disisipkan ke dalam membran plasma. Dengan cara ini, peningkatan sekresi insulin menyebabkan peningkatan pesat penyerapan glukosa 10 sampai 30 kali lipat oleh sel-sel dependen insulin. Ketika sekresi insulin berkurang, pengangkut glukosa tersebut diambil kembali dari membran plasma dan dikembalikan ke dalam vesikel.

Beberapa jaringan tidak bergantung pada insulin untuk menyerap glukosa—yaitu, otak, otot yang sedang aktif, dan hati. Otak, yang memerlukan pasokan konstan glukosa untuk kebutuhan energinya setiap saat, bersifat permeabel bebas terhadap glukosa setiap waktu melalui molekul GLUT-1 dan GLUT-3. Saat olahraga, sel-sel otot rangka tidak bergantung pada insulin untuk menyerap glukosa, meskipun saat istirahat mereka memerlukannya. Kontraksi otot memicu penyisipan GLUT-4 ke membran plasma sel otot yang aktif meskipun tidak terdapat insulin. Kenyataan ini penting dalam menangani diabetes melitus (defisiensi insulin), seperti dijelaskan kemudian. Hati juga tidak bergantung pada insulin untuk menyerap glukosa karena organ ini tidak menggunakan GLUT-4. Namun, insulin meningkatkan metabolisme glukosa oleh hati dengan merangsang langkah pertama

dalam metabolisme glukosa, fosforilasi glukosa untuk membentuk glukosa-6-fosfat. Fosforilasi glukosa yang masuk ke dalam sel menjaga konsentrasi glukosa “polos” intrasel rendah sehingga gradien yang mempermudah difusi terfasilitasi glukosa ke dalam sel dipertahankan.

Insulin juga memiliki efek penting pada lemak dan protein.

EFEK PADA LEMAK

Insulin memiliki banyak efek untuk menurunkan asam lemak darah dan mendorong penyimpanan trigliserida:

1. Insulin meningkatkan pemasukan asam lemak dari darah ke dalam sel jaringan lemak.
2. Insulin meningkatkan transpor glukosa ke dalam sel jaringan lemak melalui rekrutmen GLUT-4. Glukosa berfungsi sebagai prekursor untuk pembentukan asam lemak dan gliserol, yaitu bahan mentah untuk membentuk trigliserida.
3. Insulin mendorong reaksi-reaksi kimia yang akhirnya menggunakan turunan asam lemak dan glukosa untuk sintesis trigliserida.
4. Insulin menghambat lipolisis (penguraian lemak), mengurangi pembebasan asam lemak dari jaringan lemak ke dalam darah.

Secara kolektif, efek-efek ini cenderung mengeluarkan asam lemak dan glukosa dari darah dan mendorong penyimpanan keduanya sebagai trigliserida.

EFEK PADA PROTEIN

Insulin menurunkan kadar asam amino darah dan meningkatkan sintesis protein melalui beberapa efek:

1. Insulin mendorong transpor aktif asam amino dari darah ke dalam otot dan jaringan lain. Efek ini menurunkan kadar asam amino dalam darah dan menyediakan bahan-bahan untuk membentuk protein di dalam sel.
2. Insulin meningkatkan laju inkorporasi asam amino menjadi protein oleh perangkat pembentuk protein yang ada di sel.
3. Insulin menghambat penguraian protein.

Hasil keseluruhan dari efek-efek ini adalah efek anabolik protein. Karena itu, insulin esensial bagi pertumbuhan normal.

RINGKASAN EFEK INSULIN

Secara singkat, insulin terutama menimbulkan efek dengan bekerja pada otot rangka inaktif, hati, dan jaringan lemak. Hormon ini merangsang jalur-jalur biosintetik yang menyebabkan peningkatan pemakaian glukosa, peningkatan penyimpanan karbohidrat dan lemak, serta meningkatkan sintesis protein. Jadi hormon ini menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino darah. Pola metabolik ini khas untuk keadaan absorpsi. Memang, sekresi insulin meningkat pada keadaan ini dan menyebabkan jalur-jalur metabolik bergeser ke arah anabolisme.

Ketika sekresi insulin rendah, efek kebalikannya yang terjadi. Laju pemasukan glukosa ke dalam sel berkurang dan terjadi karabolisme netto melebihi sintesis glikogen, trigliserida, dan protein. Pola ini mengingatkan kita pada keadaan pasca-absorpsi; memang, sekresi insulin berkurang selama keadaan pasca-absorpsi. Namun, hormon pankreas utama lainnya, glukagon, juga berperan besar dalam menggeser pola metabolisme dari absorpsi ke pasca-absorpsi, seperti akan dijelaskan.

■ Perangsang utama peningkatan sekresi insulin adalah peningkatan konsentrasi glukosa darah.

Pengontrol utama sekresi insulin adalah sistem umpan balik negatif langsung antara sel β pankreas dan konsentrasi glukosa dalam darah yang mengalirinya. Peningkatan kadar glukosa darah, seperti selama penyerapan makanan, secara langsung merangsang sel β untuk membentuk dan mengeluarkan insulin. Peningkatan insulin menurunkan kadar glukosa darah ke normal dan mendorong pemakaian serta penyimpanan nutrien ini. Sebaliknya, penurunan glukosa darah di bawah normal, misalnya sewaktu puasa, secara langsung menghambat sekresi insulin. Penurunan laju sekresi insulin menggeser metabolisme dari pola absorptif ke pasca-absorptif. Karena itu, sistem umpan balik negatif sederhana sudah dapat mempertahankan pasokan glukosa yang relatif konstan ke jaringan tanpa memerlukan partisipasi saraf atau hormon lain.

Selain konsentrasi glukosa darah, masukan lain yang mengatur sekresi insulin adalah sebagai berikut (Gambar 19-15):

- Peningkatan kadar asam amino darah, misalnya setelah makan makanan tinggi protein, secara langsung merangsang sel β untuk meningkatkan sekresi insulin. Melalui mekanisme umpan balik negatif, peningkatan insulin meningkatkan masuknya asam-asam amino ke dalam sel sehingga kadar asam amino darah berkurang sementara sintesis protein meningkat.

- Hormon saluran cerna yang dikeluarkan sebagai respons terhadap adanya makanan, khususnya *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) (lihat h. 694), merangsang pankreas mengeluarkan insulin selain memiliki efek regulatorik langsung pada sistem pencernaan. Melalui kontrol ini, sekresi insulin ditingkatkan melalui mekanisme "umpan", atau antisipatorik, bahkan sebelum penyerapan nutrien meningkatkan konsentrasi glukosa dan asam amino darah.

- Sistem saraf otonom juga secara langsung mempengaruhi sekresi insulin. Pulau-pulau Langerhans memiliki banyak persarafan parasimpatis (vagus) dan simpatis. Peningkatan aktivitas parasimpatis yang terjadi sebagai respons terhadap makanan di saluran cerna merangsang pengeluaran insulin. Hal ini juga merupakan respons feedforward sebagai antisipasi penyerapan nutrien. Sebaliknya, stimulasi simpatis dan peningkatan epinefrin yang menyertainya menghambat sekresi insulin. Penurunan kadar insulin memungkinkan kadar glukosa naik, suatu respons yang sesuai dengan keadaan-

keadaan yang biasanya menyebabkan pengaktifan simpatis generalisata—yaitu, stres (lawan atau lari) dan olahraga. Pada kedua situasi ini diperlukan bahan bakar tambahan untuk aktivitas otot yang meningkat.

■ Gejala diabetes melitus adalah khas keadaan pasca-absorpsi yang berlebihan.

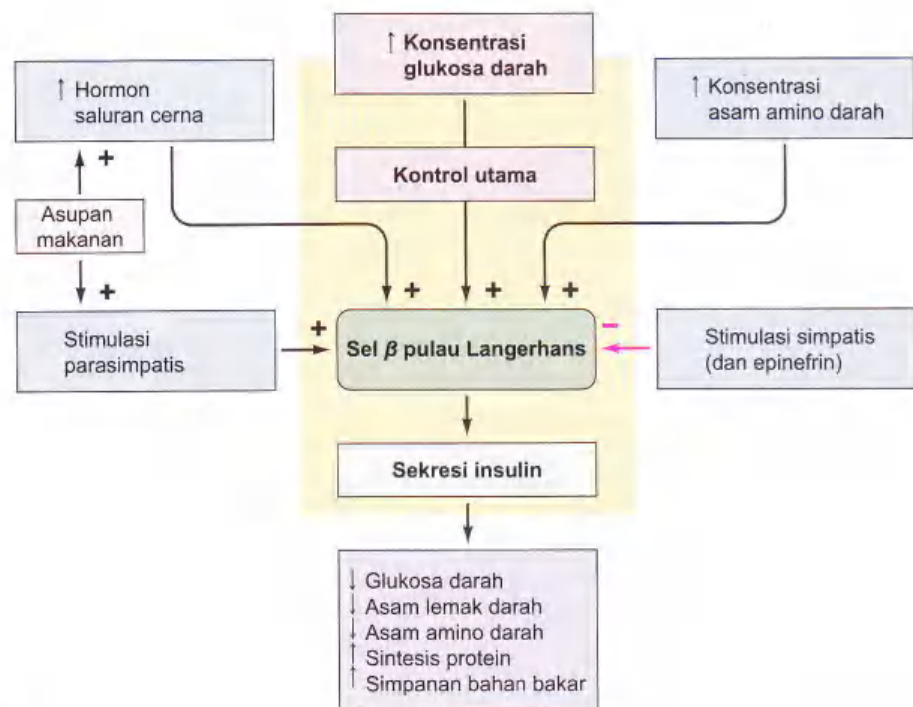
CATATAN KLINIS. Diabetes melitus sejauh ini adalah penyakit endokrin yang paling sering ditemukan. Gejala-gejala akut diabetes melitus disebabkan oleh kurang adekuatnya kerja insulin. Karena insulin adalah satu-satunya hormon yang mampu menurunkan kadar glukosa darah maka salah satu gambaran menonjol pada diabetes melitus adalah peningkatan kadar glukosa darah, atau *hiperglikemia*. *Diabetes* secara harfiah artinya "mengalirkan", yang menunjukkan pengeluaran urin dalam jumlah besar pada penyakit ini. Pengeluaran urin berlebihan dijumpai pada diabetes melitus (akibat insufisiensi insulin) dan diabetes insipidus (karena defisiensi vasopresin). *Melitus* artinya "manis"; *insipidus* artinya "tidak terasa". Urin pasien dengan diabetes melitus terasa manis karena banyaknya glukosa yang manis ke dalam urin, sementara urin pasien diabetes insipidus tidak mengandung gula sehingga tidak terasa. (Tidakkah anda bersyukur bahwa anda bukan petugas kesehatan pada zaman kedua penyakit ini dibedakan berdasarkan rasa urinyang?)

Diabetes melitus memiliki dua varian utama, berdasarkan kemampuan pankreas mengeluarkan insulin: *Diabetes tipe 1*, yang ditandai oleh kurangnya sekresi insulin, dan *Diabetes tipe 2*, yang ditandai oleh sekresi insulin yang normal atau bahkan meningkat tetapi sensitivitas sel sasaran terhadap insulin berkurang. (Untuk pembahasan lebih lanjut ciri-ciri kedua jenis diabetes melitus ini, lihatlah fitur boks penyerta di h. 786-788, Konsep, Tantangan, dan Kontrol versi).

Konsekuensi akut diabetes melitus dapat dikelompokkan sesuai efek kurangnya kerja insulin pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Gambar 19-16). Gambar ini mungkin tampak sulit tetapi angka-angkanya, yang sesuai dengan angka di pembahasan berikut, membantu anda menelusuri penyakit kompleks ini tahap demi tahap.

KONSEKUENSI YANG BERKAITAN DENGAN EFEK PADA METABOLISME KARBOHIDRAT

Karena penurunan aktivitas insulin, maka perubahan-perubahan yang terjadi pada diabetes melitus adalah pola metabolik pasca-absorpsi yang berlebihan, kecuali hiperglikemia. Pada keadaan puasa yang biasa, kadar glukosa darah sedikit di bawah normal. Hiperglikemia, tanda utama diabetes melitus, terjadi karena berkurangnya penyerapan glukosa oleh sel, disertai oleh peningkatan pengeluaran glukosa oleh hati (1 di Gambar 19-16). Karena proses-proses glikogenolisis dan glukoneogenesis yang menghasilkan glukosa berlangsung tanpa kendali karena tidak adanya insulin maka pengeluaran glukosa oleh hati meningkat. Karena banyak sel tubuh tidak dapat menggunakan glukosa tanpa bantuan



Gambar 19-15

Faktor yang mengontrol sekresi insulin.

insulin maka terjadi kelebihan glukosa ekstrasel bersamaan dengan defisiensi glukosa intrasel yang ironis—"kelaparan di tengah lumbung padi". Meskipun otak, yang tidak bergantung pada insulin, mendapat nutrisi yang adekuat pada diabetes melitus, namun konsekuensi-konsekuensi lebih lanjut dari penyakit ini akhirnya menyebabkan disfungsi otak, seperti yang akan segera anda ketahui.

Ketika glukosa darah meningkat ke kadar di mana jumlah glukosa yang tersaring melebihi kemampuan sel tubulus melakukan reabsorpsi maka glukosa muncul di urin (*glukosuria*) 2. Glukosa di urin menimbulkan efek osmotik yang menarik H_2O bersamanya, menyebabkan diuresis osmotik yang ditandai oleh *poliuria* (sering berkemih) 3. Besarnya cairan yang keluar dari tubuh menyebabkan dehidrasi 4, yang selanjutnya dapat menyebabkan kegagalan sirkulasi perifer karena berkurangnya volume darah secara mencolok 5. Kegagalan sirkulasi ini, jika tidak diperbaiki, dapat menyebabkan kematian karena berkurangnya aliran darah ke otak 6 atau gagal ginjal sekunder akibat kurangnya tekanan filtrasi 7. Lebih lanjut, sel-sel kehilangan air sewaktu tubuh mengalami dehidrasi akibat pergeseran osmotik air dari sel ke dalam cairan ekstrasel yang hipertonik 8. Sel-sel otak sangat peka terhadap penciutan sehingga dapat terjadi malfungsi sistem saraf 9 (lihat h. 613). Gejala khas lain pada diabetes melitus adalah *polidipsia* (rasa haus berlebihan) 10, yang sebenarnya adalah mekanisme kompensasi untuk melawan dehidrasi.

Kisah ini belum lengkap. Pada defisiensi glukosa intrasel, nafsu makan meningkat sehingga terjadi *polifagia* (asupan makanan berlebihan) 11. Namun, meskipun asupan makanan bertambah terjadi penurunan berat akibat efek defisiensi insulin pada metabolisme lemak dan protein.

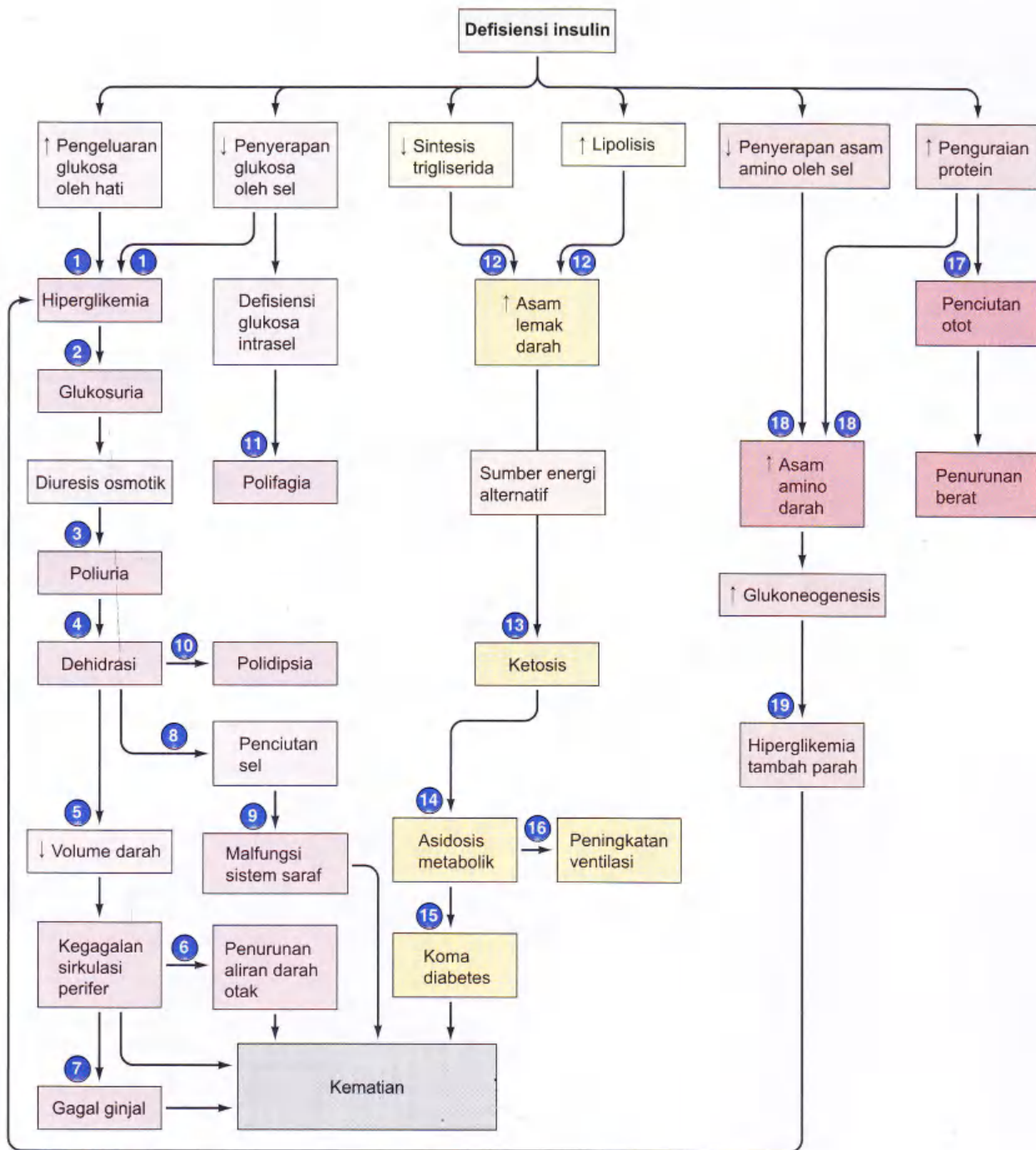
KONSEKUENSI YANG BERKAITAN DENGAN EFEK PADA METABOLISME LEMAK

Sintesis trigliserida berkurang sementara lipolisis meningkat, menyebabkan mobilisasi besar-besaran asam-asam lemak dari simpanan trigliserida 12. Peningkatan asam lemak darah sebagian besar digunakan oleh sel sebagai sumber energi alternatif. Peningkatan pemakaian asam lemak oleh hati menyebabkan pelepasan badan-badan keton secara berlebihan ke dalam darah, menyebabkan *ketosis* 13. Badan-badan keton mencakup beberapa jenis asam, misalnya asam asetoasetat, yang terbentuk karena penguraian lemak secara tidak sempurna sewaktu produksi energi oleh hati. Karena itu, ketosis yang terjadi ini menyebabkan asidosis metabolik progresif 14. Asidosis menekan otak dan, jika cukup parah, dapat menyebabkan koma diabetes dan kematian 15.

Tindakan kompensatorik untuk asidosis metabolik adalah meningkatkan ventilasi untuk mengeluarkan lebih banyak CO_2 pembentuk asam 16. Pengeluaran salah satu badan keton, aseton, melalui hembusan napas menyebabkan napas berbau "buah" kombinasi permen Juicy Fruit dan pembersih kuteks. Kadang, karena bau ini, orang yang kebetulan lewat salah menyangka pasien yang kolaps pada koma diabetes sebagai pemabuk yang pingsan karena minuman keras. (Situasi ini menggambarkan pentingnya pasien memiliki tanda pengenal untuk kewaspadaan medis). Pengidap diabetes tipe 1 jauh lebih rentan mengalami ketosis daripada pengidap tipe 2.

KONSEKUENSI YANG BERKAITAN DENGAN EFEK PADA METABOLISME PROTEIN

Efek kurangnya insulin pada metabolisme protein adalah pergeseran netto menuju katabolisme protein. Penguraian protein-



Gambar 19-16

Efek akut diabetes melitus. Konsekuensi-konsekuensi akut diabetes melitus dapat dikelompokkan sesuai efek kurangnya pengaruh insulin pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Efek-efek ini akhirnya menyebabkan kematian melalui berbagai jalur. Lihat h. 783-785 untuk penjelasan mengenai angka-angka dalam lingkaran.

protein otot menyebabkan otot rangka lisut dan lemah **17** dan, pada anak yang mengidap diabetes, penurunan pertumbuhan secara keseluruhan. Berkurangnya pengambilan asam amino disertai meningkatnya penguraian protein menyebabkan jumlah asam amino dalam darah berlebih **18**. Peningkatan asam amino darah ini dapat digunakan untuk glukoneogenesis sehingga hiperglikemia menjadi bertambah parah **19**.

Seperti yang dapat dengan mudah anda pahami dari gambaran ringkas ini, diabetes melitus adalah suatu penyakit

rumit yang dapat mengganggu metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein serta keseimbangan cairan dan asam-basa. Penyakit ini juga dapat berdampak pada sistem pernapasan, ginjal, sistem sirkulasi, dan sistem saraf.

PENYULIT JANGKA PANJANG

Selain konsekuensi-konsekuensi akut yang berpotensi timbul pada diabetes yang tidak diobati, yang dapat dijelaskan berdasarkan efek metabolik jangka pendek insulin, banyak

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Pengidap Diabetes dan Insulin: Ada yang Punya dan Ada yang Tidak

Terdapat dua jenis diabetes melitus (lihat tabel penyerta). **Diabetes melitus tipe 1** (tergantung insulin, atau awitan remaja), yang berjumlah sekitar 10% dari semua kasus diabetes, ditandai oleh kurangnya sekresi insulin. Karena sel β pankreas mereka tidak atau sangat sedikit menghasilkan insulin maka pengidap diabetes tipe 1 memerlukan insulin eksogen untuk bertahan hidup. Karena itu penyakit bentuk ini memiliki nama alternatif diabetes melitus tergantung insulin. Pada **diabetes melitus tipe 2** (tidak tergantung insulin, atau awitan dewasa), sekresi insulin mungkin normal atau bahkan meningkat, tetapi sel sasaran insulin kurang peka terhadap hormon ini dibandingkan dengan sel normal. Sembilan puluh persen pengidap diabetes mengalami diabetes melitus tipe 2. Meskipun kedua tipe dapat muncul pada semua usia namun tipe 1 lebih sering pada anak sedangkan tipe 2 umumnya muncul pada masa dewasa, jadi nama keduanya berkaitan dengan usia.

Kedua tipe diabetes saat ini mengenai lebih dari 20 juta orang di Amerika Serikat, menelan biaya sekitar 132 milyar \$ per tahun untuk perawatan kesehatannya. Penyakit ini menghabiskan 10% dari dana perawatan kesehatan di Amerika Serikat. Angka kematian terkait diabetes di AS telah meningkat 30% sejak tahun 1980, terutama karena insidens penyakit ini meningkat. Menurut World Health Organization, 176 juta orang di seluruh dunia saat ini mengidap diabetes tipe 2, dan angka ini diperkirakan berlipat dua dalam 25 tahun ke depan. Karena diabetes sedemikian prevalen dan menimbulkan beban ekonomi yang sangat besar, disertai oleh kenyataan bahwa penyakit ini memaksa perubahan gaya hidup para pasien dan menempatkan mereka pada risiko tinggi mengalami berbagai penyulit yang mengganggu dan bahkan mengancam nyawa, maka banyak riset dilakukan untuk memperoleh pemahaman yang lebih baik serta penanganan dan pencegahan kedua tipe penyakit.

Defek Mendasar pada Diabetes Tipe 1 Diabetes tipe 1 adalah suatu proses otoimun yang melibatkan destruksi selektif sel β pankreas oleh limfosit T aktif (lihat h. 475). Penyebab pasti serangan imun yang merusak diri sendiri ini masih belum jelas. Beberapa pasien memiliki kerentanan genetik untuk mengidap diabetes tipe 1. Faktor lingkungan juga tampaknya berperan penting tetapi para peneliti belum

mampu mengidentifikasi secara pasti penyebabnya.

Defek Mendasar pada Diabetes Tipe 2 Pengidap diabetes tipe 2 memang mengeluarkan insulin tetapi pasien ini memperlihatkan *resistensi insulin*. Masalah mendasar pada diabetes tipe 2 bukan kekurangan insulin tetapi penurunan kepekaan sel-sel sasaran terhadap keberadaan insulin. Berbagai faktor genetik dan gaya hidup tampaknya penting dalam pembentukan diabetes tipe 2. Obesitas adalah faktor risiko terbesar; 90% pengidap diabetes tipe 2 mengalami obesitas.

Banyak pengidap diabetes tipe 2 mengalami *sindrom metabolik*, atau *sindrom X*, sebagai pendahulu diabetes. **Sindrom metabolik** mencakup sekelompok gambaran yang menyebabkan seseorang rentan mengalami diabetes tipe 2 dan aterosklerosis (lihat h. 359). Gambaran ini mencakup obesitas, lingkaran pinggang yang besar (yaitu bentuk "apel", lihat h. 709), kadar trigliserida yang tinggi, kadar HDL (kolesterol "baik"; lihat h. 362) yang rendah, kadar glukosa yang tinggi, dan tekanan darah tinggi. Diperkirakan 20% populasi AS mengalami sindrom metabolik, dengan angka yang meningkat menjadi 45% untuk mereka yang berusia lebih dari 50 tahun.

Penyebab paling mendasar pada diabetes tipe 2 masih belum diketahui meskipun telah dilakukan penelitian intensif, tetapi para peneliti telah mengidentifikasi sejumlah keterkaitan antara obesitas dan penurunan sensitivitas terhadap insulin. Studi-studi terakhir menunjukkan bahwa responsivitas otot rangka dan hati terhadap insulin dapat dimodifikasi oleh adipokin (hormon yang dikeluarkan oleh sel lemak) darah. Peran adipokin berbeda dari leptin (hormon yang dikeluarkan oleh sel lemak dan berperan mengontrol asupan makanan) (lihat h. 704). Sebagai contoh, jaringan lemak mengeluarkan hormon *resistin*, yang mendorong resistensi insulin dengan mengganggu kerja insulin. Produksi *resistin* meningkat pada obesitas. Sebaliknya, *adiponektin*, adipokin lainnya, meningkatkan sensitivitas terhadap insulin dengan meningkatkan efek insulin, tetapi produksi hormon ini berkurang pada obesitas. Selain itu, asam lemak bebas yang dikeluarkan dari jaringan lemak dapat menumpuk secara abnormal di otot dan mengganggu kerja insulin di otot. Bukti juga mengisyaratkan bahwa kelebihan asam

lemak dapat secara tidak langsung memicu apoptosis (bunuh diri sel; lihat h. 132) sel β .

Pada awal pembentukan penyakit, penurunan kepekaan terhadap insulin diatasi oleh peningkatan sekresi insulin. Namun, pengaktifan berlebihan pankreas yang terus-menerus akhirnya menghabiskan kapasitas sekresi sel β yang secara genetis telah lemah. Meskipun sekresi insulin mungkin normal atau agak meningkat namun timbul gejala insufisiensi insulin karena jumlah insulin tetap kurang memadai untuk mencegah hiperglikemia signifikan. Gejala pada diabetes melitus tipe 2 biasanya muncul lebih lambat dan lebih ringan daripada tipe 1.

Terapi Diabetes

Terapi konvensional untuk diabetes tipe 1 adalah keseimbangan terkontrol penyuntikan insulin secara teratur di sekitar waktu makan, pengaturan jumlah dan jenis makanan yang dikonsumsi, dan olahraga. Insulin diberikan melalui suntikan karena jika ditelan maka hormon peptida ini akan dicerna oleh enzim-enzim proteolitik di lambung dan usus halus. Olahraga juga bermanfaat untuk mengatasi kedua jenis diabetes melitus, karena otot yang aktif tidak dependen insulin. Otot yang aktif akan menyerap dan menggunakan sebagian dari kelebihan glukosa dalam darah, mengurangi kebutuhan insulin secara keseluruhan.

Sementara pengidap diabetes tipe 1 bergantung seumur hidup pada insulin, pengidap diabetes tipe 2 mungkin hanya memerlukan kontrol diet dan penurunan berat badan untuk mengatasi seluruh gejala. Karena itu, diabetes tipe 2 juga dikenal sebagai diabetes tidak tergantung insulin. Saat ini tersedia empat golongan obat oral untuk digunakan jika dibutuhkan dalam menangani diabetes tipe 2 bersama dengan diet dan olahraga. Obat-obat ini membantu tubuh pasien menggunakan insulinnya sendiri secara lebih efektif, masing-masing dengan mekanisme berbeda, sebagai berikut:

1. Dengan merangsang sel β untuk mengeluarkan lebih banyak insulin daripada yang dilakukannya sendiri (*sulfonilurea*, misalnya *Glucotrol*)
2. Dengan menekan produksi glukosa oleh hati (*metformin*, misalnya *Glucophage*)
3. Dengan menghambat enzim-enzim yang mencerna karbohidrat kompleks sehingga penyerapan glukosa ke dalam darah lebih

Perbandingan Diabetes Melitus Tipe 1 dan Tipe 2

KARAKTERISTIK	DIABETES TIPE 1	DIABETES TIPE 2
Kadar Sekresi Insulin	Tidak ada atau hampir tidak ada	Mungkin normal atau di atas normal
Usia Awitan Tipikal	Anak	Dewasa
Persentase Pengidap	10% - 20%	80% - 90%
Defek Mendasar	Kerusakan sel β	Berkurangnya kepekaan sel sasaran insulin
Terapi	Penyuntikan insulin; pengaturan diet; olahraga	Kontrol diet dan penurunan berat; olahraga; kadang obat hipoglikemik oral

lambat dan tidak terjadi lonjakan glukosa segera setelah makan (*inhibitor alfa-glikosidase*, misalnya *Precose*)

4. Dengan membuat sel lemak dan otot lebih peka terhadap insulin (yaitu, dengan mengurangi resistensi insulin) (*tiazolidinedion*, misalnya *Avandia*).

Satu golongan baru obat belakangan ini disetujui untuk mengobati pengidap diabetes tipe 2, *incretin mimetic*. *Incretin* adalah kelompok hormon yang dikeluarkan oleh saluran cerna untuk menurunkan glukosa darah, misalnya GIP, yang telah anda kenal (lihat h. 694 dan 783). *Incretin mimetic* adalah obat yang kerjanya mirip dengan hormon *incretin* yang terdapat secara alami tersebut. Obat pertama dari golongan ini yang ada di pasaran, *Byetta*, menyerupai hormon *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) yang dikeluarkan oleh usus. GLP-1 dibebaskan dari sel L usus halus sebagai respons terhadap asupan makanan dan memiliki berbagai efek yang menurunkan glukosa darah. GLP-1 itu sendiri hidup terlalu singkat untuk dapat dianggap obat. *Byetta*, yaitu versi suatu peptida yang ditemukan dalam bisa monster Gila yang beracun, harus disuntikkan. Seperti GLP-1, obat ini merangsang sekresi insulin oleh sel β ketika glukosa darah tinggi tetapi tidak ketika glukosa berada dalam kisaran normal. *Byetta* juga menekan produksi glukagon (yang meningkatkan glukosa) dan memperlambat pengosongan lambung sehingga laju pencernaan dan penyerapan nutrisi diperlambat. Dengan menimbulkan rasa kenyang, *Byetta* mengurangi asupan makanan dan dalam jangka panjang menyebabkan penurunan berat badan (lihat h. 705). Studi-studi

pada hewan menunjukkan bahwa *Byetta* bahkan merangsang regenerasi sel β pankreas.

Karena tidak satupun dari obat-obat ini yang memberi insulin baru bagi tubuh maka mereka tidak dapat menggantikan suntikan insulin bagi pengidap diabetes tipe 1. Selain itu, kadang sel β yang telah melemah pada pengidap diabetes tipe 2 akhirnya rusak dan tidak lagi dapat memproduksi insulin. Pada kasus semacam ini, pasien yang semula non-dependen insulin harus mendapat terapi insulin seumur hidup.

Pendekatan Baru dalam Penatalaksanaan Diabetes

Saat ini tersedia beberapa pendekatan baru untuk pengidap diabetes tergantung insulin, yang membebaskan mereka dari keharusan melakukan satu atau dua kali penyuntikan insulin setiap hari.

- Pompa insulin yang ditanam di tubuh dapat menyalurkan insulin dalam jumlah yang telah ditentukan secara teratur, tetapi pemakainya harus menentukan waktu makan dengan cermat agar sesuai dengan penyaluran otomatis insulin tersebut.
- Transplantasi pankreas saat ini juga lebih sering dilakukan dengan angka keberhasilan meningkat. Di sisi buruknya, penerima cangkok pankreas harus memakai obat imunosupresif seumur hidup untuk mencegah penolakan organ donor. Pasokan organ donor juga terbatas.

Riset-riset di berbagai bidang saat ini dapat secara dramatis mengubah pendekatan terhadap terapi diabetes di masa mendatang. Terapi-terapi baru berikut ini sudah mulai dicoba,

sebagian besar tidak menggunakan metode penyuntikan yang banyak ditakuti oleh pasien:

- Beberapa metode yang sedang dikembangkan berupaya menghindari keharusan penyuntikan insulin dengan menggunakan rute alternatif pemberian yang memintas enzim-enzim saluran cerna. Metode ini mencakup pemakaian bubuk insulin yang dihirup dan *ultrasound* untuk mendorong insulin masuk ke dalam kulit dari suatu koyo yang mengandung insulin.
- Beberapa peneliti sedang mencari cara untuk melindungi tablet insulin dari kerusakan oleh enzim saluran cerna, dan yang lain menemukan pengganti oral untuk insulin—yaitu, suatu bahan kimia nonpeptida yang berikatan dengan reseptor insulin dan memicu respons intrasel yang serupa dengan yang ditimbulkan oleh insulin. Karena bukan protein maka bahan ini tidak akan dirusak oleh enzim pencernaan proteolitik jika diminum sebagai pil.
- Harapan lain adalah transplan sel pulau Langerhans pankreas. Para ilmuwan telah mengembangkan beberapa tipe alat yang mengisolasi sel-sel pulau Langerhans donor dari sistem imun penerima. Imunoisolasi sel-sel ini akan memungkinkan pemakaian tandur (*graft*) dari hewan lain, mengatasi keterbatasan sel donor manusia. Sel pulau Langerhans babi akan menjadi sumber yang sangat baik karena insulin babi hampir identik dengan insulin manusia.
- Beberapa peneliti berharap bahwa mereka akan mampu mengarahkan sel punca untuk membentuk sel penghasil insulin yang kemudian dapat diimplantasikan.
- Dalam suatu pendekatan terkait, para ilmuwan beralih ke rekayasa genetik dengan harapan mereka dapat membuat pengganti sel β pankreas. Salah satu contoh adalah pemrograman ulang sel endokrin usus halus yang menghasilkan *glucose-dependent insulinotropic hormone* (GIP). Ingatlah bahwa dalam keadaan normal GIP mendorong pelepasan insulin secara umpan ketika makanan berada di saluran cerna. Tujuannya adalah agar sel-sel non- β ini mengeluarkan insulin dan GIP saat makan.

(berlanjut)

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Pengidap Diabetes dan Insulin: Ada yang Punya dan Ada yang Tidak (*lanjutan*)

- Pendekatan lain yang sedang dikembangkan adalah "pankreas artifisial" pendeteksi glukosa dan penghasil insulin yang ditanam di tubuh yang akan secara terus-menerus memantau kadar glukosa darah pasien serta menyalurkan insulin sesuai kebutuhan.
- Di bidang lain, ilmuwan berharap suatu saat mereka dapat mengembangkan imunoterapi yang secara spesifik menghambat serangan sistem imun terhadap sel β sehingga diabetes tipe 1 dapat diobati atau dicegah.
- Peneliti lain berupaya keras untuk dapat mengungkapkan jalur-jalur yang terganggu yang mendasari diabetes tipe 2 dengan tujuan menemukan sasaran terapeutic baru untuk mencegah, menghentikan, atau memulihkan penyakit ini.

penyakit jangka panjang penyakit ini timbul setelah 15 sampai 20 tahun meskipun pasien diberi terapi untuk mengatasi efek jangka pendek. Komplikasi-komplikasi kronik ini, yang menjadi penyebab memendeknya usia harapan hidup pengidap diabetes, terutama melibatkan degenerasi pembuluh darah dan saraf. Lesi kardiovaskular adalah penyebab ter sering kematian dini pasien diabetes. Insidens penyakit jantung dan stroke lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan pada orang tanpa diabetes. Karena lesi vaskular sering timbul di ginjal dan retina mata maka diabetes adalah penyebab utama gagal ginjal dan kebutaan di Amerika Serikat. Gangguan penyaluran darah ke ekstremitas dapat menyebabkan jaringan mengalami gangren, dan jari kaki atau bahkan keseluruhan tungkai mungkin perlu diamputasi. Selain masalah sirkulasi, lesi degeneratif di saraf menimbulkan neuropati multipel yang menyebabkan disfungsi otak, medula spinalis, dan saraf perifer. Yang terakhir umumnya ditandai oleh nyeri, baal, dan kesemutan, khususnya di ekstremitas.

Terpapannya jaringan secara terus-menerus ke glukosa darah yang tinggi dalam waktu lama menyebabkan perubahan jaringan yang menjadi penyebab penyakit degeneratif vaskular dan saraf. Karena itu, penanganan terbaik untuk diabetes melitus adalah terus menjaga kadar glukosa darah dalam batas-batas normal untuk mengurangi insidens berbagai kelainan kronik ini. Namun, kadar glukosa darah pada pengidap diabetes yang mendapat terapi tradisional biasanya sangat berfluktuasi dalam kisaran lebar sehingga jaringan tubuh terpajan ke kadar glukosa yang agak tinggi paling tidak selama beberapa jam dalam sehari. Untungnya, berbagai kemajuan dalam pemahaman tentang bagaimana memanipulasi defek molekular mendasar pada diabetes memberi harapan bahwa akan tercipta terapi yang lebih efektif dalam dekade ini sehingga penyakit yang sudah timbul dapat dikelola atau bahkan disembuhkan dan kasus baru mungkin dapat dicegah. (Lihat fitur boks tentang diabetes untuk strategi-strategi terapi yang ada sekarang dan kemungkinannya di masa mendatang).

■ Kelebihan insulin menyebabkan hipoglikemia yang mempengaruhi otak.

CATATAN KLINIS. Marilah kita melihat hal yang berkaitan dengan diabetes melitus, kelebihan insulin, yang ditandai oleh *hipoglikemia* (glukosa darah rendah) dan dapat

muncul dalam dua cara berbeda. Pertama, kelebihan insulin dapat terjadi pada pasien diabetes ketika insulin disuntikkan terlalu banyak untuk asupan kalori dan tingkat olahraga pasien, menimbulkan apa yang disebut sebagai **syok insulin**. Kedua, kadar insulin darah dapat meningkat abnormal pada orang nondiabetes yang mengidap tumor sel β atau yang sel β -nya terlalu peka terhadap glukosa, suatu kondisi yang disebut **hipoglikemia reaktif**. Sel β ini mengeluarkan insulin jauh lebih besar daripada yang dibutuhkan, sebagai respons terhadap peningkatan glukosa darah setelah diet tinggi karbohidrat. Insulin yang berlebih ini mendorong sebagian besar glukosa masuk ke dalam sel sehingga terjadi hipoglikemia.

Konsekuensi kelebihan insulin terutama adalah manifestasi efek hipoglikemia pada otak. Ingatlah bahwa otak memerlukan pasokan glukosa yang terus-menerus sebagai nutrisinya dan bahwa penyerapan glukosa oleh otak tidak bergantung pada insulin. Pada kelebihan insulin, glukosa yang terdorong masuk ke dalam sel-sel dependen insulin jauh lebih banyak daripada seharusnya. Akibatnya adalah penurunan kadar glukosa darah sehingga tidak tersedia cukup glukosa di darah untuk disalurkan ke otak. Pada hipoglikemia, otak pada hakikatnya mengalami kelaparan. Karena itu, gejala terutama berkaitan dengan depresi fungsi otak yang, jika cukup parah, dapat cepat berkembang menjadi kehilangan kesadaran dan kematian. Orang dengan sel β yang terlalu peka biasanya tidak mengalami hipoglikemia hingga tahap yang serius tetapi mereka tetap memperlihatkan gejala-gejala depresi ringan aktivitas SSP.

Insidens sebenarnya dari hipoglikemia reaktif masih diperdebatkan, karena pengukuran laboratorium untuk memastikan adanya glukosa darah yang rendah saat gejala timbul tidak dilakukan pada sebagian besar orang yang didiagnosis mengidap kelainan ini. Pada kasus ringan, gejala hipoglikemia, misalnya tremor, rasa lelah, mengantuk, dan kesulitan berkonsentrasi, bersifat non-spesifik. Karena gejala juga dapat ditimbulkan oleh masalah emosi atau faktor lain maka diagnosis pasti sulit ditegakkan jika hanya didasarkan pada gejala.

Insidens sebenarnya hipoglikemia reaktif merupakan sebuah kontroversi, karena pemeriksaan laboratorium untuk mengkonfirmasi adanya kadar glukosa darah yang rendah sewaktu timbulnya gejala, tidak dilakukan pada sebagian besar pasien yang didiagnosis mengalami gangguan tersebut. Pada kasus ringan, gejala-gejala hipoglikemia seperti gemetar, lemah, mengantuk, serta tidak bisa berkonsentrasi bersifat

tidak spesifik. Karena gejala-gejala tersebut dapat terjadi akibat masalah emosional atau faktor lain, sehingga diagnosis definitif hanya berdasarkan gejala tidak mungkin ditegakkan.

Terapi hipoglikemia bergantung pada penyebabnya. Saat munculnya tanda awal serangan hipoglikemia akibat kelebihan dosis insulin, pengidap diabetes harus makan atau minum yang manis. Hipoglikemia berat harus segera diterapi untuk mencegah kerusakan otak. Perhatikan bahwa pengidap diabetes dapat kehilangan kesadaran dan meninggal karena koma ketoasidosis diabetik akibat defisiensi insulin yang berkepanjangan atau hipoglikemia akut karena syok insulin. Untungnya, gejala dan tanda lain cukup berbeda di antara kedua keadaan sehingga petugas kesehatan dapat memberi terapi yang sesuai, insulin atau glukosa. Sebagai contoh, koma ketoasidosis disertai oleh bernapas dalam dan cepat (sebagai kompensasi untuk asidosis metabolik) dan napas berbau buah (dari ekshalasi badan keton), sementara syok insulin tidak.

Yang ironis, meskipun hipoglikemia reaktif ditandai oleh kadar glukosa darah yang rendah, namun orang dengan gangguan ini diterapi dengan pembatasan asupan gula dan karbohidrat lain penghasil glukosa untuk mencegah sel β bereaksi berlebihan terhadap asupan glukosa yang tinggi. Dengan asupan karbohidrat yang rendah, glukosa darah tidak meningkat banyak selama keadaan absorptif. Karena peningkatan glukosa darah adalah regulator utama sekresi insulin maka sel β tidak terlalu terangsang oleh diet rendah karbohidrat dibandingkan dengan diet biasa. Jadi hipoglikemia reaktif lebih kecil kemungkinannya terjadi. Memberikan sesuatu yang manis pada orang yang memperlihatkan gejala hipoglikemia reaktif akan mengatasi gejala secara temporer. Kadar glukosa darah secara transien pulih ke normal sehingga kebutuhan energi otak kembali terpenuhi. Namun, segera setelah glukosa ekstra ini memicu pelepasan insulin lebih lanjut, situasi malah menjadi lebih parah.

■ Glukagon pada umumnya melawan efek insulin.

Meskipun insulin berperan kunci dalam mengontrol penyesuaian metabolik antara keadaan absorptif dan pasca-absorptif, namun produk sekretorik sel α pulau Langerhans pankreas, **glukagon**, juga sangat penting. Banyak ahli ilmu faal memandang sel β penghasil insulin dan sel α penghasil glukagon sebagai sistem endokrin berpasangan yang kombinasi sekresinya adalah faktor utama dalam mengatur metabolisme bahan bakar

Glukagon mempengaruhi banyak proses metabolik yang juga dipengaruhi oleh insulin, tetapi pada kebanyakan kasus efek glukagon adalah berlawanan dengan efek insulin. Tempat utama kerja glukagon adalah hati, tempat hormon ini menimbulkan berbagai efek pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein.

EFEK PADA KARBOHIDRAT

Efek keseluruhan glukagon pada metabolisme karbohidrat menyebabkan peningkatan produksi dan pelepasan glukosa

oleh hati sehingga kadar glukosa darah meningkat. Glukagon melaksanakan efek hiperglikemiknya dengan menurunkan sintesis glikogen, mendorong glikogenolisis, dan merangsang glukoneogenesis.

EFEK PADA LEMAK

Glukagon juga melawan efek insulin pada metabolisme lemak dengan mendorong penguraian lemak serta inhibisi sintesis trigliserida. Glukagon meningkatkan produksi keton hati (**ketogenesis**) dengan mendorong perubahan asam lemak menjadi badan keton. Karena itu, kadar asam lemak dan keton darah meningkat di bawah pengaruh glukagon.

EFEK PADA PROTEIN

Glukagon menghambat sintesis protein di hati serta mendorong penguraian protein hati. Stimulasi glukoneogenesis juga memperkuat efek katabolik glukagon pada metabolisme protein hati. Glukagon mendorong katabolisme protein di hati tetapi tidak berefek nyata pada kadar asam amino darah karena hormon ini tidak mempengaruhi protein otot, simpanan protein utama di tubuh.

■ Sekresi glukagon meningkat selama keadaan pasca-absorptif.

Dengan mengetahui berbagai efek katabolik glukagon pada simpanan energi, anda akan benar jika beranggapan bahwa sekresi glukagon meningkat selama keadaan pasca-absorptif dan menurun selama keadaan absorptif, tepat berlawanan dengan sekresi insulin. Pada kenyataannya, insulin kadang disebut sebagai "hormon pesta" dan glukagon sebagai "hormon puasa". Insulin cenderung menyebabkan penyimpanan nutrisi ketika kadarnya di darah tinggi, misalnya setelah makan, sementara glukagon mendorong katabolisme simpanan nutrisi di antara waktu makan untuk menjaga kadar nutrisi dalam darah, khususnya glukosa darah.

Seperti pada sekresi insulin, faktor utama yang mengatur sekresi glukagon adalah efek langsung konsentrasi glukosa darah pada pankreas endokrin. Dalam hal ini, sel α pankreas meningkatkan sekresi glukagon sebagai respons terhadap penurunan glukosa darah. Efek hiperglikemik hormon ini cenderung meningkatkan kadar glukosa kembali ke normal. Sebaliknya, peningkatan konsentrasi glukosa darah, misalnya setelah makan, menghambat sekresi glukagon, yang cenderung menurunkan kadar glukosa darah kembali ke normal.

■ Insulin dan glukagon bekerja sebagai satu tim untuk mempertahankan kadar glukosa dan asam lemak darah.

Demikianlah, terdapat hubungan umpan balik negatif langsung antara konsentrasi glukosa darah dan laju sekresi sel β dan sel α , tetapi dalam arah berlawanan. Peningkatan kadar

glukosa darah merangsang sekresi insulin tetapi menghambat sekresi glukagon, sementara penurunan kadar glukosa darah menyebabkan penurunan sekresi insulin dan peningkatan sekresi glukagon (Gambar 19-17). Karena insulin menurunkan dan glukagon meningkatkan glukosa darah maka perubahan sekresi kedua hormon pankreas ini sebagai respons terhadap perubahan glukosa darah bekerja sama secara homeostatis untuk memulihkan kadar glukosa darah ke normal.

Demikian juga, penurunan konsentrasi asam lemak darah secara langsung menghambat pengeluaran insulin dan merangsang pengeluaran glukagon oleh pankreas, di mana keduanya adalah mekanisme kontrol umpan balik negatif untuk memulihkan kadar asam lemak darah ke normal.

Efek berlawanan yang ditimbulkan oleh konsentrasi glukosa dan asam lemak dalam darah pada sel α dan β pankreas adalah sesuai untuk mengatur kadar molekul-molekul nutrisi ini dalam darah, karena efek insulin dan glukagon pada metabolisme karbohidrat dan lemak saling berlawanan. Efek konsentrasi asam amino darah pada sekresi kedua hormon ini adalah cerita yang berbeda. Peningkatan konsentrasi asam amino darah merangsang sekresi baik insulin maupun glukagon. Mengapa hal ini tampak paradoks, karena glukagon tidak berpengaruh apapun pada konsentrasi asam amino darah? Efek identik kadar asam amino yang tinggi pada sekresi insulin dan glukagon masuk akal jika anda memperhatikan efek kedua hormon ini pada kadar glukosa darah (Gambar 19-18). Jika selama penyerapan makanan kaya protein, peningkatan asam amino darah hanya merangsang sekresi insulin maka dapat terjadi hipoglikemia. Karena hanya sedikit tersedia karbohidrat untuk diserap setelah konsumsi diet tinggi protein maka peningkatan sekresi insulin yang dipicu oleh asam amino akan mendorong sebagian besar glukosa masuk ke dalam sel sehingga terjadi penurunan mendadak kadar glukosa darah. Namun, peningkatan simultan sekresi glukagon yang dipicu oleh peningkatan kadar asam amino darah meningkatkan produksi glukosa oleh hati. Karena efek hiperglikemik glukagon melawan efek hipoglikemik insulin, maka hasil akhir adalah terpeliharanya kadar normal glukosa darah (dan pencegahan kelaparan hipoglikemik otak) selama absorpsi makanan yang kaya protein tetapi rendah karbohidrat.

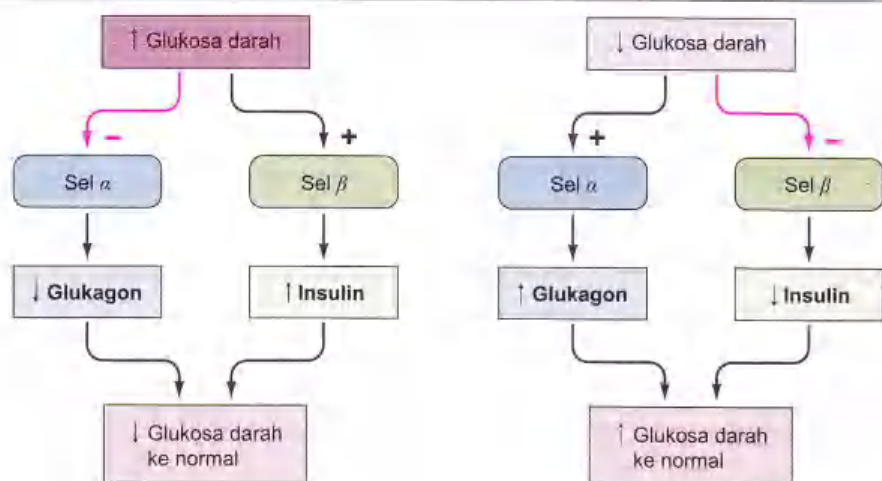
■ Kelebihan glukagon dapat memperparah hiperglikemia pada diabetes melitus.

CATATAN KLINIS. Belum diketahui adanya kelainan klinis yang disebabkan hanya oleh defisiensi atau kelebihan glukagon. Namun, diabetes melitus sering disertai oleh kelebihan sekresi glukagon, karena insulin diperlukan untuk masuknya glukosa ke dalam sel α , tempat zat ini dapat melakukan kontrol atas sekresi glukagon. Akibatnya, pengidap diabetes sering memperlihatkan peningkatan laju sekresi glukagon bersamaan dengan defisiensi insulin karena peningkatan glukosa darah tidak dapat menghambat sekresi glukagon seperti dalam keadaan normal. Karena glukagon adalah hormon yang meningkatkan glukosa darah maka kelebihan glukagon akan memperparah hiperglikemia pada diabetes melitus. Karena itu, sebagian pengidap diabetes tergantung insulin berespons baik terhadap kombinasi terapi insulin dan somatostatin. Dengan menghambat sekresi glukagon, somatostatin secara tak langsung membantu penurunan konsentrasi glukosa darah lebih baik daripada yang dapat dicapai hanya oleh terapi insulin.

■ Epinefrin, kortisol, dan hormon pertumbuhan juga memiliki efek metabolik.

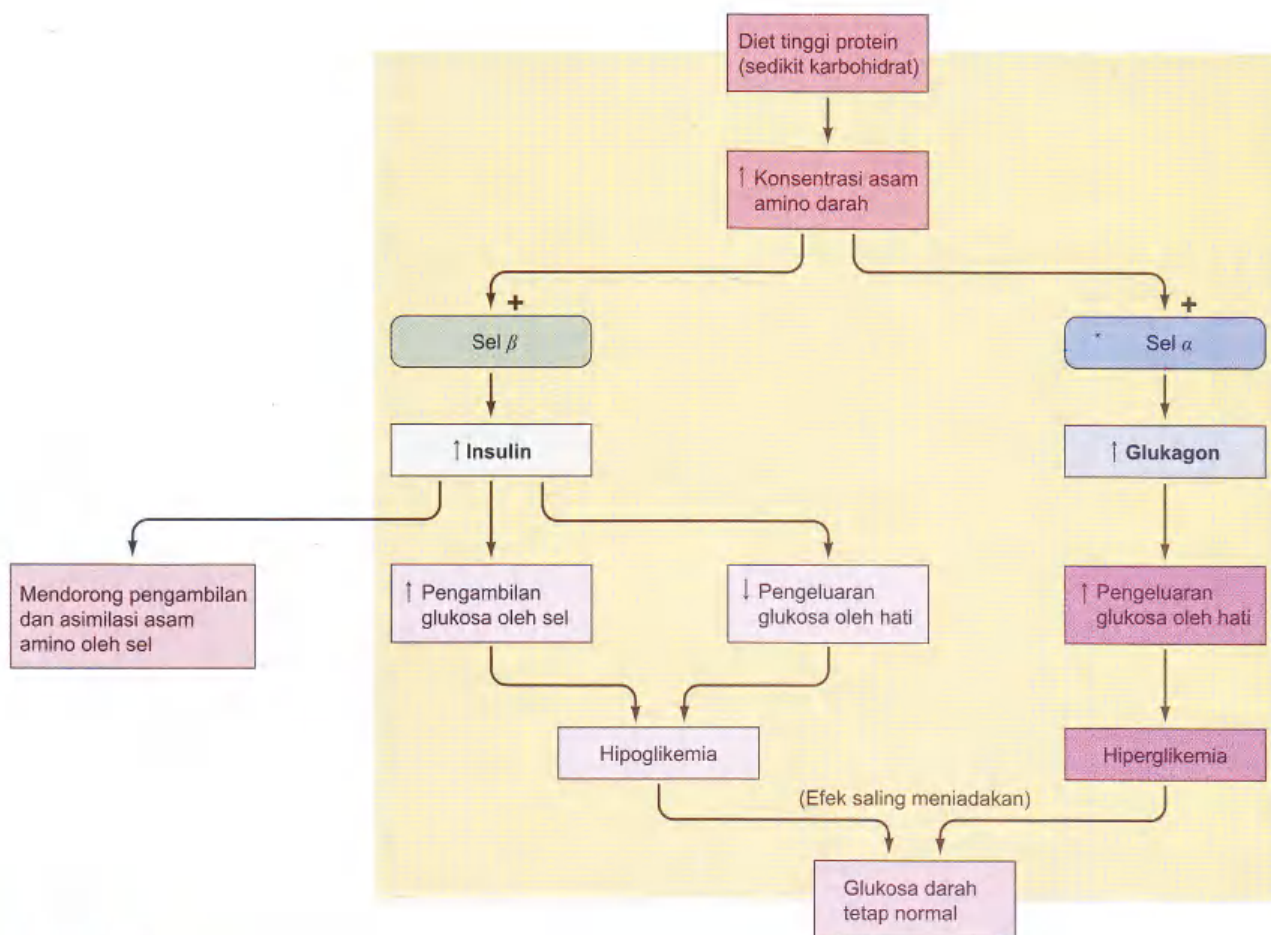
Hormon-hormon pankreas adalah regulator terpenting metabolisme bahan bakar normal. Namun, beberapa hormon lain juga memiliki efek metabolik langsung, meskipun kontrol sekresinya dikaitkan dengan faktor-faktor di luar transisi dalam metabolisme antara keadaan kenyang dan puasa (Tabel 19-7).

Hormon-hormon stres, khususnya epinefrin dan kortisol, meningkatkan kadar glukosa dan asam lemak darah melalui berbagai efek metabolik. Selain itu, kortisol memobilisasi asam amino dengan mendorong katabolisme protein. Kedua hormon tidak berperan penting dalam mengatur metabolisme bahan bakar pada kondisi istirahat, namun keduanya penting untuk respons metabolik ter-



Gambar 19-17

Interaksi komplementer glukagon dan insulin



Gambar 19-18

Efek berlawanan glukagon dan insulin pada glukosa darah selama penyerapan makanan tinggi protein

hadap stres. Selama kelaparan jangka panjang, kortisol juga tampaknya membantu mempertahankan konsentrasi glukosa darah.

Hormon pertumbuhan (GH) memiliki efek anabolik di otot. Pada kenyataannya, ini adalah salah satu dari karakteristik hormon ini yang merangsang pertumbuhan. Meskipun dapat meningkatkan kadar glukosa dan asam lemak darah namun GH dalam keadaan normal kurang penting untuk regulasi keseluruhan metabolisme bahan bakar. Tidur lelap, stres, olahraga, dan hipoglikemia berat merangsang sekresi GH, mungkin untuk menyediakan asam lemak sebagai sumber energi dan menyisakan glukosa untuk otak pada keadaan-keadaan di atas. GH, seperti kortisol, tampaknya ikut membantu mempertahankan konsentrasi glukosa darah selama kelaparan.

Meskipun hormon tiroid meningkatkan laju metabolisme keseluruhan dan memiliki efek anabolik dan katabolik namun perubahan sekresi hormon tiroid biasanya tidak penting dalam homeostasis bahan bakar, karena dua alasan. Pertama, kontrol sekresi hormon tiroid tidak ditujukan untuk mempertahankan kadar nutrisi dalam darah. Kedua, mula-kerja hormon tiroid terlalu lambat untuk menimbulkan efek bermakna pada penyesuaian cepat yang diperlukan untuk mempertahankan kadar nutrisi darah dalam batas normal.

Perhatikan bahwa, kecuali efek anabolik GH pada metabolisme protein, semua efek metabolik hormon-hormon ini berlawanan dengan efek insulin. Insulin sendiri dapat menurunkan kadar glukosa dan asam lemak darah, sementara glukagon, epinefrin, kortisol, dan GH semua meningkatkan kadar nutrisi-nutrien ini dalam darah. Karena itu, hormon-hormon lain ini dianggap sebagai **antagonis insulin**. Dengan demikian, alasan utama diabetes melitus menimbulkan konsekuensi metabolik yang sangat merugikan adalah bahwa tidak ada lagi mekanisme pengontrol yang mendorong anabolisme ketika aktivitas insulin kurang memadai sehingga reaksi-reaksi katabolik yang digerakkan oleh hormon-hormon lain tersebut berlangsung tanpa kendali. Satu-satunya pengecualian adalah anabolisme protein yang dirangsang oleh GH.

KONTROL ENDOKRIN METABOLISME KALSIMUM

Selain mengatur konsentrasi molekul nutrisi organik dalam darah dengan memanipulasi jalur anabolik dan katabolik,

Tabel 19-7

Ringkasan Kontrol Hormon pada Metabolisme Bahan Bakar

HORMON	EFEK METABOLIK UTAMA				KONTROL SEKRESI	
	Efek pada Glukosa Darah	Efek pada Asam Lemak Darah	Efek pada Asam Amino Darah	Efek pada Protein Otot	Rangsangan Utama untuk Sekresi	Peran Utama dalam Metabolisme
Insulin	↓ +Pengambilan glukosa +Glikogenesis -Glikogenolisis -Glukoneogenesis	↓ +Sintesis trigliserida -Lipolisis	↓ +Penyerapan asam amino	↑ +Sintesis protein -Penguraian protein	↑Glukosa darah ↑Asam amino darah	Regulator utama siklus absorptif dan pasca-absorptif
Glukagon	↑ +Glikogenolisis +Glukoneogenesis -Glikogenesis	↑ +Lipolisis -Sintesis trigliserida	Tidak ada efek	Tidak ada efek	↓Glukosa darah ↑Asam amino darah	Regulasi siklus absorptif dan pasca-absorptif bersama dengan insulin; proteksi terhadap hipoglikemia
Epinefrin	↑ +Glikogenolisis +Glukoneogenesis -Sekresi insulin +Sekresi glukagon	↑ +Lipolisis	Tidak ada efek	Tidak ada efek	Stimulasi simpatis saat stres dan olahraga	Menyediakan energi untuk keadaan darurat dan olahraga
Kortisol	↑ +Glukoneogenesis -Penyerapan glukosa oleh jaringan selain otak; penghematan glukosa	↑ +Lipolisis	↑ +Penguraian protein	↓ +Penguraian protein	Stres	Mobilisasi bahan bakar metabolik dan bahan baku selama adaptasi terhadap stres
Hormon pertumbuhan	↑ -Penyerapan glukosa oleh otot; penghematan glukosa	↑ +Lipolisis	↓ +Penyerapan asam amino	↑ +Sintesis protein -Penguraian protein +Sintesis DNA dan RNA	Tidur lelap Stres Olahraga Hipoglikemia	Mendorong pertumbuhan; dalam keadaan normal berperan kecil dalam metabolisme; mobilisasi bahan bakar plus penghematan glukosa dalam meringankan kondisi-kondisi tersebut.

↑ = meningkat ↓ = menurun

sistem endokrin juga mengatur konsentrasi sejumlah elektrolit inorganik dalam plasma. Seperti yang sudah anda ketahui, aldosteron mengontrol konsentrasi Na^+ dan K^+ dalam CES. Tiga hormon lain—*hormon paratiroid*, *kalsitonin*, dan *vitamin D*—mengontrol metabolisme kalsium (Ca^{2+}) dan fosfat (PO_4^{3-}). Hormon-hormon ini melakukan regulasi atas Ca^{2+} plasma dan, dalam prosesnya, PO_4^{3-} plasma juga dipertahankan. Konsentrasi Ca^{2+} plasma adalah salah satu variabel yang dikontrol paling ketat di tubuh. Perlunya regulasi Ca^{2+} plasma yang ketat ini berakar dari pengaruhnya yang besar pada banyak aktivitas tubuh.

■ Ca^{2+} plasma harus diatur secara ketat untuk mencegah perubahan eksitabilitas neuromuskulus.

Sekitar 99% Ca^{2+} di tubuh berada dalam bentuk kristal di tulang dan gigi. Dari sisa 1%-nya, sekitar 0,9% ditemukan di dalam sel jaringan lunak; kurang dari 0,1% terdapat di CES. Sekitar separuh dari Ca^{2+} CES terikat ke protein plasma dan karenanya terbatas di plasma atau berikatan dengan PO_4^{3-} sehingga tidak bebas ikut serta dalam reaksi-reaksi kimia. Separuh Ca^{2+} CES lainnya dapat berdifusi bebas dan mudah

berpindah dari plasma ke dalam cairan interstisium dan berinteraksi dengan sel. Ca^{2+} bebas dalam plasma dan cairan interstisium dianggap sebagai satu cadangan. Hanya Ca^{2+} CES bentuk bebas inilah yang secara biologis aktif dan berada di bawah kontrol; jumlah ini membentuk kurang dari seperseribu Ca^{2+} total di tubuh.

Frakasi Ca^{2+} bebas dalam CES yang kecil ini berperan penting dalam sejumlah aktivitas esensial, termasuk yang berikut:

1. *Eksitabilitas neuromuskulus.* Bahkan variasi minor konsentrasi Ca^{2+} bebas CES dapat menimbulkan dampak yang besar dan segera pada sensitivitas jaringan peka rangsang. Penurunan Ca^{2+} bebas menyebabkan saraf dan otot sangat mudah terangsang; sebaliknya, peningkatan Ca^{2+} bebas menekan eksitabilitas neuromuskulus. Efek-efek ini terjadi karena pengaruh Ca^{2+} pada permeabilitas membran terhadap Na^+ . Penurunan Ca^{2+} bebas meningkatkan permeabilitas Na^+ , yang menyebabkan influx Na^+ dan bergesernya potensial istirahat mendekati ambang. Akibatnya, pada *hipokalsemia* (Ca^{2+} darah yang rendah), jaringan peka rangsang dapat dibawa ke ambang oleh rangsangan fisiologis yang normalnya tidak efektif sehingga otot rangka melepaskan muatan dan berkontraksi (mengalami spasme) "secara spontan" (tanpa rangsangan normal). Jika cukup parah maka kontraksi spastik otot pernapasan menyebabkan kematian akibat asfiksia. *Hiperkalsemia* (peningkatan Ca^{2+} darah) juga mengancam nyawa karena menyebabkan aritmia jantung dan penurunan umum eksitabilitas neuromuskulus.
2. *Penggabungan eksitasi-kontraksi di otot jantung dan otot polos.* Masuknya Ca^{2+} CES ke dalam sel otot jantung dan otot polos, akibat peningkatan permeabilitas Ca^{2+} sebagai respons terhadap suatu potensial aksi, memicu mekanisme kontraksi. Kalsium juga dibutuhkan untuk penggabungan eksitasi-kontraksi di serat otot rangka, tetapi dalam hal ini Ca^{2+} dibebaskan dari simpanan Ca^{2+} intrasel sebagai respons terhadap potensial aksi. Sebagian dari peningkatan Ca^{2+} di sitosol sel otot jantung ini juga berasal dari simpanan internal.
Perhatikan bahwa peningkatan Ca^{2+} sitosol di dalam sel otot menyebabkan kontraksi, sementara peningkatan Ca^{2+} bebas dalam CES menurunkan eksitabilitas neuromuskulus serta mengurangi kemungkinan kontraksi. Jika hal ini tidak selalu diingat maka akan sulit dipahami mengapa kadar Ca^{2+} plasma yang rendah memicu hiperaktivitas otot padahal Ca^{2+} diperlukan untuk mengaktifkan perangkat kontraktile. Kita berbicara tentang dua kompartemen Ca^{2+} yang berbeda, yang memiliki efek berlainan.
3. *Penggabungan rangsangan-sekresi.* Masuknya Ca^{2+} ke dalam sel sekretorik, yang disebabkan oleh peningkatan permeabilitas terhadap Ca^{2+} sebagai respons terhadap rangsangan yang sesuai, memicu pelepasan produk sekretorik melalui proses eksositosis. Proses ini penting untuk sekresi neurotransmitter oleh sel saraf serta untuk sekresi hormon peptida dan katekolamin oleh sel endokrin.

4. *Pemeliharaan taut erat antara sel-sel.* Kalsium membentuk bagian dari semen intrasel yang menyatukan sel-sel tertentu secara erat.
5. *Pembekuan darah.* Kalsium berfungsi sebagai kofaktor dalam beberapa tahap pada jenjang reaksi yang menyebabkan pembekuan darah.

Selain fungsi Ca^{2+} CES bebas di atas, Ca^{2+} intrasel berfungsi sebagai pembawa pesan kedua di banyak sel dan berperan dalam motilitas dan gerakan silia. Yang terakhir, Ca^{2+} di tulang dan gigi merupakan unsur esensial bagi integritas struktural dan fungsional kedua jaringan ini.

Karena besarnya efek penyimpangan Ca^{2+} bebas, khususnya pada eksitabilitas neuromuskulus, maka konsentrasi elektrolit ini dalam plasma diatur dengan ketepatan yang luar biasa. Marilah kita lihat bagaimana.

■ Kontrol metabolisme Ca^{2+} mencakup regulasi homeostasis Ca^{2+} dan keseimbangan Ca^{2+} .

Pemeliharaan konsentrasi Ca^{2+} bebas dalam plasma berbeda dari regulasi Na^+ dan K^+ dalam dua aspek penting. Homeostasis Na^+ dan K^+ dipertahankan terutama dengan mengatur ekskresi kedua elektrolit ini di urin sehingga pengeluaran yang terkontrol menyamai pemasukan yang tak terkontrol. Meskipun ekskresi Ca^{2+} di urin dikontrol oleh hormon namun, berbeda dari Na^+ dan K^+ , tidak semua Ca^{2+} yang tertelan akan diserap oleh saluran cerna; tingkat penyerapan dikontrol oleh hormon dan bergantung pada status Ca^{2+} tubuh. Selain itu, tulang berfungsi sebagai reservoir Ca^{2+} yang besar yang dapat diambil untuk mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} plasma dalam batas-batas sempit yang sesuai dengan kehidupan seandainya asupan dari makanan terlalu rendah. Pertukaran Ca^{2+} antara CES dan tulang juga berada di bawah kontrol hormon. Simpanan dalam tubuh seperti itu tidak dimiliki oleh Na^+ dan K^+ .

Regulasi metabolisme Ca^{2+} bergantung pada kontrol hormonal pertukaran antara CES dan tiga kompartemen lain: tulang, ginjal, dan usus. Kontrol metabolisme Ca^{2+} mencakup dua aspek:

■ Pertama, regulasi **homeostasis kalsium** melibatkan penyesuaian-penyesuaian cepat yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} bebas plasma yang konstan dari menit ke menit. Hal ini terutama dilaksanakan oleh pertukaran cepat antara tulang dan CES serta, dengan tingkat yang lebih rendah, oleh modifikasi ekskresi Ca^{2+} di urin.

■ Kedua, regulasi **keseimbangan kalsium** melibatkan penyesuaian-penyesuaian yang berlangsung lebih lambat yang diperlukan untuk mempertahankan jumlah total Ca^{2+} di tubuh yang konstan. Kontrol keseimbangan Ca^{2+} menjamin bahwa asupan Ca^{2+} ekuivalen dengan ekskresi Ca^{2+} dalam jangka panjang (mingguan hingga bulanan). Keseimbangan kalsium dipertahankan oleh penyesuaian dalam tingkat penyerapan Ca^{2+} di usus dan ekskresi Ca^{2+} di urin.

Hormon paratiroid (PTH), regulator utama metabolisme Ca^{2+} , bekerja secara langsung dan tak langsung pada

ketiga tempat efektor tersebut. PTH adalah hormon utama yang bertanggung jawab dalam pemeliharaan homeostasis Ca^{2+} dan esensial untuk mempertahankan keseimbangan Ca^{2+} , meskipun vitamin D juga berperan dalam keseimbangan Ca^{2+} . Hormon ketiga yang mempengaruhi Ca^{2+} , kalsitonin, tidak esensial untuk mempertahankan homeostasis atau keseimbangan Ca^{2+} . Hormon ini berfungsi sebagai cadangan pada keadaan hiperkalsemia ekstrim yang jarang terjadi. Kita akan meneliti efek-efek spesifik masing-masing dari sistem hormon ini secara lebih detil.

■ Hormon paratiroid meningkatkan kadar Ca^{2+} bebas plasma melalui efeknya pada tulang, ginjal, dan usus.

Hormon paratiroid (PTH) adalah hormon peptida yang disekresikan oleh **kelenjar paratiroid**, empat kelenjar seukuran bulir padi yang terletak di permukaan belakang kelenjar tiroid, satu di setiap sudut. Seperti aldosteron, PTH *adalah esensial bagi kehidupan*. Efek keseluruhan PTH adalah meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} plasma (dan CES keseluruhan) sehingga mencegah hipokalsemia. Jika PTH tidak ada sama sekali maka kematian timbul dalam beberapa hari, biasanya akibat asfiksia karena spasme hipokalsemik otot-otot pernapasan. Melalui efeknya pada tulang, ginjal, dan usus, PTH meningkatkan kadar Ca^{2+} plasma saat kadar tersebut mulai turun sehingga dalam keadaan normal hipokalsemia dan segala efeknya dapat dicegah. Hormon ini juga menurunkan konsentrasi PO_4^{3-} plasma. Kita akan membahas masing-masing mekanisme ini, dimulai dari gambaran singkat *remodeling* tulang dan efek PTH pada tulang.

■ Tulang terus-menerus mengalami *remodeling*.

Karena 99% dari Ca^{2+} tubuh ada di tulang maka tulang berfungsi sebagai depo penyimpanan untuk Ca^{2+} (Lihat Tabel 19-8 untuk fungsi lain tulang). Tulang adalah suatu jaringan hidup yang terdiri dari matriks ekstrasel organik yang dibubuhi oleh **kristal hidroksiapatit** yang terutama terdiri dari endapan garam $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (kalsium fosfat) (lihat h. 742). Dalam keadaan normal, garam $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ larut dalam CES, tetapi kondisi-kondisi di dalam tulang sesuai untuk garam ini mengendap (mengkristal) di sekitar serat kolagen dalam matriks. Dengan memobilisasi sebagian dari simpanan Ca^{2+} di tulang ini, PTH meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} plasma saat konsentrasi tersebut mulai turun.

REMODELING TULANG

Meskipun tulang tampak seperti benda mati namun konstituen-konstituennya secara terus-menerus diperbarui. **Pengendapan tulang** (pembentukan) dan **resorpsi tulang** (pengeluaran) dalam keadaan normal berlangsung bersamaan sehingga tulang secara terus-menerus mengalami *remodeling*, seperti orang merenovasi bangunan dengan merobohkan dinding dan menggantinya dengan yang baru. Melalui

Tabel 19-8
Fungsi Tulang

Penunjang

Pelindung organ internal vital

Membantu pergerakan tubuh dengan memberi perlekatan bagi otot dan membentuk tuas

Pembentuk sel darah (sumsum tulang)

Depo penyimpanan untuk Ca^{2+} dan PO_4^{3-} , yang dapat dipertukarkan dengan plasma untuk mempertahankan konsentrasi kedua elektrolit ini dalam plasma

remodeling, tulang manusia dewasa diganti seluruhnya setiap sekitar 10 tahun. *Remodeling* tulang memiliki dua tujuan: (1) menjaga tulang agar tetap efektif dalam fungsi mekanisnya, dan (2) membantu mempertahankan kadar Ca^{2+} plasma. Marilah kita teliti secara lebih rinci mekanisme yang mendasari dan faktor pengontrol untuk masing-masing tujuan tersebut.

Ingatlah bahwa di tulang terdapat tiga jenis sel tulang (lihat h. 742). *Osteoblas* mengeluarkan matriks organik ekstrasel tempat mengendapnya kristal $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. *Osteosit* adalah "pensiunan" osteoblas yang terperangkap di dalam dinding bertulang yang diendapkannya sendiri. *Osteoklas* menyerap tulang sekitar dengan mengeluarkan asam yang melarutkan kristal $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ dan enzim yang menguraikan matriks organik. Karena itu, di tulang terjadi "tarik-tambang" sel yang terus-menerus, dengan osteoblas pembentuk tulang melawan upaya osteoklas menghancurkan tulang. Kedua sel pembentuk dan penghancur tulang ini, yang bekerja berdampingan, secara terus-menerus melakukan *remodeling* tulang. Hampir sepanjang usia dewasa, laju pembentukan dan resorpsi tulang hampir sama sehingga massa tulang total relatif konstan selama periode ini.

Osteoblas dan osteoklas berasal dari sumsum tulang. Osteoblas berasal dari *sel stroma*, sejenis sel jaringan ikat di sumsum tulang sedangkan osteoklas berdiferensiasi dari *makrofag*, yaitu turunan monosit (sejenis sel darah putih) yang berada di jaringan (lihat h. 433). Dalam suatu sistem komunikasi yang unik, osteoblas dan prekursor-prekursor imaturnya menghasilkan dua sinyal kimiawi yang mengatur perkembangan dan aktivitas osteoklas dalam cara yang berlawanan—*ligan RANK* dan *osteoprotegerin*—sebagai berikut (Gambar 19-19):

■ **Ligan RANK (RANKL)** meningkatkan aktivitas osteoklas. (Ligan adalah molekul kecil yang berikatan dengan molekul protein yang lebih besar; salah satu contoh adalah pembawa pesan kimiawi ekstrasel yang berikatan dengan reseptor di membran plasma). Seperti diisyaratkan oleh namanya, ligan RANK berikatan dengan **RANK** (untuk aktivator reseptor *NF- κ B*), suatu protein reseptor di permukaan membran makrofag sekitar. Pengikatan ini memicu makrofag untuk berdiferensiasi menjadi osteoklas dan membantunya hidup lebih lama dengan menekan apoptosis (bunuh diri sel;

lihat h. 132). Akibatnya, resorpsi tulang ditingkatkan dan massa tulang berkurang.

■ **Osteoprotegerin (OPG)**, sebaliknya, menekan perkembangan dan aktivitas osteoklas. OPG disekresikan ke dalam matriks dan berfungsi sebagai reseptor pengecoh yang berikatan dengan RANKL. Dengan memperdayai RANKL dan menyebabkannya tidak dapat berikatan dengan reseptornya yang sejati (RANK), OPG mencegah RANKL mengaktifkan aktivitas osteoklas meresorpsi tulang. Akibatnya, osteoblas penghasil tulang mengalahkan osteoklas penyerap tulang sehingga massa tulang bertambah. Karenanya, keseimbangan antara RANKL dan OPG adalah penentu penting densitas tulang. Jika osteoblas menghasilkan lebih banyak RANKL, maka aktivitas osteoklas meningkat dan massa tulang berkurang. Jika osteoblas lebih banyak menghasilkan OPG maka aktivitas osteoklas berkurang dan massa tulang bertambah. Yang penting, para ilmuwan saat ini berupaya mengungkapkan berbagai faktor yang mempengaruhi keseimbangan ini. Sebagai contoh, hormon seks wanita estrogen merangsang aktivitas gen penghasil OPG di osteoblas, yaitu salah satu

mekanisme yang digunakan oleh hormon ini mempertahankan massa tulang.

■ Stres mekanis mendorong pengendapan tulang.

Sewaktu anak tumbuh, pembentuk tulang berjalan lebih cepat daripada penghancur tulang di bawah pengaruh GH dan IGF-I (lihat h. 742-744).

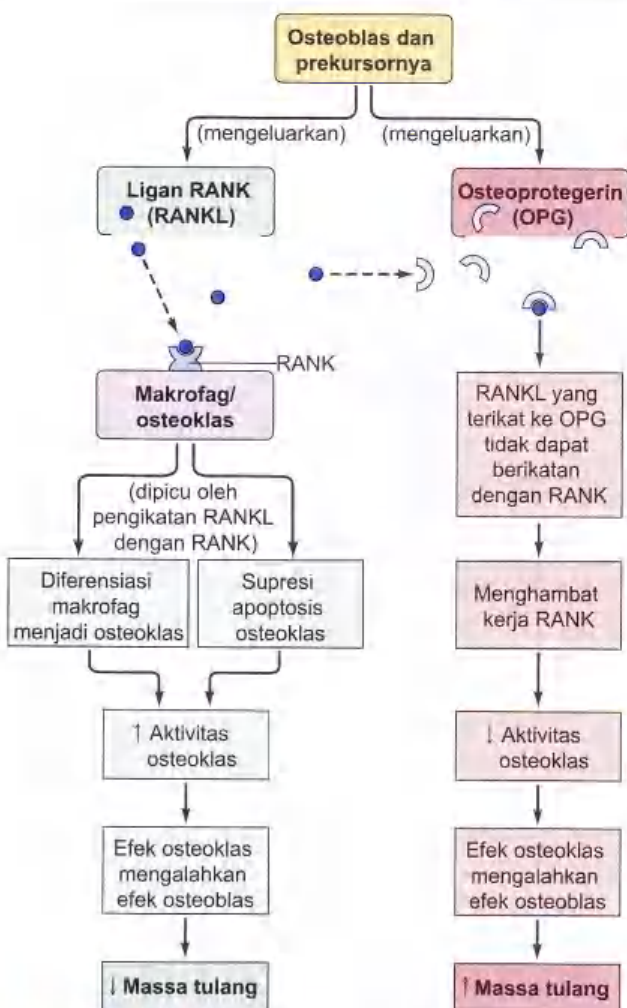
Stres mekanis juga menggeser keseimbangan ke arah pengendapan tulang, menyebabkan massa tulang bertambah dan tulang menjadi lebih kuat. Faktor mekanis menyesuaikan kekuatan tulang sebagai respons terhadap beban yang dihadapinya. Semakin besar stres dan tekanan fisik yang diterima oleh suatu tulang, semakin tinggi kecepatan pengendapan tulang. Sebagai contoh, tulang atlet lebih kuat dan lebih masif daripada orang yang tidak banyak beraktivitas fisik.

Sebaliknya, massa tulang berkurang dan tulang melemah jika resorpsi tulang mengalahkan pengendapan tulang sebagai respons terhadap hilangnya stres mekanis. Sebagai contoh, massa tulang berkurang pada orang yang menjalani tirah baring berkepanjangan atau mereka yang berada di ruang angkasa. Astronot-astronot dulu kehilangan hingga 20% dari massa tulang mereka sewaktu berada di orbit. Olah raga terapeutic dapat mengurangi atau mencegah pengurangan tulang tersebut.

CATATAN KLINIS. Massa tulang juga dapat berkurang seiring dengan penuaan. Kepadatan tulang memuncak pada usia 30-an, kemudian mulai turun setelah usia 40 tahun. Pada usia 50 sampai 60 tahun, resorpsi tulang sering melebihi pembentukan tulang. Akibatnya adalah penurunan massa tulang yang dikenal sebagai osteoporosis (berarti "tulang berpori"). Keadaan penipisan tulang ini ditandai oleh berkurangnya pengendapan matriks tulang lebih karena menurunnya aktivitas osteoblas dan/atau peningkatan aktivitas osteoklas daripada kelainan kalsifikasi tulang. Kausa yang mendasari osteoporosis masih belum diketahui. Kadar Ca^{2+} dan PO_4^{3-} plasma normal, demikian juga PTH. Osteoporosis terjadi lebih sering pada wanita pascamenopause karena berkurangnya estrogen yang memelihara tulang. (Untuk keterangan lebih detil tentang osteoporosis, lihat fitur dalam boks di h. 797, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

■ PTH meningkatkan Ca^{2+} plasma dengan menarik Ca^{2+} dari bank tulang.

Selain faktor-faktor yang ditujukan untuk mengontrol efektivitas mekanis tulang, sepanjang hidup PTH menggunakan tulang sebagai "bank" untuk menarik Ca^{2+} sesuai kebutuhan agar kadar Ca^{2+} plasma dapat dipertahankan. Hormon paratiroid memiliki dua efek besar pada tulang yang meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} plasma. Pertama, hormon ini memicu efluks cepat Ca^{2+} ke dalam plasma dari *cadangan labil* Ca^{2+} yang jumlahnya terbatas di cairan tulang. Kedua, dengan merangsang disolusi tulang, hormon ini mendorong pemindahan



Gambar 19-19

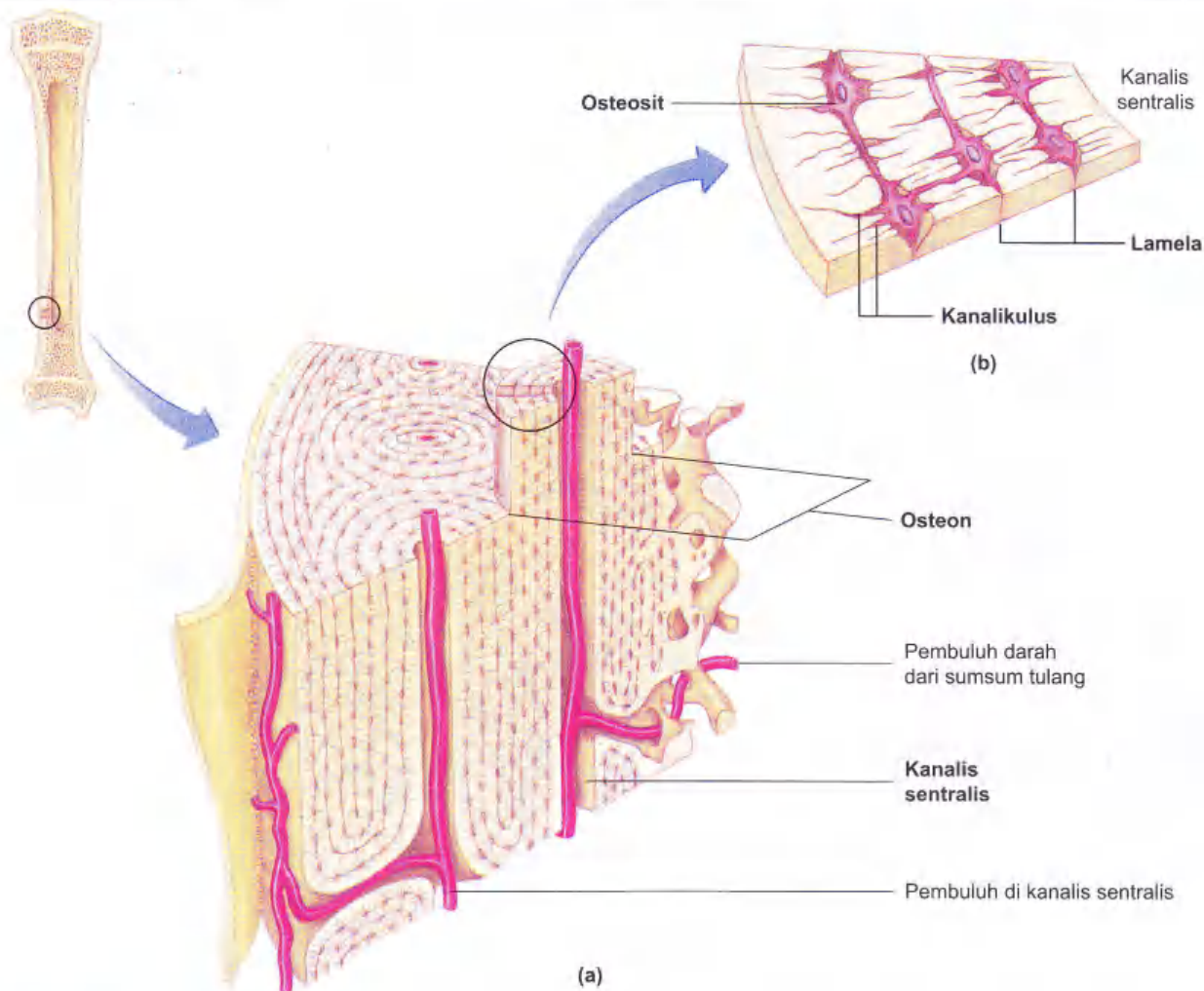
Peran osteoblas dalam mengatur perkembangan dan aktivitas osteoklas

Ca^{2+} dan PO_4^{3-} secara perlahan dari *cadangan stabil* mineral tulang di dalam tulang itu sendiri ke dalam plasma. Akibatnya, *remodeling* tulang bergeser ke arah resorpsi tulang dibandingkan pengendapan tulang. Marilah kita teliti secara lebih mendalam efek PTH dalam memobilisasi Ca^{2+} dari cadangan labil dan cadangan stabil di tulang.

■ Efek langsung PTH adalah mendorong pemindahan Ca^{2+} dari cairan tulang ke dalam plasma.

Sebagian besar tulang tersusun membentuk unit-unit **osteon**, yang masing-masing terdiri dari satu **kanalis sentralis** yang dikelilingi oleh **lamela** yang tersusun konsentrik. Lamela adalah lapisan osteosit yang terkubur di dalam tulang yang

diendapkan di sekitar eskosit-eskosit tersebut (Gambar 19-20). Osteon biasanya berjalan sejajar dengan sumbu panjang tulang. Pembuluh darah menembus tulang dari permukaan luar atau rongga sumsum dan berjalan melalui kanalis sentralis. Osteoblas terdapat di sepanjang permukaan luar tulang dan di sepanjang permukaan dalam yang melapisi kanalis sentralis. Osteoklas juga terdapat di permukaan tulang yang sedang mengalami resorpsi. Osteoblas permukaan dan osteosit yang terkubur tersebut dihubungkan oleh anyaman ekstensif saluran-saluran halus berisi cairan, **kanalikulus**, yang memungkinkan pertukaran bahan antara osteosit yang terperangkap tersebut dan sirkulasi. Saluran-saluran halus ini juga mengandung juluran-juluran panjang halus dari osteosit dan osteoblas yang berhubungan satu sama lain, seolah-olah sel-sel tersebut saling “berpegangan tangan”. Anyaman sel yang saling berhubungan ini, yang disebut **membran tulang**



Gambar 19-20

Organisasi tulang menjadi osteon-osteon. (a) Osteon, unit struktural sebagian besar tulang, terdiri dari lamela konsentrik (lapisan osteosit yang terkubur oleh tulang yang diendapkan sendiri di sekitar osteosit-osteosit tersebut) mengelilingi sebuah kanalis sentralis. Sebuah cabang pembuluh darah halus menelusuri kanalis sentralis. (b) Pembesaran lamela di dalam sebuah osteon. Suatu anyaman saluran halus, kanalikulus, menghubungkan osteosit-osteosit satu sama lain dan dengan kanalis sentralis. Dari osteosit menjulur prosesus sitoplasma panjang ke osteosit di dalam kanalikulus ini.

(Sumber: Dimodifikasi dan digambar ulang dengan ijin dari A Spence dan E Mason, *Human Anatomy and Physiology*, 3rd ed. Hak cipta © 1987 oleh Benjamin-Cummings Publishing Company. Dicitak ulang dengan ijin dari Pearson Education, Inc.).

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Osteoporosis: Penyebab Kerapuhan Tulang

Osteoporosis, penurunan kepadatan tulang akibat berkurangnya pengendapan matriks organik tulang (lihat gambar yang menyertai), adalah suatu masalah kesehatan besar yang mengenai 38 juta orang di Amerika Serikat. Keadaan ini terutama banyak dijumpai pada wanita perimenopause dan pascamenopause. (*Perimenopause* adalah masa peralihan dari siklus haid normal ke penghentian haid akibat menurunnya fungsi ovarium. *Menopause* adalah penghentian haid secara permanen). Selama waktu ini, wanita mulai kehilangan 1% atau lebih densitas tulangnya per tahun. Kepadatan tulang wanita lanjut usia biasanya hanya 50% sampai 80% dari kepadatan puncak mereka pada usia 35 tahun, sementara tulang pria lanjut usia mempertahankan 80% sampai 90% dari kepadatan masa muda mereka.

Osteoporosis adalah penyebab tingginya insidens fraktur tulang pada wanita berusia lebih dari 50 tahun dibandingkan populasi pada umumnya. Karena massa tulang berkurang maka tulang menjadi lebih rapuh dan lebih rentan patah akibat jatuh, terpukul, atau mengangkat sesuatu yang normalnya tidak akan mempengaruhi tulang normal. Untuk setiap pengurangan 10% massa tulang, risiko fraktur berlipat dua. Osteoporosis adalah penyebab yang mendasari sekitar 1,5 juta fraktur setiap tahun, dengan 530.000 di antaranya adalah fraktur vertebra dan 227.000 fraktur panggul. Biaya perawatan dan rehabilitasinya adalah 14 milyar \$ per tahun. Biaya nyeri, penderitaan, dan hilangnya independensi tak terhitung. Separuh dari wanita Amerika mengalami nyeri dan deformitas tulang belakang pada usia 75 tahun.

Terapi Obat untuk Osteoporosis

Terapi sulih estrogen, suplementasi Ca^{2+} , dan program olahraga angkat beban yang teratur, secara tradisional telah menjadi pendekatan terapetik yang paling sering dilakukan untuk memperkecil atau memulihkan kerapuhan tulang. Estrogen memperlambat kehilangan tulang dengan menghambat aktivitas osteoklas dan memperlama usia osteoblas dengan menekan apoptosis (bunuh diri sel; lihat h. 132). Namun, terapi estrogen dilaporkan berkaitan dengan peningkatan risiko kanker payudara dan



Tulang normal

Tulang osteoporosis

Perbandingan tulang normal dan osteoporotik. Perhatikan berkurangnya kepadatan tulang osteoporotik dibandingkan dengan tulang normal.

penyakit kardiovaskular, dan pemberian Ca^{2+} saja tidak efektif dalam menghentikan penipisan tulang seperti semula diharapkan.

The Food and Drug Administration baru-baru ini menyetujui penggunaan empat obat baru untuk mengobati osteoporosis: alendronat, kalsitonin dalam bentuk semprot hidung, raloksifen, dan teriparatid; dan beberapa obat lain juga memberi harapan:

- **Alendronat (Fosamax)** adalah obat osteoporosis nonhormonal pertama. Obat ini bekerja dengan menghambat efek perusakan tulang osteoklas.
- **Kalsitonin (Miacalcin)**, hormon sel C tiroid yang memperlambat aktivitas osteoklas, digunakan untuk mengobati osteoporosis stadium lanjut, tetapi obat ini harus disuntikkan setiap hari, suatu kendala bagi kepatuhan pasien. Kini kalsitonin tersedia dalam bentuk semprot hidung yang lebih disukai pasien (*Forticol*).
- **Raloksifen (Evista)** tergolong dalam suatu kelompok baru obat yang dikenal sebagai *selective estrogen receptor modulators* (SERMs). Raloksifen tidak berikatan dengan reseptor estrogen di organ reproduksi tetapi berikatan dengan

reseptor estrogen di luar sistem reproduksi, misalnya di tulang. Melalui pengikatan reseptor yang selektif ini, raloksifen meniru efek positif estrogen pada tulang untuk menghasilkan proteksi terhadap osteoporosis dengan menekan aktivitas osteoklas sembari menghindari kemungkinan efek samping estrogen pada organ reproduksi yang berbahaya, misalnya peningkatan risiko kanker payudara.

- **Teriparatid (Forteo)**, adalah obat osteoporosis terbaru dan merupakan terapi pertama yang merangsang pembentukan tulang, bukan mencegah pengurangannya seperti yang dilakukan oleh obat lain. Teriparatid, yang harus disuntikkan, adalah fragmen aktif hormon paratiroid (PTH). Meskipun paparan berkepanjangan ke PTH, seperti pada hiperparatiroidisme, meningkatkan aktivitas osteoklas dan mendorong penguraian tulang, namun bukti-bukti mengisyaratkan sebaliknya, bahwa pemberian intermiten PTH (atau fragmen teriparatidnya yang aktif) meningkatkan pembentukan osteoblas dan memperlama usia sel-sel pembentuk tulang ini dengan menghambat apoptosis osteoblas.
- **Golongan statin** (contohnya *Lipitor*) adalah kelompok obat lain yang

(berlanjut)

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Osteoporosis: Penyebab Kerapuhan Tulang (lanjutan)

memberi harapan dalam pengobatan osteoporosis. Statin telah umum digunakan sebagai obat penurun kolesterol. Obat golongan ini juga merangsang aktivitas osteoblas, mendorong pembentukan tulang dan mengurangi angka fraktur, yaitu manfaat lain selain efeknya pada kolesterol. Obat ini belum secara spesifik disetujui untuk digunakan dalam pencegahan kerapuhan tulang.

- **ANGELS** (*activators of nongenomic estrogen-like signaling*) adalah kelas baru obat osteoporosis yang sedang dikembangkan. Sebagian besar efek estrogen ditimbulkan oleh pengikatan estrogen ke reseptornya di nukleus sel sasaran. Pengikatan ini kemudian mengaktifkan gen-gen tertentu, seperti yang dilakukan oleh semua steroid (lihat h. 132). Namun, para ilmuwan baru-baru ini menemukan bahwa estrogen menghambat apoptosis osteoblas dengan menggunakan jalur yang berbeda. Pada jalur sinyal sitoplasma alternatif ini, untuk menimbulkan efeknya estrogen berikatan dengan suatu reseptor di sitoplasma dan bukan berikatan dengan reseptor di nukleus. *Estren*, obat ANGELS pertama, mengaktifkan

jalur sinyal sitoplasma estrogen untuk menghambat apoptosis osteoblas. Kata ANGELS merujuk kepada pengaktifan jalur nongenomik ini, yang berbeda dari SERMs, yang mengaktifkan jalur tradisional estrogen di tulang.

Manfaat Olahraga bagi Tulang

Meskipun terdapat kemajuan dalam terapi osteoporosis namun terapi tersebut umumnya kurang memuaskan, dan semua obat saat ini berkaitan dengan efek samping. Karena itu, pencegahan sejauh ini masih merupakan pendekatan terbaik untuk menangani penyakit ini. Tindakan pencegahan terbaik tampaknya adalah pembentukan tulang yang kuat sebelum menopause melalui olahraga yang adekuat dan diet kaya Ca^{2+} . Besarnya cadangan tulang pada usia pertengahan memperlambat manifestasi klinis osteoporosis pada usia lanjut. Aktivitas fisik yang berlanjut seumur hidup tampaknya memperlambat atau mencegah pengeroposan tulang, bahkan pada usia lanjut.

Telah banyak dibuktikan bahwa osteoporosis dapat disebabkan oleh *disuse* – yaitu, akibat berkurangnya beban mekanis pada tulang. Perjalanan di luar angkasa jelas memperlihatkan

bahwa ketiadaan gravitasi menyebabkan penurunan densitas tulang. Studi-studi pada atlet, sebaliknya, memperlihatkan bahwa aktivitas fisik yang menimbulkan beban meningkatkan kepadatan tulang. Di dalam kelompok-kelompok atlet, densitas tulang berkorelasi langsung dengan beban yang harus dipikul tulang. Jika kita melihat tulang paha (femur) atlet, densitas tulang tertinggi ditemukan pada atlet angkat beban, diikuti secara berurutan oleh pelontar martil, pelari, pemain bola, dan akhirnya perenang. Pada kenyataannya, densitas perenang tidak berbeda dari kontrol nonatlet. Berenang tidak menimbulkan beban bagi tulang. Densitas tulang pada lengan aktif pemain tenis pria ditemukan lebih besar 35% daripada lengannya yang tak bermain; pemain tenis wanita terbukti memiliki densitas lengan bermain 28% lebih besar daripada lengan satunya. Satu penelitian mendapatkan bahwa aktivitas yang sangat ringan penghuni panti wreda, yang usianya rerata 82 tahun, tidak hanya memperlambat pengurangan tulang tetapi bahkan menyebabkan peningkatan tulang selama periode 36 bulan. Karena itu, olahraga adalah cara terbaik untuk melawan osteoporosis.

osteositik-osteoblastik, memisahkan tulang bermineral itu sendiri dari plasma di dalam kanalis sentralis (Gambar 19-21a). Cadangan labil Ca^{2+} yang terbatas ini berada di **cairan tulang** yang berada di antara membran tulang ini dan tulang di dekatnya di kanalikulus dan sepanjang permukaan kanalis sentralis.

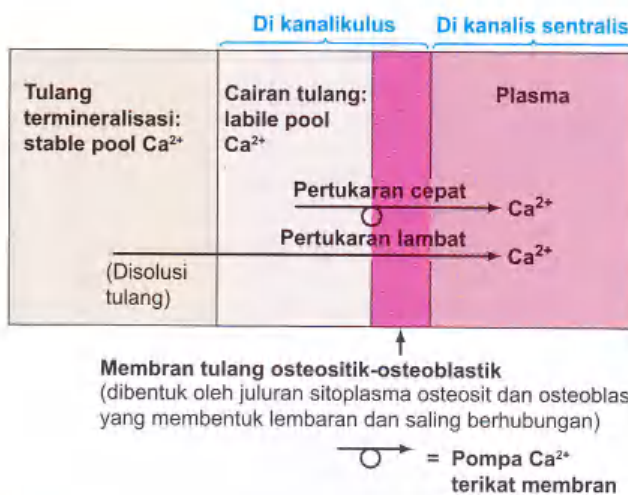
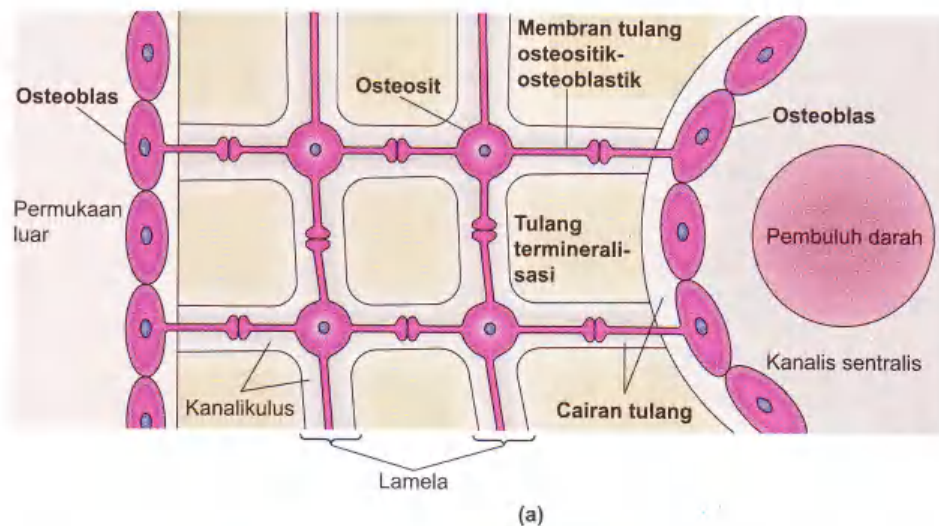
Kerja paling awal PTH adalah mengaktifkan pompa Ca^{2+} terikat membran di membran plasma osteosit dan osteoblas. Pompa ini mendorong perpindahan Ca^{2+} , tanpa disertai oleh PO_4^{3-} , dari cairan tulang ke dalam sel-sel tersebut. Dari sini, Ca^{2+} dipindahkan ke dalam plasma di kanalis sentralis. Karena itu, PTH merangsang pemindahan Ca^{2+} dari cairan tulang menembus membran osteositik-osteoblas ke dalam plasma. Perpindahan Ca^{2+} keluar dari cadangan labil menembus membran tulang menghasilkan pertukaran cepat antara tulang dan plasma (Gambar 19-21b). Karena luasnya permukaan membran osteositik-osteoblastik maka perpindahan Ca^{2+} yang jumlahnya sedikit menembus masing-masing sel diperbanyak menjadi fluks Ca^{2+} besar-besaran antara cairan tulang dan plasma.

Setelah Ca^{2+} dipompa keluar, cairan tulang diganti dengan Ca^{2+} dari tulang yang mengalami mineralisasi parsial di sepanjang permukaan tulang sekitar. Karena itu, pertukaran cepat Ca^{2+} tidak melibatkan resorpsi tulang yang telah mengalami mineralisasi sempurna, dan massa tulang tidak

berkurang. Melalui cara ini, PTH menarik keluar Ca^{2+} dari “ATM” bank tulang dan cepat meningkatkan kadar Ca^{2+} plasma tanpa benar-benar masuk ke dalam bank (yaitu, tanpa menguraikan tulang yang telah mengalami mineralisasi itu sendiri). Pada keadaan normal, pertukaran ini jauh lebih penting untuk mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} plasma daripada pertukaran lambat.

■ Efek kronik PTH adalah mendorong disolusi lokal tulang untuk membebaskan Ca^{2+} ke dalam plasma.

Pada kondisi-kondisi hipokalsemia kronik, seperti yang terjadi pada defisiensi Ca^{2+} dalam diet, PTH mempengaruhi pertukaran lambat Ca^{2+} antara tulang itu sendiri dan CES dengan mendorong disolusi lokal tulang. Hormon ini melakukannya dengan merangsang osteoklas untuk menelan tulang, meningkatkan pembentukan lebih banyak osteoklas, dan secara transien menghambat aktivitas osteoblas. Tulang mengandung sedemikian banyak Ca^{2+} dibandingkan dengan plasma (lebih dari 1000 kali lebih banyak) sehingga meskipun PTH mendorong peningkatan resorpsi tulang namun tidak terlihat efek nyata yang segera pada tulang karena proporsi tulang yang terkena amatlah kecil. Namun, jumlah Ca^{2+}



- Pada pertukaran cepat, Ca^{2+} dipindahkan dari labile pool di cairan tulang ke dalam plasma melalui pompa Ca^{2+} yang diaktifkan oleh PTH yang terletak di membran tulang osteositik-osteoblastik.
- Pada pertukaran lambat, Ca^{2+} dipindahkan dari stable pool di tulang yang termineralisasi ke dalam plasma melalui disolusi tulang yang dipicu oleh PTH.

Gambar 19-21

(b)

Pertukaran cepat dan lambat Ca^{2+} menembus membran tulang osteositik-osteoblastik. (a) Gambaran skematik membran tulang osteositik-osteoblastik. Osteosit yang terkubur dan osteoblas permukaan saling berhubungan melalui tonjolan panjang sitoplasma yang menjulur dari sel-sel ini dan saling berhubungan di dalam kanalikulus. Anyaman sel yang saling berhubungan ini, membran tulang osteositik-osteoblastik, memisahkan tulang termineralisasi dari plasma di kanalikulus sentralis. Cairan tulang terletak antara membran dan tulang termineralisasi. (b) Gambaran skematik pertukaran Ca^{2+} antara tulang dan plasma yang berlangsung cepat dan lambat.

yang “dipinjam” dari bank tulang, meskipun sangat kecil, dapat menyelamatkan nyawa karena memulihkan kadar Ca^{2+} plasma ke normal. Ca^{2+} yang dipinjam kemudian kembali diendapkan di tulang di lain waktu ketika pasokan Ca^{2+} lebih berlimpah. Sementara itu, kadar Ca^{2+} plasma tetap dipertahankan tanpa mengorbankan integritas tulang. Namun, sekresi berlebihan PTH yang terus-menerus (berbulan atau bertahun) akhirnya menyebabkan terbentuknya rongga-rongga di seluruh tulang yang terisi oleh osteoklas yang sangat besar.

Ketika PTH mendorong larutnya kristal $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ di tulang untuk mengambil kandungan Ca^{2+} -nya, baik Ca^{2+} maupun PO_4^{3-} dibebaskan ke dalam plasma. Peningkatan PO_4^{3-} plasma merupakan hal yang tidak diinginkan, tetapi

PTH menghadapi dilema ini dengan pengaruhnya pada ginjal, suatu topik yang sekarang akan kita bahas.

■ PTH bekerja pada ginjal untuk menghemat Ca^{2+} dan mengeluarkan PO_4^{3-} .

Hormon paratiroid merangsang konservasi Ca^{2+} dan mendorong eliminasi PO_4^{3-} oleh ginjal selama pembentukan urin. Di bawah pengaruh PTH, ginjal dapat meningkatkan reabsorpsi Ca^{2+} yang terfiltrasi sehingga Ca^{2+} yang lolos ke urin lebih sedikit. Efek ini meningkatkan kadar Ca^{2+} plasma dan menurunkan pengeluaran Ca^{2+} di urin. (Akan sia-sia jika tulang diresorpsi untuk memperoleh lebih banyak Ca^{2+} yang

kemudian keluar melalui urin). Sebaliknya, PTH menurunkan reabsorpsi PO_4^{3-} sehingga ekskresi PO_4^{3-} di urin meningkat. Akibatnya, PTH menurunkan kadar PO_4^{3-} plasma bersamaan dengan efeknya yang meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} .

Pengeluaran PO_4^{3-} ekstra yang dipicu oleh PTH dari cairan tubuh ini penting untuk mencegah pengendapan Ca^{2+} yang dibebaskan dari tulang. Karena karakteristik kelarutan garam $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, maka hasil kali konsentrasi Ca^{2+} plasma dan konsentrasi PO_4^{3-} plasma harus kira-kira sama. Karena itu, terdapat hubungan terbalik antara konsentrasi Ca^{2+} dan PO_4^{3-} plasma; sebagai contoh, ketika kadar PO_4^{3-} plasma meningkat, sebagian Ca^{2+} plasma dipaksa kembali masuk tulang melalui pembentukan kristal hidroksiapatit sehingga kadar Ca^{2+} berkurang dan produk kalsium fosfat dijaga konstan. Hubungan terbalik ini terjadi karena konsentrasi ion Ca^{2+} dan PO_4^{3-} di CES berada dalam keseimbangan dengan kristal tulang.

Ingatlah bahwa baik Ca^{2+} maupun PO_4^{3-} dibebaskan dari tulang ketika PTH mendorong disolusi tulang. Karena PTH disekresikan hanya jika Ca^{2+} plasma turun di bawah normal maka Ca^{2+} yang dibebaskan diperlukan untuk memulihkan Ca^{2+} plasma ke normal, sedangkan PO_4^{3-} yang dibebaskan cenderung menaikkan kadar PO_4^{3-} plasma melebihi normal. Jika kadar PO_4^{3-} dibiarkan meningkat melebihi normal maka sebagian dari Ca^{2+} yang dibebaskan akan harus diendapkan kembali ke tulang bersama dengan PO_4^{3-} agar produk kalsium fosfat konstan. Redeposisi Ca^{2+} ini akan menurunkan Ca^{2+} plasma, yaitu efek yang berlawanan dari yang diinginkan. Karena itu PTH bekerja pada ginjal untuk menurunkan reabsorpsi PO_4^{3-} oleh tubulus ginjal. Hal ini meningkatkan ekskresi PO_4^{3-} di urin dan menurunkan konsentrasinya dalam plasma, meskipun terjadi pembebasan PO_4^{3-} ekstra dari tulang ke dalam darah.

Efek penting ketiga PTH pada ginjal (selain meningkatkan reabsorpsi Ca^{2+} dan menurunkan reabsorpsi PO_4^{3-}) adalah meningkatkan pengaktifan vitamin D oleh ginjal.

■ PTH secara tak langsung mendorong penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} oleh usus.

Meskipun PTH tidak memiliki efek langsung pada usus namun hormon ini secara tak langsung meningkatkan penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} dari usus halus dengan membantu mengaktifkan vitamin D. Vitamin ini, sebaliknya, secara langsung meningkatkan penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} di usus, suatu topik yang akan segera kita bahas secara lebih lengkap.

■ Regulator utama sekresi PTH adalah konsentrasi Ca^{2+} bebas.

Semua efek PTH meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} plasma. Karena itu, sekresi PTH meningkat sebagai respons terhadap penurunan konsentrasi Ca^{2+} plasma dan menurun oleh peningkatan kadar Ca^{2+} plasma. Sel-sel sekretorik kelenjar paratiroid peka terhadap perubahan kadar Ca^{2+} bebas dalam plasma. Karena PTH mengatur konsentrasi Ca^{2+} plasma maka

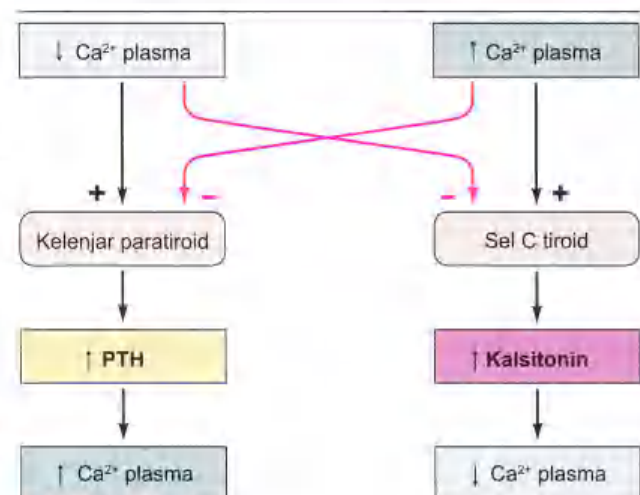
hubungan ini membentuk lengkung umpan balik negatif sederhana untuk mengontrol sekresi PTH tanpa melibatkan intervensi saraf atau hormon lain (Gambar 19-22).

■ Kalsitonin menurunkan konsentrasi Ca^{2+} plasma tetapi tidak penting dalam kontrol normal metabolisme Ca^{2+} .

Kalsitonin, suatu hormon yang diproduksi oleh sel C kelenjar tiroid, juga memiliki pengaruh pada kadar Ca^{2+} plasma. Seperti PTH, kalsitonin memiliki dua efek pada tulang, tetapi dalam hal ini kedua efek *menurunkan* kadar Ca^{2+} plasma. Pertama, dalam jangka pendek kalsitonin menurunkan perpindahan Ca^{2+} dari cairan tulang ke dalam plasma. Kedua, dalam jangka panjang kalsitonin menurunkan resorpsi tulang dengan menghambat aktivitas osteoklas. Penekanan resorpsi tulang menurunkan kadar PO_4^{3-} serta mengurangi konsentrasi Ca^{2+} plasma. Efek hipokalsemik dan hipofosfatemik kalsitonin seluruhnya disebabkan oleh efek hormon ini pada tulang. Hormon ini tidak berefek pada ginjal atau usus.

Seperti pada PTH, regulator utama pelepasan kalsitonin adalah konsentrasi Ca^{2+} bebas dalam plasma, tetapi berbeda dengan efeknya pada pelepasan PTH, peningkatan Ca^{2+} plasma merangsang sekresi kalsitonin dan penurunan Ca^{2+} plasma menghambat sekresi kalsitonin (Gambar 19-22). Karena kalsitonin menurunkan kadar Ca^{2+} plasma, maka sistem ini membentuk kontrol umpan balik negatif sederhana kedua atas konsentrasi Ca^{2+} plasma, sistem yang berlawanan dengan sistem PTH.

Namun, sebagian besar bukti mengisyaratkan bahwa peran kalsitonin tidak banyak atau tidak ada dalam kontrol normal metabolisme Ca^{2+} atau PO_4^{3-} . Meskipun kalsitonin melindungi tubuh dari hiperkalsemia namun kondisi ini jarang terjadi pada keadaan normal. Selain itu, pengangkatan tiroid atau tumor penghasil kalsitonin tidak mengubah kadar Ca^{2+} atau PO_4^{3-} , mengisyaratkan bahwa hormon ini dalam keadaan normal tidak esensial untuk mempertahankan



Gambar 19-22

Lengkung umpan balik negatif yang mengontrol sekresi hormon paratiroid (PTH) dan kalsitonin

homeostasis Ca^{2+} atau PO_4^{3-} . Namun, kalsitonin mungkin berperan dalam melindungi integritas tulang ketika terjadi peningkatan besar kebutuhan akan Ca^{2+} , misalnya sewaktu kehamilan atau menyusui. Selain itu, sebagian pakar berspekulasi bahwa kalsitonin mungkin mempercepat penyimpanan Ca^{2+} yang baru diserap setelah makan. Hormon-hormon saluran cerna yang disekresikan selama pencernaan terbukti merangsang pelepasan kalsitonin.

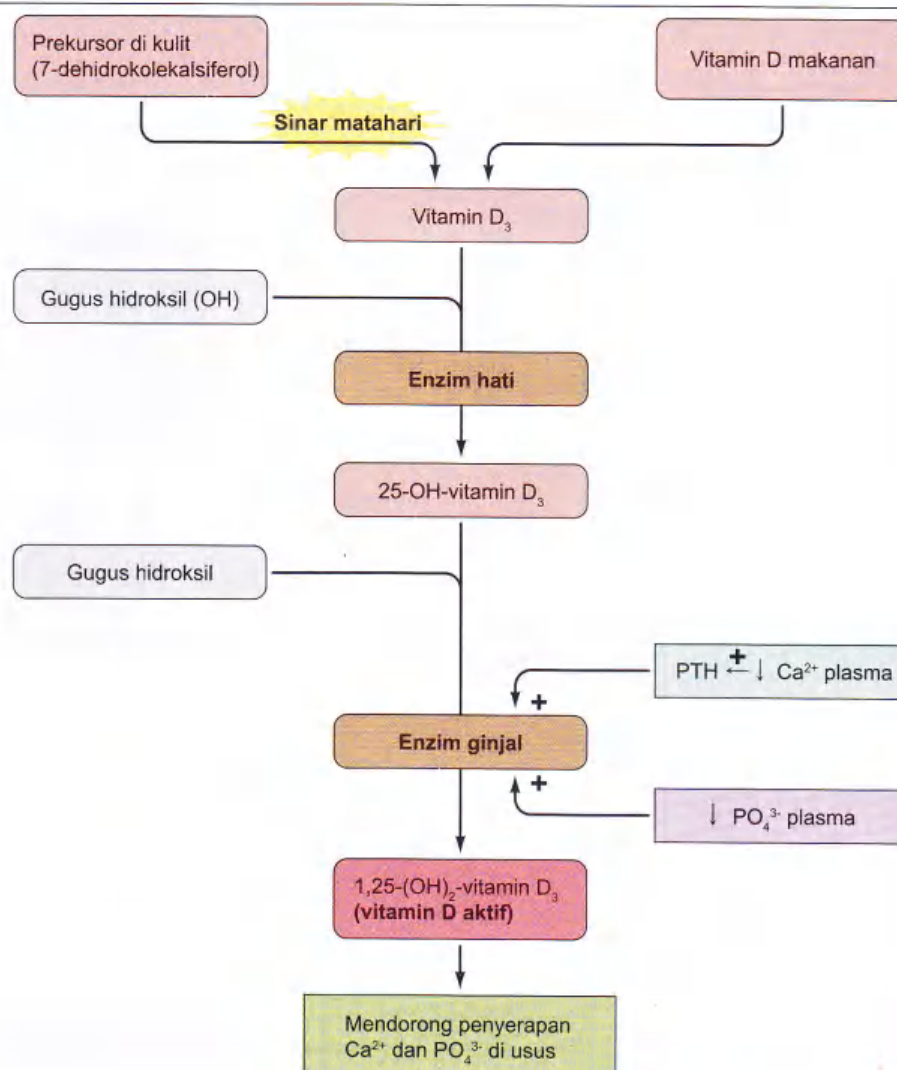
■ Vitamin D sebenarnya adalah suatu hormon yang meningkatkan penyerapan kalsium di usus.

Faktor terakhir yang terlibat dalam pengaturan metabolisme Ca^{2+} adalah **kolekalsiferol**, atau **vitamin D**, suatu senyawa mirip steroid yang esensial bagi penyerapan Ca^{2+} di usus. Vitamin D seyogianya dinggap sebagai suatu hormon karena tubuh dapat memproduksinya di kulit dari prekursor yang berkaitan dengan kolesterol (7-dehidrokolesterol) pada pajanan ke sinar matahari. Zat ini kemudian dibebaskan ke dalam darah untuk bekerja di tempat jauh, usus. Karena itu, kulit sebenarnya adalah suatu kelenjar endokrin dan vitamin

D adalah suatu hormon. Namun, secara tradisional pembawa pesan kimiawi ini dianggap sebagai vitamin, karena dua alasan. Pertama, zat ini pertama kali ditemukan dan diisolasi dari sumber makanan dan dinamai vitamin. Kedua, meskipun kulit akan mampu menghasilkan vitamin D dalam jumlah memadai jika terpajan ke sinar matahari yang cukup namun berdiam diri dalam ruangan dan memakai baju karena udara dingin dan kebiasaan sosial di Amerika Serikat dan di banyak bagian lain di dunia hampir setiap waktu tidak memungkinkan kulit terpajan ke sinar matahari. Karena itu, paling tidak sebagian dari vitamin D yang esensial ini harus berasal dari makanan.

PENGAKTIFAN VITAMIN D

Dari manapun sumbernya, vitamin D secara biologis inaktif ketika pertama kali masuk ke dalam darah dari kulit atau saluran cerna. Zat ini harus diaktifkan oleh dua proses biokimiawi berurutan yang melibatkan penambahan dua gugus hidroksil ($-\text{OH}$) (Gambar 19-23). Reaksi-reaksi pertama terjadi di hati dan yang kedua di ginjal. Hasil akhir adalah produksi vitamin D bentuk aktif, $1,25-(\text{OH})_2\text{-vitamin D}_3$,



Gambar 19-23
Pengaktifan vitamin D.

yang juga dikenal sebagai *kalsitriol*. Enzim-enzim ginjal yang terlibat dalam tahap kedua pengaktifan vitamin D dirangsang oleh PTH sebagai respons terhadap penurunan Ca^{2+} plasma. Dalam tingkat yang lebih rendah, penurunan PO_4^{3-} plasma juga meningkatkan proses pengaktifan ini.

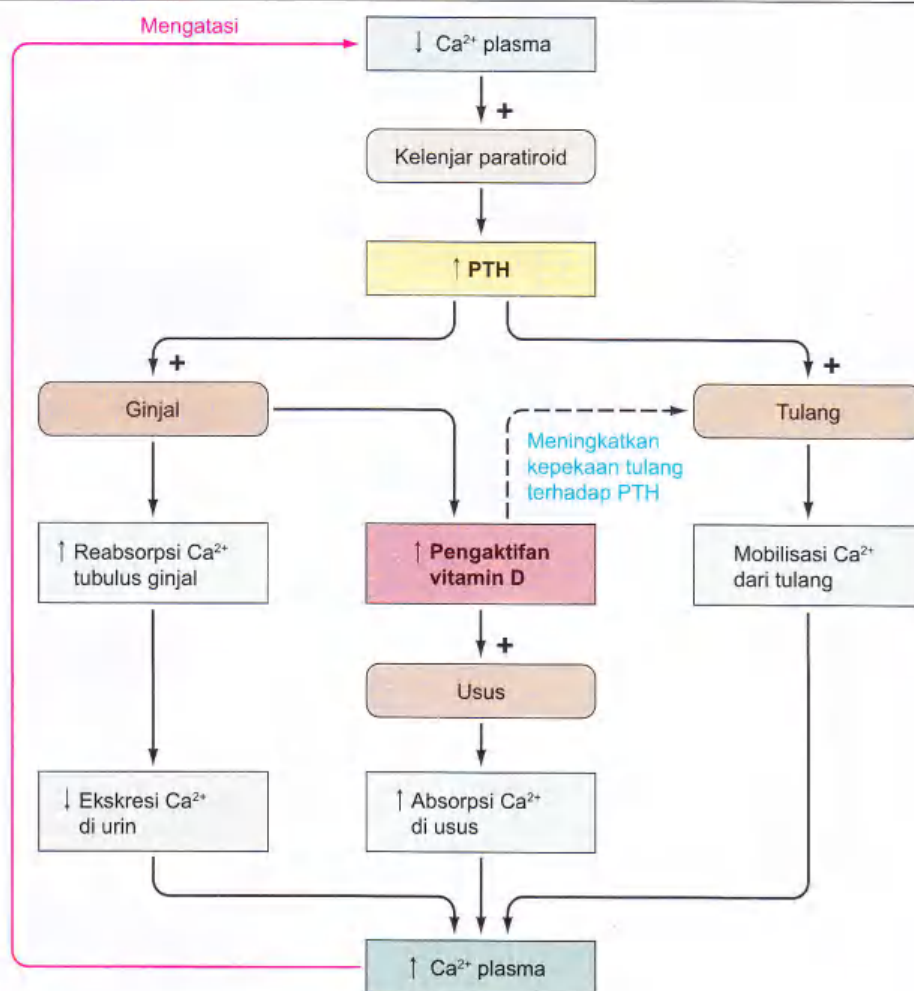
FUNGSI VITAMIN D

Efek paling dramatik dari vitamin D aktif adalah peningkatan penyerapan Ca^{2+} di usus. Tidak seperti kebanyakan konstituen makanan, Ca^{2+} dalam makanan tidak diserap secara serta merta oleh usus. Pada kenyataannya, sebagian besar Ca^{2+} yang tertelan biasanya tidak diserap dan keluar melalui tinja. Di bawah pengaruh vitamin D, lebih banyak Ca^{2+} makanan yang diserap ke dalam plasma ketika dibutuhkan. Bentuk aktif vitamin D, terlepas dari efeknya pada transpor Ca^{2+} , juga meningkatkan penyerapan PO_4^{3-} . Selain itu, vitamin D meningkatkan kepekaan tulang terhadap PTH. Karena itu, vitamin D dan PTH sangat saling tergantung (Gambar 19-24).

PTH terutama bertanggung jawab mengontrol homeostasis Ca^{2+} , karena efek vitamin D terlalu lambat untuk berperan secara substansial dalam regulasi kontinyu konsentrasi Ca^{2+} plasma. Namun, baik PTH maupun vitamin D esensial bagi keseimbangan Ca^{2+} , proses yang menjamin bahwa dalam jangka panjang, pemasukan Ca^{2+} ke dalam tubuh ekuivalen

dengan pengeluaran Ca^{2+} . Jika asupan Ca^{2+} dari makanan berkurang maka penurunan transien kadar Ca^{2+} plasma merangsang sekresi PTH. Peningkatan PTH memiliki dua efek penting untuk mempertahankan keseimbangan Ca^{2+} : (1) merangsang reabsorpsi Ca^{2+} oleh ginjal sehingga pengeluaran Ca^{2+} berkurang; dan (2) mengaktifkan vitamin D, yang meningkatkan efisiensi penyerapan Ca^{2+} makanan. Karena PTH juga mendorong resorpsi tulang maka akan terjadi pengurangan substansial mineral tulang jika asupan Ca^{2+} berkurang untuk waktu yang lama, meskipun tulang tidak secara langsung terlibat dalam mempertahankan pemasukan dan pengeluaran Ca^{2+} dalam keseimbangan.

Riset terakhir menunjukkan bahwa fungsi vitamin D jauh lebih luas daripada efeknya pada penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} makanan. Vitamin D, pada konsentrasi darah yang lebih tinggi daripada yang diperlukan untuk melindungi tulang, tampaknya menambah kekuatan otot dan juga penting dalam metabolisme energi dan sistem imun. Vitamin D membantu menghambat terjadinya diabetes melitus, melawan beberapa tipe kanker, dan menghambat penyakit otoimun misalnya sklerosis multipel melalui mekanisme yang belum diketahui. Berdasarkan efek-efek yang baru diketahui ini, para ilmuwan dan ahli gizi kini melakukan evaluasi ulang terhadap kecukupan harian anjuran (*recommended dietary*



Gambar 19-24
Interaksi antara PTH dan vitamin D dalam mengontrol kalsium plasma.

allowance, RDA) untuk vitamin D dalam makanan, khususnya jika pajanan sinar matahari kurang memadai. RDA kemungkinan akan ditingkatkan, tetapi nilai optimalnya masih perlu ditentukan dengan studi-studi lebih lanjut.

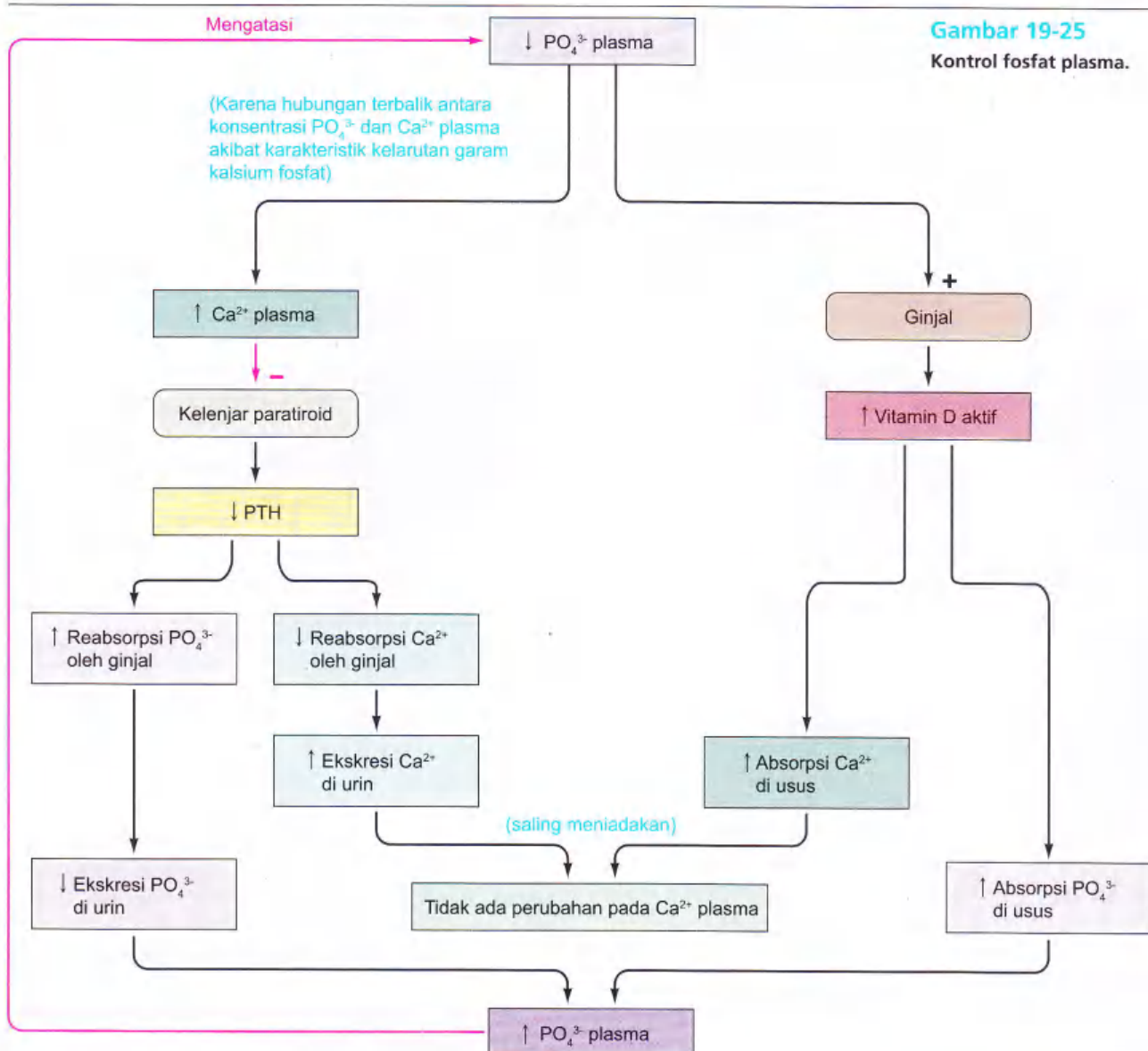
■ Metabolisme fosfat dikontrol oleh mekanisme yang sama dengan yang mengontrol metabolisme Ca^{2+} .

Konsentrasi PO_4^{3-} plasma tidak dikontrol seketat konsentrasi Ca^{2+} plasma. Fosfat diatur secara langsung oleh vitamin D dan secara tak langsung oleh lengkung umpan balik Ca^{2+} plasma-PTH. Sebagai gambaran, penurunan konsentrasi PO_4^{3-} plasma menimbulkan efek ganda untuk membantu meningkatkan kadar PO_4^{3-} kembali ke normal (Gambar 19-25). Pertama, karena hubungan terbalik antara konsentrasi PO_4^{3-} dan Ca^{2+} di plasma, maka penurunan PO_4^{3-} plasma meningkatkan Ca^{2+} plasma, yang secara langsung menekan sekresi PTH. Dengan

berkurangnya PTH maka reabsorpsi PO_4^{3-} di ginjal meningkat, mengembalikan konsentrasi PO_4^{3-} plasma ke arah normal. Kedua, penurunan PO_4^{3-} plasma juga meningkatkan pengaktifan vitamin D, yang kemudian mendorong penyerapan PO_4^{3-} di usus. Hal ini ikut membantu mengatasi hipofosfemia pemicu. Perhatikan bahwa perubahan-perubahan ini tidak mengganggu keseimbangan Ca^{2+} . Meskipun peningkatan vitamin D aktif merangsang penyerapan Ca^{2+} , namun penurunan PTH yang kemudian terjadi menghasilkan peningkatan kompensatorik ekskresi Ca^{2+} di urin karena reabsorpsi Ca^{2+} yang terfiltrasi berkurang.

■ Gangguan metabolisme Ca^{2+} dapat terjadi akibat kelainan kadar PTH atau vitamin D.

CATATAN KLINIS. Gangguan primer yang mempengaruhi metabolisme Ca^{2+} adalah PTH yang terlalu banyak atau terlalu sedikit atau defisiensi vitamin D.



HIPERSEKRESI PTH

Kelebihan sekresi PTH, atau **hiperparatiroidisme**, yang biasanya disebabkan oleh tumor dengan hipersekresi di salah satu kelenjar paratiroid, ditandai oleh hiperkalsemia dan hipofosfatemia. Pasien mungkin asimtomatik atau gejala dapat parah, bergantung pada besarnya masalah. Yang berikut adalah kemungkinan-kemungkinan yang dapat terjadi:

- Hiperkalsemia menurunkan eksitabilitas jaringan saraf dan otot, menyebabkan gangguan saraf dan kelemahan otot, termasuk penurunan kewaspadaan, kurangnya daya ingat, dan depresi. Juga dapat terjadi gangguan jantung.

- Mobilisasi berlebihan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} dari simpanan di tulang menyebabkan penipisan tulang, yang dapat menyebabkan cacat tulang dan peningkatan insidens fraktur.

- Terjadi peningkatan insidens batu ginjal yang mengandung Ca^{2+} karena Ca^{2+} yang terfiltrasi dalam jumlah besar dapat mengendap dan membentuk batu. Batu ini dapat mengganggu fungsi ginjal. Mengalirnya batu melalui ureter menyebabkan nyeri hebat. Karena berbagai kemungkinan ini maka hiperparatiroidisme dinamai penyakit "*bones, stones, and abdominal groans*" (tulang, batu, dan sakit perut).

- Yang juga menyebabkan "*abdominal groan*" tersebut adalah bahwa hiperkalsemia dapat menyebabkan gangguan pencernaan misalnya tukak peptik, mual, dan konstipasi.

HIPOSEKRESI PTH

Karena hubungan anatomik kelenjar paratiroid yang berdekatan dengan tiroid maka kausa tersering defisiensi sekresi PTH atau **hipoparatiroidisme** dahulu adalah pengangkatan tak sengaja kelenjar paratiroid (sebelum dokter mengetahui keberadaannya) sewaktu pengangkatan kelenjar tiroid (untuk mengobati penyakit tiroid). Jika semua jaringan paratiroid terangkat maka pasien tentu saja meninggal karena PTH esensial bagi kehidupan. Para dokter bingung mengapa sebagian pasien meninggal segera setelah tiroid mereka diangkat meskipun tidak terlihat adanya penyulit bedah. Kini setelah lokasi dan peran kelenjar paratiroid diketahui, para ahli bedah lebih berhati-hati untuk menyisakan jaringan paratiroid ketika mengangkat tiroid. Meskipun jarang, hiposekresi PTH dapat terjadi karena serangan otoimun terhadap kelenjar paratiroid.

Hipoparatiroidisme menyebabkan hipokalsemia dan hiperfosfatemia. Gejala terutama disebabkan oleh meningkatnya eksitabilitas neuromuskulus akibat berkurangnya kadar Ca^{2+} bebas dalam plasma. Jika PTH sama sekali tidak ada maka pasien akan cepat meninggal akibat spasme hipokalsemik otot-otot pernapasan. Pada defisiensi relatif PTH (bukan ketiadaan total), muncul gejala-gejala ringan peningkatan eksitabilitas neuromuskulus. Kram dan kedutan otot timbul akibat aktivitas spontan di saraf motorik, sementara kesemutan dan sensasi seperti ditusuk terjadi karena aktivitas spontan saraf sensorik. Perubahan mental mencakup iritabilitas dan paranoia.

DEFISIENSI VITAMIN D

Konsekuensi utama defisiensi vitamin D adalah gangguan penyerapan Ca^{2+} di usus. Dalam menghadapi penurunan

penyerapan Ca^{2+} , PTH mempertahankan kadar Ca^{2+} dengan mengorbankan tulang. Akibatnya, matriks tulang mengalami gangguan mineralisasi karena tidak tersedia garam-garam Ca^{2+} untuk diendapkan. Tulang yang mengalami demineralisasi menjadi lunak dan berubah bentuk, melengkung di bawah tekanan beban, khususnya pada anak. Keadaan ini dikenal sebagai **rakitis** pada anak dan **osteomalasia** pada dewasa.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Sejumlah kelenjar endokrin yang terletak di perifer berperan kunci dalam mempertahankan homeostasis, terutama melalui pengaruhnya pada laju berbagai reaksi metabolik dan pada keseimbangan elektrolit. Kelenjar-kelenjar endokrin ini mengeluarkan hormon sebagai respons terhadap rangsangan spesifik. Hormon-hormon tersebut, selanjutnya, menimbulkan efek yang bekerja secara umpan balik negatif untuk menahan perubahan yang memicu sekresinya, sehingga stabilitas lingkungan internal dapat dipertahankan. Kontribusi spesifik kelenjar endokrin perifer untuk homeostasis mencakup yang berikut:

- Dua hormon terkait erat yang disekresikan oleh kelenjar tiroid, tetraiodotironin (T_4) dan triiodotironin (T_3), meningkatkan laju metabolik keseluruhan. Efek ini tidak saja mempengaruhi laju pemakaian molekul nutrisi dan O_2 oleh sel di dalam lingkungan internal tetapi juga menghasilkan panas, yang membantu mempertahankan suhu tubuh.

- Korteks adrenal mengeluarkan tiga kelas hormon. Aldosteron, mineralokortikoid utama, esensial untuk keseimbangan Na^+ dan K^+ . Karena efek osmotik Na^+ maka keseimbangan Na^+ sangat penting untuk mempertahankan volume CES yang sesuai dan tekanan darah arteri. Efek ini esensial bagi kehidupan. Tanpa efek aldosteron yang menghemat Na^+ dan H_2O , akan sangat banyak plasma yang keluar di urin sehingga segera menyebabkan kematian. Pemeliharaan keseimbangan K^+ adalah esensial bagi homeostasis karena perubahan pada K^+ ekstrasel antara lain berpengaruh besar pada eksitabilitas neuromuskulus dan mengganggu fungsi normal jantung.

- Kortisol, glukokortikoid utama yang disekresikan oleh korteks adrenal, meningkatkan konsentrasi glukosa, asam lemak, dan asam amino plasma di atas normal. Meskipun mendestabilisasi konsentrasi molekul-molekul tersebut dalam lingkungan internal namun efek-efek ini secara tak langsung ikut berperan dalam homeostasis dengan segera menyediakan molekul-molekul sebagai sumber energi atau bahan baku untuk perbaikan jaringan yang membantu tubuh beradaptasi menghadapi situasi stres.

- Hormon seks yang dikeluarkan oleh korteks adrenal tidak berperan dalam homeostasis.

■ Hormon utama yang disekresikan oleh medula adrenal, epinefrin, umumnya memperkuat aktivitas sistem saraf simpatis. Hormon ini ikut serta dalam homeostasis melalui perannya dalam regulasi tekanan darah. Epinefrin juga berkontribusi untuk homeostasis secara tak langsung dengan membantu tubuh mempersiapkan diri untuk respons fisik puncak dalam situasi lawan atau lari. Hal ini mencakup peningkatan konsentrasi glukosa dan asam lemak di atas normal yang menyediakan tambahan sumber energi bagi aktivitas fisik yang akan meningkat.

■ Dua hormon utama oleh pankreas endokrin, insulin dan glukagon, penting untuk mengubah jalur metabolisme antara keadaan absorptif dan pasca-absorptif, yang mempertahankan kadar molekul nutrisi dalam plasma.

■ Hormon paratiroid dari kelenjar paratiroid sangat penting untuk mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} plasma. PTH esensial untuk hidup karena efek Ca^{2+} pada eksitabilitas neuromuskulus. Tanpa PTH, kematian segera terjadi akibat asfiksia yang ditimbulkan oleh spasme hebat otot-otot pernapasan.

RINGKASAN BAB

Kelenjar Tiroid (h. 757-764)

- Kelenjar tiroid mengandung dua jenis sel sekretorik endokrin: (1) sel folikel, yang menghasilkan hormon yang mengandung iodium, T_4 (tiroksin atau tetraiodotironin) dan T_3 (triiodotironin), yang secara kolektif dikenal sebagai hormon tiroid; dan (2) sel C, yang mensintesis hormon pengatur Ca^{2+} , kalsitonin. (*Lihatlah Gambar 19-1*).
- Semua tahap dalam sintesis hormon tiroid berlangsung di molekul besar tiroglobulin di dalam koloid, suatu lokasi ekstrasel "inland" yang terletak di bagian interior folikel tiroid. Hormon tiroid disekresikan melalui proses fagositosis sepotong koloid oleh sel folikel yang menyebabkan pembebasan T_4 dan T_3 yang lalu berdifusi menembus membran plasma dan masuk ke dalam darah. (*Lihatlah Gambar 19-1 dan 19-2*).
- Hormon tiroid adalah penentu utama laju metabolisme keseluruhan tubuh. Dengan mempercepat laju metabolisme sebagian besar jaringan, hormon ini meningkatkan produksi panas. Hormon tiroid juga meningkatkan kerja mediator-mediator kimiawi sistem saraf simpatis. Melalui cara ini dan cara lain, hormon tiroid secara tak langsung meningkatkan curah jantung. Yang terakhir, hormon tiroid esensial bagi pertumbuhan normal serta perkembangan dan fungsi sistem saraf.
- Sekresi hormon tiroid diatur oleh sistem umpan balik negatif antara TRH hipotalamus, TSH hipofisis anterior, dan T_3 dan T_4 kelenjar tiroid. Lengkung umpan balik ini mempertahankan kadar hormon tiroid relatif konstan. Pajanan dingin pada neonatus adalah satu-satunya sinyal ke hipotalamus yang diketahui efektif meningkatkan TRH dan selanjutnya meningkatkan sekresi hormon tiroid. (*Lihatlah Gambar 19-3*).

Kelenjar Adrenal (h. 764-773)

- Masing-masing (dari sepasang) kelenjar adrenal terdiri dari dua organ endokrin berbeda—korteks adrenal di sebelah luar yang menghasilkan steroid dan medula adrenal di sebelah dalam yang menghasilkan katekolamin. (*Lihatlah Gambar 19-7*).
- Korteks adrenal mengeluarkan tiga kategori hormon steroid: mineralokortikoid (terutama aldosteron), glukokortikoid (terutama kortisol), dan hormon seks adrenal (terutama androgen lemah, dehidroepiandrosteron).

■ Aldosteron mengatur keseimbangan Na^+ dan K^+ dan penting untuk homeostasis tekanan darah, yang dicapai secara sekunder oleh efek osmotik Na^+ dalam mempertahankan volume plasma, suatu efek yang menyelamatkan nyawa.

■ Kontrol sekresi aldosteron berkaitan dengan keseimbangan Na^+ dan K^+ serta dengan regulasi tekanan darah dan tidak dipengaruhi oleh ACTH.

■ Kortisol membantu tubuh mengatur metabolisme bahan bakar dan penting dalam adaptasi stres. Hormon ini meningkatkan kadar glukosa, asam amino, dan asam lemak darah serta mencadangkan glukosa untuk digunakan oleh otak yang dependen glukosa. Molekul-molekul organik yang dimobilisasi ini tersedia untuk digunakan sebagai sumber energi atau untuk memperbaiki jaringan yang rusak. (*Lihatlah Gambar 19-8 dan Tabel 19-3, h. 774*)

■ Sekresi kortisol diatur oleh lengkung umpan balik negatif yang melibatkan CRH hipotalamus dan ACTH hipofisis. Stres adalah perangsang paling kuat untuk peningkatan aktivitas sumbu CRH-ACTH-kortisol. Kortisol juga memperlihatkan irama diurnal khas. (*Lihatlah Gambar 18-3, h. 728; 18-4, h. 729; 19-8, h. 767; dan 19-12, h. 775*).

■ Dehidroepiandrosteron mengatur dorongan seks dan pertumbuhan rambut pubis pada wanita.

■ Medula adrenal terdiri dari neuron-neuron pascaganglion simpatis yang telah mengalami modifikasi. Bagian ini mengeluarkan katekolamin epinefrin ke dalam darah sebagai respons terhadap stimulasi simpatis. Umumnya epinefrin memperkuat efek sistem saraf simpatis dalam menghasilkan respons "lawan atau lari" sistemik dan dalam mempertahankan tekanan darah arteri. Epinefrin juga memiliki efek metabolisme penting, yaitu meningkatkan glukosa dan asam lemak darah. (*Lihatlah Gambar 7-4, h. 263, dan Tabel 19-2, h. 772*).

■ Perangsang utama peningkatan sekresi adrenomedula adalah pengaktifan sistem simpatis oleh stres (*Lihatlah Tabel 19-3 dan Gambar 19-12*).

Respons Stres Terpadu (h. 773-776)

■ Kata *stres* merujuk kepada respons nonspesifik generalisata tubuh terhadap setiap faktor yang mengalahkan, atau mengancam untuk mengalahkan, kemampuan kompensasi tubuh untuk mempertahankan homeostasis. Kata

stresor merujuk kepada semua rangsangan pengganggu yang memicu respons stres.

- Selain respons spesifik terhadap berbagai stresor, semua stresor menimbulkan respons stres generalisata yang serupa: (1) pengaktifan sistem saraf simpatis disertai oleh sekresi epinefrin, yang bersama-sama mempersiapkan tubuh untuk respons lawan atau lari; (2) pengaktifan sistem CRH-ACTH-kortisol, yang membantu tubuh menghadapi stres terutama dengan memobilisasi sumber daya metabolik; (3) peningkatan glukosa dan asam lemak darah melalui penurunan sekresi insulin dan peningkatan sekresi glukagon; dan (4) pemeliharaan volume dan tekanan darah melalui peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron bersama dengan peningkatan sekresi vasopresin. Semua efek ini dikoordinasikan oleh hipotalamus. (Lihatlah Gambar 19-11 dan 19-12 serta Tabel 19-3).

Kontrol Endokrin Metabolisme Bahan Bakar (h. 776-791)

- Metabolisme antara atau bahan bakar, secara kolektif, adalah sintesis (anabolisme), penguraian (katabolisme), dan transformasi ketiga kelas nutrien organik kaya energi—karbohidrat, lemak, dan protein—di dalam tubuh. (Lihatlah Tabel 19-4 dan Gambar 19-13).
- Glukosa dan asam lemak yang masing-masing berasal dari karbohidrat dan lemak, terutama digunakan sebagai bahan bakar metabolik, sementara asam amino yang berasal dari protein terutama untuk sintesis protein struktural dan enzim. (Lihatlah Tabel 19-5).
- Selama keadaan absorptif setelah makan, nutrien yang diserap dan berlebihan serta tidak segera digunakan untuk menghasilkan energi atau sintesis protein akan disimpan hingga jumlah terbatas sebagai glikogen di hati dan otot tetapi umumnya sebagai trigliserida di jaringan lemak. (Lihatlah Tabel 19-6).
- Selama keadaan pasca-absorptif antara waktu makan ketika tidak ada nutrien baru yang masuk ke darah, simpanan glikogen dan trigliserida dikatabolisasi untuk membebaskan molekul nutrien ke dalam darah. Jika dibutuhkan, protein tubuh diuraikan untuk membebaskan asam amino untuk diubah menjadi glukosa. Konsentrasi glukosa darah harus dipertahankan di atas batas kritis bahkan dalam keadaan pasca-absorptif, karena otak bergantung pada glukosa darah sebagai sumber energinya. Jaringan yang tidak bergantung pada glukosa beralih ke asam lemak sebagai bahan bakar metaboliknya sehingga glukosa disisakan hanya untuk otak. (Lihatlah Tabel 19-6).
- Pergeseran dalam jalur metabolik antara keadaan absorptif dan pasca-absorptif ini dikontrol oleh hormon. Hormon terpenting dalam hal ini adalah insulin. Insulin disekresikan oleh sel β pulau Langerhans, bagian endokrin dari pankreas. Hormon pankreas utama lainnya, glukagon, disekresikan oleh sel α pulau Langerhans. (Lihatlah Tabel 19-7, h. 792).
- Insulin adalah suatu hormon anabolik; hormon ini mendorong penyerapan glukosa, asam lemak, dan asam amino oleh sel dan meningkatkan perubahan zat-zat

tersebut masing-masing menjadi glikogen, trigliserida, dan protein. Dalam melakukannya, hormon ini menurunkan konsentrasi molekul-molekul organik kecil ini dalam darah.

- Sekresi insulin meningkat selama keadaan absorptif, terutama oleh efek langsung peningkatan glukosa darah terhadap sel β , dan terutama bertanggung jawab untuk mengarahkan lalu lintas molekul organik ke dalam sel selama keadaan ini. (Lihatlah Gambar 19-14 sampai 19-18).
- Glukagon memobilisasi molekul kaya energi dari simpanannya selama keadaan pasca-absorptif. Glukagon, yang disekresikan sebagai respons terhadap efek langsung penurunan glukosa darah pada sel α pankreas, umumnya melawan efek insulin. (Lihatlah Gambar 19-17 dan 19-18).

Kontrol Endokrin Metabolisme Kalsium (h. 791-804)

- Perubahan konsentrasi Ca^{2+} bebas dalam plasma, yaitu bentuk aktif biologis ion ini, menimbulkan efek yang besar dan membahayakan, terutama pada eksitabilitas neuromuskulus. Hiperkalsemia menurunkan kepekaan terhadap rangsang, sementara hiperkalsemia menyebabkan eksitabilitas berlebihan pada saraf dan otot. Jika eksitabilitas berlebihan ini cukup parah maka dapat terjadi kontraksi spastik mematikan otot-otot pernapasan.
- Tiga hormon mengatur konsentrasi Ca^{2+} plasma (dan secara bersamaan mengatur PO_4^{3-})—hormon paratiroid (PTH), kalsitonin, dan vitamin D.
- PTH, yang sekresinya secara langsung ditingkatkan oleh penurunan konsentrasi Ca^{2+} plasma, bekerja pada tulang, ginjal, dan usus untuk meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} plasma. Dalam melakukannya, hormon ini esensial untuk hidup dengan mencegah konsekuensi fatal hipokalsemia. Efek spesifik PTH pada tulang mendorong perpindahan Ca^{2+} dari cairan tulang ke dalam plasma dalam jangka pendek dan mendorong disolusi lokal tulang dengan meningkatkan aktivitas osteoklas (sel pelarut tulang) dalam jangka panjang. (Lihatlah Gambar 19-19 sampai 19-22).
- Disolusi kristal tulang kalsium fosfat menyebabkan pembebasan PO_4^{3-} dan Ca^{2+} ke dalam plasma. PTH bekerja pada ginjal untuk meningkatkan reabsorpsi Ca^{2+} yang terfiltrasi sehingga ekskresi Ca^{2+} di urin berkurang dan konsentrasinya dalam plasma meningkat. Secara bersamaan, PTH mengurangi reabsorpsi PO_4^{3-} ginjal, dengan cara ini meningkatkan ekskresi PO_4^{3-} dan menurunkan kadar PO_4^{3-} plasma. Hal ini penting karena peningkatan PO_4^{3-} plasma akan memicu pengendapan sebagian dari Ca^{2+} plasma kembali ke tulang.
- Selain itu, PTH mempermudah pengaktifan vitamin D, yang pada gilirannya merangsang penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} dari usus. (Lihatlah Gambar 19-23 dan 19-24).
- Vitamin D dapat disintesis dari turunan kolesterol di kulit jika terpajan ke sinar matahari, tetapi sumber endogen ini biasanya kurang memadai sehingga vitamin D harus didapatkan dari makanan. Dari kedua sumber ini, vitamin D mula-mula harus diaktifkan oleh hati dan kemudian oleh ginjal (tempat regulasi pengaktifan vitamin D oleh

PTH) sebelum zat ini dapat melakukan kerjanya di usus. (Lihatlah Gambar 19-23).

- Kalsitonin, suatu hormon yang diproduksi oleh sel C kelenjar tiroid, adalah faktor ketiga yang mengatur Ca^{2+} . Melalui mekanisme umpan balik negatif, kalsitonin di-

sekresikan sebagai respons terhadap peningkatan konsentrasi Ca^{2+} plasma dan bekerja menurunkan kadar Ca^{2+} plasma dengan menghambat aktivitas osteoklas tulang. Kalsitonin kurang penting kecuali pada keadaan hiperkalsemia yang jarang terjadi. (Lihatlah Gambar 19-22).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-60)

- Respons terhadap hormon tiroid dapat dideteksi dalam beberapa menit setelah sekresinya. (Benar atau salah?)
- Hipersekresi androgen adrenal biasanya disebabkan oleh defisiensi suatu enzim yang penting untuk sintesis kortisol. (Benar atau salah?)
- Hormon seks "pria" diproduksi baik oleh pria maupun wanita di korteks adrenal. (Benar atau salah?)
- Konsekuensi paling mengancam nyawa dari hipokalsemia adalah berkurangnya pembekuan darah. (Benar atau salah?)
- Kelebihan glukosa dan asam amino serta asam lemak dapat disimpan sebagai trigliserida. (Benar atau salah?)
- Insulin adalah satu-satunya hormon yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. (Benar atau salah?)
- Kristal tulang $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ membentuk cadangan labil tempat Ca^{2+} dapat dengan cepat diekstraksi di bawah pengaruh PTH. (Benar atau salah?)
- Semua Ca^{2+} yang ditelan akan diserap tanpa pandang bulu di usus. (Benar atau salah?)
- Molekul prekursor besar bersama yang menghasilkan ACTH, MSH, dan β -endorfin dikenal sebagai ...
- Lumen folikel tiroid terisi oleh ..., yang protein besar utama pembentuknya adalah ...
- Tiga jaringan utama yang tidak bergantung pada insulin untuk menyerap glukosa adalah ..., ..., dan ...
- ... adalah perubahan glukosa menjadi glikogen. ... adalah perubahan glikogen menjadi glukosa. ... adalah perubahan asam amino menjadi glukosa.
- Tiga kompartemen yang melakukan pertukaran Ca^{2+} dengan CES adalah ..., ..., dan ...
- Mana dari yang berikut adalah karakteristik keadaan pasca-absorptif? (Tunjukkan semua yang termasuk)
 - glikogenolisis
 - glukoneogenesis
 - lipolisis
 - glikogenesis
 - sintesis protein
 - sintesis trigliserida
 - penguraian protein
 - peningkatan sekresi insulin
 - peningkatan sekresi glukagon
 - penghematan glukosa
- Mana dari hormon berikut yang *tidak* memiliki efek metabolik langsung?
 - epinefrin
 - hormon pertumbuhan

- aldosteron
- kortisol
- hormon tiroid

- Tunjukkan bentuk primer dalam sirkulasi dan bentuk penyimpanan ketiga kelas nutrien organik ini

	Bentuk utama dalam sirkulasi	Bentuk utama dalam penyimpanan
Lemak	1. _____	2. _____
Protein	3. _____	4. _____
Karbohidrat	5. _____	6. _____

Pertanyaan Esai

- Jelaskan tahap-tahap sintesis hormon tiroid!
- Apa efek T_3 dan T_4 ? Mana yang lebih kuat? Dari mana sebagian besar T_3 dalam darah berasal?
- Jelaskan regulasi hormon tiroid!
- Bahaslah penyebab dan gejala hipotiroidisme dan hipertiroidisme. Untuk setiap penyebab, tunjukkan apakah timbul gondok atau tidak, dan jelaskan mengapa!
- Apa hormon-hormon yang dikeluarkan oleh korteks adrenal? Apa fungsi dan kontrol masing-masing hormon tersebut?
- Bahaslah penyebab dan gejala masing-masing jenis disfungsi adrenokorteks!
- Apa hubungan medula adrenal dengan sistem saraf simpatis? Apa fungsi epinefrin? Bagaimana pengeluaran epinefrin dikontrol?
- Definisikan stres! Jelaskan respons saraf dan hormon terhadap stresor!
- Definisikan *metabolisme bahan bakar*, *anabolisme*, dan *katabolisme*!
- Bedakan antara keadaan absorptif dan pasca-absorptif dalam kaitannya dengan penanganan molekul nutrient!
- Sebutkan dua jenis utama sel di pulau Langerhans, dan sebutkan produk hormon masing-masing!
- Bandingkan fungsi dan kontrol sekresi insulin dengan fungsi dan kontrol sekresi glukagon!
- Apa konsekuensi diabetes melitus? Bedakan antara diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2!
- Mengapa Ca^{2+} plasma harus diatur secara ketat?
- Jelaskan bagaimana osteoblas mempengaruhi fungsi osteoklas!
- Bahaslah kontribusi hormon paratiroid, kalsitonin, dan vitamin D terhadap metabolisme Ca^{2+} ! Jelaskan sumber dan kontrol masing-masing hormon ini!
- Bahaslah gangguan-gangguan utama pada metabolisme Ca^{2+} !

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-60)

1. Iodium secara alami terdapat di air laut dan banyak ditemukan di tanah sepanjang pantai. Ikan dan kerang yang hidup di laut dan tumbuhan yang tumbuh di pesisir menyerap iodium dari lingkungannya. Air tawar tidak mengandung iodium, dan tanah semakin kekurangan besi jika terletak semakin jauh dari laut. Dengan mengetahui hal ini, jelaskan mengapa Amerika Serikat bagian *midwestern* dahulu dikenal sebagai daerah gondok endemik. Mengapa daerah ini tidak lagi menjadi daerah gondok endemik meskipun tanahnya masih kekurangan iodium?
2. Mengapa dokter menganjurkan bahwa orang yang alergi terhadap sengatan lebah dan karenanya berisiko mengalami syok anafilaktik (lihat h. 484) membawa ampul epinefrin untuk segera disuntikkan jika mereka tersengat lebah?
3. Mengapa suatu infeksi cenderung meningkatkan kadar glukosa darah pada orang diabetes?
4. Pengetukan nervus fasialis di sudut rahang pada pasien dengan hiposekresi moderat hormon tertentu memicu seringai khas di sisi wajah tersebut. Kelainan endokrin apa yang dapat menimbulkan apa yang disebut sebagai *tanda Chvostek* ini?
5. Segera setelah teknik pengukuran kadar Ca^{2+} plasma dikembangkan pada tahun 1920-an, para dokter mengamati bahwa hiperkalsemia terjadi pada berbagai kanker. Para peneliti terdahulu menyarankan bahwa hiperkalsemia terkait keganasan ini berasal dari sel tumor metastatik (lihat h. 478) yang menginvasi dan merusak tulang sehingga terjadi pembebasan Ca^{2+} ke dalam darah. Pandangan ini disangkal ketika dokter mengamati bahwa hiperkalsemia sering terjadi tanpa adanya kelainan tulang. Selain itu, pasien kanker sering memperlihatkan hipofosfatemia selain hiperkalsemia. Temuan ini mendorong para peneliti mencurigai bahwa tumor mungkin menghasilkan bahan mirip PTH. Jelaskan bagaimana mereka sampai pada kesimpulan ini. Pada tahun 1987, bahan ini teridentifikasi dan dinamai *parathyroid hormone-related peptide (PTHrP)*, yang berikatan dan mengaktifkan reseptor PTH.

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-61)

Najma G pergi berobat setelah siklus haidnya berhenti dan ia mulai mengalami pertumbuhan rambut wajah yang berlebihan. Ia juga menjadi lebih haus daripada biasanya dan sering berkemih. Evaluasi klinis mengungkapkan bahwa

Najma mengalami hiperglikemia. Dokternya mengatakan bahwa ia mengidap suatu penyakit endokrin yang dijuluki "*diabetes of bearded ladies*". Berdasarkan gejalanya dan pengetahuan anda tentang sistem endokrin, apa defek yang menurut anda mendasari kondisi Najma ini?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

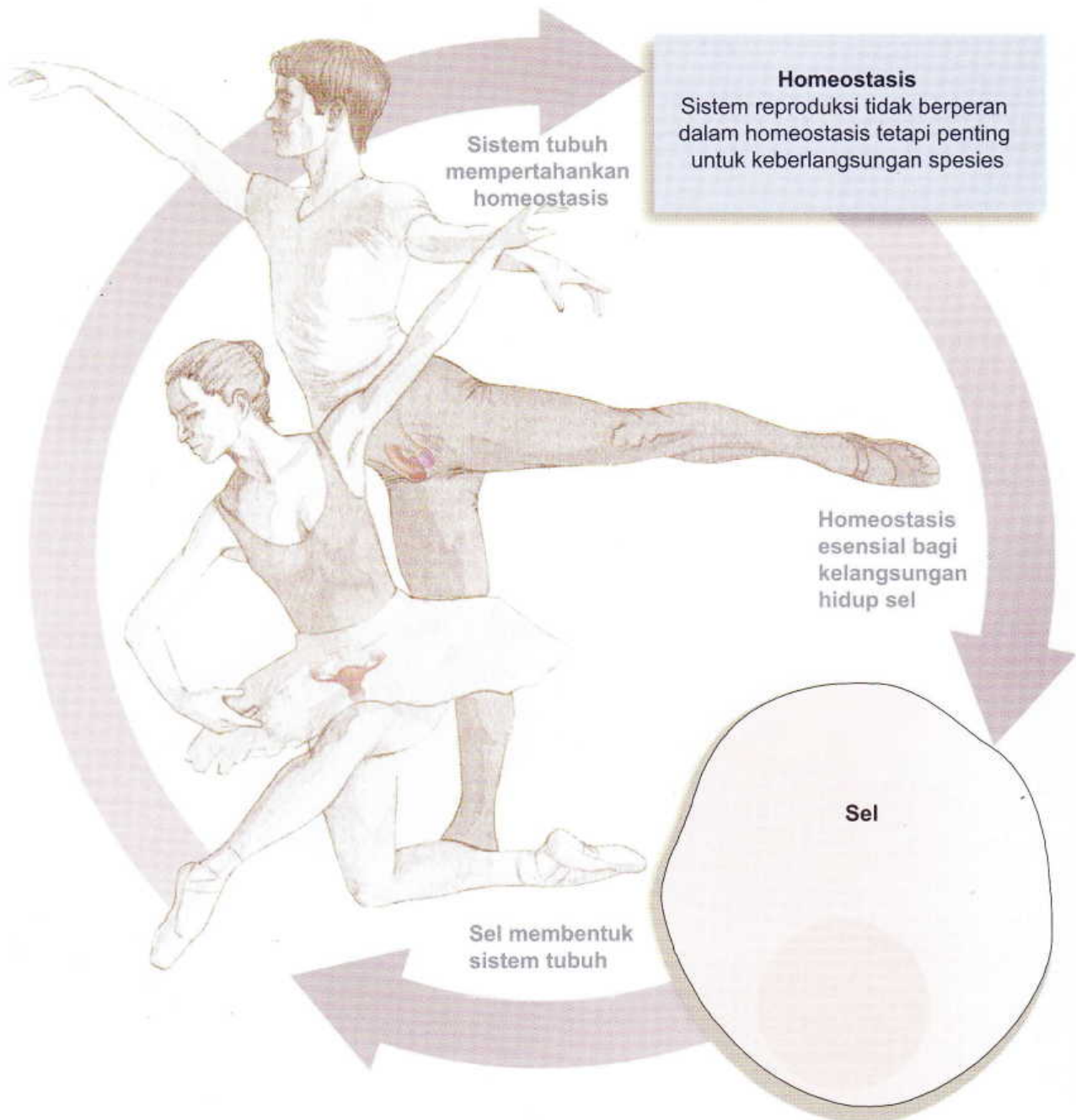
<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 19* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan, termasuk *Case Histories*, yang memper-

kenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk bab ini lihatlah: *Case History 4: Starvation in the Midst of Plenty*; *Case History 5: Eight Years Later*.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di <http://infotrac.thomsonlearning.com>.

Sistem Reproduksi



Fungsi normal **sistem reproduksi** tidak ditujukan untuk homeostasis dan tidak esensial bagi hidup seseorang tetapi penting bagi kelangsungan hidup spesies. Hanya melalui

reproduksi, cetak biru genetik yang kompleks masing-masing spesies dapat bertahan melebihi lama hidup masing-masing anggota spesies tersebut.

Fisiologi Sel

SEKILAS ISI

MENGAMATI SEL

GAMBARAN SINGKAT STRUKTUR SEL

RETIKULUM ENDOPLASMA DAN SEGREGASI SINTESIS

- Retikulum endoplasma kasar
- Retikulum endoplasma halus

KOMPLEKS GOLGI DAN EKSOSITOSIS

- Peran kompleks Golgi
- Sekresi dengan cara eksositosis

LISOSOM DAN ENDOSITOSIS

- Peran lisosom
- Endositosis

PEROKSISOM DAN DETOKSIFIKASI

MITOKONDRIA DAN PEMBENTUKAN ATP

- Peran mitokondria
- Pembentukan ATP dalam kondisi aerob dan anerobik
- Pemakaian ATP

VAULT SEBAGAI TRUK SEL

SITOSOL: GEL SEL

SITOSKELETON: "TULANG DAN OTOT" SEL

- Peran mikrotubulus, mikrofilamen, dan filamen intermediet

Bahan-bahan kimia yang sama yang membentuk sel hidup ditemukan juga pada benda-benda mati. Meskipun para peneliti telah berhasil mengetahui bahan-bahan kimia pembentuk sel namun mereka belum mampu menyusun bahan-bahan kimia ini menjadi sebuah sel hidup di laboratorium. Kehidupan berakar dari organisasi dan interaksi kompleks bahan-bahan kimia ini di dalam sel. Kelompok-kelompok bahan kimia secara struktural tersusun dan berfungsi bersama-sama dalam cara yang unik untuk membentuk sel, entitas terkecil kehidupan. Sel-sel, pada gilirannya, berfungsi sebagai penyusun bagi tubuh utuh yang maha rumit. Karena itu, sel adalah jembatan antara bahan kimia dan manusia (dan makhluk hidup lainnya). Selain itu, semua sel baru dan semua kehidupan baru berasal dari pembelahan sel yang sudah ada sebelumnya, bukan dari benda mati. Karena kontinuitas hidup inilah maka sel dari semua makhluk memiliki struktur dan fungsi mendasar yang serupa. Tabel 2-1 meringkaskan prinsip-prinsip ini, yang secara kolektif dikenal sebagai **teori sel**. Dengan mengkaji sel lebih dalam hingga ke struktur molekular dan organisasi sel yang membentuk tubuh, para ahli Fisiologi modern kini mulai berhasil mengungkap banyak dari misteri bagaimana tubuh bekerja.

MENGAMATI SEL

Sel-sel yang membentuk tubuh manusia berukuran sedemikian kecil sehingga tidak dapat dilihat dengan mata telanjang. Partikel terkecil yang masih dapat dilihat dengan mata telanjang berukuran 5 sampai 10 kali lebih besar daripada sel manusia tipikal, yang memiliki garis tengah rata-rata 10 sampai 20 mikrometer (μm). Jika sekitar 100 sel ukuran rata-rata dijejerkan berdampingan maka panjang yang dapat dicapai barulah 1 mm ($1 \mu\text{m} = \text{sepersepuluh meter}$; $1 \text{ mm} = \text{seperseribu meter}$; $1 \text{ m} = 39,37 \text{ in}$) (Lihat Apendiks A untuk perbandingan satuan metrik dan ekuivalennya dalam satuan Inggris. Apendiks ini juga berisi perbandingan visual ukuran sel dalam hubungannya dengan struktur-struktur terkait).

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Sel HeLa: Masalah dalam Industri “Tumbuh”

Banyak kemajuan mendasar dalam fisiologi sel, genetika, dan riset kanker berasal dari pemanfaatan sel-sel yang ditumbuhkan, atau dibiak (dikultur), di luar tubuh. Pada pertengahan abad terakhir telah banyak dilakukan upaya untuk membiakkan sel manusia menggunakan jaringan yang diperoleh dari tindakan biopsi atau pembedahan. Upaya-upaya awal ini biasanya menemui kegagalan; sel-sel mati dalam beberapa hari atau minggu dalam biakan, sebagian besar tanpa mengalami replikasi sel. Kesulitan-kesulitan ini berlanjut sampai Februari 1951, ketika seorang peneliti di John Hopkins University menerima sebuah sampel kanker serviks dari seorang pasien bernama Henrietta Lacks. Sesuai perjanjian, biakan sel tersebut dinamai HeLa dengan mengombinasikan dua huruf pertama nama pertama dan kedua donor. Turunan sel ini tidak sekedar tumbuh tetapi berkembang biak di bawah kondisi kultur dan merupakan salah satu turunan sel yang berhasil pertama kali dikembangkan di luar tubuh.

Para peneliti bersemangat untuk menyediakan sel manusia sesuai kebutuhan untuk mempelajari efek obat, bahan kimia toksik, radiasi, dan virus pada jaringan manusia. Sebagai contoh, virus poliomielitis berkembang baik di sel HeLa, dan menghasilkan terobosan dalam pengembangan vaksin polio. Seiring dengan meningkatnya teknik biakan sel, para peneliti mulai mengembangkan turunan sel manusia yang berasal dari jaringan normal dan kanker, termasuk jaringan jantung, ginjal, dan hati. Pada awal tahun 1960-an, suatu koleksi turunan sel telah berhasil diciptakan di Washington DC, dan biakan sel

manusia menjadi alat penting di banyak bidang riset biologis.

Tetapi pada tahun 1966, ahli genetika Stanley Gartler mengumumkan penemuan yang mengejutkan. Ia menganalisis 18 turunan sel manusia yang berbeda dan menemukan bahwa semuanya telah tercemar dan diambil alih oleh sel HeLa. Selama dua tahun berikutnya, para ilmuwan memastikan bahwa 24 dari 32 turunan sel di laboratorium sentral sebenarnya adalah sel HeLa. Para peneliti yang telah menghabiskan waktu bertahun-tahun meneliti sel yang mereka anggap berasal dari jantung atau ginjal sebenarnya sedang meneliti sel kanker serviks. Temuan Gartler memiliki arti bahwa ratusan ribu eksperimen yang dilakukan di laboratorium di seluruh dunia tidak sah.

Berdasarkan pelajaran pahit ini para ilmuwan memulai kembali pembuatan turunan sel dengan aturan teknik yang lebih ketat dan baru untuk mencegah pencemaran oleh sel HeLa. Sayangnya, masalah belum berakhir. Pada tahun 1974, Walter Nelson-Rees mempublikasikan sebuah makalah yang membuktikan bahwa 5 turunan sel yang secara ekstensif diteliti dalam riset kanker sebenarnya adalah sel HeLa. Pada tahun 1976, 11 turunan sel lain, yang masing-masing banyak digunakan dalam penelitian, juga terbukti adalah sel HeLa; dan pada tahun 1981, Nelson-Rees mengumumkan 22 turunan sel lainnya yang terkontaminasi HeLa. Secara keseluruhan, sepertiga dari semua turunan sel yang digunakan dalam riset kanker tampaknya adalah sel HeLa. Akibatnya adalah pemborosan dana dan sumber daya dalam jumlah besar.

Invasi sel HeLa ke biakan sel lain adalah bukti sifat agresif dan ganas sebagian sel kanker. Di laboratorium pembiakan sel, aturan-aturan tentang teknik steril diharapkan dapat memastikan bahwa pencemaran silang satu biakan dengan biakan lain tidak terjadi. Tetapi peneliti tetaplah manusia, dan mereka kadang-kadang melakukan kesalahan. Sebagai contoh, mungkin satu botol medium biakan tercemar karena penanganan yang tidak benar. Apapun halnya, jelaslah pada suatu tahap satu atau lebih sel HeLa masuk ke dalam biakan yang bukan asalnya.

Sel HeLa membelah diri lebih cepat daripada kebanyakan sel manusia lainnya, baik sel normal atau sel kanker. Karena pertumbuhan dan pembelahannya yang cepat, sel HeLa menyerap nutrisi lebih cepat daripada jenis sel lain. Selain itu, sel-sel yang tumbuh dalam biakan tidak mudah dibedakan satu sama lain hanya dengan melihat; biasanya diperlukan uji biokimiawi untuk memastikan identitas. Hasilnya adalah bahwa dalam beberapa siklus transfer, suatu biakan yang berawal sebagai sel ginjal atau sel lain manusia dapat diambil alih seluruhnya oleh sel HeLa yang tumbuh pesat. Sel-sel ini kemudian mendesak turunan sel semula, seperti yang dilakukan oleh sel kanker di tubuh.

Henrietta Lacks telah lama meninggal akibat kanker serviks yang memulai turunan sel HeLa, namun sel-sel poten ini terus hidup hingga sekarang. Penyebarannya ke seluruh biakan sel manusia menggarisbawahi sifat persisten kanker, suatu penyakit pertumbuhan dan konsumsi sumber daya yang tak terkendali.

Sampai mikroskop ditemukan pada pertengahan abad ke-17, para ilmuwan bahkan belum mengetahui bahwa sel itu ada. Pada awal abad ke-19, dengan dikembangkannya mikroskop cahaya yang lebih baik, para peneliti mempelajari bahwa semua jaringan tanaman dan hewan terdiri dari sel-sel. Sel-sel seekor burung kenari, seorang manusia, dan seekor ikan paus memiliki ukuran setara. Spesies yang lebih besar memiliki lebih banyak sel, bukan sel yang lebih besar. Para peneliti zaman dahulu ini juga menemukan bahwa sel terisi oleh suatu cairan yang, mengingat kemampuan mikroskop saat itu, tampak berupa suatu campuran uniform seperti sup yang dipercayai sebagai “bahan kehidupan”. Ketika pada tahun 1940-an para ilmuwan pertama kali menerapkan teknik mikroskop elektron untuk mengamati makhluk hidup, mereka mulai menyadari betapa beragam dan kompleksnya struktur internal sel. (Mikroskop elektron lebih kuat sekitar

100 kali daripada mikroskop cahaya). Kini para ilmuwan bahkan memiliki mikroskop yang lebih canggih, teknik biokimia, teknologi biakan sel, dan rekayasa genetik, sehingga konsep bahwa sel adalah kantung mikroskopik yang berisi cairan tak berbentuk telah digantikan oleh pemahaman bahwa sel adalah suatu struktur terbagi-bagi yang tersusun secara canggih dan kompleks (Lihat box fitur penyerta: Konsep, Tantangan, dan Kontroversi untuk melihat sekilas mengenai sejarah pembiakan sel).

GAMBARAN SINGKAT STRUKTUR SEL

Trilyunan sel di dalam tubuh manusia diklasifikasikan menjadi sekitar 200 jenis sel berbeda berdasarkan variasi

Tabel 2-1**Prinsip Teori Sel**

- Sel adalah unit struktural dan fungsional terkecil yang mampu menjalankan proses-proses kehidupan.
- Aktivitas fungsional masing-masing sel bergantung pada sifat struktural spesifik sel.
- Sel adalah bahan pembangun semua hewan dan tumbuhan.
- Struktur dan fungsi organisme akhirnya bergantung pada karakteristik struktur individual dan kolektif serta kemampuan fungsional sel-selnya.
- Semua sel baru dan kehidupan baru berasal hanya dari sel yang sudah ada.
- Karena sifat kontinuitas kehidupan ini maka sel semua organisme pada hakikatnya memiliki struktur dan fungsi serupa.

spesifik dalam struktur dan fungsinya. Meskipun tidak ada yang namanya sel “tipikal”, karena beragamnya spesialisasi struktural dan fungsional, namun berbagai sel memiliki banyak kesamaan. Sebagian besar sel memiliki tiga subdivisi utama: membran plasma, yang membungkus sel; nukleus, yang mengandung bahan genetik sel; dan sitoplasma, bagian interior sel yang tidak ditempati oleh nukleus. Sekarang kita akan membahas secara singkat masing-masing subdivisi dan menjelaskannya secara detail belakangan.

■ Membran plasma membungkus sel.

Membran plasma, atau **membran sel**, adalah suatu struktur membranosa yang sangat tipis yang membungkus setiap sel. Sawar berminyak ini memisahkan isi sel dari lingkungan sekitar; membran plasma menjaga *cairan intrasel* (CIS) tetap berada di dalam sel dan tidak bercampur dengan *cairan ekstrasel* (CES) di luar sel. Membran plasma bukan sekedar sekat mekanis yang menahan isi sel; selaput ini juga memiliki kemampuan untuk secara selektif mengontrol pergerakan molekul antara CIS dan CES. Membran plasma dapat diibaratkan seperti dinding berpintu gerbang yang mengelilingi kota-kota tua. Melalui struktur ini, sel dapat mengontrol masuknya makanan dan pasokan lain yang dibutuhkan dan mengeluarkan produk yang dibuat di dalam sel, sembari menjaga lalu lintas keluar masuk sel dari hal-hal yang tidak diinginkan. Membran plasma dibahas secara lebih menyeluruh di Bab 3.

■ Nukleus mengandung DNA.

Dua bagian utama interior sel adalah nukleus (inti) dan sitoplasma. **Nukleus**, yang biasanya adalah komponen tunggal sel yang paling besar, dapat berupa struktur bulat atau oval yang biasanya terletak di tengah sel. Struktur ini dikelilingi oleh suatu membran lapis ganda, **selubung inti**, yang memisahkan nukleus dari bagian sel lainnya. Selubung

inti ditembusi oleh banyak **pori inti** yang memungkinkan lalu lintas antara nukleus dan sitoplasma.

Nukleus berisi bahan genetik sel, **asam deoksiribonukleat (DNA)**, yang memiliki dua fungsi penting: (1) mengarahkan sintesis protein dan (2) berfungsi sebagai cetak biru genetik selama replikasi sel. DNA menyediakan kode/sandi atau “instruksi” untuk mengarahkan sintesis protein struktural atau enzimatis tertentu di dalam sel. Dengan menentukan jenis dan jumlah berbagai enzim dan protein lain yang diproduksi, nukleus secara tak langsung mengatur sebagian besar aktivitas sel dan berfungsi sebagai pusat kontrol sel.

Tiga jenis **asam ribonukleat (RNA)** berperan dalam pembentukan protein ini. Pertama, kode genetik DNA untuk protein tertentu diterjemahkan ke dalam molekul **RNA perantara (messenger RNA, mRNA)**, yang keluar dari nukleus melalui pori inti. Di dalam sitoplasma, mRNA menyalurkan pesan tersandi ke *ribosom*, yang “membaca” kode mRNA dan menerjemahkannya menjadi rangkaian asam amino untuk membentuk protein yang telah ditentukan. **RNA ribosom (rRNA)** adalah komponen esensial ribosom. Yang terakhir, **RNA transfer (tRNA)** memindahkan asam-asam amino yang sesuai di dalam sitoplasma ke tempatnya yang telah ditentukan pada protein yang sedang dibentuk tersebut.

Selain memberikan sandi untuk sintesis protein, DNA juga berfungsi sebagai cetak biru genetik selama replikasi sel untuk memastikan bahwa sel menghasilkan sel lain yang sama dengan dirinya sehingga tercipta turunan sel yang identik di dalam tubuh. Selain itu, pada sel reproduksi, cetak biru DNA berfungsi sebagai alat untuk meneruskan karakteristik genetik ke generasi berikutnya. (Lihat Apendiks C untuk pedetilan tentang fungsi DNA dan RNA serta sintesis protein).

■ Sitoplasma terdiri dari berbagai organel dan sitosol.

Sitoplasma adalah bagian interior sel yang tidak ditempati oleh nukleus. Sitoplasma mengandung sejumlah struktur yang jelas, sangat teratur, terbungkus membran—yang disebut *organel* (“organ kecil”)—yang tersebar di dalam sitosol, yaitu cairan kompleks mirip gel.

Secara rata-rata, hampir separuh dari volume sel total ditempati oleh organel. Setiap organel adalah suatu kompartemen tersendiri di dalam sel yang terbungkus oleh suatu membran yang mirip dengan membran plasma. Karena itu, isi suatu organel dipisahkan dari sitosol sekitarnya dan dari isi organel lain. Hampir semua sel mengandung enam jenis utama organel—*retikulum endoplasma*, *kompleks Golgi*, *lisosom*, *peroksisom*, *mitokondria*, dan *vault* (Gambar 2-1). Organel-organel ini mirip pada semua sel, walaupun terdapat beberapa variasi tergantung fungsi khusus masing-masing jenis sel. Organel-organel ini adalah seperti “toko khusus” intrasel. Masing-masing adalah kompartemen internal terpisah yang mengandung satu set bahan kimia untuk melaksanakan fungsi tertentu sel. Kompartementalisasi ini menguntungkan karena memungkinkan berlangsungnya berbagai aktivitas kimiawi yang mungkin tidak dapat berjalan jika aktivitas-aktivitas tersebut berlangsung bersama-sama di dalam sel.

Sebagai contoh, enzim yang menghancurkan protein yang tidak dibutuhkan di dalam sel dilakukan di dalam lisosom yang terlindung, tanpa risiko merusak protein sel yang esensial. Seperti halnya setiap organ melaksanakan suatu fungsi yang esensial bagi kelangsungan hidup tubuh keseluruhan, masing-masing organel melaksanakan aktivitas khusus yang diperlukan untuk kelangsungan hidup sel secara keseluruhan.

Bagian sitoplasma sisanya yang tidak ditempati oleh organel terdiri dari **sitosol** ("cairan sel"). Sitosol dibentuk oleh suatu massa setengah cair seperti gel yang berisi anyaman protein yang dinamai *sitoskeleton*. Banyak reaksi kimia yang tidak saling mengganggu berlangsung di sitosol. Anyaman sitoskeleton menentukan bentuk sel, organisasi internal sel, dan mengatur berbagai gerakannya. (Untuk klarifikasi, cairan intrasel mencakup semua cairan di dalam sel, termasuk di dalam sitosol, organel, dan nukleus).

Dalam bab ini, kita akan membahas masing-masing komponen sitoplasma secara lebih detil dengan mula-mula berkonsentrasi pada keenam jenis organel.

RETIKULUM ENDOPLASMA DAN SEGREGASI SINTESIS

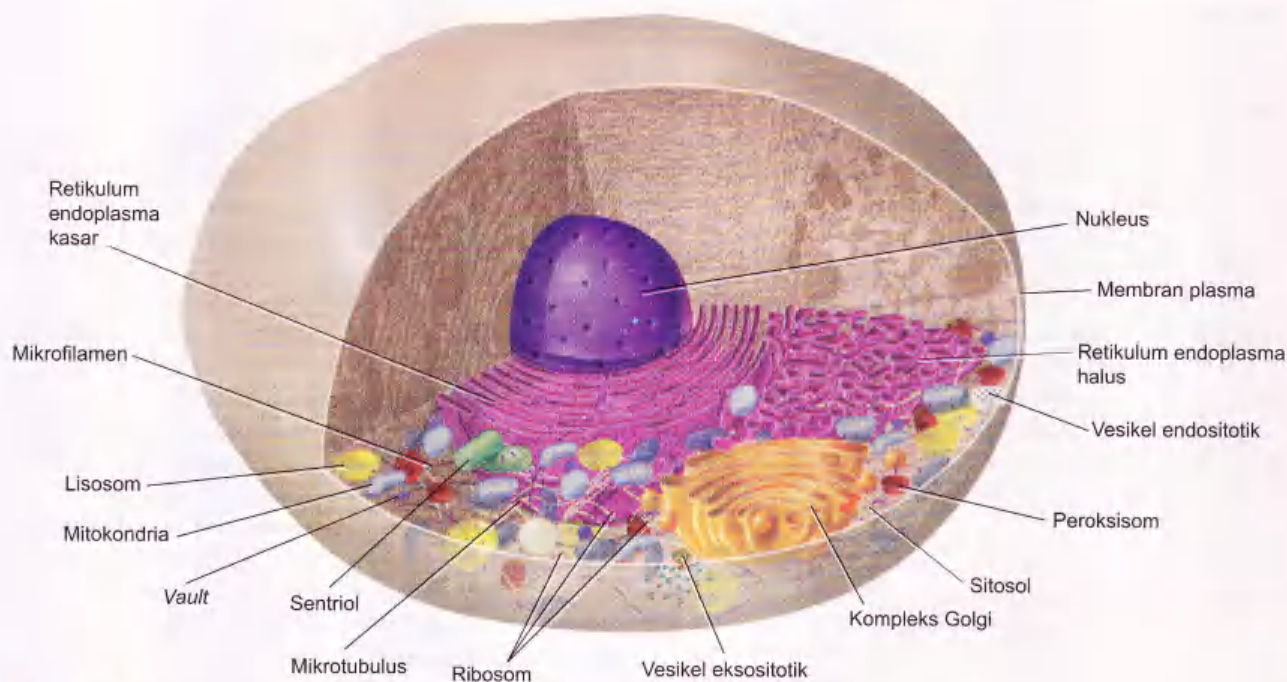
Retikulum endoplasma (RE) adalah sistem membranosa berisi cairan yang tersebar luas di seluruh sitosol. RE utamanya adalah pabrik pembuat protein dan lemak. Dapat dike-

nali dua jenis retikulum endoplasma—RE halus dan RE kasar. **RE halus** adalah suatu anyaman tubulus-tubulus halus yang saling berhubungan, sedangkan **RE kasar** menonjol keluar dari RE halus sebagai tumpukan kantung yang relatif gepeng (Gambar 2-2). Meskipun memiliki penampilan dan fungsi yang cukup berbeda namun kedua bagian ini berhubungan satu sama lain. Dengan kata lain, RE adalah suatu organel kontinyu dengan banyak saluran yang saling berhubungan. Jumlah relatif RE halus dan kasar bervariasi di antara sel-sel, bergantung pada aktivitas sel yang bersangkutan.

■ Retikulum endoplasma kasar membentuk protein untuk disekresikan dan membentuk membran.

Permukaan luar membran RE kasar ditutupi oleh partikel-partikel kecil berwarna gelap yang menyebabkannya tampak "kasar" atau granular di bawah mikroskop cahaya. Partikel-partikel ini adalah **ribosom**, yaitu "meja kerja" tempat berlangsungnya sintesis protein (lihat h. A-26). Tidak semua ribosom di sel melekat ke RE. Ribosom yang tidak melekat atau "bebas" tersebar di seluruh sitosol.

RE kasar, bersama dengan ribosomnya, membentuk dan membebaskan berbagai protein baru ke dalam lumen RE, yaitu ruang berisi cairan yang terbungkus oleh membran RE. Protein-protein ini memiliki dua fungsi: (1) Sebagian protein ditakdirkan untuk diekspor ke eksterior sel sebagai



Gambar 2-1

Diagram skematik tiga dimensi struktur-struktur sel yang terlihat di bawah mikroskop elektron.

produk sekretorik, misalnya hormon protein atau enzim. (Semua enzim adalah protein). (2) Protein lain diangkut ke tempat-tempat di dalam sel untuk digunakan membangun membran sel baru (membran plasma atau membran organel baru) atau komponen protein organel lainnya. Membran sel terutama terdiri dari protein dan lemak. Dinding membranosa RE juga mengandung enzim-enzim yang esensial bagi sintesis hampir semua lemak yang dibutuhkan untuk menghasilkan membran baru. Lemak yang baru disintesis ini masuk ke lumen RE bersama dengan protein. Dapat diperkirakan bahwa RE kasar paling banyak terdapat di sel yang khusus mengeluarkan protein (misalnya sel yang mengeluarkan enzim pencernaan) atau di sel yang memerlukan sintesis membran dalam jumlah besar (misalnya sel yang tumbuh pesat seperti sel telur imatur).

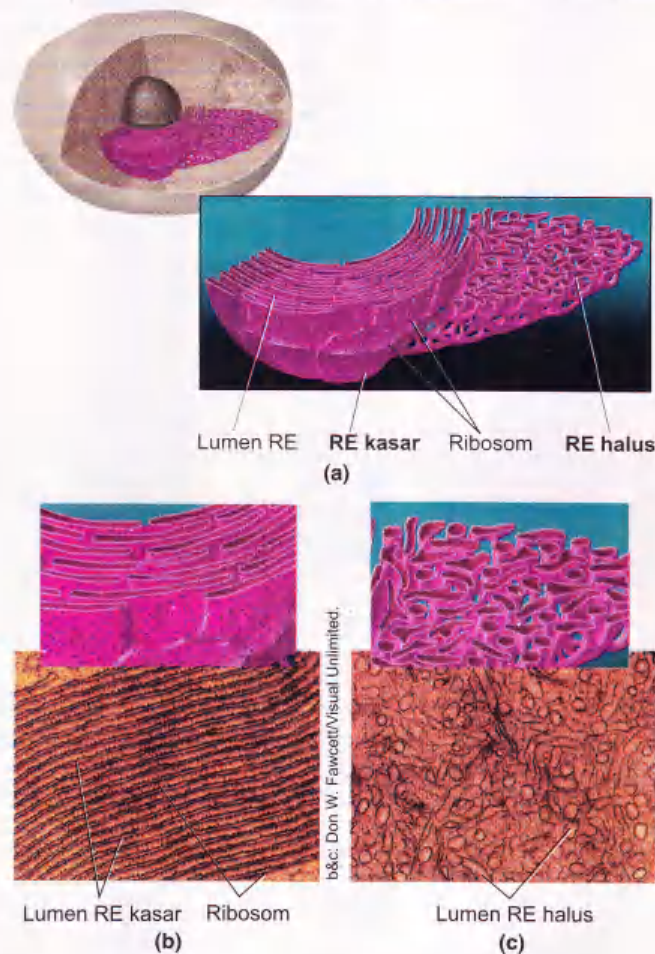
Di dalam lumen RE, protein yang baru disintesis mengalami pelipatan membentuk konformasi akhir dan juga mungkin mengalami modifikasi melalui cara lain, misalnya pemotongan atau ditemplei gugus gula. Setelah pengolahan di dalam lumen RE ini, protein baru tidak dapat keluar

membran RE dan karenanya secara permanen terpisah dari sitosol segera setelah disintesis. Berbeda dengan RE kasar, ribosom bebas mensintesis protein yang digunakan intrasel di dalam sitosol. Dengan cara ini, molekul yang baru terbentuk yang ditakdirkan untuk diekspor keluar sel atau untuk sintesis komponen sel baru (yang disintesis oleh RE) secara fisik dipisahkan dari protein yang termasuk protein sitosol (yang dihasilkan oleh ribosom bebas).

Bagaimana molekul yang baru disintesis di dalam lumen RE ini mencapai tujuannya di bagian lain di dalam sel atau keluar sel jika tidak dapat menembus membran RE? Molekul tersebut melakukannya melalui kerja retikulum endoplasma halus.

Retikulum endoplasma halus mengemas protein baru ke dalam vesikel transpor.

RE halus tidak mengandung ribosom sehingga tampak "halus". Karena tidak mengandung ribosom maka RE halus



Gambar 2-2

Retikulum endoplasma (RE). (a) Gambaran skematik tiga dimensi hubungan antara RE halus, yaitu anyaman tubulus-tubulus halus yang saling berhubungan, dan RE kasar, yang ditutupi oleh ribosom dan menonjol keluar dari RE halus sebagai tumpukan kantung yang relatif gepeng. (b) Mikrograf elektron RE kasar. Perhatikan lapisan-lapisan kantung gepeng yang ditutupi oleh ribosom kecil gelap. (c) Mikrograf elektron RE halus.

tidak terlibat dalam sintesis protein. RE halus memiliki fungsi lain yang berbeda-beda pada sel yang berbeda.

Di sebagian besar sel, RE halus agak jarang dijumpai dan terutama berfungsi sebagai pusat pengemasan dan tempat pengeluaran bagi molekul yang akan diangkut dari RE. Protein dan lemak yang baru terbentuk berjalan melalui RE kasar untuk berkumpul di RE halus. Bagian-bagian dari RE halus kemudian “bud off” (yaitu, membentuk gelembung keluar di permukaan kemudian terlepas), membentuk **vesikel transpor** yang mengandung molekul-molekul baru yang terbungkus di dalam kapsul bular yang berasal dari membran RE halus (Gambar 2-3). (**Vesikel** adalah wadah intrasel berisi cairan dan terbungkus membran). Komponen-komponen membran yang baru disintesis cepat digabungkan dengan membran RE itu sendiri untuk menggantikan membran yang digunakan untuk membungkus molekul dalam vesikel transpor. Vesikel transpor mengalir ke kompleks Golgi, yang akan dijelaskan di bagian selanjutnya, untuk diproses lebih lanjut.

Berbeda dengan RE halus yang jarang dijumpai di kebanyakan sel, beberapa jenis sel memiliki banyak RE halus, yang memiliki peran lain sebagai berikut:

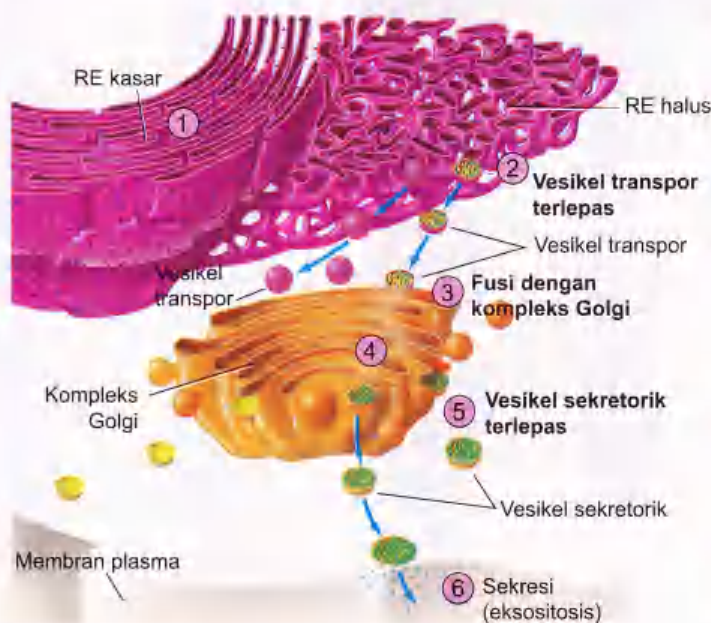
■ RE halus banyak terdapat di sel yang mengkhususkan diri dalam metabolisme lemak—misalnya sel yang mengeluarkan hormon steroid yang berasal dari lemak. Dinding membranosa RE halus, seperti pada RE kasar, mengandung enzim-enzim untuk membentuk lemak. Enzim pembentuk lemak di dinding membranosa RE kasar saja tidak cukup untuk sintesis lemak yang penting guna mempertahankan kadar sekresi hormon steroid yang adekuat. Sel-sel ini memiliki kompartemen RE halus yang besar untuk menampung lebih banyak enzim yang dibutuhkan untuk mengimbangi kebutuhan akan hormon tersebut.

■ Di sel hati, RE halus memiliki kemampuan khusus. Organel ini mengandung enzim untuk mendetoksifikasi bahan-bahan berbahaya yang diproduksi di dalam tubuh oleh metabolisme atau bahan yang masuk ke tubuh dari luar dalam bentuk obat atau senyawa asing lainnya. Enzim detoksifikasi ini mengubah bahan toksik sehingga bahan tersebut dapat mudah dikeluarkan melalui urin. Jumlah RE halus yang terdapat di sel hati untuk melakukan detoksifikasi dapat sangat bervariasi, bergantung pada kebutuhan. Sebagai contoh, jika fenobarbital, suatu obat tidur, masuk dalam jumlah besar maka jumlah RE halus di hati dapat berlipat dua dalam beberapa hari dan kembali ke normal dalam lima hari setelah pemberian obat tersebut dihentikan.

■ Sel otot mempunyai RE halus rumit yang dimodifikasi, dikenal sebagai retikulum sarkoplasma, tempat penyimpanan kalsium yang berperan penting dalam proses kontraksi otot (lihat h. 284).

KOMPLEKS GOLGI DAN EKSOSITOSIS

Kompleks Golgi berkaitan erat dengan retikulum endoplasma. Setiap kompleks Golgi terdiri dari tumpukan kantung gepeng, sedikit melengkung, dan terbungkus membran atau *sisterna* (Gambar 2-4). Kantung-kantung di dalam tumpukan tidak berkontak fisik satu sama lain. Perhatikan bahwa kantung gepeng menipis di tengah tetapi melebar, atau menggelembung di tepi. Jumlah kompleks Golgi bervariasi, bergantung pada jenis sel. Sebagian sel memiliki hanya satu tumpukan Golgi sementara sel yang khusus untuk sekresi protein memiliki ratusan tumpukan.



- 1 RE kasar membentuk protein yang akan disekresikan ke eksterior atau dimasukkan ke dalam membran sel.
- 2 RE halus mengemas produk sekretorik ke dalam vesikel transpor, yang terlepas dan mengalir ke kompleks Golgi.
- 3 Vesikel transpor menyatu dengan kompleks Golgi, membuka, dan mengosongkan isinya ke dalam kantung Golgi terdekat.
- 4 Dengan mengalirnya protein yang baru terbentuk dari RE melalui vesikel transpor menembus lapisan-lapisan kompleks Golgi, kompleks ini memodifikasi protein mentah menjadi bentuk akhir dan menyortir serta mengarahkan produk jadi ke tujuan akhir dengan memvariasikan pembungkusannya.
- 5 Vesikel sekretorik yang mengandung produk protein jadi kemudian terlepas dari kompleks Golgi dan tetap berada di sitosol, menyimpan produk sampai ada sinyal untuk mengosongkannya.
- 6 Pada rangsangan yang sesuai, vesikel sekretorik menyatu dengan membran plasma, membuka, dan mengosongkan isinya ke eksterior sel. Sekresi terjadi melalui eksositosis, dengan produk sekretorik tidak pernah berkontak dengan sitosol.

Gambar 2-3

Gambaran singkat proses sekresi untuk protein yang disintesis oleh retikulum endoplasma.

■ Vesikel transpor membawa muatannya ke kompleks Golgi untuk pengolahan lebih lanjut.

Sebagian besar molekul yang baru disintesis yang baru saja terlepas dari RE halus masuk ke tumpukan Golgi. Ketika vesikel transpor yang membawa molekul yang baru dibentuk tersebut mencapai tumpukan Golgi, membrannya menyatu dengan membran tumpukan yang paling dekat dengan bagian tengah sel. Membran vesikel membuka dan terintegrasi ke dalam membran Golgi, dan isi vesikel dituangkan ke interior kantung (Gambar 2-3).

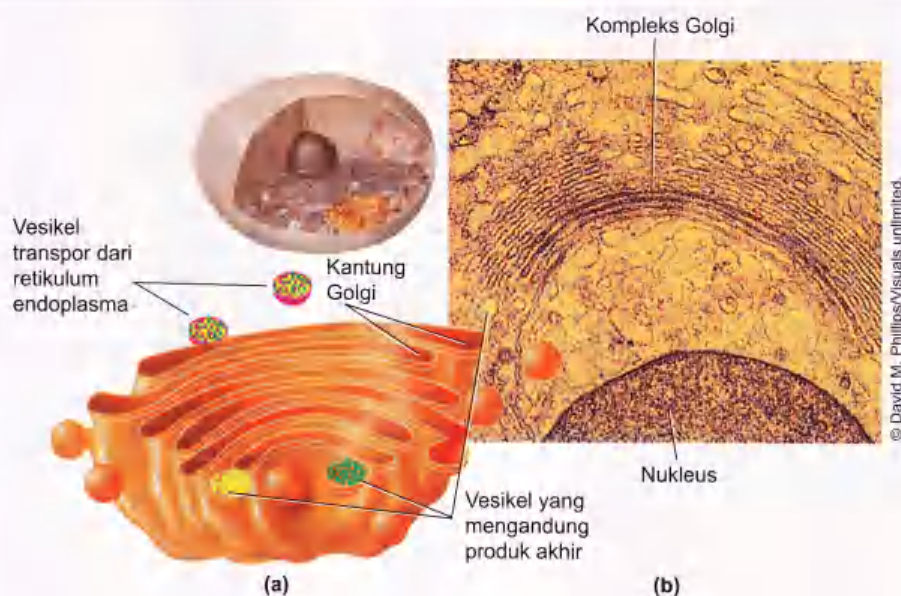
Bahan mentah yang baru disintesis dari RE ini mengalir melalui pembentukan vesikel-vesikel menembus lapisan-lapisan tumpukan Golgi, dari kantung paling dalam yang terdekat dengan RE hingga kantung paling luar di dekat membran plasma. Selama transit ini, berlangsung dua fungsi penting yang saling berkaitan:

1. *Pengolahan bahan mentah menjadi produk jadi.* Di dalam kompleks Golgi, protein "mentah" dari RE dimodifikasi menjadi bentuk akhir, sebagai contoh, dengan melekatkan gugus gula ke protein tersebut. Jalur-jalur biokimia yang dijalani protein sewaktu mengalir melalui kompleks Golgi diprogram secara terpedetil, tepat dan spesifik untuk setiap produk akhir.
2. *Penyortiran dan pengarahannya ke tujuan akhirnya.* Kompleks Golgi bertanggung jawab menyortir dan memisahkan berbagai jenis produk berdasarkan fungsi dan tujuannya, yaitu, produk (1) yang akan disekresikan ke eksterior sel, (2) yang akan digunakan untuk membentuk membran plasma baru, atau (3) yang akan digabungkan dengan organel lain, khususnya lisosom.

■ Kompleks Golgi mengemas vesikel sekretorik untuk dikeluarkan melalui proses eksositosis.

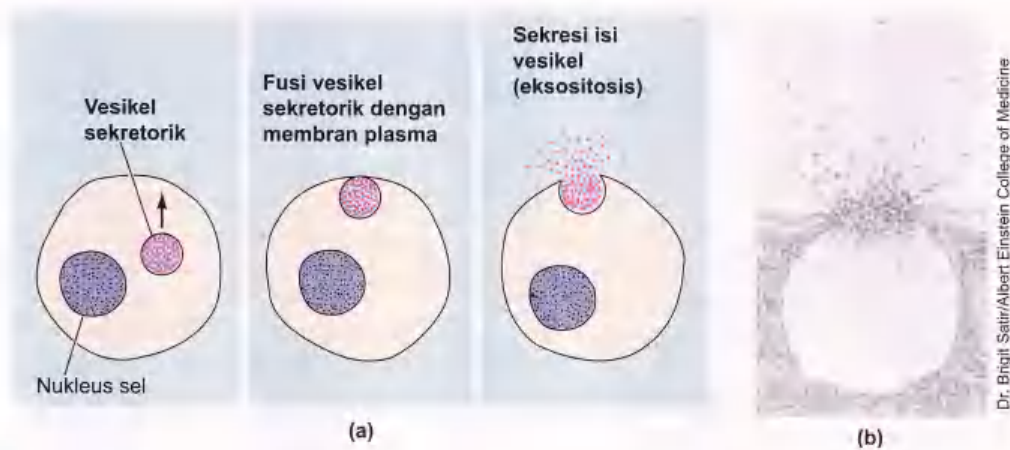
Bagaimana kompleks Golgi menyortir dan mengarahkan produk akhir ke tujuannya yang sesuai? Produk akhir dikumpulkan di dalam tepi-tepi kantung kompleks Golgi yang melebar. Tepi kantung paling luar yang melebar tersebut kemudian terlepas untuk membentuk vesikel terbungkus membran yang mengandung produk akhir. Agar setiap jenis produk dapat mencapai tempat kerjanya, maka masing-masing vesikel mengambil produk tertentu sebelum terlepas. Vesikel-vesikel dengan muatan spesifiknya yang ditakdirkan untuk sampai ke tempat tertentu akan dibungkus oleh membran yang mengandung molekul-molekul protein permukaan yang berbeda-beda. Setiap penanda protein permukaan ini berfungsi sebagai **penanda penambatan** spesifik (seperti alamat di amplop surat). Setiap vesikel dapat "berlabuh" dan "menuangkan" muatannya hanya di "**akseptor penanda penambatan**" yang sesuai, suatu protein ditempatkan hanya di tujuan yang sesuai di dalam sel (seperti alamat rumah). Karena itu, produk Golgi disortir dan disalurkan seperti amplop beralamat yang mengandung surat tertentu yang hanya disampaikan ke alamat rumah yang sesuai.

Sel-sel sekretorik khusus mencakup sel endokrin, yang mengeluarkan hormon protein, dan sel kelenjar pencernaan, yang mengeluarkan enzim pencernaan. Di sel sekretorik, banyak **vesikel sekretorik** besar, yang mengandung protein yang akan dikeluarkan, terlepas dari tumpukan Golgi. Vesikel sekretorik berukuran sekitar 200 kali lebih besar daripada vesikel transpor. Protein-protein sekretorik tetap tersimpan di dalam vesikel sekretorik sampai sel dirangsang oleh sinyal



Gambar 2-4

Kompleks Golgi. (a) Diagram skematik tiga dimensi sebuah kompleks Golgi. (b) Mikrograf elektron sebuah kompleks Golgi. Vesikel di ujung-ujung kantung yang melebar mengandung produk protein jadi yang dikemas untuk didistribusikan ke tujuan akhirnya.



Dr. Brigit Satir/Albert Einstein College of Medicine

Gambar 2-5

Eksositosis produk sekretorik. (a) Gambaran skematik sederhana proses eksositosis. (b) Gambar eksositosis dengan mikroskop elektron transmisi.

spesifik yang menunjukkan kebutuhan akan pengeluaran produk sekretorik spesifik tersebut. Pada rangsangan yang sesuai, vesikel bergerak ke bagian perifer sel. Isi vesikel cepat dibebaskan ke eksterior sel sewaktu vesikel menyatu dengan membran plasma, membuka, dan menuangkan isinya ke luar sel (Gambar 2-3 dan 2-5). Mekanisme ini—pengeluaran bahan yang berasal dari dalam sel keluar sel—disebut sebagai **eksositosis** (*ekso* berarti “keluar dari”; *sito* berarti “sel”). Pengeluaran isi vesikel sekretorik melalui eksositosis menghasilkan proses sekresi. Vesikel sekretorik hanya menyatu dengan membran plasma dan tidak dengan membran internal apapun yang membungkus organel sehingga produk sekretorik tidak dituangkan ke dalam organel (yang sia-sia dan bahkan membahayakan).

Kini kita akan melihat lebih dalam bagaimana vesikel sekretorik menyerap produk spesifik yang akan dikeluarkan ke CES dan kemudian merapat hanya ke membran plasma. Sebelum terlepas dari kantung Golgi paling luar, bagian membran Golgi yang akan digunakan untuk membungkus vesikel sekretorik “diselubungi” oleh lapisan protein spesifik dari sitosol (Gambar 2-6). Protein ini dan protein-protein lain yang ada di membran memiliki tiga fungsi penting:

- Pertama, protein-protein spesifik di permukaan interior membran yang menghadap ke lumen Golgi bekerja sebagai *penanda pengenalan* untuk mengenal dan menarik molekul spesifik yang telah diproses di lumen Golgi. Protein baru yang akan disekresikan mengandung rangkaian unik asam amino yang dikenal sebagai sinyal penyortiran. Dikenalnya sinyal penyortiran protein yang tepat oleh penanda membran komplementer menjamin bahwa muatan yang sesuai lah yang diserap dan dikemas sebagai vesikel sekretorik untuk kemudian dilepaskan dari kantung Golgi paling luar.

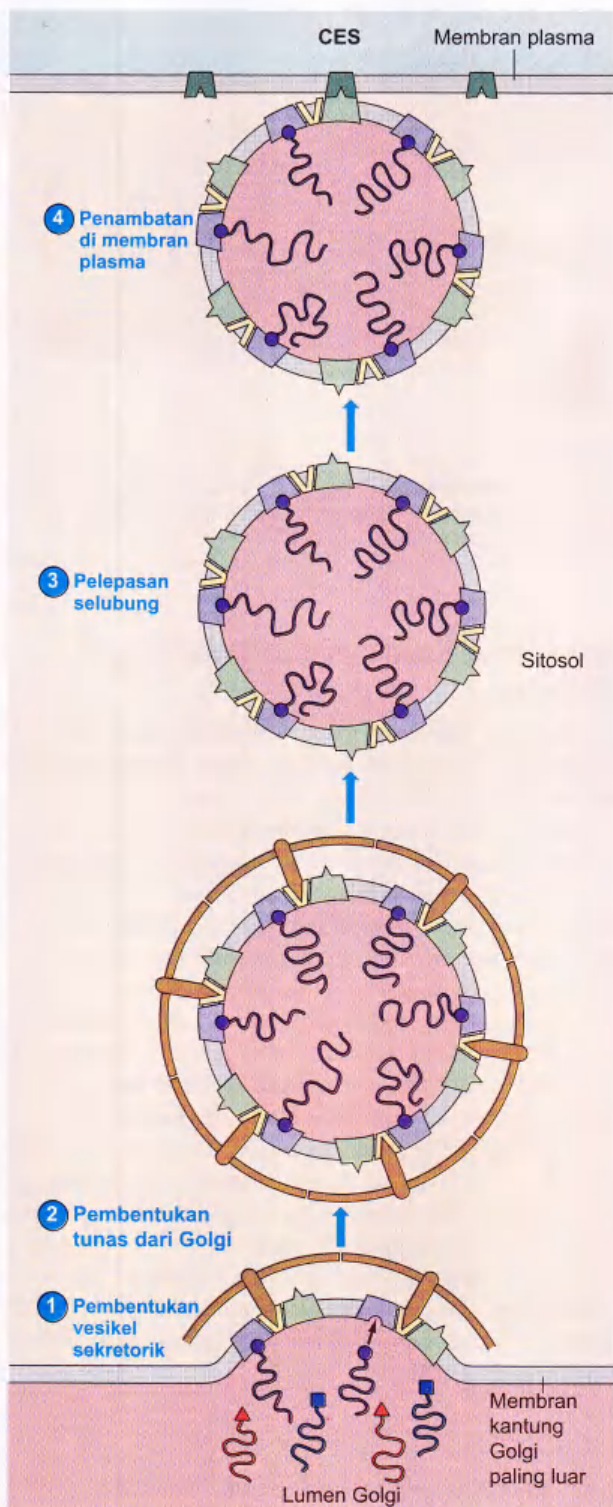
- Kedua, *protein selubung* dari sitosol berikatan dengan protein spesifik lain yang menghadap ke permukaan luar membran. Pengikatan protein-protein selubung ini menyebabkan membran permukaan kantung Golgi melengkung

dan membentuk tunas berbentuk kubah di sekitar muatan yang tertangkap tersebut. Akhirnya membran permukaan menutup dan memutuskan vesikel hingga terlepas.

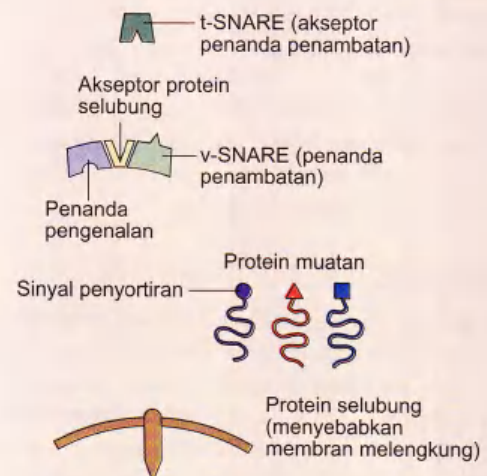
- Setelah terlepas, vesikel melepaskan protein-protein selubungnya. Proses pelepasan ini menyebabkan *penanda penambatan* terpajan, yaitu protein spesifik lain yang menghadap ke permukaan luar membran vesikel. Penanda penambatan ini, yang dikenal sebagai *v-SNARE*, dapat berikatan (seperti kunci dengan anak kuncinya) dengan protein penanda lain, *t-SNARE*, yang hanya terdapat di membran sasaran. Pada kasus vesikel sekretorik, membran sasaran adalah membran plasma, yaitu tempat yang ditakdirkan untuk menjadi tempat sekresi. Karena itu, *v-SNARE* vesikel sekretorik hanya mampu menyatu dengan *t-SNARE* membran plasma. Setelah vesikel tertambat di membran yang sesuai melalui pencocokan SNARE tersebut, maka kedua membran akan menyatu dan vesikel membuka serta mengosongkan isinya ke dalam sasaran.

Perhatikan bahwa isi vesikel sekretorik tidak pernah berkontak dengan sitosol. Sejak saat produk ini pertama kali disintesis di RE sampai dibebaskan dari sel melalui eksositosis, produk tersebut selalu terbungkus oleh membran sehingga terisolasi dari bagian sel lainnya. Dengan memproduksi protein sekretorik khusus jauh sebelumnya dan menyimpan produk ini dalam vesikel sekretorik, sebuah sel sekretorik dapat membentuk cadangan yang siap dikeluarkan dalam jumlah besar sesuai kebutuhan. Jika suatu sel sekretorik harus mensintesis semua produknya di tempat sesuai kebutuhan untuk ekspor maka kemampuan sel untuk memenuhi berbagai tingkat kebutuhan akan terbatas.

Vesikel sekretorik hanya dibentuk oleh sel sekretorik. Namun, dengan cara serupa kompleks Golgi sel ini dan sel jenis lain menyortir dan mengemas produk yang baru dibentuk untuk diangkut ke berbagai tempat di dalam sel. Pada setiap kasus, vesikel tertentu menangkap jenis muatan tertentu dari berbagai protein yang ada di lumen Golgi dan



- 1 Selama pembentukan vesikel sekretorik, penanda pengenalan di membran kantung Golgi paling luar menangkap muatan yang sesuai dari lumen Golgi dengan membentuk ikatan kunci-anak kunci dengan sinyal penyortiran molekul protein yang akan disekresikan. Membran yang akan membungkus vesikel dilapisi oleh molekul yang menyebabkan membran melengkung, membentuk tunas berbentuk kubah.
- 2 Membran menutup di belakang tunas, memutuskan vesikel sekretorik.
- 3 Vesikel kehilangan selubungnya sehingga penanda penambatan v-SNARE di permukaan vesikel membran terpapar.
- 4 v-SNARE berikatan seperti kunci-anak kunci hanya dengan akseptor penanda penambatan t-SNARE di membran plasma sasaran. Spesifisitas ini memastikan bahwa vesikel sekretorik hanya berfusi dengan membran permukaan sel dan mengosongkan isinya ke eksterior sel.



Gambar 2-6

Pembentukan vesikel sekretorik dan fusi dengan membran plasma.

kemudian memberi alamat setiap alat pengangkut tersebut ke tujuan tertentu.

LISOSOM DAN ENDOSITOSIS

Rata-rata, sebuah sel mengandung sekitar 300 lisosom.

■ Lisosom berfungsi sebagai sistem pencernaan intrasel.

Lisosom adalah kantung terbungkus membran yang berisi berbagai **enzim hidrolitik** kuat, yang mengatalisis *reaksi hidrolisis* (lihat h. A-17). Reaksi ini menguraikan molekul organik yang membentuk debris sel dan benda asing, misalnya bakteri yang dibawa masuk ke sel. (*Lys* berarti “penguraian”; *som* berarti “badan”. Lisosom adalah organel di dalam sel yang menguraikan molekul organik). Enzim lisosom serupa dengan enzim hidrolitik yang dikeluarkan oleh sistem pencernaan untuk mencerna makanan, sehingga lisosom berfungsi sebagai “sistem pencernaan” intrasel.

Tidak seperti organel lain yang memiliki struktur seragam, lisosom memiliki bentuk dan ukuran bervariasi, bergantung pada isi yang sedang dicernanya. Umumnya lisosom adalah badan bulat atau oval kecil (garis tengah 0,2 sampai 0,5 μm) (Gambar 2-7).

■ Bahan ekstrasel diangkut ke dalam sel melalui proses fagositosis untuk diserang oleh enzim lisosom.

Bahan ekstrasel yang akan diserang oleh enzim lisosom dibawa ke dalam sel melalui proses fagositosis, sejenis endositosis (*endo* berarti “di dalam”). **Endositosis** dapat dilaksanakan dengan tiga cara—*pinositosis*, *endositosis yang diperantarai oleh reseptor*, dan *fagositosis*—bergantung pada isi bahan yang diinternalisasi tersebut.

PINOSITOSIS

Pada **pinositosis** (“sel minum”), terjadi internalisasi butiran kecil cairan ekstrasel. Pertama, membran plasma melengkung ke dalam, membentuk kantung yang mengandung sedikit CES (Gambar 2-8a). Kantung endositik terbentuk karena protein-protein selubung ini serupa dengan yang berperan dalam pembentukan vesikel sekretorik. Pengikatan protein-protein selubung ini menyebabkan membran plasma melengkung ke dalam. Membran plasma kemudian menutup di permukaan kantung, menjebak isi dalam sebuah **vesikel endositik** kecil intrasel. **Dinamin**, molekul protein yang berperan dalam proses pemutusan vesikel endositik, membentuk cincin yang melingkari dan “memuntir leher” kantung, memutuskan vesikel dari membran permukaan. Selain membawa CES ke dalam sel, pinositosis merupakan cara untuk mengambil kembali membran plasma yang ditambahkan ke permukaan sel sewaktu eksositosis.



Gambar 2-7

Lisosom dan peroksisom. Mikrogram elektron memperlihatkan lisosom, yang mengandung enzim hidrolitik, dan peroksisom, yang mengandung enzim oksidatif.

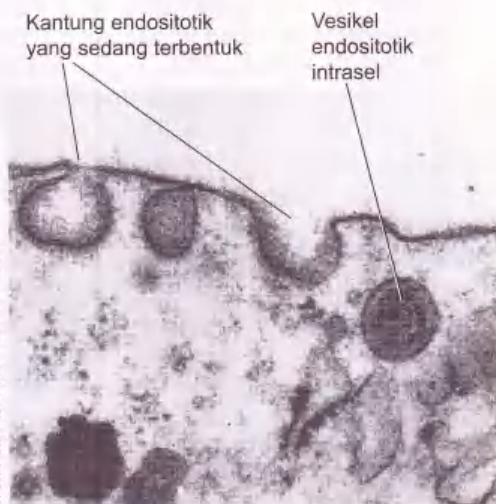
ENDOSITOSIS YANG DIPERANTARAI OLEH RESEPTOR

Tidak seperti pinositosis, yang melibatkan penyerapan non-selektif cairan sekitar, **endositosis yang diperantarai oleh reseptor** adalah suatu proses yang sangat selektif yang memungkinkan sel mengimpor molekul besar tertentu yang dibutuhkan dari lingkungannya. Endositosis dengan perantara reseptor ini dipicu oleh pengikatan suatu molekul spesifik misalnya protein ke reseptor membran permukaan yang spesifik bagi molekul tersebut. Pengikatan ini menyebabkan membran plasma di tempat tersebut amblas, kemudian menutup di permukaan, mengurung protein tersebut di dalam sel (Gambar 2-8b). Kompleks kolesterol, vitamin B_{12} , hormon insulin, dan besi adalah contoh bahan yang secara selektif diserap oleh sel melalui endositosis yang diperantarai oleh reseptor.

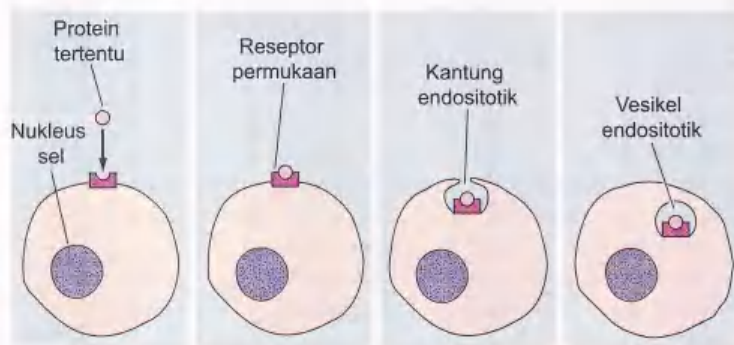
CATATAN KLINIS. Sayangnya, sebagian virus dapat menyelinap ke dalam sel dengan memanfaatkan mekanisme ini. Sebagai contoh, virus flu dan HIV, virus penyebab AIDS (lihat h. 471), memperoleh akses ke dalam sel melalui endositosis yang diperantarai oleh reseptor. Virus ini melakukannya dengan mengikat reseptor membran yang secara normal dirancang untuk memicu internalisasi suatu molekul yang dibutuhkan sel.

FAGOSITOSIS

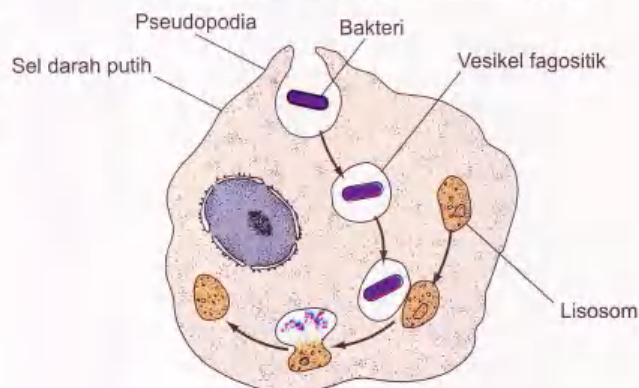
Pada **fagositosis** (“sel makan”) terjadi internalisasi partikel multimolekul besar. Sebagian besar sel tubuh melakukan pinositosis, banyak yang menjalankan endositosis yang diperantarai oleh reseptor, tetapi hanya beberapa sel khusus yang mampu melakukan fagositosis. Yang terakhir adalah fagosit “profesional”, dengan yang paling terkenal adalah jenis-jenis tertentu sel darah putih yang berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh. Ketika sebuah sel darah putih bertemu dengan partikel multimolekul besar, misalnya bakteri atau debris jaringan, sel tersebut membentuk tonjolan di permukaannya yang dikenal sebagai **pseudopodia** (“kaki palsu”) yang mengelilingi atau menelan partikel dan menahannya



(a) Pinositosis



(b) Endositosis yang diperantarai oleh reseptor



(c) Fagositosis

Gambar 2-8

Bentuk-bentuk endositosis. (a) Mikrograf elektron pinositosis. Membran permukaan mencekung ke dalam untuk membentuk suatu kantung, kemudian menutup bagian permukaannya sehingga terbentuk vesikel intrasel yang secara nonselektif menginternalisasi sedikit CES. (b) Endositosis yang diperantarai oleh reseptor. Ketika suatu molekul besar misalnya protein melekat ke reseptor permukaan spesifik, membran mencekung ke dalam dan terputus untuk secara selektif menginternalisasi molekul dalam sebuah vesikel intrasel. (c) Fagositosis. Sel darah putih menginternalisasi partikel multimolekul misalnya bakteri dengan membuat tonjolan-tonjolan permukaan yang dikenal sebagai pseudopodia. Pseudopodia mengelilingi bahan sasaran dan kemudian membungkusnya. Lisosom berfusi dengan vesikel yang diinternalisasi tersebut, membebaskan enzim yang menyerang bahan yang terdapat di dalam vesikel.

dalam suatu vesikel internal (Gambar 2-8c). Lisosom kemudian menyatu dengan membran vesikel tersebut dan menuangkan enzim-enzim hidrolitiknya ke dalam vesikel, tempat enzim-enzim tersebut dengan aman menyerang bakteri atau bahan lain tanpa mencederai bagian sel lainnya. Enzim umumnya menguraikan bahan yang ditelan tersebut menjadi bahan mentah yang dapat digunakan kembali, misalnya asam amino, glukosa, dan asam lemak, yang dapat dimanfaatkan oleh sel.

■ Lisosom menyingkirkan bagian sel yang tidak berguna.

Lisosom juga dapat menyatu dengan organel yang sudah aus atau rusak untuk menyingkirkan bagian sel yang sudah tidak bermanfaat tersebut. Proses pencernaan diri selektif ini, yang dikenal sebagai **otofagi** (*oto* berarti "sendiri"; *fag* berarti "makan") memberi jalan untuk penggantian perangkat sel. Di sebagian besar sel, semua organel dapat diperbarui.

CATATAN KLINIS. Sebagian orang tidak memiliki kemampuan untuk membentuk satu atau lebih enzim-enzim lisosom. Akibatnya adalah akumulasi masif senyawa yang normalnya dicerna oleh enzim yang tidak ada tersebut. Gangguan ini sering menimbulkan gejala klinis, karena lisosom yang membengkak akan mengganggu aktivitas normal sel. Sifat dan keparahan gejala bergantung pada jenis bahan yang menumpuk, yang sebaliknya bergantung pada enzim lisosom apa yang hilang. Di antara beragam penyakit penimbunan (*storage disease*) ini terdapat **penyakit Tay-Sachs**, yang ditandai oleh akumulasi abnormal molekul kompleks yang ditemukan di sel saraf. Seiring dengan berlanjutnya penimbunan, timbul gejala-gejala degenerasi sistem saraf yang progresif.

PEROKSISOM DAN DETOKSIFIKASI

Biasanya di sebuah sel terdapat beberapa ratus peroksisom kecil yang ukurannya sekitar sepertiga sampai separuh ukuran rata-rata lisosom (Gambar 2-7).

■ Peroksisom mengandung enzim oksidatif yang mendetoksifikasi berbagai zat sisa.

Peroksisom serupa dengan lisosom yaitu bahwa organel ini berbentuk kantung terbungkus membran yang mengandung enzim, tetapi tidak seperti lisosom, yang mengandung enzim hidrolitik, peroksisom berisi beberapa enzim oksidatif kuat serta mengandung sebagian besar *katalase* sel. (*Peroksi* merujuk kepada “hidrogen peroksida”; peroksisom adalah badan intrasel yang menghasilkan dan menguraikan hidrogen peroksida, seperti yang akan segera anda pelajari).

Enzim oksidatif, seperti diisyaratkan oleh namanya, menggunakan oksigen (O_2), dalam hal ini untuk mengeluarkan hidrogen dari molekul organik tertentu. Oksidasi ini membantu tubuh mendetoksifikasi berbagai produk sisa yang dihasilkan di dalam sel atau senyawa asing toksik yang masuk ke sel, misalnya alkohol dalam minuman keras. Produk utama yang dihasilkan oleh peroksisom adalah *hidrogen peroksida* (H_2O_2), yang dibentuk oleh oksigen molekular dan atom hidrogen yang diambil dari molekul toksik.

Hidrogen peroksida itu sendiri adalah suatu oksidan kuat, berpotensi merusak jika dibiarkan menumpuk atau lolos dari kurungan peroksisom. Namun, peroksisom juga mengandung banyak *katalase*, suatu enzim antioksidan yang menguraikan H_2O_2 poten menjadi H_2O dan O_2 yang tidak berbahaya. Reaksi yang terakhir ini adalah mekanisme pengamanan penting yang menghancurkan peroksida yang berpotensi mematikan di tempat produksinya sehingga bahan tersebut tidak keluar ke dalam sitosol.

MITOKONDRIA DAN PEMBENTUKAN ATP

Sebuah sel mungkin mengandung beberapa ratus atau bahkan beberapa ribu mitokondria.

■ Mitokondria, organel energi, dibungkus oleh membran rangkap.

Mitokondria adalah organel energi, atau “generator listrik” sel; organel ini mengekstraksi energi dari nutrisi dalam makanan dan mengubahnya menjadi bentuk yang dapat digunakan oleh sel untuk beraktivitas. Mitokondria menghasilkan sekitar 90% dari energi yang sel—dan, dengan demikian, tubuh keseluruhan—diperlukan untuk bertahan hidup dan berfungsi. Jumlah mitokondria per sel sangat bervariasi; bergantung pada kebutuhan energi masing-masing jenis sel. Di sebagian jenis sel, mitokondria tersusun memadat di bagian sel yang menggunakan sebagian besar energi sel. Sebagai contoh, mitokondria terkemas di antara unit-unit kontraktile di sel otot jantung.

Mitokondria berbentuk batang atau oval seukuran bakteri. Pada kenyataannya, mitokondria adalah turunan dari bakteri yang menginvasi atau ditelan oleh sel primitif pada awal sejarah evolusi dan kemudian menjadi organel permanen. Karena berasal dari nenek moyang yang berbeda,

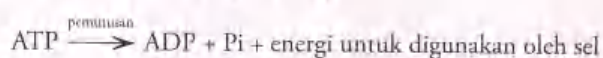
mitokondria memiliki DNA-nya sendiri, berbeda dari DNA yang terdapat di nukleus sel. DNA mitokondria mengandung kode genetik untuk membentuk banyak molekul mitokondria yang dibutuhkan untuk menghasilkan energi.

CATATAN KLINIS. Sepanjang usia seseorang, terjadi akumulasi gradual kesalahan genetik pada DNA mitokondria; kesalahan-kesalahan ini diperkirakan berperan dalam penuaan serta berbagai penyakit. Yang menonjol dari penyakit-penyakit mitokondria adalah penyakit yang menjadi parah pada usia lanjut, misalnya beberapa bentuk penyakit otot dan penyakit sistem saraf degeneratif kronik.

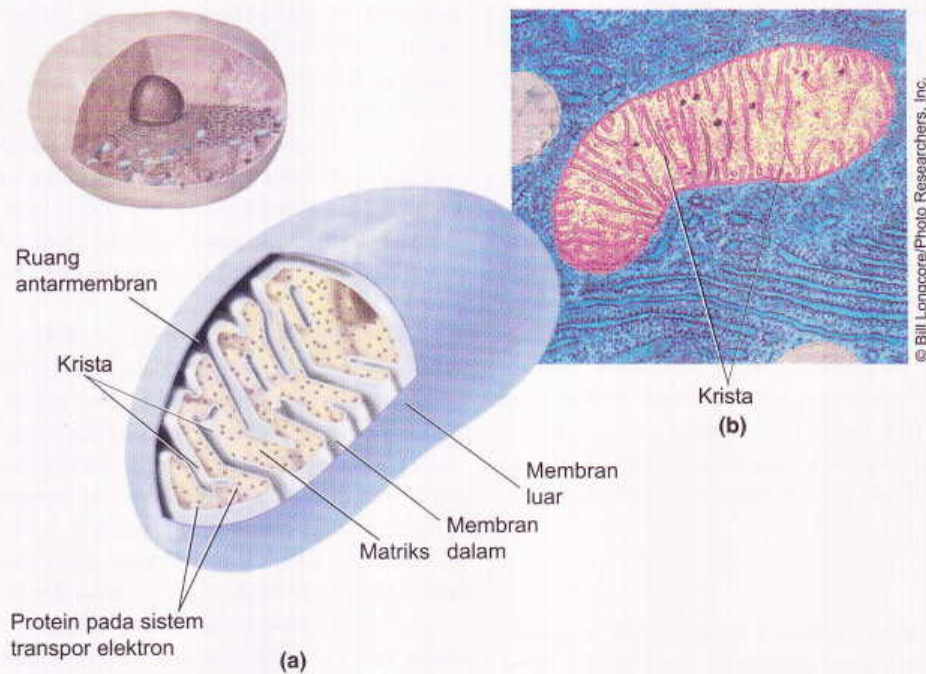
Setiap mitokondria dibungkus oleh suatu membran rangkap—membran luar halus yang mengelilingi mitokondria itu sendiri, dan membran dalam yang membentuk serangkaian lekukan dalam atau rak yang disebut **krista**. Krista ini menonjol ke dalam rongga dalam yang terisi oleh larutan mirip gel yang dikenal sebagai **matriks** (Gambar 2-9). Krista mengandung protein-protein penting (protein transpor elektron, akan dijelaskan kemudian) yang akhirnya berperan dalam konversi sebagian besar energi dalam makanan menjadi bentuk yang dapat digunakan. Lipatan-lipatan membran dalam ini sangat menambah luas permukaan yang tersedia untuk menempatkan protein-protein penting ini. Matriks terdiri dari campuran pekat ratusan enzim berbeda (enzim siklus asam sitrat, akan dijelaskan segera) yang mempersiapkan molekul nutrisi untuk ekstraksi akhir energi oleh protein-protein krista.

■ Mitokondria berperan penting dalam pembentukan ATP.

Sumber energi bagi tubuh adalah energi kimia yang tersimpan di ikatan karbon dalam makanan. Namun sel tubuh tidak memiliki perangkat untuk menggunakan energi ini secara langsung. Sel harus mengekstraksi energi dari nutrisi dan mengubahnya menjadi suatu energi yang dapat digunakan—yaitu, ikatan fosfat energi tinggi pada **adenosin trifosfat (ATP)**, yang terdiri dari adenosin dengan tiga gugus fosfat melekat padanya (*tri* artinya “tiga”). Ketika ikatan energi tinggi seperti ikatan fosfat terminal dengan adenosin terputus maka terjadi pembebasan energi dalam jumlah substansial. Adenosin trifosfat adalah pembawa energi universal—“mata uang” energi umum bagi tubuh. Sel dapat memakai ATP untuk membayar “harga” energi untuk menjalankan perangkat sel. Untuk memperoleh energi segera, sel memutuskan ikatan fosfat terminal di ATP, yang menghasilkan **adenosin difosfat (ADP)**—adenosin dengan dua gugus fosfat melekat padanya (*di* artinya “dua”)—plus fosfat inorganik (P_i) plus energi:



Dalam skema energi ini, makanan dapat dianggap sebagai “minyak mentah”, sementara ATP adalah “minyak olahan” untuk menjalankan perangkat tubuh. Marilah kita uraikan lebih lanjut proses konversi energi ini. Makanan dicerna, atau diuraikan, oleh sistem pencernaan menjadi unit-unit yang lebih kecil dan dapat diserap sehingga dapat



Gambar 2-9

Mitokondria. (a) Gambaran skematik sebuah mitokondria. Protein-protein transpor elektron yang terbenam dalam lipatan krista membran dalam mitokondria berperan dalam konversi sebagian besar energi makanan menjadi bentuk yang dapat digunakan. (b) Mikrograf elektron sebuah mitokondria.

Tabel 2-2

Ringkasan Produksi Energi Sel dari Glukosa

REAKSI	BAHAN YANG DIOLAH	LOKASI	ENERGI YANG DIHASILKAN (per molekul glukosa yang diproses)	PRODUK AKHIR YANG TERSEDIA UNTUK EKSTRAKSI ENERGI LEBIH LANJUT	KEBUTUHAN AKAN OKSIGEN
Glikolisis	Glukosa	Sitosol	2 molekul ATP	2 molekul asam piruvat	Tidak; anaerob
Siklus asam sitrat	Asetil KoA, yang berasal dari asam piruvat, produk akhir glikolisis; 2 molekul asetil KoA terbentuk dari pengolahan 1 molekul glukosa	Matriks mitokondria	2 molekul ATP	8 NADH dan 2 FADH ₂ molekul pembawa hidrogen	Ya, berasal dari molekul yang terlibat dalam reaksi siklus asam sitrat
Rantai transpor elektron	Elektron energi tinggi yang tersimpan dalam atom hidrogen dalam molekul pembawa hidrogen NADH dan FADH ₂ yang berasal dari reaksi siklus asam sitrat	Krista membran dalam mitokondria	32 molekul ATP	Tidak ada	Ya, berasal dari oksigen molekular yang diperoleh dengan bernapas

dipindahkan dari lumen saluran cerna ke dalam darah (Bab 16). Sebagai contoh, karbohidrat makanan diuraikan terutama menjadi glukosa, yang diserap ke dalam darah. Tidak ada energi yang dibebaskan selama pencernaan makanan. Ketika disalurkan ke sel oleh darah, molekul nutrisi diangkut menembus membran plasma ke dalam sitosol. (Perincian bagaimana bahan melintasi membran dicakup di Bab 3).

Kini kita akan mengalihkan perhatian ke tahap-tahap yang berperan dalam pembentukan ATP di dalam sel dan peran mitokondria dalam tahap-tahap tersebut. ATP dihasilkan di sebagian besar sel dari penguraian berkesinambungan molekul nutrisi yang diserap dalam tiga tahap berbeda: *glikolisis*, *siklus asam sitrat*, dan *rantai transpor elektron*. (Sel otot menggunakan jalur sitosol tambahan untuk cepat menghasilkan energi pada awal olah raga; lihat h. 297). Kita akan memakai glukosa sebagai contoh untuk menjelaskan tahap-tahap ini (Tabel 2-2).

GLIKOLISIS

Di antara ribuan enzim di dalam sitosol terdapat enzim-enzim yang berperan dalam **glikolisis**, suatu proses kimia yang melibatkan 10 reaksi berangkat terpisah yang menguraikan molekul gula enam karbon sederhana yaitu glukosa, menjadi dua molekul asam piruvat, yang masing-masing mengandung tiga karbon (*glik-* berarti “manis”; *lisis* berarti “penguraian”). Selama glikolisis, sebagian energi dari ikatan kimia glukosa yang terputus digunakan untuk mengubah ADP menjadi ATP (Gambar 2-10). Namun, glikolisis bukan mekanisme yang efisien dari sudut pandang ekstraksi energi: hasil akhir hanyalah dua molekul ATP per molekul glukosa yang diproses. Banyak dari energi yang semula terkandung dalam molekul glukosa masih tersimpan di ikatan-ikatan kimia molekul asam piruvat. Hasil energi yang rendah pada proses glikolisis tidak memadai untuk memenuhi kebutuhan tubuh akan ATP. Di sinilah mitokondria memainkan perannya.

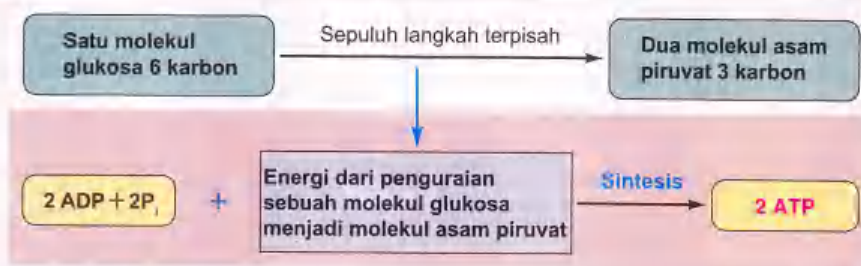
SIKLUS ASAM SITRAT

Asam piruvat yang diproduksi oleh glikolisis di sitosol dapat secara selektif diangkut ke dalam matriks mitokondria. Di sini molekul tersebut diuraikan lebih lanjut menjadi molekul dua karbon, asam asetat, oleh pengeluaran (secara enzimatis)

satu karbon dalam bentuk karbon dioksida (CO_2), yang akhirnya dikeluarkan dari tubuh sebagai produk akhir, atau buangan (Gambar 2-11). Selama proses penguraian ini, ikatan karbon-hidrogen terputus sehingga terjadi pembebasan satu atom hidrogen. Atom hidrogen ini ditahan oleh sebuah molekul pembawa hidrogen, yang fungsinya akan segera dibahas. Asam asetat yang terbentuk kemudian berikatan dengan koenzim A, suatu turunan asam pantotenat (suatu vitamin B), menghasilkan senyawa asetil koenzim A (asetil KoA).

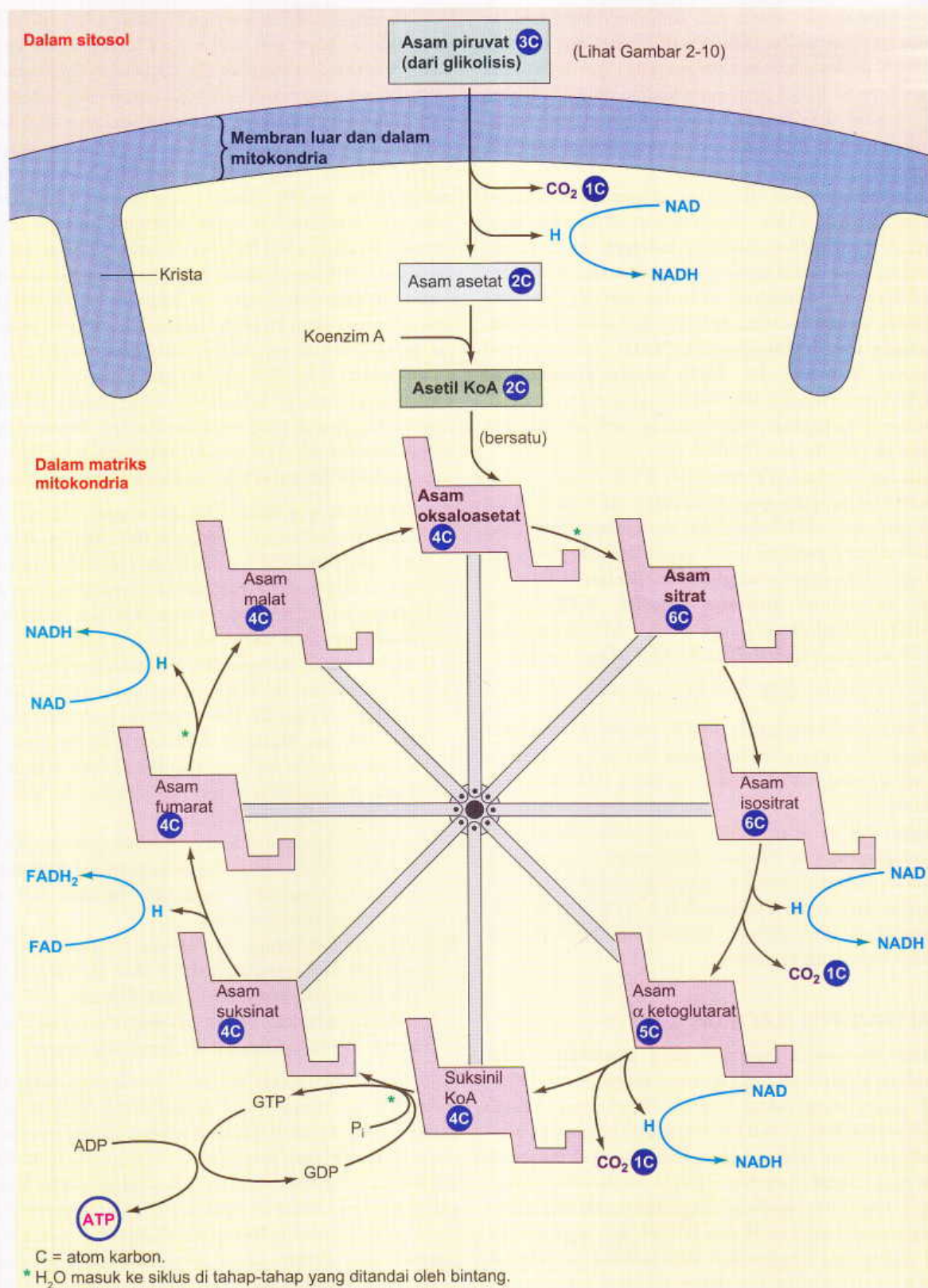
Asetil KoA kemudian masuk ke **siklus asam sitrat**, yang terdiri dari serangkaian siklus delapan reaksi biokimia terpisah yang diarahkan oleh enzim-enzim matriks mitokondria. Siklus reaksi ini dapat dibandingkan dengan satu putaran mengelilingi roda Ferris. Ingatlah bahwa Gambar 2-11 adalah hanyalah suatu skema. Skema ini menggambarkan suatu rangkaian siklus reaksi-reaksi biokimia. Molekul-molekul itu sendiri tidak secara fisik berputar dalam lingkaran. Di atas roda Ferris, asetil KoA, suatu molekul dua karbon, masuk ke tempat duduk yang sudah ditempati oleh asam oksaloasetat, suatu molekul empat karbon. Kedua molekul ini berikatan untuk membentuk molekul asam sitrat enam karbon, dan perjalanan mengelilingi siklus asam sitrat dimulai. (Siklus ini juga dinamai **siklus Krebs**, untuk menghargai penemu utamanya, atau **siklus asam trikarboksilat**, karena asam sitrat mengandung tiga gugus asam karboksilat). Sewaktu “tempat duduk” bergerak mengelilingi siklus, di setiap posisi baru, enzim-enzim matriks memodifikasi molekul penumpang untuk membentuk molekul yang sedikit berbeda. Perubahan molekular ini memiliki konsekuensi-konsekuensi penting:

1. Dua karbon secara sekuensial “dicampakkan dari perjalanan” karena dikeluarkan dari molekul asam sitrat enam karbon, yang diubah kembali menjadi asam oksaloasetat empat karbon, yang kini tersedia di puncak siklus untuk mengambil asetil KoA lain untuk putaran siklus berikutnya.
2. Atom karbon yang dibebaskan, yang semula ada di asetil KoA yang masuk ke siklus, diubah menjadi dua molekul CO_2 . CO_2 ini serta CO_2 yang diproduksi selama pembentukan asam asetat dari asam piruvat, keluar dari matriks mitokondria dan kemudian keluar sel untuk



Gambar 2-10

Ringkasan sederhana glikolisis. Glikolisis mencakup penguraian glukosa menjadi dua molekul asam piruvat, dengan hasil bersih dua molekul ATP untuk setiap molekul glukosa yang diproses.

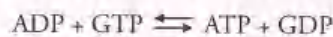


Gambar 2-11

Siklus asam sitrat. Versi sederhana siklus asam sitrat, yang memperlihatkan bagaimana dua karbon yang masuk ke siklus melalui asetil KoA akhirnya diubah menjadi CO₂, dengan asam oksaloasetat, yang menerima asetil KoA, dibentuk kembali di akhir siklus. Juga diperlihatkan di sini pembebasan atom hidrogen di titik-titik spesifik di sepanjang siklus. Atom hidrogen ini berikatan dengan molekul pengangkut hidrogen NAD dan FAD untuk pengolahan lebih lanjut oleh rantai transpor elektron. Satu molekul ATP dihasilkan untuk setiap molekul asetil KoA yang masuk ke siklus asam sitrat, untuk total dua molekul ATP untuk setiap molekul glukosa yang diproses.

masuk ke darah. Selanjutnya, darah membawa CO_2 ke paru, tempat zat ini akhirnya dieliminasi ke atmosfer melalui proses bernapas. Oksigen yang digunakan untuk membuat CO_2 dari atom-atom karbon yang dibebaskan ini berasal dari molekul yang terlibat dalam reaksi, bukan oksigen molekular bebas yang berasal dari pernapasan.

3. Atom hidrogen juga "ditandang" selama siklus di empat tahap konversi kimia. Tujuan utama siklus asam sitrat adalah menghasilkan hidrogen-hidrogen ini untuk dimasukkan ke dalam rantai transpor elektron. Hidrogen-hidrogen ini "ditangkap" oleh dua senyawa lain yang bekerja sebagai molekul pengangkut hidrogen—**nikotinamida adenin dinukleotida (NAD)**, suatu turunan vitamin B niasin, dan **flavin adenin dinukleotida (FAD)**, suatu turunan vitamin B riboflavin. Pemindahan hidrogen mengubah masing-masing senyawa tersebut menjadi NADH dan FADH₂.
4. Satu lagi molekul ATP dihasilkan untuk setiap molekul asetil KoA yang diproses. Sebenarnya ATP tidak secara langsung diproduksi oleh siklus asam sitrat. Energi yang dibebaskan digunakan untuk secara langsung menyambung fosfat inorganik ke **guanosin difosfat (GDP)** untuk membentuk **guanosin trifosfat (GTP)**, suatu molekul energi tinggi serupa dengan ATP. Energi dari GTP kemudian dipindahkan ke ATP sebagai berikut:



Karena setiap molekul glukosa diubah menjadi dua molekul asam asetat, sehingga memungkinkan dua kali siklus asam sitrat, maka untuk setiap molekul glukosa dihasilkan dua molekul ATP.

Sejauh ini, sel masih belum memperoleh keuntungan energi yang memadai. Namun, siklus asam sitrat penting dalam mempersiapkan molekul pengangkut hidrogen masuk ke tahap berikut, rantai transpor elektron, yang menghasilkan energi jauh lebih banyak daripada jumlah ATP yang diproduksi oleh siklus itu sendiri.

RANTAI TRANSPOR ELEKTRON

Di dalam atom-atom hidrogen yang dibebaskan, yang mengandung elektron di tingkat energi tinggi, masih terpelempang energi yang cukup banyak. "Pendapatan kakap" diperoleh ketika NADH dan FADH₂ masuk ke **rantai transpor elektron**, yang terdiri dari molekul-molekul pembawa elektron yang terletak di membran dalam mitokondria (krista; Gambar 2-12a). Elektron energi tinggi diekstraksi dari hidrogen yang terdapat di NADH dan FADH₂ dan dipindahkan melalui serangkaian langkah dari satu molekul pengangkut elektron ke molekul lainnya, di dalam membran krista, seperti ban berjalan di pabrik. Akibat penyerahan hidrogen dan elektron di dalam rantai transpor elektron, NADH dan FADH₂ diubah kembali menjadi NAD dan FAD. Molekul-molekul ini sekarang bebas untuk mengambil atom hidrogen lain yang dibebaskan selama glikolisis dan siklus asam sitrat. Karena itu, NAD dan FAD berfungsi sebagai penghubung antara siklus asam sitrat dan rantai transpor elektron.

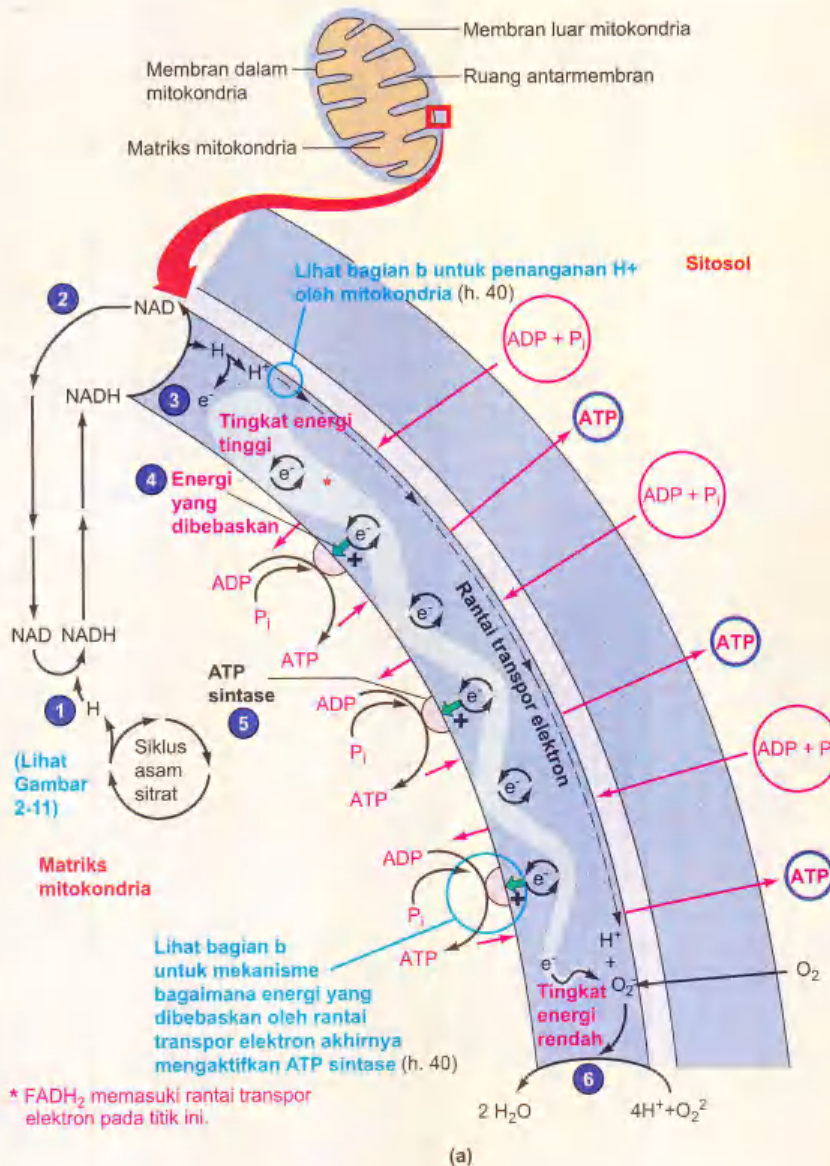
Pengangkut elektron tersusun dalam pola spesifik teratur di membran dalam sedemikian rupa sehingga elektron berenergi tinggi secara progresif dipindahkan melalui serangkaian reaksi, sehingga turun ke tingkat energi yang semakin rendah pada setiap tahapnya. Akhirnya, elektron dialirkan ke oksigen molekular (O_2) yang berasal dari udara yang kita hirup. Elektron yang terikat ke O_2 berada dalam tingkat energi paling rendah. Oksigen yang terhirup dari atmosfer masuk ke mitokondria untuk berfungsi sebagai akseptor elektron terakhir rantai transpor elektron. Oksigen bermuatan negatif ini (negatif karena mendapat elektron tambahan) kemudian berikatan dengan ion hidrogen bermuatan positif (positif karena atom ini telah memberikan elektron pada awal rantai transpor elektron) untuk membentuk air (H_2O).

Sewaktu berpindah melalui rantai reaksi ini, elektron mengeluarkan energi. Sebagian dari energi yang dibebaskan hilang sebagai panas, tetapi sebagian dipanen oleh mitokondria untuk membentuk ATP melalui tahap-tahap berikut, yang secara kolektif dikenal sebagai **mekanisme kemiosmotik**.

1. Di tiga tempat dalam rantai transpor elektron, energi yang dibebaskan selama transfer elektron digunakan untuk memindahkan ion hidrogen menembus membran dalam mitokondria dari matriks ke *ruang antarmembran* (ruang antara membran dalam dan luar mitokondria; *antar-* berarti "di antara") (Gambar 2-12b).
2. Akibat proses transpor ini, ion hidrogen lebih banyak terkonsentrasi di ruang antarmembran mitokondria daripada di matriks. Karena adanya perbedaan konsentrasi ini, ion hidrogen memiliki kecenderungan kuat untuk mengalir balik ke matriks melalui saluran atau kanal yang terbentuk oleh protein-protein khusus di membran dalam mitokondria.
3. Saluran yang digunakan oleh ion hidrogen untuk mengalir balik ke matriks mengandung enzim **ATP sintase**, yang diaktifkan oleh aliran ion hidrogen dari ruang antarmembran ke matriks.
4. Pada pengaktifannya, ATP sintase mengubah ADP + Pi menjadi ATP, menghasilkan 32 lebih molekul ATP untuk setiap molekul glukosa yang diproses. ATP kemudian dipindahkan keluar mitokondria menuju sitosol untuk digunakan sebagai sumber energi oleh sel.

Pengubahan energi menjadi bentuk yang berguna sewaktu elektron mengalir dari tingkat energi tinggi ke tingkat energi rendah dapat diibaratkan sebagai reaktor yang mengubah energi air yang mengalir di air terjun menjadi listrik. Karena O_2 digunakan dalam tahap-tahap akhir konversi energi ini ketika fosfat ditambahkan untuk membentuk ATP maka proses ini disebut **fosforilasi oksidatif**. Rantai transpor elektron juga disebut **rantai pernapasan** karena proses ini penting bagi **respirasi sel**, suatu istilah yang merujuk kepada oksidasi intrasel molekul-molekul yang berasal dari makanan.

Rangkaian langkah menuju fosforilasi oksidatif mungkin mula-mula terlihat sebagai suatu penyulir yang tidak penting. Mengapa molekul makanan tidak secara langsung dioksidasi, atau "dibakar" untuk membebaskan energinya? Ketika proses ini dilaksanakan di luar tubuh, semua energi



- 1 Hidrogen (H) yang dibebaskan selama penguraian molekul nutrisi yang mengandung karbon oleh siklus asam sitrat di matriks mitokondria dibawa ke membran dalam mitokondria oleh pengangkut hidrogen misalnya NADH.
- 2 Setelah membebaskan hidrogen di membran dalam, NAD bergerak balik untuk mengambil lebih banyak hidrogen yang dihasilkan oleh siklus asam sitrat di matriks.
- 3 Sementara itu, elektron-elektron energi tinggi yang diekstraksi dari hidrogen dilewatkan melalui rantai transpor elektron yang terletak di membran dalam mitokondria.
- 4 Energi secara bertahap dibebaskan sewaktu elektron turun secara berturut-turut ke tingkat energi yang lebih rendah dengan menjalani reaksi-reaksi rantai transpor elektron
- 5 Pembebasan energi memicu serangkaian langkah (yang diperlihatkan di bagian b, h. 40) yang akhirnya menghasilkan pengaktifan enzim ATP sintase di membran dalam mitokondria.
- 6 Oksigen molekuler, setelah berfungsi sebagai akseptor elektron terakhir, berikatan dengan ion hidrogen (H^+) yang dihasilkan dari hidrogen pada ekstraksi elektron energi tinggi untuk menghasilkan air.

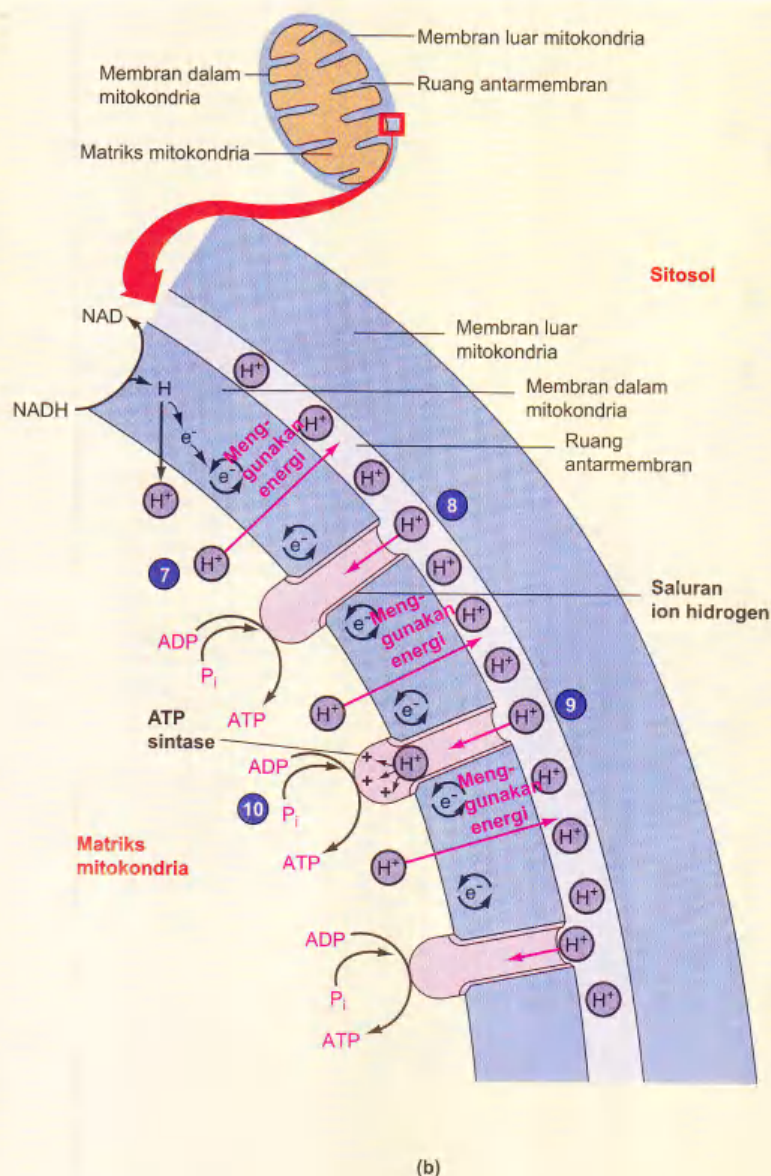
Gambar 2-12

Sintesis ATP oleh membran dalam mitokondria. (a) Sintesis ATP terjadi akibat mengalirnya elektron-elektron energi tinggi melalui rantai transpor elektron mitokondria (Dilanjutkan di h. 40)

yang tersimpan di dalam molekul makanan dibebaskan secara eksplosif dalam bentuk panas (Gambar 2-13). Di dalam tubuh, oksidasi molekul makanan berlangsung dalam langkah-langkah kecil terkontrol sehingga energi kimia molekul makanan secara bertahap tersedia untuk dikemas dalam bentuk yang bermanfaat bagi sel. Sel, melalui mitokondrianya, dapat secara lebih efisien menangkap energi dari molekul makanan di dalam ikatan ATP jika energi dibebaskan secara sedikit-sedikit. Dengan cara ini, energi yang berubah menjadi panas akan lebih sedikit. Panas yang dihasilkan bukanlah energi yang sama sekali sia-sia; panas ini berguna untuk membantu mempertahankan suhu tubuh, dengan kelebihan panas dikeluarkan ke lingkungan.

■ Sel menghasilkan lebih banyak energi dalam keadaan aerob daripada anaerob.

Sel adalah pengubah energi yang jauh lebih efisien jika ada oksigen (Gambar 2-14). Pada kondisi **anaerob** ("tidak ada udara", lebih spesifik lagi "tidak ada O_2 "), penguraian glukosa tidak dapat berjalan melewati glikolisis. Ingatlah bahwa glikolisis berlangsung di sitosol dan berupa pemecahan glukosa menjadi asam piruvat, menghasilkan hanya dua molekul ATP per molekul glukosa. Energi di dalam molekul glukosa yang belum diambil tetap tersimpan dalam ikatan-ikatan molekul asam piruvat, yang akhirnya diubah menjadi asam laktat jika



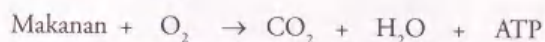
- 7 Energi yang dibebaskan selama transfer elektron oleh rantai transpor elektron digunakan untuk memindahkan ion hidrogen dari matriks ke ruang antarmembran.
- 8 Ion-ion hidrogen yang menumpuk di ruang antarmembran menyebabkan aliran ion hidrogen dari ruang antarmembran ke matriks melalui saluran khusus di membran dalam mitokondria.
- 9 Aliran ion hidrogen melalui saluran mengaktifkan ATP sintase, yang terletak di ujung matriks saluran.
- 10 Pengaktifan ATP sintase menyebabkan terbentuknya ATP dari ADP dan P_i.

Gambar 2-12 (lanjutan)

(b) Pengaktifan ATP sintase oleh pergerakan H⁺

zat tersebut tidak masuk ke jalur yang akhirnya menuju fosforilasi oksidatif.

Jika terdapat O₂ dalam jumlah memadai—suatu kondisi **aerob** (“dengan udara” atau “dengan O₂”)—maka pemrosesan di mitokondria (yaitu, siklus asam sitrat di matriks dan rantai transpor elektron di krista) akan memanen energi cukup banyak untuk menghasilkan 34 molekul ATP, untuk hasil akhir 36 molekul ATP per molekul glukosa yang diproses. (Untuk penjelasan mengenai olah raga aerob, lihat fitur penyerta dalam boks, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olah-raga). Reaksi keseluruhan oksidasi molekul makanan untuk menghasilkan energi adalah sebagai berikut:



(diperlukan untuk fosforilasi oksidatif)	(terutama dihasilkan oleh siklus asam sitrat)	(diproduksi oleh rantai transpor elektron)	(dihasilkan terutama oleh rantai transpor elektron)
--	---	--	---

Glukosa, nutrisi utama yang berasal dari karbohidrat makanan, adalah bahan bakar yang digunakan oleh kebanyakan sel. Namun, molekul nutrisi yang berasal dari lemak (asam lemak) dan, jika diperlukan, dari protein (asam amino) juga dapat ikut serta di titik-titik tertentu dalam keseluruhan reaksi kimia yang akhirnya menghasilkan energi

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Olahraga Aerobik: Untuk Apa dan Seberapa Banyak?

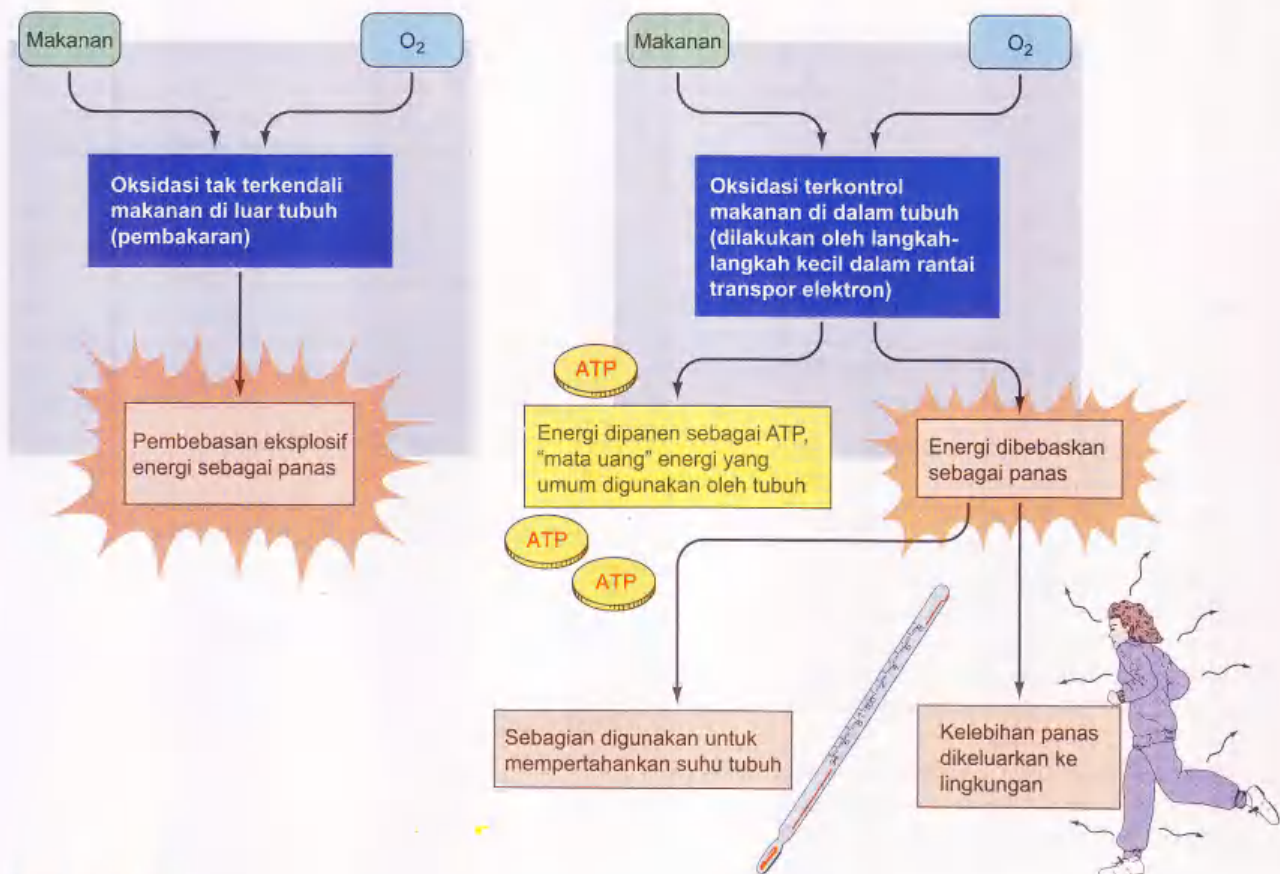
Olahraga aerobik ("dengan O_2 ") melibatkan banyak kelompok otot dan dilakukan pada intensitas yang cukup rendah dan untuk jangka waktu yang cukup lama sehingga sumber-sumber bahan bakar dapat diubah menjadi ATP dengan menggunakan siklus asam sitrat dan rantai transpor elektron sebagai jalur metabolik utama. Olahraga aerobik dapat dipertahankan dari 15 sampai 20 menit hingga beberapa jam dalam satu kalinya. Aktivitas jangka pendek berintensitas tinggi misalnya angkat beban dan lari cepat 100 meter, yang berlangsung dalam hitungan detik dan semata-mata bergantung pada energi yang disimpan di otot dan glikolisis, adalah bentuk **olahraga anerobik** ("tanpa O_2 ").

Inaktivitas berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya hipertensi (tekanan darah tinggi) dan penyakit

arteri koronaria (penyumbatan arteri yang mendarahi jantung). American College of Sports Medicine menganjurkan agar seseorang melakukan olahraga aerobik minimal tiga kali seminggu selama 20 sampai 60 menit untuk mengurangi risiko hipertensi dan penyakit arteri koronaria serta untuk meningkatkan kemampuan kerja fisik. Studi-studi terakhir menunjukkan bahwa manfaat yang sama diperoleh jika olah raga dilakukan satu kali atau dipecah-pecah menjadi olah raga singkat multipel. Hal ini merupakan kabar gembira karena banyak orang lebih mudah melakukan olah raga singkat yang terbagi dalam satu hari.

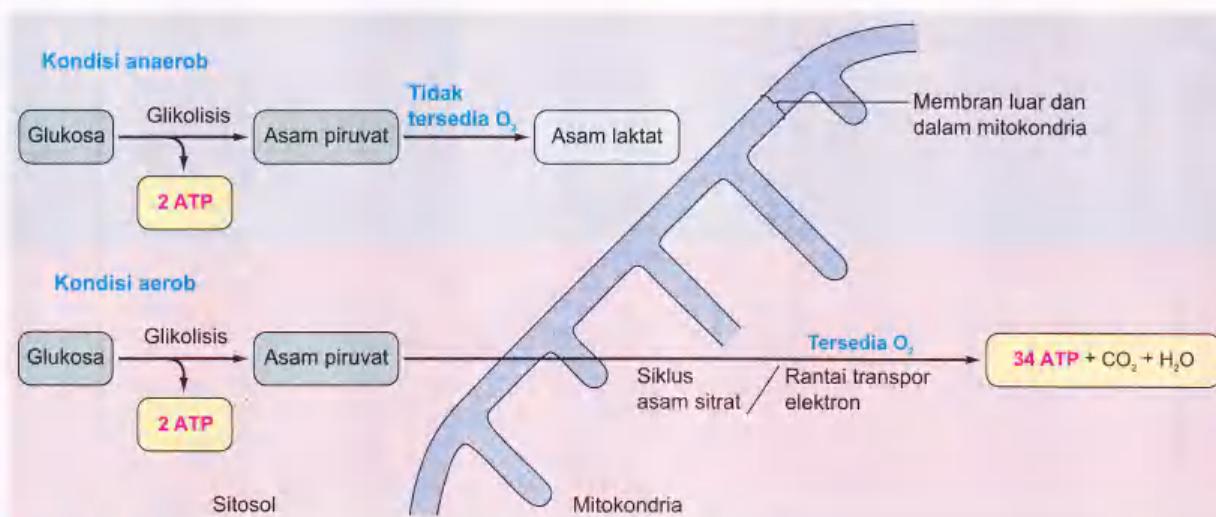
Intensitas olah raga harus didasarkan pada persentase kapasitas maksimal seseorang untuk melakukan kerja. Cara termudah untuk menentukan intensitas olah raga yang tepat

dan memantau tingkat intensitas adalah dengan memeriksa denyut jantung. Perkiraan kecepatan denyut jantung maksimal ditentukan dengan mengurangi angka 220 dengan usia seseorang. Manfaat yang signifikan dapat dicapai dengan olah raga aerobik yang dilakukan antara 70% sampai 80% denyut jantung maksimal. Sebagai contoh, perkiraan kecepatan denyut jantung maksimal untuk seseorang yang berumur 20 tahun adalah 200. Jika orang tersebut berolah raga tiga kali seminggu selama 20 sampai 60 menit dengan intensitas yang meningkatkan kecepatan denyut jantungnya hingga 140 sampai 160 kali per menit, maka kapasitas kerja aerobiknya akan meningkat secara bermakna dan risiko penyakit kardiovaskular akan berkurang.



Gambar 2-13

Oksidasi makanan tak terkendali versus terkendali. Sebagian dari energi yang dibebaskan sebagai panas ketika makanan mengalami oksidasi tak terkendali (pembakaran) di luar tubuh dipanen dan disimpan dalam bentuk yang bermanfaat melalui oksidasi terkendali yang terjadi di dalam tubuh.



Gambar 2-14

Perbandingan hasil energi dan produk pada kondisi anaerob dan aerob. Pada keadaan anaerob, hanya 2 ATP yang dihasilkan untuk setiap molekul glukosa yang diproses, tetapi pada keadaan aerob total 36 ATP diproduksi per molekul glukosa.

ini. Asam amino biasanya digunakan untuk membentuk protein dan bukan menghasilkan energi, tetapi zat ini dapat digunakan sebagai bahan bakar jika glukosa dan lemak yang tersedia kurang memadai (Bab 17).

Perhatikan bahwa reaksi oksidatif di dalam mitokondria menghasilkan energi, tidak seperti reaksi oksidatif yang dikontrol oleh enzim peroksisom. Kedua organel menggunakan O_2 tetapi untuk tujuan berbeda.

■ Energi yang tersimpan di dalam ATP digunakan untuk sintesis, transpor, dan kerja mekanis.

Setelah terbentuk, ATP dibawa keluar mitokondria dan kemudian tersedia sebagai sumber energi sesuai kebutuhan di dalam sel. Aktivitas sel yang memerlukan pengeluaran energi dimasukkan ke dalam tiga golongan:

1. *Sintesis senyawa kimia baru*, misalnya pembentukan protein oleh retikulum endoplasma. Sebagian sel, khususnya sel dengan laju sekresi yang tinggi dan sel dalam fase pertumbuhan, menggunakan hingga 75% ATP-nya hanya untuk membentuk senyawa kimia baru.
2. *Transpor membran*, misalnya transpor selektif molekul menembus tubulus ginjal sewaktu proses pembentukan urin. Sel ginjal dapat menghabiskan hingga 80% dari "uang" ATP mereka untuk menjalankan mekanisme transpor membran selektif ini.
3. *Kerja mekanis*, misalnya kontraksi otot jantung untuk memompa darah atau kontraksi otot rangka untuk mengangkat sebuah benda. Aktivitas jenis ini memerlukan banyak ATP.

Akibat pengeluaran energi sel untuk menunjang berbagai aktivitas ini, dibentuk ADP dalam jumlah besar. Molekul ADP yang telah terkuras energinya ini masuk ke mitokondria untuk "di-recharge" dan kemudian kembali ke sitosol sebagai molekul ATP kaya energi setelah ikut serta

dalam fosforilasi oksidatif. Dalam siklus pengisian-pemakaian ini, satu molekul ADP/ATP dapat bergerak bolak-balik ribuan kali per hari antara mitokondria dan sitosol.

Tingginya kebutuhan akan ATP menyebabkan glikolisis saja kurang memadai untuk memasok energi bagi kebanyakan sel. Jika tidak terdapat mitokondria, yang berisi perangkat metabolik untuk fosforilasi oksidatif, kemampuan energi tubuh akan sangat terbatas. Namun, glikolisis memberi sel mekanisme yang dapat menghasilkan paling sedikit beberapa ATP pada kondisi anaerob. Sel otot rangka sangat memanfaatkan kemampuan ini sewaktu melakukan olah raga berat secara mendadak, ketika kebutuhan energi untuk kontraksi melebihi kemampuan tubuh untuk menyalurkan O_2 dalam jumlah memadai ke otot yang beraktivitas untuk menopang fosforilasi oksidatif. Sel darah merah, yang merupakan satu-satunya sel yang tidak mengandung mitokondria, juga mengandalkan glikolisis semata untuk menghasilkan energi. Namun, kebutuhan energi sel darah merah juga rendah karena sel ini tidak memiliki nukleus sehingga tidak mampu mensintesis bahan baru, yang merupakan pengeluaran energi terbesar bagi sebagian besar sel nonkontraktile.

VAULT SEBAGAI TRUK SEL

Selain lima organel yang telah dikenal tersebut, pada awal tahun 1990-an para peneliti mengidentifikasi organel jenis keenam—*vault*.

■ Vault mungkin berfungsi sebagai kendaraan transpor sel.

Vault, yang berukuran tiga kali lebih besar daripada ribosom, berbentuk seperti tong oktagonale (Gambar 2-15a dan c). Nama ini berasal dari adanya banyak lengkung, yang mengingatkan penemunya akan atap katedral atau kubah. Seperti

tong, *vault* memiliki interior berongga. Kadang-kadang *vault* tampak dalam keadaan terbuka, tampak seperti sepasang bunga kuncup dengan masing-masing separuh dari *vault* memiliki delapan "kelopak" yang melekat ke cincin di tengah (Gambar 2-15b). Sebuah sel dapat memiliki ribuan *vault*. Mengapa keberadaan ribuan organel yang relatif besar ini baru ditemukan akhir-akhir ini? Penyebabnya adalah organel ini tidak terlihat dengan teknik pewarnaan biasa.

Dua petunjuk tentang fungsi *vault* mungkin adalah bentuknya yang oktagonal dan interiornya yang berongga. Yang menarik, pori inti juga berbentuk oktagonal dan berukuran *vault*, yang menimbulkan spekulasi bahwa *vault* mungkin adalah "truk" sel. Menurut pendapat ini, *vault* akan menambatkan diri di atau masuk ke pori nukleus, mengambil molekul yang disintesis di nukleus, dan menyalurkan muatannya di bagian lain sel. Riset-riset yang sedang berjalan mendukung peran *vault* dalam transpor dari nukleus ke sitoplasma, tetapi muatan yang dibawanya masih belum dipastikan. Salah satu kemungkinan adalah bahwa *vault* mungkin membawa mRNA dari nukleus ke tempat sintesis protein di sitoplasma. Kemungkinan lain muatan *vault* adalah dua subunit yang membentuk ribosom (lihat Gambar C-7, h. A-29). Kedua subunit ini diproduksi di nukleus kemudian keluar melalui pori nukleus melalui cara yang belum diketahui untuk mencapai tempat kerjanya—baik melekat ke RE kasar atau di sitosol. Yang menarik, interior *vault* ukurannya pas untuk mengakomodasi subunit-subunit ribosom tersebut.

CATATAN KLINIS. Selain itu, *vault* mungkin berperan 'kurang baik' dalam menimbulkan resistensi multiobat yang kadang-kadang diperlihatkan oleh sel kanker. Obat kemoterapi yang dirancang untuk mematikan sel kanker cenderung ter-

kumpul di sel-sel ini, tetapi sebagian sel kanker membentuk resistensi luas terhadap beragam obat ini. Resistensi ini adalah penyebab utama kegagalan terapi kanker. Para peneliti telah membuktikan bahwa sebagian sel kanker yang resisten terhadap kemoterapi memproduksi protein utama *vault* hingga 16 kali lebih banyak daripada jumlah normal. Jika penelitian selanjutnya memastikan bahwa *vault* berperan dalam resistensi obat—mungkin dengan mengangkut obat dari nukleus ke tempat untuk eksositosis dari sel kanker—maka muncul kemungkinan yang menarik bahwa interferensi aktivitas *vault* ini dapat memperbaiki sensitivitas sel kanker terhadap obat kemoterapi.

SITOSOL: GEL SEL

Sitosol, yang menempati sekitar 55% dari volume total sel, adalah bagian setengah cair dari sitoplasma yang mengelilingi organel. Penampakkannya yang tidak jelas di bawah mikroskop elektron memberi kesan salah bahwa sitosol adalah campuran cair dengan konsistensi seragam meskipun sebenarnya sitosol adalah massa mirip gel yang sangat terorganisasi dengan perbedaan komposisi dan konsistensi dari satu bagian sel ke bagian lainnya. Selain itu, di sitosol tersebar *sitoskeleton*, suatu protein perancah yang menentukan bentuk sel, membentuk rangka organisasi intrasel, dan berperan dalam berbagai gerakan sel. Untuk saat ini kita berkonsentrasi pada bagian gelatinosa sitosol, lalu mengalihkan perhatian kita ke komponen *sitoskeleton* pada bagian selanjutnya.

■ Sitosol penting dalam metabolisme intermediet, sintesis protein ribosom, dan penyimpanan nutrisi.

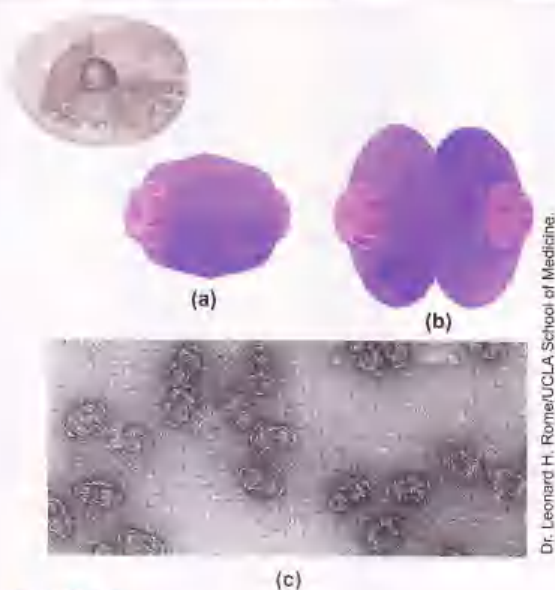
Tiga kategori umum aktivitas yang berkaitan dengan bagian gelatinosa sitosol: (1) regulasi enzimatik metabolisme intermediet, (2) sintesis protein ribosom, dan (3) penyimpanan lemak, karbohidrat, dan vesikel sekretorik.

REGULASI ENZIMATIK METABOLISME INTERMEDIET

Istilah **metabolisme intermediet** merujuk secara kolektif kepada suatu kumpulan besar reaksi kimia di dalam sel yang berperan dalam penguraian, pembentukan, dan transformasi molekul organik kecil misalnya gula sederhana, asam amino, dan asam lemak. Reaksi-reaksi ini penting untuk menangkap energi untuk digunakan bagi aktivitas sel serta untuk menghasilkan bahan mentah yang diperlukan untuk mempertahankan struktur dan fungsi sel serta untuk pertumbuhan sel. Semua metabolisme intermediet berlangsung di sitoplasma, dengan sebagian besar diselesaikan di sitosol. Sitosol mengandung ribuan enzim yang berperan dalam glikolisis dan reaksi biokimia intermediet lainnya.

SINTESIS PROTEIN RIBOSOM

Di sitosol juga tersebar ribosom bebas, yang membentuk protein untuk digunakan di sitosol itu sendiri. Sebaliknya, ingatlah bahwa ribosom RE kasar membentuk protein untuk sekresi dan untuk membentuk komponen baru sel.



Gambar 2-15

Vault. (a) Gambaran skematik 3 dimensi sebuah *vault*, suatu organel oktagonal seperti tong yang dipercayai untuk mengangkut mRNA atau subunit ribosom dari nukleus ke ribosom sitoplasma. (b) Gambaran skematik sebuah *vault* yang terbuka, yang memperlihatkan interiornya yang berongga. (c) Mikroskop elektron *vault*.

PENYIMPANAN LEMAK, GLIKOGEN, DAN VESIKEL SEKRETORIK

Kelebihan nutrisi yang tidak segera digunakan untuk menghasilkan ATP diubah di sitosol menjadi bentuk-bentuk simpanan yang mudah dilihat dengan mikroskop cahaya. Massa nonpermanen dari bahan simpanan ini dikenal sebagai **badan inklusi** (*inclusions*). Badan inklusi tidak dibungkus oleh membran, dan mungkin atau tidak, bergantung pada jenis sel dan keadaannya. Produk simpanan terbesar dan terpenting adalah lemak. Butir kecil lemak terdapat di dalam sitosol berbagai sel. Di **jaringan lemak**, jaringan yang khusus menyimpan lemak, molekul lemak simpanan dapat menempati sebagian besar sitosol, di mana molekul-molekul tersebut menyatu untuk membentuk sebuah butir lemak besar (Gambar 2-16a). Produk simpanan lain yang dapat terlihat adalah **glikogen**, yaitu bentuk simpanan glukosa, yang tampak sebagai kelompok-kelompok atau granula tersebar di seluruh sel (Gambar 2-16b). Kemampuan sel menyimpan glikogen bervariasi, dengan sel hati dan sel otot memiliki simpanan terbanyak. Jika tidak tersedia makanan untuk menghasilkan bahan bakar bagi siklus asam sitrat dan rantai transpor elektron maka glikogen dan lemak simpanan diuraikan masing-masing untuk menghasilkan glukosa dan asam lemak, yang kemudian dapat menjalankan perangkat penghasil energi di mitokondria. Manusia dewasa rata-rata memiliki cukup simpanan glikogen untuk menghasilkan energi bagi satu hari aktivitas normal, dan biasanya memiliki simpanan lemak untuk menghasilkan energi selama dua bulan.

Vesikel sekretorik yang telah diproses dan dikemas oleh retikulum endoplasma dan kompleks Golgi juga tetap berada

di sitosol, tempat vesikel ini disimpan sampai diberi tahu untuk mengosongkan isinya keluar sel. Selain itu, vesikel transpor dan endositotik juga bergerak di dalam sitosol.

SITOSKELETON: "TULANG DAN OTOT" SEL

Berbagai sel di tubuh memiliki bentuk, kompleksitas struktur, dan spesialisasi fungsional masing-masing. Untuk memelihara karakteristik unik masing-masing sel diperlukan perancah intrasel untuk menopang dan menata berbagai komponen sel menjadi susunan yang sesuai dan untuk mengontrol pergerakan komponen-komponen tersebut. Fungsi ini dilaksanakan oleh **sitoskeleton**, suatu bagian anyaman protein kompleks dari sitosol yang berfungsi sebagai "otot dan tulang" sel.

Anyaman ini memiliki tiga elemen tersendiri: (1) *mikrotubulus*, (2) *mikrofilamen*, dan (3) *filamen intermediet*. Berbagai bagian sitoskeleton tersebut berkaitan secara struktural dan terkoordinasikan secara fungsional agar sel dapat berfungsi dengan benar. Karena kompleksnya anyaman ini dan fungsinya yang beragam, kita akan membahas masing-masing elemennya secara terpisah. Fungsi-fungsi ini, bersama dengan fungsi struktur sel lainnya, diringkaskan di Tabel 2-3, dengan penekanan pada komponen sitoplasma.

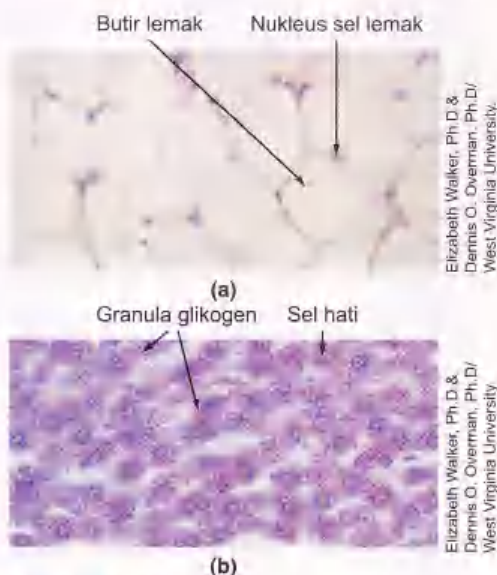
■ Mikrotubulus membantu mempertahankan bentuk asimetrik sel dan berperan dalam pergerakan sel yang kompleks.

Mikrotubulus adalah elemen sitoskeleton terbesar. Struktur ini berbentuk tabung tak bercabang yang panjang, berongga, sangat langsing (garis tengah 22 nm), dan terutama terdiri dari **tubulin**, suatu molekul protein globular kecil (Gambar 2-17a) [1 nanometer (nm) = sepersemilyar meter]. Mikrotubulus esensial bagi sel untuk mempertahankan bentuknya yang asimetrik, misalnya bentuk sel saraf, yang aksonnya dapat memanjang hingga satu meter dari tempat badan sel berasal di medula spinalis hingga berakhir di otot (Gambar 2-18). Mikrotubulus, bersama dengan filamen intermediet khusus, menstabilkan juluran akson asimetrik ini.

Mikrotubulus juga berperan penting dalam mengoordinasikan berbagai gerakan sel kompleks, termasuk (1) transpor vesikel sekretorik atau bahan asing dari satu bagian sel ke bagian lain, (2) gerakan tonjolan khusus sel misalnya silia dan flagela, serta (3) distribusi kromosom selama pembelahan sel melalui pembentukan gelendong mitotik. Marilah kita bahas masing-masing peran ini.

TRANSPOR VESIKEL SEKRETORIK

Transpor melalui akson adalah suatu contoh baik pentingnya sistem yang terorganisasi untuk memindahkan vesikel sekretorik. Di sel saraf terjadi pelepasan bahan-bahan kimia spesifik dari ujung terminal akson untuk mempengaruhi otot atau struktur lain yang dikontrol oleh sel saraf bersangkutan. Bahan kimia ini umumnya diproduksi di dalam badan sel



Gambar 2-16

Badan inklusi. (a) Mikrograf cahaya yang memperlihatkan simpanan lemak di sel lemak. Perhatikan bahwa butir besar lemak menempati hampir seluruh sitosol. (b) Mikrograf cahaya menunjukkan penyimpanan glikogen di sel hati. Granula berwarna merah di seluruh sitosol sel hati adalah endapan glikogen.

(bagian dari sel saraf yang terletak di dekat pangkal akson), tempat beradanya cetak biru DNA nukleus, pabrik retikulum endoplasma, dan aparatus Golgi sebagai tempat pengemasan dan distribusi. Namun, bahan-bahan kimia ini akhirnya berfungsi di ujung akson, yang mungkin terletak satu meter jauhnya. Jika bahan kimia ini harus berdifusi sendiri dari badan sel ke terminal akson ujung, maka akan diperlukan waktu 50 tahun untuk mencapainya—jelaslah suatu solusi yang tidak praktis. Mikrotubulus, yang terentang dari pangkal hingga akhir akson menyediakan “jalan tol” bagi lalu lintas vesikel di sepanjang akson (Gambar 2-18). Motor molekular adalah pengangkutnya. **Motor molekular** adalah suatu protein yang melekat ke partikel yang akan diangkut, dan kemudian menggunakan energi yang dipanen dari ATP untuk “berjalan” di sepanjang mikrotubulus sambil “membopong” partikel tersebut (*motor* artinya “gerakan”). **Kinesin**, salah satu dari motor molekular, terdiri dari dua kepala globular, satu tangkai, dan satu ekor mirip kipas. Ekor kinesin mengikat vesikel sekretorik yang ingin digerakkan, dan kepala globularnya bekerja seperti kaki kecil yang bergerak selangkah-selangkah, seperti cara anda berjalan. Kaki tersebut melekat ke satu molekul tubulin secara bergantian di mikrotubulus, melengkung dan terdorong maju, lalu terlepas. Selama proses ini, kaki belakang tertarik maju sehingga terayun ke muka kaki yang semula di depan dan kemudian melekat ke molekul tubulin berikutnya. Proses ini diulang-ulang sewaktu kinesin memindahkan muatannya ke ujung akson dengan menggunakan masing-masing molekul tubulin sebagai batu pijakan.

Lalu lintas vesikel dalam arah sebaliknya juga berlangsung di sepanjang jalur mikrotubulus ini. Vesikel yang mengandung debris diangkut oleh **dinein**, suatu motor molekular lain yang juga dijalankan oleh ATP, dari ujung akson ke badan sel untuk diuraikan oleh lisosom, yang berada di dalam badan sel.

CATATAN KLINIS. Secara kebetulan, transpor akson terbalik ini juga dapat berfungsi sebagai jalur bagi gerakan beberapa mikroba patogen, misalnya virus herpes, virus poliomielitis, dan virus rabies. Virus-virus ini berjalan balik di sepanjang saraf dari tempat kontaminasi di permukaan, misalnya luka di kulit atau gigitan hewan, ke susunan saraf pusat (otak dan medula spinalis).

GERAKAN SILIA DAN FLAGELA

Mikrotubulus juga merupakan komponen struktural dan fungsional dominan pada silia dan flagela. Tonjolan motil khusus dari permukaan sel ini memungkinkan sel menggerakkan bahan melintasi permukaannya (pada kasus sel yang diam) atau mendorong dirinya bergerak dalam lingkungan (pada kasus sel yang dapat bergerak). **Silia** (berarti “bulu mata”) adalah tonjolan halus seperti rambut yang berjumlah banyak sementara **flagela** (berarti “pecut”) adalah apendiks panjang tunggal seperti pecut. Meskipun menonjol dari permukaan sel namun silia dan flagela adalah struktur intrasel—keduanya dibungkus oleh membran plasma.

Silia mengedut atau menyapu secara bersama-sama dalam satu arah, seperti gerakan terpadu para pedayung dalam satu perahu. Pada manusia, sel bersilia ditemukan di sel-sel

stasioner yang melapisi saluran napas, tuba uterina saluran reproduksi wanita, dan ventrikel berisi cairan di otak. Gerakan menyapu terkoordinasi ribuan silia di saluran napas membantu mengeluarkan benda asing dari paru dengan menyapu keluar debu serta partikel lain yang terhirup (Gambar 2-19). Di saluran reproduksi wanita, gerakan menyapu silia yang melapisi tuba uterina menarik sel telur (ovum) yang dikeluarkan ovarium pada waktu ovulasi dan menuntunnya ke arah uterus (rahim). Di otak, sel bersilia yang melapisi ventrikel menghasilkan cairan serebrospinal, yang mengalir melalui ventrikel dan mengelilingi otak dan medula spinalis, membentuk bantalan dan membasuh struktur-struktur saraf yang rapuh ini. Gerakan memecut dari silia membantu cairan suportif ini mengalir.

Selain silia-silia motil yang terdapat di sel-sel di lokasi spesifik ini, hampir semua sel di tubuh manusia memiliki satu *silia primer* nonmotil. Selama ini, *silia primer* dianggap sebagai aksesori yang tidak bermanfaat, tetapi semakin banyak bukti menunjukkan bahwa struktur ini mungkin penting untuk menerima sinyal-sinyal regulatorik yang berperan dalam mengontrol pertumbuhan, diferensiasi, dan proliferasi sel (ekspansi suatu jenis sel). Defek pada silia primer dan silia motil dilaporkan berperan dalam beragam penyakit pada manusia, termasuk suatu bentuk kelainan perkembangan ginjal (penyakit ginjal polikistik) dan penyakit pernapasan kronik.

Satu-satunya sel manusia yang memiliki flagela adalah sperma (lihat Gambar 20-9, h. 824). Gerakan flagela atau “ekor” yang seperti pecut memungkinkan sperma bergerak dalam lingkungannya, yang sangat penting untuk bermanuver dalam proses fertilisasi ovum.

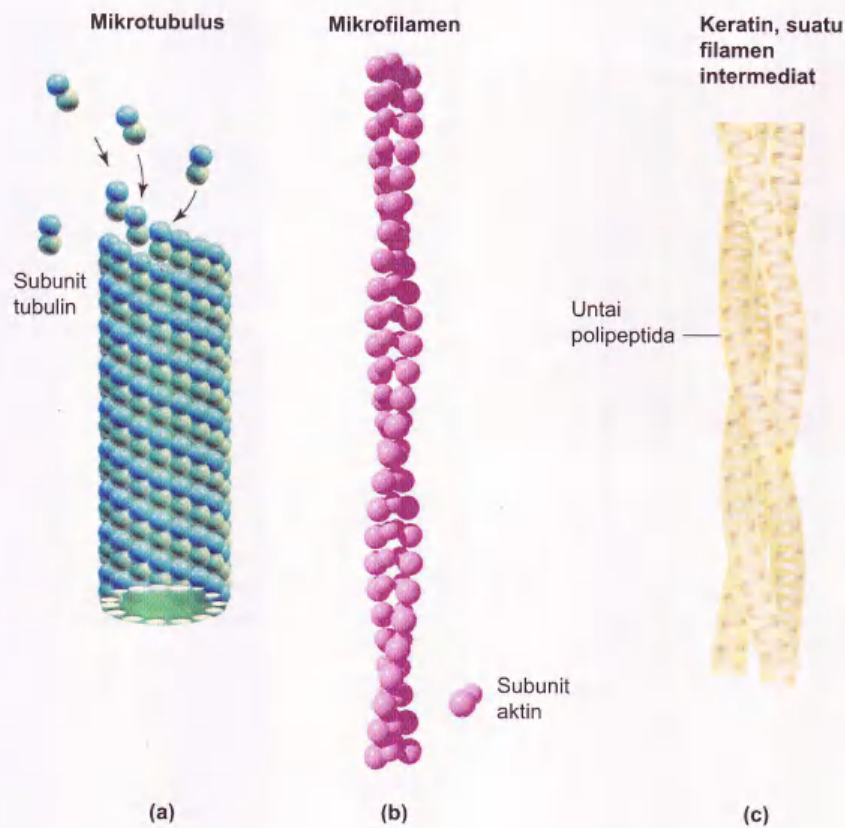
Silia dan flagela memiliki struktur internal dasar yang sama. Keduanya terdiri dari sembilan pasangan mikrotubulus (*doublet*) yang menyatu dan tersusun dalam suatu cincin luar mengelilingi dua mikrotubulus tunggal yang tidak menyatu di bagian tengahnya (Gambar 2-20). Pengelompokan khas mikrotubulus “sembilan plus dua” ini terentang di sepanjang apendiks motil tersebut. Silia atau flagela berasal dari struktur khusus di dalam bagian utama sel, **badan basal**. Badan basal adalah silinder pendek yang dibentuk oleh mikrotubulus paralel yang tersusun serupa dengan susunan di silia atau flagela.

Protein-protein aksesori yang berkaitan dengan mikrotubulus mempertahankan organisasi struktur ini dan berperan penting dalam gerakan mikrotubulus yang menyebabkan keseluruhan struktur melengkung. Protein motor molekular dinein adalah protein aksesori terpenting. Molekul dinein membentuk satu set tonjolan mirip-lengan dari masing-masing pasangan mikrotubulus (Gambar 2-20a). Gerakan melengkung silia dan flagela dihasilkan oleh pergeseran pasangan-pasangan mikrotubulus yang berdekatan melewati satu sama lain. Pergeseran ini dilaksanakan oleh lengan dinein, yang memecah ATP dan kemudian menggunakan energi yang dibebaskan untuk berjalan di sepanjang pasangan mikrotubulus yang berdekatan untuk menghasilkan gerakan melengkung dan menyapu. Kelompok-kelompok silia yang bekerja sama diarahkan untuk bergerak dalam arah yang

Tabel 2-3

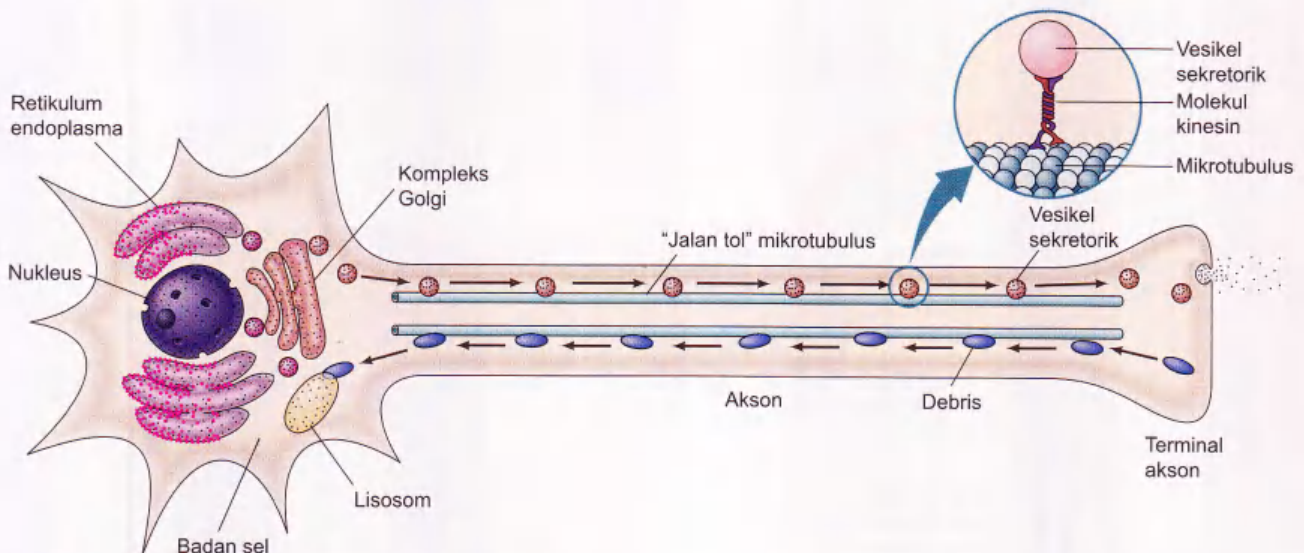
Ringkasan Struktur dan Fungsi Sel

BAGIAN SEL	STRUKTUR	FUNGSI
Membran plasma	Lapis ganda lemak yang ditutupi oleh protein dan sejumlah kecil karbohidrat	Bekerja sebagai sawar selektif antara isi sel dan cairan ekstrasel; mengontrol lalu lintas masuk dan keluar sel
Nukleus	DNA dan protein khusus yang terbungkus oleh membran rangkap	Bekerja sebagai pusat kontrol sel, menyimpan informasi genetik; DNA nukleus mengandung kode untuk sintesis protein struktural dan enzimatis serta berfungsi sebagai cetak biru bagi replikasi sel
Organel Sitoplasma		
Retikulum endoplasma	Anyaman tubulus dan kantung gepeng berisi cairan yang ekstensif, kontinyu, dan terbungkus membran, sebagian ditutupi oleh ribosom	Membentuk membran sel baru dan komponen sel lain serta membuat produk untuk sekresi
Kompleks Golgi	Rangkaian kantung membranosa gepeng yang bertumpuk-tumpuk	Memodifikasi, mengemas, dan mendistribusikan protein yang baru terbentuk
Lisosom	Kantung membranosa yang mengandung enzim hidrolitik	Berfungsi sebagai sistem pencernaan sel, menghancurkan bahan asing dan sisa sel
Peroksisom	Kantung membranosa yang mengandung enzim oksidatif	Melaksanakan aktivitas detoksifikasi
Mitokondria	Struktur bulat atau oval yang dibungkus oleh dua membran, dengan membran dalam membentuk lipatan (krista) yang menonjol ke dalam matriks interior	Bekerja sebagai organel energi; tempat utama pembentukan ATP; mengandung enzim untuk siklus asam sitrat dan rantai transpor elektron
<i>Vault</i>	Berbentuk seperti tong oktagonal berongga	Berfungsi sebagai truk sel untuk transpor dari nukleus ke sitoplasma
Bagian sitosol yang berbentuk gel		
Enzim metabolisme intermediet	Tersebar di dalam sitosol	Mempercepat reaksi intrasel yang melibatkan penguraian, sintesis, dan transformasi molekul organik kecil
Ribosom	Granula RNA dan protein—sebagian melekat ke retikulum endoplasma kasar, sebagian bebas dalam sitoplasma	Berfungsi sebagai “meja kerja” bagi sintesis protein
Vesikel transpor, sekretorik, dan endositotik	Terbentuk sementara, berupa produk yang disintesis atau ditelan oleh sel dan dibungkus membran	Memindahkan dan/atau menyimpan produk di dalam, keluar, atau masuk sel
Badan inklusi	Granula glikogen, butiran lemak	Menyimpan kelebihan nutrisi
Bagian sitoskeleton sitosol		
Mikrotubulus	Tabung langsing berongga yang panjang dan terdiri dari molekul-molekul tubulin	Mempertahankan bentuk asimetrik sel dan mengoordinasikan gerakan kompleks sel, khususnya mempermudah transpor vesikel sekretorik di dalam sel, berfungsi sebagai komponen struktural dan fungsional utama untuk silia dan flagela, serta membentuk gelendong mitotik selama pembelahan sel
Mikrofilamen	Rantai heliks molekul-molekul aktin yang saling pilin; mikrofilamen yang terdiri dari molekul miosin juga terdapat di sel otot	Berperan penting dalam berbagai sistem kontraktile sel, termasuk kontraksi otot dan gerakan amuboid; berfungsi sebagai penguat mekanis untuk mikrovilus
Filamen intermediet	Protein berbentuk benang ireguler	Membantu sel menahan stres mekanis



Gambar 2-17

Komponen sitoskeleton. (a) Mikrotubulus, yaitu elemen sitoskeleton terbesar, adalah tabung panjang berongga yang dibentuk oleh dua varian molekul tubulin berbentuk globular yang sedikit berbeda. (b) Kebanyakan mikrofilamen, yaitu elemen terkecil sitoskeleton, terdiri dari dua rantai molekul aktin yang membungkus satu sama lain. (c) Filamen intermediet keratin yang ditemukan di kulit dibentuk oleh tiga untai polipeptida yang saling pilin. Komposisi filamen intermediet, yang ukurannya di antara ukuran mikrotubulus dan mikrofilamen, bervariasi di antara berbagai jenis sel.



Gambar 2-18

Transpor vesikel dua-arah di akson yang dipermudah oleh "jalan tol" mikrotubulus di sebuah sel saraf. Gambar skematik sebuah neuron yang memperlihatkan vesikel sekretorik sedang diangkut dari tempat produksinya di badan sel melalui "jalan tol" mikrotubulus ke ujung terminal untuk dikeluarkan. Vesikel yang mengandung debris diangkut dalam arah berlawanan untuk diuraikan di badan sel. Pembesaran gambar memperlihatkan kinesin, suatu motor molekular, yang sedang membawa sebuah vesikel sekretorik menelusuri mikrotubulus dengan menggunakan "kaki"-nya untuk "melangkah" di molekul tubulin satu persatu.



Gambar 2-19

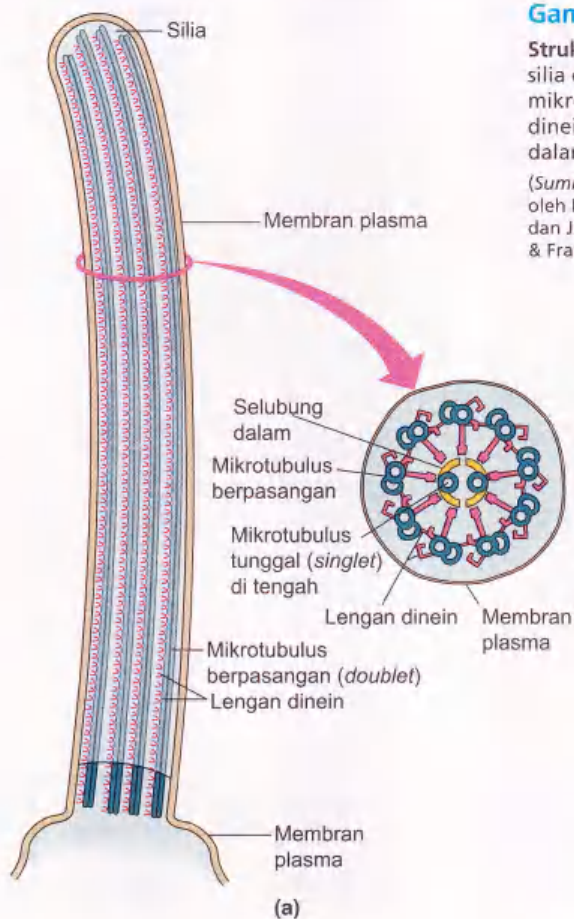
Silia di saluran napas. Mikrograf elektron memperlihatkan silia di sel-sel yang melapisi saluran napas manusia. Saluran napas dilapisi oleh sel goblet, yang mengeluarkan mukus kental untuk menangkap partikel yang terhirup, dan sel epitel yang memiliki banyak silia mirip rambut. Semua silia bergerak dalam arah yang sama untuk menyapu partikel ke atas dan keluar saluran napas.

sama dan berkontraksi secara sinkron, melalui mekanisme kontrol yang belum dipahami yang melibatkan satu mikrotubulus di bagian tengah silia.

PEMBENTUKAN GELENDONG MITOTIK

Pada pembelahan sel terjadi dua aktivitas terpisah tetapi saling berkaitan: *mitosis* (pembelahan nukleus) dan *sitokinesis* (pembelahan sitoplasma). Selama **mitosis**, kromosom yang mengandung DNA di nukleus mengalami replikasi sehingga dihasilkan dua set kromosom identik. Kedua set kromosom ini dipisahkan dan ditarik ke sisi sel yang berlawanan sehingga bahan genetik tersebar merata di kedua paruh sel (lihat h. A-31). Selama **sitokinesis**, sel mengalami konstiksi di bagian tengah, dan kedua paruh memisah menjadi dua sel anak, masing-masing dengan komplemen kromosom yang lengkap (Gambar 2-21).

Kromosom yang telah bereplikasi tersebut tertarik saling menjauh oleh perangkat sel yang disebut **gelendong mitotik**, yang terbentuk dari mikrotubulus hanya sewaktu pembelahan sel (lihat Gambar C-10, h. A-32). Mikrotubulus gelendong mitotik dibentuk oleh sentriol, sepasang struktur silindris pendek yang terletak tegak lurus satu sama lain dekat nukleus (Gambar 2-1, h. 26). Selama pembelahan sel sentriol juga mengalami duplikasi. Setelah melakukan replikasi diri, pasangan-pasangan sentriol bergerak ke ujung sel yang ber-



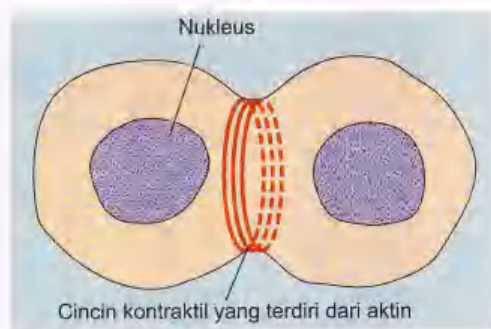
Gambar 2-20

Struktur internal silia dan flagela. (a) Diagram skematik sebuah silia dalam potongan melintang yang memperlihatkan susunan mikrotubulus "sembilan plus dua" khas bersama dengan lengan dinein dan protein aksesori lain. (b) Mikrograf elektron silia-silia dalam potongan melintang.

(Sumber: Diadaptasi dari *Molecular Biology of the Cell*, Gbr. 10-27, h. 565, oleh Bruce Alberts, Dennis Bray, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, dan James D. Watson. Direproduksi dengan izin dari Garland Science/Taylor & Francis LLC).



© David M. Phillips/Visuals Unlimited.



(a)



(b)

Gambar 2-21

Sitokinesis. (a) Ilustrasi skematik cincin kontraktif aktin yang memisahkan dua paruh sel anak sewaktu sitokinesis. (b) Foto sebuah sel yang sedang menjalani sitokinesis.

lawan dan membentuk perangkat gelendong di antara mereka melalui penyusunan mikrotubulus yang sangat teratur. Yang utama, sebagian obat antikanker mencegah reproduksi sel kanker dengan mengganggu mikrotubulus yang biasanya menarik kromosom ke kutub yang berlawanan selama pembelahan sel.

Selain perannya dalam pembentukan gelendong mitotik, sentriol menyusun banyak mikrotubulus yang normalnya memancar ke seluruh sitoskeleton. Sentriol memiliki struktur identik dengan badan basal. Pada kenyataannya, pada keadaan tertentu sentriol dan badan basal dapat saling dipertukarkan. Selama pembentukan sel bersilia, pasangan sentriol bermigrasi ke bagian sel di mana silia akan terbentuk dan membelah diri untuk menghasilkan banyak badan basal yang akan membentuk silia.

■ Mikrofilamen penting bagi sistem kontraktif sel dan sebagai penguat mekanis

Mikrofilamen adalah sitoskeleton yang paling kecil (garis tengah 6 nm). Mikrofilamen yang paling jelas terlihat di sebagian besar sel adalah yang tersusun dari **aktin**, suatu molekul protein yang berbentuk globular mirip tubulin. Tidak seperti tubulin, yang membentuk tabung berongga, aktin tersusun dalam dua untai yang saling memilin untuk membentuk mikrofilamen (lihat Gambar 2-17b). Di sel otot, pro-

tein lain yang disebut **miosin** membentuk mikrofilamen jenis lain. Di kebanyakan sel, miosin tidak terlalu banyak dan tidak membentuk filamen yang jelas.

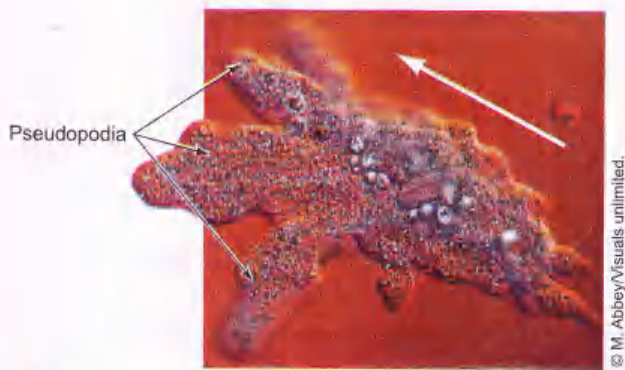
Mikrofilamen memiliki dua fungsi: (1) Berperan penting dalam berbagai sistem kontraktif sel, dan (2) bekerja sebagai penguat mekanis untuk beberapa tonjolan sel spesifik.

MIKROFILAMEN DALAM SISTEM KONTRAKTIL SEL

Struktur berbasis aktin berperan dalam kontraksi otot, pembelahan sel, dan pergerakan sel. Sistem kontraktif sel yang paling jelas, tersusun paling baik, dan paling dipahami adalah yang ditemukan di otot. Otot mengandung banyak mikrofilamen aktin dan miosin, yang melaksanakan kontraksi otot dengan melakukan pergeseran terhadap satu sama lain dengan menggunakan ATP sebagai sumber energi. Pergeseran mikrofilamen yang dijalankan oleh ATP ini dan gaya yang dibentuknya dipicu oleh serangkaian proses listrik, biokimia, dan mekanis kompleks yang dimulai ketika sel otot dirangsang untuk berkontraksi (lihat Bab 8 untuk perinciannya).

Sel yang bukan otot juga mungkin memiliki struktur "mirip otot". Sebagian dari sistem kontraktif mikrofilamen ini terbentuk secara transien untuk melaksanakan suatu fungsi spesifik jika dibutuhkan. Contoh yang baik adalah cincin kontraktif yang terbentuk sewaktu sitokinesis untuk memisahkan dua paruh sel. Cincin ini terdiri dari berkas filamen-filamen aktin seperti sabuk yang terletak tepat di bawah membran plasma di tengah sel. Ketika berkontraksi, cincin serat-serat ini membelah sel menjadi dua (Gambar 2-21a).

Struktur kompleks berbasis aktin juga berperan pada kebanyakan pergerakan sel. Terdapat empat jenis sel manusia yang mampu bergerak sendiri—sperma, sel darah putih, fibroblas, dan sel kulit. Sperma bergerak dengan mekanisme flagela yang telah dijelaskan. Motilitas sel lain dilaksanakan melalui **gerakan amuboid**, suatu proses sel merangkak yang bergantung pada aktivitas filamen-filamen aktin, dalam suatu mekanisme yang serupa dengan yang digunakan oleh amuba untuk bergerak dalam lingkungannya. Ketika merangkak, sel membentuk tonjolan-tonjolan mirip jari yang dikenal sebagai **pseudopodia** di "depan" atau ujung sel sesuai arah gerakan (Gambar 2-22, h. 50). Sebagai contoh, sasaran yang memicu gerakan amuboid mungkin adalah kedekatan dengan makanan pada amuba atau bakteri pada sel darah putih. Terbentuk pseudopodia akibat penyusunan dan penguraian secara teratur anyaman aktin. Selama gerakan amuboid, filamen-filamen aktin terus tumbuh di bagian ujung sel melalui penambahan molekul aktin di depan rantai aktin. Pertumbuhan filamen ini mendorong bagian sel tersebut maju sebagai tonjolan pseudopodia. Secara bersamaan, molekul aktin di bagian belakang filamen terurai dan dipindahkan ke bagian depan. Dengan demikian, filamen tidak bertambah panjang; panjangnya sama tetapi bergerak maju melalui pemindahan molekul-molekul aktin dari belakang ke depan filamen secara terus-menerus dalam apa yang dinamai **tread-milling fashion**. Sel secara progresif bergerak maju dengan mengulangi siklus pembentukan pseudopodia di bagian depan. Sel melekatkan pseudopodia ke jaringan ikat sekitar



Gambar 2-22

Seekor amuba melakukan gerakan amuboid



Gambar 2-23

Mikrovilus di usus halus. Foto mikroskop elektron yang memperlihatkan mikrovilus di permukaan sel epitel usus halus.

(Sumber: © Dr. RG Kessel dan Dr. RH Kardon, *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy* [New York: WH Freeman, 1979]. Hak cipta dilindungi undang-undang).

dan pada saat yang sama melepaskan dirinya dari perlekatan lama di bagian belakang. Sel menggunakan tempat perlekatan baru di bagian depan ini sebagai titik traksi untuk menarik badannya maju melalui kontraksi sitoskeleton.

Sel darah putih adalah sel tubuh yang paling aktif bergerak. Sel-sel ini keluar dari sistem sirkulasi dan berjalan dengan gerakan amuboid ke daerah infeksi atau peradangan, tempat sel ini menelan dan menghancurkan mikroorganisme dan debris sel. Yang menakjubkan, diperkirakan bahwa jarak total yang ditempuh secara kolektif per hari oleh semua sel darah putih anda ketika mereka menjelajahi jaringan dalam taktik “cari dan hancurkan” sama dengan mengelilingi dunia dua kali!

Fibroblas (“pembentuk serat”), jenis sel motil lainnya, melakukan gerakan amuboid ke dalam luka dari jaringan ikat sekitar untuk membantu memperbaiki kerusakan dan berperan menyebabkan pembentukan jaringan parut. Sel kulit, yang biasanya stasioner, dapat berpindah dengan gerakan amuboid menuju luka untuk memulihkan permukaan kulit.

MIKROFILAMEN SEBAGAI PENERAS MEKANIS

Selain peran mereka dalam sistem kontraktile sel, fungsi utama yang kedua filamen aktin adalah sebagai peneras atau penunjang mekanis untuk beberapa tonjolan sel, dengan yang tersering adalah mikrovilus. **Mikrovilus** adalah tonjolan mikroskopik nonmotil seperti rambut dari permukaan sel epitel yang melapisi usus halus dan tubulus ginjal (Gambar 2-23). Keberadaan mikrovilus meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk memindahkan bahan menembus membran plasma. Di usus halus, mikrovilus meningkatkan luas daerah yang tersedia untuk menyerap nutrisi yang telah dicerna. Di tubulus ginjal, mikrovilus meningkatkan luas permukaan absorptif untuk menyerap kembali bahan-bahan bermanfaat yang melewati ginjal sehingga bahan-bahan tersebut dapat dihemat dan tidak dikeluarkan melalui urin. Di dalam masing-masing mikrovilus terdapat bagian inti yang

terdiri dari filamen-filamen aktin tersusun sejajar dan membentuk peneras mekanis kaku yang mempertahankan ketahanan tonjolan permukaan penting ini.

■ Filamen intermediet penting di bagian sel yang mengalami stres mekanis

Filamen intermediet memiliki ukuran pertengahan antara mikrotubulus dan mikrofilamen (garis tengah 7 sampai 11 nm)—karena itu diberi nama demikian. Protein yang menyusun filamen intermediet bervariasi sesuai jenis sel, tetapi secara umum protein tersebut berbentuk molekul ireguler seperti benang. Protein-protein ini membentuk serat kuat dan tahan lama yang berperan sentral dalam mempertahankan integritas struktural sel dan dalam menahan stres mekanis yang berasal dari luar sel.

Terdapat berbagai jenis filamen intermediet sesuai dengan peran struktural dan penahan tekanan di berbagai jenis sel spesifik. Secara umum, hanya satu kelas filamen intermediet yang terdapat di sel jenis tertentu. Dua contoh penting adalah:

■ **Neurofilamen** adalah filamen intermediet yang ditemukan di akson sel saraf. Bersama dengan mikrotubulus, neurofilamen memperkuat dan menstabilkan penjurulan sel yang memanjang ini

■ Sel kulit mengandung anyaman ireguler filamen intermediet yang terbuat dari protein **keratin** (lihat Gambar 2-17c). Filamen-filamen intersel ini berhubungan dengan filamen ekstrasel yang menyatukan sel-sel sehingga terbentuk suatu anyaman filamentosa berkesinambungan yang meluas ke seluruh kulit dan memberinya kekuatan. Ketika sel kulit di permukaan mati, rangka keratinnya yang kuat menetap

untuk membentuk lapisan luar protektif kedap air. Rambut dan kuku juga merupakan struktur keratin.

Yang menekankan pentingnya filamen intermediet di beberapa jenis sel khusus adalah kenyataan bahwa filamen intermediet membentuk hampir 85% dari protein total di sel saraf dan sel kulit penghasil keratin, sementara filamen ini membentuk hanya sekitar 1% dari protein total di sel lain.

CATATAN KLINIS. Kelainan neurofilamen merupakan dasar beberapa penyakit saraf. Salah satu contoh penting adalah sklerosis lateral amiotrofik (*amyotrophic lateral sclerosis, ALS*), yang lebih dikenal sebagai **penyakit Lou Gehrig**. ALS ditandai oleh degenerasi progresif dan kematian neuron motorik, jenis sel saraf yang mengontrol otot rangka. Penyakit awitan dewasa ini menyebabkan kontrol otot rangka secara bertahap berkurang, termasuk otot untuk bernapas, dan akhirnya menyebabkan kematian, seperti yang terjadi pada legenda baseball Lou Gehrig. Bukti-bukti terkini menunjukkan bahwa masalah mendasarnya mungkin adalah akumulasi abnormal dan disorganisasi neurofilamen. Neuron motorik, yang memiliki neurofilamen paling banyak, adalah sel yang paling terkena. Neurofilamen yang mengalami disorganisasi ini dipercayai menghambat transpor aksonal bahan-bahan penting di sepanjang “jalan tol” mikrotubulus di akson sehingga pasokan vital dari badan sel tidak dapat mengalir ke terminal akson.

■ Sitoskeleton berfungsi sebagai satu kesatuan dan menghubungkan bagian-bagian lain sel

Dengan mikroskop elektron voltase tinggi, yang memberi gambaran tiga dimensi organisasi internal sel, anyaman fila-

men yang sangat halus yang dinamai **kisi-kisi mikrotrabekula** dapat dilihat menyebar ke seluruh sitoplasma dan melekat ke lapisan dalam membran plasma. Sebagian ahli biologi sel percaya bahwa anyaman ini adalah artefak yang terbentuk sewaktu persiapan spesimen, tetapi yang lain berpendapat bahwa kisi-kisi ini membentuk interkoneksi rumit antara struktur-struktur sitoskeleton serta berbagai organel (Gambar 2-24). Secara kolektif, elemen sitoskeleton dan interkoneksinya menopang membran plasma dan berperan menentukan bentuk, kekakuan, dan geometri spasial berbagai jenis sel. Selain itu, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa sitoskeleton berfungsi sebagai kisi-kisi untuk menyusun kelompok-kelompok enzim bagi banyak aktivitas sel. Karena itu, kerangka internal ini bekerja sebagai “tulang” sel.

Studi-studi baru mengisyaratkan bahwa sitoskeleton sebagai suatu kesatuan bukanlah sekedar struktur penunjang yang mempertahankan integritas tensional sel tetapi juga mungkin berguna sebagai sistem komunikasi mekanis. Berbagai komponen sitoskeleton berperilaku seolah mereka secara struktural terhubung atau “*hardwired*” satu sama lain serta dengan membran plasma dan nukleus. Anyaman ini diperkirakan berfungsi sebagai mekanisme agar gaya-gaya mekanis yang bekerja pada permukaan sel dapat mengalir menembus membran plasma menelusuri sitoskeleton hingga mencapai nukleus untuk mempengaruhi regulasi gen.

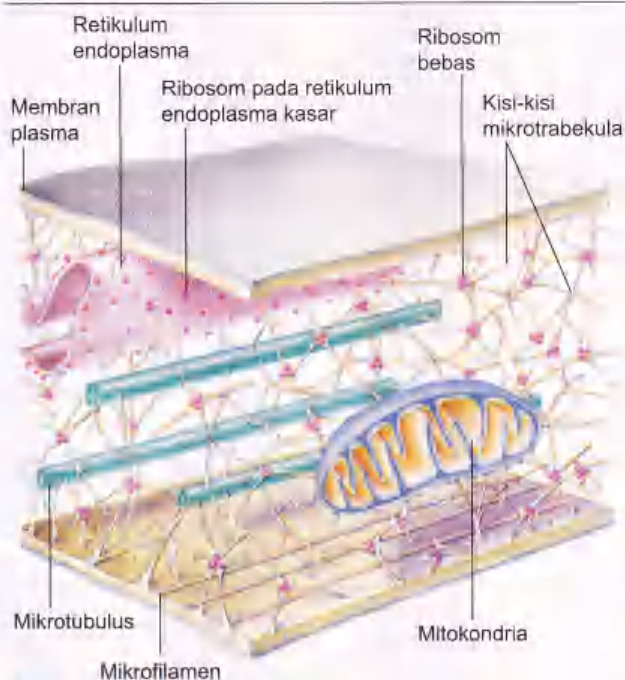
Selain itu, seperti yang telah anda pelajari, kerja terpadu elemen-elemen sitoskeleton berperan dalam mengarahkan transpor intrasel dan mengatur berbagai gerakan sel sehingga juga berfungsi sebagai “otot” sel.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Kemampuan sel melakukan fungsi-fungsi yang esensial bagi kelangsungan hidupnya sendiri serta tugas khusus untuk membantu mempertahankan homeostasis di dalam tubuh akhirnya bergantung pada kerja sama berbagai komponen intraselnya. Sebagai contoh, untuk melakukan aktivitas-aktivitas yang mempertahankan kehidupan, semua sel harus menghasilkan energi, dalam bentuk yang dapat digunakan, dari molekul nutrien. Energi dihasilkan di dalam sel oleh reaksi-reaksi kimia yang berlangsung di dalam sitosol dan mitokondria.

Selain esensial bagi kelangsungan hidup sel itu sendiri, organel dan sitoskeleton ikut serta dalam melakukan banyak tugas khusus sel yang berperan dalam homeostasis. Beberapa contohnya adalah:

■ Sel saraf dan endokrin mengeluarkan berbagai zat perantara kimiawi yang penting dalam aktivitas regulatorik yang ditujukan untuk mempertahankan homeostasis—sebagai contoh, perantara kimiawi yang dikeluarkan oleh sel saraf merangsang otot pernapasan, yang melaksanakan pertukaran



Gambar 2-24

Interkoneksi antara struktur sitoskeleton dan organel.

O₂ dan CO₂ antara tubuh dan atmosfer melalui bernapas. Protein perantara kimiawi ini (neurotransmitter di sel saraf dan hormon di sel endokrin) semua dihasilkan oleh retikulum endoplasma dan kompleks Golgi serta dikeluarkan melalui proses eksositosis dari sel ketika dibutuhkan.

■ Kemampuan sel otot berkontraksi bergantung pada pergeseran sitoskeleton mikrofiliamen satu sama lain. Kontraksi otot berperan dalam banyak aktivitas homeostatik, termasuk (1) kontraksi otot jantung, yang memompa darah ke seluruh tubuh; (2) kontraksi otot yang melekat ke tulang yang memungkinkan tubuh mencari makan; dan (3) kontraksi otot di dinding lambung dan usus, yang menggerakkan makanan di sepanjang saluran cerna sehingga nutrisi yang masuk dapat secara progresif diuraikan menjadi bentuk yang dapat diserap ke dalam darah untuk disalurkan ke sel.

■ Sel darah putih membantu tubuh menahan infeksi dengan memanfaatkan secara ekstensif lisosom untuk menghancurkan partikel yang ditelan sewaktu sel-sel ini berpatroli ke seluruh tubuh mencari mikroba invasif. Sel darah putih mampu menjelajahi tubuh dengan menggunakan gerakan amuboid, suatu proses sel merangkak yang dimungkinkan oleh pembentukan dan penguraian terpadu aktin, yaitu salah satu komponen sitoskeleton.

Dalam mempelajari berbagai organ dan sistem, ingatlah bahwa fungsi normal sel adalah dasar dari semua aktivitas organ.

RINGKASAN BAB

- Organisasi dan interaksi kompleks bahan-bahan kimia di dalam suatu sel menentukan karakteristik kehidupan
- Sel adalah *building block* (unit pembentuk) hidup bagi tubuh

Mengamati Sel (h. 23-24)

- Sel terlalu kecil untuk dapat dilihat dengan mata telanjang.
- Dengan mikroskop zaman dahulu, para peneliti mempelajari bahwa semua jaringan hewan dan tumbuhan terdiri dari sel-sel.
- Melalui teknik yang lebih canggih, para ilmuwan kini mengetahui bahwa sebuah sel adalah struktur terkompartementalisasi yang tersusun sangat rumit.

Gambaran Singkat Struktur Sel (h. 24-26)

- Sel memiliki tiga subdivisi utama: membran plasma, nukleus, dan sitoplasma (*Lihatlah Gambar 2-1 dan Tabel 2-3, h. 46*).
- Membran plasma membungkus sel dan memisahkan cairan intra dan ekstrasel.
- Nukleus mengandung asam deoksiribonukleat (DNA), bahan genetik sel.
- Tiga jenis RNA berperan dalam sintesis protein yang disandi oleh DNA: RNA perantara (*messenger*; mRNA), RNA ribosom (rRNA), dan RNA transfer (tRNA).
- Sitoplasma terdiri dari sitosol, suatu massa kompleks berbentuk gel yang mengandung sitoskeleton, dan organel, yaitu struktur terbungkus membran dan terorganisasi rapi serta tersebar di dalam sitosol.
- Enam jenis organel adalah retikulum endoplasma, kompleks Golgi, lisosom, peroksisom, mitokondria, dan *vault* (*Lihatlah Gambar 2-1*).

Retikulum Endoplasma dan Segregasi Sintesis (h. 26-28)

- Retikulum endoplasma (RE) adalah anyaman membranosa kompleks, tunggal, yang membungkus suatu lumen berisi cairan.
- Fungsi utama RE adalah berfungsi sebagai pabrik untuk

membentuk protein dan lemak yang akan digunakan untuk (1) mengeluarkan produk khusus misalnya enzim atau hormon ke eksterior sel dan (2) menghasilkan komponen sel baru, terutama membran sel.

- Dua jenis retikulum endoplasma adalah retikulum endoplasma kasar, yang ditutupi oleh ribosom, dan retikulum endoplasma halus, yang tidak mengandung ribosom (*Lihatlah Gambar 2-2*).
- Ribosom RE kasar membentuk protein, yang dibebaskan ke dalam lumen RE sehingga protein itu terpisah dari sitosol. Lemak yang diproduksi di dalam dinding membranosa RE juga masuk ke lumen.
- Produk yang disintesis berpindah dari RE kasar ke RE halus tempat produk tersebut dikemas dan dibebaskan sebagai vesikel transpor.
- Vesikel transpor dibentuk sebagai bagian dari RE halus yang membentuk tunas dan kemudian terlepas. Vesikel ini mengandung kumpulan protein dan lemak yang baru disintesis yang terbungkus dalam membran RE halus (*Lihatlah Gambar 2-3*).

Kompleks Golgi dan Eksositosis (h. 28-32)

- Vesikel transpor bergerak ke dan menyatu dengan kompleks Golgi, yang terdiri dari tumpukan kantung gepeng terbungkus membran (*Lihatlah Gambar 2-3 dan 2-4*).
- Kompleks Golgi berfungsi ganda: (1) bekerja sebagai pabrik "pemoles" yang memodifikasi molekul yang baru dibentuk dan "mentah" dari pabrik di retikulum endoplasma menjadi produk jadi; dan (2) menyortir, mengemas, dan mengarahkan lalu lintas molekul ke tujuannya yang benar di dalam atau luar sel.
- Sebelum terlepas dari kompleks Golgi, vesikel menyerap produk spesifik yang telah diproses dalam kompleks Golgi. Membran yang membungkus vesikel mengandung penanda penambatan (*docking marker*), yang memastikan bahwa vesikel merapat dan mengeluarkan isinya hanya di tempat yang sesuai di dalam sel. (*Lihatlah Gambar 2-6*).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-43)

1. Sawar yang memisahkan dan mengontrol perpindahan antara isi sel dan cairan ekstrasel adalah ...
2. Sitoplasma terdiri dari ..., yaitu kompartemen-kompartemen intrasel khusus yang terbungkus membran, dan massa mirip gel yang dikenal sebagai ..., yang mengandung anyaman protein yang dinamai ...
3. Bahan kimia yang mengarahkan sintesis protein dan berfungsi sebagai cetak biru genetik adalah ..., yang ditemukan di ... sel.
4. Enzim ... di dalam peroksisom bekerja terutama mendetoksifikasi berbagai zat sisa yang dihasilkan di dalam sel atau senyawa asing yang masuk ke sel.
5. Vesikel transpor dari ... menyatu dengan dan masuk ke ... untuk menjalani modifikasi dan penyortiran.
6. Pembawa energi universal bagi tubuh adalah ...
7. Gerakan amuboid dilaksanakan oleh pembentukan dan penguraian terkoordinasi mikrotubulus. (*Benar atau salah?*)
8. Sel terbesar di dalam tubuh manusia dapat dilihat dengan mata telanjang. (*Benar atau salah?*)
9. Dengan menggunakan kode jawaban berikut, tunjukkan tipe ribosom apa yang sedang dijelaskan:
 1. membentuk protein sekretorik seperti enzim atau hormon
 2. membentuk protein yang digunakan untuk membuat membran sel baru
 3. membentuk protein yang digunakan intrasel di dalam sitosol
10. Dengan menggunakan kode jawaban berikut ini, tunjukkan bentuk produksi energi apa yang sedang dijelaskan:
 1. mengubah glukosa menjadi dua molekul asam piruvat
 2. berlangsung di sitosol
 3. memproses asetil KoA
 4. terletak di krista membran dalam mitokondria
 5. menghasilkan banyak ATP
 6. menghasilkan H_2O sebagai produk sampingan
 7. berlangsung di matriks mitokondria
 8. menggunakan molekul oksigen

Pertanyaan Esai

1. Apa tiga subdivisi utama sel?
2. Sebutkan manfaat kompartementalisasi organel!
3. Tuliskan daftar keenam tipe organel!
4. Jelaskan struktur retikulum endoplasma, bedakan antara RE kasar dan halus! Apa fungsi masing-masing?
5. Bandingkan eksositosis dan endositosis! Definisikan *sekresi*, *pinositosis*, *endositosis yang diperantarai oleh reseptor*, dan *fagositosis*!
6. Organel apa yang berfungsi sebagai sistem pencernaan intrasel? Jenis enzim apa yang terkandung di dalamnya? Apa fungsi organel ini?
7. Bandingkan lisosom dengan peroksisom!
8. Jelaskan struktur mitokondria, dan uraikan perannya dalam fosforilasi oksidatif!
9. Bedakan antara enzim oksidatif yang ada di peroksisom dan yang ditemukan dalam mitokondria!
10. Sel mengeluarkan energi pada tiga kategori aktivitas apa?
11. Sebutkan dan jelaskan fungsi masing-masing komponen sitoskeleton!

Latihan Kuantitatif (Jawaban di h. A-43)

(Lihat Apendiks D, "Prinsip Pemikiran Kuantitatif").

1. Setiap "putaran" dalam siklus Krebs
 - a. menghasilkan 3 NAD^+ , 1 $FADH_2$, dan 2 CO_2
 - b. menghasilkan 1 GTP, 2 CO_2 , dan 1 $FADH_2$
 - c. mengonsumsi 1 piruvat dan 1 oksaloasetat
 - d. mengonsumsi suatu asam amino
2. Marilah kita bicarakan berapa banyak ATP yang anda sintesis dalam sehari. Anggaplah bahwa anda mengonsumsi 1 mol O_2 per jam atau 24 mol/hari (satu mol adalah jumlah dalam gram suatu bahan yang sama dengan berat molekulnya). Sekitar 6 mol ATP dihasilkan dari tiap mol O_2 yang dikonsumsi. Berat molekul ATP adalah 507. Berapa gram ATP yang anda hasilkan per hari dengan laju ini? Karena 1000 g sama dengan 2,2 lb, berapa pon ATP yang anda produksi per hari dengan laju ini? (Ini adalah dalam kondisi yang relatif inaktif!).
3. Pada keadaan istirahat, seseorang menghasilkan sekitar 144 mol ATP per hari (73.000 g ATP/hari). Jumlah energi bebas yang diwakili oleh sejumlah ATP ini dapat dihitung sebagai berikut. Pemutusan ikatan fosfat terminal dari ATP menghasilkan penurunan energi bebas sekitar 7300 kal/mol. Ini adalah ukuran kasar energi yang tersedia untuk melakukan kerja yang terkandung di dalam ikatan fosfat terminal molekul ATP. Secara kasar, berapa banyak kalori, dalam bentuk ATP, dihasilkan per hari oleh seseorang dalam keadaan istirahat?

4. Hitunglah jumlah sel di dalam tubuh seorang dewasa 68 kg! (Perhitungan ini hanya akurat sekitar 1 bagian per 10 tetapi akan memberi anda gagasan bagaimana angka yang sering dikutip ini diperoleh). Anggaplah semua sel berbentuk bulat dengan garis tengah 20 μm . Volume sebuah bola dapat ditentukan dengan rumus $v = \frac{4}{3} \pi r^3$ (*Petunjuk*: Kita mengetahui bahwa sekitar dua pertiga air di tubuh berada di dalam sel, dan berat jenis sel mendekati 1 g/ml. Proporsi massa yang dibentuk oleh air adalah sekitar 60%).
5. Jika disuntikkan ke dalam aliran darah, sukrosa cenderung tetap berada di luar sel (sel tidak menggunakan

sukrosa secara langsung). Jika tidak pergi ke sel, ke mana zat ini pergi? Dengan kata lain, berapa "ruang" di tubuh yang tidak terdapat di dalam sel? Sukrosa dapat digunakan untuk menentukan besar ruang tersebut. Misalkan 150 mg sukrosa disuntikkan ke dalam seorang wanita 55 kg. Jika konsentrasi sukrosa di dalam darahnya adalah 0,015 mg/ml, berapa volume ruang ekstrasel, dengan beranggapan bahwa tidak terjadi metabolisme dan bahwa konsentrasi sukrosa darah sama dengan konsentrasi sukrosa di seluruh ruang ekstrasel.

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-44)

1. Lambung memiliki dua jenis sel sekretorik eksokrin: *chief cell* (sel utama) yang mengeluarkan enzim pencernaan protein dalam bentuk inaktif, pepsinogen; dan sel parietal yang mengeluarkan asam hidroklorida (HCl), yang mengaktifkan pepsinogen. Kedua jenis sel ini memiliki banyak mitokondria untuk menghasilkan ATP—*chief cell* untuk energi yang dibutuhkan untuk membentuk pepsinogen, dan sel parietal untuk energi yang dibutuhkan untuk mengangkut H^+ dan Cl^- dari darah ke dalam lumen lambung. Hanya salah satu dari kedua jenis sel ini yang memiliki retikulum endoplasma kasar yang luas dan banyak tumpukan Golgi. Apakah sel ini adalah *chief cell* atau sel parietal? Mengapa?
2. Racun *sianida* bekerja dengan mengikat secara ireversibel salah satu komponen rantai transpor elektron dan menghambat kerjanya. Akibatnya, keseluruhan proses transpor elektron terhenti, dan sel kehilangan lebih dari 94% kemampuannya menghasilkan ATP. Dengan memperhitungkan jenis aktivitas sel yang bergantung pada pengeluaran energi, apa konsekuensi keracunan sianida?
3. Hidrogen peroksida, yang termasuk suatu kelas senyawa yang sangat tak stabil dan dikenal sebagai *radikal bebas*, dapat secara drastis mengganggu struktur dan fungsi sel melalui reaksi dengan hampir semua molekul yang ber-

kontak dengannya, termasuk DNA. Perubahan sel yang ditimbulkannya dapat menyebabkan mutasi genetik, kanker, atau konsekuensi serius lainnya. Selain itu, sebagian peneliti berspekulasi bahwa efek kumulatif kerusakan sel yang lebih samar akibat reaksi radikal bebas dalam jangka lama dapat berperan menyebabkan perburukan gradual seiring dengan usia. Berkaitan dengan spekulasi ini, studi-studi telah membuktikan bahwa usia lalat buah berkurang sebanding dengan penurunan bahan kimia spesifik yang terdapat di salah satu organel selnya. Berdasarkan pengetahuan anda tentang bagaimana tubuh menyingkirkan hidrogen peroksida, menurut anda apa bahan kimia yang terdapat dalam organel tersebut?

4. Mengapa anda beranggapan bahwa seseorang hanya mampu melakukan olah raga anaerobik secara singkat (misalnya mengangkat dan menahan beban berat) tetapi dapat melakukan olah raga aerobik (misalnya berjalan atau berenang) untuk waktu yang lama? (*Petunjuk*: Otot memiliki simpanan energi yang terbatas).
5. Salah satu jenis penyakit epidermolisis bulosa disebabkan oleh defek genetik yang menyebabkan pembentukan keratin abnormal yang lemah. Berdasarkan pengetahuan anda tentang peran keratin, bagian tubuh mana yang menurut anda terkena oleh penyakit ini?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-44)

Kevin S dan isterinya telah mencoba untuk memiliki anak selama tiga tahun terakhir. Ketika memeriksakan diri ke seorang ahli fertilitas, Kevin mengetahui bahwa ia mengidap suatu bentuk sterilitas pria hereditas berupa sperma nonmotil. Keadaannya dapat ditelusuri balik ke defek komponen sitoskeleton flagela sperma. Akibat temuan ini, dokter men-

curigai bahwa Kevin juga telah lama mengidap penyakit saluran napas berulang. Kevin memastikan bahwa ia memang terjangkit flu, bronkitis, dan influenza jauh lebih sering daripada teman-temannya. Mengapa dokter tersebut mencurigai bahwa Kevin mungkin memiliki riwayat sering terjangkit penyakit pernapasan berdasarkan diagnosis bahwa sterilitasnya disebabkan oleh sperma nonmotil?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar, serta banyak gagasan untuk bacaan dan penelitian lebih lanjut. Masuklah ke

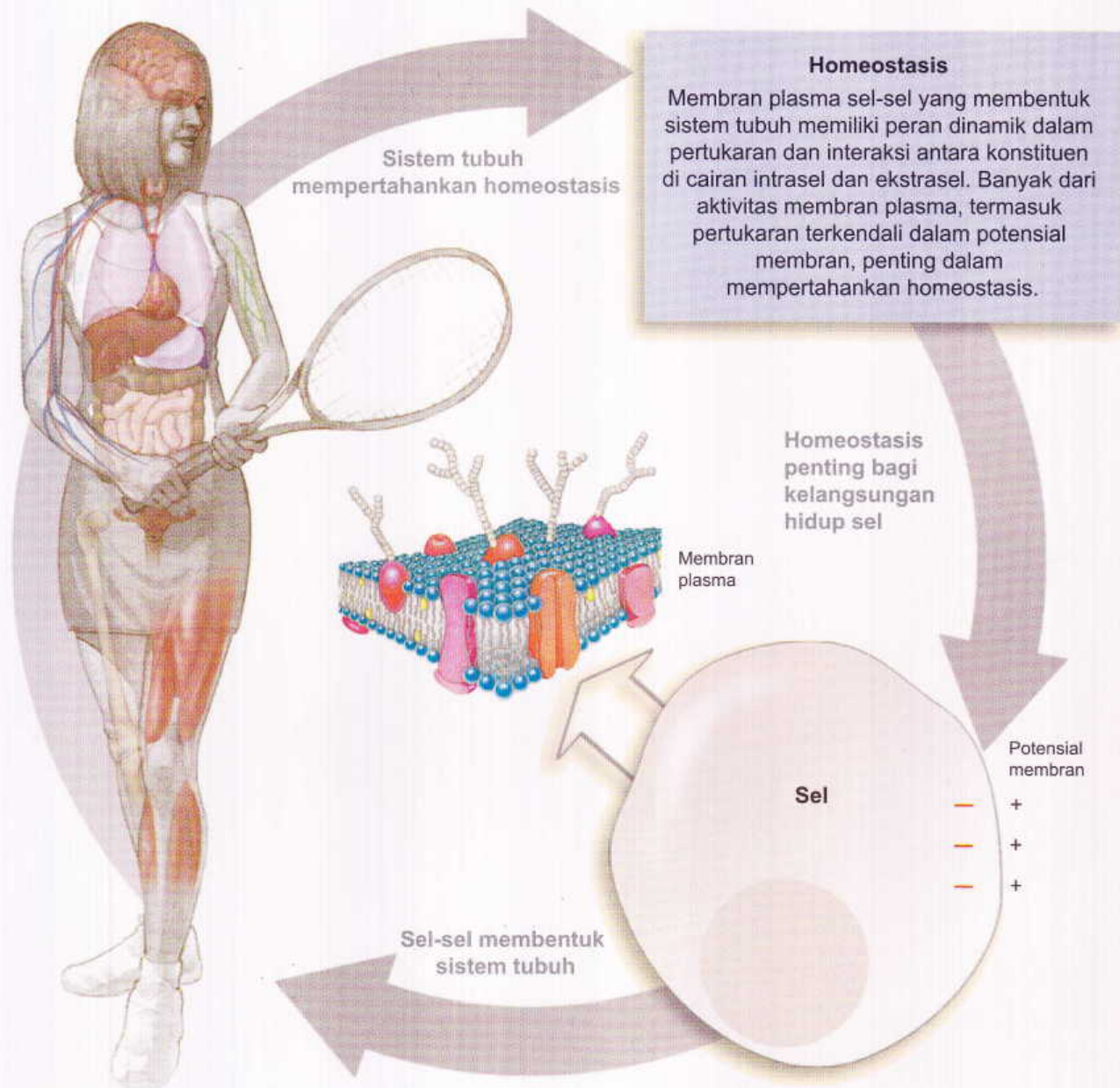
<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilih *Chapter 2* dari menu *drop-down*, atau klik di salah satu dari banyak *resource*, *area*.

Untuk bacaan anjuran, lihatlah **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke Trac College Edition, perpustakaan riset *online* anda, di:

<http://infotrac.thomsonlearning.com>

Sistem Tubuh



Semua sel dibungkus oleh **membran plasma**, suatu sawar lemak tipis lentur yang memisahkan isi sel dari lingkungannya. Untuk melaksanakan aktivitas yang mempertahankan kehidupan dan aktivitas khusus, setiap sel harus melakukan pertukaran bahan melalui membran ini dengan lingkungan cairan internal yang dipertahankan secara homeostasis di sekelilingnya. Sawar pemisah ini mengandung protein-protein spesifik, yang sebagian di antaranya membolehkan lewatnya bahan tertentu. Protein membran lainnya berfungsi sebagai

reseptor untuk interaksi dengan pembawa pesan kimiawi spesifik di lingkungan sel. Pembawa-pembawa pesan ini mengontrol banyak aktivitas sel yang penting bagi homeostasis.

Sel memiliki potensial membran, sedikit kelebihan muatan negatif berjajar di sepanjang bagian dalam membran dan sedikit kelebihan muatan positif di luar. Spesialisasi sel saraf dan otot bergantung pada kemampuan sel-sel ini mengubah potensialnya terhadap stimulasi yang sesuai.

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

- Anatomi sistem reproduksi pria dan wanita
- Penentuan dan diferensiasi jenis kelamin

FISIOLOGI REPRODUKSI PRIA

- Lokasi testis di skrotum
- Sekresi testosteron
- Spermatogenesis
- Pubertas
- Saluran reproduksi pria
- Kelenjar seks aksesorius pria
- Prostaglandin

HUBUNGAN SEKS ANTARA PRIA DAN WANITA

- Tindakan seks pria
- Tindakan seks wanita

FISIOLOGI REPRODUKSI WANITA

- Fungsi ovarium
- Siklus haid
- Pubertas; menopause
- Fertilisasi
- Implantasi; plasentasi
- Gestasi
- Persalinan
- Laktasi

PENDAHULUAN

Tema sentral buku ini adalah proses-proses fisiologik yang ditujukan untuk mempertahankan homeostasis agar kelangsungan hidup individu terjamin. Kini kita akan keluar dari tema ini untuk membahas sistem reproduksi, yang terutama berfungsi untuk melanjutkan keberadaan spesies.

Meskipun sistem reproduksi tidak berperan dalam homeostasis dan tidak esensial bagi kelangsungan hidup seseorang namun sistem ini tetap berperan penting dalam kehidupan seseorang. Sebagai contoh, cara bagaimana orang berhubungan sebagai makhluk seksual berperan signifikan dalam perilaku psikososial dan memiliki pengaruh besar pada bagaimana orang memandang diri mereka sendiri dan bagaimana mereka berinteraksi dengan orang lain. Fungsi reproduksi juga memiliki efek besar pada masyarakat. Organisasi universal masyarakat menjadi satuan-satuan keluarga menghasilkan lingkungan yang stabil dan kondusif bagi keberlangsungan spesies kita. Di pihak lain, ledakan populasi dan akibatnya berupa terkurasnya sumber daya alam akhir-akhir ini menimbulkan kekhawatiran di seluruh dunia dan mendorong dicarinya cara-cara untuk membatasi reproduksi.

Kemampuan reproduksi bergantung pada hubungan rumit antara hipotalamus, hipofisis anterior, organ reproduksi, dan sel sasaran hormon seks. Hubungan ini menggunakan banyak mekanisme regulatorik yang digunakan oleh sistem tubuh lain untuk mempertahankan homeostasis, misalnya kontrol umpan balik negatif. Selain proses-proses biologik dasar ini, perilaku dan sikap seksual sangat dipengaruhi oleh faktor emosi dan moral sosiokultural masyarakat tempat seseorang berada. Kita akan berkonsentrasi pada fungsi seksual dan reproduksi dasar yang berada di bawah kontrol saraf dan hormon serta tidak akan mengulas aspek psikologis dan sosial perilaku seksual.

■ Sistem reproduksi mencakup gonad, saluran reproduksi, dan kelenjar seks aksesori.

Reproduksi bergantung pada penyatuan **gamet** pria dan wanita (**sel reproduktif**, atau **germinativum**), masing-masing dengan separuh set kromosom, untuk membentuk individu baru dengan set kromosom lengkap. Tidak seperti sistem tubuh lain, yang pada hakikatnya sama di kedua jenis kelamin, sistem reproduksi pria dan wanita sangat berbeda, sesuai peran mereka yang berbeda dalam proses reproduksi.

Sistem reproduksi pria dan wanita dirancang untuk memungkinkan penyatuan bahan genetik dari dua pasangan seksual, dan sistem wanita dilengkapi untuk menampung dan memelihara keturunan hingga tahap perkembangan yang memungkinkannya bertahan hidup secara independen di lingkungan eksternal.

Organ reproduksi primer, atau **gonad**, terdiri dari sepasang **testis** pada pria dan sepasang ovarium pada wanita. Pada kedua jenis kelamin, gonad matur melaksanakan dua fungsi yaitu (1) menghasilkan gamet (**gametogenesis**), yaitu **spermatozoa (sperma)** pada pria dan **ovum (sel telur)** pada wanita, dan (2) mengeluarkan hormon seks, secara spesifik, **testosteron** pada pria dan **estrogen** serta **progesteron** pada wanita.

Selain gonad, sistem reproduksi pada kedua jenis kelamin mencakup **saluran reproduksi** yang mencakup suatu sistem duktus yang khusus mengangkut atau menampung gamet setelah dibentuk, plus **kelenjar seks aksesori (tambahan)** yang mengosongkan isinya ke dalam saluran-saluran tersebut. Pada wanita, **payudara** juga dianggap sebagai organ seks aksesori. Bagian sistem produksi yang terletak eksternal dan terlihat disebut **genitalia eksterna**.

KARAKTERISTIK SEKS SEKUNDER

Karakteristik seks sekunder adalah ciri-ciri eksternal yang tidak secara langsung berkaitan dengan reproduksi yang membedakan pria dan wanita, misalnya konfigurasi tubuh dan distribusi rambut. Pada manusia, sebagai contoh, pria memiliki bahu lebih lebar, sementara wanita memiliki panggul yang lebih berlekuk; dan pria memiliki janggut sementara wanita tidak. Testosteron pada pria dan estrogen pada wanita mengatur pembentukan dan pemeliharaan berbagai karakteristik ini. Progesteron tidak memiliki pengaruh pada karakteristik seks sekunder. Meskipun pertumbuhan rambut ketiak dan pubis pada kedua jenis kelamin didorong oleh androgen—testosteron pada pria dan dehidroepiandrosteron adrenokorteks pada wanita (lihat h. 767)—pertumbuhan rambut ini bukan karakteristik seks sekunder, karena kedua jenis kelamin memperlihatkan gambaran ini. Karena itu, yang menentukan gambaran nonreproduktif pembeda pria dan wanita adalah testosteron dan estrogen.

Pada sebagian spesies, karakteristik seks sekunder sangat penting untuk menarik lawan jenis dan pada perilaku kawin; sebagai contoh, jengger ayam jantan menarik perhatian betinanya, dan tanduk menjangkan digunakan untuk mengusir jantan lain. Pada manusia, tanda-tanda pembeda antara

pria dan wanita memang berfungsi menarik lawan jenis, tetapi ketertarikan tersebut juga sangat dipengaruhi oleh kompleksitas masyarakat dan perilaku kultural manusia.

SEKILAS FUNGSI DAN ORGAN REPRODUKSI PRIA

Fungsi esensial sistem reproduksi pada pria adalah sebagai berikut:

1. Menghasilkan sperma (*spermatogenesis*)
2. Menyalurkan sperma ke wanita

Organ penghasil sperma, testis, tergantung di luar rongga abdomen dalam suatu kantung berlapis kulit, **skrotum**, yang berada di sudut antara kedua tungkai. Sistem reproduksi pria dirancang untuk menyalurkan sperma ke saluran reproduksi wanita dalam suatu cairan pembawa, **semen**, yang kondusif bagi viabilitas sperma. **Kelenjar seks tambahan pria** utama, yang sekresinya membentuk sebagian besar semen, adalah **vesikula seminalis**, **kelenjar prostat**, dan **kelenjar bulbouretra** (Gambar 20-1). **Penis** adalah organ yang digunakan untuk meletakkan semen pada wanita. Sperma keluar dari masing-masing testis melalui **saluran reproduksi pria**, yang masing-masing terdiri dari **epididimis**, **duktus (vas) deferens**, dan **duktus ejakulatorius**. Pasangan-pasangan saluran reproduksi ini mengosongkan isinya ke sebuah **uretra**, saluran yang berjalan di sepanjang penis dan mengosongkan isinya ke luar. Bagian-bagian dari sistem reproduksi pria ini akan dijelaskan secara lebih lengkap ketika membahas fungsinya.

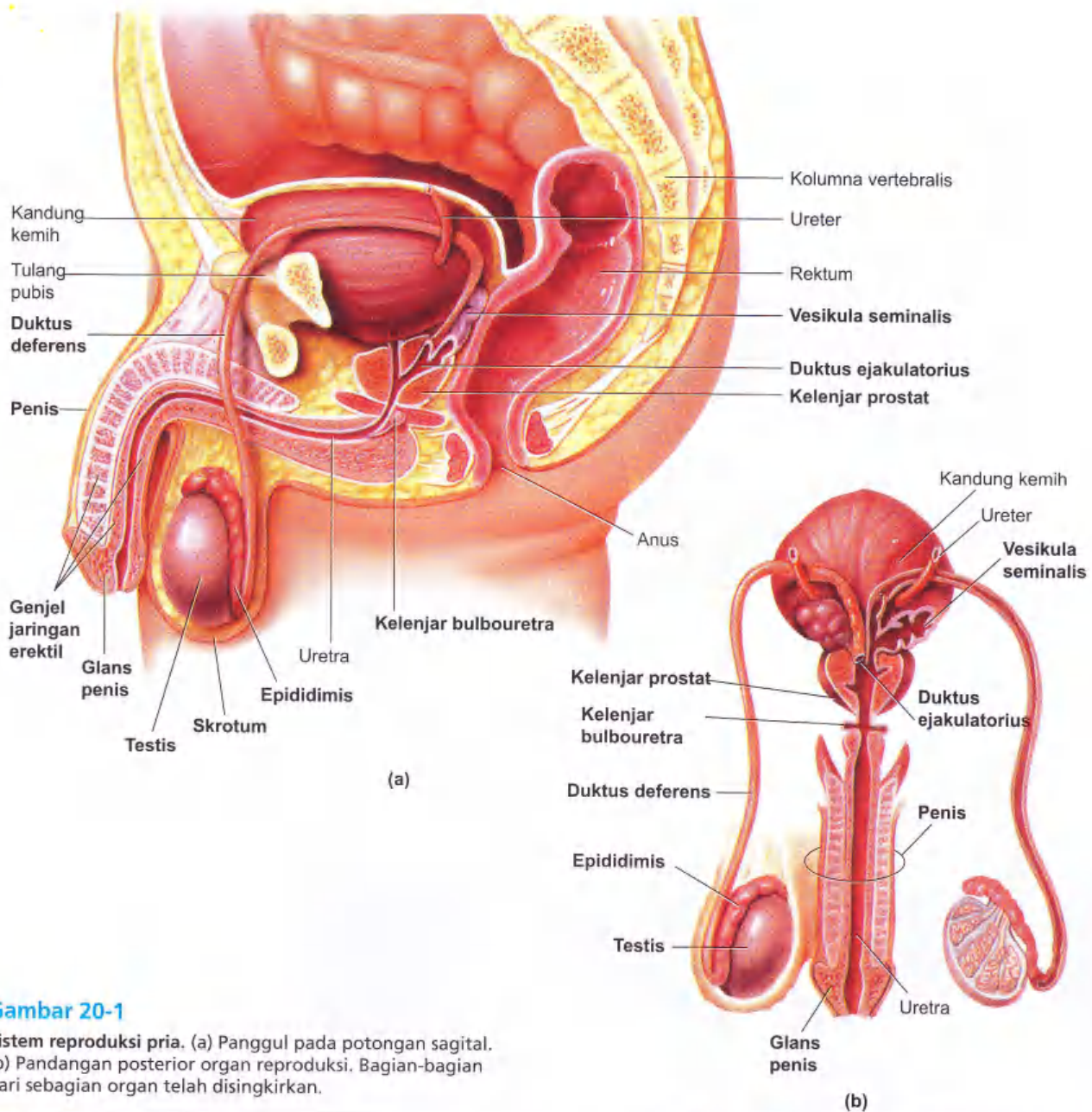
SEKILAS FUNGSI DAN ORGAN REPRODUKSI WANITA

Peran wanita dalam reproduksi lebih rumit daripada peran pria. Fungsi esensial sistem reproduksi wanita mencakup yang berikut:

1. Membentuk ovum (*oogenesis*)
2. Menerima sperma
3. Mengangkut sperma dan ovum ke tempat penyatuan (*fertilisasi*, atau *konsepsi* atau pembuahan)
4. Memelihara janin yang sedang tumbuh sampai janin dapat bertahan hidup di dunia luar (*gestasi*, atau *kehamilan*), mencakup pembentukan *plasenta*, organ pertukaran antara ibu dan janinnya.
5. Melahirkan bayi (persalinan, *partus*)
6. Memberi makan bayi setelah lahir dengan menghasilkan susu (*laktasi*)

Hasil pembuahan dikenal sebagai **mudigah (embrio)** selama dua bulan pertama pembentukan intrauteri ketika diferensiasi jaringan sedang berlangsung. Setelah periode ini, makhluk hidup yang sedang terbentuk ini dapat dikenali sebagai manusia dan disebut **janin (fetus)** selama masa gestasi sisanya. Meskipun tidak lagi terjadi diferensiasi jaringan lebih lanjut selama masa kehidupan janin, namun masa ini adalah saat berlangsungnya pertumbuhan dan pematangan jaringan yang luar biasa.

Ovarium dan saluran reproduksi wanita terletak di dalam rongga panggul (Gambar 20-2a dan b). **Saluran**



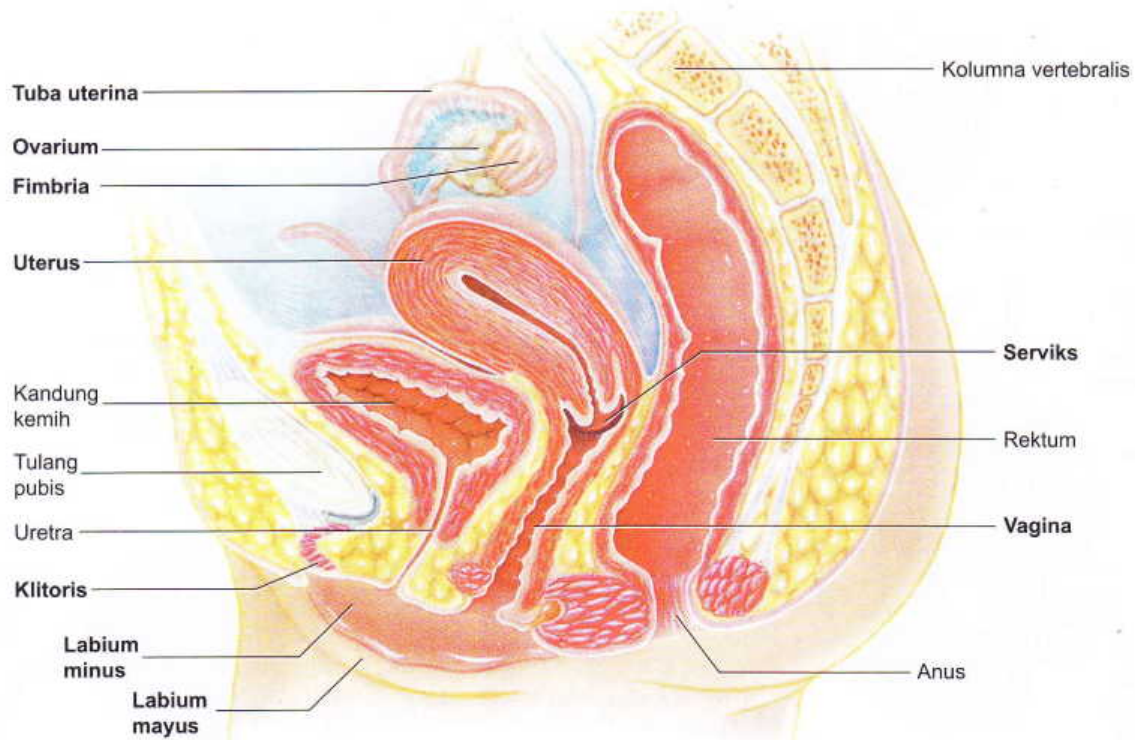
Gambar 20-1

Sistem reproduksi pria. (a) Panggul pada potongan sagital. (b) Pandangan posterior organ reproduksi. Bagian-bagian dari sebagian organ telah disingkirkan.

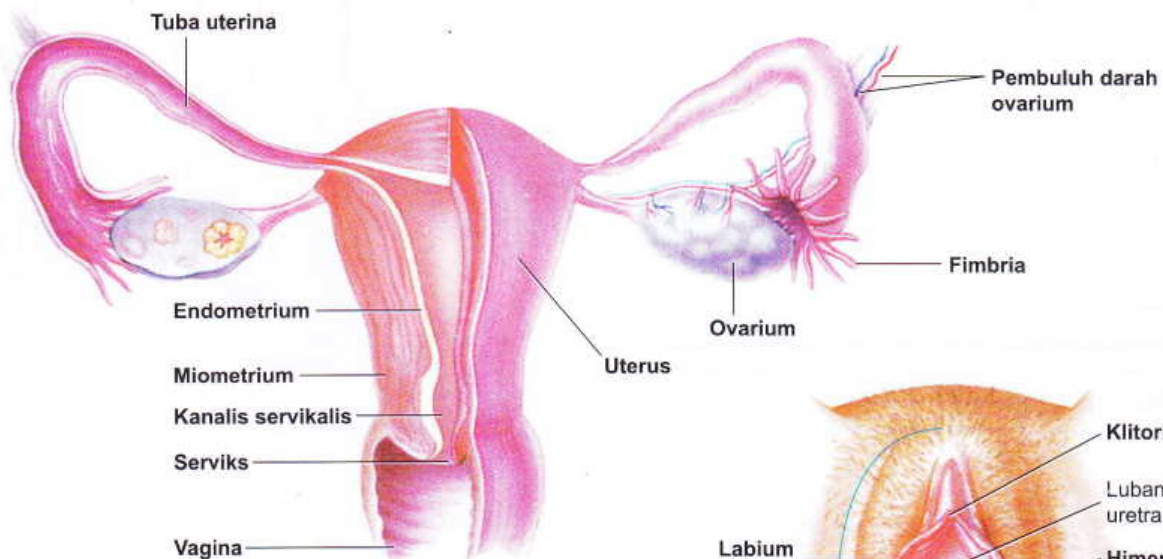
reproduksi wanita terdiri dari komponen-komponen berikut. Dua **oviduct** (**tuba uterina** atau **Fallopii**), yang berkaitan erat dengan kedua ovarium, mengambil ovum saat ovulasi (pelepasan ovum dari ovarium) dan berfungsi sebagai tempat fertilisasi. **Uterus** yang berongga dan berdinding tebal terutama berperan memelihara janin selama masa perkembangannya dan mengeluarkannya pada akhir kehamilan. **Vagina** adalah saluran yang berotot dan dapat teregang yang menghubungkan uterus dengan lingkungan eksternal. Bagian terbawah uterus, serviks (leher rahim), menonjol ke dalam vagina dan mempunyai satu saluran kecil, **kanalis servikalis**. Sperma diendapkan di vagina oleh penis sewaktu hubungan seks. Kanalis servikalis berfungsi sebagai jalur bagi sperma untuk mencapai tempat pembuahan di tuba uterina melalui uterus dan, ketika mengalami pelebaran hebat sewaktu per-

salinan, berfungsi sebagai saluran bagi pengeluaran bayi dari uterus.

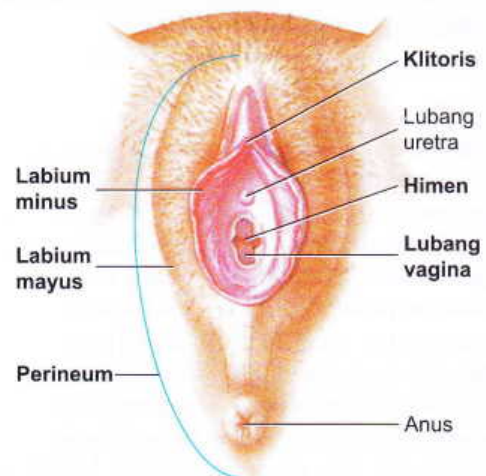
Lubang vagina terletak di **daerah perineum** antara lubang uretra di anterior dan lubang anus di posterior (Gambar 20-2c). Struktur ini ditutupi secara parsial oleh suatu membran mukosa tipis, **himen** (selaput dara), yang biasanya mengalami robekan fisik saat hubungan seks pertama. Lubang uretra dan vagina dikelilingi oleh dua pasang lipatan kulit di lateral, **labia minora** dan **labia mayora**. Labia minora yang lebih kecil terletak di sebelah medial dari labia mayora yang lebih menonjol. **Klitoris** (kelentit), suatu struktur erotik kecil yang terdiri dari jaringan serupa dengan yang terdapat di penis, terletak di ujung anterior lipatan labia minora. Genitalia eksterna wanita secara kolektif disebut sebagai **vulva**.



(a)



(b)



(c)

Gambar 20-2

Sistem reproduksi wanita. (a) Panggul dalam potongan sagital. (b) Pandangan posterior organ reproduksi. (c) Pandangan perineal genitalia eksterna.

■ Sel reproduksi masing-masing mengandung separuh set kromosom.

Molekul-molekul DNA yang membawa kode genetik sel tidak secara acak dijejalkan ke dalam nukleus tetapi tersusun secara tepat membentuk **kromosom** (lihat h. A-22). Masing-masing kromosom terdiri dari sebuah molekul DNA yang mengandung set unik gen-gen. Sel somatik (badan) mengandung 46 kromosom (**jumlah diploid**), yang dapat disortir menjadi 23 pasang berdasarkan berbagai gambaran pembeda. Kromosom-kromosom yang membentuk satu pasangan disebut **kromosom homolog**, satu anggota dari masing-masing pasangan berasal dari ibu dan anggota lainnya dari ayah. Gamet (yaitu, sperma dan ovum) mengandung hanya satu anggota dari masing-masing pasangan homolog untuk total 23 kromosom (**jumlah haploid**).

■ Gametogenesis dilakukan dengan cara meiosis.

Sebagian besar sel di tubuh manusia memiliki kemampuan bereproduksi sendiri, suatu proses yang penting dalam pertumbuhan, penggantian, dan perbaikan jaringan. Pembelahan sel mencakup dua komponen: pembelahan nukleus dan pembelahan sitoplasma. Pembelahan nukleus di sel somatik dicapai dengan **mitosis**. Pada mitosis, kromosom mengalami replikasi (membuat salinan duplikat mereka sendiri); kemudian kromosom-kromosom yang identik terpisah sehingga set lengkap informasi genetik (yaitu, jumlah diploid kromosom) terdistribusi ke masing-masing dua sel anak. Pembelahan nukleus pada gamet dilakukan dengan **meiosis**, yaitu hanya separuh set informasi genetik (jumlah haploid kromosom) yang terdistribusi ke masing-masing empat sel anak (lihat h. A-31).

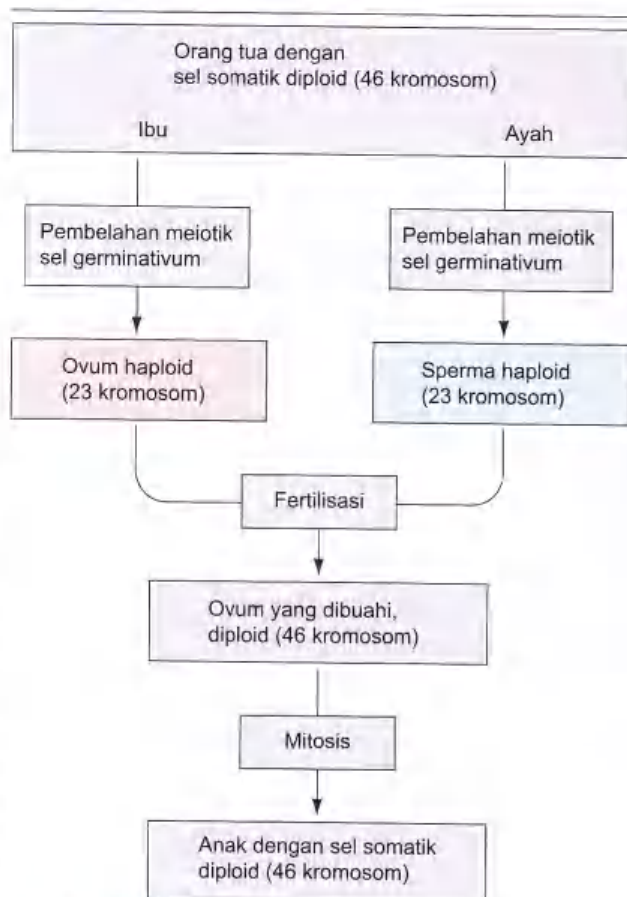
Selama meiosis, suatu sel germinativum diploid khusus mengalami satu replikasi kromosom diikuti oleh dua pembelahan nukleus. Pada pembelahan meiotik pertama, kromosom-kromosom yang mengalami replikasi tidak memisah menjadi dua kromosom individual identik tetapi tetap terhubung. Kromosom ganda tersebut menyortir diri menjadi pasangan-pasangan homolog, dan pasangan-pasangan tersebut memisah sehingga masing-masing dari dua sel anak menerima separuh set dari kromosom ganda. Selama pembelahan meiotik kedua, kromosom ganda di masing-masing dari kedua sel anak tersebut memisah dan terdistribusi menjadi dua sel, menghasilkan empat sel anak yang masing-masing mengandung separuh set kromosom, satu anggota untuk setiap pasangan. Selama proses ini, kromosom masing-masing pasangan homolog yang berasal dari ibu dan ayah terdistribusi ke sel-sel anak dalam susunan acak yang mengandung satu anggota dari setiap pasangan kromosom tanpa dipengaruhi oleh asal aslinya. Jadi, tidak semua kromosom yang berasal dari ibu pergi ke satu sel anak dan kromosom yang berasal dari ayah ke sel anak yang lain. Dapat dihasilkan lebih dari 8 juta (2^{23}) campuran berbeda dari 23 kromosom ayah dan ibu. Pencampuran genetik ini menghasilkan kombinasi-kombinasi baru kromosom. Keberagaman genetik

juga diperbesar oleh pindah silang. Pindah silang merujuk kepada pertukaran fisik bahan kromosom antara pasangan-pasangan homolog sebelum pemisahannya pada pembelahan meiotik pertama (lihat h. A-31).

Karena itu, sperma dan ovum masing-masing memiliki jumlah kromosom haploid yang unik. Ketika terjadi pembuahan, satu sperma dan ovum menyatu untuk membentuk satu individu baru dengan 46 kromosom, satu anggota dari setiap pasangan kromosom berasal dari ibu dan anggota yang lain dari ayah (Gambar 20-3).

■ Jenis kelamin individu ditentukan oleh kombinasi kromosom seks.

Apakah seseorang ditakdirkan untuk menjadi pria atau wanita adalah suatu fenomena genetik yang ditentukan oleh kromosom-kromosom seks yang mereka miliki. Sewaktu 23 pasangan kromosom terpisah saat meiosis, setiap sperma atau ovum hanya menerima satu anggota dari setiap pasangan kromosom. Dari pasangan-pasangan kromosom tersebut, 22 adalah **kromosom otosom** yang menyandi karakteristik umum manusia serta sifat spesifik misalnya warna mata. Pasangan kromosom sisanya adalah **kromosom seks**, yang terdiri dari dua tipe yang secara genetik berbeda—**kromosom X** yang lebih besar dan **kromosom Y** yang lebih kecil.



Gambar 20-3

Distribusi kromosom pada reproduksi seksual

Penentuan jenis kelamin bergantung pada kombinasi kromosom-kromosom seks: **Pria genetik** memiliki satu kromosom X dan satu Y; **wanita genetik** memiliki dua kromosom X. Karena itu, perbedaan genetik yang menentukan semua perbedaan anatomik dan fungsional antara pria dan wanita adalah kromosom Y. Pria memilikinya, wanita tidak.

Akibat meiosis selama gametogenesis, semua pasangan kromosom mengalami pemisahan sehingga masing-masing sel anak mengandung hanya satu anggota dari setiap pasangan, termasuk pasangan kromosom seks. Ketika pasangan kromosom seks XY terpisah saat pembentukan sperma, separuh sperma menerima kromosom X dan separuh lainnya menerima kromosom Y. Sebaliknya, pada oogenesis, setiap ovum menerima satu kromosom X, karena pemisahan kromosom seks XX menghasilkan hanya kromosom X. Sewaktu fertilisasi, kombinasi sebuah sperma yang mengandung X dengan ovum yang mengandung X menghasilkan wanita genetik, XX, sementara penyatuan sperma yang mengandung Y dengan ovum yang mengandung X menghasilkan pria genetik, XY. Karena itu, jenis kelamin genetik ditentukan pada saat konsepsi dan bergantung pada jenis kromosom seks apa yang terkandung di dalam sperma yang membuahi.

■ Diferensiasi seksual mengikuti garis pria atau wanita bergantung pada ada tidaknya penentu maskulinisasi.

Perbedaan antara pria dan wanita terletak di tiga tingkat: jenis kelamin genetik, gonad, dan fenotipe (anatomik) (Gambar 20-4).

JENIS KELAMIN GENETIK DAN GONAD

Jenis kelamin genetik, yang bergantung pada kombinasi kromosom-kromosom seks pada saat konsepsi, selanjutnya, menentukan **jenis kelamin gonad**, yaitu, apakah yang terbentuk testis atau ovarium. Ada tidaknya sebuah kromosom Y menentukan diferensiasi gonad. Untuk satu setengah bulan pertama gestasi semua mudigah memiliki potensi untuk berdiferensiasi mengikuti garis pria atau wanita, karena jaringan reproduksi di kedua jenis kelamin identik dan indifferen. Spesifisitas gonad muncul selama minggu ketujuh kehidupan intrauteri ketika jaringan gonad indifferen pada pria genetik mulai berdiferensiasi menjadi testis di bawah pengaruh **regio penentu jenis kelamin** kromosom Y (SRY), gen tunggal penentu jenis kelamin. Gen ini memicu serangkaian reaksi yang menyebabkan pembentukan fisik pria. SRY "memasukkan" gonad (memicu perkembangannya menjadi testis) dengan merangsang produksi **antigen H-Y** oleh sel gonad primitif. Antigen H-Y, suatu protein membran plasma spesifik yang hanya terdapat pada pria, mengarahkan diferensiasi gonad menjadi testis.

Karena wanita genetik tidak memiliki gen SRY dan karenanya tidak menghasilkan antigen H-Y maka sel-sel gonad mereka tidak pernah menerima sinyal untuk membentuk testis sehingga selama minggu kesembilan jaringan gonad mulai berkembang membentuk ovarium.

JENIS KELAMIN FENOTIPE

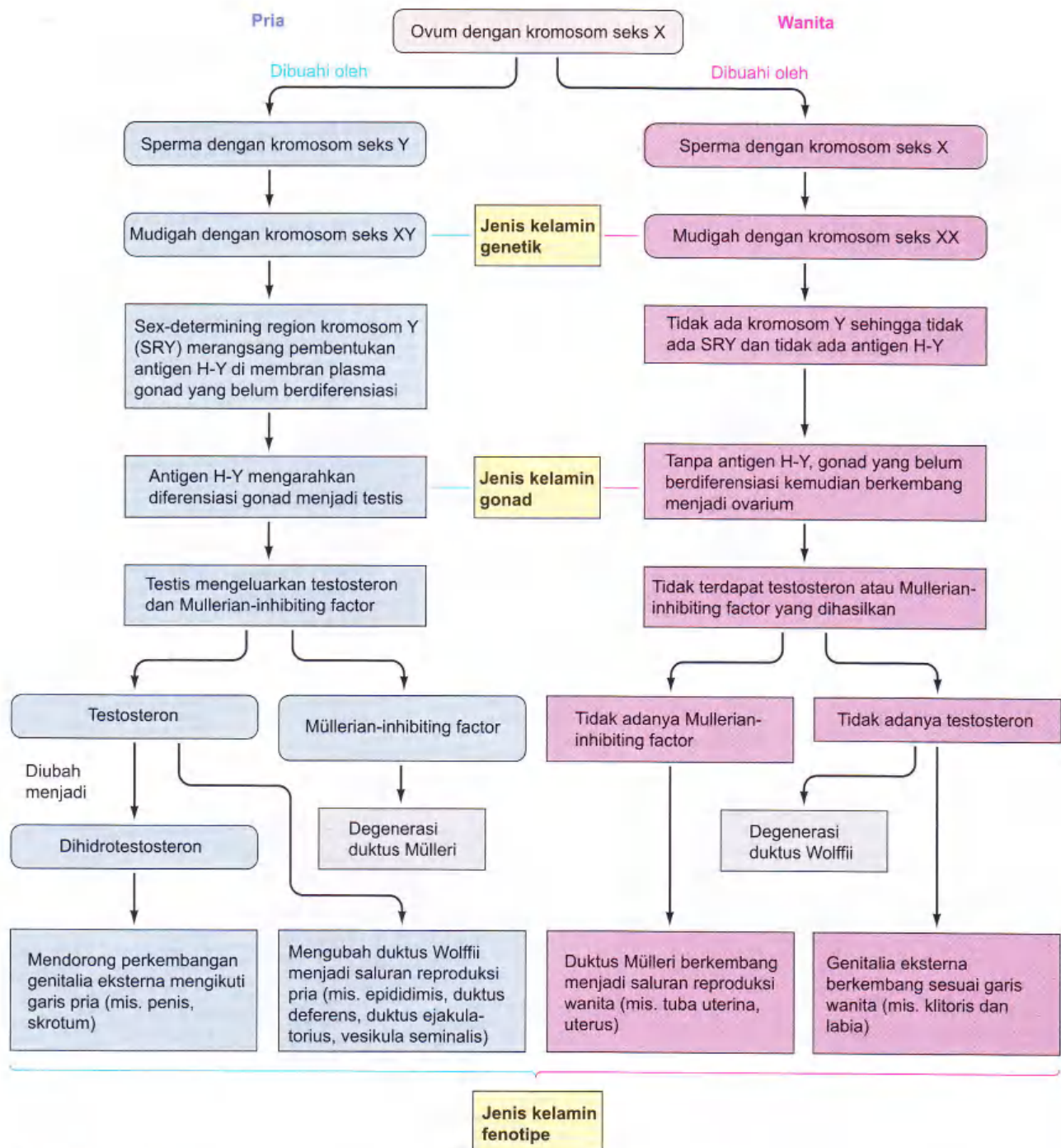
Jenis kelamin fenotipe, jenis kelamin anatomik yang terlihat pada individu, bergantung pada jenis kelamin gonad yang telah ditentukan secara genetik. Istilah **diferensiasi seksual** merujuk kepada perkembangan genitalia eksterna dan saluran reproduksi mudigah mengikuti garis pria atau wanita. Seperti gonad yang belum berdiferensiasi, mudigah dari kedua jenis kelamin memiliki potensi untuk berkembang membentuk genitalia eksterna dan saluran reproduksi pria atau wanita. Diferensiasi menjadi sistem reproduksi tipe pria diinduksi oleh **androgen**, yaitu hormon maskulinisasi yang disekresikan oleh testis yang sedang terbentuk. Testosteron adalah androgen yang paling poten. Tidak adanya hormon testis ini pada janin wanita menyebabkan terbentuknya sistem reproduksi tipe wanita. Pada minggu ke-10 sampai 12 gestasi, jenis kelamin dapat dengan mudah dibedakan berdasarkan penampilan anatomik genitalia eksterna.

DIFERENSIASI SEKSUAL GENITALIA EKSTERNA

Genitalia eksterna pria dan wanita berkembang dari jaringan mudigah yang sama. Pada kedua jenis kelamin, genitalia eksterna yang belum berdiferensiasi terdiri dari **tuberkulum genital**, sepasang **lipatan uretra** (*urethral fold*) yang mengelilingi satu alur uretra, dan, di sebelah lateral, **tonjolan genital** (*labioskrotum; genital swelling*) (Gambar 20-5). **Tuberkulum genital** menghasilkan jaringan erotik yang sangat peka—pada pria **glans penis** (tapi di ujung distal penis) dan pada wanita klitoris. Perbedaan utama antara glans penis dan klitoris adalah ukuran klitoris yang lebih kecil dan penetrasi glans penis oleh lubang uretra. Uretra adalah saluran tempat mengalirnya urin dari kandung kemih keluar dan juga berfungsi sebagai saluran untuk mengeluarkan semen melalui penis ke lingkungan luar. Pada pria, **lipatan uretra** menyatu mengelilingi alur uretra untuk membentuk penis, yang mengelilingi uretra. **Tonjolan genital** juga menyatu untuk membentuk skrotum dan **prepusium**, suatu lipatan kulit yang meluas di atas ujung penis dan sedikit banyak menutupi glans penis. Pada wanita, lipatan uretra dan tonjolan genital tidak menyatu di garis tengah tetapi masing-masing malah berkembang menjadi labia minora dan labia majora. Alur uretra tetap terbuka, memberi akses ke interior melalui lubang uretra dan lubang vagina.

DIFERENSIASI SEKSUAL SALURAN REPRODUKSI

Meskipun genitalia eksterna pria dan wanita berkembang dari jaringan mudigah yang sama, namun hal ini tidak berlaku untuk saluran reproduksi. Di semua mudigah terdapat dua sistem duktus primitif—duktus Wolffii dan duktus Müller. Pada pria, saluran reproduksi berkembang dari **duktus Wolffii** dan duktus Müller berdegenerasi, sementara pada wanita **duktus Müller** berdiferensiasi menjadi saluran reproduksi sedangkan duktus Wolffii mengalami regresi (Gambar 20-6). Karena kedua sistem duktus terdapat sebelum terjadi diferensiasi seksual maka mudigah pada tahap dini memiliki potensi untuk membentuk saluran reproduksi pria atau wanita.



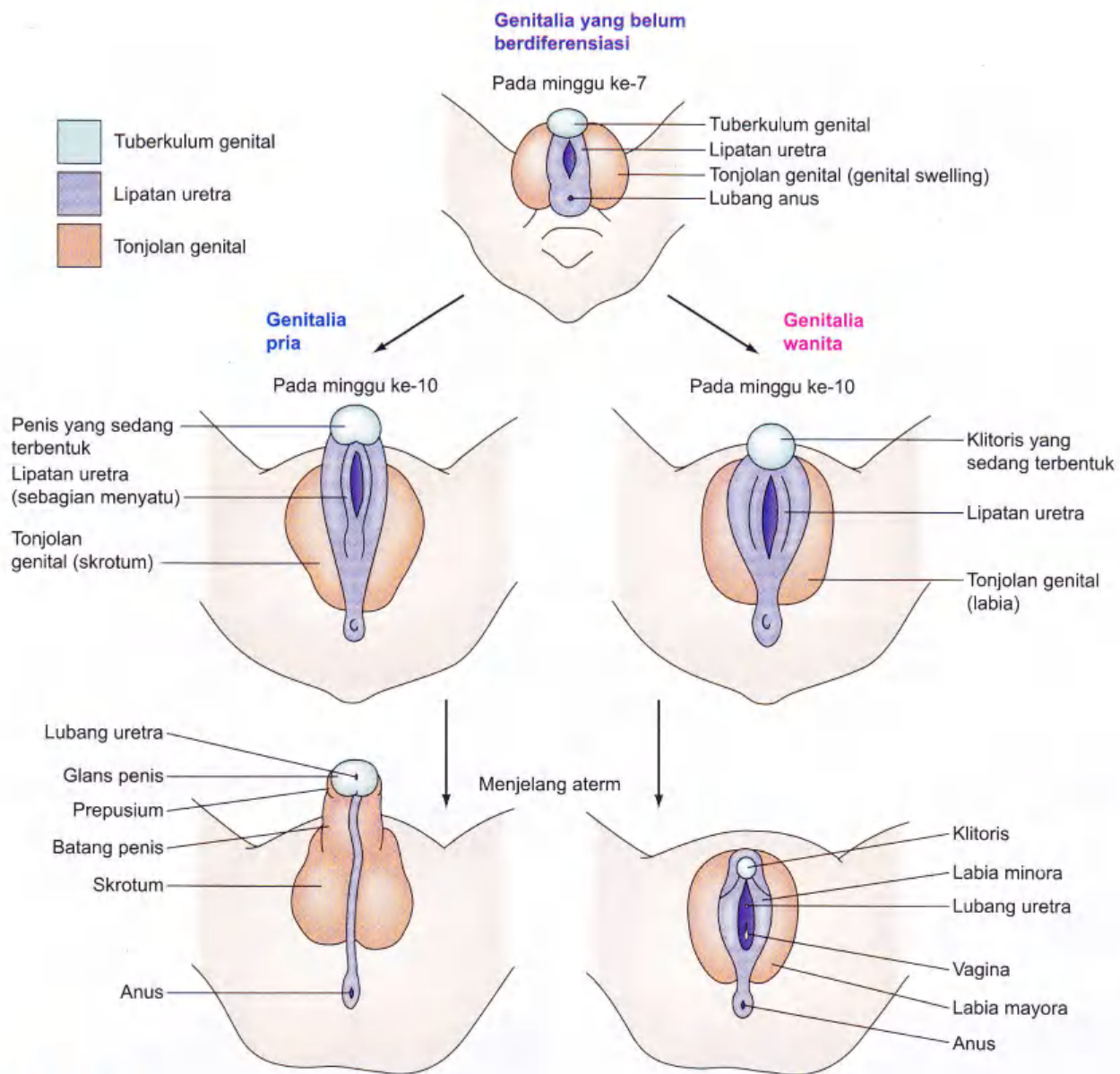
Gambar 20-4
Diferensiasi seksual

Pembentukan saluran reproduksi mengikuti garis pria atau wanita ditentukan oleh ada tidaknya dua hormon yang dikeluarkan oleh testis janin—*testosteron* dan *Müllerian-inhibiting factor* (Gambar 20-4). Suatu hormon yang dikeluarkan oleh plasenta, gonadotropin korion manusia (*human chorionic gonadotropin*), merupakan perangsang bagi sekresi testis dini ini. Testosteron memicu pembentukan duktus Wolffii menjadi saluran reproduksi pria (epididimis, duktus deferens, dan vesikula seminalis). Hormon ini, setelah diubah menjadi **dihidrotestosteron (DHT)**, juga berperan menyebabkan diferensiasi genitalia eks-

ternal menjadi penis dan skrotum. Sementara itu, *Müllerian-inhibiting factor* menyebabkan regresi duktus Müller.

Tanpa adanya testosteron dan *Müllerian-inhibiting factor* pada wanita, duktus Wolffii mengalami regresi sedangkan duktus Müller berkembang menjadi saluran reproduksi wanita (tuba uterina, uterus, dan bagian atas vagina), dan genitalia eksterna berdiferensiasi menjadi klitoris dan labia.

Perhatikan bahwa jaringan reproduksi mudigah yang belum berdiferensiasi secara pasif berkembang menjadi struktur wanita kecuali jika secara aktif mendapat pengaruh



Gambar 20-5
Diferensiasi seksual genitalia eksterna

dari faktor-faktor maskulinisasi. Tanpa adanya hormon testis pria, akan terbentuk saluran reproduksi dan genitalia eksterna wanita tanpa bergantung pada jenis kelamin genetik individu yang bersangkutan. Untuk feminisasi jaringan genitalia janin, ovarium bahkan tidak dibutuhkan keberadaannya. Pola kontrol untuk menentukan diferensiasi seksual semacam ini adalah tepat karena janin dari kedua jenis kelamin terpajan ke hormon-hormon seks wanita dalam konsentrasi tinggi sepanjang kehamilan. Jika hormon seks wanita mempengaruhi perkembangan saluran reproduksi dan genitalia eksterna maka semua janin akan mengalami feminisasi.

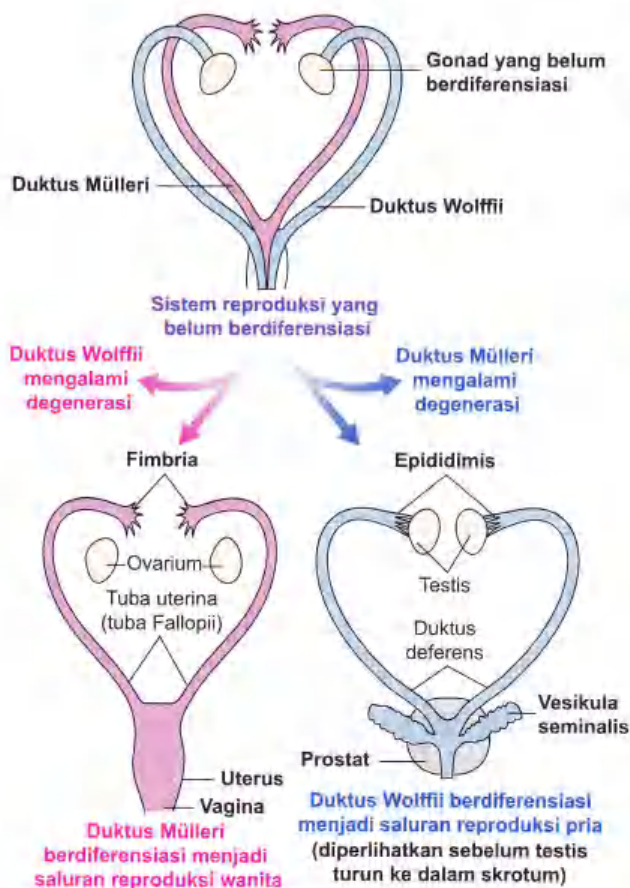
KESALAHAN DALAM DIFERENSIASI SEKSUAL

CATATAN KLINIS. Jenis kelamin genetik dan jenis kelamin fenotipe biasanya sesuai; yaitu, pria genetik secara

anatomi akan tampak sebagai pria dan berfungsi sebagai pria, dan hal yang sama juga berlaku untuk wanita. Namun, kadang-kadang terjadi ketidakcocokan antara jenis kelamin genetik dan anatomi akibat kesalahan dalam diferensiasi seksual, seperti yang digambarkan oleh contoh berikut:

■ Jika testis pada seorang pria genetik gagal berdiferensiasi dengan benar dan mengeluarkan hormon maka akibatnya adalah pembentukan genitalia wanita pada pria genetik yang, tentu saja, akan steril. Demikian juga, pria genetik yang sel-sel sarannya tidak memiliki reseptor untuk testosteron akan mengalami feminisasi, meskipun testis mereka mengeluarkan testosteron dalam jumlah memadai (lihat h. 730, *sindrom feminisasi testis*).

■ Karena testosteron bekerja pada duktus Wolffii untuk mengubah saluran ini menjadi saluran reproduksi pria se-



Gambar 20-6

Diferensiasi seksual saluran reproduksi

mentara turunan testosteron DHT berperan untuk maskulinisasi genitalia eksterna, maka defisiensi genetik enzim yang mengubah testosteron menjadi DHT menghasilkan pria genetik dengan testis dan saluran reproduksi pria tetapi dengan genitalia eksterna wanita.

■ Kelenjar adrenal dalam keadaan normal mengeluarkan suatu androgen lemah, *dehidroepiandrosteron*, dalam jumlah yang tidak memadai untuk memaskulinisasi wanita. Namun, sekresi patologis hormon ini yang berlebihan pada janin yang secara genetik wanita selama tahap kritis perkembangan menyebabkan diferensiasi menuju saluran reproduksi dan genitalia pria (lihat *sindrom adrenogenital*, h. 769).

Kadang-kadang ketidakcocokan antara jenis kelamin genetik dan jenis kelamin yang tampak ini belum diketahui hingga pubertas, saat penemuan tersebut menimbulkan krisis identitas jender yang secara psikologis traumatik. Sebagai contoh, seorang wanita genetik dengan ovarium yang mengalami maskulinisasi tetapi dengan genitalia eksterna tipe pria mungkin dibesarkan sebagai anak laki-laki sampai pubertas, ketika pembesaran payudara (akibat sekresi estrogen oleh ovarium yang mulai bangkit) dan tidak adanya pertumbuhan janggut (karena tidak adanya sekresi testosteron karena testis tidak ada) mengisyaratkan adanya

masalah. Karena itu, setiap masalah dalam diferensiasi seks perlu didiagnosis sejak masa bayi. Jika jenis kelamin telah ditetapkan maka hal tersebut dapat diperkuat, jika diperlukan, dengan terapi bedah dan hormon sehingga perkembangan psikoseksual dapat berlangsung senormal mungkin. Kasus-kasus diferensiasi seks yang lebih ringan sering muncul sebagai masalah sterilitas.

FISIOLOGI REPRODUKSI PRIA

Pada mudigah, testis berkembang dari *gonadal ridge* yang terletak di bagian belakang rongga abdomen. Dalam bulan-bulan terakhir kehidupan janin, testis mulai turun secara perlahan, menelusuri rongga abdomen melalui **kanalis inguinalis** ke dalam skrotum, satu testis jatuh ke masing-masing kantung skrotum. Testosteron dari testis janin memicu turunnya testis ke dalam skrotum.

Setelah testis turun ke dalam skrotum, lubang di dinding abdomen tempat kanalis inguinalis lewat menutup erat di sekitar duktus penyalur sperma dan pembuluh darah yang berjalan dari masing-masing testis ke dalam rongga abdomen. Penutupan tak sempurna atau ruptur lubang ini memungkinkan visera abdomen keluar, menimbulkan **hernia inguinalis**.

Meskipun waktunya agak bervariasi namun penurunan testis biasanya selesai pada bulan ketujuh gestasi. Karena itu, penurunan sudah selesai pada 98% bayi laki-laki aterm.

CATATAN KLINIS. Namun, pada sebagian bayi laki-laki prematur testis masih berada di dalam kanalis inguinalis saat lahir. Pada kebanyakan kasus testis yang tertahan, penurunan terjadi secara alami sebelum pubertas atau dapat dirangsang dengan pemberian testosteron. Meskipun jarang, testis dapat tetap tidak turun hingga masa dewasa, suatu keadaan yang disebut **kriptorkidismus** ("testis tersembunyi").

■ Lingkungan yang lebih dingin pada skrotum merupakan lokasi testis yang esensial bagi spermatogenesis.

Suhu rerata di dalam skrotum beberapa derajat Celcius lebih rendah daripada suhu tubuh (inti) normal. Penurunan testis ke dalam lingkungan yang lebih dingin ini adalah hal esensial karena spermatogenesis bersifat peka suhu dan tidak dapat terjadi pada suhu tubuh. Karena itu, pengidap kriptorkidismus tidak dapat menghasilkan sperma hidup.

Posisi skrotum dalam kaitannya dengan rongga abdomen dapat diubah-ubah oleh mekanisme refleks spinal yang berperan penting dalam mengatur suhu testis. Kontraksi refleks otot-otot skrotum pada pajanan ke lingkungan dingin mengangkat kantung skrotum agar testis menjadi lebih dekat ke abdomen yang hangat. Sebaliknya, relaksasi otot pada pajanan ke panas menyebabkan kantung skrotum menjadi lebih jauh dari tubuh yang bersuhu inti lebih tinggi.

■ Sel Leydig testis mengeluarkan hormon maskulinisasi testosteron.

Testis memiliki fungsi ganda yaitu menghasilkan sperma dan mengeluarkan testosteron. Sekitar 80% dari massa testis terdiri dari **tubulus seminiferus** yang berkelok-kelok dan menjadi tempat berlangsungnya spermatogenesis. Sel-sel endokrin yang menghasilkan testosteron—**sel Leydig** atau **sel interstisial**—terletak di jaringan ikat (jaringan interstisial) antara tubulus-tubulus seminiferus (Gambar 20-7b). Karena itu, bagian-bagian testis yang menghasilkan sperma dan mengeluarkan testosteron secara struktural dan fungsional terpisah.

Testosteron adalah suatu hormon steroid yang berasal dari molekul prekursor kolesterol, demikian juga hormon seks wanita, estrogen dan progesteron. Setelah diproduksi, sebagian testosteron disekresikan ke dalam darah untuk diangkut, terutama dalam bentuk terikat ke protein plasma, ke tempat kerjanya. Sebagian dari testosteron yang baru dibentuk mengalir ke lumen tubulus seminiferus, tempat hormon ini berperan penting dalam produksi sperma.

Sebagian besar, tetapi tidak semua, kerja testosteron akhirnya berfungsi untuk menjamin penyaluran sperma kepada wanita. Efek testosteron dapat dikelompokkan menjadi lima kategori: (1) efek pada sistem reproduksi sebelum lahir; (2) efek pada jaringan spesifik seks setelah lahir; (3) efek terkait reproduksi lainnya; (4) efek pada karakteristik seks sekunder; dan (5) efek nonreproduksi (Tabel 20-1).

EFEK PADA SISTEM REPRODUKSI SEBELUM LAHIR

Sebelum lahir, sekresi testosteron oleh testis janin menyebabkan maskulinisasi saluran reproduksi dan genitalia eksterna serta mendorong turunnya testis ke dalam skrotum, seperti telah dijelaskan. Setelah lahir, sekresi testosteron berhenti, dan testis serta sistem reproduksi lainnya tetap kecil dan nonfungsional sampai pubertas.

EFEK PADA JARINGAN SPESIFIK SEKS SETELAH LAHIR

Pubertas adalah periode kebangkitan dan pematangan sistem reproduksi yang semula nonfungsional, serta memuncak pada kematangan seksual dan kemampuan bereproduksi. Masa ini biasanya dimulai sekitar usia 10 sampai 14 tahun; secara rerata, pubertas dimulai sekitar dua tahun lebih awal pada wanita daripada pria. Pubertas, yang biasanya berlangsung tiga sampai lima tahun, mencakup rangkaian kompleks proses-proses endokrin, fisik, dan perilaku. **Masa remaja** adalah konsep yang lebih luas yang merujuk kepada keseluruhan periode transisi antara anak dan dewasa, bukan sekedar pematangan seks.

Pada pubertas, sel-sel Leydig mulai mengeluarkan testosteron kembali. Testosteron berperan dalam pertumbuhan dan pematangan keseluruhan sistem reproduksi pria. Di bawah pengaruh lonjakan sekresi testosteron selama pubertas, testis membesar dan mulai menghasilkan sperma untuk pertama kalinya, kelenjar seks tambahan membesar dan menjadi sekretorik, sementara penis dan skrotum membesar.

Sekresi testosteron yang terus-menerus adalah hal esensial bagi spermatogenesis dan pemeliharaan saluran reproduksi pria selama masa dewasa. Sekresi testosteron dan spermatogenesis, sekali dimulai saat pubertas, akan berlanjut seumur hidup. Namun, efisiensi testis secara bertahap turun setelah usia 45 sampai 50 tahun meskipun pria pada usia 70-an dan sesudahnya dapat terus menikmati kehidupan seks aktif, dan sebagian bahkan menjadi ayah pada usia setua ini. Penurunan gradual kadar testosteron dalam darah dan produksi sperma tidak disebabkan oleh penurunan stimulasi testis tetapi mungkin karena perubahan degeneratif yang berkaitan dengan penuaan yang terjadi di pembuluh-pembuluh darah testis. Penurunan bertahap ini sering disebut “menopause pria” atau “andropause”, meskipun proses ini tidak secara spesifik terprogram seperti halnya menopause wanita. Istilah terkini yang lebih tepat untuk menggambarkan penurunan androgen pada pria adalah **androgen deficiency in aging males (ADAM)**.

CATATAN KLINIS. Setelah **kastrasi** (pengangkatan testis secara bedah) atau kegagalan testis akibat penyakit, organ-organ seks lain mengalami penurunan ukuran dan fungsi.

EFEK TERKAIT REPRODUKSI LAINNYA

Testosteron mengatur perkembangan libido seks saat pubertas dan membantu memelihara dorongan seks pada pria dewasa. Stimulasi perilaku ini oleh testosteron penting untuk mempermudah penyaluran sperma kepada wanita. Pada manusia, libido juga dipengaruhi oleh banyak faktor emosional dan sosial yang saling berinteraksi. Jika libido telah terbentuk

Tabel 20-1

Efek Testosteron

Efek Sebelum Lahir

Memaskulinisasi saluran reproduksi dan genitalia eksterna
Mendorong turunnya testis ke dalam skrotum

Efek pada Jaringan Spesifik Seks setelah Lahir

Mendorong pertumbuhan dan pematangan sistem reproduksi saat pubertas

Penting bagi spermatogenesis

Memelihara saluran reproduksi sepanjang masa dewasa

Efek Terkait Reproduksi Lainnya

Membentuk dorongan seks saat pubertas

Mengontrol sekresi hormon gonadotropin

Efek pada Karakteristik Seks Sekunder

Memicu pola pertumbuhan rambut pria (mis. janggut)

Menyebabkan suara lebih berat karena menebalnya lipatan pita suara

Mendorong pertumbuhan otot yang membentuk pola tubuh pria

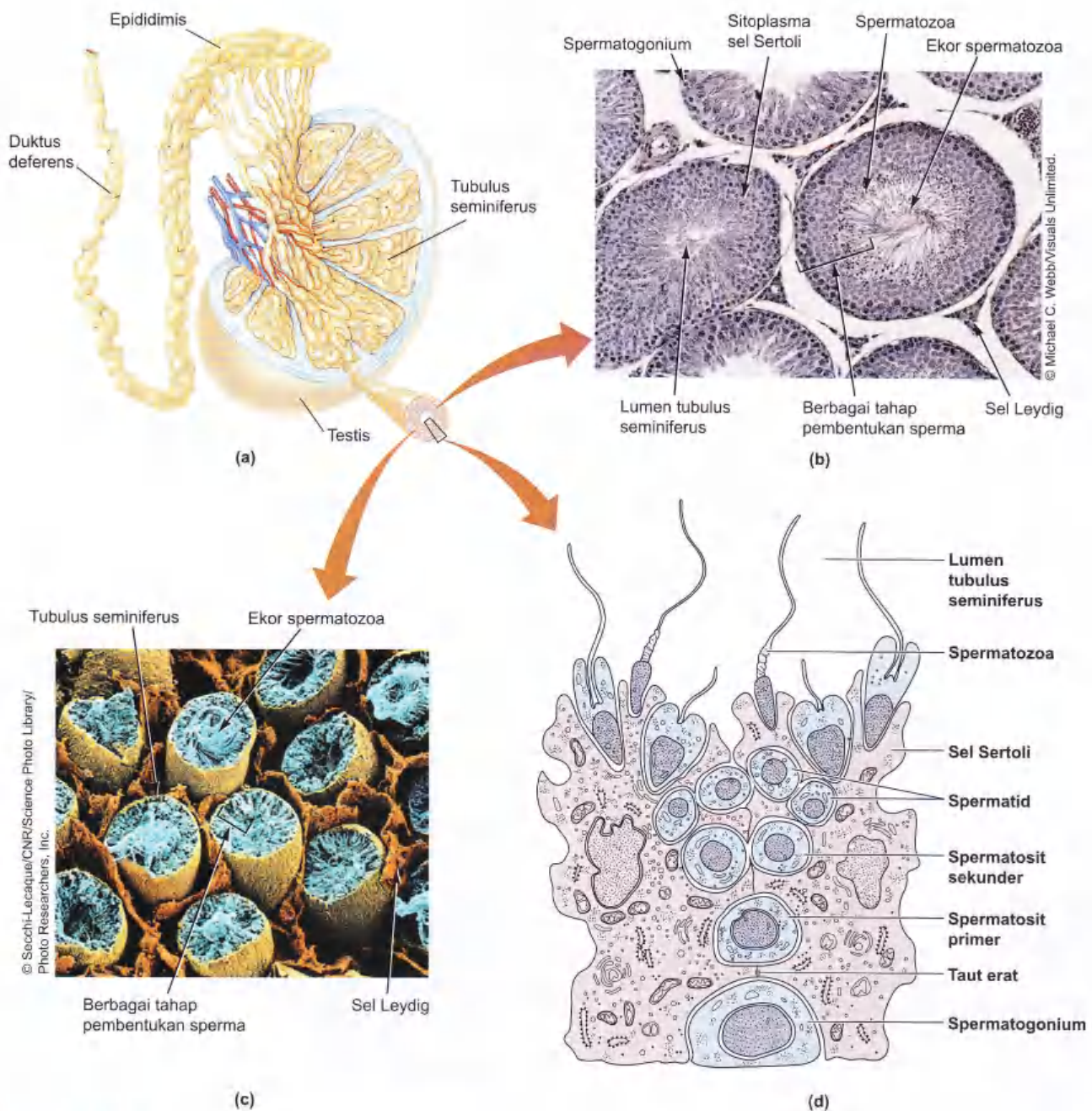
Efek nonreproduktif

Memiliki efek anabolik protein

Mendorong pertumbuhan tulang saat pubertas

Menutup lempeng epifisis setelah diubah menjadi estrogen oleh aromatase

Mungkin memicu perilaku agresif



Gambar 20-7

Anatomi testis yang menggambarkan tempat spermatogenesis. (a) Potongan longitudinal testis yang memperlihatkan lokasi dan susunan tubulus seminiferus, bagian testis penghasil sperma. (b) Foto mikroskop cahaya potongan melintang sebuah tubulus seminiferus. Sel-sel germinativum yang belum berdiferensiasi (spermatogonia) terletak di perifer tubulus, dan spermatozoa yang telah berdiferensiasi berada di lumen, dengan berbagai tahap pembentukan sperma terletak di antaranya. (c) Foto mikroskop elektron memperlihatkan potongan melintang sebuah tubulus seminiferus. (d) Hubungan sel Sertoli dengan sel sperma yang sedang terbentuk.

maka testosteron tidak lagi diperlukan secara mutlak untuk mempertahankannya. Pria yang telah dikastrasi sering tetap aktif secara seksual tetapi dengan derajat yang lebih rendah.

Pada fungsi terkait reproduksi lainnya, testosteron ikut serta dalam kontrol umpan balik negatif normal sekresi hormon gonadotropin oleh hipofisis anterior, suatu topik yang akan dibahas lebih dalam kemudian.

EFEK PADA KARAKTERISTIK SEKS SEKUNDER

Pembentukan dan pemeliharaan semua karakteristik seks sekunder pada pria bergantung pada testosteron. Karakteristik pria nonreproduktif yang dipicu oleh testosteron ini adalah (1) pertumbuhan rambut berpola pria (misalnya, rambut dada dan janggut dan, pada pria dengan predisposisi genetik,

kebotakan); (2) suara berat akibat membesarnya laring dan menebalnya lipatan pita suara; (3) kulit tebal; dan (4) konfigurasi tubuh pria (misalnya, bahu lebar serta otot lengan dan tungkai besar) akibat pengendapan protein. Pria yang dikastrasi sebelum pubertas (seorang kasim) tidak mengalami pematangan seksual dan tidak membentuk karakteristik seks sekunder.

EFEK NONREPRODUKTIF

Testosteron memiliki beberapa efek penting yang tidak berkaitan dengan reproduksi. Hormon ini memiliki efek anabolik (sintesis) protein umum dan mendorong pertumbuhan tulang, yang berperan menghasilkan fisik lebih berotot dan lonjakan pertumbuhan masa pubertas. Yang ironis, testosteron tidak saja merangsang pertumbuhan tulang tetapi akhirnya mencegah pertumbuhan lebih lanjut dengan menutup ujung-ujung tulang panjang yang sedang tumbuh (yaitu, osifikasi, atau “penutupan” lempeng epifisis; lihat h. 742). Testosteron juga merangsang sekresi minyak oleh kelenjar sebacea. Efek ini paling nyata selama lonjakan sekresi testosteron masa remaja sehingga pria muda rentan mengalami akne.

Pada hewan, testosteron memicu perilaku agresif, tetapi tidak diketahui apakah hormon ini mempengaruhi perilaku manusia di luar perilaku seksual. Meskipun sebagian atlet dan binaragawan yang memakai steroid androgenik anabolik mirip testosteron untuk meningkatkan massa otot diamati memperlihatkan perilaku yang lebih agresif (lihat h. 303), masih belum jelas sampai seberapa jauh perbedaan perilaku umum antara pria dan wanita dipicu oleh hormon atau hasil dari pengaruh sosial.

PERUBAHAN TESTOSTERON MENJADI ESTROGEN PADA PRIA

Meskipun testosteron secara klasik dianggap sebagai hormon seks pria dan estrogen hormon seks wanita, namun perbedaan ini tidak sejelas seperti diduga semula. Selain sejumlah kecil estrogen yang dihasilkan oleh korteks adrenal (lihat h. 767), sebagian dari testosteron yang dikeluarkan oleh testis diubah menjadi estrogen di luar testis oleh enzim **aromatase**, yang tersebar luas. Karena perubahan ini, kadang-kadang sulit dibedakan antara efek testosteron itu sendiri dan testosteron yang berubah menjadi estrogen di dalam sel. Sebagai contoh, para ilmuwan baru-baru ini mempelajari bahwa penutupan lempeng epifisis pada pria diinduksi bukan oleh testosteron tetapi oleh testosteron yang diubah menjadi estrogen oleh aromatisasi. Estrogen juga diproduksi di jaringan lemak kedua jenis kelamin. Reseptor estrogen dapat ditemukan di testis, prostat, tulang, dan bagian lain tubuh pria. Temuan-temuan terakhir mengisyaratkan bahwa estrogen berperan penting dalam kesehatan reproduksi pria; misalnya, penting dalam spermatogenesis dan, yang mengejutkan, ikut memberi kontribusi dalam heteroseksualitas pria. Estrogen juga kemungkinan besar berperan dalam homeostasis tulang (lihat h. 795). Kedalaman, luas, dan mekanisme kerja estrogen pada pria baru akhir-akhir ini mulai diselidiki. (Demikian

juga, selain hormon androgen lemah DHEA yang dihasilkan oleh korteks adrenal pada kedua jenis kelamin, ovarium pada wanita mengeluarkan sejumlah kecil testosteron yang fungsinya masih belum jelas).

Kini kita mengalihkan perhatian dari sekresi testosteron ke fungsi lain testis—produksi sperma.

■ Spermatogenesis menghasilkan sperma yang sangat khusus dan dapat bergerak dalam jumlah besar.

Di dalam testis terkemas sekitar 250 m (800 kaki) tubulus seminiferus penghasil sperma (Gambar 20-7a). Di tubulus ini terdapat dua jenis sel yang secara fungsional penting: sel germinativum, yang sebagian besar berada dalam berbagai tahap pembentukan sperma, dan *sel Sertoli*, yang memberi dukungan penting bagi spermatogenesis (Gambar 20-7b, c, dan d). **Spermatogenesis** adalah suatu proses kompleks di mana sel germinativum primordial yang relatif belum berdiferensiasi, **spermatogonia** (masing-masing mengandung komplemen diploid 46 kromosom), berproliferasi dan diubah menjadi spermatozoa (sperma) yang sangat khusus dan dapat bergerak, masing-masing mengandung set haploid 23 kromosom yang terdistribusi secara acak.

Pemeriksaan mikroskopis tubulus seminiferus memperlihatkan lapisan-lapisan sel germinativum dalam suatu progresi anatomik pembentukan sperma, dimulai dari yang paling kurang berdiferensiasi di lapisan luar dan bergerak masuk melalui berbagai tahap pembelahan ke lumen, tempat sperma yang telah berdiferensiasi siap untuk keluar dari testis (Gambar 20-7b, c, dan d). Spermatogenesis memerlukan waktu 64 hari untuk pembentukan dari spermatogonium menjadi sperma matang. Setiap hari dapat dihasilkan beberapa ratus juta sperma matang. Spermatogenesis mencakup tiga tahap utama: *proliferasi mitotik*, *meiosis*, dan *pengemasan* (Gambar 20-8).

PROLIFERASI MITOTIK

Spermatogonia yang terletak di lapisan terluar tubulus terus-menerus bermitosis, dengan semua sel anak mengandung komplemen lengkap 46 kromosom identik dengan sel induk. Proliferasi ini menghasilkan pasokan sel germinativum baru yang terus-menerus. Setelah pembelahan mitotik sebuah spermatogonium, salah satu sel anak tetap di tepi luar tubulus sebagai spermatogonium tak berdiferensiasi sehingga turunan sel germinativum tetap terpelihara. Sel anak yang lain mulai bergerak ke arah lumen sembari menjalani berbagai tahap yang dibutuhkan untuk membentuk sperma, yang kemudian akan dibebaskan ke dalam lumen. Pada manusia, sel anak penghasil sperma membelah secara mitosis dua kali lagi untuk menghasilkan empat **spermatosit primer** identik. Setelah pembelahan mitotik terakhir, spermatosit primer masuk ke fase istirahat saat kromosom-kromosom terduplikasi dan untai-untai rangkap tersebut tetap menyatu sebagai persiapan untuk pembelahan meiotik pertama.

MEIOSIS

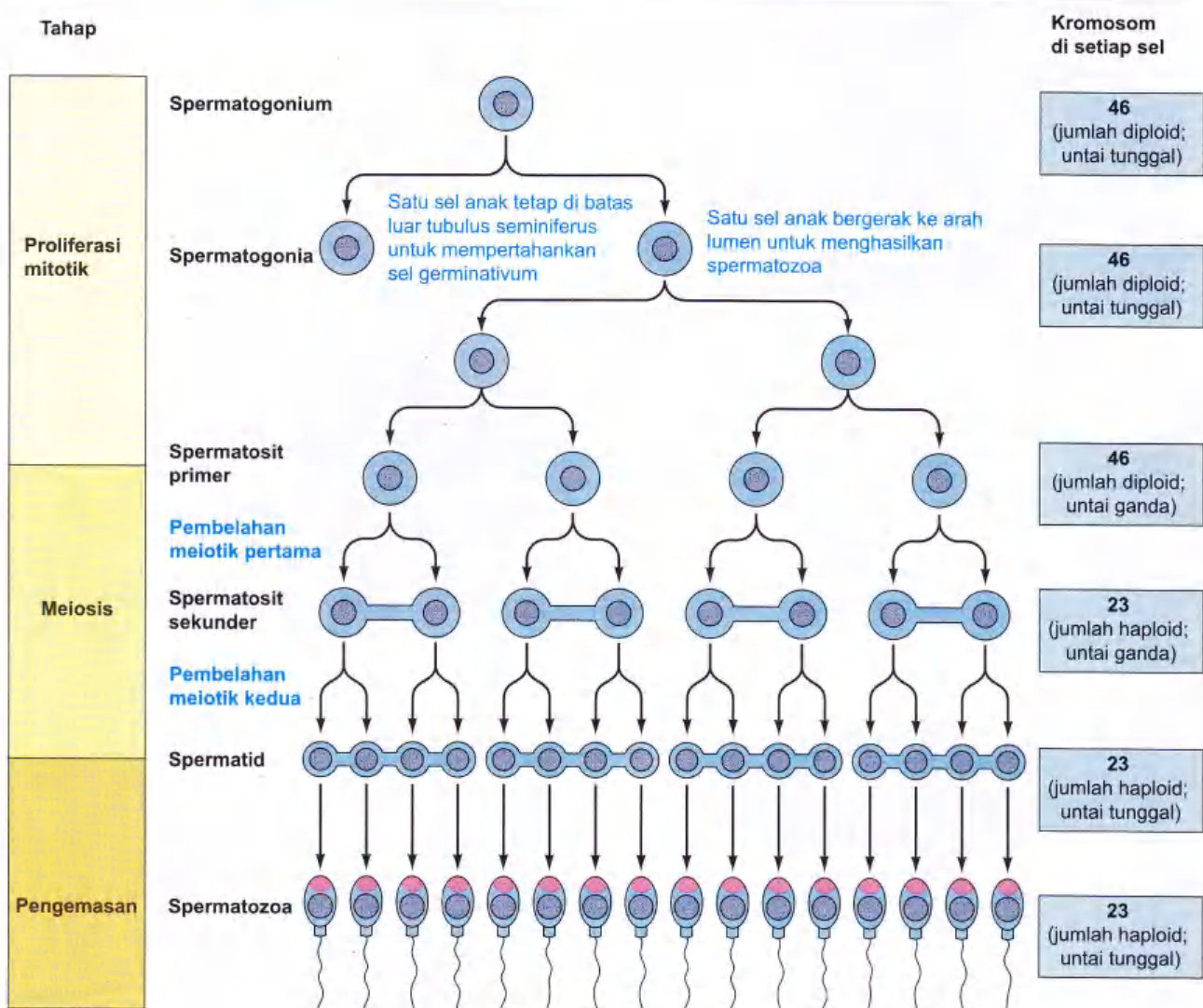
Selama meiosis, setiap spermatosit primer (dengan jumlah diploid 46 kromosom rangkap) membentuk dua **spermatosit sekunder** (masing-masing dengan jumlah haploid 23 kromosom rangkap) selama pembelahan meiosis pertama, akhirnya menghasilkan empat **spermatid** (masing-masing dengan 23 kromosom tunggal) akibat pembelahan meiotik kedua.

Setelah tahap spermatogenesis ini tidak terjadi pembelahan lebih lanjut. Setiap spermatid mengalami *remodeling* menjadi spermatozoa. Karena setiap spermatogonium secara mitotik menghasilkan empat spermatosit primer dan setiap spermatosit primer secara meiotik menghasilkan empat spermatid (calon spermatozoa), maka rangkaian spermatogenik pada manusia secara teoritis menghasilkan 16 spermatozoa setiap kali spermatogonium memulai proses ini. Namun, biasanya sebagian sel lenyap di berbagai tahap sehingga efisiensi produksi jarang setinggi ini.

PENGEMASAN

Bahkan setelah meiosis, spermatid secara struktural masih mirip spermatogonia yang belum berdiferensiasi, kecuali bahwa komplemen kromosomnya kini hanya separuh. Pembentukan spermatozoa yang sangat khusus dan bergerak dari spermatid memerlukan proses remodeling, atau **pengemasan** ekstensif elemen-elemen sel, suatu proses yang dikenal sebagai **spermiogenesis**. Sperma pada hakikatnya adalah sel yang "ditelanjangi" di mana sebagian besar sitosol dan semua organel yang tidak dibutuhkan untuk menyampaikan informasi genetik sperma ke ovum telah disingkirkan. Karena itu sperma dapat bergerak cepat, hanya membawa serta sedikit beban untuk melakukan pembuahan.

Spermatozoa memiliki empat bagian (Gambar 20-9): kepala, akrosom, bagian tengah, dan ekor. **Kepala** terutama terdiri dari nukleus, yang mengandung informasi genetik sperma. **Akrosom**, vesikel berisi enzim yang menutupi ujung kepala, digunakan sebagai "bor enzim" untuk menembus



Gambar 20-8
Spermatogenesis

ovum. Akrosom dibentuk oleh agregasi vesikel-vesikel yang diproduksi oleh kompleks retikulum endoplasma/Golgi sebelum organel ini disingkirkan. Mobilitas spermatozoa dihasilkan oleh suatu **ekor** panjang mirip cambuk yang gerakannya dijalankan oleh energi yang dihasilkan oleh mitokondria yang terkonsentrasi di **bagian tengah** sperma.

Sampai pematangannya lengkap, sel-sel germinativum yang sedang berkembang dan berasal dari satu spermatosit primer tetap dihubungkan oleh jembatan sitoplasma. Hubungan ini, yang terjadi karena pembelahan sitoplasma yang tak sempurna, memungkinkan empat sperma yang sedang terbentuk saling bertukar sitoplasma. Hubungan ini penting

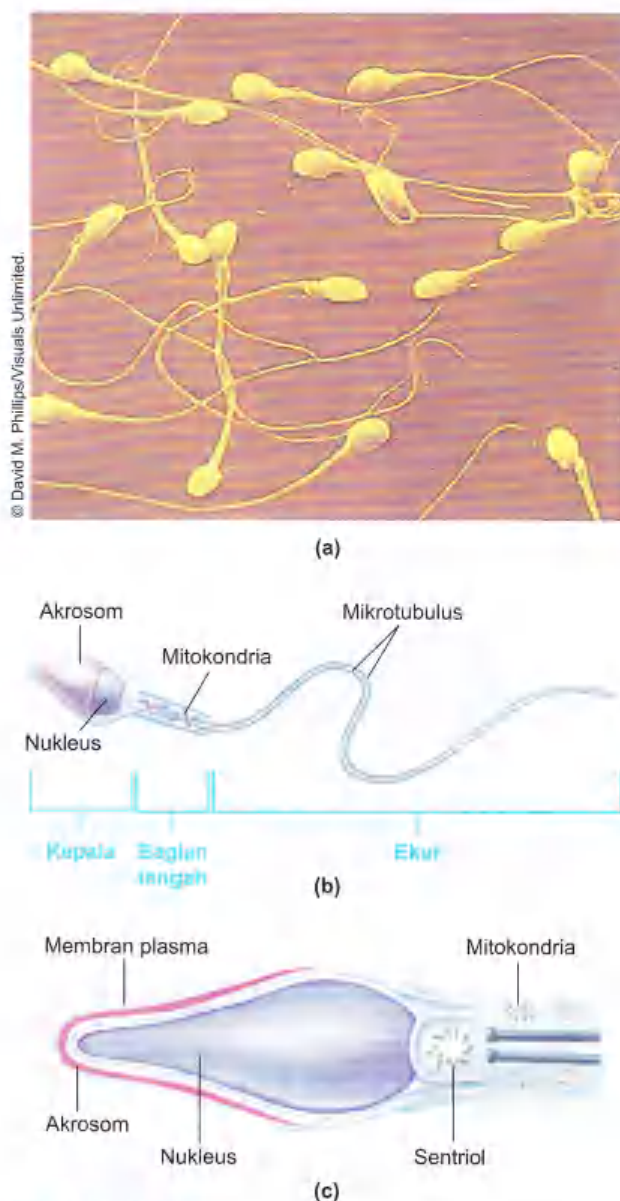
karena kromosom X, tetapi bukan kromosom Y, mengandung gen-gen yang menyandi produk-produk sel yang esensial bagi pembentukan sperma. (Sementara kromosom X besar mengandung beberapa ribu gen, kromosom Y yang kecil hanya memiliki beberapa lusin, dengan yang terpenting adalah gen SRY dan gen-gen lain yang berperan penting dalam fertilitas pria). Selama meiosis, separuh sperma menerima satu kromosom X dan separuh lainnya satu kromosom Y. Tanpa adanya hubungan sitoplasma tersebut sehingga semua sel haploid mendapat produk-produk yang disandi oleh kromosom X sampai pembentukan sperma selesai maka sperma yang mengandung kromosom Y tidak dapat terbentuk dan bertahan hidup.

■ Sepanjang perkembangannya, sperma tetap berhubungan erat dengan sel Sertoli.

Tubulus seminiferus mengandung **sel Sertoli** selain spermatogonia dan sel-sel sperma yang sedang terbentuk. Sel Sertoli terletak berjajar dan membentuk suatu cincin yang terbentang dari permukaan luar tubulus ke lumen. Setiap sel Sertoli terbentang memenuhi seluruh jarak dari membran permukaan luar tubulus seminiferus hingga ke lumen yang berisi cairan (Gambar 20-7b dan d). Sel-sel Sertoli yang berdekatan saling berhubungan melalui taut erat di titik yang berada sedikit di bawah membran luar (lihat h. 66). Sperma yang sedang terbentuk berada di antara sel-sel Sertoli, dengan spermatogonia berada di perimeter luar tubulus, di luar taut erat (Gambar 20-7b dan d). Selama spermatogenesis, sel-sel sperma yang sedang terbentuk dan berasal dari aktivitas mitotik spermatogonia berjalan menembus taut erat, yang sesaat membuka untuk memberi jalan sel-sel tersebut, kemudian bermigrasi ke arah lumen dalam hubungan yang erat dengan sel-sel Sertoli sekitar sembari menjalani pembelahan lebih lanjut selama migrasi ini. Sitoplasma sel Sertoli membungkus sel-sel sperma yang bermigrasi ini, yang tetap terbenam di dalam sitoplasma sel Sertoli sepanjang pembentukannya. Pada setiap tahap pematangan spermatogenik, sperma dan sel Sertoli saling berkomunikasi melalui pengikatan langsung antarsel dan melalui sekresi parakrin (lihat h. 123). Terdapat suatu karbohidrat di membran permukaan sperma yang memungkinkan sel ini berikatan dengan sel penunjang Sertoli.

Sel Sertoli melaksanakan fungsi-fungsi penting bagi spermatogenesis sebagai berikut:

1. Taut erat antara sel-sel Sertoli yang berdekatan membentuk **sawar darah-testis** yang mencegah bahan-bahan di dalam darah melewati celah antarsel untuk masuk ke lumen tubulus seminiferus. Berkat sawar ini maka hanya molekul tertentu yang dapat melewati sel Sertoli dan mencapai cairan intratubulus. Karena itu, komposisi cairan intratubulus cukup berbeda dari komposisi darah. Komposisi unik cairan yang membasahi sel-sel germinativum ini sangat penting bagi tahap-tahap akhir pembentukan sperma. Sawar darah-testis juga mencegah sel penghasil antibodi di CES mencapai pabrik sperma di tubulus ini sehingga tidak terbentuk antibodi terhadap spermatozoa.



Gambar 20-9

Anatomi sebuah spermatozoa. (a) Foto mikroskop fase kontras spermatozoa manusia. (b) Gambaran skematik sebuah spermatozoa dalam pandangan "frontal". (c) Potongan longitudinal bagian kepala spermatozoa dalam pandangan "samping".

2. Karena sel-sel sperma tidak memiliki akses langsung ke nutrien-nutrien dalam darah maka sel Sertoli-lah yang memberi mereka nutrien.
3. Sel Sertoli memiliki fungsi fagositik yang penting. Sel ini menelan sitoplasma yang dikeluarkan dari spermatid selama proses remodeling, dan menghancurkan sel germinativum cacat yang gagal menyelesaikan semua tahap spermatogenesis.
4. Sel Sertoli mengeluarkan **cairan tubulus seminiferus** ke dalam lumen, yang "menggelontor" sperma dari tubulus ke dalam epididimis untuk disimpan dan diproses lebih lanjut.
5. Salah satu komponen penting sekresi sel Sertoli adalah **protein pengikat androgen**. Seperti yang diisyaratkan oleh namanya, protein ini mengikat androgen (yaitu, testosteron) sehingga kadar hormon ini di dalam lumen tubulus seminiferus tetap tinggi. Konsentrasi testosteron di dalam cairan tubulus seminiferus adalah 100 kali dibandingkan konsentrasinya di darah. Konsentrasi testosteron lokal yang tinggi ini esensial untuk mempertahankan produksi sperma. Protein pengikat androgen diperlukan untuk menahan testosteron dalam lumen, karena hormon steroid ini larut lemak dan dapat dengan mudah berdifusi menembus membran plasma dan meninggalkan lumen.
6. Sel Sertoli adalah tempat kerja untuk kontrol spermatogenesis oleh testosteron dan *follicle-stimulating hormone* (FSH). Sel Sertoli itu sendiri mengeluarkan hormon lain, *inhibin*, yang bekerja secara umpan balik negatif untuk mengatur sekresi FSH.

■ LH dan FSH dari hipofisis anterior mengontrol sekresi testosteron dan spermatogenesis.

Testis dikontrol oleh dua hormon gonadotropik yang dikeluarkan oleh hipofisis anterior, *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH), yang dinamai berdasarkan fungsinya pada wanita (lihat h. 735).

KONTROL UMPAN BALIK FUNGSI TESTIS

LH dan FSH bekerja pada komponen-komponen testis yang berbeda (Gambar 20-10). LH bekerja pada sel Leydig (interstisial) untuk mengatur sekresi testosteron sehingga nama alternatifnya pada pria adalah *interstitial cell-stimulating hormone* (ICSH). FSH bekerja pada tubulus seminiferus, khususnya sel Sertoli, untuk meningkatkan spermatogenesis. (Tidak ada nama alternatif untuk FSH pada pria). Sekresi LH dan FSH dari hipofisis anterior dirangsang oleh satu hormon hipotalamus, *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) (lihat h. 738).

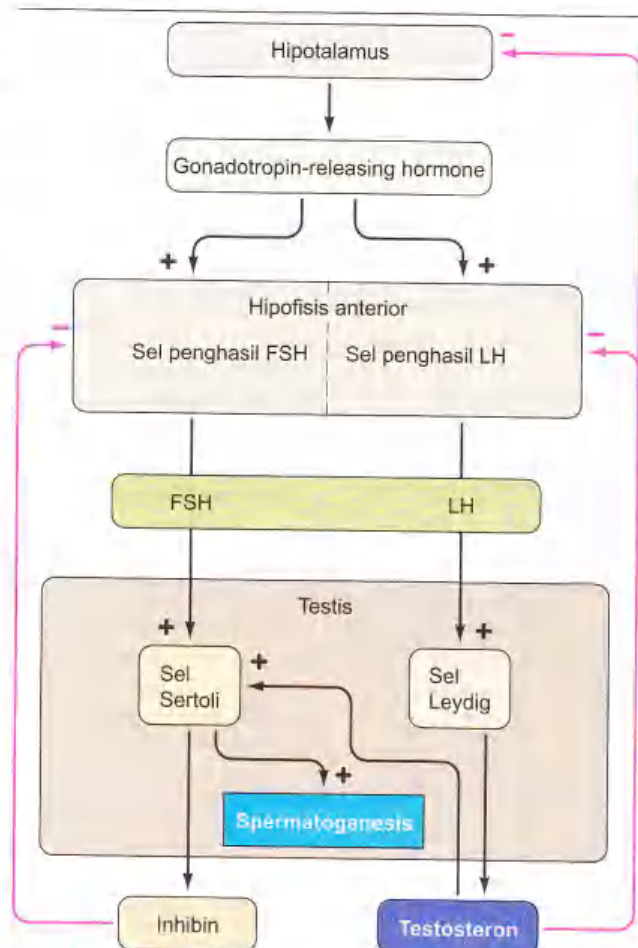
Meskipun GnRH merangsang sekresi LH dan FSH namun konsentrasi kedua hormon gonadotropin ini dalam darah tidak selalu paralel satu sama lain karena terdapat dua faktor regulatorik lain di luar GnRH—*testosteron* dan *inhibin*—mempengaruhi secara berbeda laju sekresi LH dan FSH. Testosteron, produk stimulasi LH pada sel Leydig, bekerja secara umpan balik negatif untuk menghambat sekresi LH

melalui dua jalan. Efek umpan balik negatif predominan testosteron adalah mengurangi pelepasan GnRH dengan bekerja pada hipotalamus sehingga secara tak langsung mengurangi pengeluaran FSH dan LH oleh hipofisis anterior. Selain itu, testosteron bekerja secara langsung pada hipofisis anterior untuk menurunkan responsivitas sel sekretorik LH terhadap GnRH. Efek yang terakhir ini menjelaskan mengapa efek inhibisi testosteron terhadap sekresi LH lebih besar daripada terhadap sekresi FSH.

Sinyal inhibisi dari testis yang secara spesifik ditujukan untuk mengontrol sekresi FSH adalah hormon peptida **inhibin**, yang dikeluarkan oleh sel Sertoli. Inhibin bekerja secara langsung pada hipofisis anterior untuk menghambat sekresi FSH. Inhibisi umpan balik FSH oleh produk sel Sertoli ini merupakan hal yang sesuai karena FSH merangsang spermatogenesis dengan bekerja pada sel Sertoli.

PERAN TESTOSTERON DAN FSH DALAM SPERMATOGENESIS

Baik testosteron maupun FSH berperan penting dalam mengontrol spermatogenesis, masing-masing menimbulkan efek dengan bekerja pada sel Sertoli. Testosteron esensial bagi mitosis dan meiosis sel-sel germinativum sementara FSH diperlukan untuk *remodeling* spermatid. Konsentrasi testos-



Gambar 20-10
Kontrol fungsi testis

teron jauh lebih tinggi di testis daripada di darah karena cukup banyak dari hormon yang diproduksi lokal oleh sel Sertoli ini ditahan di dalam cairan intratubulus dalam bentuk kompleks dengan protein pengikat androgen yang dikeluarkan oleh sel Sertoli. Hanya dengan konsentrasi testosteron testis yang tinggi ini produksi sperma dapat dipertahankan.

■ Aktivitas *gonadotropin-releasing hormone* meningkat pada pubertas.

Meskipun testis janin mengeluarkan testosteron, yang mengarahkan pembentukan sistem reproduksi ke arah maskulin, namun setelah lahir testis menjadi dorman sampai pubertas. Selama periode prapubertas, LH dan FSH tidak dikeluarkan dalam kadar yang memadai untuk merangsang aktivitas testis. Tertundanya kemampuan reproduksi oleh periode prapubertas memberikan waktu bagi individu untuk mengalami pematangan fisik (meskipun tidak selalu disertai pematangan psikologis) agar dapat membesarkan anak. (Pematangan fisik ini sangat penting pada wanita, yang tubuhnya harus menopang kehidupan janin).

Selama periode prapubertas, aktivitas GnRH terhambat. Proses pubertas dipicu oleh peningkatan aktivitas GnRH antara usia 8 dan 12 tahun. Pada awal pubertas, sekresi GnRH hanya berlangsung pada malam hari, menimbulkan peningkatan nokturnal singkat sekresi LH dan, karenanya, sekresi testosteron. Derajat sekresi GnRH secara bertahap meningkat seiring dengan perkembangan pubertas hingga tercipta pola sekresi GnRH, FSH, LH, dan testosteron dewasa. Di bawah pengaruh kadar testosteron yang meningkat selama pubertas, perubahan-perubahan fisik yang mencakup karakteristik seks sekunder dan pematangan reproduksi menjadi jelas.

Faktor-faktor yang berperan memicu pubertas pada manusia masih belum diketahui pasti. Teori yang banyak dianut berfokus pada kemungkinan peran hormon *melatonin*, yang dikeluarkan oleh *kelenjar pineal* di dalam otak (lihat h. 749). Melatonin, yang sekresinya menurun selama pajanan ke cahaya dan meningkat selama pajanan ke keadaan gelap, memiliki efek antigonadotropik pada banyak spesies. Sinar yang mengenai mata menghambat jalur-jalur saraf yang merangsang sekresi melatonin. Pada banyak spesies yang berkembang biak secara musiman, penurunan keseluruhan sekresi melatonin pada hari-hari yang siangnya lebih lama daripada malamnya memicu musim kawin. Sebagian peneliti menyatakan bahwa penurunan dalam laju keseluruhan sekresi melatonin saat pubertas pada manusia—terutama saat malam hari, ketika puncak-puncak sekresi GnRH pertama kali terjadi—adalah pemicu dimulainya pubertas.

Dengan selesainya pembahasan tentang fungsi testis, sekarang kita akan mengalihkan perhatian pada peran komponen-komponen lain sistem reproduksi pria.

■ Saluran reproduksi menyimpan dan memekatkan sperma serta meningkatkan kesuburannya.

Bagian dari sistem reproduksi pria lainnya (selain testis) dirancang untuk menyalurkan sperma ke saluran reproduksi

wanita. Pada hakikatnya, bagian ini terdiri dari (1) selang atau tabung (saluran reproduksi) berkelok-kelok yang mengangkut sperma dari testis keluar tubuh; (2) beberapa kelenjar seks tambahan, yang ikut membentuk sekresi yang penting bagi daya hidup dan motilitas sperma; dan (3) penis, yang dirancang untuk menembus dan meletakkan sperma di dalam vagina wanita. Kita akan meneliti masing-masing bagian ini secara lebih detil, dimulai dari saluran reproduksi.

KOMPONEN SALURAN REPRODUKSI PRIA

Epididimis yang berbentuk koma melekat secara longgar ke permukaan belakang testis (Gambar 20-1, h. 813 dan 20-7a, h. 821). Setelah diproduksi di tubulus seminiferus, sperma disapu ke dalam epididimis akibat tekanan yang diciptakan oleh sekresi terus-menerus cairan tubulus oleh sel Sertoli. Duktus-duktus epididimis dari masing-masing testis menyatu untuk membentuk sebuah duktus besar, berdinding tebal, dan berotot yang disebut **duktus (vas) deferens**. Duktus deferens dari masing-masing testis berjalan ke atas keluar dari kantung skrotum dan berjalan balik melalui kanalis inguinalis ke dalam rongga abdomen, tempat duktus tersebut akhirnya bermuara ke dalam uretra di leher kandung kemih (Gambar 20-1). Uretra membawa sperma keluar penis sewaktu ejakulasi, semburan kuat semen dari tubuh.

FUNGSI EPIDIDIMIS DAN DUKTUS DEFERENS

Kedua duktus ini melakukan beberapa fungsi penting. Epididimis dan duktus deferens berfungsi sebagai jalan keluar sperma dari testis. Sewaktu meninggalkan testis, sperma belum mampu bergerak atau membuahi. Sel ini memperoleh kedua kemampuan tersebut sewaktu mengalir melalui epididimis. Proses pematangan ini dirangsang oleh testosteron yang tertahan di dalam cairan tubulus dalam keadaan terikat ke protein pengikat androgen. Kapasitas sperma untuk membuahi ovum semakin ditingkatkan oleh pajanan ke sekresi saluran reproduksi wanita. Peningkatan kemampuan sperma di saluran reproduksi pria dan wanita ini dikenal sebagai **kapasitas**. Para ilmuwan percaya bahwa *defensin*, suatu protein yang dikeluarkan oleh epididimis yang menahan sperma dari serangan mikroorganisme, mungkin berfungsi juga sebagai penguat motilitas sperma. Epididimis juga memekatkan sperma beberapa ratus kali dengan menyerap sebagian besar cairan yang masuk dari tubulus seminiferus. Sperma secara lambat didorong bergerak melewati epididimis ke dalam duktus deferens oleh kontraksi ritmik otot polos di dinding saluran-saluran ini.

Duktus deferens berfungsi sebagai tempat penting bagi penyimpanan sperma. Karena sperma yang terkemas rapat relatif inaktif dan karenanya kebutuhan metaboliknya rendah, maka sel ini dapat disimpan di duktus deferens selama berhari-hari meskipun tidak mendapat pasokan nutrisi dari darah dan hanya diberi gula sederhana yang berasal dari sekresi tubulus.

VASEKTOMI

CATATAN KLINIS. Pada **vasektomi**, suatu prosedur sterilisasi umum pada pria, satu segmen kecil dari kedua duktus

deferens (alias vas deferens, sehingga muncul nama *vasektomi*) setelah keluar dari testis tetapi sebelum masuk ke kanalis inguinalis diangkat secara bedah sehingga sperma dari testis tidak dapat keluar. Sperma yang menumpuk di belakang duktus yang telah dipotong dan diikat tersebut kemudian disingkirkan dengan fagositosis. Meskipun menghambat keluarnya sperma, prosedur ini tidak mengganggu aktivitas testosteron karena sel Leydig mengeluarkan testosteron ke dalam darah, bukan melalui duktus deferens. Karena itu, maskulinitas atau libido yang dependen testosteron tidak berkurang setelah vasektomi.

■ Kelenjar seks tambahan berperan membentuk sebagian besar semen.

Beberapa kelenjar seks tambahan—vesikula seminalis dan prostat—mengalirkan isinya ke dalam sistem duktus sebelum duktus menyatu dengan uretra (Gambar 20-1, h. 813). Sepasang *vesikula seminalis* yang berbentuk kantung mengalirkan isinya ke dalam bagian terakhir kedua duktus deferens, satu di masing-masing sisi. Segmen pendek duktus yang berjalan setelah titik masuk vesikula seminalis ke uretra disebut *duktus ejakulatorius*. Prostat adalah suatu kelenjar tunggal besar yang mengelilingi secara lengkap duktus ejakulatorius dan uretra. Pada sejumlah pria, prostat membesar pada usia pertengahan sampai usia lanjut. Sering terjadi kesulitan berkemih sewaktu prostat yang membesar menekan bagian uretra yang berjalan menembus prostat. Sepasang kelenjar seks tambahan lainnya, *kelenjar bulbouretra*, mengalirkan isinya ke dalam uretra setelah uretra melewati kelenjar prostat dan tepat sebelum masuk ke penis. Di sepanjang uretra juga terdapat banyak kelenjar penghasil mukus.

SEMEN

Sewaktu ejakulasi, kelenjar seks tambahan menghasilkan sekresi yang menunjang kelangsungan hidup sperma di dalam saluran reproduksi wanita. Sekresi ini membentuk sebagian besar dari **semen** (air mani), yaitu campuran sekresi kelenjar seks tambahan, sperma, dan mukus. Sperma hanyalah sebagian kecil dari cairan ejakulat total.

FUNGSI KELENJAR SEKS TAMBAHAN PADA PRIA

Meskipun sekresi kelenjar seks tambahan tidak mutlak dibutuhkan untuk pembuahan namun sekresi tersebut sangat mempermudah proses:

■ **Vesikula seminalis** (1) menghasilkan fruktosa, yang berfungsi sebagai sumber energi primer untuk sperma; (2) mengeluarkan *prostaglandin*, yang merangsang kontraksi otot polos di saluran reproduksi pria dan wanita sehingga transpor sperma dari tempat penyimpanannya di pria ke tempat pembuahan di tuba uterina wanita lebih mudah; (3) membentuk lebih dari separuh cairan semen, yang membantu membilas sperma ke dalam uretra serta melarutkan massa kental sperma, memungkinkan sel ini bergerak; dan (4) mengeluarkan fibrinogen, suatu prekursor fibrin, yang membentuk anyaman bekuan (lihat h. 435).

■ **Kelenjar prostat** (1) mengeluarkan cairan basa yang menetralkan sekresi vagina yang asam, suatu fungsi penting karena sperma lebih dapat hidup di lingkungan yang sedikit basa; dan (2) menghasilkan enzim pembekuan dan fibrinolisin. Enzim pembekuan prostat bekerja pada fibrinogen dari vesikula seminalis untuk menghasilkan fibrin, yang “membekukan” semen sehingga sperma yang diejakulasikan tetap berada di saluran reproduksi wanita ketika penis dikeluarkan. Segera sesudahnya, bekuan ini diuraikan oleh fibrinolisin, suatu enzim pengurai fibrin dari prostat sehingga sperma dapat bergerak bebas di dalam saluran reproduksi wanita.

■ Selama rangsangan seksual, **kelenjar bulbouretra** mengeluarkan bahan mirip mukus yang menghasilkan pelumas untuk hubungan seks.

Tabel 20-2 meringkaskan lokasi dan fungsi komponen sistem reproduksi pria.

Sebelum beralih ke tindakan penyaluran sperma ke saluran reproduksi wanita (hubungan seks), kita akan secara singkat membahas berbagai peran prostaglandin, yang pertama kali ditemukan di dalam semen tetapi banyak ditemukan di seluruh tubuh.

■ Prostaglandin adalah pembawa pesan kimiawi yang bekerja lokal dan ditemukan di mana-mana.

Meskipun **prostaglandin** pertama kali diidentifikasi di dalam semen dan dipercayai berasal dari kelenjar prostat (sehingga diberi nama demikian, meskipun sebenarnya bahan ini disekresikan ke dalam semen oleh vesikula seminalis), produksi dan efek senyawa ini tidak terbatas di sistem reproduksi. Turunan asam lemak 20 karbon ini adalah salah satu pembawa pesan kimiawi yang paling banyak ditemukan di tubuh. Prostaglandin dibentuk oleh hampir semua jaringan dari asam arakidonat, suatu konstituen asam lemak fosfolipid di membran plasma. Oleh rangsangan yang sesuai, asam arakidonat dilepaskan dari membran plasma oleh suatu enzim terikat membran dan kemudian diubah menjadi prostaglandin, yang bekerja secara parakrin di dalam atau sekitar tempat produksinya (lihat h. 123). Setelah bekerja, prostaglandin cepat dinaktifkan oleh enzim-enzim lokal sebelum bahan ini memperoleh akses ke darah; atau jika berhasil mencapai sistem sirkulasi maka akan cepat diuraikan saat pertama kali melewati paru sehingga tidak tersebar melalui sistem arteri sistemik.

Prostaglandin dinamai sesuai golongannya yang terdiri dari tiga kelompok—PGA, PGE, dan PGF—berdasarkan variasi struktural di cincin lima karbon yang terdapat di salah satu ujungnya (Gambar 20-11). Di dalam setiap kelompok, prostaglandin diidentifikasi lebih lanjut oleh jumlah ikatan rangkap yang terdapat di dua rantai samping yang menonjol dari struktur cincin (misalnya, PGE₁ memiliki satu ikatan rangkap dan PGE₂ memiliki dua ikatan rangkap).

Prostaglandin dan turunan-turunan asam arakidonat lainnya yang terkait erat—yaitu, *prostasiklin*, *tromboksan*, dan *leukotrien*—secara kolektif dinamai **eikosanoid** dan merupakan salah satu senyawa yang paling aktif secara

Tabel 20-2

Lokasi dan Fungsi Berbagai Komponen Sistem Reproduksi Pria

KOMPONEN	JUMLAH DAN LOKASI	FUNGSI
Testis	Sepasang; terletak di dalam skrotum, suatu kantung terbungkus kulit yang tergantung di sudut antara kedua tungkai	Menghasilkan sperma Mengeluarkan testosteron
Epididimis dan Duktus Deferens	Sepasang; satu epididimis melekat ke bagian belakang masing-masing testis; satu duktus deferens berjalan dari masing-masing epididimis naik dari kantung skrotum melalui kanalis inguinalis dan bermuara ke dalam uretra di leher kandung kemih	Berfungsi sebagai rute keluar sperma dari testis Berfungsi sebagai tempat pematangan sperma untuk motilitas dan kesuburan
Vesikula seminalis	Sepasang; keduanya bermuara ke dalam bagian terakhir duktus deferens, satu di masing-masing sisi	Memekatkan dan menyimpan sperma Menghasilkan fruktosa untuk memberi makan sperma yang diejakulasikan Mengeluarkan prostaglandin yang merangsang motilitas untuk membantu transpor sperma di dalam saluran reproduksi pria dan wanita Membentuk sebagian besar semen
Kelenjar prostat	Tunggal; mengelilingi secara lengkap uretra di leher kandung kemih	Menghasilkan prekursor untuk pembekuan semen Mengeluarkan cairan basa yang menetralkan sekresi vagina yang asam
Kelenjar bulbourethra	Sepasang; keduanya bermuara ke dalam uretra, satu di masing-masing sisi, tepat sebelum uretra masuk ke dalam penis	Memicu pembekuan semen agar sperma tetap berada di dalam vagina ketika penis dikeluarkan Mengeluarkan mukus untuk pelumas



Nama huruf
(PGA, PGE, PGF)
menunjukkan variasi
struktural di cincin
lima karbon

Nama angka
(mis. PGE₁, PGE₂)
menunjukkan jumlah ikatan
rangkap yang terdapat di
dua rantai samping

Gambar 20-11

Struktur dan tata nama prostaglandin.

biologis yang diketahui. Prostaglandin memiliki beragam efek. Variasi kecil dalam struktur prostaglandin menyebabkan perbedaan besar dalam efek biologis dan molekul prostaglandin yang sama bahkan dapat menimbulkan efek berbeda di jaringan yang berbeda. Selain meningkatkan transpor sperma di dalam semen, pembawa pesan kimiawi ini diketahui atau dicurigai memiliki efek lain pada saluran reproduksi wanita serta pada sistem pernapasan, kemih, cerna, saraf, dan endokrin, selain mempengaruhi agregasi trombosit, metabolisme lemak, dan peradangan (Tabel 20-3).

CATATAN KLINIS. Dengan semakin diketahuinya beragam efek prostaglandin, terbuka kesempatan dikembangkan beragam cara baru untuk memanipulasi senyawa ini untuk kepentingan pengobatan. Contoh klasik adalah pemakaian aspirin, yang menghambat pengubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin, untuk mengurangi

demam dan meredakan nyeri. Efek prostaglandin juga di-hambat secara terapeutik pada pengobatan sindrom prahaid dan kram haid. Selain itu, prostaglandin-prostaglandin spesifik digunakan secara medis dalam beragam situasi misalnya menginduksi persalinan, mengobati asma, dan mengatasi tukak lambung.

Selanjutnya, sebelum kita membahas secara rinci sistem reproduksi wanita, kita akan meneliti cara-cara pria dan wanita bersatu untuk melakukan reproduksi.

HUBUNGAN SEKS ANTARA PRIA DAN WANITA

Pada akhirnya, penyatuan gamet pria dan wanita untuk melaksanakan reproduksi pada manusia mengharuskan penyaluran semen yang mengandung sperma ke dalam vagina wanita melalui suatu **tindakan seks**, yang juga dikenal sebagai **hubungan seks**, **koitus**, atau **kopulasi**.

■ Tindakan seks pria ditandai oleh ereksi dan ejakulasi.

Tindakan seks pria melibatkan dua komponen: (1) **ereksi**, atau mengerasnya penis yang normalnya lunak agar penis dapat masuk ke dalam vagina, dan (2) **ejakulasi**, atau penyemprotan kuat semen ke dalam uretra dan keluar dari penis (Tabel 20-4). Selain komponen-komponen yang berkaitan erat dengan reproduksi ini, **siklus respons seks** mencakup respons fisiologik yang lebih luas yang dapat dibagi menjadi empat fase:

Tabel 20-3

Kerja Prostaglandin

AKTIVITAS

SISTEM TUBUH KERJA PROTAGLANDIN

Sistem Reproduksi	Meningkatkan transpor sperma oleh kerja otot polos di saluran reproduksi pria dan wanita Berperan dalam ovulasi Berperan penting dalam haid Ikut serta mempersiapkan bagian maternal plasenta Berperan dalam persalinan
Sistem Pernapasan	Sebagian berperan dalam bronkodilatasi, yang lain dalam bronkokonstriksi
Sistem Kulit	Meningkatkan aliran darah ginjal Meningkatkan ekskresi air dan garam
Sistem Pencernaan	Menghambat sekresi HCl oleh lambung Merangsang motilitas usus
Sistem Saraf	Mempengaruhi pelepasan dan kerja neurotransmitter Bekerja sebagai "termostat" hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh Meningkatkan sensasi nyeri
Sistem Endokrin	Meningkatkan sekresi kortisol Mempengaruhi kepekaan jaringan terhadap hormon
Sistem Sirkulasi	Mempengaruhi agregasi trombosit Metabolisme Lemak Menghambat penguraian lemak
Sistem Pertahanan	Mendorong banyak aspek peradangan, termasuk timbulnya demam

1. *Fase eksitasi* yang mencakup ereksi dan meningkatnya perasaan seksual.
2. *Fase plato* yang ditandai oleh intensifikasi respons-respons ini, ditambah respons yang lebih menyeluruh misalnya peningkatan kecepatan jantung, tekanan darah, pernapasan, dan ketegangan otot.
3. *Fase orgasme* yang mencakup ejakulasi serta respons lain yang menjadi puncak eksitasi seksual dan secara kolektif dialami sebagai kenikmatan fisik yang intens.
4. *Fase resolusi*, yaitu kembalinya genitalia dan sistem tubuh ke keadaan sebelum rangsangan.

Respons seks manusia adalah suatu pengalaman multi-komponen yang, selain berbagai fenomena fisiologik di atas, mencakup faktor emosi, psikologis, dan sosiologis. Kita hanya akan membahas aspek fisiologik seks.

■ Ereksi terjadi karena vasokongesti penis.

Ereksi dicapai melalui pembengkakan penis oleh darah. Penis hampir seluruhnya terdiri dari **jaringan erektile** yang

dibentuk oleh tiga kolom rongga-rongga vaskular mirip spons yang terdapat di sepanjang organ ini (Gambar 20-1, h. 813). Tanpa rangsangan seks, jaringan erektile hanya mengandung sedikit darah karena arteriol yang mendarahi rongga-rongga vaskular ini berkonstriksi. Akibatnya penis tetap kecil dan lunak. Selama rangsangan seks, arteriol-arteriol ini secara refleks melebar dan jaringan erektile terisi oleh darah sehingga penis bertambah panjang dan besar serta menjadi kaku. Vena-vena yang mengalirkan darah dari jaringan erektile penis tertekan secara mekanis oleh pembengkakan dan ekspansi rongga-rongga vaskular ini sehingga aliran keluar vena berkurang dan hal ini ikut berkontribusi dalam penumpukan darah, atau *vasokongesti*. Respons vaskular lokal ini mengubah penis menjadi organ yang mengeras dan memanjang yang mampu menembus vagina.

REFLEKS EREKSI

Refleks ereksi adalah suatu refleks spinal yang dipicu oleh stimulasi mekanoreseptor yang sangat peka di *glans penis*, yang menutupi ujung penis. Di medula spinalis bagian bawah baru-baru ini ditemukan adanya **pusat pembentuk ereksi**. Melalui pusat ini, stimulasi taktil pada glans akan secara refleks memicu peningkatan aktivitas vasodilatasi parasimpatis dan penurunan aktivitas vasokonstriksi simpatis ke arteriol-arteriol penis. Akibatnya adalah vasodilatasi hebat dan cepat arteriol-arteriol tersebut dan ereksi (Gambar 20-12). Selama lengkung refleks spinal utuh maka ereksi tetap dapat terjadi bahkan pada pria yang lumpuh akibat cedera medula spinalis yang lebih tinggi.

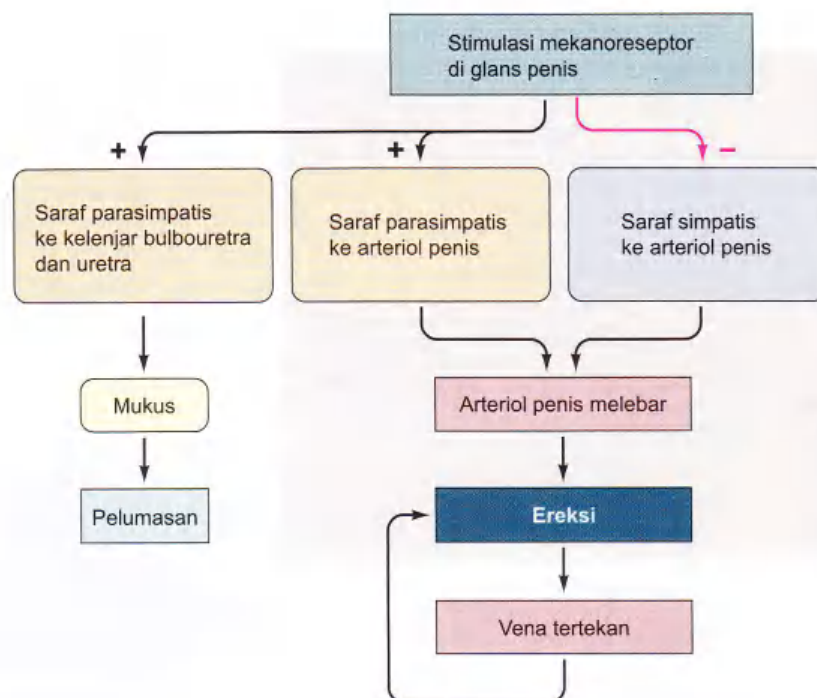
Vasodilatasi yang dipicu oleh aktivitas parasimpatis ini adalah contoh utama kontrol parasimpatis langsung atas diameter pembuluh darah di tubuh. Stimulasi parasimpatis menyebabkan relaksasi otot polos arteriol penis oleh nitrat oksida, yang menyebabkan vasodilatasi arteriol sebagai respons terhadap perubahan jaringan lokal di bagian lain tubuh (lihat h. 382). Arteriol biasanya hanya disarafi oleh sistem simpatis, dengan peningkatan aktivitas simpatis menyebabkan vasokonstriksi dan penurunan aktivitas simpatis menyebabkan vasodilatasi (lihat h. 385). Stimulasi parasimpatis dan inhibisi simpatis secara bersamaan pada arteriol penis menyebabkan vasodilatasi yang lebih cepat dan kuat dibandingkan yang mungkin terjadi di arteriol lain yang hanya mendapat persarafan simpatis. Melalui cara peningkatan cepat aliran darah ke dalam penis yang efisien ini, penis dapat mengalami ereksi sempurna hanya dalam hitungan 5 sampai 10 detik. Pada saat yang sama, impuls parasimpatis mendorong sekresi mukus pelumas dari kelenjar bulboouretra dan kelenjar uretra sebagai persiapan untuk koitus.

Berbagai riset terakhir memperlihatkan adanya banyak daerah di otak yang dapat mempengaruhi respons seks pria. Bagian-bagian di otak yang mempengaruhi ereksi tampaknya saling berkaitan erat dan berfungsi sebagai suatu kesatuan untuk mempermudah atau menghambat refleks ereksi spinal dasar, bergantung pada situasi sesaat. Salah satu contoh fasilitasi, rangsangan psikis, misalnya melihat sesuatu yang merangsang syahwat, dapat memicu ereksi meskipun tidak terjadi stimulasi taktil sama sekali pada penis. Sebaliknya,

Tabel 20-4

Komponen Tindakan Seks Pria

KOMPONEN TINDAKAN SEKS PRIA	DEFINISI	BAGAIMANA TERCAPAINYA
Ereksi	Mengerasnya penis yang dalam keadaan normal lunak agar dapat masuk ke dalam vagina	Pembengkakan jaringan erektile penis oleh darah akibat vasodilatasi hebat arteriol-arteriol penis yang dipicu oleh rangsang parasimpatis dan penekanan mekanis vena
Ejakulasi		
<i>Fase emisi</i>	Pengosongan sperma dan sekresi kelenjar seks tambahan (semen) ke dalam uretra	Kontraksi otot polos di dinding duktus dan kelenjar seks tambahan yang dipicu oleh rangsang simpatis
<i>Fase ekspulsi</i>	Ekspulsi kuat semen dari penis	Kontraksi otot rangka di pangkal penis yang dipicu oleh neuron motorik



Gambar 20-12

Refleks ereksi

kegagalan mengalami ereksi meskipun mendapat rangsangan yang sesuai dapat disebabkan oleh inhibisi refleks ereksi oleh pusat-pusat yang lebih tinggi di otak. Marilah kita bahas disfungsi ereksi secara lebih detail.

DISFUNGSI EREKSI

CATATAN KLINIS. Kegagalan mencapai atau mempertahankan ereksi yang sesuai untuk hubungan seksual—**disfungsi ereksi** atau **impotensi**—dapat disebabkan oleh faktor psikologik atau fisik. Mengalami kegagalan ereksi sesekali bukan berarti impotensi, tetapi seorang pria yang terlalu cemas tentang kemampuannya melakukan tindakan seks mungkin akan benar-benar mengalaminya secara kronik. Rasa cemas dapat menyebabkan disfungsi ereksi, yang semakin menambah tingkat kecemasan pria yang bersangkutan

sehingga masalah menjadi semakin parah. Impotensi juga dapat ditimbulkan oleh keterbatasan fisik, termasuk kerusakan saraf, obat tertentu yang mengganggu fungsi otonom, dan gangguan aliran darah ke penis.

Disfungsi ereksi banyak dijumpai. Lebih dari 50% pria berusia antara 40 dan 70 tahun sedikit banyak mengalami impotensi, dan angka ini naik mendekati 70% pada usia 70 tahun. Karena itu, tidak mengherankan bahwa lebih banyak resep dituliskan untuk obat terkenal *sildenafil* (*Viagra*) selama tahun pertama obat tersebut dipasarkan setelah disetujui pada tahun 1998 untuk mengobati disfungsi ereksi dibandingkan dengan semua obat baru dalam sejarah. Sildenafil tidak menimbulkan ereksi tetapi obat ini memperkuat dan memperlama respons ereksi yang dipicu oleh rangsangan biasa. Inilah cara bagaimana obat tersebut bekerja. Nitrat oksida yang dibebaskan sebagai respons terhadap stimulasi

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

“Estrogen” Lingkungan: Kabar Buruk Bagi Sistem Reproduksi

Tanpa diketahui, selama 50 tahun terakhir kita manusia telah mengotori lingkungan dengan bahan kimia sintetik perusak endokrin sebagai efek samping industrialisasi yang tak disengaja. Polutan mirip hormon ini, yang disebut *endocrine disrupters*, berikatan dengan reseptor yang normalnya disediakan untuk hormon-hormon alami. Bahan-bahan ini dapat menyerupai atau menghambat aktivitas hormon, bergantung pada bagaimana mereka berinteraksi dengan reseptor. Sebagian besar *endocrine disrupter* menimbulkan efek feminisasi. Banyak dari kontaminan lingkungan ini mirip dengan atau mengubah kerja estrogen, hormon steroid feminisasi yang diproduksi oleh ovarium wanita. Meskipun belum dipastikan namun penelitian di laboratorium dan lapangan mengisyaratkan bahwa *estrogen disrupters* ini mungkin berperan dalam beberapa kecenderungan mencemaskan dalam masalah kesehatan reproduksi, misalnya turunnya hitung sperma pada pria dan meningkatnya insidens kanker payudara pada wanita.

Polutan estrogenik terdapat di mana-mana. Bahan ini mencemari makanan, air minum, dan udara kita. Senyawa sintetik yang terbukti menyebabkan feminisasi mencakup (1) insektisida dan pembasmi gulma tertentu, (2) produk penguraian deterjen tertentu, (3) produk sampingan bensin yang terdapat di asap knalpot, (4) pengawet makanan umum yang digunakan untuk mencegah tengik, dan (5) pelembut yang menyebabkan plastik lentur. Pelembut plastik ini sering ditemukan dalam kemasan makanan dan mudah merembes ke dalam makanan yang berkontak dengannya, terutama sewaktu pemanasan. Bahan-bahan ini juga dapat ditemukan merembes ke dalam liur dari beberapa mainan plastik untuk bayi. Mereka ditemukan di banyak produk medis, misalnya kantung darah. Pelunak plastik adalah salah satu pencemar lingkungan yang paling banyak ditemukan.

Para peneliti baru mulai mengidentifikasi dan memahami dampak terhadap kesehatan reproduksi berbagai bahan kimia sintetik yang telah menjadi bagian integral dalam kehidupan modern. Di lingkungan kita diperkirakan sudah terdapat 87.000 jenis bahan kimia sintetik. Para

ilmuwan mencurigai bahwa bahan kimia mirip estrogen yang terdapat di antaranya mungkin mendasari berbagai gangguan kesehatan reproduksi yang telah meningkat sejak 50 tahun terakhir—periode waktu yang sama dengan saat sejumlah besar polutan diperkenalkan ke dalam lingkungan kita. Ini adalah contoh disfungsi reproduksi pria yang mungkin secara tak langsung berkaitan dengan pajanan ke *estrogen disrupter* lingkungan:

- **Turunnya jumlah sperma.** Hitung sperma rerata turun dari 113 juta/ml semen pada tahun 1940 menjadi 66 juta/ml pada tahun 1990. Yang memperparah keadaan, volume satu kali ejakulat telah turun dari 3,4 ml menjadi 2,75 ml. Hal ini berarti bahwa pria, secara rerata, kini mengeluarkan kurang dari separuh jumlah sperma dibandingkan dengan 50 tahun yang lalu—suatu penurunan dari lebih 380 juta sperma menjadi sekitar 180 juta sperma per ejakulat. Selain itu, jumlah sperma motil juga merosot. Yang utama, hitung sperma selama periode yang sama tidak turun di bagian-bagian dunia yang tidak tercemar.

- **Meningkatnya insidens kanker testis dan prostat.** Kasus kanker testis telah meningkat tiga kali sejak tahun 1940, dan terus meningkat. Kanker prostat juga meningkat selama periode waktu tersebut.

- **Meningkatnya jumlah kelainan bawaan saluran reproduksi pria.** Insidens kriptorkidismus (testis yang tidak turun) hampir meningkat dua kali lipat dari tahun 1950-an ke 1970-an. Jumlah kasus hipospadia, suatu malformasi penis, meningkat lebih dari dua kali lipat antara pertengahan tahun 1960-an dan pertengahan tahun 1990-an. Hipospadia terjadi jika lipatan uretra gagal menutup sewaktu perkembangan janin laki-laki.

- **Adanya bukti kelainan jender pada hewan.** Sebagian ikan dan populasi hewan liar yang banyak terpajan ke estrogen lingkungan—misalnya yang hidup di atau dekat air yang tercemar berat oleh bahan-bahan kimia mirip hormon—memperlihatkan angka kecacatan sistem reproduksi yang tinggi. Contohnya adalah ikan jantan yang

hermafrodit (memiliki struktur reproduksi jantan dan betina) dan buaya jantan dengan penis yang terlalu kecil. Kelainan reproduksi serupa juga dapat dijumpai pada mamalia darat. Diperkirakan pajanan estrogen lingkungan yang berlebihan menyebabkan populasi hewan ini “terkebiri”.

- **Menurunnya kelahiran bayi laki-laki.** Banyak negara melaporkan penurunan ringan rasio bayi laki-laki terhadap bayi perempuan yang dilahirkan. Meskipun beberapa penjelasan coba diajukan namun banyak peneliti mengaitkan kecenderungan kelainan perkembangan janin laki-laki dengan estrogen lingkungan. Dalam satu bukti tak langsung yang meyakinkan, orang yang secara tidak sengaja terpajan ke *endocrine-disrupting agent* dalam kadar tinggi pada suatu kecelakaan industri memiliki hanya anak perempuan tanpa anak laki-laki, sementara yang terpajan ke kadar rendah memiliki rasio anak perempuan terhadap anak laki-laki yang normal.

Estrogen lingkungan juga diduga berperan dalam peningkatan insidens kanker payudara pada wanita. Saat ini kanker payudara lebih prevalen 25% sampai 30% dibandingkan dengan pada tahun 1940-an. Banyak faktor risiko untuk kanker payudara yang sudah dipastikan, misalnya mendapat haid lebih dini dan mengalami menopause belakangan, berkaitan dengan peningkatan umur total terpajan ke estrogen. Karena peningkatan pajanan ke estrogen alami meningkatkan risiko kanker payudara maka pajanan berkepanjangan ke estrogen lingkungan dapat berperan meningkatkan prevalensi keganasan ini pada wanita (dan pria).

Selain *estrogen disrupter*, para ilmuwan baru-baru ini menemukan suatu golongan baru bahan kimia pengganggu—*androgen disrupter* yang menyerupai atau menekan efek hormon pria. Sebagai contoh, studi-studi mengisyaratkan bahwa bakteri dalam air buangan dari pabrik *pulp* dapat mengubah sterol dalam bubur kayu pinus menjadi androgen. Sebaliknya, senyawa antiandrogen ditemukan dalam senyawa fungisida yang sering disemprotkan ke berbagai

(berlanjut)

Ovarium, sebagai organ reproduksi primer wanita, melakukan fungsi ganda menghasilkan ovum (oogenesis) dan mengeluarkan hormon seks wanita, estrogen dan progesteron. Hormon-hormon ini bekerja sama untuk mendorong fertilisasi ovum dan mempersiapkan sistem reproduksi wanita untuk kehamilan. Estrogen pada wanita mengatur banyak fungsi serupa dengan yang dilakukan oleh testosteron pada pria, misalnya pematangan dan pemeliharaan keseluruhan sistem reproduksi wanita dan membentuk karakteristik seks sekunder wanita. Secara umum, kerja estrogen penting pada proses-proses prakonsepsi. Estrogen penting bagi pematangan dan pembebasan ovum, pembentukan karakteristik fisik yang menarik secara seksual bagi pria, dan transpor sperma dari vagina ke tempat pembuahan di tuba uterina. Selain itu, estrogen ikut berperan dalam perkembangan payudara dalamantisipasi menyusui. Steroid ovarium lainnya, progesteron, penting dalam mempersiapkan lingkungan yang sesuai untuk memelihara mudigah/janin serta berperan dalam kemampuan payudara untuk menghasilkan susu.

Seperti pada pria, kemampuan reproduksi dimulai saat pubertas pada wanita, tetapi tidak seperti pada pria, yang memiliki potensi reproduksi seumur hidupnya, potensi reproduksi wanita terhenti selama usia pertengahan saat menopause.

■ Tahap-tahap gametogenesis sama di kedua jenis kelamin, tetapi waktu dan hasil akhirnya sangat berbeda.

Oogenesis sangat berbeda dari spermatogenesis dalam beberapa aspek penting, meskipun tahap-tahap identik replikasi dan pembelahan kromosom berlangsung selama produksi gamet pada kedua jenis kelamin. Sel germinativum primordial yang belum berdiferensiasi di ovarium janin, **oogonia** (sebanding dengan spermatogonia), membelah secara mitotik untuk menghasilkan 6 juta sampai 7 juta oogonia pada bulan kelima gestasi, saat proliferasi mitotik terhenti.

PEMBENTUKAN OOSIT PRIMER DAN FOLIKEL PRIMER

Selama bagian terakhir kehidupan janin, oogonia memulai tahap-tahap awal pembelahan meiotik pertama tetapi tidak menuntaskannya. Oogonia tersebut, yang kini dikenal sebagai **oosit primer**, mengandung jumlah diploid 46 kromosom replikasi, yang dikumpulkan ke dalam pasangan-pasangan homolog tetapi tidak memisah. Oosit primer tetap berada dalam keadaan **meiotic arrest** ini selama bertahun-tahun sampai sel ini dipersiapkan untuk ovulasi.

Sebelum lahir, setiap oosit primer dikelilingi oleh satu lapisan **sel granulosa**. Bersama-sama, satu oosit dan sel-sel granulosa di sekitarnya membentuk **folikel primer**. Oosit yang tidak membentuk folikel kemudian mengalami kerusakan melalui proses apoptosis (lihat h. 132). Saat lahir hanya sekitar 2 juta folikel primer yang tersisa, masing-masing mengandung satu oosit primer yang mampu menghasilkan satu ovum. Pandangan tradisional menyatakan bah-

wa tidak ada oosit atau folikel baru yang muncul setelah lahir, folikel yang sudah ada di ovarium saat lahir berfungsi sebagai reservoir yang menjadi asal bagi semua ovum sepanjang masa subur wanita yang bersangkutan. Namun, para peneliti baru-baru ini menemukan, paling tidak pada mencit, bahwa oosit dan folikel baru dapat diproduksi setelah lahir dari sel punca ovarium, yang sebelumnya tidak diketahui mampu menghasilkan sel germinativum primordial atau oogonia. Meskipun pada manusia mungkin terdapat sel punca penghasil ovum namun cadangan folikel tersebut secara bertahap menyusut akibat proses-proses yang “menghabiskan” folikel yang berisi oosit.

Reservoir folikel primer tersebut perlahan menghasilkan folikel yang sedang berkembang secara terus-menerus. Sekali terbentuk, folikel ditakdirkan mengalami satu dari dua nasib: mencapai kematangan dan berovulasi, atau berdegenerasi untuk membentuk jaringan parut, suatu proses yang dikenal sebagai **atresia**. Sampai masa pubertas, semua folikel yang mulai berkembang mengalami atresia pada tahap-tahap awal tanpa pernah berovulasi. Bahkan selama beberapa tahun pertama pubertas, banyak dari siklus bersifat **anovulatorik** (yaitu tanpa pembebasan ovum). Dari cadangan total folikel, hanya sekitar 400 akan matang dan mengeluarkan ovum; 99,98% tidak pernah berovulasi dan mengalami atresia pada suatu tahap perkembangannya. Saat menopause, yang rerata terjadi pada usia 50-an awal, hanya beberapa folikel primer yang tersisa yang tidak pernah berovulasi atau mengalami atresia. Sejak tahap ini, kapasitas reproduksi wanita yang bersangkutan berhenti.

Potensial gamet yang terbatas pada wanita ini sangat berbeda dari proses spermatogenesis pada pria yang terus-menerus dan berpotensi menghasilkan beberapa ratus juta sperma dalam sehari. Selain itu, dibandingkan dengan spermatogenesis, pada oogenesis banyak terjadi pemborosan kromosom, seperti yang akan kita lihat.

PEMBENTUKAN OOSIT SEKUNDER DAN FOLIKEL SEKUNDER

Oosit primer di dalam folikel primer masih merupakan suatu sel diploid yang mengandung 46 kromosom ganda. Dari pubertas sampai menopause, sebagian dari kumpulan folikel ini mulai berkembang menjadi **folikel sekunder (antrum)** secara siklis. Belum diketahui mekanisme apa yang menentukan folikel mana dari reservoir tersebut akan berkembang pada suatu siklus. Pembentukan folikel sekunder ditandai oleh pertumbuhan oosit primer dan oleh ekspansi serta diferensiasi lapisan-lapisan sel sekitar. Oosit membesar sekitar seribu kali lipat. Pembesaran oosit ini disebabkan oleh penimbunan bahan sitoplasma yang akan dibutuhkan oleh mudigah.

Tepat sebelum ovulasi, oosit primer, yang nukleusnya mengalami **meiotic arrest** (penghentian proses meiosis) selama bertahun-tahun, menyelesaikan pembelahan meiotik pertamanya. Pembelahan ini menghasilkan dua sel anak, masing-masing menerima set haploid 23 kromosom ganda, analog dengan pembentukan spermatosit sekunder (Gambar 20-13). Namun, hampir semua sitoplasma tetap berada di salah satu sel anak, yang sekarang dinamai **oosit sekunder** dan di-

takdirkan untuk menjadi ovum. Kromosom sel anak yang lain bersama dengan sedikit sitoplasmanya membentuk **badan polar pertama**. Dengan cara ini, calon ovum kehilangan separuh kromosomnya untuk membentuk gamet haploid tetapi mempertahankan sitoplasma yang kaya nutrisi. Badan polar yang kekurangan sitoplasma tersebut segera mengalami degenerasi.

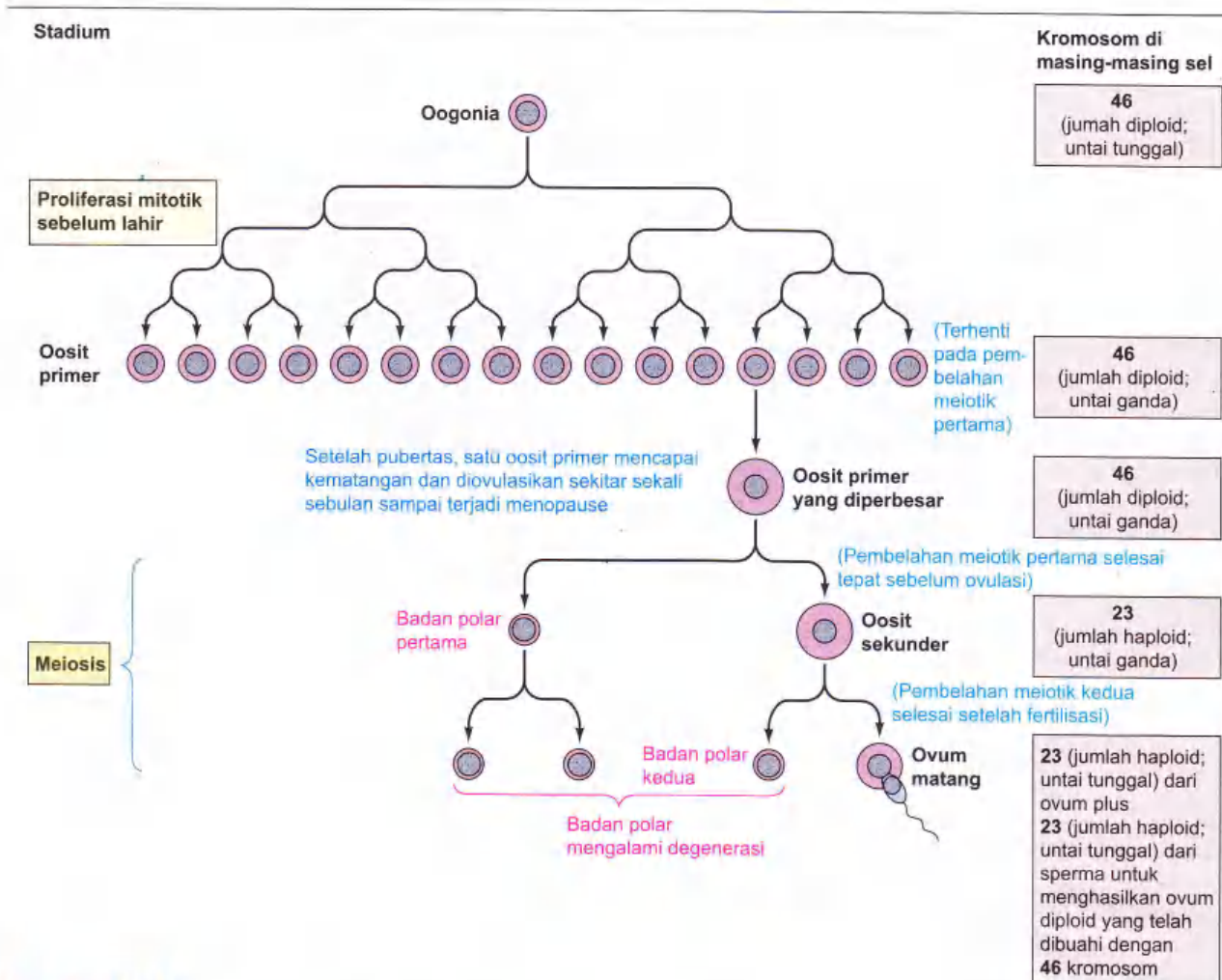
PEMBENTUKAN OVUM MATANG

Sebenarnya oosit sekunderlah, bukan ovum matang, yang di-ovulasikan dan dibuahi, tetapi telah menjadi kebiasaan untuk menyebut gamet wanita yang sedang terbentuk sebagai *ovum* bahkan dalam stadium oosit primer dan sekunder. Masuknya sperma ke dalam oosit sekunder dibutuhkan untuk memicu pembelahan meiotik kedua. Oosit sekunder yang tidak dibuahi tidak pernah menyelesaikan pembelahan final ini. Selama pembelahan ini, separuh set kromosom bersama dengan sedikit sitoplasma dikeluarkan sebagai **badan polar kedua**. Separuh set lainnya (23 kromosom tak berpasangan) tetap tertinggal dalam apa yang sekarang dinamai **ovum matang**. Dua puluh tiga kromosom ibu ini menyatu dengan 23

kromosom ayah dari sperma yang masuk untuk menuntaskan pembuahan. Jika badan polar pertama belum berdegenerasi maka sel ini juga mengalami pembelahan meiotik kedua pada saat yang sama ketika oosit sekunder yang dibuahi membagi kromosomnya.

PERBANDINGAN LANGKAH-LANGKAH DALAM OOGENESIS DAN SPERMATOGENESIS

Tahap-tahap yang terjadi dalam distribusi kromosom selama oogenesis analog dengan yang terjadi pada spermatogenesis, kecuali bahwa distribusi sitoplasma dan rentang waktu penyelesaiannya sangat berbeda. Seperti halnya pembentukan empat spermatid haploid oleh setiap spermatosit primer, setiap oosit primer (jika badan polar pertama tidak mengalami degenerasi sebelum menuntaskan pembelahan meiotik keduanya) juga menghasilkan empat sel anak haploid. Dalam spermatogenesis, masing-masing sel anak berkembang menjadi spermatozoa motil yang sangat khusus dan tidak dibebani oleh sitoplasma dan organel yang tidak esensial serta semata-mata bertugas memberikan separuh gen ke individu baru. Namun, dalam oogenesis, dari keempat sel anak hanya



Gambar 20-13

Oogenesis. Bandingkan dengan Gambar 20-8, h. 823, spermatogenesis.

satu yang ditakdirkan menjadi ovum yang menerima sitoplasma. Distribusi sitoplasma yang tidak merata ini penting karena ovum, selain menyumbang separuh gen, juga menyediakan semua komponen sitoplasma yang dibutuhkan untuk menunjang perkembangan awal ovum yang telah dibuahi. Ovum yang besar dan relatif belum berdiferensiasi ini mengandung banyak nutrien, organel, serta protein struktural dan enzimatis. Ketiga sel anak lainnya yang kekurangan sitoplasma, atau badan polar, cepat berdegenerasi dan kromosomnya menjadi tersia-siakan.

Perhatikan juga perbedaan besar dalam waktu untuk menyelesaikan spermatogenesis dan oogenesis. Diperlukan waktu sekitar dua bulan bagi spermatogonia untuk berkembang menjadi spermatozoa sempurna. Sebaliknya, perkembangan oogonia (terdapat sebelum lahir) menjadi ovum matang memerlukan waktu antara 11 tahun (permulaan ovulasi pada awal pubertas) hingga 50 tahun (akhir ovulasi pada permulaan menopause). Panjang sebenarnya dari tahap-tahap aktif meiosis pada pria dan wanita sama, tetapi pada wanita sel telur mengalami penghentian meiotik untuk waktu yang berbeda-beda.

CATATAN KLINIS. Semakin tuanya usia ovum yang dibebaskan oleh wanita pada usia akhir 30-an dan 40-an diperkirakan berperan menyebabkan peningkatan insidens kelainan genetik, misalnya sindrom Down, pada anak yang lahir dari ibu dalam kisaran usia tersebut.

■ Siklus ovarium terdiri dari fase folikular dan luteal yang bergantian.

Serelah pubertas dimulai, ovarium secara terus-menerus mengalami dua fase secara bergantian: **fase folikular**, yang didominasi oleh keberadaan *folikel matang*; dan **fase luteal**, yang ditandai oleh adanya *korpus luteum* (akan segera diuraikan). Dalam keadaan normal siklus ini hanya terinterupsi jika terjadi kehamilan dan akhirnya berakhir pada menopause. Siklus ovarium merata berlangsung 28 hari, tetapi hal ini bervariasi di antara wanita dan di antara siklus pada wanita yang sama. Folikel bekerja pada paruh pertama siklus untuk menghasilkan telur matang yang siap untuk berovulasi pada pertengahan siklus. Korpus luteum mengambil alih selama paruh terakhir siklus untuk mempersiapkan saluran reproduksi wanita untuk kehamilan jika terjadi pembuahan telur yang dibebaskan tersebut.

■ Fase folikular ditandai oleh pembentukan folikel matang.

Setiap saat selama siklus, sebagian dari folikel-folikel primer mulai berkembang. Namun, hanya folikel yang melakukannya selama fase folikular, saat lingkungan hormonal tepat untuk mendorong pematangannya, yang berlanjut melewati tahap-tahap awal perkembangan. Folikel yang lain, karena tidak mendapat bantuan hormon, mengalami atresia. Selama pembentukan folikel, seiring dengan pembentukan dan pe-

nyimpanan bahan oleh oosit primer untuk digunakan jika dibuahi, terjadi perubahan-perubahan penting di sel-sel yang mengelilingi oosit dalam persiapan untuk pembebasan sel telur dari ovarium (Gambar 20-14a).

PROLIFERASI SEL GRANULOSA DAN PEMBENTUKAN ZONA PELUSIDA

Pertama, satu lapisan sel granulosa pada folikel primer berproliferasi untuk membentuk beberapa lapisan yang mengelilingi oosit. Sel-sel granulosa ini mengeluarkan "kulit" kental mirip gel yang membungkus oosit dan memisahkannya dari sel granulosa sekitar. Membran penyekat ini dikenal sebagai **zona pelusida**.

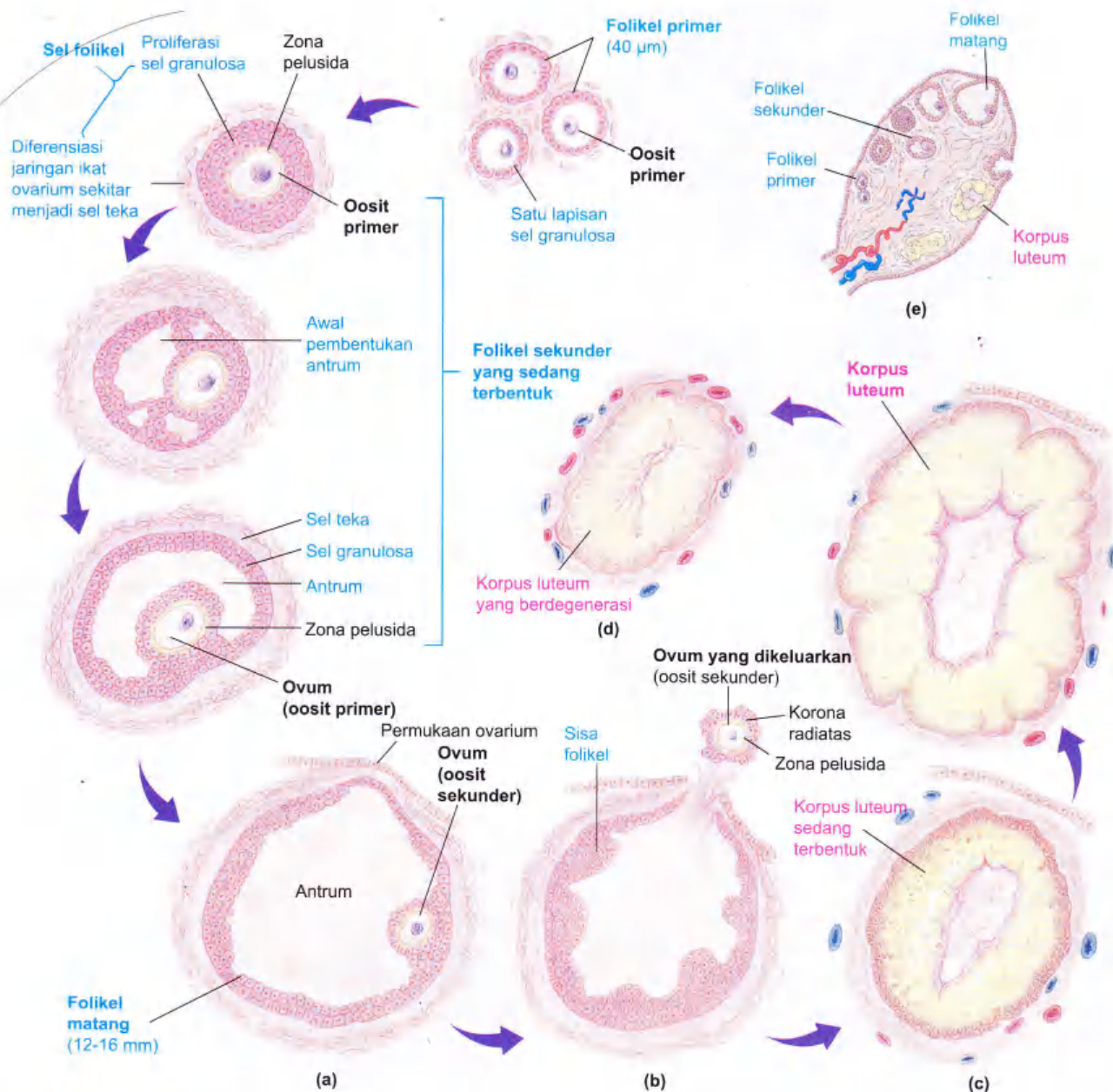
Para ilmuwan baru-baru ini menemukan adanya taut celah yang menembus zona pelusida dan terbentang antara oosit dan sel-sel granulosa sekitar di folikel yang sedang berkembang. Ion dan molekul kecil dapat melewati saluran penghubung ini. Ingatlah bahwa taut celah antara sel-sel peka rangsang memungkinkan penyebaran potensial aksi dari satu sel ke sel berikutnya sewaktu ion-ion mengalir melalui saluran-saluran penghubung ini (lihat h. 66). Sel-sel di folikel yang sedang berkembang bukan sel peka rangsang sehingga taut celah di sini memiliki fungsi di luar penyalur aktivitas listrik. Glukosa, asam amino, dan molekul penting lain disampaikan ke oosit dari sel granulosa melalui saluran-saluran ini, memungkinkan sel telur menumpuk bahan-bahan nutrien penting ini. Molekul-molekul pembawa sinyal juga dapat melewati saluran ini dalam kedua arahnya sehingga perubahan-perubahan yang terjadi di oosit dan sel-sel sekitar dapat dikoordinasikan selagi keduanya mengalami pematangan dan bersiap untuk ovulasi.

PROLIFERASI SEL TEKA; SEKRESI ESTROGEN

Pada saat yang sama ketika oosit sedang membesar dan sel-sel granulosa berproliferasi, sel-sel jaringan ikat ovarium khusus yang berkontak dengan sel granulosa berproliferasi dan berdiferensiasi membentuk suatu lapisan luar **sel teka**. Sel teka dan sel granulosa, yang secara kolektif dinamai **sel folikel**, berfungsi sebagai satu kesatuan untuk mengeluarkan estrogen. Dari tiga estrogen yang penting secara faal—*estradiol*, *estron*, dan *estriol*—**estradiol** adalah estrogen ovarium utama.

PEMBENTUKAN ANTRUM

Lingkungan hormon pada fase folikular mendorong terjadinya pembesaran dan pengembangan kemampuan sekresi sel-sel folikel, mengubah folikel primer menjadi **folikel sekunder**, atau **folikel antrum**, yang mampu mengeluarkan estrogen. Selama tahap perkembangan folikel ini, terbentuk suatu rongga berisi cairan, **antrum**, di bagian tengah sel-sel granulosa (Gambar 20-14a dan 20-15). Cairan folikel sebagian berasal dari transudasi (mengalir melalui pori kapiler) plasma dan sebagian dari sekresi sel folikel. Sewaktu sel folikel mulai mengeluarkan estrogen, sebagian dari hormon ini disekresikan ke dalam darah untuk disebarkan ke seluruh



Gambar 20-14

Pembentukan folikel, ovulasi, serta pembentukan dan degenerasi korpus luteum. (a) Stadium-stadium dalam perkembangan folikel dari folikel primer hingga folikel matang. (b) Pecahnya folikel matang dan pelepasan sebuah ovum (oosit sekunder) saat ovulasi. (c) Pembentukan korpus luteum dari sel-sel folikel lama setelah ovulasi. (d) Degenerasi korpus luteum jika ovum yang dibebaskan tidak dibuahi. (e) Ovarium (ukuran sebenarnya), yang memperlihatkan perkembangan sebuah folikel, ovulasi serta pembentukan dan degenerasi korpus luteum.

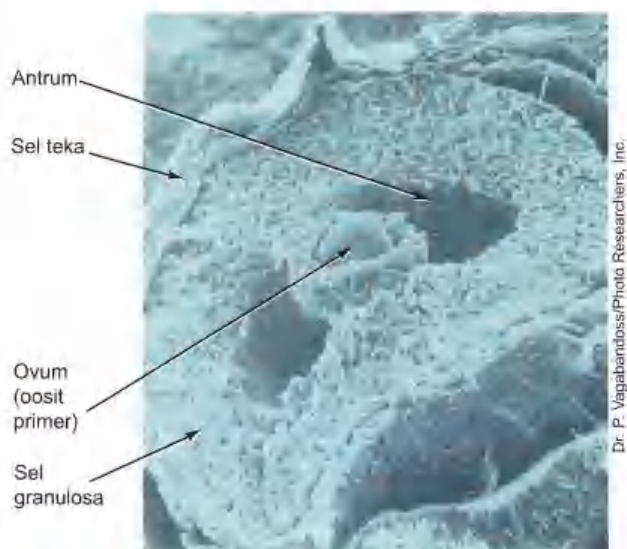
tubuh. Namun, sebagian dari estrogen ini terkumpul di cairan antrum yang kaya hormon.

Oosit telah mencapai ukuran penuh saat antrum mulai terbentuk. Perubahan ke folikel antrum ini memicu suatu periode pertumbuhan folikel yang cepat. Selama periode ini, garis tengah folikel meningkat, kurang dari 1 mm menjadi 12 sampai 16 mm sesaat sebelum ovulasi. Sebagian dari pertumbuhan folikel ini disebabkan oleh proliferasi berkelanjutan sel granulosa dan sel teka, tetapi sebagian besar diseb-

babkan oleh pembesaran dramatik antrum. Seiring dengan tumbuhnya folikel, produksi estrogen juga meningkat.

PEMBENTUKAN FOLIKEL MATANG

Salah satu folikel biasanya tumbuh lebih cepat daripada yang lain, berkembang menjadi **folikel matang (praovulasi, tersier, atau Graaf)** dalam waktu sekitar 14 hari setelah dimulainya pembentukan folikel. Pada folikel matang, antrum



Gambar 20-15

Foto mikroskop elektron memperlihatkan sebuah folikel sekunder yang sedang terbentuk

menempati sebagian besar ruang. Oosit, yang dikelilingi oleh zona pelusida dan satu lapisan sel granulosa, tergeser asimetris ke salah satu sisi folikel, dalam suatu gundukan kecil yang menonjol ke dalam antrum.

OVULASI

Folikel matang yang telah sangat membesar ini menonjol dari permukaan ovarium, menciptakan suatu daerah tipis yang kemudian pecah untuk membebaskan oosit saat **ovulasi**. Pecahnya folikel ditandai oleh pelepasan enzim-enzim dari sel folikel untuk mencerna jaringan ikat di dinding folikel. Karena itu dinding yang menonjol tersebut melemah sehingga semakin menonjol hingga ke tahap di mana dinding tersebut tidak lagi mampu menahan isi folikel yang cepat membesar.

Tepat sebelum ovulasi, oosit menyelesaikan pembelahan meiotik pertamanya. Ovum (oosit sekunder), masih dikelilingi oleh zona pelusida yang melekat dan sel-sel granulosa (kini dinamai **korona radiata**, yang berarti "mahkota memancar"), tersapu keluar folikel yang pecah ke dalam rongga abdomen oleh cairan antrum yang bocor (Gambar 20-14b). Ovum yang dibebaskan ini cepat tertarik ke dalam tuba uterina, tempat fertilisasi dapat terjadi.

Folikel-folikel lain yang sedang berkembang namun gagal mencapai kematangan dan berovulasi kemudian mengalami degenerasi dan tidak pernah menjadi aktif kembali. Kadang-kadang dua (atau mungkin lebih) folikel mencapai kematangan dan berovulasi hampir secara bersamaan. Jika keduanya dibuahi maka dihasilkan **kembar saudara** (*fraternal twins*). Karena kembar saudara berasal dari ovum yang berbeda dan dibuahi oleh sperma yang berbeda maka mereka sama seperti saudara kandung namun dengan tanggal lahir yang sama. **Kembar identik**, sebaliknya, berasal dari satu

ovum yang dibuahi yang membelah sempurna pada awal masa perkembangannya menjadi dua mudigah yang secara genetis identik.

Pecahnya folikel saat ovulasi menandakan berakhirnya fase folikular dan dimulainya fase luteal.

■ Fase luteal ditandai oleh keberadaan korpus luteum.

Folikel yang pecah yang tertinggal di ovarium setelah mengeluarkan ovum segera mengalami perubahan. Sel-sel granulosa dan sel teka yang tertinggal di sisa folikel mula-mula kolaps ke dalam ruang antrum yang kosong dan telah terisi sebagian oleh bekuan darah.

PEMBENTUKAN KORPUS LUTEUM: SEKRESI ESTROGEN DAN PROGESTERON

Sel-sel folikel lama ini segera mengalami transformasi struktural drastis untuk membentuk **korpus luteum**, suatu proses yang dinamai **luteinisasi** (Gambar 20-14c dan e). Sel-sel folikel yang berubah menjadi sel luteal ini membesar dan berubah menjadi jaringan yang sangat aktif menghasilkan hormon steroid. Banyaknya simpanan kolesterol, molekul prekursor steroid, dalam butir-butir lemak di dalam korpus luteum menyebabkan jaringan ini tampak kekuningan sehingga dinamai demikian (*korpus* artinya "badan"; *luteum* artinya "kuning").

Korpus luteum mengalami vaskularisasi hebat seiring dengan masuknya pembuluh-pembuluh darah dari daerah teka ke daerah granulosa yang mengalami luteinisasi. Perubahan-perubahan ini sesuai untuk fungsi korpus luteum: mengeluarkan banyak progesteron dan sedikit estrogen ke dalam darah. Sekresi estrogen pada fase folikular diikuti oleh sekresi progesteron pada fase luteal penting untuk mempersiapkan uterus untuk implantasi ovum yang dibuahi. Korpus luteum berfungsi penuh dalam empat hari setelah ovulasi, tetapi struktur ini terus membesar selama empat sampai lima hari berikutnya.

DEGENERASI KORPUS LUTEUM

Jika ovum yang dibebaskan tidak dibuahi dan tidak terjadi implantasi maka korpus luteum akan berdegenerasi dalam waktu sekitar 14 hari setelah pembentukannya (Gambar 20-14d). Sel-sel luteal berdegenerasi dan difagositosis, vaskularisasi berkurang, dan jaringan ikat segera masuk untuk membentuk massa jaringan fibrosa yang dikenal sebagai **korpus albicans** ("badan putih"). Fase luteal kini usai, dan satu siklus ovarium telah selesai. Suatu gelombang baru pembentukan folikel, yang dimulai ketika degenerasi korpus luteum selesai, menandai dimulainya fase folikular baru.

KORPUS LUTEUM KEHAMILAN

Jika pembuahan dan implantasi terjadi maka korpus luteum terus tumbuh serta meningkatkan produksi progesteron dan estrogennya. Struktur ovarium ini, yang sekarang dinamai

korpus luteum kehamilan, menetap sampai kehamilan berakhir. Struktur ini menghasilkan hormon-hormon yang esensial untuk mempertahankan kehamilan sampai plasenta yang kemudian terbentuk mengambil alih fungsi penting ini. Anda akan mempelajari lebih lanjut peran struktur-struktur ini kemudian.

■ Siklus ovarium diatur oleh interaksi hormon yang kompleks.

Ovarium memiliki dua unit endokrin yang berkaitan: folikel penghasil estrogen selama paruh pertama siklus dan korpus luteum, yang menghasilkan progesteron dan estrogen selama paruh terakhir siklus. Unit-unit ini secara berurutan dipicu oleh hubungan hormonal siklik kompleks antara hipotalamus, hipofisis anterior, dan kedua unit endokrin ovarium ini.

Seperti pada pria, fungsi gonad pada wanita dikontrol secara langsung oleh hormon-hormon gonadotropik hipofisis anterior, yaitu *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). Kedua hormon ini, sebaliknya, diatur oleh *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) hipotalamus serta efek umpan balik hormon-hormon gonad. Namun, tidak seperti pada pria, kontrol gonad wanita diperumit oleh sifat fungsi ovarium yang siklik. Sebagai contoh, efek FSH dan LH pada ovarium bergantung pada stadium siklus ovarium. Selain itu, estrogen menimbulkan efek umpan balik negatif selama paruh tertentu siklus dan efek umpan balik positif pada paruh siklus lainnya, bergantung pada konsentrasi estrogen. Juga berbeda dari pria, FSH tidak semata-mata bertanggung jawab untuk gametogenesis, demikian juga LH tidak hanya menentukan sekresi hormon gonad. Kita akan membahas kontrol fungsi folikel, ovulasi, dan korpus luteum secara terpisah, dengan menggunakan Gambar 20-16 sebagai cara untuk memadukan berbagai aktivitas yang berlangsung sepanjang siklus. Untuk mempermudah pengorelasian antara gambar yang tampak "sulit" ini dengan penjelasan teks siklus kompleks ini yang menyertainya, angka-angka dalam lingkaran di gambar dan penjelasannya bersesuaian dengan angka-angka dalam lingkaran di teks.

KONTROL FUNGSI FOLIKEL

Kita mulai dengan fase folikular siklus ovarium. 1. Faktor-faktor yang memulai pembentukan folikel masih belum dipahami. Tahap-tahap awal pertumbuhan folikel pra-antrum dan pematangan oosit tidak memerlukan rangsangan gonadotropik. Namun diperlukan dukungan hormon untuk pembentukan antrum, perkembangan folikel 2, dan sekresi estrogen 3. Estrogen, FSH 4, dan LH 5 semuanya dibutuhkan. Pembentukan antrum diinduksi oleh FSH. Baik FSH maupun estrogen merangsang proliferasi sel-sel granulosa, FSH dan LH diperlukan untuk sintesis dan sekresi estrogen oleh folikel, tetapi kedua hormon ini bekerja pada sel yang berbeda dan pada tahap yang berbeda dalam jalur pembentukan estrogen (Gambar 20-17). Baik sel granulosa maupun sel teka ikut serta dalam produksi estrogen. Perubahan kolesterol

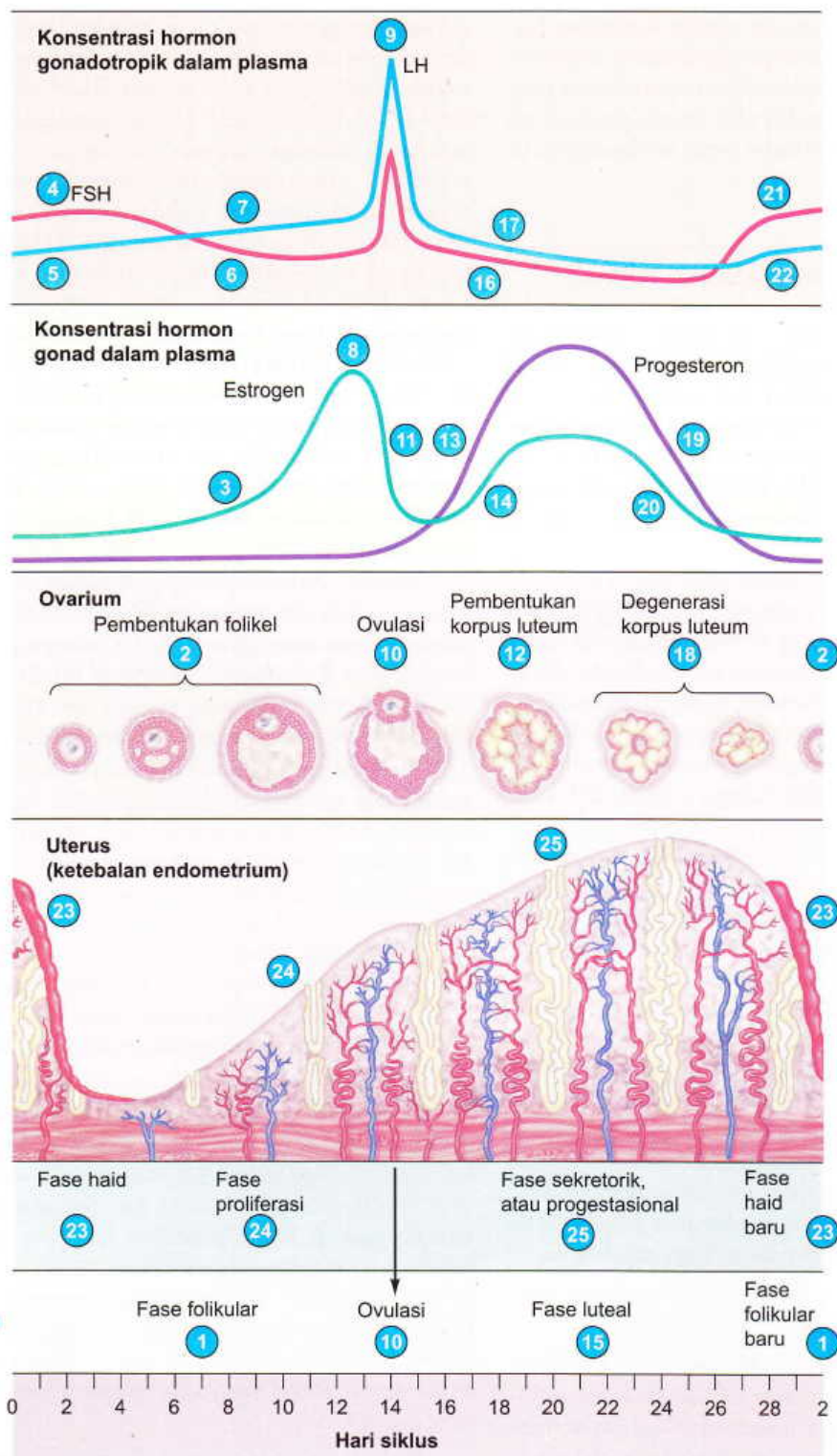
menjadi estrogen memerlukan sejumlah langkah berurutan, dengan yang terakhir berupa konversi androgen menjadi estrogen (lihat Gambar 4-23, h. 126). Sel-sel teka cepat menghasilkan androgen tetapi kurang kemampuannya untuk mengubah androgen ini menjadi estrogen. Sel granulosa, sebaliknya, mengandung enzim *aromatase* sehingga dapat dengan mudah mengubah androgen menjadi estrogen, tetapi sel ini tidak dapat membentuk androgen. LH bekerja pada sel teka untuk merangsang produksi androgen, sementara FSH bekerja pada sel granulosa untuk meningkatkan konversi androgen teka (yang berdifusi ke dalam sel granulosa dari sel teka) menjadi estrogen. Karena kadar basal FSH yang rendah 6 sudah memadai untuk mendorong konversi akhir menjadi estrogen ini, maka laju sekresi estrogen oleh folikel terutama bergantung pada kadar LH dalam darah, yang terus meningkat selama fase folikular 7. Selain itu, seiring dengan semakin tumbuhnya folikel, lebih banyak estrogen diproduksi karena sel folikel penghasil estrogen bertambah.

Sebagian dari estrogen yang dihasilkan oleh folikel yang sedang tumbuh dikeluarkan ke dalam darah dan merupakan penyebab terus meningkatnya kadar estrogen plasma selama fase folikular 8. Estrogen sisanya tetap berada di dalam folikel, ikut membentuk cairan antrum dan merangsang proliferasi lebih lanjut sel granulosa (Gambar 20-17).

Estrogen yang dikeluarkan, selain bekerja pada jaringan spesifik seks misalnya uterus, menghambat hipotalamus dan hipofisis anterior secara umpan balik negatif (Gambar 20-18). Kadar estrogen yang meningkat sedang dan menandai fase folikular bekerja secara langsung pada hipotalamus untuk menghambat sekresi GnRH sehingga pelepasan FSH dan LH dari hipofisis anterior yang dipicu oleh GnRH tertekan. Namun, efek primer estrogen adalah langsung pada hipofisis itu sendiri. Estrogen menurunkan kepekaan sel yang menghasilkan hormon-hormon gonadotropik, khususnya sel penghasil FSH, terhadap GnRH.

Perbedaan kepekaan sel-sel penghasil FSH dan LH yang diinduksi oleh estrogen berperan, paling tidak sebagian, dalam menyebabkan kadar FSH plasma, tidak seperti konsentrasi LH plasma, turun selama fase folikular ketika kadar estrogen naik 6. Faktor penunjang lain yang menyebabkan turunnya FSH selama fase folikular adalah sekresi *inhibin* oleh sel-sel folikel. Inhibin terutama menghambat sekresi FSH dengan bekerja pada sel hipofisis anterior, seperti yang terjadi pada pria. Penurunan sekresi FSH menyebabkan atresia semua folikel yang sedang berkembang kecuali satu yang paling matang.

Berbeda dari FSH, sekresi LH terus meningkat perlahan selama fase folikular 7 meskipun terdapat inhibisi sekresi GnRH (dan karenanya, secara tak langsung terhadap LH). Hal yang tampaknya paradoks ini disebabkan oleh kenyataan bahwa estrogen saja tidak dapat secara penuh menekan **sekresi LH tonik** (kadar rendah, terus-menerus); untuk menghambat secara total sekresi tonik LH maka diperlukan baik estrogen maupun progesteron. Karena progesteron belum muncul sampai fase luteal siklus maka kadar basal LH dalam darah secara perlahan meningkat selama fase folikular di bawah inhibisi tak sempurna estrogen.



KONTROL OVULASI

Ovulasi dan selanjutnya luteinisasi folikel yang pecah dipicu oleh peningkatan sekresi LH yang mendadak dan besar 9. Lonjakan LH ini menyebabkan empat perubahan besar dalam folikel:

1. Hal ini menghentikan sintesis estrogen oleh sel folikel 11.
2. Hal ini memulai kembali meiosis di oosit folikel yang sedang berkembang, tampaknya dengan menghambat pelepasan suatu *oocyte maturation-inhibiting substance*

Gambar 20-16

Korelasi antara kadar hormon dan perubahan siklik ovarium dan uterus. Selama fase folikular (paruh pertama siklus ovarium 1, folikel ovarium 2 mengeluarkan estrogen 3 di bawah pengaruh FSH 4, LH 5, dan estrogen 3 itu sendiri. Peningkatan sedang kadar estrogen (1) menghambat sekresi FSH, yang menurun selama bagian terakhir fase folikular 6, dan (2) menekan secara tak sempurna sekresi tonik LH, yang terus meningkat sepanjang fase folikular 7. Ketika produksi estrogen folikel mencapai puncaknya 8, kadar estrogen yang tinggi ini memicu lonjakan sekresi LH pada pertengahan siklus 9. Lonjakan LH ini menyebabkan ovulasi folikel matang 10. Sekresi estrogen merosot 11 ketika folikel mengalami kematian saat ovulasi.

Sel-sel folikel lama berubah menjadi korpus luteum 12, yang mengeluarkan progesteron 13 serta estrogen 14 selama fase luteal paruh terakhir siklus ovarium 15. Progesteron menghambat dengan kuat FSH 16 dan LH 17, yang terus menurun sepanjang fase luteal. Korpus luteum berdegenerasi 18 dalam waktu sekitar dua minggu jika ovum yang dibebaskan tidak dibuahi dan terimplantasi di uterus. Kadar progesteron 19 dan estrogen 20 turun tajam ketika korpus luteum berdegenerasi, sehingga pengaruh inhibitorik pada FSH dan LH lenyap. Sewaktu kedua hormon hipofisis anterior ini mulai kembali meningkat 21, 22 akibat tidak adanya inhibisi, perkembangan kelompok baru folikel-folikel kembali dimulai seiring dengan masuknya fase folikular pada 1, 2.

Fase-fase uterus yang bersamaan mencerminkan pengaruh hormon-hormon ovarium pada uterus. Pada awal fase folikular, lapisan endometrium yang banyak mengandung pembuluh darah dan kaya nutrisi terlepas (fase haid uterus) 23. Pelepasan ini terjadi karena terhentinya pengaruh estrogen dan progesteron 19, 20 ketika korpus luteum berdegenerasi pada akhir fase luteal 18. Pada akhir fase folikular, peningkatan kadar estrogen 3 menyebabkan endometrium menebal (fase proliferasi uterus) 24. Setelah ovulasi 10, progesteron dari korpus luteum 13 menimbulkan perubahan-perubahan vaskular dan sekretorik pada endometrium yang telah dipersiapkan oleh estrogen untuk menghasilkan lingkungan yang sesuai untuk implantasi (fase sekretorik, atau progesteron uterus) 25. Jika korpus luteum berdegenerasi 18, maka fase folikular uterus baru 1, 2 dan fase haid uterus 23 kembali dimulai.

yang dihasilkan oleh sel granulosa. Bahan ini dipercayai berperan menghentikan meiosis di oosit primer setelah oosit ini terbungkus oleh sel-sel granulosa di ovarium janin.

3. Hal ini memicu pembentukan prostaglandin kerja lokal, yang memicu ovulasi dengan mendorong perubahan vaskular yang menyebabkan pembengkakan cepat folikel sembari menginduksi digesti enzimatis dinding folikel. Bersama-sama, berbagai efek ini menyebabkan pecahnya dinding yang menutupi tonjolan folikel 10.
4. Hal ini menyebabkan diferensiasi sel folikel menjadi sel luteal. Karena lonjakan LH memicu ovulasi dan luteinisasi, maka pembentukan korpus luteum secara otomatis mengikuti ovulasi 12. Karena itu, lonjakan sekresi LH di pertengahan siklus merupakan titik dramatik dalam siklus; hal ini mengakhiri fase folikular dan memulai fase luteal 15.

Dua cara sekresi LH yang berbeda—sekresi tonik LH 7 yang menyebabkan sekresi hormon ovarium dan lonjakan LH 9 yang menyebabkan ovulasi—tidak saja terjadi dalam waktu yang berbeda dan menghasilkan efek berbeda pada ovarium tetapi juga dikontrol oleh mekanisme yang berbeda. Sekresi tonik LH ditekan secara parsial 7 oleh efek inhibitorik kadar sedang estrogen 3 selama fase folikular dan ditekan total 17 oleh peningkatan kadar progesteron selama fase luteal 13. Karena sekresi tonik LH merangsang sekresi estrogen dan progesteron maka hal ini merupakan sistem kontrol umpan balik negatif yang tipikal.

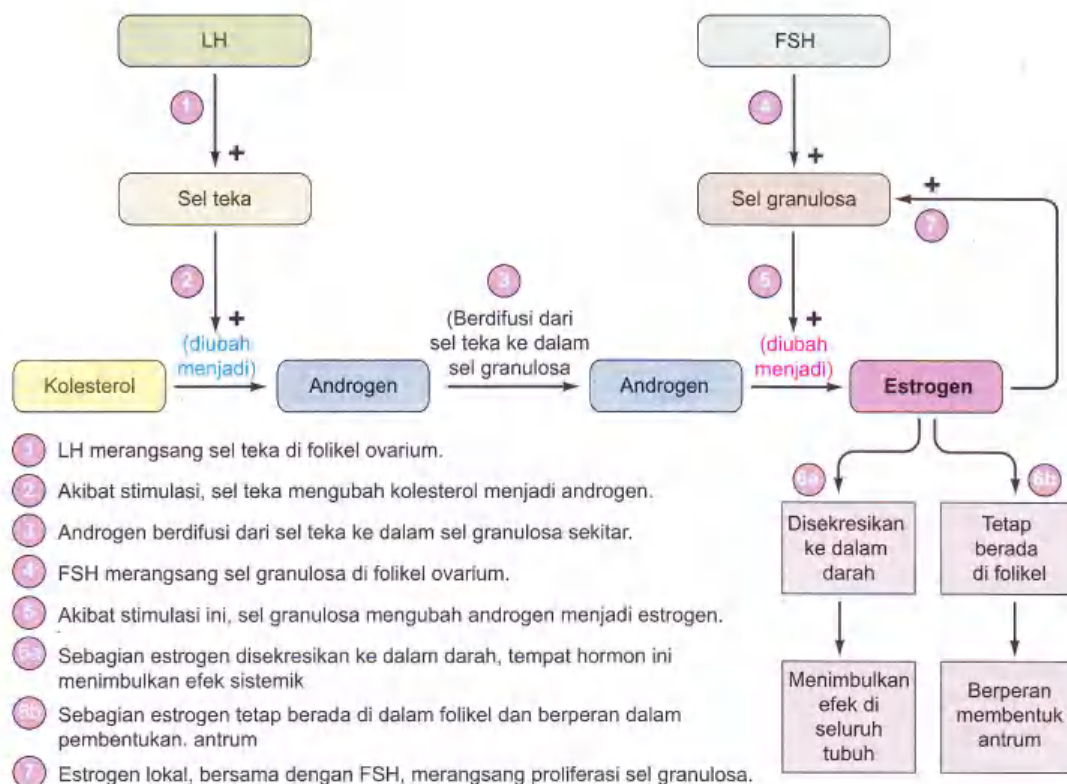
Sebaliknya, lonjakan LH dipicu oleh *efek umpan balik positif*. Sementara kadar estrogen yang meningkat dan moderat pada awal fase folikular *menghambat* sekresi LH, kadar estrogen yang tinggi selama puncak sekresi estrogen pada akhir fase folikular 8 *merangsang* sekresi LH dan memulai lonjakan LH (Gambar 20-19). Karena itu, LH meningkatkan produksi estrogen oleh folikel, dan konsentrasi estrogen yang memuncak merangsang sekresi LH. Konsentrasi estrogen dalam plasma yang tinggi bekerja langsung pada hipotalamus

untuk meningkatkan GnRH sehingga sekresi LH dan FSH meningkat. Hal ini juga secara langsung bekerja pada hipofisis anterior untuk secara spesifik meningkatkan kepekaan sel penghasil LH terhadap GnRH. Efek yang terakhir ini berperan dalam lonjakan sekresi LH yang jauh lebih besar daripada peningkatan sekresi FSH pada pertengahan siklus 9. Sekresi inhibin yang berlanjut oleh sel folikel juga cenderung lebih menghambat sel penghasil FSH, menahan kadar FSH untuk tidak naik setinggi kadar LH. Belum diketahui apa peran peningkatan sedang FSH pada pertengahan siklus yang menyertai lonjakan LH. Karena hanya folikel matang praovulasi, bukan folikel pada tahap awal perkembangan, yang dapat mengeluarkan estrogen dalam jumlah banyak sehingga dapat memicu lonjakan LH, maka ovulasi baru terjadi sampai folikel mencapai ukuran dan kematangan yang sesuai. Karena itu, dapat dikatakan bahwa folikel “memberi tahu” hipotalamus kapan ia siap dirangsang untuk berovulasi. Lonjakan LH berlangsung selama sekitar sehari pada pertengahan siklus, tepat sebelum ovulasi.

KONTROL KORPUS LUTEUM

LH “memelihara” korpus luteum; yaitu, setelah memicu pembentukan korpus luteum, LH merangsang sekresi berkelanjutan hormon steroid oleh struktur ovarium ini. Di bawah pengaruh LH, korpus luteum mengeluarkan progesteron 13 dan estrogen 14, dengan progesteron merupakan produk hormon yang paling banyak. Kadar progesteron plasma meningkat untuk pertama kali selama fase luteal. Tidak ada progesteron yang dikeluarkan selama fase folikular. Karena itu, fase folikular didominasi oleh estrogen dan fase luteal oleh progesteron.

Pada pertengahan siklus terjadi penurunan sesaat kadar estrogen darah 11 karena folikel penghasil estrogen mati saat ovulasi. Kadar estrogen kembali naik selama fase luteal karena aktivitas korpus luteum, meskipun tidak mencapai kadar yang sama ketika fase folikular. Apa yang mencegah



Gambar 20-17

Produksi estrogen oleh folikel ovarium.

kadar estrogen yang lumayan tinggi selama fase luteal ini memicu lonjakan LH lain? Progesteron. Meskipun estrogen kadar tinggi merangsang sekresi LH namun progesteron, yang mendominasi fase luteal, dengan kuat menghambat sekresi LH serta sekresi FSH **17**, **16** (Gambar 20-20). Inhibisi FSH dan LH oleh progesteron mencegah pematangan folikel baru dan ovulasi selama fase luteal. Di bawah pengaruh progesteron, sistem reproduksi dipersiapkan untuk menunjang ovum yang baru saja dibebaskan, seandainya ovum tersebut dibuahi, dan bukan mempersiapkan pelepasan ovum lain. Tidak ada inhibisi yang disekresikan selama fase luteal.

Korpus luteum berfungsi selama rerata dua minggu kemudian berdegenerasi jika tidak terjadi fertilisasi **18**. Mekanisme yang mengatur degenerasi korpus luteum belum sepenuhnya diketahui. Menurunnya kadar LH **17**, yang didorong oleh efek inhibitorik progesteron, jelas berperan dalam degenerasi korpus luteum. Prostaglandin dan estrogen yang dikeluarkan oleh sel luteal itu sendiri juga mungkin berperan. Matinya korpus luteum mengakhiri fase luteal dan menyiapkan tahap baru untuk fase folikular berikutnya. Sewaktu korpus luteum berdegenerasi, kadar progesteron **19** dan estrogen **20** plasma turun cepat, karena kedua hormon ini tidak lagi diproduksi. Hilangnya efek inhibisi kedua hormon ini pada hipotalamus memungkinkan sekresi FSH **21** dan sekresi LH tonik **22** kembali meningkat moderat. Di bawah pengaruh hormon-hormon gonadotropik ini, kelompok baru folikel primer **2** kembali diinduksi untuk matang seiring dengan dimulainya fase folikular baru **1**.

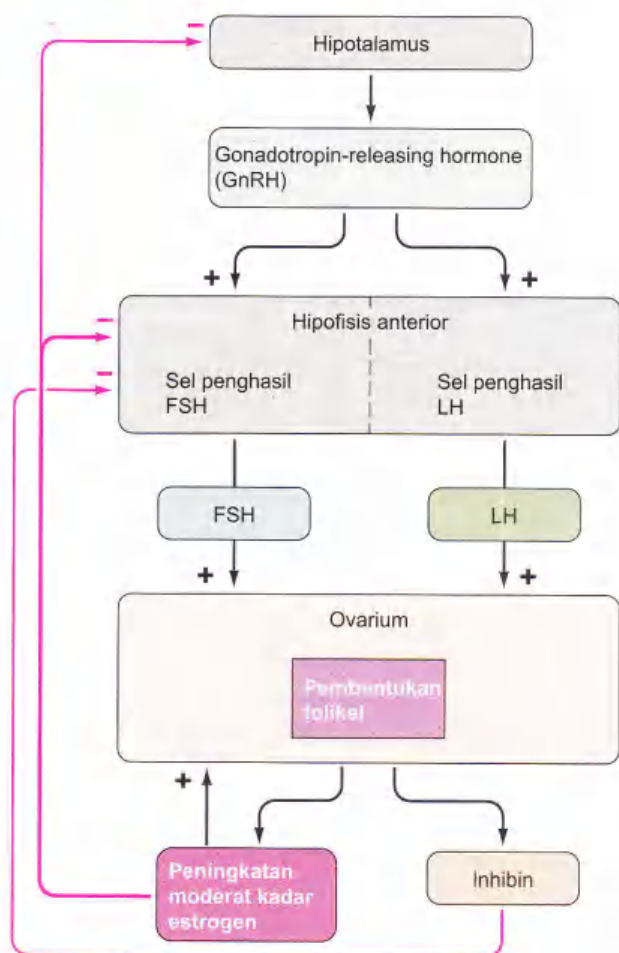
Perubahan siklik uterus disebabkan oleh perubahan hormon selama siklus ovarium.

Fluktuasi kadar estrogen dan progesteron selama siklus ovarium menimbulkan perubahan mencolok di uterus, menghasilkan **siklus haid**, atau **siklus uterus**. Karena mencerminkan perubahan hormon selama siklus ovarium maka siklus haid berlangsung rerata 28 hari, seperti halnya siklus ovarium, meskipun bahkan pada orang normal dapat terjadi variasi yang cukup bermakna dari rerata ini. Manifestasi nyata perubahan siklik di uterus adalah perdarahan haid sekali dalam tiap siklus haid (yaitu sekali sebulan). Namun, perubahan yang relatif kurang jelas berlangsung sepanjang siklus, sewaktu uterus bersiap untuk implantasi seandainya ovum yang dibebaskan dibuahi, kemudian pembersihan lapisan tersebut (haid) jika implantasi tidak terjadi, hanya untuk memulihkan dirinya dan kembali bersiap untuk ovum yang akan dibebaskan pada siklus berikutnya.

Kita akan secara singkat membahas pengaruh estrogen dan progesteron pada uterus dan kemudian mengulas efek-efek fluktuasi siklik hormon-hormon ini pada struktur dan fungsi uterus.

PENGARUH ESTROGEN DAN PROGESTERON PADA UTERUS

Uterus terdiri dari dua lapisan utama: **miometrium**, lapisan otot polos luar; dan **endometrium**, lapisan dalam yang mengandung banyak pembuluh darah dan kelenjar. Estrogen



Gambar 20-18

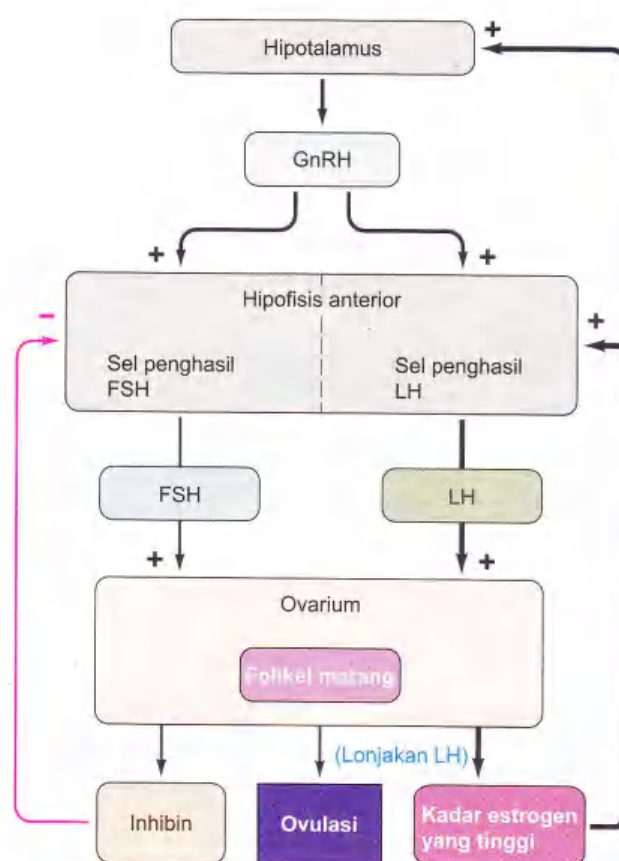
Kontrol umpan balik sekresi FSH dan LH tonik selama fase folikular.

merangsang pertumbuhan miometrium dan endometrium. Hormon ini juga menginduksi sintesis reseptor progesteron di endometrium. Karena itu, progesteron dapat berefek pada endometrium hanya setelah endometrium “dipersiapkan” oleh estrogen. Progesteron bekerja pada endometrium yang telah dipersiapkan oleh estrogen untuk mengubahnya menjadi lapisan yang ramah dan menunjang pertumbuhan ovum yang dibuahi. Di bawah pengaruh progesteron, jaringan ikat endometrium menjadi longgar dan edematosa akibat akumulasi elektrolit dan air, memfasilitasi implantasi ovum yang dibuahi. Progesteron menyiapkan endometrium lebih lanjut untuk menampung mudigah dengan mendorong kelenjar endometrium mengeluarkan dan menyimpan glikogen dalam jumlah besar serta merangsang pertumbuhan besar-besaran pembuluh darah endometrium. Progesteron juga mengurangi kontraktilitas uterus agar tercipta lingkungan yang tenang untuk implantasi dan pertumbuhan mudigah.

Siklus haid terdiri dari tiga fase: *fase haid*, *fase proliferaif*, dan *fase sekretorik*, atau *progestasional*.

FASE HAID

Fase haid adalah fase yang paling jelas, ditandai oleh pengeluaran darah dan sisa endometrium dari vagina. Berdasarkan

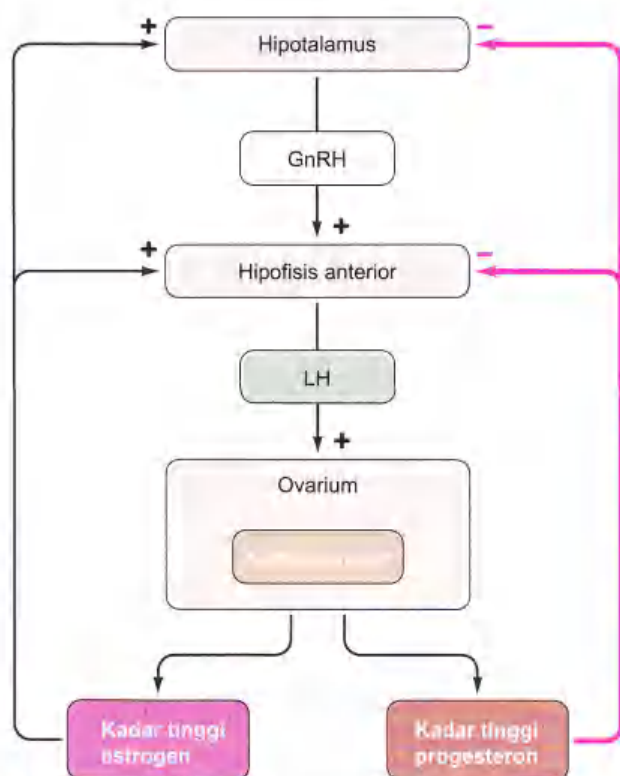


Gambar 20-19

Kontrol lonjakan LH saat ovulasi.

perjanjian, hari pertama haid dianggap sebagai permulaan siklus baru. Saat ini bersamaan dengan pengakhiran fase luteal ovarium dan dimulainya fase folikular 23, Gambar 20-16. Sewaktu korpus luteum berdegenerasi karena tidak terjadi fertilisasi dan implantasi ovum yang dibebaskan selama siklus sebelumnya 18, kadar progesteron dan estrogen darah turun tajam 19, 20. Karena efek akhir progesteron dan estrogen adalah mempersiapkan endometrium untuk implantasi ovum yang dibuahi maka terhentinya sekresi kedua hormon ini menyebabkan lapisan dalam uterus yang kaya vaskular dan nutrien ini kehilangan hormon-hormon penunjangnya.

Turunnya kadar hormon ovarium juga merangsang pembebasan suatu prostaglandin uterus yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh-pembuluh endometrium, menghambat aliran darah ke endometrium. Penurunan penyaluran O_2 yang terjadi kemudian menyebabkan kematian endometrium, termasuk pembuluh darahnya. Perdarahan yang terjadi melalui kerusakan pembuluh darah ini membilas jaringan endometrium yang mati ke dalam lumen uterus. Sebagian besar lapisan dalam uterus terlepas selama haid kecuali sebuah lapisan dalam yang tipis berupa sel epitel dan kelenjar, yang menjadi asal regenerasi endometrium. Prostaglandin uterus yang sama juga merangsang kontraksi ritmik ringan miometrium uterus. Kontraksi ini membantu mengeluarkan darah dan sisa endometrium dari rongga uterus keluar melalui vagina sebagai **darah haid**. Kontraksi uterus yang terlalu kuat akibat produksi berlebihan prostaglandin



Gambar 20-20

Kontrol umpan balik selama fase luteal

menyebabkan kram haid (**dismenore**) yang dialami oleh sebagian wanita.

Pengeluaran darah rerata selama satu kali haid adalah 50 sampai 150 ml. Darah yang merembes pelan melalui endometrium yang berdegenerasi membeku di dalam rongga uterus, kemudian diproses oleh fibrinolisin, suatu pelarut fibrin yang menguraikan fibrin pembentuk anyaman bekuan. Karena itu, darah haid biasanya tidak membeku karena telah membeku di dalam uterus dan bekuan tersebut telah larut sebelum keluar vagina. Namun, jika darah mengalir deras melalui pembuluh yang rusak maka darah menjadi kurang terpajan ke fibrinolisin sehingga jika darah haid banyak maka dapat terlihat bekuan darah. Selain darah dan sisa endometrium, darah haid mengandung banyak leukosit. Sel-sel darah putih ini berperan penting dalam mencegah infeksi pada endometrium yang "terbuka" ini.

Haid biasanya berlangsung selama lima sampai tujuh hari setelah degenerasi korpus luteum, bersamaan dengan bagian awal fase folikular ovarium 23, 1. Penghentian efek progesteron dan estrogen 19, 20 akibat degenerasi korpus luteum menyebabkan terkelupasnya endometrium (haid) 23 dan terbentuknya folikel-folikel baru di ovarium 1, 2 di bawah pengaruh hormon gonadotropik 21, 22 yang kadarnya meningkat. Turunnya sekresi hormon gonad menghilangkan pengaruh inhibitorik dari hipotalamus dan hipofisis anterior sehingga sekresi FSH dan LH meningkat dan fase folikular baru dapat dimulai. Setelah lima sampai tujuh hari di bawah

pengaruh FSH dan LH, folikel-folikel yang baru berkembang telah menghasilkan cukup estrogen 3 untuk mendorong perbaikan dan pertumbuhan endometrium.

FASE PROLIFERATIF

Kemudian, darah haid berhenti, dan **fase prolifera**tif siklus uterus dimulai bersamaan dengan bagian terakhir fase folikular ovarium ketika endometrium mulai memperbaiki diri dan berproliferasi 24 di bawah pengaruh estrogen dari folikel-folikel yang baru berkembang. Saat aliran darah haid berhenti, yang tersisa adalah lapisan endometrium tipis dengan ketebalan kurang dari 1 mm. Estrogen merangsang proliferasi sel epitel, kelenjar, dan pembuluh darah di endometrium, meningkatkan ketebalan lapisan ini menjadi 3 sampai 5 mm. Fase proliferatif yang didominasi oleh estrogen ini berlangsung dari akhir haid hingga ovulasi. Kadar puncak estrogen 8 memicu lonjakan LH 9 yang menjadi penyebab ovulasi 10.

FASE SEKRETORIK ATAU PROGESTASIONAL

Setelah ovulasi, ketika terbentuk korpus luteum baru 12, uterus masuk ke **fase sekretorik**, atau **progestasional**, yang bersamaan waktunya dengan fase luteal ovarium 25, 15. Korpus luteum mengeluarkan sejumlah besar progesteron 13 dan estrogen 14. Progesteron mengubah endometrium tebal yang telah dipersiapkan estrogen menjadi jaringan kaya vaskular dan glikogen. Periode ini disebut *fase sekretorik*, karena kelenjar endometrium aktif mengeluarkan glikogen, atau *fase progestasional* ("sebelum kehamilan"), merujuk kepada lapisan subur endometrium yang mampu menopang kehidupan mudigah. Jika pembuahan dan implantasi tidak terjadi maka korpus luteum berdegenerasi dan fase folikular dan fase haid baru dimulai kembali. (Untuk efek olahraga pada siklus ini, lihat fitur penyerta dalam boks, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

■ Fluktuasi kadar estrogen dan progesteron menimbulkan perubahan siklik pada mukus serviks.

Perubahan akibat pengaruh hormon juga terjadi di servik selama siklus ovarium. Di bawah pengaruh estrogen selama fase folikular, mukus yang disekresikan oleh serviks menjadi banyak, encer, dan jernih. Perubahan ini, yang paling mencolok ketika estrogen berada pada puncaknya dan menjelang ovulasi, mempermudah lewatnya sperma melewati kanalis servikalis. Setelah ovulasi, di bawah pengaruh progesteron dari korpus luteum, mukus menjadi kental dan lengket, pada hakikatnya menutup lubang serviks. Sumbatan ini penting sebagai mekanisme pertahanan, mencegah bakteri (yang dapat mengancam kehamilan) masuk uterus dari vagina. Sperma juga tidak dapat menembus sekat mukus kental ini.

■ Perubahan pubertas pada wanita serupa dengan yang terjadi pada pria.

Siklus haid teratur tidak terjadi pada remaja atau wanita lanjut usia, tetapi karena sebab yang berbeda. Sistem reproduksi

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Ketidakteraturan Haid: Ketika Atlet Wanita Berhenti Haid

Sejak tahun 1970-an, seiring dengan meningkatnya keikutsertaan wanita dalam berbagai olahraga yang memerlukan rejimen latihan berat, para peneliti mulai menyadari bahwa banyak wanita tersebut mengalami perubahan siklus haid akibat partisipasi atletik tersebut. Perubahan-perubahan ini disebut *athletic menstrual cycle irregularity* (AMI). Disfungsi siklus haid dapat bervariasi keparahannya dari amenorea (penghentian siklus haid) hingga oligomenorea (haid yang tidak teratur atau jarang) hingga siklus yang lamanya normal tetapi anovulatorik (tanpa ovulasi) atau yang fase lutealnya singkat atau inadkuat.

Pada berbagai studi lama yang menggunakan survei dan kuesioner untuk menentukan prevalensi masalah ini, frekuensi gangguan terkait olah raga ini bervariasi dari 2% sampai 51%. Sebaliknya, angka kejadian disfungsi siklus haid pada wanita usia subur dalam populasi umum adalah 2% sampai 5%. Masalah utama dalam penggunaan survei untuk menentukan frekuensi kelainan siklus haid adalah dipertanyakannya keakuratan daya ingat tentang haid-haid sebelumnya. Selain itu, tanpa uji darah untuk menentukan kadar hormon sepanjang daur, seorang wanita tidak akan mengetahui apakah ia anovulatorik atau mengalami pemendekan fase luteal. Studi-studi di mana kadar hormon ditentukan sepanjang siklus haid memperlihatkan bahwa daur yang tampak normal pada atlet sering memiliki fase luteal yang singkat (kurang dari dua hari dengan kadar progesteron rendah).

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan untuk menentukan apakah olahraga berat yang berlangsung hingga dua kali siklus haid akan memicu gangguan haid, 28 mahasiswa non-atlet dengan ovulasi dan fase luteal normal ikut serta sebagai subyek. Mereka melakukan program latihan 8 minggu yang awalnya lari 4 mil per hari ditingkatkan menjadi 10 mil per hari pada minggu kelima. Mereka

diharapkan ikut serta dalam olahraga intensitas sedang 3,5 jam sehari. Selama masa latihan hanya empat wanita yang memiliki siklus haid normal. Kelainan yang terjadi akibat latihan tersebut mencakup perdarahan abnormal, keterlambatan haid, kelainan fungsi luteal, dan hilangnya lonjakan LH. Semua wanita tersebut kembali mengalami siklus normal dalam enam bulan setelah latihan. Hasil dari penelitian ini mengisyaratkan bahwa frekuensi AMI dengan olah raga berat mungkin jauh lebih besar daripada yang diperlihatkan oleh kuesioner saja. Dalam penelitian-penelitian lain yang menggunakan rejimen olahraga intensitas rendah, AMI jauh lebih jarang dijumpai.

Mekanisme penyebab AMI belum diketahui saat ini, meskipun studi-studi mengisyaratkan bahwa penurunan berat yang cepat, berkurangnya persentase lemak tubuh, insufisiensi makanan, riwayat disfungsi haid, stres, usia saat mulai latihan, dan intensitas latihan sebagai faktor yang berperan. Para ahli epidemiologi menunjukkan bahwa jika seorang wanita melakukan olahraga berat sebelum menarke (periode menstruasi pertama) maka menarke akan tertunda. Secara rerata, atlet mendapat haid pertama mereka tiga tahun lebih lambat daripada non-atlet. Selain itu, wanita yang ikut serta dalam olahraga sebelum menarke tampaknya mengalami peningkatan frekuensi AMI sepanjang karir atletik mereka daripada mereka yang berlatih setelah menarke. Perubahan hormon yang dijumpai pada atlet wanita mencakup (1) penurunan hebat kadar FSH, (2) peningkatan kadar LH, (3) penurunan progesteron selama fase luteal, (4) penurunan kadar estrogen pada fase folikular, dan (5) lingkungan FSH-LH yang sama sekali tidak seimbang dibandingkan dengan wanita non-atlet seusia. Banyak bukti yang menunjukkan bahwa siklus haid kembali ke normal setelah olahraga berat dihentikan.

Masalah utama yang berkaitan dengan amenorea atletik adalah berkurangnya densitas mineral tulang. Studi-studi telah menunjukkan bahwa densitas mineral di tulang belakang bagian bawah pada mereka yang mengalami amenorea atletik lebih rendah daripada atlet dengan siklus haid normal dan lebih rendah daripada non-atlet seusia. Namun, pelari dengan amenorea memiliki densitas mineral tulang yang lebih tinggi daripada non-atlet dengan amenorea, mungkin karena rangsangan mekanis olahraga membantu menahan pengeroposan tulang. Studi-studi telah memperlihatkan bahwa atlet amenorea berisiko besar mengalami fraktur stres daripada atlet dengan siklus haid normal. Satu penelitian, sebagai contoh, mendapatkan fraktur stres pada 6 dari 11 pelari dengan amenorea tetapi hanya 1 dari 6 pelari dengan siklus haid normal. Mekanisme kerapuhan tulang ini mungkin sama seperti yang ditemukan pada osteoporosis pascamenopause—kurangnya estrogen (lihat h. 796). Masalah ini cukup serius sehingga atlet dengan amenorea perlu membahas kemungkinan terapi sulih estrogen dengan dokter mereka.

Mungkin terdapat beberapa manfaat positif dari disfungsi haid atlet. Suatu studi epidemiologi baru-baru ini untuk mengetahui apakah kesehatan umum dan reproduksi jangka panjang wanita yang pernah menjadi atlet semasa mahasiswa berbeda dari mereka yang bukan atlet, memperlihatkan bahwa mantan atlet menunjukkan angka kejadian kanker sistem reproduksi kurang dari separuh dan kanker payudara separuh dibandingkan dengan non-atlet. Karena keduanya adalah kanker yang peka hormon, maka penundaan menarke dan kadar estrogen yang lebih rendah yang dijumpai pada atlet wanita mungkin berperan besar dalam menurunkan risiko kanker sistem reproduksi dan payudara.

wanita belum aktif sampai pubertas. Tidak seperti testis janin, ovarium janin tidak perlu berfungsi karena tanpa adanya sekresi testosteron janin pada wanita, sistem reproduksi secara otomatis mengalami feminisasi, tanpa memerlukan adanya hormon seks wanita. Sistem reproduksi wanita tetap inaktif dari lahir hingga pubertas, yang terjadi pada usia sekitar 12 tahun ketika aktivitas GnRH hipotalamus meningkat untuk pertama kali. Seperti pada pria, mekanisme

yang mengatur awitan pubertas belum diketahui dengan jelas tetapi dipercayai melibatkan kelenjar pineal dan sekresi melatonin.

GnRH mulai merangsang pelepasan hormon-hormon gonadotropik hipofisis anterior, yang selanjutnya merangsang aktivitas ovarium. Sekresi estrogen oleh ovarium yang aktif memicu pertumbuhan dan pematangan saluran reproduksi wanita serta perkembangan karakteristik seks sekunder

wanita. Efek nyata estrogen pada yang terakhir adalah mendorong pengendapan lemak di lokasi-lokasi strategis, misalnya payudara, bokong, dan paha, menghasilkan figus khas wanita yang berlekuk. Pembesaran payudara saat pubertas disebabkan terutama oleh pengendapan lemak di jaringan payudara, bukan pembentukan fungsional kelenjar payudara. Peningkatan estrogen masa pubertas juga menyebabkan penutupan lempeng epifisis, menghentikan pertumbuhan lebih lanjut, serupa dengan efek testosteron yang berubah menjadi estrogen pada pria. Tiga perubahan pubertas lain pada wanita—pertumbuhan rambut ketiak dan pubis, lonjakan pertumbuhan masa pubertas, dan timbulnya libido—berkaitan dengan lonjakan sekresi androgen adrenal saat pubertas, bukan dengan estrogen.

■ Menopause unik bagi wanita.

Berhentinya siklus haid seorang wanita pada **menopause** ketika usia antara 45 dan 55 tahun secara tradisional dikaitkan dengan terbatasnya pasokan folikel yang ada sejak lahir. Menurut pandangan ini, jika reservoir ini telah habis maka siklus ovarium, dan karenanya siklus haid, berhenti. Karena itu, pengakhiran potensi reproduksi pada wanita usia pertengahan “telah diprogram” sejak lahir. Namun, bukti-bukti terakhir mengisyaratkan bahwa perubahan hipotalamus pada usia pertengahan dan bukan penuaan ovarium yang memicu awitan menopause. Dari segi evolusi, menopause mungkin berkembang sebagai mekanisme yang mencegah kehamilan pada wanita melewati masa saat mereka masih dapat memelihara anak sebelum kematian mereka.

Pria tidak mengalami penghentian total fungsi gonad seperti yang dialami oleh wanita, karena dua alasan. Pertama, pasokan sel germinativum pria tak terbatas karena aktivitas mitotik spermatozoa terus berlanjut. Kedua, sekresi hormon gonad pada pria tidak bergantung pada gametogenesis, seperti pada wanita. Jika hormon seks wanita diproduksi oleh jaringan tersendiri yang tidak berkaitan dengan jaringan yang mengatur gametogenesis, seperti pada hormon seks pria, maka sekresi estrogen dan progesteron tidak akan berhenti secara otomatis ketika oogenesis berhenti.

Menopause didahului oleh suatu periode kegagalan ovarium progresif yang ditandai oleh peningkatan daur ireguler dan kemerosotan kadar estrogen. Periode transisi keseluruhan dari kematangan seksual hingga terhentinya kemampuan reproduksi ini dikenal sebagai **klimakterik**, atau **perimenopause**. Produksi estrogen ovarium menurun dari sebanyak 300 mg per hari menjadi hampir nol. Namun, wanita pascamenopause bukannya tidak memiliki estrogen sama sekali, karena jaringan lemak, hati, dan korteks adrenal terus menghasilkan hingga 20 mg estrogen per hari. Selain berakhirnya daur ovarium dan haid, hilangnya estrogen ovarium setelah menopause menimbulkan banyak perubahan fisik dan emosional. Perubahan-perubahan ini mencakup kekeringan vagina, yang dapat menimbulkan rasa tidak nyaman selama hubungan seks, dan atrofi bertahap organ genital. Namun, wanita pascamenopause tetap memiliki hasrat seks, karena pengaruh androgen adrenal mereka.

CATATAN KLINIS. Karena estrogen memiliki efek fisiologik yang luas di luar sistem reproduksi maka penurunan drastis estrogen ovarium pada menopause mempengaruhi sistem tubuh lain, terutama tulang dan sistem kardiovaskular. Estrogen membantu pembentukan tulang yang kuat, melindungi wanita pramenopause dari osteoporosis yang menyebabkan penipisan tulang (lihat h. 795). Penurunan estrogen pascamenopause meningkatkan aktivitas osteoklas pelarut tulang dan menurunkan aktivitas osteoblas penghasil tulang. Akibatnya adalah berkurangnya kepadatan tulang dan meningkatnya insidens fraktur tulang.

Estrogen juga membantu memodulasi efek epinefrin dan norepinefrin pada dinding arteriol. Berkurangnya estrogen pada menopause menyebabkan kontrol aliran darah menjadi tak stabil, terutama di pembuluh kulit. Peningkatan transien aliran darah hangat melalui pembuluh-pembuluh superfisial ini merupakan penyebab “*hot flashes*” yang sering menyertai menopause. Stabilitas vasomotor secara bertahap pulih pada wanita pascamenopause sehingga *hot flashes* ini akhirnya mereda.

Kini anda telah mempelajari proses-proses yang berlangsung jika tidak terjadi fertilisasi. Karena fungsi utama sistem reproduksi, tentu saja, adalah reproduksi, maka selanjutnya kita akan mengalihkan perhatian pada rangkaian kejadian yang berlangsung ketika terjadi pembuahan.

■ Tuba uterina adalah tempat pembuahan.

Fertilisasi (pembuahan), penyatuan gamet pria dan wanita, dalam keadaan normal terjadi di **ampula**, sepertiga atas tuba uterina (Gambar 20-21). Karena itu, baik ovum maupun sperma harus diangkut dari tempat produksi mereka di gonad ke ampula.

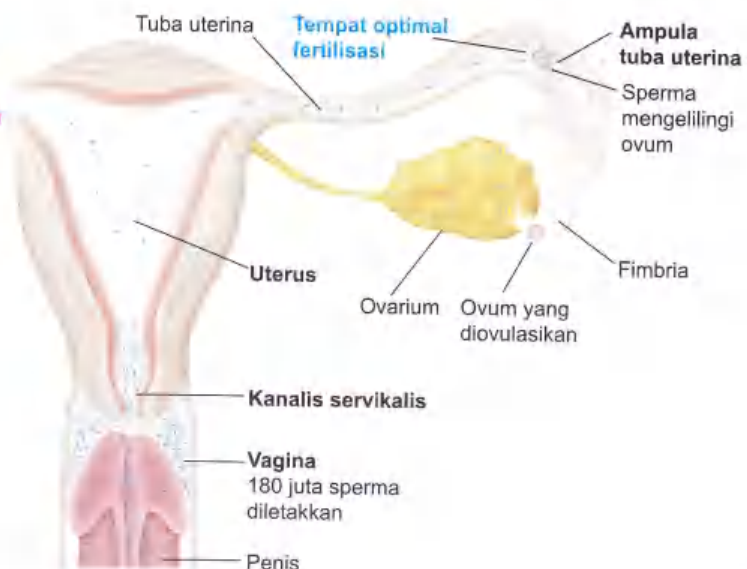
TRANSPOR OVUM KE TUBA UTERINA

Ketika dibebaskan saat ovulasi, ovum segera diambil oleh tuba uterina. Ujung tuba uterina yang melebar menjulur membungkus ovarium dan mengandung **fimbria**, tonjolan mirip jari yang berkontraksi dengan gerakan menyapu untuk menuntun ovum yang baru dibebaskan ke dalam tuba uterina (Gambar 20-2b, h. 814, dan 20-21). Selain itu, fimbria dilapisi oleh silia—tonjolan halus mirip rambut yang berdenyut dalam gelombang-gelombang mengarah ke interior tuba uterina—yang ikut menjamin mengalirnya ovum ke dalam tuba uterina (lihat h. 45). Di dalam tuba uterina, ovum cepat didorong oleh kontraksi peristaltik dan gerakan silia ampula.

Konsepsi dapat terjadi selama rentang waktu yang sangat terbatas dari setiap siklus (**masa subur**). Jika tidak dibuahi, ovum mulai mengalami disintegrasi dalam 12 sampai 24 jam lalu difagosit oleh sel-sel yang melapisi bagian dalam saluran reproduksi. Karena itu, fertilisasi harus terjadi dalam 24 jam setelah ovulasi, ketika ovum masih hidup. Sperma biasanya bertahan hidup sekitar 48 jam tetapi dapat tetap hidup hingga lima hari di dalam saluran reproduksi wanita, sehingga sperma yang diletakkan lima hari sebelum ovulasi

Lokasi	Waktu kemunculan (menit setelah ejakulasi)	Persen dari sperma yang diejakulasikan
Tempat fertilisasi (sepertiga atas tuba uterina)	30-60	0.001
Uterus	10-20	0.1
Kanalis servikalis	1-3	3
Vagina	0	100

*Didasarkan pada data dari hewan. Sperma dan ovum diperbesar.



Gambar 20-21

Transpor ovum dan sperma ke tempat pembuahan.

hingga 24 jam setelah ovulasi dapat membuahi ovum yang dibebaskan, meskipun waktu-waktu ini dapat sangat bervariasi.

CATATAN KLINIS. Kadang-kadang ovum gagal disalurkan ke tuba uterina dan tetap berada di rongga peritoneum. Meskipun jarang, ovum ini dapat mengalami pembuahan dan menyebabkan **kehamilan ektopik abdomen**, di mana telur yang telah dibuahi tertanam di anyaman pembuluh darah ke organ-organ pencernaan dan bukan di tempat lazimnya di uterus (*ektopik* artinya “salah tempat”). Kehamilan abdomen ini sering menyebabkan perdarahan yang mengancam nyawa karena aliran darah organ pencernaan tidak dipersiapkan untuk berespons secara tepat terhadap implan-tasi selayaknya endometrium. Jika kehamilan tak lazim ini dibiarkan berlanjut hingga aterm, maka bayi harus dilahirkan secara bedah karena tidak tersedia pintu keluar normal. Kemungkinan penyulit pada ibu saat lahir sangat besar karena pembuluh darah pencernaan tidak dirancang untuk “menambal sendiri” setelah persalinan seperti halnya endometrium.

TRANSPOR SPERMA KE TUBA UTERINA

Setelah diendapkan di vagina saat ejakulasi, sperma harus berjalan melewati kanalis servikalis, lalu uterus, dan kemudian sampai ke sel telur di sepertiga atas tuba uterina (Gambar 20-21). Sperma pertama tiba di tuba uterina setengah jam setelah ejakulasi. Meskipun sperma dapat bergerak melalui kontraksi mirip pecut ekornya, namun 30 menit adalah waktu yang terlalu singkat bagi mobilitas sperma untuk membawa diri mereka sendiri ke tempat pembuahan. Untuk menempuh perjalanan jauh ini, sperma memerlukan bantuan saluran reproduksi wanita.

Hambatan pertama adalah melewati kanalis servikalis. Hampir sepanjang siklus, karena tingginya kadar progesteron dan rendahnya estrogen, mukus serviks menjadi terlalu

kental bagi penetrasi sperma. Mukus serviks menjadi cukup encer dan tipis untuk melewati sperma hanya jika kadar estrogen tinggi, ketika folikel matang siap untuk berovulasi. Sperma bermigrasi naik melewati kanalis servikalis dengan kemampuannya sendiri. Saluran ini hanya dapat dilewati selama dua sampai tiga hari dalam setiap siklus haid, sekitar waktu ovulasi.

Setelah sperma masuk ke uterus, kontraksi miometrium mengaduk-aduk sperma seperti “mesin cuci” dan dengan cepat menyebabkan sperma tersebar ke seluruh rongga uterus. Ketika mencapai tuba uterina, sperma terdorong ke tempat pembuahan di ujung atas tuba uterina oleh kontraksi otot polos tuba uterina yang mengarah ke atas. Kontraksi miometrium dan tuba uterina yang mempermudah transpor sperma ini diinduksi oleh kadar estrogen yang tinggi tepat sebelum ovulasi, dibantu oleh prostaglandin vesikula seminalis.

Riset-riset baru menunjukkan bahwa ketika sperma mencapai ampula, ovum bukan merupakan mitra pasif dalam konsepsi. Sel telur matang mengeluarkan **alurin**, suatu bahan kimia yang menarik sperma dan menyebabkan sperma bergerak menuju gamet wanita yang telah menunggu. Para ilmuwan juga baru-baru ini menemukan adanya reseptor sperma yang mendeteksi dan berespons terhadap kemoatraktan yang dikeluarkan oleh ovum (lihat h. 451). Yang menarik, reseptor ini, yang dinamai **hOR17-4**, adalah reseptor olfaktorius (RO), serupa dengan yang ditemukan dihidung untuk persepsi bau (lihat h. 247). Karena itu, sperma “membau” telur. Menurut anggapan yang sekarang dianut, pengaktifan reseptor hOR17-4 pada pengikatan dengan alurin (atau sinyal lainnya) dari sel telur memicu suatu jalur pembawa pesan kedua di sperma yang menyebabkan pelepasan Ca^{2+} intrasel. Ca^{2+} ini selanjutnya mengaktifkan pergeseran mikrotubulus yang menyebabkan gerakan ekor dan berenangnyanya sperma menuju arah sinyal kimiawi (lihat h. 48).

Bahkan di sekitar waktu ovulasi, saat sperma dapat menembus kanalis servikalis, dari ratusan juta sperma yang diletakkan dalam satu kali ejakulasi, hanya beberapa ribu yang dapat mencapai tuba uterina (Gambar 20-21). Sedemikian kecilnya persentase sperma yang diletakkan yang dapat mencapai tujuan merupakan penyebab mengapa konsentrasi sperma harus sangat tinggi (20 juta/ml semen) agar seorang pria dapat dianggap subur. Penyebab lain adalah bahwa diperlukan enzim-enzim akrosom dari banyak sperma untuk menembus sawar yang mengelilingi ovum (Gambar 20-22).

FERTILISASI

Ekor sperma digunakan untuk bergerak bagi penetrasi akhir ovum. Untuk membuahi sebuah ovum, sebuah sperma mula-mula harus melewati korona radiata dan zona pelusida yang mengelilingi sel telur. Enzim-enzim akrosom, yang terpecah ketika membran akrosom pecah setelah berkontak dengan korona radiata, memungkinkan sperma membuat saluran menembus sawar-sawar protektif ini (Gambar 20-23). Sperma dapat menembus zona pelusida hanya setelah berikatan dengan reseptor spesifik di permukaan lapisan ini. Pengikatan molekul-molekul mitra antara sperma dan ovum hanya baru-baru ini ditemukan. **Fertilin**, suatu protein yang terdapat di membran plasma sperma, berikatan dengan *integrin* sel telur, suatu jenis molekul perekat sel yang menonjol dari permukaan luar membran plasma (lihat h. 64). Hanya sperma dari spesies yang sama yang dapat berikatan

dengan reseptor sel telur ini dan menembusnya. Sperma pertama yang mencapai ovum itu sendiri berfusi dengan membran plasma ovum (sebenarnya suatu oosit sekunder), memicu suatu perubahan kimiawi di membran yang mengelilingi ovum sehingga lapisan luar ini tidak dapat lagi ditembus oleh sperma lain. Fenomena ini dikenal sebagai **hambatan terhadap polispermia** ("banyak sperma").

Kepala sperma yang menyatu tersebut secara perlahan tertarik ke dalam sitoplasma ovum oleh suatu kerucut yang tumbuh dan membungkusnya. Ekor sperma sering lenyap dalam proses ini, tetapi kepala membawa informasi genetik yang penting. Bukti-bukti terakhir menunjukkan bahwa sperma mengeluarkan nitrat oksida setelah berhasil masuk seluruhnya ke dalam sitoplasma sel telur. Nitrat oksida ini mendorong pelepasan Ca^{2+} yang tersimpan di dalam sel telur. Pelepasan Ca^{2+} intrasel ini memicu pembelahan meiotik akhir oosit sekunder. Dalam satu jam, nukleus sperma dan sel telur menyatu, berkat adanya suatu kompleks molekul yang diberikan oleh sperma yang memungkinkan kromosom pria dan wanita menyatu. Selain menyumbang separuh dari kromosom ke ovum yang dibuahi, yang sekarang dinamai zigot, sperma pemenang ini juga mengaktifkan enzim-enzim ovum yang esensial bagi perkembangan awal mudigah.

■ Blastokista tertanam di endometrium melalui kerja berbagai enzim trofoblastiknya.

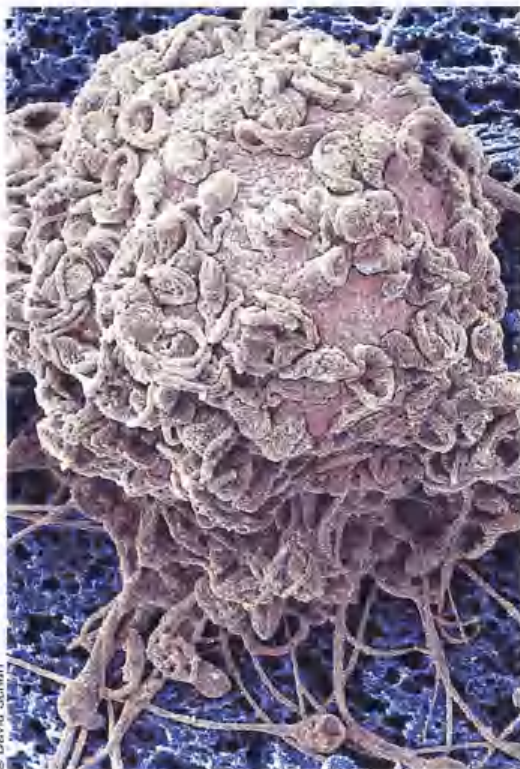
Selama tiga sampai empat jam pertama setelah pembuahan, zigot tetap berada di dalam ampula, karena penyempitan antara ampula dan saluran tuba uterina sisanya menghambat pergerakan lebih lanjut zigot menuju uterus.

TAHAP-TAHAP AWAL DI AMPULA

Namun, selama tahap ini zigot tidak tinggal diam. Zigot cepat mengalami sejumlah pembelahan sel mitotik untuk membentuk suatu bola padat sel-sel yang disebut *morula* (Gambar 20-24). Sementara itu, peningkatan kadar progesteron dari korpus luteum yang baru terbentuk setelah ovulasi merangsang pengeluaran glikogen dari endometrium ke dalam lumen saluran reproduksi untuk digunakan sebagai energi oleh mudigah. Nutrien-nutrien yang tersimpan dalam sitoplasma ovum dapat mempertahankan produk konsepsi untuk waktu kurang dari sehari. Konsentrasi nutrien yang dikeluarkan meningkat lebih cepat di ampula yang kecil daripada di lumen uterus.

PENURUNAN MORULA KE DALAM UTERUS

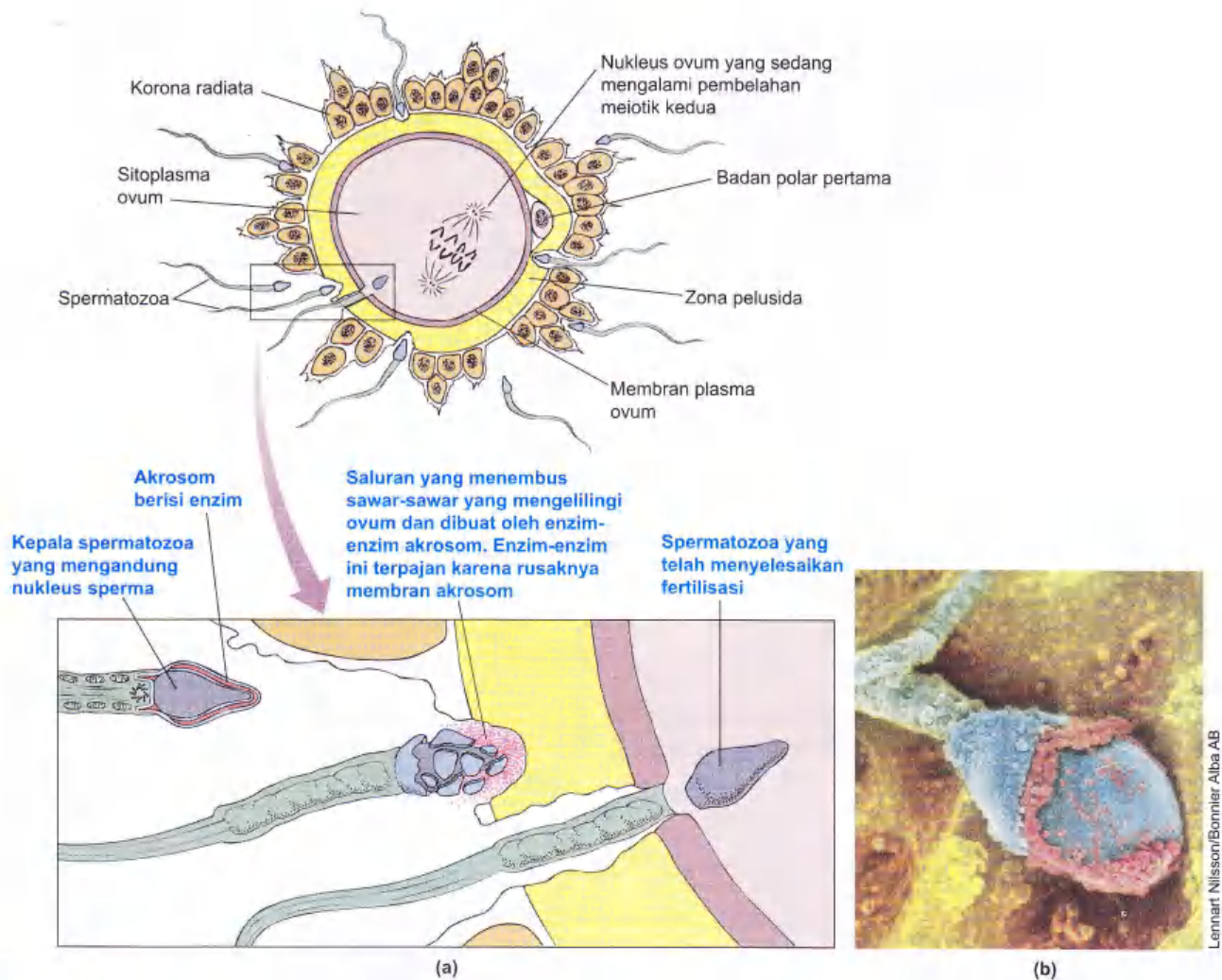
Sekitar tiga sampai empat hari setelah ovulasi, progesteron diproduksi dalam jumlah memadai untuk melemaskan kontriksi tuba uterina sehingga morula dapat dengan cepat terdorong ke dalam uterus oleh kontraksi peristaltik tuba uterina dan aktivitas silia. Penundaan sementara mudigah yang baru terbentuk masuk ke dalam uterus memungkinkan nutrien-nutrien terkumpul di lumen uterus untuk menunjang mudigah sampai implantasi berlangsung. Jika tiba terlalu cepat di uterus, morula akan mati.



© David Scharf

Gambar 20-22

Foto mikroskop elektron memperlihatkan sperma yang berkerumun di permukaan sebuah sel telur.



Gambar 20-23

Proses fertilisasi. (a) Gambaran skematik sperma yang menembus sawar-sawar yang mengelilingi ovum. (b) Foto mikroskop elektron memperlihatkan sebuah spermatozoa dengan membran akrosom yang telah rusak dan enzim-enzim akrosom dibebaskan (warna merah).

Ketika turun ke uterus, morula mengapung bebas di dalam rongga uterus selama tiga sampai empat hari, hidup dari sekresi endometrium dan terus membelah. Selama enam sampai tujuh hari pertama setelah ovulasi, sementara mudigah yang sedang berkembang dalam keadaan transit di tuba uterina dan mengapung di lumen uterus, lapisan dalam uterus secara bersamaan dipersiapkan untuk implantasi di bawah pengaruh progesteron fase luteal. Selama waktu ini, uterus berada dalam fase sekretoriknya, atau fase progestasional, menyimpan glikogen dan mengalami peningkatan vaskularisasi.

CATATAN KLINIS. Kadang-kadang morula gagal turun ke dalam uterus dan terus berkembang dan tertanam di lapisan dalam tuba uterina. Hal ini menyebabkan **kehamilan ektopik tuba**, yang harus diakhiri. Sembilan puluh lima persen kehamilan ektopik adalah kehamilan tuba. Kehamilan seperti ini tidak pernah berhasil, karena tuba uterina tidak dapat mengembang seperti uterus untuk mengakomodasi mudigah yang sedang tumbuh. Peringatan pertama adanya

kehamilan tuba adalah nyeri akibat teregangnya tuba uterina oleh mudigah yang tumbuh. Jika tidak diangkat, mudigah tersebut dapat menyebabkan ruptur tuba uterina, menyebabkan perdarahan yang dapat mematikan.

IMPLANTASI BLASTOKISTA DI ENDOMETRIUM YANG TELAH DIPERSIAPKAN

Pada saat endometrium siap menerima implantasi (sekitar seminggu setelah ovulasi), morula telah turun ke uterus dan terus berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi *blastokista* yang dapat melakukan implantasi. Waktu satu minggu setelah pembuahan dan sebelum implantasi memungkinkan endometrium dan mudigah sama-sama mempersiapkan implantasi.

Blastokista adalah suatu bola berongga berlapis tunggal dan terdiri dari sekitar 50 sel mengelilingi sebuah rongga berisi cairan, dengan suatu massa padat sel-sel berkelompok di satu sisi (Gambar 20-24). Massa padat ini, yang dikenal



Struktur tidak digambar sesuai skala.

Ukuran sebenarnya

Gambar 20-24

Tahap-tahap awal perkembangan dari fertilisasi sampai implantasi. Perhatikan bahwa ovum yang dibuahi secara progresif membelah dan berdiferensiasi menjadi blastokista selagi bergerak dari tempat fertilisasi di tuba uterina bagian atas ke tempat implantasi di uterus

sebagai **massa sel dalam**, berkembang menjadi mudigah/janin itu sendiri. Blastokista sisanya tidak membentuk janin tetapi memiliki peran suportif selama kehidupan intrauteri. Lapisan tipis paling luar, **trofoblas**, melaksanakan implantasi dan kemudian berkembang menjadi plasenta bagian janin.

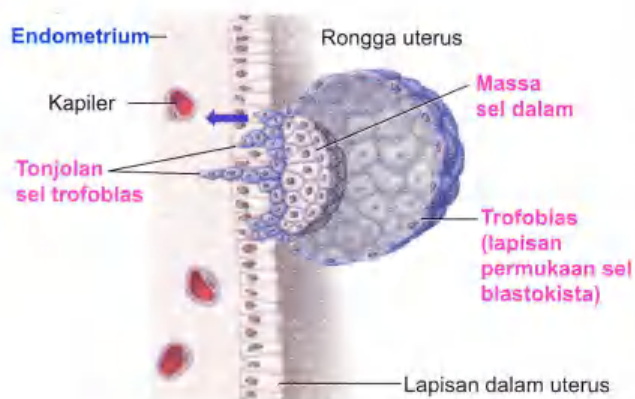
Setelah blastokista siap berimplantasi, permukaannya menjadi lengket. Pada saat ini endometrium telah siap menerima mudigah. Blastokista melekat ke lapisan dalam uterus di sisi massa sel dalamnya (Gambar 20-25, langkah 1). **Implantasi** dimulai ketika, setelah berkontak dengan endometrium, sel-sel trofoblastik yang menutupi massa sel dalam mengeluarkan enzim-enzim pencerna protein. Enzim-enzim ini mencerna sel-sel endometrium dan membentuk jalan sehingga genjel-genjel sel trofoblas mirip jari dapat menembus dalam ke endometrium, tempat genjel-genjel ini terus mencerna sel uterus (Gambar 20-25, langkah 2). Melalui efek kanibalistiknya, trofoblas melakukan fungsi ganda (1) menyelesaikan implantasi dengan membuat lubang di endometrium untuk blastokista dan (2) menyediakan bahan mentah dan bahan bakar metabolik untuk mudigah yang sedang berkembang sewaktu tonjolan-tonjolan trofoblastik menguraikan jaringan endometrium kaya nutrisi. Dinding sel-sel trofoblas yang masuk ke endometrium luruh, membentuk sinsitium multinukleus yang akhirnya akan menjadi plasenta bagian janin.

Jaringan endometrium di tempat kontak, yang terangsang oleh invasi trofoblas, mengalami perubahan drastis yang meningkatkan kemampuannya untuk menunjang mudigah

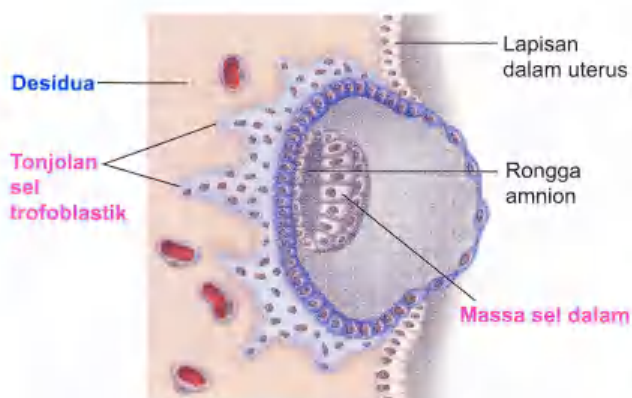
yang berimplantasi. Sebagai respons terhadap pembawa-pembawa pesan kimiawi yang dibebaskan oleh blastokista, sel-sel endometrium mengeluarkan prostaglandin, yang secara lokal meningkatkan vaskularisasi, menimbulkan edema, dan meningkatkan simpanan makanan. Jaringan endometrium yang mengalami modifikasi sedemikian rupa di tempat implantasi disebut **desidua**. Ke dalam jaringan desidua yang sangat kaya inilah blastokista terbenam. Setelah blastokista membuat terowongan ke dalam desidua oleh aktivitas trofoblas, suatu lapisan sel endometrium menutupi permukaan lubang, mengubur total blastokista di dalam lapisan dalam uterus (Gambar 20-25, langkah 3). Lapisan trofoblas terus mencerna sel-sel desidua sekitar, menghasilkan energi untuk mudigah sampai plasenta terbentuk.

MENCEGAH PENOLAKAN MUDIGAH/JANIN

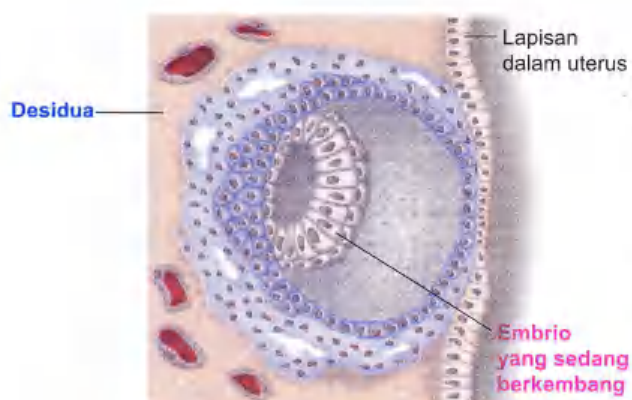
Apa yang mencegah ibu menolak secara imunologis mudigah/janin, yang sebenarnya adalah "orang asing" bagi sistem imun ibu, karena secara genetis separuhnya berasal dari kromosom ayah yang berbeda. Berikut ini adalah beberapa hipotesis yang sedang dalam penelitian. Bukti-bukti baru menunjukkan bahwa trofoblas menghasilkan **ligan Fas**, yang berikatan dengan **Fas**, suatu reseptor khusus di permukaan sel T sitotoksik aktif ibu. Sel T sitotoksik adalah sel imun yang melaksanakan tugas menghancurkan sel asing (lihat h. 471). Pengikatan ini memicu sel-sel imun yang bertujuan menghancurkan mudigah/janin asing yang sedang terbentuk mengalami apoptosis (bunuh diri), sehingga mudigah/janin



- Ketika blastokista yang mengapung bebas melekat ke lapisan endometrium, tonjolan sel trofoblastik mulai menembus endometrium.



- Tonjolan sel trofoblas terus masuk lebih dalam ke endometrium, membuat lubang untuk blastokista. Batas antar sel di jaringan trofoblastik meluruh.



- Ketika implantasi selesai, blastokista terbenam total di endometrium.

Gambar 20-25

Implantasi blastokista

terhindar dari penolakan sistem imun. Peneliti lain mendapatkan bahwa plasenta bagian janin yang berasal dari trofoblas, menghasilkan suatu enzim, **indolamin 2,3-dioksigenase (IDO)**, yang merusak triptofan. Triptofan, suatu asam amino, adalah faktor penting dalam pengaktifan sel T sitotoksik ibu. Karena itu, mudigah/janin, melalui hubungan-hubungan trofoblastiknya, dipercayai mempertahankan diri dari penolakan dengan meredam aktivitas sel T sitotoksik ibu di dalam plasenta yang seharusnya menyerang jaringan asing yang sedang berkembang ini. Selain itu, penelitian-penelitian terkini memperlihatkan bahwa pembentukan **sel T regulatorik** berlipat dua atau tiga pada hewan percobaan yang hamil. Sel-sel T regulatorik menekan sel T sitotoksik ibu yang mungkin menyerang janin (lihat h. 471).

KONTRASEPSI

CATATAN KLINIS. Pasangan yang ingin berhubungan seks tetapi menghindari kehamilan memiliki sejumlah pilihan metode **kontrasepsi** ("menentang konsepsi"). Metode-metode ini bekerja dengan menghambat salah satu dari tiga tahap utama dalam proses reproduksi: transpor sperma ke ovum, ovulasi, atau implantasi (Lihat fitur boks di h. 853, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi, untuk perincian lebih lanjut tentang cara dan alat kontrasepsi).

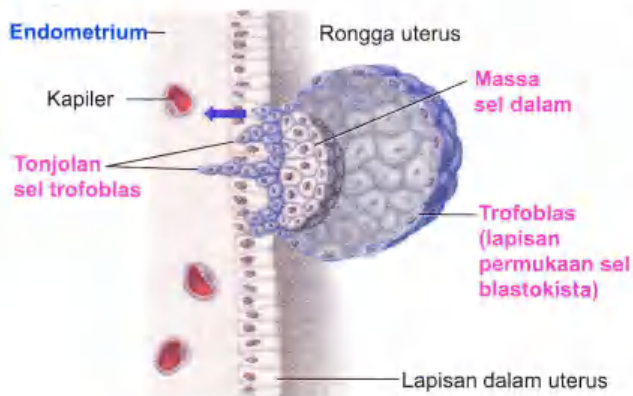
Berikutnya marilah kita membahas plasenta secara lebih mendalam.

Plasenta adalah organ pertukaran antara darah ibu dan janin.

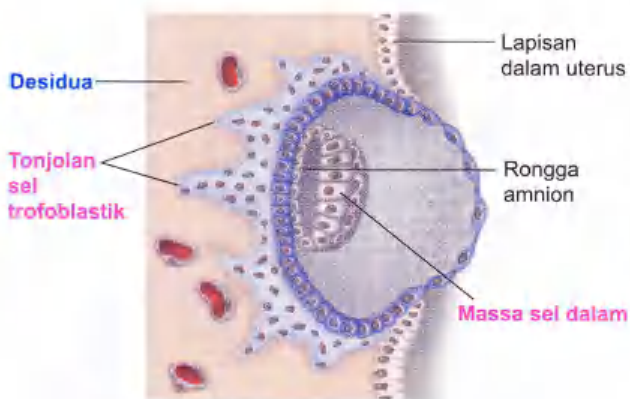
Simpanan glikogen di endometrium hanya cukup untuk memberi makan mudigah/janin selama beberapa minggu pertamanya. Untuk mempertahankan pertumbuhan mudigah/janin selama kehidupan intrauterinnya, segera terbentuk **plasenta**, suatu organ khusus pertukaran antara darah ibu dan janin (Gambar 20-26). Plasenta berasal dari jaringan trofoblas dan desidua.

PEMBENTUKAN PLASENTA DAN KANTUNG AMNION

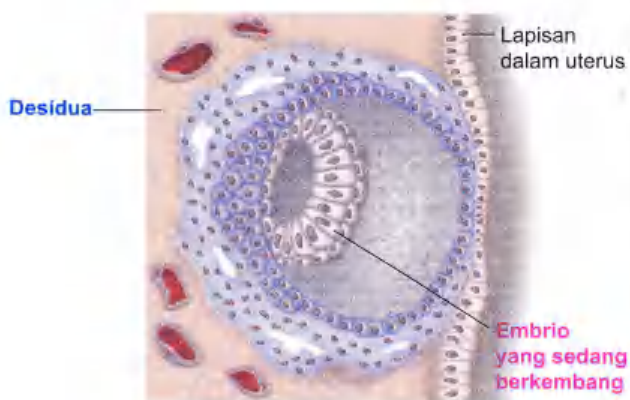
Pada hari ke-12, mudigah telah terbenam total di dalam desidua. Pada saat ini lapisan trofoblas telah memiliki ketebalan dua lapisan sel dan disebut **korion**. Seiring dengan terus berkembang dan dihasilkannya enzim-enzim oleh korion, terbentuk anyaman rongga-rongga yang ekstensif di dalam desidua. Korion yang meluas menggerus dinding kapiler desidua, menyebabkan darah ibu bocor dari kapiler dan mengisi rongga-rongga ini. Darah dicegah membeku oleh suatu antikoagulan yang dihasilkan oleh korion. Tonjolan-tonjolan jaringan korion berbentuk jari menjulur ke dalam genangan darah ibu. Segera mudigah yang sedang tumbuh ini mengirim kapiler ke dalam tonjolan korion untuk membentuk **vilus plasenta**. Sebagian vilus menjorok menembus ruang berisi darah untuk melekatkan plasenta bagian janin ke jaringan endometrium, tetapi sebagian besar hanya menjulur ke dalam genangan darah ibu.



- Ketika blastokista yang mengapung bebas melekat ke lapisan endometrium, tonjolan sel trofoblastik mulai menembus endometrium.



- Tonjolan sel trofoblas terus masuk lebih dalam ke endometrium, membuat lubang untuk blastokista. Batas antar sel di jaringan trofoblastik meluruh



- Ketika implantasi selesai, blastokista terbenam total di endometrium

Gambar 20-25
Implantasi blastokista

terhindar dari penolakan sistem imun. Peneliti lain mendapatkan bahwa plasenta bagian janin yang berasal dari trofoblas, menghasilkan suatu enzim, **indolamin 2,3-dioksigenase (IDO)**, yang merusak triptofan. Triptofan, suatu asam amino, adalah faktor penting dalam pengaktifan sel T sitotoksik ibu. Karena itu, mudigah/janin, melalui hubungan-hubungan trofoblastiknya, dipercayai mempertahankan diri dari penolakan dengan meredam aktivitas sel T sitotoksik ibu di dalam plasenta yang seharusnya menyerang jaringan asing yang sedang berkembang ini. Selain itu, penelitian-penelitian terkini memperlihatkan bahwa pembentukan **sel T regulatorik** berlipat dua atau tiga pada hewan percobaan yang hamil. Sel-sel T regulatorik menekan sel T sitotoksik ibu yang mungkin menyerang janin (lihat h. 471).

KONTRASEPSI

CATATAN KLINIS. Pasangan yang ingin berhubungan seks tetapi menghindari kehamilan memiliki sejumlah pilihan metode **kontrasepsi** ("menentang konsepsi"). Metode-metode ini bekerja dengan menghambat salah satu dari tiga tahap utama dalam proses reproduksi: transpor sperma ke ovum, ovulasi, atau implantasi (Lihat fitur boks di h. 853, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi, untuk perincian lebih lanjut tentang cara dan alat kontrasepsi).

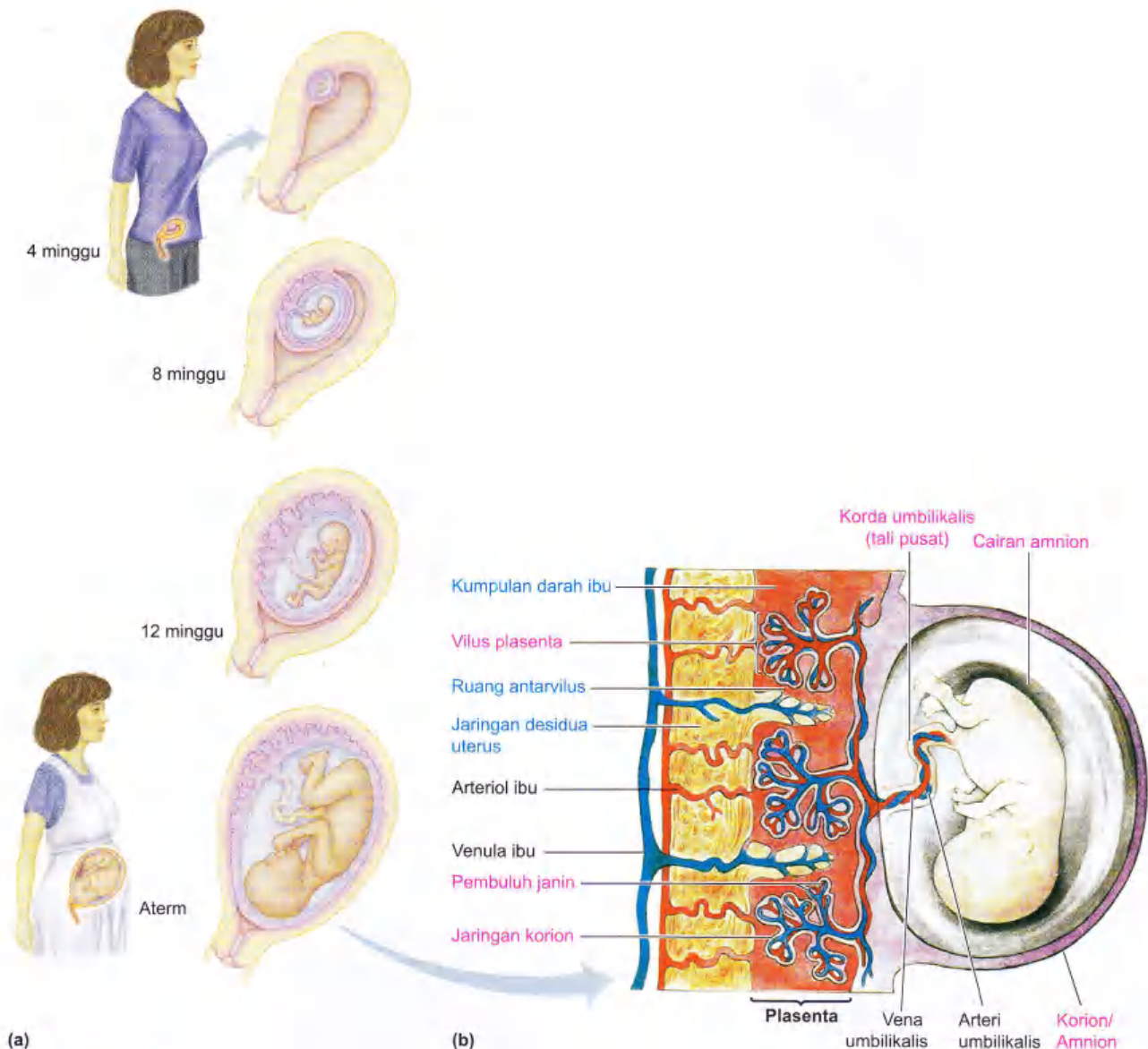
Berikutnya marilah kita membahas plasenta secara lebih mendalam.

■ Plasenta adalah organ pertukaran antara darah ibu dan janin.

Simpanan glikogen di endometrium hanya cukup untuk memberi makan mudigah/janin selama beberapa minggu pertamanya. Untuk mempertahankan pertumbuhan mudigah/janin selama kehidupan intrauterinnya, segera terbentuk **plasenta**, suatu organ khusus pertukaran antara darah ibu dan janin (Gambar 20-26). Plasenta berasal dari jaringan trofoblas dan desidua.

PEMBENTUKAN PLASENTA DAN KANTUNG AMNION

Pada hari ke-12, mudigah telah terbenam total di dalam desidua. Pada saat ini lapisan trofoblas telah memiliki ketebalan dua lapisan sel dan disebut **korion**. Seiring dengan terus berkembang dan dihasilkannya enzim-enzim oleh korion, terbentuk anyaman rongga-rongga yang ekstensif di dalam desidua. Korion yang meluas menggerus dinding kapiler desidua, menyebabkan darah ibu bocor dari kapiler dan mengisi rongga-rongga ini. Darah dicegah membeku oleh suatu antikoagulan yang dihasilkan oleh korion. Tonjolan-tonjolan jaringan korion berbentuk jari menjulur ke dalam genangan darah ibu. Segera mudigah yang sedang tumbuh ini mengirim kapiler ke dalam tonjolan korion untuk membentuk **vilus plasenta**. Sebagian vilus menjorok menembus ruang berisi darah untuk melekatkan plasenta bagian janin ke jaringan endometrium, tetapi sebagian besar hanya menjulur ke dalam genangan darah ibu.



Gambar 20-26

Plasentasi. (a) Hubungan antara janin yang sedang berkembang dan uterus seiring dengan kemajuan kehamilan. (b) Gambaran skematik struktur ibu dan janin yang saling terkait yang membentuk plasenta. Tonjolan-tonjolan jaringan korion (janin) berbentuk jari membentuk vilus plasenta, yang menjulur ke dalam genangan darah ibu. Dinding kapiler desidua (ibu) diruntuhkan oleh korion yang meluas sehingga darah ibu merembes melalui ruang-ruang antara vilus-vilus plasenta. Kapiler plasenta janin bercabang-cabang dari arteri umbilikal dan menjulur ke dalam vilus plasenta. Aliran darah janin yang melewati pembuluh ini dipisahkan dari darah ibu hanya oleh lapisan korion tipis yang membentuk vilus plasenta. Darah ibu masuk melalui arteriol ibu, lalu mengalir membentuk genangan darah di ruang antaryilus. Di sini, terjadi pertukaran antara darah janin dan ibu sebelum darah janin mengalir melalui vena umbilikal dan darah ibu keluar melalui venula ibu.

(Sumber: Bagian (a) diadaptasi dari Cecie Starr, *Biology: Concepts and Applications*, 4th ed., Gbr. 38.25b, h. 655. Hak cipta © 2000 Brooks/Cole).

Setiap vilus plasenta berisi kapiler mudigah (kemudian janin) yang dikelilingi oleh satu lapisan tipis jaringan korion, yang memisahkan darah mudigah/janin dari darah ibu di ruang antaryilus. Darah ibu dan janin tidak benar-benar bercampur, tetapi sawar di antara keduanya sangatlah tipis. Untuk membayangkan hubungan ini, pikirkanlah tangan anda (pembuluh darah kapiler janin) dalam sarung tangan karet (jaringan korion) yang terbenam di dalam air (genangan darah ibu). Hanya sarung tangan karet yang memisahkan

tangan anda dari air. Dengan cara serupa, hanya jaringan korion tipis (plus dinding kapiler janin) yang memisahkan darah janin dan ibu. Semua pertukaran antara kedua aliran darah berlangsung menembus sawar yang sangat tipis ini. Keseluruhan sistem struktur ibu (desidua) dan janin (korion) yang saling terkait ini membentuk plasenta.

Meskipun belum sempurna, plasenta telah terbentuk dan bekerja pada lima minggu setelah implantasi. Pada saat ini, jantung mudigah sudah memompa darah ke dalam vilus

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Cara dan Alat Kontrasepsi

Kata **kontrasepsi** merujuk kepada proses menghindari kehamilan selagi melakukan hubungan seks. Tersedia sejumlah metode kontrasepsi yang beragam tingkat kemudahan pemakaian dan efektivitasnya (lihat tabel penyerta). Metode-metode ini dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori berdasarkan caranya mencegah kehamilan: menghambat transpor sperma ke ovum, mencegah ovulasi, atau menghambat implantasi. Setelah meneliti cara paling umum pencapaian kontrasepsi oleh masing-masing cara ini, kita akan melihat sekilas kemungkinan kontrasepsi di masa mendatang, sebelum menyimpulkan dengan pembahasan tentang pengakhiran kehamilan yang tidak diinginkan.

Penghambatan Transpor Sperma ke Ovum

- **Kontrasepsi alami** atau *metode irama* dalam kontrol kelahiran mengandalkan abstinensi (tidak melakukan hubungan seks) selama masa subur wanita. Wanita dapat memperkirakan kapan ovulasi terjadi dengan mencatat secara cermat siklus haid mereka. Namun karena siklus bervariasi maka cara ini tidak terlalu efektif. Waktu ovulasi dapat ditentukan secara lebih tepat dengan mencatat suhu tubuh setiap pagi sebelum bangun. Suhu tubuh sedikit meningkat sekitar satu hari setelah ovulasi. Metode irama suhu tidak bermanfaat dalam menentukan kapan hubungan seks aman dilakukan sebelum ovulasi tetapi cara ini bermanfaat dalam menentukan kapan waktunya aman untuk kembali melakukan hubungan seks setelah ovulasi.
- **Koitus interruptus** adalah pengeluaran penis dari vagina sebelum ejakulasi terjadi. Namun metode ini hanya efektif sebagian karena

penentuan waktu sulit dilakukan dan sebagian sperma mungkin telah keluar dari uretra sebelum ejakulasi.

- **Kontrasepsi kimiawi**, misalnya gel, busa, krim, dan supositoria spermisida ("pembunuh sperma"), jika dimasukkan ke dalam vagina bersifat toksik bagi sperma selama sekitar satu jam setelah pemakaian.
- **Metode sawar** secara mekanis mencegah transpor sperma ke tuba uterina. Bagi pria, *kondom* adalah suatu selubung karet atau lateks kuat dan tipis yang dipasang pada penis yang ereksi sebelum ejakulasi untuk mencegah sperma masuk ke dalam vagina. Bagi wanita, *diafragma*, yang harus dipasang oleh petugas terlatih, adalah suatu kubah karet lentur yang dimasukkan melalui saluran vagina dan diletakkan di atas serviks untuk menghambat masuknya sperma ke dalam kanalis servikalis. Diafragma ini ditahan di tempatnya dengan melekat ke dinding vagina dan harus dibiarkan selama paling sedikit 6 jam tetapi jangan lebih dari 24 jam setelah berhubungan seks. Metode sawar sering digunakan bersama dengan bahan spermisida untuk meningkatkan efektivitas. *Cervical cap* adalah alternatif untuk diafragma yang baru dikembangkan. *Cervical cap*, yang lebih kecil daripada diafragma dan dilapisi oleh spermisida, menutupi serviks dan tertahan di tempatnya oleh adanya hisapan. *Kondom wanita* (atau *vaginal pouch*) adalah metode sawar terbaru yang dikembangkan. Ini adalah suatu kantung poliuretan silindris berukuran 7 inci yang tertutup di satu ujung dan terbuka di ujung lain dengan cincin fleksibel di kedua ujung. Cincin di ujung buntu alat ini dimasukkan ke dalam vagina dan terpasang pas di serviks,

serupa dengan diafragma. Cincin di ujung terbuka kantung diletakkan di luar vagina di atas genitalia eksterna.

- **Sterilisasi**, yaitu pemutusan secara bedah duktus deferens (*vasektomi*) pada pria atau tuba uterina (*ligasi tuba*) pada wanita, dianggap sebagai metode permanen untuk mencegah penyatuan sperma dan ovum.

Pencegahan Ovulasi

- **Kontrasepsi oral**, atau *pil KB*, yang hanya dapat diperoleh dengan resep, mencegah ovulasi terutama dengan menekan sekresi gonadotropin. Pil ini, yang mengandung steroid sintetik mirip estrogen dan mirip progesteron, diminum selama tiga minggu, baik dalam kombinasi atau berurutan, dan kemudian dihentikan selama seminggu. Steroid ini, seperti steroid alami yang diproduksi selama siklus ovarium, menghambat GnRH dan selanjutnya sekresi FSH dan LH. Akibatnya, pematangan folikel dan ovulasi tidak terjadi sehingga konsepsi mustahil berlangsung. Endometrium merespons terhadap pemberian steroid eksogen dengan menebal dan mengembangkan kapasitas sekretorik, seperti yang terjadi pada keadaan normal. Ketika steroid sintetik ini dihentikan setelah tiga minggu, lapisan dalam endometrium terlepas dan terjadi haid, seperti yang normalnya terjadi pada degenerasi korpus luteum. Selain menghambat ovulasi, kontrasepsi oral mencegah kehamilan dengan meningkatkan kekentalan mukus serviks, yang menyebabkan penetrasi sperma menjadi lebih sulit, dan dengan menurunkan kontraksi otot di saluran reproduksi wanita, yang menghambat transpor sperma ke tuba uterina. Kontrasepsi oral telah terbukti meningkatkan risiko pembekuan intravaskular, terutama pada wanita yang juga merokok.
- Beberapa metode kontrasepsi lain mengandung hormon seks wanita dan bekerja seperti pil KB untuk mencegah ovulasi. Metode-metode tersebut mencakup *implantasi jangka panjang subkutis* ("di bawah kulit") kapsul berisi hormon yang secara bertahap mengeluarkan hormon pada kecepatan hampir tetap selama lima tahun dan koyo KB) yang

(berlanjut)

Angka Kegagalan Rata-Rata Berbagai Teknik Kontrasepsi

METODE KONTRASEPSI	ANGKA KEGAGALAN RATA-RATA (KEHAMILAN SETAHUN/100 WANITA)
Tidak ada	90
Metode alami (irama)	20-30
Koitus interruptus	23
Kontrasepsi kimiawi	20
Metode sawar	10-15
Kontrasepsi oral	2-2,5
Kontrasepsi implan	1
Alat kontrasepsi dalam rahim	4

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Cara dan Alat Kontrasepsi (lanjutan)

mengandung hormon dan diserap melalui kulit.

Penghambatan Implantasi

Secara medis, kehamilan belum dianggap dimulai sampai terjadi implantasi. Menurut pandangan ini, setiap mekanisme yang mengganggu implantasi dikatakan mencegah kehamilan. Namun, tidak semua sependapat dengan pandangan ini. Sebagian beranggapan bahwa kehamilan dimulai pada saat pembuahan. Bagi mereka, setiap gangguan terhadap implantasi adalah suatu bentuk aborsi. Karena itu, metode kontrasepsi yang mengandalkan blokade implantasi lebih kontroversial daripada metode yang mencegah terjadinya fertilisasi.

- Blokade implantasi paling sering dilakukan dengan pemasangan oleh dokter suatu *intrauterine device* (IUD; alat kontrasepsi dalam rahim, AKDR) ke dalam uterus. Mekanisme kerja AKDR belum sepenuhnya dipahami, meskipun kebanyakan bukti menunjukkan bahwa adanya benda asing di uterus memicu respons peradangan lokal yang mencegah implantasi ovum yang telah dibuahi.
- Implantasi juga dapat dihambat oleh apa yang disebut sebagai *morning-after pill*, yang juga disebut *kontrasepsi darurat*. Istilah pertama sebenarnya adalah salah kaprah, karena pil ini dapat mencegah kehamilan jika diminum dalam 72 jam setelah, bukan hanya pada pagi hari setelah hubungan seks tanpa pengaman. Bentuk kontrasepsi darurat yang paling umum adalah suatu kit yang berisi pil-pil KB dosis tinggi. Pil-pil ini, yang hanya diperoleh dengan resep, bekerja dengan cara berbeda untuk mencegah kehamilan bergantung pada posisi wanita yang bersangkutan dalam siklus haidnya ketika ia menggunakan obat ini. Pil ini dapat menekan ovulasi atau menyebabkan degenerasi prematur korpus luteum, sehingga mencegah implantasi ovum yang telah dibuahi dengan menghentikan dukungan hormon atas endometrium yang sedang tumbuh. Kit ini hanya digunakan dalam keadaan darurat—misalnya, jika kondom bocor atau pada kasus perkosaan—dan jangan digunakan sebagai pengganti metode kontrasepsi yang sedang digunakan.

Kemungkinan di Masa Mendatang

- Di cakrawala telah terlihat berbagai penyempurnaan teknik-teknik

kontrasepsi yang sudah ada, misalnya pil KB baru yang menekan ovulasi dan haid selama berbulan-bulan.

- Teknik KB masa depan adalah *imunokontrasepsi*—pemakaian vaksin yang merangsang sistem imun untuk menghasilkan antibodi terhadap protein tertentu yang sangat penting dalam proses reproduksi. Efek kontraseptif vaksin diharapkan bertahan hingga satu tahun. Sebagai contoh, saat ini sedang diteliti suatu vaksin yang menginduksi pembentukan antibodi terhadap gonadotropin korion manusia sehingga hormon penunjang korpus luteum yang esensial ini tidak efektif jika terjadi kehamilan. Kemungkinan lain yang menjanjikan adalah penghambatan enzim-enzim akrosom sehingga sperma tidak dapat masuk ke dalam ovum. Peneliti lain telah mengembangkan vaksin eksperimental yang membidik suatu protein yang ditambahkan oleh epididimis ke permukaan sperma sewaktu pematangan sel ini.
- Beberapa peneliti sedang mengeksplorasi cara-cara untuk menghambat penyatuan sperma dan sel telur dengan mengintervensi interaksi spesifik yang normalnya terjadi antara gamet pria dan wanita. Sebagai contoh, saat ini sedang diteliti bahan-bahan kimia yang dimasukkan ke dalam vagina untuk memicu pelepasan prematur enzim akrosom, menyebabkan sperma tidak lagi memiliki cara untuk membuahi sel telur yang telah berovulasi.
- Sebagian peneliti sedang mencari cara untuk memanipulasi hormon untuk menghambat produksi sperma pada pria tanpa mengurangi testosteron pria yang bersangkutan. Salah satu contoh kontrasepsi pria yang sedang dikembangkan adalah kombinasi testosteron dan progesterin yang menghambat GnRH dan hormon-hormon gonadotropik sehingga sinyal yang merangsang spermatogenesis lenyap.
- Kemungkinan lain kontrasepsi pria adalah sterilisasi kimiawi yang dirancang untuk dapat dipulihkan, tidak seperti sterilisasi bedah, yang dianggap ireversibel. Dalam teknik eksperimental ini, suatu polimer non-toksik disuntikkan ke dalam duktus deferens, tempat bahan kimia tersebut mengganggu kemampuan sperma melakukan fertilisasi. Pembilasan polimer dari

duktus deferens dengan suatu pelarut akan menghilangkan efek kontrasepsi tersebut.

- Cara lain yang sedang diteliti adalah kontrasepsi uniseks yang akan menghentikan sperma di jalurnya dan dapat digunakan untuk pria atau wanita. Berdasarkan temuan-temuan awal, idenya adalah menggunakan obat penghambat Ca^{2+} untuk mencegah masuknya Ca^{2+} ke dalam ekor sperma. Seperti di sel otot, Ca^{2+} mengaktifkan perangkat kontraktile yang berperan dalam motilitas sperma. Tanpa Ca^{2+} , sperma tidak dapat bergerak untuk melakukan pembuahan.

Pengakhiran Kehamilan yang Tak Diinginkan

- Jika metode kontrasepsi gagal atau tidak digunakan dan terjadi kehamilan yang tidak diinginkan, wanita yang bersangkutan sering beralih ke *aborsi* untuk mengakhiri kehamilan. Lebih dari separuh dari sekitar 6,4 juta kehamilan di Amerika Serikat setiap tahun adalah tidak diinginkan, dan sekitar 1,6 juta dari jumlah tersebut berakhir dengan aborsi. Meskipun pengeluaran mudigah/janin secara bedah legal di Amerika Serikat, praktek aborsi dipenuhi oleh kontroversi emosional, etis, dan politis.
- Pada akhir tahun 2000, di tengah kontroversi yang menghangat, "pil aborsi", RU 486, atau *mifepriston*, diijinkan untuk digunakan di Amerika Serikat, meskipun obat ini sebenarnya sudah tersedia di negara-negara lain sejak tahun 1988. Obat ini mengakhiri kehamilan dini melalui intervensi kimiawi dan bukan dengan pembedahan. RU 486, suatu antagonis progesteron, berikatan erat dengan reseptor progesteron di sel sasaran tetapi tidak memicu efek progesteron yang biasa dan mencegah progesteron berikatan dan menimbulkan efek. Jaringan endometrium yang telah berkembang, karena tidak mendapat dukungan progesteron, terlepas dan membawa serta mudigah yang terimplantasi di dalamnya. Pemberian RU 486 diikuti dalam 48 jam oleh prostaglandin yang menginduksi kontraksi uterus untuk membantu mengeluarkan endometrium dan mudigah.

plasenta serta ke jaringan mudigah. Sepanjang gestasi, darah janin secara terus-menerus mengalir antara vilus plasenta dan sistem sirkulasi janin melalui **arteri umbilikal**is dan **vena umbilikal**is, yang terbungkus di dalam **korda umbilikal**is (tali pusat), suatu penghubung antara janin dan plasenta (Gambar 20-26). Darah ibu di dalam plasenta secara terus-menerus diganti oleh darah segar yang masuk melalui arteriol-arteriol uterus; darah ibu lalu mengalir melalui ruang antarvilus, tempat darah tersebut bertukar bahan dengan darah janin di vilus sekitar, kemudian keluar melalui vena uterina.

Sementara itu, selama waktu implantasi dan awal perkembangan plasenta, massa sel dalam membentuk **rongga amnion** berisi cairan di antara korion dan bagian massa sel dalam yang ditakdirkan menjadi janin. Lapisan epitel yang membungkus rongga amnion disebut **kantung amnion**, atau **amnion**. Seiring dengan perkembangannya, kantung amnion akhirnya menyatu dengan korion, membentuk satu membran kombinasi yang mengelilingi mudigah/janin. Cairan di rongga amnion, **cairan amnion** (air ketuban), yang komposisinya serupa dengan CES normal, mengelilingi dan menjadi bantalan bagi janin sepanjang kehamilan (Gambar 20-25, 20-26, dan 20-27).

FUNGSI PLASENTA

Selama kehidupan intrauteri, plasenta melakukan fungsi sistem pencernaan, sistem pernapasan, dan ginjal bagi janin “parasitik” ini. Janin memiliki sistem-sistem organ ini tetapi di dalam lingkungan intrauteri sistem-sistem tersebut tidak dapat (dan tidak perlu) berfungsi. Nutrien dan O_2 berdifusi dari darah ibu menembus sawar tipis plasenta ke dalam darah janin, sementara CO_2 dan sisa metabolik lain secara bersamaan berdifusi dari darah janin ke dalam darah ibu. Nutrien dan O_2 yang dibawa ke janin dari darah ibu diperoleh dari sistem pencernaan dan pernapasan ibu, dan CO_2 dan zat sisa yang dipindahkan ke darah ibu masing-masing dikeluarkan oleh paru dan ginjal ibu. Karena itu, saluran cerna, saluran napas, dan ginjal ibu juga berfungsi melayani kebutuhan janin selain kebutuhan diri sendiri.

CATATAN KLINIS. Sebagian bahan melewati sawar plasenta melalui sistem transpor khusus di membran plasenta, sementara yang lain berpindah melalui difusi sederhana. Sayangnya, banyak obat, polutan lingkungan, bahan kimia lain, dan mikroorganisme di dalam darah ibu juga dapat melewati sawar plasenta, dan sebagian dari bahan tersebut dapat mencederaikan janin yang sedang tumbuh. Orang yang lahir tanpa anggota badan akibat pajanan ke *thalidomid*, suatu obat penenang yang diresepkan bagi wanita hamil sebelum efek parah obat ini pada janin diketahui, merupakan pengingat yang menyedihkan atas kenyataan ini. Demikian juga, neonatus yang “ketagihan” selama gestasi akibat penyalahgunaan obat seperti heroin oleh ibunya menderita gejala putus obat setelah lahir. Bahkan bahan-bahan kimia umum misalnya aspirin, alkohol, dan bahan di dalam asap rokok dapat mencapai janin dan menimbulkan efek merugikan. Demikian juga, janin dapat terjangkit AIDS sebelum lahir jika ibu mereka terinfeksi oleh virus ini. Karena itu, wanita

hamil harus sangat berhati-hati terhadap kemungkinan pajanan dari bahan apapun yang berpotensi merugikan.

Plasenta juga memiliki fungsi penting lain—plasenta adalah organ endokrin temporer selama kehamilan, suatu topik yang kini akan kita bahas.

Hormon yang dikeluarkan oleh plasenta berperan penting untuk mempertahankan kehamilan.

Bagian plasenta yang berasal dari janin memiliki kemampuan luar biasa untuk mengeluarkan sejumlah hormon steroid dan peptida yang esensial untuk mempertahankan kehamilan. Yang terpenting adalah *human chorionic gonadotropin* (gonadotropin korion manusia), *estrogen*, dan *progesteron* (Tabel 20-5). Plasenta, dengan berfungsi sebagai organ endokrin utama pada kehamilan, bersifat unik di antara jaringan-jaringan endokrin dalam dua aspek. Pertama, organ ini bersifat transien. Kedua, sekresi hormon tidak dipengaruhi oleh kontrol ekstrinsik, berbeda dari mekanisme ketat yang sering kompleks yang mengatur sekresi hormon lain. Jenis dan kecepatan sekresi hormon plasenta bergantung terutama pada tahap kehamilan.

SEKRESI GONADOTROPIN KORION MANUSIA

Salah satu proses endokrin pertama adalah sekresi **gonadotropin korion manusia** (*human chorionic gonadotropin*,



Lenart Nilsson/Bonnier Alba AB

Gambar 20-27

Janin manusia dikelilingi oleh kantung amnion. Janin menjelang akhir trimester pertama kehamilan

hCG), suatu hormon peptida yang memperlama usia korpus luteum, oleh korion. Ingatlah bahwa selama siklus ovarium, korpus luteum berdegenerasi dan lapisan dalam uterus yang telah dipersiapkan terlepas jika tidak terjadi fertilisasi dan implantasi. Jika terjadi pembuahan maka blastokista yang tertanam menyelamatkan dirinya sendiri dari kematian akibat terbilas dalam darah haid dengan menghasilkan hCG. Hormon ini, yang secara fungsional mirip LH, merangsang dan mempertahankan korpus luteum sehingga struktur ini tidak berdegenerasi. Unit endokrin ovarium ini, yang sekarang dinamai **korpus luteum kehamilan**, tumbuh semakin besar dan semakin banyak menghasilkan estrogen dan progesteron untuk 10 minggu selanjutnya sampai plasenta mengambil alih sekresi hormon-hormon steroid ini. Karena persistensi estrogen dan progesteron maka jaringan endometrium tebal dan seperti sumsum ini dipertahankan dan tidak diluruhkan. Karena itu, haid berhenti selama kehamilan.

Stimulasi oleh hCG diperlukan untuk mempertahankan korpus luteum kehamilan karena LH, yang mempertahankan korpus luteum selama fase luteal normal siklus haid, ditekan oleh umpan balik negatif kadar progesteron yang tinggi.

Pemeliharaan kehamilan normal bergantung pada konsentrasi progesteron dan estrogen yang tinggi. Karena itu, produksi hCG sangat penting selama trimester pertama untuk mempertahankan produksi hormon-hormon ini oleh ovarium. Pada janin laki-laki, hCG juga merangsang prekursor sel Leydig di testis janin untuk mengeluarkan testosteron, yang menyebabkan maskulinisasi saluran reproduksi.

Laju sekresi hCG meningkat pesat selama awal kehamilan untuk menyelamatkan korpus luteum dari kematian.

Sekresi puncak hCG terjadi sekitar 60 hari setelah akhir siklus haid terakhir (Gambar 20-28). Pada minggu ke-10 kehamilan, pengeluaran hCG turun ke tingkat rendah yang berlangsung sepanjang kehamilan. Turunnya hCG terjadi pada saat korpus luteum tidak lagi diperlukan untuk sekresi hormon steroidnya, karena plasenta telah mulai mengeluarkan estrogen dan progesteron dalam jumlah yang signifikan. Korpus luteum kehamilan mengalami regresi parsial seiring dengan merosotnya sekresi hCG, tetapi struktur ini tidak diubah menjadi jaringan parut sampai setelah persalinan.

CATATAN KLINIS. Gonadotropin korion manusia dikeluarkan dari tubuh melalui urin. Uji diagnosis kehamilan dapat mendeteksi hCG dalam urin hingga sedini bulan pertama kehamilan, sekitar dua minggu setelah keterlambatan haid pertama. Karena pada saat tersebut mudigah yang sedang tumbuh belum dapat dideteksi dengan pemeriksaan fisik maka uji ini memungkinkan kehamilan dikonfirmasi secara dini.

Tanda klinis kehamilan yang sering dijumpai adalah *morning sickness*, serangan-serangan mual dan muntah yang sering terjadi pada pagi hari meskipun dapat terjadi kapan saja. Karena keadaan ini biasanya terjadi segera setelah implantasi dan bersamaan dengan puncak produksi hCG, maka para ilmuwan berspekulasi bahwa hormon plasenta awal ini mungkin memicu gejala, mungkin dengan bekerja pada *chemoreceptor trigger zone* di pusat muntah (lihat h. 658).

SEKRESI ESTROGEN DAN PROGESTERON

Mengapa plasenta yang sedang terbentuk tidak langsung menghasilkan estrogen dan progesteron alih-alih mengeluarkan hCG, yang pada gilirannya merangsang korpus luteum

Tabel 20-5

Hormon Plasenta

HORMON	FUNGSI
<i>Human Chorionic Gonadotropin (hCG)</i>	Mempertahankan korpus luteum kehamilan Merangsang sekresi testosteron oleh testis mudigah XY
<i>Estrogen (juga dikeluarkan oleh korpus luteum kehamilan)</i>	Merangsang pertumbuhan miometrium, meningkatkan kekuatan uterus untuk persalinan Membantu mempersiapkan kelenjar mamaria untuk laktasi
<i>Progesteron (juga dikeluarkan oleh korpus luteum kehamilan)</i>	Menekan kontraksi uterus agar lingkungan perkembangan janin tenang Mendorong pembentukan sumbat mukus serviks untuk mencegah kontaminasi uterus Membantu mempersiapkan kelenjar mamaria untuk laktasi
<i>Human Chorionic Somatomammotropin (memiliki struktur serupa dengan hormon pertumbuhan dan prolaktin)</i>	Dipercayai mengurangi pemakaian glukosa oleh ibu dan mendorong penguraian simpanan lemak (serupa dengan hormon pertumbuhan) sehingga lebih banyak glukosa dan asam lemak bebas dapat dialirkan ke janin Membantu mempersiapkan kelenjar mamaria untuk laktasi (serupa dengan prolaktin)
<i>Relaksin (juga dikeluarkan oleh korpus luteum kehamilan)</i>	Melunakkan serviks dalam persiapan untuk pembukaan serviks saat persalinan Memperlonggar jaringan ikat antara tulang-tulang panggul sebagai persiapan untuk persalinan
<i>PTHrP (parathyroid hormone-related peptide) plasenta</i>	Meningkatkan kadar Ca^{2+} plasma ibu untuk digunakan dalam kalsifikasi tulang janin; jika diperlukan, mendorong disolusi lokal tulang ibu, memobilisasi simpanan Ca^{2+} mereka untuk digunakan oleh janin yang sedang berkembang

untuk mengeluarkan kedua hormon penting ini? Jawabannya adalah bahwa, karena berbagai sebab, plasenta tidak dapat menghasilkan estrogen atau progesteron dalam jumlah cukup pada trimester pertama kehamilan. Pada kasus estrogen, plasenta tidak memiliki semua enzim yang diperlukan untuk membentuk hormon ini. Sintesis estrogen memerlukan interaksi kompleks antara plasenta dan janin (Gambar 20-29). Plasenta mengubah hormon androgen yang diproduksi oleh korteks adrenal janin, dehidroepiandrosteron (DHEA), menjadi estrogen. Plasenta tidak dapat menghasilkan estrogen sampai janin telah berkembang ke titik di mana korteks adrenalnya mengeluarkan DHEA ke dalam darah. Plasenta mengekstraksi DHEA dari darah janin dan mengubahnya menjadi estrogen, yang kemudian dikeluarkannya ke dalam darah ibu. Estrogen primer yang disintesis dengan cara ini adalah **estriol**, berbeda dari estrogen utama yang diproduksi oleh ovarium, estradiol. Karena itu, pengukuran kadar estriol dalam urin ibu dapat digunakan secara klinis menilai viabilitas janin.

Pada kasus progesteron, plasenta dapat mensintesis hormon ini segera setelah implantasi. Meskipun plasenta ini memiliki enzim yang diperlukan untuk mengubah kolesterol yang diekstraksi dari darah ibu menjadi progesteron, namun plasenta ini belum menghasilkan banyak hormon ini, karena jumlah produksinya setara dengan berat plasenta. Selama 10 minggu pertama kehamilan plasenta terlalu kecil untuk menghasilkan progesteron dalam jumlah yang memadai untuk mempertahankan jaringan endometrium. Peningkatan nyata progesteron dalam darah dalam tujuh bulan terakhir gestasi mencerminkan pertumbuhan plasenta selama periode ini.

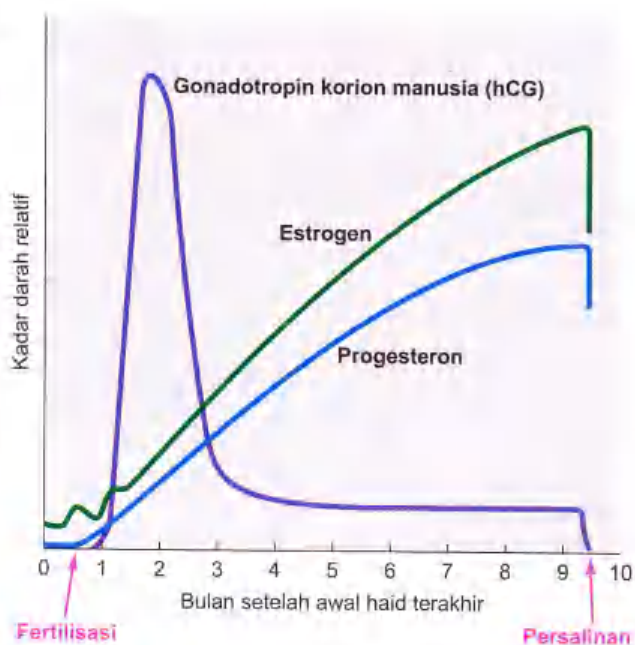
PERAN ESTROGEN DAN PROGESTERON DALAM KEHAMILAN

Seperti telah disebutkan, diperlukan konsentrasi estrogen dan progesteron yang tinggi untuk mempertahankan kehamilan normal. Estrogen merangsang pertumbuhan miometrium, yang ukurannya bertambah besar sepanjang kehamilan. Diperlukan otot uterus yang lebih kuat untuk mengeluarkan janin sewaktu persalinan. Estriol juga mendorong perkembangan duktus-duktus di kelenjar mamaria, yang akan dilalui oleh air susu sewaktu laktasi.

Progesteron melakukan berbagai peran sepanjang kehamilan. Fungsi utamanya adalah mencegah keguguran dengan menekan kontraksi miometrium uterus. Progesteron juga mendorong pembentukan sumbat mukus di kanalis servikalis, mencegah kontaminasi vagina mencapai uterus. Yang terakhir, progesteron plasenta merangsang perkembangan kelenjar susu di payudara, dalam persiapan untuk laktasi.

■ Sistem tubuh ibu berespons terhadap peningkatan kebutuhan selama kehamilan.

Masa **gestasi (kehamilan)** adalah sekitar 38 minggu dari konsepsi (40 minggu dari akhir haid terakhir). Selama gestasi, mudigah/janin tumbuh dan berkembang hingga ke tahap ia

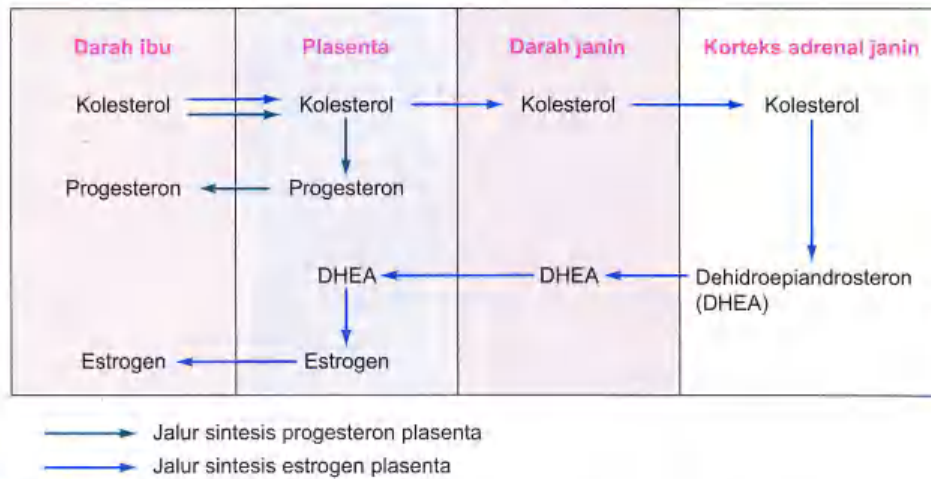


Gambar 20-28

Laju sekresi hormon plasenta.

mampu meninggalkan sistem penunjang kehidupan dari ibunya. Sementara itu, sejumlah perubahan fisik terjadi pada ibu untuk mengakomodasi kebutuhan selama kehamilan. Perubahan yang paling nyata adalah pembesaran uterus. Uterus mengembang dan bertambah beratnya lebih dari 20 kali, di luar isinya. Payudara membesar dan memiliki kemampuan untuk menghasilkan susu. Sistem-sistem tubuh di luar sistem reproduksi juga melakukan berbagai perubahan yang diperlukan. Volume darah meningkat sebesar 30%, dan sistem kardiovaskular berespons terhadap peningkatan kebutuhan oleh massa plasenta yang terus tumbuh. Penambahan berat selama kehamilan hanya sebagian yang disebabkan oleh berat janin. Sisanya terutama disebabkan oleh peningkatan berat uterus, termasuk plasenta, dan bertambahnya volume darah. Aktivitas pernapasan meningkat sekitar 20% untuk mengatasi kebutuhan tambahan pemakaian O_2 dan pengeluaran CO_2 dari janin. Pengeluaran urin meningkat, dan ginjal mengeluarkan zat-zat sisa tambahan dari janin.

Meningkatnya kebutuhan metabolik janin yang sedang tumbuh meningkatkan kebutuhan nutrisi bagi ibu. Secara umum, janin mengambil apa yang diperlukan dari ibunya, meskipun hal ini menyebabkan ibu mengalami defisit nutrisi. Sebagai contoh, hormon plasenta **human chorionic somatomammotropin** (somatomamotropin korion manusia, hCS) diperkirakan berperan menyebabkan penurunan pemakaian glukosa oleh ibu dan mobilisasi asam lemak bebas dari simpanan lemak ibu, serupa dengan efek hormon pertumbuhan (lihat h. 741) (Pada kenyataannya, hCS memiliki struktur mirip dengan hormon pertumbuhan dan prolaktin serta memperlihatkan kerja serupa). Perubahan-perubahan metabolik pada ibu yang dipicu oleh hCS menyebabkan glukosa dan asam lemak tersedia lebih banyak untuk dialihkan ke janin. Juga, jika ibu tidak mengonsumsi cukup Ca^{2+} , maka



Gambar 20-29

Sekresi estrogen dan progesteron oleh plasenta. Plasenta mengeluarkan, dalam jumlah yang semakin banyak, progesteron dan estrogen ke dalam darah ibu setelah trimester pertama. Plasenta itu sendiri dapat mengubah kolesterol menjadi progesteron (*jalur hijau*) tetapi tidak memiliki sebagian dari enzim yang dibutuhkan untuk mengubah kolesterol menjadi estrogen. Namun, plasenta dapat mengubah DHEA yang berasal dari kolesterol di korteks adrenal janin menjadi estrogen ketika DHEA mencapai plasenta melalui darah janin (*jalur biru*).

hormon plasenta lainnya yang serupa dengan hormon paratiroid, *parathyroid hormone-related peptide* (PTHrP), memobilisasi Ca^{2+} dari tulang ibu untuk menjamin kalsifikasi tulang-tulang janin (Tabel 20-5).

■ Perubahan selama akhir gestasi sebagai persiapan untuk persalinan.

Persalinan (*partus*, *pelahiran*) memerlukan (1) dilatasi kanalis servikalis ("pembukaan") untuk mengakomodasi lewatnya janin dari uterus melalui vagina ke lingkungan luar dan (2) kontraksi miometrium uterus yang cukup kuat untuk mengeluarkan janin.

Beberapa perubahan terjadi selama masa gestasi akhir sebagai persiapan untuk dimulainya persalinan. Selama dua trimester pertama gestasi, uterus relatif tetap tenang, karena efek inhibitorik progesteron kadar tinggi pada otot miometrium. Namun, selama trimester terakhir, uterus menjadi semakin peka rangsang sehingga kontraksi ringan (**kontraksi Braxton-Hicks**) dapat dialami dengan kekuatan dan frekuensi yang bertambah. Kadang kontraksi ini menjadi cukup teratur sehingga disangka sebagai awitan persalinan, suatu fenomena yang dinamai "persalinan palsu".

Selama gestasi, pintu keluar uterus tetap tertutup oleh serviks yang kaku dan tertutup rapat. Seiring dengan mendekatnya persalinan, serviks mulai melunak (atau "matang") akibat disosiasi serat jaringan ikatnya yang kuat (kolagen). Karena perlunakan ini maka serviks menjadi lentur sehingga dapat secara bertahap membuka pintu keluarnya sewaktu janin yang secara paksa didorong menekannya saat persalinan. Perlunakan serviks ini terutama disebabkan oleh **relaksin**, suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh korpus luteum kehamilan dan plasenta. Faktor lain juga berperan dalam perlunakan serviks ini. Relaksin juga melembakan jalan

lahir dengan melonggarkan jaringan ikat antara tulang-tulang panggul.

Sementara itu, janin bergeser ke bawah (janin "turun") dan dalam keadaan normal terorientasi sedemikian sehingga kepala berkontak dengan serviks sebagai persiapan untuk keluar melalui jalan lahir. Pada **persalinan sungsang**, setiap bagian tubuh selain kepala adalah bagian yang pertama kali mendekati jalan lahir.

■ Para ilmuwan semakin mengetahui faktor-faktor yang memicu dimulainya persalinan.

Kontraksi ritmik terkoordinasi, biasanya tidak nyeri pada awalnya, dimulai pada awitan persalinan sejati. Seiring dengan kemajuan persalinan, frekuensi, intensitas, dan rasa tidak nyaman yang ditimbulkan kontraksi bertambah. Kontraksi kuat dan berirama ini mendorong janin menekan serviks dan membukanya. Kemudian, setelah membuat serviks terbuka cukup lebar untuk dapat dilalui janin, kontraksi-kontraksi ini mendorong janin keluar melalui jalan lahir.

Faktor-faktor pasti yang memicu peningkatan kontraktilitas uterus dan, karenanya, memulai persalinan belum sepenuhnya diketahui, meskipun telah banyak kemajuan dicapai dalam pengungkapan rangkaian proses selama tahun-tahun terakhir. Marilah kita melihat apa yang telah diketahui tentang proses ini.

PERAN ESTROGEN KADAR TINGGI

Selama awal gestasi, kadar estrogen ibu relatif rendah, tetapi seiring dengan kemajuan kehamilan, sekresi estrogen plasenta terus meningkat. Pada hari-hari tepat menjelang persalinan, terjadi lonjakan kadar estrogen yang menyebabkan perubahan pada uterus dan serviks untuk mempersiapkan kedua struktur ini untuk persalinan dan kelahiran (Gambar 20-28

dan 20-30). Pertama, estrogen kadar tinggi mendorong sintesis konekson di dalam sel-sel otot polos uterus. Hampir sepanjang kehamilan sel-sel miometrium ini tidak secara fungsional berkaitan. Konekson yang baru terbentuk disisipkan di membran plasma miometrium untuk membentuk taut celah yang secara elektrik menyatukan sel-sel otot polos uterus sehingga mereka mampu berkontraksi secara terkoordinasi (lihat h. 77).

Secara bersamaan, estrogen kadar tinggi secara drastis dan progresif meningkatkan konsentrasi reseptor oksitosin di miometrium. Bersama-sama, perubahan-perubahan miometrium ini menyebabkan responsivitas uterus terhadap oksitosin meningkat yang akhirnya memicu persalinan.

Selain mempersiapkan uterus untuk persalinan, estrogen kadar tinggi juga mendorong pembentukan prostaglandin lokal yang berperan dalam pematangan serviks dengan merangsang enzim-enzim serviks yang secara lokal menguraikan serat kolagen. Selain itu, berbagai prostaglandin itu sendiri meningkatkan responsivitas uterus terhadap oksitosin.

PERAN OKSITOSIN

Oksitosin adalah suatu hormon peptida yang diproduksi oleh hipotalamus, disimpan di hipofisis posterior, dan dibebaskan ke dalam darah dari hipofisis posterior pada stimulasi saraf oleh hipotalamus (lihat h. 731). Oksitosin, suatu perangsang otot uterus yang kuat, berperan kunci dalam kemajuan persalinan. Namun, hormon ini semula bukan dianggap sebagai pemicu persalinan karena kadar oksitosin dalam darah tetap konstan mendekati awitan persalinan. Penemuan bahwa responsivitas uterus terhadap oksitosin pada aterm adalah 100 kali dibandingkan wanita yang tidak hamil (karena meningkatnya konsentrasi reseptor oksitosin miometrium) menyebabkan kesimpulan yang sekarang diterima luas bahwa persalinan dimulai ketika konsentrasi reseptor oksitosin mencapai suatu ambang kritis yang memungkinkan awitan kontraksi kuat terkoordinasi sebagai respons terhadap kadar oksitosin darah yang biasa.

PERAN CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE

Selama ini para ilmuwan dibuat bingung oleh faktor-faktor yang meningkatkan sekresi estrogen plasenta. Riset-riset terakhir telah memberi gambaran baru tentang mekanisme yang mungkin berperan. Bukti mengisyaratkan bahwa *corticotropin-releasing hormone* (CRH) yang dikeluarkan oleh plasenta bagian janin ke dalam sirkulasi ibu dan janin tidak saja mendorong pembentukan estrogen plasenta, sehingga akhirnya menentukan saat dimulainya persalinan, tetapi juga mendorong perubahan-perubahan di paru janin yang dibutuhkan untuk menghirup udara (Gambar 20-30). Ingatlah bahwa CRH dalam keadaan normal dikeluarkan oleh hipotalamus dan mengatur pengeluaran ACTH oleh hipofisis anterior (lihat h. 736 dan 766). Sebaliknya, ACTH merangsang pembentukan kortisol dan DHEA oleh korteks adrenal. Pada janin, banyak CRH yang berasal dari plasenta dan bukan semata-mata dari hipotalamus janin. Sekresi kortisol tambahan yang dirangsang oleh CRH mendorong pema-

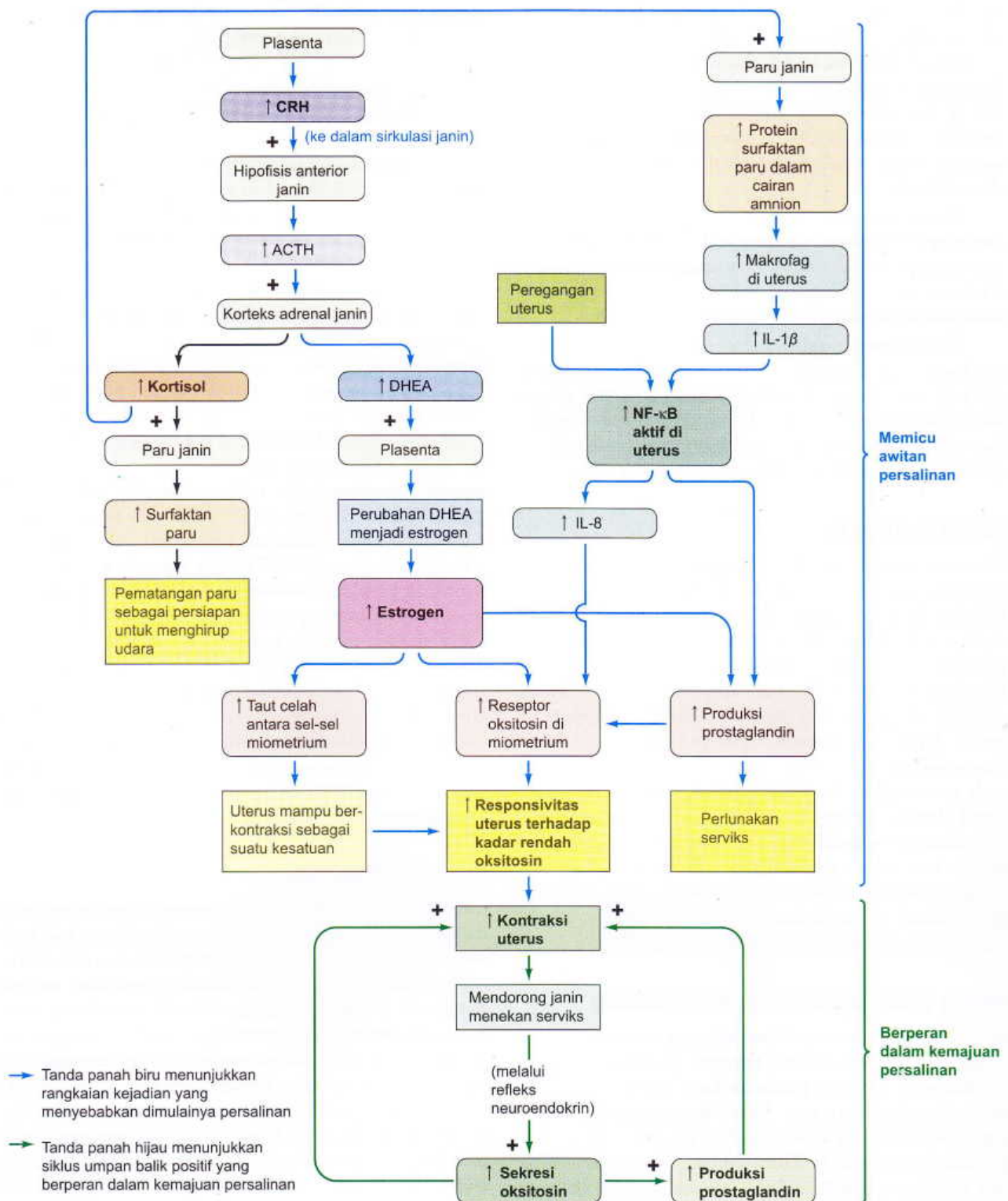
tangan paru janin. Secara spesifik, kortisol merangsang sintesis surfaktan paru, yang mempermudah ekspansi paru dan mengurangi kerja bernapas (lihat h. 513).

Peningkatan laju sekresi DHEA oleh korteks adrenal sebagai respons terhadap CRH plasenta menyebabkan peningkatan kadar sekresi estrogen plasenta. Ingatlah bahwa plasenta mengubah DHEA dari kelenjar adrenal janin menjadi estrogen, yang kemudian masuk ke dalam aliran darah ibu (Gambar 20-29). Jika sudah cukup tinggi, estrogen ini mengaktifkan proses-proses yang memulai persalinan. Karena itu, durasi kehamilan dan persalinan ditentukan terutama oleh kecepatan produksi CRH plasenta. Demikianlah, "**jam plasenta**" menandai rentang waktu hingga persalinan. Saat persalinan telah ditentukan sejak awal kehamilan, dengan kelahiran pada titik akhir proses pematangan yang terjadi sepanjang proses gestasi. Detik jam plasenta diukur oleh laju sekresi plasenta. Seiring dengan kemajuan kehamilan, kadar CRH dalam plasma ibu meningkat. Para peneliti dapat secara akurat memperkirakan waktu persalinan dengan mengukur kadar CRH plasma ibu bahkan sejak akhir trimester pertama. Kadar yang lebih tinggi daripada normal dilaporkan berkaitan dengan persalinan prematur, sedangkan kadar yang lebih rendah daripada normal mengisyaratkan persalinan melewati jadwal. Hal ini dan data lain menunjukkan bahwa persalinan dimulai ketika kadar kritis CRH plasenta tercapai. Kadar kritis CRH ini memastikan bahwa ketika persalinan dimulai, bayi telah siap hidup di luar rahim. Hal ini dicapai melalui peningkatan secara bersamaan kortisol janin yang diperlukan untuk pematangan paru dan estrogen yang diperlukan untuk menimbulkan perubahan-perubahan pada uterus untuk memulai persalinan. Teka-teki yang masih tertinggal mengenai jam plasenta adalah, apa yang mengontrol sekresi CRH?

PERAN PERADANGAN

Yang menarik, riset-riset terakhir menunjukkan bahwa peradangan berperan sentral dalam proses persalinan, baik pada awitan persalinan aterm maupun persalinan prematur. Kunci pada respons peradangan ini adalah pengaktifan **nuclear factor κ B** (NF- κ B) di uterus. NF- κ B mendorong pembentukan sitokin-sitokin peradangan misalnya *interleukin-8* (IL-8) (lihat h. 474) dan prostaglandin yang meningkatkan kepekaan uterus terhadap berbagai pembawa pesan kimiawi pemicu kontraksi dan membantu melunakkan serviks. Apa yang mengaktifkan NF- κ B sehingga terjadi rangkaian proses peradangan yang membantu memulai persalinan? Berbagai faktor yang berkaitan dengan awitan persalinan aterm dan persalinan prematur dapat menyebabkan lonjakan NF- κ B. Faktor-faktor tersebut mencakup peregangan otot uterus dan adanya protein surfaktan paru SP-A di cairan amnion. SP-A mendorong migrasi makrofag janin ke uterus. Makrofag ini, selanjutnya, menghasilkan sitokin peradangan *interleukin 1 β* (IL-1 β) yang mengaktifkan NF- κ B. Dengan cara ini, pematangan paru janin ikut serta memulai persalinan.

CATATAN KLINIS. Persalinan prematur dapat dipicu oleh infeksi bakteri dan reaksi alergi yang mengaktifkan NF- κ B. Demikian juga, kehamilan multijanin berisiko



Gambar 20-30
Inisiasi dan perkembangan persalinan.

mengalami persalinan prematur, mungkin karena peningkatan peregangan uterus memicu pengaktifan dini NF- κ B.

■ Persalinan berlangsung melalui siklus umpan balik positif.

Setelah estrogen kadar tinggi dan berbagai sitokin inflamasi meningkatkan kepekaan uterus terhadap oksitosin hingga ke suatu tingkat kritis dan kontraksi uterus yang teratur telah dimulai, kontraksi miometrium ini secara progresif bertambah sering, kuat, dan lama sepanjang persalinan sampai isi uterus dikeluarkan. Pada awal persalinan, kontraksi berlangsung 30 detik atau kurang dan terjadi setiap sekitar 25 sampai 30 menit; pada akhir persalinan, kontraksi tersebut berlangsung 60 sampai 90 detik dan terjadi setiap 2 sampai 3 menit.

Seiring dengan kemajuan persalinan, terjadi siklus umpan balik positif yang melibatkan oksitosin dan prostaglandin serta secara terus-menerus meningkatkan kontraksi miometrium (Gambar 20-30). Setiap kontraksi uterus dimulai di puncak uterus dan menyapu ke bawah, mendorong janin menuju serviks. Tekanan janin terhadap serviks menyebabkan dua hal. Pertama, kepala janin mendorong serviks yang telah lunak dan menyebabkan kanalis servikalis membuka. Kedua, peregangan serviks merangsang pelepasan oksitosin melalui refleksi neuroendokrin. Stimulasi reseptor-reseptor di serviks sebagai respons terhadap tekanan janin menyebabkan pengiriman sinyal saraf melalui medula spinalis ke hipotalamus, yang selanjutnya memicu pelepasan oksitosin dari hipofisis posterior. Oksitosin tambahan ini menyebabkan kontraksi uterus menjadi lebih kuat. Akibatnya janin terdorong lebih kuat menekan serviks, merangsang pelepasan lebih banyak oksitosin, dan demikian seterusnya. Siklus ini bertambah kuat karena oksitosin merangsang produksi prostaglandin oleh desidua. Sebagai perangsang miometrium yang kuat, prostaglandin meningkatkan kontraksi uterus lebih lanjut. Sekresi oksitosin, produksi prostaglandin, dan kontraksi uterus terus meningkat melalui umpan balik positif sepanjang persalinan sampai kelahiran janin menyimpulkan tekanan pada serviks.

TAHAP PERSALINAN

Persalinan dibagi menjadi tiga tahap: (1) dilatasi serviks, (2) kelahiran bayi, dan (3) kelahiran plasenta (Gambar 20-31). Pada permulaan persalinan atau suatu waktu pada tahap pertama, membran yang membungkus kantung amnion, atau "kantung air", pecah. Cairan amnion (air ketuban) yang keluar dari vagina membantu melumasi jalan lahir.

■ *Tahap pertama.* Selama tahap pertama, serviks dipaksa melebar untuk mengakomodasi garis tengah kepala bayi, biasanya hingga maksimal 10 cm. Tahap ini adalah yang paling lama, berlangsung dari beberapa jam sampai 24 jam pada kehamilan pertama. Jika bagian tubuh lain janin selain kepala yang menghadap ke serviks maka bagian tersebut biasanya kurang efektif daripada kepala untuk "membelah" serviks. Kepala memiliki garis tengah terbesar pada tubuh bayi. Jika bayi mendekati jalan lahir dengan kaki terlebih dahulu maka kaki mungkin tidak dapat melebarkan serviks

cukup lebar untuk dilalui kepala. Pada kasus ini, tanpa intervensi medis kepala bayi akan tersangkut di belakang lubang serviks yang sempit.

■ *Tahap kedua.* Tahap kedua persalinan, pengeluaran bayi yang sebenarnya, dimulai setelah dilatasi (pembukaan) serviks lengkap. Ketika bayi mulai bergerak melewati serviks dan vagina, reseptor-reseptor regang di vagina mengaktifkan suatu refleksi saraf yang memicu kontraksi dinding abdomen secara sinkron dengan kontraksi uterus. Kontraksi abdomen ini sangat meningkatkan gaya yang mendorong bayi melewati jalan lahir. Ibu dapat membantu mengeluarkan bayinya dengan secara sengaja mengontraksikan otot-otot abdomennya bersamaan dengan kontraksi uterus (yaitu, "mengejan" saat timbul nyeri persalinan). Tahap 2 biasanya jauh lebih singkat daripada tahap pertama dan berlangsung 30 sampai 90 menit. Bayi masih melekat ke plasenta oleh tali pusat saat lahir. Tali pusat ini diikat dan dipotong, dengan puntung akan menciut dalam beberapa hari untuk membentuk **umbilikus (pusar)**.

■ *Tahap ketiga.* Segera setelah bayi lahir, terjadi rangkaian kontraksi uterus kedua yang memisahkan plasenta dari miometrium dan mengeluarkannya melalui vagina. Pelahiran plasenta, atau *afterbirth*, merupakan tahap ketiga persalinan, biasanya merupakan tahap paling singkat yaitu selesai dalam 15 sampai 30 menit setelah bayi lahir. Setelah plasenta dikeluarkan, kontraksi miometrium yang berkelanjutan menyebabkan pembuluh darah uterus yang mengalir ke tempat perlekatan plasenta terjepit untuk mencegah perdarahan.

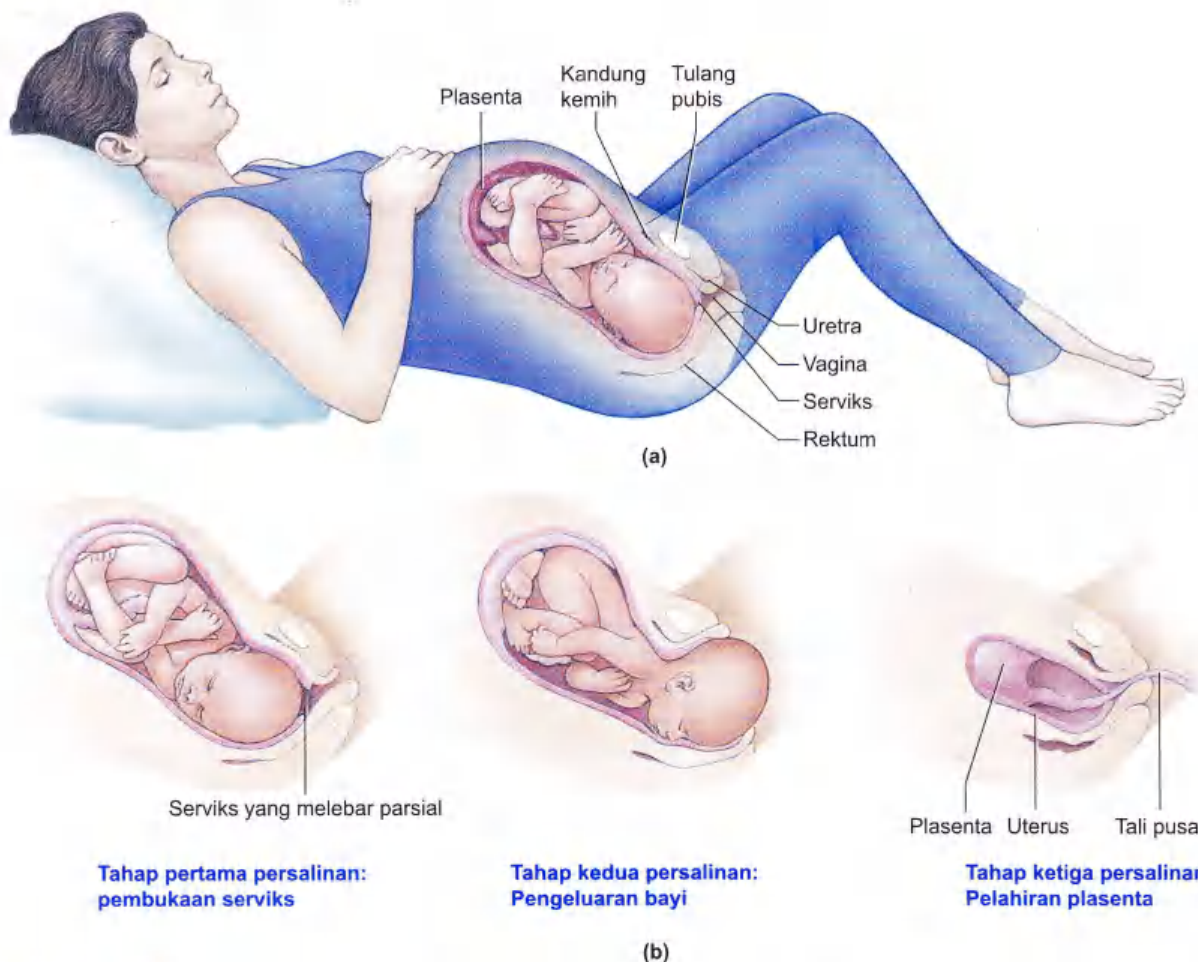
INVOLUSI UTERUS

Setelah kelahiran, uterus menciut ke ukuran pragestasinya, suatu proses yang dikenal sebagai **involusi**, yang berlangsung empat sampai enam minggu. Selama involusi, jaringan endometrium yang tertinggal dan tidak dikeluarkan bersama plasenta secara bertahap mengalami disintegrasi dan terlepas, menghasilkan duh vagina yang disebut **lochia** dan terus keluar selama tiga sampai enam minggu setelah persalinan. Setelah periode ini, endometrium pulih ke keadaan sebelum hamil.

Involusi terutama disebabkan oleh penurunan tajam estrogen dan progesteron darah saat plasenta sebagai sumber steroid ini keluar ketika persalinan. Proses ini dipercepat pada ibu yang menyusui bayinya, karena terjadi pelepasan oksitosin akibat rangsang hisapan di puting payudara. Selain berperan penting dalam menyusui, pelepasan oksitosin yang dipicu oleh menyusui ini mendorong kontraksi miometrium yang membantu mempertahankan tonus otot uterus, mempercepat involusi. Involusi biasanya tuntas dalam waktu sekitar empat minggu pada ibu yang menyusui tetapi memerlukan hingga sekitar enam minggu pada mereka yang tidak menyusui bayinya.

■ Laktasi memerlukan masukan sinyal berbagai hormon.

Sistem reproduksi wanita menunjang kehidupan bayi sejak konsepsi, semasa gestasi, hingga tahap awal kehidupan di luar rahim. Susu (atau ekuivalennya) merupakan nutrisi esensial bagi kelangsungan hidup bayi. Karena itu, selama gestasi



Gambar 20-31

Tahap-tahap persalinan. (a) Posisi janin menjelang akhir kehamilan. (b) Tahap-tahap persalinan.

kelenjar mamaria, atau **payudara** dipersiapkan untuk **laktasi** (pembentukan susu).

Payudara pada wanita yang tidak hamil terutama terdiri dari jaringan lemak dan sistem duktus rudimenter. Ukuran payudara ditentukan oleh jumlah jaringan lemak, yang tidak ada kaitannya dengan kemampuan menghasilkan air susu.

PERSIAPAN PAYUDARA UNTUK LAKTASI

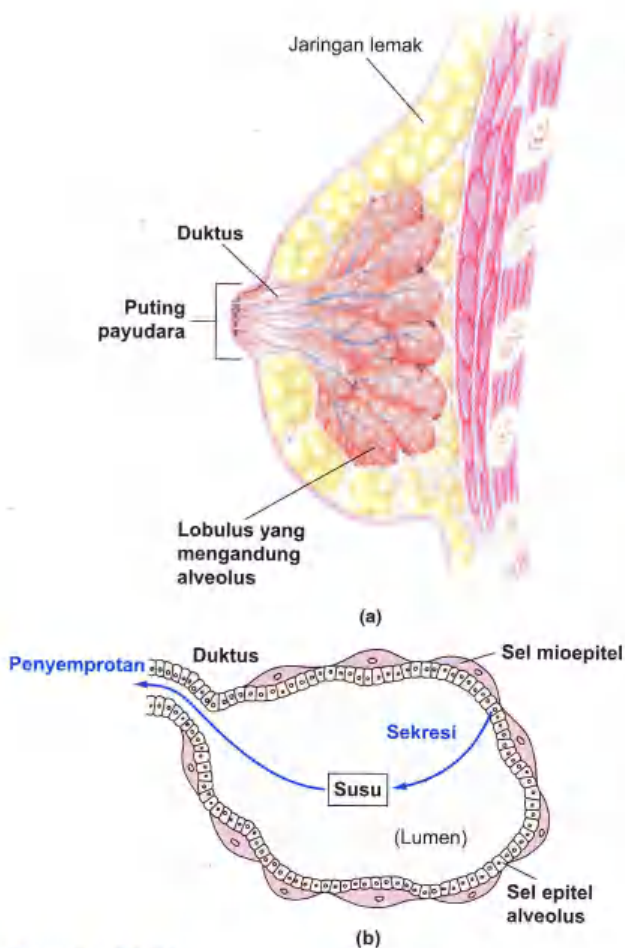
Di bawah pengaruh lingkungan hormonal yang terdapat selama kehamilan, kelenjar mamaria mengembangkan struktur dan fungsi kelenjar internal yang diperlukan untuk menghasilkan susu. Payudara yang mampu menghasilkan susu memiliki anyaman duktus yang semakin kecil yang bercabang dari puting payudara dan berakhir di lobulus (Gambar 20-32a). Setiap lobulus terdiri dari sekelompok kelenjar mirip kantung yang dilapisi oleh epitel dan menghasilkan susu serta dinamai **alveolus**. Susu dibentuk oleh sel epitel kemudian disekresikan ke dalam lumen alveolus, lalu dialirkan oleh duktus pengumpul susu yang membawa susu ke permukaan puting payudara (Gambar 20-32b).

Selama kehamilan, *estrogen* kadar tinggi mendorong perkembangan ekstensif duktus, sementara *progesteron* kadar

tinggi merangsang pembentukan alveolus-lobulus. Peningkatan konsentrasi *prolaktin* (suatu hormon hipofisis anterior yang dirangsang oleh peningkatan kadar estrogen) dan *human chorionic somatomammotropin* (suatu hormon plasenta yang memiliki struktur serupa dengan hormon pertumbuhan dan prolaktin) juga ikut berperan dalam perkembangan kelenjar mamaria dengan menginduksi sintesis enzim-enzim yang dibutuhkan untuk memproduksi susu.

HAMBATAN LAKTASI SELAMA KEHAMILAN

Sebagian besar perubahan di payudara terjadi selama paruh pertama kehamilan sehingga pada pertengahan kehamilan kelenjar mamaria telah mampu sepenuhnya menghasilkan susu. Namun, sekresi susu tidak terjadi sampai persalinan. Konsentrasi estrogen dan progesteron yang tinggi selama paruh terakhir kehamilan mencegah laktasi dengan menghambat efek stimulatorik prolaktin pada sekresi susu. Prolaktin adalah perangsang utama sekresi susu. Karena itu, meskipun steroid-steroid plasenta berkadar tinggi tersebut merangsang perkembangan perangkat penghasil susu di payudara namun hormon-hormon ini juga mencegah kelenjar mamaria beroperasi hingga bayi lahir dan susu dibutuhkan.



Gambar 20-32

Anatomi kelenjar mamaria. (a) Struktur internal kelenjar mamaria, pandangan lateral. (b) Gambaran skematik struktur mikroskopik sebuah alveolus di dalam kelenjar mamaria. Sel-sel epitel alveolus mensekresikan susu ke dalam lumen. Kontraksi sel mioepitel sekitar menyemprotkan susu keluar melalui duktus.

Penurunan mendadak estrogen dan progesteron yang terjadi dengan keluarnya plasenta saat persalinan memicu laktasi. (Kini kita telah menyelesaikan pembahasan tentang fungsi estrogen dan progesteron selama gestasi dan laktasi serta sepanjang kehidupan reproduksi wanita. Fungsi-fungsi ini diringkaskan di Tabel 20-6).

STIMULASI LAKTASI OLEH PENGHISAPAN

Setelah produksi susu dimulai setelah persalinan, dua hormon berperan penting untuk mempertahankan laktasi: (1) *prolaktin*, yang meningkatkan sekresi susu, dan (2) *oksitosin*, yang menyebabkan ejeksi (penyemprotan) susu. **Penyemprotan susu**, atau ***milk letdown***, merujuk kepada ekspulsi paksa susu dari lumen alveolus keluar melalui duktus. Pelepasan kedua hormon ini dirangsang oleh refleksi neuroendokrin yang dipicu oleh penghisapan puting payudara oleh bayi (Gambar 20-33). Marilah kita bahas masing-masing hormon tersebut secara lebih detail.

■ **Pelepasan oksitosin dan penyemprotan susu.** Bayi tidak dapat secara langsung menghisap susu keluar dari lumen alveolus. Susu harus secara aktif diperas keluar alveolus dan masuk ke duktus dan menuju ke puting payudara, oleh kontraksi sel-sel mioepitel khusus (sel epitel mirip otot) yang mengelilingi setiap alveolus (Gambar 20-32b). Penghisapan payudara oleh bayi merangsang ujung saraf sensorik di puting, menimbulkan potensial aksi yang merambat melalui

Tabel 20-6

Kerja Estrogen dan Progesteron

ESTROGEN

Efek pada Jaringan Spesifik Seks

Esensial bagi pematangan dan pelepasan sel telur
Merangsang pertumbuhan dan memelihara keseluruhan saluran reproduksi wanita
Merangsang proliferasi sel granulosa, yang menyebabkan pematangan folikel
Mengencerkan mukus serviks untuk memudahkan penetrasi sperma
Meningkatkan transpor sperma ke tuba uterina dengan merangsang kontraksi uterus dan tuba uterina
Merangsang pertumbuhan endometrium dan miometrium
Memicu sintesis reseptor progesteron di endometrium
Memicu awitan persalinan dengan meningkatkan responsivitas uterus terhadap oksitosin pada akhir masa gestasi melalui efek ganda: dengan merangsang sintesis reseptor oksitosin miometrium dan dengan meningkatkan taut celah miometrium sehingga uterus dapat berkontraksi sebagai suatu kesatuan terpadu sebagai respons terhadap oksitosin

Efek Reproduksi Lainnya

Mendorong perkembangan karakteristik seks sekunder
Mengontrol sekresi GnRH dan gonadotropin
Kadar rendah menghambat sekresi
Kadar tinggi merupakan penyebab lonjakan LH
Merangsang perkembangan duktus di payudara selama gestasi
Menghambat efek prolaktin yang merangsang pengeluaran susu selama gestasi

Efek Nonreproduktif

Mendorong pengendapan lemak
Meningkatkan kepadatan tulang
Menutup lempeng epifisis

PROGESTERON

Mempersiapkan lingkungan yang sesuai untuk memelihara mudigah/janin yang sedang tumbuh
Mendorong pembentukan sumbat mukus tebal di kanalis servikalis
Menghambat sekresi GnRH hipotalamus dan gonadotropin
Merangsang perkembangan alveolus di payudara selama gestasi
Menghambat efek prolaktin yang merangsang pengeluaran susu selama gestasi
Menghambat kontraksi uterus selama gestasi

medula spinalis ke hipotalamus. Hipotalamus, setelah diaktifkan, memicu pengeluaran oksitosin dari hipofisis posterior. Oksitosin, selanjutnya, merangsang kontraksi sel mioepitel di payudara untuk penyemprotan susu. *Milk letdown* ini berlanjut selama bayi terus menyusui. Dengan cara ini, refleksi penyemprotan susu menjamin bahwa payudara mengeluarkan susu hanya ketika dan dalam jumlah yang dibutuhkan oleh bayi. Meskipun alveolus mungkin penuh susu namun susu tersebut tidak dapat dikeluarkan tanpa oksitosin. Namun, refleksi ini dapat terkondisi oleh rangsangan di luar hisapan. Sebagai contoh, tangisan bayi dapat memicu *milk letdown*, menyebabkan susu keluar dari puting. Sebaliknya, stres psikologis, yang bekerja melalui hipotalamus, dapat dengan mudah menghambat penyemprotan susu. Karena itu, sikap positif terhadap menyusui dan lingkungan yang santai adalah esensial bagi keberhasilan proses menyusui.

■ **Pelepasan prolaktin dan sekresi susu.** Penghisapan tidak saja memicu pelepasan oksitosin tetapi juga merangsang produksi prolaktin. Pengeluaran prolaktin oleh hipofisis anterior dikontrol oleh dua sekresi hipotalamus: *prolactin-inhibiting hormone* (PIH) dan *prolactin-releasing hormone* (PRH). PIH sekarang diketahui merupakan dopamin, yang juga berfungsi sebagai neurotransmitter di otak. Sifat kimiawi PRH belum diketahui dengan pasti tetapi para ilmuwan menduga

PRH sebagai *oksitosin* yang dikeluarkan oleh hipotalamus ke dalam sistem porta hipotalamus-hipofisis untuk merangsang sekresi prolaktin oleh hipofisis anterior (lihat h. 736). Peran oksitosin ini berbeda dari peran oksitosin yang diproduksi oleh hipotalamus dan disimpan di hipofisis posterior.

Sepanjang kehidupan seorang wanita, PIH memiliki pengaruh dominan, sehingga konsentrasi prolaktin normalnya tetap rendah. Selama laktasi, setiap kali bayi menghisap terjadi letupan sekresi prolaktin. Impuls-impuls aferen yang dipicu di puting payudara oleh penghisapan dibawa oleh medula spinalis ke hipotalamus. Refleksi ini akhirnya menyebabkan pelepasan prolaktin oleh hipofisis anterior, meskipun belum jelas apakah ini disebabkan oleh inhibisi sekresi PIH atau stimulasi PRH atau keduanya. Prolaktin kemudian bekerja pada epitel alveolus untuk mendorong sekresi susu untuk menggantikan susu yang keluar (Gambar 20-33).

Stimulasi secara bersamaan penyemprotan dan produksi susu oleh hisapan memastikan bahwa kecepatan produksi susu seimbang dengan kebutuhan bayi akan susu. Semakin sering bayi menyusui, semakin banyak susu yang keluar melalui penyemprotan dan semakin banyak susu yang diproduksi untuk pemberian berikutnya.

Selain prolaktin, yaitu faktor terpenting yang mengontrol sintesis susu, paling tidak terdapat empat hormon lain yang esensial atas peran permissifnya dalam produksi susu: kortisol, insulin, hormon paratiroid, dan hormon pertumbuhan.

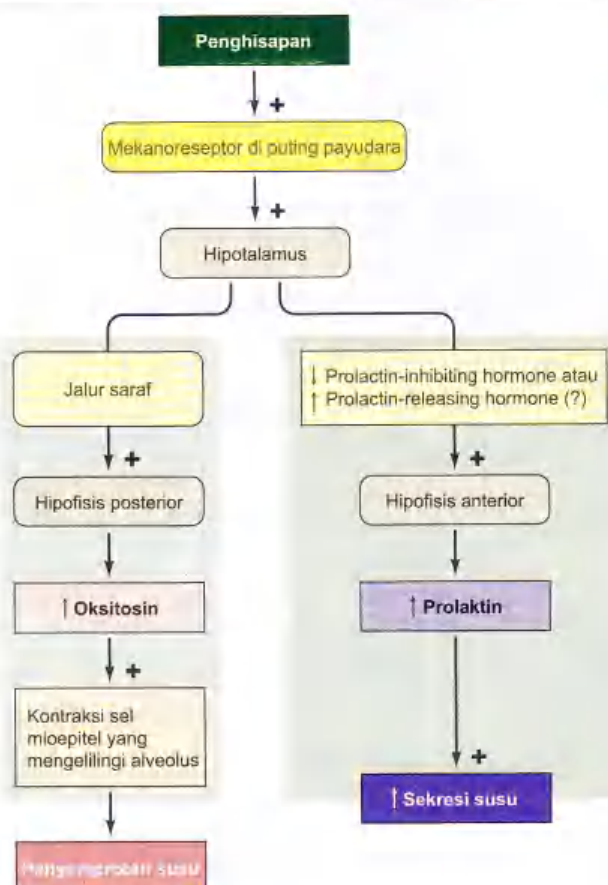
■ Menyusui menguntungkan baik bagi bayi maupun ibunya.

Dari segi gizi, **susu** terdiri dari air, lemak trigliserida, karbohidrat laktosa (gula susu), sejumlah protein, vitamin, dan mineral kalsium dan fosfor.

KEUNTUNGAN MENYUSUI BAGI BAYI

Selain nutrien, susu mengandung sejumlah sel imun, antibodi, dan bahan senyawa lain yang membantu melindungi bayi terhadap infeksi sampai ia dapat membentuk sendiri respons imun yang efektif beberapa bulan setelah lahir. **Kolostrum**, susu yang diproduksi selama lima hari pertama setelah persalinan, mengandung sedikit lemak dan laktosa tetapi dengan komponen-komponen imunoprotektif yang tinggi. Semua bayi manusia memerlukan imunitas pasif selama gestasi oleh antibodi yang menembus plasenta dari ibu kepada janinnya (lihat h. 464). Namun, antibodi-antibodi ini berumur pendek dan tidak dapat menetap hingga bayi dapat membentuk sendiri pertahanan imunologis. Bayi yang mendapat air susu ibu (ASI) memperoleh keuntungan selama periode rentan ini melalui berbagai mekanisme:

■ ASI mengandung banyak sel imun—baik *limfosit* T dan B, makrofag, maupun neutrofil (lihat h. 431-433)—yang menghasilkan antibodi dan langsung menghancurkan mikroorganisme patogenik. Sel-sel ini sangat banyak terdapat dalam kolostrum.



Gambar 20-33
Refleks penghisapan

■ *IgA sekretorik*, suatu jenis khusus antibodi, terdapat dalam jumlah besar di ASI. IgA sekretorik terdiri dari dua molekul antibodi IgA (lihat h. 459) yang disarukan oleh apa yang disebut sebagai komponen sekretorik yang membantu melindungi antibodi dari destruksi oleh getah lambung bayi yang asam dan enzim-enzim pencernaan. Koleksi antibodi IgA yang diterima oleh bayi yang mendapat ASI ditujukan secara spesifik terhadap patogen tertentu di lingkungan ibu-dan, karenanya, di lingkungan bayi itu juga. Karena itu, antibodi-antibodi ini melindungi bayi dari mikroba infeksi yang kemungkinan besar dijumpai oleh bayi tersebut.

■ Sebagian komponen dalam ASI, misalnya *mukus*, melekat ke mikroorganisme yang berpotensi menjadi patogen, mencegahnya melekat ke dan menembus mukosa usus.

■ *Laktoferin* adalah konstituen ASI yang menghambat pertumbuhan bakteri berbahaya dengan mengurangi ketersediaan besi, suatu mineral yang dibutuhkan untuk perkembangbiakan patogen-patogen ini (lihat h. 453).

■ *Faktor bifidus* pada ASI, berbeda dari laktoferin, mendorong multiplikasi mikroorganisme nonpatogen *Lactobacillus bifidus* di saluran cerna bayi. Pertumbuhan bakteri tak berbahaya ini membantu mendesak pertumbuhan bakteri yang berpotensi merugikan.

■ Komponen-komponen lain dalam ASI mendorong pematangan sistem pencernaan bayi sehingga bayi lebih tahan terhadap bakteri dan virus penyebab diare.

■ Masih ada faktor-faktor lain dalam ASI yang belum diketahui yang mempercepat perkembangan kemampuan sistem imun bayi.

Karena itu, ASI membantu melindungi bayi dari penyakit melalui beragam cara.

Sebagian studi mengisyaratkan bahwa selain manfaat ASI selama masa bayi, menyusui juga dapat mengurangi risiko timbulnya penyakit tertentu pada kehidupan selanjutnya. Contohnya adalah alergi misalnya asma, penyakit otoimun misalnya diabetes melitus tipe 1, dan kanker misalnya limfoma.

Bayi yang mendapat susu formula yang terbuat dari susu sapi atau bahan lain tidak memiliki keunggulan protektif yang diberikan oleh susu ibu dan, karenanya, memperlihatkan peningkatan insidens infeksi saluran cerna, saluran napas, dan telinga daripada bayi yang mendapat ASI. Saluran cerna neonatus juga lebih siap mengolah susu manusia daripada susu formula yang berasal dari susu sapi sehingga bayi yang mendapat susu botol cenderung lebih sering mengalami gangguan pencernaan.

KEUNTUNGAN MENYUSUI BAGI IBU

Menyusui juga menguntungkan bagi ibu. Pelepasan oksitosin yang dipicu oleh menyusui mempercepat involusi uterus. Selain itu, penghisapan oleh bayi menekan siklus haid dengan menghambat sekresi LH dan FSH, mungkin dengan menghambat GnRH. Karena itu, laktasi cenderung mencegah ovulasi, menurunkan kemungkinan kehamilan berikutnya (meskipun bukan cara kontrasepsi yang handal). Mekanisme ini memungkinkan semua sumber daya ibu

dicurahkan kepada bayinya dan bukan dibagi dengan mudigah baru.

PENGHENTIAN PRODUKSI SUSU SAAT PENYAPIHAN

Ketika bayi disapih, terjadi dua mekanisme yang berperan menghentikan produksi susu. Pertama, tanpa penghisapan, sekresi prolaktin tidak terangsang sehingga stimulus utama untuk sintesis dan sekresi susu yang berkelanjutan lenyap. Juga, karena tidak terjadi penghisapan dan tidak terjadi pelepasan oksitosin maka *milk letdown* tidak terjadi. Karena produksi susu tidak langsung berhenti maka terjadi akumulasi susu di alveolus dan menyebabkan payudara membengkak. Tekanan yang terbentuk kemudian bekerja langsung pada sel epitel alveolus untuk menekan produksi susu lebih lanjut. Karena itu, berhentinya laktasi saat penyapihan terjadi karena tidak adanya rangsangan terhadap sekresi prolaktin dan oksitosin oleh penghisapan bayi.

■ Akhir adalah suatu permulaan yang baru.

Reproduksi adalah topik yang tepat untuk mengakhiri pembahasan kita tentang fisiologi dari sel hingga sistem. Sel tunggal yang terbentuk dari penyatuan gamet pria dan wanita membelah secara mitosis dan berdiferensiasi menjadi individu multisel yang terbentuk dari sejumlah sistem tubuh berbeda yang berinteraksi secara kooperatif untuk mempertahankan homeostasis (yaitu, stabilitas lingkungan internal). Semua proses homeostatik yang bersifat menunjang kehidupan yang disajikan di buku ini akan kembali berulang pada permulaan sebuah kehidupan baru.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Sistem reproduksi bersifat unik karena tidak esensial untuk homeostasis atau kelangsungan hidup individu tetapi esensial untuk mempertahankan kehidupan dari generasi ke generasi. Reproduksi bergantung pada penyatuan gamet pria dan wanita (sel reproduktif), yang masing-masing mengandung separuh set kromosom, untuk membentuk individu baru dengan set lengkap kromosom yang unik. Tidak seperti sistem tubuh lain, yang pada hakikatnya sama pada kedua jenis kelamin, sistem reproduksi pria dan wanita sangat berbeda, sesuai dengan peran mereka yang berbeda dalam proses reproduksi.

Sistem pada pria dirancang untuk secara terus-menerus menghasilkan sejumlah besar spermatozoa yang dapat bergerak yang akan diberikan kepada wanita selama tindakan seks. Gamet pria harus diproduksi dalam jumlah banyak karena dua alasan: (1) Hanya sebagian kecil spermatozoa yang bertahan hidup selama perjalanan berat melintasi saluran reproduksi wanita ke tempat pembuahan; dan (2) diperlukan kerja sama banyak spermatozoa untuk meluruh-

kan sawar yang mengelilingi gamet wanita (ovum atau sel telur) agar satu spermatozoa dapat menembus dan menyatu dengan ovum.

Sistem reproduksi wanita mengalami perubahan kompleks yang bersifat siklik bulanan. Selama paruh pertama siklus terjadi penyiapan satu ovum nonmoril untuk dibebaskan. Selama paruh kedua, sistem reproduksi diarahkan untuk mempersiapkan lingkungan yang sesuai untuk menunjang ovum jika terjadi fertilisasi (penyatuan dengan spermatozoa). Jika tidak terjadi pembuahan maka lingkungan suportif yang telah dipersiapkan di dalam uterus akan terlepas, dan daur kembali diulang seiring dengan penyiapan sebuah ovum untuk dibebaskan. Jika fertilisasi terjadi maka sistem reproduksi wanita akan menyesuaikan diri untuk menunjang pertumbuhan dan perkembangan individu baru sampai ia dapat bertahan hidup sendiri di lingkungan luar.

Terdapat tiga kesamaan penting pada sistem reproduksi pria dan wanita, meskipun struktur dan fungsi keduanya berbeda bermakna. Pertama, jaringan reproduksi yang sama yang belum berdiferensiasi pada mudigah dapat berkembang menjadi saluran reproduksi pria atau wanita, masing-masing bergantung pada keberadaan atau ketiadaan, faktor-faktor penentu pria. Kedua, hormon-hormon yang sama—yaitu GnRH hipotalamus serta FSH dan LH hipofisis anterior—mengontrol fungsi reproduksi kedua jenis kelamin. Pada kedua kasus, steroid dan inhibin gonad bekerja secara umpan balik negatif untuk mengontrol sekresi hipotalamus dan hipofisis anterior. Ketiga, proses-proses yang sama berlangsung di nukleus gamet yang sedang berkembang selama pembentukan sperma dan sel telur, meskipun pria menghasilkan jutaan sperma dalam satu hari sementara wanita hanya menghasilkan sekitar 400 ovum seumur hidupnya.

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 811-819)

- Kedua jenis kelamin menghasilkan gamet (sel reproduksi), sperma pada pria dan ovum (sel telur) pada wanita, masing-masing mengandung satu anggota dari setiap 23 pasang kromosom yang ada pada sel manusia. Penyatuan sperma dan ovum saat pembuahan menghasilkan individu baru dengan 23 pasangan lengkap kromosom, separuh dari ayah dan separuh dari ibu. (*Lihatlah Gambar 20-3*).
- Sistem reproduksi pada pria dan wanita berbeda secara anatomis dan fungsional. Pria menghasilkan sperma dan menyalurkannya ke wanita. Wanita menghasilkan ovum, menerima sperma, dan menciptakan lingkungan yang sesuai untuk menunjang tumbuh kembang ovum yang telah dibuahi sampai individu baru tersebut dapat bertahan hidup sendiri di dunia luar.
- Pada kedua jenis kelamin, sistem reproduksi terdiri dari (1) sepasang gonad, testis pada pria dan ovarium pada wanita, yaitu organ reproduksi primer yang menghasilkan gamet dan mengeluarkan hormon-hormon seks; (2) saluran reproduksi yang terdiri dari sistem duktus yang menyalurkan dan/atau menampung gamet setelah diproduksi; dan (3) kelenjar seks tambahan yang menghasilkan sekresi untuk menunjang gamet. Bagian sistem reproduksi yang terlihat dari luar membentuk genitalia eksterna. (*Lihatlah Gambar 20-1 dan 20-2*).
- Karakteristik seks sekunder adalah gambaran yang membedakan antara pria dan wanita yang tidak secara langsung berkaitan dengan reproduksi.
- Penentuan jenis kelamin adalah suatu fenomena genetik yang bergantung pada kombinasi kromosom-kromosom seks pada saat fertilisasi; kombinasi XY adalah pria genetik dan kombinasi XX adalah wanita genetik. (*Lihatlah Gambar 20-4*).
- Istilah *diferensiasi seks* merujuk kepada perkembangan gonad, saluran reproduksi, dan genitalia eksterna masa mudigah mengikuti garis pria atau wanita, yang menghasilkan jenis kelamin anatomik yang dapat dilihat. Dengan

keberadaan faktor-faktor maskulinisasi, terbentuk sistem reproduksi pria; tanpa keberadaan faktor-faktor tersebut, terbentuk sistem reproduksi wanita. (*Lihatlah Gambar 20-4, 20-5, dan 20-6*).

Fisiologi Reproduksi Pria (h. 819-828)

- Testis terletak di skrotum. Suhu yang lebih dingin di skrotum daripada di rongga abdomen merupakan hal esensial bagi spermatogenesis.
- Spermatogenesis (pembentukan sperma) terjadi di tubulus seminiferus testis yang merupakan saluran yang sangat berkelok-kelok. (*Lihatlah Gambar 20-7 dan 20-8*).
- Sel Leydig di ruang interstisial antara tubulus-tubulus ini mengeluarkan hormon seks pria testosteron ke dalam darah. (*Lihatlah Gambar 20-7*).
- Testosteron disekresikan sebelum lahir untuk memaskulinisasi sistem reproduksi yang sedang terbentuk; kemudian sekresinya berhenti sampai pubertas, saat sekresi kembali dimulai dan berlanjut seumur hidup. Testosteron berperan dalam pematangan dan pemeliharaan keseluruhan saluran reproduksi pria, pembentukan karakteristik seks sekunder, dan libido. (*Lihatlah Tabel 20-1*).
- Testis diatur oleh hormon hipofisis anterior, *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH). Hormon-hormon gonadotropik ini, selanjutnya, dikontrol oleh *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) hipotalamus. (*Lihatlah Gambar 20-10*).
- Sekresi testosteron diatur oleh stimulasi LH terhadap sel Leydig, dan melalui mekanisme umpan balik negatif, testosteron menghambat sekresi gonadotropin. (*Lihatlah Gambar 20-10*).
- Spermatogenesis memerlukan testosteron dan FSH. Testosteron merangsang pembelahan mitotik dan meiotik yang dibutuhkan untuk mengubah sel germinativum diploid yang belum berdiferensiasi, spermatogonia, menjadi spermatid haploid yang belum berdiferensiasi. FSH merangsang *remodeling* spermatid menjadi spermatozoa

yang sangat khusus dan mampu bergerak. (*Lihatlah Gambar 20-8*).

- Spermatozoa terdiri dari bagian kepala yang berisi DNA dengan akrosom berisi enzim di bagian ujungnya untuk menembus ovum, bagian tengah yang mengandung perangkat metabolik untuk menghasilkan energi, dan ekor yang dapat bergerak seperti pecut. (*Lihatlah Gambar 20-9*).
- Di tubulus seminiferus juga terdapat sel Sertoli, yang melindungi, merawat, dan meningkatkan sel germinativum sepanjang perkembangannya. Sel Sertoli juga mengeluarkan inhibin, suatu hormon yang menghambat sekresi FSH, melengkapi lengkung umpan balik negatif. (*Lihatlah Gambar 20-7b dan d dan 20-10*).
- Sperma yang masih imatur dibilas keluar tubulus seminiferus ke dalam epididimis oleh cairan yang dikeluarkan oleh sel Sertoli.
- Epididimis dan duktus deferens menyimpan dan memekatkan sperma serta meningkatkan motilitas dan fertilitasnya sebelum ejakulasi. (*Lihatlah Tabel 20-2 dan Gambar 20-7*).
- Sewaktu ejakulasi, sperma bercampur dengan sekresi yang dikeluarkan oleh kelenjar-kelenjar aksesoris. (*Lihatlah Tabel 20-2*).
- Vesikula seminalis menyalurkan fruktosa untuk energi dan prostaglandin, yang meningkatkan motilitas otot polos saluran reproduksi pria dan wanita, untuk meningkatkan transpor sperma. Cairan vesikula seminalis juga membentuk sebagian besar semen.
- Prostaglandin dihasilkan di seluruh tubuh, bukan hanya di saluran reproduksi. Pembawa pesan kimiawi yang ditemukan di mana-mana ini berasal dari asam arakidonat, suatu komponen membran plasma. Dengan bekerja secara parakrin, prostaglandin spesifik menimbulkan berbagai efek lokal. (*Lihatlah Gambar 20-11 dan Tabel 20-3*).
- Kelenjar prostat menghasilkan cairan basa untuk menetralkan sekresi vagina yang asam.
- Kelenjar bulbourethra mengeluarkan mukus pelumas.

Hubungan Seks Antara Pria dan Wanita (h. 828-833)

- Tindakan seks pria terdiri dari ereksi dan ejakulasi, yaitu bagian dari respons sistemik dan emosional yang lebih luas yang mencirikan siklus respons seks pria. (*Lihatlah Tabel 20-4*).
- Ereksi adalah mengerasnya penis yang normalnya lunak sehingga penis mampu menembus vagina wanita. Ereksi dicapai oleh vasokongesti hebat penis yang ditimbulkan oleh vasodilatasi refleksi arteriol-arteriol yang mendarahi jaringan erektile penis. (*Lihatlah Gambar 20-12*).
- Ketika rangsangan seks mencapai puncak terjadi ejakulasi. Ejakulasi terdiri dari dua tahap: (1) emisi, pengosongan semen (sperma dan sekresi kelenjar seks tambahan) ke dalam uretra; dan (2) penyemprotan semen dari penis. Yang terakhir disertai oleh serangkaian respons sistemik dan kenikmatan intens yang disebut sebagai orgasme. (*Lihatlah Tabel 20-4*).
- Wanita mengalami siklus seks yang serupa dengan yang terjadi pada pria, di mana keduanya mengalami fase

eksitasi, fase plato, orgasme, dan resolusi. Perbedaan utama adalah bahwa wanita tidak berejakulasi.

- Selama respons seks wanita, bagian bawah vagina berkonstriksi menjepit penis, sementara bagian atas mengembangkan membentuk ruang untuk menampung sperma.

Fisiologi Reproduksi Wanita (h. 833-866)

- Dalam keadaan tidak hamil, fungsi reproduksi wanita dikontrol oleh sistem kontrol umpan balik negatif yang kompleks dan siklik antara hipotalamus (GnRH), hipofisis anterior (FSH dan LH), dan ovarium (estrogen, progesteron, dan inhibin). Selama kehamilan, hormon-hormon plasenta menjadi faktor pengontrol utama.
- Ovarium melakukan fungsi ganda dan saling terkait berupa oogenesis (menghasilkan ovum) dan sekresi estrogen dan progesteron. (*Lihatlah Tabel 20-6, h. 863*). Terdapat dua unit endokrin ovarium yang secara berurutan melaksanakan fungsi-fungsi tersebut: folikel dan korpus luteum.
- Dalam oogenesis terjadi langkah-langkah yang sama dalam replikasi kromosom dan pembelahan seperti pada spermatogenesis, tetapi waktu dan hasil akhir sangat berbeda. Spermatogenesis selesai dalam waktu dua bulan, sementara tahap-tahap serupa dalam oogenesis terjadi dalam waktu antara usia 12 sampai 50 tahun secara siklik, dari awal pubertas hingga menopause. Seorang wanita lahir dengan jumlah sel germinativum yang terbatas dan umumnya tidak dapat diperbarui, sementara pria pasca-pubertas dapat menghasilkan ratusan juta sperma setiap hari. Setiap oosit primer hanya menghasilkan satu ovum kaya sitoplasma disertai tiga badan polar hampir tanpa sitoplasma yang kemudian berdisintegrasi, sementara setiap spermatosit primer menghasilkan empat spermatozoa yang memiliki kemampuan hidup sama. (*Lihatlah Gambar 20-13 dan Gambar 20-8, h. 823*).
- Oogenesis dan sekresi estrogen berlangsung di dalam suatu folikel ovarium selama paruh pertama setiap siklus reproduksi (fase folikular) di bawah pengaruh FSH, LH, dan estrogen. (*Lihatlah Gambar 20-14 sampai 20-18*).
- Pada sekitar pertengahan siklus, folikel yang matang melepaskan sebuah ovum (ovulasi). Ovulasi dipicu oleh lonjakan LH yang ditimbulkan oleh estrogen kadar tinggi yang dihasilkan oleh folikel matang. (*Lihatlah Gambar 20-14, 20-16, dan 20-19*).
- Di bawah pengaruh LH, folikel yang telah kosong kemudian diubah menjadi korpus luteum, yang menghasilkan progesteron serta estrogen selama paruh terakhir siklus (fase luteal). Unit endokrin ini mempersiapkan uterus untuk implantasi seandainya ovum yang dibebaskan dibuahi. (*Lihatlah Gambar 20-14, 20-16, dan 20-20*).
- Jika fertilisasi dan implantasi tidak terjadi maka korpus luteum berdegenerasi. Hilangnya dukungan hormon untuk lapisan dalam endometrium yang telah berkembang penuh ini menyebabkan lapisan tersebut berdisintegrasi dan terlepas, menghasilkan darah haid. Secara bersamaan, fase folikular baru kembali dimulai. (*Lihatlah Gambar 20-14 dan 20-16*).
- Haid berhenti dan lapisan dalam uterus (endometrium) memulihkan diri di bawah pengaruh kadar estrogen yang

terus meningkat dari folikel yang baru berkembang. (Lihatlah Gambar 20-16).

- Jika terjadi, maka fertilisasi berlangsung di tuba uterina sewaktu telur yang dibebaskan dan sperma yang diletakkan di vagina diangkut ke tempat ini. (Lihatlah Gambar 20-21 sampai 20-23).
- Ovum yang telah dibuahi mulai membelah secara mitosis. Dalam seminggu ovum ini tumbuh dan berdiferensiasi menjadi blastokista yang mampu berimplantasi. (Lihatlah Gambar 20-24).
- Sementara itu, endometrium telah mengalami vaskularisasi yang intens dan dipenuhi oleh simpanan glikogen di bawah pengaruh progesteron fase luteal. (Lihatlah Gambar 20-16). Ke dalam lapisan yang telah dipersiapkan khusus inilah blastokista berimplantasi dengan menggunakan enzim-enzim yang dikeluarkan oleh trofoblas, yang membentuk lapisan luar blastokista. Enzim-enzim ini mencerna jaringan endometrium kaya nutrisi, melaksanakan tugas rangkap yaitu membuat lubang di endometrium untuk implantasi blastokista sembari membebaskan nutrisi dari sel endometrium untuk digunakan oleh mudi-gah yang sedang berkembang. (Lihatlah Gambar 20-25).
- Setelah implantasi, terbentuk kombinasi saling terkait antara jaringan janin dan ibu, yaitu plasenta. Plasenta adalah organ pertukaran antara darah ibu dan darah janin serta juga bertindak sebagai organ endokrin kompleks sementara yang mengeluarkan sejumlah hormon yang esensial bagi kehamilan. Gonadotropin korion manusia, estrogen, dan progesteron adalah hormon-hormon yang terpenting. (Lihatlah Gambar 20-26, 20-28, dan 20-29 serta Tabel 20-5).
- Gonadotropin korion manusia mempertahankan korpus luteum kehamilan, yang mengeluarkan estrogen dan progesteron selama trimester pertama gestasi sampai plasenta mengambil alih fungsi ini pada dua trimester terakhir. Estrogen dan progesteron kadar tinggi merupakan hal

esensial untuk mempertahankan kehamilan normal. (Lihatlah Gambar 20-28).

- Saat persalinan, terjadi kontraksi ritmik miometrium dengan kekuatan, durasi, dan frekuensi yang meningkat untuk melaksanakan tiga tahap persalinan: pembukaan serviks, kelahiran bayi, dan kelahiran plasenta (*afterbirth*). (Lihatlah Gambar 20-31).
- Persalinan dipicu oleh hubungan timbal balik kompleks berbagai faktor ibu dan janin. Setelah kontraksi dimulai pada permulaan persalinan, tercipta suatu siklus umpan balik positif yang secara progresif meningkatkan kekuatannya. Sewaktu kontraksi mendorong janin menekan serviks, sekresi oksitosin, yaitu suatu perangsang otot uterus yang kuat, meningkat secara refleks. Tambahan oksitosin ini menyebabkan kontraksi menjadi lebih kuat sehingga menyebabkan pelepasan oksitosin yang lebih banyak, dan demikian seterusnya. Siklus umpan balik positif ini secara progresif menguat sampai pembukaan serviks dan kelahiran selesai. (Lihatlah Gambar 20-30).
- Selama gestasi, payudara secara khusus dipersiapkan untuk laktasi. Peningkatan kadar estrogen dan progesteron plasenta masing-masing mendorong perkembangan duktus dan alveolus di kelenjar mamaria. (Lihatlah Gambar 20-32).
- Prolaktin merangsang sintesis enzim-enzim yang esensial bagi produksi susu oleh sel epitel alveolus. Namun, kadar estrogen dan progesteron yang tinggi selama gestasi mencegah prolaktin mendorong produksi susu. Hilangnya steroid plasenta setelah persalinan memicu laktasi.
- Laktasi dipertahankan oleh penghisapan, yang memicu pelepasan oksitosin dan prolaktin. Oksitosin menyebabkan penyemprotan susu dengan merangsang sel mioepitel yang mengelilingi alveolus untuk memeras keluar susu melalui duktus. Prolaktin merangsang sekresi lebih banyak susu untuk mengganti susu yang disemprotkan keluar sewaktu bayi menyusui. (Lihatlah Gambar 20-32 dan 20-33).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-61)

1. Sekresi testosteron pada hakikatnya berhenti dari lahir sampai pubertas. (*Benar atau salah?*)
2. Seorang pria genetik mungkin saja memiliki penampakan anatomik wanita. (*Benar atau salah?*)
3. Prostaglandin berasal dari asam arakidonat yang terdapat di membran plasma. (*Benar atau salah?*)
4. Sebagian besar pelumasan selama hubungan seks dihasilkan oleh wanita. (*Benar atau salah?*)
5. Wanita tidak mengalami ereksi. (*Benar atau salah?*)
6. Kadar estrogen yang meningkat sedang menghambat sekresi tonik LH, sementara kadar estrogen yang tinggi merangsang lonjakan LH. (*Benar atau salah?*)
7. Jika sebuah folikel tidak mencapai kematangan selama satu siklus ovarium maka folikel tersebut dapat menyelesaikan pematangannya pada siklus berikutnya. (*Benar atau salah?*)

8. Spermatogenesis berlangsung di dalam ... testis, dirangsang oleh hormon ... dan ...
9. Dereksi ... di urin adalah dasar bagi uji diagnostik kehamilan.
10. Selama produksi estrogen oleh folikel, sel ... di bawah pengaruh hormon ... menghasilkan androgen, dan sel ... di bawah pengaruh ... mengubah androgen ini menjadi estrogen.
11. Sumber estrogen dan progesteron selama 10 minggu pertama gestasi adalah ...
12. Mana dari pernyataan berikut mengenai distribusi kromosom yang *tidak tepat*?
 - a. Semua sel somatik manusia mengandung 23 pasangan kromosom untuk jumlah diploid total 46 kromosom.
 - b. Setiap gamet mengandung 23 kromosom, satu anggota dari masing-masing pasangan kromosom.

- c. Selama pembelahan meiotik, anggota pasangan-pasangan kromosom mengelompokkan diri mereka ke dalam kombinasi semula yang berasal dari ibu dan ayah individu untuk pemisahan menjadi gamet haploid.
 - d. Penentuan jenis kelamin bergantung pada kombinasi kromosom seks, dengan kombinasi XY menentukan pria genetik dan XX wanita genetik.
 - e. Kandungan kromosom seks sperma yang membuahi menentukan jenis kelamin anak.
13. Ketika korpus luteum berdegenerasi,
- a. kadar estrogen dan progesteron dalam darah turun drastis
 - b. sekresi FSH dan LH mulai meningkat karena efek inhibisi steroid gonad telah hilang
 - c. endometrium terlepas
 - d. baik (a) maupun (b)
 - e. semua benar
14. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan kapan masing-masing kejadian berlangsung selama siklus ovarium:
- | | |
|--|---|
| 1. pembentukan folikel antrum | a. terjadi selama fase folikular |
| 2. sekresi progesteron | b. terjadi selama fase luteal |
| 3. haid | c. terjadi baik pada fase folikular maupun luteal |
| 4. sekresi estrogen | |
| 5. perbaikan dan proliferasi endometrium | |
| 6. peningkatan vaskularisasi dan penyimpanan glikogen di endometrium | |
15. Cocokkan yang berikut:
- | | |
|---|-----------------------------------|
| 1. tempat penyimpanan sperma | a. epididimis dan duktus deferens |
| 2. memekatkan sperma seratus kali lipat | b. kelenjar prostat |
| 3. menyediakan enzim pembekuan | c. vesikula seminalis |
| 4. mengeluarkan cairan basa | d. kelenjar bulbouretra |
| 5. mengandung jaringan erektile | e. penis |

6. meningkatkan motilitas dan fertilitas sperma
7. menghasilkan fruktosa
8. mengeluarkan fibrinogen
9. mengeluarkan prostaglandin

Pertanyaan Esai

1. Apa organ reproduksi primer, gamet, hormon seks, saluran reproduksi, kelenjar seks tambahan, genitalia eksternal, karakteristik seks sekunder pada pria dan wanita?
2. Tuliskan fungsi-fungsi reproduktif esensial pria dan wanita!
3. Bahaslah perbedaan antara pria dan wanita dari aspek jenis kelamin genetik, gonad, dan fenotipe!
4. Bagian mana dari sistem reproduksi pria dan wanita yang berkembang dari masing-masing struktur berikut: tuberkulum genital, lipatan uretra, *genital swelling*, duktus Wolffii, dan duktus Mulleri?
5. Apa makna fungsional letak testis di dalam skrotum?
6. Bahaslah sumber dan fungsi testosteron!
7. Jelaskan tiga tahap utama spermatogenesis! Bahaslah fungsi masing-masing bagian dari sebuah spermatozoa! Apa peran sel Sertoli?
8. Bahaslah kontrol fungsi testis!
9. Bandingkan tindakan seks pria dan wanita!
10. Bandingkan oogenesis dengan spermatogenesis!
11. Jelaskan proses-proses fase folikular dan luteal pada siklus ovarium! Hubungkan fase-fase siklus uterus dengan fase-fase siklus ovarium!
12. Bagaimana ovum dan spermatozoa diangkut ke tempat fertilisasi? Jelaskan proses fertilisasi!
13. Jelaskan proses implantasi dan pembentukan plasenta!
14. Apa fungsi plasenta? Hormon apa yang dikeluarkan oleh plasenta?
15. Apa peran gonadotropin korion manusia?
16. Faktor apa yang berperan dalam memicu persalinan? Apa tahap-tahap persalinan? Apa peran oksitosin?
17. Jelaskan faktor hormon yang berperan dalam laktasi!
18. Ringkaskan kerja estrogen dan progesteron!

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-61)

1. Hipotalamus mengeluarkan GnRH secara pulsatil (berdenyut) sekali setiap dua sampai tiga jam, tanpa sekresi di antaranya. Konsentrasi GnRH darah bergantung pada frekuensi letupan sekresi ini. Saat ini sedang dilakukan suatu penelitian tentang metode kontrasepsi baru yang menjanjikan melibatkan pemberian obat mirip GnRH. Bagaimana kira-kira cara kerja obat tersebut sebagai kontrasepsi jika GnRH adalah hormon hipotalamus yang memicu rangkaian proses yang berujung

pada ovulasi? (Petunjuk: Hipofisis anterior "diprogram" untuk hanya merespons terhadap pola denyut GnRH yang normal).

2. Tumor testis yang terbentuk oleh sel interstisial Leydig kadang mengeluarkan testosteron dalam jumlah 100 kali daripada normal. Jika tumor semacam ini timbul pada anak, maka anak tersebut akan tumbuh jauh lebih pendek daripada potensi genetiknya. Jelaskan mengapa! Gejala apa lagi yang dapat ditemukan?

3. Disfungsi seks jenis apa yang mungkin timbul pada pria yang menggunakan obat-obat penghambat aktivitas sistem saraf simpatis sebagai bagian dari terapi untuk tekanan darah tinggi?
4. Jelaskan dasar fisiologik pemberian ekstrak hipofisis anterior untuk menginduksi atau mempermudah persalinan!
5. Gejala menopause kadang diterapi dengan suplemen estrogen dan progesteron. Mengapa terapi dengan GnRH atau FSH dan LH tidak efektif?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-62)

Maria A, yang sedang hamil dua bulan, mengalami keram perut yang parah. Dokternya mendiagnosis kehamilan tuba:

Mudigah yang sedang terbentuk tertanam di tuba uterina dan bukan di endometrium uterus. Mengapa kehamilan ini harus dihentikan dengan pembedahan?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 20* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan, termasuk **Case Histories**, yang memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk bab ini periksalah: *Case History 23: Pregnancy Test*.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di:

<http://infotrac.thomsonlearning.com>

Membran Plasma dan Potensial Membran

SEKILAS ISI

STRUKTUR DAN KOMPOSISI MEMBRAN

- Gambaran trilaminar
- Komposisi membran: model mosaik cair
- Fungsi berbagai komponen membran

PERLEKATAN ANTARSEL

- Matriks ekstrasel
- Taut sel khusus: desmosom, taut erat, taut celah

GAMBARAN SINGKAT TRANSPOR MEMBRAN

- Pengaruh kelarutan lemak dan ukuran partikel
- Transpor aktif *versus* pasif

TRANSPOR MEMBRAN TANPA BANTUAN

- Difusi mengikuti penurunan gradien konsentrasi
- Pergerakan mengikuti gradien listrik
- Osmosis

TRANSPOR MEMBRAN DENGAN BANTUAN

- Transpor yang diperantarai oleh pembawa
- Transpor oleh vesikel

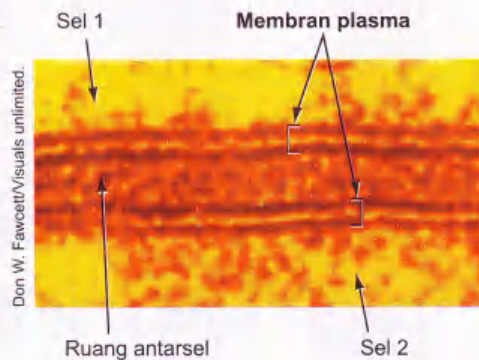
POTENSIAL MEMBRAN

- Definisi potensial
- Dasar ionik potensial membran istirahat

Kelangsungan hidup setiap sel bergantung pada terpeliharanya isi intrasel yang khas untuk jenis sel yang bersangkutan meskipun komposisi cairan ekstrasel yang mengelilinginya sangat berubah-ubah. Perbedaan komposisi cairan di dalam dan di luar sel ini dipertahankan oleh **membran plasma**, suatu lapisan lemak dan protein yang sangat tipis serta membentuk batas luar setiap sel dan membungkus kandungan intrasel. Selain berfungsi sebagai penghalang mekanis yang menahan molekul-molekul yang dibutuhkan tetap di dalam sel, membran plasma juga berperan aktif menentukan komposisi sel dengan secara selektif mengizinkan bahan-bahan tertentu berpindah antara sel dan lingkungan. Selain mengontrol masuknya molekul nutrisi dan keluarnya produk sekretorik dan bahan sisa, membran plasma juga mempertahankan perbedaan konsentrasi ion antara interior dan eksterior sel. Perbedaan ionik ini, seperti yang akan anda pelajari, penting bagi aktivitas listrik membran plasma. Membran plasma juga ikut serta dalam menyatukan sel-sel untuk membentuk jaringan dan organ. Selain itu, struktur ini berperan kunci dalam kemampuan sel merespons terhadap perubahan, atau sinyal, di lingkungan sel. Kemampuan ini penting dalam komunikasi antarsel. Apapun jenis selnya, fungsi umum membran ini sangat penting bagi kelangsungan hidup sel, kemampuannya melakukan aktivitas homeostatik khusus, dan kemampuannya bekerja sama secara terpadu dengan sel lain. Banyak perbedaan fungsional antara berbagai jenis sel disebabkan oleh variasi ringan dalam komposisi membran plasma, yang sebaliknya memungkinkan sel yang berbeda-beda berinteraksi dengan cara berbeda dengan lingkungan cairan ekstrasel yang pada hakikatnya sama.

STRUKTUR DAN KOMPOSISI MEMBRAN

Membran plasma terlalu tipis untuk dapat dilihat dengan mikroskop cahaya biasa, tetapi dengan mikroskop elektron membran plasma tampak sebagai



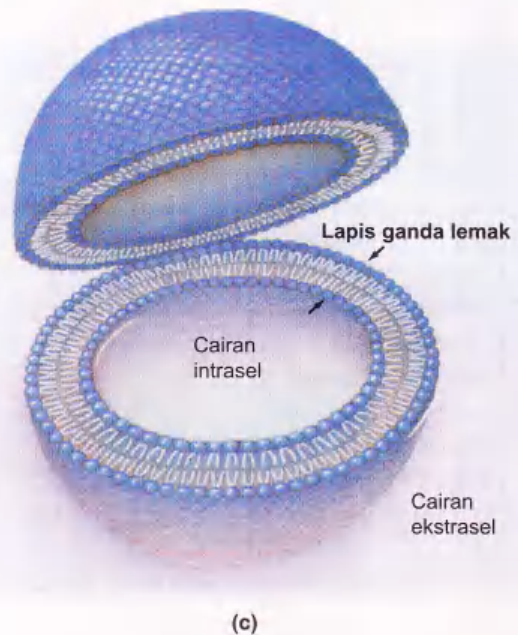
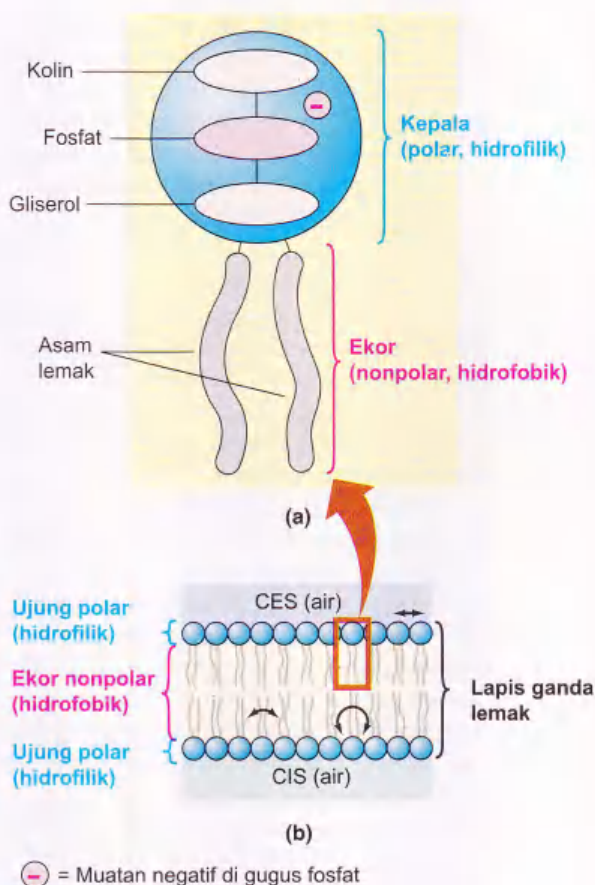
Gambar 3-1

Gambaran trilaminar membran plasma pada mikrograf elektron. Di sini diperlihatkan membran plasma dua sel yang bersebelahan. Perhatikan struktur trilaminar (yaitu, dua lapisan gelap yang dipisahkan oleh satu lapisan terang di tengah) masing-masing membran.

struktur trilaminar yang terdiri dari dua lapisan gelap yang dipisahkan oleh satu lapisan terang di tengah (Gambar 3-1) (*tri* berarti “tiga”; *lamina* berarti “lapisan”). Susunan spesifik molekul yang membentuk membran plasma berperan menentukan gambaran “*sandwich*” tiga lapis ini.

■ Membran plasma adalah lapis ganda lemak cair yang terbenam dalam protein.

Membran plasma setiap sel sebagian besar terdiri dari lemak dan protein ditambah sedikit karbohidrat. Lemak membran yang paling banyak adalah fosfolipid, dengan kolesterol dalam jumlah yang lebih sedikit. Pada membran plasma sebuah sel manusia diperkirakan terdapat milyaran molekul fosfolipid. **Fosfolipid** memiliki satu ujung/kepala polar (bermuatan listrik; lihat h. A-6) yang mengandung gugus fosfat bermuatan negatif dan dua ekor asam lemak nonpolar (bermuatan netral) (Gambar 3-2a). Ujung polar bersifat hidrofilik (“me-



Gambar 3-2

Struktur dan susunan molekul fosfolipid dalam lapis ganda lemak. (a) Molekul fosfolipid. (b) Ketika berkontak dengan air, molekul fosfolipid menyusun diri menjadi lapis ganda lemak dengan ujung polar berinteraksi dengan molekul air polar di masing-masing permukaan dan ekor nonpolar semua menghadap ke interior lapis ganda. (c) Pandangan yang diperbesar dari membran plasma yang membungkus sebuah sel, memisahkan CIS dari CES.

(Sumber: Bagian (c) diadaptasi dari Cecie Starr dan Ralph Taggart, *Biology: The Unity and Diversity of Life*, ed 8. Gbr. 4.2c, h. 56. © 1998 Wadsworth Publishing Company).

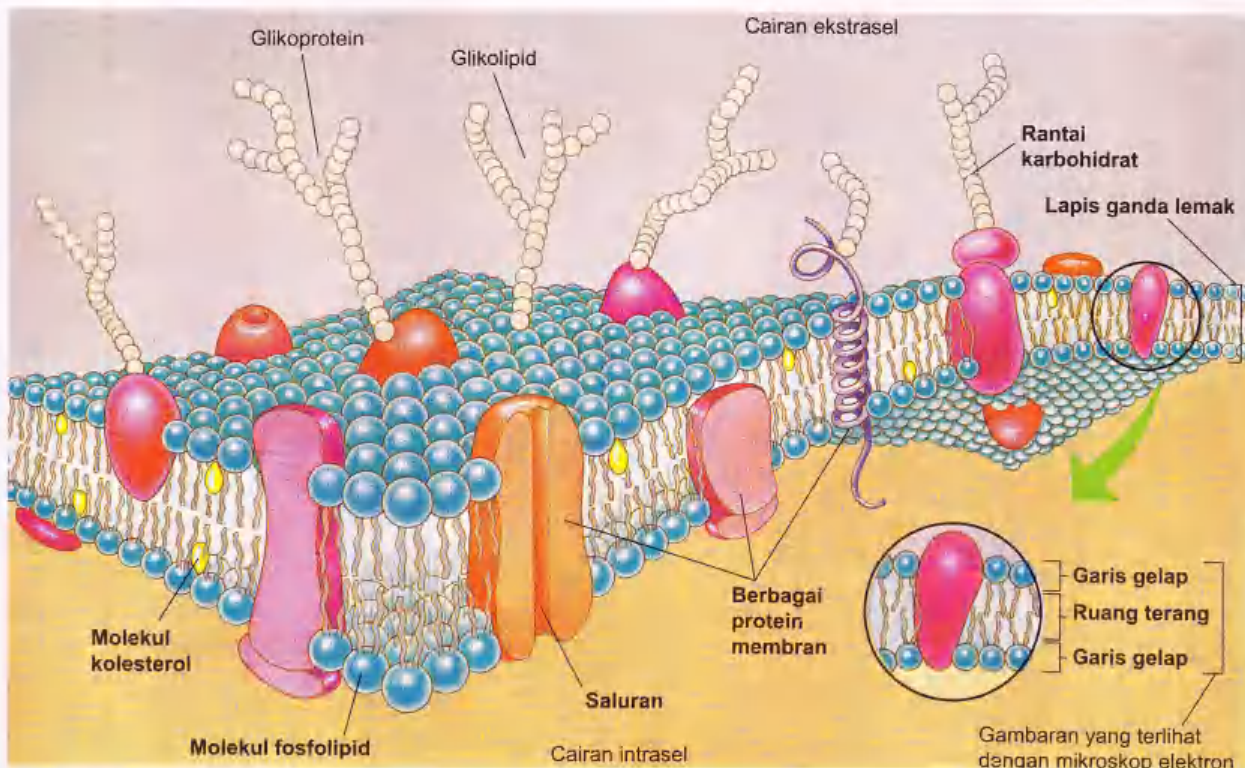
nyukai air”) karena dapat berinteraksi dengan molekul air, yang juga polar; ujung nonpolar bersifat hidrofobik (“takut air”) dan tidak akan bercampur dengan air. Molekul bersisi dua tersebut menyusun diri membentuk **lapis ganda lemak**, suatu lapisan rangkap molekul-molekul lemak, jika berkontak dengan air (Gambar 3-2b) (*bi* berarti “dua”). Ekor hidrofobik membenamkan diri di tengah menjauhi air, sedangkan kepala hidrofilik berjajar di kedua sisi dan berkontak dengan air. Permukaan luar lapisan terpajan ke cairan ekstrasel (CES) sementara permukaan dalam berkontak dengan cairan intrasel (CIS) (Gambar 3-2c).

Lapis ganda lemak bukanlah suatu struktur kaku namun bersifat cair, dengan konsistensi lebih mirip minyak goreng daripada lemak padat. Fosfolipid, yang tidak disatukan oleh ikatan kimiawi yang kuat, dapat berputar cepat serta bergerak di separuh lapisan bagiannya. Pergerakan fosfolipid ini menentukan sebagian besar fluiditas (sifat cair) membran.

Kolesterol juga berperan dalam sifat cair serta stabilitas membran. Molekul kolesterol terselip di antara molekul-molekul fosfolipid untuk mencegah rantai asam-asam lemak menyatu dan mengkristal, suatu proses yang akan secara drastis mengurangi sifat cair membran. Melalui hubungan spasial mereka dengan molekul fosfolipid, molekul kolesterol juga membantu menstabilkan posisi fosfolipid.

Karena sifat cairnya maka membran plasma memiliki integritas struktural sekaligus fleksibilitas, memungkinkan sel berubah bentuk. Sebagai contoh, sel otot berubah bentuk ketika berkontraksi, dan sel darah merah harus banyak mengubah bentuknya ketika melalui kapiler, pembuluh darah paling halus, satu per satu.

Protein membran melekat atau tersisip di dalam lapis ganda lemak (Gambar 3-3). Sebagian dari protein ini membentang ke seluruh ketebalan membran. Protein lain hanya menempel di permukaan luar atau dalam; protein ini melekat melalui interaksi dengan protein yang menembus membran atau melalui perlekatan ke lapis ganda lemak. Membran plasma memiliki molekul lemak 50 kali lebih banyak daripada molekul protein. Namun, protein membentuk hampir separuh dari massa membran karena protein jauh lebih besar daripada lemak. Sifat cair lapis ganda lemak memungkinkan banyak protein membran mengapung bebas seperti “gunung es” dalam “lautan” lemak yang bergerak, meskipun sitoskeleton membatasi mobilitas protein yang melakukan fungsi khusus di daerah tertentu sel. Pandangan atas struktur membran ini dikenal sebagai **model mosaik cair**, sebagai rujukan untuk sifat cair membran dan pola mosaik protein-protein yang terbenam di dalam lapis ganda lemak yang terus-menerus berubah. (Mosaik adalah dekorasi permukaan yang dibuat



Gambar 3-3

Model mosaik cair struktur membran plasma. Membran plasma terdiri dari lapis ganda lemak dengan protein terbenam di dalamnya. Sebagian dari protein ini terentang di seluruh ketebalan membran, ada yang terbenam sebagian di membran, dan yang lain berikatan secara longgar dengan permukaan membran. Rantai pendek karbohidrat melekat ke protein atau lemak hanya di permukaan luar.

dengan meletakkan potongan-potongan kecil genteng berbagai warna untuk membentuk pola atau gambar).

Sejumlah kecil **karbohidrat membran** terdapat hanya di permukaan luar. Karena itu, sel anda “berslut gula”. Karbohidrat rantai-pendek menonjol seperti antena kecil dari permukaan luar, terikat terutama ke protein membran dan, sebagian kecil, ke lemak. Kombinasi dengan gula ini masing-masing dikenal sebagai *glikoprotein* dan *glikolipid* (Gambar 3-3).

Struktur perkiraan ini dapat memberikan gambaran trilaminar membran plasma. Jika digunakan pewarna untuk membantu visualisasi membran plasma di bawah mikroskop elektron, maka dua garis gelap mencerminkan daerah polar hidrofilik molekul lemak dan protein yang menyerap zat warna. Ruang terang di antaranya adalah bagian tengah hidrofobik yang kurang terwarnai yang dibentuk oleh daerah nonpolar molekul-molekul tersebut.

Berbagai komponen membran plasma mempunyai beragam fungsi. Sebagai gambaran singkat, lapis ganda lemak merupakan sawar utama terhadap difusi, protein melaksanakan sebagian besar fungsi membran spesifik, dan karbohidrat berperan penting dalam proses “pengenalan diri” dan interaksi antarsel. Kita sekarang akan mengulas fungsi dari masing-masing komponen membran ini secara lebih rinci.

■ Lapis ganda lemak membentuk sawar struktural utama yang membungkus sel.

Lapis ganda lemak memiliki tiga fungsi penting:

1. Membentuk struktur dasar membran. Fosfolipid dapat dipandang sebagai “bilah kayu” yang membentuk “pagar” di sekeliling sel.
2. Bagian dalamnya yang hidrofobik berfungsi sebagai sawar bagi bahan larut air antara CIS dan CES. Bahan larut air tidak dapat larut dan menembus lapis ganda lemak. Melalui sawar ini, sel dapat mempertahankan berbagai campuran dan konsentrasi zat terlarut di dalam dan di luar sel.
3. Menentukan sifat cair membran.

■ Protein membran melaksanakan beragam fungsi membran spesifik.

Beragam jenis protein membran melaksanakan fungsi-fungsi khusus berikut:

1. Sebagian protein terbenang menembus seluruh ketebalan membran untuk membentuk jalur berisi air, atau **saluran** (kanal), menembus lapis ganda lemak (Gambar 3-3). Bahan larut air yang cukup kecil untuk masuk ke suatu saluran dapat menembus membran dengan cara ini tanpa berkontak langsung dengan bagian interior lemak yang hidrofobik. Saluran bersifat sangat selektif. Garis tengahnya yang kecil tidak memungkinkan lewatnya partikel yang diameternya lebih besar daripada 0,8 nm (seperempat puluh milyar inci). Hanya ion kecil

yang dapat melewati saluran. Selain itu, suatu saluran dapat secara selektif menarik atau menolak ion tertentu. Sebagai contoh, hanya natrium (Na^+) dapat melewati saluran Na^+ , sementara hanya kalium (K^+) yang dapat melewati saluran K^+ . Sifat selektif saluran ini disebabkan oleh susunan spesifik gugus kimia di permukaan interior protein-protein yang membentuk dinding saluran. Suatu saluran bahkan mungkin membuka atau menutup terhadap ion spesifiknya akibat perubahan dalam bentuk saluran sebagai respons terhadap suatu mekanisme pengontrol. Ini adalah contoh baik tentang fungsi yang bergantung pada detil struktural. Jumlah, jenis, dan aktivitas saluran yang dimiliki oleh sel berbeda-beda. (Untuk mempelajari bagaimana defek suatu saluran dapat menyebabkan penyakit yang mematikan, lihatlah fitur dalam boks yang menyertai, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi).

2. Kelompok protein lain yang membentang ke seluruh ketebalan membran berfungsi sebagai **molekul pembawa/pengangkut**, yang memindahkan bahan tertentu menembus membran yang tidak dapat ditembus oleh bahan itu sendiri. Cara yang dilakukan molekul pembawa untuk melaksanakan tugas ini akan dijelaskan kemudian (Karena itu, molekul pembawa dan saluran sama penting dalam transpor bahan antara CES dan CIS). Masing-masing pembawa dapat memindahkan hanya molekul tertentu atau molekul-molekul yang berkaitan erat. Sel dari jenis yang berbeda memiliki jenis pembawa yang berbeda pula. Karena itu, sel-sel memperlihatkan variasi bahan yang dapat melewati membrannya. Sebagai contoh, sel kelenjar tiroid adalah satu-satunya sel dalam tubuh yang menggunakan iodium. Karena itu, hanya membran plasma sel kelenjar tiroid yang memiliki pembawa untuk iodium, sehingga hanya sel ini yang dapat memindahkan unsur ini dari darah ke dalam sel.
3. Protein lain yang terletak di permukaan dalam membran berfungsi sebagai **akseptor penanda penambatan** yang mengikat (seperti kunci dan anak kunci) penanda penambatan di vesikel sekretorik (lihat h. 29). Sekresi dimulai ketika sinyal stimulatorik merangsang fusi membran vesikel sekretorik dengan permukaan dalam membran plasma melalui interaksi antara penanda-penanda di atas. Vesikel sekretorik kemudian membuka dan menuangkan isinya ke luar dengan eksositosis.
4. Kelompok lain protein di permukaan membran berfungsi sebagai **enzim terikat membran** yang mengontrol reaksi kimia tertentu di permukaan dalam atau luar sel. Sel memiliki perbedaan dalam jenis enzim yang terbenam di membran plasmanya. Sebagai contoh, lapisan luar membran plasma sel otot rangka mengandung suatu enzim yang menghancurkan pembawa pesan kimiawi yang memicu kontraksi otot sehingga otot dapat melemas.
5. Banyak protein di permukaan luar berfungsi sebagai **tempat reseptor** (atau cukup, **reseptor**) yang “mengenali” dan berikatan dengan molekul spesifik di lingkungan

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Fibrosis Kistik: Defek Fatal pada Transpor Membran

Fibrosis kistik (FK), penyakit genetik mematikan tersering di Amerika Serikat, menyerang 1 dari setiap 2000 anak Kaukasus. Penyakit ini ditandai oleh pembentukan mukus yang sangat kental dan lengket. Yang paling terkena adalah saluran napas dan pankreas.

Masalah Pernapasan

Adanya mukus yang kental dan lengket di saluran napas menyebabkan udara sulit masuk dan keluar paru. Karena bakteri tumbuh subur di timbunan mukus maka pasien FK sering mengalami infeksi pernapasan. Pasien sangat rentan terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, suatu bakteri "oportunistik" yang sering terdapat di lingkungan tetapi biasanya hanya menyebabkan infeksi pada orang dengan gangguan sistem pertahanan tubuh. Secara perlahan, jaringan paru yang terkena membentuk jaringan parut (fibrotik) sehingga paru semakin sulit mengembang. Penyulit ini meningkatkan kerja bernapas melebihi kerja tambahan yang diperlukan untuk mengalirkan udara melewati saluran yang tersumbat.

Penyebab Mendasar

Selama dekade terakhir, para peneliti mendapatkan bahwa fibrosis kistik disebabkan oleh satu dari beberapa defek genetik yang menyebabkan pembentukan versi abnormal protein yang dikenal sebagai *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). CFTR dalam keadaan normal membantu membentuk dan mengatur saluran klorida (Cl^-) di membran plasma. Pada FK, CFTR cacat "tersangkut" di sistem Golgi/retikulum endoplasma, yang normalnya memproduksi dan memproses produk ini dan mengirimnya ke membran plasma (lihat h. 29). Demikianlah, pada pasien FK, versi mutan CFTR hanya diproses secara parsial dan tidak pernah mencapai permukaan sel. Tidak adanya protein CFTR di saluran Cl^- membran plasma menyebabkan membran impermeabel terhadap Cl^- . Karena transpor Cl^- menembus membran berkaitan erat dengan transpor Na^+

maka sel-sel yang melapisi saluran napas tidak dapat menyerap garam (NaCl) secara benar. Akibatnya terjadi akumulasi garam dalam cairan yang melapisi saluran napas.

Apa yang membingungkan para peneliti adalah bagaimana defek saluran Cl^- ini dan akumulasi garam yang ditimbulkannya menyebabkan masalah kelebihan mukus. Dua penemuan mutakhir mungkin telah memberi jawaban, meskipun hipotesisnya masih perlu dibuktikan dan riset mencari kemungkinan lain terus dilakukan. Satu kelompok peneliti menemukan bahwa sel saluran napas menghasilkan antibiotik alami, *defensin*, yang normalnya mematikan sebagian besar bakteri udara yang terhirup. Akibat kelebihan garam yang berkaitan dengan FK, antibiotik alami tersebut tidak mampu membersihkan paru dari bakteri yang terhirup tersebut. Hal ini menyebabkan infeksi berulang. Salah satu hasil akhir dari respons tubuh terhadap infeksi ini adalah pembentukan mukus berlebihan. Selanjutnya, mukus ini menjadi tempat penyesuaian untuk pertumbuhan bakteri lebih lanjut. Siklus berlanjut seiring dengan akumulasi mukus yang menyumbat saluran napas dan frekuensi infeksi paru semakin bertambah. Yang lebih memperparah, mukus yang berlebihan tersebut juga kental dan lengket yang mempersulit mekanisme pertahanan silia paru untuk menyapu mukus penuh-bakteri dari paru (lihat h. 45 dan 488). Mukus menjadi kental dan lengket karena mengalami dehidrasi (kekurangan air), suatu masalah yang dipercayai berkaitan dengan gangguan transpor garam.

Studi baru yang kedua mendapatkan adanya faktor penyulit lain pada kasus FK. Para peneliti ini memperlihatkan bahwa CFTR tampaknya memiliki fungsi ganda sebagai saluran Cl^- dan sebagai reseptor membran yang berikatan dengan *P. aeruginosa* (dan mungkin bakteri lain). CFTR kemudian menghancurkan bakteri yang tertangkap. Tanpa adanya CFTR di membran sel saluran napas pasien FK, *P. aeruginosa* tidak dapat dibersihkan dari saluran napas seperti biasa. Bakteri

ini terbukti memicu sel saluran napas untuk menghasilkan mukus kental lengket dalam jumlah berlebihan. Mukus mendorong pertumbuhan bakteri, dan lingkaran setan berlanjut.

Masalah Pankreas

Selain itu, pada pasien FK, duktus pankreatikus yang menyalurkan sekresi dari pankreas ke usus halus, tersumbat oleh mukus kental. Karena pankreas memproduksi enzim-enzim yang penting dalam pencernaan makanan maka akhirnya terjadi malnutrisi. Di samping itu, akibat akumulasi sekresi pankreas di belakang sumbatan duktus pankreatikus, terbentuk kista-kista berisi cairan di pankreas, dengan jaringan pankreas secara perlahan kemudian mengalami degenerasi dan fibrosis. Kata "fibrosis kistik" menjelaskan dengan tepat perubahan jangka panjang yang terjadi di pankreas dan paru akibat cacat genetik tunggal di CFTR.

Terapi

Terapi berupa terapi fisik untuk membantu membersihkan saluran napas dari kelebihan mukus dan terapi antibiotik untuk mengatasi infeksi pernapasan, plus diet khusus dan pemberian suplemen enzim pankreas untuk mempertahankan nutrisi agar memadai. Meskipun mendapat terapi suportif ini sebagian besar pasien FK tidak akan bertahan hidup melebihi usia awal 30-an, dengan kebanyakan meninggal akibat penyulit paru.

Dengan temuan-temuan baru mengenai defek genetik penyebab sebagian besar kasus FK, para peneliti berharap mampu menciptakan cara untuk mengoreksi atau mengompensasi gen defektif. Terapi potensial lain yang sedang diteliti adalah pengembangan obat yang memicu "penyelesaian proses" CFTR mutan sehingga dapat disisipkan ke membran plasma. Selain itu, beberapa pendekatan terapi obat baru, misalnya obat aerosol pengencer mukus yang dapat dihirup, memberi harapan dalam menurunkan jumlah infeksi paru dan memperpanjang usia harapan hidup pasien FK sampai terapi kuratif ditemukan.

sel. Pengikatan ini memicu serangkaian proses di membran dan intrasel (akan dijelaskan kemudian) yang mengubah aktivitas sel tertentu. Dengan cara ini, pembawa pesan kimiawi dalam darah, misalnya hormon larut air, hanya dapat mempengaruhi sel tertentu yang

memiliki reseptor untuk suatu pembawa pesan. Meskipun semua sel terpajan ke pembawa pesan yang sama melalui penyebaran darah namun pembawa pesan tersebut tidak berefek pada sel yang tidak memiliki reseptor untuk pembawa pesan spesifik ini. Sebagai ilustrasi,

kelenjar hipofisis anterior mengeluarkan *thyroid-stimulating hormone* (TSH) ke dalam darah. Hormon ini hanya dapat melekat ke permukaan sel kelenjar tiroid untuk merangsang sekresi hormon tiroid. Tidak ada sel lain yang memiliki reseptor untuk TSH, sehingga hanya sel tiroid yang dipengaruhi oleh TSH meskipun distribusi hormon ini luas.

6. Protein yang lain lagi berfungsi sebagai **molekul perekat sel** (*cell adhesion molecule*, CAM). Banyak CAM menonjol dari permukaan membran luar dan membentuk lengkung atau kait yang digunakan sel-sel untuk saling memegang serta untuk melekat ke serat jaringan ikat yang teranyam di antara sel-sel. Sebagai contoh, *kaderin*, salah satu CAM, di permukaan sel-sel yang berdekatan saling mengikat seperti risleting (*zipper*) untuk membantu menahan sel-sel dalam jaringan atau organ. Sebagian CAM, misalnya *integrin*, menembus membran. Integrin tidak hanya berfungsi sebagai penghubung struktural antara permukaan membran luar dan lingkungan ekstrasel tetapi juga menghubungkan permukaan membran dalam dengan perancah sitoskeleton intrasel. CAM secara mekanis menghubungkan lingkungan eksternal sel dan komponen intrasel. Selain itu, integrin juga dapat menyalurkan sinyal regulatorik melalui membran plasma ke kedua arah. Meskipun CAM semula dianggap hanya berfungsi sebagai molekul perekat namun para peneliti kini mempelajari bahwa sebagian CAM juga berfungsi sebagai “molekul penyalur sinyal”. CAM ini ikut serta dalam memberi sinyal kepada sel untuk tumbuh dan kepada sel sistem imun untuk berinteraksi dengan sel jenis lain yang tepat dalam, antara lain, respons peradangan dan penyembuhan luka.
7. Yang terakhir, protein-protein lain di permukaan membran luar, terutama yang berkaitan dengan karbohidrat (sebagai glikoprotein), penting dalam kemampuan sel mengenal “diri” (yaitu sel dari jenis yang sama) dan dalam interaksi antarsel.

■ Karbohidrat membran berfungsi sebagai penanda identitas-diri.

Rantai-rantai pendek gula di permukaan membran luar berfungsi sebagai penanda identitas-diri yang memungkinkan sel mengenali dan berinteraksi satu sama lain melalui cara-cara berikut:

1. Berbagai jenis sel memiliki penanda yang berbeda. Kombinasi unik rantai-rantai gula yang menonjol dari protein membran permukaan berfungsi sebagai “merek” jenis sel yang bersangkutan, yang memungkinkan suatu sel mengenali sel lain sebagai sesama jenis. Karena itu, rantai karbohidrat ini berperan penting dalam pengenalan “diri” dan dalam interaksi antarsel. Sel dapat mengenal sel lain dari jenis yang sama dan menyatu untuk membentuk jaringan. Hal ini terutama penting dalam perkembangan masa mudigah. Jika biakan sel-sel

mudigah dari dua tipe yang berbeda, misalnya sel saraf dan sel otot dicampur maka sel-sel akan menyortir diri mereka menjadi kumpulan terpisah sel saraf dan sel otot.

2. Penanda permukaan yang mengandung karbohidrat ini juga berperan dalam pertumbuhan jaringan, yang secara normal ditahan dalam batas-batas tertentu densitas sel. Sel-sel tidak “menerobos” melewati batas jaringan sekitar; yaitu, sel-sel tidak tumbuh melebihi teritorialnya sendiri. Pengecualiannya adalah penyebaran tak terkendali sel kanker, yang terbukti memperlihatkan kelainan karbohidrat penanda permukaan.

PERLEKATAN ANTARSEL

Pada organisme multisel misalnya manusia, membran plasma tidak saja berfungsi sebagai batas luar semua sel tetapi juga ikut serta dalam perlekatan antarsel. Perlekatan ini mengikat kelompok-kelompok sel menjadi jaringan dan mengemas mereka lebih lanjut menjadi organ. Aktivitas berbagai sistem tubuh untuk mempertahankan kehidupan bergantung tidak saja pada fungsi masing-masing sel pembentuknya tetapi juga pada bagaimana sel-sel tersebut hidup dan bekerja sama di jaringan dan organ.

Susunan sel membentuk kelompok-kelompok yang sesuai paling tidak sebagian disebabkan oleh rantai karbohidrat di permukaan membran sel. Setelah tersusun, sel-sel dipertahankan oleh tiga hal berbeda: (1) matriks ekstrasel, (2) molekul perekat sel di membran plasma sel, dan (3) taut sel khusus.

■ Matriks ekstrasel berfungsi sebagai “lem” biologis.

Jaringan tidak hanya dibentuk oleh sel semata, dan banyak sel di dalam jaringan tidak berkontak fisik langsung dengan sel-sel di sekitarnya. Sel-sel ini disatukan oleh **matriks ekstrasel (MES)**, suatu anyaman rumit berbagai protein fibrosa (berbentuk serat) yang terbenam dalam substansi encer mirip gel yang terdiri dari karbohidrat kompleks. MES berfungsi sebagai “lem” biologis. Gel cair merupakan jalur bagi difusi nutrisi, zat sisa, dan lalu-lintas larut air lain antara darah dan sel jaringan. Cairan ini biasanya disebut *cairan interstisium* (lihat h. 6). Di dalam gel ini teranyam tiga jenis protein fibrosa utama: kolagen, elastin, dan fibronektin.

1. **Kolagen** membentuk serat seperti kabel atau lembaran yang menghasilkan kekuatan tensil (resistensi terhadap stres longitudinal). **CATATAN KLINIS.** Pada skorbut (*scurvy*), suatu penyakit akibat defisiensi vitamin C, pembentukan serat ini tidak sempurna. Akibatnya, jaringan, terutama kulit dan pembuluh darah, menjadi sangat rapuh. Hal ini menyebabkan perdarahan di kulit dan membran mukosa, yang terutama mencolok di gusi.
2. **Elastin** adalah serat protein mirip karet yang paling banyak terdapat di jaringan yang memiliki kemampuan untuk mudah teregang dan kembali pulih setelah gaya regangan dihilangkan. Serat ini ditemukan, misalnya, di

paru, yang mengembang dan mengempis seiring dengan masuk dan keluarnya udara.

3. **Fibronektin** mendorong perlekatan sel dan menahan sel dalam posisinya. Berkurangnya protein ini dijumpai pada beberapa jenis kanker, yang mungkin berperan menyebabkan kenyataan bahwa sel-sel kanker tidak terlalu melekat satu sama lain tetapi cenderung terlepas dan bermetastasis (menyebar ke tempat lain di tubuh).

MES dikeluarkan oleh sel lokal yang terdapat di matriks. Jumlah relatif MES dibandingkan dengan jumlah sel sangat bervariasi di antara berbagai jaringan. Sebagai contoh, MES jarang dijumpai di jaringan epitel tetapi dominan di jaringan ikat. Sebagian besar dari matriks di jaringan ikat ini dihasilkan oleh **fibroblas** ("pembentuk serat"). Komposisi pasti komponen-komponen MES bervariasi untuk jaringan yang berbeda sehingga berbagai jenis sel di tubuh memiliki lingkungan lokal tersendiri. Di sebagian jaringan, matriks menjadi sangat khusus dan membentuk struktur seperti tulang rawan atau tendon atau, dengan kalsifikasi yang tepat, menjadi tulang dan gigi.

Berbeda dengan anggapan yang ada selama ini, MES bukan sekedar perancah pasif bagi sel untuk melekat namun juga membantu mengatur perilaku dan fungsi sel yang berinteraksi dengannya. Para peneliti telah membuktikan bahwa sel mampu berfungsi normal dan bahkan bertahan hidup hanya bila berkaitan dengan komponen matriks normalnya. Matriks sangat berpengaruh dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel. Di tubuh, hanya sel darah yang dirancang untuk bertahan hidup dan berfungsi tanpa melekat ke MES.

■ Sebagian sel berikatan langsung melalui taut sel khusus.

Di jaringan tempat sel berdekatan satu sama lain, sebagian kohesi jaringan dihasilkan oleh molekul perekat sel, atau CAM. Seperti yang telah anda pelajari, protein membran permukaan khusus yang berbentuk lengkung atau kait ini "men-superglue-kan" sel-sel yang berdekatan satu sama lain. Selain itu, sebagian sel dalam suatu jaringan secara langsung berikatan melalui satu dari tiga taut sel khusus: (1) desmosom (*adhering junctions*, taut lekat), (2) taut erat (taut kedap, *tight junction*), (taut impermeabel), atau (3) taut celah (*gap junction*; taut komunikasi).

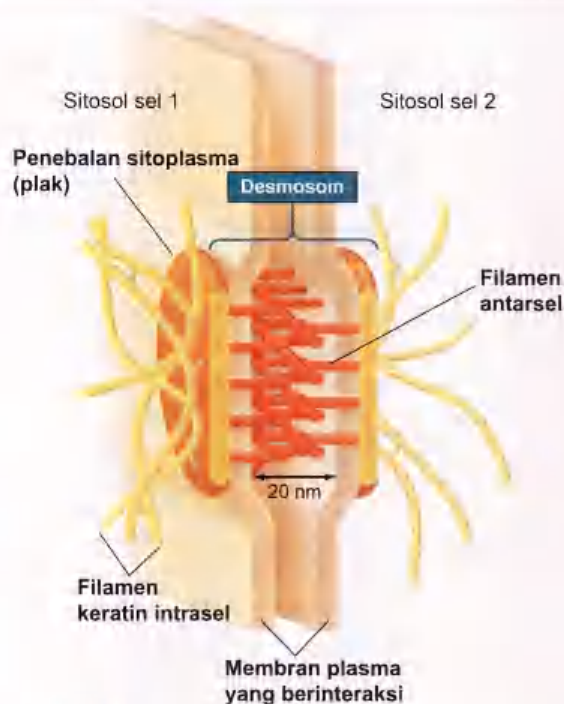
DESMOSOM

Desmosom berfungsi sebagai "*spot rivets*" (paku) yang menyatukan dua sel yang berdekatan tetapi tidak bersentuhan. Desmosom terdiri dari dua komponen: (1) sepasang penebalan padat sitoplasma seperti tombol yang dikenal sebagai *plak* di permukaan dalam dari kedua sel yang berdekatan; dan (2) filamen glikoprotein kuat yang mengandung kaderin (sejenis CAM) yang menembus ruang di antara kedua sel dan melekat ke *plak* kedua sel (Gambar 3-4). Filamen antarsel ini menyatukan membran-membran plasma yang berdekatan sehingga kedua sel bertahan jika dipisahkan. Karena itu, desmosom adalah taut lekat.

Desmosom paling banyak terdapat di jaringan yang mengalami banyak peregangan, misalnya kulit, jantung, dan rahim. Di jaringan-jaringan ini, kelompok-kelompok fungsional sel disarukan oleh desmosom yang berjalan dari satu sel ke sel lain, kemudian dari sel tersebut ke sel berikutnya, dan seterusnya. Selain itu, filamen sitoskeleton intermediet, misalnya filamen keratin yang kuat di kulit (lihat h. 50), terbentang di interior sel-sel ini dan melekat ke plak desmosom yang terletak di sisi berlawanan permukaan dalam sel. Susunan ini membentuk anyaman kontinyu serat-serat kuat di seluruh jaringan, baik menembus maupun di antara sel, seperti deretan orang yang saling berpegangan tangan dengan erat. Anyaman fibrosa yang saling kait ini menghasilkan kekuatan tensil, mengurangi kemungkinan robeknya jaringan ketika terjadi peregangan.

TAUT ERAT

Di **taut erat** (taut kedap, *tight junction*), sel-sel yang berdekatan merekat erat satu sama lain di titik-titik kontak langsung untuk menambal saluran antara kedua sel. Perlekatan jenis ini terutama ditemukan di lembaran jaringan epitel. Jaringan epitel menutupi permukaan tubuh dan melapisi bagian dalam semua rongga internalnya. Semua lembaran epitel berfungsi sebagai sawar yang sangat selektif antara dua kompartemen yang memiliki komposisi kimiawi sangat berbeda. Sebagai contoh, lembaran epitel yang melapisi bagian dalam saluran cerna memisahkan makanan dan getah pen-



Gambar 3-4

Desmosom. Desmosom adalah taut lekat yang memaku dua sel, menyatukan mereka dalam jaringan yang sering mengalami peregangan.

cernaan poten di dalam rongga internal (lumen) pencernaan dari pembuluh darah yang terletak di sisi yang lain. Hanya partikel makanan yang telah tercerna sempurna dan bukan yang belum tercerna atau getah pencernaan yang dapat menembus lembaran epitel dari lumen ke darah. Karena itu, tepi lateral (samping) sel-sel yang berdekatan disatukan dalam sumbat kedap dekat tepi luminal oleh tempat pertemuan kedua sel, tempat fusi langsung *protein taut* di permukaan luar membran plasma kedua sel (Gambar 3-5). Taut erat ini impermeabel sehingga dapat mencegah bahan melewati celah antarsel. Karena itu, perjalanan melewati sawar epitel harus dilakukan dengan *menembus sel*, bukan melewati celah *di antara* sel-sel. Lalu lintas melewati sel ini diatur oleh saluran dan molekul pembawa. Jika sel-sel tidak disatukan oleh taut erat maka dapat terjadi pertukaran tak-terkendali antara kompartemen-kompartemen melalui ruang di antara sel-sel yang berdekatan. Dengan demikian taut erat mencegah kebocoran melalui lembaran epitel.

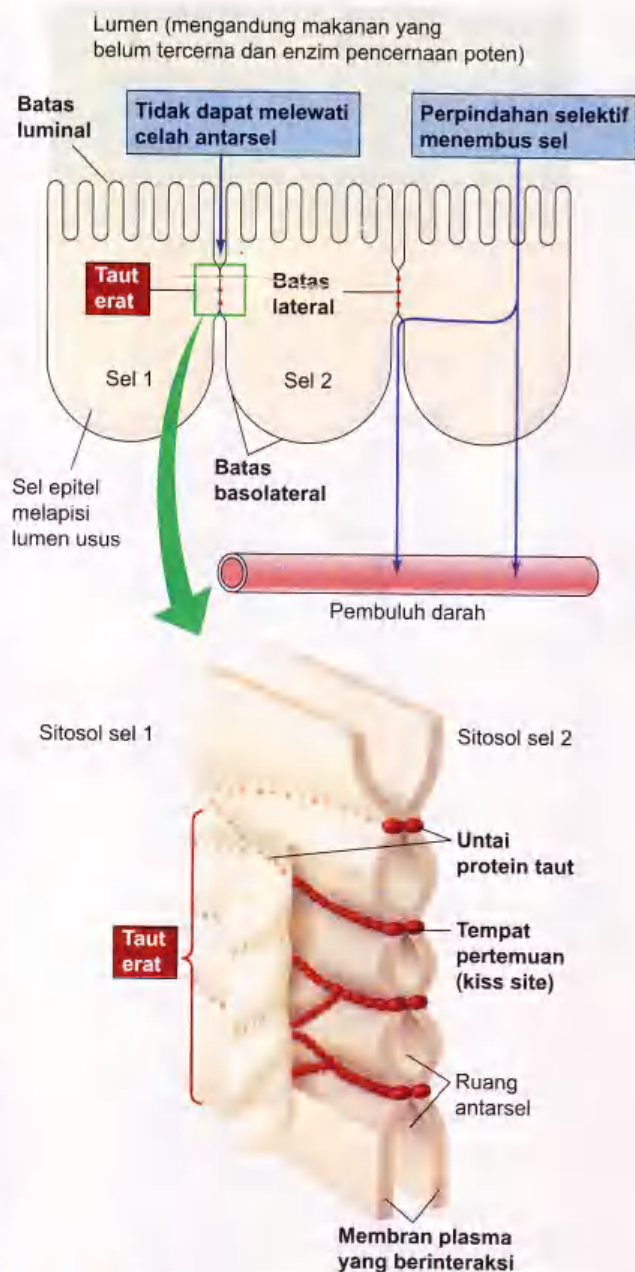
TAUT CELAH

Di **taut celah** (*gap junction*), seperti diisyaratkan oleh namanya, terdapat celah antara sel-sel yang berdekatan, yang disatukan oleh saluran penghubung kecil yang dibentuk oleh konekson. **Konekson** (*connexon*) dibentuk oleh enam sub-unit protein yang tersusun membentuk struktur tabung berongga. Dua konekson menjulur ke luar, satu dari masing-masing membran plasma sel yang berdekatan, dan berikatan untuk membentuk saluran penghubung antara kedua sel (Gambar 3-6). Taut celah adalah taut komunikasi. Saluran dengan garis tengah kecil ini memungkinkan partikel kecil larut air mengalir melalui saluran tetapi mencegah lewatnya molekul besar, misalnya protein intrasel yang vital. Melalui susunan anatomik khusus ini, ion (partikel bermuatan listrik) dan molekul kecil dapat langsung dipertukarkan antarsel tanpa pernah masuk ke CES.

Taut celah sangat banyak ditemukan di otot jantung dan otot rangka. Di jaringan-jaringan ini, perpindahan ion antar sel melalui taut celah menyalurkan aktivitas listrik ke seluruh massa otot. Karena aktivitas listrik ini menyebabkan kontraksi maka adanya taut celah memungkinkan massa otot keseluruhan berkontraksi secara sinkron, seperti yang dilakukan oleh jantung ketika memompa darah.

Taut celah juga ditemukan di beberapa jaringan bukan otot, di mana taut ini memungkinkan lewatnya molekul nutrisi kecil tanpa hambatan antara sel-sel. Sebagai contoh, glukosa, asam amino, dan nutrisi lain mengalir melalui taut celah ke sel telur yang sedang tumbuh dari sel-sel yang mengelilingi sel telur di ovarium sehingga sel telur dapat menimbun nutrisi esensial ini untuk persiapan.

Taut celah juga berfungsi sebagai jalan bagi transfer langsung molekul-molekul sinyal kecil dari satu sel ke sel lain. Transfer ini memungkinkan sel-sel yang dihubungkan oleh taut celah berkomunikasi langsung satu sama lain. Komunikasi ini menjadi salah satu mekanisme untuk mengoordinasikan aktivitas-aktivitas terpadu sel. Dalam bab berikutnya kita



Gambar 3-5

Taut erat. Taut erat adalah taut impermeabel yang menyatukan tepi-tepi lateral sel epitel dekat batas luminalnya, mencegah bahan lewat *di antara* sel. Bahan dapat lewat dengan *menembus sel*, yang membentuk sawar sangat selektif yang memisahkan dua kompartemen dengan komposisi kimiawi yang sangat berbeda.

akan meneliti cara-cara lain yang digunakan sel untuk “saling berbicara”.

RINGKASAN TRANSPOR MEMBRAN

Semua bahan yang berpindah antara sebuah sel dan cairan ekstrasel di sekitarnya harus mampu menembus membran

cernaan poten di dalam rongga internal (lumen) pencernaan dari pembuluh darah yang terletak di sisi yang lain. Hanya partikel makanan yang telah tercerna sempurna dan bukan yang belum tercerna atau getah pencernaan yang dapat menembus lembaran epitel dari lumen ke darah. Karena itu, tepi lateral (samping) sel-sel yang berdekatan disatukan dalam sumbat kedap dekat tepi luminal oleh tempat pertemuan kedua sel, tempat fusi langsung *protein taut* di permukaan luar membran plasma kedua sel (Gambar 3-5). Taut erat ini impermeabel sehingga dapat mencegah bahan melewati celah antarsel. Karena itu, perjalanan melewati sawar epitel harus dilakukan dengan *menembus sel*, bukan melewati celah *di antara* sel-sel. Lalu lintas melewati sel ini diatur oleh saluran dan molekul pembawa. Jika sel-sel tidak disatukan oleh taut erat maka dapat terjadi pertukaran tak-terkendali antara kompartemen-kompartemen melalui ruang di antara sel-sel yang berdekatan. Dengan demikian taut erat mencegah kebocoran melalui lembaran epitel.

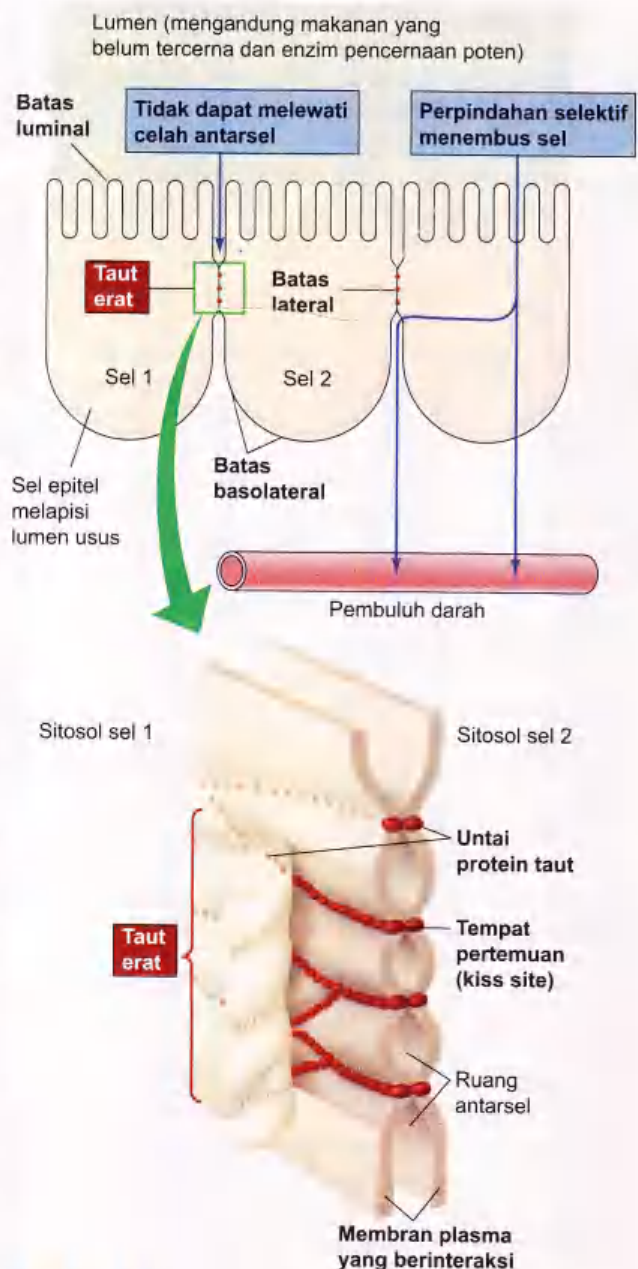
TAUT CELAH

Di **taut celah** (*gap junction*), seperti diisyaratkan oleh namanya, terdapat celah antara sel-sel yang berdekatan, yang disatukan oleh saluran penghubung kecil yang dibentuk oleh konekson. **Konekson** (*connexon*) dibentuk oleh enam sub-unit protein yang tersusun membentuk struktur tabung berongga. Dua konekson menjulur ke luar, satu dari masing-masing membran plasma sel yang berdekatan, dan berikatan untuk membentuk saluran penghubung antara kedua sel (Gambar 3-6). Taut celah adalah taut komunikasi. Saluran dengan garis tengah kecil ini memungkinkan partikel kecil larut air mengalir melalui saluran tetapi mencegah lewatnya molekul besar, misalnya protein intrasel yang vital. Melalui susunan anatomik khusus ini, ion (partikel bermuatan listrik) dan molekul kecil dapat langsung dipertukarkan antarsel tanpa pernah masuk ke CES.

Taut celah sangat banyak ditemukan di otot jantung dan otot rangka. Di jaringan-jaringan ini, perpindahan ion antar sel melalui taut celah menyalurkan aktivitas listrik ke seluruh massa otot. Karena aktivitas listrik ini menyebabkan kontraksi maka adanya taut celah memungkinkan massa otot keseluruhan berkontraksi secara sinkron, seperti yang dilakukan oleh jantung ketika memompa darah.

Taut celah juga ditemukan di beberapa jaringan bukan otot, di mana taut ini memungkinkan lewatnya molekul nutrisi kecil tanpa hambatan antara sel-sel. Sebagai contoh, glukosa, asam amino, dan nutrisi lain mengalir melalui taut celah ke sel telur yang sedang tumbuh dari sel-sel yang mengelilingi sel telur di ovarium sehingga sel telur dapat menimbun nutrisi esensial ini untuk persiapan.

Taut celah juga berfungsi sebagai jalan bagi transfer langsung molekul-molekul sinyal kecil dari satu sel ke sel lain. Transfer ini memungkinkan sel-sel yang dihubungkan oleh taut celah berkomunikasi langsung satu sama lain. Komunikasi ini menjadi salah satu mekanisme untuk mengoordinasikan aktivitas-aktivitas terpadu sel. Dalam bab berikutnya kita



Gambar 3-5

Taut erat. Taut erat adalah taut impermeabel yang menyatukan tepi-tepi lateral sel epitel dekat batas luminalnya, mencegah bahan lewat *di antara* sel. Bahan dapat lewat dengan *menembus sel*, yang membentuk sawar sangat selektif yang memisahkan dua kompartemen dengan komposisi kimiawi yang sangat berbeda.

akan meneliti cara-cara lain yang digunakan sel untuk “saling berbicara”.

RINGKASAN TRANSPOR MEMBRAN

Semua bahan yang berpindah antara sebuah sel dan cairan ekstrasel di sekitarnya harus mampu menembus membran



Gambar 3-6

Taut celah. Taut celah adalah taut komunikasi yang terdiri dari saluran-saluran penghubung kecil yang dibentuk oleh konekson dan memungkinkan perpindahan ion dan molekul kecil antara dua sel yang berdekatan.

plasma. Jika suatu bahan dapat menembus membran, maka membran dikatakan **permeabel** terhadap bahan tersebut, sebaliknya jika bahan tersebut tidak dapat lewat maka membran bersifat **impermeabel** terhadapnya. Membran plasma bersifat **permeabel selektif** yaitu memungkinkan sebagian partikel lewat sementara mencegah yang lain.

Dua sifat partikel mempengaruhi apakah partikel dapat menembus membran plasma tanpa bantuan: (1) kelarutan relatif partikel dalam lemak dan (2) ukuran partikel. Partikel yang mudah larut dalam lemak dapat larut dalam lapis ganda lemak dan menembus membran. Molekul tak bermuatan atau nonpolar (misalnya O_2 , CO_2 , dan asam lemak) sangat mudah larut lemak dan cepat menembus membran. Partikel bermuatan (ion misalnya Na^+ dan K^+) dan molekul polar (misalnya glukosa dan protein) memiliki daya larut lemak yang rendah tetapi sangat larut dalam air. Lapis ganda lemak berfungsi sebagai sawar impermeabel terhadap partikel yang sulit larut dalam lemak. Untuk ion larut air (dan karenanya tak-larut lemak) dengan garis tengah kurang dari 0,8 nm, saluran protein berfungsi sebagai rute alternatif untuk me-

lewati membran. Hanya ion yang memiliki saluran spesifik dan terbuka yang dapat menembus membran.

Partikel yang kelarutan lemaknya rendah dan terlalu besar bagi saluran tidak dapat menembus membran dengan kemampuan sendiri. Namun sebagian dari partikel ini harus menembus membran agar sel dapat bertahan hidup dan berfungsi. Glukosa adalah contoh partikel besar kurang larut lemak yang harus masuk ke sel tetapi tidak dapat menembus membran dengan larut dalam lapis ganda lemak atau melewati saluran yang ada. Sel memiliki beberapa cara transpor yang dibantu dalam melewati membran untuk memindahkan partikel, yang harus masuk atau keluar sel tetapi tidak dapat melakukannya sendiri, melewati membran seperti yang segera akan anda pelajari.

Bahkan jika suatu partikel dapat melewati membran berkat sifat larut dalam lemaknya atau kesesuaian ukurannya dengan suatu saluran, tetap diperlukan gaya/kekuatan agar terjadi pergerakan melewati membran. Dalam menyelesaikan transpor menembus membran terdapat dua jenis umum gaya yang berperan: (1) gaya yang tidak mengharuskan sel mengeluarkan energi untuk menimbulkan perpindahan (**gaya pasif**) dan (2) gaya yang mengharuskan sel mengeluarkan energinya (ATP) untuk memindahkan suatu bahan melewati membran (**gaya aktif**).

Sekarang kita akan mengulas berbagai metode transpor membran, apakah masing-masing metode tersebut merupakan cara transpor tanpa bantuan atau dengan bantuan dan apakah masing-masing merupakan mekanisme transpor aktif atau pasif.

TRANSPOR MEMBRAN TANPA BANTUAN

Molekul (atau ion) yang dapat menembus membran plasma dengan kemampuannya sendiri terdorong secara pasif melewati membran oleh dua gaya: difusi menuruni gradien konsentrasi dan/atau perpindahan mengikuti gradien listrik. Kita pertama-tama akan membahas tentang difusi menuruni gradien konsentrasi.

■ Partikel yang dapat menembus membran berdifusi secara pasif mengikuti penurunan gradien konsentrasinya.

Semua molekul (atau ion) terus-menerus melakukan gerakan acak pada suhu di atas nol mutlak akibat adanya energi panas. Gerakan ini paling jelas dalam cairan dan gas, di mana masing-masing molekul memiliki lebih banyak ruang untuk bergerak sebelum berbenturan dengan molekul lain. Setiap molekul bergerak secara terpisah dan acak ke segala arah. Akibat gerakan acak ini, molekul-molekul sering bertumbukan, terpantul ke arah lain seperti bola-bola biliar yang saling bertabrakan. Semakin tinggi konsentrasi molekular suatu bahan dalam larutan, semakin besar kemungkinan tumbukan

ini. Karena itu, molekul-molekul di dalam suatu ruang tertentu cenderung tersebar merata seiring dengan waktu. Penyebaran merata molekul akibat pergerakan acak ini dikenal sebagai **difusi** (*diffusere* berarti “menyebar keluar”). Sebagai ilustrasi, di Gambar 3-7a, terdapat perbedaan konsentrasi antara daerah A dan daerah B dalam suatu larutan. Perbedaan konsentrasi antara dua daerah yang bersebelahan ini disebut **gradien konsentrasi** (atau **gradien kimia**). Tumbukan acak molekul-molekul akan lebih sering terjadi di daerah A karena konsentrasi molekul yang lebih tinggi. Karena itu, lebih banyak molekul terpantul dari daerah A ke daerah B daripada arah sebaliknya. Di kedua daerah, masing-masing molekul akan bergerak secara acak dan ke semua arah, tetapi pergerakan netto molekul-molekul melalui difusi akan terjadi dari daerah dengan konsentrasi lebih tinggi ke daerah dengan konsentrasi lebih rendah.

Istilah **difusi netto** (difusi bersih) mengacu kepada perbedaan antara dua gerakan yang berlawanan. Jika 10 molekul berpindah dari daerah A ke daerah B sementara 2 molekul secara bersamaan berpindah dari B ke A, maka difusi netto adalah 8 molekul berpindah dari A ke B. Molekul-molekul akan menyebar dengan cara ini sampai bahan tersebar merata di kedua daerah dan tidak ada lagi gradien konsentrasi (Gambar 3-7b). Pada titik ini, meskipun tetap terjadi perpindahan namun tidak terjadi difusi netto karena gerakan-gerakan yang berlawanan saling mengimbangi yaitu tercapai keseimbangan (ekuilibrium). Perpindahan molekul dari daerah A ke daerah B akan diimbangi secara persis oleh perpindahan molekul dari daerah B ke daerah A. Keadaan ini adalah contoh dari **keadaan stabil dinamis**.

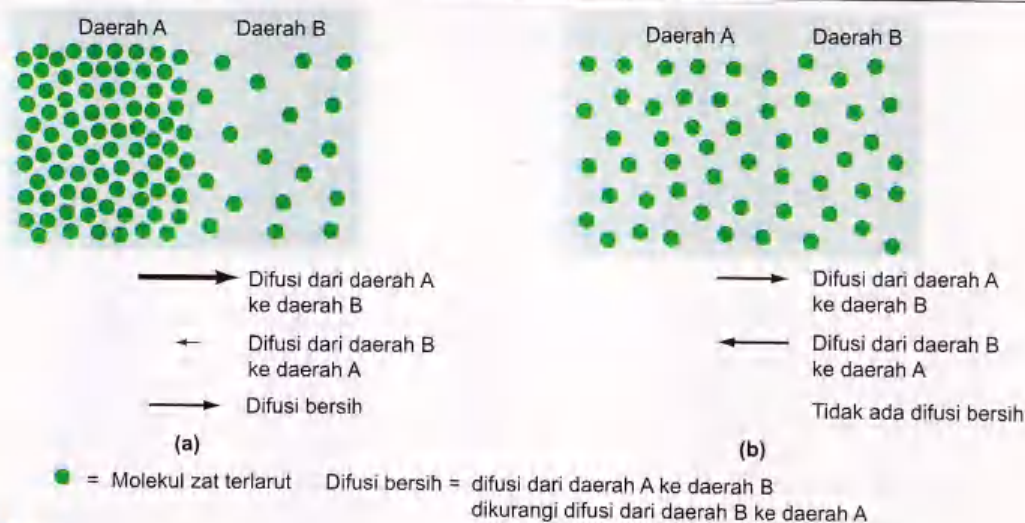
Apa yang terjadi jika terdapat membran plasma yang memisahkan larutan suatu bahan yang konsentrasinya berbeda? Jika bahan tersebut dapat menembus membran maka difusi netto bahan akan terjadi melalui membran mengikuti

penurunan gradien konsentrasi dari daerah dengan konsentrasi tinggi ke daerah yang konsentrasinya rendah (Gambar 3-8a). Tidak ada energi yang diperlukan untuk perpindahan ini sehingga ini merupakan mekanisme pasif transpor membran. Proses difusi sangat penting bagi kelangsungan hidup setiap sel dan berperan penting dalam banyak aktivitas homeostatik khusus. Sebagai contoh, O_2 dipindahkan menembus membran paru melalui cara ini. Darah yang mengalir ke paru kurang mengandung O_2 karena telah menyerahkan O_2 -nya kepada jaringan tubuh untuk metabolisme. Sebaliknya, udara di paru kaya akan O_2 karena terus-menerus dipertukarkan dengan udara segar oleh proses bernapas. Karena terdapat gradien konsentrasi ini maka terjadi difusi netto O_2 dari paru ke dalam darah sewaktu darah mengalir paru. Karena itu, ketika meninggalkan paru untuk mengalir ke jaringan, darah mengandung banyak O_2 .

HUKUM DIFUSI FICK

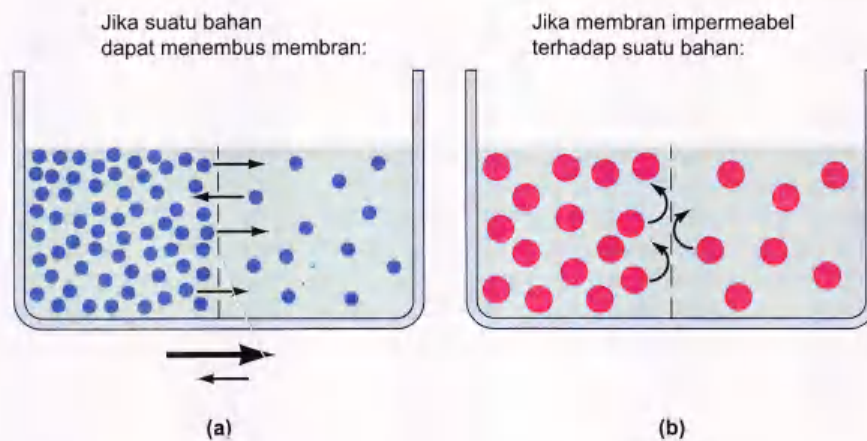
Selain gradien konsentrasi terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi laju difusi netto menembus suatu membran. Efek faktor-faktor ini secara kolektif membentuk **hukum difusi Fick** (Tabel 3-1):

1. *Besar (atau kecuraman) gradien konsentrasi.* Semakin besar perbedaan konsentrasi, semakin cepat laju difusi netto. Sebagai contoh, sewaktu olahraga otot-otot yang beraktivitas menghasilkan CO_2 lebih cepat karena membakar banyak bahan bakar untuk memperoleh tambahan ATP yang dibutuhkan untuk menjalankan aktivitas kontraktile yang meningkat. Peningkatan kadar CO_2 yang terjadi di otot menciptakan perbedaan CO_2 (melebihi normal) antara otot dan darah yang mengalir ke otot tersebut. Karena gradien yang lebih besar ini maka lebih banyak CO_2 (dibanding normal) yang masuk ke



Gambar 3-7

Difusi. (a) Difusi mengikuti penurunan gradien konsentrasi. (b) *Steady state* (keadaan tetap/stabil), tanpa difusi.



Gambar 3-8

Difusi melalui suatu membran. (a) Difusi netto menembus membran mengikuti penurunan gradien konsentrasi. (b) Tidak terjadi difusi melalui membran meskipun terdapat gradien konsentrasi.

darah yang mengalir ke otot yang beraktivitas sebelum tercapai keseimbangan. Sewaktu darah yang kandungan CO_2 -nya meningkat ini mencapai paru, akan terbentuk perbedaan CO_2 yang lebih besar daripada normal antara darah dan kantung-kantung udara di paru. Maka, akan lebih banyak CO_2 (dibanding normal) yang berdifusi dari darah ke kantung-kantung udara sebelum keseimbangan tercapai. Tambahan CO_2 ini kemudian di-hembuskan keluar ke lingkungan. Karena itu, setiap tambahan CO_2 yang dihasilkan oleh otot-otot yang beraktivitas akan dikeluarkan dari tubuh karena meningkatnya pemindahan CO_2 dari otot ke darah dan dari darah ke kantung udara (lalu ke luar) hanya akibat meningkatnya gradien konsentrasi CO_2 .

2. *Permeabilitas membran terhadap bahan.* Semakin permeabel membran terhadap suatu bahan, semakin cepat bahan berdifusi mengikuti penurunan gradien konsentrasinya. Tentu saja jika membran impermeabel terhadap suatu bahan maka tidak akan terjadi difusi menembus membran meskipun mungkin terdapat gradien konsentrasi (Gambar 3-8b). Sebagai contoh, karena membran plasma impermeabel terhadap protein-protein intrasel vital maka protein-protein tersebut tidak dapat keluar dari sel, meskipun konsentrasinya di dalam CIS jauh lebih besar daripada di CES.
3. *Luas permukaan membran tempat berlangsungnya difusi.* Semakin luas daerah yang tersedia, semakin besar laju difusi yang dapat diakomodasi. Berbagai strategi digunakan di seluruh tubuh untuk meningkatkan luas permukaan membran tempat berlangsungnya difusi dan jenis-jenis transpor lainnya. Sebagai contoh, penyerapan nutrisi di usus halus ditingkatkan oleh adanya mikrovilus, yang sangat menambah luas permukaan absorptif yang berkontak dengan isi kaya nutrisi lumen usus halus (lihat h. 50). Sebaliknya, berkurangnya luas permukaan menurunkan laju difusi netto. Sebagai contoh, pada *emfisema*, pertukaran O_2 dan CO_2 antara udara dan

darah di paru berkurang. Pada penyakit ini, dinding kantung-kantung udara rusak/lenyap sehingga luas permukaan yang tersedia untuk difusi gas-gas tersebut berkurang.

4. *Berat molekul bahan.* Molekul ringan misalnya O_2 dan CO_2 terpental lebih jauh ketika bertumbukan daripada molekul berat. Karena itu, O_2 dan CO_2 berdifusi dengan cepat, memungkinkan pertukaran cepat gas-gas ini menembus membran paru.
5. *Jarak difusi yang harus ditempuh.* Semakin besar jarak, semakin lambat laju difusi. Karenanya, membran yang harus ditempuh oleh partikel yang berdifusi biasanya relatif tipis, misalnya membran yang memisahkan udara

Tabel 3-1

Faktor yang Mempengaruhi Laju Difusi Netto Suatu Bahan Melewati Membran (Hukum Difusi Fick)

FAKTOR	EFEK PADA LAJU DIFUSI NETTO
↑ Gradien konsentrasi bahan (ΔC)	↑
↑ Permeabilitas membran terhadap bahan (P)	↑
↑ Luas permukaan membran (A)	↑
↑ Berat molekul bahan (MW)	↓
↑ Jarak (ketebalan) (ΔX)	↓

Persamaan Fick modifikasi:

$$\text{Laju netto difusi (Q)} = \frac{\Delta C \cdot P \cdot A}{MW \cdot \Delta X}$$

$$\left[\frac{P}{\sqrt{MW}} = \text{koefisien difusi (D)} \right]$$

$$\text{Sama dengan } Q \propto \frac{\Delta C \cdot A \cdot D}{\Delta X}$$

dan darah di paru. Penebalan pertemuan udara-darah ini (seperti pada *pneumonia* misalnya), memperlambat pertukaran O_2 dan CO_2 . Selain itu, difusi hanya efisien pada jarak pendek antara sel dan lingkungan sekitarnya. Untuk jarak yang lebih dari beberapa sentimeter, difusi akan berlangsung sangat lambat. Sebagai gambaran, mungkin diperlukan waktu beberapa bulan atau bahkan tahun agar O_2 dapat berdifusi dari permukaan tubuh ke sel di bagian dalam. Sistem sirkulasi membentuk jaringan pembuluh halus yang menyalurkan dan mengambil bahan-bahan di setiap "blok" yang terdiri dari beberapa sel, dengan difusi berlangsung dalam jarak pendek lokal antara darah dan sel sekitar.

■ Ion yang dapat menembus membran juga dapat secara pasif berpindah sesuai gradien listriknya.

Perpindahan ion (partikel bermuatan listrik yang memperoleh atau kehilangan elektron) juga dipengaruhi oleh muatan listrik. Muatan yang sama akan saling tolak sedangkan muatan yang berlawanan akan saling tarik. Jika terdapat perbedaan relatif dalam muatan antara dua daerah yang berdekatan, maka ion yang bermuatan positif (*kation*) cenderung bergerak ke daerah yang bermuatan lebih negatif, sedangkan ion bermuatan negatif (*anion*) cenderung bergerak ke daerah yang bermuatan lebih positif. Perbedaan muatan antara dua daerah yang berdekatan menghasilkan **gradien listrik** yang mendorong perpindahan ion-ion ke arah daerah dengan muatan yang berlawanan. Karena sel tidak perlu mengeluarkan energi untuk mengeluarkan atau memasukkan ion mengikuti gradien listrik maka metode transpor membran ini bersifat pasif. Jika terdapat gradien listrik antara CES dan CIS, maka hanya ion yang dapat menembus membran plasma yang dapat berpindah mengikuti gradien ini.

Gradien listrik dan gradien konsentrasi (kimia) dapat bekerja pada suatu ion pada saat yang sama. Efek akhir gradien listrik dan konsentrasi yang terjadi bersamaan pada ion ini disebut **gradien elektrokimia**. Pada bagian selanjutnya dari bab ini anda akan mempelajari bagaimana gradien elektrokimia berperan dalam menentukan sifat listrik membran plasma.

■ Osmosis adalah difusi netto air mengikuti penurunan gradien konsentrasinya sendiri.

Air dapat mudah menembus membran plasma. Molekul ini cukup kecil untuk dapat menyelip di antara molekul-molekul fosfolipid di dalam lapis ganda lemak. Di beberapa jenis sel, protein membran juga membentuk **akuaporin**, yaitu saluran yang spesifik untuk lewatnya air (*akua* artinya "air"). Sekitar semilyar molekul air dapat melewati satu saluran akuaporin dalam satu detik. Gaya yang menggerakkan air menembus membran ini sama seperti yang bekerja pada molekul lain, yaitu gradien konsentrasinya. Kata *konsentrasi* biasanya merujuk kepada kepadatan/kepadatan zat terlarut (*solute*) dalam volume tertentu air. Namun, perlu dikenali bahwa penambahan zat terlarut ke dalam air murni pada

hakikatnya menurunkan konsentrasi air. Secara umum, satu molekul zat terlarut mengganti satu molekul air.

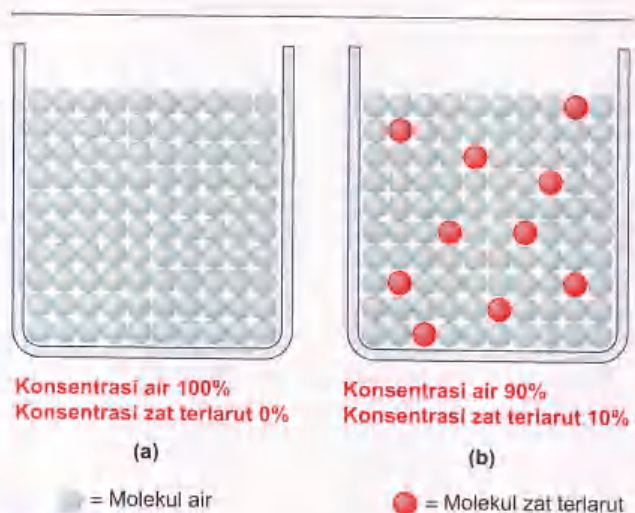
Bandingkan konsentrasi air dan zat terlarut dalam dua wadah di Gambar 3-9. Wadah di bagian (a) gambar terisi oleh air murni sehingga konsentrasi air adalah 100% dan konsentrasi zat terlarut 0%. Di bagian (b), zat terlarut telah menggantikan 10% molekul air. Konsentrasi air sekarang menjadi 90% dan konsentrasi zat terlarut 10%—konsentrasi air yang lebih rendah dan konsentrasi zat terlarut yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan di bagian (a). Perhatikan bahwa seiring dengan peningkatan konsentrasi zat terlarut, konsentrasi air menurun sepadan.

Jika larutan dengan konsentrasi zat terlarut berbeda (dan karenanya konsentrasi airnya juga berbeda) dipisahkan oleh suatu membran yang memungkinkan lewatnya air, misalnya membran plasma, maka air akan berpindah secara pasif mengikuti penurunan gradien konsentrasinya dari daerah dengan konsentrasi air tinggi (konsentrasi zat terlarut rendah) ke daerah dengan konsentrasi air rendah (konsentrasi zat terlarut tinggi) (Gambar 3-10). Difusi netto air ini dikenal sebagai *osmosis*. Karena larutan selalu disebut dalam kaitannya dengan konsentrasi zat terlarut, maka *air berpindah dengan osmosis ke daerah dengan konsentrasi zat terlarut yang lebih tinggi*. Meskipun ada kesan bahwa zat terlarut "menarik" air namun osmosis tidaklah lebih dari difusi air mengikuti penurunan gradien konsentrasinya menembus membran.

Sejauh ini dalam pembahasan kita tentang osmosis, kita mengabaikan adanya perpindahan zat terlarut. Marilah kita bandingkan hasil osmosis jika zat terlarut dapat dan tidak dapat menembus membran.

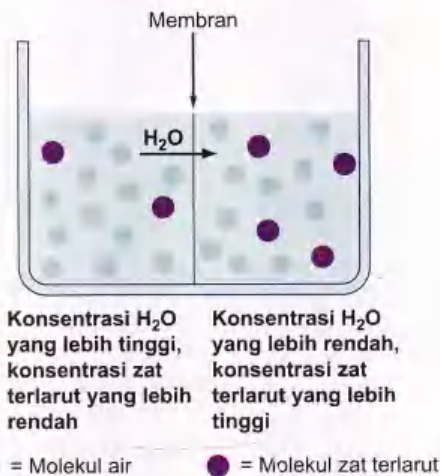
OSMOSIS KETIKA MEMBRAN MEMISAHKAN DUA LARUTAN YANG TIDAK SEIMBANG DENGAN ZAT TERLARUT DAPAT MENEMBUS MEMBRAN

Anggaplah bahwa dua larutan dengan konsentrasi zat terlarut berbeda dipisahkan oleh membran yang dapat dilewati oleh



Gambar 3-9

Hubungan antara konsentrasi zat terlarut dan air dalam suatu larutan. (a) Air murni. (b) Larutan.



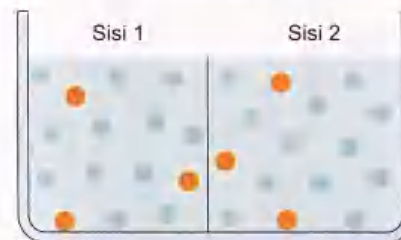
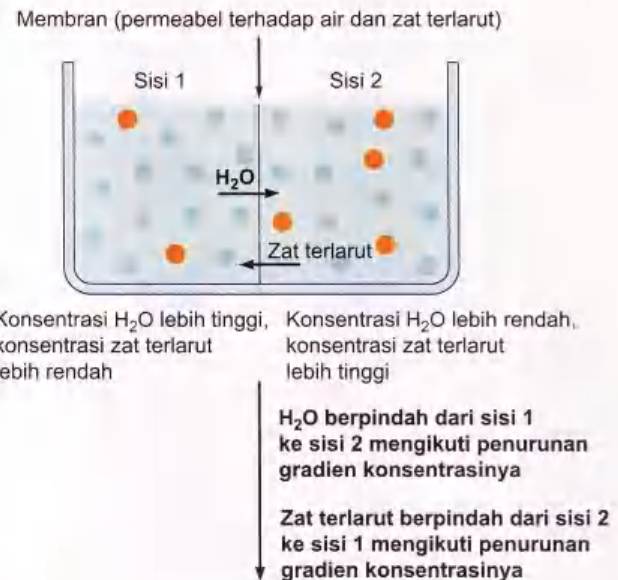
Gambar 3-10

Osmosis. Osmosis adalah difusi netto air mengikuti penurunan gradien konsentrasinya (ke daerah dengan konsentrasi zat terlarut lebih tinggi).

air dan zat terlarut. Karena membran permeabel terhadap zat terlarut dan air maka zat terlarut dapat berpindah mengikuti penurunan gradien konsentrasinya dalam arah yang berlawanan dengan arah perpindahan netto air (Gambar 3-11). Perpindahan ini berlanjut sampai zat terlarut dan air tersebar merata di kedua sisi membran. Dengan lenyapnya semua gradien konsentrasi maka osmosis berhenti. Volume akhir kompartemen ketika keadaan seimbang (*steady state*) ini tercapai sama seperti keadaan awal. Molekul air dan zat terlarut sekedar bertukar tempat di antara kedua kompartemen sampai distribusi keduanya merata; yaitu, jumlah molekul air yang berpindah dari sisi 1 ke sisi 2 sama dengan jumlah molekul zat terlarut yang pindah dari sisi 2 ke sisi 1.

OSMOSIS KETIKA MEMBRAN MEMISAHKAN DUA LARUTAN YANG TIDAK SEIMBANG DENGAN ZAT TERLARUT TIDAK DAPAT MENEMBUS MEMBRAN

Sekarang anggaplah bahwa terdapat dua larutan dengan konsentrasi zat terlarut berbeda yang dipisahkan suatu membran yang permeabel terhadap air tetapi tidak terhadap zat terlarut. Karena membran impermeabel terhadap zat terlarut maka zat terlarut tidak dapat menembus membran mengikuti penurunan gradien konsentrasinya (Gambar 3-12). Mula-mula gradien konsentrasi identik dengan yang terdapat pada contoh sebelumnya. Namun, meskipun difusi netto air berlangsung dari sisi 1 ke sisi 2 namun zat terlarut tidak dapat berpindah. Karena yang berpindah hanya air maka volume sisi 2 bertambah sementara volume sisi 1 berkurang setara. Berkurangnya air dari sisi 1 meningkatkan konsentrasi zat terlarut di sisi 1, sementara penambahan air di sisi 2 mengurangi konsentrasi zat terlarut di sisi tersebut. Akhirnya konsentrasi air dan zat terlarut di kedua sisi membran menjadi sama dan tidak lagi terjadi difusi netto air. Tidak seperti situasi di mana zat terlarut juga dapat menembus membran, difusi hanya air menyebabkan perubahan volume akhir di



- Konsentrasi air setara
- Konsentrasi zat terlarut setara
- Tidak terjadi difusi netto lebih lanjut
- Terbentuk keadaan tetap/stabil (*steady state*)

= Molekul air = Molekul zat terlarut

Gambar 3-11

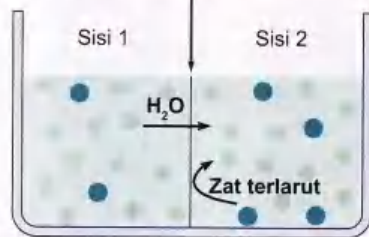
Perpindahan air dan zat terlarut yang dapat menembus membran yang tersebar tidak merata di kedua sisi membran.

kedua kompartemen. Sisi yang semula mengandung konsentrasi zat terlarut lebih besar memiliki volume lebih besar karena mendapat air.

OSMOSIS KETIKA MEMBRAN MEMISAHKAN AIR MURNI DARI SUATU LARUTAN DENGAN ZAT TERLARUT TIDAK DAPAT MENEMBUS MEMBRAN

Apa yang terjadi jika di sisi 2 terdapat zat terlarut yang tidak dapat menembus membran dan di sisi 1 terdapat air murni (Gambar 3-13)? Terjadi osmosis dari sisi 1 ke sisi 2, tetapi konsentrasi antara kedua kompartemen tidak pernah menjadi sama. Bagaimanapun encernya sisi 2 akibat difusi air ke dalamnya, sisi ini tidak akan pernah menjadi air murni, demikian juga sisi 1 tidak akan pernah memperoleh zat terlarut. Karena keseimbangan tidak mungkin dicapai maka apakah difusi netto air (osmosis) berlanjut sampai semua air meninggalkan sisi 1? Tidak. Sewaktu volume di sisi 2 bertambah, tercipta perbedaan tekanan hidrostatik di antara kedua kompartemen, dan hal ini melawan osmosis. **Tekanan**

Membran (permeabel terhadap H_2O tetapi impermeabel terhadap zat terlarut)

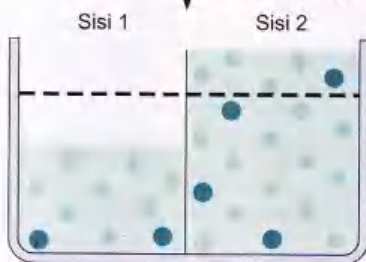


Konsentrasi H_2O lebih tinggi, konsentrasi zat terlarut lebih rendah

Konsentrasi H_2O lebih rendah, konsentrasi zat terlarut lebih tinggi

H_2O berpindah dari sisi 1 ke sisi 2 mengikuti penurunan gradien konsentrasinya

Zat terlarut tidak dapat berpindah dari sisi 2 ke sisi 1 mengikuti penurunan gradien konsentrasinya



Ketinggian larutan semula

- Konsentrasi air setara
- Konsentrasi zat terlarut setara
- Tidak terjadi difusi netto lebih lanjut
- Tercapai keadaan stabil (steady state)

● = Molekul air ● = Molekul zat terlarut

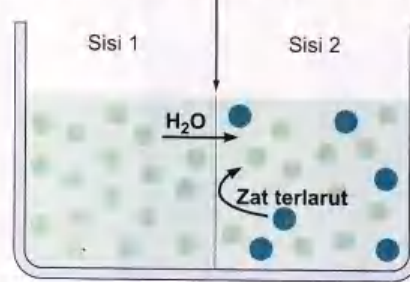
Gambar 3-12

Osmosis dengan zat terlarut yang tersebar tidak merata dan tidak dapat menembus membran (nonpenetrans).

hidrostatik (cairan) adalah tekanan yang ditimbulkan oleh cairan yang diam, atau stasioner, pada suatu benda—dalam hal ini membran plasma (*hidro* artinya “cairan”; *statik* artinya “diam”). Tekanan hidrostatik yang ditimbulkan oleh volume di sisi 2 yang lebih besar melebihi tekanan hidrostatik yang terjadi di sisi 1. Perbedaan tekanan hidrostatik ini cenderung mendorong cairan dari sisi 2 ke sisi 1.

Tekanan osmotik suatu larutan adalah ukuran kecenderungan air untuk berpindah ke dalam larutan tersebut karena konsentrasi relatif zat terlarut yang tidak dapat menembus membran dan air. Perpindahan netto air berlanjut sampai tekanan hidrostatik yang berlawanan mengimbangi tekanan osmotik. Besar tekanan osmotik setara dengan besar tekanan hidrostatik yang diperlukan untuk menghentikan osmosis secara total. Semakin besar konsentrasi zat terlarut nonpenetrans (yang tidak dapat menembus membran) → semakin rendah konsentrasi air → semakin besar dorongan bagi air untuk berpindah dengan osmosis dari air murni ke larutan → semakin besar tekanan yang diperlukan untuk

Membran (permeabel terhadap H_2O tetapi impermeabel terhadap zat terlarut)

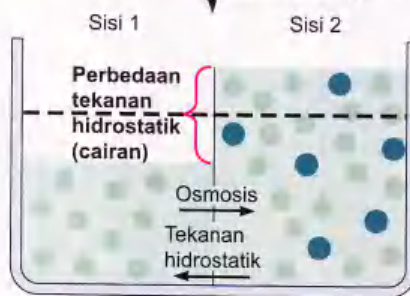


Air murni

Konsentrasi H_2O lebih rendah, konsentrasi zat terlarut lebih tinggi

H_2O berpindah dari sisi 1 ke sisi 2 mengikuti penurunan gradien konsentrasinya

Zat terlarut tidak mampu berpindah dari sisi 2 ke sisi 1 mengikuti penurunan gradien konsentrasinya



Ketinggian larutan semula

- Konsentrasi air tidak setara
- Konsentrasi zat terlarut tidak setara
- Kecenderungan bagi air untuk berdifusi dengan osmosis ke sisi 2 diimbangi oleh kecenderungan perbedaan tekanan hidrostatik (dengan arah berlawanan) mendorong air ke sisi 1
- Osmosis terhenti
- Tekanan berlawanan yang diperlukan untuk menghentikan sama sekali osmosis sama dengan tekanan osmotik larutan

Gambar 3-13

Osmosis ketika air murni dipisahkan dari suatu larutan yang mengandung zat terlarut nonpenetrans.

menghentikan aliran osmotik → semakin besar tekanan osmotik larutan. Karena itu, larutan dengan konsentrasi zat terlarut nonpenetrans yang tinggi menimbulkan tekanan osmotik yang lebih besar daripada larutan dengan konsentrasi zat terlarut nonpenetrans yang rendah.

Osmosis adalah gaya utama yang berperan dalam perpindahan netto air masuk dan keluar sel. Setiap detik membran plasma dilewati oleh air yang jumlahnya sekitar 100 kali daripada volume air di dalam suatu sel. Namun volume sel tubuh normal biasanya tidak bertambah (membengkak) atau berkurang (menciut) karena konsentrasi zat-zat terlarut nonpenetrans di CES normalnya diatur secara cermat (terutama oleh ginjal) sehingga tekanan osmotik di CES sama dengan tekanan osmotik di dalam sel.

TONISITAS

Tonistas suatu larutan adalah efek yang ditimbulkan oleh larutan pada volume sel—apakah ukuran sel akan tetap, membengkak, atau menciut—ketika larutan mengelilingi sel. Tonistas suatu larutan ditentukan oleh konsentrasi zat-zat terlarut nonpenetransnya. Zat terlarut yang dapat menembus membran dengan cepat akan tersebar secara merata antara CES dan CIS sehingga tidak berperan dalam perbedaan osmotik. Suatu **larutan isotonik** (*iso* artinya “setara”) memiliki konsentrasi zat terlarut nonpenetrans yang sama dengan yang dimiliki oleh sel tubuh normal. Jika sel tubuh terbenam di dalam larutan isotonik maka tidak ada air yang masuk atau keluar sel dengan osmosis sehingga volume sel tetap. Karena itu, CES dalam keadaan normal dijaga tetap isotonik sehingga tidak terjadi difusi netto air menembus membran plasma sel tubuh. Hal ini penting karena sel, terutama sel otak, tidak berfungsi baik jika membengkak atau menciut.

Setiap perubahan dalam konsentrasi zat-zat terlarut nonpenetrans di CES menyebabkan perubahan setara pada perbedaan konsentrasi air di kedua sisi membran. Perpindahan osmotik air yang ditimbulkannya menyebabkan perubahan volume sel. Cara terbaik untuk membuktikan fenomena ini adalah dengan melerakkan sel darah merah dalam larutan dengan beragam konsentrasi zat terlarut nonpenetrans. Dalam keadaan normal plasma tempat sel darah merah tersuspensi memiliki aktivitas osmotik yang sama dengan cairan di dalam sel sehingga volume sel konstan. Jika sel darah merah dimasukkan ke dalam larutan encer atau **hipotonik** (*hypo* berarti “di bawah”), suatu larutan dengan konsentrasi zat terlarut nonpenetrans yang rendah (dan karenanya konsentrasi airnya lebih tinggi) maka air akan masuk ke dalam sel dengan osmosis. Penambahan netto air dalam sel menyebabkan sel membengkak, mungkin hingga ke tahap pecah. Jika, sebaliknya, sel darah merah dimasukkan ke dalam larutan pekat atau **larutan hipertonik** (*hiper* artinya “di atas”), larutan dengan konsentrasi zat terlarut nonpenetrans di atas normal (dan karenanya konsentrasi airnya lebih rendah) maka sel menciut karena kehilangan air melalui proses osmosis. Karena itu, konsentrasi zat-zat terlarut nonpenetrans di CES harus cepat dipulihkan ke normal seandainya CES menjadi hipotonik (misalnya menelan terlalu banyak air) atau hipertonik (misalnya akibat kehilangan terlalu banyak air akibat diare berat) (Lihat h. 611–618 untuk perincian lebih lanjut mengenai mekanisme homeostatik penting yang mempertahankan konsentrasi zat terlarut nonpenetrans di CES tetap normal).

TRANSPOR MEMBRAN DENGAN BANTUAN

Semua jenis transpor yang sejauh ini telah kita bahas—difusi mengikuti penurunan gradien konsentrasi, perpindahan sesuai gradien listrik, dan osmosis—menyebabkan perpindahan netto molekul-molekul yang mampu menembus membran plasma berkat ukurannya yang kecil atau kelarutannya dalam lemak. Molekul besar yang kurang larut lemak misalnya protein, glukosa, dan asam amino tidak dapat menembus

sendiri membran plasma apapun gaya yang bekerja pada mereka. Molekul-molekul ini terlalu besar untuk melewati saluran dan tidak dapat larut dalam lapis ganda lemak. Impermeabilitas ini menjamin bahwa protein-protein intrasel polar besar tidak dapat keluar dari sel. Karena itu, protein-protein ini tetap berada di dalam sel tempat mereka berasal serta melaksanakan fungsi-fungsi yang mempertahankan kehidupan, misalnya sebagai enzim metabolik.

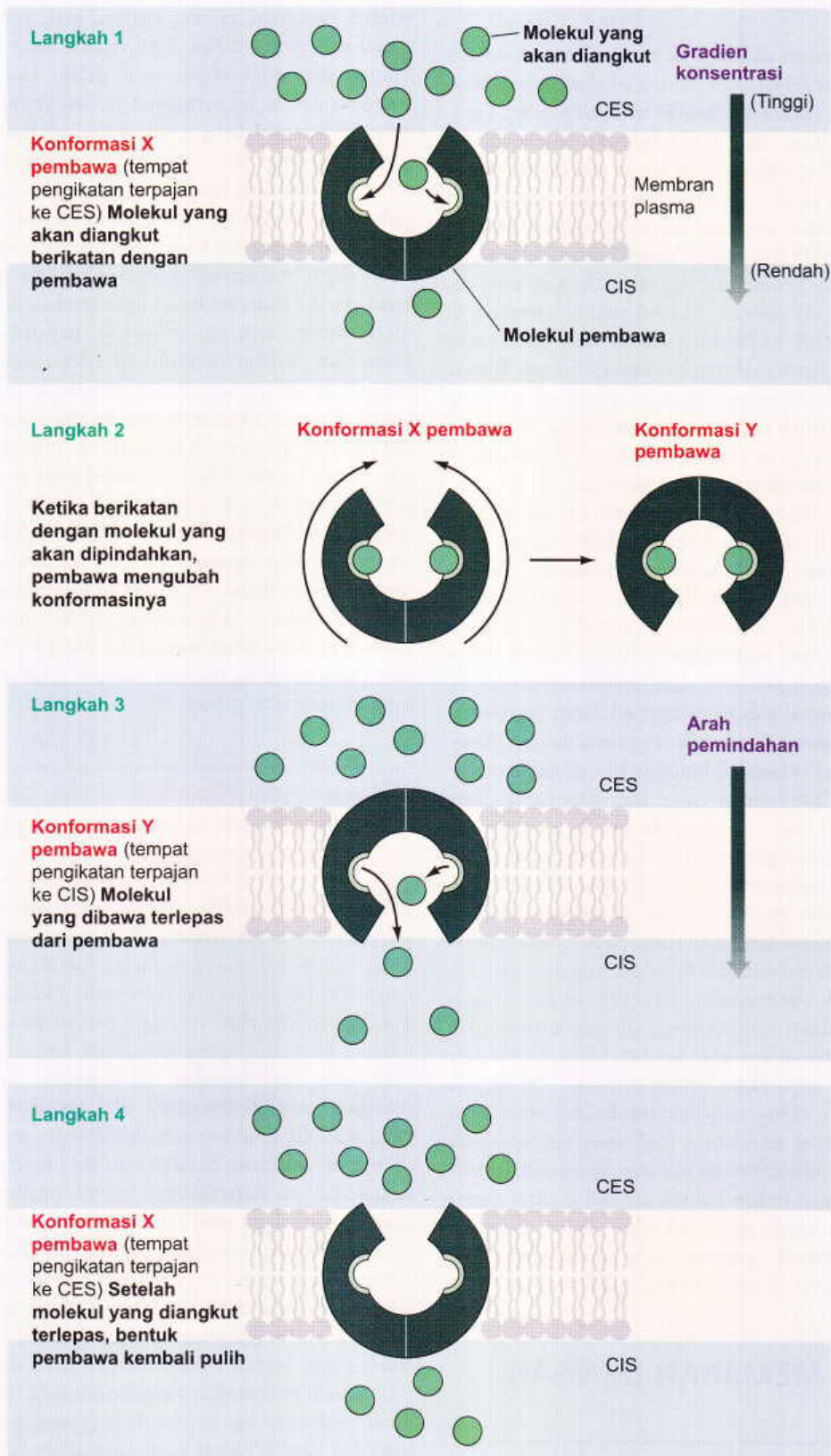
Namun, karena molekul besar yang sulit larut lemak tidak dapat menembus membran plasma dengan kemampuan sendiri maka sel harus menciptakan mekanisme untuk memasukkan atau mengeluarkan bahan-bahan ini sesuai kebutuhan. Sebagai contoh, sel harus menggiring nutrisi esensial ke dalam sel, misalnya glukosa untuk energi dan asam amino untuk sintesis protein, dan membawa keluar zat sisa metabolik dan produk sekretorik, misalnya hormon protein yang larut air. Selain itu, difusi pasif semata tidak selalu dapat menjelaskan perpindahan ion-ion kecil. Sel menggunakan dua mekanisme berbeda untuk melaksanakan proses transpor aktif ini: transpor yang diperantarai pembawa untuk memindahkan bahan kecil larut air menembus membran dan transpor vesikular untuk memindahkan molekul besar dan partikel multimolekul antara CES dan CIS. Kita akan mengulas masing-masing metode transpor membran dengan bantuan ini secara bergiliran.

■ Transpor yang diperantarai oleh pembawa dilaksanakan oleh suatu pembawa yang mengubah bentuknya.

Protein-protein pembawa/pengangkut terentang menembus ketebalan membran plasma dan dapat berubah bentuk sehingga tempat-tempat pengikatan spesifiknya dapat terpajan bergantian ke kedua sisi membran. Molekul pembawa ini melakukan “*flip-flop*” sehingga tempat pengikatannya yang terletak di interior pembawa dapat bergantian terpajan ke CES dan CIS. Gambar 3-14 adalah ilustrasi skematik **transpor yang diperantarai oleh pembawa** ini. Molekul yang akan dipindahkan melekat ke suatu tempat pengikatan di interior pembawa di salah satu sisi membran (langkah 1), pengikatan ini menyebabkan bentuk pembawa berubah sedemikian sehingga tempat pengikatan tersebut sekarang terpajan ke sisi lain membran (langkah 2). Kemudian, setelah dipindahkan dengan cara ini dari satu sisi membran ke sisi lainnya, molekul yang bersangkutan terlepas dari pembawa (langkah 3). Setelah penumpangnya “turun”, pembawa kembali berubah bentuk ke bentuknya semula (langkah 4).

Sistem pengangkut yang diperantarai oleh pembawa ini memperlihatkan tiga karakteristik penting yang menentukan jenis dan jumlah bahan yang dapat dipindahkan menembus membran: *spesifisitas*, *Saturasi*, dan *kompetisi*.

1. **Spesifisitas.** Setiap protein pembawa mengkhususkan diri memindahkan satu substansi tertentu atau, paling banyak, beberapa senyawa kimia yang mirip. Sebagai contoh, asam amino tidak dapat berikatan dengan pembawa glukosa, meskipun beberapa asam amino



Gambar 3-14

Gambaran skematik transpor yang diperantarai oleh pembawa: difusi terfasilitasi

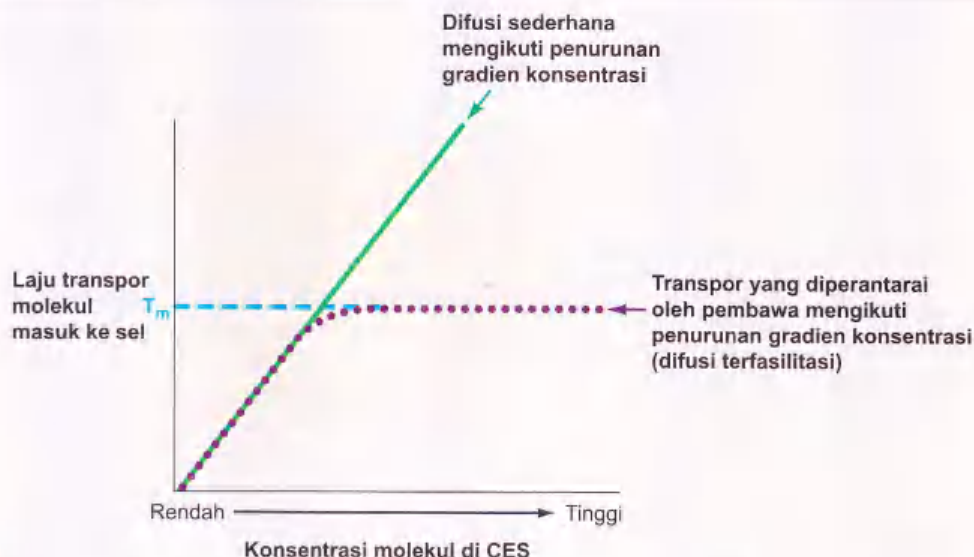
serupa mungkin dapat menggunakan pembawa yang sama. Jenis pembawa yang dimiliki oleh sel bervariasi sehingga di antara sel-sel terdapat selektivitas transpor.

CATATAN KLINIS. Sejumlah penyakit keturunan berkaitan dengan defek pada sistem transpor untuk suatu bahan tertentu. *Sisteinuria* (sistein di dalam urin) adalah penyakit yang disebabkan oleh defek pada pembawa sistein di membran ginjal. Sistem transpor ini dalam keadaan normal membersihkan sistein dari cairan yang diarahkan untuk menjadi urin dan mengembalikan asam amino esensial ini ke darah. Pada malfungsi protein pembawa ini terjadi penimbunan sistein di urin di mana zat ini kurang larut dan cenderung mengendap. Ini adalah salah satu penyebab batu saluran kemih.

2. **Saturasi.** Tempat pengikatan untuk bahan spesifik di membran plasma terbatas. Karena itu, jumlah bahan yang dapat diangkut menembus membran dalam kurun waktu tertentu terbatas. Batas ini dikenal sebagai **maksimum transpor (T_m)**. Sebelum T_m tercapai, jumlah tempat pengikatan di molekul pembawa yang ditempati oleh suatu bahan dan, karenanya, laju transpor bahan tersebut menembus membran, berbanding lurus dengan konsentrasinya. Semakin banyak bahan yang tersedia untuk transpor, semakin banyak yang akan diangkut. Ketika T_m tercapai, pembawa mengalami penjenhuan (semua tempat pengikatannya terisi penuh) dan laju transpor bahan menembus membran maksimal. Peningkatan lebih lanjut konsentrasi bahan tidak diiringi oleh peningkatan laju transpor (Gambar 3-15).

Sebagai analogi, bayangkan sebuah kapal feri yang dapat membawa maksimal 100 orang menyeberangi sebuah sungai dalam satu perjalanan selama satu jam. Jika 25 orang siap naik ke kapal, maka 25 akan diangkut dalam satu jam. Penggandaan jumlah penumpang menjadi 50 akan menggandakan laju pemindahan menjadi 50 orang per jam. Akan terdapat hubungan berbanding lurus antara jumlah orang yang menunggu diangkut (konsentrasi) dengan laju transpor sampai kapal feri tersebut bermuatan penuh (T_m -nya tercapai). Feri dapat mengangkut maksimal 100 orang per jam. Bahkan jika terdapat 150 orang menunggu, hanya 100 orang yang akan terangkut per jamnya.

Saturasi pembawa adalah faktor kritis penentu kecepatan dalam transpor bahan-bahan tertentu menembus membran ginjal selama pembentukan urin dan menembus membran usus sewaktu penyerapan makanan yang telah tercerna. Selain itu, laju transpor yang diperantarai pembawa kadang dapat diatur (misalnya oleh hormon) dengan mengubah-ubah afinitas (daya tarik) tempat pengikatan ke penumpangnya atau dengan mengubah-ubah jumlah tempat pengikatan yang tersedia. Sebagai contoh, hormon insulin sangat meningkatkan transpor glukosa (yang diperantarai oleh pembawa) masuk ke sebagian besar sel tubuh dengan meningkatkan jumlah pembawa glukosa di membran plasma sel. Defisiensi efek insulin (*diabetes melitus*) secara drastis mengurangi kemampuan tubuh menyerap dan menggunakan glukosa sebagai sumber energi primer.



Gambar 3-15

Perbandingan transpor yang diperantarai oleh pembawa dan difusi sederhana mengikuti penurunan gradien konsentrasi. Pada difusi sederhana suatu molekul mengikuti penurunan gradien konsentrasinya, laju transpor molekul ke dalam sel berbanding lurus dengan konsentrasi ekstrasel molekul tersebut. Pada transpor suatu molekul yang diperantarai oleh pembawa mengikuti penurunan gradien konsentrasinya, laju transpor molekul ke dalam sel berbanding lurus dengan konsentrasi ekstrasel molekul tersebut sampai pembawa mengalami penjenhuan, saat laju transpor mencapai nilai maksimum (maksimum transpor, atau T_m). Laju transpor tidak meningkat meskipun konsentrasi molekul di CES meningkat.

3. **Kompetisi.** Beberapa senyawa yang mirip satu sama lain dapat bersaing menembus membran dengan menggunakan pembawa yang sama. Jika suatu tempat pengikatan dapat ditempati oleh lebih dari satu jenis molekul maka laju transpor masing-masing bahan akan lebih kecil jika kedua molekul ada daripada jika hanya satu molekul yang ada. Sebagai ilustrasi, anggaplah bahwa feri memiliki 100 tempat duduk (tempat pengikatan) yang dapat ditempati oleh pria atau wanita. Jika hanya pria yang menunggu, maka hingga 100 pria dapat diangkut dalam sekali jalan; hal yang sama berlaku jika hanya wanita yang menunggu berangkat. Namun, jika terdapat pria dan wanita menunggu diseberangkan maka keduanya akan bersaing untuk memperebutkan kursi yang ada sehingga lebih sedikit pria dan wanita yang akan diangkut dibandingkan dengan jika yang ada hanya salah satu dari kedua kelompok ini. Lima puluh dari masing-masing kelompok dapat diangkut, meskipun jumlah total orang yang diangkut tetap sama yaitu 100 orang. Dengan kata lain, jika suatu pembawa mengangkut dua bahan yang mirip, misalnya asam amino glisin dan alanin, maka keberadaan kedua zat tersebut akan menurunkan laju transfer keduanya.

■ Transpor yang diperantarai oleh pembawa mungkin pasif atau aktif.

Transpor yang diperantarai oleh pembawa memiliki dua bentuk, bergantung pada apakah diperlukan energi untuk menyelesaikan proses: *difusi terfasilitasi* (tidak memerlukan energi) dan *transpor aktif* (memerlukan energi). **Difusi terfasilitasi** menggunakan pembawa untuk memfasilitasi (membantu) pemindahan bahan tertentu menembus membran “merosot” dari konsentrasi tinggi ke rendah. Proses ini pasif dan tidak memerlukan energi karena perpindahan terjadi secara alami mengikuti penurunan gradien konsentrasi. Difusi tanpa bantuan yang kita bahas sebelumnya kadang-kadang disebut difusi sederhana, untuk membedakannya dari difusi terfasilitasi. **Transpor aktif**, sebaliknya, mengharuskan molekul pembawa mengeluarkan energi untuk memindahkan penumpangnya “mendaki” melawan gradien konsentrasi, dari daerah dengan konsentrasi rendah ke tinggi. Situasi serupa dijumpai pada mobil di sebuah bukit. Untuk memindahkan mobil ke bawah tidak diperlukan energi karena mobil akan berjalan sendiri ke bawah. Namun, untuk membawa mobil ke atas bukit diperlukan energi (bensin).

DIFUSI TERFASILITASI

Contoh paling jelas tentang difusi terfasilitasi adalah transpor glukosa ke dalam sel. Konsentrasi glukosa dalam darah lebih tinggi daripada di jaringan. Melalui makan dan dengan menggunakan simpanan energi di tubuh, darah selalu mendapat pasokan segar nutrisi ini. Secara bersamaan, sel-sel memetabolisasi glukosa hampir sama cepatnya ketika glukosa masuk ke sel dari darah. Akibatnya, selalu terdapat gradien

yang menyebabkan difusi netto glukosa ke dalam sel. Namun, glukosa tidak dapat menembus sendiri membran. Karena polar maka glukosa tidak larut lemak dan molekul ini terlalu besar untuk melewati saluran. Tanpa molekul pembawa glukosa untuk mempermudah transpor glukosa menembus membran, sel akan kekurangan glukosa, yaitu sumber utama bahan bakarnya (Fitur dalam buku, Lebih Dekat Tentang Fisiologi Olah Raga, menerangkan efek olahraga pada pembawa glukosa di sel otot rangka).

Tempat pengikatan yang ada di molekul pembawa pada difusi terfasilitasi mengikat molekul penumpangnya ketika terpajan ke sisi manapun dari kedua sisi membran (Gambar 3-14). Terikatnya penumpang memicu molekul pembawa mengubah konformasinya dan menurunkan penumpang ke sisi membran yang berlawanan. Karena kemungkinan penumpang berikatan dengan pembawa lebih besar di sisi yang konsentrasi penumpangnya tinggi daripada di sisi yang rendah, maka perpindahan netto selalu berlangsung mengikuti penurunan gradien konsentrasi dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Sesuai karakteristik transpor dengan bantuan, laju difusi terfasilitasi dibatasi oleh saturasi tempat pengikatan di molekul pembawa, tidak seperti laju difusi sederhana, yang selalu berbanding lurus dengan gradien konsentrasi (Gambar 3-15).

TRANSPOR AKTIF

Transpor aktif juga melibatkan protein pembawa untuk memindahkan bahan tertentu menembus membran, tetapi dalam hal ini pembawa memindahkan bahan melawan gradien konsentrasinya. Sebagai contoh, penyerapan iodium oleh sel kelenjar tiroid mengharuskan transpor aktif karena 99% iodium dalam tubuh terkonsentrasi di tiroid. Untuk memindahkan iodium dari darah, di mana konsentrasinya rendah, ke dalam tiroid, di mana konsentrasinya tinggi, diperlukan energi untuk menjalankan molekul pembawa. Secara spesifik, diperlukan energi dalam bentuk ATP untuk mengubah afinitas tempat pengikatan ketika terpajan di sisi membran plasma yang berlawanan. Sebaliknya, afinitas tempat pengikatan pada difusi terfasilitasi sama ketika terpajan di bagian luar atau bagian dalam sel.

Pada transpor aktif, tempat pengikatan memiliki afinitas lebih besar terhadap penumpangnya di sisi konsentrasi rendah akibat *fosforilasi* molekul pembawa di sisi ini (Gambar 3-16, langkah 1). Pembawa memperlihatkan aktivitas ATPase yang memecah fosfat terminal dari molekul ATP untuk menghasilkan ADP plus fosfat inorganik bebas. Gugus fosfat kemudian melekat ke pembawa. Fosforilasi dan pengikatan penumpang di sisi konsentrasi rendah ini menyebabkan protein pembawa mengubah konformasinya sehingga penumpang kini terpajan ke sisi membran dengan konsentrasi tinggi (Gambar 3-16, langkah 2). Perubahan pada bentuk pembawa disertai oleh *defosforilasi*; yaitu, gugus fosfat terlepas dari pembawa. Pengeluaran gugus fosfat menurunkan afinitas tempat pengikatan terhadap penumpangnya sehingga penumpang terlepas di sisi konsentrasi tinggi. Konformasi pembawa kemudian kembali ke normal. Karena itu, energi ATP digunakan dalam siklus fosforilasi-defosforilasi molekul pem-

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Otot yang Aktif “Suka yang Manis-Manis”

Selama olahraga, sel otot menggunakan lebih banyak glukosa dan bahan bakar nutrisi lain dibandingkan biasanya untuk menjalankan aktivitas kontraktile. Laju transpor glukosa ke dalam otot yang sedang berolahraga dapat meningkat lebih dari 10 kali selama aktivitas fisik sedang sampai berat. Penyerapan glukosa oleh sel dilaksanakan oleh pembawa glukosa di membran plasma. Sel memelihara simpanan molekul pembawa di sitoplasmanya yang dapat disisipkan ke dalam membran plasma seiring dengan peningkatan kebutuhan akan penyerapan glukosa. Di banyak sel, termasuk sel otot yang sedang beristirahat, difusi terfasilitasi glukosa ke dalam sel bergantung pada hormon insulin. Insulin mendorong insersi pembawa glukosa di membran plasma sel tergantung-insulin. Namun, karena kadar insulin plasma turun sewaktu olahraga maka insulin tidak berperan dalam peningkatan transpor glukosa ke dalam otot yang sedang berolahraga. Para peneliti membuktikan

bahwa sel otot menyisipkan lebih banyak molekul pembawa glukosa di membran plasmanya sebagai respons terhadap olahraga. Hal ini telah dibuktikan pada tikus yang menjalani latihan fisik.

Olahraga memengaruhi transpor glukosa ke dalam sel melalui cara lain. Olahraga aerobik teratur (lihat h. 40) telah dibuktikan meningkatkan baik afinitas (kekuatan menarik) maupun jumlah tempat reseptor di membran yang secara spesifik mengikat insulin. Adaptasi ini menyebabkan peningkatan sensitivitas insulin; yaitu, sel lebih responsif dibandingkan normal terhadap kadar insulin dalam darah yang sama.

Karena insulin meningkatkan difusi terfasilitasi glukosa ke dalam sebagian besar sel maka peningkatan sensitivitas insulin yang dipicu oleh olahraga adalah salah satu faktor yang menyebabkan olahraga bermanfaat sebagai terapi untuk mengontrol diabetes melitus. Pada penyakit ini, masuknya glukosa ke dalam sebagian besar sel

terganggu akibat kerja insulin yang inadekuat (lihat Bab 19). Kadar glukosa dalam plasma meningkat karena glukosa tetap berada di plasma dan tidak dipindahkan ke dalam sel. Pada bentuk penyakit tipe 1, insulin yang diproduksi tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan penyerapan glukosa oleh tubuh. Olahraga aerobik teratur akan mengurangi jumlah insulin yang harus disuntikkan untuk mendorong penyerapan glukosa dan menurunkan kadar glukosa darah ke arah normal. Pada diabetes tipe 2, insulin diproduksi tetapi sel sasaran insulin mengalami penurunan sensitivitas terhadap keberadaan hormon ini. Dengan meningkatkan responsivitas sel terhadap insulin yang ada, olahraga aerobik teratur membantu glukosa masuk ke dalam sel, tempat bahan ini digunakan untuk menghasilkan energi dan tidak tetap berada di plasma, tempat zat ini dapat menimbulkan efek merugikan bagi tubuh.

bawa. Hal ini mengubah afinitas tempat pengikatan pembawa di sisi membran yang berlawanan sehingga partikel yang diangkut berpindah melawan gradien konsentrasi dari konsentrasi rendah ke tinggi. Mekanisme transpor aktif ini sering disebut **pompa**, analog dengan pompa air yang memerlukan energi untuk memindahkan air ke atas melawan tarikan gravitasi.

Sistem transpor aktif paling sederhana memindahkan (memompa) satu jenis penumpang. Salah satu contoh adalah **pompa ion hidrogen (H^+)** yang digunakan oleh sel lambung tertentu untuk memindahkan H^+ ke dalam lumen lambung yang berkaitan dengan sekresi asam hidroklorida sewaktu pencernaan makanan. Pompa ini memindahkan H^+ melawan gradien yang sangat besar: konsentrasi H^+ di lumen lambung adalah 3 sampai 4 juta kali lebih besar daripada konsentrasinya di darah.

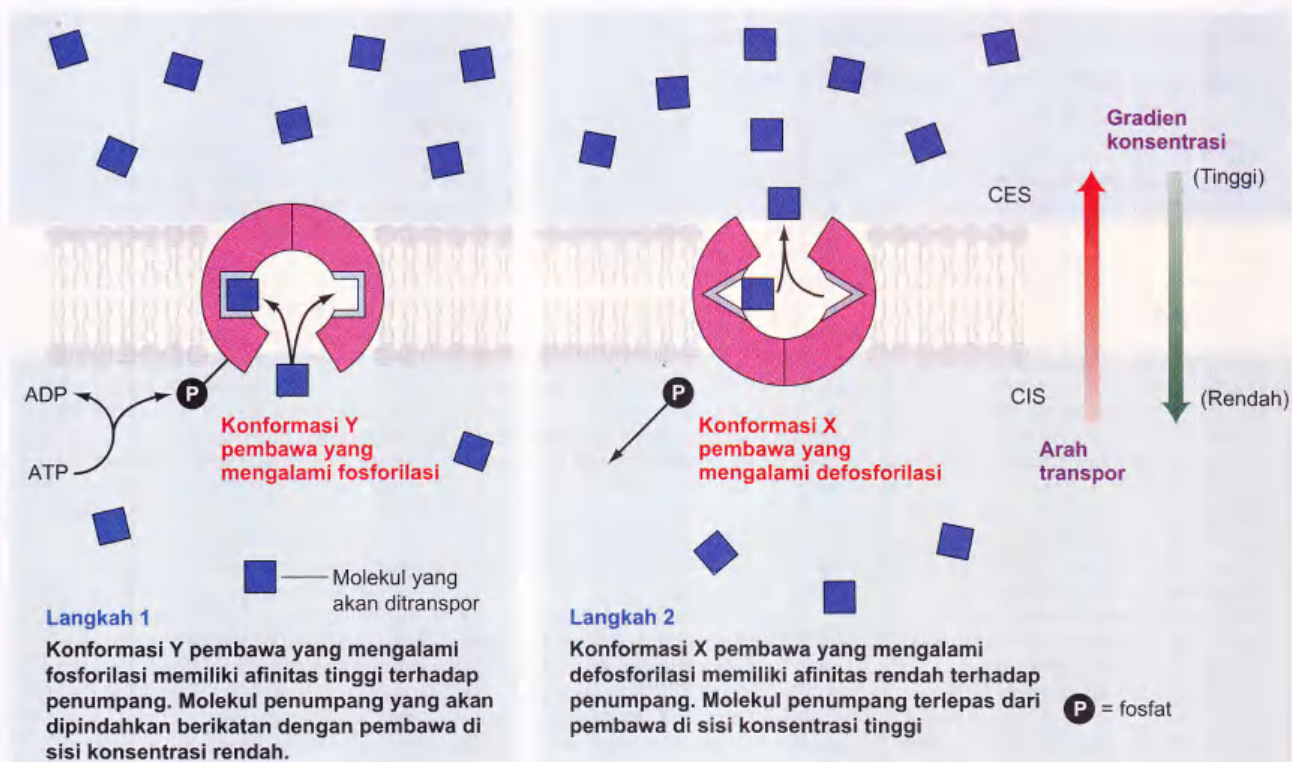
POMPA Na^+-K^+

Mekanisme transpor aktif lain yang lebih rumit melibatkan pemindahan dua penumpang yang berbeda, baik secara bersamaan dalam arah yang sama atau berurutan dalam arah berlawanan. Sebagai contoh, membran plasma semua sel memiliki **pompa Na^+-K^+ ATPase** (disingkat **pompa Na^+-K^+**) yang aktif secara sekuensial. Pembawa ini memindahkan Na^+ keluar sel, memekatkannya di CES, dan mengambil K^+ dari luar, memekatkannya di CIS (Gambar 3-17). Penguraian ATP melalui aktivitas ATPase diikuti oleh fosforilasi molekul pembawa di sisi intrasel meningkatkan afinitas pembawa terha-

dap Na^+ dan memicu perubahan bentuk pembawa, yang menyebabkan Na^+ diturunkan di eksterior. Defosforilasi pembawa kemudian meningkatkan afinitasnya terhadap K^+ di sisi ekstrasel dan memulihkan konformasi pembawa seperti semula, sehingga memindahkan K^+ ke dalam sitoplasma. Namun tidak terjadi pertukaran langsung Na^+ untuk K^+ . Pompa Na^+-K^+ memindahkan tiga Na^+ keluar sel untuk setiap dua K^+ yang dipompanya masuk. (Untuk memahami besarnya pemompaan aktif Na^+-K^+ yang berlangsung, perlu diketahui bahwa membran sebuah sel saraf mengandung sekitar 1 juta pompa Na^+-K^+ yang mampu memindahkan sekitar 200 juta ion per detik).

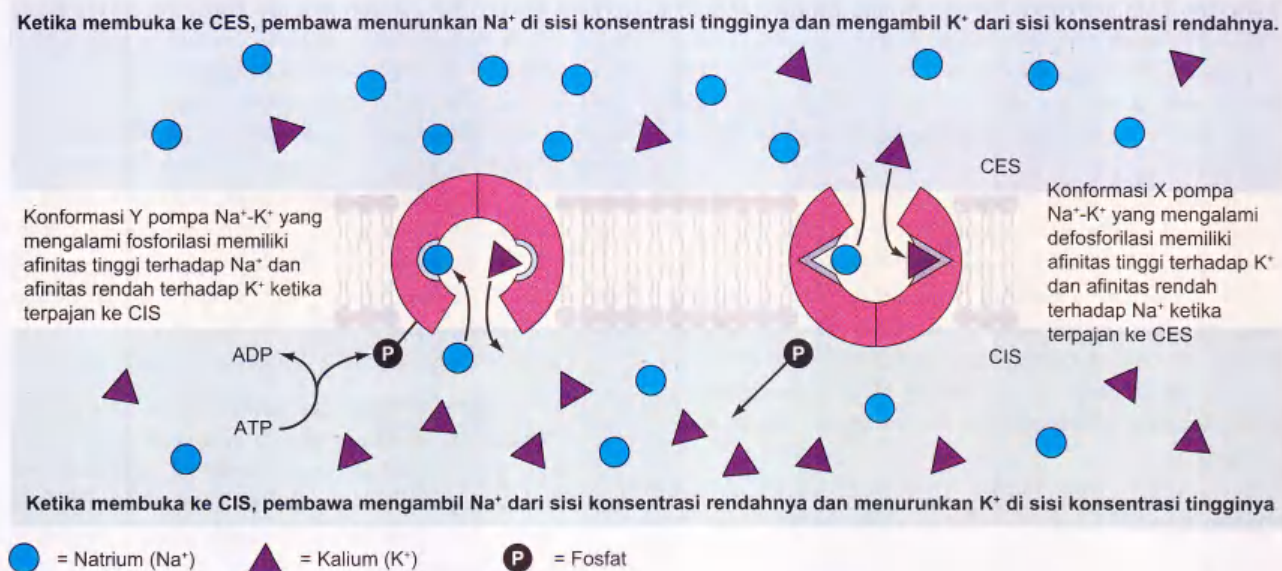
Pompa Na^+-K^+ memiliki tiga peran penting:

1. Pompa ini membentuk gradien konsentrasi Na^+ dan K^+ di kedua sisi membran plasma semua sel; gradien ini sangat penting dalam kemampuan sel saraf dan otot untuk menghasilkan sinyal listrik yang esensial bagi fungsi mereka (topik yang akan dibahas lebih lengkap di bagian selanjutnya).
2. Pompa ini membantu mengatur volume sel dengan mengontrol konsentrasi zat-zat terlarut di dalam sel sehingga efek osmotik yang dapat menyebabkan pembengkakan atau penciutan sel berkurang.
3. Energi yang digunakan untuk menjalankan pompa Na^+-K^+ juga secara tidak langsung berfungsi sebagai sumber energi bagi kotranspor glukosa dan asam amino menembus sel usus dan ginjal. Proses ini dikenal sebagai *transpor aktif sekunder*.



Gambar 3-16

Transpor aktif. Energi ATP dibutuhkan dalam siklus fosforilasi-defosforilasi pembawa untuk memindahkan molekul penumpang "menanjak" dari regio dengan konsentrasi rendah ke regio dengan konsentrasi tinggi.



Gambar 3-17

Pompa Na^+-K^+ ATPase. Membran plasma semua sel mengandung pembawa transpor-aktif, pompa Na^+-K^+ ATPase, yang menggunakan energi pada siklus fosforilasi-defosforilasi pembawa untuk secara berurutan memindahkan Na^+ keluar sel dan K^+ ke dalam sel melawan gradien konsentrasi ion-ion tersebut. Pompa ini memindahkan tiga Na^+ keluar dan dua K^+ masuk untuk setiap ATP yang diuraikan.

TRANSPOR AKTIF SEKUNDER

Tidak seperti sebagian besar sel di tubuh, sel usus dan ginjal secara aktif memindahkan glukosa dan asam amino dari daerah dengan konsentrasi rendah ke daerah dengan konsentrasi tinggi. Sel usus memindahkan nutrien-nutrien ini dari bagian dalam lumen usus ke dalam darah, memekatkan mereka di darah sampai tidak ada lagi molekul-molekul ini yang tertinggal di lumen untuk keluar melalui tinja. Sel ginjal menyelamatkan molekul-molekul nutrien ini untuk tubuh dengan memindahkan mereka keluar dari cairan yang akan menjadi urin, mengangkut mereka melawan gradien konsentrasi ke dalam darah. Namun, pada mekanisme ini energi tidak secara langsung diberikan ke molekul pembawa. Pembawa yang mengangkut glukosa melawan gradien konsentrasinya dari lumen usus dan ginjal berbeda dengan pembawa pada difusi terfasilitasi glukosa. Pembawa di sel usus dan ginjal adalah **pembawa kotranspor** yaitu mereka memiliki dua tempat pengikatan, satu untuk Na^+ dan yang lain untuk molekul nutrien. Pompa Na^+-K^+ di sel-sel ini terletak di membran basolateral (membran di dasar sel yang berlawanan dengan lumen dan di sepanjang tepi lateral sel di bawah taut erat; lihat Gambar 3-5, h. 66). Lebih banyak Na^+ terdapat di lumen daripada di dalam sel karena pompa Na^+-K^+ membutuhkan energi mengangkut Na^+ keluar sel di membran basolateral, menjaga konsentrasi Na^+ intrasel tetap rendah. Karena perbedaan konsentrasi Na^+ ini maka lebih banyak Na^+ berikatan dengan pembawa kotranspor luminal ketika pembawa terpapar ke luar (Gambar 3-18). Pengikatan Na^+ ke pembawa kotranspor meningkatkan afinitas pembawa terhadap penumpang lainnya (misalnya glukosa), sehingga pembawa memiliki afinitas tinggi terhadap glukosa ketika terpapar ke luar. Ketika Na^+ dan glukosa terikat ke pembawa, pembawa mengalami perubahan bentuk dan membuka ke bagian dalam sel. Baik Na^+ maupun glukosa dilepaskan ke interior- Na^+ karena konsentrasi Na^+ intrasel yang rendah, dan glukosa karena berkurangnya afinitas tempat pengikatan setelah pelepasan Na^+ .

Perpindahan Na^+ ke dalam sel oleh pembawa kotranspor ini mengikuti penurunan gradien konsentrasi karena konsentrasi Na^+ intrasel yang rendah, tetapi perpindahan glukosa bersifat "menanjak" karena glukosa mengalami pemekatan intrasel. Na^+ yang dibebaskan dengan cepat dipompa keluar oleh mekanisme transpor aktif Na^+-K^+ sehingga kadar Na^+ intrasel dijaga tetap rendah. Energi yang digunakan dalam proses ini tidak secara langsung digunakan untuk menjalankan pembawa kotranspor, karena tidak diperlukan fosforilasi untuk mengubah afinitas tempat pengikatan terhadap glukosa. Pembentukan gradien konsentrasi Na^+ oleh mekanisme transpor aktif primer (pompa Na^+-K^+) lah yang menjalankan mekanisme transpor aktif sekunder ini (pembawa kotranspor Na^+ -glukosa) untuk memindahkan glukosa melawan gradien konsentrasinya. Pada **transpor aktif primer**, energi *secara langsung* digunakan untuk memindahkan suatu bahan melawan gradien konsentrasinya. Istilah *transpor aktif* tanpa embel-embel biasanya berarti transpor aktif primer. Pada **transpor aktif sekunder**, energi dibutuhkan pada keseluruhan proses, tetapi *tidak secara langsung* diperlukan untuk menjalankan pompa. Pompa menggunakan energi "bekas"

yang tersimpan dalam bentuk **gradien konsentrasi ion** (misalnya gradien Na^+) untuk memindahkan molekul kotransportasi melawan gradien ("menanjak"). Hal ini sangat efisien, karena Na^+ tetap harus dipompa keluar untuk mempertahankan integritas listrik dan osmotik sel.

Glukosa dibawa masuk ke sel menembus membran luminal oleh transpor aktif sekunder kemudian secara pasif mengalir keluar sel menembus membran basolateral oleh difusi terfasilitasi mengikuti penurunan gradien konsentrasi dan masuk ke darah. Difusi terfasilitasi ini diperantarai oleh suatu pembawa pasif di membran basolateral yang identik dengan yang memindahkan glukosa ke dalam sel lain, tetapi di sel usus dan ginjal pembawa ini memindahkan glukosa keluar sel. Perbedaan bergantung pada arah gradien konsentrasi glukosa. Pada kasus sel usus dan ginjal, konsentrasi glukosa di dalam sel lebih tinggi.

Sebelum meninggalkan topik mengenai transpor yang diperantarai oleh pembawa, pikirkanlah semua aktivitas yang mengandalkan bantuan molekul pembawa. Semua sel bergantung pada pembawa untuk menyerap glukosa dan asam amino, yang masing-masing berfungsi sebagai sumber energi utama dan bahan dasar struktural. Pompa Na^+-K^+ penting untuk membangkitkan aktivitas listrik sel dan untuk memastikan bahwa sel memiliki konsentrasi zat-zat terlarut yang secara osmotis aktif dalam jumlah memadai. Transpor aktif, baik primer atau sekunder atau keduanya, digunakan secara luas untuk melaksanakan fungsi khusus sistem saraf dan pencernaan serta ginjal dan semua jenis otot.

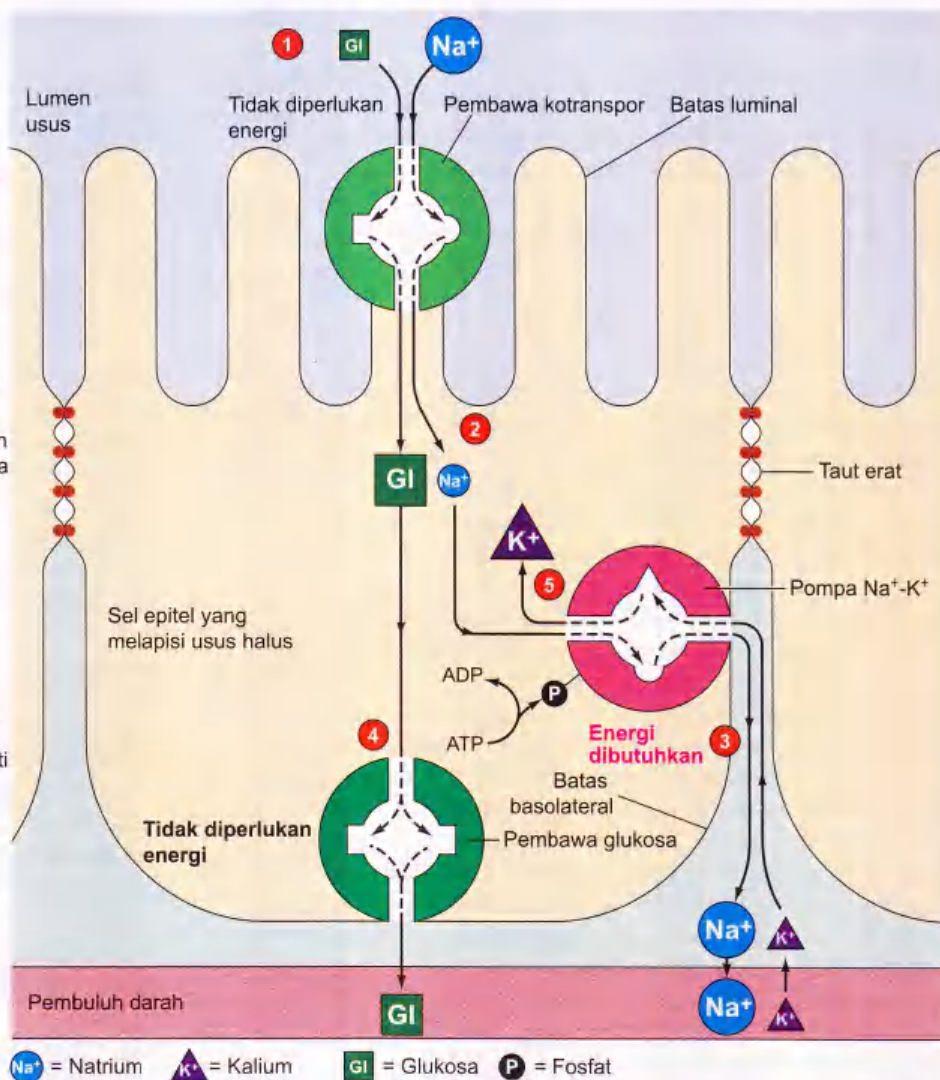
■ Pada transpor vesikular, bahan dipindahkan masuk atau keluar sel dengan dibungkus oleh membran.

Sistem transpor khusus yang diperantarai oleh pembawa yang terbenam di membran plasma dapat secara selektif memindahkan ion dan molekul polar kecil. Tetapi bagaimana dengan molekul polar besar atau bahkan bahan multimolekul yang harus masuk atau keluar sel, misalnya sewaktu sekresi hormon protein (molekul polar besar) oleh sel endokrin atau ingesti bakteri invasif (partikel multimolekul) oleh sel darah putih? Bahan-bahan ini tidak dapat menembus membran plasma, bahkan dengan bantuan: Mereka terlalu besar bagi saluran, dan tidak tersedia pembawa bagi bahan-bahan ini (mereka bahkan terlalu besar bagi molekul pembawa). Partikel-partikel besar ini dipertukarkan antara CIS dan CES bukan dengan melewati membran tetapi dengan membungkusnya dalam suatu vesikel berselubung membran, suatu proses yang disebut **transpor vesikular**. Transpor vesikular memerlukan energi sehingga cara ini adalah metode aktif transpor membran. Energi diperlukan untuk membentuk vesikel dan menggerakkan vesikel di dalam sel. Transpor ke dalam sel dengan cara ini dinamai *endositosis*, sementara transpor keluar selnya disebut *eksositosis*.

ENDOSITOSIS

Pada **endositosis** membran plasma mengelilingi bahan yang akan ditelan, kemudian menyatu di atas permukaan bahan sedemikian sehingga bahan tersebut terperangkap di dalam

- 1 Suatu pembawa kotranspor di batas luminal secara simultan memindahkan glukosa melawan gradien konsentrasinya dan Na^+ mengikuti penurunan gradien konsentrasinya dari lumen ke dalam sel.
- 2 Tidak ada energi yang digunakan secara langsung oleh pembawa kotranspor untuk memindahkan glukosa melawan gradien konsentrasinya. Operasi pembawa kotranspor ini dijalankan oleh gradien konsentrasi Na^+ (Na^+ CIS lebih rendah dibandingkan dengan di lumen) yang tercipta oleh pompa Na^+-K^+ yang menggunakan energi.
- 3 Pompa Na^+-K^+ secara aktif memindahkan Na^+ keluar sel di batas basolateral, menjaga konsentrasi Na^+ CIS tetap lebih rendah daripada konsentrasinya di lumen.
- 4 Setelah masuk ke sel dengan transpor aktif sekunder, glukosa dipindahkan mengikuti penurunan gradien konsentrasinya dari sel ke darah dengan difusi terfasilitasi, diperantarai oleh pembawa glukosa pasif di batas basal.
- 5 Pompa Na^+-K^+ juga memindahkan secara aktif K^+ ke dalam sel, mempertahankan konsentrasi K^+ intrasel tetap tinggi, tetapi efek ini tidak berpengaruh pada transpor aktif sekunder.



Gambar 3-18

Transpor aktif sekunder. Glukosa (serta asam amino) dipindahkan menembus sel usus dan ginjal melawan gradien konsentrasinya oleh transpor aktif sekunder.

sel (lihat h. 32). Ingatlah bahwa terdapat tiga bentuk endositosis, bergantung pada sifat bahan yang diinternalisasi: pinositosis (penyerapan CES nonselektif), endositosis yang diperantarai oleh reseptor (penyerapan selektif suatu molekul besar), dan fagositosis (penyerapan selektif partikel multimo-lekul).

Setelah berada di dalam sel, vesikel yang telah ditelan tersebut memiliki dua kemungkinan:

1. Umumnya lisosom berfusi dengan vesikel untuk menguraikan dan membebaskan isi vesikel ke dalam cairan intrasel.
2. Di sebagian sel, vesikel endositotik tidak berfusi dengan lisosom tetapi bergerak ke sisi sel yang berlawanan, tempat vesikel tersebut membebaskan isinya melalui eksositosis. Ini merupakan jalur untuk memindahkan partikel secara utuh menembus sel. Lalu lintas vesikel semacam ini adalah cara untuk memindahkan bahan menembus

sel-sel tipis yang melapisi kapiler, tempat terjadinya pertukaran bahan antara darah dan jaringan sekitar.

EKSOSITOSIS

Pada **eksositosis**, yang terjadi hampir kebalikan dari endositosis. Vesikel terbungkus membran yang terbentuk di dalam sel menyatu dengan membran plasma, kemudian membuka dan membebaskan isinya ke eksterior (lihat h. 29). Bahan-bahan yang dikemas untuk diekspor oleh retikulum endoplasma dan kompleks Golgi dieksternalisasi dengan eksositosis.

Eksositosis memiliki dua fungsi berbeda:

1. Merupakan mekanisme untuk mengeluarkan molekul polar besar, misalnya hormon protein dan enzim yang tidak mampu menembus membran plasma. Dalam hal ini, isi vesikel bersifat sangat spesifik dan hanya dibebaskan jika terdapat sinyal yang sesuai.

2. Memungkinkan sel menambahkan komponen spesifik ke membran, misalnya pembawa tertentu, saluran, atau reseptor, bergantung pada kebutuhan sel. Dalam hal ini, komposisi membran yang mengelilingi vesikel sangat berperan, dan isi mungkin sekedar sampel CIS.

Laju endositosis dan eksositosis harus dijaga seimbang untuk mempertahankan agar luas permukaan membran dan volume sel konstan. Pada sel yang aktif melakukan endositosis, lebih dari 100% membran plasma mungkin digunakan dalam satu jam untuk membungkus vesikel yang diinternalisasi sehingga membran permukaan perlu diganti dengan eksositosis. Sebaliknya, ketika suatu sel sekretorik dirangsang untuk melakukan sekresi, sel ini mungkin secara temporer melakukan penyisipan hingga 30 kali luas membrannya melalui eksositosis. Membran tambahan ini harus secara spesifik diambil kembali oleh aktivitas endositorik yang setara. Dengan demikian, melalui eksositosis dan endositosis, bagian-bagian membran secara terus-menerus dipulihkan, diambil, dan didaur ulang. Pembahasan kita tentang transpor membran kini selesai. Tabel 3-2 meringkaskan jalur-jalur yang dapat digunakan bahan untuk berpindah antara CES dan CIS. Sel bersifat selektif dalam hal apa yang dapat masuk atau keluar karena sel memiliki beragam jumlah dan jenis saluran, pembawa, atau mekanisme untuk transpor vesikular. Molekul polar besar (terlalu besar untuk saluran dan tidak larut lemak) yang mekanisme transpor khususnya tidak dimiliki oleh sel tidak akan dapat menembus membran sel.

Transpor selektif K^+ dan Na^+ menentukan sifat ke-listrikan sel. Selanjutnya kita akan mengalihkan perhatian kepada topik ini.

POTENSIAL MEMBRAN

Membran plasma semua sel hidup memiliki potensial membran, atau mengalami polarisasi listrik.

■ Potensial membran adalah pemisahan muatan yang berlawanan di kedua sisi membran plasma.

Istilah **potensial membran** merujuk kepada pemisahan muatan di kedua sisi membran atau perbedaan dalam jumlah relatif kation dan anion di CIS dan CES. Ingatlah bahwa muatan yang berlawanan cenderung saling tarik dan muatan yang sama cenderung saling tolak. Harus dilakukan kerja (pengeluaran energi) untuk memisahkan muatan yang berlawanan setelah keduanya menyatu. Sebaliknya, ketika partikel-partikel yang muatannya berbeda telah dipisahkan maka gaya tarik listrik antara keduanya dapat dimanfaatkan untuk melakukan kerja jika muatan-muatan tersebut dibiarkan menyatu kembali. Ini adalah prinsip yang mendasari alat-alat listrik. Karena muatan-muatan yang terpisah me-

miliki “potensial” untuk melakukan kerja, maka pemisahan muatan di kedua sisi membran disebut potensial membran. Potensial membran diukur dalam satuan volt (satuan yang sama yang digunakan untuk tegangan dalam alat listrik), tetapi karena potensial membran relatif rendah maka satuan yang digunakan adalah **milivolt (mV)** ($1 \text{ mV} = 1/1000 \text{ volt}$).

Karena konsep potensial bersifat mendasar untuk memahami banyak hal dalam fisiologi, khususnya fisiologi otot dan saraf, maka apa yang dimaksud dengan istilah ini harus benar-benar jelas. Secara elektrik, membran dalam Gambar 3-19a bersifat netral. Di kedua sisi membran terdapat muatan positif (+) dan negatif (-) dalam jumlah yang sama sehingga tidak terbentuk potensial membran. Dalam Gambar 3-19b, sebagian dari muatan positif dari sisi kanan dipindahkan ke sisi kiri. Kini sisi kiri memiliki kelebihan muatan positif sementara sisi kanan menjadi kelebihan muatan negatif. Dengan kata lain, terjadi pemisahan muatan-muatan yang berlawanan di kedua sisi membran, atau perbedaan dalam jumlah relatif muatan positif dan negatif di kedua sisi. Yaitu, kini terdapat potensial membran. Gaya tarik antara muatan-muatan yang terpisah ini menyebabkan muatan terkumpul dalam suatu lapisan tipis di sepanjang permukaan luar dan dalam membran plasma (Gambar 3-19c). Muatan-muatan yang terpisah ini hanya mencerminkan sebagian kecil dari jumlah total partikel bermuatan (ion) yang terdapat di CES dan CIS. Sebagian besar cairan yang terdapat di dalam dan di luar sel bersifat netral secara elektrik (Gambar 3-19d). Ion-ion yang secara listrik seimbang dapat diabaikan, karena mereka tidak berperan membentuk potensial membran. Karena itu, potensial membran diciptakan oleh sebagian kecil (hampir dapat diabaikan) dari seluruh partikel bermuatan yang terdapat di cairan tubuh. Perhatikan bahwa membran itu sendiri tidak bermuatan. Kata *potensial membran* merujuk kepada perbedaan dalam muatan antara selapis tipis regio CIS dan CES yang masing-masing terletak tepat di samping membran dalam dan membran luar.

Besar potensial bergantung pada jumlah muatan berlawanan yang dipisahkan: semakin banyak jumlah muatan yang dipisahkan, semakin besar potensial. Karena itu, dalam Gambar 3-19e membran B memiliki potensial lebih besar daripada A dan lebih kecil daripada C.

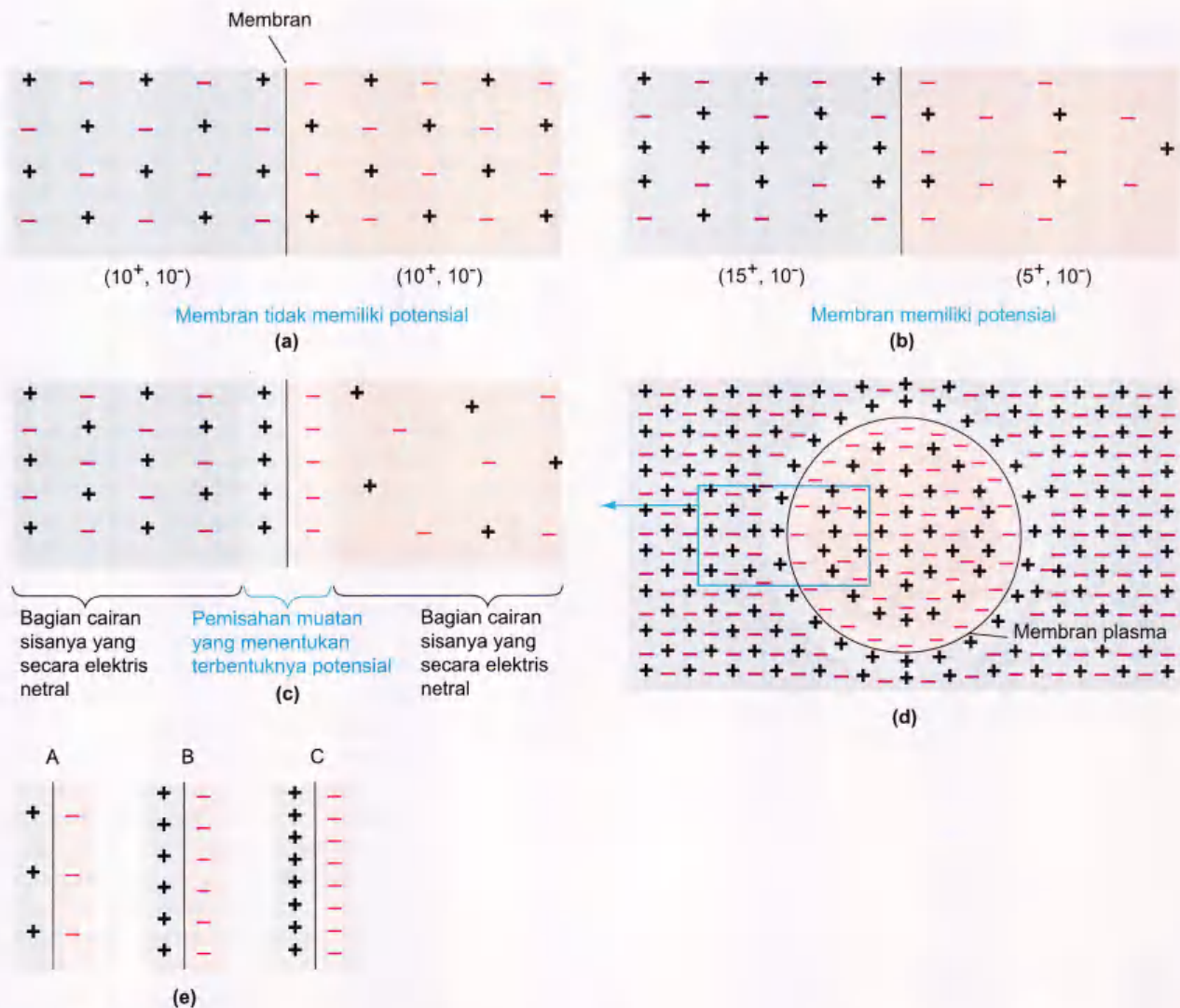
■ Potensial membran disebabkan oleh perbedaan dalam konsentrasi dan permeabilitas ion-ion kunci.

Semua sel memiliki potensial membran. Sel di jaringan peka rangsang (*excitable tissue*)—yaitu sel saraf dan sel otot—memiliki kemampuan untuk menghasilkan perubahan cepat sesaat dalam potensial membran ketika dirangsang. Fluktuasi singkat potensial ini berfungsi sebagai sinyal listrik. Potensial membran konstan yang terdapat di sel-sel jaringan tidak peka rangsang dan sel-sel jaringan peka rangsang dalam keadaan istirahat—yaitu, ketika sel-sel tersebut tidak menghasilkan sinyal listrik—dikenal sebagai **potensial membran istirahat**. Kini kita akan berkonsentrasi pada pembentukan dan pemeliharaan potensial membran istirahat serta akan meneliti di

Tabel 3-2

Karakteristik Metode Transpor Membran

METODE TRANSPOR	BAHAN YANG TERLIBAT	KEBUTUHAN ENERGI DAN GERAKAN YANG MENGHASILKAN GAYA	BATAS TRANSPOR
Difusi			
<i>Melalui lapis ganda lemak</i>	Molekul nonpolar ukuran apapun (mis. O_2 , CO_2 , asam lemak)	Pasif; molekul berpindah mengikuti penurunan gradien konsentrasi (dari konsentrasi tinggi ke rendah)	Berlanjut hingga gradien lenyap (tercapai keadaan stabil tanpa difusi netto)
<i>Melalui saluran protein</i>	Ion kecil tertentu (mis. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-)	Pasif; ion berpindah mengikuti penurunan gradien elektrokimia melalui saluran terbuka (dari konsentrasi tinggi ke rendah dan tertariknya ion ke daerah dengan muatan berlawanan)	Berlanjut sampai tidak ada lagi perpindahan netto dan tercapai keadaan stabil
<i>Kasus khusus osmosis</i>	Hanya air	Pasif; air mengalir mengikuti penurunan gradien konsentrasi (air berpindah ke daerah dengan konsentrasi air rendah, yi. daerah dengan konsentrasi zat terlarut tinggi)	Berlanjut sampai perbedaan konsentrasi lenyap atau sampai dihentikan oleh tekanan hidrostatik yang berlawanan atau sampai sel hancur
Transpor yang Diperantarai oleh Pembawa			
<i>Difusi terfasilitasi</i>	Molekul polar spesifik yang memiliki pembawa spesifik (mis. glukosa)	Pasif; molekul berpindah mengikuti penurunan gradien konsentrasi (dari konsentrasi tinggi ke rendah)	Memperlihatkan maksimum transpor (T_m); pembawa dapat mengalami penenuhan
<i>Transpor aktif primer</i>	Molekul polar atau ion spesifik yang memiliki pembawa (mis. Na^+ , K^+ , asam amino)	Aktif; ion berpindah melawan gradien konsentrasi (dari konsentrasi rendah ke tinggi); memerlukan ATP	Memperlihatkan maksimum transpor; pembawa dapat mengalami penenuhan
<i>Transpor aktif sekunder</i>	Molekul polar spesifik dan ion yang memiliki pembawa kotranspor (mis. glukosa, asam amino, beberapa ion)	Aktif; molekul berpindah melawan gradien konsentrasi (dari konsentrasi rendah ke tinggi); didorong langsung oleh gradien ion (biasanya Na^+) yang diciptakan oleh pompa primer yang memerlukan ATP	Memperlihatkan maksimum transpor; pembawa kotranspor dapat mengalami penenuhan
Transpor Vesikular			
Endositosis			
<i>Pinositosis</i>	Sejumlah kecil cairan CES; juga penting dalam daur ulang membran	Aktif; membran plasma mencekung ke dalam dan terputus di permukaan, membentuk vesikel yang terinternalisasi	Kontrol belum dipahami
<i>Endositosis yang diperantarai oleh reseptor</i>	Molekul polar besar tertentu (mis. protein)	Aktif; membran plasma mencekung ke dalam dan terputus di permukaan, membentuk vesikel yang terinternalisasi	Mensyaratkan pengikatan ke reseptor spesifik di permukaan membran
<i>Fagositosis</i>	Partikel multimolekul (mis. bakteri dan sisa sel)	Aktif; sel menjulurkan pseudopodia yang mengelilingi partikel, membentuk vesikel yang kemudian diinternalisasi	Mensyaratkan pengikatan ke reseptor spesifik di permukaan membran
Eksositosis	Produk sekretorik (mis. hormon dan enzim) serta molekul besar yang melewati sel dengan utuh; juga penting dalam daur ulang membran	Aktif; peningkatan Ca^{2+} sitosol memicu fusi vesikel sekretorik dengan membran plasma; vesikel membuka keluar dan membebaskan isinya ke luar sel	Sekresi dipicu oleh rangsangan saraf atau hormon spesifik; kontrol lain yang berperan dalam lalu lintas transelular dan daur ulang membran belum diketahui.



Gambar 3-19

Pembentukan potensial membran akibat distribusi tak merata muatan positif dan negatif di kedua sisi membran. (a) Ketika muatan positif dan negatif tersebar seimbang di kedua sisi membran, tidak terbentuk potensial membran. (b) Ketika muatan yang berlawanan dipisahkan oleh membran; tercipta potensial membran. (c) Muatan tak-seimbang yang menentukan potensial membran terakumulasi dalam suatu lapisan tipis di sepanjang permukaan membran. (d) Sebagian besar cairan di CES dan CIS secara elektrik netral. Muatan tak seimbang terakumulasi dalam suatu lapisan tipis di sepanjang membran plasma. (e) Membran B memiliki potensial lebih besar daripada A dan lebih kecil daripada C.

bab-bab selanjutnya perubahan yang terjadi di jaringan peka rangsang sewaktu pembentukan sinyal listrik.

Distribusi tak-seimbang beberapa ion kunci antara CIS dan CES serta perpindahan selektif mereka menembus membran plasma merupakan penentu sifat listrik membran. Di tubuh, muatan listrik dibawa oleh ion-ion. Ion-ion yang terutama berperan dalam pembentukan potensial membran istirahat adalah Na^+ , K^+ , dan A^- . Yang terakhir mengacu kepada protein intrasel besar bermuatan negatif (anion). Ion lain (misalnya kalsium, magnesium, klorida, bikarbonat, dan fosfat) tidak memberi kontribusi langsung bagi sifat listrik membran plasma istirahat di sebagian besar sel, meskipun mereka memiliki peran penting lain di tubuh.

Konsentrasi dan permeabilitas relatif ion-ion yang berperan penting dalam aktivitas listrik membran diperbandingkan di Tabel 3-3. Perhatikan bahwa Na^+ memiliki konsentrasi lebih besar di cairan ekstrasel dan konsentrasi K^+ jauh lebih besar di cairan intrasel. Perbedaan konsentrasi ini dipertahankan oleh pompa Na^+-K^+ yang membutuhkan energi. Karena membran plasma hampir sama sekali impermeabel terhadap A^- maka protein besar yang bermuatan negatif ini hanya terdapat di dalam sel. Setelah disintesis dari asam amino yang diangkut ke dalam sel, protein tetap terperangkap di dalam sel.

Selain mekanisme pembawa aktif, Na^+ dan K^+ dapat secara pasif menembus membran melalui saluran protein yang spesifik bagi mereka. K^+ biasanya jauh lebih mudah me-

Tabel 3-3

Konsentrasi dan Permeabilitas Ion yang Berperan dalam Potensial Membran di Sel Saraf dalam Keadaan Istirahat

ION	KONSENTRASI (milimol/liter)		PERMEABILITAS RELATIF
	Ekstrasel	Intrasel	
Na ⁺	150	15	1
K ⁺	5	150	50-75
A ⁻	0	65	0

nembus membran dibandingkan dengan Na⁺ karena membran biasanya memiliki lebih banyak saluran terbuka bagi lalu lintas pasif K⁺ daripada bagi Na⁺. Pada potensial istirahat di sebuah sel saraf, membran sekitar 50 sampai 75 kali lebih permeabel terhadap K⁺ daripada terhadap Na⁺.

Berbekal pengetahuan tentang konsentrasi relatif dan permeabilitas ion-ion ini, kini kita dapat menganalisis gaya-gaya yang bekerja di kedua sisi membran plasma. Analisis ini akan diuraikan sebagai berikut: Kita mula-mula akan membahas kontribusi langsung pompa Na⁺-K⁺ terhadap potensial membran; kedua, efek yang ditimbulkan oleh perpindahan K⁺ saja pada potensial membran; ketiga, efek Na⁺ saja; dan yang terakhir, situasi yang terdapat di sel ketika efek K⁺ dan Na⁺ terjadi secara bersamaan. Ingatlah di sepanjang pembahasan ini bahwa *gradien konsentrasi untuk K⁺ akan selalu ke arah luar dan gradien konsentrasi untuk Na⁺ selalu mengarah ke dalam*, karena pompa Na⁺-K⁺ mempertahankan konsentrasi K⁺ di dalam sel lebih tinggi dan konsentrasi Na⁺ di luar sel lebih tinggi. Juga perhatikan bahwa karena K⁺ dan Na⁺ adalah kation (bermuatan positif) maka *gradien listrik untuk kedua ion ini akan selalu mengarah ke sisi membran yang bermuatan negatif*.

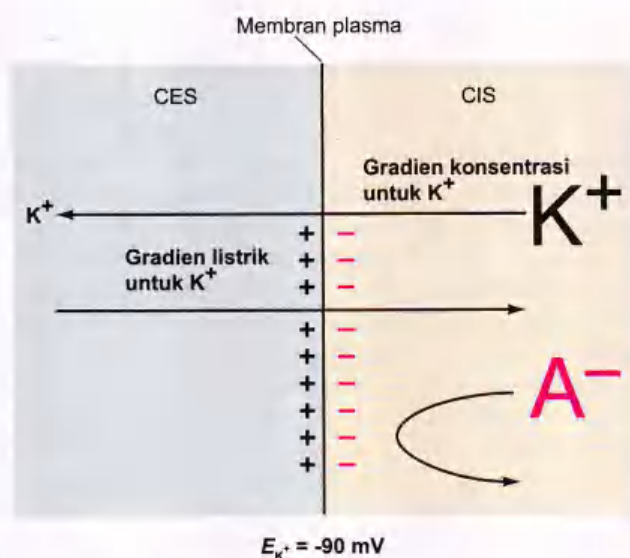
EFEK POMPA NATRIUM-KALIUM PADA POTENSIAL MEMBRAN

Sekitar 20% dari potensial membran secara langsung dihasilkan oleh pompa Na⁺-K⁺. Mekanisme transpor aktif ini memompa keluar tiga Na⁺ untuk setiap dua K⁺ yang dibawanya masuk ke sel. Karena Na⁺ dan K⁺ adalah ion positif maka transpor tak seimbang ini menimbulkan potensial membran, dengan bagian luar menjadi relatif lebih positif daripada bagian dalam karena lebih banyak ion positif yang dikeluarkan daripada yang masuk. Namun, sebagian besar potensial membran—sisa 80%-nya—disebabkan oleh difusi pasif K⁺ dan Na⁺ mengikuti penurunan gradien konsentrasinya. Karena itu, sebagian besar peran pompa Na⁺-K⁺ dalam menghasilkan potensial membran bersifat tak-langsung, melalui peran kritisnya dalam mempertahankan gradien konsentrasi yang secara langsung berperan dalam perpindahan ion yang membentuk bagian terbesar dari potensial membran.

EFEK PERPINDAHAN KALIUM SAJA PADA POTENSIAL MEMBRAN: POTENSIAL KESEIMBANGAN K⁺

Marilah kita bahas suatu situasi hipotetis yang ditandai oleh (1) adanya konsentrasi untuk K⁺ dan A⁻ di kedua sisi membran, (2) permeabilitas bebas membran terhadap K⁺ tetapi tidak terhadap A⁻, dan (3) belum terbentuknya potensial. Gradien konsentrasi untuk K⁺ akan cenderung memindahkan ion ini keluar sel (Gambar 3-20). Karena membran permeabel terhadap K⁺ maka ion ini akan cepat menembus membran. Sewaktu berpindah keluar, ion ini membawa muatan positifnya keluar sehingga lebih banyak muatan positif berada di luar. Pada saat yang sama, muatan negatif dalam bentuk A⁻ akan tertinggal di dalam, serupa dengan situasi yang diperlihatkan di Gambar 3-19b (Ingatlah bahwa anion protein besar tidak dapat berdifusi keluar meskipun terdapat gradien konsentrasi yang besar). Kini akan terbentuk potensial membran. Karena juga akan tercipta gradien listrik maka K⁺, karena bermuatan positif, akan tertarik ke interior sel yang bermuatan negatif dan tertolak oleh eksterior yang bermuatan positif. Karena itu kini terdapat dua gaya berlawanan yang bekerja pada K⁺: gradien konsentrasi yang cenderung memindahkan K⁺ keluar sel dan gradien listrik yang cenderung memindahkan K⁺ masuk ke sel.

Pada awalnya gradien konsentrasi akan lebih kuat daripada gradien listrik sehingga terjadi perpindahan netto K⁺ keluar sel, dan potensial membran akan meningkat. Namun, karena semakin banyak K⁺ yang berpindah mengikuti penurunan gradien konsentrasinya keluar sel maka gradien listrik (yang berlawanan) juga akan semakin besar karena bagian luar sel menjadi semakin positif sementara bagian dalam semakin negatif. Kita akan berpikir bahwa gradien konsentrasi untuk K⁺ akan semakin berkurang karena K⁺ meninggalkan sel mengikuti penurunan gradien ini. Namun, yang mengejutkan gradien konsentrasi K⁺ akan, pada hakikatnya, tetap meskipun terjadi perpindahan K⁺ keluar sel. Penyebabnya adalah bahkan perpindahan K⁺ keluar sel dalam jumlah sangat kecil sudah menimbulkan perubahan besar dalam potensial membran. Karenanya, untuk menciptakan gradien listrik yang arahnya berlawanan, yang jumlahnya sangat sedikit tersebut jumlah ion K⁺ harus keluar sel sehingga konsentrasi K⁺ di dalam dan luar sel pada dasarnya tidak berubah. Sewaktu K⁺ terus keluar sel mengikuti penurunan gradien konsentrasi (yang nyatanya tidak berubah ini), gradien listrik yang mengarah ke dalam akan semakin kuat. Perpindahan keluar netto secara perlahan akan berkurang bersamaan dengan meningkatnya besar gradien listrik mendekati gradien konsentrasi. Akhirnya ketika kedua gaya saling mengimbangi (yaitu, ketika keduanya berada dalam ekuilibrium), tidak ada lagi perpindahan netto K⁺. Potensial yang terbentuk pada ekuilibrium ini dikenal sebagai **potensial keseimbangan K⁺** (E_K). Pada titik ini, akan tetap terdapat gradien konsentrasi K⁺ yang besar, tetapi tidak lagi terjadi perpindahan netto K⁺ keluar sel mengikuti penurunan gradien konsentrasinya karena adanya gradien listrik yang arahnya berlawanan dan sama kuat (Gambar 3-20).



Gambar 3-20

Potensial keseimbangan untuk K^+

- ① Gradien konsentrasi untuk K^+ cenderung mendorong ion ini keluar sel.
- ② Bagian luar sel menjadi lebih + karena ion K^+ yang bermuatan positif berpindah keluar mengikuti penurunan gradien konsentrasinya
- ③ Membran bersifat impermeabel terhadap anion protein intrasel yang besar (A^-). Bagian dalam sel menjadi lebih – karena ion K^+ yang bermuatan positif keluar, meninggalkan A^- yang bermuatan negatif
- ④ Gradien listrik/elektris yang tercipta cenderung mendorong K^+ masuk ke sel
- ⑤ Tidak terjadi perpindahan K^+ lebih lanjut ketika gradien listrik yang mengarah ke dalam secara tepat mengimbangi gradien konsentrasi yang mengarah ke luar. Potensial membran pada titik keseimbangan ini adalah potensial keseimbangan untuk K^+ (E_{K^+}) pada -90 mV.

Potensial membran pada E_{K^+} adalah -90 mV. Berdasarkan perjanjian, *tanda selalu menunjukkan polaritas muatan yang berlebihan di bagian dalam membran*. Potensial membran -90 mV berarti bahwa potensial memiliki besar 90 mV dengan bagian dalam relatif negatif terhadap bagian luar. Potensial +90 mV akan memiliki kekuatan yang sama, tetapi dalam hal ini bagian dalam lebih positif daripada bagian luar.

Potensial keseimbangan untuk suatu ion yang konsentrasinya berbeda di kedua sisi membran dapat dihitung dengan **persamaan Nernst** sebagai berikut:

$$E = 61 \log \frac{C_o}{C_i}$$

di mana

E = potensial keseimbangan untuk ion dalam mV

61 = suatu konstanta yang mengandung konstanta gas universal (R), suhu mutlak (T), valensi ion (z) (jika valensi adalah 1+, seperti untuk K^+ dan Na^+), suatu konstanta listrik yang dikenal sebagai Faraday (F), bersama dengan perubahan logaritma alami (ln) menjadi logaritma berbasis 10 (log); $61 = RT/zF$. Untuk setiap ion dengan valensi selain 1+, 61 harus dibagi z untuk menghitung potensial Nernst.

C_o = konsentrasi ion di luar sel dalam milimol/liter (milimolar; mM)

C_i = konsentrasi ion di dalam sel dalam mM.

Karena konsentrasi K^+ CES adalah 5 mM dan konsentrasi CISnya 150 mM, maka

$$E_{K^+} = 61 \log \frac{5\text{mM}}{150\text{mM}}$$

$$= 61 \log \frac{1}{30}$$

Karena $\log 1/30 = -1.477$, maka

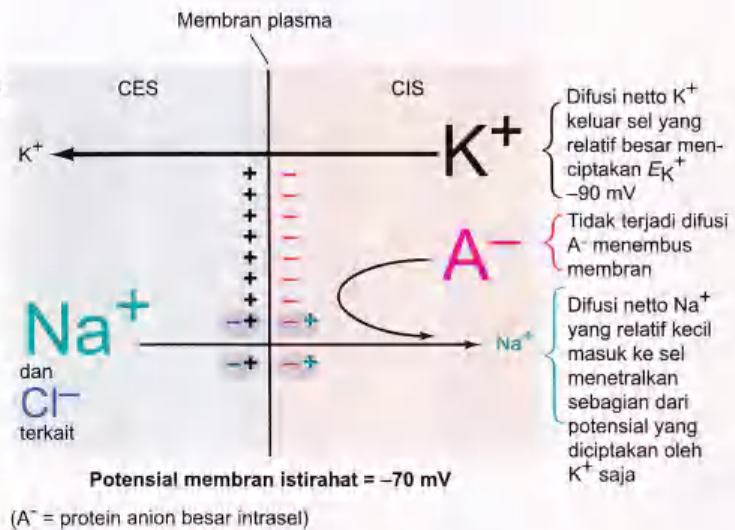
$$E_{K^+} = 61 (-1.477) = -90\text{mV}$$

Karena 61 adalah suatu konstanta, maka potensial keseimbangan pada hakikatnya adalah ukuran dari potensial membran (yaitu, besar gradien listrik) yang persis sama mengimbangi gradien konsentrasi yang terdapat untuk ion tersebut (yaitu rasio antara konsentrasi ion di luar sel dan di dalam sel). Perhatikan bahwa semakin besar gradien konsentrasi untuk suatu ion semakin besar potensial keseimbangan ion tersebut. Untuk mengimbangi gradien konsentrasi yang lebih besar tentu diperlukan gradien listrik berlawanan yang lebih besar pula.

EFEK PERPINDAHAN NATRIUM SAJA PADA POTENSIAL MEMBRAN: POTENSIAL KESEIMBANGAN Na^+

Situasi hipotetis serupa dapat diciptakan untuk Na^+ saja (Gambar 3-21). Gradien konsentrasi untuk Na^+ akan memindahkan ion ke dalam sel, menyebabkan penimbunan muatan positif di interior membran dan meninggalkan muatan negatif di luar (terutama dalam bentuk klorida, Cl^- ; Na^+ dan Cl^- —yaitu, garam—adalah ion CES predominan). Perpindahan netto ke dalam sel akan berlanjut sampai tercapai keseimbangan akibat terbentuknya gradien listrik berlawanan yang sama besar dengan gradien konsentrasi. Pada titik ini, berdasarkan konsentrasi Na^+ , maka **potensial keseimbangan Na^+** (E_{Na^+}) akan sebesar +60 mV. Dalam hal ini bagian dalam sel akan lebih positif, berbeda dari potensial keseimbangan untuk K^+ . Besar E_{Na^+} agak lebih kecil daripada E_{K^+} (60 mV

- 1 Pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ secara aktif memindahkan Na^+ keluar dari dan K^+ masuk ke sel, menjaga konsentrasi Na^+ tinggi di CES dan konsentrasi K^+ tinggi di CIS.
- 2 Karena adanya gradien konsentrasi di kedua sisi membran maka K^+ cenderung mendorong potensial membran ke arah potensial keseimbangan K^+ (-90 mV) sementara Na^+ cenderung mendorong potensial membran ke arah potensial keseimbangan Na^+ ($+60 \text{ mV}$).
- 3 Namun, K^+ memiliki efek dominan pada potensial membran istirahat karena membran lebih permeabel terhadap K^+ . Akibatnya, potensial istirahat (-70 mV) jauh lebih dekat ke E_{K^+} daripada ke E_{Na^+} .
- 4 Selama pembentukan potensial istirahat, difusi K^+ keluar sel yang relatif banyak tidak menghasilkan potensial -90 mV karena membran agak permeabel terhadap Na^+ dan difusi netto Na^+ masuk ke sel yang relatif sedikit (dalam arsiran abu-abu) menetralkan sebagian dari potensial yang akan diciptakan oleh K^+ saja, sehingga potensial istirahat hanya mencapai -70 mV , sedikit lebih kecil daripada E_{K^+} .
- 5 Protein intrasel yang bermuatan negatif (A^-) dan tidak dapat menembus membran tetap tidak mendapat imbangannya di dalam sel sewaktu perpindahan ion-ion bermuatan positif keluar sel sehingga bagian dalam sel lebih negatif daripada bagian luar.



Gambar 3-22

Efek perpindahan K^+ dan Na^+ pada pembentukan potensial membran istirahat.

perlahan, karena permeabilitasnya yang rendah, yaitu karena sedikitnya saluran Na^+ yang bocor.

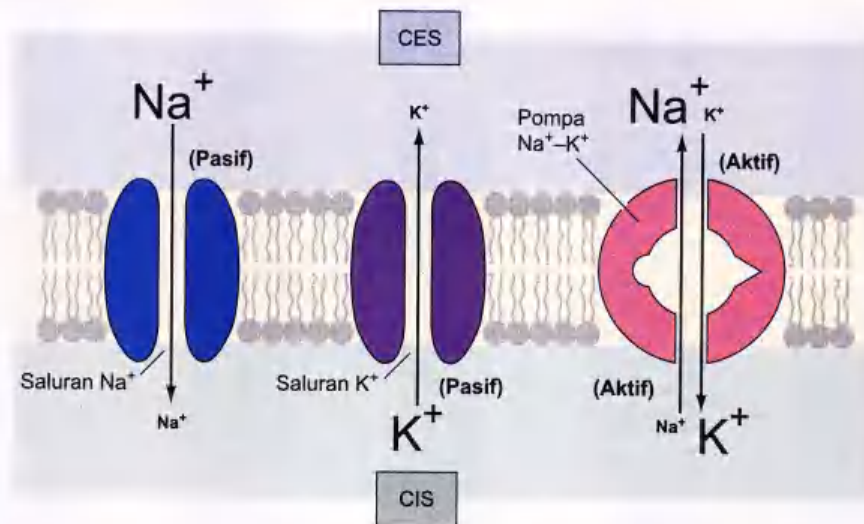
Karena kebocoran tersebut selalu terjadi, mengapa konsentrasi K^+ intrasel tidak terus turun dan konsentrasi Na^+ di dalam sel tidak terus meningkat? Karena pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ lah maka hal ini tidak terjadi. Mekanisme transpor aktif ini mengimbangi laju kebocoran (Gambar 3-23). Pada potensial istirahat, pompa memindahkan kembali ion kalium (ke dalam sel) dalam jumlah yang pada hakikatnya sama dengan yang telah bocor keluar dan secara bersamaan memindahkan keluar ion natrium yang merembes masuk. Karena pompa mengatasi kebocoran maka gradien konsentrasi untuk K^+ dan Na^+ tetap konstan di kedua sisi membran. Karena itu, pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ tidak saja membentuk perbedaan konsentrasi Na^+ dan K^+ di kedua sisi membran tetapi juga mempertahankan perbedaan ini.

Seperti baru saja dibahas, besar gradien konsentrasi ini, bersama dengan perbedaan permeabilitas membran terhadap kedua ion, menentukan besar potensial membran. Karena gradien konsentrasi dan permeabilitas terhadap Na^+ dan K^+ tetap konstan pada keadaan istirahat maka potensial membran istirahat yang dibentuk oleh gaya-gaya ini tetap konstan. Pada titik ini, tidak terjadi perpindahan netto ion apapun, karena semua kebocoran pasif diimbangi secara tepat oleh mekanisme pompa aktif. Tercipta keadaan stabil dinamis, meskipun terdapat gradien konsentrasi yang besar bagi K^+ dan Na^+ dalam arah yang berlawanan, serta adanya sedikit kelebihan muatan positif di CES disertai sedikit kelebihan muatan negatif di CIS (cukup untuk membentuk potensial dengan besar 70 mV).

PERPINDAHAN KLO RIDA PADA POTENSIAL MEMBRAN ISTIRAHAT

Sejauh ini kita umumnya mengabaikan satu ion lain yang terdapat dalam konsentrasi tinggi di CES, yaitu Cl^- . Klorida adalah anion CES utama. Potensial keseimbangannya adalah -70 mV , persis sama dengan potensial membran istirahat. Perpindahan hanya Cl^- bermuatan negatif mengikuti penurunan gradien konsentrasi akan menghasilkan gradien listrik yang berlawanan, dengan bagian dalam lebih negatif daripada bagian luar. Saat para ahli fisiologi meneliti pertama kali efek ionik yang membentuk potensial membran, mereka tergo da untuk berpikir bahwa perpindahan Cl^- dan pembentukan potensial keseimbangan Cl^- saja sudah dapat menentukan potensial membran istirahat. Sebenarnya hal yang sebaliknya yang terjadi. Potensial membran berperan mendorong distribusi Cl^- di kedua sisi membran.

Sebagian besar sel sangat permeabel terhadap Cl^- tetapi tidak memiliki mekanisme transpor aktif untuk ion ini. Tanpa gaya aktif yang bekerja padanya, Cl^- akan secara pasif mendistribusikan dirinya untuk mencapai keadaan seimbang. Dalam hal ini, Cl^- terdorong keluar sel, membentuk gradien konsentrasi yang mengarah ke dalam yang mengimbangi secara tepat gradien listrik yang mengarah keluar (yaitu, potensial membran istirahat) yang ditimbulkan oleh perpindahan K^+ dan Na^+ . Karena itu, perbedaan konsentrasi Cl^- antara CES dan CIS lebih ditimbulkan secara pasif oleh keberadaan potensial membran daripada oleh suatu pompa aktif, seperti yang terjadi pada K^+ dan Na^+ . Dengan demikian, di sebagian besar sel Cl^- tidak mempengaruhi potensial membran istira-



Gambar 3-23

Keseimbangan antara kebocoran pasif Na^+ dan K^+ dan pompa Na^+-K^+ aktif. Pada potensial membran istirahat, kebocoran pasif Na^+ dan K^+ mengikuti penurunan gradien elektrokimianya diimbangi oleh pompa aktif Na^+-K^+ sehingga tidak terjadi perpindahan netto Na^+ dan K^+ dan potensial membran istirahat tetap konstan.

hat; potensial membran lah yang secara pasif mempengaruhi distribusi Cl^- . (Beberapa sel khusus memiliki pompa Cl^- aktif, dengan perpindahan Cl^- ikut menentukan potensial).

PEMANFAATAN KHUSUS POTENSIAL MEMBRAN DI SEL SARAF DAN OTOT

Sel saraf dan otot telah mengembangkan mekanisme pemanfaatan khusus potensial membran. Kedua jenis sel ini dapat secara cepat dan transien mengubah permeabilitas membran mereka terhadap ion-ion yang berperan sebagai respons terhadap rangsangan yang sesuai sehingga terjadi fluktuasi potensial membran. Fluktuasi potensial yang cepat tersebut berperan menimbulkan impuls saraf di sel saraf dan memicu kontraksi di sel otot. Aktivitas ini adalah fokus dari lima bab berikutnya. Meskipun semua sel memperlihatkan potensial membran namun makna potensial ini di sel lain belum jelas, walaupun potensial di sebagian sel sekretorik tampaknya berkaitan dengan derajat aktivitas sekretorik sel-sel tersebut.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Semua sel tubuh harus memperoleh bahan-bahan vital, misalnya nutrisi dan O_2 , dari CES sekitar dan harus memindahkan zat sisa ke CES untuk dikeluarkan serta produk sekretorik, misalnya pembawa pesan kimiawi dan enzim pencernaan. Karena itu, transpor bahan melewati membran plasma antara CES dan CIS merupakan hal esensial bagi kelangsungan hidup sel, dan konstituen-konstituen CES harus dipertahankan secara homeostatik untuk menopang berbagai aktivitas yang mempertahankan kehidupan tersebut.

Banyak jenis sel menggunakan transpor membran untuk menjalankan aktivitas khusus mereka yang ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Inilah beberapa contohnya:

1. Penyerapan nutrisi dari lumen saluran cerna melibatkan transpor molekul-molekul penghasil energi ini menembus membran sel-sel yang melapisi saluran cerna.
2. Pertukaran O_2 dan CO_2 antara udara dan darah di paru melibatkan transpor gas-gas ini menembus membran sel-sel yang melapisi kantung udara paru dan pembuluh darah.
3. Urin dibentuk oleh pemindahan selektif bahan-bahan antara darah dan cairan di dalam tubulus ginjal menembus membran sel-sel yang melapisi tubulus.
4. Denyut jantung dipicu oleh perubahan siklik dalam transpor Na^+ , K^+ , dan Ca^{2+} menembus membran sel jantung.
5. Sekresi pembawa pesan kimiawi misalnya neurotransmitter dari sel saraf dan hormon dari sel endokrin melibatkan transpor produk-produk regulatorik ini ke CES pada stimulasi yang sesuai.

Selain melaksanakan pemindahan selektif bahan antara CES dan CIS, membran plasma mengandung reseptor untuk mengikat pembawa pesan kimiawi yang mengatur berbagai aktivitas sel, yang banyak di antaranya adalah aktivitas khusus untuk mempertahankan homeostasis. Sebagai contoh, hormon vasopresin, yang dikeluarkan sebagai respons terhadap defisit air di tubuh, berikatan dengan reseptor di membran plasma sel ginjal tipe tertentu. Pengikatan ini memicu sel-sel tersebut untuk menahan air sewaktu pembentukan urin sehingga defisit air yang memicu respons tersebut dapat dikurangi.

Semua sel hidup memiliki potensial membran, dengan interior sel sedikit lebih negatif daripada cairan yang menge-

lilingi sel ketika sel berada dalam keadaan istirahat secara elektrik. Aktivitas khusus sel saraf dan otot bergantung pada kemampuan sel-sel ini mengubah potensial membran mereka secara cepat pada stimulasi yang sesuai. Perubahan potensial yang sesaat dan cepat ini di sel saraf berfungsi sebagai sinyal listrik atau impuls saraf, yang menjadi cara untuk menyalurkan informasi di sepanjang jalur saraf. Informasi ini digunakan untuk melakukan penyesuaian-penyesuaian homeostatik,

misalnya memulihkan tekanan darah ke normal ketika timbul sinyal bahwa tekanan darah tersebut terlalu rendah.

Perubahan cepat pada potensial membran di sel otot memicu kontraksi otot, yaitu aktivitas khusus otot. Kontraksi otot berperan dalam homeostasis melalui banyak cara, termasuk pemompaan darah oleh jantung dan pemindahan makanan sepanjang saluran cerna.

RINGKASAN BAB

Struktur dan Komposisi Membran (h. 59-64)

- Semua sel dibungkus oleh membran plasma, suatu lapis ganda lemak tipis dengan protein-protein tersisip di dalamnya dan karbohidrat melekat di permukaan luarnya.
- Penampakan mikroskopik elektron membran plasma sebagai struktur trilaminar (dua garis gelap dipisahkan oleh satu garis terang) disebabkan oleh susunan molekul-molekul yang menyusunnya. Molekul-molekul fosfolipid menyusun dirinya untuk membentuk suatu lapis ganda dengan interior hidrofobik (garis terang) yang terjepit di antara permukaan luar dan dalam yang hidrofilik (garis gelap). (*Lihatlah Gambar 3-1, 3-2, dan 3-3*).
- Lapis ganda lemak ini membentuk batas struktural sel, berfungsi sebagai sawar untuk bahan-bahan larut-air dan berperan menentukan sifat cair membran.
- Molekul kolesterol yang terdapat di antara fosfolipid ikut berperan dalam sifat cair dan stabilitas membran.
- Menurut model mosaik cair struktur membran, protein-protein terbenam di dalam lapis ganda lemak. (*Lihatlah Gambar 3-3*). Protein membran, yang jenis dan distribusinya bervariasi di antara sel-sel, berfungsi sebagai (1) saluran untuk lewatnya ion kecil menembus membran, (2) pembawa untuk memindahkan bahan spesifik masuk atau keluar sel; (3) akseptor penanda penambatan (*docking marker receptor*) untuk fusi dengan vesikel sekretorik yang selanjutnya dieksositosis; (4) enzim terikat-membran yang mengatur reaksi-reaksi kimia spesifik; (5) reseptor untuk mendeteksi dan merespons terhadap pembawa pesan kimiawi yang mengubah fungsi sel; dan (6) molekul perekat sel yang membantu menyatukan sel-sel, dan berfungsi sebagai penghubung struktural antara lingkungan ekstrasel dan sitoskeleton intrasel.
- Karbohidrat membran, rantai-rantai pendek gula yang menonjol hanya dari permukaan luar, berfungsi sebagai penanda identitas sel. (*Lihatlah Gambar 3-3*). Molekul ini penting dalam pengenalan "diri" pada interaksi antarsel misalnya pada pembentukan dan pertumbuhan jaringan.

Perlekatan Antarsel (h. 64-66)

- Sel-sel khusus secara lokal mengeluarkan matriks ekstrasel (MES) kompleks yang berfungsi sebagai "lem" biologis antara sel-sel jaringan.
- MES terdiri dari bahan encer mirip-gel yang mengandung tiga tipe serat protein tersisip di dalamnya: kolagen, elastin, dan fibronektin.

- Banyak sel disatukan lebih lanjut oleh taut sel khusus yang terdiri dari tiga jenis: desmosom, taut erat, dan taut celah.
- Desmosom berfungsi sebagai taut perekat untuk menyatukan sel-sel secara mekanis dan khususnya penting di jaringan yang mendapat banyak peregangan. (*Lihatlah Gambar 3-4*).
- Taut erat sebenarnya menyatukan sel-sel untuk menyumbat saluran antara sel-sel tersebut, sehingga lewatnya bahan menembus sel dapat diatur. Taut impermeabel ini ditemukan di lembaran epitel yang memisahkan kompartemen-kompartemen dengan komposisi kimia yang sangat berbeda. (*Lihatlah Gambar 3-5*).
- Taut celah adalah taut komunikasi antara dua sel yang berdekatan tetapi tidak saling sentuh. Sel-sel yang disatukan oleh taut celah terhubung melalui saluran-saluran kecil yang memungkinkan pertukaran ion dan molekul kecil antara sel-sel tersebut. Perpindahan ion ini berperan penting dalam penyebaran aktivitas listrik untuk mensinkronkan kontraksi di otot jantung dan otot polos. (*Lihatlah Gambar 3-6*).

Transpor Membran (h. 66-81)

- Suatu bahan mungkin berpindah antara CES dan CIS dengan atau tanpa bantuan.
- Mekanisme transpor juga dapat bersifat pasif (partikel berpindah menembus membran tanpa memerlukan pengeluaran energi dari sel) atau aktif (sel mengeluarkan energi untuk memindahkan partikel menembus membran). (*Lihatlah Tabel 3-2, h. 82*).
- Ion dan partikel larut lemak dapat menembus membran tanpa bantuan. Molekul nonpolar (larut lemak), berapapun ukurannya, dapat larut dan secara pasif melalui lapis ganda lemak mengikuti penurunan gradien konsentrasi. (*Lihatlah Gambar 3-7 dan 3-8*). Ion kecil menembus membran secara pasif mengikuti penurunan gradien elektrokimia melalui saluran protein yang khusus bagi ion tersebut.
- Osmosis adalah kasus khusus perpindahan air mengikuti penurunan gradien konsentrasi ke daerah dengan konsentrasi zat terlarut lebih tinggi. (*Lihatlah Gambar 3-9 sampai 3-13*).
- Mekanisme pembawa penting bagi pemindahan molekul polar kecil dan untuk perpindahan tertentu ion menembus membran.

- Pada transpor yang dibantu oleh pembawa, partikel diangkut menembus membran oleh protein pembawa spesifik. Transpor dengan bantuan pembawa dapat bersifat pasif dan memindahkan partikel mengikuti penurunan gradien konsentrasinya (difusi terfasilitasi), atau aktif dan memindahkan partikel melawan gradien konsentrasinya (transpor aktif). (*Lihatlah Gambar 3-14 sampai 3-17*).
- Suatu pembawa dapat memindahkan satu bahan spesifik dalam satu arah, dua bahan dalam arah berlawanan, atau dua bahan dalam arah yang sama. Transpor aktif primer memerlukan pemakaian langsung ATP untuk menjalankan pompa, sementara transpor aktif sekunder dijalankan oleh gradien konsentrasi ion yang dibentuk oleh sistem transpor aktif primer (*Lihatlah Gambar 3-16 dan 3-18*).
- Molekul polar besar dan partikel multimolekul dapat masuk atau keluar sel dengan dibungkus oleh membran untuk membentuk vesikel yang kemudian dapat diinternalisasi (endositosis) atau dieksternalisasi (eksositosis). (*Lihatlah Gambar 2-5 dan 2-8*).
- Sel-sel memiliki perbedaan dalam menyeleksi bahan yang dapat masuk atau keluar karena memiliki saluran, pembawa, dan mekanisme untuk transpor vesikular yang jumlah dan jenisnya beragam.
- Molekul polar besar (terlalu besar untuk melewati saluran dan tidak larut lemak) yang tidak tersedia mekanisme transpor khusus tidak dapat menembus membran.
- Pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ memberi kontribusi kecil langsung dalam pembentukan potensial membran melalui transpor takseimbang ion positif; pompa ini memindahkan lebih banyak ion Na^+ keluar daripada ion K^+ masuk. (*Lihatlah Gambar 3-17*).
- Namun, peran utama pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ adalah secara aktif mempertahankan konsentrasi Na^+ lebih besar di luar sel dan konsentrasi K^+ lebih besar di dalam. Gradien konsentrasi ini cenderung memindahkan secara pasif K^+ keluar sel dan Na^+ ke dalam sel. (*Lihatlah Tabel 3-3 dan Gambar 3-20 dan 3-21*).
- Karena membran dalam keadaan istirahat jauh lebih permeabel terhadap K^+ daripada terhadap Na^+ maka lebih banyak K^+ yang keluar sel daripada Na^+ yang masuk. Hal ini menyebabkan kelebihan muatan positif di luar sel dan meninggalkan kelebihan muatan negatif di dalam sel dalam bentuk anion protein besar (A^-) yang terperangkap di dalam sel. (*Lihatlah Tabel 3-3 dan Gambar 3-22*).
- Ketika potensial membran istirahat -70 mV tercapai, tidak terjadi lagi perpindahan netto K^+ dan Na^+ karena kebocoran lebih lanjut ion-ion ini mengikuti penurunan gradien konsentrasinya cepat dipulihkan oleh pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$. (*Lihatlah Gambar 3-23*).
- Distribusi Cl^- di kedua sisi membran terjadi secara pasif oleh terbentuknya potensial membran sedemikian sehingga Cl^- terkonsentrasi di CES.

Potensial Membran (h. 81-88)

- Semua sel memiliki potensial membran, yaitu pemisahan muatan yang berlawanan di kedua sisi membran plasma. (*Lihatlah Gambar 3-19*).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (jawaban di h. A-44)

1. Regio hidrofobik molekul-molekul yang membentuk membran plasma sesuai dengan dua garis hitam struktur ini yang terlihat di bawah mikroskop elektron (*Benar atau salah?*)
2. Ekor nonpolar molekul fosfolipid membenamkan diri di interior membran plasma. (*Benar atau salah?*)
3. Melalui pemompaannya yang tidak seimbang, pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ berperan langsung memisahkan muatan-muatan sehingga tercipta potensial membran -70 mV (*Benar atau salah?*)
4. Pada potensial membran istirahat, terjadi sedikit kelebihan muatan negatif di bagian dalam membran dengan sedikit kelebihan muatan positif di luar (*Benar atau salah?*)
5. Dengan menggunakan kode di kanan, tunjukkan komponen membran apa yang berperan dalam fungsi yang ditanyakan:

1. reseptor	a. lapis ganda
2. pembentukan saluran	lemak
	b. protein
	c. karbohidrat
3. enzim terikat-membran
4. pengenalan "diri"
5. batas struktural
6. fluiditas membran
7. pembawa
8. sawar terhadap lewatnya bahan larut air
6. Dengan menggunakan kode di kanan, tunjukkan arah perpindahan netto pada masing-masing kasus:

1. molekul yang mengalami kontraseptor sewaktu transpor aktif sekunder	a. perpindahan dari konsentrasi tinggi ke rendah
2. difusi terfasilitasi	
3. Na^+ selama transpor aktif sekunder	b. perpindahan dari konsentrasi rendah ke tinggi
4. transpor aktif primer	
5. difusi pasif sederhana	
6. air dalam kaitannya dengan gradien konsentrasi zat terlarut sewaktu osmosis	
7. air dalam kaitannya dengan gradien konsentrasi air sewaktu osmosis	

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

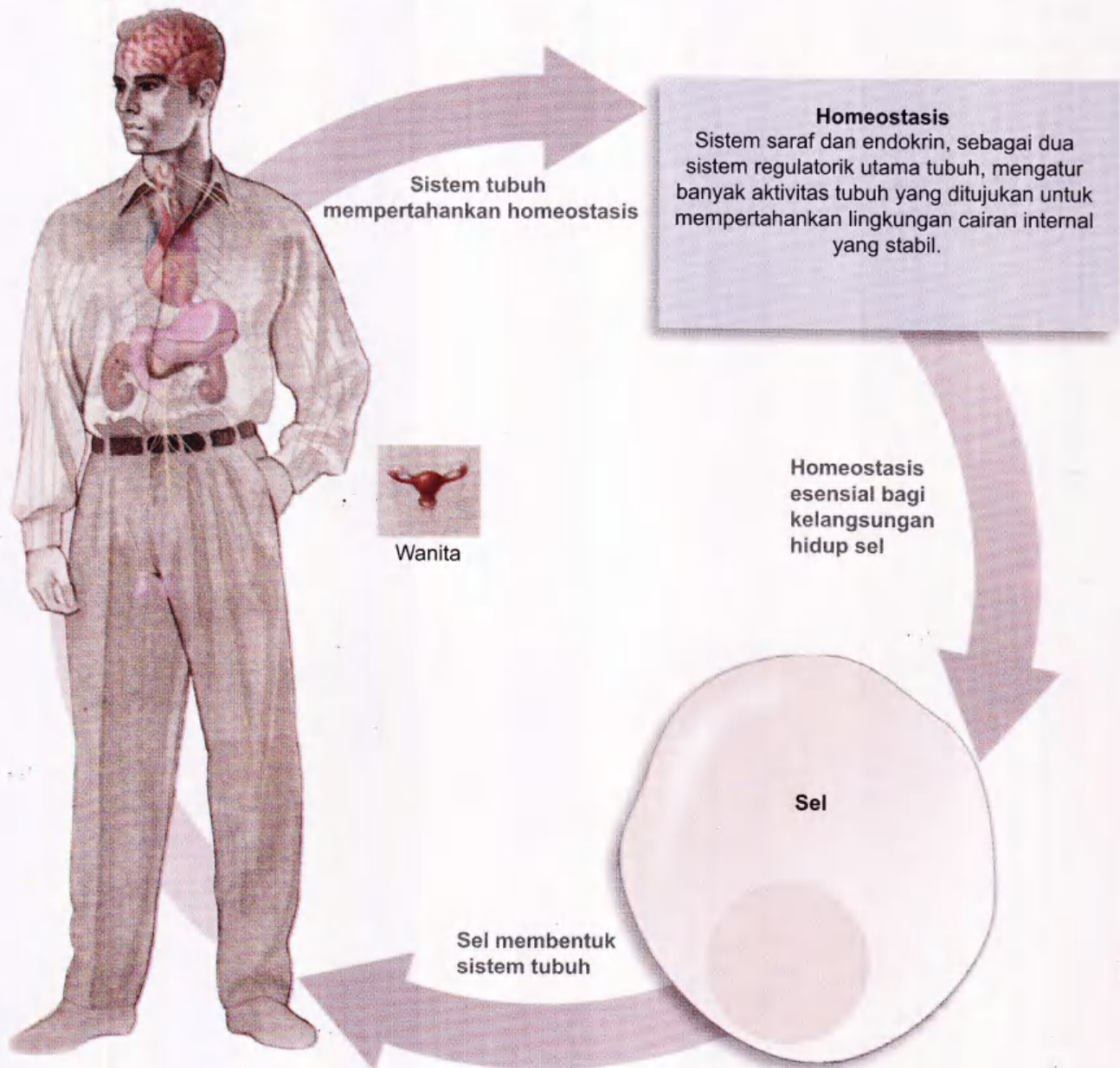
Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 3* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di: <http://infotrac.thomsonlearning.com>.

Sistem Saraf dan Endokrin



Untuk mempertahankan homeostasis, sel harus bekerja sama secara terpadu untuk mencapai tujuan bersama. Dua sistem regulatorik utama tubuh yang membantu memastikan respons terkoordinasi untuk mempertahankan hidup adalah sistem saraf dan endokrin.

Komunikasi saraf dilaksanakan oleh sel saraf, atau neuron, yang khusus menghasilkan sinyal listrik cepat dan mengeluarkan neurotransmitter, pembawa pesan kimiawi jarak pendek yang bekerja pada organ sasaran sekitar. Sistem saraf menghasilkan kontrol cepat terhadap sebagian besar aktivitas otot dan kelenjar tubuh, yang umumnya ditujukan untuk

mempertahankan homeostasis. Selain itu, banyak aktivitas derajat tinggi (berkaitan dengan pikiran) yang dilaksanakan oleh sistem saraf juga berperan dalam homeostasis.

Komunikasi hormon dilaksanakan oleh hormon yaitu pembawa pesan kimiawi jarak jauh yang dikeluarkan oleh kelenjar endokrin ke dalam darah. Darah membawa hormon ke tempat-tempat sasaran yang jauh untuk mengatur proses-proses yang lebih memerlukan durasi daripada kecepatan, misalnya aktivitas metabolik, keseimbangan air dan elektrolit, serta pertumbuhan.

Prinsip Komunikasi Saraf dan Hormon

SEKILAS ISI

MENGENAL KOMUNIKASI SARAF

POTENSIAL BERJENJANG

- Penentuan derajat potensial berjenjang
- Penyebaran potensial berjenjang

POTENSIAL AKSI

- Perubahan potensial membran sewaktu potensial aksi
- Perubahan permeabilitas membran dan perpindahan ion sewaktu potensial aksi
- Perambatan potensial aksi; hantaran merambat
- Periode refrakter
- Hukum tuntas-atau-gagal (*all-or-none*)
- Peran mielin; hantaran saltatorik

REGENERASI SERAT SARAF

SINAPS DAN INTEGRASI NEURON

- Kejadian di sinaps; peran neurotransmiter
- Sinaps eksitatorik dan inhibitorik
- Potensial pascasinaps besar; penjumlahan
- Inisiasi potensial aksi di *axon hillock*
- Neuropeptida sebagai neuromodulator
- Inhibisi atau fasilitasi prasinaps
- Konvergensi dan divergensi

KOMUNIKASI ANTARSEL DAN TRANSDUKSI SINYAL

- Jenis komunikasi antarsel
- Transduksi sinyal

PRINSIP KOMUNIKASI HORMON

- Klasifikasi hormon berdasarkan sifat kelarutan
- Perbandingan pembentukan, penyimpanan, dan sekresi hormon peptida dan hormon steroid
- Mekanisme kerja hormon hidrofilik melalui sistem pembawa pesan kedua
- Mekanisme kerja hormon lipofilik melalui pengaktifan gen

PERBANDINGAN SISTEM SARAF DAN ENDOKRIN

Komunikasi adalah hal penting bagi kelangsungan hidup sel-sel yang secara kolektif membentuk tubuh. Kemampuan sel untuk berkomunikasi satu sama lain sangat penting bagi koordinasi beragam aktivitas untuk mempertahankan homeostasis serta mengontrol pertumbuhan dan perkembangan tubuh keseluruhan. Di bab ini, kita akan membahas tentang cara molekular dan selular yang digunakan oleh dua sistem regulatorik utama tubuh—sistem saraf dan sistem hormon—untuk berkomunikasi dengan sel/jaringan/organ yang aktivitasnya dikendalikan oleh keduanya. Kita akan mulai dengan komunikasi saraf, lalu mengalihkan perhatian kita ke komunikasi hormon, dan disimpulkan dengan perbandingan umum cara kerja sistem saraf dan sistem endokrin.

MENGENAL KOMUNIKASI SARAF

Semua sel tubuh memperlihatkan potensial membran, yaitu pemisahan muatan positif dan negatif di kedua sisi membran, seperti dibahas di bab sebelumnya. Potensial ini berkaitan dengan distribusi tak-merata Na^+ , K^+ , dan anion protein intrasel besar antara cairan intrasel (CIS) dan cairan ekstrasel (CES), dan dengan perbedaan permeabilitas membran plasma terhadap ion-ion ini (lihat h. 81-88).

■ Saraf dan otot adalah jaringan peka rangsang.

Dua jenis sel, *sel saraf* dan *sel otot*, mengalami perkembangan sedemikian sehingga dapat memanfaatkan potensial membran ini. Kedua sel ini dapat mengalami perubahan cepat sesaat pada potensial membrannya. Fluktuasi potensial ini berfungsi sebagai sinyal listrik. Potensial membran konstan yang terdapat ketika sel saraf atau otot tidak memperlihatkan perubahan cepat dalam potensialnya disebut *potensial istirahat*.

Sel saraf dan otot dianggap sebagai **jaringan peka rangsang** karena jika tereksitasi, keduanya mengubah potensial istirahatnya untuk menghasilkan sinyal listrik. Sel saraf, yang juga dikenal sebagai *neuron*, menggunakan sinyal-sinyal listrik ini untuk menerima, memproses, memulai, dan mengirimkan pesan. Di sel otot, sinyal listrik ini memicu kontraksi.

Dengan demikian, sinyal listrik sangat penting bagi berfungsinya sistem saraf dan semua otot. Di bab ini, kita akan membahas bagaimana neuron mengalami perubahan potensial untuk melaksanakan fungsinya. Sel otot dibahas di bab-bab selanjutnya.

■ Potensial membran berkurang sewaktu depolarisasi dan meningkat sewaktu hiperpolarisasi.

Sebelum anda dapat memahami apa yang dimaksud dengan sinyal listrik dan bagaimana sinyal tersebut tercipta, akan membantu bila anda terbiasa dengan istilah-istilah berikut, yang digunakan untuk menjelaskan perubahan potensial, seperti disajikan secara grafis di Gambar 4-1:

1. **Polarisasi:** Muatan-muatan dipisahkan di kedua sisi membran sehingga membran memiliki potensial. Setiap nilai potensial membran bukan 0 mV, baik dalam arah positif maupun negatif, maka membran berada dalam keadaan polarisasi. Ingatlah bahwa besar potensial berbanding lurus dengan jumlah muatan positif dan negatif yang dipisahkan oleh membran dan bahwa tanda potensial (+ atau -) masing-masing selalu menunjukkan bahwa terjadi kelebihan muatan positif atau kelebihan muatan negatif di bagian dalam membran. Di sel saraf, pada potensial istirahat, membran mengalami polarisasi pada -70 mV (lihat h. 86).
2. **Depolarisasi:** Penurunan besar potensial membran negatif; membran menjadi kurang terpolarisasi dibandingkan dengan potensial istirahat. Selama depolarisasi potensial membran bergerak mendekati 0 mV, menjadi

kurang negatif (sebagai contoh, perubahan dari -70 mV menjadi -60 mV); muatan yang dipisahkan lebih sedikit dibandingkan dengan potensial istirahat.

3. **Repolarisasi:** Membran kembali ke potensial istirahatnya setelah mengalami depolarisasi.
4. **Hiperpolarisasi:** Peningkatan besar potensial membran negatif; membran menjadi lebih terpolarisasi dibandingkan pada potensial istirahat. Selama hiperpolarisasi potensial membran semakin menjauhi 0 mV, menjadi lebih negatif (misalnya perubahan dari -70 mV menjadi -80 mV); lebih banyak muatan yang dipisahkan dibandingkan dengan potensial istirahat.

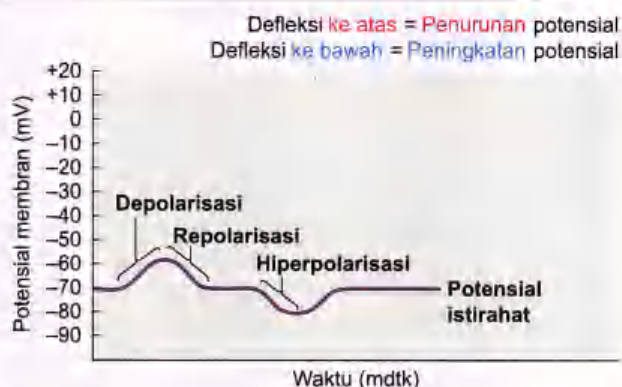
Salah satu hal yang membingungkan perlu diklarifikasi. Pada alat yang digunakan untuk merekam perubahan cepat dalam potensial, selama depolarisasi saat bagian dalam menjadi kurang negatif daripada saat istirahat, *penurunan* besar potensial ini tercermin sebagai defleksi *ke atas*. Sebaliknya, saat hiperpolarisasi ketika bagian dalam menjadi lebih negatif daripada saat istirahat, *peningkatan* besar potensial ini diwakili oleh defleksi *ke bawah*.

■ Sinyal listrik dihasilkan oleh perubahan pada perpindahan ion melintasi membran plasma.

Perubahan pada potensial membran terjadi karena perubahan pada perpindahan ion menembus membran. Sebagai contoh, jika aliran masuk netto ion bermuatan positif meningkat dibandingkan dengan keadaan istirahat maka membran mengalami depolarisasi (bagian dalamnya kurang negatif). Sebaliknya, jika aliran keluar netto ion bermuatan positif meningkat dibandingkan dengan keadaan istirahat maka membran mengalami hiperpolarisasi (bagian dalam lebih negatif).

Perubahan pada perpindahan ion, sebaliknya, ditimbulkan oleh perubahan pada permeabilitas membran sebagai respons terhadap berbagai *kejadian pemicu*. Bergantung pada jenis sinyal listriknya, kejadian pemicu dapat berupa (1) perubahan medan listrik di sekitar membran peka rangsang; (2) interaksi suatu perantara kimiawi dengan reseptor permukaan tertentu di membran sel saraf atau otot; (3) rangsangan, misalnya gelombang suara yang merangsang sel-sel saraf khusus di telinga; atau (4) perubahan spontan potensial akibat ketidak seimbangan inheren siklus bocor-pompa (Anda akan mempelajari mengenai sifat berbagai proses pemicu ini seiring dengan berlanjutnya pembahasan kita tentang sinyal listrik).

Karena ion-ion larut air yang bertanggung jawab membawa muatan tidak dapat menembus lapis-ganda lemak membran plasma maka muatan ini hanya dapat menembus membran melalui saluran yang spesifik baginya. Saluran membran dapat berupa *saluran bocor* atau saluran *berpintu/bergerbang*. **Saluran bocor** selalu terbuka, sehingga ion-ionnya dapat menembus membran melalui saluran ini tanpa kontrol. Sebaliknya, **saluran berpintu** memiliki pintu yang kadang terbuka, memungkinkan ion melewati saluran, kadang tertutup, mencegah lewatnya ion melalui saluran. Pembukaan dan penutupan pintu terjadi akibat perubahan dalam konformasi tiga dimensi



Gambar 4-1
Jenis perubahan pada potensial membran.

(bentuk) protein yang membentuk saluran berpintu tersebut. Terdapat empat jenis saluran berpintu, bergantung pada faktor yang memicu perubahan konformasi saluran: (1) **saluran berpintu voltase**, yang membuka atau menutup sebagai respons terhadap perubahan potensial membran; (2) **saluran berpintu kimiawi**, yang mengubah konformasinya sebagai respons terhadap pengikatan pembawa pesan kimiawi tertentu dengan reseptor membran yang berkaitan erat dengan saluran; (3) **saluran berpintu mekanis**, yang merespons terhadap peregangan atau deformasi mekanis lain; dan (4) **saluran berpintu termal**, yang merespons terhadap perubahan suhu lokal (panas atau dingin).

Karena itu, kejadian pemicu mengubah permeabilitas membran dan karenanya mengubah aliran ion menembus membran dengan membuka atau menutup saluran yang melindungi saluran ion tertentu. Perpindahan ion-ion ini menyebabkan redistribusi muatan di kedua sisi membran, menyebabkan potensial membran berfluktuasi.

Terdapat dua bentuk dasar sinyal listrik: (1) potensial berjenjang, yang berfungsi sebagai sinyal jarak-pendek; dan (2) potensial aksi, yang menjadi sinyal jarak-jauh. Kita sekarang akan membahas jenis-jenis sinyal ini secara lebih detil, dimulai dengan potensial berjenjang dan kemudian kita akan mendalami bagaimana sel saraf menggunakan sinyal-sinyal ini untuk menyampaikan pesan.

POTENSIAL BERJENJANG

Potensial berjenjang (potensial bertingkat) adalah perubahan lokal potensial membran yang terjadi dalam berbagai derajat atau tingkat kekuatan. Sebagai contoh, potensial

membran dapat berubah dari -70 menjadi -60 mV (suatu potensial berjenjang 10 mV) atau dari -70 menjadi -50 mV (potensial berjenjang 20 mV).

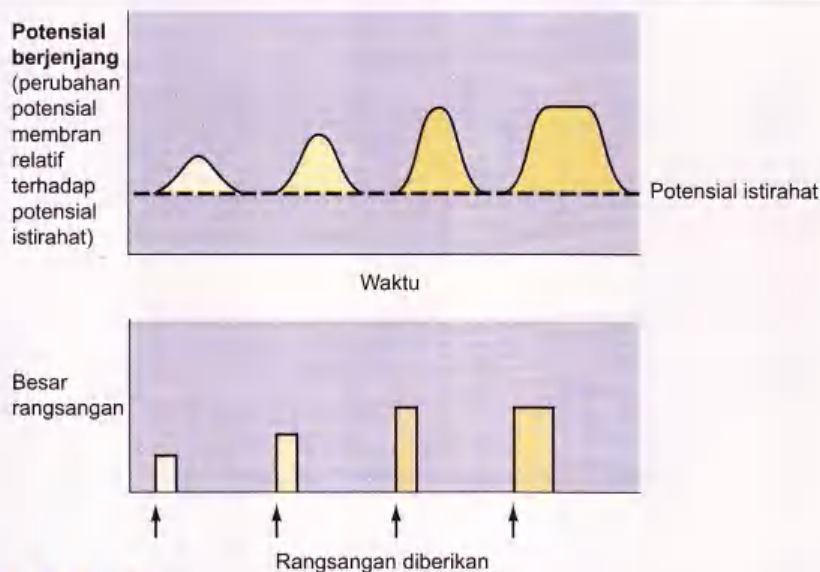
■ Semakin kuat kejadian pemicu, semakin besar potensial berjenjang yang terbentuk.

Potensial berjenjang biasanya dihasilkan oleh kejadian pemicu tertentu yang menyebabkan saluran ion berpintu terbuka di bagian tertentu membran sel peka rangsang. Pada sebagian besar kasus, saluran ini adalah saluran berpintu kimia atau berpintu mekanis. Yang biasanya terjadi adalah terbukanya saluran berpintu Na^+ yang menyebabkan masuknya Na^+ ke dalam sel mengikuti penurunan gradien konsentrasi dan listriknya. Depolarisasi yang terjadi—potensial berjenjang—terbatas di regio kecil khusus dari keseluruhan membran plasma.

Besar potensial berjenjang initial ini (yaitu, perbedaan antara potensial baru dan potensial istirahat) berkaitan dengan kekuatan kejadian pemicu: *Semakin kuat kejadian pemicu, semakin banyak saluran berpintu yang terbuka, semakin banyak muatan positif yang masuk ke sel, dan semakin besar potensial berjenjang terdepolarisasi di tempat initial. Juga semakin lama durasi kejadian pemicu, semakin lama durasi potensial berjenjang* (Gambar 4-2).

■ Potensial berjenjang menyebar dengan aliran arus pasif.

Ketika suatu potensial berjenjang terjadi di membran sebuah sel saraf atau otot maka bagian membran lainnya masih berada dalam potensial istirahat. Daerah yang mengalami depo-

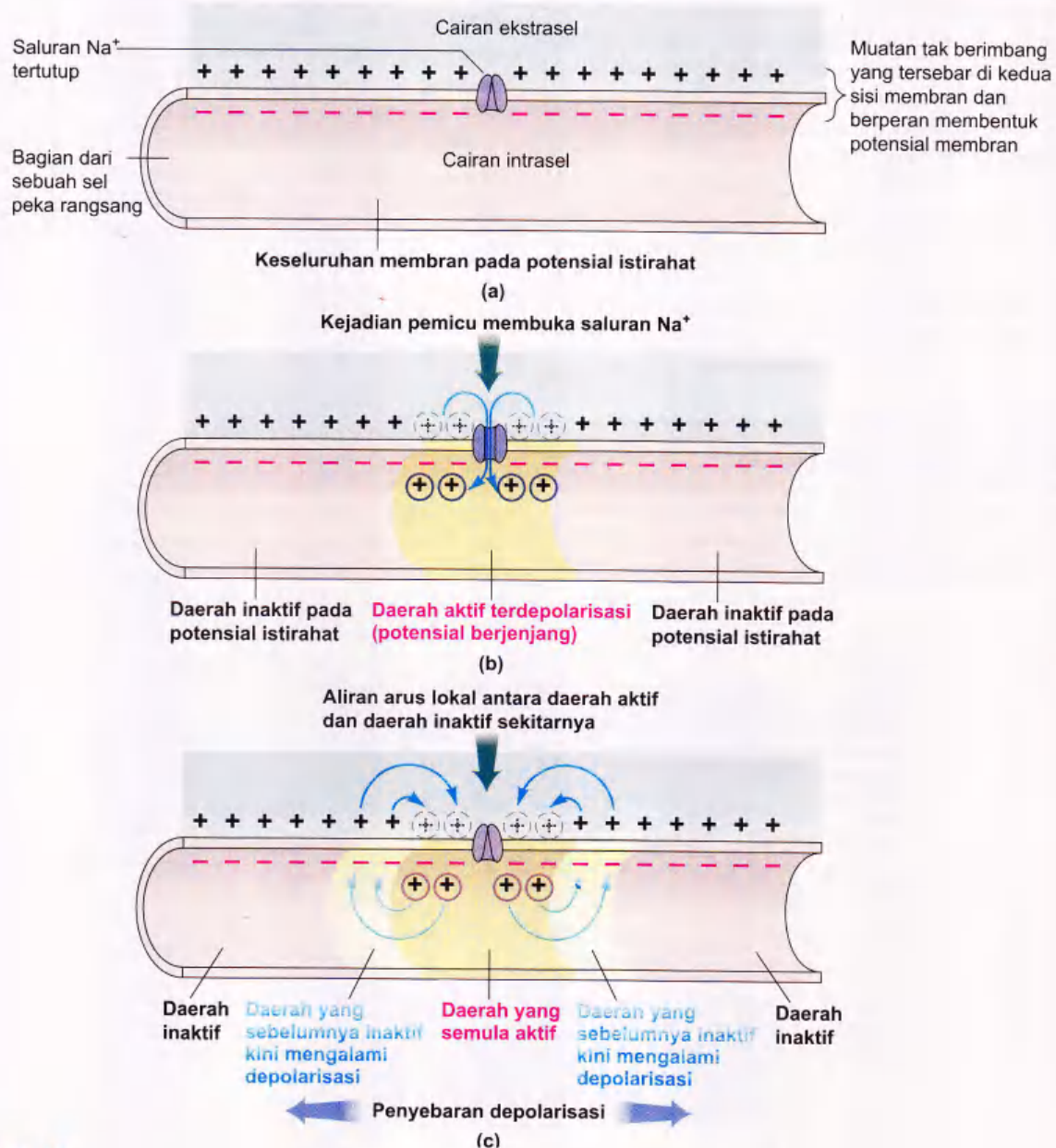


Gambar 4-2

Kekuatan dan lama suatu potensial berjenjang. Besar dan lama suatu potensial berjenjang bergantung langsung pada kekuatan dan lama kejadian pemicu, misalnya suatu stimulus.

larisasi temporal disebut *daerah aktif*. Perhatikan Gambar 4-3 bahwa di bagian dalam sel, daerah aktif relatif lebih positif daripada *daerah inaktif* sekitar yang masih berada dalam potensial istirahat. Di luar sel, daerah aktif relatif kurang positif dibandingkan dengan daerah sekitar. Karena perbedaan potensial ini maka muatan listrik, dalam hal ini dibawa oleh ion, mengalir pasif antara daerah aktif dan daerah istirahat sekitar baik di sisi dalam maupun luar membran. Setiap aliran muatan listrik dinamai **arus**. Berdasarkan perjanjian, arah aliran arus selalu disebutkan berdasarkan arah aliran muatan

positif (Gambar 4-3c). Di bagian dalam, muatan positif mengalir melalui CIS menjauhi daerah aktif depolarisasi yang relatif lebih positif ke arah daerah istirahat di sekitar yang lebih negatif. Di luar sel, muatan positif mengalir melalui CES dari daerah inaktif di sekitar yang lebih positif ke arah daerah aktif yang relatif lebih negatif. Perpindahan ion (yaitu arus listrik) berlangsung di sepanjang membran di antara daerah-daerah yang berdekatan di sisi membran yang sama. Aliran ini berbeda dengan aliran ion menembus membran melalui saluran ion.



Gambar 4-3

Aliran arus selama potensial berjenjang. (a) Membran suatu sel peka rangsang pada potensial istirahat. (b) Kejadian pemicu membuka saluran Na^+ , menyebabkan masuknya Na^+ yang menimbulkan depolarisasi. Daerah-daerah sekitar yang inaktif masih berada pada potensial istirahat. (c) Aliran arus lokal terjadi antara daerah aktif dan daerah inaktif sekitar. Aliran arus lokal ini menyebabkan depolarisasi daerah yang sebelumnya inaktif. Dengan cara ini, depolarisasi menyebar menjauhi titik asalnya.

Akibat arus lokal antara daerah depolarisasi aktif dan daerah inaktif di sekitarnya maka terjadi perubahan potensial di daerah yang semula inaktif. Muatan positif mengalir ke daerah sekitar di sisi dalam, sementara secara bersamaan, muatan positif mengalir keluar daerah ini di sisi luar. Karena itu, di daerah sekitar bagian dalam menjadi lebih positif (atau kurang negatif), dan bagian luar kurang positif (atau lebih negatif) daripada sebelumnya (Gambar 4-3c). Dengan kata lain, daerah sekitar yang semula inaktif telah mengalami depolarisasi sehingga potensial berjenjang telah menyebar. Potensial daerah ini kini berbeda dari daerah inaktif di sebelahnya di sisi lain, memicu aliran arus lebih lanjut ke daerah baru ini, demikian seterusnya. Dengan cara ini, arus menyebar di kedua arah menjauhi tempat awal perubahan potensial.

Besar arus yang mengalir antara dua daerah bergantung pada perbedaan potensial antar daerah dan pada resistensi bahan tempat arus mengalir. **Resistensi** adalah hambatan terhadap perpindahan muatan listrik. Semakin besar beda potensial, semakin besar aliran arus; dan semakin rendah resistensi, semakin besar aliran arus. **Konduktor** memiliki resistensi rendah sehingga aliran arus tidak banyak mendapat hambatan. Kawat (kabel) listrik serta CIS dan CES adalah konduktor yang baik sehingga arus mudah mengalir melalui mereka. **Insulator** memiliki resistensi tinggi dan sangat menghambat perpindahan muatan. Plastik yang membungkus kawat listrik memiliki resistensi tinggi, demikian juga lemak tubuh. Karena itu, arus tidak mengalir menembus lapisan ganda lemak membran plasma. Arus, yang dibawa oleh ion, dapat menembus membran hanya melalui saluran ion.

■ Potensial berjenjang mereda hingga lenyap dalam jarak pendek.

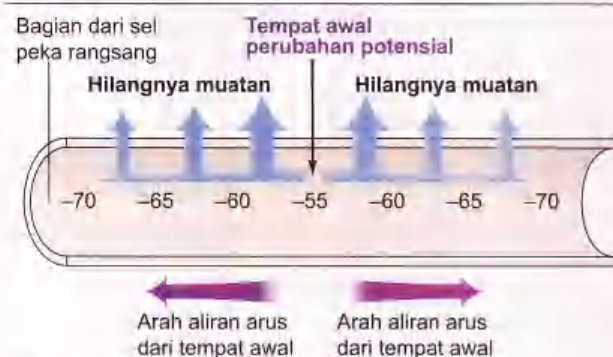
Aliran arus pasif antara daerah aktif dan daerah sekitar yang inaktif serupa dengan mengalirnya arus listrik di kawat listrik. Kita mengetahui dari pengalaman bahwa arus dapat bocor dari kawat listrik yang menimbulkan bahaya kecuali jika kawat dibungkus oleh bahan insulator misalnya plastik. (Orang tersengat listrik jika mereka menyentuh kawat listrik telanjang). Demikian juga, arus melenyap menembus membran plasma karena ion-ion pembawa muatan bocor melalui bagian-bagian membran yang "tidak berinsulasi", yaitu melalui saluran terbuka. Akibat berkurangnya arus ini maka kekuatan arus lokal secara progresif melemah seiring dengan bertambahnya jarak dari tempat asal (Gambar 4-4). Karena itu, kekuatan potensial berjenjang terus menurun semakin jauh potensial ini merambat dari daerah aktif asal. Cara lain untuk menyatakannya adalah bahwa penyebaran potensial berjenjang bersifat *decremental* berkurang bertahap (Gambar 4-5). Perhatikan bahwa di Gambar 4-4, besar perubahan potensial awalnya adalah 15 mV (perubahan dari -70 menjadi -55 mV), yang berkurang sewaktu potensial bergerak di sepanjang membran hingga menjadi 10 mV (dari -70 menjadi -60 mV) dan terus menurun semakin jauh dari tempat aktif awal, sampai tidak lagi terdapat perubahan potensial. Dengan cara ini, arus lokal ini mereda hingga lenyap beberapa milimeter dari tempat awal perubahan potensial dan karenanya

dapat berfungsi sebagai sinyal hanya untuk jarak yang sangat pendek.

Meskipun potensial berjenjang memiliki jangkauan sinyal yang terbatas namun potensial ini sangat penting bagi fungsi tubuh, seperti dijelaskan di bab-bab berikutnya. Berikut ini adalah potensial berjenjang: *potensial pascasinaps*, *potensial reseptor*, *potensial end-plate*, *potensial pemacu* (*pacemaker*), dan *potensial gelombang lambat*. Istilah-istilah ini mungkin asing bagi anda sekarang, tetapi anda akan terbiasa dengan mereka seiring dengan pembahasan lanjutan kita tentang fisiologi saraf dan otot. Kami menyertakan daftar ini di sini karena hanya di sinilah potensial berjenjang akan disatukan. Untuk saat ini cukup dikatakan bahwa umumnya sel peka rangsang dapat menghasilkan satu dari berbagai jenis potensial berjenjang sebagai respons terhadap suatu kejadian pemicu. Sebaliknya, potensial berjenjang dapat memicu *potensial aksi*, yaitu sinyal jarak-jauh, di sel peka rangsang.

POTENSIAL AKSI

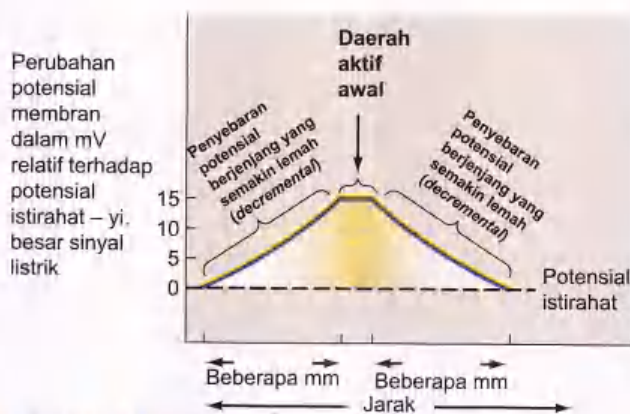
Potensial aksi adalah perubahan potensial membran yang berlangsung singkat, cepat, dan besar (100 mV) saat potensial sebenarnya berbalik, sehingga bagian dalam sel peka rangsang secara sesaat menjadi lebih positif daripada bagian luar. Seperti potensial berjenjang, satu potensial aksi hanya melibatkan sebagian kecil dari keseluruhan membran sel peka rangsang. Namun, tidak seperti potensial berjenjang, potensial aksi dihantarkan, atau menjalar, ke seluruh membran secara *nondecremental*; yaitu, potensial ini tidak berkurang kekuatannya ketika menyebar dari tempat asalnya ke seluruh bagian membran lain. Karena itu, potensial aksi dapat berfungsi sebagai sinyal jarak jauh yang "taat". Pikirkanlah tentang sel saraf yang menyebabkan kontraksi sel-sel otot di jempol kaki anda (lihat Gambar 2-18, h. 47). Jika anda ingin menggoyangkan jempol kaki anda maka perintah dikirim dari otak turun ke medula spinalis untuk memulai potensial



*Angka menunjukkan potensial lokal dalam mV di berbagai titik sepanjang membran

Gambar 4-4

Berkurangnya arus menembus membran plasma. Kebocoran ion-ion pembawa muatan menembus membran plasma menyebabkan berkurangnya secara progresif kekuatan arus dengan penambahan jarak dari tempat awal perubahan potensial.



Gambar 4-5

Penyebaran potensial berjenjang yang semakin lemah. Karena kebocoran arus, maka kekuatan potensial berjenjang terus melemah sewaktu potensial ini menyebar secara pasif dari daerah aktif awal. Potensial akhirnya lenyap dalam beberapa milimeter dari tempat inisiasinya.

aksi di pangkal sel saraf ini, yang terletak di medula spinalis. Potensial aksi ini berjalan tanpa berkurang menelusuri akson panjang sel saraf yang berjalan di sepanjang tungkai anda untuk berakhir di sel-sel otot jempol kaki anda. Sinyal tidak melemah atau lenyap namun tetap dipertahankan dengan kekuatan penuh dari awal hingga akhir.

Marilah kita melihat perubahan pada potensial selama suatu potensial aksi, serta permeabilitas dan perpindahan ion yang menjadi penyebab terjadinya perubahan potensial ini, sebelum kita mengalihkan perhatian kepada cara-cara yang digunakan oleh potensial aksi menyebar ke seluruh membran sel tanpa berkurang.

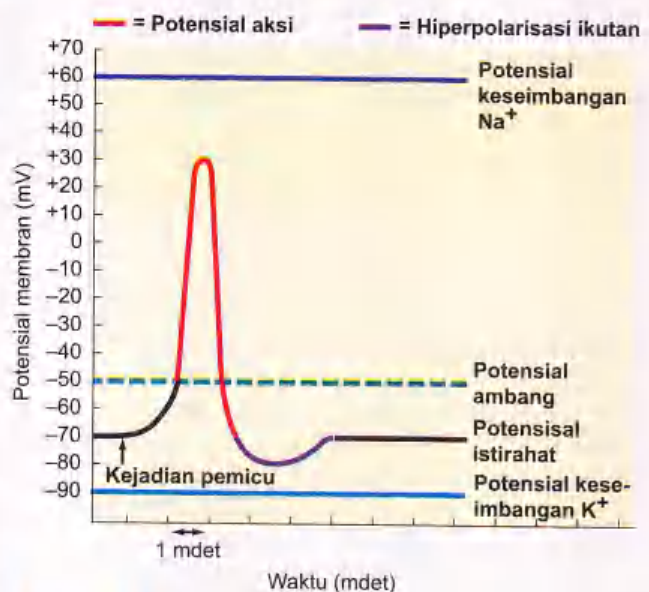
■ Sewaktu potensial aksi, potensial membran berbalik secara cepat dan transien.

Jika kekuatannya memadai maka perubahan potensial berjenjang dapat memicu potensial aksi sebelum perubahan berjenjang tersebut hilang. (Nanti anda akan menemukan cara-cara bagaimana inisiasi ini dilakukan untuk berbagai jenis potensial berjenjang). Biasanya bagian membran peka rangsang tempat potensial berjenjang dihasilkan sebagai respons terhadap suatu kejadian pemicu tidak mengalami potensial aksi. Namun, potensial berjenjang, melalui cara listrik atau kimia, menimbulkan depolarisasi bagian-bagian membran sekitar tempat potensial aksi dapat terbentuk. Untuk mempermudah pembahasan, kita akan meloncat dari kejadian pemicu ke depolarisasi bagian membran yang mengalami potensial aksi, tanpa membahas keterlibatan potensial berjenjang.

Untuk memulai suatu potensial aksi, kejadian pemicu menyebabkan membran mengalami depolarisasi dari potensial istirahat -70 mV (Gambar 4-6). Depolarisasi berjalan lambat pada awalnya, sampai tercapai suatu ambang kritis yang disebut **potensial ambang**, biasanya antara -50 dan -55 mV. Di potensial ambang ini timbul depolarisasi yang eksplosif. Rekaman potensial pada saat ini memperlihatkan

defleksi cepat ke atas hingga $+30$ mV karena potensial dengan cepat membalikkan dirinya sehingga bagian dalam sel menjadi positif dibandingkan dengan bagian luarnya. Membran kemudian mengalami repolarisasi sama cepatnya, kembali ke potensial istirahat. Gaya-gaya yang menyebabkan repolarisasi membran sering mendorong potensial terlalu jauh, menyebabkan **hiperpolarisasi ikutan** singkat saat bagian dalam membran menjadi lebih negatif daripada normal (misalnya -80 mV) sebelum akhirnya potensial istirahat pulih.

Keseluruhan perubahan cepat potensial membran dari ambang ke puncak dan kemudian kembali ke istirahat disebut **potensial aksi**. Tidak seperti durasi potensial berjenjang yang bervariasi, durasi suatu potensial aksi selalu sama di satu sel peka rangsang. Di sel saraf, potensial aksi berlangsung hanya selama 1 mdet ($0,001$ detik). Potensial ini berlangsung lebih lama di otot, dengan durasi bergantung pada jenis otot. Bagian potensial aksi ketika potensial berbalik (antara 0 dan $+30$ mV) disebut **overshoot**. Potensial aksi sering disebut sebagai **spike**, karena gambaran rekamannya yang seperti duri. Selain itu, juga dikatakan bahwa membran peka rangsang yang terpicu untuk mengalami potensial aksi menghasilkan **lepas muatan** (*fire*). Karena itu, istilah **potensial aksi**, **spike**, dan **lepas muatan** mengacu kepada fenomena pembalikan cepat potensial membran. Jika potensial ambang tidak tercapai oleh depolarisasi awal maka tidak terbentuk potensial aksi. Karena itu ambang adalah titik kritis tuntas-atau-gagal (*all-or-none*). Hanya terdapat dua kemungkinan terhadap proses depolarisasi yaitu membran akan mengalami depolarisasi sampai ke ambang sehingga terbentuk potensial aksi atau ambang tidak tercapai sehingga tidak terbentuk potensial aksi.



Gambar 4-6

Perubahan pada potensial membran sewaktu potensial aksi

■ Perubahan mencolok pada permeabilitas membran dan perpindahan ion menyebabkan potensial aksi.

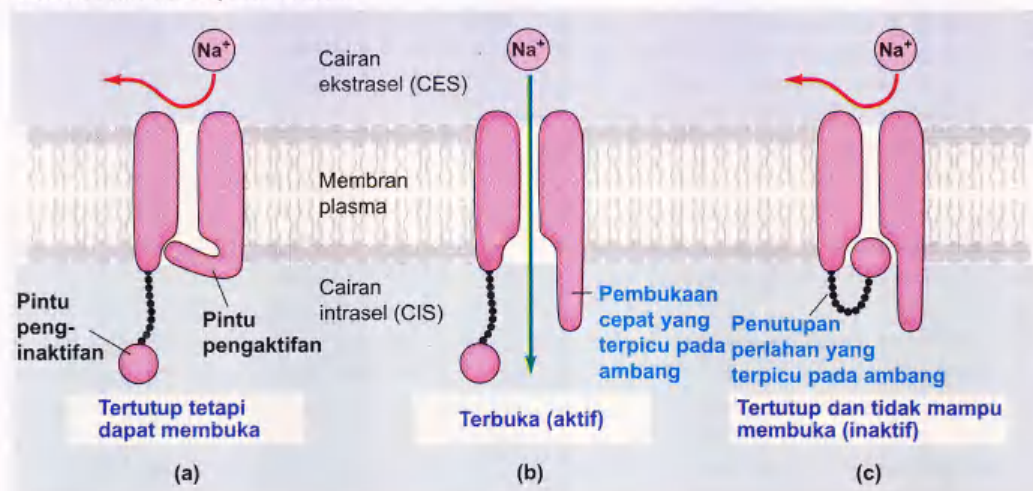
Bagaimana potensial membran, yang biasanya dipertahankan pada tingkat istirahat yang tetap, kehilangan keseimbangannya sedemikian sehingga terbentuk potensial aksi? Ingatlah bahwa K^+ berperan paling besar dalam pembentukan potensial istirahat karena membran saat istirahat jauh lebih permeabel terhadap K^+ daripada terhadap Na^+ (lihat h. 84). Selama potensial aksi, terjadi perubahan mencolok dalam permeabilitas membran terhadap Na^+ dan K^+ sehingga ion-ion berpindah cepat mengikuti penurunan gradien konsentrasinya. Perpindahan ion-ion ini membawa arus yang berperan dalam perubahan potensial yang terjadi selama potensial aksi. Potensial aksi terjadi akibat pembukaan dan kemudian penutupan dua tipe saluran spesifik: saluran Na^+ berpintu voltase dan saluran K^+ berpintu voltase.

SALURAN Na^+ DAN K^+ BERPINTU VOLTASE

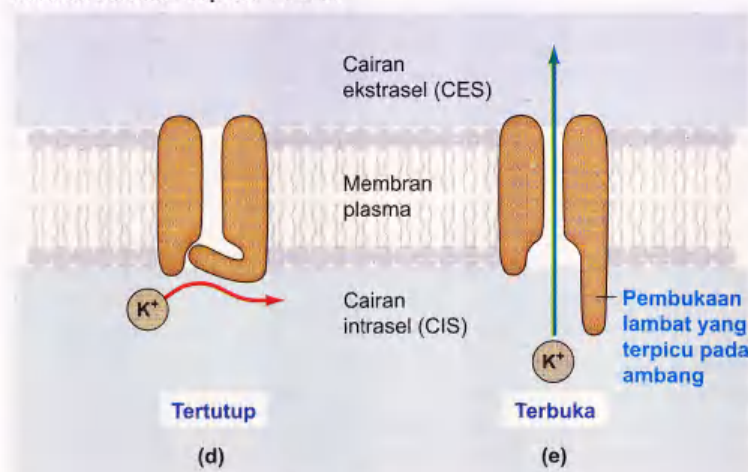
Saluran membran berpintu voltase terdiri dari protein-protein yang memiliki sejumlah gugus bermuatan. Medan listrik (potensial) yang mengelilingi saluran ini dapat menyebabkan distorsi pada struktur saluran karena bagian-bagian dari protein saluran yang bermuatan akan tertarik atau tertolak secara elektrik oleh muatan yang ada di cairan sekitar membran. Tidak seperti mayoritas protein membran, yang tetap stabil meskipun terjadi fluktuasi potensial membran, protein saluran berpintu voltase sangat peka terhadap perubahan voltase. Distorsi kecil bentuk saluran yang ditimbulkan oleh perubahan potensial dapat menyebabkan saluran mengubah konformasinya. Di sini kembali ditemukan contoh bagaimana perubahan ringan pada struktur dapat berpengaruh besar pada fungsi.

Saluran Na^+ berpintu voltase memiliki dua pintu: *pintu pengaktifan* dan *pintu penginaktifan* (Gambar 4-7). Pintu pengaktifan menjaga saluran dengan membuka dan menutup

Saluran Natrium Berpintu Voltase



Saluran Kalium Berpintu Voltase



Gambar 4-7

Konformasi saluran natrium dan kalium berpintu voltase

seperti pintu berengsel. Pintu penginaktifan terdiri dari rangkaian asam-asam amino seperti bola dan rantai. Pintu ini terbuka ketika bola tergantung bebas di rantainya dan tertutup ketika bola berikatan dengan reseptornya yang terletak di lubang saluran sehingga saluran tertutup. Kedua pintu harus terbuka agar Na^+ dapat melalui saluran, dan penutupan salah satu pintu mencegah lewatnya ion ini. Saluran Na^+ berpintu voltase ini terdapat dalam tiga konformasi berbeda: (1) *tertutup tetapi dapat membuka* (pintu pengaktifan tertutup, pintu penginaktifan terbuka, Gambar 4-7a); (2) *terbuka*, atau *aktif* (kedua pintu terbuka, Gambar 4-7b); dan (3) *tertutup dan tidak dapat membuka*, atau *inaktif* (pintu pengaktifan terbuka, pintu penginaktifan tertutup, Gambar 4-7c).

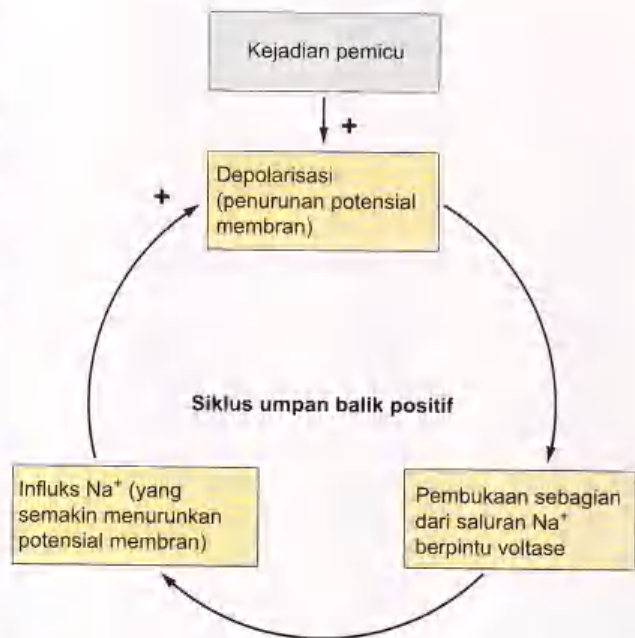
Saluran K^+ berpintu voltase lebih sederhana. Saluran ini hanya memiliki satu pintu, yang dapat terbuka atau tertutup (Gambar 4-7d dan e). Saluran Na^+ dan K^+ berpintu voltase ini ada selain pompa Na^+-K^+ dan merupakan saluran bocor bagi ion-ion tersebut (dijelaskan di Bab 3).

PERUBAHAN PERMEABILITAS DAN PERPINDAHAN ION SELAMA POTENSIAL AKSI

Pada potensial istirahat (-70 mV), semua saluran Na^+ dan K^+ berpintu voltase tertutup, dengan pintu pengaktifan saluran Na^+ tertutup dan pintu penginaktifannya terbuka; yaitu, saluran Na^+ berpintu voltase berada dalam konformasi "tertutup tetapi dapat membuka". Karena itu, pada potensial istirahat Na^+ dan K^+ tidak dapat melewati saluran berpintu voltase ini. Namun, karena adanya banyak saluran bocor K^+ dan sangat sedikit saluran bocor Na^+ maka membran dalam keadaan istirahat 50 sampai 75 kali lebih permeabel terhadap K^+ daripada terhadap Na^+ .

Ketika suatu membran mulai mengalami depolarisasi menuju ambang akibat suatu kejadian pemicu, pintu pengaktifan sebagian dari saluran Na^+ berpintu voltase membuka. Kini kedua pintu saluran ini terbuka. Karena gradien konsentrasi dan gradien listrik untuk Na^+ mendorong perpindahan ion ini masuk ke sel, maka Na^+ mulai masuk ke dalam sel. Perpindahan Na^+ yang bermuatan positif menyebabkan membran semakin mengalami depolarisasi, sehingga lebih banyak saluran Na^+ berpintu voltase terbuka dan lebih banyak Na^+ yang masuk, demikian seterusnya, dalam suatu siklus umpan-balik positif (Gambar 4-8).

Di potensial ambang, terjadi lonjakan peningkatan permeabilitas Na^+ , yang disimbolkan dengan P_{Na^+} , sewaktu membran dengan cepat menjadi 600 kali lebih permeabel terhadap Na^+ daripada terhadap K^+ . Masing-masing saluran terbuka atau tertutup dan tidak dapat setengah terbuka. Namun, mekanisme pintu berbagai saluran berpintu voltase ini cepat membuka oleh perbedaan voltase yang ringan. Selama fase awal depolarisasi, semakin banyak saluran Na^+ yang terbuka seiring dengan semakin menurunnya potensial. Di ambang, cukup banyak pintu Na^+ yang terbuka untuk menghentikan siklus umpan-balik positif yang menyebabkan pintu Na^+ sisanya dengan cepat membuka. Kini permeabilitas Na^+ mendominasi membran, berbeda dengan dominasi K^+ pada potensial istirahat. Karena itu, pada ambang Na^+ menyerbu masuk ke dalam sel, dengan cepatelenyapkan



Gambar 4-8

Siklus umpan-balik positif yang berperan dalam pembukaan saluran Na^+ di ambang.

negativitas di bagian dalam dan bahkan membuat bagian dalam sel lebih positif daripada bagian luar dalam upaya untuk mendorong potensial membran ke potensial keseimbangan Na^+ (yang besarnya $+60 \text{ mV}$; lihat h. 85) (Gambar 4-9). Potensial mencapai $+30 \text{ mV}$, mendekati potensial keseimbangan Na^+ . Potensial tidak dapat menjadi lebih positif karena, pada puncak potensial aksi, saluran Na^+ mulai menutup ke keadaan inaktif, dan P_{Na^+} mulai turun ke nilai istirahatnya.

Apa yang menyebabkan saluran Na^+ menutup? Ketika potensial membran mencapai ambang, berlangsung dua proses yang berkaitan erat di pintu masing-masing saluran Na^+ . Pertama, pintu pengaktifan terpicu untuk *membuka dengan cepat* sebagai respons terhadap depolarisasi, mengubah saluran ke konformasi terbuka (aktif) (Gambar 4-7b). Yang mengejutkan, pembukaan saluran ini memicu proses penutupan saluran. Perubahan konformasi yang membuka saluran juga memungkinkan inaktivasi bola pintu untuk berikatan dengan reseptornya di lubang saluran sehingga mulut saluran tersumbat secara fisik. Namun, penutupan ini memerlukan waktu sehingga pintu penginaktifan *menutup secara lambat* dibandingkan dengan kecepatan saluran membuka. Sementara itu, selama $0,5 \text{ ms}$ jeda antara pintu pengaktifan membuka dan sebelum pintu penginaktifan tertutup, kedua pintu terbuka dan Na^+ menyerbu masuk ke sel melalui saluran-saluran yang terbuka ini, membawa potensial aksi ke puncaknya. Kemudian pintu penginaktifan menutup, permeabilitas membran terhadap Na^+ merosot ke nilai istirahatnya yang rendah, dan pemasukan lebih lanjut Na^+ ke dalam sel terhenti. Saluran tetap berada dalam konformasi inaktifnya sampai potensial membran pulih ke nilai istirahatnya.

Bersamaan dengan inaktivasi saluran Na^+ , saluran K^+ berpintu voltase mulai membuka secara perlahan di puncak potensial aksi. Pembukaan pintu saluran K^+ adalah suatu respons berpintu voltase yang tertunda dan terpicu oleh depolarisasi awal ke ambang. Karena itu, di ambang terjadi tiga proses yang berkaitan dengan potensial aksi: (1) pembukaan cepat pintu aktivasi Na^+ , yang memungkinkan Na^+ masuk, memindahkan potensial dari ambang ke puncaknya yang positif; (2) penutupan lambat pintu inaktivasi Na^+ , yang menghentikan pemasukan lebih lanjut Na^+ setelah jeda sangat singkat sehingga potensial tidak dapat terus meningkat; dan (3) pembukaan lambat saluran K^+ , yang, seperti akan anda lihat, berperan besar menurunkan potensial dari puncaknya ke tingkat istirahat. Potensial membran akan secara bertahap kembali ke istirahat setelah penutupan saluran Na^+ karena K^+ terus bocor keluar tetapi tidak ada lagi Na^+ yang masuk. Namun, pemulihan ke tingkat istirahat ini dipercepat oleh pembukaan pintu K^+ saat potensial aksi mencapai puncaknya. Pembukaan saluran K^+ berpintu voltase sangat meningkatkan permeabilitas K^+ (dinamai P_{K^+}) menjadi sekitar 300 kali daripada P_{Na^+} istirahat.

Peningkatan mencolok P_{K^+} ini menyebabkan K^+ menyerbu keluar sel mengikuti penurunan gradien konsentrasi dan gradien listriknya, membawa muatan positif kembali ke luar. Perhatikan bahwa pada puncak potensial aksi, potensial positif di bagian dalam sel cenderung menolak ion K^+ yang positif sehingga gradien listrik untuk K^+ adalah ke arah luar, tidak seperti saat potensial istirahat. Perpindahan keluar K^+ secara cepat memulihkan potensial istirahat yang negatif.

Sebagai ringkasan (Gambar 4-9), *fase naik pada potensial aksi* (dari ambang ke +30 mV) disebabkan oleh *influs Na^+* (Na^+ masuk ke sel) akibat peningkatan mendadak P_{Na^+} di ambang. *Fase turun* (dari +30 mV ke potensial istirahat) terutama disebabkan oleh *eflus K^+* (K^+ keluar sel) yang dirim-

bulkan oleh peningkatan mencolok P_{K^+} yang terjadi bersamaan dengan inaktivasi saluran Na^+ di puncak potensial aksi.

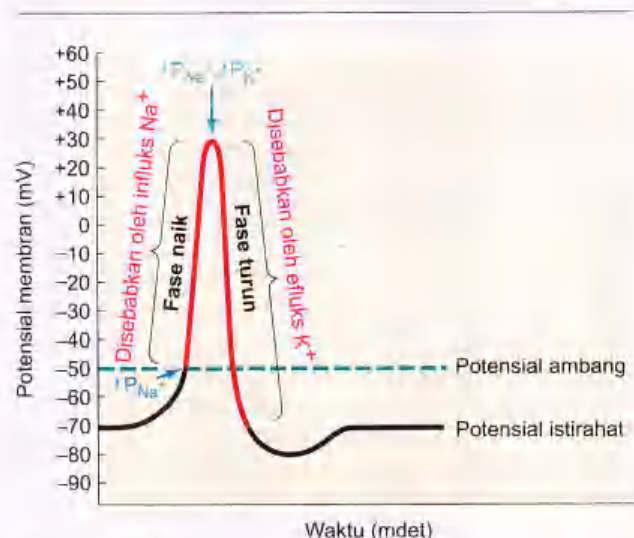
Dengan pulihnya potensial istirahat, perubahan voltase mengubah saluran Na^+ ke konformasi "tertutup tetapi dapat membuka", dengan pintu pengaktifan tertutup dan pintu penginaktifan terbuka. Kini saluran siap kembali untuk ber-*respons* terhadap kejadian pemicu lainnya. Saluran K^+ berpintu voltase yang baru terbuka juga menutup sehingga jumlah saluran bocor K^+ yang terbuka di membran kembali ke tingkat istirahat. Biasanya, saluran K^+ berpintu voltase menutup perlahan. Akibat peningkatan permeabilitas terhadap K^+ yang menetap ini, lebih banyak K^+ keluar daripada yang diperlukan untuk membawa potensial ke istirahat. Eflus K^+ yang sedikit berlebihan ini menyebabkan interior sel sesaat lebih negatif daripada potensial istirahat, menyebabkan hiperpolarisasi ikutan.

■ Pompa Na^+-K^+ secara bertahap memulihkan gradien konsentrasi yang terganggu akibat potensial aksi.

Pada akhir potensial aksi, potensial membran pulih ke kondisi istirahatnya, tetapi distribusi ion telah sedikit berubah. Natrium telah masuk ke sel selama fase naik dan K^+ , dalam jumlah setara, telah keluar sel sewaktu fase turun. Pompa Na^+-K^+ memulihkan ion-ion ini ke lokasinya semula dalam jangka panjang, tetapi tidak setelah setiap potensial aksi.

Proses pemompaan aktif memerlukan waktu jauh lebih lama untuk memulihkan Na^+ dan K^+ ke lokasinya semula daripada waktu yang diperlukan oleh fluks pasif ion-ion ini sewaktu potensial aksi. Namun, membran tidak perlu menunggu hingga pompa Na^+-K^+ secara perlahan memulihkan gradien konsentrasi sebelum membran dapat mengalami potensial aksi berikutnya. Sebenarnya, pada potensial aksi perpindahan hanya segelintir (dibandingkan dengan jumlah total) ion Na^+ dan K^+ sudah menyebabkan perubahan besar dalam potensial. Selama potensial aksi, hanya sekitar 1 dari 100.000 ion K^+ yang ada di sel keluar, dengan jumlah Na^+ setara masuk dari CES. Perpindahan proporsi Na^+ dan K^+ yang sangat kecil ini selama satu potensial aksi menyebabkan perubahan potensial dramatik 100 mV (antara -70 dan +30 mV) tetapi hanya perubahan tak berarti pada konsentrasi ion-ion ini di CES dan CIS. Masih jauh lebih banyak K^+ yang tetap berada di dalam daripada di luar sel, dan Na^+ masih merupakan ion ekstrasel dominan. Karena itu, gradien konsentrasi Na^+ dan K^+ tetap ada, sehingga potensial aksi dapat kembali terjadi tanpa pompa harus mengejar untuk memulihkan gradien.

Tentu saja jika tidak terdapat pompa maka fluks, bahkan yang kecil, yang menyertai potensial aksi berulang-ulang akhirnya akan menghilangkan gradien konsentrasi sehingga potensial aksi selanjutnya tidak mungkin terjadi. Jika konsentrasi Na^+ dan K^+ sama antara CES dan CIS maka perubahan permeabilitas terhadap kedua ion ini tidak akan menyebabkan fluks sehingga tidak terjadi perubahan potensial. Karena itu, pompa Na^+-K^+ sangat penting untuk mempertahankan gradien konsentrasi dalam jangka panjang. Namun, pompa



Gambar 4-9

Perubahan permeabilitas dan fluks ion selama potensial aksi

ini tidak harus melaksanakan kerjanya di antara potensial aksi, dan tidak secara langsung terlibat dalam fluks ion atau perubahan potensial yang terjadi sewaktu potensial aksi.

■ Potensial aksi menjalar dari *axon hillock* ke terminal akson.

Satu potensial aksi melibatkan hanya sebagian kecil dari permukaan membran total sebuah sel peka rangsang. Tetapi jika akan berfungsi sebagai sinyal jarak jauh maka potensial aksi tidak dapat menjadi sekedar kejadian terisolasi yang terbatas di daerah tertentu di membran sel saraf atau otot. Harus terdapat mekanisme untuk menghantarkan atau menyebarkan potensial aksi ke seluruh membran sel. Selain itu, sinyal harus ditransmisikan dari satu sel ke sel lain (sebagai contoh, di sepanjang jalur saraf spesifik). Untuk menjelaskan bagaimana mekanisme-mekanisme tersebut terlaksana, kita mula-mula akan membahas secara singkat struktur neuron. Kemudian kita akan meneliti bagaimana suatu potensial aksi (impuls saraf) dihantarkan ke seluruh sel saraf, sebelum kita mengalihkan perhatian pada bagaimana sinyal dipindahkan ke sel lain.

Sebuah sel saraf, atau **neuron**, biasanya terdiri dari tiga bagian dasar: *badan sel*, *dendrit*, dan *akson*, meskipun terdapat variasi dalam struktur, bergantung pada lokasi dan fungsi neuron. Nukleus dan organel terdapat di **badan sel**, tempat bermunculannya banyak tonjolan yang dikenal sebagai **dendrit** berbentuk seperti antena untuk meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk menerima sinyal dari sel saraf lain (Gambar 4-10). Sebagian neuron memiliki hingga 400.000 juluran permukaan semacam ini. Di sebagian besar neuron, membran plasma dendrit dan badan sel mengandung reseptor protein untuk mengikat pembawa pesan kimiawi dari neuron lain. Karena itu, dendrit dan badan sel adalah *zona input* neuron, karena komponen-komponen ini menerima dan mengintegrasikan *sinyal masuk*. Di sinilah potensial berjenjang terbentuk sebagai respons terhadap kejadian pemicu, dalam hal ini, pembawa pesan kimiawi yang datang.

Akson, atau **serat saraf**, adalah penjurulan memanjang tubular tunggal yang menghantarkan potensial aksi *menjauhi* badan sel dan akhirnya berakhir di sel lain. Akson sering membentuk cabang-cabang samping, atau **kolateral**, di sepanjang perjalanannya. Bagian pertama akson plus bagian badan sel tempat keluarnya akson dikenal sebagai **axon hillock**. *Axon hillock* adalah *zona pemicu* neuron, karena di sinilah potensial aksi terbentuk, atau dimulai, oleh potensial berjenjang jika kekuatannya memadai. Potensial aksi kemudian dihantarkan di sepanjang akson dari *axon hillock* ke ujung yang biasanya bercabang-cabang di **terminal akson**. Terminal ini mengeluarkan pembawa pesan kimiawi yang secara bersamaan mempengaruhi banyak sel lain yang berkontak dengan akson ini. Karena itu, secara fungsional, akson adalah *zona penghantar* neuron, dan terminal akson membentuk *zona output*. (Pengecualian utama terhadap struktur dan organisasi fungsional khas neuron ini adalah neuron yang

khusus menyalurkan informasi sensorik, suatu topik yang akan dijelaskan kemudian di bab ini).

Panjang akson bervariasi dari kurang dari satu milimeter di neuron yang hanya berkomunikasi dengan sel-sel tetangga hingga lebih dari satu meter di neuron yang berhubungan dengan bagian sistem saraf yang jauh atau dengan organ perifer. Sebagai contoh, akson neuron yang menyaraf jempol kaki anda harus menempuh jarak dari badan selnya di dalam medula spinalis di bagian bawah punggung anda menelusuri tungkai hingga ke jempol kaki.

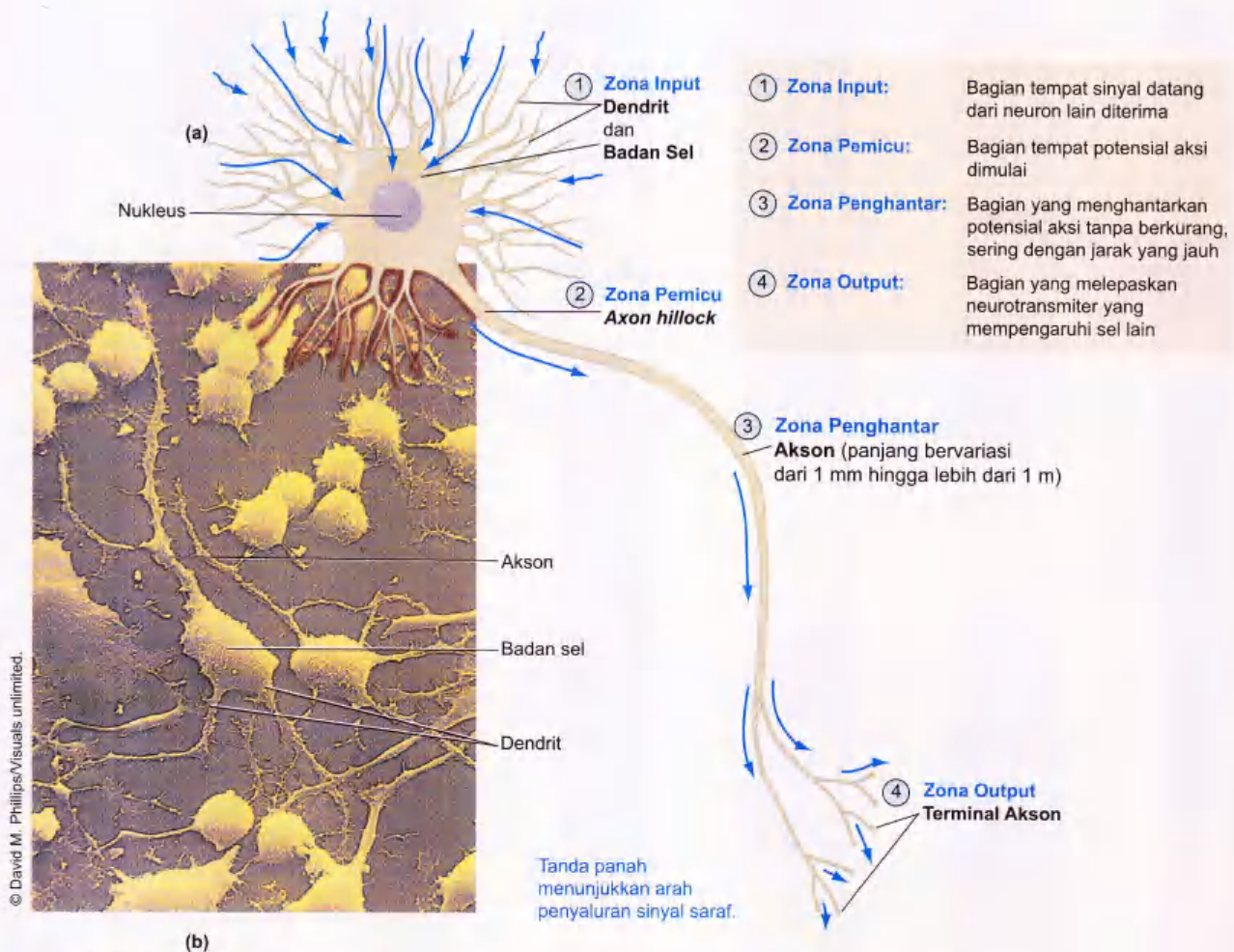
Potensial aksi hanya dapat timbul di bagian-bagian membran yang memiliki banyak saluran Na^+ berpintu voltase yang dapat dipicu membuka oleh kejadian yang menyebabkan depolarisasi. Biasanya bagian-bagian sel peka rangsang tempat berlangsungnya potensial berjenjang tidak mengalami potensial aksi, karena saluran Na^+ berpintu voltase jarang ditemukan di sini. Karena itu, tempat-tempat yang khusus mengalami potensial berjenjang tidak mengalami potensial aksi, meskipun dapat mengalami depolarisasi yang bermakna. Namun, potensial berjenjang dapat, sebelum lenyap, memicu potensial aksi di bagian-bagian membran sekitar dengan membawa bagian yang lebih peka tersebut ke ambang melalui aliran arus lokal dari tempat potensial berjenjang. Sebagai contoh, di neuron potensial berjenjang biasanya terbentuk di dendrit dan badan sel sebagai respons terhadap sinyal kimiawi yang datang. Jika potensial berjenjang ini memiliki kekuatan cukup besar pada saat menyebar ke *axon hillock* maka dapat terbentuk potensial aksi di zona pemicu ini.

■ Sekali terbentuk, potensial aksi dihantarkan di sepanjang serat saraf.

Setelah potensial aksi terbentuk di *axon hillock*, tidak lagi diperlukan kejadian pemicu untuk mengaktifkan bagian lain serat saraf. Impuls secara otomatis dihantarkan ke seluruh neuron tanpa stimulasi lebih lanjut dengan satu dari dua cara perambatan: *hantaran contiguous* (merambat) atau *hantaran saltatorik* (meloncat).

Hantaran merambat adalah penyebaran potensial aksi di sepanjang membran mengikuti panjang akson (*contiguous* artinya "menyentuh" atau "di samping pada suatu rangkaian"). Proses ini diperlihatkan di Gambar 4-11. Anda melihat representasi skematik potongan longitudinal *axon hillock* dan bagian akson tepat sesudahnya. Membran di *axon hillock* berada dalam puncak suatu potensial aksi. Di daerah ini, bagian dalam sel positif karena Na^+ telah menyerbu masuk ke dalam sel saraf di titik ini. Bagian akson lainnya, yang masih berada dalam potensial istirahat dan negatif di bagian dalamnya, dianggap inaktif. Agar potensial aksi menyebar dari daerah aktif ke daerah inaktif maka daerah inaktif harus mengalami depolarisasi sampai ambang sebelum dapat mengalami potensial aksi. Depolarisasi ini terlaksana oleh aliran arus lokal antara daerah yang sudah mengalami potensial aksi dan daerah inaktif di sebelahnya, serupa dengan aliran arus yang berperan dalam penyebaran potensial berjenjang.

Karena muatan yang berlawanan akan saling tarik, maka arus dapat mengalir secara lokal antara daerah aktif dan



Gambar 4-10

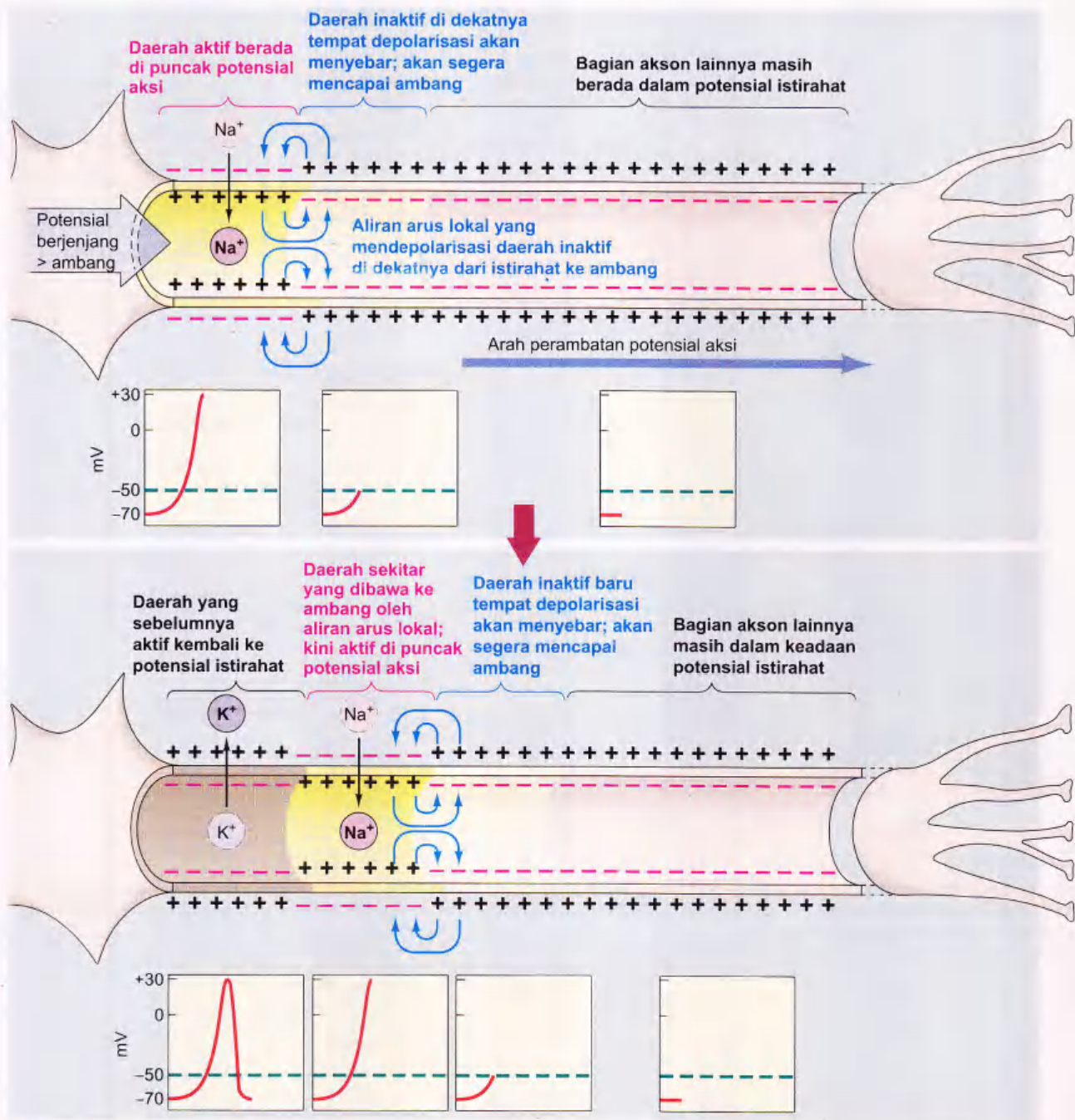
Anatomi tipe struktural terbanyak neuron (sel saraf). (a) Kebanyakan, tetapi tidak semua neuron terdiri dari bagian-bagian dasar yang disajikan dalam gambar. (b) Mikroskop elektron yang memperjelas badan sel, dendrit, dan sebagian dari akson tipe neuron ini di dalam susunan saraf pusat.

daerah inaktif sekitar baik di sisi dalam maupun sisi luar membran. Aliran arus lokal ini menetralkan atau memperkecil sebagian dari muatan yang tak seimbang di daerah inaktif; yaitu, aliran tersebut mengurangi jumlah muatan berlawanan yang dipisahkan oleh membran, menurunkan potensial di daerah ini. Efek depolarisasi ini dengan cepat membawa daerah yang semula inaktif ke ambang, saat saluran Na^+ berpintu voltase di bagian membran ini semua membuka, menyebabkan potensial aksi di daerah yang sebelumnya inaktif. Sementara itu, daerah yang semula aktif, kembali ke potensial istirahat akibat efluks K^+ .

Selanjutnya, di dekat daerah aktif baru terdapat daerah inaktif lain, sehingga hal yang sama kembali berulang. Siklus ini mengulangi dirinya dalam suatu reaksi berantai sampai potensial aksi telah menyebar ke ujung akson. *Sekali suatu*

potensial aksi terbentuk di salah satu bagian membran sel saraf maka akan memicu suatu siklus sedemikian sehingga potensial aksi menjalar ke seluruh serat secara otomatis. Dengan cara ini, akson mirip dengan sumbu petasan renteng yang hanya perlu dinyalakan salah satu ujungnya. Sekali menyala maka api akan menjalar di sepanjang renteng; kita tidak perlu menyalakan setiap petasan secara terpisah.

Perhatikan bahwa potensial aksi yang asli tidak perlu berjalan di sepanjang membran. Potensial aksi ini memicu potensial aksi baru identik di daerah sekitar di membran, dan proses ini berulang di seluruh panjang akson. Analoginya adalah "wave" (gerakan penonton seperti gelombang) di stadion. Masing-masing bagian penonton berdiri (fase naik potensial aksi), lalu duduk (fase turun) dalam rangkaian satu menyusul yang lain sewaktu gelombang mengitari stadion.



Gambar 4-11

Hantaran merambat. Aliran arus lokal antara daerah aktif di puncak potensial aksi dan daerah inaktif sekitar yang masih berada dalam potensial istirahat mengurangi potensial di daerah inaktif sekitar ini ke arah ambang, yang memicu potensial aksi di daerah yang sebelumnya inaktif tersebut. Daerah aktif semula kembali ke potensial istirahatnya, dan daerah aktif yang baru kemudian menginduksi potensial aksi di daerah inaktif di sebelahnya melalui aliran arus lokal demikian seterusnya siklus berulang di sepanjang akson.

Gelombanglah, bukan penonton, yang bergerak mengelilingi stadion. Demikian juga, potensial-potensial aksi baru muncul secara berurutan di sepanjang akson. Setiap potensial aksi baru dalam proses perambatan tersebut adalah kejadian lokal "segar" yang bergantung pada perubahan permeabilitas dan

gradien elektrokimia, yang pada hakikatnya identik di seluruh panjang akson. Karena itu, potensial aksi terakhir di ujung akson identik dengan potensial aksi semula, berapapun panjang akson. Dengan demikian, satu potensial aksi menyebar sepanjang akson tanpa mengalami pelemahan. Dengan cara

ini, potensial aksi dapat berfungsi sebagai sinyal jarak-jauh tanpa penurunan atau distorsi.

Perambatan *nondecremental* suatu potensial aksi berbeda dari penyebaran *decremental* potensial berjenjang, yang melemah dan hilang dalam jarak pendek karena potensial ini tidak dapat melakukan regenerasi. Tabel 4-1 meringkaskan perbedaan antara potensial berjenjang dan potensial aksi, yang sebagian baru akan didiskusikan.

■ Periode refrakter memastikan potensial aksi merambat ke satu-arah.

Apa yang memastikan bahwa potensial aksi menjalar ke satu arah menjauhi tempat pengaktifan awal? Dari Gambar 4-12 terlihat bahwa sekali potensial aksi terbentuk (regenerasi) di tempat sekitar yang baru (kini positif di bagian dalamnya) dan daerah awal telah kembali ke potensial istirahat (bagian dalam kembali negatif), kedekatan muatan-muatan yang berlawanan antara kedua daerah ini memudahkan terjadinya aliran arus lokal dalam arah berbalik, serta dalam arah maju ke bagian membran yang belum tereksitasi. Jika aliran arus balik ini mampu membawa daerah yang baru saja mengalami inaktivasi ke ambang maka potensial aksi akan timbul kembali di sini, yang akan menyebar maju maupun mundur, memicu potensial aksi lain, dan demikian seterusnya. Tetapi jika potensial aksi dapat berpindah ke kedua arah, maka situasinya akan kacau, dengan banyak potensial aksi terpantul maju-mundur di sepanjang sumbu akson sampai sel saraf akhirnya kelelahan. Untungnya neuron terselamatkan dari nasib buruk potensial bolak-balik ini oleh **periode refrakter**, yaitu saat potensial aksi baru tidak dapat terjadi oleh proses normal di bagian yang baru saja mengalami potensial aksi.

Periode refrakter memiliki dua komponen: *periode refrakter absolut* dan *periode refrakter relatif* (Gambar 4-13).

Kedua periode ini terjadi akibat perubahan status saluran Na^+ dan K^+ berpintu voltase saat dan setelah potensial aksi. Ketika suatu bagian membran akson sedang mengalami potensial aksi, bagian ini tidak dapat menghasilkan potensial aksi baru, berapapun kuatnya kejadian pemicu yang merangsangnya. Periode waktu ketika suatu bagian membran yang baru mengalami pengaktifan bersifat refrakter total (berarti “keras kepala”, atau tidak responsif) terhadap stimulasi lebih lanjut dikenal sebagai **periode refrakter absolut**. Setelah saluran Na^+ berpintu voltase berubah ke bentuk terbuka atau aktifnya, saluran ini tidak lagi dapat dipicu untuk terbuka sebagai



Gambar 4-12

Manfaat periode refrakter. Aliran arus “balik” dicegah oleh periode refrakter. Selama potensial aksi dan sesaat sesudahnya, suatu daerah tidak dapat direstimulasi oleh proses normal untuk mengalami potensial aksi lain. Karena itu, periode refrakter memastikan bahwa potensial aksi hanya dapat menjalar dalam arah maju di sepanjang akson.

Tabel 4-1

Perbandingan Potensial Berjenjang dan Potensial Aksi

POTENSIAL BERJENJANG

Potensial berjenjang berubah; kekuatan bervariasi sesuai besar kejadian pemicu

Durasi bervariasi sesuai kejadian pemicu

Hantaran *decremental*; kekuatan melemah sesuai jarak dari tempat awal

Penyebaran pasif ke daerah membran inaktif sekitar

Tidak ada periode refrakter

Dapat dijumlahkan

Dapat berupa depolarisasi atau hiperpolarisasi

Dipicu oleh stimulus, oleh ikatan neurotransmitter dengan reseptornya, atau oleh pergeseran spontan siklus bocor-pompa

Terjadi di daerah tertentu membran yang dirancang untuk merespons terhadap kejadian pemicu

POTENSIAL AKSI

Respons membran tuntas-atau-gagal; kekuatan kejadian pemicu menentukan frekuensi bukan amplitudo potensial aksi

Durasi konstan

Disebarkan ke seluruh membran tanpa berkurang kekuatannya

Regenerasi otomatis di daerah membran inaktif sekitar

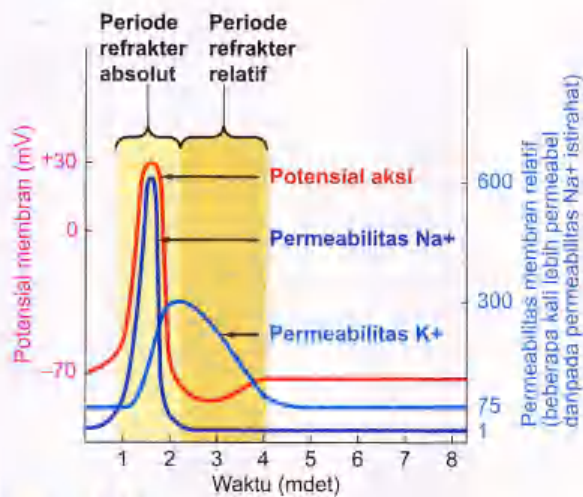
Periode refrakter

Tidak mungkin dijumlahkan

Selalu depolarisasi dan pembalikan muatan

Dipicu oleh depolarisasi ke ambang, biasanya melalui penyebaran potensial berjenjang

Terjadi di bagian membran yang banyak memiliki saluran Na^+ berpintu voltase



Gambar 4-13

Periode refrakter absolut dan relatif. Selama periode refrakter absolut, bagian membran yang baru mengalami potensial aksi tidak dapat dirangsang kembali. Periode ini sesuai dengan waktu saat saluran Na^+ tidak berada dalam konformasi istirahatnya. Selama periode refrakter relatif, membran dapat direstimulasi hanya oleh stimulus yang lebih kuat daripada yang biasanya diperlukan. Periode ini sesuai dengan waktu saat pintu K^+ yang terbuka sewaktu potensial aksi belum tertutup.

respons terhadap kejadian pemicu depolarisasi lain, bagaimanapun kuatnya, sampai potensial istirahat pulih dan saluran kembali berubah ke posisinya semula. Karena itu, periode refrakter mutlak berlangsung sejak dari pembukaan saluran Na^+ berpintu voltase saat ambang, melewati penutupan pintu penginaktifannya saat puncak potensial aksi, sampai pemulihan ke potensial istirahat saat pintu pengaktifan saluran tertutup dan pintu penginaktifan kembali terbuka; yaitu, sampai saluran berada dalam konformasi “tertutup tetapi mampu membuka”. Baru setelah itu membran dapat merespons terhadap depolarisasi lain dengan letupan peningkatan P_{Na^+} untuk memulai potensial aksi baru. Berkat adanya periode refrakter mutlak ini, satu potensial aksi harus sudah selesai sebelum potensial aksi lain dapat dimulai di tempat yang sama. Potensial aksi tidak dapat bertumpang tindih atau ditambahkan di atas potensial lain secara tumpang tindih.

Setelah periode refrakter absolut terjadi **periode refrakter relatif**, saat potensial aksi kedua dapat diproduksi hanya oleh kejadian pemicu yang jauh lebih kuat daripada yang biasanya diperlukan. Periode refrakter relatif terjadi setelah potensial aksi selesai karena dua efek: inaktivasi saluran Na^+ berpintu voltase yang berkepanjangan dan lambatnya saluran K^+ berpintu voltase yang terbuka saat puncak potensial aksi menutup. Selama periode ini, terdapat saluran Na^+ berpintu tegangan, dengan jumlah lebih sedikit daripada normal, berada dalam posisi siap meletup terbuka oleh kejadian pemicu depolarisasi. Secara bersamaan, K^+ masih meninggalkan sel melalui salurannya yang lambat menutup setelah hiperpolarisasi ikutan. Masuknya Na^+ dalam jumlah yang kurang daripada normal, sebagai respons terhadap kejadian pemicu lain dilawan oleh bocornya K^+ keluar melalui saluran-

nya yang belum tertutup dan menyebabkan hiperpolarisasi persisten, sehingga diperlukan kejadian pemicu depolarisasi yang lebih kuat untuk membawa membran ke ambang saat periode refrakter relatif.

Saat tempat semula pulih dari periode refrakternya dan dapat kembali dirangsang oleh aliran arus normal, potensial aksi telah menjalar cepat dalam arah maju dan terlalu jauh sehingga tidak lagi dapat mempengaruhi tempat awal. Karena itu, *periode refrakter memastikan potensial aksi merambat ke satu arah menyusuri akson menjauhi tempat awal pengaktifan.*

■ Periode refrakter juga membatasi frekuensi potensial aksi.

Periode refrakter juga berperan menentukan batas atas frekuensi potensial aksi; yaitu, periode ini menentukan jumlah maksimal potensial aksi baru yang dapat dimulai dan merambat sepanjang suatu serat dalam periode waktu tertentu. Tempat awal harus pulih dari periode refrakternya sebelum potensial aksi baru dapat terbentuk untuk mengikuti potensial aksi sebelumnya. Lama periode refrakter bervariasi untuk berbagai jenis neuron. Semakin lama periode refrakter, semakin lama jeda sebelum potensial aksi baru dapat terbentuk dan semakin kecil frekuensi respons sel saraf terhadap rangsangan berulang atau berkepanjangan.

■ Potensial aksi terjadi secara tuntas-atau-gagal.

Jika suatu bagian membran neuron mengalami depolarisasi ke ambang, maka terbentuk potensial aksi yang akan disebarkan di sepanjang membran tanpa berkurang. Selain itu, sekali ambang tercapai, maka potensial aksi yang terbentuk selalu maksimal. Penyebab efek ini adalah bahwa perubahan voltase selama potensial aksi terjadi akibat perpindahan ion mengikuti penurunan gradien konsentrasi dan listrik, dan gradien ini tidak dipengaruhi oleh kekuatan kejadian pemicu depolarisasi. Suatu kejadian pemicu yang lebih kuat daripada yang dibutuhkan untuk membawa membran ke ambang tidak menghasilkan potensial aksi yang lebih besar. Namun, kejadian pemicu yang gagal mendepolarisasi membran ke ambang tidak akan menghasilkan potensial aksi sama sekali. Karena itu, *suatu membran peka rangsang merespons terhadap kejadian pemicu dengan potensial aksi maksimal yang menyebar tanpa berkurang ke seluruh membran, atau tidak menghasilkan potensial aksi sama sekali.* Sifat ini disebut **hukum tuntas-atau-gagal** (*all-or-none law*).

Konsep tuntas-atau-gagal ini analog dengan menembakkan pistol. Pelatuk dapat kurang ditarik sehingga peluru tidak meletus (ambang tidak tercapai) atau ditarik cukup kuat sehingga menyebabkan pistol menyalak (ambang tercapai). Menarik pelatuk dengan lebih keras tidak menghasilkan ledakan yang lebih besar. Demikian juga, seperti pistol yang tidak dapat ditembakkan dengan separuh tarikan, kita juga tidak dapat menghasilkan potensial aksi separuh.

Fenomena ambang memungkinkan dibedakannya rangsangan penting dan tidak penting atau kejadian pemicu lain-

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Sklerosis Multipel: Mielin–Compang-Camping

Sklerosis multipel (SM) adalah suatu kondisi patofisiologik di mana serat saraf di berbagai lokasi di seluruh sistem saraf mengalami demielinasi (kehilangan mielin). SM adalah suatu penyakit otoimun, di mana sistem pertahanan tubuh secara keliru menyerang selubung mielin yang mengelilingi serat saraf bermielin (oto artinya “diri”; *imun* artinya “pertahanan terhadap”). Penyakit ini mengenai sekitar 1 dari 1000 orang di Amerika Serikat.

Banyak peneliti percaya bahwa SM berasal dari kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Sebagian orang secara genetis rentan terjangkit penyakit ini. Saudara kandung atau orang tua pasien SM memiliki kemungkinan mengidap penyakit ini 6 sampai 10 kali lebih besar daripada populasi umum. Anggota keluarga kemungkinan besar mengalami peningkatan kerentanan terhadap faktor-faktor lain yang dapat memicu penyakit. Berbagai faktor lingkungan diperkirakan dapat menjadi pemicu, termasuk infeksi virus, toksin lingkungan, dan defisiensi vitamin D, tetapi belum ada bukti yang meyakinkan. Di antara berbagai teori tentang SM yang menonjol adalah

bahwa timbulnya SM berkaitan dengan infeksi oleh bentuk tertentu virus herpes, *HHV-6*. Virus ini menyebabkan roseola, suatu penyakit masa bayi yang relatif ringan dan ditandai oleh demam dan ruam. Lebih dari 90% bayi terjangkit oleh penyakit ini. Setelah menimbulkan infeksi, *HHV-6* akan dorman di serat saraf. Dalam suatu studi baru-baru ini, peneliti menemukan bahwa lebih dari 70% pasien SM yang dipelajari memperlihatkan bukti infeksi aktif oleh *HHV-6*, yang tampaknya mengalami reaktivasi bertahun-tahun kemudian pada para pasien ini. SM biasanya mulai muncul pada usia 20 sampai 40 tahun. Yang menarik, virus ini mungkin bekerja sebagai “cermin molekuler” mielin pada orang-orang yang rentan secara genetis; yaitu, virus memiliki beberapa fitur struktural yang sama dengan mielin pasien. Hal ini berarti bahwa antibodi yang dihasilkan terhadap virus ini dapat secara keliru menyerang dan menyebabkan peradangan mielin.

Hilangnya mielin akibat serangan imun yang salah sasaran ini memperlambat transmisi impuls di neuron yang terkena. Ter bentuk jaringan parut yang mengeras yang dikenal sebagai

sklerosis (artinya “keras”) di berbagai bagian mielin yang rusak. Jaringan parut ini semakin mengganggu dan akhirnya menghambat total perambatan potensial aksi di akson di bawahnya. Selain itu, fase peradangan yang ditandai oleh kerusakan mielin memicu fase degeneratif berikutnya yang ditandai oleh rusaknya akson yang sakit.

Gejala SM sangat bervariasi, bergantung pada luas dan lokasi kerusakan mielin dan degenerasi akson. Gejala tersering adalah masalah penglihatan, kesemutan dan baal, kelemahan otot, gangguan keseimbangan dan koordinasi, dan paralisis gradual. Tahap awal penyakit sering ditandai oleh siklus kambuh dan pulih, sementara stadium kronik selanjutnya ditandai oleh perburukan gejala yang lambat. SM menyebabkan hendaya tetapi tidak mematikan.

Saat ini belum ada pengobatan yang menyembuhkan atau efektif bagi SM, meskipun para peneliti sedang berupaya mencari cara untuk mencegah, menghentikan, atau bahkan memulihkan gejala-gejalanya yang menyebabkan hendaya.

■ Garis tengah serat juga mempengaruhi kecepatan perambatan potensial aksi.

Selain efek mielinasi, diameter serat mempengaruhi kecepatan suatu akson menghantarkan potensial aksi. Kekuatan aliran arus (yaitu, jumlah muatan yang berpindah) bergantung tidak saja pada perbedaan dalam potensial antar dua regio bermuatan listrik yang berdekatan tetapi juga pada resistensi atau hambatan terhadap perpindahan muatan listrik antara dua regio tersebut. Jika diameter serat bertambah maka resistensi terhadap arus lokal berkurang. Karena itu, semakin besar garis tengah serat semakin cepat potensial aksi dapat dihantarkan.

Serat besar bermielin, misalnya serat yang menyaraf otot rangka, dapat menghantarkan potensial aksi dengan kecepatan hingga 120 m/dtk (268 mil/jam), dibandingkan dengan kecepatan hantaran 0,7 m/dtk (2 mil/jam) di serat kecil tak-bermielin misalnya serat yang menyaraf saluran cerna. Perbedaan dalam kecepatan hantaran ini berkaitan dengan urgensi informasi yang disampaikan. Sinyal ke otot rangka untuk menjalankan gerakan tertentu (misalnya, mencegah anda jatuh ketika tersandung sesuatu) harus disalurkan lebih cepat daripada sinyal untuk memodifikasi proses pencernaan yang berjalan perlahan. Tanpa mielinasi, diameter akson di jalur saraf urgen tersebut harus sangat besar dan tidak praktis untuk mencapai kecepatan hantaran yang

diperlukan. Memang, hal inilah yang terjadi pada banyak invertebrata. Dalam perjalanan evolusi vertebrata, kebutuhan akan serat saraf yang sangat besar telah diatasi oleh pengembangan selubung mielin, yang memungkinkan pengiriman sinyal jarak jauh yang cepat dan ekonomis.

Keberadaan sel bermielin dapat sangat bermanfaat atau sangat merugikan ketika suatu akson terpotong, bergantung pada apakah kerusakan terjadi di saraf tepi atau di susunan saraf pusat (SSP). Berikutnya kita akan membahas tentang regenerasi serat saraf yang rusak, suatu pokok yang sangat penting dalam cedera medula spinalis atau trauma lain yang mengenai saraf

REGENERASI SERAT SARAF

Apakah suatu akson yang terputus akan mengalami regenerasi bergantung pada lokasinya. Akson yang terputus di susunan saraf tepi dapat mengalami regenerasi sedangkan yang di susunan saraf pusat tidak.

■ Sel Schwann memandu regenerasi akson perifer yang putus.

Pada kasus terpotongnya akson di susunan saraf tepi, bagian akson yang terletak lebih jauh dari badan sel mengalami

degenerasi, dan sel Schwann sekitar memfagosit debrisnya. Sel Schwann itu sendiri menetap dan membentuk **tabung regenerasi** untuk menuntun serat saraf melaksanakan regenerasi dalam arah yang benar. Bagian akson sisanya yang terhubung ke badan sel mulai tumbuh dan maju di dalam kolom sel Schwann dengan gerakan amuboid (lihat h. 49). Ujung akson yang tumbuh maju “mengendus” jalannya dengan arah yang tepat, dituntun oleh bahan kimia yang dikeluarkan oleh sel Schwann ke dalam tabung regenerasi. Berhasilnya regenerasi serat ditandai oleh pulihnya sensasi dan gerakan beberapa waktu setelah cedera saraf perifer, meskipun regenerasi ini tidak selalu berhasil.

■ Oligodendrosit menghambat regenerasi akson sentral yang putus.

Serat di SSP, yang mendapat mielin dari oligodendrosit dan bukan sel Schwann, tidak memiliki kemampuan regenerasi ini. Akson-akson itu sendiri sebenarnya mampu beregenerasi, tetapi oligodendrosit yang mengelilingi mereka menghambat pertumbuhan akson, sangat berbeda dengan efek sel Schwann (yang memielinasi akson perifer) yang mendorong pertumbuhan saraf. Pertumbuhan saraf di otak dan medula spinalis dikontrol oleh keseimbangan rumit antara berbagai *protein pendorong pertumbuhan saraf* dan *protein penghambat pertumbuhan saraf*. Selama masa perkembangan bayi, pertumbuhan saraf di SSP dapat terjadi karena otak dan medula spinalis sedang terbentuk. Para peneliti berspekulasi bahwa inhibitor pertumbuhan saraf, yang terbentuk pada akhir masa perkembangan janin di selubung mielin yang mengelilingi serat SSP, mungkin berfungsi sebagai “pagar jalan” untuk menjaga agar ujung-ujung saraf baru tidak keluar dari jalurnya yang benar. Karena itu, efek oligodendrosit yang menghambat pertumbuhan mungkin berfungsi untuk menstabilkan struktur SSP yang sangat rumit.

Namun, inhibisi pertumbuhan merupakan suatu kendala, ketika akson perlu disambung, misalnya saat medula spinalis terputus akibat kecelakaan. Serat sentral yang rusak segera memperlihatkan tanda-tanda memperbaiki diri setelah suatu cedera, tetapi dalam beberapa minggu serat tersebut mulai berdegenerasi, dan terbentuk jaringan parut di tempat cedera yang menghambat pemulihan. Karena itu, serat neuron yang rusak di otak dan medula spinalis tidak dapat mengalami regenerasi.

■ Para peneliti berupaya mendorong regenerasi akson sentral yang terputus.

CATATAN KLINIS. Namun, pada masa mendatang, dengan bantuan temuan-temuan baru yang menarik, serat yang rusak di SSP mungkin dapat diinduksi untuk melakukan regenerasi. Berikut adalah berbagai bidang penelitian terkait:

■ Para ilmuwan mampu menginduksi regenerasi signifikan saraf pada tikus yang terputus medula spinalisnya dengan *menghambat secara kimiawi inhibitor pertumbuhan saraf* sehingga bahan-bahan kimia penguat pertumbuhan saraf da-

pat mendorong pembentukan tunas-tunas serat saraf baru di tempat cedera. Baru-baru ini berhasil ditemukan salah satu inhibitor pertumbuhan saraf, yang dinamai *Nogo*. Kini para peneliti mencoba merangsang pertumbuhan kembali akson pada hewan percobaan dengan cedera medula spinalis dengan menggunakan antibodi terhadap *Nogo*.

■ Peneliti lain bereksperimen menggunakan *tandur saraf perifer* untuk menjembatani defek di bagian medula spinalis yang cedera. Tandur ini mengandung sel Schwann, yang mengeluarkan protein-protein perangsang pertumbuhan saraf.

■ Cara lain yang menjanjikan dan sedang diteliti adalah *transplantasi olfactory ensheathing glia* ke tempat yang cedera. Neuron olfaktorius, sel-sel yang membawa informasi tentang bau ke otak, diganti secara teratur, tidak seperti kebanyakan neuron. Akson yang tumbuh dari neuron-neuron baru ini masuk ke otak untuk membentuk koneksi fungsional dengan neuron yang sesuai di otak. Kemampuan ini didorong oleh *olfactory ensheathing glia* khusus, yang membungkus dan memielinasi akson olfaktorius. Eksperimen-eksperimen awal memperlihatkan bahwa transplantasi sel-sel pembentuk mielin khusus ini dapat membantu menginduksi regenerasi akson di SSP.

■ Hal lain yang memberi *harapan* adalah ditemukannya *sel punca saraf* (lihat h. 7-9 dan 150). Sel-sel ini suatu hari mungkin dapat ditanam di medula spinalis yang rusak dan dirangsang untuk bermultiplikasi dan berdiferensiasi menjadi neuron matang fungsional yang akan menggantikan neuron yang hilang.

■ Strategi baru lain yang juga masih dalam penelitian adalah *penguraian komponen inhibitorik secara enzimatik di jaringan parut* yang secara alami terbentuk di tempat cedera dan menghambat tunas serat saraf baru menembus sawar ini.

■ Sebagian peneliti sedang mengeksplorasi cara lain untuk merangsang perbaikan akson-akson sentral, dengan tujuan memungkinkan korban cedera medula spinalis dapat berjalan kembali.

Kini anda telah melihat bagaimana potensial aksi merambat di sepanjang akson dan mempelajari tentang faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan perambatan ini. Tetapi apa yang terjadi ketika potensial aksi mencapai ujung akson? Kini kita akan mengalihkan perhatian kepada topik ini.

SINAPS DAN INTEGRASI NEURON

Ketika mencapai terminal akson, potensial aksi membebaskan pembawa pesan kimiawi yang mengubah aktivitas sel-sel tempat neuron ini berakhir. Neuron dapat berakhir di salah satu dari tiga struktur berikut: otot, kelenjar, atau neuron lain. Karena itu, bergantung pada di mana suatu neuron berakhir, neuron dapat menyebabkan sel otot berkontraksi, kelenjar mengeluarkan sekresinya, neuron lain menyalurkan

pesan listrik di sepanjang jalur saraf, atau fungsi lain. Jika neuron berakhir di otot atau kelenjar, maka neuron dikatakan **menyara**, atau memasok, struktur tersebut. Pertemuan antara saraf dan kelenjar atau otot yang disarafinya akan diterangkan kemudian. Saat ini kita akan berkonsentrasi pada hubungan antara dua neuron—**sinaps**. (Kadang-kadang kata *sinaps* digunakan untuk menjelaskan taut antara dua sel peka rangsang, tetapi kita akan membatasi pemakaian kata ini untuk taut antara dua neuron).

■ Sinaps adalah taut antara neuron prasinaps dan pascasinaps.

Biasanya sinaps adalah hubungan antara satu terminal akson suatu neuron, yang dikenal sebagai *neuron prasinaps*, dan dendrit atau badan sel neuron lain, yang dikenal sebagai *neuron pascasinaps*. (*Pra* artinya “sebelum”, dan *pasca* artinya “sesudah”; neuron prasinaps terletak sebelum sinaps dan neuron pascasinaps terletak sesudah sinaps). Dendrit dan, dengan tingkat yang lebih rendah, badan sel sebagian besar neuron menerima ribuan masukan sinaptik, yaitu terminal akson dari banyak neuron lain. Sebagian neuron di susunan saraf pusat menerima hingga 100.000 masukan sinaps (Gambar 4-15).

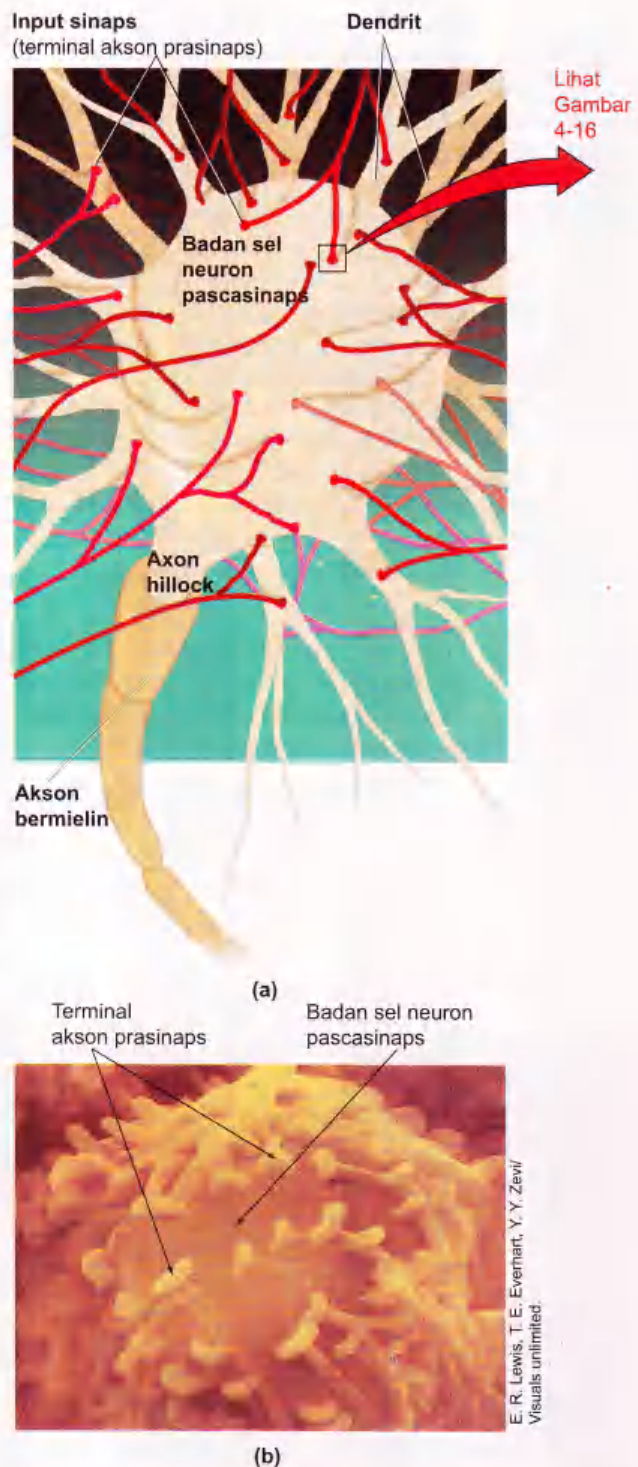
Anatomi salah satu dari ribuan sinaps ini diperlihatkan di Gambar 4-16a. Terminal akson suatu **neuron prasinaps**, yang menghantarkan potensial aksinya menuju ke sinaps, berakhir di suatu pembengkakan ringan, *synaptic knob*. *Synaptic knob* mengandung **vesikel sinaps**, yang menyimpan pembawa pesan kimiawi spesifik, **neurotransmitter** yang telah disintesis dan dikemas oleh neuron prasinaps. *Synaptic knob* terletak dekat, tetapi sebenarnya tidak berkontak langsung, dengan **neuron pascasinaps**, neuron yang potensial aksinya menjalar menjauhi sinaps. Ruang antara neuron prasinaps dan pascasinaps disebut **celah sinaps**.

Arus tidak menyebar langsung dari neuron prasinaps ke neuron pascasinaps karena tidak terdapat saluran di membran prasinaps untuk lewatnya Na^+ dan K^+ yang bermuatan listrik. Karena itu, potensial aksi tidak dapat lewat secara listrik di antara dua neuron. Potensial aksi di neuron prasinaps mengubah potensial neuron pascasinaps melalui metode kimiawi. Sinaps hanya bekerja satu arah; yaitu, neuron prasinaps menyebabkan perubahan potensial membran neuron pascasinaps, tetapi neuron pascasinaps tidak secara langsung mempengaruhi potensial neuron prasinaps. Penyebab hal ini akan jelas jika anda mempelajari kejadian-kejadian yang berlangsung di sinaps.

■ Neurotransmitter membawa sinyal menyeberangi suatu sinaps.

Ini adalah kejadian-kejadian yang berlangsung di sinaps (dilukiskan di Gambar 4-16):

1. Ketika potensial aksi di neuron prasinaps telah menjalar ke terminal akson (langkah 1), perubahan potensial lokal ini memicu terbukanya saluran Ca^{2+} berpintu voltase di *synaptic knob*.



Gambar 4-15

Masukan sinaptik ke neuron pascasinaps. (a) Gambaran skematik masukan sinaps (terminal akson prasinaps) ke dendrit dan badan sel sebuah neuron pascasinaps tunggal. (b) Mikrograf elektron yang memperlihatkan terminal-terminal akson prasinaps di sebuah badan sel pascasinaps.

2. Karena Ca^{2+} jauh lebih pekat di CES dan gradien listriknya mengarah ke dalam, maka ion ini mengalir ke dalam *synaptic knob* melalui saluran-saluran yang terbuka (langkah 2).
3. Ca^{2+} memicu pelepasan neurotransmitter dari sebagian vesikel sinaps ke dalam celah sinaps (langkah 3). Pelepasan ini terlaksana dengan eksositosis.
4. Neurotransmitter yang dibebaskan berdifusi menyeberangi celah dan berikatan dengan reseptor protein spesifik di **membran subsinaps**, bagian membran pascasinaps yang tepat berada di bawah *synaptic knob* (sub artinya "di bawah") (langkah 4).
5. Pengikatan ini memicu terbukanya saluran-saluran ion spesifik di membran subsinaps, mengubah permeabilitas neuron pascasinaps terhadap ion (langkah 5). Ini adalah saluran-saluran berpintu kimiawi, yang berbeda dari saluran berpintu voltase yang berperan dalam pembentukan potensial aksi dan influks Ca^{2+} ke dalam *synaptic knob*.

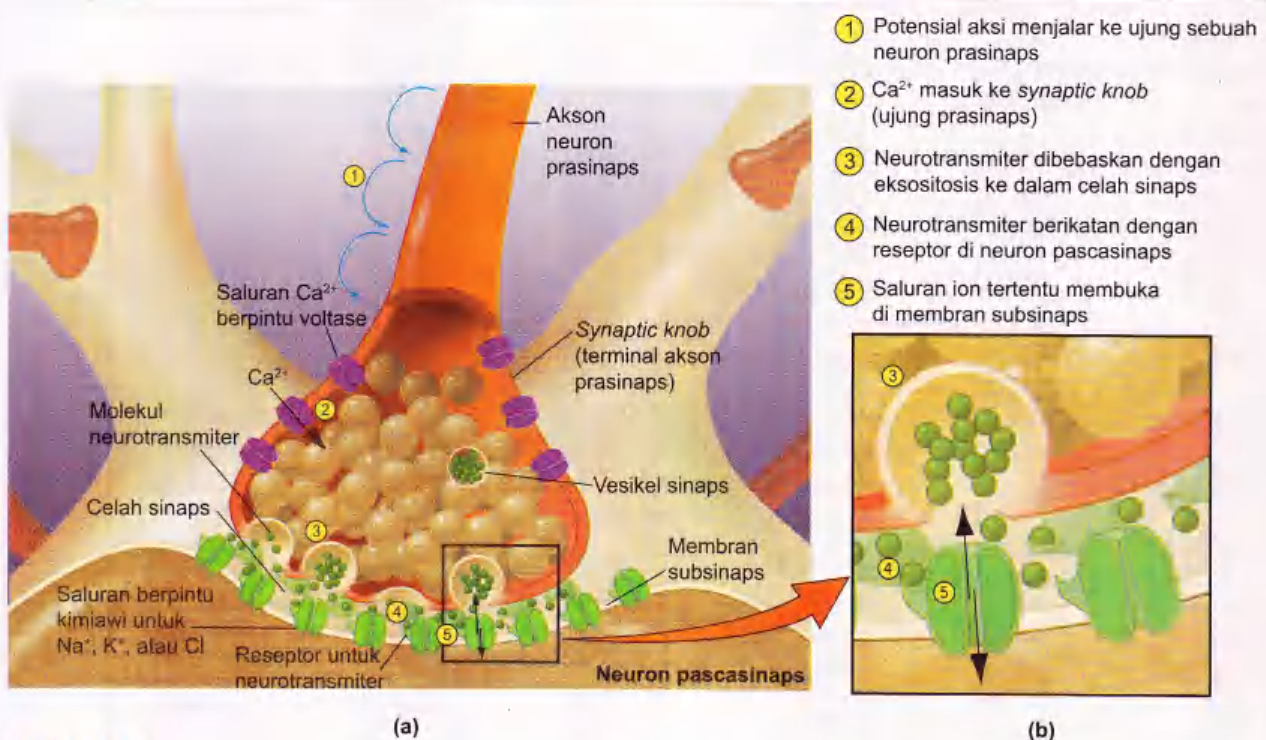
Karena terminal prasinaps mengeluarkan neurotransmitter dan membran subsinaps neuron pascasinaps memiliki reseptor untuk neurotransmitter tersebut maka sinaps hanya dapat beroperasi dalam arah dari neuron prasinaps ke neuron pascasinaps.

■ Sebagian sinaps merangsang sementara yang lain menghambat neuron pascasinaps.

Setiap neuron prasinaps biasanya hanya mengeluarkan satu neurotransmitter; namun, neuron yang berbeda mengeluarkan neurotransmitter yang berbeda pula. Setelah berikatan dengan reseptornya di membran subsinaps, berbagai neurotransmitter ini menyebabkan beragam perubahan permeabilitas ion. Terdapat dua jenis sinaps, bergantung pada perubahan permeabilitas yang ditimbulkannya di neuron pascasinaps oleh ikatan neurotransmitter spesifik dengan reseptornya: *sinaps eksitatorik* dan *sinaps inhibitorik*.

SINAPS EKSITATORIK

Di **sinaps eksitatorik**, respons terhadap pengikatan suatu neurotransmitter ke reseptornya adalah terbukanya saluran kation spesifik di membran subsinaps yang memungkinkan lewatnya Na^+ dan K^+ melalui saluran tersebut (Ini adalah tipe saluran yang berbeda dari yang pernah anda jumpai sebelumnya). Karena itu, permeabilitas terhadap kedua ion ini meningkat pada saat yang sama. Seberapa banyak ion yang berdifusi melalui saluran kation yang terbuka bergantung pada gradien elektrokimiawinya. Pada potensial istirahat, gradien konsentrasi dan listrik untuk Na^+



Gambar 4-16

Struktur dan fungsi sinaps. (a) Gambaran skematik struktur sinaps tunggal. Angka dalam lingkaran menunjukkan rangkaian kejadian yang berlangsung di sinaps. (b) Gambar pembesaran memperlihatkan pembebasan neurotransmitter dengan eksositosis dari terminal akson prasinaps dan pengikatan dengan reseptor yang spesifik untuknya di membran subsinaps neuron pascasinaps.

mendorong perpindahan ion ini masuk ke neuron pascasinaps, sementara hanya gradien konsentrasi untuk K^+ yang mendorong perpindahan ion ini keluar. Karena itu, perubahan permeabilitas yang terpicu di sinaps eksitatorik menyebabkan perpindahan sedikit ion K^+ keluar neuron pascasinaps, sementara ion Na^+ dalam jumlah relatif besar secara bersamaan masuk ke neuron ini. Hasilnya adalah perpindahan netto ion positif ke dalam sel. Hal ini menyebabkan bagian dalam membran sedikit kurang negatif daripada saat potensial istirahat sehingga menimbulkan *depolarisasi kecil* neuron pascasinaps.

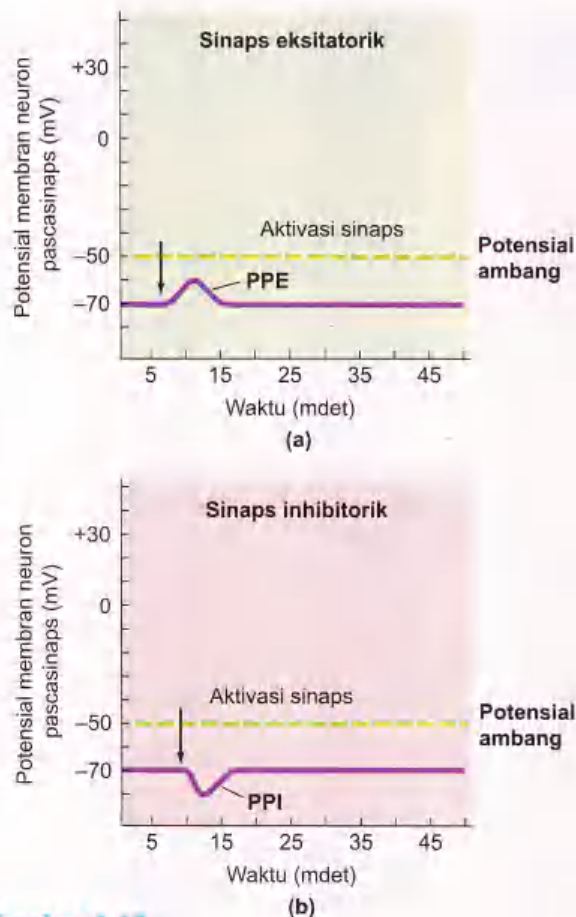
Pengaktifan satu sinaps eksitatorik dapat menyebabkan depolarisasi neuron pascasinaps yang mencapai ambang. Terlalu sedikit saluran yang terlibat di satu membran subsinaps untuk memungkinkan perpindahan ion yang adekuat untuk mengurangi potensial menuju ambang. Namun, depolarisasi ringan ini membawa neuron pascasinaps lebih dekat ke ambang, meningkatkan kemungkinan bahwa ambang akan tercapai (sebagai respons terhadap input eksitatorik selanjutnya) dan akan timbul potensial aksi. Ya itu, membran kini lebih peka rangsang (lebih mudah mencapai ambang) daripada saat istirahat. Karena itu, perubahan potensial pascasinaps yang terjadi di sinaps eksitatorik ini disebut **potensial pascasinaps eksitatorik (PPE)** (Gambar 4-17a).

SINAPS INHIBITORIK

Di **sinaps inhibitorik**, pengikatan neurotransmitter yang berbeda dengan reseptornya meningkatkan permeabilitas membran subsinaps terhadap K^+ atau Cl^- . Pada keadaan tersebut kasus, perpindahan ion yang terjadi biasanya menyebabkan *hiperpolarisasi kecil* neuron pascasinaps—yaitu, negativitas bagian dalam yang lebih besar. Pada peningkatan P_{K^+} , lebih banyak muatan positif keluar dari sel melalui efluks K^+ , meninggalkan muatan lebih negatif di bagian dalam sel. Untuk menimbulkan hiperpolarisasi membran pada peningkatan P_{Cl^-} , lebih banyak muatan negatif masuk ke sel dalam bentuk ion Cl^- , karena konsentrasi Cl^- di luar sel jauh lebih tinggi, daripada yang terdorong keluar oleh gradien listrik yang terbentuk oleh potensial membran istirahat (lihat h. 87). Pada keduanya, hiperpolarisasi kecil ini membawa potensial membran semakin jauh dari ambang (Gambar 4-17b), memperkecil kemungkinan bahwa neuron pascasinaps akan mencapai ambang dan mengalami potensial aksi. Ya itu, membran kini kurang peka rangsang (lebih sulit dibawa ke ambang oleh masukan eksitatorik) dibandingkan ketika keadaan istirahat. Membran dikatakan terhambat oleh keadaan ini, dan hiperpolarisasi kecil sel pascasinaps disebut **potensial pascasinaps inhibitorik (PPI)**.

Di sel yang potensial keseimbangannya untuk Cl^- sama persis dengan potensial istirahat, peningkatan P_{Cl^-} tidak menyebabkan hiperpolarisasi karena tidak terdapat gaya pendorong untuk memindahkan Cl^- . Pembukaan saluran Cl^- di sel-sel ini cenderung menahan membran pada potensial istirahatnya, mengurangi kemungkinan tercapainya ambang.

Perhatikan bahwa PPE dan PPI dihasilkan oleh pembukaan saluran-saluran berpintu kimiawi, tidak seperti potensial aksi, yang dihasilkan oleh pembukaan saluran-saluran berpintu voltase.



Gambar 4-17

Potensial pascasinaps.

(a) Sinaps eksitatorik. Potensial pascasinaps eksitatorik (PPE) disebabkan oleh aktivasi masukan prasinaps eksitatorik yang membawa neuron pascasinaps mendekati potensial ambang. (b) Sinaps inhibitorik. Potensial pascasinaps inhibitorik (PPI) disebabkan oleh aktivasi masukan prasinaps inhibitorik yang membawa neuron pascasinaps jauh dari potensial ambang.

PENUNDAAN SINAPS

Perubahan sinyal listrik di neuron prasinaps (potensial aksi) menjadi sinyal listrik di neuron pascasinaps (PPE atau PPI) dengan cara kimiawi (melalui ikatan neurotransmitter-reseptor) memerlukan waktu. **Penundaan sinaps** ini biasanya berlangsung selama 0,5 sampai 1 mdet. Di jalur saraf, sinyal sering harus melewati rangkaian neuron. Semakin kompleks jalurnya, semakin besar penundaan sinaps dan semakin lama *waktu reaksi total* (waktu yang diperlukan untuk berespons terhadap kejadian tertentu).

■ Setiap ikatan neurotransmitter-reseptor menghasilkan respons yang sama.

Banyak bahan kimia berfungsi sebagai neurotransmitter (Tabel 4-2). Meskipun neurotransmitter bervariasi dari satu sinaps ke

Tabel 4-2

Beberapa Neurotransmitter Umum

Asetilkolin	Histamin
Dopamin	Glisin
Norepinefrin	Glutamat
Epinefrin	Aspartat
Serotonin	Asam gama-aminobutirat (GABA)

sinaps lain, namun sinaps tertentu selalu mengeluarkan neurotransmitter yang sama. Selain itu, di suatu sinaps, pengikatan neurotransmitter dengan reseptor subsinapsnya yang sesuai selalu menyebabkan perubahan permeabilitas and perubahan potensial membran pascasinaps yang sama. Yaitu, respons terhadap kombinasi neurotransmitter-reseptor tertentu selalu sama. Ikatan ini tidak menyebabkan PPE pada suatu keadaan dan menghasilkan PPI pada saat yang lain. Sebagian neurotransmitter (misalnya *glutamat*, neurotransmitter eksitatorik paling umum di otak) biasanya menyebabkan PPE, sementara yang lain (misalnya *asam gama-aminobutirat*, atau GABA, neurotransmitter inhibitorik utama otak) selalu menyebabkan PPI. Neurotransmitter yang lain (misalnya *norepinefrin*) cukup bervariasi, menghasilkan PPE di satu sinaps dan PPI di sinaps yang lain; yaitu dapat terjadi perbedaan perubahan permeabilitas di neuron pascasinaps sebagai respons terhadap ikatan satu neurotransmitter yang sama dengan reseptor subsinaps neuron pascasinaps yang berbeda.

Umumnya setiap terminal akson hanya mengeluarkan satu neurotransmitter. Namun, bukti-bukti terakhir mengisyaratkan bahwa pada beberapa kasus dapat terjadi pelepasan dua neurotransmitter berbeda secara bersamaan dari satu terminal akson. Sebagai contoh, glisin dan GABA, di mana keduanya menyebabkan efek inhibitorik, dapat dikemas dan dibebaskan dari vesikel sinaps yang sama. Para ilmuwan berspekulasi bahwa glisin yang bekerja cepat dan GABA yang bekerja lebih lambat mungkin saling melengkapi satu sama lain dalam mengontrol aktivitas yang bergantung pada ketepatan waktu—misalnya koordinasi gerakan kompleks.

■ Neurotransmitter cepat dibersihkan dari celah sinaps.

Selama neurotransmitter tetap terikat ke reseptornya maka perubahan permeabilitas membran yang menyebabkan PPE atau PPI akan berlanjut. Namun, neurotransmitter harus diinaktifkan atau disingkirkan setelah menimbulkan respons yang sesuai di neuron pascasinaps sehingga “piring” pascasinaps kembali “bersih” untuk siap menerima pesan lain dari *input* prasinaps yang sama atau yang lain. Karena itu, setelah berikatan dengan reseptor pascasinaps, neurotransmitter dibersihkan dan respons dihentikan. Beberapa mekanisme dapat menyingkirkan neurotransmitter; Neurotransmitter mungkin berdifusi menjauhi celah sinaps, diinaktifkan oleh enzim

spesifik di dalam membran subsinaps, atau secara aktif diserap kembali ke terminal akson oleh mekanisme transpor di membran prasinaps. Setelah dikembalikan, neurotransmitter dapat disimpan dan dibebaskan di lain waktu (didaur-ulang) sebagai respons terhadap potensial aksi berikutnya atau dihancurkan oleh enzim-enzim di dalam *synaptic knob*. Metode yang digunakan bergantung pada masing-masing sinaps.

■ Potensial pascasinaps akhir bergantung pada jumlah aktivitas semua input prasinaps.

PPE dan PPI adalah potensial berjenjang. Tidak seperti potensial aksi, yang berperilaku sesuai hukum tuntas-atau-gagal, potensial berjenjang dapat memiliki kekuatan yang berbeda-beda, tidak memiliki periode refrakter, dan dapat dijumlahkan (ditambahkan ke atas potensial aksi lain). Apa mekanisme dan arti penjumlahan?

Proses-proses yang terjadi di sebuah sinaps menyebabkan PPE atau PPI di neuron pascasinaps. Tetapi jika satu PPE tidak dapat membawa neuron pascasinaps ke ambang dan PPI membawanya menjauhi ambang, bagaimana suatu potensial aksi dapat terbentuk di neuron pascasinaps? Jawabannya terletak pada ribuan masukan prasinaps yang biasanya diterima oleh badan sebuah neuron pascasinaps dari banyak neuron lain. Sebagian dari masukan prasinaps ini mungkin membawa informasi sensorik dari lingkungan; sebagian mungkin memberi sinyal adanya perubahan internal dalam keseimbangan homeostatik; yang lain mungkin membawa sinyal dari pusat kontrol di otak; dan yang lain lagi mungkin membawa informasi lain. Pada setiap waktu, sebagian neuron prasinaps ini (mungkin ratusan) mungkin melepaskan muatan sehingga mempengaruhi tingkat aktivitas neuron pascasinaps. Potensial total di neuron pascasinaps, **potensial pascasinaps akhir**, adalah gabungan dari semua PPE dan PPI yang terjadi pada waktu yang hampir bersamaan.

Neuron pascasinaps dapat dibawa ke ambang melalui dua cara: (1) *penjumlahan waktu/temporal* dan (2) *penjumlahan ruang/spesial*. Untuk menggambarkan metode penjumlahan ini, kita akan meneliti kemungkinan interaksi tiga masukan prasinaps – dua masukan eksitatorik (Ex1 dan Ex2) dan satu masukan inhibitorik (In1)—pada sebuah neuron pascasinaps hipotetis (Gambar 4-18). Rekaman yang diperlihatkan di gambar mencerminkan potensial di sel pascasinaps. Ingatlah selama pembahasan kita tentang versi yang sangat disederhanakan ini bahwa sebenarnya terdapat ribuan sinaps berinteraksi dengan cara yang sama pada sebuah badan sel dan dendrit-dendritnya.

PENJUMLAHAN WAKTU

Misal Ex1 memiliki potensial aksi yang menyebabkan PPE di neuron pascasinaps. Jika kemudian, setelah PPE ini lenyap, potensial aksi lain terjadi di Ex1, maka muncul PPE dengan kekuatan setara (panel A di Gambar 4-18). Kemudian, anggaplah Ex1 memiliki dua potensial aksi yang berturutan (panel B). Potensial aksi pertama di Ex1 menghasilkan PPE

di membran pascasinaps. Sementara membran pascasinaps masih mengalami depolarisasi parsial akibat PPE pertama ini, potensial aksi kedua di Ex1 menghasilkan PPE kedua. PPE kedua menambah PPE pertama, membawa membran ke ambang sehingga terbentuk potensial aksi di neuron pascasinaps. Potensial berjenjang tidak memiliki periode refrakter sehingga efek aditif ini dapat terjadi.

Penjumlahan beberapa PPE yang terjadi sangat berdekatan dari aspek waktu akibat lepas muatan berturut-turut dari sebuah neuron pascasinaps ini dikenal sebagai **penjumlahan waktu/temporal** (*tempus* artinya "waktu"). Dalam kenyataan, situasinya jauh lebih rumit daripada yang baru dijelaskan.

Mungkin diperlukan penjumlahan hingga 50 PPE untuk membawa membran pascasinaps ke ambang. Setiap potensial aksi di sebuah neuron prasinaps memicu pengosongan vesikel sinaps dalam jumlah tertentu. Karena itu, jumlah neurotransmitter yang dibebaskan dan besar perubahan pada potensial pascasinaps berbanding lurus dengan frekuensi potensial aksi prasinaps. Karena itu, salah satu cara untuk membawa membran pascasinaps ke ambang adalah melalui eksitasi berulang cepat dari satu masukan persisten.

PENJUMLAHAN RUANG

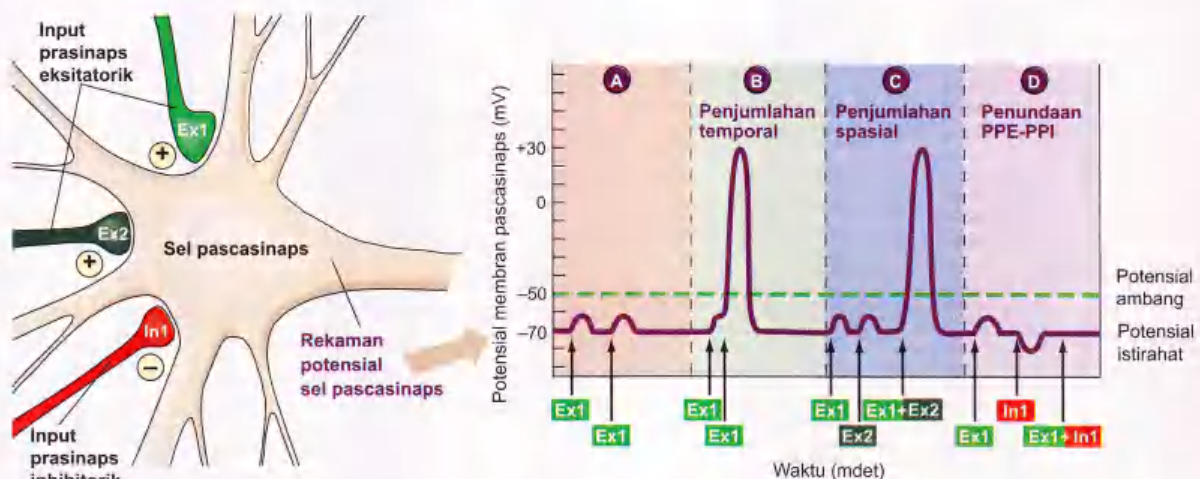
Marilah kita lihat apa yang terjadi di neuron pascasinaps jika kedua masukan eksitatorik dirangsang secara bersamaan (panel

C). Potensial aksi di Ex1 atau Ex2 akan menghasilkan PPE di neuron pascasinaps; namun, masing-masing masukan tersebut tidak dapat membawa membran ke ambang untuk memicu potensial aksi pascasinaps. Tetapi potensial aksi secara bersamaan di Ex1 dan Ex2 menghasilkan PPE yang saling memperkuat, membawa membran pascasinaps ke ambang sehingga dapat terjadi potensial aksi. Penjumlahan beberapa PPE yang berasal dari beberapa masukan prasinaps yang datang bersamaan (yaitu, dari berbagai titik dalam "ruang") dikenal sebagai **penjumlahan ruang/spasial**. Karena itu, cara kedua untuk memicu potensial aksi di sel pascasinaps adalah melalui pengaktifan beberapa masukan eksitatorik secara bersamaan. Dalam kenyataannya, diperlukan hingga 50 PPE simultan untuk membawa membran pascasinaps ke ambang.

Demikian juga, PPI dapat mengalami penjumlahan waktu dan ruang. Namun, karena PPI saling memperkuat maka membran menjadi semakin jauh dari ambang.

PENGURANGAN PPE DAN PPI YANG TERJADI BERSAMAAN

Jika masukan eksitatorik dan inhibitorik diaktifkan secara bersamaan maka PPE dan PPI tersebut sedikit banyak saling meniadakan. Tingkat pengurangan ini bergantung pada kekuatan masing-masing. Pada kebanyakan kasus, potensial membran pascasinaps tetap dekat dengan potensial istirahat (panel D).



Panel A Jika sebuah input prasinaps eksitatorik (Ex1) dirangsang kedua kalinya setelah PPE pertama di sel pascasinaps mereda, maka akan terjadi PPE kedua dengan kekuatan yang sama.

Panel B Namun, jika Ex1 dirangsang kedua kalinya sebelum PPE pertama mereda, maka PPE kedua akan memperkuat, atau menambah PPE pertama, menghasilkan penjumlahan temporal, yang dapat membawa sel pascasinaps ke ambang.

Panel C Sel pascasinaps juga dapat dibawa ke ambang oleh penjumlahan spasial PPE yang ditimbulkan oleh pengaktifan secara bersamaan dua (Ex1 dan Ex2) atau lebih input prasinaps eksitatorik.

Panel D Pengaktifan simultan sebuah input prasinaps eksitatorik (Ex1) dan inhibitorik (In1) tidak mengubah potensial pascasinaps, karena PPE dan PPI yang terjadi saling meniadakan.

Gambar 4-18

Penentuan potensial pascasinaps akhir oleh penjumlahan aktivitas masukan-masukan prasinaps. Dua masukan prasinaps eksitatorik (Ex1 dan Ex2) dan satu inhibitorik (In1) berakhir di neuron pascasinaps hipotetis ini. Tampak rekaman potensial neuron pascasinaps.

PENTINGNYA INTEGRASI NEURON PASCASINAPS

Kekuatan PPA bergantung pada jumlah aktivitas di semua masukan prasinaps dan, sebaliknya, menentukan apakah suatu neuron akan mengalami potensial aksi untuk menyalurkan informasi ke sel tempat berakhirnya neuron. Contoh berikut yang telah sangat disederhanakan memperlihatkan manfaat integrasi neuron ini. Penjelasan tidak benar-benar akurat secara teknis, tetapi prinsip penjumlahannya benar.

Misalnya, demi menyederhanakan, berkemih dikontrol oleh sebuah neuron pascasinaps yang menyaraf kandung kemih. Ketika neuron ini melepaskan muatan, kandung kemih berkontraksi. (Sebenarnya kontrol volunter atas berkemih dilakukan oleh integrasi pascaneuron di neuron yang mengontrol sfingter uretra eksternus, bukan oleh kandung kemih itu sendiri). Sewaktu kandung kemih mulai terisi oleh urin dan teregang, terpicu suatu refleksi yang akhirnya menghasilkan PPE di neuron pascasinaps yang berperan menyebabkan kontraksi kandung kemih. Pengisian parsial kandung kemih tidak cukup menghasilkan eksitasi untuk membawa neuron tersebut ke ambang sehingga berkemih tidak terjadi (panel A Gambar 4-18). Seiring dengan semakin penuhnya kandung kemih, frekuensi potensial aksi meningkat secara progresif di neuron prasinaps yang memberi sinyal kepada neuron pascasinaps tentang tingkat pengisian kandung kemih (Ex1 di panel B). Ketika frekuensi telah cukup besar sehingga PPE mengalami penjumlahan temporal hingga ke ambang, neuron pascasinaps mengalami potensial aksi yang merangsang kontraksi kandung kemih.

Bagaimana jika waktunya kurang tepat untuk berkemih? PPI dapat dihasilkan di neuron pascasinaps kandung kemih oleh masukan-masukan prasinaps yang berasal dari pusat-pusat yang lebih tinggi di otak dan berperan atas kontrol volunter (In1 di panel D). PPI "volunter" ini berefek mengurangi "refleks" PPE yang dipicu oleh peregangkan kandung kemih. Karena itu, neuron pascasinaps tetap pada potensial istirahat dan tidak mengalami potensial aksi sehingga kandung kemih dapat dicegah agar tidak berkontraksi dan mengosongkan isinya meskipun penuh.

Bagaimana jika kandung kemih hanya berisi sebagian sehingga masukan prasinaps yang berasal dari sumber ini kurang cukup untuk membawa neuron pascasinaps ke ambang untuk menimbulkan kontraksi kandung kemih, sementara yang bersangkutan perlu mengeluarkan urin untuk analisis laboratorium? Yang bersangkutan dapat secara sengaja mengaktifkan neuron prasinaps eksitatorik (Ex2 di panel C). PPE yang berasal dari neuron ini dan PPE neuron prasinaps yang diaktifkan oleh refleksi (Ex1) mengalami penjumlahan spasial agar neuron prasinaps mencapai ambang. Hal ini menghasilkan potensial aksi yang diperlukan untuk merangsang kontraksi kandung kemih meskipun kandung kemih belum penuh.

Contoh ini menggambarkan pentingnya integrasi neuron pascasinaps. Setiap neuron pascasinaps dapat dikatakan "menghitung" semua masukan yang diterimanya dan mengambil "keputusan" mengenai apakah informasi perlu diteruskan (yaitu, apakah ambang tercapai dan tercipta potensial aksi yang disalurkan melalui akson). Dengan cara ini, neuron

berfungsi sebagai alat komputasi rumit, atau integrator. Dendrit berfungsi sebagai prosesor utama informasi yang datang. Dendrit menerima dan menghitung sinyal yang datang dari semua neuron prasinaps. Keluaran setiap neuron dalam bentuk frekuensi potensial aksi ke sel lain (sel otot, sel kelenjar, atau neuron lain) mencerminkan keseimbangan aktivitas masukan yang diterimanya melalui PPE atau PPI dari ribuan neuron lain yang berakhir padanya. Setiap neuron pascasinaps menyaring dan tidak menyalurkan informasi yang diterimanya yang tidak cukup signifikan untuk membawanya ke ambang. Jika setiap potensial aksi di setiap neuron prasinaps yang berhubungan dengan neuron pascasinaps tertentu harus menimbulkan potensial aksi di neuron pascasinaps tersebut maka jalur saraf akan dipenuhi oleh informasi "remeh". Hanya jika suatu sinyal prasinaps eksitatorik diperkuat oleh sinyal penunjang lain melalui penjumlahan barulah informasi diteruskan. Selain itu, interaksi potensial pascasinaps merupakan suatu cara bagi sekelompok sinyal untuk meniadakan kelompok lain (PPI menegasikan PPE). Hal ini memungkinkan derajat diskriminasi menjadi lebih halus dan kontrol dalam menentukan informasi apa yang akan diteruskan.

Marilah kita sekarang melihat bagaimana potensial aksi dibentuk di *axon hillock*.

■ Potensial aksi dimulai di *axon hillock* karena bagian ini memiliki ambang paling rendah.

Potensial ambang tidak sama di seluruh neuron pascasinaps. Ambang terendah terdapat di *axon hillock*, karena bagian ini memiliki kepadatan saluran Na^+ berpintu voltase paling tinggi dibandingkan dengan bagian neuron lainnya. Tingginya kepadatan saluran peka voltase ini menyebabkan *axon hillock* jauh lebih peka daripada dendrit atau badan sel terhadap perubahan potensial. Bagian-bagian yang terakhir memiliki ambang yang jauh lebih tinggi daripada *axon hillock*. Karena aliran arus lokal maka perubahan pada potensial membran (PPE atau PPI) yang terjadi di mana saja di dendrit atau badan sel menyebar ke seluruh dendrit, badan sel, dan *axon hillock*. Ketika terjadi penjumlahan PPE, ambang *axon hillock* yang lebih rendah akan tercapai lebih dahulu, sementara untuk dendrit dan badan sel, pada potensial yang sama, masih berada jauh di bawah ambangnya (yang lebih tinggi). Karena itu, potensial aksi berasal dari *axon hillock* dan menjalar dari sini ke ujung akson.

■ Neuropeptida terutama berfungsi sebagai neuromodulator.

Selain berbagai neurotransmiter klasik yang baru dijelaskan, sebagian neuron juga mengeluarkan *neuropeptida*. Neuropeptida berbeda dari neurotransmiter klasik dalam beberapa aspek penting (Tabel 4-3). **Neurotransmiter klasik** adalah molekul kecil kerja cepat yang biasanya memicu pembukaan saluran ion spesifik untuk menimbulkan perubahan potensial di neuron pascasinaps (PPE atau PPI) dalam beberapa

milidetik atau kurang. Kebanyakan neurotransmitter klasik disintesis dan dikemas secara lokal di vesikel sinaps di sitosol terminal akson. Pembawa pesan kimiawi ini terutama adalah asam amino atau senyawa yang serupa.

Neuropeptida adalah molekul yang lebih besar dan terdiri dari 2 sampai 40 asam amino. Molekul ini disintesis di badan sel neuron di retikulum endoplasma dan kompleks Golgi (lihat h. 28) untuk kemudian dipindahkan dengan transpor akson di sepanjang “jalan tol” mikrotubulus ke terminal akson (lihat h. 45). Neuropeptida tidak disimpan di dalam vesikel-vesikel sinaps kecil seperti neurotransmitter klasik, tetapi dikemas dalam **vesikel berinti padat** besar, yang juga terdapat di terminal akson. Vesikel berinti-padat ini mengalami eksositosis (diinduksi oleh Ca^{2+}) dan membebaskan neuropeptida pada saat yang sama dengan pelepasan neurotransmitter dari vesikel sinaps. Sebuah terminal akson biasanya hanya mengeluarkan satu jenis neurotransmitter klasik, tetapi terminal yang sama juga mungkin mengandung satu atau lebih neuropeptida yang juga dikeluarkan bersama neurotransmitter.

Meskipun neuropeptida saat ini banyak diteliti namun pengetahuan kita tentang fungsi dan kontrolnya masih terbatas. Senyawa ini diketahui berdifusi secara lokal dan bekerja pada neuron sekitar pada konsentrasi yang jauh lebih rendah daripada yang dilakukan neurotransmitter, dan senyawa ini menimbulkan respons yang lebih lambat dan berkepanjangan. Sebagian neuropeptida yang dibebaskan di sinaps mungkin berfungsi sebagai neurotransmitter sejati, tetapi sebagian besar dipercayai berfungsi sebagai neuromodulator. **Neuromodulator** adalah pembawa pesan kimiawi yang tidak menyebabkan pembentukan PPE atau PPI, tetapi menimbulkan perubahan jangka panjang yang secara samar *memodulasi*—menekan atau meningkatkan—kerja sinaps. Bahan ini berikatan dengan reseptor neuron di tempat nonsinaps—yaitu, bukan di membran subsinaps—dan tidak secara langsung mengubah permeabilitas dan potensial membran. Neuromodulator dapat bekerja di tempat prasinaps maupun pascasinaps. Sebagai contoh,

neuromodulator dapat mempengaruhi kadar suatu enzim yang berperan dalam sintesis suatu neurotransmitter di neuron prasinaps, atau mengubah sensitivitas neuron pascasinaps terhadap neurotransmitter tertentu dengan menimbulkan perubahan jangka panjang pada jumlah reseptor subsinaps untuk neurotransmitter tersebut. Karena itu, neuromodulator secara tetap mengatur respons sinaps. Efek dapat bertahan beberapa hari atau bahkan beberapa bulan atau tahun. Sementara neurotransmitter berperan dalam komunikasi cepat antara neuron-neuron, neuromodulator lebih berperan dalam efek-efek jangka panjang, misalnya belajar dan motivasi.

Yang menarik, neuromodulator yang dilepaskan di sinaps mencakup banyak bahan yang juga memiliki peran tersendiri sebagai hormon yang dilepaskan ke dalam darah dari jaringan endokrin. Sebagai contoh, *kolesistokinin* (CCK) adalah hormon terkenal yang dikeluarkan oleh usus halus. Di antara berbagai aktivitasnya pada pencernaan, CCK menyebabkan kontraksi kandung empedu dan pelepasan empedu ke dalam usus, seperti akan dijelaskan lebih lengkap di Bab 16. CCK juga ditemukan di vesikel terminal akson di otak, tempat zat ini dipercayai menyebabkan rasa tidak lagi lapar. Pada banyak keadaan, neuropeptida diberi nama berdasarkan perannya pertama kali sebagai hormon, misalnya kolesistokinin (*kole* artinya “empedu”; *sisto* artinya “kandung kemih”; *kinin* artinya “kontraksi”). Sejumlah pembawa pesan kimia tampaknya memiliki banyak fungsi, bergantung pada sumber, distribusi, dan interaksinya dengan berbagai jenis sel.

■ Inhibisi atau fasilitasi prasinaps dapat secara selektif mengubah efektivitas input prasinaps.

Selain neuromodulasi, inhibisi atau fasilitasi prasinaps adalah cara lain untuk menekan atau meningkatkan efektivitas sinaps. Kadang suatu neuron ketiga dapat mempengaruhi aktivitas antara ujung prasinaps dan neuron pascasinaps. Terminal akson

Tabel 4-3

Perbandingan Neurotransmitter Klasik dan Neuropeptida

KARAKTERISTIK	NEUROTRANSMITER KLASIK	NEUROPEPTIDA
Ukuran	Kecil; satu asam amino atau bahan kimia serupa	Besar; panjang 2 sampai 40 asam amino
Tempat Pembentukan	Sitosol <i>synaptic knob</i>	Retikulum endoplasma dan kompleks Golgi di badan sel; berjalan ke <i>synaptic knob</i> dengan transpor akson
Tempat Penyimpanan	Di vesikel sinaps yang kecil di terminal akson	Di vesikel besar berinti padat di terminal akson
Tempat Pelepasan	Terminal akson	Terminal akson; dapat disekresikan bersama dengan neurotransmitter
Kecepatan dan Lama Kerja	Respons cepat, singkat	Respons lambat, berkepanjangan
Tempat Kerja	Membran subsinaps sel pascasinaps	Bagian nonsinaps di sel prasinaps atau pascasinaps dengan konsentrasi yang jauh lebih rendah daripada neurotransmitter klasik
Efek	Biasanya mengubah potensial sel pascasinaps dengan membuka saluran ion tertentu	Biasanya meningkatkan atau menekan efektivitas sinaps melalui perubahan jangka panjang pada sintesis neurotransmitter atau reseptor pascasinaps (bekerja sebagai neuromodulator).

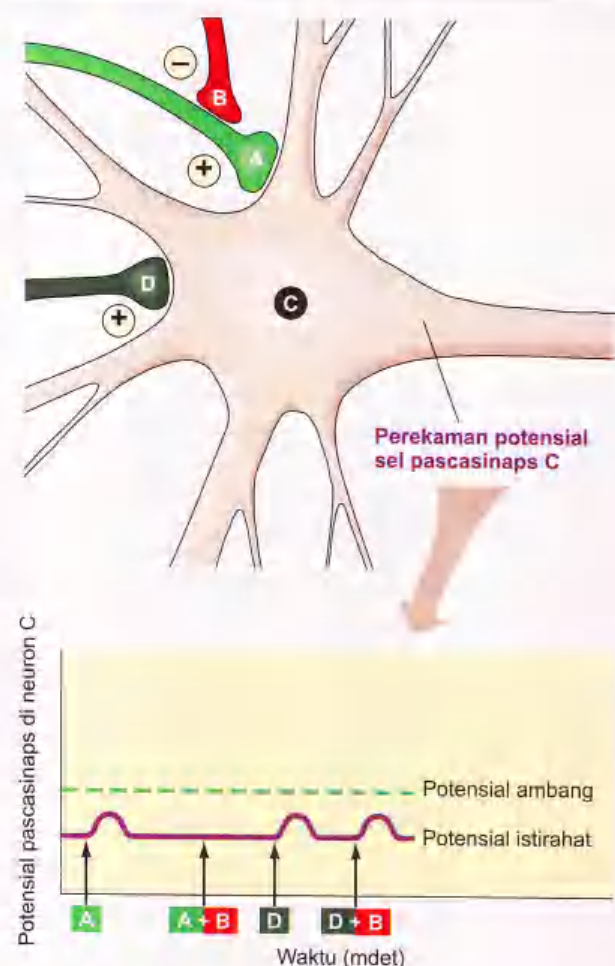
prasinaps (berlabel A di Gambar 4-19) dapat disarafi oleh terminal akson lain (berlabel B). Neurotransmitter yang dibebaskan dari terminal modulatorik B berikatan dengan reseptor di terminal A. Pengikatan ini mengubah jumlah neurotransmitter yang dikeluarkan dari terminal A sebagai respons terhadap potensial aksi. Jika jumlah neurotransmitter yang dibebaskan dari A berkurang maka fenomenanya dikenal sebagai **inhibisi prasinaps**. Jika pelepasan neurotransmitter ditingkatkan maka efeknya disebut **fasilitasi prasinaps**.

Marilah kita melihat lebih dekat bagaimana proses ini bekerja. Anda mengetahui bahwa masuknya Ca^{2+} ke dalam terminal akson menyebabkan pelepasan neurotransmitter melalui eksositosis vesikel sinaps. Jumlah neurotransmitter yang dibebaskan dari terminal A bergantung pada berapa banyak Ca^{2+} yang masuk ke terminal ini sebagai respons terhadap potensial aksi. Masuknya Ca^{2+} ke dalam terminal A, sebaliknya, dapat dipengaruhi oleh aktivitas di terminal B modulatorik. Marilah kita gunakan inhibisi prasinaps untuk menjelaskannya (Gambar 4-19). Jumlah neurotransmitter yang dikeluarkan dari terminal A prasinaps, suatu input eksitatorik pada contoh kita, mempengaruhi potensial di neuron pascasinaps tempat terminal ini berakhir (berlabel C di gambar). Lepas muatan A sendirian, menyebabkan PPE di neuron pascasinaps C. Marilah kita anggap B terangsang secara simultan bersama A. Ketika neurotransmitter dari terminal B berikatan di terminal A, masuknya Ca^{2+} ke dalam terminal A berkurang. Penurunan pemasukan Ca^{2+} berarti pelepasan neurotransmitter dari A juga berkurang. Perhatikan bahwa neuron B modulatorik dapat menekan pelepasan neurotransmitter dari A hanya jika A melepaskan muatan. Jika inhibisi prasinaps oleh B ini mencegah A mengeluarkan neurotransmiternya, maka pembentukan PPE di membran pascasinaps C dari input A secara spesifik dicegah. Akibatnya, tidak terjadi perubahan pada potensial neuron pascasinaps meskipun terjadi potensial aksi di A.

Dapatkah hal yang sama tercapai oleh produksi simultan suatu PPI melalui pengaktifan masukan inhibitorik untuk meniadakan PPE yang dihasilkan oleh pengaktifan A? Tidak juga. Pengaktifan suatu masukan inhibitorik ke sel C akan menghasilkan PPI di sel C, tetapi PPI ini dapat meniadakan tidak hanya PPE dari masukan A tetapi juga setiap PPE yang dihasilkan oleh terminal eksitatorik lain, misalnya terminal D di gambar ini. Keseluruhan membran pascasinaps mengalami hiperpolarisasi oleh PPI sehingga informasi eksitatorik yang masuk ke setiap bagian sel dari setiap masukan prasinaps dihambat (dinegasikan). Sebaliknya, inhibisi prasinaps (atau fasilitasi prasinaps) bekerja dengan cara yang jauh lebih spesifik daripada efek input inhibitorik pada sel pascasinaps. Inhibisi prasinaps merupakan cara di mana masukan tertentu ke neuron pascasinaps dapat secara selektif dihambat tanpa mempengaruhi kontribusi masukan lain. Sebagai contoh, lepas muatan oleh B secara spesifik mencegah pembentukan suatu PPE di neuron pascasinaps dari neuron prasinaps eksitatorik A tetapi tidak berpengaruh pada masukan prasinaps eksitatorik lain. Masukan D eksitatorik dapat tetap menghasilkan PPE di neuron pascasinaps meskipun B sedang melepaskan muatannya. Integrasi neuron jenis ini adalah cara lain untuk mengatur secara halus sinyal listrik di antara sel-sel saraf.

■ Obat dan penyakit dapat memodifikasi transmisi di sinaps.

CACATAN KLINIS. Sebagian besar obat yang mempengaruhi sistem saraf bekerja dengan mengubah mekanisme di sinaps. Obat-obat sinaptik ini dapat menghambat efek yang tidak diinginkan atau meningkatkan efek yang diinginkan. Kemungkinan obat bekerja melalui (1) perubahan sintesis, transpor akson, penyimpanan, atau pelepasan suatu neurotransmitter; (2) modifikasi interaksi neurotransmitter dengan reseptor pascasinaps; (3) pengaruh pada penyerapan kembali atau penguraian neurotransmitter; dan (4) penggantian neurotransmitter yang kurang dengan transmitter pengganti.



Gambar 4-19

Inhibisi prasinaps. A, suatu ujung terminal eksitatorik pada sel pascasinaps C, disarafi oleh terminal B inhibitorik. Stimulasi terminal A saja menyebabkan PPE di sel C, tetapi stimulasi bersamaan terminal B mencegah pelepasan neurotransmitter eksitatorik dari terminal A. Akibatnya, tidak ada PPE yang terbentuk di sel C meskipun terminal A dirangsang. Inhibisi prasinaps ini secara selektif menekan aktivitas dari terminal A tanpa menekan masukan eksitatorik lain ke sel C. Stimulasi terminal D eksitatorik menghasilkan PPE di sel C meskipun terminal B inhibitorik dirangsang secara bersamaan karena terminal B hanya menghambat terminal A.

Sebagai contoh, **kokain**, obat yang sering disalahgunakan, menghambat penyerapan kembali neurotransmitter *dopamin* di terminal prasinaps. Obat ini bekerja dengan menghambat secara kompetitif transporter penyerapan kembali dopamin, yaitu molekul protein yang mengambil dopamin yang dibebaskan dari celah sinaps dan mengembalikannya ke terminal akson. Dengan kokain menempati transporter dopamin maka dopamin berada di celah sinaps dalam waktu yang lebih lama daripada biasanya dan terus berinteraksi dengan reseptornya di sel pascasinaps. Akibatnya adalah pengaktifan berkepanjangan jalur-jalur saraf yang menggunakan bahan kimia ini sebagai neurotransmiternya. Di antara jalur-jalur tersebut adalah jalur yang berperan dalam respons emosi, terutama perasaan nikmat. Pada akhirnya, ketika terdapat kokain, tombol saraf di jalur kenikmatan terkunci dalam posisi "nyala".

Kokain menimbulkan kecanduan karena menyebabkan adaptasi molekular jangka panjang neuron-neuron yang terlibat sehingga neuron-neuron tersebut tidak dapat menyalurkan impuls secara normal melalui sinaps tanpa meningkatkan dosis obat. Karena terus menerus dirangsang dalam waktu yang lama maka sel-sel pascasinaps menjadi terbiasa atau beradaptasi untuk "mengharapkan" tingkat stimulasi yang tinggi ini; sehingga, mereka "terjerat" oleh obat tersebut. Kata **toleransi** merujuk kepada *desensitisasi* terhadap suatu obat adiktif ini sehingga pemakai memerlukan jumlah obat yang lebih besar untuk memperoleh efek yang sama. Secara spesifik, pada pemakaian kokain jangka panjang, jumlah reseptor dopamin di otak berkurang sebagai respons terhadap berlimpahnya bahan yang bersangkutan. Akibat desensitisasi ini, pemakai harus terus-menerus meningkatkan dosis obat untuk memperoleh sensasi kenikmatan yang sama. Ketika molekul kokain berdifusi keluar, perasaan nikmat tersebut menguap, karena tingkat normal aktivitas dopamin tidak cukup "memuaskan" sel pascasinaps yang kebutuhannya telah sangat meningkat. Pemakai kokain yang mencapai hal ini akan menjadi gelisah dan mengalami depresi berat. Hanya kokain yang lebih banyak yang membuat mereka merasa nyaman kembali. Tetapi pemakaian berulang kokain memodifikasi responsivitas terhadap obat. Dalam perjalanan waktu kecanduan tersebut, pemakai sering tidak lagi merasakan kenikmatan dari obat tetapi menderita gejala putus obat (*withdrawal symptoms*) yang tidak menyenangkan setelah efek obat mereda. Selain itu, jumlah kokain yang dibutuhkan untuk mengatasi gejala tersebut semakin meningkat. Pemakai biasanya **kecanduan** terhadap obat, secara kompulsif mencari dan memakai obat dengan segala daya, pertama untuk merasakan sensasi kenikmatan dan selanjutnya untuk menghindari gejala negatif putus obat, meskipun obat tersebut sudah tidak lagi memberi kenikmatan. Kokain disalahgunakan oleh jutaan orang yang menjadi kecanduan terhadap sifat obat ini yang mempengaruhi pikiran, dengan dampak sosial dan ekonomi yang parah.

Sementara penyalahgunaan kokain menyebabkan aktivitas berlebihan dopamin, **penyakit Parkinson** (PP) berkaitan dengan defisiensi dopamin di *nukleus basal*, suatu bagian otak yang berperan dalam mengontrol gerakan-gerakan kom-

pleks. Gangguan gerakan ini ditandai oleh kekakuan otot dan tremor involunter saat istirahat, misalnya tangan atau kepala gemetar ritmik involunter. Terapi baku untuk PP adalah pemberian *levodopa* (*L-dopa*), suatu prekursor dopamin. Dopamin itu sendiri tidak dapat diberikan karena tidak mampu melewati sawar darah-otak (dibahas di bab selanjutnya), tetapi *L-dopa* dapat masuk ke otak dari darah. Setelah berada di otak, *L-dopa* diubah menjadi dopamin untuk mengganti defisiensi neurotransmitter ini. Pada sebagian besar pasien, terapi ini banyak mengurangi gejala yang berkaitan dengan defisiensi ini. Anda akan mempelajari penyakit ini lebih jauh ketika kita membahas nukleus basal.

Transmisi melalui sinaps juga rentan terhadap toksin saraf, yang dapat menimbulkan penyakit sistem saraf dengan bekerja di tempat prasinaps atau pascasinaps. Sebagai contoh, dua racun saraf yang berbeda, toksin tetanus dan strikнин, bekerja di bagian sinaps yang berbeda untuk menghambat impuls inhibitorik sementara masukan eksitatorik tidak terganggu. **Toksin tetanus** mencegah pembebasan suatu neurotransmitter inhibitorik, GABA, dari masukan prasinaps inhibitorik yang berakhir di neuron-neuron yang menyinari otot rangka. Masukan eksitatorik yang tak terkendali ke neuron-neuron ini menyebabkan spasme otot yang tidak terkontrol. Pada awal penyakit, spasme ini terjadi terutama di otot rahang sehingga timbul nama *lockjaw* (rahang terkunci, trismus) bagi penyakit ini. Kemudian spasme meluas ke otot-otot untuk bernapas yang dapat menyebabkan kematian.

Strikнин, sebaliknya, bersaing dengan neurotransmitter inhibitorik lain, glisin, di reseptor pascasinaps. Racun ini berikatan dengan reseptor tetapi sama sekali tidak mengubah potensial sel pascasinaps. Strikнин malah menghambat reseptor tersebut sehingga tidak dapat berinteraksi dengan glisin ketika glisin dibebaskan dari ujung prasinaps inhibitorik. Karena itu, inhibisi pascasinaps (pembentukan PPI) lenyap di jalur saraf yang menggunakan glisin sebagai neurotransmitter inhibitorik. Jalur eksitatorik yang tidak terkontrol menyebabkan kejang, spastisitas otot, dan kematian.

Toksin tetanus dan racun strikнин menimbulkan hasil yang sama, tetapi satu racun (toksin tetanus) mencegah pelepasan neurotransmitter inhibitorik tertentu dari neuron prasinaps sementara yang lain (striknin) menghambat reseptor inhibitorik pascasinaps tertentu.

Obat lain dan penyakit yang mempengaruhi transmisi di sinaps terlalu banyak untuk disebut, tetapi seperti yang digambarkan oleh contoh di atas, setiap tempat di sepanjang jalur bersinaps rawan terhadap pengaruh, baik secara farmakologis (imbas obat) atau patologis (disebabkan oleh penyakit).

■ Neuron-neuron dihubungkan oleh jalur konvergensi dan divergensi yang kompleks.

Terdapat dua hubungan penting antara neuron-neuron: konvergensi dan divergensi. Satu neuron dapat memiliki banyak neuron lain bersinaps padanya. Hubungan semacam ini dikenal sebagai **konvergensi** (Gambar 4-20). Melalui masukan konvergensi ini, sebuah sel dipengaruhi oleh ribuan sel lain,

Satu sel ini, selanjutnya, mempengaruhi tingkat aktivitas banyak sel lain melalui divergensi keluaran. Kata **divergensi** merujuk kepada percabangan terminal akson sehingga satu sel bersinaps dengan dan mempengaruhi banyak sel lain.

Perhatikan bahwa suatu neuron adalah neuron pascasinaps bagi neuron yang berkonvergensi padanya tetapi prasinaps bagi sel lain tempat neuron tersebut berakhir. Karena itu, kata *prasinaps* dan *pascasinaps* hanya merujuk kepada satu sinaps. Sebagian besar neuron adalah prasinaps bagi satu kelompok neuron dan pascasinaps bagi kelompok lain.

Diperkirakan di otak saja terdapat 100 milyar neuron dan 10^{14} (100 kuadriliun) sinaps! Jika anda memperhitungkan besarnya dan rumitnya interkoneksi yang mungkin terbentuk di antara neuron-neuron tersebut melalui jalur konvergensi dan divergensi, anda dapat membayangkan betapa rumitnya mekanisme interkoneksi sistem saraf kita. Bahkan komputer paling canggih sekalipun jauh lebih sederhana daripada otak manusia. "Bahasa" sistem saraf—yaitu, semua komunikasi di antara neuron-neuron—adalah dalam bentuk potensial berjenjang, potensial aksi, sinyal neurotransmitter menyebarangi sinaps, dan bentuk-bentuk "percakapan" kimiawi non sinaps lainnya. Semua aktivitas yang dikendalikan oleh sistem saraf—setiap sensasi yang anda rasakan, setiap perintah untuk menggerakkan otot, setiap pikiran, setiap emosi, setiap ingatan, setiap percikan kreativitas—bergantung pada pola pembentukan sinyal listrik dan kimiawi di antara neuron-neuron yang membentuk anyaman saraf maha kompleks ini.

Sebuah neuron berkomunikasi dengan sel yang dipengaruhi dengan mengeluarkan neurotransmitter, tetapi ini hanya salah satu dari cara-cara komunikasi antarsel. Sekarang kita akan membahas semua cara yang digunakan oleh sel untuk "saling bercakap-cakap".

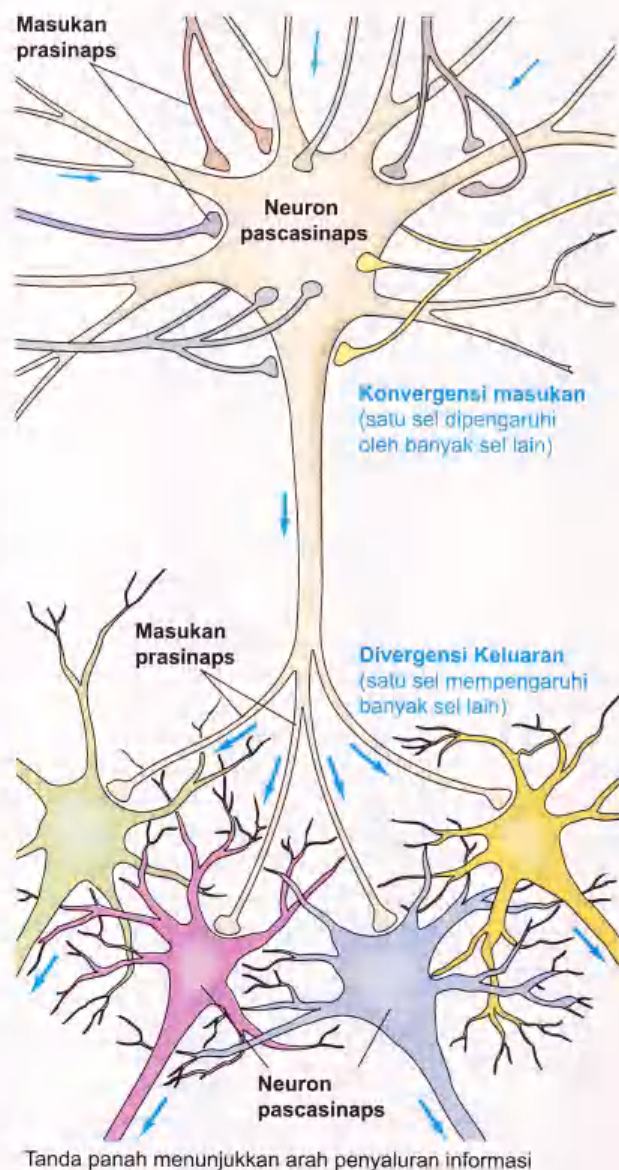
KOMUNIKASI ANTARSEL DAN TRANSDUKSI SINYAL

Koordinasi berbagai aktivitas sel-sel di seluruh tubuh untuk melakukan kegiatan yang mempertahankan kehidupan dan melaksanakan keinginan bergantung pada kemampuan sel untuk berkomunikasi satu sama lain.

■ Komunikasi antara sel-sel terutama dilaksanakan oleh pembawa pesan kimiawi ekstrasel.

Komunikasi antarsel berlangsung melalui cara-cara berikut (Gambar 4-21):

1. Cara paling intim dalam komunikasi antarsel adalah melalui taut celah, yaitu saluran-saluran halus yang menjembatani sitoplasma sel-sel yang berdekatan di jenis jaringan tertentu. Melalui susunan anatomik



Tanda panah menunjukkan arah penyaluran informasi

Gambar 4-20

Konvergensi dan divergensi.

khusus ini, ion dan molekul kecil secara langsung dipertukarkan antara sel-sel yang berinteraksi tersebut tanpa pernah masuk ke cairan ekstrasel (lihat h. 66).

2. Adanya penanda-penanda identifikasi di membran permukaan sebagian sel memungkinkan mereka langsung berhubungan secara transien dan berinteraksi dengan sel lain dengan cara khusus. Ini adalah cara yang digunakan oleh fagosit pada sistem pertahanan tubuh untuk mengenal dan secara selektif menghancurkan hanya sel yang tidak diinginkan, misalnya sel kanker, sedangkan sel tubuh sendiri yang sehat tidak terpengaruh.
3. Cara tersering yang dilakukan sel untuk berkomunikasi satu sama lain adalah secara tidak langsung dengan

menggunakan **pembawa pesan (perantara) kimiawi ekstrasel**, yang terdiri dari empat jenis: *parakrin*, *neurotransmitter*, *hormon*, dan *neurohormon*. Pada masing-masingnya, sel tertentu membentuk perantara kimiawi spesifik untuk tujuan tertentu. Setelah dibebaskan ke dalam CES atas stimulasi yang sesuai, bahan-bahan pembawa sinyal ini bekerja pada sel tertentu, yaitu **sel sasaran** pembawa pesan, dengan cara yang telah ditetapkan. Untuk menimbulkan efek, pembawa pesan kimiawi ekstrasel ini harus berikatan dengan reseptor sel sasaran yang spesifik untuknya.

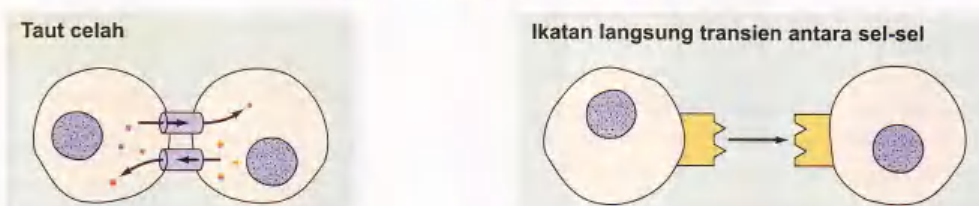
Keempat jenis pembawa pesan kimiawi berbeda dalam sumber serta jarak dan cara yang digunakan untuk sampai ke tempat kerjanya sebagai berikut:

■ **Parakrin** adalah pembawa pesan kimiawi lokal yang efeknya hanya terjadi di sel-sel sekitar dalam lingkungan dekat tempat sekresinya. Karena parakrin tersebar melalui proses

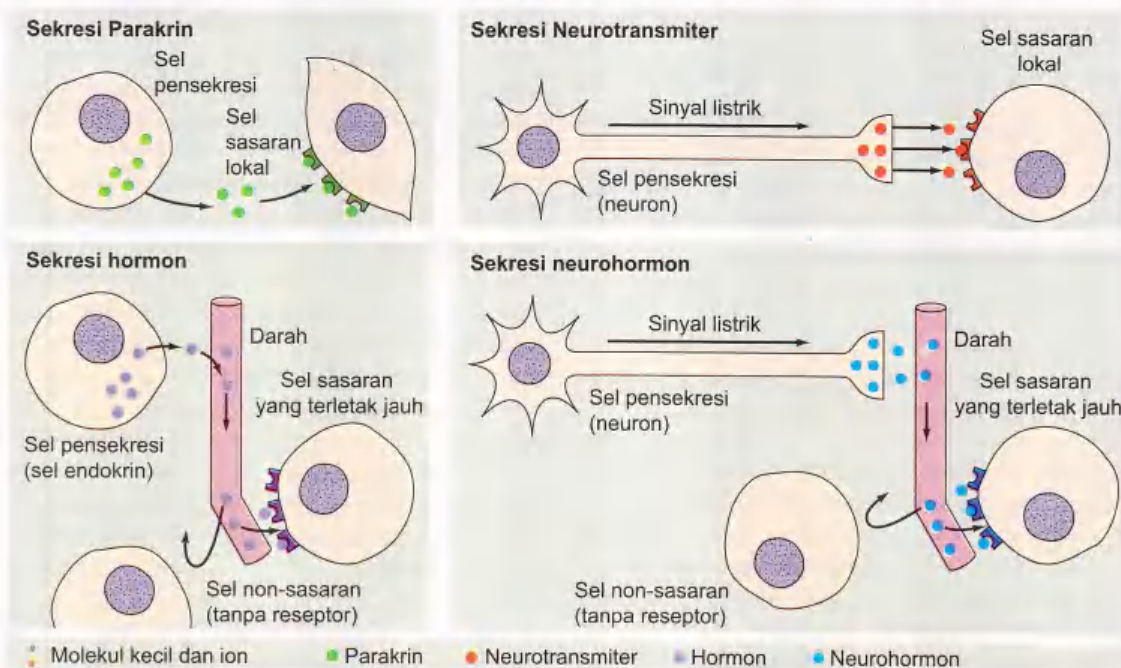
difusi sederhana, maka kerja bahan ini terbatas pada jarak pendek. Bahan ini tidak masuk ke dalam darah dalam jumlah bermakna karena cepat diinaktifkan oleh enzim-enzim lokal. Salah satu contoh parakrin adalah *histamin*, yang dibebaskan dari sejenis sel jaringan ikat sewaktu terjadi respons peradangan di jaringan yang rusak. Histamin antara lain menyebabkan dilatasi (pelebaran) pembuluh darah sekitar untuk meningkatkan aliran darah ke jaringan. Efek ini menyebabkan kedatangan lebih banyak sel-sel pertahanan yang berasal dari darah ke bagian yang cedera atau terinfeksi.

Parakrin harus dibedakan dari bahan kimia yang mempengaruhi sel sekitar setelah dibebaskan secara non spesifik selama aktivitas sel. Sebagai contoh, peningkatan konsentrasi CO_2 lokal di otot yang sedang bekerja adalah salah satu faktor yang mendorong dilatasi lokal pembuluh darah yang mendarahi otot. Peningkatan aliran darah yang terjadi ikut membantu memenuhi peningkatan kebutuhan metabolik jaringan. Namun, CO_2 dihasilkan oleh semua sel dan tidak

Komunikasi antarsel langsung



Komunikasi Antarsel Tidak Langsung Melalui Pembawa Pesan Kimiawi Ekstrasel



Gambar 4-21

Jenis komunikasi antarsel. Taut celah dan ikatan langsung transien antara sel-sel adalah cara komunikasi langsung antara sel-sel. Parakrin, neurotransmitter, hormon, dan neurohormon adalah pembawa pesan (perantara) kimiawi ekstrasel yang melaksanakan komunikasi tak langsung antara sel-sel. Berbagai pembawa pesan kimiawi ini berbeda dalam sumber dan jarak yang harus ditempuh untuk mencapai sel sasaran mereka.

secara spesifik dibebaskan untuk melaksanakan respons khusus ini, sehingga CO_2 dan bahan-bahan kimia lain yang dikeluarkan secara non-spesifik tidak dianggap parakrin.

■ Seperti yang baru anda pelajari, neuron-neuron berkomunikasi secara langsung dengan sel-sel yang mereka sarafi (sel sasaran) dengan mengeluarkan **neurotransmitter**, yaitu pembawa pesan kimiawi berjarak sangat dekat, sebagai respons terhadap sinyal listrik (potensial aksi). Seperti parakrin, neurotransmitter berdifusi dari tempat pelepasannya dan menyeberangi ruang ekstrasel sempit untuk bekerja lokal hanya di sel sasaran yang tersambung, yang mungkin berupa neuron lain, otot, atau kelenjar.

■ **Hormon** adalah pembawa pesan kimiawi jarak jauh yang secara spesifik dikeluarkan ke dalam darah oleh kelenjar endokrin sebagai respons terhadap sinyal yang sesuai. Darah membawa pembawa pesan tersebut ke bagian-bagian tubuh lain, untuk mempengaruhi sel sasaran yang berjarak dari tempat sekresinya. Hanya sel sasaran dari hormon tertentu yang memiliki reseptor membran untuk berikatan dengan hormon ini. Sel non sasaran tidak dipengaruhi oleh hormon dalam darah yang mencapai sel tersebut.

■ **Neurohormon** adalah hormon yang dibebaskan ke dalam darah oleh *neuron neurosekretorik*. Seperti neuron biasa, neuron neurosekretorik dapat merespons terhadap dan menghantarkan sinyal listrik. Namun, neuron neurosekretorik tidak secara langsung menyarafi sel sasaran tetapi membebaskan pembawa pesan kimiawinya, neurohormon, ke dalam darah setelah mendapat rangsangan yang sesuai. Neurohormon ini kemudian terdistribusi melalui darah ke sel sasaran yang jauh. Karena itu, seperti sel endokrin, neuron neurosekretorik mengeluarkan pembawa pesan kimiawi ke dalam darah, sementara neuron biasa mengeluarkan neurotransmitter jarak pendek ke dalam ruang tertutup. Di masa mendatang, kata umum *hormon* akan secara perlahan mencakup hormon darah dan pembawa pesan neurohormon.

Demikianlah, pembawa pesan kimiawi ekstrasel dibebaskan dari satu jenis sel dan berinteraksi dengan sel sasaran lain untuk menghasilkan efek yang diinginkan di sel sasaran. Kini kita mengalihkan perhatian pada bagaimana pembawa pesan kimiawi ini menimbulkan respons sel yang diinginkan.

■ Pembawa pesan kimiawi ekstrasel menimbulkan respons sel terutama dengan transduksi sinyal.

Istilah **transduksi sinyal** merujuk kepada proses di mana sinyal datang (instruksi dari pembawa pesan kimiawi ekstrasel) disampaikan ke bagian dalam sel untuk dilaksanakan. (*Transducer* adalah alat yang menerima energi dari satu sistem dan menyalurkankannya dalam bentuk lain ke sistem lain. Sebagai contoh, radio anda menerima gelombang radio yang dikirimkan dari stasiun radio dan menyalurkan sinyal ini dalam bentuk gelombang suara yang dapat ditangkap oleh telinga anda). Pembawa pesan kimiawi ekstrasel larut lemak, misalnya hormon steroid yang berasal dari kolesterol, dapat masuk ke dalam sel dengan melarutkan diri dan melewati lapis ganda lemak membran plasma sel sasaran. Karenanya, pembawa pesan kimiawi ekstrasel

ini dapat berikatan dengan reseptor di dalam sel sasaran untuk memicu sendiri respons intrasel yang diinginkan. Sebaliknya, pembawa pesan kimiawi ekstrasel yang larut air tidak dapat masuk ke sel sasaran karena kurang larut dalam lemak dan tidak dapat menerobos membran plasma. Hormon protein yang disalurkan oleh darah dan neurotransmitter yang dikeluarkan oleh ujung saraf adalah pembawa pesan kimiawi ekstrasel larut air yang utama. Pembawa pesan ini memberi tahu sel sasaran untuk melaksanakan respons tertentu dengan mula-mula berikatan dengan reseptor di permukaan membran yang spesifik baginya. Reseptor ini adalah protein khusus di dalam membran plasma (lihat h. 62). Ikatan pembawa pesan ekstrasel dengan reseptor membran permukaan memicu rangkaian proses intrasel yang akhirnya mengontrol aktivitas tertentu sel, misalnya transpor membran, sekresi, metabolisme, atau kontraksi.

Meskipun kemungkinan respons yang terjadi beragam namun pengikatan suatu pembawa pesan ekstrasel (**pembawa pesan pertama**) ke reseptornya menimbulkan respons intrasel yang diinginkan hanya melalui dua cara umum: (1) membuka atau menutup saluran atau (2) mengaktifkan sistem pembawa pesan kedua. Karena kedua cara ini bersifat universal, maka marilah kita membahas masing-masing secara lebih mendalam.

■ Sebagian pembawa pesan kimiawi ekstrasel membuka saluran berpintu kimiawi.

Sebagian pembawa pesan ekstrasel memicu respons intrasel yang diinginkan dengan membuka atau menutup saluran berpintu kimiawi tertentu di membran untuk mengatur perpindahan ion tertentu masuk atau keluar sel. Salah satu contohnya adalah pembukaan saluran berpintu kimiawi di membran subsinaps sebagai respons terhadap terikatnya suatu neurotransmitter. Perpindahan singkat ion-ion pembawa muatan menembus membran melalui saluran yang terbuka ini menghasilkan sinyal listrik—dalam contoh ini, PPE dan PPI.

Stimulasi sel otot untuk menghasilkan kontraksi juga terjadi ketika saluran berpintu kimiawi di sel otot terbuka sebagai respons terhadap pengikatan neurotransmitter yang dikeluarkan oleh neuron yang menyarafi otot tersebut. Anda akan mempelajari lebih jauh tentang mekanisme ini di bab tentang otot (Bab 8). Karenanya, kontrol saluran berpintu kimiawi oleh pembawa pesan ekstrasel adalah mekanisme regulatorik penting dalam fisiologi saraf dan otot.

Setelah respons tuntas, pembawa pesan ekstrasel dikeluarkan dari reseptornya dan saluran berpintu kimiawi kembali tertutup. Ion-ion yang berpindah melewati membran melalui saluran yang terbuka untuk memicu respons kini kembali ke lokasinya semula oleh pengangkut/pembawa khusus di membran.

■ Banyak pembawa pesan kimiawi ekstrasel mengaktifkan jalur pembawa pesan kedua.

Banyak pembawa pesan kimiawi ekstrasel yang tidak dapat benar-benar masuk ke dalam sel sasaran menimbulkan respons intrasel yang diinginkan dengan cara lain di luar pem-

bukaan saluran berpintu kimiawi. Pembawa pesan pertama ini menyampaikan perintahnya dengan memicu proses “sst, tolong teruskan”. Pengikatan pembawa pesan pertama ke reseptor membran menyebabkan terbentuknya sinyal untuk mengaktifkan **pembawa pesan kedua** intrasel. Pembawa pesan kedua akhirnya menyampaikan perintah tersebut melalui serangkaian perantara biokimiawi ke protein-protein intrasel tertentu yang melaksanakan perintah, misalnya mengubah metabolisme sel atau aktivitas sekresi. Jalur-jalur intrasel yang diaktifkan oleh pembawa pesan kedua sebagai respons terhadap terikatnya pembawa pesan pertama ke reseptornya di permukaan sel sangat mirip di antara berbagai sel meskipun respons akhir terhadap sinyal tersebut sangat beragam. Variabilitas respons bergantung pada spesialisasi sel, bukan pada mekanisme yang digunakan.

Sebagian neurotransmitter berfungsi melalui sistem pembawa pesan kedua intrasel. Sebagian besar, tetapi tidak semua neurotransmitter, berfungsi dengan mengubah konformasi saluran berpintu kimiawi sehingga permeabilitas membran dan fluks ion melewati membran pascasinaps berubah, suatu proses yang sudah anda kenal. Sinaps-sinaps yang menggunakan respons cepat ini dianggap **sinaps “cepat”**. Namun, cara lain transmisi melalui sinaps yang digunakan oleh sebagian neurotransmitter, misalnya *serotonin*, adalah dengan mengaktifkan pembawa pesan kedua intrasel. Sinaps yang menghasilkan respons yang diperantarai oleh pembawa pesan kedua dikenal sebagai **sinaps “lambat”**, karena respons ini memerlukan waktu lebih lama dan sering berlangsung lebih lama daripada yang dicapai oleh sinaps cepat. Sebagai contoh, pembawa pesan kedua yang diaktifkan oleh neurotransmitter mungkin memicu perubahan sel pascasinaps jangka panjang yang dipercayai berkaitan dengan tumbuh kembang saraf, serta mungkin berperan dalam proses belajar dan mengingat.

Sistem pembawa pesan kedua digunakan secara luas di seluruh tubuh, termasuk salah satu cara kunci yang digunakan oleh kebanyakan hormon larut air untuk menimbulkan efeknya. Sekarang marilah kita alihkan perhatian kepada komunikasi hormon, di mana kita akan meneliti sistem pembawa pesan kedua secara lebih rinci.

PRINSIP KOMUNIKASI HORMON

Endokrinologi adalah ilmu tentang penyesuaian kimiawi homeostatik dan aktivitas lain yang dilaksanakan oleh hormon, yang disekresikan ke dalam darah oleh kelenjar endokrin. Sistem saraf dan sistem endokrin adalah dua sistem regulatorik utama tubuh. Bagian pertama dari bab ini menjelaskan mekanisme molekular dan selular mendasar yang berfungsi sebagai basis bagi bekerjanya keseluruhan sistem saraf-pembentukan sinyal listrik di dalam neuron dan transmisi kimiawi sinyal antara neuron-neuron. Kini kita akan berfokus pada ciri molekular dan selular kerja hormon dan akan membandingkan kemiripan dan perbedaan dalam bagaimana sel saraf dan sel endokrin berkomunikasi dengan sel lain dalam melaksanakan tugas regulasi mereka. Yang terakhir, berdasarkan perbedaan cara kerja di tingkat mole-

kular dan selular, bagian terakhir dari bab ini akan membandingkan secara umum bagaimana sistem saraf dan endokrin berbeda sebagai sistem regulatorik.

■ Hormon diklasifikasikan secara kimiawi sebagai hidrofilik atau lipofilik.

Hormon-hormon secara kimiawi tidak sama dan digolongkan ke dalam dua kelompok berbeda berdasarkan sifat kelarutannya: hormon hidrofilik atau lipofilik. Hormon dalam kelompok masing-masing dibagi lagi berdasarkan struktur biokimia dan/atau sumbernya sebagai berikut (Tabel 4-4).

1. **Hormon hidrofilik** (“menyukai air”) sangat larut air dan memiliki kelarutan lemak yang rendah. Sebagian besar hormon hidrofilik adalah peptida atau hormon protein yang terdiri dari asam-asam amino spesifik tersusun dalam rantai dengan panjang bervariasi. Rantai yang lebih pendek adalah peptida, dan yang lebih panjang adalah protein. Untuk memudahkan, selanjutnya kita akan menyebut keseluruhan kategori ini sebagai *peptida*. Salah satu contoh adalah insulin dari pankreas. Kelompok lain hormon hidrofilik adalah *katekolamin*, yang berasal dari asam amino tirosin dan secara spesifik dikeluarkan oleh medula adrenal. Kelenjar adrenal terdiri dari medula adrenal di sebelah dalam dikelilingi oleh korteks adrenal di sebelah luar. (Anda akan mempelajari lebih lanjut tentang lokasi dan struktur kelenjar endokrin di bab-bab selanjutnya). Epinefrin adalah katekolamin yang utama.
2. **Hormon lipofilik** (“menyukai lemak”) memiliki kelarutan lemak yang tinggi dan kurang larut dalam air. Hormon lipofilik mencakup *hormon tiroid* dan *hormon steroid*. Hormon tiroid, seperti diisyaratkan oleh namanya, disekresikan secara eksklusif oleh kelenjar tiroid. Hormon tiroid adalah turunan tirosin beriodium. Meskipun katekolamin dan hormon tiroid berperilaku sangat berbeda namun keduanya kadang disatukan ke dalam golongan *hormon amin* karena sama-sama turunan tirosin. Steroid adalah lemak netral yang berasal dari kolesterol. Hormon yang disekresikan oleh korteks adrenal, misalnya kortisol, dan hormon seks (testosteron pada pria dan estrogen pada wanita) yang disekresikan oleh organ reproduksi adalah steroid.

Perbedaan ringan dalam struktur kimia antara hormon-hormon dalam masing-masing kategori sering menimbulkan respons biologis yang sangat berlainan. Sebagai contoh, dengan membandingkan dua hormon steroid di Gambar 4-22, perhatikan perbedaan kecil antara testosteron, hormon seks pria yang bertanggung jawab dalam pembentukan karakteristik maskulin, dan estradiol, suatu bentuk estrogen, yaitu hormon seks wanita penentu sifat feminin.

Aspek kelarutan suatu hormon menentukan (1) bagaimana hormon tersebut diproses oleh sel endokrin, (2) cara hormon tersebut diangkut dalam darah, dan (3) mekanisme yang digunakan hormon untuk mempengaruhi di sel sasaran. Kita mula-mula akan membahas berbagai cara

Tabel 4-4

Klasifikasi Hormon Secara Kimia

SIFAT	PEPTIDA	AMINA		
		Katekolamin	Hormon Tiroid	STEROID
Kelarutan	Hidrofilik	Hidrofilik	Lipofilik	Lipofilik
Struktur	Rantai asam-asam amino spesifik	Turunan tirosin	Turunan tirosin beriodium	Turunan kolesterol
Sintesis	Di retikulum endoplasma kasar; dikemas dalam kompleks Golgi	Dalam sitosol (lihat h. 771)	Dalam koloid, suatu pulau ekstrasel (lihat h. 757)	Modifikasi bertahap molekul kolesterol di berbagai kompartemen intrasel
Penyimpanan	Banyak di granula sekretorik	Di granula kromafin (lihat h. 771)	Dalam koloid (lihat h. 758)	Tidak disimpan; prekursor kolesterol disimpan dalam butiran lemak
Sekresi	Eksositosis granula	Eksositosis granula	Endositosis koloid	Difusi sederhana
Transpor Dalam Darah	Sebagai hormon bebas	Sepuluh terikat ke protein plasma	Sebagian besar terikat ke protein plasma	Sebagian besar terikat ke protein plasma
Reseptor	Permukaan sel sasaran	Permukaan sel sasaran	Di dalam sel sasaran	Di dalam sel sasaran
Mekanisme Kerja	Perubahan saluran atau pengaktifan sistem pembawa pesan kedua untuk mengubah aktivitas protein yang sudah ada yang menimbulkan efek	Pengaktifan sistem pembawa pesan kedua untuk mengubah aktivitas protein yang sudah ada yang menghasilkan efek	Pengaktifan gen spesifik untuk membuat protein baru yang menghasilkan efek	Pengaktifan gen spesifik untuk membuat protein baru yang menghasilkan efek
Hormon Tipe Ini	Sebagian besar hormon	Hanya hormon dari medula adrenal	Hanya hormon dari sel folikel tiroid	Hormon dari korteks adrenal dan gonad

pemrosesan hormon di tempat asalnya yaitu sel endokrin, sebelum membandingkan cara transpor dan mekanisme kerjanya.

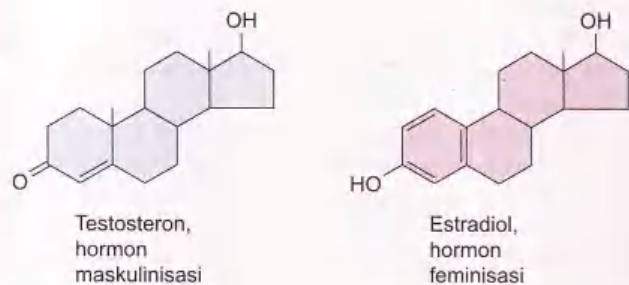
■ Mekanisme sintesis, penyimpanan, dan sekresi hormon bervariasi sesuai perbedaan kimiawinya.

Karena adanya perbedaan kimiawi, maka cara sintesis, penyimpanan, dan sekresi berbagai jenis hormon juga berlainan, sebagai berikut.

PEMROSESAN HORMON PEPTIDA HIDROFIK

Hormon peptida disintesis dan disekresikan dengan tahap-tahap yang sama dengan yang digunakan untuk membentuk protein yang akan diekspor keluar sel (lihat Gambar 2-3, h. 78). Sejak disintesis sampai disekresikan, hormon peptida selalu dipisahkan dari protein-protein intrasel dengan menempatkannya di dalam kompartemen terbungkus membran. Inilah ringkasan dari tahap-tahap tersebut:

1. Protein prekursor besar, atau **prapohormon**, disintesis oleh ribosom di retikulum endoplasma (RE) kasar. Prekursor ini kemudian bermigrasi ke kompleks Golgi dalam vesikel terbungkus membran yang terlepas dari RE halus.



Gambar 4-22 Perbandingan dua hormon steroid, testosteron dan estradiol.

2. Selama perjalanan melalui RE dan kompleks Golgi, molekul prekursor prapohormon besar ini "dipangkas" menjadi hormon aktif.
3. Kompleks Golgi kemudian mengemas hormon jadi ini ke dalam vesikel sekretorik yang terlepas dan disimpan di sitoplasma sampai terdapat sinyal yang sesuai untuk memicu pelepasannya.
4. Pada stimulasi yang sesuai, vesikel sekretorik menyatu dengan membran plasma dan melepaskan isinya keluar

dengan eksositosis (lihat h. 29). Sekresi semacam ini biasanya tidak berlangsung terus-menerus; sekresi ini dipicu hanya oleh rangsangan tertentu. Darah kemudian menyerap hormon yang disekresikan tersebut untuk didistribusikan.

PEMROSEAN HORMON STEROID LIPOFILIK

Semua sel steroidogenik (penghasil steroid) melakukan langkah-langkah berikut untuk menghasilkan dan mengeluarkan produk hormon mereka:

1. Kolesterol adalah prekursor bersama untuk semua hormon steroid.
2. Sintesis berbagai hormon steroid dari kolesterol memerlukan serangkaian reaksi enzimatik yang memodifikasi molekul kolesterol dasar—sebagai contoh, dengan mengubah jenis dan posisi gugus samping yang melekat ke rangka kolesterol (Gambar 4-23). Setiap konversi dari kolesterol menjadi hormon steroid spesifik memerlukan bantuan dari sejumlah enzim yang hanya terdapat di organ steroidogenik tertentu. Karena itu, setiap organ steroidogenik hanya dapat menghasilkan hormon (-hormon) steroid yang perangkat enzimnya dimiliki oleh organ tersebut. Sebagai contoh, suatu enzim kunci yang diperlukan untuk menghasilkan kortisol hanya ditemukan di korteks adrenal, sehingga tidak ada organ steroidogenik lain yang dapat menghasilkan hormon ini.
3. Tidak seperti hormon peptida, hormon steroid tidak disimpan. Setelah terbentuk, hormon steroid larut lemak ini segera berdifusi melalui membran plasma lemak sel steroidogenik untuk masuk ke darah. Hanya prekursor hormon kolesterol yang disimpan dalam jumlah bermakna di dalam sel steroidogenik. Karena itu, kecepatan sekresi hormon steroid seluruhnya dikontrol oleh laju sintesis hormon. Sebaliknya, sekresi hormon peptida terutama dikontrol dengan mengatur pelepasan hormon simpanan yang telah disintesis.

Katekolamin adrenomedula dan hormon tiroid memiliki jalur sintetik dan sekresi unik yang akan dijelaskan dalam pembahasan tentang masing-masing hormon ini secara spesifik di bab-bab mengenai endokrin (Bab 18 dan 19).

■ Hormon hidrofilik larut dalam plasma; hormon lipofilik diangkut oleh protein plasma.

Semua hormon diangkut oleh darah tetapi dengan cara yang tidak sama:

- Hormon peptida hidrofilik diangkut oleh darah dalam bentuk terlarut.
- Steroid dan hormon tiroid lipofilik, yang kurang larut dalam air, tidak dapat larut dalam plasma yang mengandung air. Sebagian besar hormon lipofilik beredar dalam darah menuju sel sasaran dengan terikat secara reversibel ke protein-protein plasma. Sebagian terikat ke protein plasma spesifik yang dirancang untuk membawa hanya satu jenis hormon, sementara protein plasma yang lain, misalnya albumin, tanpa memilih akan mengangkut semua hormon yang “ingin menumpang”.

Hanya sejumlah kecil fraksi hormon lipofilik yang tidak terikat (bebas) yang aktif secara biologis (yaitu, bebas menembus dinding kapiler dan berikatan dengan reseptor sel sasaran untuk menimbulkan efek). Setelah berinteraksi dengan sel sasaran, hormon cepat dinaktifkan atau disingkirkan sehingga tidak lagi tersedia untuk berinteraksi dengan sel sasaran lain. Karena hormon yang terikat ke pembawa berada dalam keseimbangan dinamik dengan hormon bebas, maka bentuk hormon steroid dan tiroid yang terikat menjadi kompartemen cadangan yang dapat digunakan untuk mengganti kompartemen bebas yang aktif. Untuk mempertahankan fungsi normal endokrin, yang dipantau adalah jumlah hormon lipofilik bebas yang aktif dan bukan konsentrasi totalnya dalam plasma.

■ Katekolamin adalah hormon tak lazim karena hanya sekitar 50% dari hormon hidrofilik ini yang beredar sebagai hormon bebas; 50% lainnya berikatan secara longgar dengan protein plasma albumin. Karena katekolamin larut air maka makna pengikatan ke protein ini masih belum diketahui.

CATATAN KLINIS. Sifat kimia suatu hormon menentukan tidak saja cara-cara hormon tersebut diangkut oleh darah tetapi juga bagaimana hormon tersebut dapat secara artifisial dimasukkan ke dalam darah untuk tujuan terapeutik. Karena sistem pencernaan tidak mengeluarkan enzim yang dapat mencerna hormon steroid dan tiroid maka kedua hormon ini, misalnya steroid seks yang terkandung dalam pil KB, jika dimakan dapat diserap utuh dari saluran cerna ke dalam darah. Tidak ada hormon jenis lain yang dapat diberikan per oral karena enzim-enzim pencernaan protein akan menyerang hormon tersebut dan mengubahnya menjadi fragmen-fragmen inaktif. Karena itu, hormon-hormon ini harus diberikan melalui rute non-oral; misalnya, defisiensi insulin diterapi dengan penyuntikan insulin setiap hari.

Kini kita akan membahas bagaimana hormon hidrofilik dan lipofilik berbeda dalam mekanisme kerja mereka di sel sasaran.

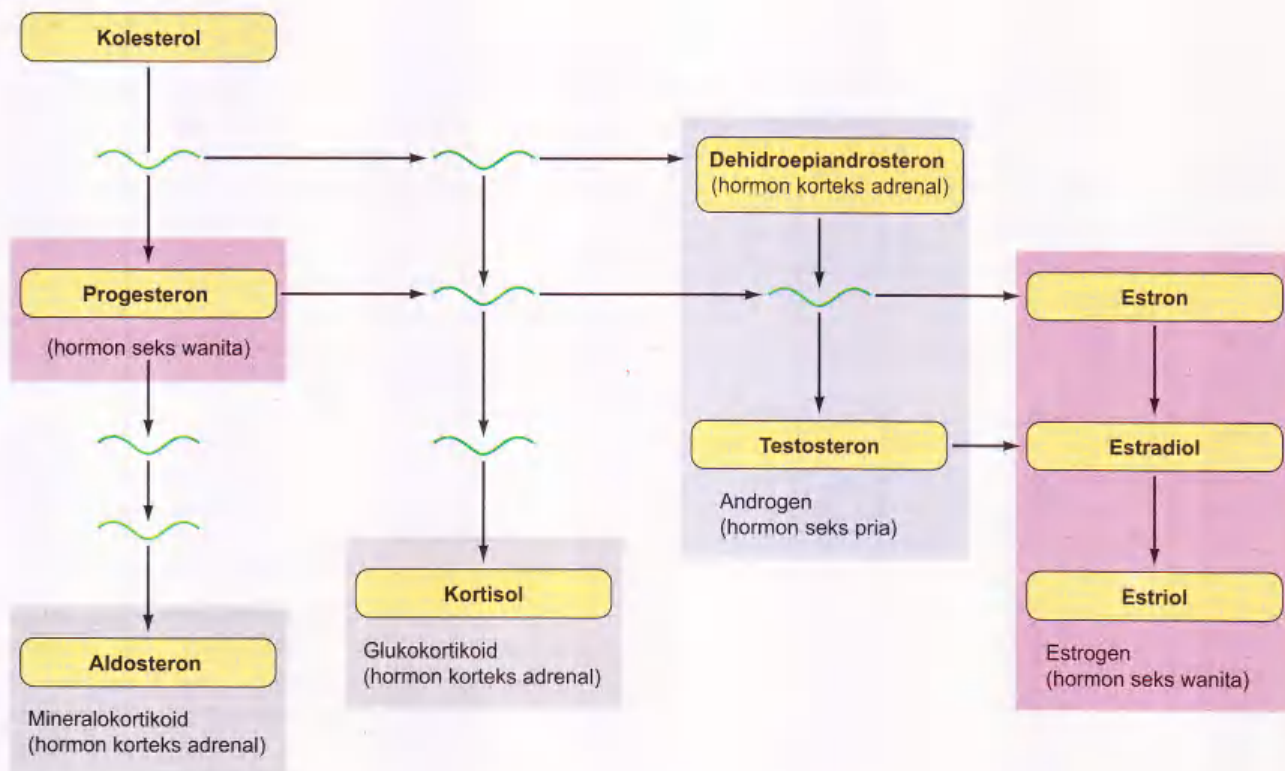
■ Hormon umumnya menimbulkan efeknya dengan mengubah protein intrasel.

Untuk menginduksi efeknya, suatu hormon harus berikatan dengan reseptor sel sasaran yang spesifik baginya. Setiap interaksi antara suatu hormon dengan reseptor sel sasarannya menghasilkan respons yang sangat khas yang berbeda di antara hormon-hormon dan di antara sel-sel sasaran berbeda yang dipengaruhi oleh hormon yang sama. Baik lokasi reseptor di dalam sel sasaran maupun mekanisme induksi respons oleh pengikatan hormon ke reseptornya bervariasi, bergantung pada aspek kelarutan hormon.

LOKASI RESEPTOR UNTUK HORMON HIDROFILIK DAN LIPOFILIK

Hormon dapat dikelompokkan menjadi dua kategori berdasarkan lokasi utama reseptornya:

1. Peptida dan katekolamin hidrofilik, yang sukar larut dalam lemak, tidak dapat menembus sawar membran



Gambar 4-23

Jalur steroidogenik untuk hormon-hormon steroid utama. Semua hormon steroid dihasilkan melalui serangkaian reaksi enzimatik yang memodifikasi molekul kolesterol, misalnya dengan mengubah-ubah gugus samping yang melekat padanya. Setiap organ steroidogenik hanya menghasilkan hormon steroid yang enzim-enzim pemodifikasi spesifik kolesterolnya dimiliki oleh organ tersebut. Sebagai contoh, testis memiliki enzim yang dibutuhkan untuk mengubah kolesterol menjadi testosteron (hormon seks pria), sementara ovarium memiliki enzim-enzim yang dibutuhkan untuk menghasilkan progesteron dan berbagai estrogen (hormon seks wanita).

lemak sel sasaran. Hormon kelompok ini berikatan dengan reseptor spesifik yang terletak di permukaan membran plasma luar sel sasaran.

2. Hormon tiroid dan steroid lipofilik mudah menembus membran permukaan dan berikatan dengan reseptor spesifik yang terletak di dalam sel sasaran.

CARA UMUM KERJA HORMON HIDROFILIK DAN LIPOFILIK

Meskipun menimbulkan respons biologis yang beragam namun semua hormon pada akhirnya mempengaruhi sel sasaran mereka dengan mengubah protein sel melalui tiga cara umum:

1. Sebagian kecil hormon hidrofilik, setelah berikatan dengan reseptor di permukaan sel sasaran, mengubah permeabilitas sel (membuka atau menutup saluran untuk satu atau lebih ion) dengan mengubah konformasi (bentuk) protein-protein pembentuk saluran yang telah ada di membran.
2. Sebagian besar hormon hidrofilik berfungsi dengan mengaktifkan sistem pembawa pesan kedua di dalam sel

sasaran. Pengaktifan ini secara langsung mengubah aktivitas protein intrasel yang sudah ada, biasanya enzim, untuk menghasilkan efek yang diinginkan.

3. Semua hormon lipofilik terutama berfungsi dengan mengaktifkan gen-gen spesifik di sel sasaran untuk menyebabkan pembentukan protein intrasel baru, yang pada gilirannya menghasilkan efek yang diinginkan. Protein yang baru ini dapat berupa enzim atau protein struktural.

Marilah kita teliti dua mekanisme utama kerja hormon (pengaktifan sistem pembawa pesan kedua dan pengaktifan gen) secara lebih detail.

■ Hormon hidrofilik mengubah protein yang sudah ada melalui sistem pembawa pesan kedua.

Sebagian besar hormon hidrofilik (peptida dan katekolamin) berikatan dengan reseptor membran permukaan dan menghasilkan efeknya di sel sasaran dengan bekerja melalui sistem pembawa pesan kedua untuk mengubah aktivitas

protein yang sudah ada. Terdapat dua jalur pembawa pesan kedua yang utama: Satu menggunakan **adenosin monofosfat siklik (AMP siklik atau cAMP)** sebagai pembawa pesan kedua, dan yang lain menggunakan Ca^{2+} .

JALUR PEMBAWA PESAN KEDUA AMP SIKLIK

Dalam penjelasan berikut tentang jalur cAMP, langkah-langkah yang diberi nomor berkaitan dengan langkah-langkah bernomor di Gambar 4-24 (h. 130)

1. Pengikatan pembawa pesan ekstrasel yang sesuai (pembawa pesan pertama) ke reseptornya di membran permukaan akhirnya mengaktifkan enzim **adenilil siklase** (langkah 1), yang terletak di sisi sitoplasma membran plasma. Suatu "kurir" terikat membran, **protein G**, bekerja sebagai perantara antara reseptor dan adenilil siklase. Protein G ditemukan di permukaan dalam membran plasma. Protein G non-aktif terdiri dari kompleks subunit alfa (α), beta (β), dan gamma (γ). Saat ini telah ditemukan sejumlah protein G berbeda dengan subunit α bervariasi. Berbagai protein G ini diaktifkan sebagai respons terhadap pengikatan pembawa pesan pertama ke reseptor di permukaan sel. Ketika pembawa pesan pertama berikatan dengan reseptornya, reseptor melekat ke protein G yang sesuai, menyebabkan pengaktifan subunit α . Setelah aktif, subunit α terpisah dari kompleks protein G dan bergerak di sepanjang permukaan dalam membran plasma sampai mencapai suatu protein efektor. Protein efektor ini adalah saluran ion atau enzim di dalam membran. Subunit α berikatan dengan protein efektor dan mengubah aktivitasnya. Di jalur AMP siklik, adenilil siklase adalah protein efektor yang diaktifkan. Para peneliti telah mengidentifikasi lebih dari 300 reseptor berbeda yang menyampaikan instruksi pembawa pesan ekstrasel melintasi membran ke protein efektor melalui protein G.
2. Adenilil siklase menginduksi perubahan ATP intrasel menjadi cAMP dengan memutuskan dua fosfat (langkah 2). (Ini adalah ATP yang sama dengan yang digunakan sebagai "uang" energi di tubuh).
3. cAMP, dengan bekerja sebagai pembawa pesan kedua intrasel, memicu suatu rangkaian reaksi biokimia yang telah terprogram di dalam sel untuk menghasilkan respons yang telah ditentukan oleh pembawa pesan pertama. Mula-mula cAMP mengaktifkan suatu enzim intrasel spesifik, **protein kinase A** (langkah 3).
4. Protein kinase A, selanjutnya, memfosforilasi (melekatkan sebuah gugus fosfat dari ATP ke) protein intrasel spesifik yang sudah ada (langkah 4), misalnya suatu enzim yang penting dalam jalur metabolik tertentu.
5. Fosforilasi menyebabkan protein berubah bentuk dan fungsinya (mengaktifkan atau menghambatnya) (langkah 5).
6. Protein yang telah berubah ini menimbulkan perubahan pada fungsi sel (langkah 6). Perubahan yang terjadi adalah respons fisiologik akhir sel sasaran terhadap pembawa pesan pertama. Sebagai contoh, aktivitas suatu

protein enzimatis tertentu yang mengatur proses metabolik tertentu dapat meningkat atau menurun.

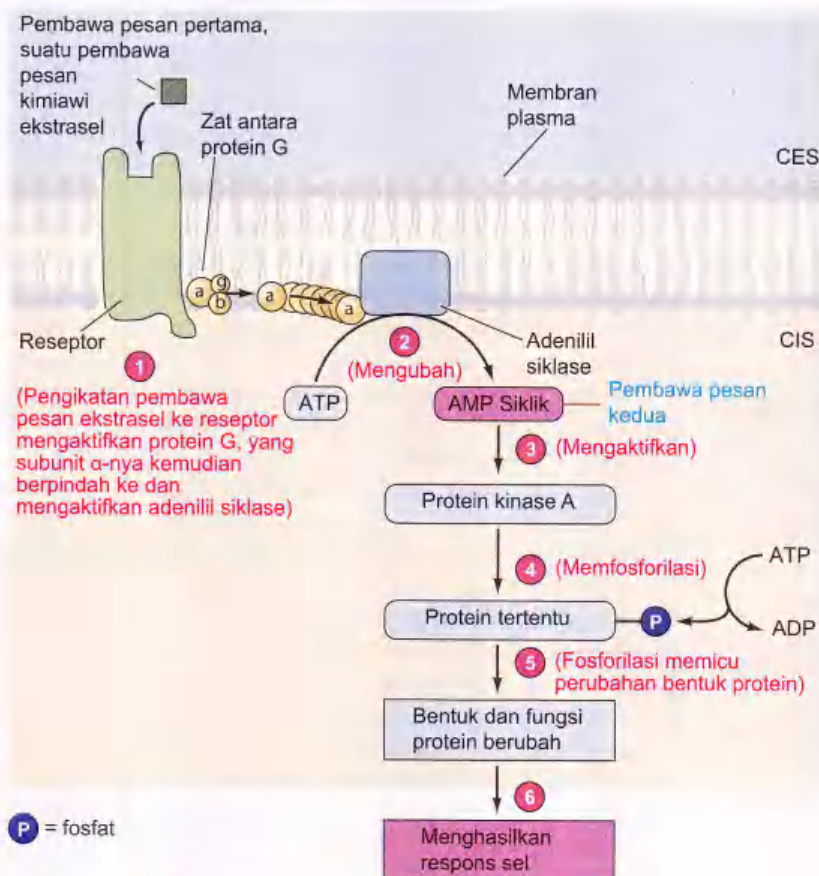
Setelah respons terlaksana dan pembawa pesan pertama dikeluarkan, subunit α kembali menyatu dengan subunit β dan γ untuk memulihkan kompleks protein G inaktif. AMP siklik dan bahan-bahan kimia lain yang ikut serta diinaktifkan sehingga pesan intrasel "terhapus" dan respons dapat dihentikan. Jika tidak maka sekali terjadi respons akan berlangsung tanpa henti sampai sel kehabisan bahan yang diperlukan.

Perhatikan bahwa jalur transduksi sinyal ini, langkah-langkah yang melibatkan pembawa pesan pertama ekstrasel, reseptor, kompleks protein G, dan protein efektor terjadi di *membran plasma* dan menyebabkan pengaktifan pembawa pesan kedua. Pembawa pesan ekstrasel tidak dapat masuk ke dalam sel untuk "secara pribadi" menyerahkan pesannya kepada protein yang melaksanakan respons yang diinginkan. Pembawa pesan ini memicu proses-proses yang mengaktifkan pembawa pesan intrasel, cAMP. Pembawa pesan kedua ini kemudian memicu suatu reaksi biokimia berantai *di dalam sel* yang menyebabkan timbulnya respons sel.

Berbagai jenis sel memiliki protein jadi yang berbeda-beda, yang tersedia untuk difosforilasi dan dimodifikasi oleh protein kinase A. Karena itu, *satu jenis pembawa pesan kedua, cAMP, dapat memicu beragam respons di sel yang berbeda*, bergantung pada protein apa yang mengalami modifikasi. AMP siklik dapat dianggap sebagai suatu "tombol" molekular yang sering dipakai untuk "menyalakan" (atau "memadamkan") berbagai proses sel, bergantung pada jenis aktivitas protein yang akhirnya termodifikasi di berbagai sel sasaran. Jenis protein yang diubah oleh pembawa pesan kedua bergantung pada spesialisasi masing-masing sel. Hal ini dapat diibaratkan sebagai kemampuan menerangi atau mendinginkan suatu ruangan bergantung pada apakah tombol yang anda tekan dihubungkan ke alat khusus untuk menyalakan lampu atau ke alat khusus untuk menciptakan gerakan udara (kipas angin). Di tubuh, variabilitas respons ketika tombol dinyalakan bergantung pada perbedaan yang telah diprogram secara genetik pada sekumpulan protein di sel-sel yang berbeda. Sebagai contoh, pengaktifan sistem cAMP menyebabkan modifikasi kecepatan denyut jantung di jantung, stimulasi pembentukan hormon seks wanita di ovarium, penguraian simpanan glukosa di hati, kontrol konservasi air sewaktu pembentukan urin di ginjal, pembentukan jejak-jejak ingatan sederhana di otak, dan persepsi rasa manis oleh papil kecap.

SISTEM PEMBAWA PESAN KEDUA Ca^{2+}

Sebagian sel menggunakan Ca^{2+} , bukan cAMP, sebagai pembawa pesan kedua. Dalam hal ini, pengikatan pembawa pesan pertama dengan reseptor permukaan akhirnya menyebabkan, dengan bantuan protein G, pengaktifan enzim **fosfolipase C**, suatu protein efektor yang terikat ke sisi dalam membran (langkah 1 di Gambar 4-25). Enzim ini menguraikan **fosfatidilinositol bisfosfat** (disingkat **PIP₂**), suatu komponen dari ekor molekul fosfolipid di dalam membran itu sendiri. Produk pemecahan **PIP₂** adalah **diasilgliserol (DAG)** dan **inositol trisfosfat (IP₃)** (langkah 2). **IP₃** adalah fragmen yang



- 1 Pengikatan pembawa pesan ekstrasel, pembawa pesan pertama, ke reseptor membran permukaan mengaktifkan enzim adenilil siklase yang terikat membran melalui perantaraan protein G.
- 2 Adenilil siklase mengubah ATP intrasel menjadi AMP siklik.
- 3 AMP siklik bekerja sebagai pembawa pesan kedua intrasel, memicu respons sel yang diinginkan dengan mengaktifkan protein kinase A.
- 4 Protein kinase A pada gilirannya memfosforilasi protein intrasel tertentu.
- 5 Fosforilasi memicu perubahan bentuk dan fungsi protein tersebut.
- 6 Protein yang telah berubah tersebut kemudian melaksanakan respons sel sesuai dengan yang diperintahkan oleh pembawa pesan ekstrasel.

Gambar 4-24

Mekanisme kerja hormon hidrofilik melalui pengaktifan AMP siklik dan pembawa pesan kedua

berperan dalam memetabolisasi simpanan Ca^{2+} intrasel untuk meningkatkan Ca^{2+} sitosol (langkah 3). Kalsium kemudian mengambil alih peran pembawa pesan kedua, yang akhirnya menyebabkan terjadinya respons yang ditentukan oleh pembawa pesan pertama. Banyak dari proses sel dependen Ca^{2+} dipicu oleh pengaktifan **kalmmodulin**, suatu protein pengikat Ca^{2+} intrasel (langkah 4). Pengaktifan kalmmodulin oleh Ca^{2+} serupa dengan pengaktifan protein kinase A oleh cAMP. Dari sini pola kedua jalur serupa. Kalmmodulin yang telah aktif mengubah bentuk dan fungsi protein sel lain (langkah 5), baik mengaktifkannya maupun menghambatnya. Protein inilah yang menghasilkan respons sel yang diinginkan (langkah 6). (Secara bersamaan, produk penguraian PIP_2 lainnya, DAG, memicu jalur pembawa pesan kedua yang lain. DAG mengaktifkan *protein kinase C* (PKC), yang pada gilirannya menghasilkan respons sel dengan memfosforilasi protein-protein sel tertentu).

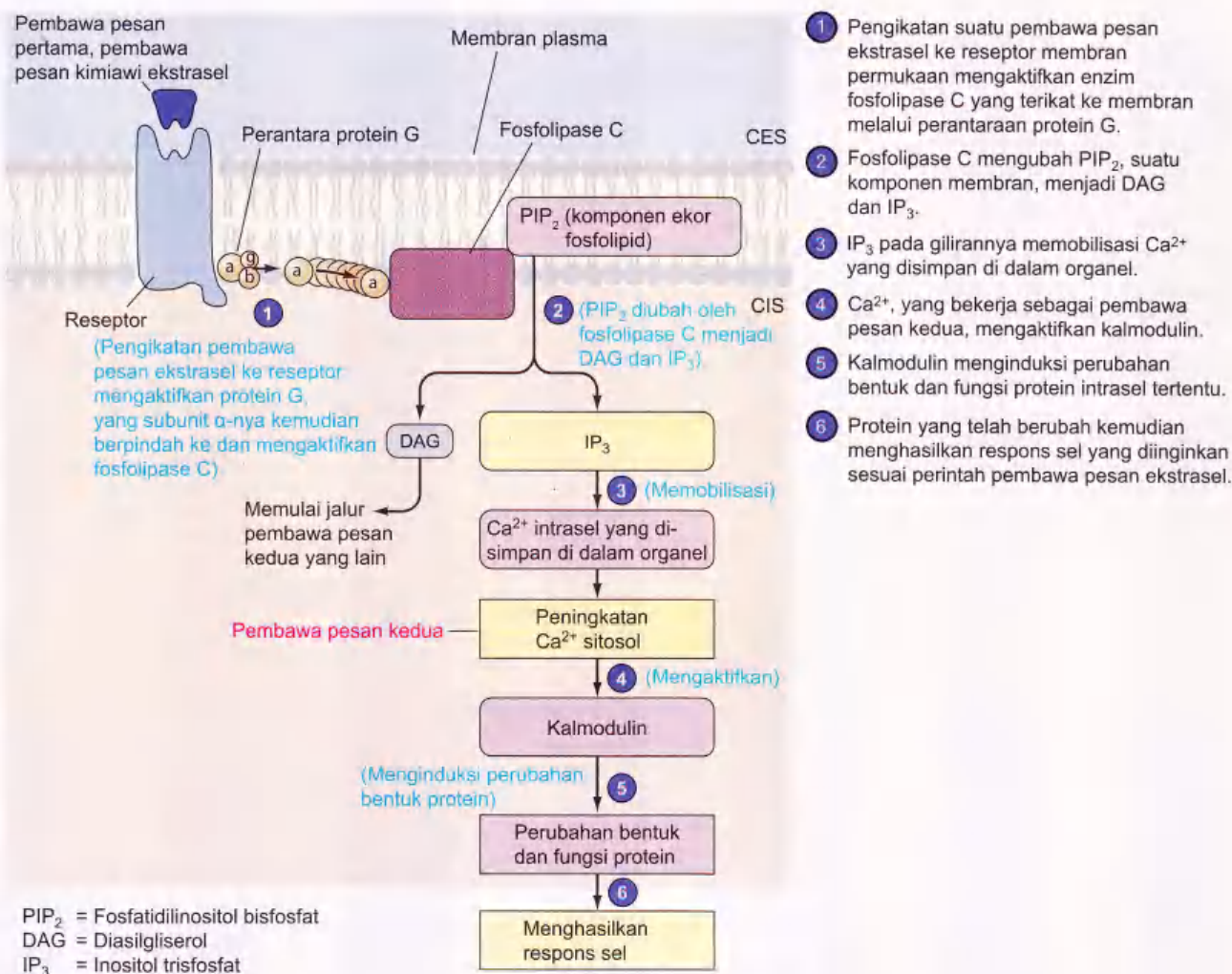
Jalur cAMP dan Ca^{2+} sering bertumpang tindih dalam menghasilkan aktivitas sel tertentu. Sebagai contoh, cAMP dan Ca^{2+} dapat mempengaruhi satu sama lain. Kalmmodulin yang diaktifkan oleh kalsium dapat mengatur adenilil siklase dan dengan demikian mempengaruhi cAMP, sementara protein kinase A dapat memfosforilasi dan, karenanya, mengubah aktivitas pembawa atau saluran Ca^{2+} .

Meskipun jalur cAMP dan Ca^{2+} adalah sistem pembawa pesan kedua yang paling banyak dijumpai namun bukan satu-satunya. Sebagai contoh, di beberapa sel **guanosin monofosfat siklik (GMP siklik)** berfungsi sebagai pembawa pesan kedua dalam suatu sistem yang analog dengan sistem cAMP.

Banyak hormon hidrofilik menggunakan cAMP sebagai pembawa pesan keduanya. Beberapa memakai Ca^{2+} intrasel dalam peran ini; bagi yang lain; pembawa pesan keduanya masih belum jelas. Ingatlah bahwa pengaktifan pembawa pesan kedua adalah suatu mekanisme universal yang digunakan oleh berbagai pembawa pesan ekstrasel selain hormon hidrofilik. (Lihat fitur dalam boks, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi, untuk penjelasan tentang suatu jalur transduksi sinyal yang mengejutkan – jalur yang menyebabkan sel bunuh diri).

AMPLIFIKASI OLEH JALUR PEMBWA PESAN KEDUA

Beberapa hal penting tentang pengaktifan reseptor dan proses-proses selanjutnya layak diperhatikan. Pertama, dengan melihat jumlah langkah yang berperan dalam sistem pembawa pesan kedua, anda mungkin bertanya-tanya mengapa sedemi-



Gambar 4-25

Pengaktifan sistem pembawa pesan kedua kalsium oleh pembawa pesan ekstrasel

kian banyak sel menggunakan sistem kompleks yang sama untuk melaksanakan sedemikian banyak fungsi. Banyaknya langkah pada jalur pembawa pesan kedua sebenarnya menguntungkan, karena **efek multiplikasi** jalur ini sangat memperkuat sinyal awal. Amplifikasi berarti bahwa kekuatan keluaran suatu sistem jauh lebih besar daripada masukannya. Pengikatan satu molekul pembawa pesan ekstrasel ke reseptornya mengaktifkan sejumlah molekul adenilil siklase (marilah kita anggap 10), yang masing-masing mengaktifkan banyak (dalam contoh hipotetis kita, katakan 100) molekul cAMP. Setiap molekul cAMP kemudian bekerja pada satu protein kinase A, yang memfosforilasi dan karenanya mempengaruhi banyak (kembali kita andaikan 100) protein spesifik, misalnya enzim. Setiap enzim, pada gilirannya, bertanggung jawab menghasilkan banyak (mungkin 100) molekul produk tertentu, misalnya produk sekretorik. Hasil dari proses berjenjang ini, dengan satu proses memicu proses berikutnya dalam rangkaian, adalah amplifikasi luar biasa sinyal awal. Dalam contoh hipotetis kita, satu molekul pembawa pesan kimiawi berperan menghasilkan 10 juta molekul produk sekretorik. Dengan cara

ini, konsentrasi hormon dan pembawa pesan kimiawi lain yang sangat rendah sudah dapat memicu respons sel yang mencolok.

MODIFIKASI JALUR PEMBWA PESAN KEDUA

Meskipun reseptor membran berfungsi sebagai penghubung antara pembawa pesan pertama ekstrasel dan pembawa pesan kedua intrasel dalam pengaturan aktivitas-aktivitas sel tertentu, reseptor itu sendiri juga sering berada di bawah kontrol. Pada banyak keadaan, jumlah dan afinitas (daya ikat reseptor atas pembawa pesan kimiawinya) dapat berubah, bergantung pada keadaan. Sebagai contoh, jumlah reseptor untuk hormon insulin dapat turun sebagai respons terhadap peningkatan kronik insulin dalam darah. Kemudian, saat kita membahas kelenjar-kelenjar endokrin spesifik secara detil, anda akan mempelajari lebih banyak tentang mekanisme yang mengatur responsivitas sel sasaran terhadap hormonnya ini.

CATATAN KLINIS. Banyak proses penyakit dapat dikaitkan dengan malfungsi reseptor atau defek di salah satu

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Bunuh Diri Sel Terprogram: Contoh Mengejutkan Jalur Transduksi Sinyal

Pada sebagian besar kasus, jalur transduksi sinyal yang dipicu oleh pengikatan suatu pembawa pesan kimiawi ekstrasel dengan reseptor membran permukaan ditujukan untuk mendorong fungsi yang sesuai, pertumbuhan, kelangsungan hidup, atau reproduksi sel. Sebaliknya, setiap sel memiliki jalur inheren tak lazim yang, jika terpicu, menyebabkan sel melakukan bunuh diri dengan mengaktifkan enzim-enzim penggunting protein intrasel, yang memotong sel menjadi kepingan-kepingan kecil yang mudah dibersihkan. Kematian sel terprogram yang disengaja ini disebut **apoptosis**. (Kata ini berarti "terlepas", dalam kaitannya dengan membuang sel yang tidak lagi bermanfaat, seperti daun rontok pada musim gugur). Apoptosis adalah bagian normal dari kehidupan—sel-sel yang menjadi berlebih atau terganggu dipicu untuk menghancurkan dirinya sendiri demi tujuan yang lebih besar yaitu pemeliharaan kesehatan tubuh keseluruhan.

Peran Apoptosis

Di sini adalah contoh-contoh peran penting yang dilakukan oleh program pengorbanan intrinsik ini:

- *Eliminasi diri sel-sel tertentu yang dapat diperkirakan adalah bagian normal dari perkembangan.* Sel-sel tertentu yang tidak diinginkan yang diproduksi selama perkembangan diprogram untuk membunuh diri mereka sendiri. Selama perkembangan seorang wanita, misalnya, apoptosis secara sengaja menghilangkan duktus embrionik yang dapat membentuk saluran reproduksi pria. Demikian juga, apoptosis membentuk jari tangan dari tangan berbentuk kantung dengan menghilangkan membran mirip jala di antara jari-jari tersebut.
- *Apoptosis penting dalam perputaran/pertukaran (turn-over) jaringan*

pada tubuh orang dewasa. Fungsi optimal sebagian besar jaringan bergantung pada keseimbangan antara produksi sel baru dan destruksi diri sel. Keseimbangan ini mempertahankan jumlah sel yang sesuai di suatu jaringan sembari menjamin pasokan sel segar yang berada dalam puncak kinerjanya.

- *Kematian sel terprogram berperan penting dalam sistem imun.* Apoptosis adalah salah satu cara untuk menghilangkan sel yang terinfeksi oleh virus berbahaya. Selain itu, sel darah putih yang melawan infeksi dan telah melaksanakan tugasnya serta tidak lagi diperlukan akan mematikan dirinya sendiri.
- *Sel-sel yang tidak diinginkan yang mengancam homeostasis biasanya disingkirkan dari tubuh dengan apoptosis.* Yang termasuk dalam daftar "korban" ini adalah sel tua, sel yang mengalami kerusakan tak tersembuhkan akibat terpajan ke radiasi atau racun lain, dan sel yang mungkin akan kacau. Banyak sel mutan dieliminasi dengan cara ini sebelum benar-benar menjadi kanker.

Perbandingan Apoptosis dan Nekrosis

Apoptosis bukan satu-satunya cara kematian sel, namun ini adalah cara yang paling rapi. Apoptosis adalah cara terkontrol, disengaja, rapi untuk menghilangkan sel-sel yang tidak lagi dibutuhkan atau menimbulkan ancaman bagi tubuh. Bentuk lain kematian sel, **nekrosis** (memiliki arti "membuat mati") adalah pembunuhan yang tidak terkendali, tidak disengaja, dan "kotor" pada sel-sel berguna yang mengalami cedera berat oleh sesuatu dari luar sel, misalnya pukulan fisik, kekurangan O_2 , atau penyakit. Sebagai contoh, selama serangan jantung, sel-sel otot jantung yang kekurangan

pasokan O_2 akibat penyumbatan total pembuluh darah yang mendarahnya, mati akibat nekrosis (lihat h. 362). Meskipun nekrosis dan apoptosis sama-sama menyebabkan kematian, tahap-tahap yang terlibat sangat berbeda. Pada nekrosis, sel yang mati adalah korban yang pasif, sementara pada apoptosis sel secara aktif ikut serta dalam kematiannya sendiri. Pada nekrosis, sel yang cedera tidak dapat memompa keluar Na^+ seperti biasa. Akibatnya, air masuk melalui osmosis, menyebabkan sel membengkak dan pecah. Biasanya pada nekrosis gangguan yang menyebabkan kematian sel juga mencederai banyak sel sekitar sehingga banyak sel sekitar membengkak dan pecah bersamanya. Pelepasan isi sel ke dalam jaringan sekitar memicu respons peradangan di tempat kerusakan tersebut (lihat h. 450). Sayangnya, respons peradangan memiliki kemungkinan merusak sel-sel sekitar yang masih sehat.

Sebaliknya, apoptosis terjadi pada sel tertentu tanpa mengenai sel-sel sekitar. Sel yang memberi sinyal untuk bunuh diri melepaskan dirinya dari sel-sel sekitar kemudian menciut, bukan membengkak dan pecah. Sebagai senjatanya yang mematikan, sel yang bunuh diri tersebut mengaktifkan suatu jenjang enzim pemotong protein intrasel yang dalam keadaan normal inaktif, **kaspase**, yang membunuh sel dari dalam. Ketika sel diberi sinyal untuk menjalani apoptosis, mitokondria menjadi bocor sehingga **sitokrom c** keluar ke dalam sitosol. Sitokrom c, suatu komponen rantai transpor elektron, biasanya ikut serta dalam fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan ATP (lihat h. 38). Di luar lingkungan normalnya di mitokondria, sitokrom c mengaktifkan jenjang kaspase. Sekali diaktifkan, enzim-enzim golongan kaspase ini bekerja seperti gunting

dari berbagai komponen jalur transduksi sinyal. Sebagai contoh, gangguan reseptor merupakan penyebab cebol Laron (*Laron dwarfism*). Pada penyakit ini, pasien bertubuh sangat pendek meskipun kadar hormon pertumbuhannya normal, karena jaringan tidak dapat merespons secara normal terhadap hormon pertumbuhan. Hal ini bertentangan dengan jenis cebol yang lebih umum di mana tubuh pasien sangat pendek karena defisiensi hormon pertumbuhan.

Setelah mempelajari cara-cara hormon hidrofilik menimbulkan perubahan pada sel sasarannya, kini kita akan berfokus pada mekanisme kerja hormon lipofilik.

■ Dengan merangsang gen, hormon lipofilik mendorong sintesis protein baru.

Semua hormon lipofilik (hormon steroid dan tiroid) berikatan dengan reseptor intrasel dan terutama menghasilkan efek di sel sasarannya dengan mengaktifkan gen-gen tertentu untuk mensintesis protein struktural atau enzimatik baru. Langkah-langkah dalam proses berikut ini berkorelasi dengan angka-angka di Gambar 4-26, h. 135:

1. Hormon lipofilik bebas (hormon yang tidak terikat ke pembawa) berdifusi menembus membran plasma sel

molekul untuk membongkar sel secara sistematis. Dengan menggunting protein demi protein, enzim-enzim ini memotong nukleus, menguraikan DNA yang esensial untuk kehidupan, lalu menguraikan sitoskeleton penentu bentuk internal, dan akhirnya memecah-mecah sel itu sendiri menjadi paket-paket terbungkus membran yang mudah dibersihkan. Yang penting, isi sel yang mati tetap terbungkus oleh membran plasma sepanjang proses bunuh diri ini sehingga isi intrasel yang berpotensi merusak tidak keluar seperti pada nekrosis. Tidak terjadi respons peradangan sehingga sel-sel sekitar tidak terganggu. Sel-sel di sekitar malah dengan cepat menelan dan menghancurkan fragmen-fragmen sel apoptotik dengan fagositosis. Produk penguraian didaur ulang untuk tujuan lain sesuai kebutuhan. Sementara itu, jaringan secara keseluruhan terus berfungsi normal, dengan sel apoptotik diam-diam mematikan dirinya sendiri.

Kontrol Apoptosis

Jika di setiap sel terdapat kaspase-kaspase poten yang dapat merusak sel itu sendiri, apa yang secara normal menjaga enzim-enzim kuat ini tetap berada di bawah kendali (yaitu, dalam bentuk inaktif) saat sel yang bermanfaat bagi tubuh dan layak hidup? Demikian juga, apa yang mengaktifkan jenjang kaspase di sel yang tidak diinginkan yang ditakdirkan untuk mengeliminasi dirinya sendiri? Karena pentingnya keputusan hidup-atau-mati ini, tidaklah mengherankan bahwa terdapat banyak jalur yang mengontrol secara ketat apakah suatu sel hidup atau mati. Sebuah sel secara normal menerima "sinyal kelangsungan hidup" secara terus-menerus, yang meyakinkan sel bahwa ia bermanfaat

bagi tubuh, bahwa semua di lingkungan sekitar sel baik-baik saja, dan bahwa segala sesuatu di dalam sel bekerja dengan baik. Sinyal-sinyal ini mencakup faktor pertumbuhan spesifik jaringan, hormon-hormon tertentu, dan kontak yang sesuai dengan sel-sel tetangga dan matriks ekstrasel. Sinyal-sinyal kelangsungan hidup ekstrasel ini memicu jalur-jalur intrasel yang menghambat pengaktifan jenjang kaspase sehingga perangkat kematian sel dapat ditahan. Sebagian besar sel terprogram untuk bunuh diri jika mereka tidak mendapat sinyal kelangsungan hidup yang "menen-teramkan" tersebut. Jika jalur-jalur intrasel pelindung tersebut dihilangkan maka enzim-enzim penggunting protein yang mematikan akan beraksi. Sebagai contoh, terhentinya sinyal dari faktor pertumbuhan atau terlepasnya sel dari matriks ekstrasel menyebabkan sel tersebut segera bunuh diri.

Selain itu, sel memperlihatkan "reseptor kematian" di membran plasmanya yang menerima "sinyal kematian" ekstrasel, misalnya dari hormon tertentu atau pembawa pesan kimiawi spesifik dari sel darah putih. Pengaktifan jalur kematian oleh sinyal-sinyal ini dapat menggilas jalur-jalur penyelamat nyawa yang diaktifkan oleh sinyal kelangsungan hidup. Jalur transduksi kematian sel dengan cepat menyalakan perangkat apoptotik internal, mendorong sel ke kematiannya sendiri. Demikian juga, perangkat bunuh-diri diaktifkan ketika sel menderita kerusakan intrasel yang tidak dapat diperbaiki. Karena itu, sebagian sinyal menghambat apoptosis, sementara yang lain mengaktifkannya. Apakah sebuah sel akan hidup atau mati bergantung pada sinyal mana yang mendominasi pada setiap waktu.

Meskipun semua sel memiliki perangkat kematian yang sama namun sinyal yang menginduksi mereka untuk bunuh diri bervariasi.

Mengingat bahwa kehidupan setiap sel bergantung pada keseimbangan yang rawan ini setiap saat, tidaklah mengherankan bahwa kegagalan kontrol apoptosis—yang menyebabkan bunuh diri sel berlebihan atau kekurangan—tampaknya berperan pada banyak penyakit penting. Aktivitas apoptotik berlebihan dipercaya ikut berperan dalam kematian sel otak pada penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, dan *stroke*, serta kematian dini sel-sel penahan infeksi pada AIDS. Sebaliknya, apoptosis yang terlalu sedikit kemungkinan besar berperan dalam kanker. Bukti-bukti mengisyaratkan bahwa sel kanker tidak merespons terhadap sinyal-sinyal ekstrasel normal yang mendorong kematian sel. Karena tidak mati setelah mendapat sinyal yang sesuai maka sel-sel ini terus tumbuh tak terkendali, membentuk massa kacau yang lepas kontrol.

Apoptosis saat ini merupakan salah satu topik penelitian yang paling "panas". Para peneliti berlomba untuk menguraikan berbagai faktor yang berperan dalam jalur transduksi sinyal yang mengendalikan proses ini. Harapan mereka adalah menemukan cara untuk memperbaiki perangkat apoptotik untuk mencari terapi-terapi baru untuk berbagai penyakit mematikan.

sasaran dan berikatan dengan reseptor spesifiknya di dalam sel (langkah 1). Sebagian besar reseptor hormon lipofilik terletak di nukleus.

2. Setiap reseptor memiliki regio spesifik untuk berikatan dengan hormonnya dan regio lain untuk berikatan dengan DNA. Reseptor tidak dapat mengikat DNA kecuali jika ia mula-mula mengikat hormonnya. Setelah hormon berikatan dengan reseptor, kompleks hormon-reseptor ini kemudian berikatan dengan DNA di tempat pengikatan spesifik di DNA yang dikenal sebagai **hormone response element** (HRE, elemen respons hormon) (langkah 2). Ber-

bagai hormon steroid dan hormon tiroid, setelah berikatan dengan reseptor masing-masing, melekat ke HRE yang berbeda di DNA. Sebagai contoh, kompleks estrogen-reseptor berikatan di elemen respons estrogen DNA.

3. Pengikatan kompleks hormon-reseptor dengan DNA akhirnya "menyalakan" suatu gen spesifik di sel sasaran. Gen ini mengandung kode/sandi untuk membentuk protein tertentu. Kode gen yang diaktifkan ini ditranskripsikan menjadi *messenger RNA* (mRNA) komplementer (langkah 3).

4. mRNA yang baru meninggalkan nukleus dan masuk ke sitoplasma (langkah 4).
5. Di sitoplasma, mRNA berikatan dengan ribosom, "meja kerja" tempat penyusunan protein baru. Di sini, mRNA mengarahkan sintesis protein baru sesuai kode DNA pada gen yang diaktifkan di atas (langkah 5).
6. Protein yang baru dibentuk, baik struktural maupun enzimatis, menghasilkan respons fisiologis sel sasaran terhadap hormon (langkah 6).

Melalui mekanisme ini, hormon lipofilik yang berbeda mengaktifkan gen yang berbeda pula sehingga timbul efek biologis yang beragam.

Meskipun sebagian besar kerja steroid terjadi melalui pengikatan hormon ke reseptor intraselnya yang menyebabkan pengaktifan gen, studi-studi terakhir mengungkapkan adanya mekanisme lain yang digunakan hormon steroid untuk menimbulkan efek-efek yang terlalu cepat untuk diperantarai oleh transkripsi gen. Para peneliti telah mempelajari bahwa sebagian hormon steroid, terutama beberapa hormon seks, berikatan dengan reseptor steroid unik di membran plasma, selain berikatan dengan reseptor steroid tradisional di nukleus. Pengikatan di membran ini menyebabkan *efek reseptor steroid nongenomik*, yaitu, efek yang dilaksanakan oleh sesuatu di luar perubahan aktivitas gen, misalnya dengan menginduksi perubahan fluks ion melewati membran atau mengubah aktivitas enzim-enzim sel.

■ Respons hormon lebih lambat dan lebih lama daripada respons saraf.

Dibandingkan dengan respons saraf yang terlaksana dalam hitungan milidetik, kerja hormon relatif lambat dan berkepanjangan, memerlukan waktu beberapa menit sampai beberapa jam setelah hormon berikatan dengan reseptornya. Variabilitas waktu awitan untuk respons hormon ini bergantung pada mekanisme yang digunakan. Hormon yang bekerja melalui sistem pembawa pesan kedua untuk mengubah aktivitas enzim yang sudah ada, sudah bekerja maksimal dalam beberapa menit. Sebaliknya, respons hormon yang memerlukan sintesis protein baru mungkin memerlukan waktu hingga beberapa jam sebelum efek timbul.

Juga berbeda dari respons saraf yang cepat selesai setelah sinyal pemicu berhenti, respons hormon menetap untuk beberapa waktu setelah hormon tidak lagi terikat ke reseptornya. Sekali suatu enzim diaktifkan sebagai respons terhadap *input* hormon hidrofilik, enzim tersebut tidak lagi bergantung pada keberadaan hormon. Karena itu, respons bertahan hingga enzim dinaktifkan. Demikian juga, sekali suatu protein terbentuk sebagai respons terhadap *input* hormon lipofilik, protein tersebut terus berfungsi hingga terurai. Akibatnya, efek hormon biasanya berlangsung hingga beberapa lama setelah penghentiannya. Dapat diperkirakan bahwa respons yang bergantung pada sintesis protein bertahan lebih lama daripada yang ditimbulkan oleh pengaktifan enzim.

Selanjutnya kita akan membandingkan persamaan dan perbedaan respons saraf dan hormon di tingkat sistem.

PERBANDINGAN SISTEM SARAF DAN SISTEM ENDOKRIN

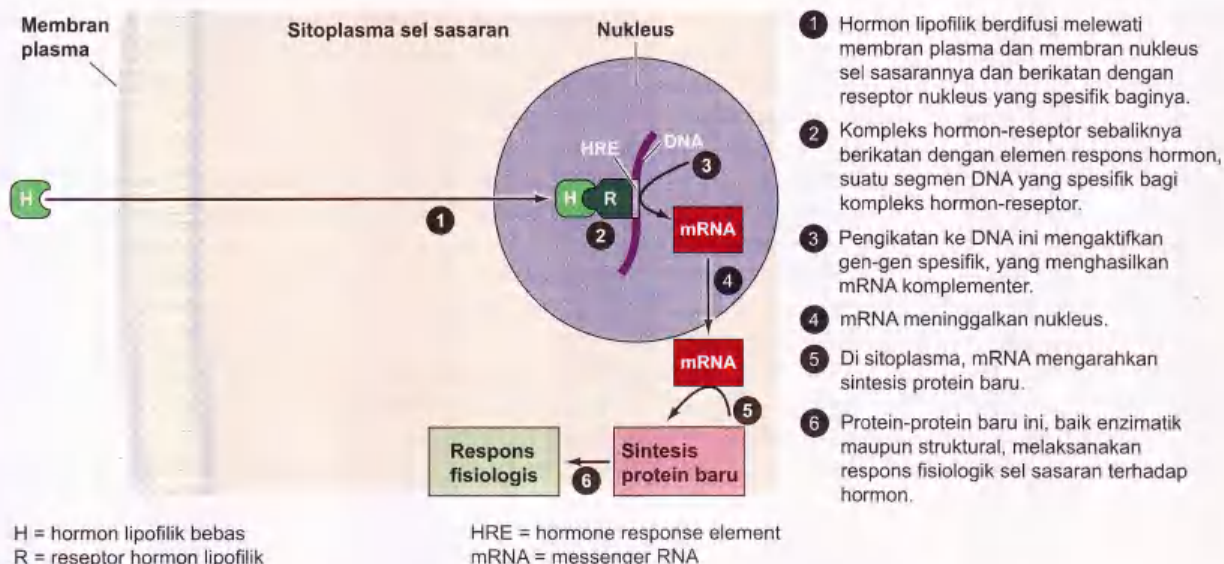
Seperti anda ketahui, sistem saraf dan endokrin adalah dua sistem regulatorik utama tubuh. **Sistem saraf** dengan cepat menyalurkan impuls listrik ke otot rangka dan kelenjar eksokrin yang disarafinya. **Sistem endokrin** mengeluarkan hormon ke dalam darah untuk disalurkan ke tempat kerja yang terletak jauh. Meskipun kedua sistem ini berbeda dalam banyak segi, namun juga memiliki banyak kesamaan (Tabel 4-5). Keduanya akhirnya mengubah sel sasaran (tempat kerja) dengan mengeluarkan pembawa pesan kimiawi (neurotransmitter pada sel saraf, hormon pada sel endokrin) yang berikatan dengan reseptor spesifik di sel sasaran. Pengikatan ini memicu respons sel yang ditentukan oleh sistem regulatorik. Marilah kita teliti perbedaan anatomik antara kedua sistem ini serta berbagai cara yang digunakan untuk menimbulkan efek spesifik.

■ Sistem saraf adalah sistem "kabel", dan sistem endokrin adalah sistem "nirkabel".

Secara anatomis, sistem saraf dan endokrin cukup berbeda. Pada sistem saraf, setiap sel saraf berakhir langsung di sel sasaran spesifik; yaitu, sistem saraf adalah "kabel" yang tersusun sangat spesifik membentuk jalur-jalur anatomik yang rapi untuk menyalurkan sinyal dari satu bagian tubuh ke bagian lain. Informasi dibawa di sepanjang rantai neuron ke tujuan yang diinginkan melalui perambatan potensial aksi disertai transmisi melalui sinaps. Sebaliknya, sistem endokrin adalah sistem "nirkabel" yaitu bahwa kelenjar endokrin tidak berkaitan secara anatomis dengan sel sasarannya. Pembawa pesan kimiawi endokrin disekresikan ke dalam darah dan disalurkan ke sasaran yang letaknya jauh. Pada kenyataannya, komponen-komponen sistem endokrin itu sendiri tidak secara anatomis berkaitan; kelenjar endokrin tersebar di seluruh tubuh (lihat Gambar 18-1, h. 726). Namun, secara fungsional kelenjar-kelenjar ini membentuk suatu sistem karena semuanya mengeluarkan hormon dan terjadi banyak interaksi di antara berbagai kelenjar endokrin.

■ Spesifisitas neuron disebabkan oleh kedekatan anatomik; spesifisitas endokrin disebabkan oleh spesialisasi reseptor.

Akibat perbedaan anatomik mereka, sistem saraf dan sistem endokrin memperoleh spesifisitas kerja melalui cara yang berbeda. Spesifisitas komunikasi saraf bergantung pada keamatan hubungan anatomik sel saraf dengan sel sasarannya, sehingga setiap neuron memiliki jangkauan pengaruh yang sangat sempit. Neurotransmitter dibebaskan dengan distribusi terbatas ke sel-sel sasaran sekitar lalu cepat dinaktifkan atau



Gambar 4-26

Mekanisme kerja hormon lipofilik melalui pengaktifan gen

(Sumber: Diadaptasi dengan ijin dari George A. Hedge, Howard D. Colby, dan Robert L. Goodman, *Clinical Endocrine Physiology* [Philadelphia: WB Saunders Company, 1987], Gbr. 1-9, h. 20).

Tabel 4-5

Perbandingan Sistem Saraf dan Sistem Endokrin

SIFAT	SISTEM SARAF	SISTEM ENDOKRIN
Susunan Anatomik	Sistem "berkabel"; susunan struktur yang spesifik antara neuron dan sel sasaran; kontinuitas struktural sistem	Sistem "nirkabel"; kelenjar endokrin tersebar luas dan tidak berkaitan secara struktural satu sama lain atau dengan sel sasarannya
Jenis Pembawa Pesan Kimiawi	Neurotransmitter yang dikeluarkan ke dalam celah sinaps	Hormon yang dikeluarkan ke dalam darah
Jangkauan Pembawa Pesan Kimiawi	Sangat dekat (berdifusi menyeberangi celah sinaps)	Jarak jauh (dibawa oleh darah)
Cara Spesifisitas Efek di Sel Sasaran	Bergantung pada hubungan anatomik erat antara sel saraf dan sel sasaran	Bergantung pada spesifisitas pengikatan sel sasaran serta responsivitas terhadap hormon tertentu
Kecepatan Respons	Cepat (milidetik)	Lambat (menit sampai jam)
Lama Kerja	Singkat (milidetik)	Lambat (menit sampai hari atau lebih lama)
Fungsi Utama	Mengoordinasikan respons cepat dan tepat	Mengontrol aktivitas yang lebih memerlukan durasi daripada kecepatan

dibersihkan sebelum memperoleh akses ke darah. Sel sasaran suatu neuron memiliki reseptor untuk neurotransmitter, tetapi demikian juga banyak sel lain di lokasi yang lain, dan sel-sel ini dapat berespons terhadap mediator yang sama ini seandainya mediator tersebut sampai kepada mereka. Sebagai contoh, keseluruhan sistem sel saraf yang menyarafi seluruh otot rangka (neuron motorik) tubuh anda menggunakan neurotransmitter yang sama, *asetilkolin* (ACh), dan semua otot rangka anda memiliki reseptor ACh komplementer (Bab 8). Namun anda dapat secara spesifik menggoyangkan jempol kaki anda tanpa mempengaruhi otot lain, karena ACh dapat secara tersendiri dibebaskan dari neuron motorik yang secara spesifik tersambung ke otot pengontrol jempol kaki

anda. Jika ACh secara tak terbatas dibebaskan ke dalam darah, seperti hormon pada sistem endokrin nirkabel, maka semua otot rangka akan secara bersamaan berespons dengan berkontraksi, karena semua memiliki reseptor untuk ACh. Tentu saja hal ini tidak terjadi, karena adanya pola perkabelan tepat yang menghubungkan langsung neuron motorik dengan sel sasarannya.

Spesifisitas ini bertolak belakang dengan cara spesifisitas komunikasi pada sistem endokrin. Karena mengalir dalam darah, maka hormon dapat mencapai hampir semua jaringan. Namun meskipun distribusi hormon ke mana-mana, namun hanya sel sasaran tertentu yang berespons terhadap masing-masing hormon. Spesifisitas kerja hormon bergantung pada

spesialisasi reseptor sel sasaran. Agar suatu hormon dapat menimbulkan efeknya, hormon mula-mula harus berikatan dengan reseptor yang spesifik baginya yang terletak hanya di sel sasaran hormon. Reseptor sel sasaran bersifat sangat pemilih dalam membentuk ikatan. Reseptor ini hanya akan mengenal dan berikatan dengan hormon tertentu, meskipun ia terpapar secara bersamaan ke banyak hormon lain dalam darah, yang sebagian di antaranya sangat mirip secara struktural dengan hormon tertentu tersebut. Reseptor mengenal suatu hormon karena konformasi suatu bagian dari molekul reseptor cocok dengan bagian tertentu hormon seperti “kunci dengan anak kuncinya”. Pengikatan suatu hormon dengan reseptornya memicu reaksi yang berpuncak pada efek akhir hormon. Hormon tidak dapat mempengaruhi sel lain karena sel bukan sasaran tidak memiliki reseptor pengikat yang tepat.

■ Sistem saraf dan endokrin memiliki lingkup otoritas masing-masing tetapi saling berinteraksi secara fungsional.

Sistem saraf dan endokrin adalah sistem yang khusus mengontrol berbagai jenis aktivitas. Secara umum, sistem saraf mengatur koordinasi respons yang cepat dan tepat. Sistem ini sangat penting dalam interaksi tubuh dengan lingkungan eksternal. Sinyal saraf dalam bentuk potensial aksi cepat diantarkan di sepanjang serat sel saraf, menyebabkan pelepasan neurotransmitter di ujung saraf yang hanya harus berdifusi melintasi suatu jarak mikroskopik menuju sel sasaran sebelum respons timbul. Respons yang diperantarai oleh sistem saraf tidak saja cepat tetapi juga singkat; respons segera dihentikan setelah neurotransmitter cepat dikeluarkan dari sasarannya. Hal ini memungkinkan respons diakhiri, respons dapat cepat diulang, atau respons segera diganti dengan respons lain, sesuai kebutuhan saat itu (misalnya, perubahan cepat dalam perintah ke kelompok-kelompok otot yang diperlukan untuk berjalan). Cara kerja ini menyebabkan komunikasi saraf berlangsung sangat cepat dan tepat. Jaringan sasaran sistem saraf adalah otot dan kelenjar, terutama kelenjar eksokrin tubuh.

Sistem endokrin, sebaliknya, adalah sistem yang khusus mengontrol aktivitas-aktivitas yang lebih memerlukan durasi daripada kecepatan, misalnya mengatur metabolisme organik serta keseimbangan air dan elektrolit; mendorong pertumbuhan dan perkembangan yang lancar dan berkesinambungan; dan mengontrol reproduksi. Sistem endokrin merespons lebih lambat terhadap rangsangan pemicunya daripada sistem saraf, karena beberapa alasan. Pertama, sistem endokrin harus bergantung pada aliran darah untuk menyampaikan pembawa pesan kimiawinya dalam jarak yang jauh. Kedua, mekanisme kerja hormon di sel sasaran biasanya lebih kompleks daripada mekanisme kerja neurotransmitter sehingga memerlukan waktu lebih lama sebelum menghasilkan respons. Efek akhir sebagian dari hormon ini tidak dapat dideteksi sampai beberapa jam setelah hormon berikatan dengan reseptor sel sasaran. Juga, karena tingginya afinitas reseptor terhadap hormon pasangannya, hormon sering tetap

terikat ke reseptor untuk beberapa lama sehingga efek biologis juga memanjang. Selain itu, tidak seperti respons saraf yang berlangsung singkat dan berhenti hampir langsung setelah neurotransmitter dipindahkan, efek endokrin biasanya berlangsung beberapa waktu setelah hormon dihentikan. Respons saraf terhadap satu kali letupan pengeluaran neurotransmitter berlangsung hanya beberapa milidetik sampai detik, sementara perubahan di sel sasaran yang ditimbulkan oleh hormon berlangsung selama beberapa menit hingga beberapa hari atau, pada kasus efek hormon pertumbuhan, seumur hidup. Karena itu, kerja hormon relatif lambat dan berkepanjangan, menyebabkan kontrol endokrin sangat cocok untuk mengatur aktivitas metabolik yang memerlukan stabilitas jangka panjang.

Meskipun sistem endokrin dan saraf memiliki bidang spesialisasi masing-masing, keduanya berkaitan erat secara fungsional. Sebagian sel saraf tidak mengeluarkan neurotransmitter di sinaps tetapi malah berakhir di pembuluh darah dan mengeluarkan pembawa pesan kimiawinya (neurohormon) ke dalam darah, di mana bahan-bahan kimia ini bertindak sebagai hormon. Suatu pembawa pesan bahkan dapat menjadi neurotransmitter jika dibebaskan dari ujung saraf dan sebagai hormon jika disekresikan oleh sel endokrin. Sistem saraf secara langsung atau tak langsung mengontrol sekresi banyak hormon (lihat Bab 17). Pada saat yang sama, banyak hormon bertindak sebagai neuromodulator, mengubah efektivitas sinaps sehingga mempengaruhi sifat peka rangsang sistem saraf. Adanya hormon kunci tertentu bahkan esensial bagi perkembangan dan pematangan otak selama kehidupan janin. Selain itu, pada banyak keadaan sistem saraf dan endokrin sama-sama mempengaruhi sel sasaran yang sama secara saling melengkapi. Sebagai contoh, kedua sistem regulatorik utama ini membantu mengatur sistem sirkulasi dan pencernaan. Karena itu, banyak terdapat persinggungan regulatorik penting antara sistem saraf dan endokrin. Studi tentang hubungan ini dikenal sebagai **neuroendokrinologi**.

Dalam tiga bab berikutnya, kita akan berkonsentrasi pada sistem saraf dan akan mengulas sistem endokrin secara lebih mendalam di bab-bab selanjutnya. Di seluruh teks ini kita akan terus menunjukkan beragam cara interaksi kedua sistem ini sehingga tubuh adalah suatu keseluruhan yang terpadu, meskipun masing-masing sistem memiliki lingkup otoritas masing-masing.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Untuk mempertahankan homeostasis, sel-sel harus berkomunikasi sehingga dapat bekerja sama untuk melaksanakan kegiatan-kegiatan untuk kelangsungan hidup. Untuk menghasilkan respons yang sesuai, dua sistem regulatorik utama tubuh, sistem saraf dan sistem endokrin, pada khususnya harus berkomunikasi dengan sel sasaran yang dikontrol. Karena itu komunikasi saraf dan hormon sangat penting untuk mempertahankan lingkungan internal yang stabil

serta untuk memadukan aktivitas-aktivitas nonhomeostatik.

Sel saraf adalah sel khusus untuk menerima, memproses, menyandi, dan menyalurkan dengan cepat informasi dari satu bagian tubuh ke bagian lain. Informasi disalurkan oleh jalur saraf rumit melalui perambatan potensial aksi di sepanjang sel saraf serta oleh transmisi kimiawi sinyal dari neuron ke neuron di sinaps dan dari neuron ke otot dan kelenjar melalui interaksi neurotransmitter-reseptor lainnya di taut tersebut.

Secara kolektif, sel saraf membentuk sistem saraf. Banyak aktivitas yang dikontrol oleh sistem saraf dimaksudkan untuk mempertahankan homeostasis. Sebagian sinyal listrik saraf menyampaikan informasi mengenai perubahan yang harus cepat ditanggapi oleh tubuh agar dapat mempertahankan homeostasis—misalnya, informasi tentang penurunan tekanan darah. Sinyal listrik saraf lainnya dengan cepat menyampaikan pesan ke otot dan kelenjar untuk merangsang respons yang sesuai untuk melawan perubahan ini—misalnya, penyesuaian dalam aktivitas jantung dan pembuluh darah untuk memulihkan tekanan darah ke normal ketika tekanan tersebut mulai turun. Selain itu, sistem saraf mengarahkan banyak kegiatan yang tidak ditujukan untuk mempertahankan homeostasis, yang banyak di antaranya berada di bawah kontrol kesadaran, misalnya bermain bola basket atau menjajah internet.

Sistem endokrin mengeluarkan hormon ke dalam darah, yang mengangkut pembawa pesan kimiawi ini ke sel-sel

asaran yang letaknya jauh tempat hormon tersebut menimbulkan efek dengan mengubah aktivitas protein enzimatik atau struktural sel-sel tersebut. Hormon larut air umumnya mengubah protein intrasel yang sudah ada dengan mengaktifkan sistem pembawa pesan kedua. Hormon larut lemak mengaktifkan gen-gen untuk mendorong sintesis protein intrasel baru. Perubahan aktivitas yang terjadi pada protein intrasel tertentu inilah yang melaksanakan respons fisiologik yang ditentukan oleh hormon pembawa pesan tersebut. Melalui pembawa pesan yang bekerja relatif lambat ini, sistem endokrin umumnya mengatur aktivitas-aktivitas yang lebih memerlukan durasi daripada kecepatan. Sebagian besar dari aktivitas ini diarahkan untuk mempertahankan homeostasis. Sebagai contoh, hormon membantu mempertahankan konsentrasi nutrisi yang tepat di lingkungan internal dengan mengarahkan reaksi-reaksi kimia yang terlibat dalam penyerapan, penyimpanan, pembebasan, dan pemakaian molekul-molekul nutrisi ini. Hormon juga membantu mempertahankan keseimbangan air dan elektrolit di lingkungan internal. Hormon juga mengatur pertumbuhan dan mengontrol sebagian besar aspek sistem reproduksi, yang tidak berkaitan dengan homeostasis.

Sistem saraf dan endokrin bersama-sama memadukan beragam penyesuaian yang membantu tubuh mempertahankan homeostasis sebagai respons terhadap stres. Demikian juga, kedua sistem ini bekerja secara terpadu untuk mengontrol sistem sirkulasi dan pencernaan, yang selanjutnya melaksanakan kegiatan-kegiatan homeostatik penting.

RINGKASAN BAB

Mengenal Komunikasi Saraf (h. 95-97)

- Sel saraf dan otot dikenal sebagai *jaringan peka rangsang* karena keduanya dapat dengan cepat mengubah permeabilitas membrannya sehingga mengalami perubahan potensial membran sesaat ketika tereksitasi. Perubahan potensial yang cepat ini berfungsi sebagai sinyal listrik.
- Dibandingkan dengan potensial istirahat, membran mengalami depolarisasi jika besar potensial negatifnya berkurang (menjadi kurang negatif) dan hiperpolarisasi jika besar potensial negatifnya meningkat (menjadi lebih negatif). (*Lihatlah Gambar 4-1*).
- Perubahan potensial ditimbulkan oleh kejadian pemicu yang mengubah permeabilitas membran, yang pada gilirannya menyebabkan perubahan perpindahan ion menyeberangi membran.
- Terdapat dua jenis perubahan potensial: (1) potensial berjenjang, yang berfungsi sebagai sinyal jarak pendek, dan (2) potensial aksi, yaitu sinyal jarak jauh. (*Lihatlah Tabel 4-1, h. 107*)

Potensial Berjenjang (h. 97-99)

- Potensial berjenjang terjadi khusus di bagian kecil membran suatu sel peka rangsang.
- Besar potensial berjenjang berbanding lurus dengan kekuatan kejadian pemicunya. (*Lihatlah Gambar 4-2*).

- Potensial berjenjang secara pasif menyebar decremental (semakin kecil) melalui aliran arus lokal dan lenyap dalam jarak pendek. (*Lihatlah Gambar 4-3, 4-4 dan 4-5*).

Potensial Aksi (h. 99-111)

- Selama suatu potensial aksi, depolarisasi membran ke potensial ambang memicu perubahan berantai dalam permeabilitas membran akibat perubahan konformasi saluran K^+ dan Na^+ berpintu voltase. (*Lihatlah Gambar 4-6 sampai 4-9*).
- Perubahan permeabilitas ini menyebabkan pembalikan sesaat potensial membran, dengan influx Na^+ menghasilkan fase naik (dari -70 ke $+30$ mV), diikuti oleh efluks K^+ yang menyebabkan fase turun (dari puncak kembali ke potensial istirahat). (*Lihatlah Gambar 4-9*).
- Sebelum kembali ke istirahat, potensial aksi meregenerasi potensial aksi baru identik di daerah di sebelahnya melalui aliran arus yang membawa daerah sebelah yang sebelumnya inaktif ke ambang. Siklus otomatis ini berlanjut sampai potensial aksi menyebar ke seluruh membran sel tanpa berkurang.
- Terdapat dua jenis perambatan potensial aksi: (1) hantaran merambat di serat tak bermielin, di mana potensial aksi menyebar sepanjang setiap bagian membran; dan (2) hantaran saltatorik (hantaran meloncat) yang lebih cepat

di serat bermielin, di mana impuls meloncat melewati bagian serat yang terbungkus oleh insulator mielin. (Lihatlah Gambar 4-11 dan 4-14).

- Pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ secara bertahap memulihkan ion-ion yang berpindah selama perambatan potensial aksi ke lokasi mereka semula, untuk mempertahankan gradien konsentrasi.
- Bagian membran yang baru saja dilewati oleh impuls tidak dapat direstimulasi sampai pulih dari periode refrakternya. Periode refrakter menjamin perambatan potensial aksi satu arah menjauhi tempat awal pengaktifan. (Lihatlah Gambar 4-12 dan 4-13).
- Potensial aksi terjadi secara maksimal sebagai respons terhadap rangsangan atau tidak sama sekali.
- Di serat saraf, perbedaan kekuatan rangsangan diterjemahkan menjadi variasi frekuensi, bukan kekuatan potensial aksi.

Regenerasi Serat Saraf (h. 111-112)

- Sel Schwann menuntun regenerasi akson perifer yang putus.
- Oligodendrosit menghambat regenerasi akson sentral yang putus.

Sinaps dan Integrasi Neuron (h. 112-122)

- Cara utama yang digunakan neuron berinteraksi dengan neuron lain adalah melalui sinaps. (Lihatlah Gambar 4-15 dan 4-16).
- Sebagian besar neuron memiliki empat bagian fungsional berbeda: (Lihatlah Gambar 4-10)
 1. Regio dendrit/badan sel khusus berfungsi sebagai komponen pascasinaps yang berikatan dengan dan merespons terhadap neurotransmitter yang dikeluarkan oleh neuron lain. Membran plasma di bagian ini memiliki banyak saluran berpintu kimia untuk mengikat neurotransmitter spesifik.
 2. *Axon hillock* adalah bagian khusus untuk inisiasi potensial aksi sebagai respons terhadap potensial berjenjang yang dipicu oleh terikatnya neurotransmitter dengan reseptor di regio dendrit/badan sel. *Axon hillock* memiliki ambang terendah sehingga lebih dulu mencapai ambang sebagai respons terhadap perubahan potensial berjenjang eksitatorik, karena densitas saluran Na^+ -nya paling tinggi.
 3. Akson, atau serat saraf, adalah bagian yang khusus untuk menghantarkan potensial aksi tanpa berkurang dari *axon hillock* ke terminal akson. Akson dapat menghantarkan potensial aksi karena mempunyai saluran Na^+ dan K^+ berpintu voltase di sepanjang seratnya.
 4. Terminal akson adalah bagian yang khusus berfungsi sebagai komponen prasinaps, yang mengeluarkan neurotransmitter yang mempengaruhi sel pascasinaps lain sebagai respons terhadap potensial aksi yang merambat sepanjang akson. Neurotransmitter dibebaskan karena terminal akson memiliki saluran Ca^{2+} berpintu voltase yang membuka sebagai respons terhadap potensial aksi. Masuknya Ca^{2+} memicu pelepasan neurotransmitter melalui eksositosis vesikel sinaps.

- Neurotransmitter yang dibebaskan kemudian berikatan dengan reseptor di neuron pascasinaps yang berinteraksi dengan terminal akson. Respons paling tipikal adalah pembukaan saluran berpintu voltase di neuron pascasinaps. (Lihatlah Gambar 4-16).

1. Jika saluran kation nonspesifik yang memungkinkan mengalirnya Na^+ dan K^+ terbuka, maka fluks ion yang terjadi menyebabkan PPE, suatu depolarisasi ringan yang membawa sel pascasinaps mendekati ambang. (Lihatlah Gambar 4-17).
 2. Namun, kemungkinan bahwa neuron pascasinaps akan mencapai ambang berkurang jika PPI, suatu hiperpolarisasi kecil, terjadi akibat terbukanya saluran K^+ atau Cl^- , atau keduanya. (Lihatlah Gambar 4-17).
- Meskipun terdapat sejumlah neurotransmitter yang berbeda, setiap sinaps selalu melepaskan satu neurotransmitter yang sama untuk menghasilkan respons tertentu jika berikatan dengan reseptornya. (Lihatlah Tabel 4-2).
 - Respons terhenti jika neurotransmitter dibersihkan dari celah sinaps dengan metode-metode yang bersifat spesifik sinaps.
 - Banyak neuron juga mengeluarkan neuropeptida yang lebih besar dan bekerja lebih lambat selain neurotransmitter klasik. Neuropeptida umumnya berfungsi sebagai neuromodulator di tempat nonsinaps baik di neuron prasinaps maupun pascasinaps untuk meningkatkan atau menekan efektivitas sinaps. (Lihatlah Tabel 4-3).
 - Jalur-jalur sinaps antara berbagai neuron yang saling berhubungan bersifat sangat rumit, akibat konvergensi *input* neuron dan divergensi *output*-nya. Biasanya banyak *input* prasinaps berkonvergensi ke satu neuron dan secara bersama mengontrol tingkat eksitabilitas neuron tersebut. Neuron yang sama ini, sebaliknya, berdivergensi untuk bersinaps dengan dan mempengaruhi eksitabilitas banyak sel lain. (Lihatlah Gambar 4-20). Karena itu setiap neuron memiliki tugas menghitung suatu *output* ke banyak sel lain dari serangkaian kompleks *input* yang diterimanya.
 - Bergantung pada kombinasi sinyal yang diterimanya dari berbagai *input* prasinaps, sebuah neuron setiap saat dapat bereaksi dengan (1) membentuk potensial aksi sepanjang aksennya, (2) tetap dalam keadaan istirahat dan tidak menyalurkan sinyal apapun, atau (3) meningkatkan atau menurunkan derajat eksitabilitasnya.
 - Jika aktivitas yang dominan adalah pada *input* eksitatorik maka sel pascasinaps kemungkinan besar akan mencapai ambang dan mengalami potensial aksi. Hal ini dapat terlaksana dengan (1) penjumlahan temporal (PPE dari *input* prasinaps tunggal yang susul menyusul dalam waktu yang pendek sehingga saling menambahkan) atau (2) penjumlahan spasial (menjumlahkan PPE yang terjadi secara bersamaan dari beberapa *input* prasinaps yang berbeda). (Lihatlah Gambar 4-18).
 - Jika *input* inhibitorik mendominasi maka potensial pascasinaps menjadi semakin jauh dari ambang daripada biasanya.
 - Jika aktivitas eksitatorik dan inhibitorik ke neuron pascasinaps seimbang maka membran akan tetap dekat dengan istirahat.

- Banyak faktor yang dapat mengubah efektivitas sinaps: Sebagian adalah mekanisme inheren untuk mengatur secara halus responsivitas saraf, sebagian adalah manipulasi farmakologik yang disengaja untuk mencapai hasil yang diinginkan, dan sebagian adalah kecelakaan akibat racun atau proses penyakit (*Lihatlah Gambar 4-19*).

Komunikasi Antarsel dan Transduksi Sinyal (h. 122-125)

- Komunikasi antarsel dilaksanakan dengan (1) taut celah, (2) pengikatan dan interaksi langsung sesaat antara sel-sel, dan (3) pembawa pesan kimiawi ekstrasel (*Lihatlah Gambar 4-21*).
- Sel-sel berkomunikasi satu sama lain untuk melaksanakan berbagai aktivitas terpadu terutama dengan mengeluarkan pembawa pesan kimiawi ekstrasel, yang bekerja pada sel sasaran tertentu untuk menimbulkan respons yang diinginkan.
- Terdapat empat jenis pembawa pesan kimiawi ekstrasel, bergantung pada sumber, jarak serta caranya sampai ke tempat kerja: (1) parakrin (pembawa pesan kimiawi lokal); (2) neurotransmitter (pembawa pesan kimiawi jarak sangat pendek yang dikeluarkan oleh neuron); (3) hormon (pembawa pesan kimiawi jarak jauh yang disekresikan ke dalam darah oleh kelenjar endokrin); dan (4) neurohormon (pembawa pesan kimiawi jarak jauh yang disekresikan ke dalam darah oleh neuron neurosekreterik). (*Lihatlah Gambar 4-21*).
- Pengiriman sinyal yang dibawa oleh pembawa pesan ekstrasel ke dalam sel untuk dieksekusi dikenal sebagai *transduksi sinyal*.
- Melekatnya suatu pembawa pesan kimiawi ekstrasel yang tidak dapat masuk ke sel, misalnya hormon protein (pembawa pesan pertama), ke membran sel sasaran memicu respons sel melalui dua metode utama: (1) pembukaan atau penutupan saluran spesifik atau (2) pengaktifan pembawa pesan intrasel (pembawa pesan kedua). (*Lihatlah Gambar 4-24 dan 4-25*).

Prinsip Komunikasi Hormon (h. 125-134)

- Hormon adalah pembawa pesan kimiawi jarak jauh yang dikeluarkan oleh kelenjar endokrin ke dalam darah, yang mengangkut hormon ke sasaran spesifik tempat hormon ini mengontrol fungsi tertentu dengan mengubah aktivitas protein di dalam sel sasaran.
- Hormon dikelompokkan menjadi dua kategori berdasarkan perbedaan kelarutan: (1) hormon hidrofilik (larut air), yang mencakup peptida (sebagian besar hormon) dan katekolamin (dikeluarkan oleh medula adrenal); dan (2) hormon lipofilik (larut lemak), yang mencakup hor-

mon steroid (hormon seks dan hormon yang dikeluarkan oleh korteks adrenal) dan hormon tiroid. (*Lihatlah Tabel 4-4*).

- Hormon peptida hidrofilik disintesis dan dikemas untuk diekspor oleh retikulum endoplasma /kompleks Golgi, disimpan di vesikel sekretorik, dan dikeluarkan dengan eksositosis jika mendapat stimulasi yang sesuai.
- Hormon peptida hidrofilik mudah larut dalam plasma untuk diangkut menuju sel sasarannya.
- Di sel sasaran, hormon hidrofilik berikatan dengan reseptor membran permukaan. Setelah berikatan, hormon hidrofilik memicu serangkaian proses intrasel melalui sistem pembawa pesan kedua yang akhirnya mengubah protein sel yang sudah ada, biasanya enzim, untuk menimbulkan efek yang berpuncak pada respons sel sasaran terhadap hormon. (*Lihatlah Gambar 4-24 dan 4-25*).
- Steroid disintesis melalui modifikasi simpanan kolesterol oleh enzim-enzim yang spesifik bagi masing-masing jaringan steroidogenik. (*Lihatlah Gambar 4-23*).
- Steroid tidak disimpan di sel endokrin. Karena lipofilik, hormon ini berdifusi melewati sawar membran lemak segera setelah disintesis. Kontrol steroid ditujukan pada sintesisnya.
- Sebagian besar steroid dan hormon tiroid lipofilik diangkut dalam darah dalam bentuk terikat ke protein plasma pengangkut, dengan hanya bentuk hormon bebas tak terikat yang aktif secara biologis.
- Hormon lipofilik mudah menembus sawar membran lemak sel sasaran dan berikatan dengan reseptor di nukleus. Terikatnya hormon mengaktifkan sintesis protein intrasel struktural atau enzimatik baru yang melaksanakan efek hormon di sel sasaran. (*Lihatlah Gambar 4-26*).

Perbandingan Sistem Saraf dan Endokrin (h. 134-136)

- Sistem saraf dan endokrin adalah dua sistem regulatorik utama di tubuh. (*Lihatlah Tabel 4-5*).
- Sistem saraf secara anatomis “tersambung” ke organ-organ sasarannya, sementara sistem endokrin yang “nirkabel” mengeluarkan hormon ke dalam darah untuk mencapai organ-organ yang terletak jauh.
- Spesifisitas kerja saraf bergantung pada kedekatan anatomik ujung neuron penghasil neurotransmitter dengan organ sasarannya. Spesifisitas kerja endokrin bergantung pada spesialisasi reseptor sel sasaran untuk hormon tertentu dalam darah.
- Secara umum, sistem saraf mengoordinasikan respons cepat, sementara sistem endokrin mengatur aktivitas yang lebih memerlukan durasi daripada kecepatan.

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyekif (Jawaban di h. A-45)

1. Perubahan konformasi di protein saluran yang ditimbulkan oleh perubahan voltase merupakan penyebab terbukanya dan menutupnya pintu Na^+ dan K^+ selama pembentukan potensial aksi. (*Benar atau salah?*)
2. Setelah suatu potensial aksi, lebih banyak terdapat K^+ di luar sel daripada di dalam karena efluks K^+ selama fase turun. (*Benar atau salah?*)
3. Pompa Na^+/K^+ memulihkan membran ke potensial istirahat setelah membran mencapai puncak potensial aksi. (*Benar atau salah?*)
4. Neuron pascasinaps dapat mengeksitasi atau menghambat neuron prasinaps. (*Benar atau salah?*)
5. Masing-masing organ stereoidogenik mempunyai semua enzim yang diperlukan untuk menghasilkan hormon steroid apapun. (*Benar atau salah?*)
6. Sistem pembawa pesan kedua akhirnya menimbulkan respons sel yang diinginkan dengan memicu perubahan dalam bentuk dan fungsi protein intrasel tertentu. (*Benar atau salah?*)
7. ... adalah tempat pembentukan potensial aksi di sebagian besar neuron karena memiliki ambang paling rendah.
8. Perambatan satu arah potensial aksi menjauhi tempat asal pengaktifan dipastikan oleh ...
9. Taut di mana aktivitas listrik di satu neuron mempengaruhi aktivitas listrik di neuron lain melalui neurotransmitter disebut ...
10. Penjumlahan PPE-PPE yang terjadi secara serempak dari beberapa input prasinaps berbeda dikenal sebagai ...
11. Penjumlahan PPE-PPE yang terjadi berdekatan dari segi waktu akibat lepas muatan berulang dari satu input prasinaps dikenal sebagai ...
12. Hubungan di mana sinaps dari banyak input prasinaps bekerja pada satu sel pascasinaps disebut ..., sedangkan hubungan di mana satu neuron prasinaps bersinaps dengan dan karenanya mempengaruhi aktivitas banyak sel pascasinaps dikenal sebagai ...
13. Perantara terikat membran yang umum dijumpai antara reseptor dan protein efektor di dalam membran plasma adalah ...
14. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan potensial apa yang sedang dijelaskan
 1. berperilaku tuntas-atau-gagal
 2. penyebaran *decremental*
 3. kekuatan perubahan potensial bervariasi sesuai kekuatan respons pemicu
 4. berfungsi sebagai sinyal jarak-pendek
 5. berfungsi sebagai sinyal jarak jauh
 6. menyebar ke seluruh membran tanpa berkurang
 - a. potensial berjenjang
 - b. potensial aksi
15. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan karakteristik apa yang berlaku bagi hormon peptida dan hormon steroid:
 1. disintesis dengan modifikasi kolesterol
 2. disintesis oleh RE
 3. lipofilik
 4. hidrofilik
 5. mencakup kortisol dari korteks adrenal
 6. mencakup epinefrin dari medula adrenal
 7. berikatan dengan reseptor membran permukaan
 8. berikatan dengan reseptor nukleus
 9. berikatan dengan protein plasma
 10. disekresikan ke dalam darah oleh kelenjar endokrin dan dibawa ke tempat jauh
 11. bekerja melalui pembawa pesan kedua untuk mengubah protein yang sudah ada
 12. mengaktifkan gen untuk mendorong sintesis protein baru
 - a. hormon peptida
 - b. hormon steroid
 - c. hormon peptida dan hormon steroid
 - d. bukan hormon peptida atau steroid

Pertanyaan Esai

1. Sebutkan dua jaringan peka rangsang!
2. Sebutkan definisi istilah berikut: *polarisasi, depolarisasi, hiperpolarisasi, repolarisasi, potensial membran istirahat, potensial ambang, potensial aksi, periode refrakter*, dan *hukum tuntas-atau-gagal*!
3. Jelaskan perubahan permeabilitas dan fluks ion yang terjadi selama potensial aksi!
4. Bandingkan hantaran merambat dan hantaran saltatorik (meloncat)!
5. Bandingkan kejadian-kejadian yang berlangsung di sinaps eksitatorik dan inhibitorik!
6. Bandingkan empat jenis saluran berpintu dari segi faktor yang membuka dan menutupnya!
7. Bedakan antara neurotransmitter klasik dan neuropeptida. Jelaskan apa yang dimaksud dengan neuromodulator!
8. Bahaslah kemungkinan hasil akhir potensial pascasinaps akhir yang ditimbulkan oleh interaksi antara PPE dan PPI!
9. Bedakan antara inhibisi prasinaps dan potensial pascasinaps inhibitorik!
10. Sebutkan dan jelaskan jenis-jenis komunikasi antarsel!
11. Definisikan istilah *transduksi sinyal*!
12. Bedakan antara pembawa pesan pertama dan pembawa pesan kedua!
13. Bahaslah rangkaian kejadian pada jalur pembawa pesan kedua cAMP!
14. Bahaslah rangkaian kejadian pada sistem pembawa pesan kedua Ca^{2+} !
15. Jelaskan bagaimana efek berjenjang dari jalur hormon memperkuat respons!
16. Bandingkan sistem saraf dan sistem endokrin!

Latihan Kuantitatif (Jawaban di h. A-45)

(Lihat Lampiran D, "Prinsip-Prinsip Pemikiran Kuantitatif").

- Perhitungan berikut memberi pemahaman tentang hantaran potensial aksi.
 - Berapa lama waktu yang diperlukan oleh satu potensial aksi untuk menempuh jarak 0,6 m di sepanjang akson sebuah neuron tak bermielin saluran cerna?
 - Berapa lama waktu yang diperlukan oleh satu potensial aksi untuk menempuh jarak yang sama di sepanjang akson sebuah neuron besar bermielin yang menyarafi sebuah otot rangka?
 - Misalkan terdapat dua sinaps di sebuah jaras saraf 0,6 m dan penundaan/keterlambatan di masing-masing sinaps adalah 1 mdet. Berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh sebuah potensial aksi/sinyal kimiawi untuk menempuh jarak 0,6 m sekarang, baik untuk neuron bermielin maupun tak bermielin?
 - Bagaimana jika terdapat lima sinaps?
- Misalnya titik A berada 1 m dari titik B. Bandingkan situasi berikut:
 - Sebuah akson terentang dari A ke B, dan kecepatan hantarannya 60 m/det.
 - Tiga neuron terentang dari A ke B, ketiga neuron ini

memiliki kecepatan hantaran yang sama, dan jeda sinaps di kedua sinaps (buatlah gambar) adalah 1 mdet. Berapa kecepatan hantaran ketiga neuron pada situasi kedua ini jika waktu hantaran total di kedua kasus sama?

- Seseorang dapat memperkirakan berapa arus Na^+ yang dibentuk oleh pompa Na^+-K^+ dengan persamaan berikut¹:

$$p = \frac{kT}{q} \left(\frac{G_{\text{Na}^+} + G_{\text{K}^+}}{G_{\text{Na}^+} + G_{\text{K}^+}} \right) \log \frac{G_{\text{K}^+}[\text{Na}^+]_o}{G_{\text{Na}^+}[\text{K}^+]_i}$$

di mana p adalah arus pompa natrium, G adalah konduktansi membran terhadap ion yang ditunjukkan, $[\text{X}]_o$ dan $[\text{X}]_i$ masing-masing adalah konsentrasi ion x di luar dan di dalam sel, k adalah konstanta Boltzmann, T adalah suhu dalam kelvin, dan q adalah konstanta perubahan unsur. Misalkan $kT/q = 25 \text{ mV}$, $G_{\text{Na}^+} = 3,3 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, $G_{\text{K}^+} = 240 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, $[\text{Na}^+]_o = 145 \text{ mM}$, dan $[\text{K}^+]_i = 4 \text{ mM}$. Berapa arus pompa untuk natrium, dalam $\mu\text{A}/\text{cm}^2$?

¹FC Hoppensteadt dan CS Peskin. *Mathematics in Medicine and the Life Sciences* (New York: Springer, 1992), persamaan 7.4.35, h. 178.

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-45)

- Mana dari yang berikut yang akan terjadi jika sebuah neuron secara eksperimental dirangsang di kedua ujungnya?
 - Potensial aksi akan berpapasan di tengah dan merambat ke ujung yang berlawanan.
 - Potensial aksi akan bertemu di tengah dan kemudian merambat balik ke posisi awalnya.
 - Potensial aksi akan berhenti ketika bertemu di tengah.
 - Potensial aksi yang lebih kuat akan mengalahkan potensial aksi yang lebih lemah.
 - Akan terjadi penjumlahan ketika potensial aksi bertemu di tengah, menghasilkan potensial aksi yang lebih besar.
- Bandingkan perubahan yang diperkirakan pada potensial membran suatu neuron yang dirangsang oleh rangsangan *sub-ambang* (rangsangan yang tidak cukup untuk membawa membran ke ambang), *rangsangan ambang* (rangsangan yang hanya cukup untuk membawa membran ke ambang), dan *rangsangan supra-ambang* (rangsangan yang lebih besar daripada yang diperlukan untuk membawa membran ke ambang)!
- Misalnya anda menyentuh kompor panas dengan jari tangan anda. Kontraksi otot biseps menyebabkan fleksi (penekukan) siku, sementara kontraksi otot triseps menyebabkan ekstensi (pelurusan) siku. Pola potensial

pascasinaps (PPE dan PPI) apa yang anda harapkan terpicu sebagai refleksi di badan sel neuron-neuron yang mengontrol otot-otot ini untuk menarik tangan anda menjauhi rangsangan nyeri?

Kini anggaplah jari tangan anda ditusuk untuk diambil contoh darah. Refleks lucut (*withdrawal reflex*) yang sama akan terpicu. Pola potensial pascasinaps apa yang secara sengaja akan anda hasilkan di neuron-neuron yang mengontrol biseps dan triseps untuk menjaga lengan anda tetap terekstensi meskipun timbul rangsangan nyeri?

- Para peneliti percaya bahwa *skizofrenia* disebabkan oleh aktivitas dopamin yang berlebihan di bagian tertentu otak. Jelaskan bagaimana gejala-gejala skizofrenia kadang-kadang timbul sebagai efek samping pada pasien penyakit Parkinson yang mendapat pengobatan!
- Anggap neuron eksitatorik prasinaps A berakhir di sebuah sel pascasinaps dekat *axon hillock* dan neuron eksitatorik prasinaps B berakhir di sel pascasinaps yang sama di dendrit yang berada di bagian badan sel berlawanan dengan *axon hillock*. Jelaskan mengapa lepas muatan yang cepat dari neuron prasinaps A dapat membawa neuron pascasinaps ke ambang melalui penjumlahan temporal sehingga timbul potensial aksi, sementara lepas muatan dari neuron prasinaps B dengan frekuensi dan kekuatan PPE yang sama mungkin tidak membawa neuron pascasinaps tersebut ke ambang?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-46)

Becky N merasa cemas ketika duduk di kursi dokter gigi menunggu pemasangan amalgam ("tambalan" untuk lubang di gigi) perak pertamanya. Sebelum mempersiapkan gigi untuk amalgam dengan membuang bagian gigi yang rusak dengan bor, dokter gigi menyuntikkan anestetik lokal di jalur

saraf yang menyarafi bagian tersebut. Akibatnya, Becky, tidak merasa nyeri ketika dilakukan tindakan pemboran dan penambalan. Anestetik lokal menghambat saluran Na^+ . Jelaskan bagaimana efek ini mencegah transmisi impuls nyeri ke otak.

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 4* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan, termasuk *Case Histories*, yang memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk

bab ini periksalah: *Case History 15: A Stiff Baby*, dan *Case History 16: And a Limp Baby*.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di:

<http://infotrac.thomsonlearning.com>

Susunan Saraf Pusat

SEKILAS ISI

ORGANISASI SISTEM SARAF

- Susunan saraf pusat; susunan saraf tepi
- Tiga kelas neuron

PROTEKSI DAN NUTRISI OTAK

- Sel glia; meninges; cairan serebrospinal
- Sawar darah-otak
- Ketergantungan otak pada penyaluran O_2 dan glukosa

GAMBARAN UMUM SUSUNAN SARAF PUSAT

KORTEKS SEREBRI

- Struktur korteks
- Persepsi sensorik
- Kontrol motorik
- Kemampuan bahasa
- Daerah asosiasi
- Spesialisasi otak

NUKLEUS BASAL, TALAMUS, DAN HIPOTALAMUS

SISTEM LIMBIK DAN HUBUNGAN FUNGSIONALNYA DENGAN KORTEKS YANG LEBIH TINGGI

- Sistem limbik
- Emosi; pola perilaku
- Ingatan

SEREBELUM

BATANG OTAK

- Komponen dan fungsi batang otak
- Kesadaran; siklus tidur-bangun

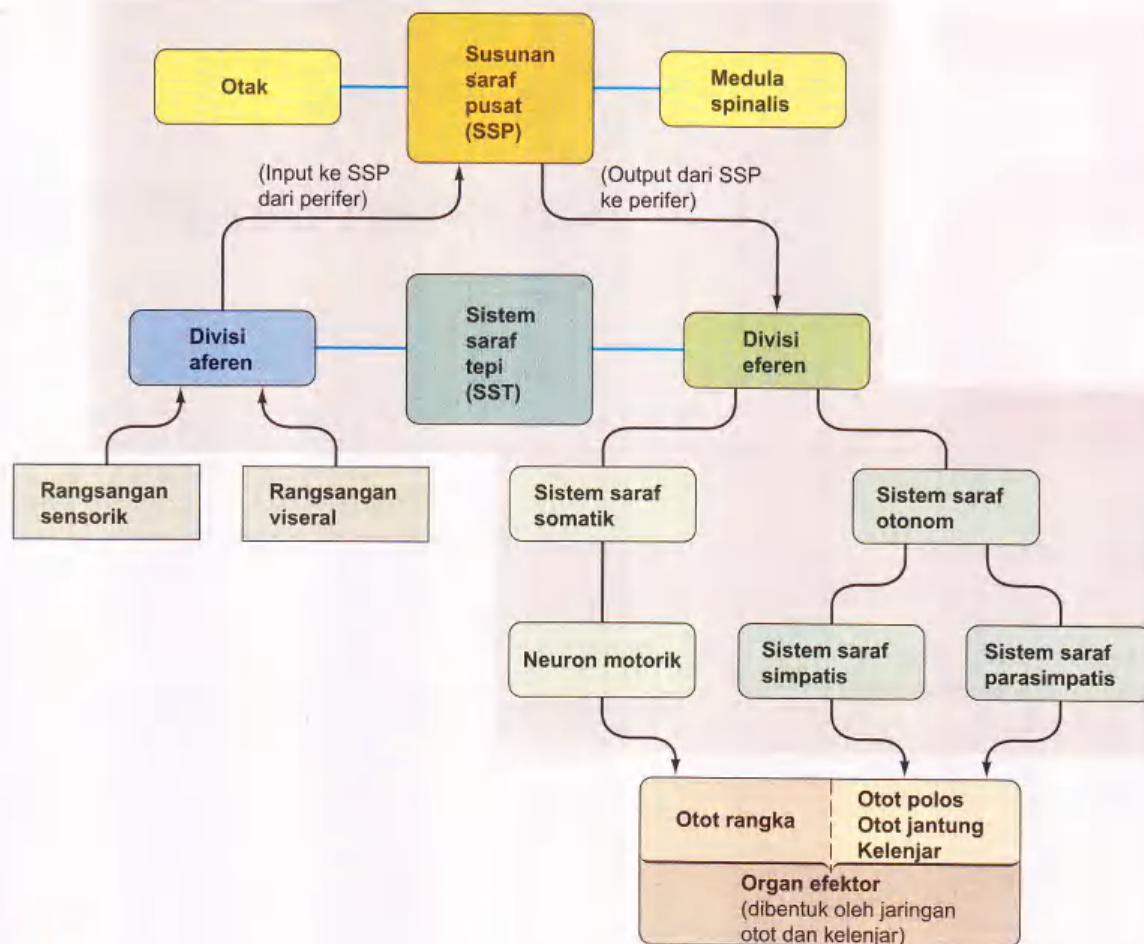
MEDULA SPINALIS

- Anatomi medula spinalis
- Refleks spinal

Cara manusia bertindak dan bereaksi bergantung pada pemrosesan neuron yang rumit, tersusun, dan diskret. Banyak dari pola neuron penunjang kehidupan dasar, misalnya pola yang mengontrol respirasi dan sirkulasi, serupa pada semua orang. Namun, tentu ada perbedaan halus dalam integrasi neuron antara seseorang yang merupakan komponis berbakat dan orang yang tidak dapat menyanyi, atau antara seorang pakar matematika dan orang yang kesulitan membagi bilangan. Sebagian perbedaan pada sistem saraf individu disebabkan oleh faktor genetik. Namun, sisanya disebabkan oleh pengaruh lingkungan dan pengalaman. Ketika sistem saraf imatur berkembang sesuai cetak-biru genetiknya, terbentuk neuron dan sinaps dalam jumlah berlebihan. Bergantung pada rangsangan dari luar dan tingkat pemakaiannya, sebagian dari jalur-jalur saraf ini dipertahankan, dibentuk lebih pasti, dan bahkan meningkat, sementara yang lain dieliminasi.

CATATAN KLINIS. Salah satu contoh kasus adalah **ambliopia** (mata malas), di mana mata yang lebih lemah tidak digunakan untuk melihat. Mata ambliopia yang tidak mendapat rangsangan visual memadai selama periode perkembangan kritis hampir pasti akan mengalami kehilangan kemampuan melihatnya secara total dan permanen. Mata yang buta fungsional ini sama sekali normal; defeknya terletak di hilangnya koneksi-koneksi saraf di jalur penglihatan di otak. Namun, jika mata yang lemah tersebut dipaksa bekerja, dengan menutup mata yang lebih baik selama periode perkembangan sensitif, maka mata yang lebih lemah akan memperoleh kembali kemampuan melihatnya.

Pematangan sistem saraf melibatkan banyak proses “pakailah, jika tidak akan hilang”. Setelah sistem saraf terbentuk matang, tetap terjadi modifikasi karena kita terus belajar dari rangkaian pengalaman unik kita. Sebagai contoh, tindakan membaca halaman ini sedikit banyak mengubah aktivitas saraf otak anda karena anda (diharapkan) menyerap informasi ini ke dalam ingatan anda.



Gambar 5-1
Organisasi sistem saraf

ORGANISASI SISTEM SARAF

■ Sistem saraf tersusun menjadi susunan saraf pusat dan susunan saraf tepi.

Sistem saraf tersusun menjadi **susunan saraf pusat (SSP)**, yang terdiri dari otak dan medula spinalis, dan **susunan saraf tepi (SST)**, yang terdiri dari serat-serat saraf yang membawa informasi antara SSP dan bagian tubuh lain (perifer) (Gambar 5-1). SST dibagi lagi menjadi **divisi aferen** dan **eferen**. **Divisi aferen** membawa informasi ke SSP, memberi tahu tentang lingkungan eksternal dan aktivitas internal yang sedang diatur oleh susunan saraf (*a* berasal dari *ad*, yang berarti “menuju”, *feren* berarti “membawa”; karena itu, *aferen* artinya “membawa ke”). Instruksi dari SSP disalurkan melalui **divisi eferen** ke **organ efektor**—otot atau kelenjar yang melaksanakan perintah agar dihasilkan efek yang sesuai (*e* berasal dari *eks*, yang berarti “dari”; karena itu, *eferen* berarti “membawa dari”). Sistem saraf eferen dibagi menjadi **sistem saraf somatik**, yang terdiri dari serat-serat neuron motorik yang me-

nyarafi otot rangka; dan **sistem saraf otonom**, yang terdiri dari serat-serat yang menyarafi otot polos, otot jantung, dan kelenjar. Sistem yang terakhir ini dibagi lagi menjadi **sistem saraf simpatis** dan **sistem saraf parasimpatis**, di mana keduanya menyarafi sebagian besar organ-organ yang disarafi oleh sistem saraf otonom.

Perlu diketahui bahwa semua “sistem saraf” ini sebenarnya adalah subdivisi dari satu sistem saraf terpadu. Sistem-sistem tadi telah terbagi berdasarkan perbedaan struktur, lokasi, dan fungsi berbagai bagian dari sistem saraf keseluruhan.

■ Tiga kelas fungsional neuron adalah neuron aferen, neuron eferen, dan antarneuron.

Sistem saraf dibentuk oleh tiga kelas fungsional neuron: *neuron aferen*, *neuron eferen*, dan *antarneuron*. Divisi aferen susunan saraf tepi terdiri dari **neuron aferen**, yang berbeda bentuknya dari neuron eferen dan antarneuron (Gambar 5-2). Di ujung periferinya, neuron aferen biasanya memiliki

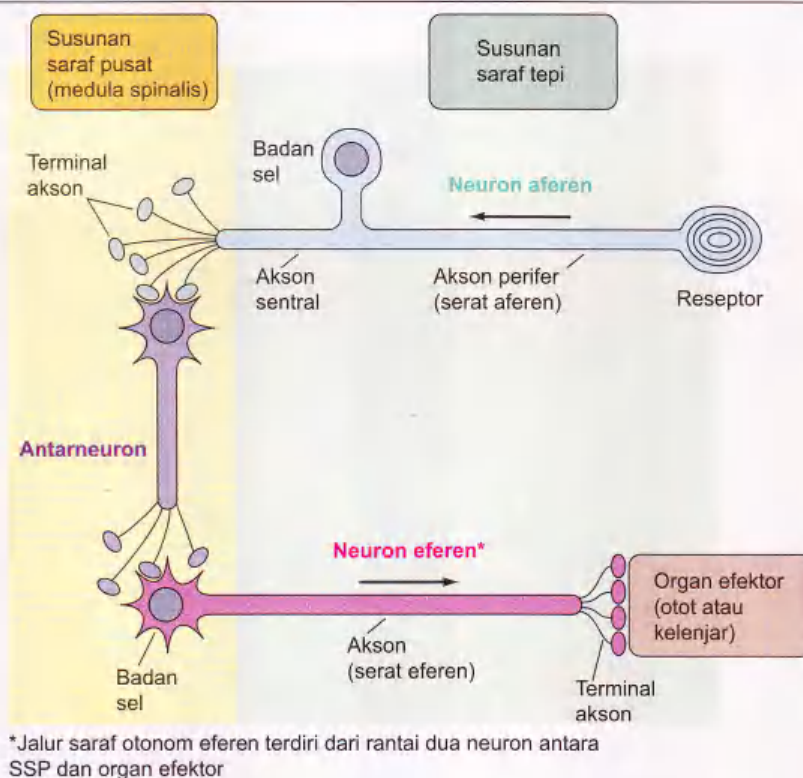
reseptor sensorik yang menghasilkan potensial aksi sebagai respons terhadap jenis rangsangan tertentu (Reseptor neuron aferen peka rangsang ini jangan disamakan dengan reseptor protein khusus yang mengikat pembawa pesan kimiawi dan ditemukan di membran plasma semua sel). Badan sel neuron aferen, yang tidak mengandung dendrit dan input prasinaps, terletak dekat dengan medula spinalis. *Akson perifer* panjang, yang sering disebut *serat aferen*, berjalan dari reseptor ke badan sel, dan *akson sentral* yang pendek berjalan dari badan sel ke dalam medula spinalis. Potensial aksi dimulai di ujung reseptor akson perifer sebagai respons terhadap rangsangan dan merambat di sepanjang akson perifer dan akson sentral menuju medula spinalis. Ujung akhir akson sentral menyebar dan bersinaps dengan neuron-neuron lain di medula spinalis sehingga informasi tentang stimulus disebar. Neuron-neuron aferen terutama terletak di sistem saraf perifer. Hanya sebagian kecil dari ujung akson sentral yang berproyeksi ke dalam medula spinalis untuk menyalurkan sinyal perifer.

Neuron eferen juga terutama berada di susunan saraf tepi (Gambar 5-2). Badan-badan sel neuron eferen berada di SSP, tempat banyak masukan prasinaps yang terletak sentral berkonvergensi pada mereka untuk mempengaruhi *output* ke organ efektor. Akson-akson eferen (*serat eferen*) meninggalkan SSP untuk berjalan ke otot atau kelenjar yang mereka sarafi, menyampaikan keluaran terpadu mereka ke organ efektor

untuk menimbulkan efek. (Jalur saraf otonom terdiri dari rantai dua-neuron antara SSP dan organ efektor).

Antarneuron (*interneuron*) terutama berada di dalam SSP. Sekitar 99% dari semua neuron termasuk dalam kategori ini. SSP manusia diperkirakan memiliki lebih dari 100 milyar antarneuron! Neuron-neuron ini memiliki dua peran utama. Pertama, seperti diisyaratkan oleh namanya, neuron ini terletak antara neuron aferen dan eferen dan penting dalam integrasi respons perifer dengan informasi perifer (*antar* artinya "di antara"). Sebagai contoh, setelah menerima informasi melalui neuron aferen bahwa anda menyentuh suatu benda panas, antarneuron-antarneuron tertentu memberi sinyal kepada neuron eferen yang menyaraf otot tangan dan lengan anda dengan sebuah pesan, "Jauhkan tangan dari benda panas!". Semakin kompleks tindakan yang diperlukan, semakin besar jumlah antarneuron yang terletak antara pesan aferen dan respons eferen. Kedua, interkoneksi antara antarneuron itu sendiri berperan dalam fenomena abstrak yang berkaitan dengan "jiwa", misalnya pikiran, emosi, ingatan, kreativitas, kecerdasan, dan motivasi. Aktivitas-aktivitas ini merupakan fungsi sistem saraf yang paling kurang dipahami.

Setelah pengenalan singkat ini tentang jenis neuron dan lokasinya di berbagai divisi sistem saraf, kita akan mengalihkan perhatian ke susunan saraf pusat, diikuti di dua bab berikutnya oleh pembahasan tentang dua divisi susunan saraf tepi.



Gambar 5-2

Struktur dan lokasi tiga kelas fungsional neuron

PROTEKSI DAN NUTRISI OTAK

Sekitar 90% sel di dalam SSP bukanlah neuron tetapi **sel glia** atau **neuroglia**. Meskipun berjumlah besar, sel glia hanya menempati sekitar separuh dari volume otak karena sel ini tidak membentuk cabang sebanyak yang dimiliki oleh neuron.

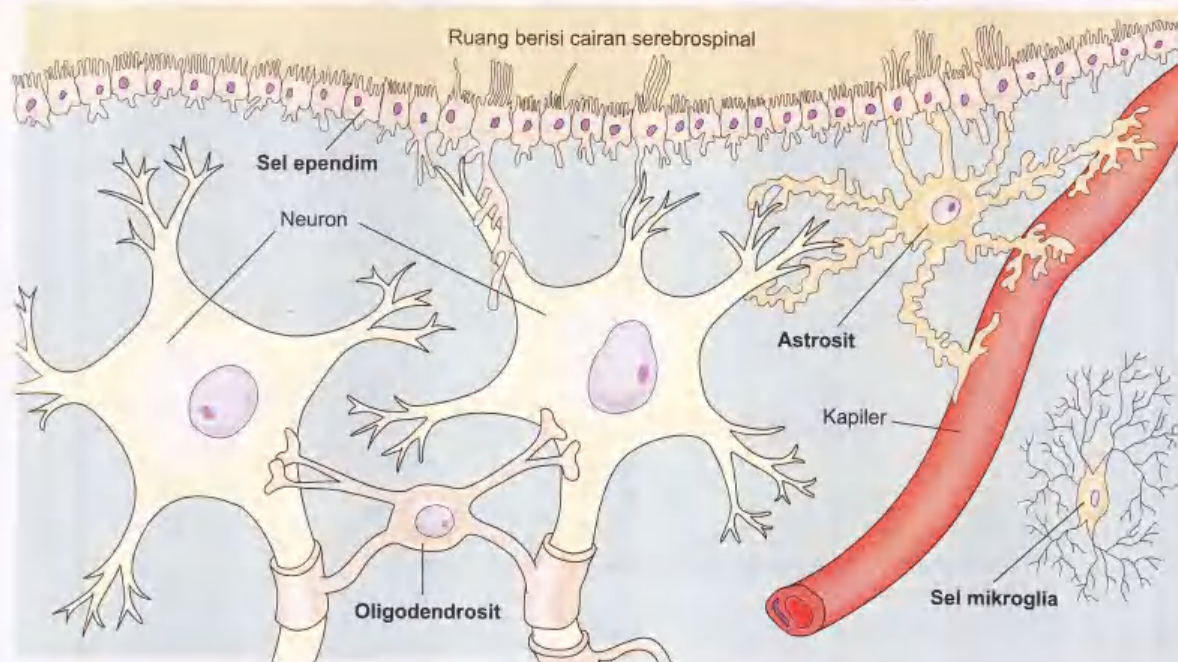
■ Sel glia menunjang antarneuron secara fisik, metabolis, dan fungsional.

Tidak seperti neuron, sel glia tidak membentuk atau menyebarkan impuls saraf. Sel ini berkomunikasi dengan neuron dan di antara mereka sendiri melalui sinyal kimiawi. Selama beberapa waktu sejak penemuannya pada abad ke-19, sel glia dianggap oleh para ilmuwan adalah “semen” pasif yang secara fisik menopang neuron yang secara fungsional penting. Namun, dalam dekade terakhir, beragam peran penting yang dimiliki oleh sel ini mulai terungkap. Sel glia berfungsi sebagai jaringan ikat SSP dan, karenanya, membantu menunjang neuron baik secara fisik maupun metabolik. Sel-sel ini secara homeostatis mempertahankan komposisi lingkungan ekstrasel khusus yang mengelilingi neuron di dalam batas-batas sempit yang optimal bagi fungsi neuron. Selain itu, sel-sel ini secara aktif memodulasi fungsi sinaps dan kini dianggap sama pentingnya seperti neuron dalam proses belajar dan mengingat. Kini kita akan melihat peran spesifik empat tipe utama sel glia di SSP—*astrosit*, *oligodendrosit*, *mikroglia*, dan *sel ependim* (Gambar 5-3 dan Tabel 5-1).

ASTROSIT

Astrosit, yang diberi nama demikian karena berbentuk seperti bintang (*astro* artinya “bintang”, *sit* artinya “sel”) (Gambar 5-4), adalah sel glia yang paling banyak. Sel ini memiliki sejumlah fungsi penting:

1. Sebagai “lem” (*glia* artinya “lem”) utama SSP, astrosit menyatukan neuron-neuron dalam hubungan ruang yang benar.
2. Astrosit berfungsi sebagai perancah untuk menuntun neuron ke tujuan akhirnya selama perkembangan otak masa janin.
3. Sel-sel glia ini memicu pembuluh darah halus otak menjalani perubahan anatomik dan fungsional yang berperan dalam pembentukan sawar darah-otak, suatu pembatas sangat selektif antara darah dan otak yang akan segera di bahas secara lebih detail.
4. Astrosit penting dalam perbaikan cedera otak dan dalam pembentukan jaringan parut saraf.
5. Sel ini berperan dalam aktivitas neurotransmitter. Astrosit menyerap dan menguraikan glutamat dan asam gama-amino butirrat (GABA), yang masing-masing adalah neurotransmitter eksitatorik dan inhibitorik, sehingga kerja pembawa-pembawa pesan kimiawi ini terhenti.
6. Astrosit menyerap kelebihan K^+ dari CES otak ketika aktivitas potensial aksi yang tinggi mengalahkan kemampuan pompa Na^+-K^+ mengembalikan K^+ yang keluar ke dalam neuron. (Ingatlah bahwa K^+ meninggalkan neuron ketika fase turun potensial aksi; lihat h. 103). Dengan menyerap kelebihan K^+ , astrosit membantu mempertahankan konsentrasi ion CES otak yang sesuai agar eksitabilitas saraf normal. Jika kadar K^+ di CES otak



Gambar 5-3

Sel glia susunan saraf pusat. Sel-sel glia mencakup astrosit, oligodendrosit, mikroglia, dan sel ependim.

Tabel 5-1

Fungsi Sel Glia

JENIS SEL GLIA**FUNGSI**

Astrosit	Secara fisik menopang neuron dalam hubungan spasial yang tepat Berfungsi sebagai perancah selama perkembangan otak janin Memicu pembentukan sawar darah-otak Membentuk jaringan parut saraf Menyerap dan menguraikan neurotransmitter yang dibebaskan menjadi bahan mentah untuk membentuk lebih banyak neurotransmitter oleh neuron Menyerap kelebihan K^+ untuk membantu mempertahankan konsentrasi ion CES otak yang tepat dan eksitabilitas normal neuron Meningkatkan pembentukan sinaps dan memperkuat transmisi sinaps melalui sinyal kimiawi ke neuron
Oligodendrosit	Membentuk selubung mielin di SSP
Mikroglia	Berperan dalam pertahanan otak sebagai fagosit
Sel Ependim	Melapisi bagian dalam rongga otak dan medula spinalis Ikut membentuk cairan serebrospinal Berfungsi sebagai sel punca neuron dengan potensi membentuk neuron dan sel glia baru

dibiarkan meningkat maka gradien konsentrasi K^+ yang berkurang antara CIS neuron dan CES sekitar akan menurunkan membran neuron mendekati ambang, bahkan saat istirahat. Hal ini akan meningkatkan kepekaan otak terhadap rangsangan. Pada kenyataannya, peningkatan konsentrasi K^+ CES otak mungkin merupakan salah satu faktor yang berperan dalam lepas muatan konvulsif eksplosif sel otak yang terjadi selama bangkitan (*seizure*) epileptik.

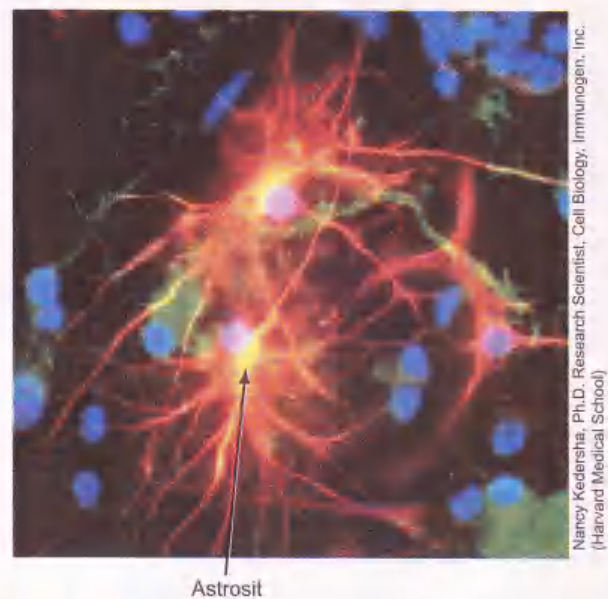
Dalam penelitian-penelitian terakhir, astrosit bersama dengan sel glia lain diketahui meningkatkan pembentukan sinaps dan memodifikasi transmisi sinaps. Astrosit berkomunikasi dengan neuron dan dengan astrosit lain melalui sinyal kimiawi dengan dua cara. Pertama, ditemukan adanya taut celah (lihat h. 66) antara astrosit-astrosit itu sendiri dan antara astrosit dan neuron. Sinyal kimiawi dapat berjalan langsung antara sel-sel melalui saluran penghubung kecil ini tanpa masuk ke CES sekitar. Kedua, astrosit memiliki reseptor untuk neurotransmitter glutamat yang sering dikeluarkan oleh neuron. Selain itu, pada sebagian kasus, pembentukan potensial aksi neuron di otak memicu pelepasan ATP bersama dengan neurotransmitter klasik dari terminal akson. Pengikatan glutamat ke reseptor astrosit dan/atau deteksi ATP ekstrasel oleh astrosit menyebabkan influx kalsium ke dalam sel glia ini. Peningkatan kalsium intrasel kemudian mendorong astrosit itu sendiri menge-

luarkan ATP sehingga sel-sel glia sekitar menjadi aktif. Dengan cara ini, astrosit berbagi informasi tentang aktivitas potensial aksi suatu neuron di sekitarnya. Karena itu, astrosit dapat berkomunikasi dengan sesamanya melalui pertautan antar-astrosit di taut celah dan melalui perambatan gelombang kalsium. Lebih lanjut, astrosit dan sel glia lain juga dapat mengeluarkan neurotransmitter yang sama dengan yang dikeluarkan oleh neuron, serta sinyal kimiawi lain. Bahan-bahan kimia ekstrasel yang dikeluarkan oleh sel glia ini dapat mempengaruhi eksitabilitas neuron dan memperkuat aktivitas sinaps, misalnya dengan meningkatkan pelepasan neurotransmitter oleh neuron atau mendorong pembentukan sinaps baru. Modulasi aktivitas sinaps oleh sel glia kemungkinan besar penting dalam ingatan dan belajar. Para ilmuwan kini mencoba memilah-milah "percakapan" dua arah yang terjadi antara sel glia dan neuron karena dialog ini berperan penting dalam memproses informasi di otak.

Pada kenyataannya, sebagian ilmuwan saraf berpendapat bahwa sinaps harus dianggap sebagai pertemuan "tiga pihak" yang melibatkan sel glia serta anggota sinaps tradisional, neuron prasinaps dan pascasinaps. Pandangan ini menunjukkan semakin pentingnya peran astrosit dalam fungsi sinaps.

OLIGODENDROSIT

Oligodendrosit membentuk selubung mielin insulatif di sekitar akson SSP. Oligodendrosit memiliki beberapa juluran memanjang yang masing-masing membungkus (seperti dadar gulung) sepotong akson antarneuron untuk membentuk segmen mielin (lihat Gambar 4-14b, h. 110; dan Gambar 5-3).

**Gambar 5-4**

Astrosit. Perhatikan bentuk astrosit yang seperti bintang, ditumbuhkan dalam biakan jaringan

MIKROGLIA

Mikroglia adalah sel pertahanan imun SSP. Sel “pembersih” ini adalah “sepupu” monosit, sejenis sel darah putih yang meninggalkan darah dan membentuk lini pertama pertahanan di berbagai jaringan di seluruh tubuh. Mikroglia berasal dari jaringan sumsum tulang yang sama dengan yang menghasilkan monosit. Selama perkembangan masa mudigah, mikroglia bermigrasi ke SSP, tempat sel-sel ini berdiam diri sampai diaktifkan oleh infeksi atau cedera.

Dalam keadaan istirahat, mikroglia adalah sel “berbulu” dengan banyak cabang panjang yang memancar keluar. Mikroglia dalam keadaan istirahat bukan sekedar sel pengawas. Sel ini mengeluarkan faktor-faktor pertumbuhan dalam konsentrasi yang rendah, misalnya faktor pertumbuhan saraf, yang membantu neuron dan sel glia lain bertahan hidup dan tumbuh. Jika terjadi masalah di SSP, mikroglia menarik cabang-cabangnya, membulat, dan menjadi sangat *mobile*, bergerak menuju daerah yang bermasalah untuk menyingkirkan semua benda asing atau sisa jaringan. Dalam keadaan aktif, mikroglia mengeluarkan bahan-bahan kimia destruktif untuk menyerang sasaran mereka.

CATATAN KLINIS. Para peneliti semakin mencurigai bahwa pengeluaran berlebihan bahan-bahan kimia ini dari mikroglia yang hiperaktif dapat merusak neuron yang seharusnya mereka lindungi, dan ikut berperan dalam destruksi neuron secara perlahan dan membahayakan, seperti yang dijumpai pada *stroke*, penyakit Alzheimer, sklerosis multipel, demensia (kemerosotan pikiran) pada AIDS, dan *penyakit neurodegeneratif* lainnya.

SEL EPENDIM

Sel endim melapisi bagian dalam rongga-rongga berisi cairan di SSP. Ketika sistem saraf berkembang pada masa mudigah dari tabung saraf berongga, rongga sentral awal pada tabung ini dipertahankan dan dimodifikasi untuk membentuk ventrikel dan kanalis sentralis. **Ventrikel** terdiri dari empat rongga yang saling berhubungan di dalam interior otak serta juga bersambungan dengan **kanalis sentralis** sempit yang membentuk terowongan di bagian tengah medula spinalis (Gambar 5-5). Sel-sel endim yang melapisi ventrikel ikut membentuk cairan serebrospinal, suatu topik yang akan segera kita bahas. Sel-sel endim adalah salah satu dari beberapa jenis sel yang memiliki silia (lihat h. 45). Gerakan silia sel endim ikut berperan mengalirkan cairan serebrospinal di seluruh ventrikel.

Yang menarik, riset-riset baru berhasil menemukan peran sel endim yang sama sekali berbeda: Sel ini berfungsi sebagai sel punca neuron dengan potensi membentuk tidak saja sel glia lain tetapi juga neuron (lihat h. 10). Pandangan tradisional telah lama menganggap bahwa otak dewasa tidak membentuk neuron baru. Kemudian, pada akhir 1990-an, para ilmuwan menemukan bahwa neuron-neuron baru ternyata terbentuk di satu tempat terbatas, yaitu di bagian tertentu hipokampus, suatu struktur yang penting untuk belajar dan mengingat (lihat h. 173). Neuron di bagian otak lainnya dianggap tidak dapat digantikan. Tetapi penemuan

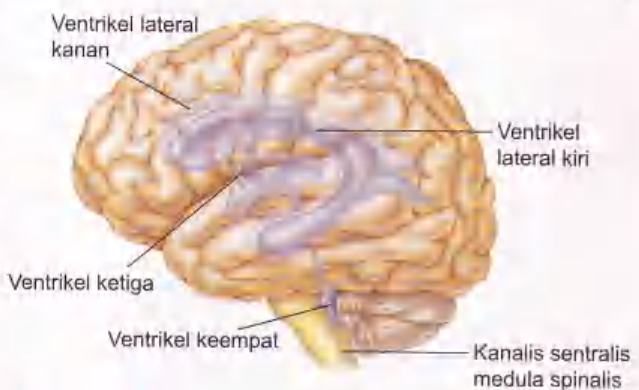
bahwa sel endim adalah prekursor bagi neuron-neuron baru ini mengisyaratkan bahwa otak dewasa memiliki potensi lebih besar untuk memperbaiki bagian yang rusak daripada yang selama ini dianggap. Saat ini belum ada bukti bahwa otak secara spontan memperbaiki diri setelah gangguan yang merusak neuron misalnya trauma kepala, *stroke*, dan penyakit neurodegeneratif. Tampaknya, sebagian besar daerah otak tidak dapat mengaktifkan mekanisme untuk mengganti neuron yang hilang, mungkin karena “campuran” bahan-bahan kimia penunjang yang diperlukan tidak tersedia. Para peneliti berharap dapat mengetahui mengapa sel-sel endim ini dorman dan bagaimana cara mengaktifkannya sehingga memungkinkan kita mengungkapkan kapasitas laten otak untuk memperbaiki dirinya.

CATATAN KLINIS. Tidak seperti neuron, sel glia tidak kehilangan kemampuannya membelah diri sehingga sebagian besar tumor otak yang berasal dari saraf dibentuk oleh sel glia (**glioma**). Neuron itu sendiri tidak membentuk tumor karena sel ini tidak mampu membelah dan berkembang biak. Tumor otak yang tidak berasal dari saraf terdiri dari dua jenis: (1) tumor yang bermetastasis (menyebar) ke otak dari tempat lain dan (2) **meningioma**, yang berasal dari meninges, membran protektif susunan saraf pusat. Kini kita mengulas meninges dan cara lain yang melindungi SSP.

■ Jaringan saraf pusat yang halus terlindung dengan baik.

Jaringan saraf pusat bersifat sangat halus. Karakteristik ini, serta kenyataan bahwa sel saraf yang rusak tidak dapat diganti, menyebabkan bahwa jaringan rapuh yang tidak tergantikan ini harus dilindungi dengan baik. Terdapat empat hal yang membantu melindungi SSP dari cedera:

1. SSP dibungkus oleh struktur tulang yang keras. *Kranium* (tengkorak) membungkus otak, dan *kolumna vertebralis* mengelilingi medula spinalis.
2. Antara tulang pelindung dan jaringan saraf terdapat tiga membran protektif dan nutritif yaitu *meninges*.



Gambar 5-5
Ventrikel otak

3. Otak “mengapung” dalam suatu bantalan cairan khusus, *cairan serebrospinal (CSS)*.
4. Terdapat *sawar darah-otak* sangat selektif yang membatasi akses bahan-bahan di dalam darah masuk ke jaringan otak yang rentan.

Peran alat pertahanan pertama ini, tulang penutup, sudah dipahami. Tiga mekanisme pelindung sisanya perlu dibahas lebih lanjut.

■ Tiga membran meninges membungkus, melindungi, dan memberi makan susunan saraf pusat.

Meninges, adalah tiga membran yang membungkus susunan saraf pusat, dari lapisan terluar hingga terdalam; *dura mater*, *arakhnoid mater*, dan *pia mater* (Gambar 5-6). (*Mater* artinya “ibu”, menunjukkan peran protektif dan suportif membran ini).

Dura mater adalah pembungkus inelastik kuat yang terdiri dari dua lapisan (*dura* artinya “kuat”). Lapisan-lapisan ini biasanya melekat erat, tetapi di beberapa tempat keduanya terpisah untuk membentuk rongga berisi darah, **sinus dural**, atau rongga yang lebih besar, **sinus venosus**. Darah vena yang berasal dari otak mengalir ke sinus ini untuk dikembalikan ke jantung. Cairan serebrospinal juga masuk kembali ke darah di salah satu dari sinus-sinus ini.

Arakhnoid mater adalah lapisan halus kaya pembuluh darah dengan penampakan “sarang laba-laba” (*arakhnoid* artinya “seperti laba-laba”). Ruang antara lapisan arakhnoid dan pia mater di bawahnya, **ruang subarakhnoid**, terisi oleh CSS. Penonjolan jaringan arakhnoid, **vili arakhnoid**, menembus celah-celah di dura di atasnya dan menonjol ke dalam sinus dura. CSS direabsorpsi menembus permukaan vilus-vilus ini untuk masuk ke sirkulasi darah di dalam sinus.

Lapisan meninges paling dalam, **pia mater**, adalah yang paling rapuh (*pia* artinya “lembut”). Lapisan ini memiliki banyak pembuluh darah dan melekat erat ke permukaan otak dan medula spinalis, mengikuti setiap tonjolan dan lekukan. Di daerah-daerah tertentu, lapisan ini masuk jauh ke dalam otak untuk membawa pembuluh darah berkontak erat dengan sel-sel endim yang melapisi ventrikel. Hubungan ini penting dalam pembentukan CSS, suatu topik yang kini akan kita bahas.

■ Otak mengapung dalam cairan serebrospinal khususnya sendiri.

Cairan serebrospinal (CSS) mengelilingi dan menjadi bantalan bagi otak dan medula spinalis. CSS memiliki berat jenis (densitas) hampir seperti berat jenis otak itu sendiri, sehingga otak pada hakikatnya mengapung atau tersuspensi di dalam lingkungan cairan khusus ini. Fungsi utama CSS adalah sebagai cairan peredam kejutan untuk mencegah otak menumbuk bagian interior tengkorak yang keras ketika kepala tiba-tiba mengalami benturan.

Selain melindungi otak yang halus dari trauma mekanis, CSS berperan penting dalam pertukaran bahan antara sel-sel saraf dan cairan interstisium di sekitarnya. Cairan interstisium otak—bukan darah atau CSS—berkontak langsung dengan neuron dan sel glia. Karena cairan interstisium otak langsung membasahi neuron maka komposisinya sangat penting. Komposisi cairan interstisium otak lebih dipengaruhi oleh perubahan dalam komposisi CSS daripada perubahan komposisi darah. Penyebabnya adalah bahwa pertukaran bahan lebih mudah terjadi antara CSS dan cairan interstisium otak daripada antara darah dan cairan interstisium otak. Karenanya, komposisi CSS harus diatur secara cermat.

Cairan serebrospinal dibentuk terutama oleh **pleksus khoroides** yang terdapat di bagian-bagian tertentu rongga ventrikel otak. Pleksus khoroides terdiri dari massa pia mater kaya pembuluh darah berbentuk kembang kol yang masuk ke dalam kantung-kantung yang dibentuk oleh sel endim. Cairan serebrospinal terbentuk sebagai akibat dari mekanisme transpor selektif menembus membran pleksus khoroides. Komposisi CSS berbeda dengan plasma. Sebagai contoh, CSS mengandung lebih sedikit K^+ dan lebih banyak Na^+ sehingga cairan interstisium otak merupakan lingkungan ideal bagi perpindahan ion-ion ini mengikuti penurunan gradiennya, suatu proses yang esensial bagi perambatan impuls saraf (lihat h. 104-107).

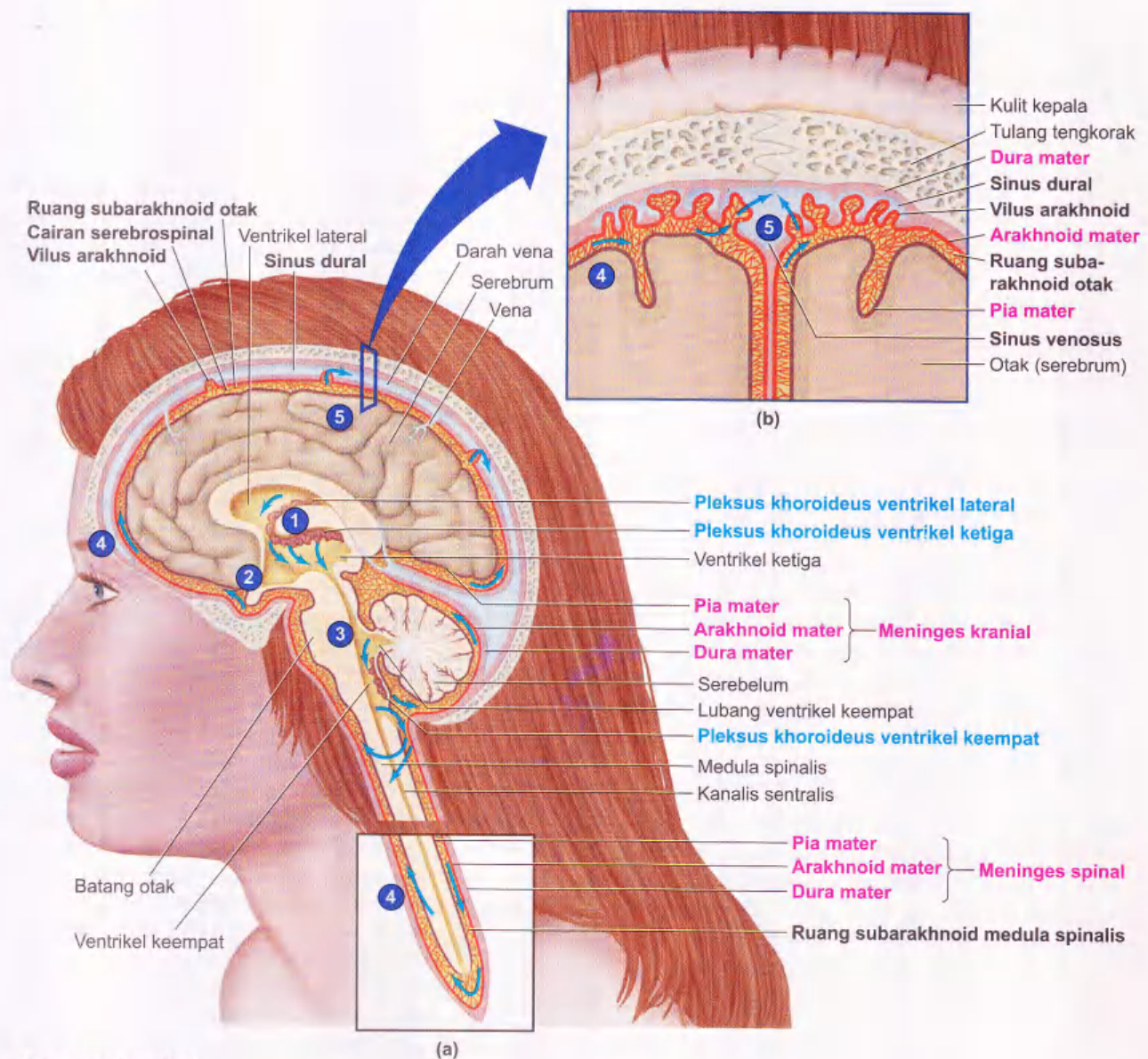
Setelah terbentuk, CSS mengalir melewati empat ventrikel yang saling berhubungan di dalam interior otak dan melalui kanalis sentralis sempit di medula spinalis, yang berhubungan dengan ventrikel terakhir. Cairan serebrospinal keluar melalui lubang-lubang kecil dari ventrikel keempat di dasar otak untuk masuk ke ruang subarakhnoid dan kemudian mengalir antara lapisan-lapisan meninges di seluruh permukaan otak dan medula spinalis (Gambar 5-6). Ketika mencapai bagian atas otak, CSS direabsorpsi dari ruang subarakhnoid ke dalam darah vena melalui vilus arakhnoid.

Aliran CSS melalui sistem ini dipermudah oleh gerakan silia disertai oleh faktor sirkulasi dan postur yang menyebabkan tekanan CSS sekitar 10 mm Hg. Penurunan tekanan ini oleh pengeluaran bahkan hanya beberapa mililiter (ml) CSS sewaktu pungsi spinal untuk analisis laboratorium dapat menyebabkan nyeri kepala hebat.

CATATAN KLINIS. Melalui proses pembentukan, sirkulasi, dan reabsorpsi yang terus menerus, keseluruhan volume CSS yang besarnya sekitar 125 sampai 150 ml diganti lebih dari tiga kali sehari. Jika salah satu dari proses-proses ini terganggu sehingga terjadi akumulasi CSS maka timbul **hidrosefalus** (“air di kepala”). Peningkatan tekanan CSS dapat menyebabkan kerusakan otak dan retardasi mental jika tidak diobati. Terapi berupa pembentukan pirau secara bedah untuk mengalihkan CSS ke vena di bagian lain tubuh.

■ Sawar darah-otak yang sangat selektif mengatur pertukaran antara darah dan otak.

Otak secara cermat dilindungi dari perubahan-perubahan yang merugikan dalam darah oleh **sawar darah otak (SDO)** yang sangat selektif. Di seluruh tubuh, pertukaran bahan



Cairan serebrospinal

- ① dihasilkan oleh pleksus khorioideus,
- ② beredar di seluruh ventrikel,
- ③ keluar dari ventrikel keempat di dasar otak,
- ④ mengalir di ruang subaraknoid antara lapisan-lapisan meninges, dan
- ⑤ akhirnya direabsorpsi dari ruang subaraknoid ke dalam darah vena melewati vili arakhnoid

Gambar 5-6

Hubungan meninges dan cairan serebrospinal dengan otak dan medula spinalis. (a) Otak, medula spinalis, dan meninges dalam potongan sagital. Tanda panah dan angka dalam lingkaran dengan penjelasan yang menyertai menunjukkan arah aliran cairan serebrospinal (warna kuning). (b) Potongan frontal di regio antara dua hemisfer serebri otak, menggambarkan meninges secara lebih rinci.

antara darah dan cairan interstisium di sekitarnya dapat berlangsung hanya dengan menembus dinding kapiler, pembuluh darah paling halus. Tidak seperti pertukaran yang agak bebas menembus kapiler di bagian tubuh lain, pertukaran melewati kapiler otak sangat terbatas. Perubahan pada sebagian besar konstituen plasma tidak mudah mempengaruhi komposisi cairan interstisium otak karena hanya pertukaran yang sangat diatur dan selektif yang dapat menembus SDO. Sebagai contoh, bahkan jika kadar K^+ di darah berlipat ganda, hanya sedikit terjadi perubahan konsentrasi K^+ cairan yang membasahi neuron-neuron sentral. Hal ini menguntungkan karena perubahan K^+ cairan interstisium akan membahayakan fungsi neuron.

SDO terdiri dari faktor anatomik dan fisiologik. Dinding kapiler di seluruh tubuh dibentuk oleh satu lapisan sel. Biasanya semua komponen plasma (kecuali protein plasma yang besar) dapat mudah berpindah antara darah dan cairan interstisium sekitar melalui lubang atau pori antara sel-sel yang membentuk dinding kapiler. Namun, di kapiler otak, sel-sel disatukan oleh *taut erat* (taut kedap, lihat h. 65), yang secara total menutup dinding kapiler sehingga tidak ada yang dapat dipertukarkan menembus dinding melalui celah di antara sel-sel. Satu-satunya pertukaran yang dapat terjadi adalah dengan melalui sel kapiler itu sendiri. Bahan larut lemak misalnya O_2 , CO_2 , alkohol, dan hormon steroid mudah menembus sel-sel ini dengan larut dalam lemak membran plasma. Molekul air yang kecil juga mudah berdifusi, tampaknya dengan mengalir di antara molekul-molekul fosfolipid yang membentuk membran plasma. Semua bahan lain yang dipertukarkan antara darah dan cairan interstisium otak, termasuk bahan-bahan esensial seperti glukosa, asam amino, dan ion, diangkut oleh pembawa terikat membran yang sangat selektif. Karena itu, transpor menembus dinding kapiler otak *di antara* sel-sel pembentuk dinding *dicegah secara anatomis* dan transpor *melalui* sel *dibatasi secara fisiologis*. Bersama-sama, kedua mekanisme ini membentuk sawar darah-otak.

Dengan secara ketat membatasi pertukaran antara darah dan otak, SDO melindungi jaringan otak yang halus dari fluktuasi kimiawi di darah dan memperkecil kemungkinan bahan-bahan yang potensial berbahaya di dalam darah mencapai jaringan saraf sentral. SDO juga mencegah hormon tertentu yang juga dapat bertindak sebagai neurotransmitter mencapai otak, tempat bahan-bahan tersebut dapat menimbulkan aktivitas saraf tak terkendali. Di sisi negatifnya, SDO membatasi pemakaian obat untuk mengobati gangguan otak dan medula spinalis, karena banyak obat tidak mampu menembus sawar ini.

Kapiler otak dikelilingi oleh prosesus astro sit, yang pada suatu waktu pernah secara salah dianggap sebagai penentu fisik adanya SDO. Kini para ilmuwan mengetahui bahwa astro sit memiliki dua peran berkaitan dengan SDO: (1) Sel ini memberi sinyal kepada sel-sel yang membentuk kapiler otak untuk "merapat". Sel-sel kapiler tidak memiliki kemampuan inheren untuk membentuk taut erat; sel-sel ini membentuk taut tersebut hanya setelah adanya perintah dari lingkungan sekitar. (2) Astro sit ikut serta dalam transpor sebagian bahan, misalnya K^+ , melintasi sel-sel.

Daerah-daerah tertentu di otak tidak memiliki SDO, terutama sebagian dari hipotalamus. Berfungsinya hipotalamus bergantung pada pengambilan "sampel" darah untuk menyesuaikan keluarannya guna mempertahankan homeostasis. Sebagian dari keluaran ini berada dalam bentuk hormon yang harus masuk ke dalam kapiler hipotalamus agar dapat diangkut ke tempat kerjanya. Karena itu, kapiler hipotalamus ini tidak ditutup oleh taut erat.

■ Otak bergantung pada penyaluran terus-menerus oksigen dan glukosa oleh darah.

Meskipun banyak bahan dalam darah tidak pernah berkontak langsung dengan jaringan otak, namun otak, dibandingkan dengan jaringan lain, sangat bergantung pada pasokan darah yang konstan. Tidak seperti kebanyakan jaringan, yang dapat mengandalkan metabolisme anaerob untuk menghasilkan ATP tanpa adanya O_2 sedikitnya beberapa saat (lihat h. 39), otak tidak dapat menghasilkan ATP tanpa adanya O_2 . Para ilmuwan baru-baru ini menemukan protein pengikat O_2 , **neuroglobin**, di otak. Molekul ini mirip dengan hemoglobin, protein pengangkut O_2 di sel darah merah (lihat h. 423) dan diperkirakan berperan kunci dalam penanganan O_2 di otak, meskipun fungsi pastinya masih perlu ditentukan. Juga berbeda dari jaringan lain, yang dapat menggunakan sumber bahan bakar lain untuk menghasilkan energi selain glukosa, otak dalam keadaan normal hanya menggunakan glukosa tetapi tidak menyimpan nutrisi ini. Karena itu, otak bergantung mutlak pada pasokan O_2 dan glukosa yang adekuat dan terus-menerus.

CATATAN KLINIS. Otak mengalami kerusakan jika organ ini tidak mendapat pasokan O_2 lebih dari 4 sampai 5 menit atau penyaluran glukosanya terputus lebih dari 10 sampai 15 menit. Penyebab tersering kurangnya pasokan darah ke otak adalah *stroke* (Lihat fitur penyerta di dalam boks, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi, untuk detail lebih lanjut).

GAMBARAN UMUM SUSUNAN SARAF PUSAT

Susunan saraf pusat terdiri dari otak dan medula spinalis. Sebanyak 100 milyar neuron yang diperkirakan terdapat di otak anda tersusun membentuk anyaman kompleks yang memungkinkan anda (1) secara bawah sadar mengatur lingkungan internal melalui sistem saraf, (2) mengalami emosi, (3) secara sadar mengontrol gerakan anda, (4) menyadari (mengetahui dengan kesadaran) tubuh anda sendiri dan lingkungan anda, dan (5) melakukan fungsi-fungsi kognitif yang lebih luhur misalnya berpikir dan mengingat. Kata **kognisi** (*cognition*) merujuk kepada tindakan atau proses "mengetahui", termasuk kesadaran dan penilaian.

Tidak ada bagian otak yang bekerja sendiri terpisah dari bagian-bagian otak lain, karena anyaman neuron-neuron terhubung secara anatomis oleh sinaps, dan neuron-neuron di seluruh otak berkomunikasi secara ekstensif satu sama lain dengan cara listrik atau kimiawi. Akan tetapi, neuron-neuron

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Stroke: Efek Domino Mematikan

Penyebab tersering kerusakan otak adalah **cerebrovascular accident** (CVA atau **stroke**). Ketika pembuluh darah otak (serebrum) tersumbat oleh bekuan atau pecah, jaringan otak yang didarahi oleh pembuluh tersebut kehilangan pasokan vital O_2 dan glukosa. Akibatnya adalah kerusakan dan biasanya kematian jaringan tersebut. Temuan-temuan baru memperlihatkan bahwa kerusakan saraf (dan hilangnya fungsi saraf kemudian) meluas melebihi bagian yang kekurangan darah akibat efek neurotoksik yang menyebabkan kematian sel-sel sekitar. Sementara sel-sel yang mula-mula mengalami kekurangan darah mati akibat nekrosis (kematian sel tak diinginkan), sel-sel sekitar mengalami apoptosis (bunuh diri sel disengaja; lihat h. 132-133). Sel-sel yang mengalami kekurangan O_2 mengeluarkan glutamat, suatu neurotransmitter eksitatorik umum, secara berlebihan. Glutamat atau neurotransmitter lain biasanya dikeluarkan dalam jumlah terbatas sebagai suatu perantara komunikasi kimiawi antara sel-sel otak. Glutamat eksitatorik yang berlebihan ini, yang berasal dari sel-sel otak yang rusak, berikatan dengan dan merangsang neuron-neuron sekitar. Secara spesifik, glutamat berikatan dengan reseptor eksitatorik yang dikenal sebagai reseptor NMDA, yang berfungsi sebagai saluran Ca^{2+} . Akibat pengaktifan toksik tersebut maka

saluran-reseptor ini terus-menerus membuka sehingga Ca^{2+} menyerbu masuk ke dalam neuron-neuron sekitar. Peningkatan Ca^{2+} intrasel ini memicu sel-sel tersebut melakukan bunuh-diri. Selama proses ini terbentuk radikal bebas. Partikel kekurangan elektron yang sangat reaktif ini menyebabkan kerusakan sel lebih lanjut karena merebut elektron dari molekul-molekul lain. Para peneliti berspekulasi bahwa sinyal apoptotik Ca^{2+} mungkin menyebar dari sel-sel yang sekarat ke sel-sel sehat sekitar melalui taut celah, saluran antarsel yang memungkinkan Ca^{2+} dan ion kecil lain berdifusi bebas antara sel-sel. Hal ini mematikan lebih banyak neuron. Karena itu, sebagian besar neuron yang mati setelah suatu **stroke** sebenarnya adalah sel-sel yang tidak cedera yang melakukan bunuh-diri sebagai respons terhadap rangkaian reaksi yang ditimbulkan oleh pelepasan toksik glutamat dari bagian yang mengalami kekurangan O_2 .

Sampai dekade terakhir, dokter tidak dapat berbuat apa-apa untuk menghentikan kerusakan neuron setelah suatu **stroke**, yang menyebabkan pasien mengalami defisit saraf dengan pola yang tidak dapat diperkirakan. Terapi terbatas pada upaya rehabilitasi setelah kerusakan tetap. Dalam tahun-tahun terakhir, berbekal pengetahuan baru mengenai faktor-faktor yang mendasari kematian neuron yang berhubungan dengan

stroke, komunitas kedokteran berupaya mencari cara-cara untuk menghentikan efek domino kematian sel. Tujuannya, tentu saja, membatasi luas kerusakan neuron sehingga meminimalkan atau bahkan mencegah gejala klinis seperti paralisis. Pada awal tahun 1990-an, para dokter mulai memberi obat pelarut bekuan dalam tiga jam pertama setelah awitan **stroke** untuk memulihkan aliran darah di pembuluh yang tersumbat. Penghancur bekuan adalah obat pertama yang digunakan untuk mengobati **stroke**, tetapi obat-obat ini hanyalah awal dari awal terapi baru **stroke**. Saat ini sedang diteliti metode-metode lain untuk mencegah kematian sel saraf akibat pelepasan toksik glutamat. Metode-metode tersebut mencakup penghambatan reseptor NMDA yang memicu rangkaian kejadian berujung kematian sebagai respons terhadap glutamat, penghentian jalur apoptosis yang menyebabkan bunuh diri, dan penyumbatan taut celah yang memungkinkan Ca^{2+} , sang pembawa pesan kematian, menyebar ke sel-sel sekitar. Taktik-taktik ini memberi harapan besar untuk mengobati **stroke**, yaitu penyebab utama kecacatan pada orang dewasa dan penyebab ketiga tersering kematian di Amerika Serikat. Namun, sampai saat ini belum ada obat neuroprotektif baru yang ditemukan yang tidak menimbulkan efek samping serius.

yang bekerja sama untuk akhirnya melaksanakan fungsi tertentu cenderung tersusun dalam lokasi yang terpisah. Karena itu, meskipun merupakan suatu keseluruhan yang fungsional, otak tersusun menjadi bagian-bagian yang berbeda. Bagian-bagian otak dapat dikelompokkan dalam berbagai cara bergantung pada perbedaan anatomik, spesialisasi fungsi, dan perkembangan evolusi. Kita akan memakai pengelompokan berikut (Tabel 5-2):

1. Batang otak
2. Serebelum
3. Otak depan (*forebrain*)
 - a. Diensefalon
 - (1) Hipotalamus
 - (2) Talamus
 - b. Serebrum
 - (1) Nukleus basal
 - (2) Korteks serebri

Urutan pencantuman yang digunakan untuk komponen-komponen ini umumnya mencerminkan baik lokasi anatomi-

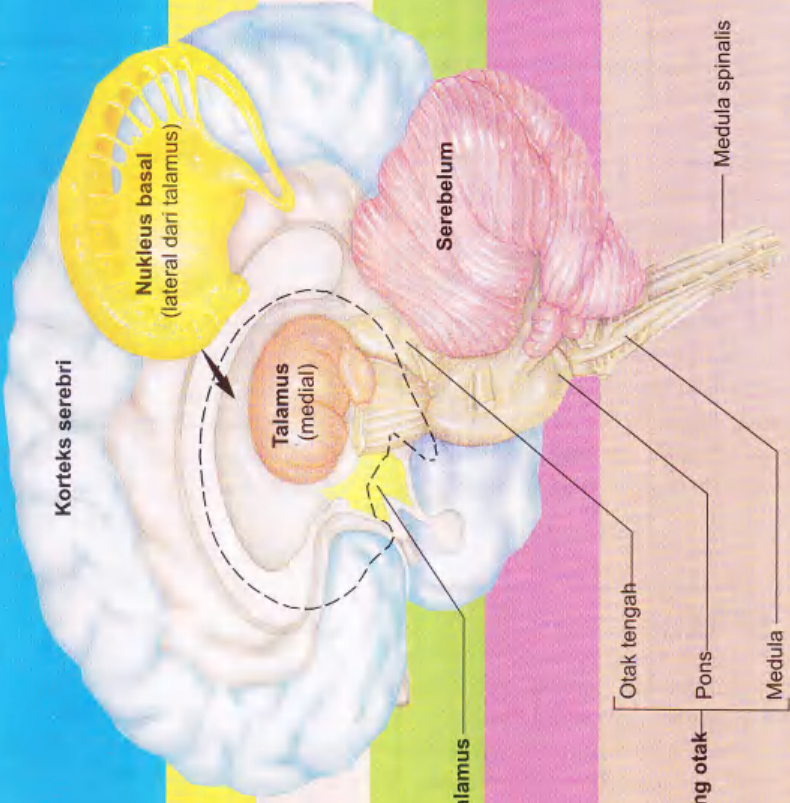
mik (dari bawah ke atas) serta kerumitan dan kecanggihan fungsi (dari tingkat yang paling tua dan kurang spesialisistik hingga ke tingkat terbaru yang paling spesialisistik).

Sistem saraf primitif terdiri dari antaneuron yang relatif sedikit terselip di antara neuron aferen dan eferen. Selama perkembangan evolusi, komponen antaneuron berkembang secara progresif, membentuk interkoneksi yang semakin rumit, dan menjadi terlokalisasi di bagian kepala sistem saraf, membentuk otak. Lapisan-lapisan otak baru yang lebih canggih ditambahkan ke lapisan-lapisan lama yang lebih primitif. Otak manusia mencerminkan puncak perkembangan yang tercapai saat ini.

Batang otak, bagian otak paling tua, bersambungan dengan medula spinalis (Tabel 5-2 dan Gambar 5-7b). Bagian ini terdiri dari otak tengah, pons, dan medula. Batang otak mengontrol banyak dari proses untuk mempertahankan hidup, misalnya pernapasan, sirkulasi, dan pencernaan, yang umum bagi kebanyakan hewan vertebrata rendah. Proses-proses ini sering disebut sebagai *fungsi vegetatif*, yang berarti fungsi yang dilakukan di bawah sadar atau involunter. Jika

Tabel 5-2

Gambaran Umum Struktur dan Fungsi Komponen Utama Otak

KOMPONEN OTAK		FUNGSI UTAMA
		Korteks Serebri
		1. Persepsi sensorik 2. Kontrol gerakan sadar 3. Bahasa 4. Sifat kepribadian 5. Proses mental cangguh (fungsi luhur), misalnya berpikir, mengingat, mengambil keputusan, kreativitas, dan kesadaran diri
		Nukleus basal
		1. Inhibisi tonus otot 2. Koordinasi gerakan lambat, menetap 3. Menekan pola gerakan yang tidak bermanfaat
		Talamus
		1. Stasiun pemancar untuk semua masukan sinaps 2. Kesadaran kasar akan sensasi 3. Berperan dalam kesadaran 4. Berperan dalam kontrol motorik
		Hipotalamus
		1. Regulasi banyak fungsi homeostatik, misalnya kontrol suhu, haus, pengeluaran urin, dan asupan makanan 2. Penghubung penting antara sistem saraf dan endokrin 3. Banyak terlibat dalam emosi dan pola perilaku dasar
		Serebelum
		1. Mempertahankan keseimbangan 2. Meningkatkan tonus otot 3. Mengoordinasikan dan merencanakan aktivitas otot sadar terampil
Batang Otak (otak tengah, pons, dan medula)		1. Asal dari sebagian besar saraf kranialis perifer 2. Pusat kontrol kardiovaskular, respirasi, dan pencernaan 3. Regulasi refleks otot yang berperan dalam keseimbangan dan postur 4. Penerimaan dan integrasi semua input sinaps dari medula spinalis; pengaktifan korteks serebri dan keadaan terjaga 5. Peran dalam siklus tidur-bangun

fungsi luhur otak lenyap maka tingkat otak yang lebih rendah ini, disertai oleh terapi suportif yang memadai misalnya pemberian nutrisi yang adekuat, dapat tetap mempertahankan fungsi-fungsi yang esensial bagi kelangsungan hidup tetapi yang bersangkutan tidak memiliki kesadaran atau kontrol atas kehidupan tersebut.

Serebelum, yang melekat di bagian atas belakang batang otak, berkaitan dengan pemeliharaan posisi tubuh yang tepat dalam ruang dan koordinasi bawah sadar aktivitas motorik (gerakan). Serebelum juga berperan kunci dalam mempelajari keterampilan motorik, misalnya gerakan menari.

Di atas batang otak, di dalam interior serebrum, terdapat *diensefalon*. Bagian ini mengandung dua komponen otak: *hipotalamus*, yang mengontrol banyak fungsi homeostatik yang penting untuk mempertahankan stabilitas lingkungan internal; dan *talamus*, yang melakukan beberapa pemrosesan sensorik primitif.

Di atas bagian "kerucut" otak bawah ini terletak *serebrum*, yang ukurannya semakin besar dan lebih berlekuk-lekuk (yaitu, adanya lipatan atau alur dalam yang memisahkan tonjolan berkelok-kelok) seiring dengan makin berkembangnya spesies vertebrata. Serebrum paling berkembang pada manusia, di mana bagian ini membentuk lebih dari 80% berat total otak. Lapisan luar serebrum adalah *korteks serebri* yang sangat berkelok-kelok, menutupi bagian dalam yang mengandung nukleus basal. Lekukan-lekukan yang sangat banyak pada korteks serebri manusia menyebabkannya tampak seperti kenari keriput (Gambar 5-7a). Pada banyak mamalia tingkat rendah, korteks terlihat licin. Tanpa keriput di permukaan ini, korteks manusia akan menempati daerah yang luasnya tiga kali daripada saat ini dan, karenanya, tidak akan pas menutupi struktur-struktur di bawahnya. Meningatnya sirkuit saraf yang terdapat di daerah korteks serebri tambahan yang tidak terdapat pada mamalia tingkat rendah menentukan banyak dari kemampuan unik manusia. Korteks serebri berperan penting dalam fungsi-fungsi saraf yang canggih, misalnya inisiasi volunter gerakan, persepsi sensorik akhir, pikiran sadar, bahasa, kepribadian, dan faktor lain yang berkaitan dengan pikiran atau intelek. Ini adalah daerah integrasi otak yang paling kompleks dan paling tinggi.

Masing-masing dari regio SSP akan dibahas secara bergiliran, dimulai dari tingkat tertinggi, korteks serebri, berlanjut terus ke bawah hingga tingkat terendah, medula spinalis.

KORTEKS SEREBRI

Serebrum, bagian terbesar otak manusia, dibagi menjadi dua bagian yang sama, **hemisfer serebri** kiri dan kanan (Gambar 5-7a). Keduanya saling berhubungan melalui **korpus kalosum**, suatu pita tebal yang diperkirakan terdiri dari 300 juta akson neuron yang berjalan di antara kedua hemisfer (Gambar 5-7b; lihat juga Gambar 5-15, h. 168). Korpus kalosum adalah "jalan layang informasi" tubuh. Kedua hemisfer berkomunikasi dan saling bekerja sama melalui pertukaran informasi instan lewat koneksi saraf ini.

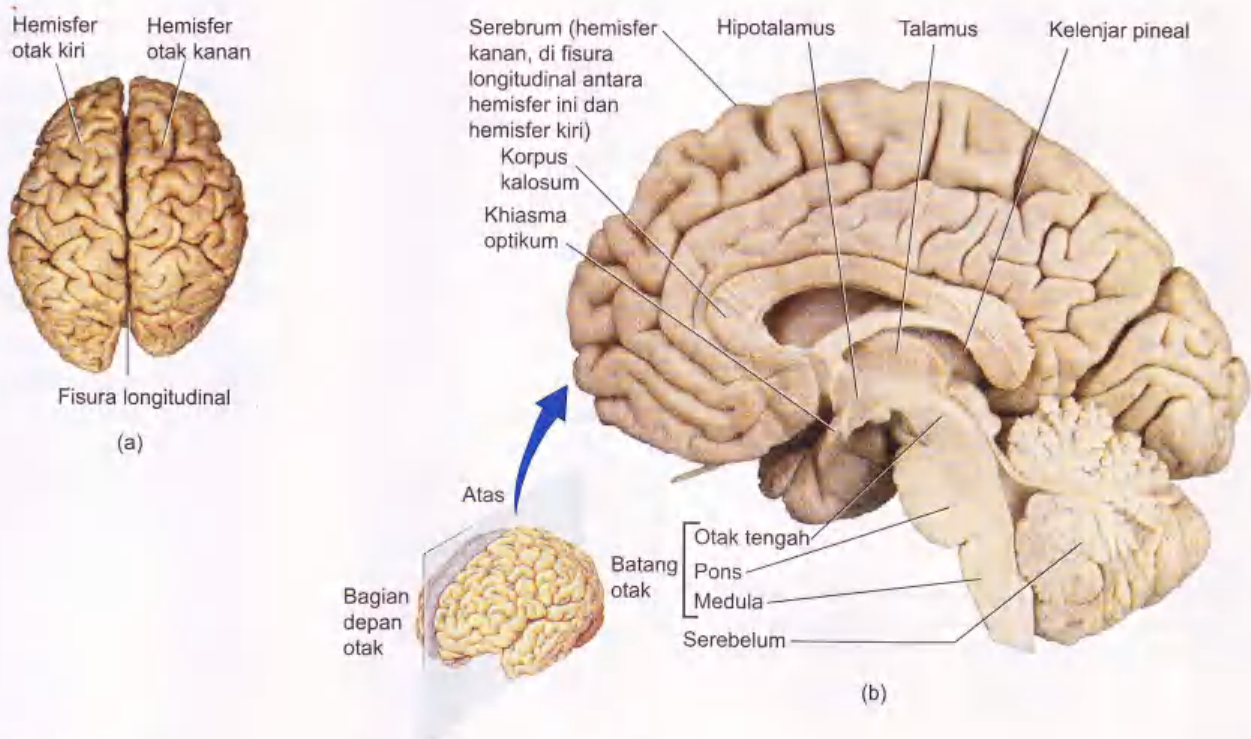
■ Korteks serebri adalah selubung luar substansia grisea yang menutupi substansia alba di bagian dalam.

Masing-masing hemisfer terdiri dari satu lapisan tipis substansia grisea di sebelah luar, yaitu **korteks serebri**, yang menutupi bagian tengah tebal substansia alba (lihat Gambar 5-15, h. 168). Bagian lain substansia grisea, yaitu nukleus basal, terletak jauh di dalam substansia alba. Di seluruh SSP, **substansia grisea** terutama terdiri dari badan sel neuron serta dendritnya serta sebagian besar sel glia. Berkas atau traktus serat saraf bermielin (akson) membentuk **substansia alba**; warna putihnya disebabkan oleh komposisi lemak mielin. Substansia grisea dapat dipandang sebagai "komputer-komputer" SSP dan substansia alba sebagai "kabel" yang menghubungkan komputer-komputer tersebut. Integrasi masukan saraf dan inisiasi keluaran saraf berlangsung di sinaps di dalam substansia grisea. Traktus saraf di substansia alba menyalurkan sinyal dari satu bagian korteks serebri ke bagian lain atau antara korteks dan bagian lain SSP. Komunikasi antara berbagai bagian korteks tersebut dan dengan bagian lain mempermudah integrasi aktivitas bagian-bagian tersebut. Integrasi ini esensial bahkan untuk tugas yang relatif mudah seperti memetik bunga. Penglihatan tentang bunga diterima oleh satu daerah korteks, penerimaan tentang keharumannya berlangsung di tempat lain, dan gerakan memetik dimulai di bagian yang lain pula. Respons saraf yang lebih halus, misalnya apresiasi keindahan bunga dan keinginan untuk memetiknya, masih belum dipahami tetapi jelaslah berkaitan erat dengan serat-serat interkoneksi di antara berbagai bagian korteks.

■ Korteks serebri tersusun menjadi lapisan-lapisan dan kolom-kolom fungsional.

Berdasarkan variasi distribusi beberapa jenis sel tertentu, korteks serebri tersusun menjadi enam lapisan berbatas tegas. Lapisan-lapisan ini tersusun menjadi kolom-kolom vertikal fungsional yang meluas tegak lurus sekitar 2 mm dari permukaan korteks ke bawah menembus ketebalan korteks ke substansia alba di bawahnya. Neuron-neuron di dalam kolom tertentu berfungsi sebagai satu "tim", dengan masing-masing sel terlibat dalam berbagai aspek dari aktivitas spesifik yang sama—misalnya, pemrosesan persepsi rangsangan yang sama dari lokasi yang sama.

Perbedaan fungsional antara berbagai area korteks ditimbulkan oleh perbedaan pola pembentukan lapisan di dalam kolom dan oleh perbedaan koneksi masukan-keluaran, bukan oleh keberadaan jenis sel tertentu atau perbedaan mekanisme saraf. Sebagai contoh, bagian-bagian korteks yang bertanggung jawab atas persepsi indera memiliki lapisan 4 yang luas, suatu lapisan kaya akan **sel stelata**, yang berperan dalam pemrosesan awal masukan sensorik ke korteks. Sebaliknya, daerah korteks yang mengontrol keluaran ke otot rangka memiliki lapisan 5 yang tebal, yang mengandung banyak **sel piramidal** besar. Sel ini mengirim serat-serat ke



Gambar 5-7

Otak kadaver manusia. (a) Pandangan dorsal yang menatap ke bawah ke bagian atas otak. Perhatikan bahwa fisura longitudinal dalam membelah serebrum menjadi hemisfer kiri dan kanan. (b) Pandangan sagital separuh kanan otak. Semua bagian utama otak tampak dari pandangan interior garis tengah ini. Korpus kalosum berfungsi sebagai jembatan saraf antara kedua hemisfer serebri.

medula spinalis dari korteks untuk berakhir di neuron motorik eferen yang menyerafi otot rangka.

■ Empat pasang lobus di korteks serebri dikhususkan untuk aktivitas yang berbeda.

Kini kita akan membahas lokasi daerah-daerah fungsional utama korteks serebri. Sepanjang pembahasan ini, ingatlah bahwa meskipun aktivitas tertentu akhirnya dikaitkan dengan bagian tertentu otak, tidak ada bagian otak yang berfungsi tersendiri. Setiap bagian bergantung pada hubungan kompleks di antara banyak bagian lain baik untuk pesan datang maupun keluar.

Patokan anatomik yang digunakan dalam pemetaan korteks adalah lipatan-lipatan dalam tertentu yang membagi masing-masing paruh korteks menjadi empat lobus utama: *lobus oksipitalis*, *temporalis*, *parietalis*, dan *frontalis* (Gambar 5-8). Lihatlah peta fungsional dasar korteks di Gambar 5-9a selama pembahasan berikut tentang aktivitas-aktivitas utama yang dikaitkan dengan berbagai bagian lobus ini.

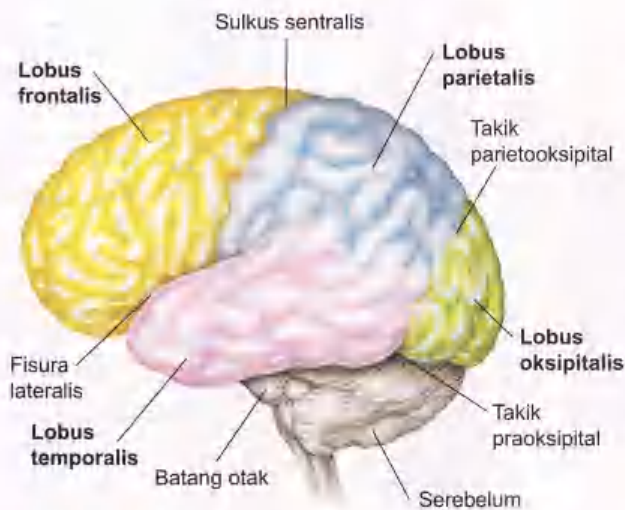
Lobus oksipitalis, yang terletak di posterior (di kepala belakang), melaksanakan pemrosesan awal masukan penglihatan. Sensasi suara pada awalnya dipersepsikan oleh **lobus temporalis**, yang terletak di lateral (di kepala samping) (Gambar 5-9a dan b). Anda akan belajar lebih banyak ten-

tang fungsi bagian-bagian ini di Bab 6 saat kita membahas penglihatan dan pendengaran.

Lobus parietalis dan frontalis, yang terletak di kepala bagian atas, dipisahkan oleh lipatan dalam, **sulkus sentralis**, yang berjalan kira-kira ke bagian tengah permukaan lateral masing-masing hemisfer. **Lobus parietalis** terletak di belakang sulkus sentralis di masing-masing sisi, dan **lobus frontalis** terletak di depannya. Lobus parietalis terutama berperan menerima dan memproses masukan sensorik. Lobus frontalis berperan dalam tiga fungsi utama: (1) aktivitas motorik volunter, (2) kemampuan berbicara, dan (3) elaborasi pikiran. Kita selanjutnya akan meneliti peran lobus parietalis dalam persepsi sensorik, kemudian mengalihkan perhatian kita pada fungsi lobus frontalis secara lebih mendalam.

■ Lobus parietalis melaksanakan pemrosesan somatosensorik.

Sensasi dari permukaan tubuh, misalnya sentuhan, tekanan, panas, dingin, dan nyeri, secara kolektif dikenal sebagai **sensasi somestetik** (*somestetik* artinya “perasaan tubuh”). Cara-cara bagaimana neuron aferen mendeteksi dan menyalurkan informasi ke SSP mengenai berbagai sensasi ini akan dicakup di Bab 6 saat kita mengulas divisi aferen susunan saraf tepi secara lebih detil. Di dalam SSP, informasi ini



Gambar 5-8

Lobus korteks. Masing-masing paruh korteks serebri dibagi menjadi lobus oksipitalis, temporalis, parietalis, dan frontalis, seperti diperlihatkan dalam pandangan lateral skematik otak ini.

diprojeksikan (disalurkan di sepanjang jalur saraf tertentu ke tingkat yang lebih tinggi di otak) ke **korteks somatosensorik**. Korteks somatosensorik terletak di bagian depan masing-masing lobus parietalis tepat di belakang sulkus sentralis (Gambar 5-9a dan 5-10a). Ini adalah tempat pemrosesan awal di korteks dan persepsi masukan somestetik serta masukan proprioseptif. **Propriosepsi** adalah kesadaran akan posisi tubuh.

Setiap bagian di dalam korteks somatosensorik menerima masukan somestetik dan proprioseptif dari suatu bagian spesifik di tubuh. Distribusi pemrosesan sensorik korteks ini diperlihatkan di Gambar 5-10b. Perhatikan pada apa yang disebut sebagai **homunkulus sensorik** (*homunkulus* artinya "pria kecil"), tubuh direpresentasikan terbalik pada korteks somatosensorik, dan yang lebih penting, berbagai bagian tubuh tidak diwakili secara sebanding. Ukuran masing-masing bagian tubuh dalam homunkulus ini menunjukkan proporsi relatif korteks somatosensorik yang didedikasikan untuk bagian tersebut. Ukuran wajah, lidah, tangan dan genitalia yang besar menunjukkan tingginya derajat persepsi sensorik yang berkaitan dengan bagian-bagian tubuh ini.

Korteks somatosensorik di masing-masing sisi otak umumnya menerima masukan sensorik dari sisi tubuh yang berlawanan, karena kebanyakan jalur ascendens yang membawa informasi sensorik ke medula spinalis menyeberang ke sisi yang berlawanan untuk akhirnya berakhir di korteks (lihat Gambar 5-28a, h. 190). Karena itu, kerusakan korteks somatosensorik di hemisfer kiri menyebabkan defisit sensorik di sisi kanan tubuh, sementara gangguan sensorik di sisi kiri berkaitan dengan kerusakan di sisi kanan korteks.

Kesadaran sederhana tentang sentuhan, tekanan, suhu, atau nyeri dideteksi oleh talamus, suatu bagian otak tingkat bawah, tetapi fungsi korteks somatosensorik lebih dari sekedar merasakan sensasi murni, yaitu persepsi sensorik yang lebih

lengkap. Talamus menyebabkan anda menyadari bahwa ada sesuatu yang panas serta sesuatu yang dingin sedang menyentuh anda, tetapi tidak memberi tahu di mana atau berapa intensitasnya. Korteks somatosensorik menentukan lokasi sumber masukan sensorik dan memperkirakan derajat intensitas rangsangan. Bagian ini juga mampu melakukan diskriminasi ruang, sehingga kita dapat mengetahui bentuk suatu benda yang sedang kita pegang serta dapat mengetahui perbedaan halus pada benda-benda serupa yang berkontak dengan kulit.

Korteks somatosensorik, selanjutnya, memproyeksikan masukan sensorik ini melalui serat-serat substansia alba ke daerah sensorik luhur yang berdekatan untuk elaborasi lebih lanjut, analisis, dan integrasi informasi sensorik. Daerah-daerah luhur ini penting untuk persepsi pola kompleks rangsangan somatosensorik—misalnya, apresiasi tekstur, kekerasan, suhu, bentuk, posisi, dan lokasi suatu benda yang sedang anda pegang secara bersamaan.

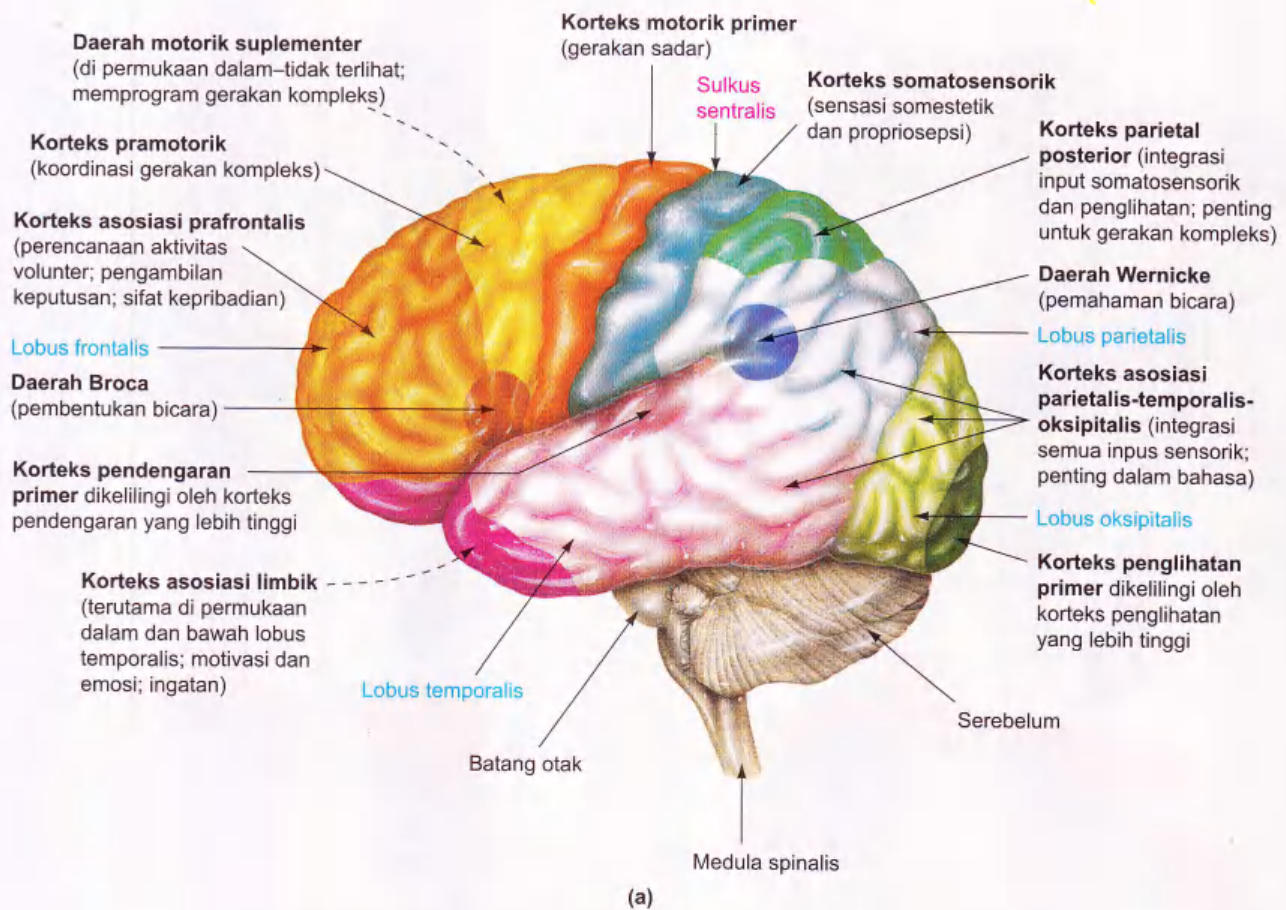
■ Korteks motorik primer terletak di lobus frontalis.

Daerah di bagian belakang lobus frontalis tepat di depan sulkus sentralis dan di sebelah korteks somatosensorik adalah **korteks motorik primer** (Gambar 5-9a dan 5-11a). Bagian ini melaksanakan kontrol volunter atas gerakan yang dihasilkan oleh otot rangka. Seperti pada pemrosesan sensorik, korteks motorik di masing-masing belahan otak terutama mengontrol otot di bagian tubuh yang berseberangan (kontralateral). Jaras-jaras saraf yang berasal dari korteks motorik hemisfer kiri menyeberang sebelum turun menyusuri medula spinalis untuk berakhir di neuron motorik eferen yang memicu kontraksi otot rangka di sisi kanan tubuh (lihat Gambar 5-28b, h. 190). Karena itu, kerusakan korteks motorik di sisi kiri otak menyebabkan paralisis sisi kanan tubuh, dan demikian sebaliknya.

Stimulasi bagian korteks motorik primer yang berbeda menghasilkan gerakan di bagian tubuh yang berbeda. Seperti homunkulus sensorik untuk korteks somatosensorik, **homunkulus motorik**, yang menggambarkan lokasi dan jumlah relatif korteks motorik yang didedikasikan untuk otot masing-masing bagian tubuh, terlihat terbalik dan terdistorsi (Gambar 5-11b). Jari tangan, jempol, dan otot-otot yang penting untuk berbicara, terutama otot bibir dan lidah, sangat besar, yang menunjukkan tingkat kontrol motorik yang tinggi atas bagian-bagian tubuh ini. Bandingkan ini dengan betapa sedikitnya jaringan otak yang didedikasikan untuk badan, lengan, dan ekstremitas bawah, yang tidak mampu melakukan gerakan-gerakan kompleks tersebut. Karena itu, luas representasi di korteks motorik setara dengan ketepatan dan kompleksitas keterampilan motorik yang dibutuhkan oleh masing-masing bagian.

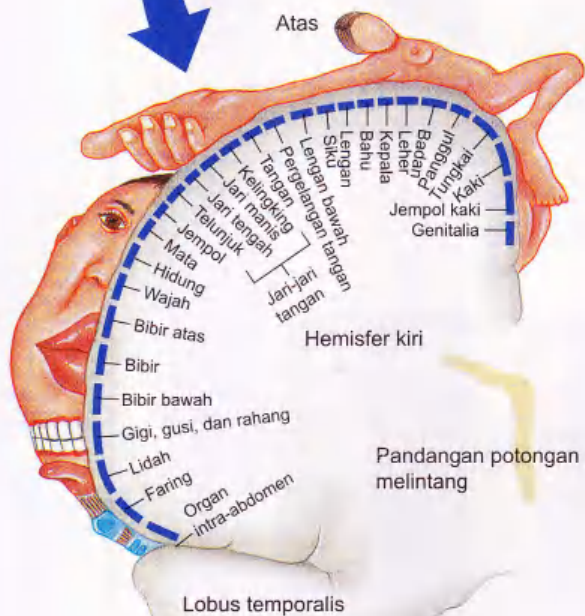
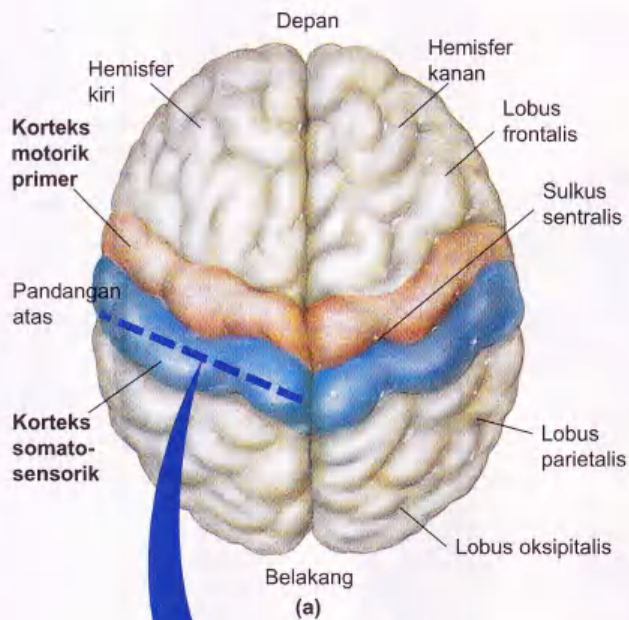
■ Bagian-bagian otak lain selain korteks motorik primer yang penting dalam kontrol motorik.

Meskipun sinyal dari korteks motorik primer berakhir di neuron-neuron eferen yang memicu kontraksi otot rangka



Gambar 5-9

Daerah-daerah fungsional korteks serebri. (a) Berbagai bagian korteks serebri terutama berperan dalam berbagai aspek pemrosesan saraf, seperti ditunjukkan oleh pandangan lateral skematik otak ini. (b) Berbagai bagian otak “menyala” pada pemindaian *positron-emission tomography* (PET) saat orang melakukan tugas yang berbeda. Karena lebih banyak darah mengalir ke daerah tertentu di otak ketika daerah tersebut lebih aktif, maka para ilmuwan saraf menggunakan pemindai PET untuk “memotret” otak saat bekerja melaksanakan berbagai tugas.

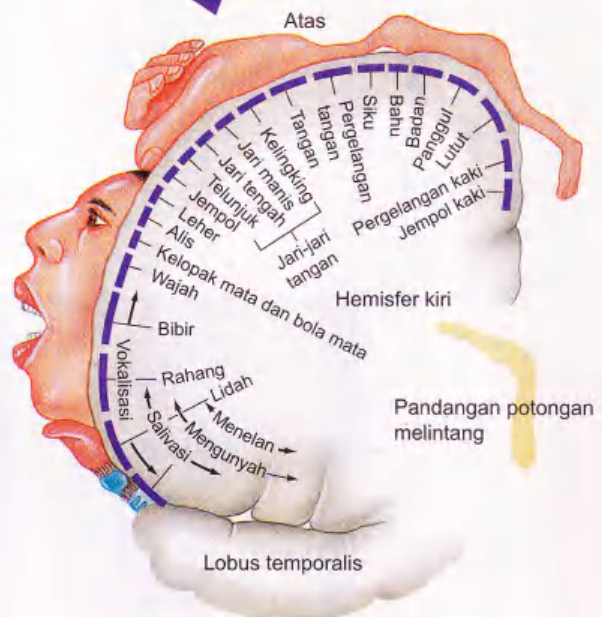
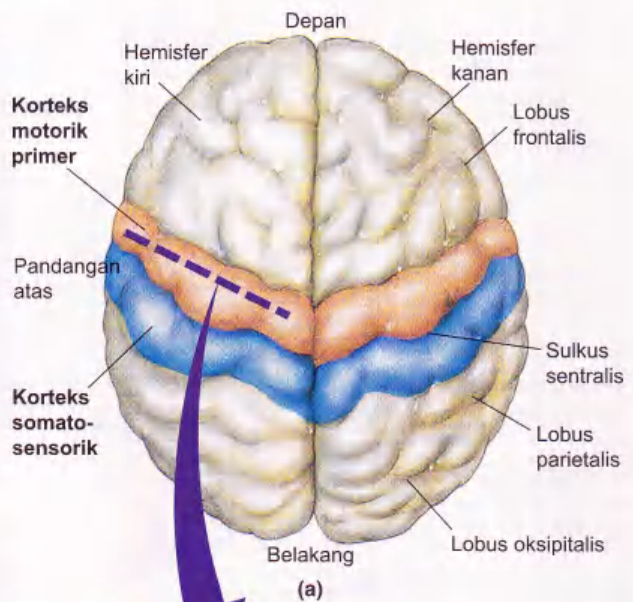


Homunkulus sensorik

(b)

Gambar 5-10

Peta somatotopik korteks somatosensorik. (a) Pandangan atas hemisfer serebri. (b) Homunkulus sensorik yang menunjukkan distribusi masukan sensorik ke korteks somatosensorik dari berbagai bagian tubuh. Representasi grafik bagian-bagian tubuh yang terdistorsi ini menunjukkan proporsi relatif korteks somatosensorik yang didedikasikan untuk menerima masukan sensorik dari masing-masing bagian tubuh.



Homunkulus motorik

(b)

Gambar 5-11

Peta somatotopik korteks motorik primer. (a) Pandangan atas hemisfer serebri. (b) Homunkulus motorik yang memperlihatkan distribusi *output* motorik dari korteks motorik primer ke berbagai bagian tubuh. Representasi grafik bagian-bagian tubuh yang tampak terdistorsi ini menunjukkan proporsi relatif korteks motorik primer yang didedikasikan untuk mengontrol otot rangka di masing-masing bagian.

volunter, korteks motorik bukan satu-satunya bagian otak yang terlibat dalam kontrol motorik. Pertama, regio-regio otak bagian bawah dan medula spinalis mengontrol aktivitas otot rangka involunter, misalnya dalam mempertahankan postur. Sebagian dari regio ini juga berperan penting dalam memantau dan mengoordinasikan aktivitas motorik volunter yang telah diaktifkan oleh korteks motorik. Kedua, meskipun serat-serat yang berasal dari korteks motorik dapat mengaktifkan neuron motorik untuk menimbulkan kontraksi motorik namun korteks motorik itu sendiri tidak *memulai* gerakan volunter. Korteks motorik diaktifkan oleh pola lepas muatan neuron yang luas, *readiness potential*, yang terjadi sekitar 750 mdet sebelum aktivitas listrik spesifik terdeteksi di korteks motorik. Tiga daerah motorik luhur korteks berperan dalam periode pengambilan keputusan volunter ini. Daerah-daerah luhur ini, yang semuanya membawahi korteks motorik primer, mencakup *daerah motorik suplemen*, *korteks premotorik*, dan *korteks parietalis posterior* (Gambar 5-9a). Selain itu, regio subkorteks otak, *serebelum*, berperan penting dengan mengirim masukan ke daerah motorik korteks dalam merencanakan, memulai, dan menentukan waktu jenis tertentu gerakan.

Tiga daerah motorik luhur di korteks ini dan serebelum melaksanakan fungsi-fungsi yang berbeda tetapi terkait, yang semuanya penting dalam memprogram dan mengoordinasikan gerakan-gerakan kompleks yang melibatkan kontraksi simultan banyak otot. Meskipun stimulasi listrik pada korteks motorik primer menyebabkan kontraksi otot tertentu, namun gerakan yang dihasilkannya tidak bertujuan, seperti menggerakkan tali secara serampangan tidak akan menghasilkan gerakan boneka yang bermakna. Boneka memperlihatkan gerakan yang bertujuan hanya jika talinya dimanipulasi secara terkoordinasi oleh pemain boneka yang terampil. Dengan cara serupa, keempat regio ini (dan mungkin bagian-bagian lain yang belum diketahui) membentuk suatu **program motorik** untuk tugas volunter tertentu dan kemudian “menarik” serangkaian “tali” yang tepat di korteks motorik primer untuk menghasilkan urutan kontraksi otot-otot yang sesuai sehingga gerakan kompleks yang diinginkan tercapai.

Daerah motorik suplemen terletak di permukaan medial (dalam) masing-masing hemisfer, anterior dari (di depan) korteks motorik primer. Bagian ini melakukan persiapan dalam memprogram rangkaian gerakan kompleks. Stimulasi di berbagai bagian daerah motorik ini menghasilkan pola gerakan kompleks, misalnya membuka atau menutup tangan. Lesi di sini tidak menyebabkan paralisis tetapi menghambat pasien melakukan gerakan-gerakan kompleks, gerakan bermanfaat yang terintegrasi.

Korteks premotorik, yang terletak di permukaan lateral masing-masing hemisfer di depan korteks motorik primer, penting dalam mengarahkan tubuh dan lengan ke sasaran tertentu. Untuk memerintahkan korteks motorik primer melaksanakan kontraksi otot yang sesuai untuk menghasilkan gerakan yang diinginkan, korteks premotorik harus diberi informasi tentang posisi tubuh saat itu terhadap sasaran. Korteks premotorik dituntun oleh *input* sensorik yang di-

proses oleh **korteks parietalis posterior**, suatu bagian yang terletak di posterior (di belakang) korteks somatosensorik primer. Kedua daerah motorik luhur ini memiliki banyak interkoneksi anatomik dan berkaitan erat secara fungsional. Jika salah satu daerah ini rusak, maka orang tersebut tidak dapat memproses informasi sensorik kompleks untuk melaksanakan gerakan bertujuan dalam konteks ruang; sebagai contoh, pasien tidak dapat menggunakan peralatan makan dengan baik.

Meskipun daerah-daerah motorik luhur ini memerintah korteks motorik primer dan penting dalam persiapan eksekusi gerakan volunter bertujuan namun para peneliti tidak dapat menyatakan bahwa gerakan volunter benar-benar dimulai dari bagian ini. Hal ini mendorong lebih jauh pertanyaan mengenai bagaimana dan di mana aktivitas volunter dimulai. Mungkin tidak ada satu bagian yang bertanggung jawab; tidak diragukan lagi, banyak jalur yang akhirnya dapat menghasilkan gerakan volunter.

Marilah kita merenungkan bagaimana sistem saraf bekerja, misalnya, sewaktu kita melakukan tindakan sederhana mengambil apel untuk dimakan. Ingatan anda memberi tahu bahwa buah tersebut ada di wadah di dapur. Sistem sensorik, disertai pengetahuan anda yang didasarkan pada pengalaman sebelumnya, memungkinkan anda dapat membedakan apel dari buah jenis lain di dalam wadah tersebut. Ketika menerima informasi sensorik terpadu ini, sistem motorik mengeluarkan perintah ke otot-otot yang tepat dalam urutan yang benar untuk memungkinkan anda bergerak ke wadah dan mengambil apel sasaran. Selama eksekusi tindakan ini, dilakukan penyesuaian-penyesuaian kecil dalam perintah motorik, berdasarkan informasi baru yang terus-menerus diberikan oleh masukan sensorik tentang posisi tubuh anda relatif terhadap sasaran. Kemudian terdapat hal tentang motivasi dan perilaku. Kenapa anda mencari apel? Apakah karena anda lapar (dideteksi oleh sistem saraf di hipotalamus) atau karena skenario perilaku yang lebih rumit yang tidak berkaitan dengan dorongan lapar dasar, misalnya kenyataan bahwa anda mulai berpikir tentang makanan karena anda baru melihat seseorang makan di televisi? Mengapa anda memilih apel dan bukan pisang bila kedua buah tersebut ada di wadah dan anda menyukai rasa keduanya, dan seterusnya? Karena itu, memulai dan melaksanakan gerakan volunter bertujuan sebenarnya mencakup hubungan timbal-balik saraf kompleks yang melibatkan keluaran dari regio motorik yang dituntun oleh informasi sensorik terpadu dan akhirnya bergantung pada sistem motivasi dan elaborasi pikiran. Semua ini “bermain” di atas latar gudang ingatan yang dapat anda gunakan untuk mengambil keputusan tentang gerakan yang diinginkan.

■ Peta somatotopik sedikit bervariasi antara individu dan bersifat dinamik, tidak statik.

Meskipun pola organisasi umum peta somatotopik (“representasi tubuh”) sensorik dan motorik korteks serupa pada semua orang namun distribusi pastinya bersifat unik bagi masing-masing individu. Seperti kita sama-sama memiliki dua mata, sebuah hidung, dan sebuah mulut namun tidak

ada dua wajah yang memiliki susunan struktur-struktur tersebut persis sama, demikian juga otak. Selain itu, peta somatotopik masing-masing orang tidak "terpatri" tetapi mengalami modifikasi halus yang terus-menerus berdasarkan pemakaian. Pola umum ditentukan oleh proses genetik dan perkembangan, tetapi arsitektur korteks masing-masing orang dapat dipengaruhi oleh **kompetisi bergantung penggunaan** untuk memperebutkan ruang korteks. Sebagai contoh, ketika monyet didorong untuk menggunakan jari tengah mereka dan bukan jari lain untuk menekan tombol makanan, maka hanya setelah beberapa ribu kali menekan tombol "daerah jari tengah" korteks motorik telah sangat meluas dan mengambil teritorial yang sebelumnya didedikasikan untuk jari lain. Demikian juga, teknik-teknik pencitraan saraf modern mengungkapkan bahwa tangan kiri seorang pemain biola kanan diwakili oleh area korteks somatosensorik, regio korteks peka sentuhan, yang lebih luas daripada tangan kiri seorang bukan pemain biola. Dengan cara ini, jari-jari tangan kiri musisi tersebut mengembangkan "rasa" yang lebih peka untuk instrumen tersebut ketika mereka mampu memainkannya dengan terampil.

Bagian-bagian lain otak selain korteks somatosensorik dan korteks motorik juga dimodifikasi oleh pengalaman. Kini kita akan mengalihkan perhatian kita kepada plastisitas otak.

■ Karena sifat plastisitasnya, maka otak dapat mengalami perubahan sebagai respons terhadap beragam kebutuhan.

Otak sedikit banyak memperlihatkan **plastisitas**, yaitu kemampuan berubah atau mengalami *remodeling* fungsional sebagai respons terhadap kebutuhan yang berubah-ubah yang dihadapinya. Kata *plastisitas* digunakan untuk menjelaskan kemampuan ini karena plastik dapat dimanipulasi menjadi bentuk apapun yang diinginkan untuk melakukan tujuan tertentu. Kemampuan otak untuk melakukan modifikasi sesuai kebutuhan lebih menonjol pada tahun-tahun awal perkembangan, tetapi bahkan otak dewasa sedikit banyak memperlihatkan plastisitas. Ketika suatu bagian otak yang berkaitan dengan aktivitas tertentu mengalami kerusakan maka bagian-bagian lain otak dapat secara bertahap mengambil alih sebagian atau semua fungsi bagian yang rusak. Para peneliti kini mulai dapat mengungkapkan mekanisme molekular yang mendasari plastisitas otak. Bukti-bukti terakhir menunjukkan bahwa pembentukan jalur saraf baru (bukan neuron baru, tetapi koneksi baru antara neuron-neuron yang sudah ada) sebagai respons terhadap perubahan dalam pengalaman sebagian diperantarai oleh perubahan bentuk dendrit akibat modifikasi elemen sitoskeleton tertentu (lihat h. 44). Ketika dendritnya bertambah panjang dan semakin bercabang, neuron mampu menerima dan mengintegrasikan lebih banyak sinyal dari neuron lain. Karena itu, koneksi sinaps antara neuron-neuron tidak bersifat tetap tetapi dapat dimodifikasi oleh pengalaman. Modifikasi bertahap otak masing-masing orang oleh rangkaian pengalaman unik merupakan dasar biologis bagi individualitas. Meskipun arsitek-

tur tertentu otak anda yang relatif plastis telah dan terus dipengaruhi oleh pengalaman unik anda namun penting disadari bahwa apa yang anda lakukan dan tidak dilakukan tidak dapat mengubah secara total organisasi korteks anda dan bagian-bagian otak lainnya. Terdapat batas-batas yang telah ditentukan secara genetik. Juga terdapat keterbatasan perkembangan dalam tingkat pengaruh pola pemakaian pada *remodeling*. Sebagai contoh, beberapa bagian korteks mempertahankan plastisitas mereka seumur hidup, terutama kemampuan untuk menambah ingatan baru dan belajar, tetapi bagian korteks lain dapat dimodifikasi oleh pemakaian hanya dalam kurun waktu tertentu setelah lahir sebelum akhirnya menetap permanen. Lama periode perkembangan kritis ini bervariasi untuk masing-masing bagian korteks.

■ Bagian korteks yang berbeda mengontrol aspek bahasa yang berbeda.

Kemampuan bahasa adalah contoh yang sangat baik tentang plastisitas dini korteks yang kemudian diikuti oleh keadaan permanen. Tidak seperti regio sensorik dan motorik korteks, yang terdapat di kedua hemisfer, di sebagian besar orang daerah-daerah otak yang bertanggung jawab untuk kemampuan bahasa hanya ditemukan di salah satu hemisfer-hemisfer kiri.

CATATAN KLINIS. Namun, jika seorang anak berusia kurang dari 2 tahun mengalami kerusakan hemisfer kiri maka fungsi bahasa dipindahkan ke hemisfer kanan tanpa menghambat perkembangan bahasanya tetapi dengan mengorbankan kemampuan-kemampuan nonverbal lain yang samar yang biasanya dilaksanakan oleh hemisfer kanan. Hingga usia 10 tahun, setelah kerusakan hemisfer kiri, kemampuan bahasa biasanya dapat dibentuk kembali di hemisfer kanan setelah periode kehilangan temporer. Namun jika kerusakan terjadi setelah masa remaja dini maka kemampuan bahasa mengalami gangguan permanen meskipun masih mungkin terjadi pemulihan terbatas. Bagian-bagian otak yang berperan dalam memahami dan mengungkapkan bahasa tampaknya telah ditentukan secara permanen sebelum masa remaja.

Bahkan pada orang normal, terdapat bukti adanya plastisitas awal dan kemudian sifat permanen dalam perkembangan bahasa. Bayi dapat membedakan antara dan mengartikulasikan keseluruhan rentang bunyi bicara, tetapi setiap bahasa hanya menggunakan sebagian dari suara tersebut. Seiring dengan bertambahnya usia, anak sering kehilangan kemampuannya untuk membedakan antara atau mengekspresikan bunyi bicara yang tidak penting dalam bahasa ibu mereka. Sebagai contoh, anak Jepang dapat membedakan antara bunyi "r" dan "l" tetapi banyak orang dewasa Jepang tidak dapat menyadari perbedaan antara kedua kata tersebut.

PERAN DAERAH BROCA DAN DAERAH WERNICKE

Bahasa adalah bentuk kompleks komunikasi di mana kata yang ditulis atau diucapkan menyimbolkan benda dan menyampaikan gagasan. Bahasa melibatkan integrasi dua

kemampuan berbeda—yaitu, *ekspresi* (kemampuan berbicara) dan *pemahaman*—yang masing-masing berkaitan dengan bagian tertentu korteks. Daerah primer korteks yang khusus untuk bahasa adalah daerah Broca dan daerah Wernicke. **Daerah Broca**, yang mengendalikan kemampuan berbicara, terletak di lobus frontalis kiri berdekatan dengan daerah motorik korteks yang mengontrol otot-otot untuk artikulasi (Gambar 5-9a dan b serta 5-12). **Daerah Wernicke**, yang terletak di korteks kiri di pertemuan antara lobus parietalis, temporalis, dan oksipitalis, berkaitan dengan pemahaman bahasa. Bagian ini berperan penting dalam pemahaman bahasa lisan dan tulisan. Selain itu, daerah Wernicke bertanggung jawab dalam memformulasikan pola koheren bicara yang disalurkan melalui berkas-berkas serat ke daerah Broca, yang pada gilirannya mengontrol artikulasi bicara. Daerah Wernicke menerima input dari korteks penglihatan di lobus oksipitalis, suatu jalur yang penting untuk memahami tulisan dan menjelaskan benda yang dilihat, serta dari korteks auditorius di lobus temporalis, suatu jalur yang esensial untuk memahami bahasa lisan. Daerah Wernicke juga mendapat input dari korteks somatosensorik, suatu jalur yang penting dalam kemampuan membaca Braille. Jalur-jalur interkoneksi antar daerah-daerah korteks ini berperan dalam berbagai aspek bicara (Gambar 5-12).

GANGGUAN BAHASA

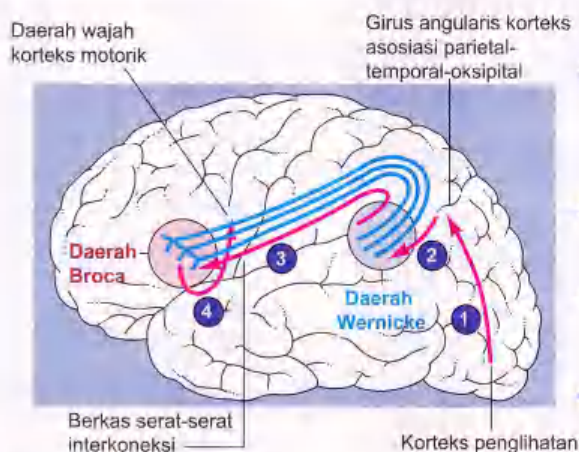
CATATAN KLINIS. Karena berbagai aspek bahasa terletak di bagian-bagian korteks yang berbeda maka kerusakan di bagian tertentu otak dapat menyebabkan gangguan selektif bahasa. Kerusakan di daerah Broca menyebabkan kegagalan membentuk kata, meskipun pasien masih mengerti bahasa lisan dan tulisan. Pasien mengetahui apa yang mereka inginkan tetapi tidak dapat mengekspresikan diri mereka. Meskipun mereka dapat menggerakkan bibir dan lidah namun mereka tidak dapat membentuk perintah motorik yang tepat

untuk mengartikulasikan kata yang diinginkan. Sebaliknya, pasien dengan lesi di daerah Wernicke tidak dapat memahami kata yang mereka lihat atau dengar. Mereka dapat berbicara dengan lancar, namun kata-kata yang mereka ucapkan dengan sempurna tidak memiliki arti. Mereka tidak dapat menghubungkan arti ke kata atau memilih kata yang sesuai untuk menyampaikan pikiran mereka. Gangguan bahasa akibat kerusakan daerah korteks spesifik seperti ini dikenal sebagai **afasia**, yang sebagian besar ditimbulkan oleh *stroke*. Afasia jangan dikacaukan dengan **hambatan berbicara**, yang disebabkan oleh defek pada aspek mekanis bicara, misalnya kelemahan atau inkoordinasi otot-otot yang mengontrol perangkat vokal.

Disleksia, gangguan bahasa yang lain, adalah kesulitan belajar membaca karena kesalahan interpretasi kata-kata. Gangguan ini timbul akibat kelainan perkembangan di koneksi-koneksi antara daerah penglihatan dan daerah bahasa korteks atau di dalam daerah bahasa itu sendiri; yaitu, pasien lahir dengan “cacat kabel” di dalam sistem pemrosesan bahasa. Bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa disleksia berakar pada defisit dalam pemrosesan fonologis, yang berarti gangguan kemampuan untuk menguraikan bahasa tulisan menjadi komponen-komponen fonetik yang mendasarinya. Pengidap disleksia mengalami kesulitan mengurai dan, karenanya, mengidentifikasi dan memberi arti pada kata-kata. Keadaan ini sama sekali tidak berkaitan dengan kemampuan intelektualitas.

■ Daerah asosiasi korteks berperan dalam banyak fungsi luhur

Daerah motorik, sensorik, dan bahasa membentuk hanya sekitar separuh dari korteks serebri total. Daerah sisanya, yang disebut **daerah asosiasi**, terlibat dalam fungsi-fungsi luhur. Terdapat tiga daerah asosiasi: (1) *korteks asosiasi*



- Jalur 1** Otak mula-mula menyalurkan informasi penglihatan dari korteks penglihatan ke suatu daerah spesifik (girus angularis) korteks asosiasi parietal-temporal-oksipital, suatu bagian yang berkaitan dengan integrasi input-input sensorik seperti penglihatan, pendengaran, dan sentuhan.
- Jalur 2** Dari korteks asosiasi ini, informasi dipindahkan ke daerah Wernicke, tempat pemilihan dan rangkaian kata yang akan diucapkan dirumuskan.
- Jalur 3** Perintah bahasa ini kemudian disalurkan dari daerah Wernicke ke daerah Broca, yang pada gilirannya menerjemahkan pesan menjadi pola suara terprogram.
- Jalur 4** Program suara ini disampaikan dari daerah Broca ke daerah-daerah di korteks motorik primer untuk mengaktifkan otot-otot wajah dan lidah yang sesuai yang akan menghasilkan kata-kata yang diinginkan.

Gambar 5-12

Jalur di korteks untuk mengucapkan kata tertulis atau menyebut nama benda. Tanda panah merah dan angka dalam lingkaran disertai penjelasannya menunjukkan jalur yang digunakan untuk mengucapkan sesuatu yang dilihat. Demikian juga, otot-otot tangan yang sesuai dapat diperintahkan untuk menulis kata yang diinginkan.

prafrontal, (2) *korteks asosiasi parietal-temporal-okspital*, dan (3) *korteks asosiasi limbik* (Gambar 5-9a). Daerah-daerah asosiasi ini pernah dianggap sebagai daerah “senyap”, karena stimulasi tidak menghasilkan respons motorik atau persepsi sensorik yang bermakna. (Selama pembedahan otak, pasien biasanya tetap terjaga dan hanya anestetik lokal yang digunakan untuk menyayat kulit kepala. Hal ini dimungkinkan karena otak itu sendiri tidak peka terhadap nyeri. Sebelum melakukan pemotongan terhadap jaringan berharga yang tidak dapat mengalami regenerasi ini, dokter bedah saraf mengeksplorasi bagian yang terpajan dengan elektroda halus perangsang. Pasien diminta menjelaskan apa yang terjadi pada setiap stimulasi—kedutan jari tangan, perasaan kesemutan di telapak kaki, tidak terasa apa-apa? Dengan cara ini, dokter bedah dapat memastikan titik-titik patokan penting di peta saraf sebelum melakukan pemotongan).

Korteks asosiasi prafrontal adalah bagian depan lobus frontalis tepat anterior dari korteks pramotorik. Ini adalah bagian dari otak yang “mempunyai ide cemerlang”. Secara spesifik, peran yang dikaitkan dengan bagian ini adalah (1) perencanaan aktivitas volunter; (2) pengambilan keputusan (yaitu, menimbang akibat dari tindakan yang akan dilakukan dan memilih antara berbagai opsi untuk beragam situasi sosial dan fisik) (Gambar 5-9b); (3) kreativitas; dan (4) sifat kepribadian. Untuk melaksanakan fungsi saraf tingkat paling tinggi ini, korteks prafrontal adalah tempat bekerjanya *ingatan sementara*, dimana otak secara temporer menyimpan dan secara aktif memanipulasi informasi yang digunakan untuk berpikir dan membuat rencana. Anda akan belajar lebih banyak tentang ingatan sementara di bagian selanjutnya.

CATATAN KLINIS. Stimulasi ke korteks prafrontal tidak menghasilkan efek yang dapat diamati, tetapi defisit di daerah ini mengubah kepribadian dan perilaku sosial. Karena kerusakan pada lobus prafrontalis diketahui menyebabkan perubahan-perubahan tersebut, maka sekitar 70 tahun yang lalu dilakukan lobotomi prafrontal (pengangkatan secara bedah) untuk mengobati orang yang agresif atau orang dengan perilaku sosial atau sifat “buruk” dengan harapan bahwa kepribadian mereka akan berubah ke arah yang lebih baik. Tentu saja, fungsi-fungsi lain dari korteks prafrontal juga lenyap karena tindakan ini (untungnya, teknik ini hanya digunakan dalam masa singkat).

Korteks asosiasi parietal-temporal-okspital terletak di pertemuan antara ketiga lobus yang menjadi asal namanya. Di lokasi yang strategis ini, daerah ini mengumpulkan dan mengintegrasikan sensasi somatik, pendengaran, dan penglihatan yang diproyeksikan dari ketiga lobus ini untuk pemrosesan yang lebih kompleks. Bagian ini memungkinkan anda “memperoleh gambaran yang lengkap” tentang hubungan berbagai tubuh anda dengan dunia luar. Sebagai contoh, bagian ini mengintegrasikan informasi penglihatan dengan *input* proprioseptif agar anda dapat menempatkan apa yang anda lihat dalam perspektif yang benar, misalnya menyadari bahwa sebuah botol terletak tegak tanpa bergantung pada sudut penglihatan anda (yaitu, apakah anda sedang berdiri, berbaring, atau bergantung terbalik di dahan pohon). Bagian ini juga berperan dalam jalur bahasa yang

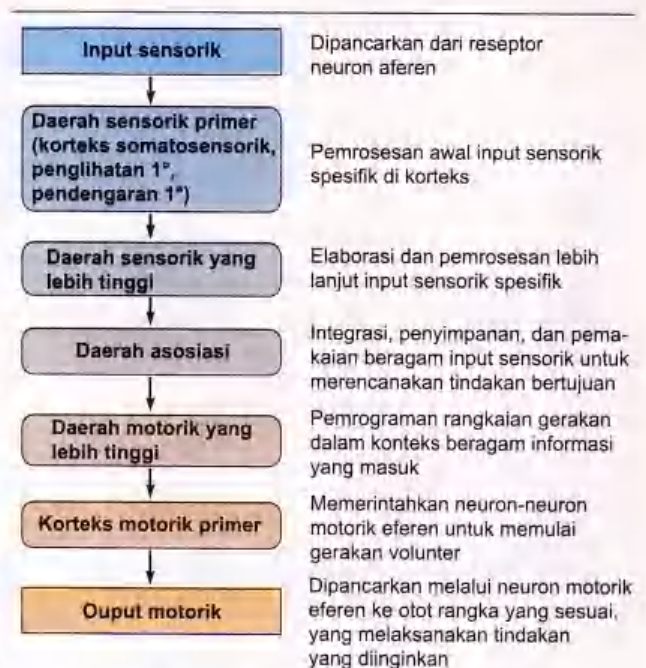
menghubungkan daerah Wernicke ke korteks penglihatan dan pendengaran.

Korteks asosiasi limbik terletak terutama di bagian paling bawah dan berbatasan dengan bagian dalam kedua lobus temporalis. Daerah ini terutama berkaitan dengan motivasi dan emosi serta berperan besar dalam ingatan.

Daerah-daerah asosiasi korteks semuanya saling berkaitan melalui berkas-berkas serat di dalam substansia alba serebri. Secara kolektif, daerah asosiasi mengintegrasikan beragam informasi untuk tindakan bertujuan. Gambar 5-13 menunjukkan skema rangkaian dasar hubungan antara berbagai daerah fungsional korteks yang telah sangat disederhanakan.

■ Hemisfer serebri sedikit banyak memiliki derajat spesialisasi.

Daerah-daerah korteks yang baru dijelaskan sejauh ini tampak tersebar setara di hemisfer kiri dan kanan, kecuali bahwa daerah bahasa, yang ditemukan hanya di satu sisi, biasanya di kiri. Sisi kiri juga umumnya merupakan hemisfer dominan untuk kontrol motorik halus. Karena itu, kebanyakan orang adalah *kinan*, karena sisi kiri otak mengontrol sisi kanan tubuh. Selain itu, setiap hemisfer sedikit banyak memiliki spesialisasi dalam tipe-tipe aktivitas mental yang dilakukannya paling baik. **Hemisfer serebri kiri** menonjol dalam tugas logis, analitik, sekuensial, dan verbal, misalnya matematika, bahasa, dan filosofi. Sebaliknya, **hemisfer serebri kanan** menonjol dalam keterampilan nonbahasa, khususnya persepsi spasial dan artistik serta talenta musik. Sementara



Untuk menyederhanakan, sejumlah interkoneksi dihilangkan.

Gambar 5-13

Skema hubungan berbagai bagian di korteks.

hemisfer kiri cenderung memproses informasi dalam cara yang sangat detil, terpecah, hemisfer kanan memandang dunia dalam gambaran besar holistik. Dalam keadaan normal, di antara kedua hemisfer terjadi pertukaran informasi yang ekstensif sehingga mereka saling melengkapi, tetapi pada banyak orang keterampilan yang berkaitan dengan salah satu hemisfer berkembang lebih pesat. Dominasi hemisfer serebri kiri cenderung berkaitan dengan “pemikir”, sementara keterampilan hemisfer kanan mendominasi pada “pencipta”.

■ Elektroensefalogram adalah rekaman aktivitas pascasinaps di neuron korteks.

Aliran arus ekstrasel yang berasal dari aktivitas listrik di dalam korteks serebri dapat dideteksi dengan meletakkan elektroda perekam di kulit kepala untuk menghasilkan rekaman grafik yang dikenal sebagai **elektroensefalogram**, atau **EEG**. “Gelombang otak” ini sebagian besar tidak disebabkan oleh potensial aksi tetapi mencerminkan aktivitas potensial pascasinaps kolektif sesaat (yaitu, PPE dan PPI; lihat h. 115) di badan sel dan dendrit yang terletak di lapisan-lapisan korteks di bawah elektroda perekam.

Aktivitas listrik dapat selalu direkam dari otak dalam keadaan hidup, bahkan selama tidur dan keadaan tidak sadar, tetapi bentuk gelombang bervariasi, bergantung pada derajat aktivitas korteks serebri. Gelombang sering berbentuk tidak teratur, tetapi kadang-kadang dapat diamati pola tertentu dalam amplitudo dan frekuensi gelombang. Contoh dramatik hal ini diperlihatkan di Gambar 5-14, di mana bentuk gelombang EEG di atas korteks penglihatan (visual) berubah mencolok sebagai respons terhadap gerakan membuka dan menutup mata.

CATATAN KLINIS. Tiga penggunaan EEG yang utama:

1. EEG sering digunakan sebagai *alat klinis dalam diagnosis disfungsi otak*. Jaringan korteks yang sakit atau rusak sering memperlihatkan pola EEG yang berubah. Salah satu penyakit saraf tersering yang disertai oleh kelainan EEG khas adalah **epilepsi**. Bangkitan (*seizure*) epileptik terjadi ketika sejumlah besar neuron secara abnormal mengalami potensial aksi sinkron yang menghasilkan spasme involunter stereotipikal dan perubahan perilaku. Berbagai faktor yang mendasari, termasuk defek genetik dan cedera otak traumatik, dapat menyebabkan hiper-eksitabilitas neuron yang menandai epilepsi. Biasanya aktivitas inhibitorik terlalu sedikit dibandingkan dengan eksitatorik, seperti pada gangguan fungsi neurotransmitter inhibitorik GABA atau efek berkepanjangan neurotransmitter eksitatorik glutamat. Bangkitan mungkin parsial atau umum, bergantung pada lokasi dan luas lepas muatan neuron abnormal. Setiap jenis bangkitan memperlihatkan gambaran EEG tersendiri.
2. EEG juga digunakan untuk *menentukan kematian otak secara legal*. Meskipun seseorang telah berhenti bernapas dan jantungnya mungkin berhenti memompa darah, aktivitas pernapasan dan sirkulasi sering dapat dipulih-



Gambar 5-14

Penggantian irama alfa pada EEG oleh irama beta ketika mata terbuka.

kan jika tindakan-tindakan resusitasi segera diberikan. Namun karena otak rentan terhadap kekurangan O_2 , maka kerusakan otak ireversibel mungkin sudah terjadi sebelum fungsi paru dan jantung dipulihkan sehingga timbul situasi paradoks yaitu keberadaan otak yang telah mati di dalam tubuh yang masih hidup. Penentuan apakah seseorang yang koma yang sedang dipertahankan oleh pernapasan buatan dan tindakan penunjang lain tersebut hidup atau mati memiliki dampak medis, hukum, dan sosial yang penting. Kebutuhan akan organ hidup untuk bedah cangkok modern menyebabkan penentuan saat hidup/mati ini menjadi sangat penting. Dokter, pengacara, dan masyarakat Amerika secara umum telah menerima gagasan kematian otak—yaitu, otak yang tidak berfungsi, tanpa harapan pemulihan—sebagai penentu kematian dalam keadaan-keadaan tersebut. Orang yang telah mengalami mati otak adalah donor organ yang baik karena organ-organnya masih dipertahankan oleh aliran darah sehingga keadaannya lebih baik daripada organ yang diperoleh dari orang yang jantungnya telah berhenti berdenyut. Indikasi yang paling luas diterima tentang kematian otak adalah *electrocerebral silence*—EEG yang pada hakikatnya datar. Hal ini harus disertai oleh kriteria ketat lainnya, misalnya tidak adanya refleks mata, untuk menghindari kesalahan diagnosis kematian pada orang dengan EEG datar yang disebabkan oleh kausa lain yang dapat diperbaiki, misalnya pada intoksikasi obat tertentu.

3. EEG juga digunakan dalam *membedakan berbagai tahap tidur*, seperti akan dijelaskan kemudian di bab ini.

■ Neuron-neuron di bagian korteks serebri yang berbeda mungkin membentuk potensial aksi dalam sinkroni ritmik.

Sebagian besar informasi mengenai aktivitas listrik otak berasal bukan dari penelitian dengan EEG tetapi dari perekaman langsung masing-masing neuron pada hewan percobaan yang melakukan berbagai aktivitas. Dengan

menanamkan secara bedah mikroelektroda perekam yang sangat halus ke satu neuron di bagian tertentu korteks serebri, para ilmuwan mampu mengamati perubahan aktivitas listrik neuron selagi hewan melakukan tugas motorik tertentu atau menghadapi beragam sensasi. Melalui penelitian-penelitian ini, para peneliti menyimpulkan bahwa informasi neuron tersandi oleh perubahan frekuensi potensial aksi di neuron-neuron spesifik: semakin besar kejadian pemicu, semakin tinggi kecepatan lepas muatan neuron.

Meskipun temuan ini penting, namun perekaman satu neuron belum mampu mengidentifikasi perubahan aktivitas listrik yang terjadi bersamaan di sekelompok neuron yang bekerja sama untuk melaksanakan aktivitas tertentu. Sebagai analoginya, cobalah anda merekam sebuah konser dengan menggunakan satu mikrofon yang hanya dapat merekam suara yang dihasilkan oleh satu musisi. Anda akan memperoleh kesan yang sangat terbatas mengenai pertunjukan karena hanya mendengar perubahan nada dan tempo yang dimainkan oleh satu musisi ini. Anda akan kehilangan kekayaan melodi dan irama yang dimainkan secara sinkron oleh seluruh anggota orkestra. Demikian juga, dengan merekam satu neuron dan mendeteksi perubahan-perubahan laju lepas muatan yang terjadi, para ilmuwan tidak dapat mengetahui mekanisme informasi paralel yang melibatkan perubahan-perubahan pada waktu relatif lepas muatan potensial aksi yang terjadi pada suatu kelompok fungsional, atau kumpulan neuron. Studi-studi terakhir yang menggunakan perekaman simultan dari banyak neuron mengisyaratkan bahwa neuron-neuron yang berinteraksi mungkin secara transien melepaskan muatan bersama-sama dalam waktu sepersekian detik. Banyak ilmuwan saraf percaya bahwa otak menyandi informasi tidak hanya dengan mengubah kecepatan lepas muatan masing-masing neuron tetapi juga dengan mengubah pola sinkronisasi neuron yang singkat ini. Yaitu, kelompok-kelompok neuron mungkin berkomunikasi, atau mengirim pesan mengenai apa yang sedang terjadi, dengan mengubah pola lepas muatan sinkron mereka.

Neuron-neuron dalam suatu kelompok fungsional yang melakukan lepas muatan bersama mungkin tersebar luas. Sebagai contoh, ketika anda melihat sebuah bola yang terpantul, unit-unit penglihatan berbeda pada awalnya memproses berbagai aspek dari benda ini—yaitu, bentuknya, warnanya, gerakannya, dan sebagainya. Semua jalur pemrosesan terpisah ini pastinya harus terintegrasi, atau “disatukan”, agar anda dapat “melihat” bola yang memantul sebagai satu keseluruhan tanpa berhenti untuk memikirkan berbagai aspek-aspeknya. Solusi bagi teka-teki lama bagaimana otak melakukan integrasi ini mungkin terletak pada lepas muatan sinkron neuron-neuron di berbagai bagian otak yang secara fungsional berkaitan karena responsif terhadap berbagai aspek dari suatu obyek yang sama, misalnya bola yang memantul.

Kini kita akan mengalihkan perhatian kita pada **regio subkorteks otak**, yang berinteraksi secara ekstensif dengan korteks dalam melaksanakan fungsi mereka (subkorteks arti-

nya “di bawah korteks”). Bagian-bagian ini mencakup nukleus basal, yang terletak di serebrum, serta talamus dan hipotalamus, yang terletak di diensefalon.

NUKLEUS BASAL, TALAMUS, DAN HIPOTALAMUS

Nukleus basal (juga dikenal sebagai **ganglia basal**) terdiri dari beberapa massa substansia grisea yang terbenam jauh di dalam substansia alba serebri (lihat Tabel 5-2 dan Gambar 5-15). Di SSP, **nukleus** (plural, nuklei) adalah kelompok fungsional badan sel neuron.

■ Nukleus basal memiliki peran inhibitorik penting dalam kontrol motorik.

Nukleus basal memiliki peran kompleks dalam mengontrol gerakan selain memiliki fungsi nonmotorik yang belum dipahami. Secara khusus, nukleus basal penting dalam (1) menghambat tonus otot di seluruh tubuh (tonus otot yang sesuai normalnya dipertahankan oleh keseimbangan antara *input* eksitatorik dan inhibitorik ke neuron-neuron yang menarafi otot rangka; (2) memilih dan mempertahankan aktivitas motorik bertujuan sementara menekan pola gerakan yang tidak berguna dan tidak diinginkan; dan (3) membantu memantau dan mengoordinasikan kontraksi lambat yang menetap, terutama yang berkaitan dengan postur dan penopangan. Nukleus basal tidak secara langsung mempengaruhi neuron motorik eferen yang melaksanakan kontraksi otot tetapi berfungsi memodifikasi aktivitas jalur motorik yang sedang berjalan.

Untuk melaksanakan peran integratif kompleks ini, nukleus basal menerima dan mengirim banyak informasi, seperti ditunjukkan oleh banyaknya jumlah serat yang mengaitkan nukleus-nukleus ini ke bagian lain otak. Salah satu jalur penting ini terdiri dari interkoneksi-interkoneksi strategis yang membentuk lengkung umpan balik kompleks yang menghubungkan korteks serebri (terutama regio motoriknya), nukleus basal, dan talamus. Talamus secara positif memperkuat perilaku motorik volunter yang dimulai oleh korteks, sementara nukleus basal memodulasi aktivitas ini dengan melaksanakan efek inhibitorik pada talamus untuk menghilangkan gerakan antagonistik atau yang tidak diperlukan. Nukleus basal juga memperlihatkan efek inhibitorik pada aktivitas motorik dengan bekerja melalui neuron-neuron di bagian otak.

CATATAN KLINIS. Pentingnya nukleus basal dalam kontrol motorik terlihat jelas pada penyakit yang mengenai bagian ini, dengan yang tersering adalah **penyakit Parkinson (PP)**. Penyakit ini berkaitan dengan defisiensi dopamin, suatu neurotransmiter penting di nukleus basal (lihat h. 121). Karena nukleus basal kekurangan dopamin untuk melaksanakan peran normalnya maka terjadi tiga gangguan motorik yang mencirikan PP: (1) meningkatnya tonus, atau kekakuan otot; (2) gerakan involunter, tak

bermanfaat, atau tak diinginkan, misalnya *tremor istirahat* (sebagai contoh, tangan bergetar secara ritmis sehingga pasien sulit atau mustahil memegang secangkir kopi); dan (3) melambannya pasien dalam memulai dan melaksanakan gerakan motorik yang berbeda-beda. Orang dengan PP mengalami kesulitan menghentikan aktivitas yang sedang dilakukannya. Jika duduk, mereka cenderung akan tetap duduk, dan jika bangkit, mereka akan melakukannya dengan sangat lambat.

■ Talamus adalah stasiun pemancar sensorik dan penting dalam kontrol motorik.

Jauh di dalam otak dekat nukleus basal terletak **diensefalon**, suatu struktur garis-tengah yang membentuk dinding-dinding rongga ventrikel ketiga, salah satu ruang yang dialiri oleh CSS. Diensefalon terdiri dari dua bagian utama, *talamus* dan *hipotalamus* (lihat Tabel 5-2 dan Gambar 5-7b, 5-15, dan 5-16).

Talamus berfungsi sebagai “stasiun pemancar” dan pusat integrasi sinaps untuk pemrosesan awal semua *input* sensorik dalam perjalanannya ke korteks. Bagian ini menyaring sinyal tak signifikan dan meneruskan impuls sensorik penting ke daerah korteks somatosensorik yang sesuai, serta ke bagian lain otak. Bersama dengan batang otak dan daerah asosiasi korteks, talamus penting dalam kemampuannya mengarahkan perhatian ke rangsangan yang menarik. Sebagai contoh, orang tua dapat tidur nyenyak di tengah kebisingan lalu lintas di luar rumah tetapi cepat terjaga oleh rintihan halus bayi mereka. Talamus juga mampu mengetahui secara kasar berbagai jenis sensasi tetapi tidak dapat membedakan lokasi atau intensitas sensasi tersebut. Di sini juga sedikit banyak terlerak kesadaran. Seperti dijelaskan oleh bagian sebelumnya, talamus juga berperan penting dalam kontrol motorik dengan memperkuat perilaku motorik volunter yang dimulai di korteks.

■ Hipotalamus mengatur banyak fungsi homeostatik.

Hipotalamus adalah kumpulan nukleus-nukleus spesifik dan serat-serat terkait yang terletak di bawah talamus. Ini adalah pusat integrasi bagi banyak fungsi homeostatik serta berfungsi sebagai penghubung penting antara sistem saraf otonom dan sistem endokrin. Secara spesifik, hipotalamus (1) mengontrol suhu tubuh; (2) mengontrol rasa haus dan pengeluaran urin; (3) mengontrol asupan makanan; (4) mengontrol sekresi hormon hipofisis anterior; (5) menghasilkan hormon-hormon hipofisis posterior; (6) mengontrol kontraksi uterus dan ejeksi air susu; (7) berfungsi sebagai pusat koordinasi sistem saraf otonom utama, yang pada gilirannya mempengaruhi semua otot polos, otot jantung, dan kelenjar eksokrin; (8) berperan dalam pola emosi dan perilaku; dan (9) ikut serta dalam siklus tidur-terjaga.

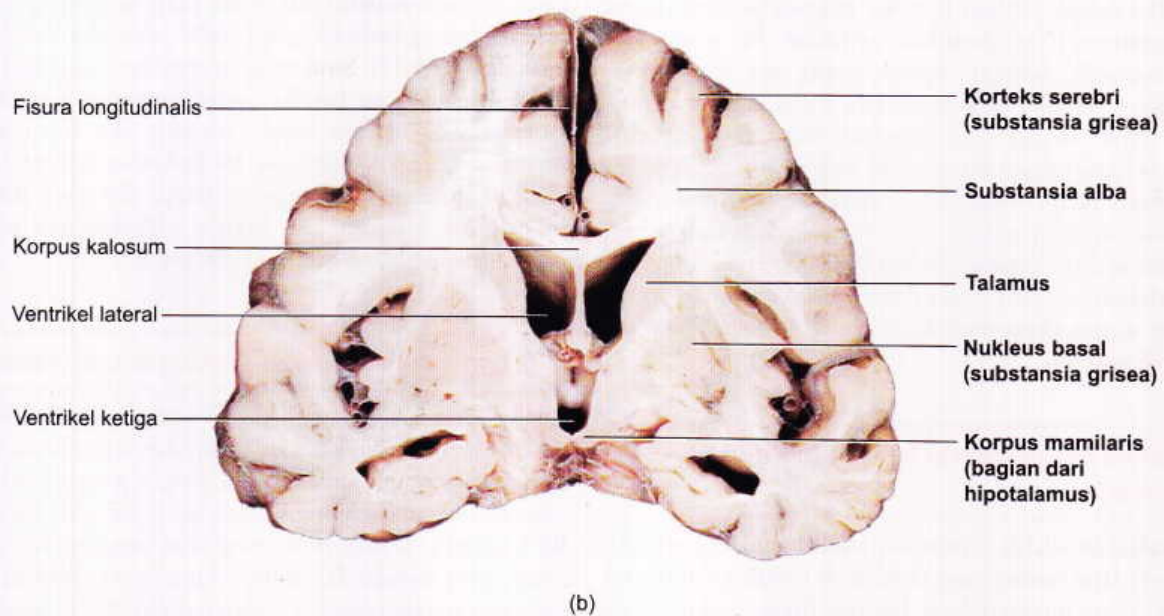
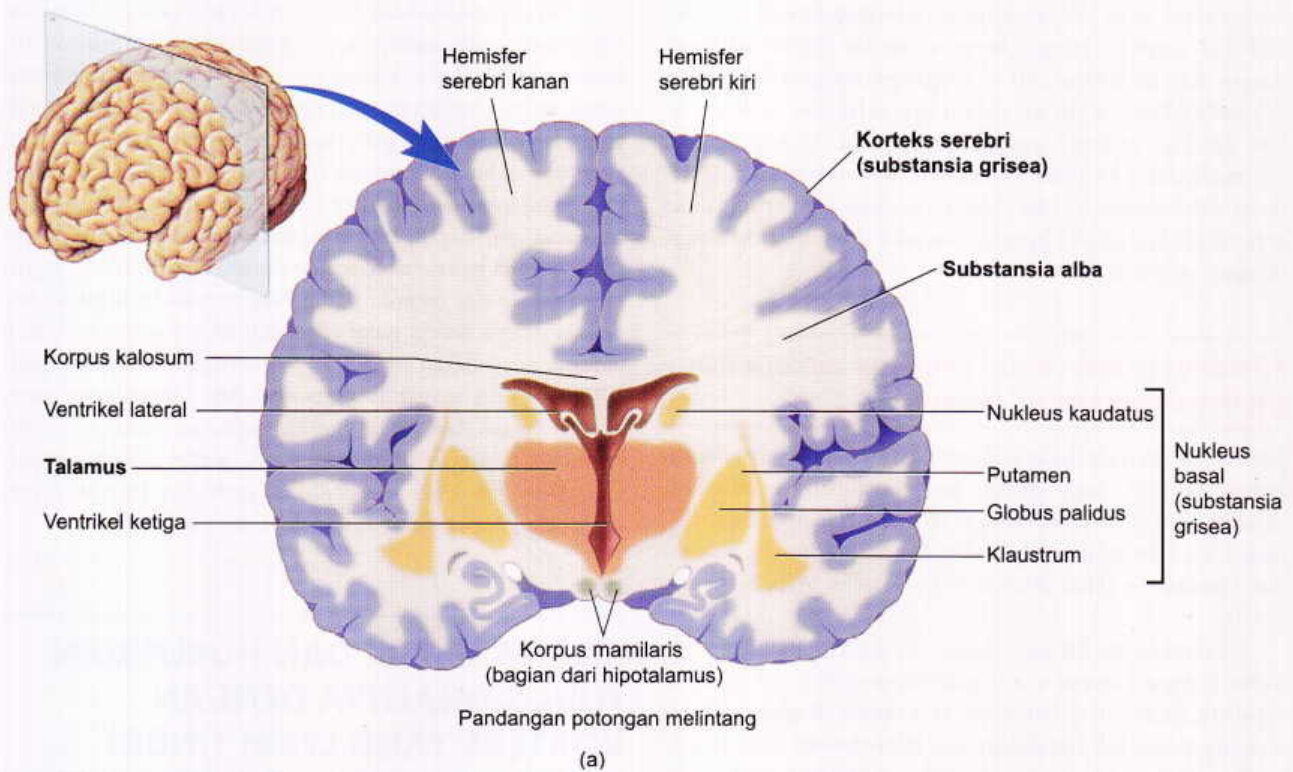
Hipotalamus adalah bagian otak yang paling terlibat dalam pengaturan langsung lingkungan internal. Sebagai contoh, ketika tubuh dingin, hipotalamus memulai respons internal untuk meningkatkan produksi panas (misalnya dengan menggigil) dan mengurangi pengeluaran panas (misalnya konstiksi pembuluh darah kulit untuk mengurangi aliran darah hangat ke permukaan tubuh, tempat panas dapat hilang ke lingkungan eksternal). Bagian-bagian otak lain, misalnya korteks serebri, bekerja secara tak langsung untuk mengatur lingkungan internal. Sebagai contoh, orang yang merasa kedinginan terdorong untuk secara sadar memakai baju hangat, menutup jendela, menyalakan termostat, dan sebagainya. Bahkan perilaku sadar ini sangat dipengaruhi oleh hipotalamus yang, sebagai bagian dari sistem limbik, berfungsi bersama dengan korteks dalam mengontrol emosi dan perilaku yang termotivasi. Kini kita akan mengalihkan perhatian kepada sistem limbik dan hubungan fungsionalnya dengan korteks.

SISTEM LIMBIK DAN HUBUNGAN FUNGSIONALNYA DENGAN KORTEKS YANG LEBIH TINGGI

Sistem limbik bukanlah suatu struktur terpisah tetapi suatu cincin struktur-struktur otak depan yang mengelilingi batang otak dan saling berhubungan melalui jalur-jalur neuron rumit (Gambar 5-17). Struktur ini mencakup bagian dari yang berikut: lobus-lobus korteks serebri (terutama korteks asosiasi limbik), nukleus basal, talamus, dan hipotalamus. Anyaman interaktif kompleks ini berkaitan dengan emosi, mempertahankan kelangsungan hidup, dan pola perilaku sosioseksual, motivasi, dan belajar. Marilah kita pelajari masing-masing fungsi otak ini lebih lanjut.

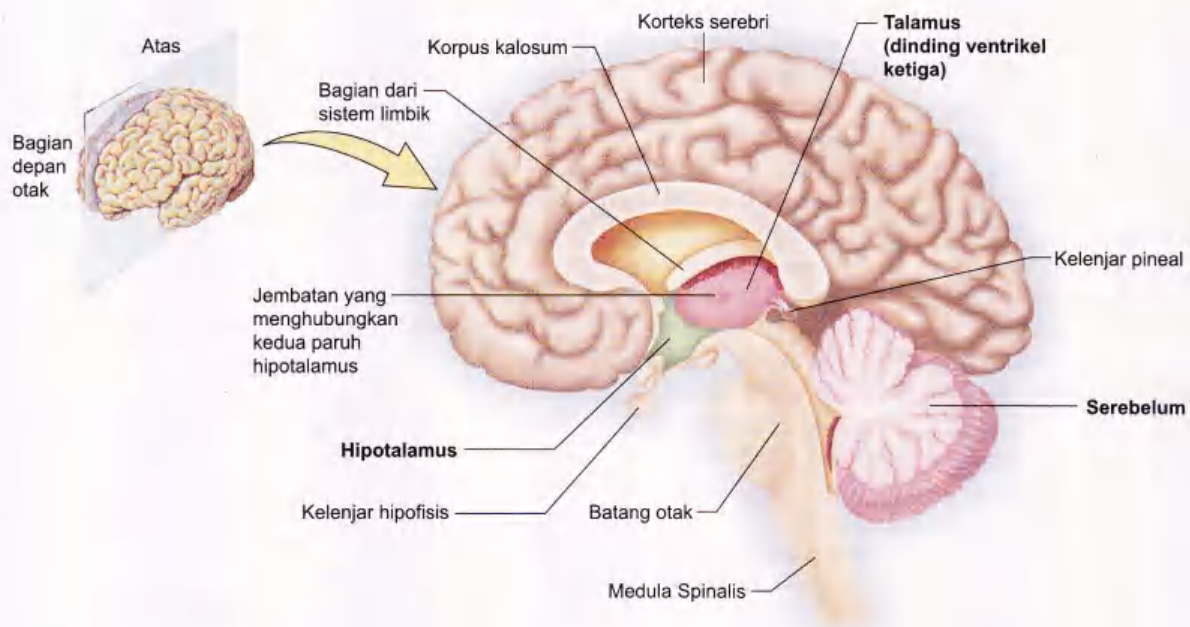
■ Sistem limbik berperan penting dalam emosi.

Konsep **emosi** mencakup perasaan emosional subyektif dan suasana hati (misalnya marah, takut, dan kegembiraan) plus respons fisik nyata yang berkaitan dengan perasaan-perasaan tersebut. Respons-respons ini mencakup pola perilaku spesifik (misalnya, bersiap menyerang atau bertahan ketika terancam oleh musuh) dan ekspresi emosi yang dapat diamati (misalnya tertawa, menangis, atau tersipu). Bukti-bukti yang ada mengisyaratkan peran sentral sistem limbik dalam semua aspek emosi. Stimulasi terhadap regio-regio spesifik di dalam sistem limbik manusia sewaktu pembedahan otak menimbulkan beragam sensasi subyektif samar yang dinyatakan oleh pasien sebagai kesenangan, kepuasan, atau kenikmatan di satu regio dan kekecewaan, ketakutan, atau kecemasan di regio lain. Sebagai contoh, **amigdala**, di interior di sisi bawah lobus temporalis (Gambar 5-17) adalah regio yang sangat penting untuk memproses masukan yang menghasilkan sensasi takut. Pada manusia dan hingga tahap yang belum diketahui pada spesies lain, tingkat-tingkat korteks yang lebih tinggi juga penting bagi kesadaran akan perasaan emosional.



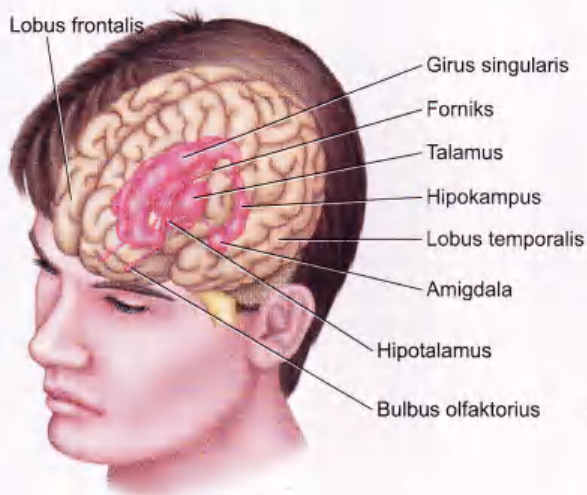
Gambar 5-15

Potongan frontal otak. (a) Potongan frontal skematik otak. Kortex serebri, selubung luar substansia grisea, mengelilingi bagian tengah yang berupa substansia alba. Jauh di dalam substansia alba serebri terdapat beberapa massa substansia grisea, nukleus basal. Ventrikel adalah rongga di otak tempat mengalirnya cairan serebrospinal. Talamus membentuk dinding ventrikel ketiga. (b) Foto potongan frontal otak dari kadaver.



Gambar 5-16

Letak talamus, hipotalamus, dan serebelum dalam potongan sagital.



Gambar 5-17

Sistem limbik. Pandangan otak yang setengah transparan ini memperlihatkan struktur-struktur yang membentuk sistem limbik.

■ Sistem limbik dan korteks yang lebih tinggi berperan dalam mengontrol pola perilaku dasar.

Pola perilaku dasar yang dikontrol, paling tidak sebagian, oleh sistem limbik mencakup pola-pola yang ditujukan untuk mempertahankan hidup (menyerang, mencari makan)

dan yang ditujukan untuk memperbanyak spesies (perilaku sosioseksual yang kondusif bagi perkawinan). Pada hewan percobaan, stimulasi sistem limbik menimbulkan perilaku kompleks atau bahkan aneh. Sebagai contoh, stimulasi di satu daerah dapat memicu respons marah dan ganas bahkan pada hewan jinak, sementara stimulasi di bagian lain menyebabkan kelesuan dan perilaku jinak, bahkan pada hewan yang biasanya buas. Stimulasi di bagian yang lain lagi dapat memicu perilaku seksual misalnya gerakan-gerakan kopulasi.

PERAN HIPOTALAMUS DALAM POLA PERILAKU DASAR

Hubungan antara hipotalamus, sistem limbik, dan daerah-daerah korteks yang lebih tinggi mengenai emosi dan motivasi masih belum sepenuhnya dipahami. Tampaknya keterlibatan mendalam hipotalamus dalam sistem limbik mengatur respons internal involunter berbagai sistem tubuh dalam persiapan untuk melaksanakan tindakan yang sesuai dengan keadaan emosional yang sedang terjadi. Sebagai contoh, hipotalamus mengontrol peningkatan kecepatan denyut jantung dan pernapasan, peningkatan tekanan darah, dan pengalihan darah ke otot rangka yang terjadi sebagai antisipasi terhadap serangan atau ketika marah. Perubahan-perubahan yang bersifat persiapan di lingkungan internal ini tidak memerlukan kontrol kesadaran.

PERAN KORTEKS YANG LEBIH TINGGI PADA POLA PERILAKU DASAR

Dalam melaksanakan aktivitas perilaku kompleks misalnya menyerang, lari, atau kawin, individu (hewan atau manusia)

harus berinteraksi dengan lingkungan eksternal. Mekanisme-mekanisme korteks yang lebih tinggi diminta bekerja untuk menghubungkan sistem limbik dan hipotalamus dengan dunia luar sehingga perilaku yang keluar sesuai. Di tingkat yang paling sederhana, korteks menghasilkan mekanisme saraf yang diperlukan untuk melaksanakan aktivitas otot rangka yang sesuai yang dibutuhkan untuk mendekati atau menghindari musuh, berpartisipasi dalam aktivitas seksual, atau memperlihatkan ekspresi emosional. Sebagai contoh, rangkaian gerakan stereotipik untuk ekspresi emosi manusia yang universal yaitu tersenyum tampaknya telah terprogram di korteks dan dapat diaktifkan oleh sistem limbik. Seseorang juga dapat secara sengaja mengaktifkan program tersenyum, misalnya ketika berpose di depan kamera. Bahkan orang yang buta sejak lahir memiliki ekspresi wajah normal; yaitu, mereka tidak belajar tersenyum dengan pengamatan. Tersenyum memiliki arti sama di semua budaya, meskipun pengalaman setiap orang sangat berbeda. Pola perilaku yang dimiliki oleh semua anggota dari suatu spesies ini dipercayai lebih banyak pada hewan tingkat rendah.

Daerah korteks yang lebih tinggi tingkatannya juga dapat memperkuat, memodifikasi, atau menekan respons perilaku dasar sehingga tindakan dapat dituntun oleh perencanaan, strategi, dan penilaian berdasarkan pemahaman tentang situasi yang ada. Bahkan jika anda sedang marah pada seseorang dan tubuh anda secara internal melakukan persiapan untuk menyerang, anda mungkin akan menilai bahwa serangan akan tidak pantas dan secara sadar menekan manifestasi eksternal perilaku emosional dasar ini. Karena itu, bagian-bagian korteks yang lebih tinggi, terutama daerah asosiasi limbik dan prefrontal, penting dalam mengontrol pola perilaku bawaan. Dengan menggunakan rasa takut sebagai contoh, terpajannya seseorang ke suatu pengalaman yang tidak menyenangkan merangsang diaktifkannya dua jalur paralel untuk memproses rangsangan emosional ini: jalur cepat di mana amigdala berperan kunci dan jalur lambat yang terutama diperantarai oleh korteks prefrontal yang lebih tinggi. Jalur cepat memungkinkan respons naluri yang cepat dan agak mentah ("*gut reaction*") serta esensial bagi kita untuk merasakan "perasaan" takut. Jalur lebih lambat yang melibatkan korteks prefrontal memungkinkan terbentuknya respons yang lebih halus terhadap rangsangan yang tidak menyenangkan berdasarkan analisis rasional terhadap situasi yang ada dibandingkan dengan pengalaman dahulu yang tersimpan. Korteks prefrontal memformulasikan rencana dan menuntun perilaku, menekan respons yang dipicu oleh amigdala yang mungkin kurang sesuai dengan situasi yang dihadapi.

PUSAT PENGHARGAAN DAN HUKUMAN

Seseorang cenderung memperkuat perilaku-perilaku yang terbukti memuaskan dan menekan perilaku-perilaku yang berkaitan dengan pengalaman tak menyenangkan. Bagian-bagian tertentu sistem limbik dinamai **pusat "penghargaan"** dan **"penghukuman"**, karena stimulasi di daerah-daerah ini menghasilkan sensasi yang menyenangkan atau tidak menyenangkan. Ketika suatu alat penstimulasi diri dipasang di pusat penghargaan, maka hewan percobaan akan memberi

dirinya sendiri hingga 5000 stimulasi per jam dan bahkan tidak mau makan ketika lapar, demi mendapatkan kenikmatan yang berasal dari stimulasi diri tersebut. Sebaliknya, jika alat tersebut dipasang di pusat penghukuman, maka hewan akan menghindari stimulasi dengan segala dayanya. Pusat penghargaan paling banyak terdapat di regio-regio yang terlibat dalam mediasi perilaku makan, minum, dan aktivitas seksual, yang memiliki motivasi tinggi.

■ Perilaku termotivasi diarahkan untuk mencapai tujuan.

Motivasi adalah kemampuan untuk mengarahkan perilaku untuk mencapai tujuan spesifik. Beberapa perilaku yang diarahkan oleh tujuan dimaksudkan untuk memenuhi kebutuhan fisik spesifik terkait homeostasis. **Dorongan homeostatik** adalah dorongan subyektif yang berkaitan dengan kebutuhan tubuh tertentu yang memotivasi timbulnya perilaku yang sesuai untuk memenuhi kebutuhan tersebut. Sebagai contoh, sensasi haus yang menyertai defisit air di tubuh mendorong seseorang minum untuk memuaskan kebutuhan homeostatik akan air. Namun, apakah air, minuman ringan, atau minuman lain yang dipilih sebagai penghilang dahaga tidaklah berkaitan dengan homeostasis. Banyak perilaku manusia tidak bergantung murni pada dorongan homeostatik yang berkaitan dengan defisit jaringan sederhana misalnya haus. Perilaku manusia dipengaruhi oleh pengalaman, belajar, dan kebiasaan, dibentuk dalam kerangka kompleks kepuasan pribadi yang unik bercampur ekspektasi budaya. Belum diketahui sampai tahap apa, jika ada, dorongan motivasi yang tidak berkaitan dengan homeostasis, misalnya dorongan untuk mengejar suatu karir atau memenangkan suatu balapan, berkaitan dengan efek memperkuat dari pusat-pusat penghargaan dan penghukuman. Memang, sebagian orang yang termotivasi mencapai tujuan tertentu mungkin secara sengaja "menghukum" diri sendiri dalam jangka pendek untuk mencapai kepuasan jangka panjang mereka (sebagai contoh, nyeri temporer selama latihan dalam persiapan untuk memenangkan suatu kejuaraan atletik).

■ Norepinefrin, dopamin, dan serotonin adalah neurotransmitter di jalur-jalur untuk emosi dan perilaku.

Mekanisme neurofisiologis yang berperan dalam emosi dan perilaku termotivasi sebagian besar masih belum diketahui, meskipun neurotransmitter *norepinefrin*, *dopamin*, dan *serotonin* diperkirakan berperan. Norepinefrin dan dopamin, yang secara kimiawi digolongkan sebagai *katekolamin*, adalah transmitter di daerah-daerah yang menghasilkan angka tertinggi stimulasi diri pada hewan yang dipasang alat penstimulasi diri. Sejumlah **obat psikoaktif** mempengaruhi suasana hati manusia, dan sebagian dari obat ini juga telah dibuktikan mempengaruhi stimulasi diri pada hewan percobaan. Sebagai contoh, diamati terjadi peningkatan stimulasi diri setelah hewan diberi obat-obat yang meningkatkan

aktivitas katekolamin di sinaps, misalnya *amfetamin* yaitu suatu stimulan.

Meskipun kebanyakan obat psikoaktif digunakan untuk mengobati berbagai penyakit mental, yang lain sayangnya disalahgunakan. Banyak obat yang disalahgunakan bekerja dengan meningkatkan efektivitas dopamin di jalur-jalur "kenikmatan" sehingga pada awalnya menyebabkan peningkatan sensasi kenikmatan yang intens. Seperti yang telah anda pelajari, salah satu contoh adalah kokain, yang menghambat penyerapan kembali dopamin di sinaps (h. 121).

CATATAN KLINIS. **Depresi** adalah salah satu gangguan mental yang berkaitan dengan defek neurotransmitter di sistem limbik. Defisiensi fungsional serotonin atau norepinefrin atau keduanya diperkirakan berperan dalam depresi, suatu penyakit yang ditandai oleh suasana hati yang negatif secara terus menerus disertai oleh hilangnya minat, ketidakmampuan merasakan kesenangan, dan kecenderungan bunuh diri. Semua obat anti-depresan yang efektif meningkatkan ketersediaan berbagai neurotransmitter ini di SSP. *Prozac*, obat yang paling banyak diresepkan oleh psikiater di Amerika Serikat, sebagai gambarnya. Obat ini menghambat penyerapan kembali serotonin yang telah dilepaskan sehingga aktivitas serotonin di sinap memanjang. Serotonin dan norepinefrin adalah pembawa pesan sinaps di daerah limbik otak yang terlibat dalam kesenangan dan motivasi, yang mengisyaratkan bahwa kesedihan yang berlebihan dan hilangnya minat (tidak ada motivasi) pada pasien depresi berkaitan, minimal dengan gangguan di daerah-daerah ini karena defisiensi atau penurunan efektivitas neurotransmitter-neurotransmitter ini.

Para peneliti optimis bahwa dengan terungkapnya mekanisme molekuler gangguan-gangguan mental di masa mendatang, banyak masalah kejiwaan dapat diperbaiki atau dikelola dengan lebih baik melalui intervensi obat, suatu harapan yang memiliki dampak besar pada kedokteran.

■ Belajar adalah perolehan pengetahuan dari pengalaman.

Belajar adalah perolehan pengetahuan atau keterampilan sebagai konsekuensi pengalaman, instruksi, atau keduanya. Telah luas dipercayai bahwa penghargaan dan hukuman adalah bagian integral dari banyak jenis belajar. Jika seekor hewan diberi hadiah jika berespons terhadap stimulus tertentu, maka kemungkinannya akan lebih besar bahwa hewan tersebut akan berespons dengan cara yang sama terhadap stimulus yang sama sebagai konsekuensi dari pengalaman ini. Sebaliknya, jika respons tertentu diikuti oleh hukuman, maka kecil kemungkinannya hewan akan mengulangi respons yang sama terhadap stimulus yang sama. Jika respons perilaku yang menghasilkan kenikmatan diperkuat atau yang disertai oleh hukuman dihindari, maka proses belajar telah berlangsung. Contohnya seekor anak anjing. Jika anak anjing tersebut diberi hadiah ketika kencing di luar rumah tetapi dimarahi ketika ia kencing di karpet, maka anak anjing tersebut segera akan mengetahui di mana tempat yang layak untuk mengosongkan kandung kemihnya. Karena itu, belajar adalah perubahan dalam perilaku yang terjadi akibat pengalam-

an. Hal ini sangat bergantung pada interaksi organisme dengan lingkungannya. Satu-satunya hal yang membatasi pengaruh lingkungan pada belajar adalah keterbatasan biologis yang ditimbulkan kemampuan genetik spesifik-spesies dan individual.

■ Ingatan tersimpan dalam tahapan-tahapan.

Ingatan adalah penyimpanan pengetahuan yang didapat untuk dapat diingat kembali kemudian. Belajar dan mengingat merupakan dasar bagi individu untuk mengadaptasikan perilaku mereka dengan lingkungan eksternal tertentu. Tanpa mekanisme ini, individu tidak dapat merencanakan interaksi yang berhasil dan secara sengaja menghindari keadaan-keadaan tidak menyenangkan yang seharusnya dapat diprediksi.

Perubahan-perubahan saraf yang berperan dalam retensi atau penyimpanan pengetahuan dikenal sebagai **jejak ingatan**. Secara umum, yang disimpan adalah konsep, bukan informasi verbatim (kata demi kata). Selagi anda membaca halaman ini, anda menyimpan konsep yang dibahas, bukan kata-kata spesifiknya. Kemudian, ketika anda mengambil kembali konsep dari ingatan, anda akan mengubahnya menjadi kata-kata anda sendiri. Namun, kita dapat saja mengingat potongan informasi kata demi kata.

Penyimpanan informasi yang diperoleh dilakukan paling sedikit dalam dua cara: ingatan jangka pendek dan ingatan jangka panjang (Tabel 5-3). **Ingatan jangka pendek** berlangsung beberapa detik sampai jam, sedangkan **ingatan jangka panjang** dipertahankan dalam hitungan harian sampai tahunan. Proses pemindahan dan fiksasi jejak ingatan jangka pendek menjadi simpanan ingatan jangka panjang dikenal sebagai **konsolidasi**.

Suatu konsep yang baru dikembangkan adalah konsep **ingatan sementara**, atau apa yang disebut "papan tulis pikiran yang dapat dihapus". Ingatan sementara secara temporer menahan dan menghubungkan berbagai potongan informasi yang relevan dengan kegiatan mental yang sedang dilakukan. Melalui ingatan sementara anda, anda secara singkat menahan dan memproses data untuk segera digunakan—baik informasi baru yang didapat maupun pengetahuan simpanan yang relevan yang secara transien dimajukan ke ingatan sementara—sehingga anda dapat mengevaluasi data yang datang sesuai konteks. Fungsi integratif ini sangat penting bagi kemampuan anda untuk berpikir, merencanakan, dan membuat penilaian. Dengan membandingkan dan memanipulasi informasi baru dan lama dalam ingatan sementara anda, anda dapat memahami apa yang sedang anda baca, melakukan percakapan, menghitung tips restoran dalam kepala anda, mencari jalan pulang, dan mengetahui bahwa anda harus menggunakan pakaian hangat jika anda melihat salju di luar. Secara singkat, ingatan sementara memungkinkan orang memadukan pikiran-pikiran dalam rangkaian logis dan merencanakan tindakan yang akan dilakukan.

Meskipun belum ada bukti kuat namun temuan-temuan baru mengisyaratkan bahwa jika suatu ingatan yang terbentuk dipanggil kembali secara aktif maka ingatan tersebut menjadi

Tabel 5-3

Perbandingan Ingatan Jangka Pendek dan Jangka Panjang

KARAKTERISTIK	INGATAN JANGKA PENDEK	INGATAN JANGKA PANJANG
Waktu Penyimpanan Setelah Perolehan Informasi Baru	Segera	Belakangan; harus dipindahkan dari ingatan jangka pendek ke jangka panjang melalui konsolidasi; ditingkatkan oleh latihan atau daur ulang informasi melalui cara jangka pendek
Durasi	Berlangsung dalam hitungan detik sampai jam	Dipertahankan dalam hitungan harian sampai tahunan
Kapasitas Penyimpanan	Terbatas	Sangat besar
Waktu Pengambilan Kembali (mengingat)	Cepat	Pengambilan kembali lebih lambat, kecuali untuk ingatan yang telah tertanam kuat, yang cepat kembali diingat
Ketidakmampuan Mengingat Kembali (lupa)	Dilupakan secara permanen; ingatan cepat lenyap kecuali terkonsolidasi menjadi ingatan jangka panjang	Biasanya tidak dapat diingat hanya secara transien; jejak ingatan relatif stabil
Mekanisme Penyimpanan	Melibatkan modifikasi transien fungsi sinaps yang ada, misalnya perubahan jumlah neurotransmitter yang dikeluarkan	Melibatkan perubahan fungsional atau struktural yang relatif permanen antara neuron-neuron yang sudah ada, misalnya pembentukan sinaps baru; sintesis protein baru yang berperan penting

labil (tak stabil atau dapat mengalami perubahan) dan harus **direkonsolidasikan** ke keadaan inaktif. Menurut proposal yang kontroversial ini, informasi baru dapat diserap ke dalam jejak ingatan lama selama rekonsolidasi.

PERBANDINGAN INGATAN JANGKA PENDEK DAN JANGKA PANJANG

Informasi yang baru diperoleh pada awalnya diendapkan di ingatan jangka pendek, yang kapasitas penyimpanannya terbatas. Informasi dalam ingatan jangka pendek mengalami salah satu dari dua nasib. Informasi ini segera dilupakan (misalnya, lupa nomor telepon setelah anda melihatnya dan memutar nomornya), atau dipindahkan ke dalam *mode* ingatan jangka panjang yang lebih permanen melalui *latihan aktif* atau *pengulangan*. Daur ulang informasi yang baru diperoleh melalui ingatan jangka pendek memperbesar kemungkinan bahwa informasi baru ini akan terkonsolidasi menjadi ingatan jangka panjang. (Karena itu, ketika anda belajar “borongan” untuk ujian maka retensi jangka panjang anda kurang!). Hubungan ini dapat diibaratkan pembuatan film foto. Bayangan/gambar yang orisinal (ingatan jangka pendek) akan segera lenyap kecuali jika bayangan tersebut difiksasi secara kimiawi (dikonsolidasikan) untuk menghasilkan gambar yang bertahan lebih lama (ingatan jangka panjang). Kadang-kadang hanya sebagian dari ingatan yang terfiksasi, sementara yang lain lenyap. Informasi yang menarik atau penting bagi individu lebih besar kemungkinannya didaur ulang dan difiksasi dalam ingatan jangka panjang, sementara informasi yang kurang penting cepat terhapus.

Kapasitas penyimpanan bank ingatan jangka panjang jauh lebih besar daripada kapasitas untuk ingatan jangka pendek. Berbagai aspek informasi pada jejak ingatan jangka panjang tampaknya diproses dan dikodifikasi, kemudian disimpan dengan ingatan lain dari jenis yang sama; sebagai contoh, ingatan visual disimpan secara terpisah dari ingatan

pendengaran. Organisasi ini memudahkan pencarian simpanan ingatan agar informasi yang diinginkan dapat diperoleh. Sebagai contoh, dalam mengingat wanita yang pernah anda jumpai, anda dapat menggunakan berbagai petunjuk mengingat dari berbagai simpanan, misalnya namanya, penampilannya, parfum yang ia gunakan, ucapan yang ia lontarkan, atau lagu yang terdengar sebagai latar belakang.

Pengetahuan simpanan tidak berguna kecuali jika dapat diambil kembali dan digunakan untuk mempengaruhi perilaku saat ini atau mendatang. Karena gudang ingatan jangka panjang lebih besar maka sering diperlukan waktu lebih lama untuk mengingat kembali ingatan jangka panjang daripada ingatan jangka pendek. *Mengingat* adalah proses mengambil kembali informasi spesifik dari simpanan ingatan; *lupa* adalah ketidakmampuan mengambil kembali informasi yang disimpan. Informasi yang lenyap dari ingatan jangka pendek akan dilupakan selamanya, tetapi informasi dalam simpanan jangka panjang sering hanya dilupakan secara transien. Sering anda hanya sesaat tidak dapat mengakses informasi—sebagai contoh, tidak mampu mengingat nama seorang teman, kemudian nama tersebut “tiba-tiba muncul” di benak anda kemudian.

Beberapa bentuk ingatan jangka panjang yang melibatkan informasi atau keterampilan yang digunakan sehari-hari pada hakikatnya tidak pernah dilupakan dan cepat diakses kembali, misalnya mengetahui nama anda atau mampu menulis. Meskipun ingatan jangka panjang relatif stabil namun informasi yang disimpan dapat secara perlahan lenyap atau termodifikasi seiring waktu kecuali jika ingatan tersebut kembali ditanam melalui latihan bertahun-tahun.

AMNESIA

CATATAN KLINIS. Kadang-kadang orang menderita penurunan daya ingat yang melibatkan waktu secara keseluruhan, bukan berupa potongan-potongan informasi. Keadaan ini, yang

dikenal sebagai **amnesia**, terjadi dalam dua bentuk. Bentuk tersering, *amnesia retrograd* ("ke belakang"), adalah ketidakmampuan mengingat kejadian-kejadian yang baru berlangsung. Hal ini biasanya timbul setelah trauma yang mengganggu aktivitas listrik otak, misalnya konkusio (gegar otak) atau *stroke*. Jika seseorang terpukul hingga pingsan, maka isi ingatan jangka pendek pada hakikatnya terhapus, menyebabkan yang bersangkutan kehilangan ingatan tentang aktivitas-aktivitas yang terjadi dalam waktu sekitar setengah jam terakhir sebelum kejadian. Trauma berat juga dapat mengganggu akses ke informasi yang baru didapat dalam simpanan jangka panjang.

Amnesia anterograd ("ke depan"), sebaliknya, adalah ketidakmampuan menyimpan ingatan di simpanan jangka panjang untuk kembali diingat nantinya. Keadaan ini biasanya berkaitan dengan lesi di bagian medial lobus temporalis, yang umumnya dianggap sebagai bagian kritis untuk konsolidasi ingatan. Orang yang mengalami keadaan ini mungkin dapat mengingat hal lama yang mereka pelajari sebelum timbulnya masalah amnesia ini, tetapi mereka tidak dapat menyimpan ingatan permanen baru. Informasi baru hilang secepat hilangnya informasi tersebut dari ingatan jangka pendek. Pada satu studi kasus, pasien tidak dapat mengingat di mana kamar mandi rumah barunya tetapi masih ingat dengan jelas segala sesuatu tentang rumah lamanya.

■ Jejak ingatan terdapat di banyak bagian otak.

Bagian-bagian otak mana yang berperan dalam ingatan? Tidak ada suatu "pusat ingatan" tunggal di otak. Neuron-neuron yang berperan dalam jejak ingatan tersebar luas di seluruh daerah subkorteks dan korteks otak. Bagian-bagian otak yang diperkirakan paling berperan dalam ingatan adalah hipokampus dan struktur terkait di lobus temporalis medial (dalam), sistem limbik, serebelum, korteks prefrontalis, dan bagian-bagian lain korteks serebri.

HIPOKAMPUS DAN INGATAN DEKLARATIF

Hipokampus, bagian medial lobus temporalis yang memanjang dan merupakan bagian dari sistem limbik (lihat Gambar 5-17), berperan vital dalam ingatan jangka pendek yang melibatkan integrasi berbagai rangsangan terkait serta penting bagi konsolidasi ingatan tersebut menjadi ingatan jangka panjang. Hipokampus dipercayai menyimpan ingatan jangka panjang baru hanya sesaat dan kemudian memindahkannya ke bagian korteks lain untuk penyimpanan yang lebih permanen. Tempat untuk penyimpanan jangka panjang berbagai jenis ingatan sedang mulai diidentifikasi oleh para ilmuwan saraf.

Hipokampus dan daerah sekitarnya berperan sangat penting dalam **ingatan deklaratif**—ingatan "apa" tentang orang, tempat, benda, fakta, dan kejadian spesifik yang sering terbentuk setelah hanya satu pengalaman dan yang dapat dikemukakan dalam suatu pernyataan seperti "Saya melihat tugu Monas tahun lalu" atau mengingat kembali suatu gambar dalam ingatan. Ingatan deklaratif memerlukan pemanggilan kembali secara sadar. Hipokampus dan struktur temporalis/limbik terkait sangat penting dalam mempertahankan

ingatan tentang kejadian-kejadian sehari-hari dalam waktu yang memadai.

CATATAN KLINIS. Orang dengan kerusakan hipokampus sangat mudah lupa akan fakta-fakta yang sangat penting untuk kehidupan sehari-hari. Ingatan deklaratif biasanya adalah yang pertama kali hilang. Yang menarik, kerusakan luas di daerah hipokampus dijumpai pada pasien dengan penyakit Alzheimer saat otopsi (Untuk pembahasan lebih luas tentang penyakit Alzheimer, lihat fitur dalam boks di h. 174, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi).

SEREBELUM DAN INGATAN PROSEDURAL

Berbeda dengan peran hipokampus dan daerah temporalis/limbik sekitar dalam ingatan deklaratif, serebelum dan daerah korteks terkait berperan penting dalam **ingatan prosedural** "bagaimana" yang melibatkan keterampilan motorik yang diperoleh melalui latihan berulang, misalnya mengingat gerakan tari tertentu. Daerah-daerah korteks yang penting untuk suatu ingatan prosedural adalah sistem-sistem motorik dan sensorik spesifik yang melakukan tindakan/gerakan yang dimaksud. Berbeda dari ingatan deklaratif, yang diingat kembali secara sadar dari pengalaman sebelumnya, ingatan prosedural dapat dilaksanakan tanpa upaya sadar. Sebagai contoh, seorang pemain ski selama pertandingan biasanya berprestasi maksimal dengan "membiarkan tubuhnya mengambil alih" dan bukan memikirkan secara eksak gerakan-gerakan apa yang harus dilakukannya.

CATATAN KLINIS. Lokalisasi tersendiri di bagian-bagian otak yang berbeda untuk kedua ingatan ini terlihat pada orang yang mengalami lesi di temporalis/limbik. Mereka dapat melakukan suatu keterampilan, misalnya bermain piano, tetapi keesokan harinya mereka tidak dapat mengingat kejadian tersebut.

KORTEKS PRAFRONTAL DAN INGATAN SEMENTARA

Yang berperan utama dalam memadukan kemampuan berpikir kompleks yang berkaitan dengan **ingatan sementara** adalah korteks asosiasi prefrontal. Korteks prefrontal tidak saja berfungsi sebagai tempat penyimpanan sementara untuk menahan data-data relevan *online* tetapi juga berperan besar dalam apa yang disebut sebagai fungsi eksekutif yang melibatkan manipulasi dan integrasi informasi untuk perencanaan, pemilihan prioritas, pemecahan masalah, dan pengorganisasian aktivitas. Korteks prefrontal melaksanakan fungsi-fungsi berpikir kompleks ini dengan bekerja sama dengan semua regio sensorik otak, yang berhubungan dengan korteks prefrontal melalui koneksi-koneksi saraf. Para peneliti telah mengidentifikasi berbagai tempat penyimpanan di korteks prefrontal, bergantung pada sifat data yang relevan saat ini. Sebagai contoh, ingatan sementara yang melibatkan petunjuk-petunjuk tentang ruang terletak di lokasi prefrontal yang berbeda dari ingatan sementara untuk petunjuk verbal atau petunjuk tentang penampakan suatu benda. Salah satu teori baru yang menarik adalah bahwa kepandaian seseorang mungkin ditentukan oleh kapasitas ingatan sementara orang tersebut untuk menahan secara temporer dan mengaitkan berbagai data yang relevan.

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Penyakit Alzheimer: Kisah Plak Amiloid Beta, Tau, dan Demensia

"Saya lupa di mana saya menaruh kunci. Saya mungkin terkena penyakit Alzheimer". Insidens dan kesadaran akan **penyakit Alzheimer (PA)**, yang pada tahap awalnya ditandai oleh hilangnya ingatan baru, telah sedemikian meningkat sehingga orang kadang-kadang berolok-olok mengidapnya ketika mereka lupa sesuatu. Namun, PA bukanlah suatu lelucon.

Insidens

Sekitar 4 juta orang Amerika Serikat saat ini mengidap PA, tetapi karena ini adalah penyakit terkait usia dan populasi AS mengalami penuaan, maka insidens diperkirakan akan meningkat. Jumlah orang yang terkena diperhitungkan membengkak menjadi 7 juta pada tahun 2010. Sekitar 0,1% dari mereka yang berusia 60 dan 65 tahun terkena penyakit ini, tetapi insidensnya meningkat menjadi 30% sampai 47% pada mereka yang berusia lebih dari 85 tahun. Menurut *National Institute of Aging Report to Congress*, segmen populasi AS yang paling cepat tumbuh berdasarkan persentasenya adalah kelompok usia lebih dari 85 tahun.

Gejala

PA merupakan penyebab sekitar dua pertiga kasus *demensia senilis*, yaitu berkurangnya kemampuan mental generalisata terkait usia. Pada tahapnya yang paling awal, hanya ingatan jangka pendek yang terganggu, tetapi seiring dengan perkembangan penyakit, bahkan ingatan jangka panjang yang telah tertanam dalam, misalnya ingatan akan anggota keluarga, lenyap. Sering dijumpai kebingungan, disorientasi, dan perubahan kepribadian yang ditandai oleh mudah tersinggung dan letupan emosional. Kemampuan mental yang lebih tinggi secara perlahan menurun seiring dengan semakin berkurangnya kemampuan pasien membaca, menulis, dan menghitung. Kemampuan bahasa dan bicara sering terganggu. Pada tahap-tahap lanjut, pasien PA sering menjadi seperti anak-anak dan tidak mampu makan, berpakaian, dan merawat diri mereka. Pasien biasanya meninggal dalam keadaan debilitas berat 4 sampai 12 tahun setelah awitan penyakit.

Penyakit ini, yang pertama kali dilaporkan seabad yang lalu oleh Alois Alzheimer, seorang ahli neurologi Jerman, hanya dapat dipastikan

dengan otopsi dengan ditemukannya lesi-lesi khas di otak yang berkaitan dengan penyakit ini. Saat ini, PA didiagnosis sebelum kematian melalui proses eliminasi; yaitu, semua penyakit yang dapat menyebabkan demensia, misalnya *stroke* atau tumor otak, harus disingkirkan. Untuk mendukung kemungkinan diagnosis PA sering digunakan serangkaian uji kognitif. Meskipun para ilmuwan telah berupaya dengan segala cara untuk menemukan uji yang dapat diandalkan untuk mendiagnosis PA namun sampai saat ini mereka belum berhasil.

Lesi Khas di Otak

Lesi otak khas, *plak neuritik (senilis) ekstrasel* dan *kekusutan neurofibrilar intrasel*, tersebar di seluruh korteks serebri dan terutama banyak di hipokampus. **Plak neuritik** terdiri dari protein fibrosa ekstrasel seperti lilin di bagian tengah yang dikenal sebagai **amiloid beta ($A\beta$)** dikelilingi oleh ujung saraf aksonal dan dendritik yang mengalami degenerasi. **Kekusutan neurofibrilar** adalah berkas padat pasangan filamen-filamen heliks abnormal yang menumpuk di badan sel neuron yang terkena. PA juga ditandai oleh degenerasi badan sel neuron-neuron tertentu di otak-depan basal. Akson penghasil asetilkolin dari neuron-neuron ini normalnya berakhir di korteks serebri dan hipokampus sehingga hilangnya neuron-neuron ini menyebabkan defisiensi asetilkolin di daerah-daerah ini. Kematian neuron dan hilangnya komunikasi sinaps menjadi penyebab timbulnya demensia.

Patologi yang Mendasari

Belakangan, telah banyak kemajuan dalam pemahaman tentang patologi yang mendasari penyakit ini. **Protein prekursor amiloid (*amyloid precursor protein*, APP)** adalah komponen struktural membran plasma neuron. Protein ini banyak di ujung terminal prasinaps. APP dapat terputus di beberapa tempat berbeda untuk menghasilkan produk yang berbeda. Pemutusan APP di salah satu tempat menghasilkan suatu produk sekretorik (*sAPP α*), yang dibebaskan dari terminal prasinaps. Produk sekretorik ini dipercayai memiliki efek fisiologik di neuron pascasinaps, mungkin berperan dalam proses belajar dan mengingat. Pemutusan APP di tempat alternatif menghasilkan amiloid beta.

Terdapat dua varian $A\beta$ yang dihasilkan dan dibebaskan dari neuron, bergantung pada tempat pasti pemutusan. Dalam keadaan normal sekitar 90% $A\beta$ adalah versi dengan panjang 40 asam amino ($A\beta_{40}$), suatu bentuk yang larut dan tidak membahayakan. Sisa 10%-nya adalah versi pembentuk plak yang merusak yang mengandung 42 asam amino ($A\beta_{42}$). $A\beta_{42}$ membentuk filamen tipis tak-larut yang mudah membentuk agregat menjadi plak $A\beta$. Selain itu, $A\beta_{42}$ tampaknya bersifat neurotoksik. Keseimbangan antara produk-produk APP ini dapat bergeser oleh mutasi di APP, defek genetik lain, perubahan patologis atau terkait usia di otak, atau mungkin faktor lingkungan. Hasil akhirnya adalah berkurangnya *sAPP α* dan $A\beta_{40}$ serta meningkatnya produksi $A\beta_{42}$ pembentuk plak.

Pembentukan $A\beta$ dijumpai pada awal perjalanan penyakit, dengan kekusutan neurofibrilar timbul agak belakangan. Sebagian besar bukti mengarah ke pengendapan $A\beta$ abnormal ini sebagai penyebab banyak kejadian berikutnya yang menyebabkan kematian neuron dan demensia. PA tidak muncul "tiba-tiba" pada usia lanjut. Penyakit ini kemungkinan besar terjadi akibat sejumlah proses perlahan-lahan tersembunyi yang terjadi selama bertahun-tahun atau puluhan tahun. Meskipun belum semua potongan teka-teki terungkap namun berikut ini mungkin adalah skenario yang terjadi berdasarkan temuan-temuan yang telah diperoleh. Endapan $A\beta$ telah terbukti bersifat toksik bagi neuron. Selain itu, penimbunan sedikit demi sedikit plak $A\beta$ menarik mikroglia ke tempat plak. Sel-sel imun otak ini melancarkan serangan imunologik terhadap plak, mengeluarkan bahan-bahan kimia toksik yang dapat merusak neuron sekitar yang "tidak bersalah" dalam prosesnya.

Proses peradangan ini, bersama dengan toksisitas langsung endapan $A\beta$, juga tampaknya memicu perubahan pada sitoskeleton neuron yang menyebabkan terbentuknya kekusutan neurofibrilar. Sebagian peneliti berspekulasi bahwa kematian neuron mungkin terjadi karena terbentuknya kekusutan sel saraf yang menyumbat. Protein **tau** dalam keadaan normal berkaitan dengan molekul tubulin dalam pembentukan mikrotubulus, yang berfungsi sebagai "jalan tol" akson untuk transpor bahan

bolak-balik antara badan sel dan terminal akson (lihat h. 44). Molekul tau berfungsi sebagai "bantalan rel kereta api" yang memaku "rel" molekul tubulin di mikrotubulus. Jika mengalami hiperfosforilasi (memiliki terlalu banyak gugus fosfat melekat padanya), maka molekul tau tidak dapat berinteraksi dengan tubulin. Penelitian menunjukkan bahwa A β berikatan dengan reseptor di permukaan sel saraf, memicu serangkaian proses intrasel yang menyebabkan hiperfosforilasi tau. Jika tidak terikat ke tubulin, molekul-molekul tau akan saling menjalin, membentuk filamen-filamen heliks berpasangan yang menggumpal membentuk kesusutan neurofibrilar. Yang lebih penting, seperti rel kereta api yang akan berantakan jika terlalu banyak bantalan yang hilang, mikrotubulus juga mulai rusak seiring dengan semakin banyaknya molekul tau yang tidak lagi melaksanakan tugasnya. Hilangnya sistem transpor neuron ini dapat menyebabkan kematian sel. Pembentukan *tangles*, dibandingkan dengan pembentukan plak amiloid, lebih berkaitan erat dengan gejala demensia, mungkin karena kesusutan adalah proses yang belakangan terjadi pada perkembangan penyakit ini.

Faktor lain juga berperan dalam kisah PA yang kompleks ini, tetapi di mana tepatnya faktor-faktor tersebut terletak masih belum jelas. Menurut teori yang banyak dipakai, A β menyebabkan influx berlebihan Ca²⁺, yang memicu serangkaian reaksi biokimia yang mematikan sel. Sel-sel otak yang mengandung banyak reseptor NMDA glutamat, terutama sel-sel hipokampus yang berperan dalam potensiasi jangka panjang (lihat h. 177), sangat rentan terhadap toksisitas glutamat. Hilangnya kemampuan hipokampus membentuk ingatan merupakan tanda utama PA. Beberapa bukti mengisyaratkan bahwa neuron yang cedera melakukan apoptosis (bunuh diri; lihat h. 132-133), tetapi proses bunuh diri ini tampaknya jauh lebih lambat daripada apoptosis tipikal. Temuan-temuan menunjukkan bahwa A β dapat mengaktifkan jalur biokimia bunuh-diri. Studi-studi lain menyiratkan bahwa selama perjalanan penyakit terbentuk radikal bebas perusak sel (lihat h. 154). Semua jalur perusak neuron ini akhirnya menyebabkan lenyapnya neuron dan timbulnya gejala secara bertahap.

Kemungkinan Penyebab

Kausa mendasar yang memicu pembentukan A β abnormal pada PA tidak diketahui pada sebagian besar kasus. Banyak peneliti percaya bahwa penyakit ini memiliki banyak penyebab. Faktor genetik dan lingkungan diperkirakan berperan meningkatkan risiko timbulnya PA. Sekitar 15% kasus berkaitan dengan defek genetik spesifik yang ditemukan dalam keluarga dan menyebabkan penyakit awitan dini. Individu dengan *penyakit Alzheimer familial* ini biasanya memperlihatkan gejala pada usia 40-an atau 50-an. Dua jenis defek genetik berbeda diperkirakan berperan dalam PA familial: mutasi di gen yang menyandi APP dan mutasi di gen yang menyandi presenilin. Yang menarik, *presenilin* baru-baru ini dibuktikan merupakan enzim pemecah APP. Mutasi-mutasi herediter ini mempengaruhi pemrosesan APP, dengan akibat meningkatnya produksi A β 42. Peningkatan kadar A β bentuk berbahaya ini menyebabkan akselerasi pembentukan plak.

Delapan puluh lima persen pasien PA lainnya belum memperlihatkan gejala sampai usia lanjut, antara 65 sampai 85 tahun. Dua sifat genetik spesifik diketahui meningkatkan kerentanan individu mengidap *penyakit Alzheimer awitan lambat*: *gen apoE* dan *gen A2M*. Para ilmuwan telah menemukan hubungan erat antara timbulnya PA dan memiliki versi tertentu suatu gen yang mengode *apolipoprotein E*. Protein ini, yang normalnya terdapat di darah, memiliki beberapa bentuk. Versi gen yang berkaitan dengan peningkatan risiko PA menyandi bentuk *apolipoprotein E-4 (apoE-4)* protein. Individu mungkin tidak memiliki, memiliki satu salinan, atau memiliki dua salinan gen yang menyandi bentuk apoE-4 protein. Sekitar 15% populasi AS memiliki satu gen apoE-4 dan 1% memiliki dua. Mereka yang memiliki satu gen memperlihatkan peningkatan risiko 5 kali lipat mengidap PA, dan mereka yang mewarisi dua gen memiliki kemungkinan 17 kali lipat mengidap penyakit dibandingkan dengan orang dengan dua gen apoE-3, bentuk tersering protein. Para peneliti mencurigai bahwa apoE-4 mungkin mempermudah orang mengalami pengendapan plak A β . Yang menarik, apoE-4 berikatan dengan A β yang

mengendap di plak neuritik. Oleh sebab yang belum jelas, orang dengan apoE-4 cenderung memiliki plak lebih besar daripada mereka yang memiliki bentuk lain apoE. Selain itu, studi-studi menyarankan bahwa apoE-3 membantu mencegah fosfat melekat ke tau, sementara apoE-4 gagal mengusir fosfat. Karena itu, kecepatan kegagalan mikrotubulus dan pembentukan kesusutan neurofibrilar dapat meningkat seiring dengan meningkatnya jumlah salinan apoE-4. Sebagian orang berpendapat bahwa apoE-4 tidak menyebabkan PA tetapi mempercepat awitannya, yang ditimbulkan oleh faktor lain.

Para peneliti baru-baru ini menemukan gen lain yang meningkatkan risiko seseorang mengidap PA awitan-lambat – varian gen yang menyandi **protein A2M**. Bentuk umum protein A2M berikatan dengan A β dan membantu membersihkan protein ini dari ruang di antara neuron-neuron. Bentuk varian A2M tidak mampu membersihkan A β secara efisien sehingga terjadi akumulasi dan pengendapan A β . Peneliti semakin mencurigai bahwa gangguan pembersihan A β mungkin sama pentingnya dengan produksi A β dalam pembentukan plak. Bahkan ketidakseimbangan kecil antara produksi dan pembersihan A β akibat berkurangnya laju degradasi produk ini dapat menyebabkan penimbunan A β . Diperkirakan 30% populasi membawa gen varian A2M.

Tidak semua orang dengan kecenderungan untuk PA mengalami penyakit ini. Selain itu, banyak yang mengidap penyakit tanpa predisposisi genetik yang jelas. Jelaslah, beberapa faktor lain di luar kerentanan genetik ikut berperan menimbulkan penyakit. Ketidakseimbangan hormon mungkin berperan. Secara khusus, riset-riset menemukan bahwa *kortisol*, hormon stres, meningkatkan kerentanan mengalami PA, sedangkan *estrogen*, hormon seks wanita, tampaknya memberikan perlindungan terhadap serangan penyakit ini.

Selain itu, para peneliti juga mencoba mencari kemungkinan adanya faktor pemicu dari lingkungan, tetapi sampai saat ini belum ada yang dapat dipastikan. Meskipun aluminium dari pot dan panci serta antiperspiran aerosol pernah dianggap berperan namun kini keduanya tidak lagi dianggap sebagai faktor dalam pembentukan penyakit.

(berlanjut)

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Penyakit Alzheimer: Kisah Plak Amiloid Beta, Tau, dan Demensia (lanjutan)

Terapi

Obat-obat yang secara spesifik diizinkan untuk mengobati PA meningkatkan kadar asetilkolin (neurotransmitter yang berkurang) di otak. Sebagai contoh, *takrin* (*tacrine*, *cognex*) menghambat enzim yang secara normal membersihkan asetilkolin yang keluar di sinaps. Meskipun secara transien memperbaiki gejala pada sebagian pasien namun obat-obat ini tidak menghentikan atau memperlambat destruksi neuron dan perburukan kondisi pasien. Beberapa obat lain juga digunakan untuk mengobati PA. Antioksidan memberi harapan dalam mengatasi kerusakan

yang ditimbulkan oleh radikal bebas. Aspirin dan obat anti-inflamasi lain mungkin memperlambat perjalanan PA dengan menghambat komponen-komponen inflamatorik penyakit.

Seiring dengan semakin terungkapnya faktor-faktor yang mendasari, kemungkinan ditemukannya cara-cara untuk menghambat perkembangan penyakit ini juga meningkat. Sebagai contoh, para peneliti agak optimis mengenai vaksin PA yang baru dikembangkan yang ditujukan terhadap plak A β . Juga saat ini sedang dilakukan riset untuk mencari obat baru yang dapat menghambat pembentukan A β 42 dari APP atau

menghambat agregasi amiloid ini menjadi plak yang merusak sehingga PA dapat dicegah pada stadium-stadium paling dininya.

Dilihat dari dampak yang ditimbulkan oleh penyakit ini pada pasien, keluarganya, dan masyarakat, pencegahan atau pengobatan PA adalah hal yang sangat diharapkan segera terwujud. Perawatan pasien-pasien PA saat ini diperkirakan menelan biaya 100 milyar US\$ per tahun dan akan terus bertambah seiring dengan meningkatnya persentase penduduk berusia lanjut yang kemudian terjangkit penyakit ini.

■ Ingatan jangka pendek dan ingatan jangka panjang melibatkan mekanisme molekular yang berbeda.

Pertanyaan lain selain “di mana” ingatan terletak adalah “bagaimana”nya memory. Meskipun telah terkumpul banyak data psikologis namun bukti fisiologik mengenai dasar selular jejak ingatan masih sangat sedikit. Jelaslah, pastilah terjadi perubahan dalam sirkuit saraf otak yang menyebabkan perubahan perilaku setelah belajar. Suatu ingatan tidak terletak di satu neuron tetapi pada perubahan dalam pola sinyal yang disalurkan menyeberangi sinaps-sinaps dalam suatu jaringan saraf yang luas.

Ingatan jangka pendek dan ingatan jangka panjang memiliki mekanisme yang berbeda. Ingatan jangka pendek melibatkan modifikasi transien fungsi sinaps-sinaps yang sudah ada, misalnya perubahan temporer dalam jumlah neurotransmitter yang dibebaskan sebagai respons terhadap rangsangan atau peningkatan temporer responsivitas sel pascasinaps terhadap neurotransmitter di jalur-jalur saraf yang terlibat. Sebaliknya, ingatan jangka panjang melibatkan perubahan struktural dan fungsional yang relatif permanen antara neuron-neuron yang sudah ada di otak. Marilah kita melihat secara lebih detil masing-masing jenis ingatan ini.

■ Ingatan jangka pendek melibatkan perubahan transien pada aktivitas sinaps.

Berbagai eksperimen cerdas pada siput laut, *Aplysia*, telah membuktikan bahwa dua bentuk ingatan jangka pendek—habitiasi (pembiasaan) dan sensitisasi (pemekaan)—disebabkan oleh modifikasi berbagai protein saluran di terminal prasinaps neuron-neuron aferen tertentu yang berperan di jalur yang memerantari perilaku yang sedang mengalami modifikasi. Modifikasi ini, pada gilirannya, menimbulkan

perubahan pada pelepasan neurotransmitter. **Habitiasi** adalah penurunan responsivitas terhadap presentasi berulang suatu stimulus indifferen—yaitu, rangsangan yang tidak menghasilkan penghargaan atau hukuman. **Sensitisasi** adalah peningkatan responsivitas terhadap rangsangan ringan setelah rangsangan kuat yang mengganggu. *Aplysia* secara refleks menarik insangnya jika sifonnya, suatu organ pernapasan di atas insangnya disentuh. Neuron-neuron aferen yang berespons terhadap sentuhan pada sifon (neuron prasinaps) bersinaps langsung dengan neuron motorik eferen (neuron pascasinaps) yang mengontrol penarikan insang. Siput menjadi terbiasa jika sifonnya terus-menerus disentuh; yaitu, hewan tersebut belajar mengabaikan rangsangan dan tidak lagi menarik insangnya sebagai respons. Sensitisasi, suatu bentuk belajar yang lebih kompleks, berlangsung pada *Aplysia* jika sifon hewan ini dipukul. Kemudian, siput akan menarik insangnya lebih kuat sebagai respons bahkan terhadap sentuhan ringan. Yang menarik, bentuk-bentuk belajar yang berbeda ini mengenai tempat yang sama—sinaps antara aferen sifon dan eferen insangnya—dalam arah yang berlawanan. Habitiasi menekan aktivitas sinaps ini, sementara sensitisasi meningkatkannya (Gambar 5-18). Modifikasi-modifikasi transien ini menetap selama perjalanan waktu ingatan.

MEKANISME HABITUASI

Pada habitiasi, penutupan saluran Ca^{2+} mengurangi masuknya Ca^{2+} ke dalam terminal prasinaps, yang menyebabkan penurunan pelepasan neurotransmitter. Akibatnya, potensial pascasinaps berkurang dibandingkan dengan normal sehingga terjadi penurunan atau hilangnya respons perilaku yang dikontrol oleh neuron eferen pascasinaps (penarikan insang). Karena itu, ingatan untuk habitiasi pada *Aplysia* disimpan dalam bentuk modifikasi saluran-saluran Ca^{2+} spesifik. Tanpa latihan lebih lanjut, penurunan responsivitas ini bertahan beberapa jam. Proses serupa juga berperan dalam habitiasi jangka pendek yang diamati pada spesies lain. Hal ini meng-

isyaratkan bahwa modifikasi saluran Ca^{2+} adalah mekanisme umum habituasi, meskipun pada spesies-spesies yang lebih tinggi keterlibatan antarneuron menyebabkan proses menjadi lebih rumit. Habituasi mungkin merupakan bentuk belajar yang paling sering dan dipercaya merupakan proses belajar pertama yang terjadi pada bayi manusia. Dengan belajar mengabaikan stimulus indifferen, hewan atau orang bebas memperhatikan rangsangan yang lebih penting.

MEKANISME SENSITISASI

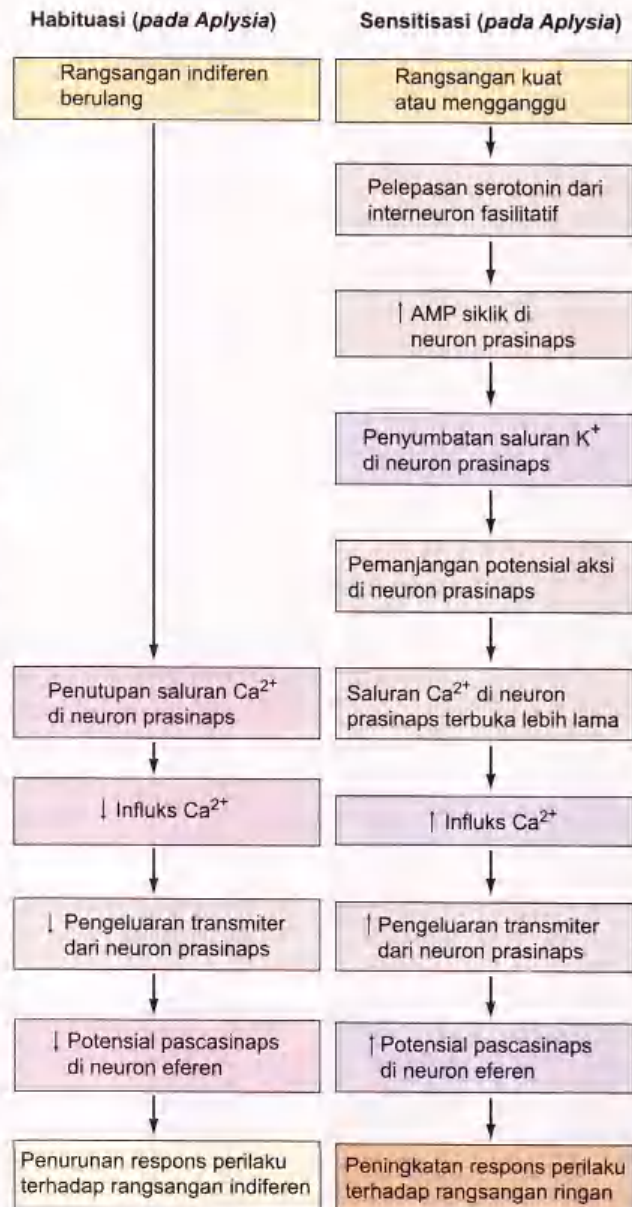
Sensitisasi pada *Aplysia* juga melibatkan modifikasi saluran, tetapi dengan mekanisme dan saluran yang berbeda. Berbeda dari apa yang terjadi pada habituasi, masuknya Ca^{2+} ke dalam terminal prasinaps meningkat pada sensitisasi. Peningkatan pelepasan neurotransmitter yang kemudian terjadi menghasilkan potensial pascasinaps yang lebih besar sehingga respons penarikan insang menjadi lebih kuat. Sensitisasi tidak memiliki efek langsung pada saluran Ca^{2+} prasinaps. Sensitisasi secara tak langsung meningkatkan pemasukan Ca^{2+} melalui fasilitasi prasinaps (lihat h. 119). Neurotransmitter serotonin dibebaskan dari antarneuron fasilitatif yang bersinaps di terminal prasinaps untuk menimbulkan peningkatan pelepasan neurotransmitter prasinaps sebagai respons terhadap potensial aksi. Bahan ini melakukannya dengan memicu pengaktifan pembawa pesan kedua AMP siklik (lihat h. 129) di terminal prasinaps, yang akhirnya menyebabkan penyumbatan saluran K^+ . Penyumbatan ini memperlama potensial aksi di terminal prasinaps. Ingatlah bahwa efluks K^+ melalui saluran K^+ yang terbuka mempercepat pemulihan ke potensial istirahat (repolarisasi) selama fase turun potensial aksi. Karena keberadaan potensial aksi lokal merupakan penyebab terbukanya saluran Ca^{2+} di terminal, maka potensial aksi yang berkepanjangan meningkatkan influks Ca^{2+} yang berkaitan dengan sensitisasi.

Karena itu, jalur-jalur sinaps yang sudah ada mungkin secara fungsional mengalami interupsi (habituasi) atau peningkatan (sensitisasi) selama proses belajar sederhana. Para ilmuwan berspekulasi bahwa banyak dari ingatan jangka pendek juga merupakan modifikasi sesaat proses-proses yang sudah ada. Beberapa penelitian mengisyaratkan bahwa jenjang AMP siklik, terutama pengaktifan protein kinase, berperan penting, paling tidak pada bentuk elementer belajar dan mengingat.

Studi-studi lebih lanjut mengungkapkan bahwa ingatan deklaratif, yang melibatkan kesadaran dan lebih kompleks daripada habituasi dan sensitisasi, mula-mula disimpan melalui perubahan yang lebih menetap dalam aktivitas sinaps-sinaps yang sudah ada. Secara spesifik, penyimpanan awal informasi deklaratif tampaknya dilakukan oleh potensiasi jangka panjang, yang sekarang akan kita bahas.

MEKANISME POTENSIASI JANGKA PANJANG

Istilah **potensiasi jangka panjang (PJP)** merujuk kepada penambahan berkepanjangan kekuatan hubungan sinaps di jalur-jalur yang mengalami pengaktifan oleh stimulasi berulang dalam waktu singkat. PJP dibuktikan bertahan hingga



Gambar 5-18

Habituasi dan sensitisasi pada *Aplysia*. Para peneliti telah memperlihatkan bahwa pada siput laut *Aplysia*, dua bentuk ingatan jangka pendek—habituasi dan sensitisasi—terjadi akibat perubahan yang berlawanan pada pelepasan neurotransmitter dari neuron prasinaps yang sama, yang disebabkan oleh modifikasi saluran transien yang berbeda.

beberapa hari atau bahkan minggu—cukup lama bagi ingatan jangka pendek ini untuk dikonsolidasi menjadi ingatan jangka panjang yang lebih permanen. PJP terutama banyak ditemukan di hipokampus, suatu tempat yang sangat penting bagi perubahan ingatan jangka pendek menjadi ingatan jangka panjang. Jika terjadi PJP, pengaktifan simultan neuron-neuron pra dan pascasinaps di suatu sinaps eksitatorik menyebabkan modifikasi jangka panjang yang meningkatkan kemampuan neuron prasinaps mengeksitasi neuron pascasinaps. Karena neuron pra dan pascasinaps harus diaktifkan

pada saat yang sama maka pembentukan PJP terbatas di jalur yang dirangsang. Jalur-jalur antara *input* prasinaps inaktif lain dan sel pascasinapsnya yang sama tidak terpengaruh. Pada PJP, sinyal dari sebuah neuron prasinaps ke neuron pascasinaps menjadi lebih kuat jika terjadi berulang-ulang. Ingatlah bahwa penguatan aktivitas sinaps menyebabkan pembentukan lebih banyak PPE di neuron pascasinaps sebagai respons terhadap sinyal kimiawi dari *input* prasinaps eksitatorik khusus ini. Peningkatan responsivitas eksitatorik ini akhirnya diterjemahkan menjadi penambahan jumlah potensial aksi yang dikirim melalui sel pascasinaps ini ke neuron-neuron lain.

Peningkatan transmisi melalui sinaps secara teoritis dapat terjadi karena perubahan di neuron pascasinaps (misalnya peningkatan responsivitas terhadap neurotransmitter) atau di neuron prasinaps (misalnya peningkatan pengeluaran neurotransmitter). Mekanisme yang mendasari PJP masih sedang dalam penelitian dan terus diperdebatkan. Kemungkinan besar fenomena kompleks ini melibatkan banyak mekanisme. Berdasarkan bukti ilmiah yang ada, terdapat dua hipotesis, satu melibatkan perubahan pascasinaps dan yang lain adalah modifikasi prasinaps (Gambar 5-19).

Mekanisme hipotetik pertama melibatkan peningkatan responsivitas sel pascasinaps. Dalam teori ini, neuron prasinaps mengeluarkan glutamat, suatu neurotransmitter eksitatorik, yang berikatan dengan dua jenis reseptor glutamat di membran plasma neuron pascasinaps—*reseptor NMDA* dan *reseptor AMPA*. Karena **reseptor NMDA** adalah saluran kation non-selektif, maka pengaktifan dan pembukaan reseptor ini setelah berikatan dengan glutamat menyebabkan masuknya Ca^{2+} dan Na^+ ke dalam sel pascasinaps. Masuknya kalsium mengaktifkan jalur pembawa pesan kedua dependen Ca^{2+} di neuron pascasinaps. Jalur pembawa pesan kedua ini menyebabkan insersi fisik reseptor AMPA tambahan di membran pascasinaps. **Reseptor AMPA** terutama berperan menghasilkan PPE sebagai respons terhadap pengaktifan glutamat. Karena meningkatnya ketersediaan reseptor AMPA maka sel pascasinaps memperlihatkan peningkatan respons PPE terhadap pengeluaran glutamat lebih lanjut dari sel prasinaps. Peningkatan kepekaan neuron pascasinaps terhadap glutamat dari sel prasinaps ini membantu mempertahankan PJP.

Proposal lain menyatakan bahwa peningkatan neurotransmitter yang dibebaskan dari sel prasinaps berperan besar dalam pembentukan PJP. Menurut teori ini, pengaktifan jalur pembawa pesan kedua dependen Ca^{2+} di neuron pascasinaps menyebabkan sel pascasinaps ini mengeluarkan suatu faktor retrograd (“berjalan mundur”) yang berdifusi ke dalam neuron prasinaps. Di sini, faktor retrograd tersebut mengaktifkan sistem pembawa pesan kedua di neuron prasinaps, yang akhirnya meningkatkan pelepasan glutamat dari neuron prasinaps ini. Umpan balik positif ini memperkuat proses penyaluran sinyal di sinaps dan membantu mempertahankan PJP. Perhatikan bahwa pada mekanisme pembentukan PJP ini, terdapat suatu faktor kimiawi dari neuron pascasinaps yang mempengaruhi neuron prasinaps, ini berlawanan dengan arah aktivitas neurotransmitter di sinaps. Sinaps secara tradisional bekerja satu arah, dengan neuron prasinaps

mengeluarkan suatu neurotransmitter yang mempengaruhi neuron pascasinaps. Badan sel dan dendrit neuron pascasinaps tidak mengandung vesikel transmittor apapun. Karena itu, faktor retrograd berbeda dari neurotransmitter atau neuropeptida klasik. Sebagian besar peneliti beranggapan bahwa pembawa pesan retrograd ini adalah **nitrat oksida**, suatu bahan kimia yang baru-baru ini diketahui melakukan beragam fungsi lain di tubuh. Fungsi-fungsi tersebut berkisar dari dilatasi pembuluh darah di penis sewaktu ereksi sampai destruksi benda asing oleh sistem imun (lihat h. 383).

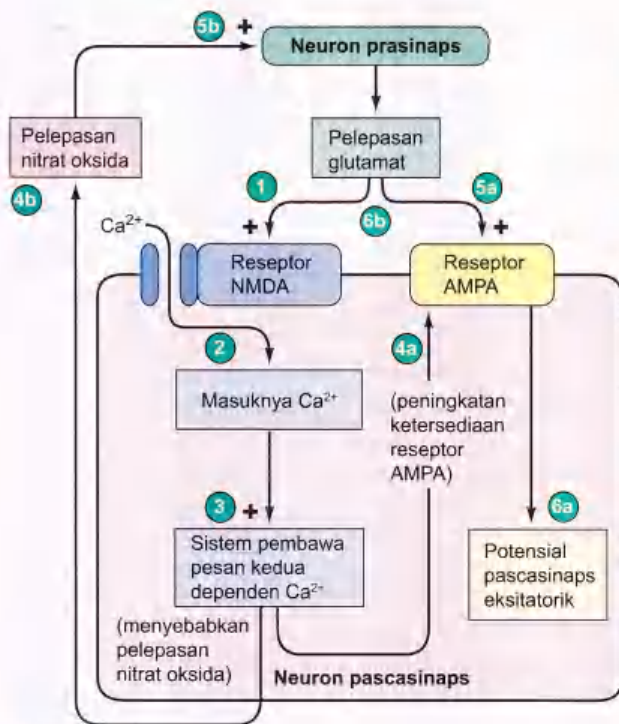
Studi-studi menyarankan adanya peran regulatorik jalur pembawa pesan kedua cAMP dalam pembentukan dan pemeliharaan PJP selain jalur pembawa pesan kedua dependen Ca^{2+} . Keikutsertaan cAMP mungkin merupakan faktor kunci dalam mengaitkan ingatan jangka pendek dengan konsolidasi ingatan jangka panjang.

■ Ingatan jangka panjang melibatkan pembentukan hubungan sinaps baru yang permanen.

Sementara ingatan jangka pendek berkaitan dengan penguatan transien sinaps-sinaps yang sudah ada, ingatan jangka panjang memerlukan pengaktifan gen-gen spesifik yang mengontrol sintesis protein yang dibutuhkan untuk perubahan struktural atau fungsional jangka panjang di sinaps-sinaps spesifik. Contoh dari perubahan-perubahan tersebut adalah pembentukan koneksi sinaps baru atau perubahan permanen pada membran pra atau pascasinaps. Karena itu, simpanan ingatan jangka panjang melibatkan perubahan fisik yang agak permanen di otak.

Studi-studi yang membandingkan otak hewan percobaan yang dipelihara di lingkungan miskin sensorik dengan hewan yang dipelihara di lingkungan kaya sensorik memperlihatkan perbedaan mikroskopik yang nyata. Hewan yang mengalami interaksi lingkungan yang lebih banyak—dan karenanya diperkirakan memiliki kesempatan belajar lebih banyak—memperlihatkan peningkatan percabangan dan pemanjangan dendrit di sel-sel saraf di regio otak yang diduga berperan dalam penyimpanan ingatan. Peningkatan luas permukaan dendrit diperkirakan meningkatkan tempat untuk sinaps. Karena itu, ingatan jangka panjang dapat disimpan, paling tidak sebagian, dalam pola tertentu percabangan dendritik dan kontak sinaptik.

Suatu protein regulatorik positif, **CREB**, adalah “tomboi” molekular yang mengaktifkan (menyalakan) gen-gen yang penting dalam penyimpanan ingatan jangka panjang. Molekul terkait lain, **CREB2**, adalah penekan sintesis protein yang difasilitasi oleh CREB. Pembentukan ingatan yang bertahan lama melibatkan tidak saja pengaktifan faktor-faktor regulatorik positif (CREB) yang mendorong penyimpanan ingatan tetapi juga inaktivasi (pemadaman) faktor-faktor penghambat (CREB2) yang mencegah penyimpanan ingatan. Perubahan keseimbangan antara faktor positif dan represif dipercaya menjamin bahwa hanya informasi yang relevan bagi individu, bukan semua yang dijumpai, yang dimasukkan ke dalam simpanan jangka panjang.



- 1 Glutamat yang dibebaskan dari neuron prasinaps berikatan dengan reseptor NMDA di neuron pascasinaps, menyebabkan pembukaan saluran Ca²⁺ terkait reseptor.
- 2 Kalsium masuk melalui saluran-saluran yang terbuka ini.
- 3 Masuknya kalsium mengaktifkan sistem pembawa pesan kedua yang dapat memicu dua jalur intrasel terpisah yang meningkatkan efektivitas sinaps ini.
- 4a Di jalur pertama, sistem pembawa pesan kedua dependen Ca²⁺ meningkatkan ketersediaan reseptor AMPA.
- 4b Di jalur alternatif, sistem pembawa pesan kedua dependen Ca²⁺ menyebabkan neuron pascasinaps melepaskan nitrat oksida.
- 5a Reseptor AMPA juga berikatan dengan glutamat.
- 5b Pembawa pesan retrograd ini meningkatkan pelepasan lebih banyak glutamat dari neuron prasinaps.
- 6a Pengikatan ini menyebabkan pembentukan EPSP. Karena itu jalur ini memperkuat sinaps dengan meningkatkan responsivitas eksitatorik pascasinaps.
- 6b Umpan balik positif ini memperkuat proses penyaluran sinyal di sinaps ini.

Gambar 5-19

Kemungkinan jalur-jalur untuk potensiasi jangka panjang

Bagaimana CREB diaktifkan (dan CREB2 dihambat)? Belum ada yang mengetahui dengan pasti, tetapi sebagian peneliti menyarankan bahwa perubahan dari ingatan jangka pendek menjadi ingatan jangka panjang mungkin melibatkan pengaktifan CREB oleh cAMP. Pembawa pesan kedua ini memiliki peran regulatorik dalam PJP serta dalam bentuk-bentuk ingatan jangka pendek yang lebih sederhana seperti sensitisasi. Selain itu, cAMP dapat mengaktifkan CREB, yang akhirnya menyebabkan pembentukan protein baru dan konsolidasi ingatan jangka panjang. Konsolidasi ingatan deklaratif dan prosedural bergantung pada CREB (dan mungkin CREB2). CREB berfungsi sebagai tombol molekular bersama untuk mengubah kategori-kategori ingatan ini dari mode jangka pendek transien menjadi mode jangka panjang permanen.

Protein-protein regulatorik CREB mengatur sekelompok gen, **immediate early genes (IEGs)**, yang berperan penting dalam konsolidasi ingatan. Gen-gen ini mengatur sintesis protein-protein yang menyandi ingatan jangka panjang. Peran pasti yang mungkin dimainkan oleh protein-protein ingatan jangka panjang yang penting ini masih diperdebatkan. Protein-protein ini mungkin diperlukan untuk perubahan struktural di dendrit atau digunakan untuk membentuk lebih banyak neurotransmitter atau reseptor tambahan. Selain itu, mereka mungkin melaksanakan modifikasi jangka panjang pelepasan neurotransmitter dengan memperlama proses-proses biokimia yang mula-mula diaktifkan oleh proses-proses ingatan jangka pendek.

Yang memperumit keadaan adalah terdapat banyak hormon dan neuropeptida yang diketahui mempengaruhi proses belajar dan mengingat.

SEREBELUM

Serebelum adalah bagian otak yang seukuran bola kasti dan sangat berlipat serta terletak di bawah lobus oksipitalis korteks dan melekat ke punggung bagian atas batang otak (lihat Tabel 5-2 dan Gambar 5-7b dan 5-16).

■ Serebelum penting dalam keseimbangan serta perencanaan dan eksekusi gerakan volunter.

Di serebelum ditemukan lebih banyak neuron individual daripada di bagian otak lainnya, dan hal ini menunjukkan pentingnya struktur ini. Serebelum terdiri dari tiga bagian yang secara fungsional berbeda dengan peran berbeda yang terutama berkaitan dengan kontrol bawah sadar aktivitas motorik (Gambar 5-20). Secara spesifik, bagian-bagian serebelum melakukan fungsi-fungsi berikut:

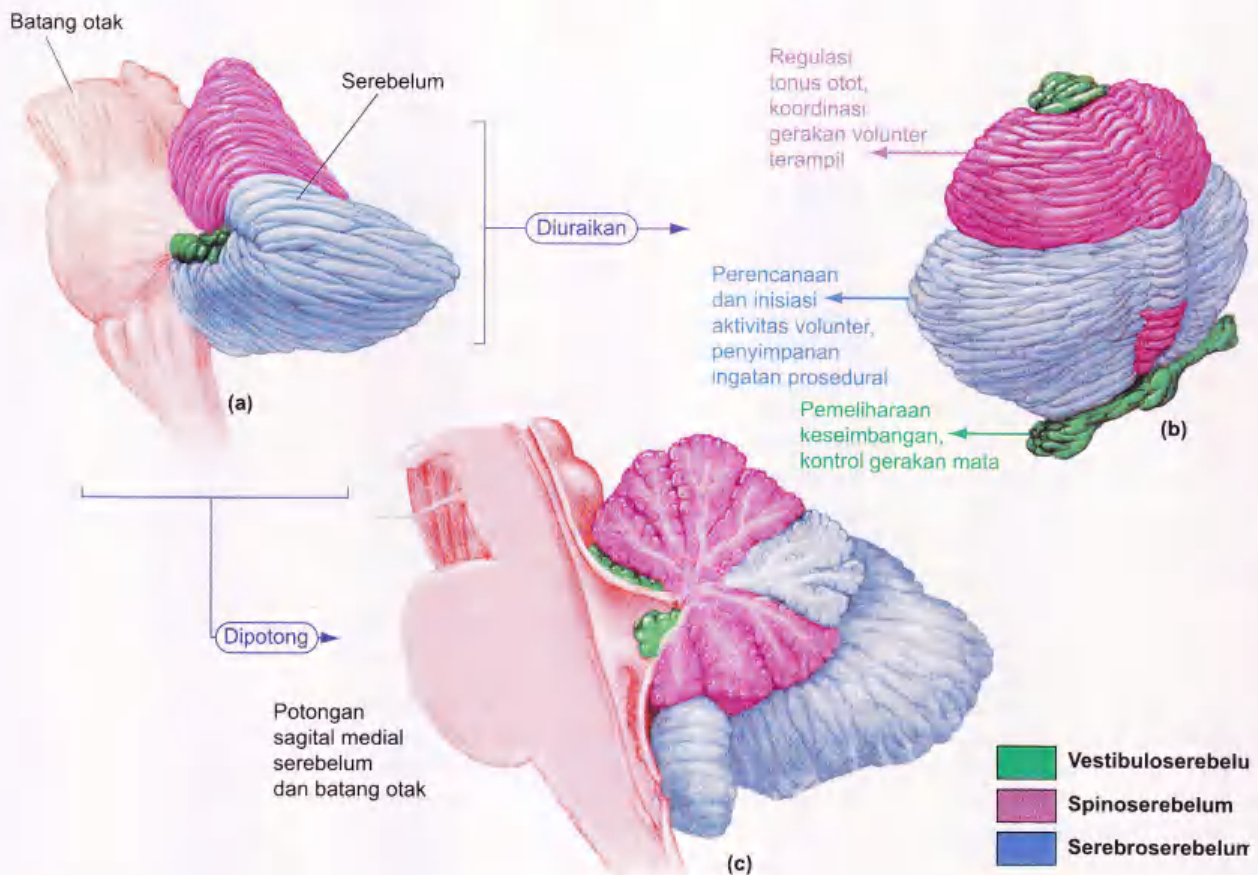
1. **Vestibuloserebelum** penting untuk mempertahankan keseimbangan dan kontrol gerakan mata.
2. **Spinocerebelum** meningkatkan tonus otot dan mengoordinasikan gerakan volunter terampil. Bagian otak ini sangat penting dalam memastikan waktu yang tepat kontraksi berbagai otot untuk mengoordinasikan gerakan yang melibatkan banyak sendi. Sebagai contoh, gerakan sendi bahu, siku, dan pergelangan tangan anda harus sinkron bahkan ketika anda melakukan gerakan sederhana seperti mengambil pensil. Ketika daerah-daerah korteks motorik mengirim pesan ke otot-otot

untuk mengeksekusi gerakan tertentu, spinocerebelum diberi informasi tentang perintah motorik yang diinginkan. Bagian ini juga menerima masukan dari reseptor-reseptor perifer tentang gerakan tubuh dan posisi yang sebenarnya terjadi. Spinocerebelum pada hakikatnya bekerja sebagai “manajemen menengah”, yang membandingkan “keinginan” atau “perintah” pusat-pusat yang lebih tinggi dengan “kinerja” otot-otot dan mengoreksi setiap “kesalahan” atau penyimpangan dari gerakan yang diinginkan. Spinocerebelum bahkan tampaknya mampu memperkirakan posisi suatu bagian tubuh dalam sepersekian detik berikutnya selama suatu gerakan kompleks dan melakukan penyesuaian-penyesuaian yang diperlukan. Ketika anda sedang meraih sebuah pensil, sebagai contoh, bagian ini segera “mengorem” untuk menghentikan gerakan maju tangan anda di lokasi yang diinginkan dan tidak membiarkan tangan melewati sasaran. Penyesuaian-penyesuaian yang terus-menerus ini, yang memastikan gerakan mulus, tepat dan terarah, terutama penting untuk aktivitas-aktivitas yang cepat berubah (fasik) misalnya mengetik, main piano, atau berlari.

3. **Serebrocerebelum** berperan dalam perencanaan dan inisiasi aktivitas volunter dengan memberikan masukan ke daerah motorik korteks. Ini juga merupakan bagian serebelum yang menyimpan ingatan prosedural.

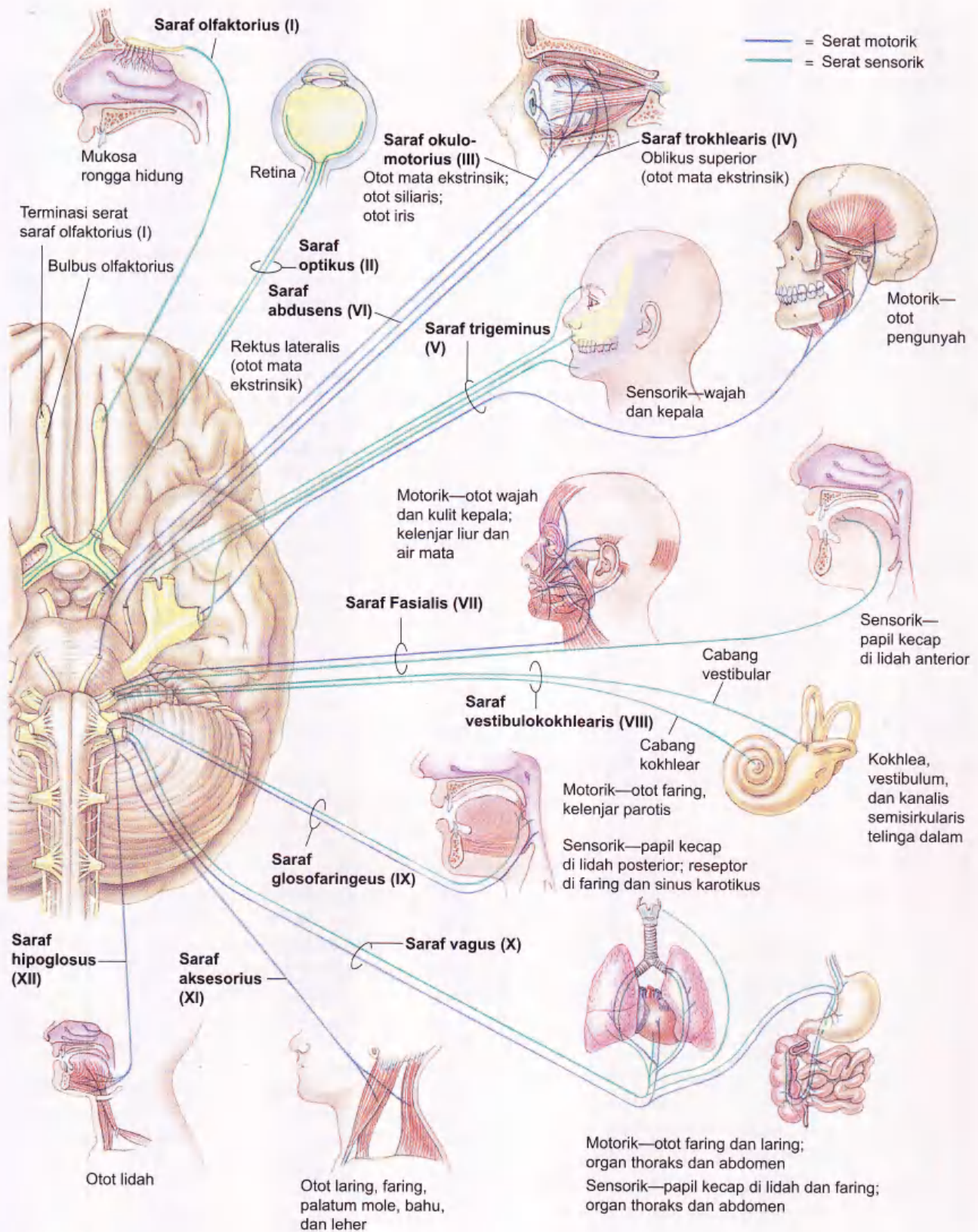
Temuan-temuan terakhir mengisyaratkan bahwa selain fungsi-fungsi yang sudah pasti ini, serebelum bahkan memiliki tanggung jawab yang lebih luas, misalnya mungkin mengoordinasikan masukan sensorik yang diperoleh otak. Para peneliti saat ini sedang mengartikan berbagai temuan baru dan mengejutkan yang tidak cocok dengan peran tradisional serebelum dalam kontrol motorik.

CATATAN KLINIS. Gejala-gejala penyakit serebelum berikut dapat mengarah pada hilangnya fungsi motorik serebelum: gangguan keseimbangan, nistagmus (gerakan mata osilatif ritmik), penurunan tonus otot tetapi bukan paralisis, ketidakmampuan melakukan gerakan-gerakan cepat dengan lancar, dan ketidakmampuan menghentikan dan memulai kontraksi otot secara cepat. Yang terakhir ini menyebabkan *intention tremor* yang ditandai oleh gerakan maju-mundur osilatif anggota badan ketika anggota badan tersebut mendekati suatu tempat yang dituju. Sewaktu orang dengan



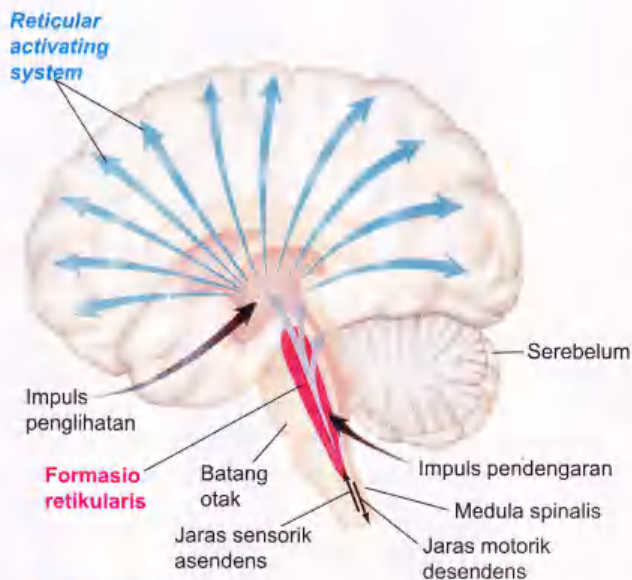
Gambar 5-20

Serebelum. (a) Struktur makroskopik serebelum. (b) Serebelum yang diuraikan, memperlihatkan tiga bagian yang secara fungsional berbeda. (c) Struktur internal serebelum.



Gambar 5-21

Saraf kranialis. Pandangan inferior (sisi bawah) otak, yang memperlihatkan perlekatan 12 pasang saraf kranialis ke otak dan struktur-struktur yang disarafinya.



Gambar 5-22

Reticular activating system. Formasio retikularis, suatu anyaman luas neuron di dalam batang otak (warna merah), menerima dan mengintegrasikan semua *input* sinaptik. *Reticular activating system*, yang mendorong kesadaran korteks dan membantu mengarahkan perhatian ke kejadian-kejadian spesifik, terdiri dari serat-serat ascendens (warna biru) yang berasal dari formasio retikularis dan membawa sinyal ke atas untuk membangunkan dan mengaktifkan korteks serebri.

disebabkan oleh kerusakan batang otak yang mengganggu RAS atau oleh depresi luas korteks serebri, misalnya setelah kekurangan O_2 .

Siklus bangun-tidur adalah suatu variasi siklik normal dalam kesadaran akan lingkungan. Berbeda dari keadaan terjaga, orang yang tidur tidak secara sadar mengetahui dunia eksternal, tetapi mereka memiliki pengalaman kesadaran dunia internal misalnya mimpi. Selain itu, mereka dapat dibangunkan dengan rangsangan luar, misalnya bunyi alarm.

Tidur adalah suatu proses aktif, bukan sekedar hilangnya keadaan terjaga. Tingkat aktivitas otak keseluruhan tidak berkurang selama tidur. Selama tahap-tahap tertentu tidur, penyerapan O_2 oleh otak bahkan meningkat melebihi tingkat normal sewaktu terjaga.

Terdapat dua jenis tidur, yang ditandai oleh pola EEG yang berbeda dan perilaku yang berlainan: *tidur gelombang lambat* dan *tidur paradoks* atau *REM* (Tabel 5-4).

POLA EEG SEWAKTU TIDUR

Tidur gelombang lambat terjadi dalam empat tahap, yang masing-masing memperlihatkan gelombang EEG yang semakin pelan dengan amplitudo lebih besar (karenanya dinamai tidur “gelombang lambat”) (Gambar 5-23). Pada permulaan tidur, anda berpindah dari tidur ringan (“tidur ayam”) stadium 1 menjadi tidur dalam stadium 4 (tidur gelombang lambat) dalam waktu 30 sampai 45 menit; kemudian anda berbalik melalui stadium-stadium yang sama dalam periode waktu yang sama. Pada akhir masing-masing siklus tidur gelombang lambat terdapat episode **tidur paradoks** selama 10 sampai 15 menit. Secara paradoks, pola EEG anda selama periode ini mendadak berubah seperti dalam keadaan terjaga, meskipun anda masih tidur lelap (karena itu dinamai tidur “paradoks”) (Gambar 5-23). Setelah episode paradoks tersebut, stadium-stadium tidur gelombang lambat kembali berulang.

Sepanjang malam, seseorang secara siklis bergantian mengalami kedua jenis tidur tersebut. Dalam siklus tidur normal, anda selalu melewati tidur gelombang lambat sebelum masuk ke tidur paradoks. Secara rerata, tidur paradoks menempati 20% dari waktu tidur total pada masa remaja dan sebagian besar masa dewasa. Bayi menghabiskan waktu jauh lebih banyak pada tidur paradoks. Sebaliknya, pada usia lanjut tidur paradoks dan tidur gelombang lambat stadium 4 berkurang. Orang yang memerlukan waktu tidur total lebih singkat daripada normal lebih banyak

Tabel 5-4

Perbandingan Tidur Gelombang Lambat dan Paradoks

KARAKTERISTIK	JENIS TIDUR	
	Tidur Gelombang Lambat	Tidur Paradoks
EEG	Memperlihatkan gelombang-gelombang lambat	Serupa dengan EEG pada orang yang sadar penuh
Aktivitas Motorik	Tonus otot cukup; sering bergerak	Inhibisi mendadak tonus otot; tidak ada gerakan
Kecepatan Jantung, Kecepatan Pernapasan, Tekanan Darah	Penurunan ringan	Ireguler
Bermimpi	Jarang (aktivitas mental adalah kelanjutan dari pikiran-pikiran sewaktu terjaga)	Sering
Bangun	Mudah dibangunkan	Lebih sulit dibangunkan tetapi cenderung bangun sendiri
Persentase Waktu Tidur	80%	20%
Karakteristik Penting Lain	Memiliki empat stadium; yang bersangkutan harus melewati tidur jenis ini dulu	Gerakan mata cepat

menghabiskan waktu tidurnya dalam tidur paradoksial dan tidur gelombang lambat stadium 4 dan lebih sedikit dalam tidur gelombang lambat stadium-stadium awal.

POLA PERILAKU SELAMA TIDUR

Selain pola EEG yang khas, kedua jenis tidur dibedakan oleh perbedaan perilaku. Kita sulit memastikan kapan seseorang berpindah dari mengantuk menjadi tidur gelombang lambat. Pada tidur jenis ini, yang bersangkutan masih memiliki tonus otot yang cukup dan sering mengubah posisi tidurnya. Hanya terjadi penurunan ringan kecepatan pernapasan, denyut jantung, dan tekanan darah. Selama waktu ini, yang bersangkutan mudah dibangunkan dan jarang bermimpi. Aktivitas mental yang berkaitan dengan tidur gelombang lambat kurang visual dibandingkan dengan bermimpi. Aktivitas ini lebih konseptual dan masuk akal—seperti kelanjutan pikiran-pikiran sewaktu sadar yang berkaitan dengan kegiatan sehari-hari—dan lebih kecil kemungkinannya diingat. Pengecualian utama adalah mimpi buruk (*nightmare*), yang terjadi selama stadium 3 dan 4. Orang yang berjalan dan berbicara sewaktu tidur melakukannya selama tidur gelombang lambat.

Pola perilaku yang menyertai tidur paradoksial ditandai oleh inhibisi mendadak tonus otot seluruh tubuh. Otot-otot mengalami relaksasi total tanpa gerakan. Tidur paradoksial juga ditandai oleh gerakan mata cepat (*rapid eye movement*) sehingga juga dinamai tidur REM. Kecepatan jantung dan pernapasan menjadi ireguler, dan tekanan darah mungkin berfluktuasi. Karakteristik lain tidur REM adalah *mimpi*. Gerakan-gerakan

mata cepat tidak berkaitan dengan “mengamati” bayangan mimpi. Gerakan-gerakan mata ini berlangsung dalam pola osilatif tetap yang tidak dipengaruhi oleh isi mimpi.

Pencitraan otak pada para relawan sewaktu tidur REM memperlihatkan peningkatan aktivitas di daerah-daerah pemrosesan visual tingkat tinggi dan sistem limbik (tempat emosi), disertai oleh penurunan aktivitas di korteks prafrontal (tempat akal). Pola aktivitas ini merupakan dasar bagi karakteristik mimpi: bayangan visual yang diciptakan dari dalam diri yang mencerminkan “bank ingatan emosional” yang bersangkuran dengan hanya sedikit tuntunan atau interpretasi dari daerah berpikir kompleks. Akibatnya, mimpi sering memiliki muatan emosi yang besar, sensasi waktu yang kacau, dan isi yang aneh yang diterima begitu saja sebagai kenyataan, dengan hanya sedikit refleksi mengenai semua kejadian yang aneh.

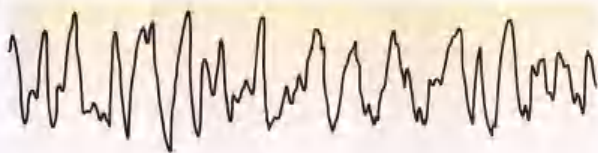
■ Siklus tidur-bangun dikontrol oleh interaksi tiga sistem saraf.

Siklus tidur-bangun serta berbagai tahapan tidur disebabkan oleh hubungan timbal-balik antara tiga sistem saraf: (1) **sistem keterjagaan**, yaitu bagian dari *reticular activating system* yang berasal dari batang otak; (2) **pusat tidur gelombang lambat** di hipotalamus yang mengandung *neuron tidur* yang menginduksi tidur; dan (3) **pusat tidur paradoksial** di batang otak yang mengandung *neuron tidur REM*, yang menjadi sangat aktif sewaktu tidur REM. Pola interaksi di antara ketiga regio saraf ini, yang menghasilkan rangkaian siklus yang dapat diperkirakan antara keadaan terjaga dan kedua jenis tidur, kini menjadi bahan penelitian intensif. Para ilmuwan saraf baru-baru ini mempelajari bahwa neuron yang membuat anda terjaga melepaskan muatan secara otonom (sendiri) dan terus-menerus. Neuron-neuron ini harus dihambat agar kita dapat tidur, mungkin oleh PPI yang dihasilkan oleh masukan dari neuron tidur atau oleh masukan inhibitorik lain. Neuron tidur REM dipercayai berfungsi sebagai tombol antara tidur gelombang lambat dan tidur REM. Bagaimanapun, mekanisme molekular yang mengontrol siklus tidur-bangun masih sangat sedikit dipahami.

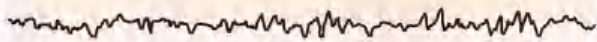
Siklus normal dapat mudah diinterupsi, dengan sistem yang membuat kita terjaga lebih mudah mengalahkan sistem tidur daripada sebaliknya; yaitu, lebih mudah terjaga ketika mengantuk daripada jatuh tertidur ketika terjaga penuh. Sistem keterjagaan dapat diaktifkan oleh masukan sensorik aferen (sebagai contoh, seseorang mengalami kesulitan untuk tidur jika lingkungan berisik) atau oleh masukan yang turun ke batang otak dari daerah-daerah otak yang lebih tinggi. Konsentrasi penuh atau keadaan emosi yang kuat, misalnya rasa cemas atau kegembiraan, dapat mencegah orang tidur, demikian juga aktivitas motorik, misalnya bangkit dan berjalan-jalan, dapat membangunkan orang yang mengantuk.

■ Fungsi tidur belum jelas.

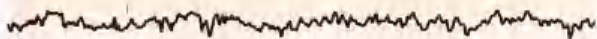
Meskipun manusia menghabiskan sekitar sepertiga dari kehidupan mereka dengan tidur, namun mengapa tidur sangat



Tidur gelombang lambat, stadium 4



Tidur paradoks



Terjaga, mata terbuka

Gambar 5-23

Pola EEG selama berbagai jenis tidur. Perhatikan bahwa pola EEG selama tidur paradoksial serupa dengan pola pada keadaan terjaga, sementara pola selama tidur gelombang lambat memperlihatkan gelombang yang jelas berbeda.

dibutuhkan masih merupakan misteri. Tidur tidak disertai oleh *penurunan* aktivitas saraf (yaitu, sel-sel otak tidak “beristirahat”), seperti dahulu diduga, tetapi disertai oleh *perubahan* mencolok dalam aktivitas. Walaupun masih spekulatif, studi-studi terakhir menunjukkan bahwa tidur gelombang lambat dan tidur REM memiliki fungsi berbeda. Salah satu hipotesis yang diterima luas adalah bahwa tidur memberi otak waktu untuk “mengejar (*catch-up*)” guna memulihkan proses-proses biokimia atau fisiologis yang secara progresif mengalami penurunan ketika terjaga. Bukti paling langsung yang menunjang anggapan ini adalah peran potensial *adenosin* sebagai faktor tidur saraf. Adenosin, tulang punggung adenosin trifosfat (ATP), “mata uang” energi tubuh, terbentuk selama keadaan terjaga oleh neuron dan sel glia yang aktif secara metabolik. Karena itu, konsentrasi adenosin ekstrasel otak terus meningkat semakin lama seseorang terjaga. Adenosin, yang bekerja sebagai neuromodulator, telah dibuktikan melalui eksperimen dapat menghambat pusat keterjagaan. Efek ini dapat menimbulkan tidur gelombang lambat. Aktivitas pemulihan ini dipercayai berlangsung selama tidur gelombang lambat. Penyuntikan adenosin menginduksi tidur normal sementara *kafein*, yang menghambat reseptor adenosin di otak, membangunkan orang yang mengantuk dengan menghilangkan pengaruh inhibitorik adenosin pada pusat keterjagaan. Kadar adenosin berkurang selama tidur, mungkin karena otak menggunakan adenosin ini sebagai bahan mentah untuk memulihkan simpanan energi. Jadi, kebutuhan tidur bagi tubuh dapat disebabkan oleh kebutuhan periodik otak untuk mengganti simpanan energi yang berkurang. Karena adenosin mencerminkan tingkat aktivitas sel otak maka konsentrasi bahan kimia ini di otak dapat berfungsi sebagai ukuran seberapa banyak energi yang telah terpakai.

Hipotesis “restorasi dan pemulihan” lain menyatakan bahwa tidur gelombang lambat memberi otak waktu untuk memperbaiki kerusakan akibat radikal bebas toksik (lihat h. 154) yang dihasilkan sebagai produk sampingan metabolisme selama keadaan terjaga. Organ-organ lain dapat mengorbankan dan mengganti sel-sel yang rusak oleh radikal bebas tetapi hal ini tidak dapat dilakukan oleh otak yang nonregeneratif.

Teori lain yang menonjol adalah bahwa tidur, terutama tidur paradoks, diperlukan bagi otak untuk “berganti persneling”, untuk melaksanakan penyesuaian-penyesuaian kimiawi dan struktural jangka panjang yang diperlukan untuk belajar dan mengingat, terutama konsolidasi ingatan prosedural. Teori ini dapat menjelaskan mengapa bayi memerlukan banyak tidur. Otak mereka yang sangat lentur secara cepat mengalami modifikasi-modifikasi sinaps besar-besaran sebagai respons terhadap rangsangan lingkungan. Sebaliknya, orang dewasa, yang perubahan pada sarafnya lebih terbatas, tidur lebih sedikit.

Tidak banyak yang diketahui tentang kebutuhan otak akan dua jenis tidur, meskipun tampaknya otak memerlukan tidur paradoks dalam jumlah tertentu. Orang yang secara eksperimental dikurangi jatah tidur paradoksnya selama satu atau dua malam dengan membangunkannya setiap kali pola EEG paradoks muncul tampaknya mengalami halusinasi dan menghabiskan lebih banyak waktu pada tidur paradoks

selama malam-malam berikutnya tanpa gangguan, seolah-olah untuk mengganti waktu yang hilang sebelumnya.

CATATAN KLINIS. Suatu gangguan tidur yang tidak lazim adalah **narkolepsi**, yang ditandai oleh serangan kantuk tak tertahankan pada siang hari yang berlangsung singkat (5 sampai 30 menit). Orang yang mengidap keadaan ini dapat tiba-tiba tidur selagi melakukan suatu aktivitas, sering tanpa peringatan. Pasien narkoleptik biasanya langsung masuk ke tidur paradoks tanpa melalui tidur gelombang lambat. Para peneliti baru-baru ini mempelajari bahwa narkolepsi berkaitan dengan disfungsi neuron-neuron yang mengeluarkan neurotransmiter eksitatorik *hipokretin* (juga dikenal sebagai *oreksin*). Yang mengejutkan, bahan kimia ini lebih dikenal sebagai sinyal perangsang nafsu makan, tetapi tampaknya juga berperan penting dalam siklus tidur-bangun.

Kita telah menyelesaikan pembahasan tentang otak dan kini kita akan mengalihkan perhatian ke komponen lain sistem saraf pusat yaitu medula spinalis.

MEDULA SPINALIS

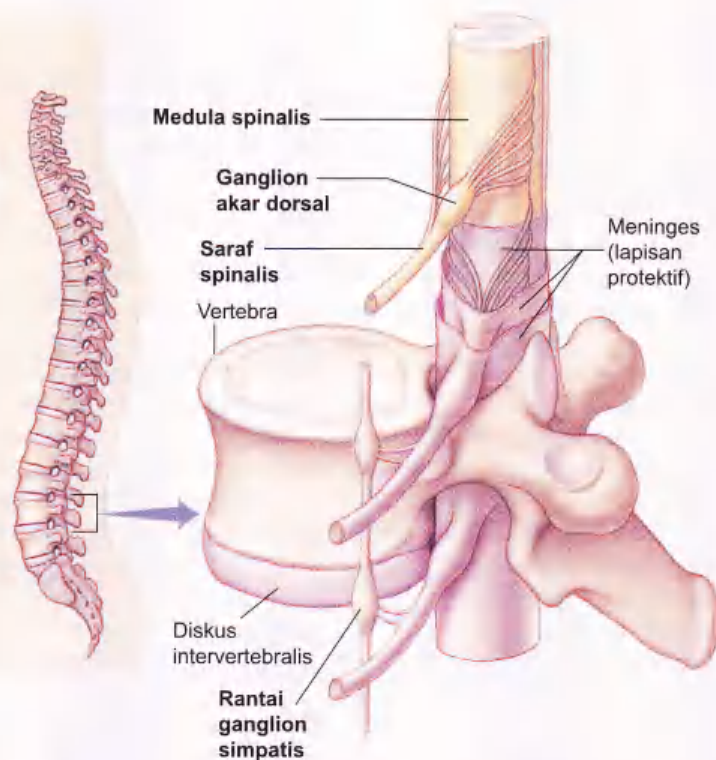
Medula spinalis adalah suatu silinder panjang langsing jaringan saraf yang berjalan dari batang otak. Struktur ini memiliki panjang 45 cm (18 inci) dan garis tengah 2 cm (seukuran jempol tangan anda).

■ Medula spinalis berjalan melalui kanalis vertebralis dan dihubungkan dengan nervus spinalis.

Medula spinalis, yang keluar melalui sebuah lubang besar di dasar tengkorak, dibungkus oleh kolumna vertebralis protektif sewaktu turun melalui kanalis vertebralis (Gambar 5-24). Dari medula spinalis keluar pasangan-pasangan **nervus spinalis** melalui ruang-ruang yang terbentuk antara lengkung tulang berbentuk sayap vertebra-vertebra yang berdekatan. Nervus spinalis diberi nama sesuai bagian dari kolumna vertebralis tempat keluarnya (Gambar 5-25): terdapat 8 pasang *nervus servikalis* (*leher*) (yaitu C1 – C8), 12 pasang *nervus torakalis* (*dada*), 5 pasang *nervus lumbalis* (*perut*), 5 pasang *nervus sakralis* (*panggul*), dan 1 pasang *nervus koksigeus* (*tulang ekor*).

Selama perkembangan, kolumna vertebra tumbuh sekitar 25 cm lebih panjang daripada medula spinalis. Karena perbedaan pertumbuhan ini maka segmen-segmen medula spinalis yang menghasilkan berbagai nervus spinalis tidak sejajar dengan ruang antarvertebra padanannya. Sebagian besar akar saraf spinalis harus turun di samping medula sebelum keluar dari kolumna vertebralis di celah padanannya. Medula spinalis itu sendiri memanjang hanya setinggi vertebra lumbalis pertama atau kedua (sekitar pinggang) sehingga akar-akar saraf sisanya sangat memanjang, untuk keluar dari kolumna vertebralis di celah padanannya. Berkas tebal akar-akar saraf yang memanjang di dalam kanalis vertebralis bawah ini disebut **kauda ekuina** (“ekor kuda”) karena penampilannya (Gambar 5-25b).

CATATAN KLINIS. Fungsi lumbal (*spinal tap*) untuk mengambil contoh CSS dilakukan dengan memasukkan jarum ke dalam kanalis vertebralis di bawah vertebra lumbal



Gambar 5-24

Lokasi medula spinalis relatif terhadap kolumna vertebralis.

(Sumber: Diadaptasi dari Cecie Starr dan Ralph Taggart, *Biology: The Unity and Diversity of Life*, 8th ed, Gbr. 35.9a, h. 577. Hak cipta © 1998 Wadsworth Publishing Company).

kedua. Inseri di tempat ini tidak memiliki risiko menembus medula spinalis. Jarum mendorong ke samping akar-akar saraf kauda ekuina sehingga sampel dari cairan sekitar dapat diambil dengan aman.

■ Substansia alba medula spinalis tersusun membentuk jaras-jaras.

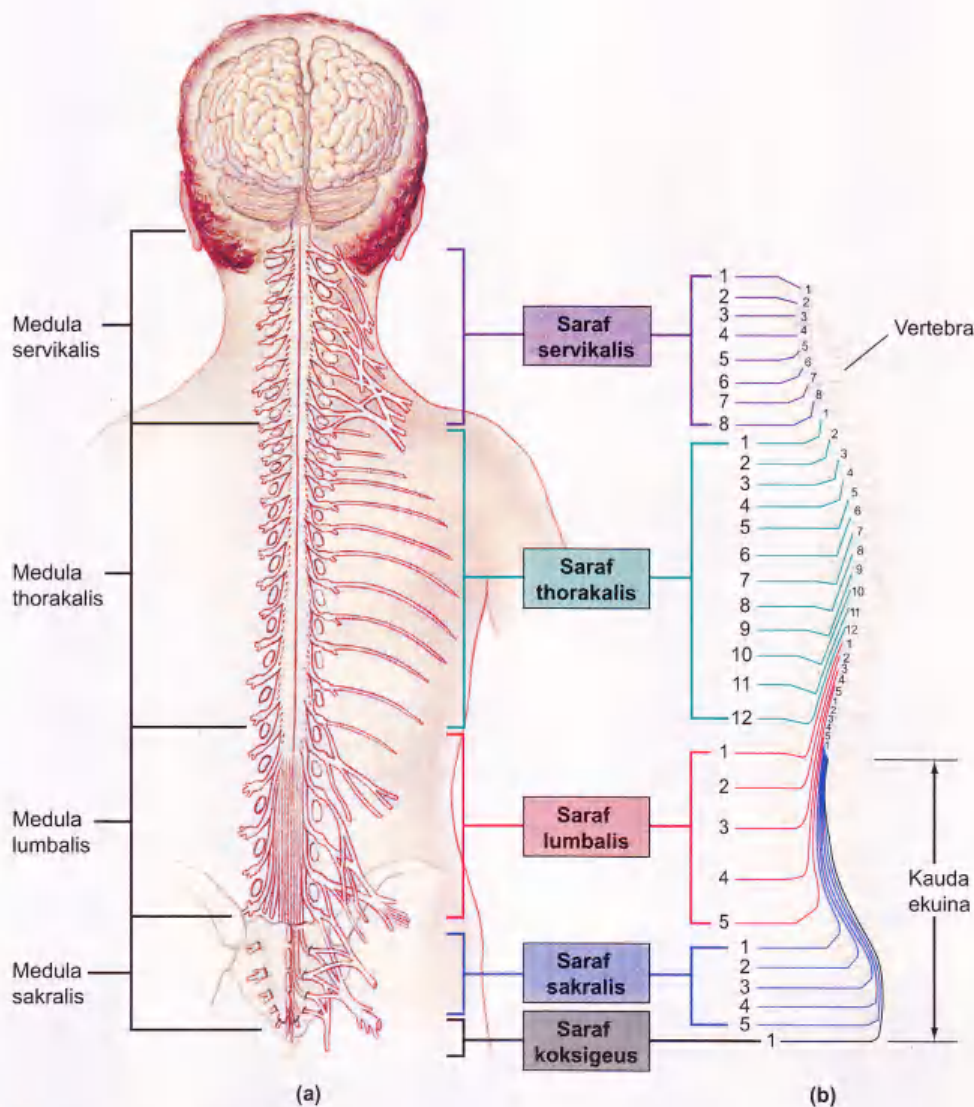
Meskipun terdapat sedikit variasi regional, namun anatomi potong-lintang medula spinalis umumnya sama di seluruh panjang medula (Gambar 5-26). Berbeda dari substansia grisea yang membentuk selubung luar pembungkus substansia alba di otak, substansia grisea di medula spinalis membentuk suatu regio berbentuk kupu-kupu di sebelah dalam dikelilingi oleh substansia alba di sebelah luar. Seperti di otak, substansia grisea medula terutama terdiri dari badan sel neuron dan dendrit-dendritnya, antarneuron pendek, dan sel glia. Substansia alba tersusun membentuk banyak jaras (traktus), yaitu berkas serat-serat saraf (akson antarneuron yang panjang) dengan fungsi serupa. Berkas-berkas tersebut berkelompok menjadi kolom (kolumna) yang berjalan di sepanjang medula. Masing-masing jaras ini berawal atau berakhir di daerah tertentu di otak, dan masing-masing menyalurkan jenis informasi tertentu. Sebagian adalah **traktus ascendens** (medula spinalis ke otak) yang menyalurkan sinyal dari masukan aferen ke otak. Yang lain adalah **traktus descendens**

(otak ke medula spinalis) yang menyampaikan pesan dari otak ke neuron eferen (Gambar 5-27).

Traktus biasanya dinamai berdasarkan asal dan terminasinya. Sebagai contoh, **traktus spinoserebelaris ventralis** adalah jalur ascendens yang berasal dari medula spinalis dan berjalan di tepi ventral (ke arah depan) medula dengan beberapa sinaps sepanjang perjalanannya sampai akhirnya berakhir di serebelum (Gambar 5-28a). Traktus ini membawa informasi yang berasal dari reseptor-reseptor regang otot yang telah disalurkan ke medula spinalis oleh serat-serat aferen untuk digunakan oleh spinoserebelum. Sebaliknya, **traktus kortikospinalis ventralis** adalah jalur descendens yang berasal dari regio motorik korteks serebri, kemudian turun di bagian ventral medula spinalis, serta berakhir di medula spinalis di badan sel neuron-neuron motorik eferen yang menyarafi otot rangka (Gambar 5-28b). Karena berbagai jenis sinyal dibawa di traktus-traktus yang berbeda di dalam medula spinalis maka kerusakan di bagian tertentu medula dapat mengganggu sebagian fungsi sementara fungsi lain tidak terganggu.

■ Masing-masing tanduk (kornu) substansia grisea medula spinalis mengandung jenis badan sel neuron yang berbeda.

Substansia grisea yang terletak sentral juga tersusun secara fungsional (Gambar 5-29). Kanalis sentralis, yang terisi oleh



Gambar 5-25

Saraf spinalis. Terdapat 31 pasang saraf spinalis yang dinamai berdasarkan regio kolumna vertebralis tempat saraf-saraf tersebut keluar. Karena medula spinalis lebih pendek daripada kolumna vertebralis, maka akar-akar saraf spinalis harus turun di samping medula sebelum keluar dari kolumna vertebralis di celah antarvertebra yang sesuai, terutama akar yang keluar setelah vertebra lumbal pertama (L1). Secara kolektif, akar-akar saraf ini disebut kauda ekuina, yang secara harfiah berarti "ekor kuda". (a) Pandangan posterior otak, medula spinalis, dan saraf spinalis (hanya di sisi kanan). (b) Pandangan lateral medula spinalis dan saraf spinalis yang keluar dari kolumna vertebralis.

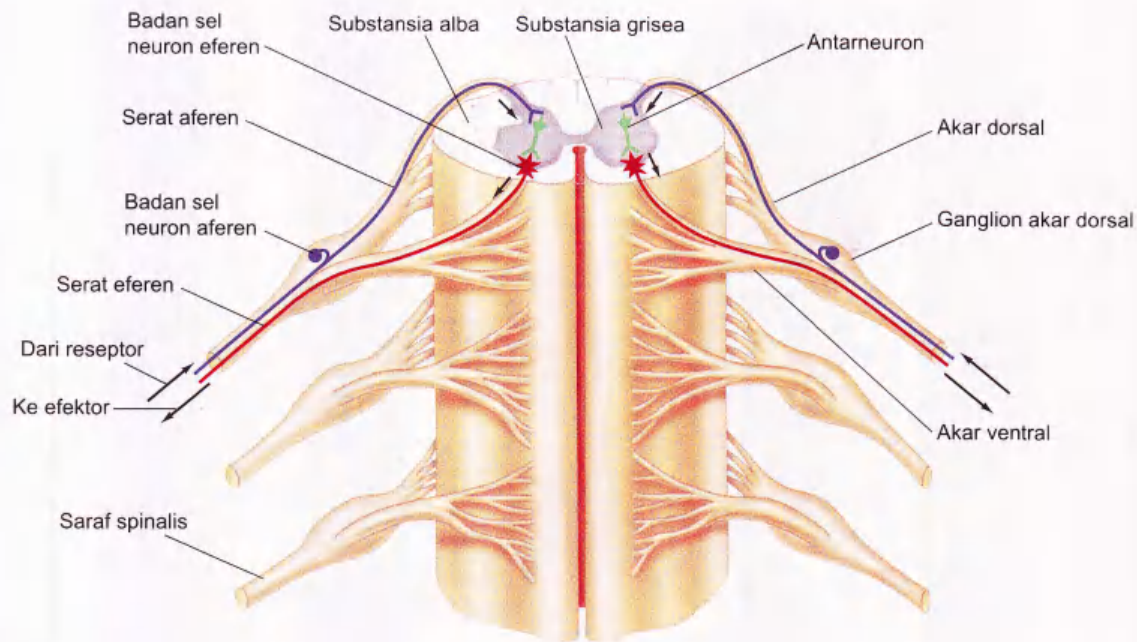
CSS, terletak di bagian tengah substansia grisea. Masing-masing belahan substansia grisea terbagi menjadi **tanduk (kornu) dorsal (posterior;** ke arah punggung), **tanduk ventral (anterior),** dan **tanduk lateral.** Tanduk dorsal mengandung badan sel antarneuron tempat berakhirnya neuron aferen. Tanduk ventral mengandung badan sel neuron motorik eferen yang menyarafi otot rangka. Serat-serat saraf otonom yang menyarafi otot jantung dan otot polos serta kelenjar eksokrin berasal dari badan sel yang terletak di tanduk lateral.

■ Nervus spinalis membawa serat aferen dan eferen.

Nervus spinalis berhubungan dengan kedua sisi medula spinalis melalui **akar dorsal** dan **akar ventral** (Gambar 5-26).

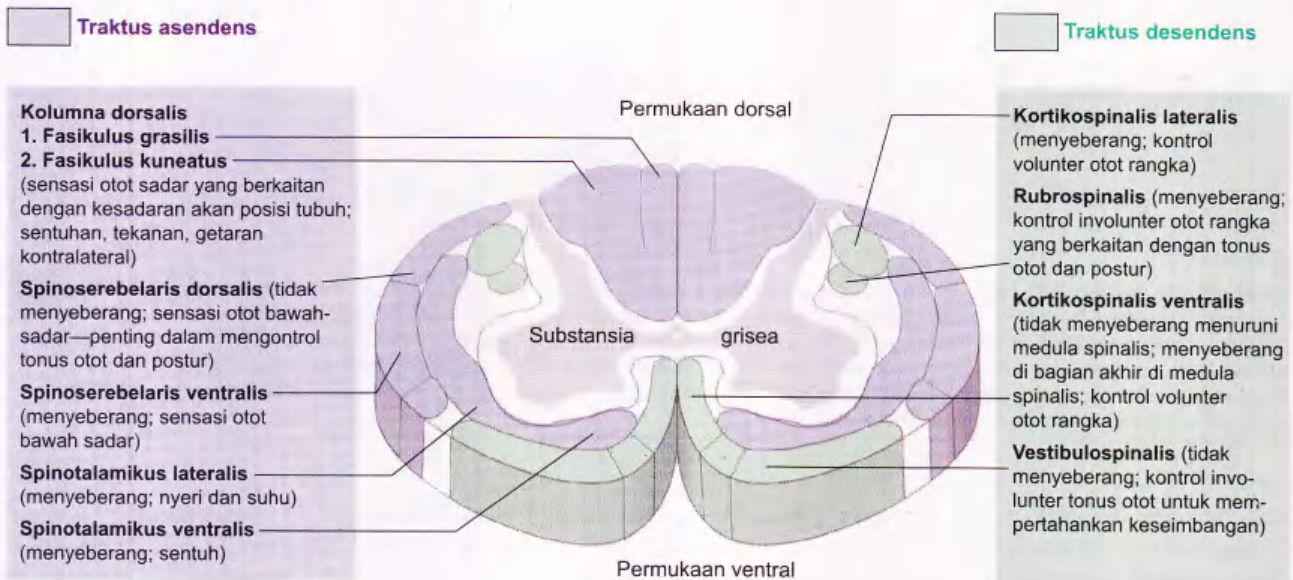
Serat-serat aferen yang membawa sinyal datang dari reseptor perifer masuk ke medula spinalis melalui akar dorsal. Badan sel untuk neuron aferen di masing-masing level berkumpul menjadi satu membentuk **ganglion akar dorsal.** (Kumpulan badan sel neuron yang terletak di luar SSP disebut *ganglion*, sedangkan kumpulan fungsional badan sel di dalam SSP disebut sebagai *pusat* atau *nukleus*). Badan-badan sel untuk neuron eferen berasal dari substansia grisea dan mengirim akson keluar melalui akar ventral. Karena itu, serat-serat eferen yang membawa sinyal ke otot dan kelenjar keluar melalui akar ventral.

Akar dorsal dan ventral di masing-masing level menyatu untuk membentuk **nervus spinalis** yang keluar dari kolumna vertebralis (Gambar 5-26). Sebuah nervus spinalis mengan-



Gambar 5-26

Medula spinalis dalam potongan melintang. Gambaran skematik medula spinalis dalam potongan melintang yang memperlihatkan hubungan antara medula spinalis dan nervus spinalis. Serat-serat aferen masuk melalui akar dorsal, dan serat-serat eferen keluar melalui akar ventral. Serat aferen dan eferen dibungkus menjadi satu dalam suatu nervus spinalis.



Gambar 5-27

Traktus asendens dan descendens di substansia alba medula spinalis dalam potongan melintang.

(Sumber: Diadaptasi dari Cecie Starr dan Ralph Taggart, *Biology: The Unity and Diversity of Life*, 8th ed, Gbr. 24.10, h. 566. Hak cipta © 1998 Wadsworth Publishing Company).

dung baik serat aferen dan eferen yang berjalan antara regio tertentu tubuh dan medula spinalis. Perhatikan hubungan antara *saraf* dan *neuron*. **Saraf** adalah berkas akson-akson neuron perifer, sebagian aferen dan sebagian eferen, yang dibungkus oleh jaringan ikat dan mengikuti jalur yang sama (Gambar 5-30). Saraf tidak mengandung sel saraf lengkap, hanya bagian akson dari banyak neuron. (Dengan definisi ini, tidak ada saraf di SSP! Berkas-berkas akson di SSP disebut *traktus*). Masing-masing serat di dalam sebuah saraf umumnya tidak memiliki pengaruh langsung satu sama lain. Serat-serat tersebut berjalan bersama-sama untuk memudahkan, seperti banyak sambungan telepon yang terkandung dalam satu kabel telepon, namun setiap koneksi telepon dapat bersifat privat tanpa mengganggu atau mempengaruhi sambungan lain di kabel yang sama.

Ke-31 pasang saraf spinalis, bersama dengan 12 pasang saraf kranialis yang berasal dari otak, membentuk *susunan saraf tepi*. Setelah keluar, nervus spinalis menghasilkan cabang-cabang secara progresif untuk membentuk anyaman luas saraf perifer yang menyarafi jaringan. Setiap segmen medula spinalis menghasilkan sepasang nervus spinalis yang akhirnya menyarafi regio tertentu tubuh dengan serat aferen dan eferennya. Karena itu, lokasi dan luas defisit sensorik dan motorik yang berkaitan dengan cedera medula spinalis dapat penting secara klinis untuk menentukan tingkat dan luas cedera medula tersebut.

CATATAN KLINIS. Dalam hubungannya dengan masukan sensorik, setiap bagian tertentu permukaan tubuh yang disarafi oleh suatu nervus spinalis disebut **dermatom**. Nervus spinalis yang sama ini juga membawa serat yang bercabang-cabang untuk menyarafi organ internal, dan kadang-kadang nyeri yang berasal dari salah satu organ ini “dirujuk” ke dermatom yang disarafi oleh saraf yang sama. **Nyeri rujukan** yang berasal dari jantung, sebagai contoh, dapat terasa seperti berasal dari bahu kiri dan lengan. Mekanisme yang berperan pada nyeri rujukan belum sepenuhnya dipahami. Masukan/sinyal yang berasal dari jantung diperkirakan memakai jalur ke otak yang sama dengan masukan yang berasal dari ekstremitas atas kiri. Daerah otak yang menerima masukan, karena lebih terbiasa menerima masukan sensorik dari lengan kiri daripada dari jantung, mungkin menganggap masukan dari jantung sebagai masukan dari lengan kiri.

■ Medula spinalis berperan mengintegrasikan banyak refleks dasar.

Medula spinalis memiliki lokasi strategis antara otak dan serat aferen dan eferen susunan saraf tepi; lokasi ini memungkinkan medula spinalis memenuhi dua fungsi primernya: (1) berfungsi sebagai penghubung untuk transmisi informasi antara otak dan bagian tubuh lainnya dan (2) mengintegrasikan aktivitas refleks antara masukan aferen dan keluaran eferen tanpa melibatkan otak. Jenis aktivitas refleks ini disebut *refleks spinal*.

Refleks adalah setiap respons yang terjadi secara otomatis tanpa upaya sadar. Terdapat dua jenis refleks: (1) **refleks sederhana**, atau **dasar**, yaitu respons inheren, tanpa

dipelajari, misalnya menarik tangan dari benda panas yang membakar; dan (2) **refleks didapat** atau **terkondisi**, yang terjadi karena latihan dan belajar, misalnya seorang pemain piano yang menekan tuts tertentu setelah melihat sebuah lambang nada di buku lagunya. Musisi tersebut membaca musik dan memainkannya secara otomatis, namun hanya setelah latihan yang cukup intens. (Untuk pembahasan tentang refleks didapat pada banyak keterampilan olahraga, lihatlah fitur boks di h. 192, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

LENGKUNG REFLEKS

Jalur-jalur saraf yang terlibat dalam melaksanakan aktivitas refleks dikenal sebagai **lengkung refleks** (arkus refleks), yang biasanya mencakup lima komponen dasar:

1. reseptor
2. jalur aferen
3. pusat integrasi
4. jalur eferen
5. efektor

Reseptor berespons terhadap **rangsangan**, yaitu perubahan fisik atau kimiawi dalam lingkungan reseptor yang dapat dideteksi. Sebagai respons terhadap rangsangan tersebut, reseptor menghasilkan potensial aksi yang dipancarkan oleh **jalur aferen** ke **pusat integrasi** untuk diolah. Pusat integrasi biasanya adalah di SSP. Medula spinalis dan batang otak mengintegrasikan refleks-refleks dasar, sementara pusat-pusat yang lebih tinggi di otak memproses refleks didapat. Pusat integrasi memproses semua informasi yang tersedia baginya dari reseptor ini serta dari semua masukan lain, kemudian “mengambil keputusan” mengenai respons yang sesuai. Instruksi dari pusat integrasi ini disalurkan melalui **jalur eferen** ke **efektor**—otot atau kelenjar—yang melaksanakan respons yang diinginkan. Tidak seperti perilaku sadar, di mana terdapat sejumlah kemungkinan respons, respons refleks dapat diprediksi, karena jalur antara reseptor dan efektor selalu sama.

REFLEKS LUCUT

Refleks spinal dasar adalah refleks yang diintegrasikan oleh medula spinalis; yaitu, semua komponen yang diperlukan untuk menghubungkan masukan aferen ke respons eferen yang terdapat di dalam medula spinalis. **Refleks lucut** dapat digunakan untuk menggambarkan suatu refleks spinal dasar (Gambar 5-31). Ketika seseorang menyentuh kompor panas (atau menerima rangsangan nyeri lainnya) maka refleks lucut terpicu untuk menarik tangan menjauhi kompor (menarik diri dari rangsangan nyeri). Kulit memiliki berbagai reseptor untuk rasa hangat, dingin, sentuhan ringan, tekanan, dan nyeri. Meskipun semua informasi dikirim ke SSP melalui potensial aksi, namun SSP dapat membedakan antara berbagai rangsangan karena perbedaan reseptor dan, dengan demikian, perbedaan jalur aferen yang diaktifkan oleh rangsangan yang berbeda. Jika suatu reseptor dirangsang cukup kuat sehingga reseptor tersebut mencapai ambang, maka terbentuk potensial aksi di neuron sensorik aferen. Semakin kuat rangsangan, semakin tinggi frekuensi potensial

dung baik serat aferen dan eferen yang berjalan antara regio tertentu tubuh dan medula spinalis. Perhatikan hubungan antara *saraf* dan *neuron*. **Saraf** adalah berkas akson-akson neuron perifer, sebagian aferen dan sebagian eferen, yang dibungkus oleh jaringan ikat dan mengikuti jalur yang sama (Gambar 5-30). Saraf tidak mengandung sel saraf lengkap, hanya bagian akson dari banyak neuron. (Dengan definisi ini, tidak ada saraf di SSP! Berkas-berkas akson di SSP disebut *traktus*). Masing-masing serat di dalam sebuah saraf umumnya tidak memiliki pengaruh langsung satu sama lain. Serat-serat tersebut berjalan bersama-sama untuk memudahkan, seperti banyak sambungan telepon yang terkandung dalam satu kabel telepon, namun setiap koneksi telepon dapat bersifat privat tanpa mengganggu atau mempengaruhi sambungan lain di kabel yang sama.

Ke-31 pasang saraf spinalis, bersama dengan 12 pasang saraf kranialis yang berasal dari otak, membentuk *susunan saraf tepi*. Setelah keluar, nervus spinalis menghasilkan cabang-cabang secara progresif untuk membentuk anyaman luas saraf perifer yang menyarafi jaringan. Setiap segmen medula spinalis menghasilkan sepasang nervus spinalis yang akhirnya menyarafi regio tertentu tubuh dengan serat aferen dan eferennya. Karena itu, lokasi dan luas defisit sensorik dan motorik yang berkaitan dengan cedera medula spinalis dapat penting secara klinis untuk menentukan tingkat dan luas cedera medula tersebut.

CATATAN KLINIS. Dalam hubungannya dengan masukan sensorik, setiap bagian tertentu permukaan tubuh yang disarafi oleh suatu nervus spinalis disebut **dermatom**. Nervus spinalis yang sama ini juga membawa serat yang bercabang-cabang untuk menyarafi organ internal, dan kadang-kadang nyeri yang berasal dari salah satu organ ini “dirujuk” ke dermatom yang disarafi oleh saraf yang sama. **Nyeri rujukan** yang berasal dari jantung, sebagai contoh, dapat terasa seperti berasal dari bahu kiri dan lengan. Mekanisme yang berperan pada nyeri rujukan belum sepenuhnya dipahami. Masukan/sinyal yang berasal dari jantung diperkirakan memakai jalur ke otak yang sama dengan masukan yang berasal dari ekstremitas atas kiri. Daerah otak yang menerima masukan, karena lebih terbiasa menerima masukan sensorik dari lengan kiri daripada dari jantung, mungkin menganggap masukan dari jantung sebagai masukan dari lengan kiri.

■ Medula spinalis berperan mengintegrasikan banyak refleksi dasar.

Medula spinalis memiliki lokasi strategis antara otak dan serat aferen dan eferen susunan saraf tepi; lokasi ini memungkinkan medula spinalis memenuhi dua fungsi primernya: (1) berfungsi sebagai penghubung untuk transmisi informasi antara otak dan bagian tubuh lainnya dan (2) mengintegrasikan aktivitas refleksi antara masukan aferen dan keluaran eferen tanpa melibatkan otak. Jenis aktivitas refleksi ini disebut *refleksi spinal*.

Refleksi adalah setiap respons yang terjadi secara otomatis tanpa upaya sadar. Terdapat dua jenis refleksi: (1) **refleksi sederhana**, atau **dasar**, yaitu respons inheren, tanpa

dipelajari, misalnya menarik tangan dari benda panas yang membakar; dan (2) **refleksi didapat** atau **terkondisi**, yang terjadi karena latihan dan belajar, misalnya seorang pemain piano yang menekan tuts tertentu setelah melihat sebuah lambang nada di buku lagunya. Musisi tersebut membaca musik dan memainkannya secara otomatis, namun hanya setelah latihan yang cukup intens. (Untuk pembahasan tentang refleksi didapat pada banyak keterampilan olahraga, lihatlah fitur boks di h. 192. Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

LENGKUNG REFLEKS

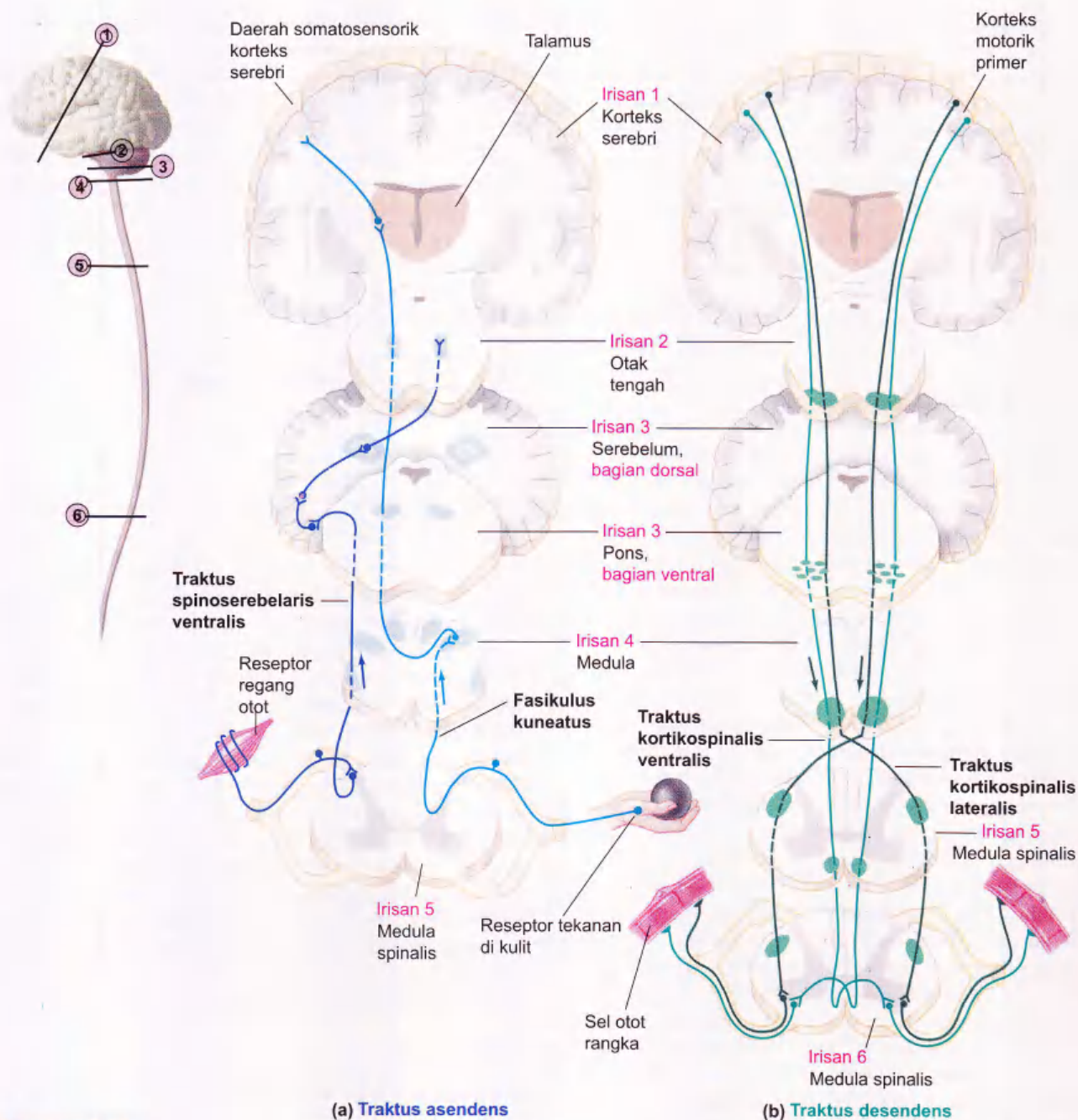
Jalur-jalur saraf yang terlibat dalam melaksanakan aktivitas refleksi dikenal sebagai **lengkung refleksi** (arkus refleksi), yang biasanya mencakup lima komponen dasar:

1. reseptor
2. jalur aferen
3. pusat integrasi
4. jalur eferen
5. efektor

Reseptor berespons terhadap **rangsangan**, yaitu perubahan fisik atau kimiawi dalam lingkungan reseptor yang dapat dideteksi. Sebagai respons terhadap rangsangan tersebut, reseptor menghasilkan potensial aksi yang dipancarkan oleh **jalur aferen** ke **pusat integrasi** untuk diolah. Pusat integrasi biasanya adalah di SSP. Medula spinalis dan batang otak mengintegrasikan refleksi-refleksi dasar, sementara pusat-pusat yang lebih tinggi di otak memproses refleksi didapat. Pusat integrasi memproses semua informasi yang tersedia baginya dari reseptor ini serta dari semua masukan lain, kemudian “mengambil keputusan” mengenai respons yang sesuai. Instruksi dari pusat integrasi ini disalurkan melalui **jalur eferen** ke **efektor**—otot atau kelenjar—yang melaksanakan respons yang diinginkan. Tidak seperti perilaku sadar, di mana terdapat sejumlah kemungkinan respons, respons refleksi dapat diprediksi, karena jalur antara reseptor dan efektor selalu sama.

REFLEKS LUCUT

Refleksi spinal dasar adalah refleksi yang diintegrasikan oleh medula spinalis; yaitu, semua komponen yang diperlukan untuk menghubungkan masukan aferen ke respons eferen yang terdapat di dalam medula spinalis. **Refleksi lucut** dapat digunakan untuk menggambarkan suatu refleksi spinal dasar (Gambar 5-31). Ketika seseorang menyentuh kompor panas (atau menerima rangsangan nyeri lainnya) maka refleksi lucut terpicu untuk menarik tangan menjauhi kompor (menarik diri dari rangsangan nyeri). Kulit memiliki berbagai reseptor untuk rasa hangat, dingin, sentuhan ringan, tekanan, dan nyeri. Meskipun semua informasi dikirim ke SSP melalui potensial aksi, namun SSP dapat membedakan antara berbagai rangsangan karena perbedaan reseptor dan, dengan demikian, perbedaan jalur aferen yang diaktifkan oleh rangsangan yang berbeda. Jika suatu reseptor dirangsang cukup kuat sehingga reseptor tersebut mencapai ambang, maka terbentuk potensial aksi di neuron sensorik aferen. Semakin kuat rangsangan, semakin tinggi frekuensi potensial



Gambar 5-28

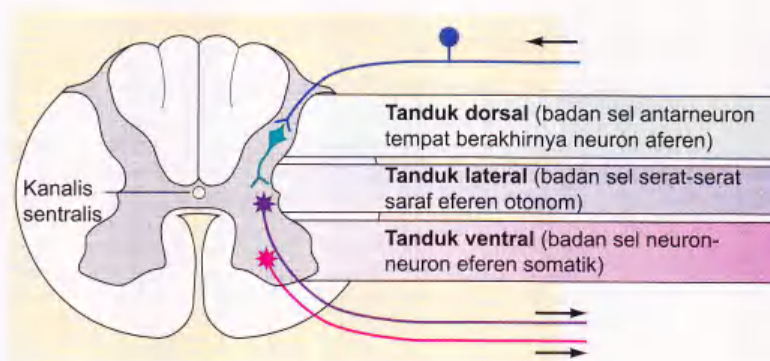
Contoh jalur asendens dan descendens di substansia alba medula spinalis. (a) Jalur medula-ke-otak dari beberapa traktus asendens (fasikulus kuneatus dan traktus spinocerebellaris ventralis). (b) Jalur otak-ke-medula dari beberapa traktus descendens (traktus kortikospinalis lateralis dan traktus kortikospinalis ventral).

aksi yang dihasilkan dan dikirim ke SSP. Setelah masuk ke medula spinalis, neuron eferen menyebar untuk bersinaps dengan berbagai antarneuron berikut (angka sesuai dengan yang terdapat di Gambar 5-31):

1. Neuron aferen yang tereksitasi merangsang antarneuron eksitatorik yang pada gilirannya merangsang neuron motorik eferen yang menyinari biceps, otot di lengan yang menyebabkan fleksi (menekuk) sendi siku. Dengan

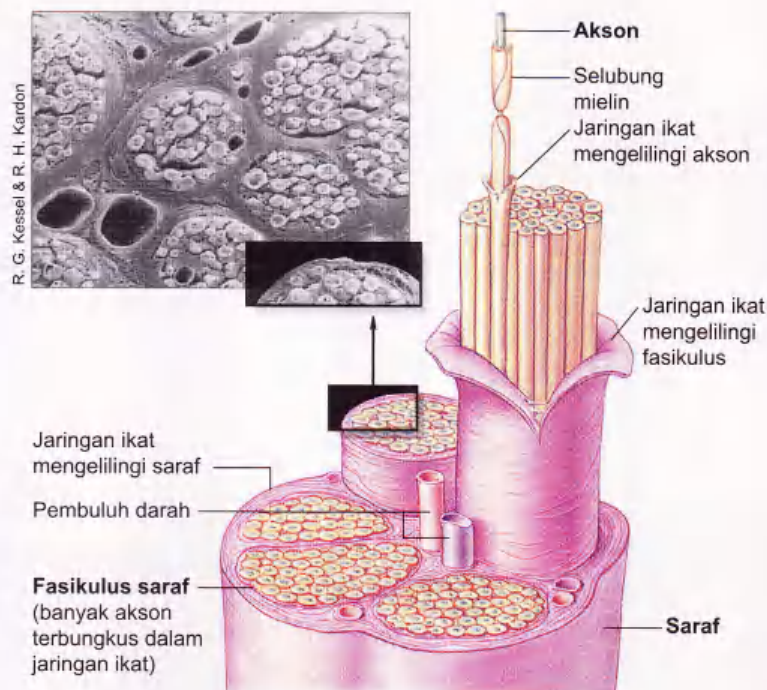
berkontraksi, biceps menarik tangan menjauhi kompor panas.

2. Neuron aferen juga merangsang antarneuron inhibitorik yang pada gilirannya menghambat neuron eferen yang menyinari trisep untuk mencegahnya berkontraksi. Triseps adalah otot di lengan yang menyebabkan ekstensi (meluruskan) sendi siku. Ketika biceps berkontraksi untuk menekuk siku, maka akan kontra-



Gambar 5-29

Daerah-daerah substansia grisea.



Gambar 5-30

Struktur sebuah saraf. Gambar diagramatik sebuah saraf, yang memperlihatkan akson-akson neuron (baik serat aferen maupun eferen) yang disatukan menjadi fasikulus yang dibungkus oleh jaringan ikat. Sebuah saraf terdiri dari sekelompok fasikulus yang dibungkus oleh jaringan ikat dan mengikuti jalur yang sama. Diperlihatkan foto mikroskop elektron dari beberapa fasikulus saraf dalam potongan melintang.

produktif bagi triseps untuk berkontraksi. Karena itu, inhibisi otot-otot yang mengantagonis (melawan) respons yang diinginkan sudah tercakup dalam refleksi lutut. Koneksi neuron yang melibatkan stimulasi saraf ke satu otot dan inhibisi saraf secara bersamaan ke otot antagonisnya ini dikenal sebagai **persarafan timbal-balik**.

3. Neuron aferen juga merangsang antarneuron lain yang membawa sinyal naik melalui medula spinalis ke otak melalui jalur ascendens. Hanya ketika impuls mencapai daerah sensorik korteks barulah yang bersangkutan merasakan nyeri, lokasinya, dan jenis rangsangan. Juga, ketika impuls mencapai otak, informasi dapat disimpan

sebagai ingatan, dan yang bersangkutan dapat mulai memikirkan situasi yang dihadapinya – bagaimana hal tersebut terjadi, apa yang harus dilakukan mengenai hal tersebut, dan sebagainya. Semua aktivitas di tingkat sadar ini terletak di atas dan setelah refleksi dasar.

Seperti ciri semua refleksi spinal, otak dapat memodifikasi refleksi lutut. Impuls dapat dikirim turun melalui jalur-jalur descendens ke neuron motorik eferen yang menyinari otot-otot yang terlibat untuk mengalahkan masukan dari reseptor, mencegah biseps berkontraksi meskipun terdapat rangsangan nyeri. Ketika jari tangan anda sedang ditusuk untuk memperoleh contoh darah, reseptor nyeri dirangsang untuk memulai refleksi lutut. Karena anda harus berani dan

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Loncat Indah Seperti Angsa atau Terjun Bebas: Ini Tentang Kontrol SSP

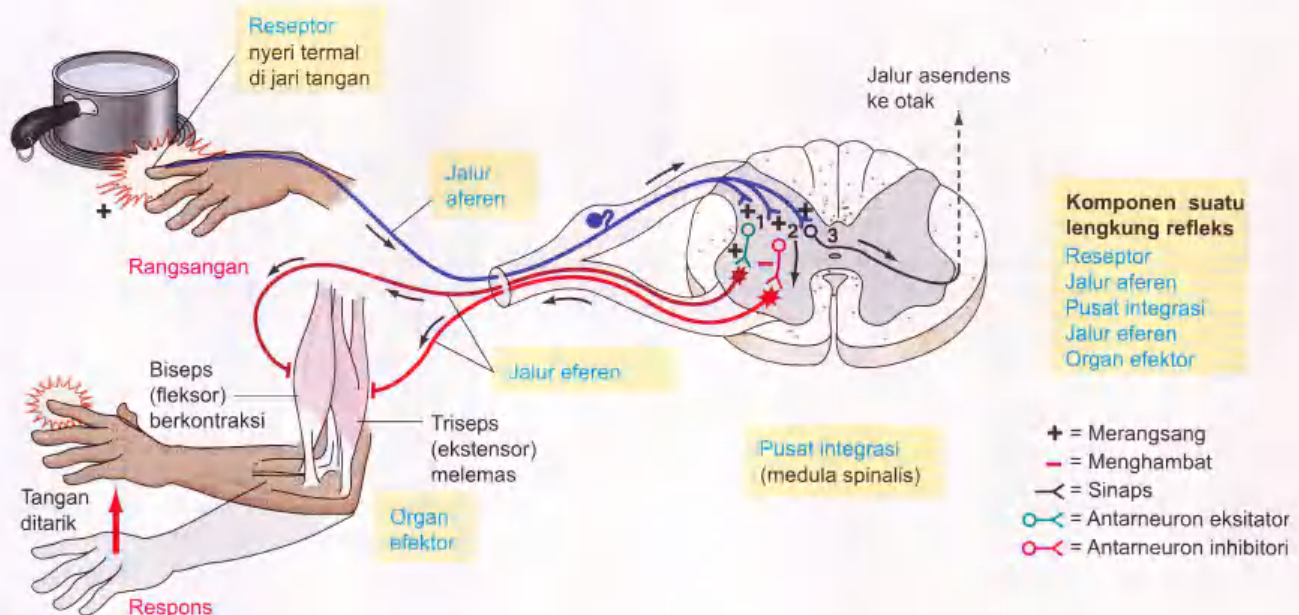
Keterampilan olah raga harus dipelajari. Umumnya refleks dasar yang kuat harus dikalahkan agar keterampilan tersebut dapat dilakukan. Belajar terjun ke air, misalnya, sangat sulit pada awalnya. Refleks kuat untuk menegakkan kepala yang dikontrol oleh organ-organ sensorik di leher dan telinga akan meluruskan leher dan kepala sebelum penyelam pemula terjun masuk ke air, menimbulkan apa yang umum dikenal sebagai "*belly flop*" (pendaratan perut). Dalam terjun dengan punggung lebih dahulu,

refleks menegakkan kepala menyebabkan pemula mendarat pada punggung mereka atau bahkan dalam posisi duduk. Untuk melakukan keterampilan motorik yang melibatkan pembalikan tubuh, jungkir-balik, berdiri dengan tangan, atau gerakan postural abnormal lainnya, yang bersangkutan harus belajar untuk menghambat secara sadar refleks-refleks postural dasar. Hal ini dicapai dengan memusatkan perhatian pada posisi tubuh spesifik selama gerakan. Sebagai contoh, untuk melakukan

gerakan jungkir balik, yang bersangkutan harus berkonsentrasi untuk menjaga dagu tertekuk dan memegang lutut. Setelah keterampilan dilakukan berulang kali maka terbentuk pola-pola sinaps baru di SSP, dan respons terkondisi atau respons baru menggantikan respons refleks alami. Keterampilan olah raga harus dilatih sampai gerakan menjadi otomatis; kemudian sewaktu bertanding atlet yang bersangkutan bebas memikirkan strategi atau tindakan rutin berikutnya yang harus dilakukan.

tidak menarik tangan anda menjauh, anda dapat secara sadar mengalahkan refleks ini dengan mengirim PPI melalui jalur-jalur desendens ke neuron motorik yang menyinari biceps dan PPE ke yang menyinari triceps. Aktivitas di neuron-neuron eferen ini bergantung pada jumlah aktivitas semua masukan sinaptiknya. Karena neuron-neuron yang menyinari biceps kini menerima lebih banyak PPI dari otak (volunter) dibandingkan PPE dari jalur aferen nyeri (refleks), maka neuron-neuron ini terhambat dan tidak mencapai ambang.

Karena itu, biceps tidak dirangsang untuk berkontraksi dan menarik tangan. Secara bersamaan, neuron-neuron ke triceps menerima lebih banyak PPE dari otak daripada PPI melalui lengkung refleks, sehingga neuron-neuron tersebut mencapai ambang, menghasilkan potensial aksi, dan karenanya merangsang triceps untuk berkontraksi. Karena itu, lengan tetap dalam keadaan ekstensi meskipun yang bersangkutan mendapat rangsangan nyeri. Dengan cara ini, refleks lucut telah secara sadar dikalahkan.



Gambar 5-31

Refleks lucut. Ketika rangsangan nyeri mengaktifkan suatu reseptor di jari tangan, terbentuk potensial aksi di jalur aferen yang sesuai, yang menyalurkan sinyal listrik ke SSP. Setelah masuk ke medula spinalis, neuron aferen menyebar dan berakhir di tiga jenis antarneuron (hanya salah satu dari masing-masing jenis diperlihatkan): (1) antarneuron eksitatorik, yang pada gilirannya merangsang neuron motorik eferen ke biceps, menyebabkan lengan menekuk dan menarik tangan menjauhi rangsangan nyeri; (2) antarneuron inhibitorik, yang menghambat neuron motorik eferen ke triceps sehingga kontraksi kontraproduktif otot antagonistik ini dicegah; dan (3) antarneuron yang membawa sinyal melalui jalur ascendens medula spinalis naik ke otak sehingga yang bersangkutan menyadari adanya nyeri, untuk disimpan dalam ingatan, dsbnya.

REFLEKS REGANG

Hanya satu refleksi yang lebih sederhana daripada refleksi lutut: **refleksi regang**, di mana neuron aferen yang berasal dari reseptor pendeteksi peregangan di suatu otot rangka berakhir langsung di neuron eferen yang menyinari otot rangka yang sama untuk menyebabkannya berkontraksi dan melawan peregangan. (Anda akan mempelajari lebih banyak tentang peran refleksi ini di Bab 8). Refleksi regang adalah suatu **refleksi monosinaps** ("satu sinaps"), karena satu-satunya sinaps di lengkung refleksi adalah sinaps antara neuron aferen dan neuron eferen. Refleksi lutut dan semua refleksi lain bersifat **polisinaps** ("banyak sinaps"), karena terdapat antarneuron terselip di jalur refleksi dan, karenanya, terdapat sejumlah sinaps yang terlibat.

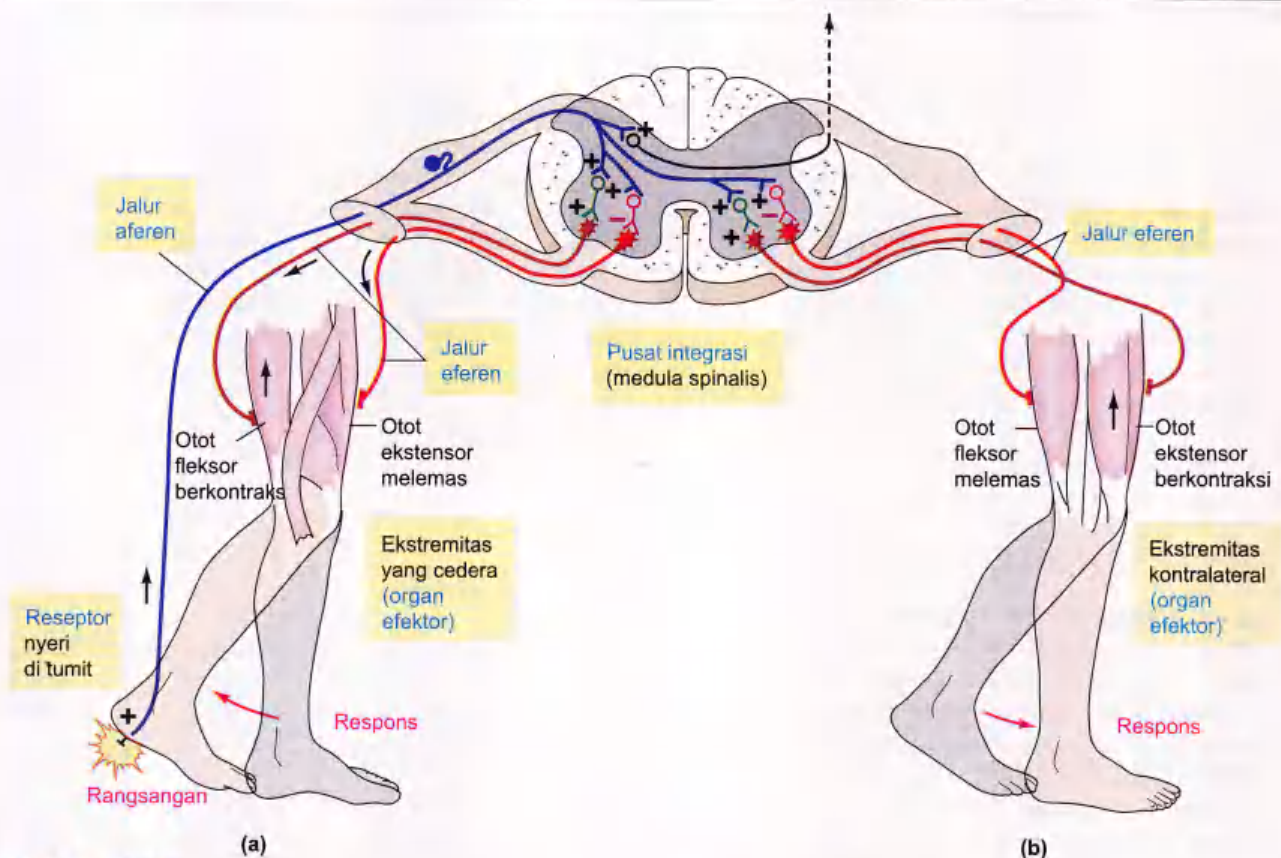
AKTIVITAS REFLEKS LAIN

Kerja refleksi spinal tidak terbatas pada respons motorik di sisi tubuh yang mendapat rangsangan. Misalnya seseorang menginjak bara api dan bukan menyentuh benda panas dengan tangannya. Akan terpicu suatu lengkung refleksi untuk menarik kaki yang cedera dari rangsangan nyeri, sementara tungkai kontralateral secara bersamaan bersiap untuk mendadak menerima semua beban tubuh sehingga yang bersangkutan tidak kehilangan keseimbangan atau jatuh (Gambar

5-32). Menekuknya lutut ekstremitas yang cedera dilaksanakan secara simultan oleh stimulasi refleksi otot-otot yang menekuk lutut dan inhibisi otot-otot yang meluruskan lutut. Respons ini adalah khas refleksi lutut. Pada saat yang sama, ekstensi lutut tungkai kontralateral dilaksanakan oleh pengaktifan jalur-jalur yang menyeberang ke sisi kontralateral medula spinalis untuk secara refleksi merangsang otot-otot ekstensor lutut ini dan menghambat otot-otot fleksornya. **Refleksi ekstensor menyilang** ini memastikan bahwa tungkai kontralateral akan berada dalam posisi siap menahan beban tubuh sewaktu tungkai yang cedera ditarik menjauhi rangsangan.

Selain refleksi protektif (misalnya refleksi lutut) dan refleksi postur sederhana (misalnya refleksi ekstensor menyilang), refleksi spinal dasar juga memerantairi pengosongan organ-organ panggul (misalnya, berkemih, buang air besar, dan pengeluaran semen). Semua refleksi spinal dapat secara sengaja dikalahkan paling tidak secara temporer oleh pusat-pusat yang lebih tinggi di otak.

Tidak semua aktivitas refleksi melibatkan lengkung refleksi yang jelas, namun prinsip dasar suatu refleksi (yaitu, respons otomatis terhadap suatu perubahan yang terdeteksi) tetap berlaku. Jalur-jalur untuk repons yang tidak disadari yang menyimpang dari lengkung refleksi khas terdapat dalam dua cara umum:



Gambar 5-32

Refleksi ekstensor menyilang yang berkaitan dengan refleksi lutut. (a) Refleksi lutut, yang menyebabkan fleksi ekstremitas yang cedera menjauhi rangsangan nyeri. (b) Refleksi ekstensor menyilang, yang menyebabkan ekstensi tungkai kontralateral untuk menopang seluruh beban tubuh.

1. *Respons yang sedikit banyak diperantarai oleh hormon.* Suatu refleksi tertentu mungkin diperantarai hanya oleh neuron atau hormon atau mungkin melibatkan jalur yang menggunakan keduanya.
2. *Respons lokal yang tidak melibatkan saraf atau hormon.* Sebagai contoh, pembuluh darah pada otot yang sedang aktif melebar karena perubahan metabolik lokal sehingga aliran darah meningkat untuk mengimbangi kebutuhan metabolik otot yang aktif tersebut.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Agar dapat berinteraksi dengan benar dengan lingkungan eksternal untuk mempertahankan viabilitas tubuh, misalnya mencari makan, dan untuk melakukan penyesuaian-penyesuaian internal yang diperlukan untuk mempertahankan homeostasis, tubuh harus diberi tahu tentang setiap perubahan yang terjadi di lingkungan eksternal dan internal serta harus mampu memproses informasi ini serta mengirim pesan ke berbagai otot dan kelenjar untuk melaksanakan respons yang diinginkan. Sistem saraf, salah satu dari dua sistem regulatorik utama tubuh, berperan sentral dalam komunikasi untuk mempertahankan hidup ini. Susunan saraf pusat (SSP), yang terdiri dari otak dan medula spinalis, menerima informasi mengenai lingkungan eksternal dan internal melalui saraf perifer aferen. Setelah penyortiran, pengolahan, dan pengintegrasian masukan ini, SSP mengirim petunjuk, melalui saraf perifer eferen, untuk menimbulkan kontraksi otot atau sekresi kelenjar yang sesuai.

Dengan sistem pembentukan sinyalnya yang cepat, sistem saraf sangat penting dalam mengontrol respons-respons cepat tubuh. Banyak aktivitas otot dan kelenjar yang dikendalikan oleh saraf ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. SSP adalah tempat integrasi utama antara masukan aferen dan keluaran eferen. SSP mengaitkan respons yang sesuai terhadap masukan tertentu sehingga kondisi yang sesuai untuk kehidupan dapat dipertahankan di tubuh. Sebagai

contoh, ketika diberi tahu oleh sistem saraf aferen bahwa tekanan darah turun, SSP akan mengirim perintah yang sesuai ke jantung dan pembuluh darah untuk meningkatkan tekanan darah menjadi normal. Demikian juga, ketika diberi tahu bahwa panas tubuh meningkat berlebihan maka SSP mendorong sekresi keringat oleh kelenjar keringat. Penguapan keringat membantu mendinginkan tubuh ke suhu normal. Tanpa adanya kemampuan SSP dalam memproses dan mengintegrasikan berbagai masukan ini maka pemeliharaan homeostasis pada suatu organisme sekompleks manusia menjadi mustahil.

Di tingkat paling sederhana, medula spinalis mengintegrasikan banyak refleks protektif dan evakuatif dasar yang tidak memerlukan kesadaran, misalnya menarik (bagian) tubuh dari rangsangan nyeri dan mengosongkan kandung kemih. Selain berfungsi sebagai penghubung kompleks antara masukan aferen dan keluaran eferen, otak juga berperan memulai semua gerakan volunter, kesadaran perseptual kompleks tentang lingkungan eksternal dan diri, bahasa, serta fenomena saraf abstrak misalnya berpikir, belajar, mengingat, kesadaran, emosi, dan kepribadian. Semua aktivitas saraf—dari pikiran yang paling pribadi hingga perintah untuk aktivitas motorik, dari menikmati konser hingga mengingat kenangan masa lalu—akhirnya berkaitan dengan perambatan potensial aksi di sepanjang sel-sel saraf dan transmisi kimiawi di antara sel-sel.

Seiring dengan perkembangan evolusi, sistem saraf menjadi semakin kompleks. Lapisan-lapisan otak yang lebih baru, lebih rumit, dan lebih canggih ditambahkan di atas regio lama yang lebih primitif. Mekanisme untuk mengatur banyak aktivitas dasar yang diperlukan untuk kelangsungan hidup dimasukkan ke dalam bagian-bagian lama otak. Bagian-bagian otak yang lebih baru secara progresif memodifikasi, meningkatkan, atau menghilangkan tindakan-tindakan yang dikoordinasikan oleh pusat-pusat yang dalam hierarki perintah lebih rendah, dan bagian-bagian tersebut juga memberikan tambahan kemampuan baru. Banyak dari aktivitas saraf yang lebih tinggi ini tidak ditujukan untuk mempertahankan kehidupan tetapi sangat memperkaya kualitas hidup.

RINGKASAN BAB

Organisasi Sistem Saraf (h. 146-148)

- Sistem saraf terdiri dari susunan saraf pusat (SSP), yang mencakup otak dan medula spinalis, dan susunan saraf tepi (SST), yang mencakup serat-serat saraf yang membawa informasi ke (divisi aferen) dan dari (divisi eferen) SSP. (*Lihatlah Gambar 5-1*).
- Tiga kelas fungsional neuron—neuron aferen, neuron eferen, dan antarneuron—membentuk sel-sel peka rangsang sistem saraf. (*Lihatlah Gambar 5-2*). (1) Neuron aferen memberi tahu SSP tentang kondisi di lingkungan eksternal dan internal. (2) Neuron eferen membawa perintah dari SSP ke organ efektor, yaitu otot dan kelenjar.

- (3) Antarneuron berperan mengintegrasikan informasi aferen dan memformulasikan respons eferen, serta untuk fungsi-fungsi mental yang lebih tinggi yang berkaitan dengan “pikiran” (fungsi luhur).

Proteksi dan Nutrisi Otak (h. 148-153)

- Sel-sel glia membentuk jaringan ikat di dalam SSP dan secara fisik, metabolis, dan fungsional mendukung neuron.
- Keempat jenis sel glia adalah astrosit, oligodendrosit, mikroglia, dan sel ependim. (*Lihatlah Gambar 5-3 dan 5-4 serta Tabel 5-1*).

- Otak memiliki beberapa perangkat protektif, yang penting karena neuron tidak dapat membelah diri untuk mengganti sel yang rusak. (1) Otak dibungkus oleh tiga lapisan membran protektif – meninges – dan selanjutnya dilindungi oleh tulang yang keras. (2) Cairan serebrospinal mengalir di dalam dan mengelilingi otak untuk menjadi bantalan penahan otak dari benturan fisik. (*Lihatlah Gambar 5-6*). (3) Proteksi terhadap cedera kimiawi dilakukan oleh sawar darah-otak yang membatasi akses bahan-bahan yang ada dalam darah ke otak.
- Otak bergantung pada aliran darah yang konstan untuk mendapatkan O_2 dan glukosa karena organ ini tidak dapat menghasilkan ATP tanpa kedua bahan ini.

Gambaran Umum Susunan Saraf Pusat (h. 153-156)

- Meskipun tidak ada bagian otak yang bertindak sendiri tanpa berhubungan dengan bagian lain, namun otak tersusun membentuk jaringan-jaringan neuron dalam lokasi tertentu yang akhirnya bertanggung jawab melaksanakan tugas spesifik.
- Bagian-bagian otak dari tingkat paling rendah, primitif hingga tingkat paling tinggi, canggih adalah batang otak, serebelum, hipotalamus, talamus, nukleus basal, dan korteks serebri. (*Lihatlah Tabel 5-2 dan Gambar 5-7*).

Korteks Serebri (h. 156-166)

- Korteks serebri adalah lapisan luar (substansia grisea) yang menutupi bagian di bawahnya yaitu substansia alba. Substansia alba terdiri dari berkas-berkas saraf yang menghubungkan berbagai regio korteks dengan bagian lain. (*Lihatlah Gambar 5-15, h. 168*). Korteks itu sendiri terutama terdiri dari badan sel saraf, dendrit, dan sel glia.
- Tanggung jawab utama berbagai fungsi tertentu terlokalisasi di regio korteks tertentu sebagai berikut: (1) lobus oksipitalis mengandung korteks penglihatan; (2) korteks pendengaran adalah lobus temporalis; (3) lobus parietalis berperan dalam penerimaan dan pemrosesan perseptual masukan somatosensorik (somestetik dan proprioseptif); dan (4) gerakan motorik volunter dijalankan oleh lobus frontalis, tempat korteks motorik primer dan daerah motorik luhur berada. (*Lihat Gambar 5-8 sampai 5-11*).
- Kemampuan bahasa bergantung pada aktivitas terintegrasi dua daerah bahasa primer—daerah Broca dan daerah Wernicke—biasanya hanya terletak di hemisfer serebri kiri. (*Lihatlah Gambar 5-9 dan 5-12*).
- Daerah asosiasi adalah bagian-bagian korteks yang tidak secara spesifik dikaitkan dengan pemrosesan masukan sensorik atau perintah motorik atau kemampuan bahasa. Daerah-daerah ini merupakan penghubung integratif antara berbagai informasi sensorik dan tindakan bertujuan; serta berperan kunci dalam fungsi-fungsi otak yang lebih tinggi misalnya ingatan dan pengambilan keputusan. Daerah asosiasi mencakup korteks asosiasi prafrontal, korteks asosiasi parietal-temporal-okspital, serta korteks asosiasi limbik. (*Lihatlah Gambar 5-9 dan 5-13*).

Nukleus Basal, Talamus, dan Hipotalamus (h. 166-167)

- Struktur-struktur otak subkorteks—nukleus basal, talamus, dan hipotalamus—berinteraksi secara ekstensif dengan

korteks dalam melakukan fungsinya. (*Lihatlah Gambar 5-15 dan 5-16 serta Tabel 5-2*).

- Nukleus basal menghambat tonus otot; mengoordinasikan kontraksi postural yang lambat dan menetap; dan menekan pola-pola gerakan yang tidak bermanfaat.
- Talamus berfungsi sebagai stasiun pemancar untuk pemrosesan awal masukan sensorik dalam perjalanannya ke korteks. Bagian ini juga berperan dalam kesadaran kasar akan sensasi dan beberapa tingkat kesadaran.
- Hipotalamus mengatur banyak fungsi homeostatik, sebagian melalui kontrolnya yang ekstensif pada sistem saraf otonom dan sistem endokrin.

Sistem Limbik dan Hubungan Fungsionalnya dengan Korteks yang Lebih Tinggi (h. 167-179)

- Sistem limbik, yang mencakup bagian-bagian hipotalamus dan struktur otak depan lainnya yang mengelilingi batang otak, bertanggung jawab untuk emosi serta pola perilaku dasar bawaan yang berkaitan dengan kelangsungan hidup dan perkembangbiakan spesies. Bagian ini juga berperan penting dalam motivasi dan belajar. (*Lihatlah Gambar 5-17*).
- Terdapat dua jenis ingatan: (1) ingatan jangka pendek dengan kapasitas terbatas dan retensi singkat, dikode oleh modifikasi aktivitas sinaps yang sudah ada; dan (2) ingatan jangka panjang dengan kapasitas penyimpanan besar dan jejak ingatan yang bertahan lama, melibatkan perubahan struktural atau fungsional yang relatif permanen, misalnya pembentukan sinaps baru, antara neuron-neuron yang sudah ada. Peningkatan sintesis protein mendasari perubahan-perubahan jangka panjang ini. Potensiasi jangka panjang, peningkatan berkepanjangan kekuatan hubungan sinaps yang sudah ada di jalur-jalur yang terlibat, mungkin berfungsi sebagai penghubung antara ingatan jangka pendek dan konsolidasi ingatan jangka panjang. (*Lihatlah Tabel 5-3 dan Gambar 5-18 dan 5-19*).
- Hipokampus dan struktur-struktur terkait sangat penting dalam ingatan deklaratif, atau “apa”nya ingatan mengenai benda, kenyataan, dan kejadian tertentu.
- Serebelum dan struktur-struktur terkait sangat berperan dalam ingatan prosedural, atau “bagaimana”nya ingatan, yaitu keterampilan motorik yang diperoleh melalui latihan berulang.
- Korteks asosiasi prafrontal adalah tempat untuk ingatan sementara, yang secara temporer menyimpan data relevan saat ini—baik informasi baru maupun pengetahuan yang diambil dari simpanan ingatan – serta mengolah dan mengaitkannya untuk melaksanakan proses-proses otak yang lebih tinggi (luhur).

Serebelum (h. 179-181)

- Vestibuloserebelum membantu mempertahankan keseimbangan dan kontrol gerakan mata.
- Spinocerebelum meningkatkan tonus otot dan membantu mengoordinasikan gerakan volunter, terutama aktivitas motorik cepat, fasik.
- Serebroserebelum berperan dalam memulai gerakan volunter dan dalam menyimpan ingatan prosedural. (*Lihatlah Gambar 5-20*).

Batang Otak (h. 181-185)

- Batang otak adalah penghubung penting antara medula spinalis dan pusat-pusat otak yang lebih tinggi.
- Batang otak adalah asal dari saraf kranialis. (*Lihatlah Gambar 5-21*). Bagian ini juga mengandung pusat-pusat yang mengontrol fungsi kardiovaskular, pernapasan, dan pencernaan; mengatur refleks otot postural; mengontrol keseluruhan derajat kewaspadaan korteks; dan berperan kunci dalam siklus tidur-bangun.
- Keadaan sadar bergantung pada hubungan timbal-balik siklis antara sistem keterjagaan (*reticular activating system*) yang berasal dari batang otak bersama dengan pusat tidur gelombang lambat di hipotalamus dan pusat tidur paradoks di batang otak. (*Lihatlah Gambar 5-22*).
- Tidur adalah suatu proses aktif, bukan sekedar hilangnya keadaan terjaga. Selagi tidur, seseorang mengalami perubahan dari tidur gelombang lambat ke tidur paradoks secara siklis bergantian. (*Lihatlah Tabel 5-4*).
- Tidur gelombang lambat ditandai oleh gelombang-gelombang lambat di EEG dan sedikit perubahan pada pola perilaku saat sadar kecuali bahwa yang bersangkutan tidak menyadari dunia eksternalnya. (*Lihatlah Gambar 5-23*).
- Tidur paradoks, atau REM, ditandai oleh pola EEG yang serupa dengan yang terlihat pada keadaan bangun. Terjadi gerakan mata cepat, bermimpi, dan perubahan mendadak pola perilaku. (*Lihatlah Gambar 5-23*).

Medula Spinalis (h. 185-194)

- Medula spinalis memiliki dua fungsi vital. Pertama, bagian ini berfungsi sebagai jaringan saraf penghubung antara otak dan susunan saraf tepi. Semua komunikasi naik dan turun melalui medula spinalis terletak di jaras (*traktus ascendens dan descendens*) di substansia alba medula spinalis. (*Lihatlah Gambar 5-27 dan 5-28*). Kedua, bagian ini adalah pusat integrasi untuk refleks spinal, termasuk sebagian dari refleks postural dan protektif dasar serta refleks yang berkaitan dengan pengosongan organ-organ panggul. (*Lihatlah Gambar 5-31 dan 5-32*).
- Lengkung refleks dasar mencakup reseptor, jalur aferen, pusat integrasi, jalur eferen, dan efektor. (*Lihatlah Gambar 5-31*).
- Substansia grisea yang terletak di bagian tengah medula spinalis mengandung antarneuron yang terletak antara masukan aferen dan keluaran eferen serta badan-badan sel neuron eferen. (*Lihatlah Gambar 5-26 dan 5-29*).
- Serat aferen dan eferen, yang masing-masing membawa sinyal ke dan dari medula spinalis, menyatu membentuk nervus spinalis. Saraf-saraf ini menyarafi bagian-bagian tubuh spesifik dan melekat ke medula spinalis secara berpasangan di seluruh panjangnya. (*Lihatlah Gambar 5-24, 5-25, dan 5-26*).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-46)

1. Fungsi utama CSS adalah memberi nutrisi bagi otak. (*Benar atau salah?*)
2. Representasi tangan dan struktur-struktur yang berkaitan dengan mulut di korteks sensorik dan motorik relatif sangat besar. (*Benar atau salah?*)
3. Kerusakan hemisfer serebri kiri menimbulkan paralisis dan hilangnya sensasi di sisi kiri tubuh. (*Benar atau salah?*)
4. Hemisfer serebri kiri adalah bagian yang khusus untuk kemampuan artistik dan musik, sedangkan sisi kanan unggul dalam keterampilan verbal dan analitik. (*Benar atau salah?*)
5. Dalam keadaan darurat saat pasokan O_2 rendah, otak dapat melakukan metabolisme anaerob. (*Benar atau salah?*)
6. Fungsi spesifik suatu bagian korteks tertentu telah ditentukan selama perkembangan masa mudigah. (*Benar atau salah?*)
7. Proses pemindahan dan fiksasi jejak ingatan-jangka pendek menjadi simpanan ingatan jangka panjang dikenal sebagai ...
8. ... adalah penurunan responsivitas terhadap rangsangan indifferen yang terus-menerus diberikan.
9. Serat aferen masuk melalui akar ... medula spinalis, dan serat eferen keluar melalui akar ...
10. Sebutkan lima komponen suatu lengkung refleks dasar: 1. 2. 3. 4. 5.
11. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan neuron mana yang sedang dijabarkan (suatu karakteristik dapat berlaku pada lebih dari satu kelas neuron):

1. terletak seluruhnya di dalam SSP	a. neuron aferen
2. menyarafi otot dan kelenjar	b. neuron eferen
3. badan sel tidak mengandung masukan prasinaps	c. antarneuron
4. terletak terutama di susunan saraf tepi	
5. memiliki reseptor di ujung perifer	
6. jenis neuron predominan	
7. berperan dalam pikiran, emosi, ingatan, dsbnya	
12. Cocokkan yang berikut:

1. terdiri dari otak dan medula spinalis	a. susunan saraf somatik
2. terdiri dari saraf yang membawa informasi antara perifer dan SSP	b. susunan saraf otonom
3. divisi susunan saraf tepi yang menyalurkan sinyal dari SSP	c. susunan saraf pusat
	d. susunan saraf perifer

4. divisi susunan saraf tepi yang menyalurkan sinyal ke SSP
5. menyarafi otot rangka
6. menyarafi otot polos, otot jantung, dan kelenjar
- e. divisi eferen
- f. divisi eferen

Pertanyaan Esai

1. Bahaslah fungsi masing-masing dari yang berikut: astro-sit, oligodendrosit, sel ependim, mikroglia, kranium, kolumna vertebralis, meninges, cairan serebrospinal, dan sawar darah-otak!
2. Bandingkan komposisi substansia alba dan grisea!
3. Gambar dan beri label daerah-daerah fungsional utama korteks serebri, dan sebutkan fungsi yang dikaitkan dengan masing-masing daerah tersebut!
4. Bahaslah fungsi masing-masing bagian otak berikut: talamus, hipotalamus, nukleus basal, sistem limbik, serebelum, dan batang otak!
5. Definisikan sensasi somestetik dan propriosepsi!
6. Apa yang dimaksud dengan elektroensefalogram?
7. Bahaslah peran daerah Broca dan daerah Wernicke dalam berbahasa!
8. Bandingkan ingatan jangka pendek dengan ingatan jangka panjang!
9. Apa yang dimaksud dengan *reticular activating system*?
10. Bandingkan tidur gelombang lambat dengan tidur paradoks!
11. Gambar dan beri label potongan melintang medula spinalis!
12. Sebutkan lima komponen suatu lengkung refleks dasar!
13. Bedakan antara refleks monosinaps dan refleks poli-sinaps!

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-46)

1. Telah dilakukan studi-studi khusus yang dirancang untuk menilai kapasitas khusus masing-masing hemisfer serebri pada pasien "otak yang terbelah". Pada para pasien ini korpus kalosum—berkas serat yang menghubungkan kedua belahan otak—telah dipotong secara bedah untuk mencegah penyebaran bangkitan epileptik dari satu hemisfer ke hemisfer lain. Meskipun pada para pasien ini tidak jelas terlihat adanya perubahan perilaku, intelektual, atau kepribadian karena kedua hemisfer secara sendiri-sendiri menerima informasi yang sama, namun dengan tes-tes yang dirancang untuk membatasi informasi ke satu hemisfer otak pada satu saat dapat ditemukan adanya defisit. Salah satu tes tersebut berupa pembatasan rangsangan penglihatan hanya ke separuh otak. Karena adanya persilangan pada jalur saraf dari mata ke korteks oksipitalis maka informasi visual dari bagian kanan dari titik garis tengah disalurkan hanya ke separuh kiri otak, sementara informasi visual dari sebelah kiri dari titik ini diterima hanya oleh separuh kanan otak. Pasien yang mendapat rangsangan penglihatan yang hanya mencapai hemisfer kirinya dapat secara akurat menjelaskan benda yang dilihat, tetapi ketika rangsangan visual tersebut disajikan hanya ke hemisfer kanan, pasien menyangkal melihat sesuatu. Namun, hemisfer kanan sebenarnya menerima masukan visual, seperti dibuktikan dengan uji nonverbal. Meskipun pasien menyangkal melihat sesuatu setelah suatu benda disajikan ke hemisfer kanannya, namun ia dapat secara tepat mengetahui benda tersebut dengan mengambilnya dari sejumlah benda lain, yang biasanya akan mengherankan dirinya. Apa penjelasan anda tentang temuan ini?
2. Hormon insulin meningkatkan transpor glukosa dengan perantara pembawa ke dalam sebagian besar sel tubuh tetapi tidak ke sel otak. Penyerapan glukosa dari darah oleh neuron tidak bergantung pada insulin. Dengan mengetahui kebutuhan otak akan pasokan glukosa darah yang kontinyu, perkirakanlah efek kelebihan insulin pada otak!
3. Mana dari gejala berikut yang paling besar kemungkinannya terjadi akibat pukulan keras pada bagian belakang kepala?
 - a. paralisis
 - b. gangguan pendengaran
 - c. gangguan penglihatan
 - d. rasa terbakar
 - e. gangguan kepribadian
4. Berikan contoh tentang refleks terkondisi yang anda miliki.
5. Pada keadaan apa jangan diberikan obat pelarut-bekuan bagi penderita *stroke*?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-47)

Julio D, yang baru-baru ini pensiun, sedang menikmati sore harinya dengan bermain golf ketika ia tiba-tiba mengalami nyeri kepala hebat dan pusing. Gejala-gejala ini segera diikuti oleh rasa baal dan paralisis parsial sisi kanan atas tubuhnya,

disertai oleh ketidakmampuan berbicara. Setelah dilarikan ke ruang gawat darurat, Julio didiagnosis terkena *stroke*. Berdasarkan pengamatan atas gejala-gejalanya, bagian otak Julio mana yang terkena?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

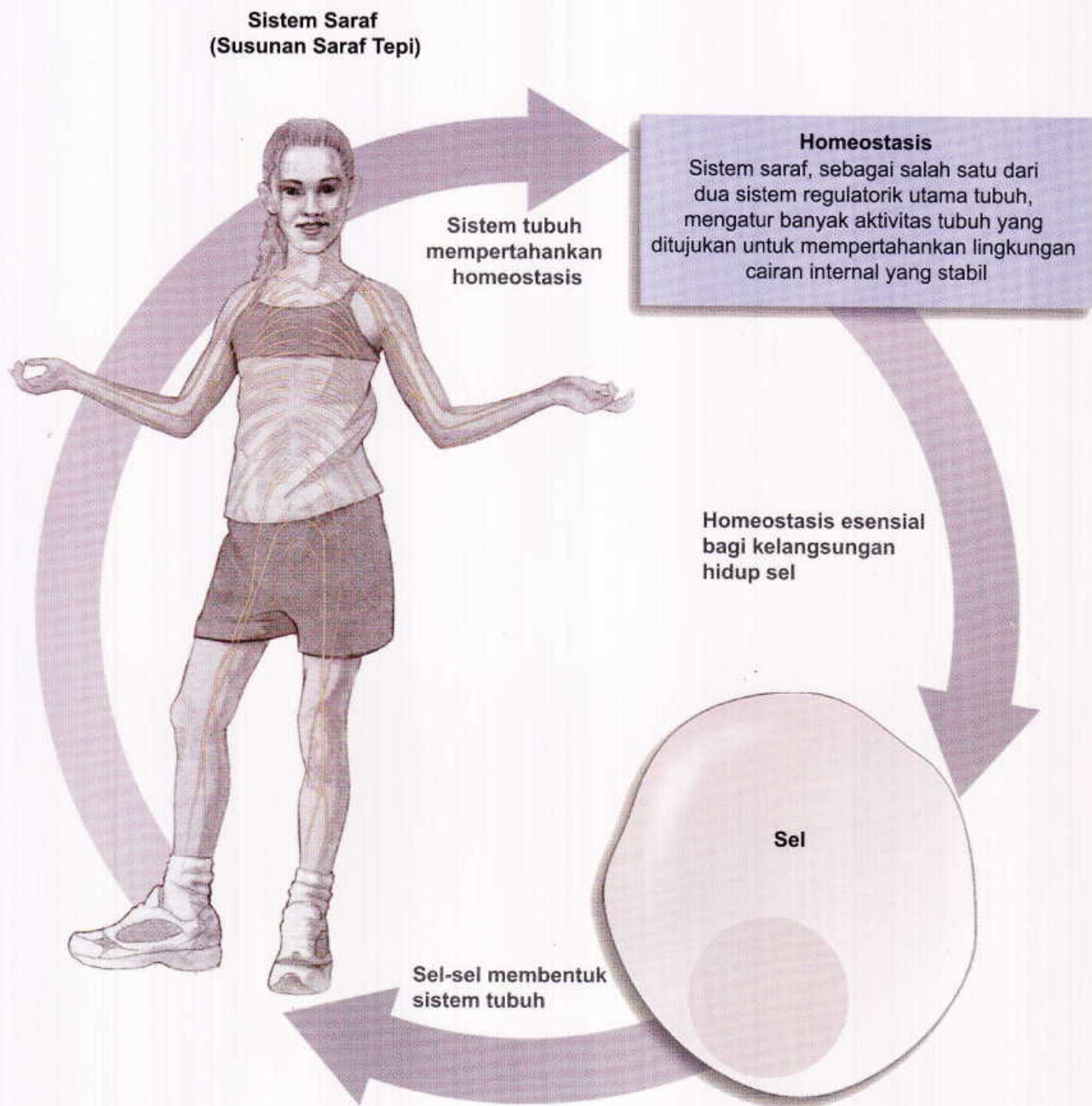
Situs PhysioEdge

Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar, serta banyak gagasan untuk bacaan dan penelitian lebih lanjut. Masuklah ke :

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilih *Chapter 5* dari menu *drop-down*, atau klik di salah satu dari banyak *resource*, termasuk *Case Histories*, yang memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk bab ini, lihatlah: *Case History 13: A Critical Twenty-four Hours* dan *Case History 14: One Disease, Two Outcomes*.

Untuk bacaan anjuran, lihatlah **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda, di:
<http://infotrac.thomsonlearning.com>



Sistem saraf, salah satu dari dua sistem regulatorik utama tubuh, terdiri dari **susunan saraf pusat (SSP)**, yang terdiri dari otak dan medula spinalis, dan **susunan saraf tepi (SST)**, yang terdiri dari serat aferen dan eferen yang menyalurkan sinyal antara SSP dan bagian perifer (bagian tubuh lain).

Divisi aferen susunan saraf tepi mendeteksi, menyandi, dan menyalurkan sinyal perifer ke susunan saraf pusat, memberi

tau SSP tentang lingkungan internal dan eksternal. Masukan aferen ke pusat-pusat kontrol SSP ini sangat penting dalam pemeliharaan homeostasis. Untuk melakukan penyesuaian-penyesuaian di organ efektor melalui keluaran eferen, SSP perlu "mengetahui" apa yang sedang terjadi. Masukan aferen juga digunakan untuk merencanakan tindakan volunter yang tidak berkaitan dengan homeostasis.

Susunan Saraf Tepi: Divisi Aferen; Indera Khusus

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

FISIOLOGI RESEPTOR

- Jenis reseptor
- Potensial reseptor; adaptasi reseptor
- Saluran khusus untuk masukan aferen
- Ketajaman; medan reseptif; inhibisi lateral

NYERI

- Reseptor dan mekanisme nyeri
- Sistem analgesik inheren

MATA: PENGLIHATAN

- Cahaya
- Struktur refraktif; akomodasi
- Fototransduksi
- Perbandingan penglihatan sel batang dan kerucut
- Jalur penglihatan; pemrosesan penglihatan

TELINGA: PENDENGARAN DAN KESEIMBANGAN

- Gelombang suara
- Peran telinga luar dan telinga tengah
- Transduksi suara oleh organ Corti
- Jalur pendengaran
- Perangkat vestibularis

INDERA KIMIAWI: PENGECAPAN DAN PENCIUMAN

PENDAHULUAN

Susunan saraf tepi terdiri dari serat-serat saraf yang membawa informasi antara SSP dan bagian tubuh lain. Divisi aferen susunan saraf tepi mengirim informasi mengenai lingkungan internal dan eksternal ke SSP.

■ Aferen viseral membawa masukan bawah sadar sementara aferen sensorik membawa masukan sadar.

Informasi aferen mengenai lingkungan internal, misalnya tekanan darah dan konsentrasi CO_2 dalam cairan tubuh, tidak pernah mencapai tingkat kesadaran, tetapi masukan ini penting untuk menentukan respons eferen yang sesuai untuk mempertahankan homeostasis. Jalur masuk bagi informasi yang berasal dari *visera* (organ di dalam rongga tubuh, misalnya rongga abdomen) disebut **aferen viseral**. Meskipun sebagian besar informasi bawah sadar dikirim melalui aferen viseral, orang dapat menyadari adanya sinyal nyeri yang berasal dari visera. Masukan aferen yang berasal dari reseptor di permukaan tubuh atau otot atau sendi biasanya mencapai ambang kesadaran. Masukan ini dikenal sebagai *informasi sensorik*, dan jalur masuknya dianggap sebagai **aferen sensorik**. Informasi sensorik dikategorisasikan sebagai (1) **sensasi somatik** (sensasi tubuh) yang berasal dari permukaan tubuh, termasuk *sensasi somestetik* dari kulit dan *propriocepsi* dari otot, sendi, kulit, dan telinga dalam (lihat h. 157-158); atau (2) **sensasi khusus (indera khusus)**, termasuk *penglihatan*, *pendengaran*, *pengecapan*, dan *penciuman*. (Lihat fitur dalam boks di h. 202 Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga, untuk penjelasan tentang manfaat propriocepsi dalam prestasi atletik). Pemrosesan akhir masukan sensorik oleh SSP tidak hanya penting untuk interaksi dengan lingkungan bagi kelangsungan hidup dasar (misalnya, mencari makan dan bertahan dari bahaya) tetapi juga sangat memperkaya kehidupan itu sendiri.

lingkaran merah. Ilusi optis memberi gambaran bagaimana otak menginterpretasikan realitas sesuai aturan-aturannya sendiri. Apakah anda melihat dua profil wajah atau sebuah gelas anggur di Gambar 6-2? Anda dapat melihat satu atau yang lain secara bergantian dari satu masukan penglihatan yang sama. Karena itu, persepsi kita tidak mereplikasikan realitas. Spesies lain, yang dilengkapi dengan tipe dan sensitivitas reseptor yang berbeda dan dengan pemrosesan saraf yang juga berbeda, mempersepsikan dunia yang sangat berbeda dari yang kita persepsikan.

FISIOLOGI RESEPTOR

Rangsangan (stimulus) adalah perubahan yang terdeteksi oleh tubuh. Rangsangan terdapat dalam berbagai bentuk energi, atau **modalitas**, misalnya panas, cahaya, suara, tekanan, dan perubahan kimiawi. Neuron-neuron aferen memiliki **reseptor** di ujung perifer yang berespons terhadap rangsangan baik dari dunia luar maupun dalam. Karena satu-satunya jalan bagi neuron aferen untuk menyalurkan informasi ke SSP tentang rangsangan ini adalah melalui perambatan potensial aksi, maka reseptor harus mengubah bentuk-bentuk energi lain menjadi sinyal listrik (potensial aksi). Proses perubahan energi ini dikenal sebagai **transduksi**.

■ Reseptor memiliki perbedaan sensitivitas terhadap berbagai rangsangan.

Setiap tipe reseptor bersifat khusus untuk berespons lebih mudah terhadap suatu jenis rangsangan, **stimulus adekuatnya**, daripada terhadap rangsangan lain. Sebagai contoh, reseptor di mata paling peka terhadap cahaya, reseptor di telinga terhadap gelombang suara, dan reseptor hangat di kulit terhadap energi panas. Karena perbedaan sensitivitas reseptor ini maka kita tidak dapat “melihat” dengan telinga dan “mendengar” dengan mata kita. Sebagian reseptor dapat berespons lemah terhadap rangsangan di luar stimulus adekuatnya, tetapi meskipun diaktifkan oleh stimulus yang berbeda, reseptor tetap memberi sensasi yang biasanya dideteksi oleh reseptor tersebut. Sebagai contoh, stimulus adekuat untuk reseptor mata (fotoreseptor) adalah cahaya, yang reseptor tersebut sangat peka terhadapnya, tetapi reseptor-reseptor ini juga dapat diaktifkan dengan derajat yang lebih rendah oleh rangsangan mekanis. Ketika terpukul di bagian mata, seseorang sering melihat “bintang” (“berkunang-kunang”), karena tekanan mekanis merangsang fotoreseptor. Karena itu, sensasi yang dirasakan lebih bergantung pada jenis reseptor yang dirangsang daripada jenis rangsangannya. Namun, karena reseptor biasanya diaktifkan oleh stimulus adekuatnya, maka sensasi biasanya sesuai dengan modalitas stimulusnya.

JENIS RESEPTOR BERDASARKAN STIMULUS ADEKUATNYA

Bergantung pada jenis energi yang biasanya direspons, reseptor dapat dibagi menjadi:

- **Fotoreseptor** peka terhadap gelombang cahaya tampak.
- **Mekanoreseptor** peka terhadap energi mekanis. Contohnya adalah reseptor otot rangka yang peka terhadap peregangannya, reseptor di telinga yang mengandung rambut halus yang melengkung akibat gelombang suara, dan baroreseptor yang memantau tekanan darah.
- **Termoreseptor** peka terhadap panas dan dingin.
- **Osmoreseptor** mendeteksi perubahan konsentrasi zat terlarut dalam cairan tubuh dan perubahan dalam aktivitas osmotik (lihat h. 70).
- **Kemoreseptor** peka terhadap bahan kimia spesifik. Kemoreseptor mencakup reseptor untuk penciuman dan pengecapan, serta reseptor yang terletak jauh di dalam tubuh yang mendeteksi konsentrasi O_2 dan CO_2 dalam darah atau kandungan kimiawi saluran cerna.
- **Nosiseptor** atau **reseptor nyeri**, peka terhadap kerusakan jaringan misalnya cubitan atau luka bakar atau distorsi jaringan. Stimulasi intens terhadap setiap reseptor juga dirasakan sebagai nyeri.

Sebagian sensasi adalah sensasi gabungan yaitu bahwa persepsi yang terbentuk berasal dari integrasi sentral beberapa *input* sensorik primer yang diaktifkan secara bersamaan. Sebagai contoh, persepsi basah berasal dari masukan reseptor sentuh, tekan, dan suhu; tidak ada yang namanya “reseptor basah”.

MANFAAT INFORMASI YANG DIDETEKSI OLEH RESEPTOR

Informasi yang dideteksi oleh reseptor disalurkan melalui neuron-neuron aferen ke SSP, tempat informasi tersebut digunakan untuk berbagai tujuan:

- Masukan aferen sangat penting bagi kontrol keluaran eferen, baik untuk mengatur perilaku motorik sesuai dengan lingkungan eksternal maupun koordinasi aktivitas internal yang ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Di tingkat yang paling dasar, masukan aferen memberi informasi (yang mungkin tidak disadari oleh orang yang bersangkutan) kepada SSP untuk digunakan dalam mengarahkan aktivitas-aktivitas yang diperlukan bagi kelangsungan hidup. Di tingkat yang lebih luas, kita tidak dapat berinteraksi dengan baik dengan lingkungan kita atau dengan orang lain tanpa masukan sensorik.
- Pemrosesan masukan sensorik oleh *reticular activating system* di batang otak sangatlah penting untuk keterjagaan korteks dan kesadaran (lihat h. 181).
- Pemrosesan informasi sensorik di otak memberi kita persepsi tentang dunia luar di sekitar kita.
- Beberapa informasi yang disampaikan ke SSP mungkin disimpan untuk keperluan di masa mendatang.
- Rangsangan sensorik dapat berdampak besar pada emosi kita. Bau kue yang baru dimasak, rasa lembut kain sutera, melihat orang yang kita cintai, mendengar berita buruk—masukan sensorik dapat menyenangkan, menyedihkan, membangunkan, menenangkan, membuat marah, menakutkan, atau memicu beragam emosi lainnya.

Kita selanjutnya akan membahas tentang bagaimana stimulus adekuat memicu potensial aksi yang akhirnya digunakan untuk tujuan-tujuan di atas.

■ Rangsangan mengubah permeabilitas reseptor, menyebabkan pembentukan potensial reseptor berjenjang.

Reseptor dapat berupa (1) ujung khusus neuron aferen atau (2) sel tersendiri yang berkaitan erat dengan ujung perifer neuron. Stimulasi suatu reseptor akan mengubah permeabilitas membrannya, biasanya dengan menyebabkan pembukaan nonselektif semua saluran ion kecil. Cara bagaimana perubahan permeabilitas ini berlangsung berbeda-beda untuk masing-masing jenis reseptor. Karena pada keadaan potensial istirahat daya dorong elektrokimiawi lebih besar untuk Na^+ daripada untuk ion-ion kecil lainnya maka efek predominan adalah fluks Na^+ masuk ke sel, yang mendepolarisasi membran reseptor (lihat h. 96) (Terdapat pengecualian; sebagai contoh, fotoreseptor mengalami hiperpolarisasi jika dirangsang). Perubahan depolarisasi potensial lokal ini dikenal sebagai **potensial reseptor** untuk reseptor jenis terpisah atau sebagai **potensial generator** jika reseptor merupakan ujung khusus dari suatu neuron aferen. Potensial reseptor (atau generator) adalah potensial berjenjang yang amplitudo dan durasinya dapat bervariasi, bergantung pada kekuatan dan derajat aplikasi atau penghilangan rangsangan (lihat h. 97). Semakin kuat rangsangan, semakin besar perubahan permeabilitas dan semakin besar potensial reseptor. Seperti halnya semua potensial berjenjang lainnya, potensial reseptor tidak memiliki periode refrakter, sehingga dapat terjadi penjumlahan respons terhadap rangsangan yang berturut-turut. Karena regio reseptor memiliki ambang yang sangat tinggi maka potensial aksi tidak terbentuk di reseptor itu sendiri. Untuk transmisi jarak jauh, potensial reseptor harus diubah menjadi potensial aksi yang dapat disalurkan sepanjang serat aferen.

■ Potensial reseptor dapat memicu potensial aksi di neuron aferen.

Jika kekuatannya memadai, suatu potensial reseptor (atau generator) dapat memicu potensial aksi di membran neuron aferen yang berada di samping reseptor dengan memicu pembukaan saluran Na^+ di daerah ini. Cara membuka saluran Na^+ ini berbeda-beda bergantung pada apakah reseptor merupakan sel tersendiri atau bagian khusus dari ujung aferen.

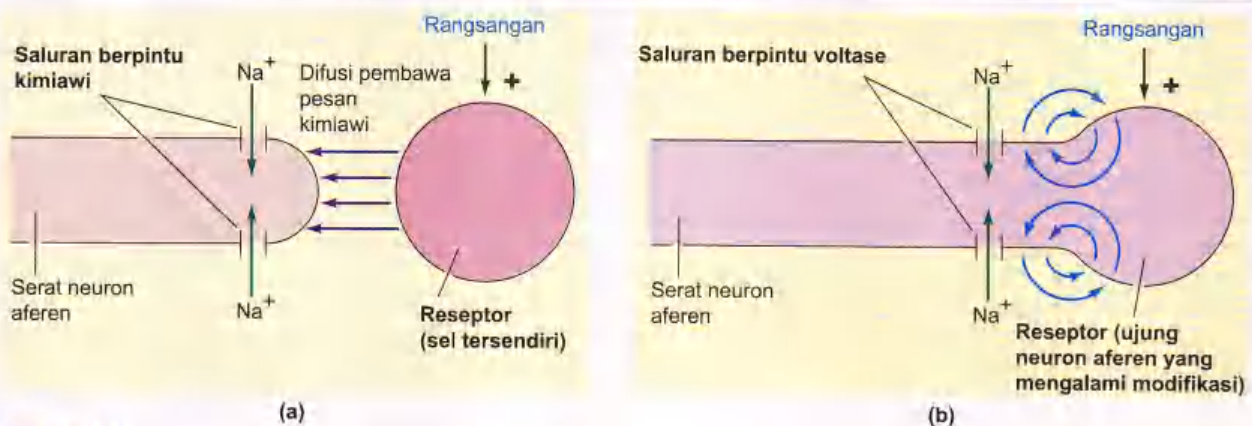
■ Untuk reseptor jenis terpisah, potensial reseptor memicu pelepasan suatu pembawa pesan kimiawi yang berdifusi melintasi ruang sempit yang memisahkan reseptor dari ujung neuron aferen, serupa dengan suatu sinaps (Gambar 6-3a). Pengikatan pembawa pesan kimiawi tersebut dengan reseptor protein spesifiknya di membran neuron aferen membuka saluran Na^+ berpintu kimiawi (lihat h. 96).

■ Untuk reseptor yang merupakan ujung khusus neuron aferen, aliran arus lokal antara ujung reseptor yang teraktifkan yang mengalami potensial generator dan membran sel di samping reseptor menyebabkan terbukanya saluran Na^+ berpintu voltase di bagian ini (Gambar 6-3b).

Pada keduanya, jika kekuatan fluks ion yang terjadi cukup besar untuk membawa membran sekitar ke ambang, maka potensial aksi terbentuk dan menjarak sendiri di sepanjang serat aferen menuju SSP. (Untuk memudahkan, dari sini kita akan menyebut potensial reseptor dan potensial generator sebagai potensial reseptor saja).

Perhatikan bahwa tempat inisiasi potensial aksi di neuron aferen berbeda dengan neuron eferen atau antarmembran. Di kedua jenis neuron yang terakhir disebut, potensial aksi dimulai di *axon hillock* yang terletak di pangkal akson di samping badan sel (lihat h. 118). Sebaliknya, di neuron aferen potensial aksi dimulai di ujung perifer suatu serat saraf aferen di samping reseptor, jauh dari badan sel (Gambar 6-4).

Intensitas rangsangan tercermin oleh besar potensial reseptor. Jadi, semakin besar potensial reseptor, semakin besar



Gambar 6-3

Perubahan potensial reseptor dan potensial generator menjadi potensial aksi. (a) Potensial reseptor. Pembawa pesan kimiawi yang dibebaskan dari reseptor terpisah memicu potensial aksi di serat dengan membuka saluran Na^+ berpintu kimiawi. (b) Potensial generator. Aliran arus lokal antara ujung reseptor yang terdepolarisasi dan serat aferen memicu potensial aksi di serat dengan membuka saluran Na^+ berpintu voltase.

frekuensi potensial aksi yang terbentuk di neuron aferen. Potensial reseptor yang lebih besar tidak dapat menghasilkan potensial aksi yang lebih besar (karena hukum tuntas-atau-gagal), tetapi dapat memicu peningkatan frekuensi pembentukan potensial aksi (lihat h. 109). Kekuatan rangsangan juga tercermin oleh luas daerah yang terangsang. Rangsangan yang lebih kuat biasanya mengenai daerah yang lebih luas, sehingga lebih banyak reseptor yang berespons. Sebagai contoh, sentuhan ringan tidak mengaktifkan reseptor tekanan di kulit sebanyak sentuhan kuat ke daerah yang sama. Karena itu intensitas rangsangan dibedakan baik oleh frekuensi potensial aksi yang terbentuk di neuron aferen maupun oleh jumlah reseptor yang diaktifkan di daerah tersebut.

■ Reseptor dapat beradaptasi dengan lambat atau cepat terhadap rangsangan yang menetap.

Rangsangan dengan intensitas yang sama tidak selalu menghasilkan kekuatan potensial reseptor yang sama di reseptor yang sama. Sebagian reseptor dapat mengalami penurunan tingkat depolarisasi meskipun kekuatan rangsangan yang diberikan tetap, suatu fenomena yang dinamai **adaptasi**. Selanjutnya, frekuensi potensial aksi yang dihasilkan di neuron aferen menurun. Demikianlah, reseptor “beradaptasi” terhadap rangsangan dengan tidak lagi berespons dengan kekuatan yang sama terhadap rangsangan tersebut.

JENIS RESEPTOR BERDASARKAN KECEPATAN ADAPTASI

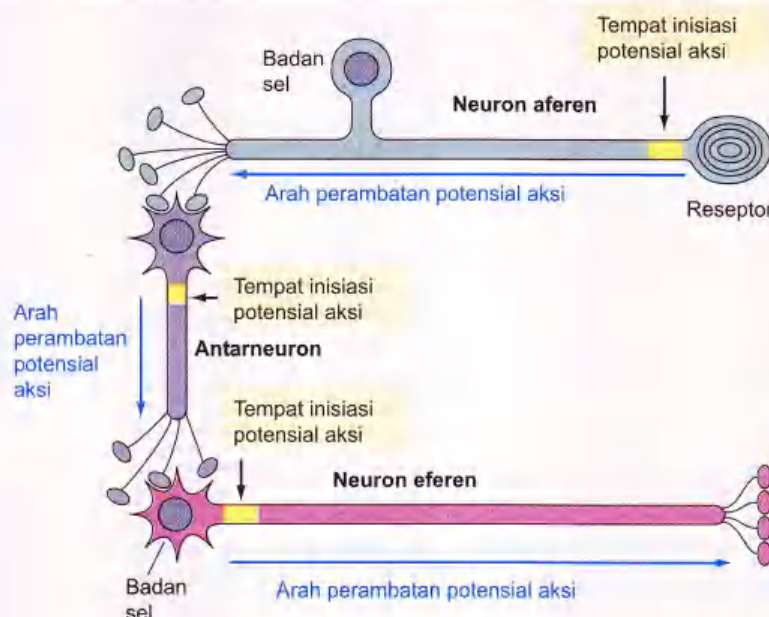
Terdapat dua jenis reseptor—*reseptor tonik* dan *reseptor fasik*—berdasarkan kecepatan adaptasi mereka. **Reseptor tonik** tidak beradaptasi sama sekali atau beradaptasi dengan lambat

(Gambar 6-5a). Reseptor ini penting dalam situasi di mana informasi tentang suatu rangsangan perlu dipertahankan. Contoh reseptor tonik adalah reseptor regang otot, yang memantau panjang otot, dan proprioseptor sendi, yang mengukur derajat fleksi sendi. Untuk mempertahankan postur dan keseimbangan, SSP harus secara terus-menerus mendapat informasi mengenai derajat panjang otot dan posisi sendi. Karena itu, reseptor-reseptor ini penting untuk tidak beradaptasi terhadap rangsangan dan terus menghasilkan potensial aksi untuk menyampaikan informasi ini ke SSP.

Reseptor fasik, sebaliknya, adalah reseptor yang cepat beradaptasi. Reseptor cepat beradaptasi dengan tidak lagi berespons terhadap rangsangan yang terus-menerus, tetapi ketika rangsangan dihentikan, reseptor biasanya berespons dengan mengalami depolarisasi ringan yang dinamai **respons menurun** (Gambar 6-5b). Reseptor fasik bermanfaat dalam situasi di mana yang lebih penting untuk disampaikan adalah perubahan intensitas rangsangan daripada informasi *status quo*. Reseptor yang cepat beradaptasi mencakup *reseptor taktil* (*sentuh*) di kulit yang memberi tahu tentang perubahan tekanan pada permukaan kulit. Karena reseptor-reseptor ini cepat beradaptasi, maka anda tidak secara terus-menerus sadar bahwa anda sedang mengenakan jam tangan, cincin, dan baju. Ketika anda memakai sesuatu, anda segera terbiasa dengannya, karena adaptasi cepat reseptor ini. Ketika anda menanggalkannya, anda menyadari hal tersebut karena adanya respons menurun.

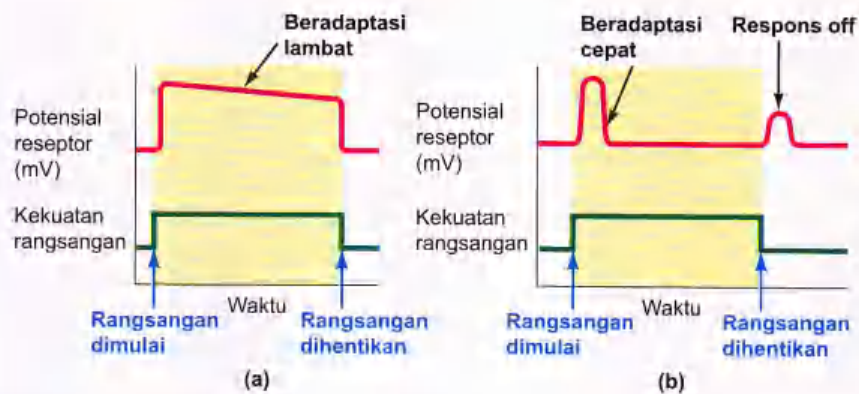
MEKANISME ADAPTASI DI BADAN PACINI

Mekanisme terjadinya adaptasi bervariasi sesuai reseptor dan belum diketahui sepenuhnya pada semua jenis reseptor. Salah satu jenis reseptor yang paling banyak diteliti adalah **badan Pacini**, suatu reseptor kulit yang cepat beradaptasi dan



Gambar 6-4

Perbandingan tempat inisiasi potensial aksi di ketiga jenis neuron.



Gambar 6-5

Reseptor tonik dan fasik. (a) Reseptor tonik. Jenis reseptor ini tidak beradaptasi sama sekali atau beradaptasi dengan lambat terhadap rangsangan yang menetap sehingga terus-menerus memberi informasi mengenai rangsangan. (b) Reseptor fasik. Jenis reseptor ini cepat beradaptasi terhadap rangsangan yang menetap dan sering memperlihatkan respons menurun ketika rangsangan dihentikan. Karena itu, reseptor memberi sinyal tentang intensitas rangsangan dan tidak menyalurkan informasi *status quo*.

mendeteksi tekanan dan getaran. Adaptasi di badan Pacini melibatkan baik komponen mekanis maupun elektrokimia. Komponen mekanis bergantung pada sifat fisik reseptor. Badan Pacini adalah ujung reseptor khusus yang terdiri dari lapisan-lapisan konsentrik jaringan ikat mirip lapisan kulit bawang yang mengelilingi ujung perifer suatu neuron aferen. Ketika tekanan pertama kali dikenakan pada badan Pacini, ujung saraf di bawahnya merespons dengan potensial reseptor yang besarnya mencerminkan intensitas rangsangan. Seiring dengan berlanjutnya rangsangan, energi tekanan menyebar karena energi tersebut menyebabkan lapisan-lapisan reseptor selip (seperti tekanan tetap pada bawang yang dikupas menyebabkan lapisan-lapisan kulitnya selip). Karena efek fisik ini menyaring komponen tetap dari tekanan tersebut maka ujung saraf di bawahnya tidak lagi merespons dengan potensial reseptor; yaitu, terjadi adaptasi. Yang juga ikut berperan dalam adaptasi ini adalah komponen elektrokimia, yang melibatkan perubahan perpindahan ion melintasi membran reseptor. Oleh sebab yang belum diketahui, di badan Pacini saluran Na^+ yang terbuka sebagai respons terhadap rangsangan secara perlahan mengalami inaktivasi, mengurangi aliran masuk Na^+ yang berperan besar dalam mendepolarisasi potensial reseptor.

Adaptasi jangan dikacaukan dengan habituasi (pembiasaan, lihat h. 176). Meskipun kedua fenomena ini melibatkan penurunan respons saraf terhadap rangsangan berulang namun keduanya bekerja di titik-titik yang berbeda dalam jalur saraf. Adaptasi adalah penyesuaian reseptor di SST sementara habituasi melibatkan modifikasi efektivitas sinaps di SSP.

■ Setiap jalur somatosensorik "berlabel" sesuai modalitas dan lokasinya.

Ketika mencapai medula spinalis, informasi aferen memiliki dua kemungkinan tujuan: (1) menjadi bagian dari suatu lengkung refleks, menghasilkan respons efektor yang sesuai, atau (2) dipancarkan ke atas ke otak melalui jalur ascendens

untuk pemrosesan lebih lanjut dan mungkin kemudian disadari. Jalur yang menyalurkan sensasi somatik sadar, **jalur somatosensorik**, terdiri dari rantai-rantai diskret neuron, atau jalur berlabel, yang secara sinaptis saling berhubungan dalam urutan tertentu untuk melaksanakan pemrosesan informasi sensorik yang lebih canggih.

JALUR BERLABEL

Neuron-neuron aferen dengan reseptor perifernya yang pertama kali mendeteksi rangsangan dikenal sebagai **neuron sensorik ordo pertama**. Neuron ini bersinaps dengan **neuron sensorik ordo kedua**, baik di medula spinalis maupun medula, bergantung pada jalur sensorik mana yang terlibat. Neuron ini kemudian bersinaps dengan **neuron sensorik ordo ketiga** di talamus, demikian seterusnya. Pada setiap tahap, masukan diproses lebih lanjut. Modalitas sensorik tertentu yang dideteksi oleh tipe reseptor khusus dikirim melalui jalur aferen dan ascendens spesifik (jalur saraf yang berkomitmen untuk modalitas tersebut) untuk mengeksitasi daerah tertentu korteks somatosensorik. Demikianlah, masukan sensorik tertentu diproyeksikan ke regio spesifik di korteks (lihat Gambar 5-28a, h. 190 sebagai contoh). Karena itu, berbagai jenis informasi masuk dijaga terpisah di dalam berbagai **jalur berlabel** spesifik antara perifer dan korteks. Dengan cara ini, meskipun semua informasi disalurkan ke SSP melalui jenis sinyal yang sama (potensial aksi) namun otak dapat menguraikan jenis dan lokasi rangsangan. Tabel 6-1 meringkaskan bagaimana SSP diberi tahu tentang jenis (apa?), lokasi (di mana?), dan intensitas (seberapa kuat?) suatu rangsangan.

NYERI BAYANGAN

CATATAN KLINIS. Pengaktifan jalur sensorik di setiap titik menghasilkan sensasi yang sama seperti yang diproduksi oleh stimulasi reseptor di bagian tubuh itu sendiri. Fenomena ini digunakan sebagai penjelasan tradisional bagi **nyeri bayangan** (*phantom pain*)—sebagai contoh, nyeri yang dirasakan berasal dari kaki oleh seorang yang tungkainya telah diamputasi

selutur. Iritasi ujung-ujung jalur aferen yang telah terputus di puntung kaki dapat memicu potensial aksi yang, ketika mencapai regio kaki korteks somatosensorik, diinterpretasikan sebagai nyeri yang berasal dari kaki yang telah tidak ada. Bukti baru mengisyaratkan bahwa selain itu, sensasi nyeri bayangan dapat berasal dari remodeling ekstensif bagian otak yang semula menangani sensasi dari tungkai yang telah di-amputasi. “*Remapping*” daerah otak yang telah “kosong ditinggalkan” ini dispekulasikan entah bagaimana sinyal dari tempat lain diinterpretasikan sebagai nyeri yang berasal dari ekstremitas yang telah diangkat tersebut.

■ Ketajaman dipengaruhi oleh ukuran medan reseptif dan inhibisi lateral.

Setiap neuron somatosensorik berespons terhadap informasi rangsangan hanya dalam regio tertentu permukaan kulit sekitar; regio ini disebut **medan reseptif**. Ukuran medan reseptif berbanding terbalik dengan densitas reseptor di bagian tersebut; semakin rapat reseptor jenis tertentu tersusun, semakin kecil luas kulit yang dipantau oleh masing-masing reseptor. Semakin sempit medan reseptif dalam suatu daerah, semakin tinggi **ketajaman** atau **kemampuan diskriminasi**. Bandingkan diskriminasi sentuh di ujung jari tangan anda dengan siku anda dalam “merasakan” benda yang sama dengan keduanya. Anda dapat merasakan informasi yang lebih tepat tentang benda tersebut dengan ujung jari tangan yang kaya saraf karena medan reseptifnya kecil; sehingga, setiap neuron memberi informasi tentang permukaan benda dalam bagian yang kecil. Di ujung jari dan telapak tangan masing-masing tangan diperkirakan terdapat 17.000 mekanoreseptor taktil. Sebaliknya, kulit di siku hanya disarafi oleh ujung sensorik yang relatif sedikit dengan medan reseptif yang lebih luas. Perbedaan ringan di dalam masing-masing

medan reseptif tidak dapat dideteksi (Gambar 6-6). Representasi berbagai bagian tubuh di korteks yang tampak terdistorsi (homunkulus sensorik, lihat h. 160) sesuai dengan kepadatan persarafan; lebih banyak permukaan korteks yang diperuntukkan bagi persepsi sensorik yang berasal dari daerah-daerah dengan medan reseptif sempit sehingga, kemampuan diskriminatif taktilnya lebih besar.

Selain kerapatan reseptor, faktor kedua yang mempengaruhi ketajaman adalah **inhibisi lateral**. Anda dapat mengetahui pentingnya fenomena ini dengan sedikit menekan permukaan kulit anda dengan ujung pensil (Gambar 6-7a). Medan reseptif tepat di bawah bagian tengah ujung pensil tempat rangsangan paling intens mengalami eksitasi, tetapi medan reseptif sekitar juga terangsang, namun dengan derajat yang lebih ringan karena distorsinya lebih ringan. Jika informasi dari serat-serat aferen marginal yang ikut terangsang ini mencapai korteks maka lokalisasi ujung pensil akan samar. Untuk mempermudah lokalisasi dan mempertajam kontras, di dalam SSP terjadi inhibisi lateral (Gambar 6-7b). Jalur sinyal yang paling terangsang yang berasal dari bagian tengah daerah stimulus menghambat jalur-jalur yang kurang tereksitasi yang berasal dari daerah sekitar. Hal ini terjadi melalui antarneuron inhibitorik yang berjalan ke lateral antara serat-serat asenden yang melayani medan-medan reseptif sekitar. Penghambatan transmisi lebih lanjut terhadap masukan yang lebih lemah meningkatkan kontras antara informasi yang diinginkan dan tidak diinginkan sehingga lokasi ujung pensil dapat diketahui dengan pasti. Derajat koneksi inhibisi lateral dalam jalur-jalur sensorik bervariasi sesuai modalitas. Modalitas yang memiliki inhibisi lateral paling besar—sentuhan dan penglihatan—menghasilkan lokalisasi yang paling akurat.

Setelah pembahasan umum tentang fisiologi reseptor selesai, kita akan mengulas tentang satu sensasi somatik penting secara lebih detil—nyeri.

NYERI

Nyeri terutama adalah mekanisme protektif untuk menimbulkan kesadaran akan kenyataan bahwa sedang atau akan terjadi kerusakan jaringan. Selain itu, simpanan pengalaman yang menimbulkan nyeri dalam ingatan membantu kita menghindari kejadian-kejadian yang berpotensi membahayakan di masa mendatang.

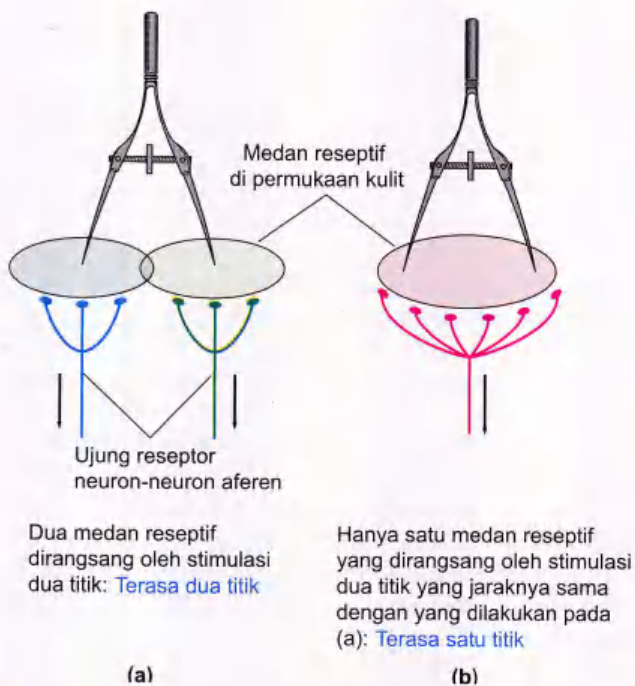
■ Perangsangan terhadap nosiseptor memicu persepsi nyeri plus respons motivasional dan emosional.

Tidak seperti modalitas somatosensorik lain, sensasi nyeri disertai oleh respons perilaku termotivasi (misalnya menarik diri atau bertahan) serta reaksi emosional (misalnya menangis atau takut). Juga, tidak seperti sensasi lain, persepsi subyektif nyeri dapat dipengaruhi oleh pengalaman lalu atau sekarang (misalnya, meningkatnya persepsi nyeri yang menyertai rasa takut akan dokter gigi atau berkurangnya persepsi nyeri pada seorang atlet yang cedera ketika sedang bertanding).

Tabel 6-1

Penyandian Informasi Sensorik

SIFAT RANGSANGAN	MEKANISME PENYANDIAN
Jenis Rangsangan (modalitas rangsangan)	Dibedakan oleh jenis reseptor yang diaktifkan dan jalur spesifik yang digunakan untuk menyampaikan informasi ini ke daerah tertentu di korteks serebri.
Lokasi Rangsangan	Dibedakan oleh lokasi medan reseptif yang diaktifkan dan jalur yang kemudian teraktifkan untuk menyampaikan informasi ini ke daerah korteks somatosensorik yang merepresentasikan lokasi tertentu tersebut.
Intensitas Rangsangan (kekuatan rangsangan)	Dibedakan oleh frekuensi potensial aksi yang timbul di neuron aferen dan jumlah reseptor (dan neuron aferen) yang menjadi aktif.



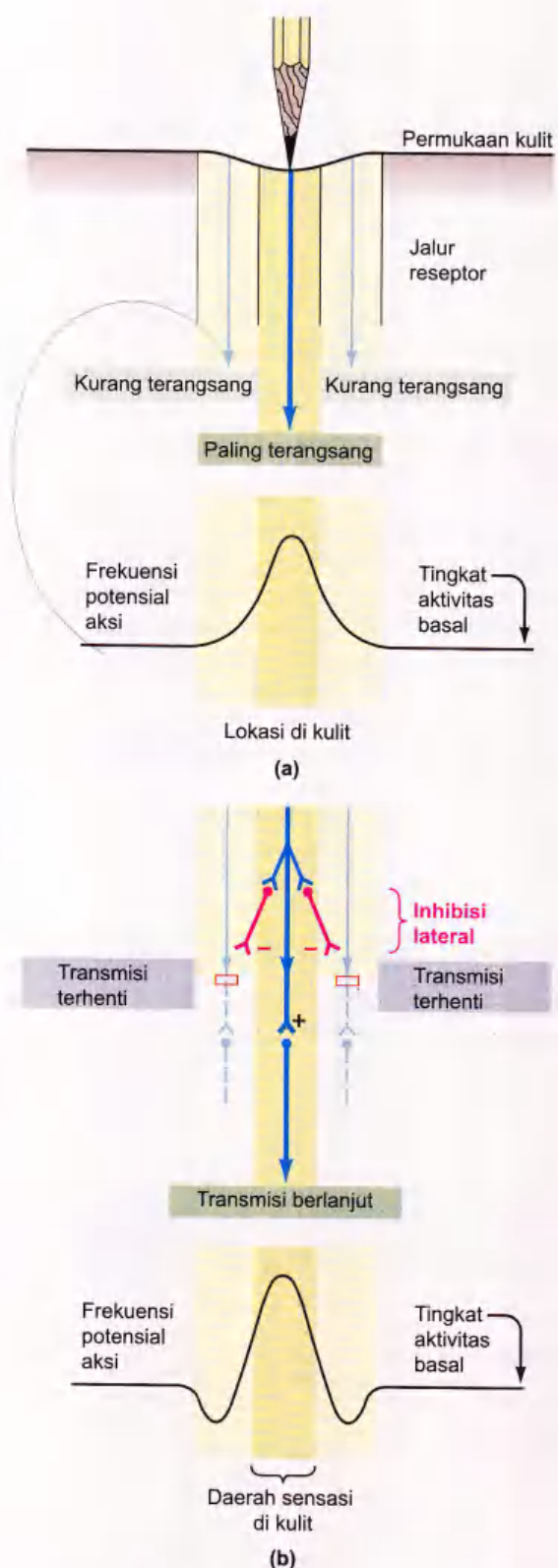
Gambar 6-6

Perbandingan kemampuan diskriminatif daerah dengan medan reseptif kecil versus besar. Ketajaman taktil relatif suatu bagian dapat ditentukan dengan *uji ambang diskriminasi dua titik*. Jika dua ujung dari sebuah jangka ditempelkan ke permukaan kulit merangsang dua medan reseptif yang berbeda, maka akan dirasakan adanya dua titik terpisah. Jika kedua ujung menyentuh medan reseptif yang sama, maka keduanya dirasakan sebagai satu titik. Dengan menyesuaikan jarak antara kedua ujung jangka, kita dapat menentukan jarak minimal di mana dua titik tetap dapat dibedakan sebagai dua titik dan bukan satu, yang mencerminkan ukuran medan reseptif di bagian tersebut. Dengan teknik ini, kita dapat menentukan kemampuan diskriminatif permukaan tubuh. Ambang dua titik berkisar dari 2 mm di ujung jari tangan (memungkinkan seseorang membaca huruf Braille, di mana titik-titik menonjol terpisah 2,5 mm satu sama lain) hingga 48 mm di kulit betis yang diskriminasinya paling rendah. (a) Regio dengan medan reseptif sempit. (b) Regio dengan medan reseptif luas.

KATEGORI RESEPTOR NYERI

Terdapat tiga kategori reseptor nyeri, atau nosiseptor. **Nosiseptor mekanis** berespons terhadap kerusakan mekanis misalnya tersayat, terpukul, atau cubitan; **nosiseptor suhu** berespons terhadap suhu ekstrim, terutama panas; dan **nosiseptor polimodal** yang berespons sama kuat terhadap semua jenis rangsangan yang merusak, termasuk bahan kimia iritan yang dikeluarkan oleh jaringan yang cedera. Karena manfaatnya untuk kelangsungan hidup maka nosiseptor juga tidak beradaptasi terhadap rangsangan yang menetap atau berulang.

CATATAN KLINIS. Semua nosiseptor dapat ditingkatkan kepekaannya oleh adanya *prostaglandin*, yang sangat meningkatkan respons reseptor terhadap rangsangan yang mengganggu (yaitu, terasa lebih sakit jika ada prostaglandin). Prostaglandin adalah kelompok khusus turunan asam lemak



Gambar 6-7

Inhibisi lateral. (a) Reseptor di tempat stimulasi paling kuat diaktifkan hingga maksimal. Reseptor-reseptor di sekitar juga terangsang tetapi dengan derajat yang lebih rendah. (b) Jalur reseptor yang paling teraktifkan tersebut menghambat transmisi impuls di jalur-jalur yang stimulasinya kurang melalui inhibisi lateral. Proses ini mempermudah lokalisasi tempat rangsangan.

yang berasal dari lapis ganda lemak membran plasma dan bekerja lokal setelah dibebaskan (lihat h. 827). Cedera jaringan, antara lain, dapat menyebabkan pelepasan lokal prostaglandin. Bahan-bahan kimia ini bekerja pada ujung perifer nosiseptor untuk menurunkan ambang pengaktifan reseptor. Obat-obatan sejenis aspirin menghambat pembentukan prostaglandin, yang minimal ikut berperan dalam menentukan sifat analgesik (penghilang nyeri) obat-obat ini.

SERAT NYERI AFEREN CEPAT DAN LAMBAT

Impuls nyeri yang berasal dari nosiseptor disalurkan ke SSP melalui salah satu dari dua jenis serat aferen (Tabel 6-2). Sinyal yang berasal dari nosiseptor mekanis dan suhu disalurkan melalui **serat A-delta** halus bermielin dengan kecepatan hingga 30 m/dtk (**jalur nyeri cepat**). Impuls dari nosiseptor polimodal disalurkan oleh **serat C** halus tak bermielin dengan kecepatan jauh lebih rendah (12 m/dtk; **jalur nyeri lambat**). Ingatlah ketika jari tangan anda terakhir kali terpotong atau tersundut. Anda akan merasakan sentakan tajam nyeri pada awal yang segera diikuti oleh nyeri yang lebih difus. Nyeri biasanya pertama kali dirasakan sebagai sensasi tertusuk tajam yang singkat yang mudah diketahui lokasinya; ini adalah jalur nyeri cepat yang berasal dari nosiseptor mekanis atau panas spesifik. Perasaan ini diikuti oleh sensasi pegal tumpul yang lokalisasinya tidak jelas dan menetap lebih lama disertai rasa tidak nyaman; ini adalah jalur nyeri lambat, yang diaktifkan oleh bahan-bahan kimia, terutama **bradikinin**, suatu bahan yang normalnya inaktif dan menjadi aktif oleh enzim-enzim yang dikeluarkan ke dalam CES dari jaringan yang rusak. Bradikinin dan senyawa-senyawa terkait tidak saja memicu nyeri, mungkin dengan merangsang nosiseptor polimodal, tetapi juga berperan dalam respons peradangan terhadap cedera jaringan (Bab 12). Menetapnya bahan-bahan kimia ini dapat menjelaskan mengapa nyeri pegal terus berlangsung setelah terhentinya rangsangan mekanis atau suhu penyebab kerusakan jaringan.

Yang menarik, reseptor perifer serat C aferen diaktifkan oleh **kapsaisin**, bahan dalam cabai yang menimbulkan rasa pedas. (Selain mengikat reseptor nyeri, kapsaisin berikatan dengan reseptor suhu yang normalnya diaktifkan oleh panas—karena itu timbul rasa panas ketika kita makan cabai pedas). Yang ironis, aplikasi lokal kapsaisin malah dapat mengurangi nyeri klinis, kemungkinan besar dengan merangsang secara berlebihan dan merusak nosiseptor yang berikatan dengannya.

PEMROSESAN MASUKAN NYERI DI TINGKAT YANG LEBIH TINGGI

Banyak struktur berperan dalam pemrosesan sensasi nyeri. Serat-serat nyeri aferen primer bersinaps dengan antarneuron ordo kedua spesifik di tanduk dorsal medula spinalis. Sebagai respons terhadap potensial aksi yang dipicu oleh rangsangan, serat-serat nyeri aferen mengeluarkan neurotransmitter yang mempengaruhi neuron-neuron berikutnya. Dua neurotransmitter yang paling banyak diketahui adalah **substansi P** dan **glutamat**. **Substansi P** mengaktifkan jalur-jalur asendens yang menyalurkan sinyal nosiseptif ke tingkat yang lebih tinggi untuk pemrosesan lebih lanjut (Gambar 6-8a). Jalur-jalur

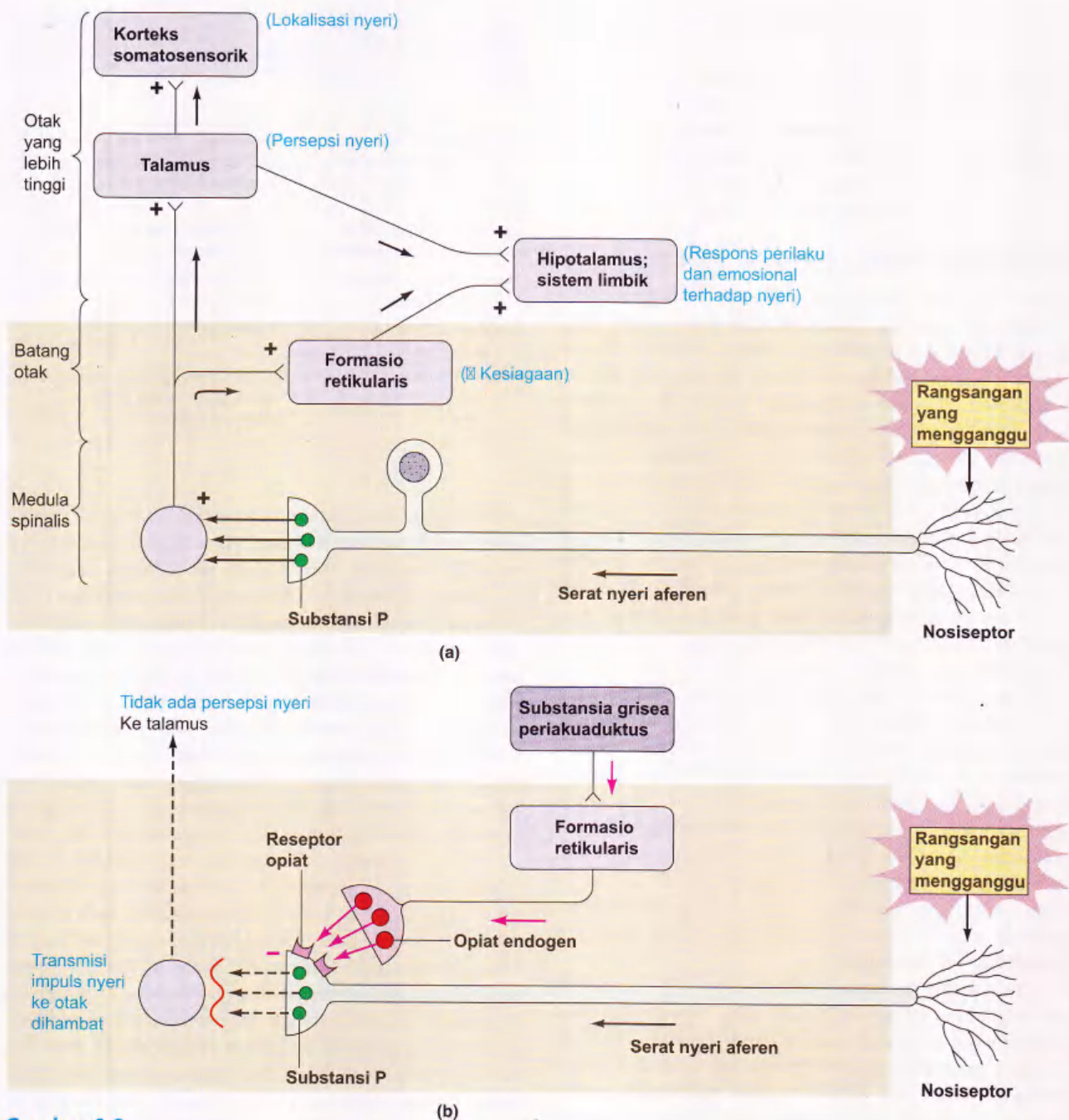
Tabel 6-2

Karakteristik Nyeri

NYERI CEPAT	NYERI LAMBAT
Terjadi pada stimulasi nosiseptor mekanis dan suhu	Terjadi pada stimulasi nosiseptor polimodal
Disalurkan oleh serat A-delta halus bermielin	Disalurkan oleh serat C halus tak bermielin
Menimbulkan sensasi tajam menusuk	Menimbulkan sensasi tumpul, panas, pegal
Mudah diketahui lokalisasinya	Lokalisasinya tidak jelas
Muncul pertama kali	Muncul berikutnya; menetap lebih lama; lebih tidak menyenangkan

nyeri asendens memiliki tujuan yang berbeda-beda di *korteks*, *talamus*, dan *formasio retikularis*. Daerah pemroses somato-sensorik di korteks menentukan lokasi nyeri, sementara daerah-daerah korteks lain ikut serta dalam komponen sadar pengalaman nyeri lainnya, misalnya refleksi tentang kejadian penyebab. Nyeri tetap dapat dirasakan tanpa adanya korteks, mungkin di tingkat talamus. Formasio retikularis meningkatkan derajat kewaspadaan yang berkaitan dengan rangsangan yang mengganggu. Interkoneksi dari talamus dan formasio retikularis ke *hipotalamus* dan *sistem limbik* memicu respons perilaku dan emosi yang menyertai pengalaman yang menimbulkan nyeri. Sistem limbik tampaknya sangat penting dalam mempersepsikan aspek yang tidak menyenangkan dari nyeri.

Glutamat, neurotransmitter lain yang dikeluarkan dari terminal nyeri aferen primer, adalah neurotransmitter eksitatorik utama (lihat h. 116). Glutamat bekerja pada dua reseptor membran plasma berbeda di neuron-neuron tanduk dorsal, dengan dua efek berbeda (lihat h. 178). Pertama, pengikatan glutamat dengan *reseptor AMPA*-nya menyebabkan perubahan permeabilitas yang akhirnya menyebabkan pembentukan potensial aksi di sel tanduk dorsal. Potensial aksi ini menyalurkan pesan nyeri ke pusat-pusat yang lebih tinggi. Kedua, pengikatan glutamat dengan *reseptor NMDA*-nya menyebabkan masuknya Ca^{2+} ke dalam sel tanduk dorsal. Jalur ini tidak terlibat dalam transmisi pesan nyeri. Ca^{2+} malah memicu sistem pembawa pesan kedua yang membuat neuron tanduk dorsal lebih peka daripada biasanya (lihat h. 124-125). Hipereksitabilitas ini ikut berperan meningkatkan sensitivitas daerah yang cedera terhadap pajanan berikutnya rangsangan nyeri atau bahkan rangsangan normal yang tak nyeri, misalnya sentuhan ringan. Bayangkanlah betapa peka-nya kulit anda yang mengalami luka bakar, bahkan terhadap pakaian. Mekanisme lain di luar hipereksitabilitas neuron tanduk dorsal yang ditimbulkan oleh glutamat juga berperan menyebabkan supersensitivitas suatu daerah yang cedera. Sebagai contoh, responsivitas reseptor perifer pendeteksi nyeri dapat ditingkatkan sehingga reseptor tersebut bereaksi lebih kuat terhadap rangsangan berikutnya. Kepekaan yang berlebihan ini mungkin bertujuan untuk mengurangi aktivitas



Gambar 6-8

Jalur nyeri substansi P dan jalur analgesik. (a) Jalur nyeri substansi P. Ketika diaktifkan oleh rangsangan yang mengganggu, sebagian jalur nyeri aferen mengeluarkan substansi P, yang mengaktifkan jalur-jalur nyeri asendens yang memberi masukan kepada berbagai bagian otak untuk pemrosesan beragam aspek dari pengalaman nyeri tersebut. (b) Jalur analgesik. Opiat endogen yang dibebaskan dari jalur-jalur analgesik (peredam nyeri) desendens berikatan dengan reseptor opiat di *synaptic knob* serat nyeri aferen. Pengikatan ini menghambat pelepasan substansi P sehingga transmisi impuls nyeri sepanjang jalur nyeri asendens terhambat.

yang dapat semakin merusak atau mengganggu penyembuhan daerah yang cedera. Hipersensitivitas ini biasanya mereda setelah cedera sembuh.

CATATAN KLINIS. Nyeri kronik, yang kadang-kadang sangat mengganggu, kadang terjadi tanpa disertai kerusakan jaringan. Berbeda dari nyeri yang menyertai cedera jaringan

perifer, yang berfungsi sebagai mekanisme protektif normal untuk memberi tahu tubuh akan kerusakan yang terjadi atau akan terjadi, keadaan nyeri kronik abnormal terjadi akibat kerusakan jalur-jalur nyeri di saraf perifer atau SSP. Nyeri dirasakan karena terbentuknya sinyal abnormal di dalam jalur-jalur nyeri tanpa adanya cedera di jaringan perifer atau

rangsangan nyeri khas. Sebagai contoh, *stroke* yang merusak jalur-jalur asendens dapat menyebabkan sensasi nyeri yang menetap dan abnormal. Nyeri kronik abnormal kadang-kadang digolongkan sebagai *nyeri neuropatik*.

■ Otak memiliki sistem analgesik inheren.

Selain rangkaian neuron yang menghubungkan nosiseptor perifer dengan struktur-struktur SSP yang lebih tinggi untuk persepsi nyeri, SSP juga mengandung **sistem analgesik** penekan nyeri inheren yang menekan penyaluran impuls di jalur nyeri sewaktu impuls tersebut masuk ke medula spinalis. Dua regio diketahui menjadi bagian dari jalur analgesik desendens ini. Rangsangan listrik pada *substansia grisea periaqueductus* (*substansia grisea* yang mengelilingi akuaduktus serebral, suatu saluran sempit yang menghubungkan rongga ventrikel ketiga dan keempat) menghasilkan analgesia kuat, demikian juga stimulasi *formatio retikularis* di dalam batang otak. Sistem analgesik ini menekan nyeri dengan menghambat pelepasan substansi P dari ujung serat nyeri aferen (Gambar 6-8b).

Secara spesifik, sistem analgesik bergantung pada keberadaan **reseptor opiat**. Orang telah lama mengetahui bahwa **morfin**, suatu komponen dalam tanaman opium, adalah suatu analgesik kuat. Para peneliti beranggapan bahwa kecil kemungkinannya bahwa tubuh dianugerahi reseptor opiat hanya untuk berinteraksi dengan bahan kimia yang berasal dari sejenis bunga! Karenanya mereka mulai melakukan penelitian untuk mencari bahan yang secara normal berikatan dengan reseptor opiat ini. Hasilnya adalah penemuan **opiat endogen** (bahan mirip morfin)—*endorfin*, *enkefalin*, dan *dinorfin*—yang penting dalam sistem analgesik alami tubuh. Opiat-opiat endogen ini berfungsi sebagai neurotransmitter analgesik; mereka dibebaskan dari jalur analgesik desendens dan berikatan dengan reseptor opiat di ujung serat nyeri aferen. Pengikatan ini menekan pelepasan substansi P melalui inhibisi prasinaps, sehingga transmisi lebih lanjut sinyal nyeri dihambat (lihat h. 119). Morfin berikatan dengan reseptor opiat yang sama, yang menjelaskan sifat analgesiknya.

Belum jelas bagaimana mekanisme penekan nyeri alami ini diaktifkan dalam keadaan normal. Faktor-faktor yang diketahui memodulasi nyeri adalah olahraga, stres, dan akupunktur. Para peneliti percaya bahwa endorfin dibebaskan selama olahraga berkepanjangan dan mungkin menimbulkan "*runner's high*" ("rasa nikmat" yang dialami pelari jarak jauh). Beberapa jenis stres juga menyebabkan analgesia. Dalam keadaan tertentu, mengemukakan reaksi normal terhadap nyeri oleh organisme yang sedang mengalami stres akan merugikan. Sebagai contoh, ketika dua singa jantan sedang berkelahi untuk mendominasi kelompoknya, menarik diri, lari, atau beristirahat ketika mengalami cedera jelas mengisyaratkan kekalahan. (Lihat fitur penyerta dalam boks, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi, untuk mengetahui bagaimana akupunktur meredakan nyeri).

Kita kini telah menyelesaikan pembahasan tentang sensasi somatik. Seperti yang kini anda ketahui, sensasi somatik dideteksi oleh reseptor yang tersebar luas yang memberi informasi tentang interaksi tubuh dengan lingkungan secara

umum. Di lain pihak, masing-masing dari indera khusus memiliki reseptor yang sangat spesialisik dan terlokalisasi yang berespons terhadap rangsangan lingkungan tertentu. Indera khusus mencakup **penglihatan**, **pendengaran**, **pengecapan**, dan **penciuman**, yang berikut ini akan kita bicarakan, dimulai dari penglihatan.

MATA: PENGLIHATAN

Agar dapat melihat, mata harus menangkap pola pencahayaan di lingkungan sebagai "gambar/bayangan optis" di suatu lapisan sel peka sinar, *retina*, seperti kamera nondigital menangkap bayangan pada film. Seperti film yang dapat diproses menjadi salinan visual dari bayangan asli, citra tersandi di retina disalurkan melalui serangkaian tahap pemrosesan visual yang semakin rumit hingga akhirnya secara sadar dipersepsikan sebagai kemiripan visual dari bayangan asli. Sebelum membahas tahap-tahap yang berperan dalam pemrosesan penglihatan, kita mula-mula akan meneliti bagaimana mata dilindungi dari cedera.

■ Mekanisme protektif membantu mencegah cedera mata.

Terdapat beberapa mekanisme yang membantu melindungi mata dari cedera. Kecuali di bagian anteriornya (depan), bola mata dilindungi oleh kantung tulang tempat mata berada. **Kelopak mata** bekerja sebagai penutup untuk melindungi bagian anterior mata dari gangguan lingkungan. Kelopak mata menutup secara refleks untuk melindungi mata pada keadaan-keadaan yang mengancam, misalnya benda yang datang cepat, sinar yang menyilaukan, dan situasi di mana bagian mata terpajan atau bulu mata tersentuh. Kedipan mata yang berulang membantu menyebarkan **air mata** yang berfungsi sebagai pelumas, pembersih, dan bahan bakterisidal ("mematikan kuman"). Air mata diproduksi secara terus-menerus oleh **kelenjar lakrimal** di sudut lateral atas di bawah kelopak mata. Cairan pencuci mata ini mengalir di atas permukaan anterior mata dan keluar melalui saluran-saluran halus di sudut mata (Gambar 6-9a) untuk akhirnya sampai ke bagian belakang saluran hidung. Sistem drainase ini tidak dapat mengatasi produksi air mata yang berlebihan saat kita menangis sehingga air mata meluap dari mata. Mata juga dilengkapi oleh **bulu mata** yang bersifat protektif, menangkap kotoran halus di udara misalnya debu sebelum masuk ke mata.

■ Mata adalah suatu bola berisi cairan yang terbungkus oleh tiga lapisan jaringan khusus.

Mata adalah struktur bulat berisi cairan yang dibungkus oleh tiga lapisan. Dari bagian paling luar hingga paling dalam, lapisan-lapisan tersebut adalah (1) *sklera/kornea*; (2) *koroid*;

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Akupunktur: Benarkah Bermanfaat?

Terdengar seperti fiksi ilmiah. Bagaimana sebuah jarum yang ditusukkan ke tangan menghilangkan nyeri sakit gigi? **Analgesia akupunktur** (AA), teknik meredakan nyeri dengan menusukkan dan memanipulasi jarum halus di titik-titik kunci, telah dipraktikkan di Cina selama lebih dari 2000 tahun yang lalu tetapi relatif baru bagi ilmu kedokteran Barat dan masih kontroversial di Amerika Serikat.

Sejarah Singkat

Ajaran Cina tradisional menyatakan bahwa penyakit dapat terjadi ketika pola normal aliran energi sehat (disebut Qi; dibaca "chi") yang tepat berada di bawah kulit terganggu, dan akupunktur dapat mengoreksi ketidakseimbangan ini dan memulihkan kesehatan. Banyak ilmuwan Barat skeptis karena, sampai akhir-akhir ini, fenomena ini tidak dapat dijelaskan berdasarkan prinsip-prinsip fisiologis yang diketahui, meskipun telah sangat banyak bukti anekdotal tentang efektivitas AA yang ada di Cina. Dalam dunia kedokteran Barat, keberhasilan akupunktur dianggap sebagai efek plasebo. Istilah *efek plasebo* merujuk kepada suatu bahan kimia atau teknik yang menghasilkan respons yang diinginkan melalui kekuatan sugesti atau pengalihan dan bukan melalui efek langsung.

Karena orang Cina puas dengan bukti anekdotal keberhasilan AA, maka fenomena ini tidak benar-benar diteliti sampai beberapa dekade terakhir, ketika para ilmuwan Eropa dan Amerika mulai mempelajarinya. Akibat upaya-upaya ini, dihasilkan banyak penelitian ilmiah ketat yang mendukung bahwa AA benar-benar bekerja (yaitu, melalui efek fisiologis bukan plasebo/psikologis). Dalam uji-uji klinis terkontrol, 55% sampai

85% pasien tertolong oleh AA. Hilangnya nyeri dilaporkan oleh hanya 30% sampai 35% kontrol plasebo (orang yang beranggapan bahwa mereka mendapat terapi AA yang benar, padahal jarum ditusukkan di tempat yang salah atau tidak cukup dalam). Selain itu, mekanisme kerja AA kini mulai terkuak. Memang, lebih banyak yang diketahui tentang mekanisme fisiologi yang mendasari AA daripada yang mendasari banyak teknik medis konvensional, misalnya anestesia gas.

Mekanisme Kerja

Sangat banyak bukti yang menunjang *hipotesis endorfin akupunktur* sebagai mekanisme primer kerja AA. Menurut hipotesis ini, jarum akupunktur mengaktifkan serat-serat saraf aferen spesifik, yang mengirim impuls ke susunan saraf pusat. Di sini impuls-impuls yang datang mengaktifkan tiga pusat (pusat di medula spinalis, pusat di otak tengah, dan pusat hormonal, unit hipotalamus-hipofisis anterior) untuk menimbulkan analgesia. Para peneliti telah membuktikan bahwa ketiga pusat menghambat penyaluran nyeri melalui pemakaian endorfin dan senyawa-senyawa terkaitnya. Beberapa neurotransmitter lain, misalnya serotonin dan norepinefrin, serta kortisol, hormon utama yang dibebaskan selama stres, juga diperkirakan berperan. (Meredanya nyeri pada kontrol plasebo diperkirakan terjadi akibat para responden plasebo secara tidak sadar mengaktifkan sistem analgesik inheren mereka sendiri).

Akupunktur di Amerika Serikat

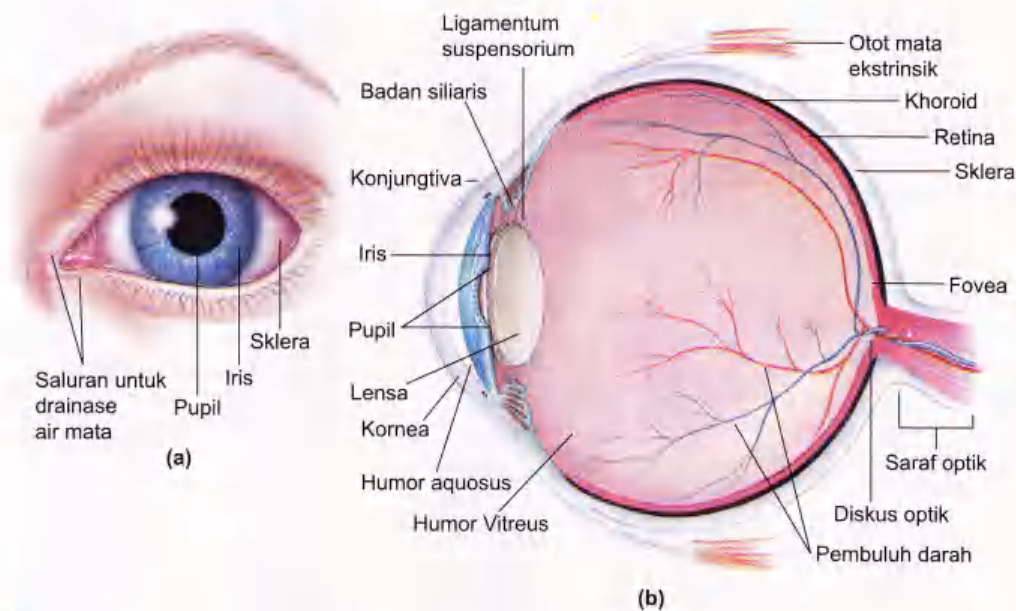
Di Amerika Serikat, AA belum digunakan oleh dunia kedokteran formal, bahkan oleh dokter yang telah

diyakini oleh bukti ilmiah bahwa teknik ini sah. Metodologi AA secara tradisional tidak diajarkan di perguruan tinggi kedokteran AS, dan diperlukan waktu untuk mempelajari teknik ini. AA juga menghabiskan terlalu banyak waktu dibandingkan dengan pemakaian obat. Para dokter Barat yang telah terlatih menggunakan obat untuk mengatasi sebagian besar masalah nyeri umumnya enggan meninggalkan metode-metode yang telah mereka kenal untuk digantikan oleh suatu teknik yang masih asing dan menghabiskan waktu. Akan tetapi, akupunktur semakin disukai sebagai terapi alternatif untuk meredakan nyeri kronik, terutama karena obat analgesik dapat menimbulkan efek samping yang mengganggu. Setelah beberapa dekade diabaikan oleh sebagian besar komunitas kedokteran AS, akupunktur kini mulai memperoleh penghormatan setelah suatu laporan tahun 1997 yang dikeluarkan oleh suatu panel pakar yang ditunjuk oleh National Institute of Health (NIH). Laporan ini, berdasarkan evaluasi terhadap studi-studi klinis yang dipublikasikan, menyimpulkan bahwa akupunktur efektif sebagai terapi alternatif atau tambahan bagi terapi konvensional untuk banyak jenis nyeri dan mual. Karena akupunktur kini sudah diakui oleh NIH maka sebagian perusahaan asuransi kesehatan memelopori penggantian terhadap terapi yang kini telah sah secara ilmiah tersebut, dan sebagian sekolah kedokteran negeri mulai memasukkan teknik ini ke dalam kurikulum mereka. Juga terdapat 40 sekolah akupunktur terakreditasi nasional bagi nondokter. Dari 13.000 praktisi akupunktur berlisensi di Amerika Serikat, hanya 3.000 yang merupakan dokter.

badan siliaris/iris; dan (3) *retina* (Gambar 6-9b). Sebagian besar bola mata ditutupi oleh suatu lapisan kuat jaringan ikat, **sklera**, yang membentuk bagian putih mata (Gambar 6-9a). Di sebelah anterior, lapisan luar terdiri dari **kornea** transparan, yang dapat ditembus oleh berkas cahaya untuk masuk ke interior mata. Lapisan tengah di bawah sklera adalah **khoroid**, yang berpigmen banyak dan mengandung banyak pembuluh darah yang memberi nutrisi bagi retina. Lapisan koroid di sebelah anterior mengalami spesialisasi membentuk *badan siliaris* dan *iris*, yang akan segera kita bahas. Lapisan paling dalam di bawah koroid adalah **retina**, yang terdiri dari lapisan berpigmen di sebelah luar dan lapisan jaringan saraf di sebelah dalam. Yang terakhir, mengandung **sel batang**

(*rods*) dan **sel kerucut** (*cones*), fotoreseptor yang mengubah energi cahaya menjadi impuls saraf. Seperti dinding hitam sebuah studio foto, pigmen di koroid dan retina menyerap sinar setelah sinar mengenai retina untuk mencegah pantulan atau pembuyaran sinar di dalam mata.

Bagian interior mata terdiri dari dua rongga berisi cairan yang dipisahkan oleh sebuah **lensa** elips, yang semuanya transparan agar cahaya dapat menembus mata dari kornea hingga ke retina. Rongga posterior (belakang) yang lebih besar antara lensa dan retina mengandung bahan setengah cair mirip gel, **humor vitreus**. Humor vitreus penting untuk mempertahankan bentuk bola mata agar tetap bulat. Rongga anterior antara kornea dan lensa mengandung cairan jernih encer,



Gambar 6-9

Struktur mata. (a) Pandangan depan eksternal. (b) Pandangan sagital internal.

humor aquosus. Humor aquosus membawa nutrisi untuk kornea dan lensa, yaitu dua struktur yang tidak memiliki aliran darah. Adanya pembuluh darah di struktur-struktur ini akan mengganggu lewatnya cahaya ke fotoreseptor.

Humor aquosus dihasilkan dengan kecepatan sekitar 5 ml/hari oleh suatu jaringan kapiler di dalam **badan siliaris**, suatu turunan khusus lapisan koroid anterior. Cairan ini mengalir ke suatu kanal di tepi kornea dan akhirnya masuk ke darah (Gambar 6-10).

CATATAN KLINIS. Jika humor aquosus tidak dikeluarkan secepat pembentukannya (sebagai contoh, akibat sumbatan di saluran drainasenya) maka kelebihan cairan ini akan menumpuk di rongga anterior, menimbulkan peningkatan tekanan di dalam mata. Keadaan ini dikenal sebagai **glaukoma**. Kelebihan *aqueous humor* akan mendorong lensa ke belakang ke dalam *vitreous humor*, yang selanjutnya akan menekan lapisan saraf dalam retina. Penekanan ini menyebabkan kerusakan retina dan nervus optikus yang dapat menyebabkan kebutaan jika keadaan ini tidak diatasi.

■ Jumlah cahaya yang masuk ke mata dikontrol oleh iris.

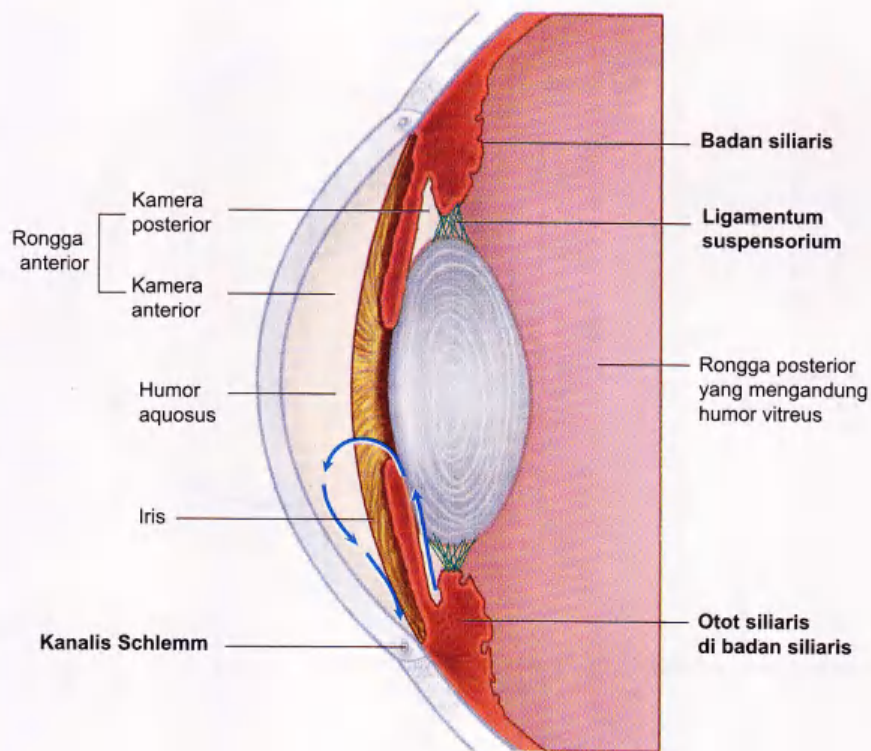
Tidak semua cahaya yang melewati kornea mencapai fotoreseptor peka cahaya, karena adanya iris, suatu otot polos tipis berpigmen yang membentuk struktur mirip cincin di dalam *aqueous humor* (Gambar 6-9a dan b). Pigmen di iris memberi warna mata. Berbagai bercak, garis, atau nuansa lain pada iris bersifat unik bagi setiap orang sehingga iris menjadi dasar bagi teknologi identifikasi terkini. Pengenalan pola iris oleh kamera video yang menangkap bayangan iris dan menerjemahkannya ke dalam kode komputer lebih

terjamin (sedikit kesalahannya) dibandingkan sidik jari atau bahkan uji DNA.

Lubang bundar di bagian tengah iris tempat masuknya cahaya ke interior mata adalah **pupil**. Ukuran lubang ini dapat disesuaikan oleh kontraksi otot-otot iris untuk menerima sinar lebih banyak atau lebih sedikit, seperti diafragma yang mengontrol jumlah cahaya yang masuk ke kamera. Iris mengandung dua set anyaman otot polos, satu *sirkular* (serat-serat otot berjalan seperti cincin di dalam iris) dan satu *radial* (serat mengarah ke luar dari tepi pupil seperti jari-jari roda sepeda) (Gambar 6-11). Karena serat otot memendek ketika berkontraksi maka pupil menjadi lebih kecil ketika **otot sirkular** (atau **konstriktor**) berkontraksi dan membentuk cincin yang lebih kecil. Konstriksi pupil refleks ini terjadi pada keadaan sinar terang untuk mengurangi jumlah cahaya yang masuk ke mata. Jika **otot radial** (atau **dilator**) berkontraksi maka ukuran pupil bertambah. Dilatasi pupil ini terjadi pada cahaya temaram agar sinar yang masuk ke mata lebih banyak. Otot-otot iris dikendalikan oleh sistem saraf otonom. Serat saraf parasimpatis menyinari otot sirkular (menyebabkan konstriksi pupil) sementara serat simpatis menyinari otot radial (menyebabkan dilatasi pupil).

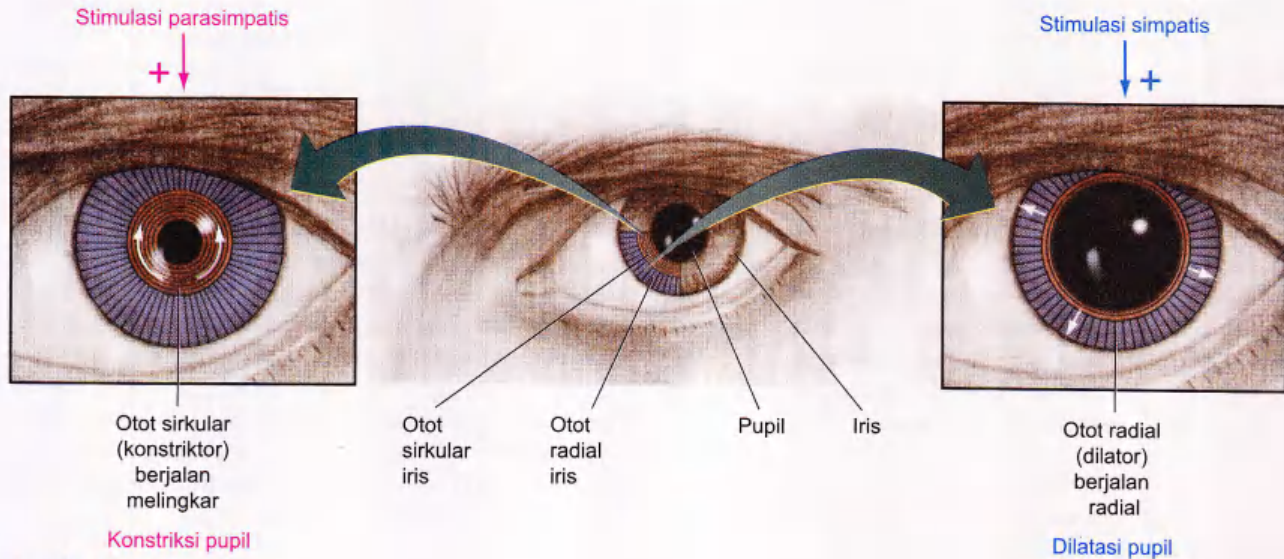
■ Mata membiaskan sinar yang masuk untuk memfokuskan bayangan di retina.

Sinar/cahaya adalah suatu bentuk radiasi elektromagnetik yang terdiri dari paket-paket energi mirip partikel yang dinamai **foton** yang berjalan dalam bentuk gelombang. Jarak antara dua puncak gelombang dikenal sebagai **panjang gelombang** (Gambar 6-12). Panjang gelombang dalam spektrum elektromagnetik berkisar dari 10^{-14} m (seperkuadriliun meter, misalnya pada



Gambar 6-10

Pembentukan dan drainase humor aquosus. Humor aquosus dibentuk oleh anyaman kapiler di badan siliar, kemudian mengalir ke dalam kanal Schlemm, dan akhirnya masuk ke darah.

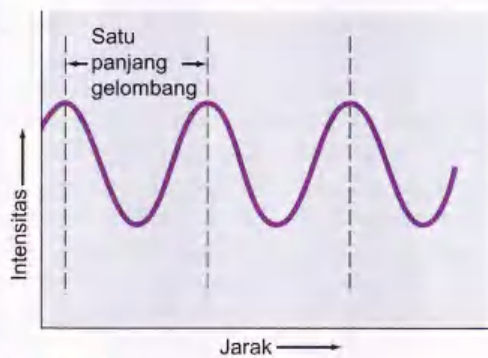


Gambar 6-11

Kontrol ukuran pupil.

berkas sinar kosmik yang sangat pendek) hingga 10^4 m (10 km, misalnya gelombang radio yang panjang) (Gambar 6-13). Foto-reseptor di mata hanya peka terhadap panjang gelombang antara 400 dan 700 nanometer (nm; sepermilyar meter). Karena itu,

cahaya tampak hanyalah sebagian kecil dari spektrum elektromagnetik total. Sinar dari berbagai panjang gelombang dalam rentang sinar tampak dipersepsikan sebagai sensasi warna yang berbeda-beda. Panjang gelombang yang lebih pendek dilihat



Gambar 6-12

Sifat suatu gelombang elektromagnetik. Panjang gelombang adalah jarak antara dua puncak gelombang. Intensitas adalah amplitudo gelombang.

sebagai warna ungu dan biru; panjang gelombang yang lebih panjang diinterpretasikan sebagai oranye dan merah.

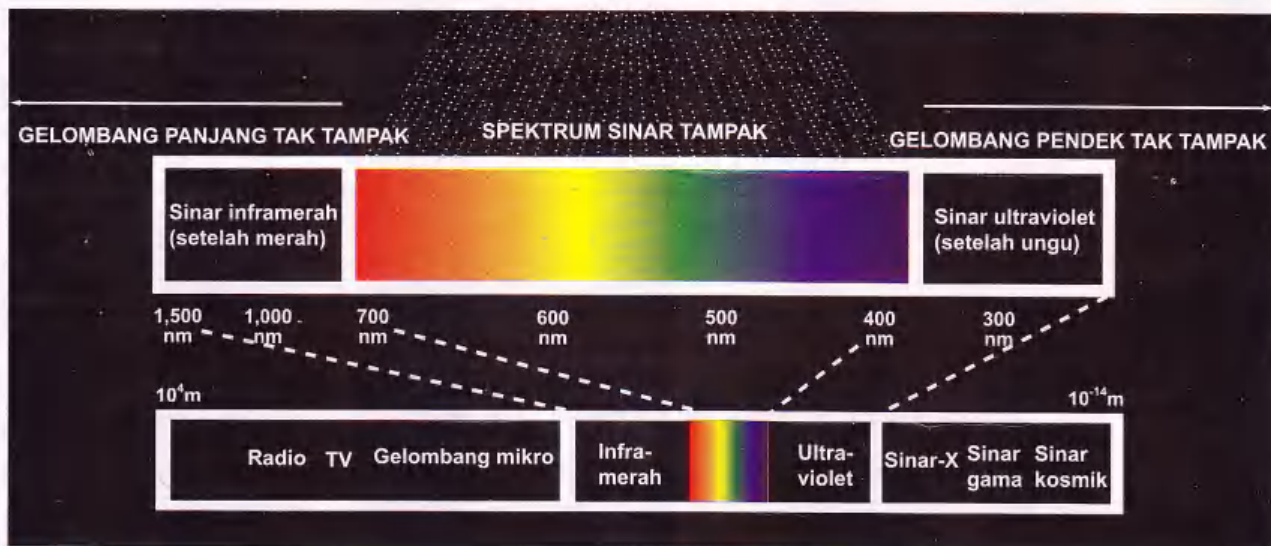
Selain memiliki panjang gelombang bervariasi, energi cahaya juga bervariasi dalam **intensitasnya**; yaitu, amplitudo, atau tinggi gelombang (Gambar 6-12). Menyuramkan

suatu cahaya merah yang terang tidak mengubah warnanya, hanya menyebabkannya kurang terang atau kurang intens.

Gelombang cahaya mengalami *divergensi* (memancar keluar) ke semua arah dari setiap titik sumber cahaya. Gerakan maju suatu gelombang cahaya dalam arah tertentu dikenal sebagai **berkas cahaya**. Berkas cahaya divergen yang mencapai mata harus dibelokkan ke dalam agar dapat difokuskan kembali ke suatu titik (**titik fokus**) di retina peka cahaya agar diperoleh bayangan akurat sumber cahaya (Gambar 6-14).

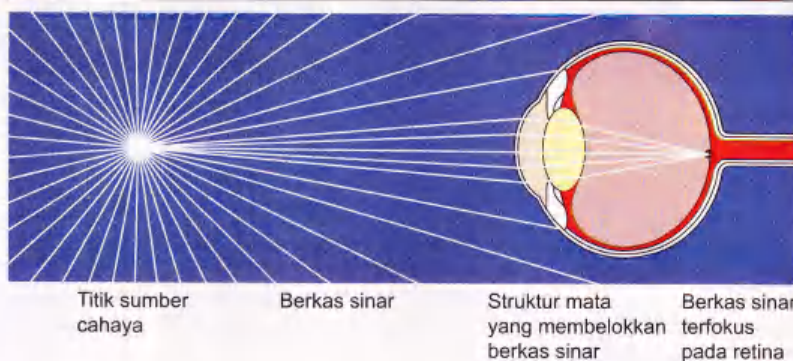
PROSES REFRAKSI

Sinar berjalan lebih cepat melalui udara daripada melalui media transparan lain misalnya air dan kaca. Ketika masuk ke suatu medium dengan densitas tinggi, berkas cahaya melambat (yang sebaliknya juga berlaku). Arah berkas berubah jika cahaya tersebut mengenai permukaan medium baru dalam sudut yang tidak tegak lurus (Gambar 6-15). Berbeloknya berkas sinar dikenal sebagai **refraksi (pembiasan)**. Pada permukaan melengkung seperti lensa, semakin besar kelengkungan, semakin besar derajat pembelokan dan semakin kuat lensa. Ketika suatu berkas cahaya mengenai permukaan lengkung suatu benda dengan densitas lebih besar maka arah refraksi ber-



Gambar 6-13

Spektrum elektromagnetik. Panjang gelombang dalam spektrum elektromagnetik terentang dari kurang dari 10^{-14} m hingga 10^4 m. Spektrum sinar tampak mencakup panjang gelombang antara 400 sampai 700 nanometer (nm).



Gambar 6-14

Pemfokusan berkas sinar divergen. Berkas sinar yang divergen harus dibelokkan ke dalam agar dapat terfokus.

gantung pada sudut kelengkungan (Gambar 6-16). Permukaan **konveks** melengkung keluar (cembung, seperti permukaan luar sebuah bola), sementara permukaan **konkaf** melengkung ke dalam (cekung, seperti gua). Permukaan konveks menyebabkan konvergensi berkas sinar, membawa berkas-berkas tersebut lebih dekat satu sama lain. Karena konvergensi penting untuk membawa suatu bayangan ke titik fokus, maka permukaan refraktif mata berbentuk konveks. Permukaan konkaf membenturkan berkas sinar (divergensi). Lensa konkaf bermanfaat untuk mengoreksi kesalahan refraktif tertentu mata, misalnya berpenglihatan dekat.

STRUKTUR REFRAKTIF MATA

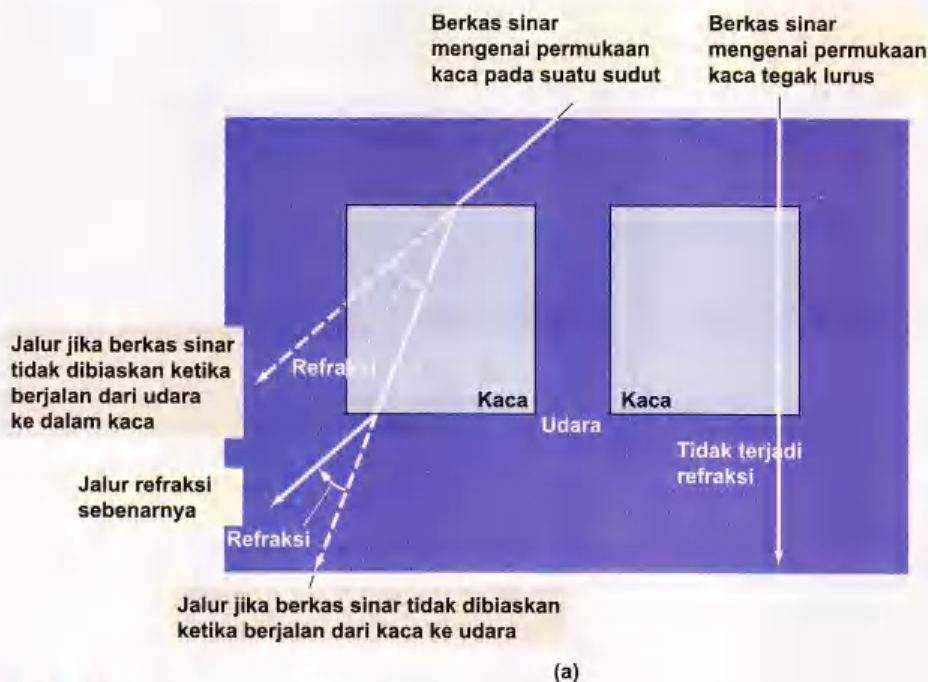
Dua struktur yang paling penting dalam kemampuan refraktif mata adalah kornea dan lensa. Permukaan kornea yang melengkung, struktur pertama yang dilewati oleh sinar sewaktu sinar tersebut masuk mata, berperan paling besar dalam kemampuan refraktif total mata karena perbedaan dalam densitas pada pertemuan udara-kornea jauh lebih besar daripada perbedaan dalam densitas antara lensa dan cairan di sekitarnya. Pada **astigmatisme**, kelengkungan kornea tidak rata sehingga berkas sinar mengalami refraksi yang tidak sama. Kemampuan refraktif kornea seseorang tidak berubah, karena kelengkungan kornea tidak pernah berubah. Sebaliknya, kemampuan refraktif lensa dapat diubah-ubah dengan mengubah kelengkungannya sesuai kebutuhan untuk melihat dekat atau jauh.

Berkas cahaya dari sumber sinar yang berjarak lebih dari 20 kaki (≈ 6 meter) dianggap paralel pada saat berkas tersebut

mencapai mata. Sebaliknya, berkas cahaya yang berasal dari benda dekat masih tetap berdivergensi ketika mencapai mata. Untuk kemampuan refraktif tertentu mata, diperlukan jarak lebih jauh di belakang lensa untuk membawa berkas divergen suatu sumber cahaya yang dekat ke titik fokus daripada membawa berkas paralel suatu sumber cahaya yang jauh ke titik fokus (Gambar 6-17a dan b). Akan tetapi, pada mata tertentu, jarak antara lensa dan retina selalu sama. Karena itu, tidak terdapat jarak yang lebih jauh setelah lensa untuk membawa bayangan benda dekat ke fokus. Namun agar penglihatan jelas maka struktur-struktur refraktif mata harus membawa bayangan dari sumber cahaya jauh atau dekat ke fokus di retina. Jika suatu bayangan sudah terfokus sebelum mencapai retina atau belum terfokus ketika mencapai retina, maka bayangan tersebut akan terlihat kabur (Gambar 6-18). Untuk membawa bayangan dari sumber cahaya dekat dan jauh jatuh di titik fokus di retina (yaitu dalam jarak yang sama) maka harus digunakan lensa yang lebih kuat untuk sumber cahaya dekat (Gambar 6-17c). Marilah kita melihat bagaimana kekuatan lensa dapat disesuaikan berdasarkan kebutuhan.

■ Akomodasi meningkatkan kekuatan lensa untuk melihat dekat.

Kemampuan menyesuaikan kekuatan lensa dikenal sebagai **akomodasi**. Kekuatan lensa bergantung pada bentuknya, yang selanjutnya dikendalikan oleh otot siliaris.



Gambar 5-15

Refraksi. Suatu berkas sinar dibelokkan (mengalami refraksi, dibiaskan) ketika mengenai permukaan suatu medium yang densitasnya berbeda dari medium yang sedang dijalani oleh berkas tersebut (sebagai contoh, berpindah dari udara ke dalam kaca) pada setiap sudut kecuali tegak lurus terhadap permukaan medium baru. (b) Pensil di dalam gelas tampak berbelok. Yang sebenarnya terjadi adalah bahwa berkas sinar yang sampai ke kamera (atau mata anda) mengalami pembiasan ketika melalui air, kemudian kaca, dan kemudian udara. Karena itu, pensil tampak terdistorsi.

Otot siliaris adalah bagian dari badan siliar, suatu struktur khusus lapisan koroid bagian anterior. Badan siliaris memiliki dua komponen utama: otot siliaris dan anyaman kapiler yang menghasilkan humor aquosus (lihat Gambar 6-10). Otot siliaris adalah suatu cincin melingkar otot polos yang melekat ke lensa melalui **ligamentum suspensorium** (Gambar 6-19a dan b).

Ketika otot siliaris melemas, ligamentum suspensorium menegang, dan ligamentum ini menarik lensa menjadi bentuk gepeng dan kurang refraktif (Gambar 6-19c). Sewaktu otot ini berkontraksi, kelingingnya berkurang sehingga tegangan pada ligamentum suspensorium berkurang (Gambar 6-19d). Ketika tarikan ligamentum suspensorium pada lensa berkurang, lensa menjadi lebih bulat karena elastisitas inherennya. Meningkatnya kelengkungan karena lensa menjadi lebih bulat akan meningkatkan kekuatan lensa dan lebih membelokkan berkas sinar. Pada mata normal, otot siliaris melemas dan lensa menggepeng untuk melihat jauh, tetapi otot ini berkontraksi agar lensa menjadi lebih konveks dan lebih kuat untuk melihat dekat. Otot siliaris dikontrol oleh sistem saraf otonom, dengan stimulasi simpatis menyebabkan relaksasi dan stimulasi parasimpatis menyebabkannya berkontraksi.

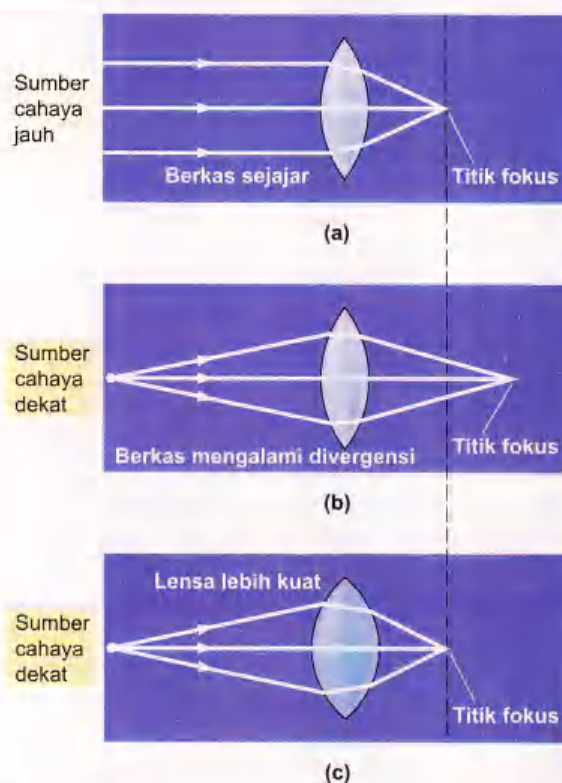


Gambar 6-16

Refraksi oleh lensa konveks dan konkaf. (a) Lensa dengan permukaan konveks, yang menyebabkan konvergensi berkas sinar (mendekatkan berkas-berkas tersebut satu sama lain). (b) Lensa dengan permukaan konkaf, yang menyebabkan divergensi berkas sinar (memisahkan berkas-berkas tersebut semakin jauh satu sama lain).

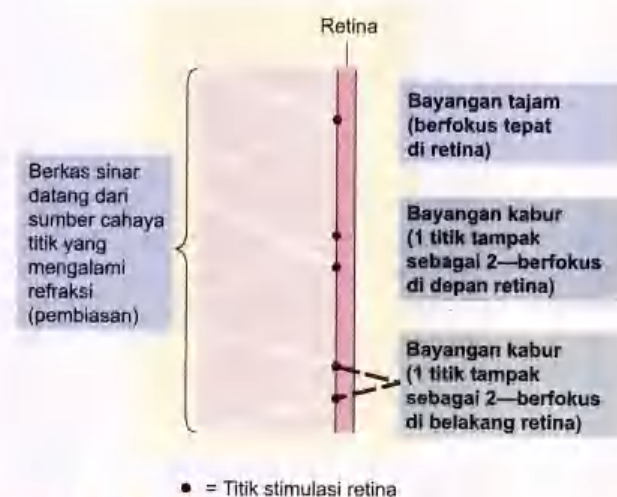
CATATAN KLINIS. Lensa dibentuk oleh sekitar 1000 lapisan sel yang menghancurkan nukleus dan organelnya sewaktu dalam pembentukan sehingga sel-sel tersebut benar-benar transparan. Karena tidak memiliki DNA dan perangkat pembentuk protein maka sel-sel lensa matur tidak dapat memperbaiki diri atau menghasilkan sel baru. Sel-sel di bagian tengah lensa mengalami kesialan ganda. Tidak saja berusia paling tua, sel-sel ini juga terletak paling jauh dari humor aquosus, sumber nutrisi lensa. Dengan bertambahnya usia, sel-sel di bagian tengah yang tidak dapat diperbarui ini mati dan menjadi kaku. Dengan berkurangnya elastisitas, lensa tidak lagi dapat mengambil bentuk sferis yang dibutuhkan untuk mengakomodasi bayangan benda dekat. Pengurangan kemampuan akomodasi terkait usia ini, **presbiopia**, mengenai sebagian besar orang pada usia pertengahan (45 sampai 50), sehingga mereka perlu mengenakan lensa korektif untuk melihat dekat (membaca).

Dalam keadaan normal, serat-serat elastik di lensa bersifat transparan. Serat-serat ini kadang menjadi keruh (opak) sehingga



Gambar 6-17

Pemfokusan bayangan dari sumber sinar jauh dan dekat. (a) Berkas dari sumber sinar jauh (lebih dari 20 kaki atau 6 meter dari mata) telah berjalan sejajar ketika mencapai mata. (b) Berkas dari sumber sinar dekat (kurang dari 20 kaki atau 6 meter dari mata) masih mengalami divergensi ketika mencapai mata. Diperlukan jarak yang lebih jauh bagi suatu lensa dengan kekuatan tertentu untuk membelokkan berkas divergen dari suatu sumber sinar dekat ke titik fokus dibandingkan dengan berkas sejajar dari sumber sinar jauh. (c) Untuk memfokuskan sumber cahaya jauh dan dekat pada jarak yang sama (jarak antara lensa dan retina), harus digunakan lensa yang lebih kuat untuk sumber cahaya dekat.



Gambar 6-18

Perbandingan bayangan yang berfokus dan tidak berfokus di retina.

berkas sinar tidak dapat menembusnya, suatu kondisi yang dikenal sebagai **katarak**. Lensa yang cacat ini biasanya dapat dikeluarkan secara bedah dan penglihatan dipulihkan dengan pemasangan lensa artifisial atau dengan kacamata kompensasi.

Gangguan penglihatan lain yang umum dijumpai adalah *berpenglihatan dekat* (*miopia*) dan *berpenglihatan jauh* (*hiperopia*). Pada mata normal (*emetropia*) (Gambar 6-20a), sumber cahaya jauh difokuskan di retina tanpa akomodasi, sementara dengan akomodasi kekuatan lensa ditingkatkan untuk membawa sumber cahaya dekat ke fokus. Pada *miopia* (Gambar 6-20b1), karena bola mata terlalu panjang atau lensa terlalu kuat, maka sumber cahaya dekat dibawa ke fokus di retina tanpa akomodasi (meskipun akomodasi dalam keadaan normal digunakan untuk melihat benda dekat), sementara sumber cahaya jauh terfokus di depan retina dan tampak kabur. Karena itu, orang dengan miopia memiliki penglihatan dekat yang lebih baik daripada penglihatan jauh, suatu keadaan yang dapat diperbaiki dengan lensa konkaf (Gambar 6-20b2). Pada hiperopia (Gambar 6-20c1), bola mata terlalu pendek atau lensa terlalu lemah. Benda jauh difokuskan di retina hanya dengan akomodasi, sedangkan benda dekat terfokus di belakang retina bahkan dengan akomodasi dan, karenanya, tampak kabur. Karena itu, orang dengan hiperopia memiliki penglihatan jauh lebih baik daripada penglihatan dekat, suatu keadaan yang dapat dikoreksi dengan lensa konveks (Gambar 6-20c2). Kini banyak orang memilih mengompensasi kesalahan refraktif ini dengan bedah mata laser (misalnya LASIK) untuk secara permanen mengubah bentuk kornea serta tidak lagi menggunakan kaca mata korektif atau lensa kontak.

■ Sinar harus melewati beberapa lapisan retina sebelum mencapai fotoreseptor.

Fungsi utama mata adalah memfokuskan berkas cahaya dari lingkungan ke sel batang dan sel kerucut, sel fotoreseptor

retina. Fotoreseptor kemudian mengubah energi cahaya menjadi sinyal listrik untuk ditransmisikan ke SSP.

Bagian retina yang mengandung fotoreseptor sebenarnya adalah kelanjutan (perluasan) dari SSP dan bukan suatu organ perifer terpisah. Selama perkembangan mudigah, sel-sel retina “mundur” dari sistem saraf, sehingga lapisan-lapisan retina, yang mengejutkan, menghadap ke belakang! Bagian saraf dari retina terdiri dari tiga lapisan sel peka rangsang (Gambar 6-21): (1) lapisan paling luar (paling dekat dengan koroid) yang mengandung **sel batang** dan **sel kerucut**, yang ujung-ujungnya menghadap ke koroid (menjauhi sinar datang); (2) lapisan tengah **sel bipolar**; dan (3) lapisan dalam **sel ganglion**. Akson-akson sel ganglion menyatu untuk membentuk **saraf optik**, yang keluar dari retina tidak tepat dari bagian tengah. Titik di retina tempat saraf optik keluar dan pembuluh darah berjalan disebut **diskus optikus** (Gambar 6-9b). Bagian ini sering disebut sebagai **bintik buta**; tidak ada bayangan yang dapat dideteksi di bagian ini karena tidak adanya sel kerucut dan sel batang (Gambar 6-22). Dalam keadaan normal kita tidak menyadari adanya bintik buta ini karena pemrosesan di sentral agaknya “mengisi” kekosongan ini. Anda dapat mengetahui keberadaan bintik buta anda sendiri dengan demonstrasi sederhana (Gambar 6-23).

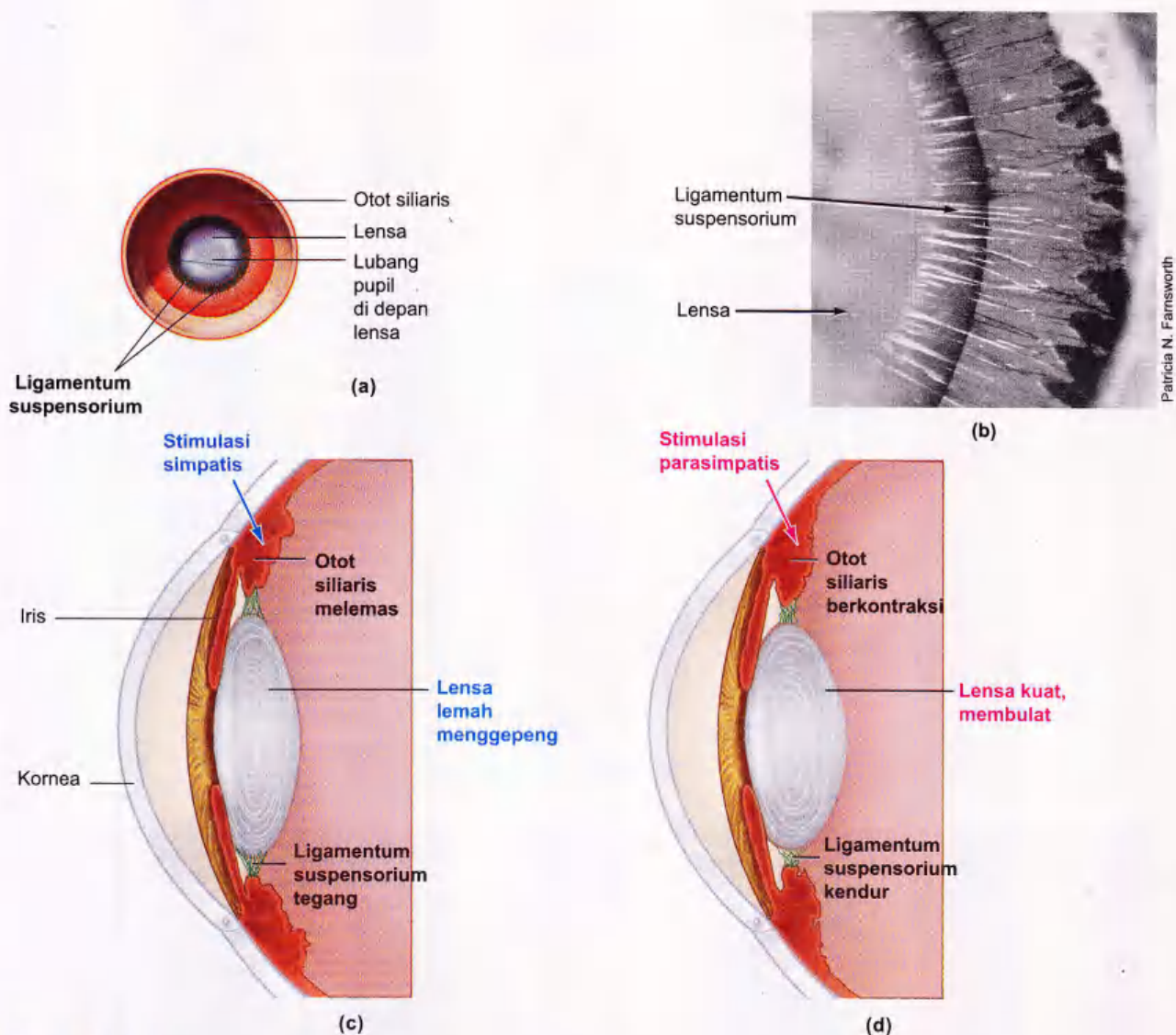
Sinar harus melewati lapisan ganglion dan bipolar sebelum mencapai fotoreseptor di semua bagian retina kecuali di fovea. Di **fovea**, yaitu cekungan seukuran pentul jarum yang terletak tepat di tengah retina, lapisan sel ganglion dan bipolar tersisih ke tepi sehingga cahaya langsung mengenai fotoreseptor (Gambar 6-9b). Gambaran ini, disertai oleh kenyataan bahwa hanya sel kerucut (dengan ketajaman atau kemampuan diskriminatif yang lebih besar daripada sel batang) ditemukan di bagian ini, menyebabkan fovea menjadi titik dengan penglihatan paling jelas. Pada kenyataannya, fovea memiliki konsentrasi sel kerucut tertinggi di retina. Karena itu, kita memutar mata kita agar bayangan benda yang sedang kita lihat terfokus di fovea. Daerah tepat di sekitar fovea, **makula lutea**, juga memiliki konsentrasi sel kerucut yang tinggi dan ketajaman lumayan (Gambar 6-22). Namun, ketajaman makula lebih rendah daripada fovea, karena adanya lapisan sel ganglion dan bipolar di atas makula.

CATATAN KLINIS. **Degenerasi makula** adalah penyebab utama kebutaan di dunia Barat. Keadaan ini ditandai oleh hilangnya fotoreseptor di makula lutea seiring dengan penambahan usia. Penderita mengalami penglihatan “donat”. Mereka menderita gangguan di bagian tengah lapang pandang, yang normalnya memiliki ketajaman paling tinggi, dan hanya memiliki penglihatan perifer yang kerajamannya kurang.

■ Fototransduksi oleh sel retina mengubah rangsangan cahaya menjadi sinyal saraf.

Fotoreseptor (sel batang dan sel kerucut) terdiri dari tiga bagian (Gambar 6-24a):

1. *Segmen luar*, yang terletak paling dekat dengan eksterior mata, menghadap ke koroid. Bagian ini mendeteksi rangsangan cahaya.



Gambar 6-19

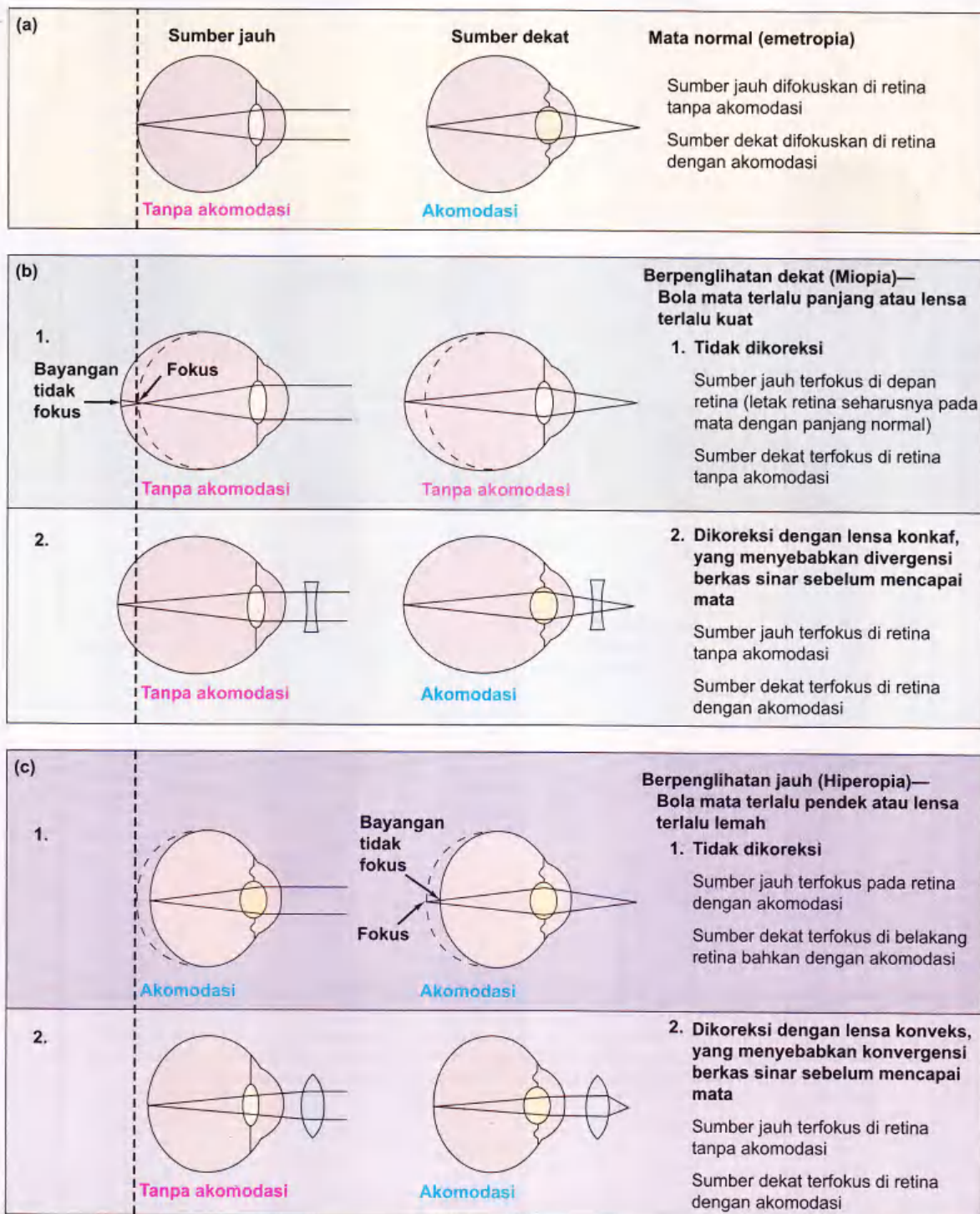
Mekanisme akomodasi. (a) Gambaran skematik ligamentum suspensorium yang berjalan dari otot siliaris ke tepi luar lensa. (b) Gambar pemindaian mikroskop elektron yang memperlihatkan ligamentum suspensorium melekat ke lensa. (c) Ketika otot siliaris melemas, ligamentum suspensorium menegang, memberi tegangan/tarikan pada lensa sehingga lensa menjadi datar dan lemah. (d) Ketika otot siliaris berkontraksi, ligamentum suspensorium menjadi kendur dan tegangan/tarikan pada lensa berkurang. Lensa kemudian dapat mengambil bentuk bulat dan menjadi lebih kuat karena elastisitasnya.

2. *Segmen dalam*, yang terletak di bagian tengah fotoreseptor. Bagian ini mengandung perangkat metabolik sel.
3. *Terminal sinaps*, yang terletak paling dekat dengan bagian interior mata, menghadap ke sel bipolar. Bagian ini menyalurkan sinyal yang dihasilkan fotoreseptor karena stimulasi cahaya ke sel-sel selanjutnya di jalur penglihatan.

Segmen luar, yang berbentuk batang pada sel batang dan kerucut pada sel kerucut (Gambar 6-24a), terdiri dari tumpukan lempeng-lempeng membranosa gepeng yang mengandung banyak molekul *fotopigmen* peka cahaya. Setiap retina mengandung sekitar 150 juta fotoreseptor, dan lebih dari satu

milyar molekul fotopigmen mungkin terkemas di dalam segmen luar setiap fotoreseptor.

Fotopigmen mengalami perubahan kimiawi ketika diaktifkan oleh sinar. Melalui serangkaian tahap, perubahan yang dipicu oleh cahaya ini dan pengaktifan fotopigmen yang kemudian terjadi menyebabkan terbentuknya potensial reseptor yang akhirnya menghasilkan potensial aksi. Potensial aksi menyalurkan informasi ini ke otak untuk pemrosesan visual. Fotopigmen terdiri dari dua komponen: **opsin**, suatu protein yang merupakan bagian integral dari membran diskus; dan **retinen**, suatu turunan vitamin A yang terikat di bagian dalam molekul opsin (Gambar 6-24b). Retinen adalah bagian fotopigmen yang menyerap cahaya. Terdapat empat fotopigmen

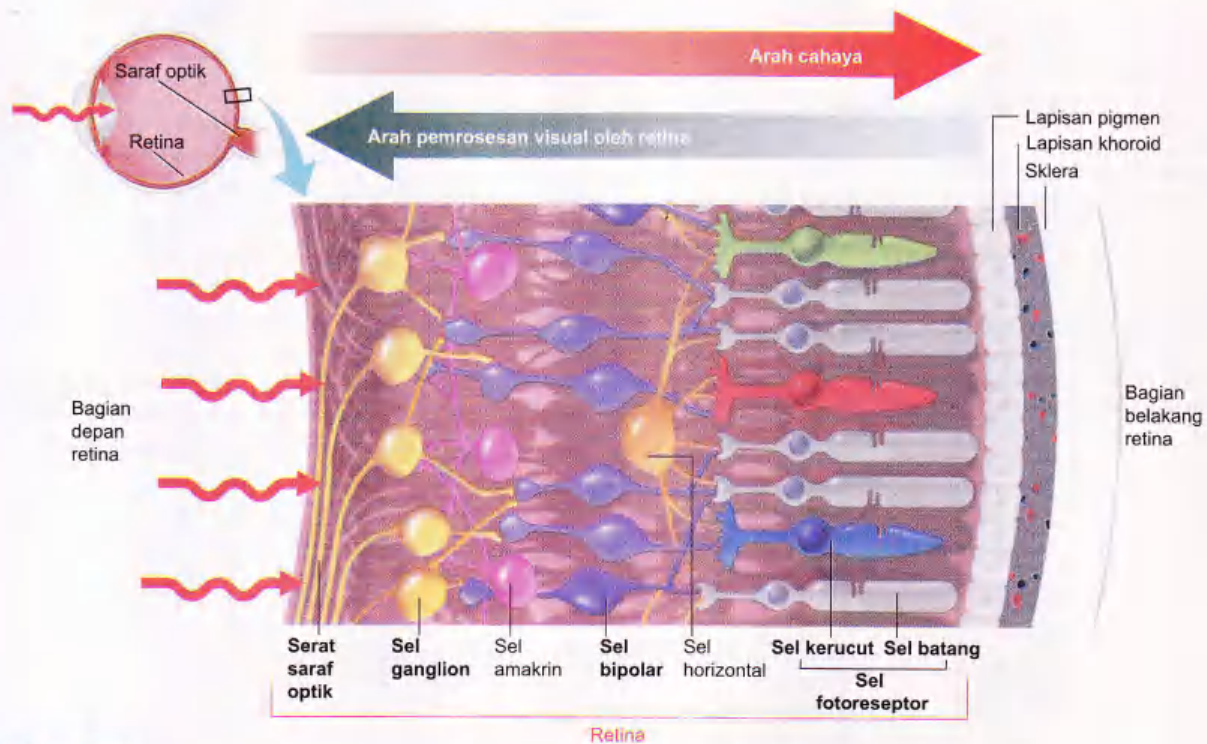


Gambar 6-20

Emetropia, miopia, dan hiperopia. Gambar ini membandingkan penglihatan jauh dan penglihatan dekat. (a) pada mata normal dengan (b) mata berpenglihatan dekat dan (c) mata berpenglihatan jauh baik dalam keadaan (1) tidak dikoreksi maupun (2) terkoreksi. Garis terputus-putus vertikal mencerminkan jarak normal retina dari kornea; yaitu, tempat bayangan dibawa ke fokus oleh struktur-struktur refraktif pada mata normal.

berbeda, satu di sel batang dan masing-masing satu di ketiga jenis sel kerucut. Keempat fotopigmen ini menyerap panjang gelombang sinar yang berbeda-beda. **Rodopsin**, fotopigmen sel batang, menyerap semua panjang gelombang cahaya tampak. Dengan menggunakan masukan visual dari sel batang, otak

tidak dapat membedakan antara berbagai panjang gelombang dalam spektrum sinar tampak. Karena itu, sel batang hanya memberi bayangan abu-abu dengan mendeteksi perbedaan intensitas, bukan perbedaan warna. Fotopigmen di ketiga jenis sel kerucut—**sel kerucut merah**, **hijau**, dan **biru**—berespons



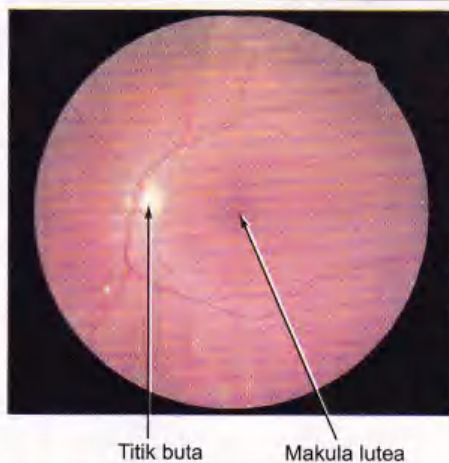
Gambar 6-21

Lapisan retina. Jalur penglihatan retina berjalan dari sel fotoreseptor (sel kerucut dan sel batang, yang ujung-ujung peka-cahayanya menghadap ke koroid menjauhi sinar yang datang) ke sel bipolar dan ke sel ganglion. Sel horizontal dan sel amakrin bekerja lokal untuk mengolah masukan penglihatan di retina.

secara selektif terhadap berbagai panjang gelombang cahaya, menyebabkan kita dapat melihat warna.

Fototransduksi, proses pengubahan rangsangan cahaya menjadi sinyal listrik, pada dasarnya sama untuk semua foto-

reseptor, tetapi mekanismenya bertentangan dengan cara biasa reseptor berespons terhadap stimulus adekuatnya. Reseptor biasanya mengalami *depolarisasi* jika dirangsang, tetapi fotoreseptor mengalami *hiperpolarisasi* ketika menyerap cahaya. Marilah kita mula-mula memeriksa keadaan fotoreseptor dalam keadaan gelap, kemudian melihat apa yang terjadi ketika fotoreseptor terpajan ke cahaya.



A. L. Bum/Visual Unlimited

Gambar 6-22

Pandangan retina yang terlihat melalui sebuah oftalmoskop. Dengan oftalmoskop, suatu instrumen berlampu untuk melihat retina, diskus optikus (bintik buta) dan makula lutea dapat terlihat di dalam retina di bagian belakang mata.

AKTIVITAS FOTOSEPTOR DALAM GELAP

Membran plasma segmen luar fotoreseptor mengandung saluran Na^+ bergerbang kimia. Tidak seperti semua saluran bergerbang kimiawi lainnya yang berespons terhadap pembawa pesan kimiawi ekstrasel, saluran ini berespons terhadap pembawa pesan kedua internal, **GMP siklik** atau **cGMP** (guanosin monofosfat siklik). Pengikatan cGMP ke saluran Na^+ ini membuat saluran ini tetap terbuka. Tanpa cahaya, konsentrasi cGMP tinggi (Gambar 6-25a). Karena itu, saluran Na^+ fotoreseptor, tidak seperti kebanyakan fotoreseptor, terbuka jika tidak terdapat rangsangan, yaitu dalam keadaan gelap. Kebocoran pasif Na^+ masuk ke sel menyebabkan depolarisasi fotoreseptor. Penyebaran pasif depolarisasi ini dari segmen luar (tempat lokasi saluran Na^+) ke ujung sinaps (tempat penyimpanan neurotransmitter fotoreseptor) membuat saluran Ca^{2+} berpintu voltase di ujung sinaps tetap terbuka. Masuknya kalsium memicu pelepasan neurotransmitter dari ujung sinaps selama dalam keadaan gelap.

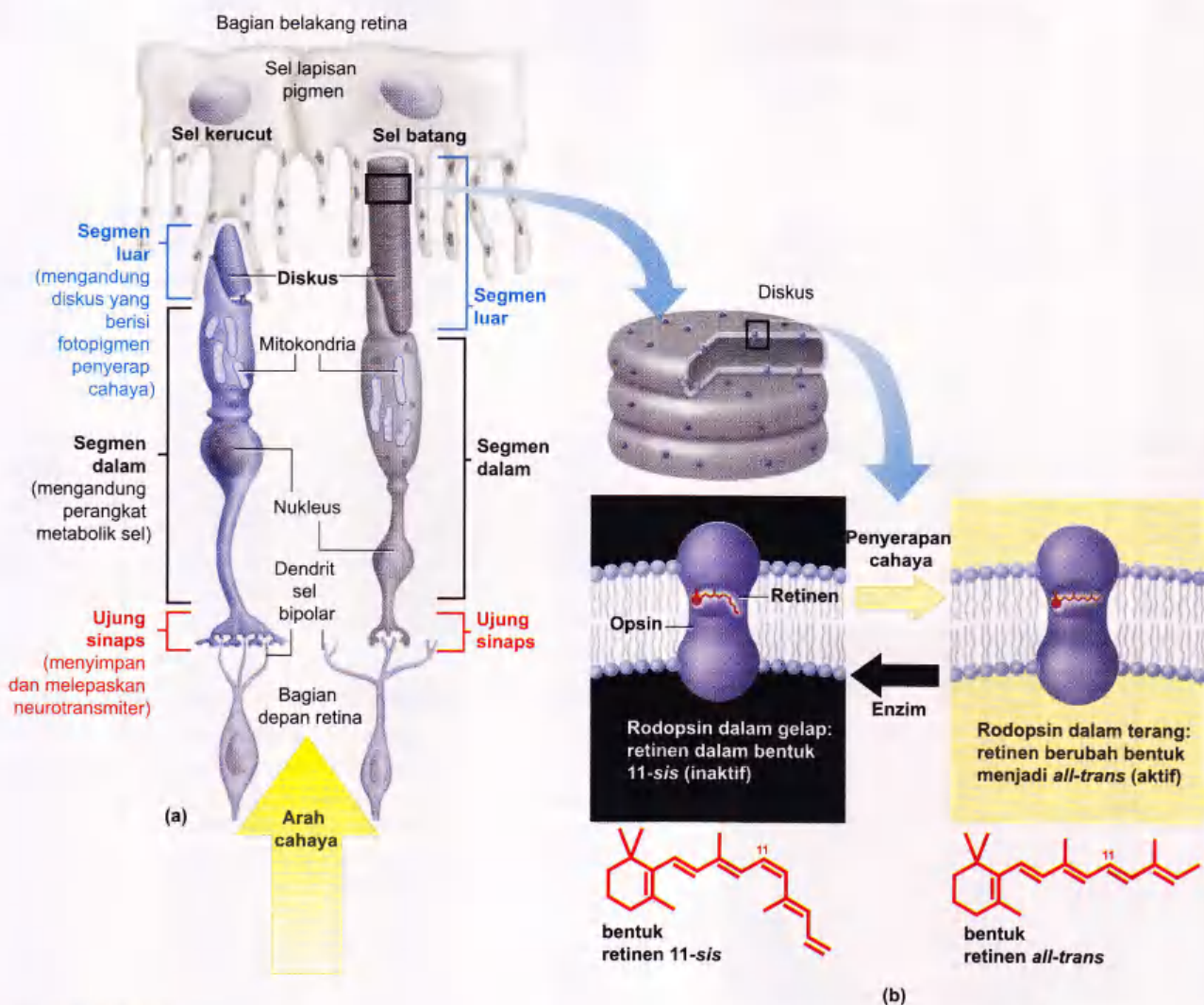


Gambar 6-23

Pembuktian bintik buta. Temukan bintik buta di mata kiri anda dengan menutup mata kanan anda dan memegang buku ini sekitar 4 inci (10,15 cm) dari wajah anda. Selagi memfokuskan penglihatan ke tanda tambah, geserlah buku ini perlahan menjauhi anda hingga lingkaran lenyap dari penglihatan. Pada saat ini, bayangan lingkaran mengenai bintik buta mata kiri anda. Anda juga dapat mengetahui lokasi bintik buta di mata kanan dengan menutup mata kiri anda dan berfokus pada lingkaran. Tanda tambah akan lenyap ketika bayangannya mengenai bintik buta mata kanan anda.

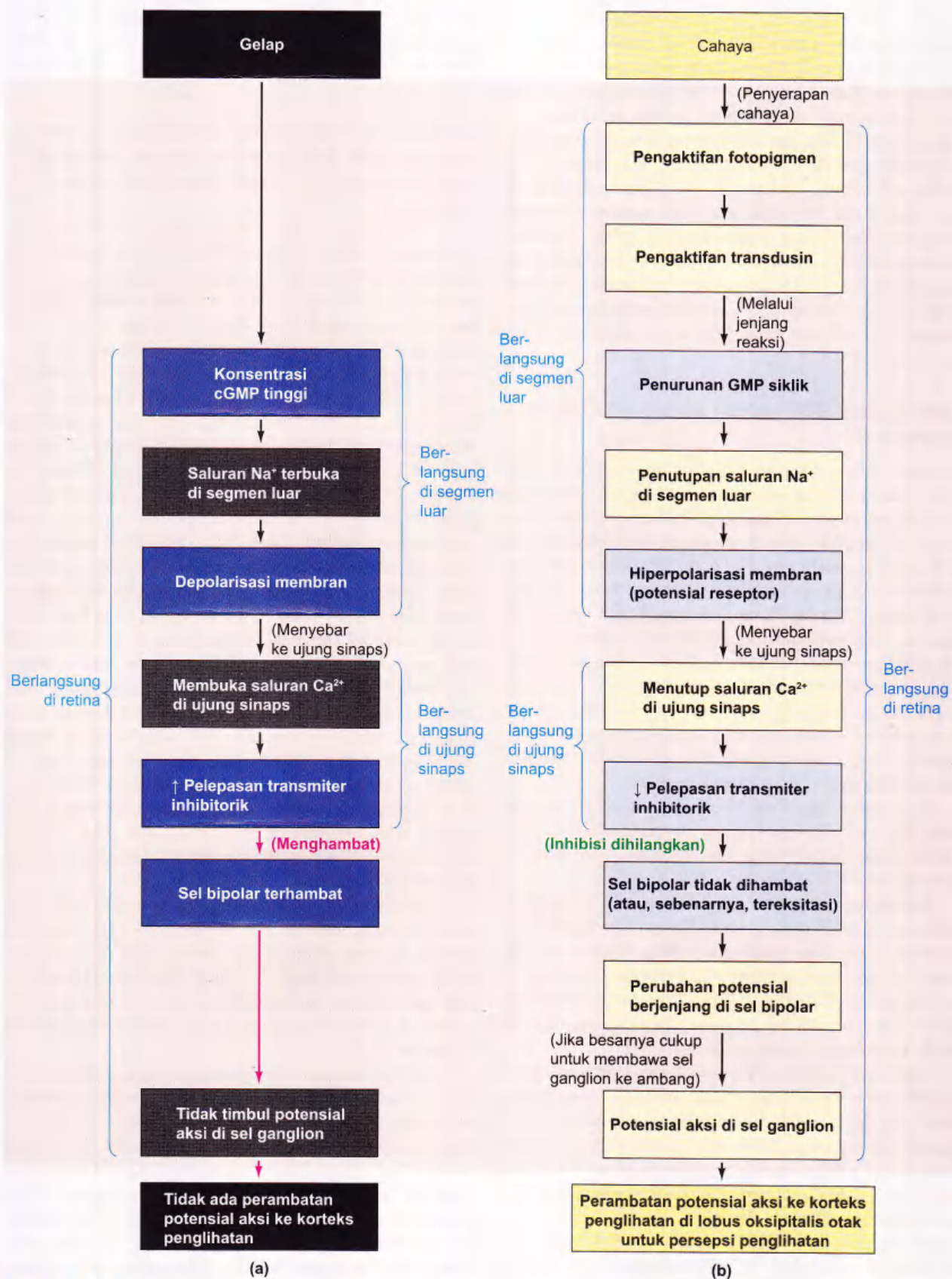
AKTIVITAS FOTORESEPTOR PADA KEADAAN TERANG

Pada pajanan ke sinar, konsentrasi cGMP menurun melalui serangkaian reaksi biokimia yang dipicu oleh pengaktifan fotopigmen (Gambar 6-25b). Retinen berubah bentuk ketika menyerap sinar (Gambar 6-24b). Perubahan konformasi ini mengaktifkan fotopigmen. Sel batang dan sel kerucut mengandung suatu protein G yang dinamai **transdusin** (lihat h. 129). Fotopigmen yang telah aktif mengaktifkan transdusin, yang sebaliknya mengaktifkan enzim intrasel fosfodiesterase. Enzim ini menguraikan cGMP sehingga konsentrasi pembawa pesan kedua ini di fotoreseptor berkurang. Selama proses eksitasi cahaya, penurunan cGMP memungkinkan saluran Na^+ berpintu kimiawi tertutup. Penutupan saluran ini



Gambar 6-24

Fotoreseptor. (a) Gambaran skematik tiga bagian sel batang dan sel kerucut, fotoreseptor mata. Perhatikan di segmen luar sel batang dan sel kerucut adanya lempeng-lempeng (diskus) gepeng yang bertumpukan dan mengandung banyak molekul fotopigmen. (b) Di sini digambarkan suatu fotopigmen, misalnya rodopsin yang terdapat di sel batang, yang terdiri dari protein membran opsin dan turunan vitamin A retinen. Dalam keadaan gelap, retinen terikat di interior opsin dan fotopigmen dalam keadaan inaktif. Jika terdapat cahaya, retinen berubah bentuk dan mengaktifkan fotopigmen.



Gambar 6-25

Fototransduksi dan inisiasi potensial aksi di jalur penglihatan. (a) Kejadian-kejadian yang berlangsung di fotoreseptor sebagai respons terhadap keadaan gelap yang mencegah potensial aksi terbentuk di jalur penglihatan. (b) Kejadian-kejadian yang berlangsung di fotoreseptor sebagai respons terhadap rangsangan cahaya yang memicu potensial aksi di jalur penglihatan (fototransduksi).

menghentikan kebocoran Na^+ penyebab depolarisasi dan menyebabkan hiperpolarisasi membran. Hiperpolarisasi ini, yang merupakan potensial reseptor, secara pasif menyebar dari segmen luar ke ujung sinaps fotoreseptor. Di sini perubahan potensial menyebabkan penutupan saluran Ca^{2+} berpintu voltase dan, karenanya, penurunan pelepasan neurotransmitter dari ujung sinaps. Karena itu, fotoreseptor *dihambat oleh stimulus adekuatnya* (mengalami hiperpolarisasi oleh cahaya) dan *terekstasi jika tidak mendapat stimulasi* (mengalami depolarisasi dalam keadaan gelap). Potensial hiperpolarisasi dan penurunan pelepasan neurotransmitter yang ditimbulkannya berbeda-beda sesuai dengan intensitas cahaya. Semakin terang cahaya, semakin besar respons hiperpolarisasi dan semakin besar penurunan pelepasan neurotransmitter.

PEMROSESAN LEBIH LANJUT MASUKAN CAHAYA OLEH RETINA

Bagaimana retina mengirim sinyal ke otak mengenai rangsangan cahaya melalui suatu respons inhibitorik? Fotoreseptor bersinaps dengan sel bipolar. Sel-sel ini, selanjutnya, berakhir di sel ganglion, yang akson-aksonnya membentuk saraf optik untuk transmisi sinyal ke otak. Neurotransmitter yang dibebaskan dari ujung sinaps fotoreseptor memiliki efek *inhibitorik* pada sel bipolar. Penurunan pengeluaran neurotransmitter yang menyertai hiperpolarisasi reseptor yang diinduksi oleh cahaya menurunkan efek inhibitorik pada sel bipolar. Hilangnya efek inhibitorik menimbulkan efek yang sama dengan eksitasi langsung sel bipolar. Semakin besar pencahaya pada sel reseptor, semakin besar pengurangan inhibisi terhadap sel bipolar dan semakin besar efek eksitasi pada sel-sel berikutnya dalam jalur penglihatan ke otak.

Sel bipolar, seperti fotoreseptor, memperlihatkan potensial berjenjang. Potensial aksi baru muncul di sel ganglion, neuron pertama dalam rangkaian yang harus merambatkan pesan visual melalui jarak yang jauh ke otak.

Fotopigmen yang telah mengalami perubahan pulih ke konformasi aslinya pada keadaan gelap oleh mekanisme-mekanisme yang diperantarai oleh enzim (Gambar 6-24b). Kemudian potensial membran dan kecepatan pelepasan neurotransmitter fotoreseptor kembali ke keadaan sebelum eksitasi, dan tidak ada lagi potensial aksi yang disalurkan ke korteks penglihatan (Gambar 6-25a).

CATATAN KLINIS. Para peneliti kini sedang mengembangkan *chip* mikroelektronik yang ambisius dan masih spekulatif yang dapat berfungsi sebagai pengganti parsial retina. Harapan mereka adalah bahwa alat ini akan mampu memulihkan paling sedikit sebagian penglihatan pada orang yang buta akibat lenyapnya sel fotoreseptor tetapi sel ganglion dan jalur optiknya masih utuh. Sebagai contoh, jika para peneliti ini berhasil, maka *chip* tersebut akan bermanfaat bagi orang dengan degenerasi makula. "*Chip* penglihatan" ini juga akan memintas tahap fotoreseptor. Bayangan yang diterima oleh suatu kamera yang diletakkan di kacamata akan diterjemahkan oleh *chip* menjadi sinyal listrik yang dapat dideteksi oleh sel ganglion dan ditransmisikan untuk pemrosesan visual lebih lanjut. Hal lain yang menjanjikan dan sedang dalam

penelitian untuk menghentikan atau bahkan memulihkan gangguan penglihatan pada penyakit mata degeneratif adalah melakukan regenerasi retina melalui transplan sel retina janin.

■ Sel batang menghasilkan penglihatan abu-abu tak jelas pada malam hari, sedangkan sel kerucut menghasilkan penglihatan warna yang tajam pada siang hari.

Retina mengandung sel batang 30 kali lebih banyak daripada sel kerucut (100 juta sel batang dibandingkan dengan 3 juta sel kerucut per mata). Sel kerucut lebih banyak di makula lutea di bagian tengah retina. Dari titik ini keluar, konsentrasi sel kerucut berkurang dan konsentrasi sel batang meningkat. Sel batang paling banyak di perifer. Kita telah mengulas kesamaan cara fototransduksi berlangsung di sel kerucut dan sel batang. Kini kita akan berfokus pada perbedaan antara kedua fotoreseptor ini. Anda telah mengetahui bahwa sel batang memberi penglihatan hanya dalam bayangan abu-abu, sementara sel kerucut memberi penglihatan warna. Kemampuan sel batang dan sel kerucut juga berbeda dalam aspek lain karena perbedaan dalam "pola perkabelan" antara tipe-tipe fotoreseptor ini dan lapisan neuron retina lainnya (Tabel 6-3). Sel kerucut memiliki sensitivitas rendah terhadap cahaya, "dinyalakan" hanya oleh sinar terang siang hari, tetapi sel ini memiliki ketajaman (kemampuan membedakan dua titik yang berdekatan) tinggi. Karena itu, sel kerucut memberi penglihatan tajam dengan resolusi tinggi untuk detail halus. Manusia menggunakan sel kerucut untuk penglihatan siang hari, yang berwarna dan tajam. Sebaliknya, sel batang memiliki ketajaman rendah tetapi sensitivitasnya tinggi sehingga sel ini merespons terhadap sinar temaram malam hari. Anda dapat melihat pada malam hari dengan sel batang anda tetapi dengan mengorbankan warna dan ketajaman. Marilah kita melihat bagaimana pola perkabelan mempengaruhi sensitivitas dan ketajaman.

Tidak banyak terjadi konvergensi neuron di jalur retina untuk keluaran dari sel kerucut (lihat h. 121). Setiap sel kerucut biasanya memiliki jalur pribadi yang menghubungkannya dengan sel ganglion tertentu. Sebaliknya, banyak terjadi konvergensi di jalur sel batang. Masukan dari lebih 100 sel batang dapat berkonvergensi melalui sel bipolar ke sebuah sel ganglion.

Sebelum sebuah sel ganglion dapat mengalami potensial aksi, sel harus dibawa ke ambang melalui pengaruh potensial berjenjang di reseptor yang terhubung dengan sel tersebut. Karena satu sel ganglion sel kerucut dipengaruhi hanya oleh satu sel kerucut, maka hanya sinar terang siang hari yang cukup intens untuk memicu potensial reseptor yang memadai di sel kerucut untuk akhirnya membawa sel ganglion ke ambang. Banyaknya konvergensi di jalur penglihatan sel batang, sebaliknya, memberi banyak kesempatan bagi penjumlahan proses-proses sub-ambang di sel ganglion sel batang (lihat h. 117). Sementara potensial reseptor kecil yang ditimbulkan oleh cahaya temaram di sebuah sel kerucut tidak akan memadai untuk membawa sel ganglionnya ke ambang, potensial reseptor serupa yang dipicu oleh sinar temaram yang sama di banyak

Tabel 6-3

Sifat Penglihatan Batang dan Penglihatan Kerucut

SEL BATANG	SEL KERUCUT
100 juta per retina	3 juta per retina
Penglihatan dalam bayangan abu-abu	Penglihatan warna
Sensitivitas tinggi	Sensitivitas rendah
Ketajaman rendah	Ketajaman tinggi
Penglihatan malam	Penglihatan siang
Banyak konvergensi di jalur retina	Sedikit konvergensi di jalur retina
Lebih banyak di tepi	Terkonsentrasi di fovea

sel batang yang berkonvergensi ke satu sel ganglion akan memiliki efek aditif untuk membawa sel ganglion tersebut ke ambang. Karena sel batang dapat menimbulkan potensial aksi sebagai respons terhadap sedikit sinar maka sel batang jauh lebih sensitif daripada sel kerucut. Namun, karena sel kerucut memiliki jalur pribadi ke saraf optikus, maka masing-masing sel kerucut dapat mengirim informasi sebuah medan reseptif sangat kecil di permukaan retina. Karena itu sel kerucut mampu memberi penglihatan terinci dengan mengorbankan sensitivitas. Pada penglihatan sel batang, ketajaman dikorbankan untuk sensitivitas. Karena banyak sel batang berbagi satu sel ganglion yang sama maka jika satu potensial aksi telah terbentuk, sulit dibedakan mana dari sekian banyak masukan sel batang yang teraktifkan yang menyebabkan sel ganglion mencapai ambang. Benda tampak kabur jika penglihatan batang yang digunakan, karena penglihatan ini kurang dapat membedakan dua titik yang berdekatan.

■ Sensitivitas mata dapat sangat bervariasi melalui adaptasi gelap dan terang.

Sensitivitas mata terhadap cahaya bergantung pada jumlah fotopigmen peka cahaya yang ada di sel batang dan sel kerucut. Ketika anda pergi dari tempat terang-benderang ke tempat yang gelap-gulita, anda mula-mula tidak dapat melihat apa-apa, tetapi secara perlahan anda mulai dapat membedakan benda-benda berkat proses **adaptasi gelap**. Penguraian fotopigmen selama pajanan ke sinar matahari sangat menurunkan sensitivitas fotoreseptor. Sebagai contoh, penurunan kandungan rodopsin inaktif hanya sebesar 0,6% dari nilai maksimalnya menurunkan sensitivitas sel batang sekitar 3000 kali. Dalam keadaan gelap, fotopigmen yang terurai sewaktu pajanan sinar matahari secara bertahap dibentuk kembali. Akibatnya, sensitivitas mata anda perlahan meningkat sehingga anda mulai dapat melihat dalam lingkungan sekitar yang gelap. Namun, hanya sel batang yang sangat sensitif dan telah diremajakan yang "dihidupkan" oleh cahaya temaram.

Sebaliknya, ketika anda berpindah dari tempat gelap ke tempat terang (misalnya, keluar dari gedung bioskop ke halaman pada siang hari), mula-mula mata anda sangat peka

terhadap sinar terik. Dengan sedikit kontras antara bagian terang dan gelap, keseluruhan bayangan tampak keputihan. Setelah sebagian fotopigmen cepat diuraikan oleh sinar intens, sensitivitas mata menurun dan kontras normal dapat kembali terdeteksi, suatu proses yang dinamai **adaptasi terang**. Sel batang sedemikian peka terhadap cahaya sehingga cukup banyak rodopsin yang diuraikan dalam keadaan terang dan hal ini pada hakikatnya "menghanguskan" sel batang; yaitu, setelah diuraikan oleh sinar terang, fotopigmen sel batang tidak lagi dapat berespons terhadap sinar. Selain itu, mekanisme adaptif sentral mengubah mata dari sistem batang ke sistem kerucut ketika terpajan ke sinar terang. Dengan demikian, hanya sel-sel kerucut yang kurang peka yang digunakan untuk penglihatan terang (siang hari).

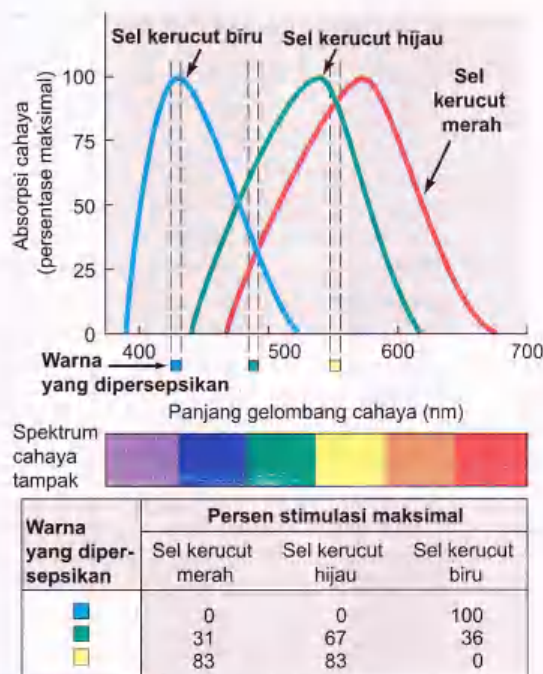
Para peneliti memperkirakan bahwa sensitivitas mata kita dapat berubah hingga 1 juta kali sewaktu beradaptasi terhadap berbagai tingkat pencahayaan melalui adaptasi gelap dan terang. Mekanisme adaptif ini juga ditingkatkan oleh refleksi pupil yang menyesuaikan jumlah sinar yang diizinkan masuk ke dalam mata.

CATATAN KLINIS. Karena retinen, salah satu komponen fotopigmen, adalah turunan vitamin A, maka agar fotopigmen dapat terus disintesis diperlukan nutrisi ini dalam jumlah memadai. **Rabun senja** terjadi akibat defisiensi vitamin A dalam makanan. Meskipun konsentrasi fotopigmen di sel batang dan sel kerucut berkurang pada kondisi ini namun masih terdapat cukup fotopigmen sel kerucut untuk berespons terhadap stimulasi intens sinar terang, kecuali pada kasus yang sangat parah. Bahkan reduksi ringan kandungan rodopsin dapat mengurangi sensitivitas sel batang sedemikian besar sehingga sel-sel ini tidak dapat berespons terhadap sinar temaram. Orang dapat melihat pada siang hari dengan menggunakan sel kerucut tetapi tidak dapat melihat pada malam hari karena sel batang tidak lagi fungsional. Karena itu, wortel "baik bagi mata anda" karena kaya akan vitamin A.

■ Penglihatan warna bergantung pada perbandingan stimulasi ketiga jenis sel kerucut.

Penglihatan bergantung pada stimulasi fotoreseptor retina oleh cahaya. Benda-benda tertentu di lingkungan misalnya matahari, api, dan lampu pijar, mengeluarkan cahaya. Tetapi bagaimana anda melihat benda misalnya kursi, pohon, dan orang, yang tidak mengeluarkan cahaya? Pigmen-pigmen di berbagai benda secara selektif menyerap panjang gelombang tertentu sinar yang sampai kepada mereka dari sumber cahaya, dan panjang gelombang yang tidak diserap dipantulkan dari permukaan benda. Berkas cahaya yang dipantulkan inilah yang memungkinkan anda melihat benda yang bersangkutan. Suatu benda yang terlihat biru menyerap panjang gelombang merah dan hijau dan memantulkan panjang gelombang biru yang lebih pendek, yang dapat diserap oleh fotopigmen di sel kerucut biru dan mengaktifkan sel tersebut.

Setiap sel kerucut diaktifkan paling efektif oleh panjang gelombang tertentu dalam kisaran warna yang ditunjukkan oleh namanya—biru, hijau, atau merah. Namun, sel kerucut



Gambar 6-26

Sensitivitas ketiga jenis sel kerucut terhadap berbagai panjang gelombang. Diperlihatkan rasio stimulasi ketiga jenis sel kerucut untuk tiga warna contoh.

juga berespons terhadap panjang gelombang lain dengan derajat bervariasi (Gambar 6-26). **Penglihatan warna**, persepsi berbagai warna dunia, bergantung pada berbagai *rasio stimulasi* ketiga tipe sel kerucut sebagai respons terhadap bermacam-macam panjang gelombang. Panjang gelombang yang terlihat sebagai biru tidak merangsang sel kerucut merah atau hijau sama sekali tetapi merangsang sel kerucut biru secara maksimal (persentase stimulasi maksimal untuk sel kerucut merah, hijau, dan biru masing-masing adalah 0:0:100). Sensasi kuning, sebagai perbandingan, berasal dari rasio stimulasi 83:83:0, dengan sel kerucut merah dan hijau masing-masing dirangsang hingga 83% maksimal, sementara sel kerucut biru tidak terangsang sama sekali. Rasio untuk hijau adalah 31:67:36, dan demikian seterusnya, dengan berbagai kombinasi menghasilkan sensasi warna yang berbeda-beda. Putih adalah campuran semua panjang gelombang cahaya, sementara hitam adalah tidak adanya cahaya.

Derajat eksitasi masing-masing sel kerucut terkode dan ditransmisikan dalam jalur-jalur paralel terpisah ke otak. Pusat penglihatan warna di korteks penglihatan primer mengombinasikan dan memproses masukan-masukan ini untuk menghasilkan persepsi warna, dengan menyertakan obyek dalam perbandingan dengan latar belakangnya. Karena itu konsep warna berada dalam pikiran masing-masing. Sebagian besar dari kita sepakat tentang warna apa yang sedang kita lihat karena kita memiliki jenis sel kerucut yang sama serta menggunakan jalur-jalur saraf yang mirip untuk membandingkan keluaran sel-sel tersebut. Namun, kadang-kadang seseorang tidak memiliki sel kerucut jenis tertentu, sehingga penglihatan warna mereka adalah produk dari sensitivitas diferensial dari

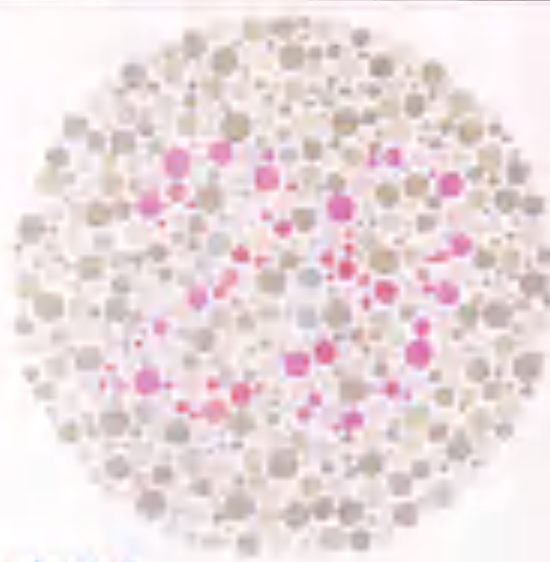
hanya dua jenis sel kerucut, suatu keadaan yang dinamai **buta warna**. Orang dengan gangguan penglihatan warna ini tidak saja mempersepsikan warna secara berbeda tetapi mereka juga tidak mampu membedakan ragam warna sebanyak orang normal (Gambar 6-27). Sebagai contoh, orang dengan defek warna tertentu tidak dapat membedakan antara merah dan hijau. Di lampu lalu lintas mereka dapat menyebutkan lampu mana yang sedang “menyala” berdasarkan intensitasnya, tetapi mereka harus mengandalkan posisi sinar terang untuk mengetahui kapan harus jalan atau berhenti.

Meskipun sistem tiga kerucut telah diterima sebagai model standar penglihatan warna selama lebih dari dua abad namun bukti baru mengisyaratkan bahwa persepsi warna mungkin lebih rumit. Studi-studi DNA menunjukkan bahwa pria dengan penglihatan warna normal memiliki gen-gen yang menyandi pigmen sel kerucut dengan jumlah bervariasi. Sebagai contoh, banyak yang memiliki gen multipel (dari dua hingga empat) untuk deteksi cahaya merah dan dapat membedakan perbedaan kecil warna dalam rentang panjang gelombang ini daripada mereka yang hanya memiliki satu salinan gen kerucut merah. Temuan ini jelas akan menyebabkan evaluasi ulang bagaimana berbagai fotopigmen berperan dalam penglihatan warna.

■ Informasi visual dimodifikasi dan dipisahkan sebelum mencapai korteks penglihatan.

Lapangan penglihatan yang tampak tanpa menggerakkan kepala disebut sebagai **lapang pandang**. Informasi yang mencapai korteks penglihatan di lobus oksipitalis bukan replika dari lapang pandang karena beberapa hal:

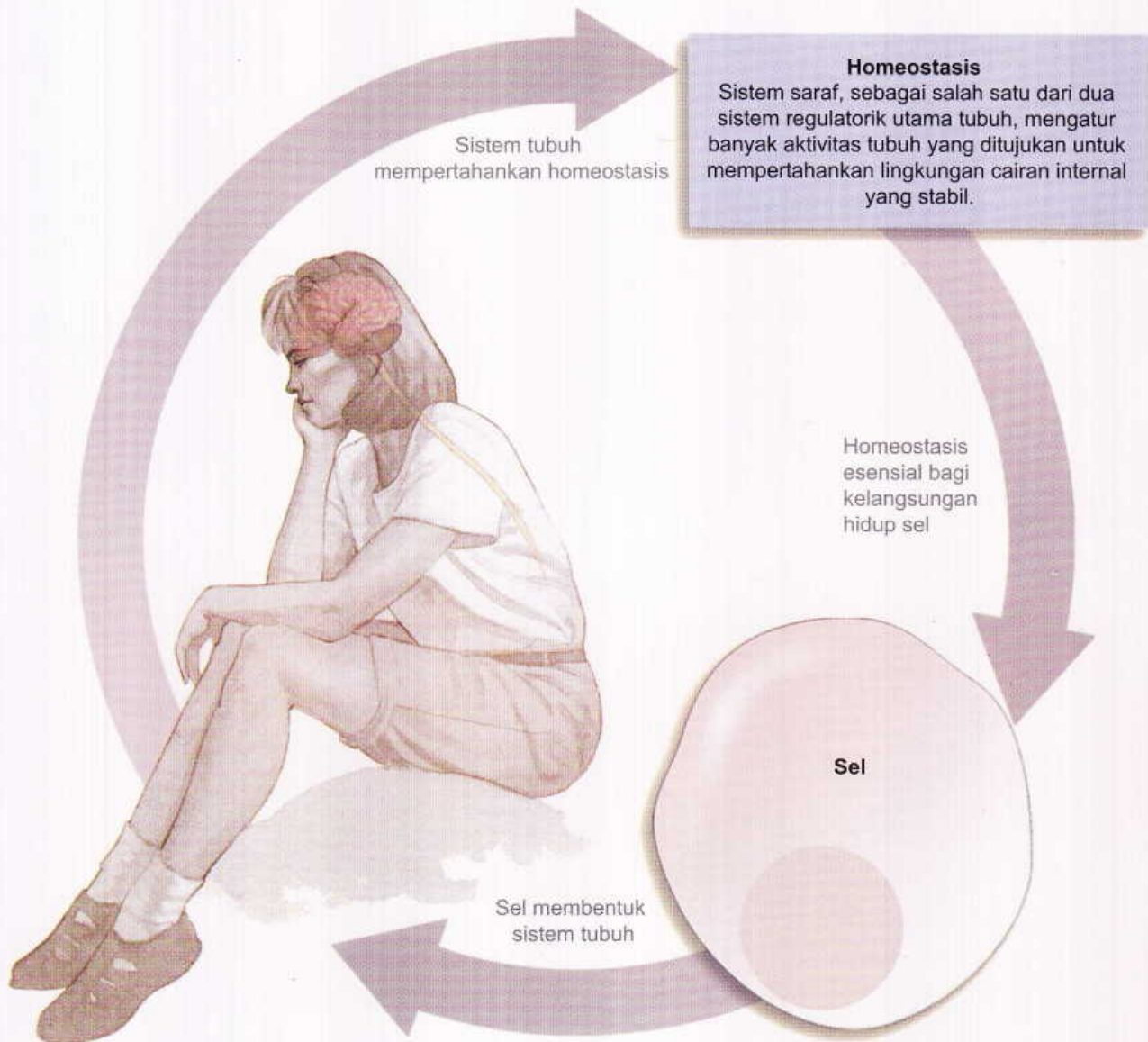
1. Bayangan yang dideteksi di retina pada awal pemrosesan visual berada dalam keadaan terbalik karena pembelokan berkas cahaya. Setelah diproyeksikan ke otak, bayangan



Gambar 6-27

Bagan buta warna. Orang dengan buta merah-hijau tidak dapat melihat adanya angka 29 dalam bagan ini.

**Sistem Saraf
(Susunan Saraf Pusat)**



Sistem saraf adalah salah satu dari dua sistem regulatorik utama tubuh; yang lainnya adalah sistem endokrin. Sel-sel peka rangsang pada sistem saraf dibentuk oleh anyaman interaktif kompleks tiga tipe fungsional dasar sel saraf—neuron aferen, neuron eferen, dan antarneuron. **Susunan saraf pusat (SSP)** terdiri dari otak dan medula spinalis, yang menerima masukan mengenai lingkungan eksternal dan internal dari neuron aferen. SSP menyortir dan memproses

masukan ini, kemudian memulai pengaktifan neuron-neuron eferen, yang membawa instruksi ke kelenjar atau otot untuk melaksanakan respons yang diinginkan—berupa sekresi atau gerakan. Banyak dari aktivitas yang dikontrol oleh saraf ini ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Secara umum, sistem saraf bekerja melalui sinyal listrik (potensial aksi) untuk mengontrol respons cepat tubuh.

yang terbalik tersebut diinterpretasikan sebagai berada dalam orientasinya yang benar.

2. Informasi yang disalurkan dari retina ke otak bukan sekedar rekaman titik ke titik pengaktifan fotoreseptor. Sebelum informasi mencapai otak, lapisan-lapisan neuron retina di belakang sel kerucut dan sel batang memperkuat informasi tertentu dan menekan informasi lain untuk meningkatkan kontras. Salah satu mekanisme pemrosesan di retina adalah inhibisi lateral, di mana jalur-jalur sel kerucut yang mengalami eksitasi kuat menekan aktivitas jalur-jalur sel kerucut di sekitarnya yang mengalami eksitasi lemah. Hal ini meningkatkan kontras terang gelap untuk mempertajam batas bayangan.

Mekanisme lain dalam pemrosesan di retina adalah pengaktifan diferensial dua jenis sel ganglion, **sel ganglion menyala di tengah** dan **padam di tengah**. Medan reseptif sebuah sel ganglion sel kerucut ditentukan oleh medan deteksi cahaya oleh sel kerucut yang terhubung ke sel ganglion tersebut. Sel ganglion menyala di tengah dan padam di tengah berespons dengan cara yang berlawanan, bergantung pada perbandingan relatif pencahayaan antara bagian tengah dan perifer medan reseptif masing-masing. Bayangkanlah medan reseptif sebagai sebuah kue donat. Sel ganglion menyala di tengah meningkatkan lepas muatannya ketika cahaya paling intens di bagian tengah medan reseptif (yaitu ketika lubang donat menyala). Sebaliknya, sel padam di tengah meningkatkan lepas muatannya ketika bagian perifer medan reseptif mengalami pencahayaan paling terang (yaitu ketika donat itu sendiri yang menyala). Hal ini bermanfaat untuk meningkatkan perbedaan dalam tingkat cahaya antara satu daerah kecil di bagian tengah medan reseptif dan pencahayaan daerah di sekitarnya. Dengan meningkatkan perbedaan keterangan (*brightness*) relatif, mekanisme ini membantu mendefinisikan kontur bayangan, tetapi dalam proses ini informasi tentang keterangan mutlak dikorbankan (Gambar 6-28).

3. Berbagai aspek informasi penglihatan, misalnya bentuk, warna, kedalaman, dan gerakan, dipisah-pisahkan dan diproyeksikan dalam jalur-jalur sejajar ke berbagai bagian korteks. Hanya ketika potongan-potongan informasi



Gambar 6-28

Contoh hasil akhir pemrosesan retina oleh sel-sel ganglion menyala di tengah dan padam di tengah. Perhatikan bahwa lingkaran abu-abu yang dikelilingi oleh warna hitam tampak lebih terang daripada yang dikelilingi oleh warna putih, meskipun kedua lingkaran tersebut identik (ukuran dan warna sama). Pemrosesan di retina oleh sel ganglion menyala di tengah dan padam di tengah berperan besar dalam meningkatkan perbedaan dalam keterangan (*brightness*) relatif, yang membantu memperjelas kontur.

yang telah diproses ini diintegrasikan oleh regio-regio penglihatan yang lebih tinggi barulah gambaran apa yang dilihat dapat dipersepsikan. Hal ini serupa dengan bercak cat pada palet pelukis versus lukisan yang telah jadi; zat-zat warna yang terpisah tidak mencerminkan potret suatu wajah sampai zat-zat tersebut diintegrasikan di kanvas.

CATATAN KLINIS. Pasien dengan lesi di regio pemrosesan penglihatan spesifik di otak mungkin tidak mampu menyatukan secara sempurna komponen-komponen suatu kesan visual. Sebagai contoh, seseorang mungkin tidak mampu melihat gerakan suatu benda tetapi dapat melihat bentuk, pola, dan warna dengan baik. Kadang-kadang kelainan bersifat sangat spesifik, misalnya tidak mampu mengenal wajah-wajah familiar namun dapat mengenal benda-benda mati.

4. Karena pengaruh pola "perkabalan" antara mata dan korteks penglihatan, separuh kiri korteks menerima informasi hanya dari separuh kanan lapang pandang yang dideteksi oleh kedua mata, dan separuh kanan menerima masukan hanya dari separuh kiri lapang pandang kedua mata.

Sewaktu cahaya masuk ke mata, berkas sinar dari separuh kiri lapang pandang jatuh di separuh kanan retina kedua mata (separuh medial atau dalam retina kiri dan separuh lateral atau luar retina kanan) (Gambar 6-29a). Demikian juga, berkas sinar dari separuh kanan lapang pandang mencapai separuh kiri kedua retina (separuh lateral retina kiri dan separuh medial retina kanan). Setiap saraf optikus yang keluar dari retina membawa informasi dari kedua paruh retina yang disarafinya. Informasi ini terpisah ketika kedua saraf optikus bertemu di **kiasma optikum** yang terletak di bawah hipotalamus (*kiasma* artinya "persilangan") (lihat Gambar 5-7b, h. 157). Di dalam kiasma optikum, serat-serat dari separuh medial masing-masing retina menyeberang ke sisi kontralateral, tetapi yang dari separuh lateral tetap di sisi semula. Reorganisasi berkas-berkas serat yang meninggalkan kiasma optikum dikenal sebagai **traktus optikus**. Masing-masing traktus optikus membawa informasi dari separuh lateral satu retina dan separuh medial retina yang lain. Karena itu, persilangan parsial ini menyatukan serat-serat dari kedua mata yang membawa informasi dari separuh lapang pandang yang sama. Masing-masing traktus optikus, selanjutnya, menyalurkan informasi ke separuh otak di sisi yang sama tentang separuh lapang pandang kontralateral.

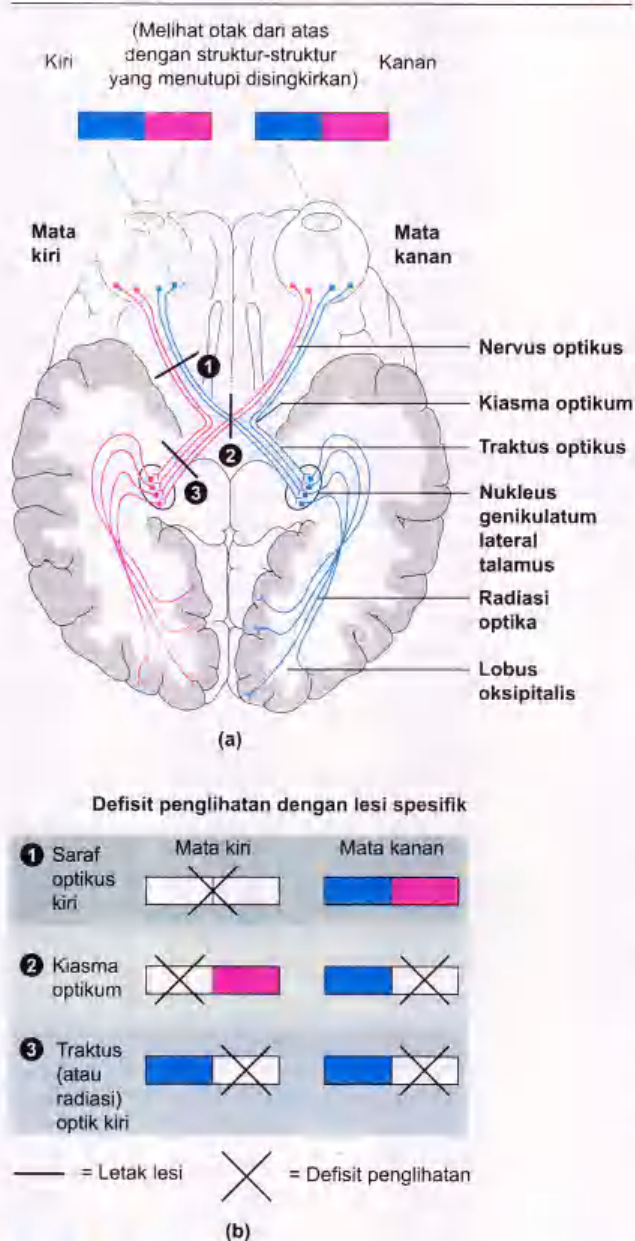
CATATAN KLINIS. Pengetahuan tentang jalur-jalur ini dapat mempermudah diagnosis kelainan penglihatan yang terjadi akibat interupsi jalur penglihatan di berbagai titik (Gambar 6-29b).

Sebelum kita melanjutkan pembahasan tentang bagaimana otak memproses informasi penglihatan, lihatlah Tabel 6-4, yang meringkaskan fungsi berbagai komponen mata.

■ Talamus dan korteks penglihatan menguraikan pesan visual.

Perhentian pertama di otak untuk informasi di jalur penglihatan adalah *nukleus genikularum lateral* di talamus (Gambar

6-29a). Bagian ini memisahkan informasi yang diterima dari mata dan menyalurkannya melalui berkas-berkas serat yang dikenal sebagai **radiasi optik** ke berbagai daerah di korteks, yang masing-masing memproses berbagai aspek dari rangsangan penglihatan (misalnya warna, bentuk, kedalaman,



Gambar 6-29

Jalur penglihatan dan defisit visual yang berkaitan dengan lesi di jalurnya. (a) Jalur penglihatan. Perhatikan bahwa separuh kiri korteks penglihatan di lobus oksipitalis menerima informasi dari separuh kanan lapang pandang kedua mata (warna biru), dan separuh kanan korteks menerima informasi dari separuh kiri lapang pandang kedua mata (warna merah). (b) Defisit penglihatan dengan lesi spesifik di jalur penglihatan. Setiap defisit penglihatan yang digambarkan berkaitan dengan lesi di titik bernomor di jalur penglihatan di bagian (a).

gerakan). Proses penyortiran ini bukanlah tugas mudah karena setiap saraf optikus mengandung lebih dari satu juta serat yang membawa informasi dari fotoreseptor di satu retina. Ini lebih dari semua serat aferen yang membawa masukan somatosensirik dari semua regio lain di tubuh! Para peneliti memperkirakan bahwa ratusan juta neuron yang menempati sekitar 30% korteks ikut serta dalam pemrosesan visual, dibandingkan dengan 8% yang digunakan untuk persepsi sentuh dan 3% untuk pendengaran. Namun koneksi di jalur penglihatan bersifat tepat. Nukleus genikulatum lateral dan masing-masing zona korteks yang memproses informasi penglihatan memiliki peta topografis yang merepresentasikan retina titik demi titik. Seperti korteks somatosensorik, peta retina di korteks mengalami distorsi. Fovea, bagian retina yang ketajaman penglihatannya tertinggi, memiliki representasi di peta saraf yang jauh lebih luas daripada bagian-bagian tepi retina.

PERSEPSI KEDALAMAN

Meskipun masing-masing dari separuh korteks penglihatan menerima informasi secara bersamaan dari bagian yang sama lapang pandang seperti yang diterima oleh kedua mata namun pesan dari kedua mata tidaklah identik. Masing-masing mata melihat suatu benda dari titik pandang yang sedikit berbeda, meskipun banyak terjadi tumpang-tindih. Daerah tumpang-tindih yang terlihat oleh kedua mata pada saat yang sama dikenal sebagai **lapang pandang binokular** ("dua mata") yang penting dalam **persepsi kedalaman**. Seperti bagian-bagian korteks lainnya, korteks penglihatan primer tersusun menjadi kolom-kolom fungsional, masing-masing memproses informasi dari suatu bagian kecil retina. Kolom-kolom independen didedikasikan untuk informasi tentang titik yang sama di lapang pandang kedua mata. Otak menggunakan perbedaan kecil dalam informasi yang diterima dari kedua mata untuk memperkirakan jarak, memungkinkan anda mempersepsikan benda tiga dimensi dalam kedalaman ruang. Sebagian dari persepsi kedalaman dapat diperoleh dengan menggunakan satu mata, berdasarkan pengalaman dan pembandingan dengan petunjuk-petunjuk lain. Sebagai contoh, jika penglihatan anda dengan satu mata memperlihatkan sebuah mobil dan sebuah bangunan dan mobil tersebut tampak jauh lebih besar, maka anda secara tepat dapat menginterpretasikan bahwa mobil terletak lebih dekat dan anda daripada bangunan tersebut.

CATATAN KLINIS. Kadang-kadang pandangan kedua mata tidak menyatu dengan tepat. Keadaan ini dapat terjadi karena dua sebab: (1) Mata tidak difokuskan ke benda yang sama secara bersamaan, karena defek otot mata eksternal yang menyebabkan lapang pandang kedua mata tidak dapat menyatu; atau (2) informasi binokular terintegrasi secara tidak tepat sewaktu pemrosesan visual. Akibatnya adalah penglihatan ganda, atau **diplopia**, suatu kondisi di mana gambaran yang berbeda dari kedua mata dilihat secara bersamaan.

HIERARKI PEMROSESAN VISUAL DI KORTEKS

Di dalam korteks, informasi penglihatan mula-mula diproses di korteks penglihatan primer, kemudian dikirim ke

Tabel 6-4

Fungsi Komponen-Komponen Utama Mata

STRUKTUR	LOKASI	FUNGSI
Humor aquosus	Rongga anterior antara kornea dan lensa	Cairan encer jernih yang terus-menerus dibentuk dan membawa nutrisi bagi kornea dan lensa.
Sel bipolar	Lapisan tengah sel saraf di retina	Penting dalam pemrosesan rangsangan cahaya di retina
Titik buta	Titik di retina sedikit di tepi tempat keluarnya saraf optikus; tidak mengandung fotoreseptor (juga dikenal sebagai <i>diskus optikus</i>)	Jalan keluar nervus optikus dan pembuluh darah
Koroid	Lapisan tengah mata	Berpigmen untuk mencegah pembuahan berkas sinar di mata; mengandung pembuluh darah yang memberi makan retina; di sebelah anterior membentuk badan siliaris dan iris
Badan siliar	Turunan khusus di anterior lapisan koroid; membentuk cincin melingkari tepi luar lensa	Menghasilkan humor aquosus dan mengandung otot siliaris
Otot siliaris	Komponen otot melingkar dari korpus siliaris; melekat ke lensa melalui ligamentum suspensorium	Penting dalam akomodasi
Sel kerucut	Fotoreseptor di lapisan terluar retina	Berperan dalam ketajaman penglihatan, penglihatan warna, dan penglihatan siang hari
Kornea	Lapisan paling luar yang jernih di anterior mata	Berperan paling besar dalam kemampuan refraksi mata
Fovea	Bagian tengah retina	Daerah dengan ketajaman tertinggi
Sel ganglion	Lapisan dalam sel-sel saraf di retina	Penting dalam pemrosesan rangsangan cahaya di retina; membentuk nervus optikus
Iris	Cincin otot yang berpigmen dan terlihat di dalam humor aquosus	Mengubah-ubah ukuran pupil dengan kontraksi; berperan menentukan warna mata
Lensa	Antara humor aquosus dan humor vitreus; melekat ke otot siliaris melalui ligamentum suspensorium	Berperan dalam variasi kemampuan refraksi selama akomodasi
Makula lutea	Daerah tepat di sekitar fovea	Memiliki ketajaman tinggi karena banyak mengandung sel kerucut
Diskus optikus	(lihat keterangan untuk titik buta)	
Nervus optikus	Keluar dari mata di diskus optikus (bintik buta)	Bagian pertama dari jalur penglihatan ke otak
Pupil	Lubang bundar anterior di tengah iris	Mengatur jumlah cahaya yang masuk ke mata
Retina	Lapisan paling dalam mata	Mengandung fotoreseptor (sel kerucut dan sel batang)
Sel batang	Fotoreseptor di lapisan terluar retina	Berperan dalam penglihatan hitam-putih dan malam serta memiliki sensitivitas tinggi
Sklera	Lapisan luar mata yang kuat	Selubung jaringan ikat protektif; membentuk bagian putih mata yang terlihat; di sebelah anterior membentuk jaringan khusus yaitu kornea
Ligamentum suspensorium	Terletak antara otot siliaris dan lensa	Penting dalam akomodasi
Humor vitreus	Antara lensa dan retina	Bahan setengah cair mirip gel yang membantu mempertahankan bentuk bulat mata

daerah-daerah visual yang lebih tinggi untuk pemrosesan yang lebih rumit dan abstraksi. Korteks mengandung suatu hierarki sel-sel visual yang merespons terhadap rangsangan yang semakin kompleks. Berdasarkan kompleksitas rangsangan yang dibutuhkan untuk menimbulkan respons, diketahui terdapat tiga jenis neuron korteks penglihatan. Ketiganya dinamai **sel sederhana**, **kompleks**, dan **hiper-**

kompleks. Sel sederhana dan kompleks saling bertumpuk di dalam kolom-kolom korteks penglihatan primer, sedangkan sel hiperkompleks ditemukan di daerah-daerah pemrosesan visual yang lebih tinggi. Tidak seperti sel retina, yang merespons terhadap jumlah sinar, sel korteks hanya melepaskan muatan jika menerima pola iluminasi tertentu yang telah terprogram di sel tersebut. Pola-pola ini dibentuk

dengan menyatukan koneksi-koneksi yang berasal dari sel-sel fotoreseptor yang berdekatan di retina. Sebagai contoh, beberapa sel sederhana melepaskan muatan hanya ketika kita melihat barang vertikal di lokasi tertentu, yang lain ketika batang horizontal, dan yang lain lagi pada berbagai orientasi oblik. Gerakan suatu sumbu orientasi kritis menjadi penting untuk respons oleh sebagian sel kompleks. Sel hiperkompleks menambahkan dimensi baru terhadap pemrosesan visual dengan hanya merespons terhadap sudut, tepi, atau lengkung tertentu. Setiap level neuron korteks penglihatan memperlihatkan peningkatan kapasitas untuk abstraksi informasi yang terbentuk oleh peningkatan konvergensi masukan dari neuron-neuron level di bawahnya. Dengan cara ini, korteks mengubah pola mirip titik dari fotoreseptor yang dirangsang oleh cahaya dengan berbagai intensitas di bayangan retina menjadi informasi tentang kedalaman, posisi, orientasi, gerakan, kontur, dan panjang. Aspek-aspek lain informasi ini, misalnya persepsi warna, diproses secara bersamaan. Bagaimana dan di mana keseluruhan bayangan akhirnya disatukan masih belum diketahui. Hanya jika potongan-potongan informasi yang telah diproses ini diintegrasikan oleh regio-regio visual yang lebih tinggi barulah kita dapat mempersepsikan informasi visual secara lengkap.

■ Masukan visual dikirim ke bagian-bagian lain otak yang tidak terlibat dalam persepsi penglihatan.

Tidak semua serat di jalur penglihatan berakhir di korteks penglihatan. Sebagian diproyeksikan ke bagian-bagian lain otak untuk tujuan di luar persepsi penglihatan langsung. Contoh aktivitas nonpenglihatan yang bergantung pada masukan dari sel batang dan sel kerucut adalah (1) kontribusi ke keadaan terjaga korteks dan konsentrasi, (2) kontrol ukuran pupil, dan (3) kontrol gerakan mata. Masing-masing mata dilengkapi oleh suatu set otot yang terdiri dari enam **otot mata eksternal** yang menentukan posisi dan gerakan mata sehingga mata dapat mengetahui lokasi, melihat, dan mengikuti benda dengan lebih baik. Gerakan mata adalah salah satu gerakan tubuh yang paling cepat dan paling terkontrol.

■ Sebagian masukan sensorik dapat dideteksi oleh berbagai daerah pemrosesan sensorik di otak.

Sebelum beralih ke indera yang lain—pendengaran—perlu dikemukakan suatu teori baru kontroversial mengenai indera yang mempertanyakan pandangan yang ada bahwa indera tertentu memberi masukan ke bagian otak tertentu yang hanya menangani satu indera. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa regio-regio otak yang didedikasikan hampir semata-mata untuk indera tertentu, misalnya korteks visual untuk masukan penglihatan dan korteks somatosensorik untuk masukan sentuhan, sebenarnya mene-

rima berbagai sinyal sensorik. Karena itu, sinyal taktil dan pendengaran juga sampai ke korteks penglihatan. Sebagai contoh, satu penelitian yang menggunakan teknik-teknik pencitraan otak memperlihatkan bahwa orang buta sejak lahir menggunakan korteks penglihatan ketika mereka membaca huruf Braille, meskipun mereka tidak “melihat” apapun. Masukan taktil dari jari-jari tangan mereka mencapai daerah visual otak serta korteks somatosensorik. Masukan ini membantu mereka “melihat” pola titik-titik huruf Braille.

Yang juga memperkuat anggapan bahwa pemrosesan berbagai jenis masukan sensorik di otak mengalami tumpang-tindih adalah penemuan *neuron multisensorik*—sel-sel otak yang bereaksi terhadap banyak masukan sensorik dan bukan hanya terhadap satu jenis rangsangan. Belum ada yang mengetahui apakah sel-sel ini jarang atau banyak terdapat di otak. (Lihat fitur penyerta dalam boks, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi, mengenai suatu cara di mana para peneliti mempelajari pemakaian bersama masukan sensorik oleh berbagai bagian otak).

Pada bagian selanjutnya dari bab ini kita akan berkontribusi pada fungsi utama indera khusus lainnya. Sekarang marilah kita beralih dari mata ke telinga.

TELINGA: PENDENGARAN DAN KESEIMBANGAN

Masing-masing **telinga** terdiri dari tiga bagian: *telinga luar*, *tengah*, dan *dalam* (Gambar 6-30). Bagian luar dan tengah telinga menyalurkan gelombang suara dari udara ke telinga dalam yang berisi cairan, di mana energi suara mengalami penguatan dalam proses ini. Telinga dalam berisi dua sistem sensorik berbeda: *koklea*, yang mengandung reseptor untuk mengubah gelombang suara menjadi impuls saraf sehingga kita dapat mendengar; dan *aparatus vestibularis*, yang penting bagi sensasi keseimbangan.

■ Gelombang suara terdiri dari regio-regio pemadatan dan peregangannya molekul udara yang berselang-seling.

Pendengaran adalah persepsi energi suara oleh saraf. Pendengaran terdiri dari dua aspek: identifikasi suara (“apa”) dan lokalisasinya (“di mana”). Kita mula-mula akan mempelajari karakteristik gelombang suara, kemudian bagaimana telinga dan otak memproses masukan suara untuk menghasilkan pendengaran.

Gelombang suara adalah getaran udara yang merambat yang terdiri dari daerah-daerah bertekanan tinggi akibat kompresi (pemadatan) molekul udara bergantian dengan daerah-daerah bertekanan rendah akibat penjarangan (peregangannya) molekul udara (Gambar 6-31a). Setiap alat yang mampu menghasilkan gangguan pola molekul udara seperti itu adalah sumber suara. Contoh sederhana adalah garpu tala. Ketika garpu tala dipukulkan, bilahnya akan

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

"Melihat" dengan Lidah

Meskipun masing-masing jenis masukan sensorik terutama diterima oleh bagian otak tertentu yang bertanggung jawab untuk persepsi modalitas tersebut namun regio-regio otak yang berperan dalam pemrosesan perseptual menerima sinyal sensorik dari berbagai sumber. Karena itu, korteks penglihatan menerima masukan sensorik tidak hanya dari mata tetapi juga dari permukaan tubuh dan telinga. Satu kelompok peneliti kini sedang mengeksplorasi, dengan cara tak lazim tetapi menarik, pemakaian bersama masukan sensorik oleh berbagai bagian otak ini. Dalam penelitian tersebut, para relawan buta atau dapat melihat tetapi ditutupi matanya mampu secara kasar mempersepsikan bentuk dan fitur dalam ruang melalui suatu alat yang dihubungkan ke lidah. Ketika alat ini, yang terdiri dari suatu rangkaian elektroda, diletakkan di lidah maka alat ini menerjemahkan bayangan yang dideteksi oleh kamera menjadi pola sinyal listrik yang mengaktifkan reseptor sentuh di lidah (lihat gambar di samping). Pola "gelitik" di lidah akibat sinyal listrik yang diinduksi oleh cahaya ini berkorespondensi dengan bayangan yang direkam oleh kamera. Dengan latihan, korteks visual mempersepsikan masukan sensorik alternatif ini sebagai bayangan visual. Seperti diklaim oleh salah satu peneliti yang menciptakan alat tersebut, orang melihat dengan korteks penglihatan, bukan dengan mata. Setiap cara untuk mengirim sinyal ke korteks penglihatan dapat dipersepsikan sebagai bayangan visual. Sebagai contoh, salah seorang buta yang menjadi relawan dalam penelitian melihat kerlip nyala lilin untuk pertama kalinya melalui alat yang dihubungkan ke lidah tersebut.

Lidah adalah pilihan yang lebih baik daripada kulit untuk menerima masukan taktil yang diubah dari cahaya ini



Subyek yang ditutup matanya mengikuti gerakan tangan yang sedang direkam oleh kamera video (kotak putih di samping komputer *laptop*) dan ditransmisikan ke alat penerjemah gambar di lidah).

Selzin Dr. Kati Kamn, University of Wisconsin-Milwaukee, dengan Alyssa Koehler & Sara Lindsa

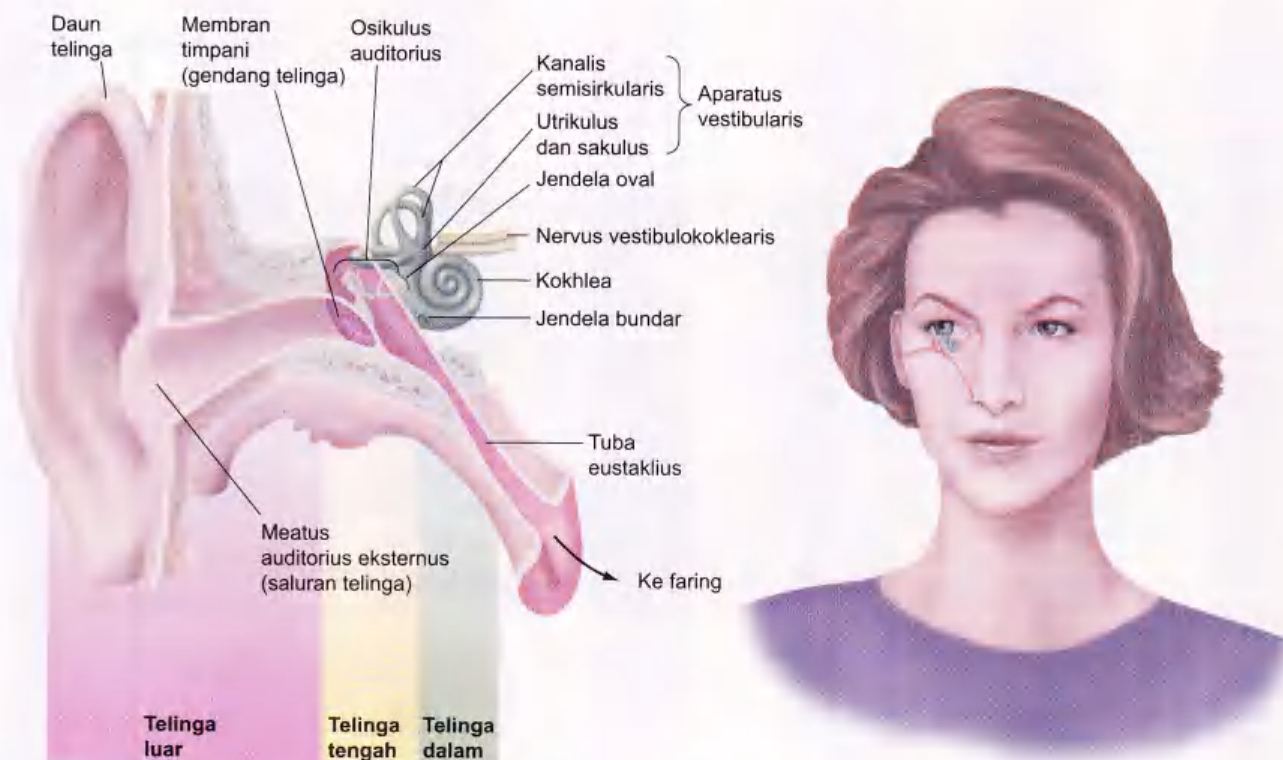
karena air liur adalah cairan penghantar listrik bagi arus yang dihasilkan oleh alat dari masukan visual. Selain itu, lidah banyak mengandung reseptor taktil, yang membuka kemungkinan bahwa lidah dapat memberikan ketajaman masukan visual yang lebih tinggi daripada kulit. Fitur ini akan penting jika alat semacam ini akan digunakan untuk membantu mereka yang penglihatannya terganggu. Tujuan para peneliti adalah memperbaiki resolusi alat dengan meningkatkan jumlah elektroda di dalam mulut. Meskipun demikian, bayangan yang diterima masih bersifat kasar karena ketajaman yang dihasilkan oleh alat ini tidak pernah menyamai yang dihasilkan oleh medan reseptif mata yang kecil.

Meskipun pemakaian lidah sebagai mata "angkat" tidak akan pernah mendekati penglihatan yang dihasilkan oleh mata normal namun harapannya adalah bahwa teknik ini akan memungkinkan orang buta pergi keluar, melihat bayangan benda, dan mengikuti gerakan. Bahkan masukan penglihatan yang terbatas ini saja akan membuat orang dengan gangguan penglihatan lebih mudah beraktivitas dan memperbaiki kualitas kehidupan mereka. Pengembangan alat ini mencoba memperkecil alat sehingga dapat dipasang tanpa terlihat di dalam mulut pemakai dan dapat dihubungkan ke kamera miniatur yang dipasang di kaca mata. Alat yang ringkas ini akan praktis digunakan dan secara kosmetis dapat diterima.

bergerak. Sewaktu bilah garpu tala bergerak ke satu arah (Gambar 6-31b), molekul-molekul udara di depannya terdorong saling merapat, atau memadat (terkompresi), dan meningkatkan tekanan di daerah ini. Secara bersamaan, sewaktu bilah maju ke depan molekul-molekul udara di belakangnya menyebar, atau lebih jarang, dan menurunkan tekanan di daerah tersebut. Sewaktu bilah bergerak ke arah berlawanan, tercipta gelombang pemadatan dan peregangannya yang berlawanan. Meskipun masing-masing molekul hanya bergerak dalam jarak dekat ketika bilah bergerak namun gelombang pemadatan dan peregangannya menyebar ke jarak yang jauh seperti riak air. Molekul-molekul udara yang

"terganggu" akan mengganggu molekul-molekul di dekatnya, membentuk daerah-daerah baru pemadatan dan peregangannya, demikian seterusnya (Gambar 6-31c). Energi suara secara bertahap melemah sewaktu gelombang suara berjalan jauh dari sumbernya. Intensitas gelombang suara berkurang sampai hilang ketika gelombang suara terakhir terlalu lemah untuk mengganggu molekul-molekul udara di sekitarnya.

Gelombang suara juga dapat merambat melalui media selain udara, misalnya air. Namun, perambatan ini kurang efisien; diperlukan tekanan lebih besar untuk menimbulkan pergerakan cairan dibandingkan dengan pergerakan udara



Gambar 6-30
Anatomi telinga.

karena inersia (kelembaman, resistensi terhadap perubahan) cairan yang lebih besar.

Suara ditandai oleh nadanya (*tone*), intensitasnya (kekuatan, keras-lembutnya), dan *timbre* (warna suara, kualitas) (Gambar 6-32).

■ **Nada** suatu suara (misalnya nada C atau G) ditentukan oleh frekuensi getaran. Semakin besar frekuensi getaran, semakin tinggi nada. Telinga manusia dapat mendeteksi gelombang suara dengan frekuensi dari 20 sampai 20.000 siklus per detik tetapi paling peka untuk frekuensi antara 1000 dan 4000 siklus per detik.

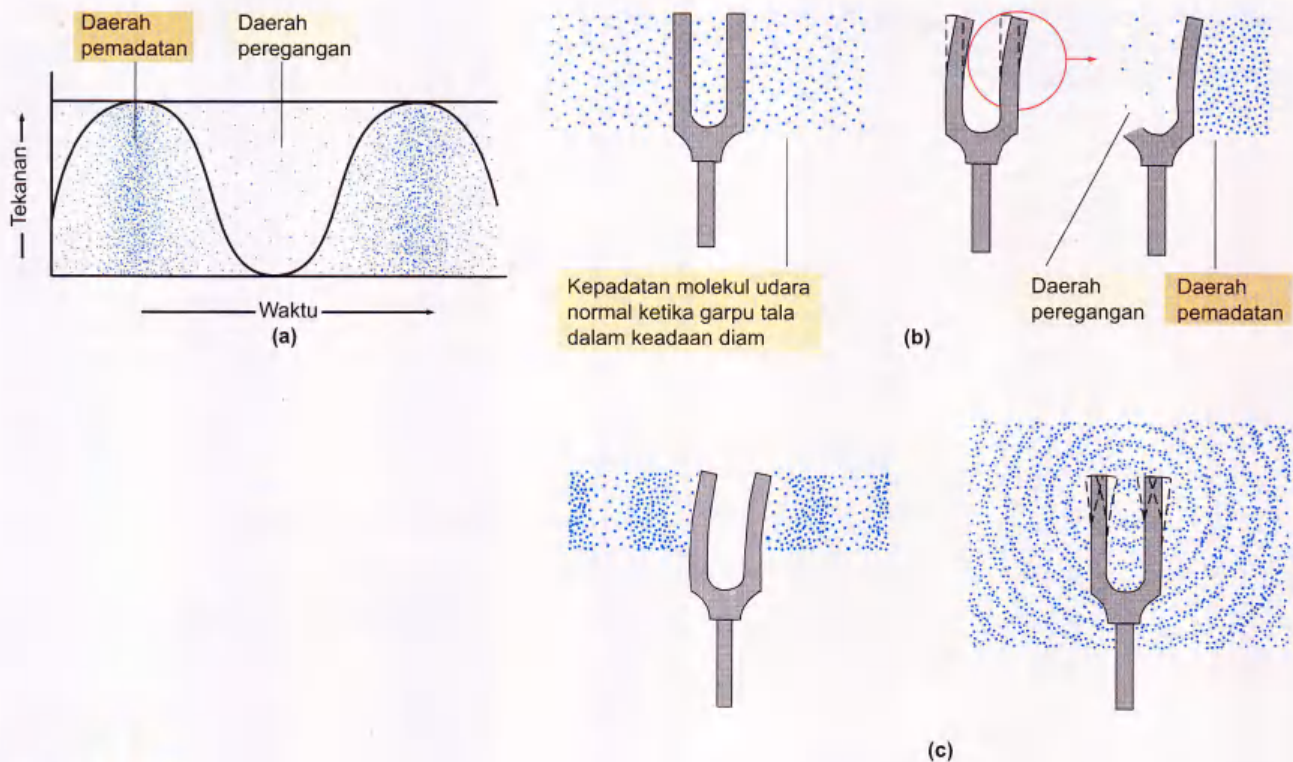
■ **Intensitas**, atau **kekuatan**, suara bergantung pada amplitudo gelombang suara, atau perbedaan tekanan antara daerah pemadatan bertekanan tinggi dan daerah peregang bertekanan rendah. Dalam rentang pendengaran, semakin besar amplitudo, semakin keras suara. Telinga manusia dapat mendengar intensitas suara dengan kisaran yang lebar, dari bisikan paling lemah hingga bunyi pesawat lepas landas yang memekakkan telinga. Kekuatan suara diukur dalam desibel (dB), yaitu ukuran logaritmik intensitas dibandingkan dengan suara paling lemah yang masih terdengar—**ambang pendengaran**. Karena hubungannya yang logaritmik, maka setiap 10 dB menunjukkan peningkatan 10 kali lipat kekuatan suara. Beberapa contoh suara umum menggambarkan besar peningkatan ini (Tabel 6-5). Perhatikan bahwa bunyi gesekan daun pada 10 dB 10 kali lebih kuat daripada ambang pendengaran, tetapi suara pesawat jet lepas-landas adalah satu

kuadriliun (sejuta milyar) kali, bukan 150 kali, lebih kuat daripada bunyi terlemah yang masih terdengar. Suara yang lebih besar daripada 100 dB dapat merusak secara permanen perangkat sensorik sensitif di koklea.

■ **Warna suara**, atau **kualitas**, suatu suara bergantung pada *overtone*, yaitu frekuensi tambahan yang mengenai nada dasar. Garpu tala memiliki nada murni, tetapi sebagian besar suara tidaklah murni. Sebagai contoh, campuran kompleks nada tambahan menimbulkan suara yang berbeda pada berbagai alat musik yang memainkan nada yang sama (nada C dalam bunyi terompet terdengar berbeda dari nada C di piano). Nada tambahan juga berperan menyebabkan perbedaan karakteristik suara orang. Warna suara memungkinkan pendengar membedakan sumber gelombang suara, karena setiap sumber suara menghasilkan pola nada tambahan yang berbeda-beda. Berkat warna suara, anda dapat mengetahui apakah yang berbicara di telepon ibu anda atau pacar anda sebelum anda mengatakan sesuatu yang salah!

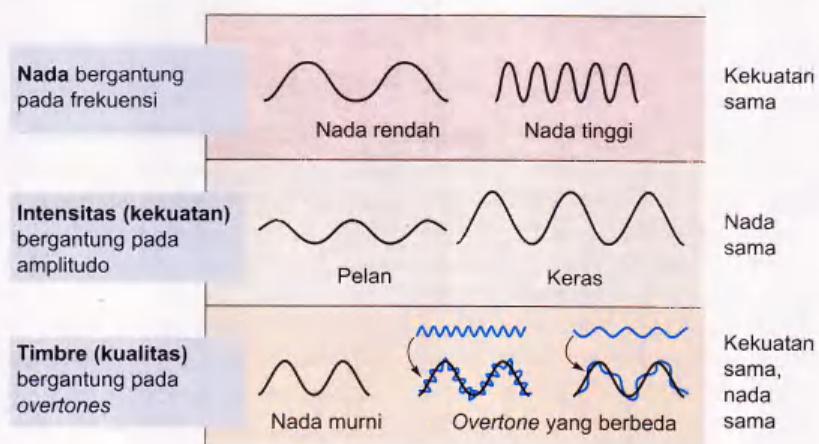
■ Telinga luar berperan dalam lokalisasi suara.

Reseptor-reseptor khusus untuk suara terletak di telinga dalam yang berisi cairan. Karena itu, gelombang suara di udara harus dapat disalurkan ke arah dan dipindahkan ke telinga dalam, dengan mengompensasi pengurangan energi suara



Gambar 6-31

Pembentukan gelombang suara. (a) Gelombang suara adalah daerah-daerah pemadatan dan peregang molekul udara yang berselang-seling. (b) Garpu tala yang bergetar memicu gelombang suara sewaktu molekul-molekul udara di depan bilah garpu yang sedang bergerak maju mengalami pemadatan sementara molekul-molekul di belakangnya mengalami penjarangan/ peregang. (c) Molekul-molekul udara yang terganggu tersebut menumbuk molekul-molekul di depannya, membentuk daerah-daerah baru pemadatan dan peregang yang lebih jauh dari tempat asal suara. Dengan cara ini, gelombang suara bergerak progresif semakin jauh dari sumber, meskipun masing-masing molekul udara hanya berpindah dalam jarak dekat ketika terganggu. Gelombang suara akhirnya lenyap ketika daerah terakhir yang mengalami gangguan terlalu lemah untuk "mengganggu" daerah di depannya.



Gambar 6-32

Sifat gelombang suara.

Tabel 6-5

Kekuatan Relatif Suara yang Umum

SUARA	KEKUATAN DALAM DESIBEL (dB)	PERBANDINGAN DENGAN SUARA PALING LEMAH YANG MASIH TERDENGAR (AMBANG PENDENGARAN)
Gemerisik Daun	10 dB	10 kali lebih kuat
Detak Jam	20 dB	100 kali lebih kuat
Suara di Perpustakaan	30 dB	Seribu kali lebih kuat
Percakapan Normal	60 dB	Sejuta kali lebih kuat
Blender Makanan	90 dB	Semilyar kali lebih kuat
Konser Musik Rock	120 dB	Setrilyun kali lebih kuat
Pesawat Jet Lepas Landas	150 dB	Sekudadriun kali lebih kuat

yang terjadi dalam proses alami ketika gelombang suara berpindah dari udara ke air. Fungsi ini dilaksanakan oleh telinga luar dan telinga tengah.

Telinga luar (Gambar 6-30) terdiri dari *pinna* (daun telinga), *meatus auditorius eksternus* (saluran telinga), dan *membran timpani* (gendang telinga). **Pinna**, lipatan menonjol tulang rawan berlapis kulit mengumpulkan gelombang suara dan menyalurkannya ke saluran telinga luar. Banyak spesies (anjing misalnya) dapat mengarahkan telinga mereka sesuai sumber suara untuk mengumpulkan lebih banyak suara, tetapi telinga manusia relatif tidak dapat bergerak. Karena bentuknya, pinna secara parsial menghambat gelombang suara yang mendekati telinga dari belakang, mengubah warna suara sehingga membantu orang membedakan apakah suara berasal tepat dari depan atau belakang.

Lokalisasi suara untuk suara yang datang dari kanan atau kiri ditentukan berdasarkan dua petunjuk. Pertama, gelombang suara mencapai telinga yang lebih dekat dengan sumber suara sesaat sebelum gelombang tersebut tiba di telinga satunya. Kedua, suara menjadi kurang intens ketika mencapai telinga yang jauh, karena kepala berfungsi sebagai penghalang suara yang secara parsial menghambat perambatan gelombang suara. Korteks pendengaran mengintegrasikan semua petunjuk ini untuk menentukan lokasi sumber suara. Kita sulit mengetahui lokasi sumber suara hanya dengan satu telinga. Bukti-bukti terakhir menunjukkan bahwa korteks pendengaran menentukan lokasi suara berdasarkan perbedaan dalam waktu pola lepas muatan neuron, bukan oleh peta ruang seperti yang diproyeksikan titik demi titik di korteks penglihatan oleh retina yang memungkinkan kita mengetahui lokasi benda yang terlihat.

Pintu masuk **saluran telinga** dijaga oleh rambut-rambut halus. Kulit yang melapisi saluran mengandung kelenjar keringat modifikasi yang menghasilkan **serumen**

(tahi kuping), suatu sekresi lengket yang menjebak partikel-partikel kecil asing. Baik rambut-rambut halus maupun serumen membantu mencegah partikel di udara mencapai bagian dalam saluran telinga, tempat partikel dapat menumpuk atau mencederai membran timpani dan mengganggu pendengaran.

■ Membran timpani bergetar bersama gelombang suara di telinga luar.

Membran timpani, yang membentang merintang di pintu masuk ke telinga tengah, bergetar ketika terkena gelombang suara. Daerah-daerah bertekanan tinggi dan rendah yang berselang-seling dan ditimbulkan oleh gelombang suara menyebabkan gendang telinga yang sangat peka melekok ke dalam dan keluar seiring dengan frekuensi gelombang suara.

Agar membran bebas bergerak ketika terkena suara, tekanan udara istirahat di kedua sisi membran timpani harus sama. Bagian luar gendang telinga terpajan ke tekanan atmosfer yang mencapainya melalui saluran telinga. Bagian dalam gendang telinga yang menghadap ke rongga telinga tengah juga terpajan ke tekanan atmosfer melalui **tuba eustakhii** (**auditorius**), yang menghubungkan telinga tengah ke **faring** (bagian belakang tenggorokan) (Gambar 6-30). Tuba eustakius dalam keadaan normal tertutup, tetapi dapat membuka oleh gerakan menguap, mengunyah, dan menelan. Pembukaan ini memungkinkan tekanan udara di telinga tengah menyamai tekanan atmosfer sehingga tekanan di kedua sisi membran timpani setara. Sewaktu perubahan tekanan eksternal yang cepat (misalnya ketika pesawat lepas-landas), gendang telinga menonjol dan menimbulkan nyeri karena tekanan di luar telinga berubah sementara tekanan di telinga tengah tidak berubah. Membuka tuba eustakius dengan menguap memungkinkan tekanan di kedua sisi membran timpani menjadi sama, menghilangkan distorsi akibat tekanan sewaktu gendang telinga kembali ke bentuknya semula.

CATATAN KLINIS. Infeksi yang berasal dari tenggorokan kadang menyebar melalui tuba eustakius ke telinga tengah. Penimbunan cairan yang terjadi di telinga tengah tidak saja menimbulkan nyeri tetapi juga mengganggu hantaran suara melintasi telinga tengah.

■ Tulang-tulang telinga tengah mengubah getaran membran timpani menjadi gerakan cairan di telinga dalam.

Telinga tengah memindahkan gerakan bergetar membran timpani ke cairan telinga dalam. Pemindahan ini dipermudah oleh adanya rantai tiga tulang kecil, atau **osikulus** (**maleus**, **inkus**, dan **stapes**), yang dapat bergerak dan membentangi di telinga tengah (Gambar 6-33a). Tulang pertama, **maleus**, melekat ke membran timpani, dan tulang terakhir, **stapes**, melekat ke **jendela oval**, pintu masuk ke dalam koklea yang berisi cairan. Sewaktu membran timpani bergetar sebagai

respons terhadap gelombang suara, rangkaian tulang-tulang tersebut ikut bergerak dengan frekuensi yang sama, meminimalkan frekuensi getaran ini dari membran timpani ke jendela oval. Tekanan yang terjadi di jendela oval yang ditimbulkan oleh setiap getaran akan menimbulkan gerakan cairan telinga dalam mirip gelombang dengan frekuensi yang sama seperti gelombang suara asal. Namun, seperti telah disebutkan, diperlukan tekanan yang lebih besar untuk menggetarkan cairan. Sistem osikulus memperkuat tekanan yang ditimbulkan oleh gelombang suara di udara melalui dua mekanisme agar cairan di koklea bergetar. Pertama, karena luas permukaan membran timpani jauh lebih besar daripada luas jendela oval maka terjadi peningkatan tekanan ketika gaya yang bekerja pada membran timpani disalurkan oleh osikulus ke jendela oval ($\text{tekanan} = \text{gaya}/\text{luas}$). Kedua, efek tuas osikulus juga menimbulkan penguatan. Bersama-sama, kedua mekanisme ini meningkatkan gaya yang bekerja pada jendela oval sebesar 20 kali dibandingkan dengan jika gelombang suara langsung mengenai jendela oval. Penambahan tekanan ini sudah cukup untuk menggetarkan cairan di koklea.

Beberapa otot halus di telinga tengah berkontraksi secara refleks sebagai respons terhadap suara keras (lebih dari 70 dB), menyebabkan membran timpani mengencang dan membatasi gerakan rangkaian osikulus. Berkurangnya getaran di struktur-struktur telinga tengah ini menurunkan transmisi gelombang suara yang keras ke telinga dalam untuk melindungi perangkat sensorik yang peka dari kerusakan. Namun, respons refleks ini relatif lambat, terjadi paling kurang 40 ms setelah pajanan ke suara keras. Karena itu refleks ini hanya memberi perlindungan terhadap suara keras yang berkepanjangan, bukan dari suara mendadak misalnya ledakan. Dengan memanfaatkan refleks ini, senjata anti pesawat udara masa Perang Dunia II dirancang untuk menghasilkan suara keras pra-ledakan untuk melindungi telinga tentara mereka dari suara berdentam keras yang ditimbulkan oleh penembakan sebenarnya.

■ Kokhlea mengandung organ Corti, organ indera pendengaran.

Kokhlea yang seukuran kacang polong dan berbentuk mirip siput ini adalah bagian telinga dalam yang “mendengar” dan merupakan sistem tubulus bergelung yang terletak jauh di dalam tulang temporal (Gambar 6-30). Komponen fungsional kokhlea akan lebih mudah dipahami jika gulungan organ ini diuraikan seperti diperlihatkan di Gambar 6-33a. Di sebagian besar panjangnya koklea dibagi menjadi tiga kompartemen longitudinal berisi cairan. **Duktus koklearis** yang buntu, yang juga dikenal sebagai **skala media**, membentuk kompartemen tengah. Bagian ini membentuk terowongan di seluruh panjang bagian tengah kokhlea, hampir mencapai ujung. Kompartemen atas, **skala vestibuli**, mengikuti kontur dalam spiral, dan **skala timpani**, kompartemen bawah, mengikuti kontur luar (Gambar 6-33a dan b). Cairan di dalam duktus koklearis disebut **endolimfe** (Gambar 6-34a). Skala vestibuli dan skala tim-

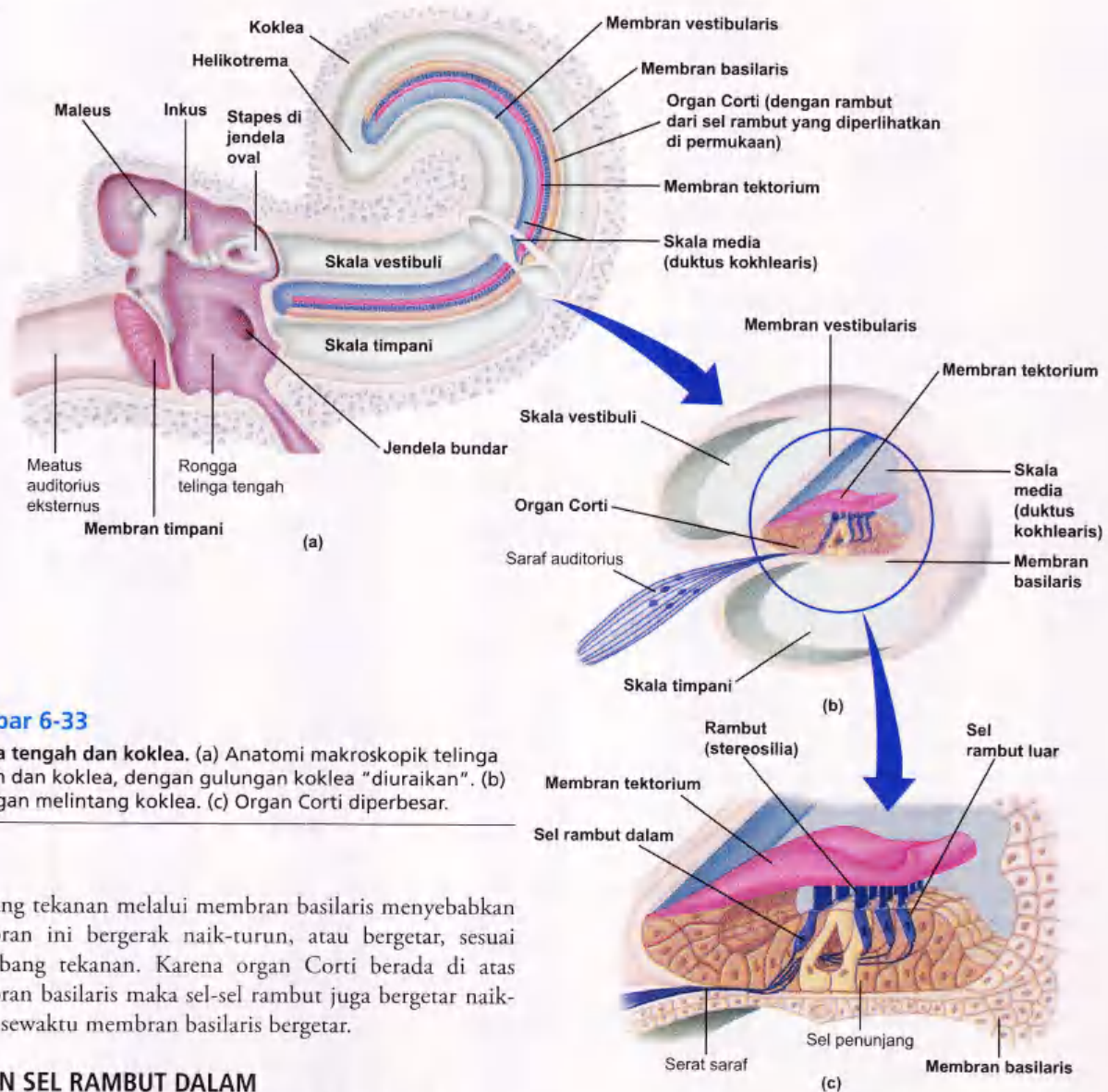
pani mengandung cairan yang sedikit berbeda, **perilimfe**. Daerah di luar ujung duktus koklearis tempat cairan di kompartemen atas dan bawah berhubungan disebut **helikotrema**. Skala vestibuli dipisahkan dari rongga telinga tengah oleh jendela oval, tempat melekatnya stapes. Lubang kecil lain yang ditutupi oleh membran, **jendela bundar**, menutup skala timpani dari telinga tengah. **Membran vestibularis** yang tipis membentuk atap duktus koklearis dan memisahkannya dari skala vestibuli. **Membran basilaris** membentuk lantai duktus koklearis, memisahkannya dari skala timpani. Membran basilaris sangat penting karena mengandung **organ Corti**, organ indera untuk pendengaran.

■ Sel rambut di organ Corti mengubah gerakan cairan menjadi sinyal listrik.

Organ Corti, yang terletak di atas membran basilaris di seluruh panjangnya, mengandung **sel rambut** yang merupakan reseptor suara. Sebanyak 16.000 sel rambut di dalam masing-masing koklea tersusun menjadi empat baris sejajar di seluruh panjang membran basilaris: satu baris **sel rambut dalam** dan tiga baris **sel rambut luar** (Gambar 6-33c). Dari permukaan masing-masing sel rambut menonjol sekitar 100 rambut yang dikenal sebagai **stereosilia**, yaitu mikrovilus yang dibuat kaku oleh adanya aktin (lihat h. 50). Sel rambut menghasilkan sinyal saraf jika rambut permukaannya mengalami perubahan bentuk secara mekanis akibat gerakan cairan di telinga dalam. Stereosilia ini berkontak dengan **membran tektorium**, suatu tonjolan mirip tenda yang menutupi organ Corti di seluruh panjangnya (Gambar 6-33b dan c).

Gerakan stapes yang mirip piston terhadap jendela oval memicu gelombang tekanan di kompartemen atas. Karena cairan tidak dapat mengalami penekanan, maka tekanan disebarkan melalui dua cara ketika stapes menyebabkan jendela oval menonjol ke dalam: (1) penekanan jendela bundar dan (2) defleksi membran basilaris (Gambar 6-34a). Pada bagian-bagian awal jalur ini, gelombang tekanan mendorong maju perilimfe di kompartemen atas, kemudian mengelilingi helikotrema, dan masuk ke dalam kompartemen bawah, tempat gelombang tersebut menyebabkan jendela bundar menonjol keluar mengarah ke rongga telinga tengah untuk mengompensasi peningkatan tekanan. Sewaktu stapes bergerak mundur dan menarik jendela oval ke arah luar ke telinga tengah, perilimfe mengalir ke arah berlawanan, menyebabkan jendela bundar menonjol ke dalam. Jalur ini tidak menyebabkan penerimaan suara tetapi hanya menghilangkan tekanan.

Gelombang tekanan frekuensi-frekuensi yang berkaitan dengan penerimaan suara mengambil “jalan pintas”. Gelombang tekanan di kompartemen atas disalurkan melalui membran vestibularis yang tipis, menuju duktus koklearis, dan kemudian melalui membran basilaris di kompartemen bawah, tempat gelombang ini menyebabkan jendela bundar menonjol keluar masuk bergantian. Perbedaan utama pada jalur ini adalah bahwa transmisi ge-



Gambar 6-33

Telinga tengah dan koklea. (a) Anatomi makroskopik telinga tengah dan koklea, dengan gulungan koklea "diuraikan". (b) Potongan melintang koklea. (c) Organ Corti diperbesar.

lombang tekanan melalui membran basilaris menyebabkan membran ini bergerak naik-turun, atau bergetar, sesuai gelombang tekanan. Karena organ Corti berada di atas membran basilaris maka sel-sel rambut juga bergetar naik-turun sewaktu membran basilaris bergetar.

PERAN SEL RAMBUT DALAM

Sel rambut dalam dan luar memiliki fungsi berbeda. Sel rambut dalam adalah sel yang mengubah gaya mekanis suara (getaran cairan koklea) menjadi impuls listrik pendengaran (potensial aksi yang menyampaikan pesan pendengaran ke korteks serebri). Karena berkontak dengan membran tektorium yang kaku dan stasioner, maka stereosilia sel-sel reseptor ini tertekuk maju-mundur ketika membran basilaris mengubah posisi relatif terhadap membran tektorium (Gambar 6-35). Deformasi mekanis maju-mundur rambut-rambut ini secara bergantian membuka dan menutup saluran ion berpintu mekanis di sel rambut sehingga terjadi perubahan potensial depolarisasi dan hiperpolarisasi yang bergantian—yaitu potensial reseptor—dengan frekuensi yang sama seperti frekuensi rangsangan pemicu semula.

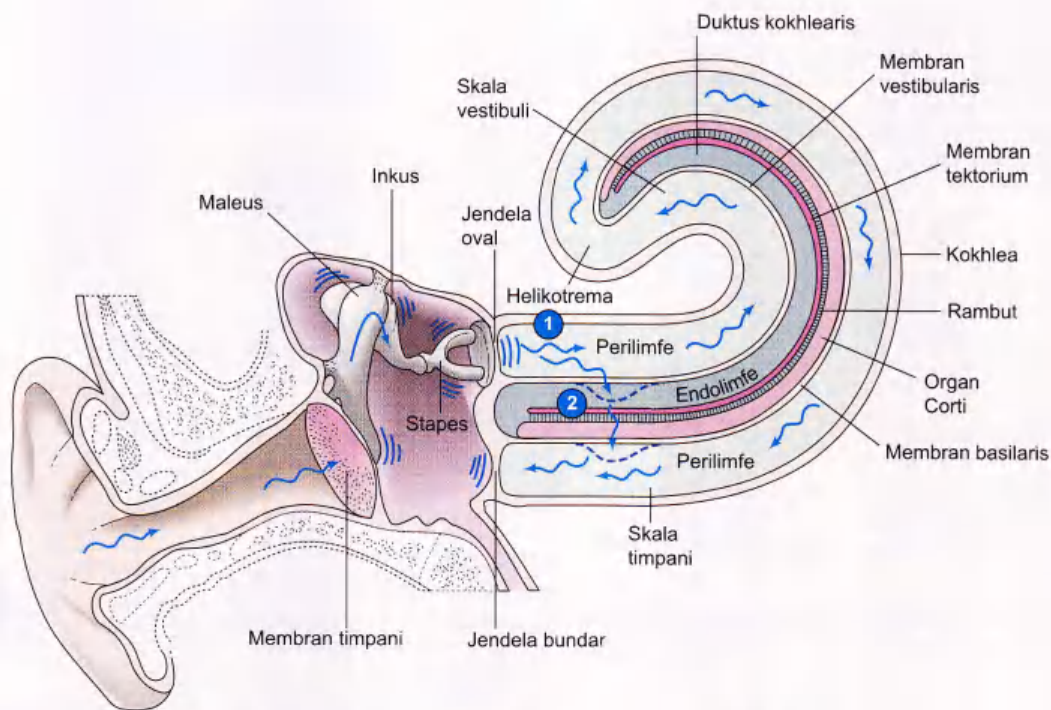
Sel rambut dalam berhubungan melalui suatu sinaps kimiawi dengan ujung serat-serat saraf aferen yang membentuk **nervus auditorius (kokhlearis)**. Depolarisasi sel-sel rambut ini (ketika membran basilaris terangkat) meningkatkan laju pelepasan neurotransmitter, yang meningkatkan frekuensi lepas muatan di serat aferen. Sebaliknya, laju lepas muatan

berkurang sewaktu sel-sel rambut ini mengeluarkan lebih sedikit neurotransmitter ketika mengalami hiperpolarisasi akibat pergeseran ke arah yang berlawanan.

Karena itu, telinga mengubah gelombang suara di udara menjadi gerakan bergetar membran basilaris yang menekuk rambut-rambut sel reseptor maju-mundur. Deformasi mekanis rambut-rambut ini secara bergantian membuka dan menutup saluran sel reseptor, menghasilkan perubahan potensial berjenjang di reseptor yang menyebabkan perubahan dalam frekuensi potensial aksi yang dikirim ke otak. Dengan cara ini, gelombang suara diterjemahkan menjadi sinyal saraf yang dapat diterima oleh otak sebagai sensasi suara (Gambar 6-36).

PERAN SEL RAMBUT LUAR

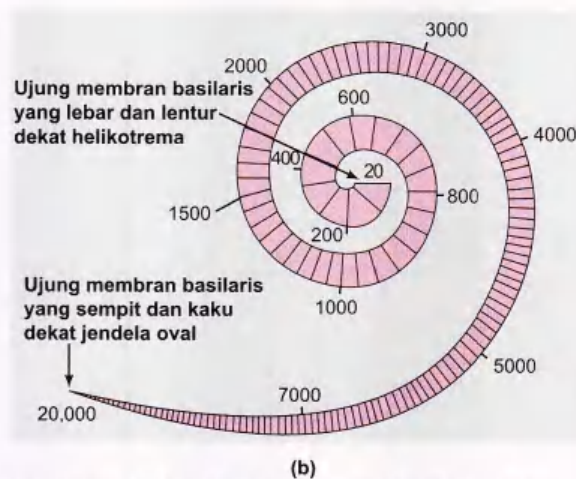
Sementara sel-sel rambut dalam mengirim sinyal auditorik ke otak melalui serat aferen, sel rambut luar tidak memberi



Gerakan cairan di dalam perilimfe yang ditimbulkan oleh getaran jendela oval mengikuti dua jalur:

Jalur 1: Melalui skala vestibuli, mengelilingi helikotrema, dan melalui skala timpani, menyebabkan jendela bundar bergetar. Jalur ini hanya mengurangi energi suara.

Jalur 2: "Jalan pintas" dari skala vestibuli melalui membran basilaris ke skala timpani. Jalur ini memicu pengaktifan reseptor suara dengan menekuk rambut-rambut di sel rambut sewaktu organ Corti yang terletak di atas membran basilaris bergeser relatif terhadap membran tektorium di atasnya.

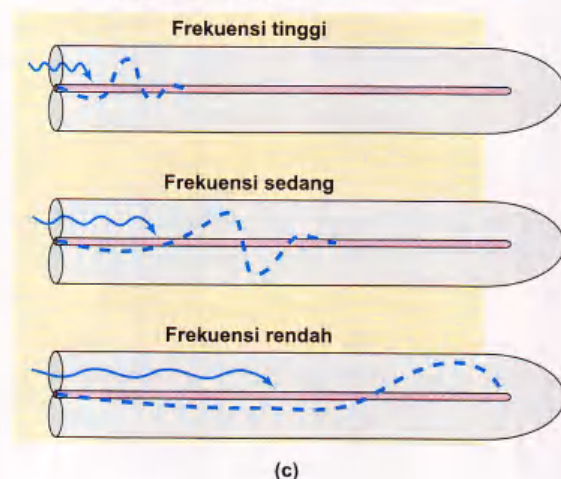


Angka-angka menunjukkan frekuensi (dalam siklus per detik) getaran maksimal berbagai bagian membran basilaris.

Gambar 6-34

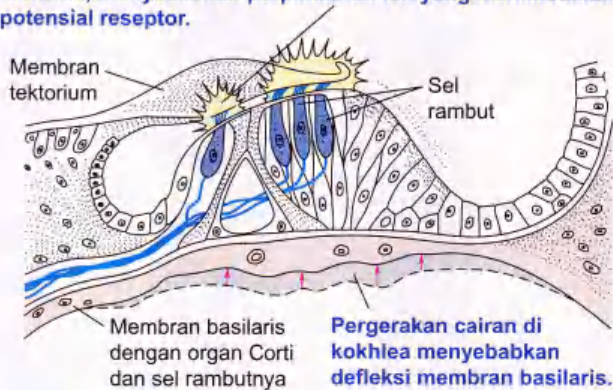
Transmisi gelombang suara. (a) Getaran cairan di dalam koklea yang dipicu oleh getaran jendela oval mengikuti dua jalur, satu meredam energi suara dan yang lain memicu potensial reseptor. (b) Berbagai bagian membran basilaris bergetar maksimal pada frekuensi yang berbeda. (c) Ujung sempit kaku membran basilaris yang terletak paling dekat dengan jendela oval bergetar maksimal pada nada berfrekuensi tinggi. Ujung lebar lentur membran basilaris dekat helikotrema bergetar maksimal pada nada berfrekuensi rendah.

(a)



(c)

Stereosilia (rambut) dari sel rambut membran basilaris berkontak dengan membran tektorium di atasnya. Rambut-rambut ini tertekuk ketika membran basilaris bergerak relatif terhadap membran tektorium yang stasioner. Penekukan stereosilia sel rambut dalam ini membuka saluran berpintu mekanis, menyebabkan perpindahan ion yang menimbulkan potensial reseptor.



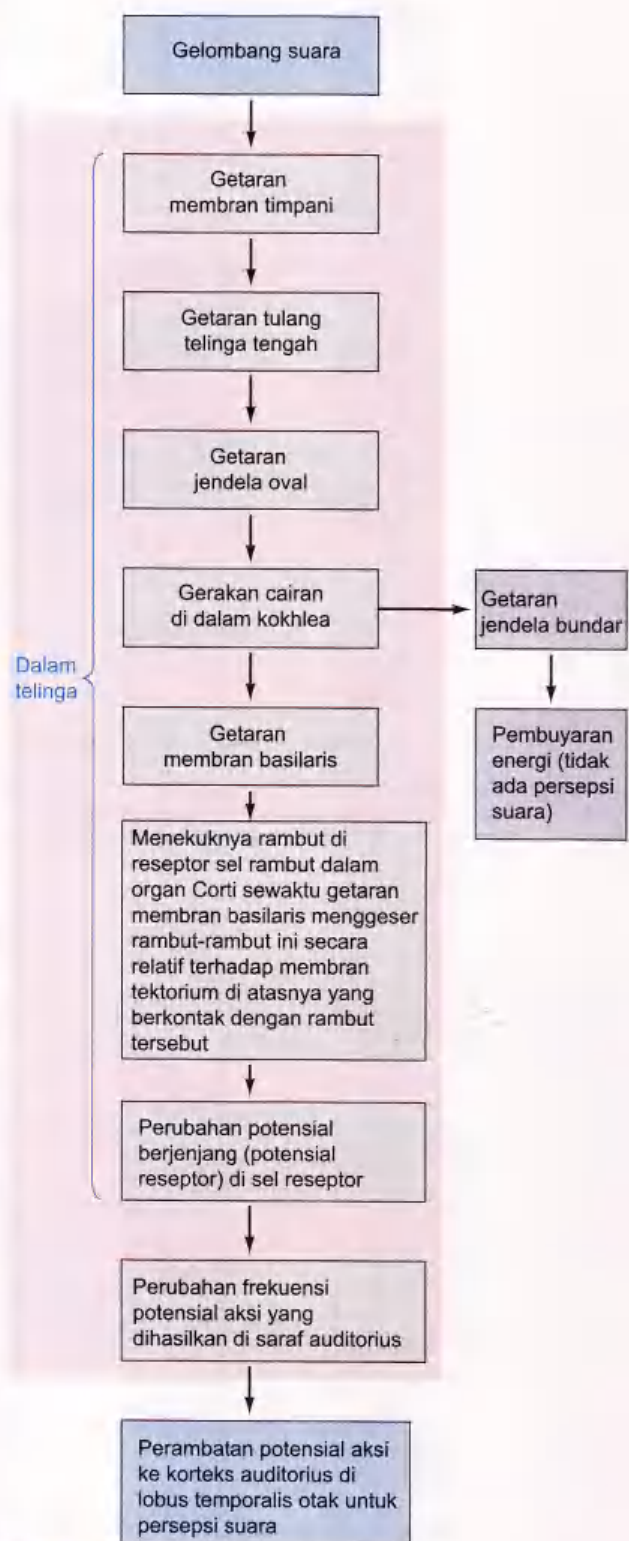
Gambar 6-35

Menekuknya stereosilia akibat defleksi membran basilaris.

sinyal ke otak tentang suara yang datang. Sel-sel rambut luar secara aktif dan cepat berubah panjang sebagai respons terhadap perubahan potensial membran, suatu perilaku yang dikenal sebagai *elektromotilitas*. Sel rambut luar memendek pada depolarisasi dan memanjang pada hiperpolarisasi. Perubahan panjang ini memperkuat atau menegaskan gerakan membran basilaris. Analoginya adalah seseorang dengan sengaja mendorong pendulum jam antik sesuai ayunannya untuk memperkuat gerakan pendulum tersebut. Modifikasi pergerakan membran basilaris seperti ini meningkatkan respons sel rambut dalam, reseptor sensorik pendengaran yang sebenarnya, menyebabkan mereka sangat peka terhadap intensitas suara dan dapat membedakan berbagai nada suara.

■ Diskriminasi nada bergantung pada bagian membran basilaris yang bergetar.

Diskriminasi nada (yaitu kemampuan membedakan antara berbagai frekuensi gelombang suara yang datang) bergantung pada bentuk dan sifat membran basilaris, yang menyempit dan kaku di ujung jendela ovalnya serta lebar dan lentur di ujung helikotremanya (Gambar 6-34b). Berbagai bagian membran basilaris secara alami bergetar maksimal pada frekuensi yang berbeda-beda; yaitu, setiap frekuensi memperlihatkan vibrasi puncak di berbagai posisi di sepanjang membran basilaris. Ujung sempit yang paling dekat dengan jendela oval bergetar maksimal pada nada berfrekuensi tinggi, sementara ujung lebar yang paling dekat dengan helikotrema bergetar maksimal pada nada berfrekuensi rendah (Gambar 6-34c). Nada-nada di antaranya disortir secara tepat di sepanjang membran dari frekuensi tinggi ke rendah. Sewaktu gelombang suara dengan frekuensi tertentu terbentuk di



Gambar 6-36

Transduksi suara.

koklea akibat getaran stapes, gelombang akan merambat ke bagian membran basilaris yang secara alami merespons maksimal terhadap frekuensi ini. Energi gelombang tekanan terserap oleh getaran membran yang kuat ini sehingga gelombang lenyap di daerah dengan getaran terbesar.

Sel-sel rambut di daerah membran basilaris dengan getaran maksimal mengalami deformasi mekanis paling kuat dan karenanya paling tereksitasi. Informasi ini dikirim ke SSP, yang menginterpretasikan pola stimulasi sel rambut sebagai suara dengan frekuensi tertentu. Teknik-teknik modern telah memastikan bahwa membran basilaris mempunyai batas nada yang sedemikian jelas sehingga respons membran puncak terhadap satu nada mungkin tidak meluas melewati lebar beberapa sel rambut.

Nada tambahan dengan beragam frekuensi menyebabkan banyak titik di sepanjang membran basilaris bergetar bersamaan tetapi kurang intensif dibandingkan dengan nada dasar sehingga SSP mampu membedakan warna suara (**diskriminasi warna suara**).

■ Diskriminasi kekuatan suara bergantung pada amplitudo getaran.

Diskriminasi intensitas (kekuatan) bergantung pada amplitudo getaran. Sewaktu gelombang suara yang berasal dari sumber suara yang lebih keras mengenai gendang telinga, gelombang tersebut menyebabkan gendang telinga bergetar lebih kuat (yaitu, lebih menonjol keluar-masuk) tetapi dengan frekuensi yang sama seperti suara yang lebih lembut dengan nada sama. Defleksi membran timpani yang lebih besar ini diubah menjadi peningkatan amplitudo gerakan membran basilaris di daerah dengan responsivitas tertinggi. SSP menginterpretasikan peningkatan osilasi membran basilaris sebagai suara yang lebih kuat.

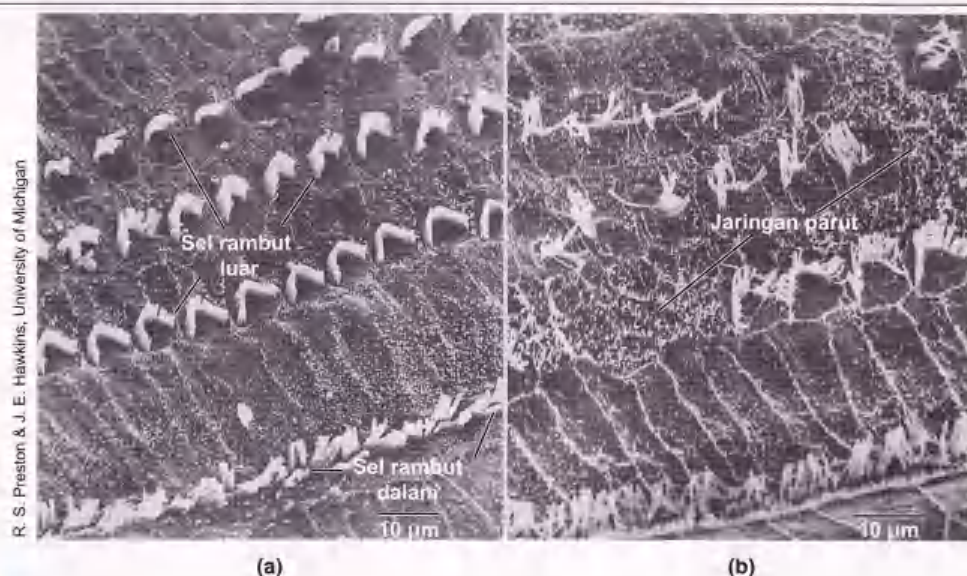
Sistem pendengaran sangat peka dan dapat mendeteksi suara sedemikian lemah yang hanya menyebabkan defleksi membran dengan jarak setara dengan sepersekian garis

tengah sebuah atom hidrogen, atom yang paling kecil. Tidaklah mengherankan suara yang sangat keras, yang tidak cukup dapat dilemahkan oleh refleksi telinga tengah (misalnya, suara konser musik rock), dapat menimbulkan getaran sedemikian kuat di membran basilaris sehingga sel rambut, yang tidak dapat diganti, rusak atau terdistorsi secara permanen, menimbulkan gangguan pendengaran parsial (Gambar 6-37).

■ Korteks pendengaran terpetakan sesuai nada.

Seperti halnya bagian-bagian membran basilaris yang berkaitan dengan nada tertentu, **korteks pendengaran primer** di lobus temporalis juga tertata *secara tonotopis*. Setiap bagian membran basilaris berhubungan dengan regio spesifik korteks pendengaran primer. Karenanya, neuron-neuron korteks tertentu hanya diaktifkan oleh nada tertentu; yaitu, setiap regio di korteks auditorius tereksitasi hanya sebagai respons terhadap nada tertentu yang terdeteksi oleh bagian tertentu membran basilaris.

Neuron-neuron aferen yang menyerap sinyal auditorik dari sel rambut dalam keluar koklea melalui saraf auditorius. Jalur saraf antara organ Corti dan korteks auditorius melibatkan beberapa sinaps dalam perjalanannya, dengan yang paling menonjol berada di batang otak dan *nukleus genikulatum medialis* talamus. Batang otak menggunakan masukan auditorik untuk keadaan terjaga dan bangun. Talamus menyortir dan menyalurkan sinyal ke atas. Tidak seperti sinyal di jalur penglihatan, sinyal auditorik dari masing-masing telinga disalurkan ke kedua lobus temporalis karena seraserat bersilangan secara parsial di batang otak. Karena itu, gangguan di jalur pendengaran di satu sisi setelah batang otak



Gambar 6-37

Hilangnya sel rambut akibat suara bising. Cedera dan hilangnya sel rambut akibat bising yang intens. Bagian-bagian dari organ Corti, dengan tiga baris sel rambut luar dan satu baris sel rambut dalam, dari telinga dalam (a) mencit normal dan (b) mencit setelah terpajan 24 jam ke bising sebesar 120 dB SPL (*sound pressure level*), suatu tingkat yang dicapai oleh musik rock yang keras.

sama sekali tidak mempengaruhi pendengaran di kedua telinga.

Korteks pendengaran primer tampaknya mempersepsikan suara-suara diskret, sementara korteks pendengaran yang lebih tinggi di sekitarnya mengintegrasikan berbagai suara menjadi pola yang koheren dan berarti. Bayangkanlah tentang kompleksitas tugas yang dilakukan oleh sistem pendengaran anda. Ketika anda berada di sebuah konser, organ Corti anda merespons terhadap campuran simultan suara berbagai instrumen, tepuk tangan, dan percakapan penonton, serta bising latar di panggung. Anda dapat membedakan bagian-bagian dari banyak gelombang suara yang mencapai telinga anda ini dan dapat memperhatikan suara-suara yang penting bagi anda.

■ Tuli disebabkan oleh defek di bagian hantaran atau pemrosesan saraf gelombang suara.

CATATAN KLINIS. Hilangnya pendengaran, atau **tuli**, mungkin temporer atau permanen, parsial atau total. Gangguan pendengaran, yang mengenai sekitar 10% orang Amerika, adalah cacat fisik tersering kedua di Amerika Serikat. Tuli diklasifikasikan menjadi dua jenis—*tuli hantaran* dan *tuli sensorineural*—bergantung pada bagian mekanisme pendengaran yang tidak dapat berfungsi adekuat. **Tuli hantaran** terjadi jika gelombang suara tidak secara adekuat dihantarkan melalui bagian luar dan tengah telinga untuk menggetarkan cairan di telinga dalam. Kemungkinan penyebab adalah penyumbatan fisik saluran telinga oleh serumen, pecahnya gendang telinga, infeksi telinga tengah disertai penimbunan cairan, atau restriksi gerakan osikulus akibat perlekatan tulang antara stapes dan jendela oval. Pada **tuli sensorineural**, gelombang suara ditransmisikan ke telinga dalam, tetapi tidak diterjemahkan menjadi sinyal saraf yang dapat diinterpretasikan oleh otak sebagai sensasi suara. Defeknya dapat terletak di organ Corti atau nervus auditorius atau, yang lebih jarang, di jalur auditorius ascendens atau korteks auditorius.

Salah satu kausa tersering gangguan pendengaran parsial, **presbikusis saraf**, adalah proses degeneratif terkait-usia yang terjadi ketika sel rambut “aus” akibat pemakaian. Seiring dengan waktu, paparan bahkan ke suara-suara biasa akhirnya merusak sel rambut sehingga, secara rerata, orang dewasa kehilangan lebih dari 40% sel rambut koklea mereka pada usia 65 tahun. Sayangnya, gangguan pendengaran parsial akibat paparan berlebihan ke suara keras kini mengenai banyak orang dengan usia lebih muda daripada dahulu karena kita hidup dalam lingkungan yang semakin berisik. Sel-sel rambut yang memproses suara berfrekuensi tinggi adalah yang paling rentan mengalami kerusakan.

Alat bantu dengar bermanfaat bagi tuli hantaran tetapi kurang berguna untuk tuli sensorineural. Alat ini meningkatkan intensitas suara dan dapat memodifikasi spektrum suara serta menyesuaikannya dengan pola gangguan pendengaran pasien pada frekuensi rendah atau tinggi. Namun, agar suara dapat dipersepsikan, sistem sel reseptor-jalur saraf harus utuh

Dalam tahun-tahun terakhir, **implan koklea** mulai tersedia. Alat elektronik ini, yang ditanam secara bedah, mengubah sinyal suara menjadi sinyal listrik yang dapat secara langsung merangsang nervus auditorius sehingga memintas sistem koklea yang sakit. Implan koklea tidak dapat memulihkan pendengaran normal, tetapi memungkinkan pemakainya mengenali suara. Keberhasilan berkisar dari mampu “mendengar” dering telepon hingga mampu melakukan percakapan melalui telepon.

Temuan-temuan baru yang menarik mengisyaratkan bahwa di masa depan pendengaran dapat dipulihkan dengan merangsang telinga dalam yang rusak untuk memperbaiki diri. Para ilmuwan telah lama beranggapan bahwa sel-sel rambut telinga dalam tidak dapat diperbarui. Karena itu, gangguan pendengaran akibat kerusakan sel rambut karena proses penuaan atau paparan terhadap suara keras dianggap menetap. Sebaliknya, studi-studi baru menyatakan bahwa sel-sel rambut telinga dalam memiliki kemampuan laten untuk mengalami regenerasi sebagai respons terhadap sinyal kimiawi yang sesuai. Para peneliti saat ini sedang mencoba mengembangkan suatu obat yang akan memicu pertumbuhan kembali sel rambut sehingga kerusakan telinga dalam dapat diperbaiki dan pendengaran diharapkan pulih. Para peneliti lain mencoba menggunakan faktor pertumbuhan saraf untuk merangsang ujung-ujung sel saraf auditorius untuk tumbuh kembali dengan harapan pulihnya jalur-jalur saraf yang rusak.

■ Aparatus vestibularis penting bagi keseimbangan dengan mendeteksi posisi dan gerakan kepala.

Selain perannya dalam pendengaran yang bergantung pada koklea, telinga dalam memiliki komponen khusus lain, **aparatus vestibularis**, yang memberi informasi esensial bagi sensasi keseimbangan dan untuk koordinasi gerakan kepala dengan gerakan mata dan postur. Aparatus vestibularis terdiri dari dua set struktur di dalam bagian terowongan tulang temporal dekat koklea—*kanalis semisirkularis* dan *organ otolit*, yaitu *utrlikulus* dan *sakulus* (Gambar 6-38a).

Aparatus vestibularis mendeteksi perubahan posisi dan gerakan kepala. Seperti di koklea, semua komponen aparatus vestibularis mengandung endolimfe dan dikelilingi oleh perilimfe. Serupa dengan organ Corti, komponen-komponen vestibularis masing-masing mengandung sel rambut yang merespons terhadap deformasi mekanis yang dipicu oleh gerakan spesifik endolimfe. Dan seperti sel rambut auditorik, reseptor vestibularis dapat mengalami depolarisasi atau hiperpolarisasi, bergantung pada arah gerakan cairan. Tidak seperti informasi dari sistem pendengaran, sebagian besar informasi yang dihasilkan oleh aparatus vestibularis tidak mencapai tingkat kesadaran.

PERAN KANALIS SEMISIRKULARIS

Kanalis semisirkularis mendeteksi akselerasi atau deselerasi kepala rotasional atau angular, misalnya ketika kita mulai

atau berhenti berputar, jungkir-balik, atau menengok. Masing-masing telinga mengandung tiga kanalis semisirkularis yang tersusun dalam bidang tiga dimensi yang tegak lurus satu sama lain. Sel-sel rambut reseptif masing-masing kanalis semisirkularis terletak di atas suatu bubungan yang terletak di **ampula**, suatu pembesaran di dasar kanalis (Gambar 6-38a dan b). Rambut-rambut terbenam di dalam lapisan gelatinosa di atasnya, **kupula**, yang menonjol ke dalam endolimfe di dalam ampula. Kupula bergoyang sesuai arah gerakan cairan, seperti rumput laut yang miring ke arah gelombang laut.

Akselerasi atau deselerasi sewaktu rotasi kepala dalam arah apapun menyebabkan gerakan endolimfe paling tidak pada salah satu kanalis semisirkularis, karena susunan tiga dimensi ketiganya. Sewaktu anda mulai menggerakkan kepala anda, tulang kanalis dan sel-sel rambut yang terbenam di dalam kupula bergerak bersama kepala anda. Namun, pada awalnya cairan di dalam kanalis, karena tidak melekat ke tengkorak anda, tidak bergerak searah dengan rotasi tetapi tertinggal di belakang akibat inersia (kelembaman; karena inersia, benda yang diam akan tetap diam, dan benda yang sedang bergerak akan terus bergerak ke arah yang sama kecuali benda tersebut mendapat gaya luar yang menyebabkan perubahan). Ketika endolimfe tertinggal di belakang sewaktu anda mulai memutar kepala anda, cairan dalam bidang yang sama dengan arah gerakan pada hakikatnya bergeser dalam arah berlawanan dengan gerakan (serupa dengan tubuh anda yang miring ke kanan ketika mobil yang anda kendarai mendadak berbelok ke kiri) (Gambar 6-39). Gerakan cairan ini menyebabkan kupula miring dalam arah berlawanan dengan gerakan kepala anda, menekuk rambut-rambut sensorik yang terbenam di dalamnya. Jika gerakan kepala anda berlanjut dengan kecepatan dan arah yang sama, maka endolimfe akan menyusul dan bergerak bersama dengan kepala anda sehingga rambut-rambut tersebut kembali ke posisinya yang tidak melengkung. Ketika kepala anda melambat dan berhenti, terjadi situasi yang terbalik. Endolimfe sesaat melanjutkan gerakan ke arah rotasi sementara kepala anda melambat untuk berhenti. Akibatnya, kupula dan rambut-rambutnya secara transien melengkung ke arah putaran sebelumnya, yaitu berlawanan dengan arah lengkung mereka sewaktu akselerasi.

Rambut-rambut di sel rambut vestibularis terdiri dari satu silium, **kinosilium**, bersama dengan 20 sampai 50 mikrovilus-**stereosilia**—yang tersusun dalam barisan-barisan yang semakin tinggi (Gambar 6-38c dan d) (lihat h. 242). Stereosilia berhubungan di ujung-ujungnya oleh **tautan ujung**, yaitu jembatan molekular halus antara stereosilia-stereosilia yang berdekatan. Ketika stereosilia terdefleksi oleh gerakan endolimfe, tegangan yang terjadi di tautan ujung menarik saluran ion berpintu mekanis di sel rambut. Sel rambut mengalami depolarisasi atau hiperpolarisasi, bergantung pada apakah saluran ion terbuka atau tertutup secara mekanis oleh pergeseran berkas rambut. Setiap sel rambut memiliki orientasi sedemikian sehingga sel tersebut mengalami depolarisasi ketika stereosilia menekuk ke arah kinosilium; penekukan ke arah berlawanan akan menye-

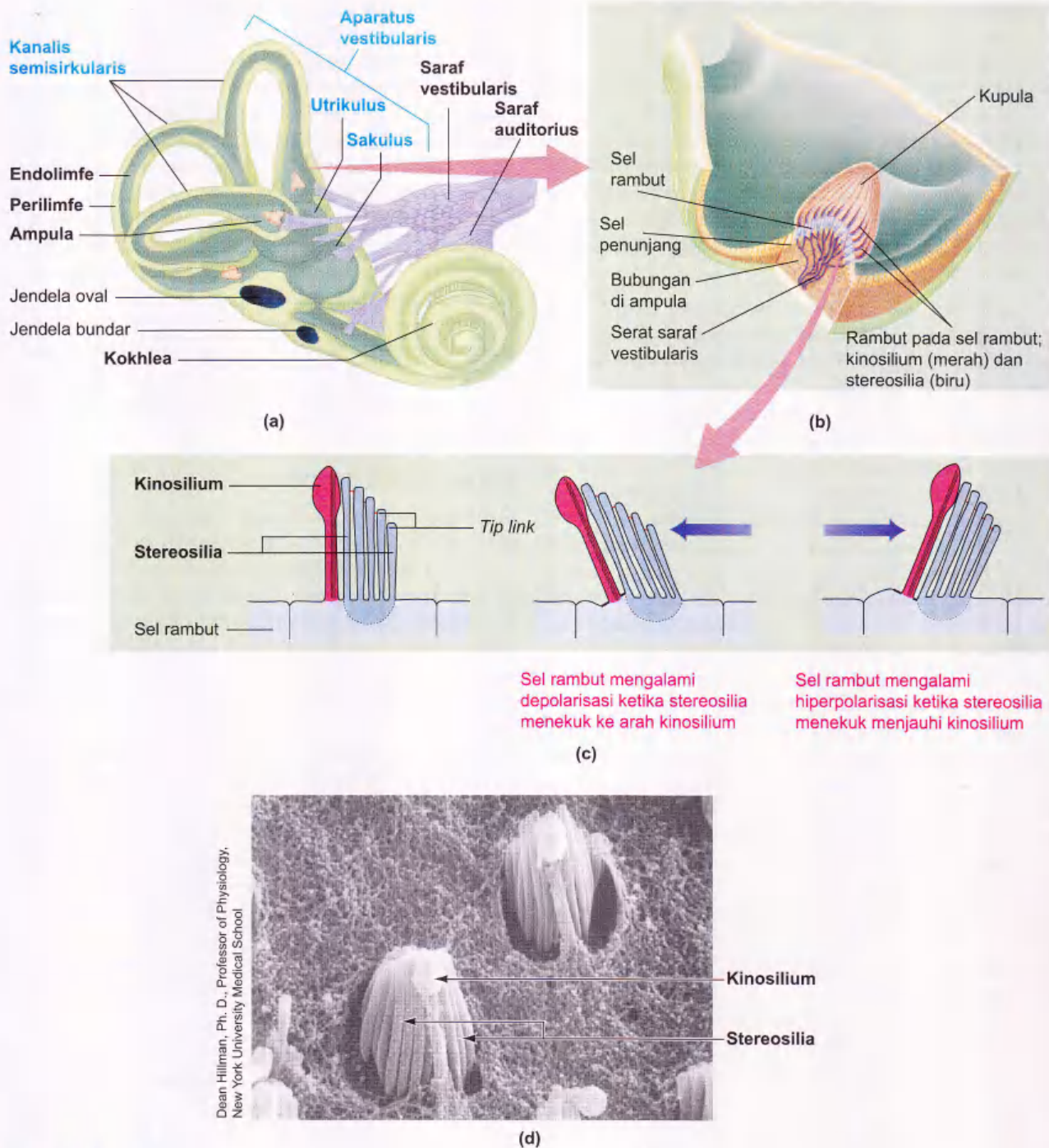
babkan hiperpolarisasi sel. Sel-sel rambut membentuk sinaps dengan ujung terminal neuron aferen yang aksonnya menyatu dengan akson struktur vestibularis lain untuk membentuk **nervus vestibularis**. Saraf ini menyatu dengan nervus auditorius dari koklea untuk membentuk **nervus vestibulokoklearis**. Depolarisasi meningkatkan pelepasan neurotransmiter dari sel rambut, menyebabkan peningkatan frekuensi lepas muatan serat aferen; sebaliknya, hiperpolarisasi mengurangi pelepasan neurotransmiter dari sel rambut, pada gilirannya mengurangi frekuensi potensial aksi di serat aferen. Ketika cairan secara perlahan berhenti, rambut-rambut menjadi lurus kembali. Dengan demikian, kanalis semisirkularis mendeteksi perubahan kecepatan gerakan rotasional (akselerasi atau deselerasi rotasional) kepala anda. Kanalis semisirkularis tidak berespons ketika kepala anda tidak bergerak atau ketika berputar dalam lingkaran dengan kecepatan tetap.

PERAN ORGAN OTOLIT

Organ otolit memberi informasi tentang posisi kepala relatif terhadap gravitasi (yaitu, kepala miring statik) dan juga mendeteksi perubahan kecepatan gerakan lurus (bergerak dalam garis lurus ke manapun arahnya). Organ otolit, **utrrikulus** dan **sakulus**, adalah struktur berbentuk kantung yang berada di dalam ruang bertulang di antara kanalis semisirkularis dan koklea (Gambar 6-38a). Rambut (kinosilium dan stereosilia) sel-sel rambut reseptif di organ indera ini juga menonjol ke dalam suatu lembaran gelatinosa di atasnya, yang gerakannya menggeser rambut dan menyebabkan perubahan potensial sel rambut. Di dalam lapisan gelatinosa terbenam banyak kristal kecil kalsium karbonat-**otolit** ("batu telinga")—menyebabkan lapisan ini lebih berat dan inersianya lebih besar dibandingkan cairan sekitar (Gambar 6-40a). Ketika seseorang berada dalam posisi tegak, rambut-rambut di dalam utrrikulus berorientasi vertikal dan rambut sakulus berjajar horizontal.

Marilah kita lihat *utrrikulus* sebagai contoh. Massa gelatinosanya yang mengandung otolit berubah posisi dan menekuk rambut melalui dua cara:

1. Ketika anda memiringkan kepala anda ke suatu arah selain vertikal (yaitu, selain lurus naik-turun), rambut-rambut akan menekuk sesuai arah kemiringan karena gaya gravitasi yang mengenai lapisan gelatinosa (Gambar 6-40b). Penekukan ini menimbulkan depolarisasi atau hiperpolarisasi potensial reseptor bergantung pada miringnya kepala anda. Karena itu SSP menerima berbagai pola aktivitas saraf bergantung pada posisi kepala dalam kaitannya dengan gravitasi.
2. Rambut utrrikulus juga bergerak oleh setiap perubahan pada gerakan linier horizontal (misalnya bergerak lurus ke depan, ke belakang, atau ke samping). Sewaktu anda mulai berjalan maju (Gambar 6-40c), membran otolit mula-mula tertinggal di belakang endolimfe dan sel rambut karena inersianya yang lebih besar. Karena itu rambut menekuk ke belakang, dalam arah berlawanan dengan gerakan maju kepala anda. Jika anda mempertahankan kecepatan langkah anda



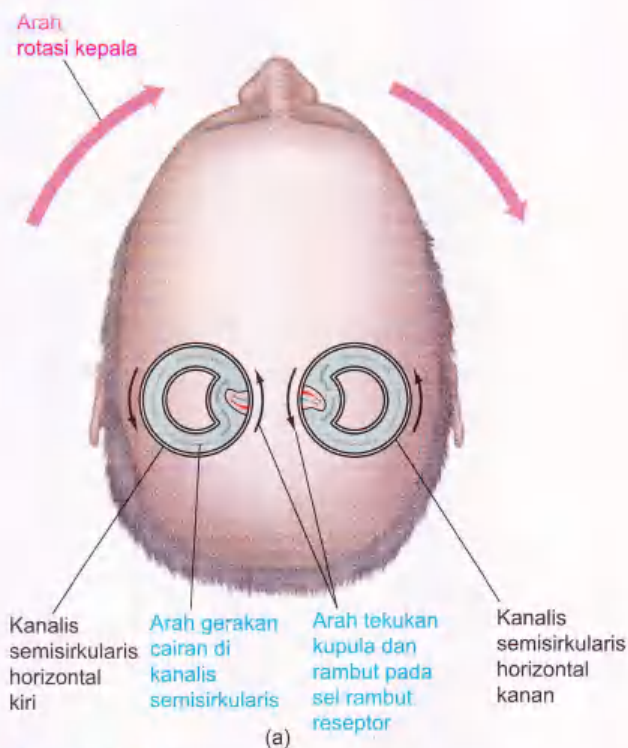
Gambar 6-38

Aparatus vestibularis. (a) Anatomi makroskopik aparatus vestibularis. (b) Unit sel reseptor di ampula kanalis semisirkularis. (c) Gambaran skematik "rambut" pada sel rambut sensorik kanalis semisirkularis. (d) Foto mikroskop elektron memperlihatkan kinosilium dan stereosilia di sel rambut di dalam aparatus vestibularis.

(Sumber: Gambar 6.38b diadaptasi dari Cecie Starr dan Ralph Taggart, *Biology: The Unity and Diversity of Life*, 8th ed. Gbr. 36.10b, h. 595. Hak cipta 1998 Wadsworth Publishing Company).

maka lapisan gelatinosa tersebut segera menyamai dan bergerak dengan kecepatan yang sama dengan kepala anda sehingga rambut tidak lagi tertekuk. Ketika anda berhenti berjalan, lembar otolit tetap bergerak maju sesaat sewaktu kepala anda melambat dan

berhenti, menekuk rambut ke depan. Karena itu, sel-sel rambut utrikulus mendeteksi akselerasi dan deselerasi linier arah horizontal, tetapi tidak memberi informasi mengenai gerakan dalam arah lurus dengan kecepatan tetap.



Gambar 6-39

Pengaktifan sel rambut di kanalis semisirkularis.

Sakulus berfungsi serupa dengan utrikulus, kecuali bahwa bagian ini berespons secara selektif terhadap gerakan miring kepala menjauhi posisi horizontal (misalnya bangun dari tempat tidur) dan terhadap akselerasi dan deselerasi linier vertikal (misalnya meloncat naik-turun atau naik tangga berjalan).

Sinyal-sinyal yang berasal dari berbagai komponen aparatus vestibularis dibawa melalui nervus vestibulokoklearis ke **nukleus vestibularis**, suatu kelompok badan sel saraf di batang otak, dan ke serebelum. Di sini informasi vestibular diintegrasikan dengan masukan dari permukaan kulit, mata, sendi, dan otot untuk (1) mempertahankan keseimbangan dan postur yang diinginkan; (2) mengontrol otot mata eksternal sehingga mata terfiksasi ke satu titik, meskipun kepala bergerak; dan (3) mempersepsikan gerakan dan orientasi (Gambar 6-41).

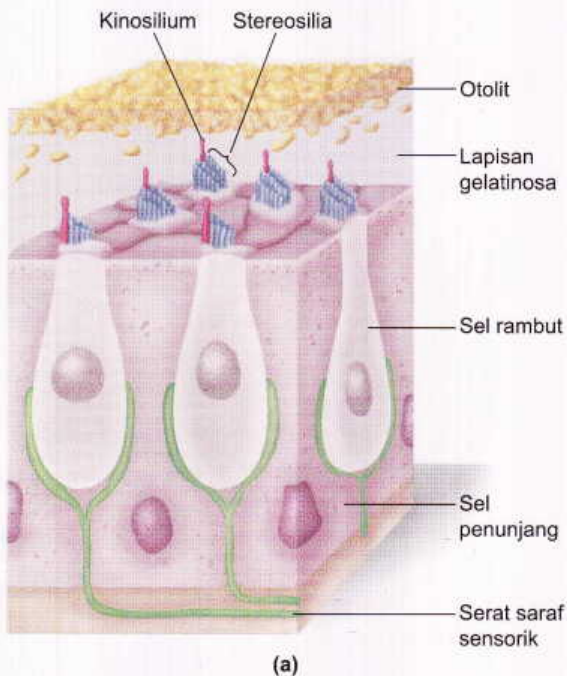
CATATAN KLINIS. Sebagian orang, oleh sebab yang belum diketahui, sangat peka terhadap gerakan tertentu yang mengaktifkan aparatus vestibularis dan menyebabkan gejala pusing bergoyang dan mual; sensitivitas ini disebut **mabuk perjalanan**. Kadang-kadang ketidakseimbangan cairan di dalam telinga tengah menyebabkan **penyakit Ménière**. Tidaklah mengejutkan, karena kedua aparatus vestibularis dan koklea mengandung cairan telinga dalam yang sama, maka pada kelainan ini timbul gejala vestibular dan pendengaran. Pasien mengalami serangan-serangan vertigo (pusing berputar) yang berat disertai bunyi berdenging di telinga dan gangguan pendengaran. Selama episode ini, yang bersangkutan tidak dapat berdiri tegak dan melapor-

kan perasaan seolah dirinya atau benda sekitarnya di ruangan berputar.

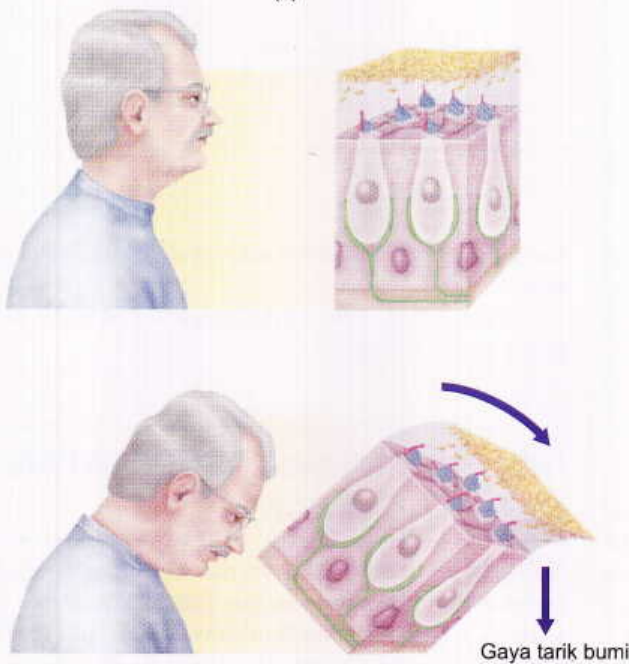
Tabel 6-6 (h. 246) meringkaskan fungsi berbagai komponen utama telinga.

INDERA KIMIAWI: PENGECAPAN DAN PENCIUMAN

Tidak seperti fotoreseptor mata dan mekanoreseptor telinga, reseptor untuk pengecapan dan penciuman adalah kemoreseptor, yang menghasilkan sinyal saraf jika berikatan dengan bahan kimia tertentu dalam lingkungan mereka. Sensasi pengecapan dan penciuman yang berkaitan dengan asupan makanan mempengaruhi aliran getah lambung serta nafsu makan. Selain itu, stimulasi reseptor pengecapan atau penciuman memicu sensasi menyenangkan atau tidak menyenangkan serta menandakan adanya sesuatu untuk dicari (makanan yang bergizi dan enak) atau dihindari (bahan yang terasa tidak enak dan mungkin toksik). Karena itu, indera kimiawi membentuk bagian “kontrol kualitas” bagi bahan-bahan yang siap disantap. Pada hewan tingkat rendah, penciuman juga berperan besar dalam mengetahui arah, mencari mangsa, atau menghindari pemangsa, serta dalam daya tarik seksual terhadap lawan jenis. Indera penciuman kurang peka pada manusia dan jauh kurang penting dalam mempengaruhi perilaku kita (meskipun jutaan dolar dibelanjakan setiap tahunnya untuk membeli parfum dan



(a)



(b)



(c)

Gambar 6-40

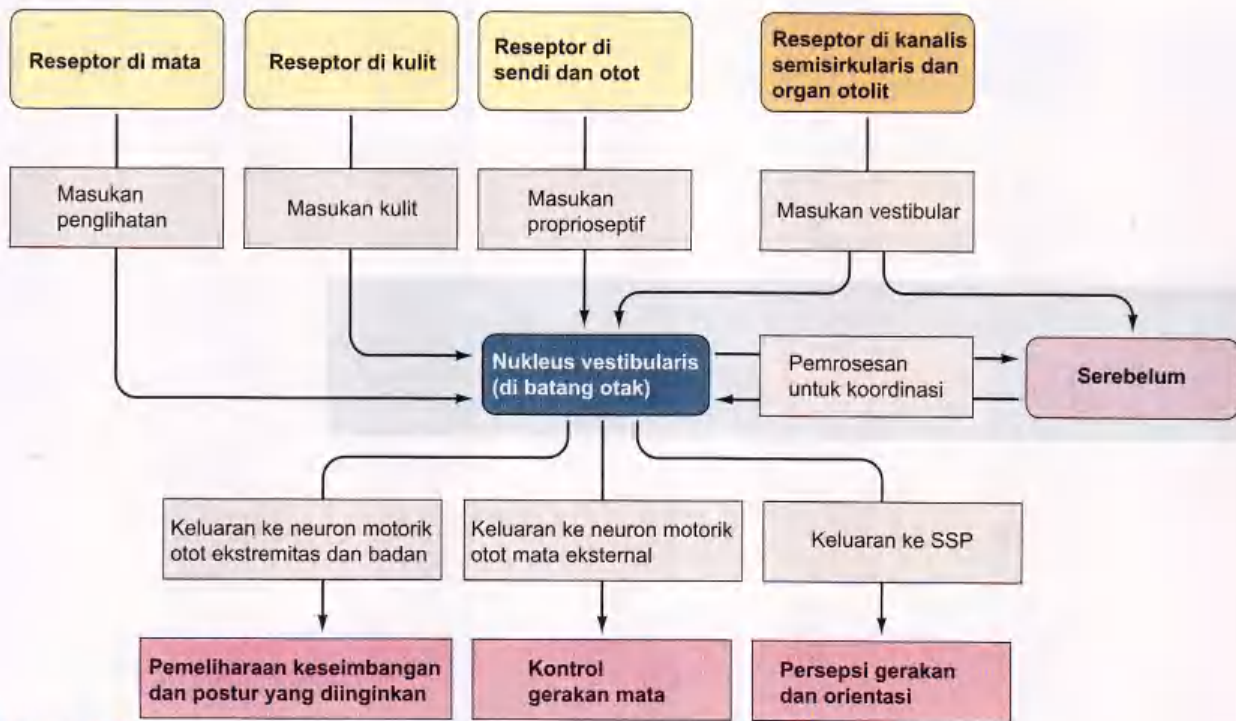
Utrikulus. (a) Unit reseptor di utrikulus. (b) Pengaktifan utrikulus oleh perubahan posisi kepala. (c) Pengaktifan utrikulus oleh akselerasi linier horizontal.

deodoran agar kita berbau lebih sedap sehingga lebih menarik secara sosial). Kita mula-mula akan membahas mekanisme **pengecapan** dan kemudian mengalihkan perhatian pada **penciuman**.

■ Sel reseptor kecap terutama terletak di dalam kuncup kecap.

Kemoreseptor untuk sensasi kecap terkemas dalam kuncup kecap, sekitar 10.000 di antaranya terdapat di rongga mulut dan tenggorokan, dengan persentase terbesar di

permukaan atas lidah (Gambar 6-42). Sebuah kuncup kecap terdiri dari sekitar 50 *sel reseptor kecap* berbentuk gelendong panjang yang terkemas bersama *sel penunjang* dalam susunan seperti irisan jeruk. Setiap kuncup kecap memiliki sebuah lubang kecil, **pori kecap**, yang dilewati oleh cairan di dalam mulut untuk berkontak dengan permukaan sel reseptor. **Sel reseptor kecap** adalah sel epitel modifikasi dengan banyak lipatan di permukaannya, atau mikrovilus, yang sedikit menonjol melewati pori kecap dan sangat menambah luas permukaan yang terpajan ke isi mulut (lihat h. 50). Membran plasma mikrovilus mengandung reseptor yang berikatan secara selektif dengan mole-



Gambar 6-41

Masukan dan keluaran nukleus vestibularis

kul zat kimia di lingkungan. Hanya bahan kimia dalam bentuk terlarut—baik cairan atau bahan padat yang di-makan dan telah larut dalam air liur—yang dapat melekat ke sel reseptor dan memicu sensasi rasa. Pengikatan bahan kimia pemicu rasa, atau **tastan**, dengan sel reseptor akan mengubah saluran ion sel sehingga timbul depolarisasi potensial reseptor. Potensial reseptor ini, pada gilirannya, memicu potensial aksi di ujung-ujung serat saraf aferen tempat sel reseptor bersinap.

Sebagian besar reseptor terlindung dengan baik dari paparan langsung ke lingkungan, tetapi sel reseptor kecap, karena tugasnya, sering berkontak dengan bahan-bahan kimia poten. Tidak seperti reseptor mata atau telinga, yang tidak dapat diganti, reseptor kecap memiliki rentang usia sekitar 10 hari. Sel epitel yang mengelilingi kuncup kecap berdiferensiasi mula-mula menjadi sel penunjang dan kemudian menjadi sel reseptor untuk secara terus-menerus memperbarui komponen-komponen kuncup kecap.

Ujung terminal saraf aferen beberapa saraf kranialis bersinaps dengan kuncup kecap di berbagai bagian mulut. Sinyal sensorik ini dikirim melalui sinaps-sinaps di batang otak dan talamus ke **daerah gustatorik korteks**, suatu bagian di lobus parietalis di dekat daerah “lidah” korteks somatosensorik. Tidak seperti kebanyakan masukan sensorik, jalur pengecapannya umumnya tidak menyilang. Batang otak juga memproyeksikan serat ke hipotalamus dan sistem limbik untuk menambah dimensi afektif, misalnya apakah rasa tersebut menyenangkan atau tidak, dan untuk memproses aspek perilaku yang berkaitan dengan pengecapan dan penciuman.

■ Diskriminasi rasa dikode oleh pola aktivitas berbagai reseptor kuncup kecap.

Kita dapat membedakan ribuan sensasi rasa, namun semua rasa adalah variasi kombinasi dari lima **rasa primer**: *asin*, *asam*, *manis*, *pahit*, dan *umami*. Umami, rasa daging atau rasa lezat, baru-baru ini ditambahkan ke daftar rasa primer.

Setiap sel reseptor merespons dengan derajat bervariasi terhadap kelima rasa primer tetapi umumnya cenderung lebih responsif terhadap satu modalitas rasa. Keberagaman diskriminasi rasa di luar rasa primer bergantung pada perbedaan ringan pola perangsangan semua kuncup kecap sebagai respons terhadap berbagai bahan, serupa dengan variasi stimulasi ketiga jenis sel kerucut yang menghasilkan beragam sensasi warna.

Sel reseptor menggunakan beragam jalur untuk menimbulkan depolarisasi potensial reseptor sebagai respons terhadap masing-masing dari kelima kategori rasa:

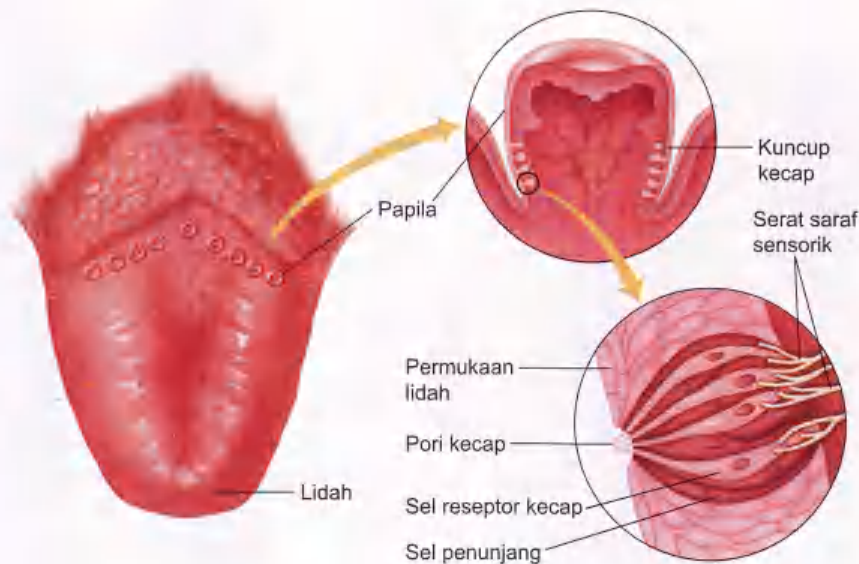
■ **Rasa asin** dirangsang oleh garam kimia, khususnya NaCl (garam dapur). Masuknya ion Na^+ bermuatan positif langsung melalui saluran Na^+ khusus di membran sel reseptor, suatu perpindahan yang menurunkan negativitas internal sel, menyebabkan depolarisasi reseptor sebagai respons terhadap garam.

■ **Rasa asam** disebabkan oleh asam kimia, yang mengandung ion hidrogen bebas, H^+ . Asam sitrat di dalam lemon, sebagai contoh, merupakan penyebab buah ini terasa asam. Depolarisasi sel reseptor oleh tastan asam terjadi karena H^+ menghambat saluran K^+ di membran sel reseptor. Penurunan

Tabel 6-6

Fungsi Komponen-komponen Utama Telinga

STRUKTUR	LOKASI	FUNGSI
Telinga Luar		Mengumpulkan dan menyalurkan gelombang suara ke telinga tengah
<i>Pinna (daun telinga)</i>	Lipatan tulang rawan berlapis kulit yang terletak di kedua sisi kepala	Mengumpulkan gelombang suara dan menyalurkannya ke saluran telinga; berperan menentukan lokasi suara
<i>Meatus auditorius eksternus (saluran telinga)</i>	Terowongan dari eksterior menembus tulang temporal ke membran timpani	Mengarahkan gelombang suara ke membran timpani; mengandung rambut penyangga dan mengeluarkan serumen untuk menangkap partikel asing.
<i>Membran timpani (gendang telinga)</i>	Membran tipis yang memisahkan telinga luar dan telinga tengah	Bergetar secara sinkron dengan gelombang suara yang mengenainya, menyebabkan tulang-tulang telinga tengah bergetar
Telinga Tengah		Memindahkan getaran membran timpani ke cairan di koklea
<i>Maleus, inkus, stapes</i>	Rangkaian tulang yang dapat bergerak yang terbentang di rongga telinga tengah; maleus melekat ke membran timpani, dan stapes melekat ke jendela oval	Bergetar secara sinkron dengan getaran membran timpani dan memicu gerakan berbentuk-gelombang di perilimfe koklea dengan frekuensi yang sama
Telinga Dalam: Koklea		Mengandung sistem sensorik untuk mendengar
<i>Jendela oval</i>	Membran tipis di pintu masuk koklea; memisahkan telinga tengah dari skala vestibuli	Bergetar bersama dengan gerakan stapes, tempatnya ini melekat; gerakan jendela oval menyebabkan perilimfe koklea bergerak
<i>Skala vestibuli</i>	Kompartemen atas koklea, sistem tubulus mirip keong yang terletak jauh di dalam tulang temporal	Mengandung perilimfe yang digerakkan oleh gerakan jendela oval yang ditimbulkan oleh getaran tulang-tulang telinga tengah.
<i>Skala timpani</i>	Kompartemen bawah koklea	Mengandung perilimfe yang berhubungan dengan skala vestibuli
<i>Duktus koklearis (skala media)</i>	Kompartemen tengah koklea; tubulus buntu yang berjalan melalui bagian tengah koklea	Mengandung endolimfe; berisi membran basilaris.
<i>Membran basilaris</i>	Membentuk lantai duktus koklearis	Bergetar bersama dengan gerakan perilimfe; mengandung organ Corti, organ indera untuk mendengar
<i>Organ Corti</i>	Terletak di atas membran basilaris di seluruh panjangnya	Mengandung sel rambut, reseptor untuk suara; sel rambut dalam mengalami potensial reseptor ketika rambutnya menekuk akibat gerakan cairan di koklea
<i>Membran tektorium</i>	Membran stasioner yang terletak di atas organ Corti dan berkontak dengan rambut permukaan reseptor sel rambut	Berfungsi sebagai bagian stasioner sehingga rambut sel reseptor dibengkokkan dan mengalami potensial aksi sewaktu membran basilaris bergerak relatif terhadap membran yang menggantung ini
<i>Jendela bundar</i>	Membran tipis yang memisahkan skala timpani dari telinga tengah	Bergetar bersama dengan gerakan cairan di perilimfe untuk meredakan tekanan di koklea; tidak berperan dalam penerimaan suara.
Telinga Dalam: Aparatus Vestibularis		Mengandung sistem sensorik untuk keseimbangan dan memberi masukan yang penting bagi pemeliharaan postur dan keseimbangan
<i>Kanalis semisirkularis</i>	Tiga saluran setengah lingkaran yang tersusun dalam bidang tiga dimensi bersudut tegak lurus satu sama lain dekat koklea	Mendeteksi percepatan dan perlambatan rotasional atau angular
<i>Utrikulus</i>	Struktur mirip kantung dalam rongga tulang antara koklea dan kanalis semisirkularis	Mendeteksi (1) perubahan posisi kepala menjauhi vertikal dan (2) akselerasi dan deselerasi linier dalam arah horizontal
<i>Sakulus</i>	Terletak di samping utrikulus	Mendeteksi (1) perubahan posisi kepala menjauhi horizontal dan (2) akselerasi dan deselerasi linier dalam arah vertikal.



Gambar 6-42

Lokasi dan struktur kuncup kecap. Kuncup kecap terutama terletak di sepanjang tepi gundukan papila di permukaan atas lidah. Sel reseptor dan sel penunjang pada kuncup kecap tersusun seperti irisan buah jeruk.

perpindahan pasif ion K^+ bermuatan positif keluar sel mengurangi negativitas internal sehingga terjadi depolarisasi potensial reseptor.

■ **Rasa manis** dipicu oleh konfigurasi tertentu glukosa. Dari sudut pandang evolusi, kita menyukai makanan manis karena makanan jenis ini memberi kalori yang dibutuhkan dalam bentuk yang mudah digunakan. Namun, molekul organik lain dengan struktur serupa tetapi tanpa kalori, misalnya sakarin, aspartam, sukralosa, dan pemanis buatan lainnya, juga dapat berinteraksi dengan reseptor "manis". Pengikatan glukosa atau bahan-bahan kimia tadi dengan reseptor sel kecap akan mengaktifkan protein G, yang kemudian mengaktifkan jalur pembawa pesan kedua cAMP di sel kecap (lihat h. 129). Jalur pembawa pesan kedua akhirnya menyebabkan fosforilasi dan penyumbatan saluran K^+ di membran sel reseptor yang kemudian menyebabkan depolarisasi reseptor.

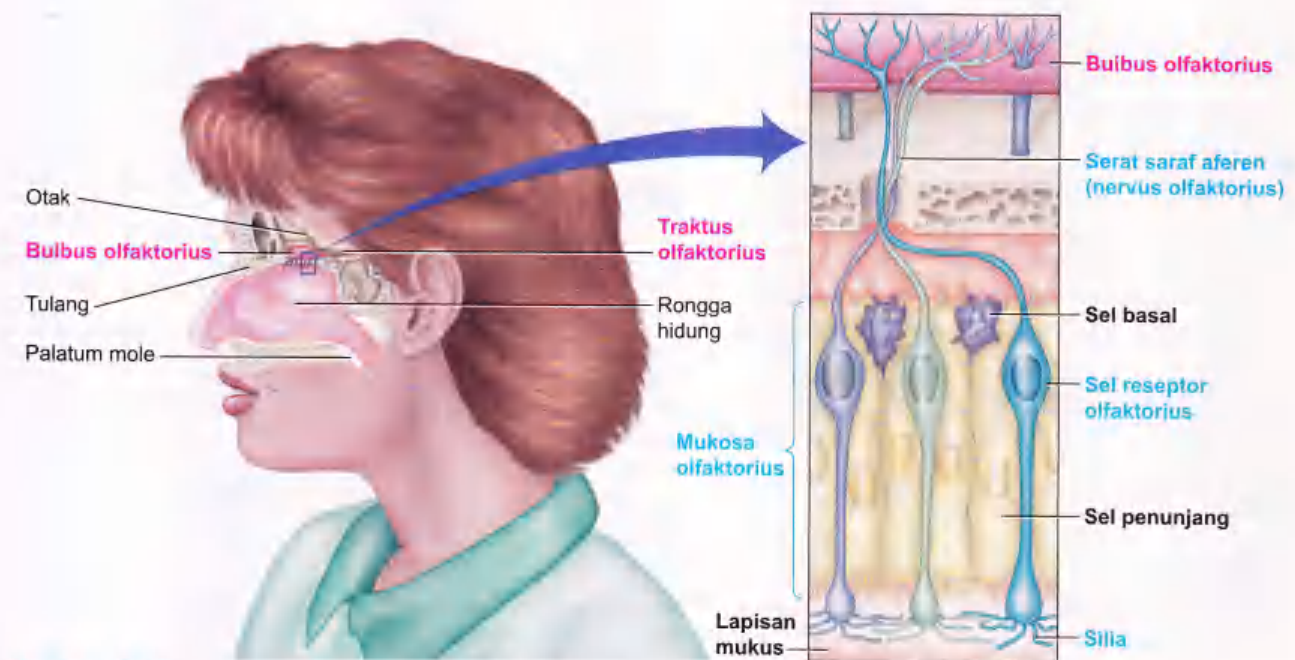
■ **Rasa pahit** dipicu oleh kelompok-kelompok tatan yang secara kimiawi lebih beragam dibandingkan dengan sensasi kecap lainnya. Sebagai contoh, alkaloid (misalnya kafein, nikotin, striknin, morfin, dan turunan tumbuhan toksik lainnya), serta bahan beracun, semua terasa pahit, mungkin sebagai mekanisme protektif untuk mencegah ingestasi senyawa-senyawa yang berpotensi berbahaya ini. Sel-sel kecap yang mendeteksi rasa pahit memiliki 50 sampai 100 reseptor pahit, yang masing-masing berespons terhadap rasa pahit yang berbeda-beda. Karena setiap sel reseptor memiliki kelompok reseptor pahit yang beragam maka bermacam-macam bahan kimia terasa pahit meskipun strukturnya berbeda. Mekanisme ini memperluas kemampuan reseptor kecap untuk mendeteksi beragam bahan kimia yang berpotensi membahayakan. Protein G pertama dalam pengecapan—*gustducin*—ditemukan di salah satu jalur sinyal pahit. Protein G ini, yang memicu jalur pembawa pesan kedua di sel pengecap, sangat mirip dengan protein G penglihatan, transdusin.

■ **Rasa umami**, yang pertama kali diketahui dan dinamai oleh seorang peneliti Jepang, dipicu oleh asam-asam amino, khususnya glutamat. Adanya asam amino, seperti yang terdapat di daging sebagai contoh, berfungsi sebagai penanda untuk makanan kaya protein. Glutamat berikatan dengan reseptor yang berkaitan dengan protein G dan mengaktifkan sistem pembawa pesan kedua, tetapi perincian jalur ini masih belum diketahui. Selain memberi kita rasa daging, jalur ini berperan untuk rasa khas penyedap makanan mononatrium glutamat (MSG), yang banyak digunakan dalam hidangan dari Asia.

Persepsi kecap juga dipengaruhi oleh informasi yang berasal dari reseptor lain, khususnya bau. Ketika anda secara temporer kehilangan kemampuan penciuman karena pembengkakan saluran hidung akibat flu, indera pengecapan anda juga sangat berkurang, meskipun reseptor kecap anda tidak dipengaruhi oleh penyakit tersebut. Faktor lain yang mempengaruhi pengecapan adalah suhu dan tekstur makanan serta faktor psikologis yang berkaitan dengan pengalaman sebelumnya dengan makanan yang bersangkutan. Bagaimana korteks melaksanakan pemrosesan perseptual yang kompleks terhadap sensasi kecap masih belum diketahui.

■ Reseptor olfaktorius di hidung adalah ujung neuron aferen khusus yang dapat diperbarui.

Mukosa olfaktorius (penciuman, penghidu), suatu bercak mukosa 3 cm² di atap rongga hidung, mengandung tiga jenis sel: *sel reseptor olfaktorius*, *sel penunjang*, dan *sel basal* (Gambar 6-43). Sel penunjang mengeluarkan mukus, yang melapisi saluran hidung. Sel basal adalah prekursor untuk sel reseptor olfaktorius baru, yang diganti sekitar setiap dua bulan. **Sel reseptor olfaktorius** adalah neuron aferen yang bagian re-



Gambar 6-43

Lokasi dan struktur reseptor olfaktorius.

septornya terletak di mukosa olfaktorius di hidung yang akson aferennya berjalan ke dalam otak. Akson sel-sel reseptor olfaktorius secara kolektif membentuk **saraf olfaktorius**.

Bagian reseptor dari sel reseptor olfaktorius terdiri dari sebuah tombol yang membesar dan mengandung beberapa silia panjang yang berjalan seperti jumbai ke permukaan mukosa. Silia ini mengandung tempat untuk mengikat **odoran**, molekul yang dapat dicium baunya. Selama bernapas tenang, odoran biasanya mencapai reseptor sensitif hanya dengan difusi karena mukosa olfaktorius terletak di atas jalur normal aliran udara. Tindakan mengendus meningkatkan proses ini dengan menarik arus udara ke arah dalam rongga hidung sehingga lebih banyak molekul odoriferus di udara yang berkontak dengan mukosa olfaktorius. Odoran juga mencapai mukosa olfaktorius sewaktu makan dengan menghembus ke hidung dari mulut melalui faring (belakang tenggorokan).

Agar dapat dibaui, suatu bahan harus (1) cukup mudah menguap sehingga sebagian molekulnya dapat masuk ke hidung melalui udara inspirasi dan (2) cukup larut air sehingga dapat masuk ke lapisan mukus yang menutupi mukosa olfaktorius. Seperti reseptor kecap, agar dapat terdeteksi oleh reseptor olfaktorius, molekul harus larut.

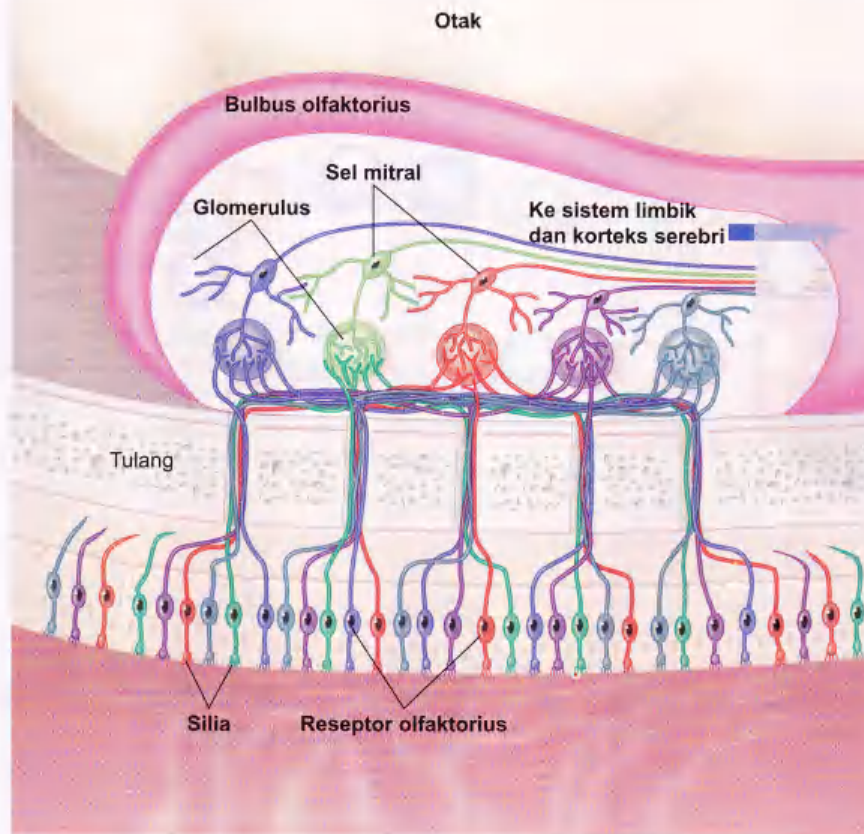
■ Berbagai bagian dari suatu bau dideteksi oleh reseptor olfaktorius yang berbeda dan disortir ke dalam "arsip bau".

Hidung manusia mengandung 5 juta reseptor olfaktorius, dengan 1000 tipe berbeda. Selama deteksi bau, sebuah bau "diuraikan" menjadi berbagai komponen. Setiap reseptor berespons hanya terhadap satu komponen diskret suatu bau

dan bukan terhadap molekul odoran keseluruhan. Karena itu, masing-masing bagian dari suatu odoran dideteksi oleh satu dari ribuan reseptor berbeda, dan sebuah reseptor dapat berespons terhadap komponen bau tertentu yang terdapat di berbagai aroma. Bandingkan ini dengan tiga jenis sel kerucut untuk menyandi penglihatan warna dan kuncup kecap yang berespons secara berbeda terhadap hanya lima rasa primer untuk mendiskriminasikan rasa.

Pengikatan sinyal bau tertentu dengan reseptor olfaktorius mengaktifkan protein G, memicu jenjang reaksi intrasel dependen-cAMP yang menyebabkan terbukanya saluran Na^+ . Perpindahan ion yang terjadi menyebabkan depolarisasi potensial reseptor yang menghasilkan potensial aksi di serat aferen. Frekuensi potensial aksi bergantung pada konsentrasi molekul kimiawi perangsang.

Serat-serat aferen yang berasal dari ujung reseptor di hidung berjalan melalui lubang-lubang halus di lempeng tulang gepeng yang memisahkan mukosa olfaktorius dari jaringan otak di atasnya (Gambar 6-43). Serat-serat ini segera bersinaps di **bulbus olfaktorius**, suatu struktur saraf kompleks yang mengandung beberapa lapisan sel yang secara fungsional mirip dengan lapisan retina mata. Bulbus olfaktorius yang kembar, satu di masing-masing sisi, berukuran buah anggur kecil. Masing-masing bulbus olfaktorius dilapisi oleh taut-taut saraf kecil mirip-bola yang dikenal sebagai **glomerulus** ("bola kecil") (Gambar 6-44). Di dalam setiap glomerulus ini, ujung-ujung sel reseptor yang membawa informasi tentang komponen bau tertentu bersinaps dengan sel berikutnya di jalur olfaktorius, **sel mitral**. Karena masing-masing glomerulus menerima sinyal hanya dari reseptor yang mendeteksi komponen bau tertentu, maka glomerulus berfungsi sebagai "arsip bau". Komponen-komponen dari



Gambar 6-44

Pemrosesan bau di bulbus olfaktorius. Masing-masing glomerulus yang melapisi bulbus olfaktorius menerima masukan sinaps dari hanya satu jenis reseptor bau, yang, sebaliknya, hanya berespons terhadap satu komponen tertentu dari suatu odoran. Karena itu, glomerulus menyortir dan menyusun berbagai komponen suatu molekul odoriferosa sebelum menyalurkan sinyal bau ke sel mitral dan pusat-pusat otak yang lebih tinggi untuk pemrosesan lebih lanjut.

suatu bau disortir ke dalam glomerulus yang berbeda-beda, satu komponen per arsip. Karena itu, glomerulus, yang berfungsi sebagai stasiun pemancar pertama untuk pemrosesan informasi bau, berperan kunci dalam pengorganisasian persepsi bau.

Sel mitral tempat berakhirnya reseptor olfaktorius di glomerulus menyempurnakan sinyal bau dan memancarkannya ke otak untuk pemrosesan lebih lanjut. Serat-serat yang meninggalkan bulbus olfaktorius berjalan dalam dua rute berbeda:

1. Sebuah rute subkorteks yang terutama menuju ke daerah-daerah sistem limbik, khususnya sisi medial bawah lobus temporalis (dianggap sebagai **korteks penciuman primer**). Rute ini, yang mencakup hipotalamus, memungkinkan koordinasi erat antara bau dan reaksi perilaku yang berkaitan dengan makan, kawin, dan orientasi arah.
2. Sebuah rute melalui talamus ke korteks. Seperti indera lain, rute korteks penting untuk persepsi sadar dan diskriminasi halus bau.

■ Diskriminasi bau dikode oleh pola aktivitas di glomerulus bulbus olfaktorius.

Karena setiap odoran mengaktifkan banyak reseptor dan glomerulus sebagai respons terhadap komponen-komponen baunya, maka diskriminasi bau didasarkan pada pola-pola glomerulus yang diaktifkan oleh bau. Dengan cara ini, korteks dapat membedakan lebih dari 10.000 bau yang berbeda. Mekanisme untuk menyortir dan membedakan berbagai bau ini sangat efektif. Contoh penting adalah kemampuan kita mendeteksi metil merkaptan (bau bawang putih) pada konsentrasi 1 molekul per 50 milyar molekul di udara! Bahan ini ditambahkan ke gas alam yang tidak berbau agar kita dapat mendeteksi kebocoran gas yang berpotensi mematikan. Bahkan dengan sensitivitas yang mengesankan ini, sensasi bau yang dimiliki manusia masih jauh lebih rendah dibandingkan dengan spesies lain. Sebagai perbandingan, indera penciuman anjing ratusan kali lebih peka dibandingkan dengan yang dimiliki oleh manusia. *Bloodhound* (sejenis anjing pemburu), sebagai contoh, memiliki sekitar 4 milyar reseptor olfaktorius

dibandingkan kita yang 5 juta, yang menyebabkan anjing ini memiliki kemampuan mengendus bau yang superior.

■ Sistem olfaktorius cepat beradaptasi, dan odoran cepat dibersihkan.

Walaupun sistem olfaktorius sensitif dan memiliki kemampuan diskriminasi yang tinggi namun sistem ini juga cepat beradaptasi. Sensitivitas terhadap suatu bau baru cepat berkurang setelah periode paparan yang singkat terhadap bau tersebut, meskipun sumber bau masih ada. Penurunan sensitivitas ini bukan disebabkan oleh adaptasi reseptor, seperti diperkirakan oleh para peneliti selama bertahun-tahun; sebenarnya, reseptor olfaktorius itu sendiri beradaptasi lambat. Adaptasi ini tampaknya melibatkan proses adaptasi di SSP. Adaptasi bersifat spesifik untuk bau tertentu, dan responsivitas terhadap bau lain tidak berubah. Apa yang membersihkan odoran dari tempat pengikatan di reseptor olfaktorius sehingga sensasi bau tidak terus-menerus ada setelah sumber bau hilang? Di mukosa penciuman baru-baru ini dideteksi adanya beberapa enzim “pemakan bau” yang berfungsi sebagai pembersih molekular, membersihkan molekul-molekul odoriferus sehingga mereka tidak terus-menerus merangsang reseptor olfaktorius. Yang menarik, enzim-enzim pembersih odoran ini secara kimiawi sangat mirip dengan enzim detoksifikasi yang ditemukan di hati. (Enzim-enzim hati ini menginaktivkan bahan yang berpotensi toksik dari saluaran cerna; lihat h. 28). Kemiripan ini mungkin bukan kebetulan. Para peneliti berspekulasi bahwa enzim-enzim hidung mungkin memiliki fungsi rangkap sebagai pembersih mukosa olfaktorius dari odoran lama dan pengubah bahan-bahan kimia yang berpotensi toksik menjadi molekul yang tidak membahayakan. Detoksifikasi semacam ini akan memiliki fungsi sangat penting, karena terbukanya saluran antara mukosa olfaktorius dan otak.

■ Organ vomeronasal mendeteksi feromon.

Selain mukosa olfaktorius, hidung mengandung organ indera lain, **organ vomeronasal** (OVN), yang umum terdapat pada mamalia tetapi selama ini dianggap tidak ada pada manusia. OVN terletak sekitar setengah inci di dalam hidung manusia di samping tulang vomer (karenanya dinamai demikian). Organ ini mendeteksi **feromon**, suatu sinyal kimiawi bukan uap yang berjalan di bawah sadar dari satu orang ke orang lain. Pada hewan, pengikatan suatu feromon ke reseptornya di permukaan suatu neuron di OVN memicu potensial aksi yang berjalan melalui jalur-jalur non-olfaktorius ke sistem limbik, bagian otak yang mengatur respons emosional dan perilaku sosioseksual. Sinyal-sinyal ini tidak pernah mencapai tingkat kesadaran. Pada hewan, OVN dikenal sebagai “hidung seksual” karena perannya dalam mengatur perilaku reproduktif dan sosial, misalnya mengidentifikasi dan menarik lawan jenis dan mengkomunikasikan status sosial.

Sebagian ilmuwan kini mengklaim keberadaan feromon pada manusia, meskipun banyak yang skeptis terhadap temu-

an ini. Meskipun peran OVN pada perilaku manusia belum dipastikan namun sebagian peneliti mencurigai bahwa OVN berperan menimbulkan “perasaan” spontan antara orang-orang, baik “*good chemistry*” (“nyambung”), misalnya “cinta pada pandangan pertama”, atau “*bad chemistry*”, seperti “mendapat sinyal buruk” dari seseorang yang baru anda kenal. Mereka berspekulasi bahwa feromon pada manusia secara samar mempengaruhi aktivitas seksual, kecocokan dengan orang lain, atau perilaku kelompok, serupa dengan peran yang dimainkan pada mamalia lain, meskipun sistem pembawa pesan ini kurang penting atau kuat pada manusia dibandingkan dengan pada hewan. Karena pesan yang disampaikan oleh OVN tampaknya memintas tingkat kesadaran di korteks, maka respons terhadap feromon yang umumnya tidak berbau tersebut bukanlah suatu persepsi yang jelas dan tersendiri, seperti bau parfum kesenangan, tetapi lebih berupa kesan yang tidak dapat dijelaskan.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Untuk mempertahankan lingkungan internal stabil bagi kehidupan, tubuh harus secara terus-menerus melakukan penyesuaian untuk mengompensasi berbagai faktor eksternal dan internal yang secara terus-menerus mengancam homeostasis, misalnya paparan ke udara dingin eksternal atau produksi asam internal. Banyak dari penyesuaian ini diarahkan oleh sistem saraf, satu dari dua sistem regulatorik utama tubuh. Susunan saraf pusat (SSP), komponen sistem saraf yang berfungsi melakukan integrasi dan membuat keputusan, harus secara terus-menerus diberi tahu “apa yang sedang terjadi” di lingkungan internal dan eksternal sehingga komponen ini dapat memerintahkan respons yang sesuai di sistem-sistem organ untuk mempertahankan viabilitas tubuh. Dengan kata lain, SSP harus tahu perubahan apa yang sedang terjadi sebelum berespons terhadap perubahan tersebut.

Divisi aferen susunan saraf tepi adalah jalur penghubung untuk memberi tahu SSP mengenai lingkungan internal dan eksternal. Divisi aferen mendeteksi, menyandi, dan menyalurkan sinyal perifer ke SSP untuk diproses. Untuk keterjagaan, persepsi, dan penentuan respons eferen diperlukan masukan dari divisi aferen.

Informasi aferen mengenai lingkungan internal, misalnya kadar CO_2 dalam darah, tidak pernah mencapai tingkat kesadaran, tetapi masukan ini ke pusat-pusat pengontrol di SSP penting untuk mempertahankan homeostasis. Masukan aferen yang mencapai tingkat kesadaran, yang disebut informasi sensorik, mencakup sensasi somestetik dan propriosepsi (sensasi/indera tubuh) dan indera khusus (penglihatan, pendengaran, pengecapan, dan penciuman).

Reseptor sensasi tubuh tersebar di seluruh permukaan tubuh serta sendi dan otot. Sinyal aferen dari reseptor-

reseptor ini memberi informasi tentang apa yang sedang terjadi langsung pada bagian tubuh tertentu dalam kaitannya dengan lingkungan eksternal (yaitu, aspek “apa”, “di mana”, dan “seberapa besar” dari masukan stimulatorik ke permukaan tubuh dan posisi sesaat tubuh dalam ruang). Sebaliknya, setiap organ indera khusus hanya terdapat di bagian tertentu tubuh. Organ indera khusus tidak memberi informasi tentang bagian tubuh tertentu, tetapi menghasilkan jenis informasi spesifik tentang lingkungan eksternal yang bermanfaat bagi tubuh secara keseluruhan. Sebagai contoh, melalui kemampuannya mendeteksi, menganalisis secara ekstensif, dan mengintegrasikan pola-pola pencahayaan di lingkungan eksternal, mata dan sistem pemrosesan visual memungkinkan anda “melihat” sekitar anda. Efek integratif serupa tidak akan

dapat dicapai jika fotoreseptor tersebar di seluruh permukaan tubuh, seperti reseptor sentuh.

Masukan sensorik (baik indera tubuh maupun indera khusus) memungkinkan organisme multisel kompleks seperti manusia berinteraksi dengan lingkungan eksternal untuk hal-hal yang bermanfaat dalam mencari makan, mempertahankan diri dari bahaya, dan melakukan tindakan lain yang ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Selain memberi informasi yang esensial untuk interaksi dengan lingkungan eksternal untuk mempertahankan hidup, pemrosesan perseptual masukan sensorik tersebut sangat memperkaya kehidupan itu sendiri, misalnya kemampuan menikmati buku bagus, konser, atau makan.

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 201-203)

- Divisi aferen susunan saraf tepi membawa informasi tentang lingkungan internal dan eksternal ke SSP.
- Informasi sensorik, informasi aferen yang mencapai tingkat kesadaran, mencakup (1) sensasi somatik (sensasi somestetik dan proprioepsi) dan (2) indera khusus.
- Persepsi adalah interpretasi sadar dunia eksternal yang diciptakan oleh otak dari masukan sensorik.

Fisiologi Reseptor (h. 203-207)

- Reseptor adalah ujung perifer khusus neuron aferen. (*Lihatlah Gambar 6-4*). Setiap jenis reseptor berespons terhadap stimulus adekuatnya (perubahan dalam bentuk energi atau modalitas yang menyebabkan reseptor tersebut bersifat responsif), menerjemahkan bentuk energi rangsangan menjadi sinyal listrik, suatu proses yang dinamai transduksi.
- Rangsangan menyebabkan depolarisasi potensial reseptor berjenjang dengan mengubah permeabilitas membran reseptor. Potensial reseptor, jika cukup besar, menyebabkan terbentuknya potensial aksi di membran neuron aferen di samping reseptor dengan membuka saluran Na^+ di regio ini. Potensial aksi ini merambat sendiri di sepanjang neuron aferen menuju SSP. (*Lihatlah Gambar 6-3*).
- Kekuatan dan laju perubahan rangsangan menentukan besar potensial reseptor, yang pada gilirannya menentukan frekuensi potensial aksi yang terbentuk di neuron aferen. (*Lihatlah Tabel 6-1*).
- Ukuran potensial reseptor juga dipengaruhi oleh tingkat adaptasi reseptor, yaitu penurunan potensial reseptor meskipun rangsangan berlanjut. (1) Reseptor tonik beradaptasi lambat atau tidak sama sekali sehingga terus memberi informasi mengenai rangsangan yang mereka pantau. (2) Reseptor fasik cepat beradaptasi dan sering memperlihatkan respons yang menurun, sehingga memberi informasi tentang perubahan dalam bentuk energi yang dipantau. (*Lihatlah Gambar 6-5*).
- Dari reseptor ke SSP terdapat jalur-jalur terpisah berlabel sehingga informasi tentang jenis dan lokasi rangsangan

dapat diketahui oleh SSP, meskipun semua informasi sampai dalam bentuk potensial aksi. (*Lihatlah Tabel 6-1*).

- Apa yang dipersepsikan oleh otak dari masukannya adalah abstraksi dan bukan realitas. Rangsangan yang dapat dideteksi hanyalah rangsangan yang memiliki reseptor. Selain itu, sinyal sensorik naik melalui pemrosesan yang semakin rumit, dengan sebagian informasi mungkin ditekan sementara yang lain diperkuat.
- Istilah *medan reseptif* merujuk kepada daerah di sekitar suatu reseptor yang dapat dideteksi oleh reseptor tersebut. Ketajaman, atau kemampuan diskriminasi suatu bagian tubuh berbanding terbalik dengan ukuran medan reseptif dan juga bergantung pada tingkat inhibisi lateral di jalur-jalur aferen yang berasal dari reseptor di bagian tersebut. (*Lihatlah Gambar 6-6 dan 6-7*).

Nyeri (h. 207-211)

- Rasa nyeri ditimbulkan oleh rangsangan mekanis, suhu, atau kimia yang mengganggu dan terdiri dari dua komponen: persepsi nyeri disertai oleh respons emosional dan perilaku terhadapnya.
- Tiga kategori nosiseptor, atau reseptor nyeri, berespons terhadap rangsangan ini: nosiseptor mekanis, nosiseptor suhu, dan nosiseptor polimodus. Yang terakhir berespons terhadap segala jenis rangsangan yang merusak, termasuk bahan kimia misalnya bradikinin yang dikeluarkan oleh jaringan yang cedera.
- Sinyal nyeri disalurkan melalui dua jalur aferen: jalur cepat yang membawa sinyal nyeri tajam, menusuk; dan jalur lambat yang membawa sinyal nyeri tumpul, pegal, persisten. (*Lihatlah Tabel 6-2*).
- Serat nyeri aferen berakhir di medula spinalis di jalur-jalur asendens yang menyalurkan sinyal ke otak untuk diproses. (*Lihatlah Gambar 6-8*).
- Jalur-jalur desendens dari otak menggunakan opiat endogen untuk menekan pelepasan substansi P, suatu neurotransmitter penyalur sinyal nyeri dari ujung serat nyeri aferen. Karena itu, jalur-jalur desendens menekan trans-

misi sinyal nyeri lebih lanjut dan berfungsi sebagai sistem analgesik inheren. (*Lihatlah Gambar 6-8*).

Mata: Penglihatan (h. 211-230)

- Sinar adalah suatu bentuk radiasi elektromagnetik yang berjalan seperti gelombang, dengan sinar tampak hanya membentuk suatu pita dari spektrum elektromagnetik keseluruhan. (*Lihatlah Gambar 6-12 dan 6-13*).
- Mata adalah struktur khusus yang berisi reseptor peka sinar yang penting bagi persepsi penglihatan – yaitu, sel batang dan sel kerucut yang ditemukan di lapisan retina-nya. (*Lihatlah Tabel 6-4, h. 229, dan Gambar 6-9 dan 6-24*).
- Iris mengontrol ukuran pupil, sehingga menyesuaikan jumlah cahaya yang dibiarkan masuk ke mata. (*Lihatlah Gambar 6-11*).
- Kornea dan lensa adalah struktur refraktif primer yang membelokkan berkas sinar datang untuk memfokuskan bayangan di retina. Kornea berperan paling besar dalam keseluruhan kemampuan refraktif mata. Kekuatan lensa dapat disesuaikan melalui kerja otot siliaris untuk mengakomodasi perbedaan dalam penglihatan dekat dan jauh. (*Lihatlah Gambar 6-14 sampai 6-20*).
- Fotoreseptor batang dan kerucut diaktifkan ketika fotopigmen yang terkandung di dalamnya menyerap secara berbeda berbagai panjang gelombang cahaya. Penyerapan cahaya menyebabkan perubahan biokimia di fotopigmen yang akhirnya diubah menjadi perubahan dalam laju perambatan potensial aksi di jalur penglihatan yang keluar dari retina. Perubahan rangsangan cahaya menjadi sinyal listrik dikenal sebagai *fototransduksi*. (*Lihatlah Gambar 6-21, 6-24, 6-25, dan 6-26*).
- Pesan visual ditransmisikan melalui suatu jalur kompleks yang menyilang dan tidak menyilang ke korteks penglihatan di lobus oksipitalis otak untuk pemrosesan perseptual. (*Lihatlah Gambar 6-29*).
- Sel kerucut memperlihatkan ketajaman yang tinggi tetapi hanya dapat digunakan untuk melihat pada siang hari (keadaan terang) karena sensitivitasnya yang rendah terhadap cahaya. Perbedaan rasio stimulasi ketiga jenis sel kerucut oleh panjang gelombang yang berbeda menghasilkan penglihatan warna. (*Lihatlah Gambar 6-26 dan Tabel 6-3*).
- Sel batang hanya memberi gambaran kabur dalam bayangan abu-abu, tetapi karena sangat peka terhadap cahaya maka sel ini dapat digunakan untuk penglihatan malam hari. (*Lihatlah Tabel 6-3*).
- Sensitivitas mata meningkat selama adaptasi gelap, oleh regenerasi fotopigmen sel batang yang telah terurai selama pajanan cahaya sebelumnya. Sensitivitas berkurang selama adaptasi terang, oleh penguraian fotopigmen sel kerucut yang berlangsung cepat.

Telinga: Pendengaran dan Keseimbangan (h. 230-243)

- Telinga melakukan dua fungsi yang tidak berkaitan: (1) pendengaran, yang melibatkan telinga luar, telinga tengah, dan koklea telinga dalam; dan (2) sensasi keseimbangan, yang melibatkan aparatus vestibularis telinga dalam. Berbeda dari fotoreseptor di mata, reseptor telinga yang terletak di telinga dalam – sel rambut di koklea dan

aparatus vestibularis – adalah mekanoreseptor. (*Lihatlah Tabel 6-6, h. 246, dan Gambar 6-30*).

- Pendengaran bergantung pada kemampuan telinga mengubah gelombang suara di udara menjadi deformasi mekanis sel-sel rambut reseptif, yang kemudian memicu sinyal saraf.
- Gelombang suara terdiri dari daerah penekanan molekul udara bertekanan tinggi yang berselang-seling dengan daerah peregangannya bertekanan rendah. Nada suara ditentukan oleh frekuensi gelombangnya, kekuatan (intensitas) oleh amplitudo gelombang, dan warna suara (kualitas) oleh nada tambahan khasnya. (*Lihatlah Gambar 6-31 dan 6-32 serta Tabel 6-5*).
- Gelombang suara disalurkan melalui saluran telinga luar ke membran timpani, yang bergetar sinkron dengan gelombang tersebut.
- Tulang-tulang telinga tengah yang menjembatani celah antara membran timpani dan telinga dalam memperkuat getaran membran timpani dan menyalurkannya ke jendela oval, yang getarannya menimbulkan perambatan gelombang di cairan koklea. (*Lihatlah Gambar 6-33 dan 6-34*).
- Gelombang ini, yang frekuensinya sama dengan gelombang suara semula, menyebabkan membran basilaris bergerak. Berbagai bagian dari membran ini secara selektif bergetar lebih kuat sebagai respons terhadap berbagai frekuensi suara. (*Lihatlah Gambar 6-34*).
- Di atas membran basilaris terdapat sel rambut dalam organ Corti, yang rambut-rambutnya menekuk ketika membran basilaris bergerak naik-turun relatif terhadap membran tektorium di atasnya tempat rambut tersebut berkontak. (*Lihatlah Gambar 6-33 dan 6-35*).
- Deformasi mekanis sel rambut spesifik di daerah membran basilaris yang bergetar maksimal ini diubah menjadi sinyal saraf yang ditransmisikan ke korteks pendengaran di lobus temporalis otak untuk persepsi suara. (*Lihatlah Gambar 6-36*).
- Aparatus vestibularis di telinga dalam terdiri dari (1) kanalis semisirkularis, yang mendeteksi percepatan atau perlambatan rotasional dalam semua arah; serta (2) utrikulus dan sakulus, yang mendeteksi perubahan laju gerakan linier dalam semua arah dan memberi informasi yang penting untuk menentukan posisi kepala dalam kaitannya dengan gravitasi. (*Lihatlah Gambar 6-38*).
- Sebagai respons terhadap deformasi mekanis sel rambut oleh gerakan spesifik cairan dan struktur-struktur terkait di dalam organ indera vestibularis ini maka terbentuklah sinyal saraf. Informasi ini penting untuk sensasi keseimbangan dan untuk mempertahankan posisi. (*Lihatlah Gambar 6-39 dan 6-40*).
- Informasi dari aparatus vestibularis disalurkan ke nukleus vestibularis di batang otak dan ke serebelum serta digunakan untuk mempertahankan keseimbangan dan postur, mengontrol gerakan mata, dan merasakan gerakan dan orientasi. (*Lihatlah Gambar 6-41*).

Indra Kimiawi: Pengecapan dan Penciuman (h. 243-250)

- Pengecapan dan penciuman adalah indera kimiawi. Pada keduanya, perlekatan molekul spesifik yang telah larut ke

reseptor di membran menyebabkan terbentuknya potensial reseptor yang, pada gilirannya, memicu impuls saraf yang memberi sinyal tentang keberadaan bahan kimia tersebut.

- Reseptor kecap berada di kuncup kecap di lidah; reseptor olfaktorius terletak di mukosa olfaktorius di bagian atas rongga hidung. (*Lihatlah Gambar 6-42 dan 6-43*). Kedua jalur sensorik ini mengandung dua rute; satu ke sistem limbik untuk pemrosesan yang berkaitan dengan emosional dan perilaku dan satu ke korteks untuk persepsi sadar dan diskriminasi halus.
- Reseptor pengecap dan penciuman terus-menerus diperbarui, tidak seperti reseptor penglihatan dan pendengaran, yang tidak dapat diganti.
- Lima rasa primer adalah asin, asam, manis, pahit, dan *umami*. Rasa kelima yang baru ditambahkan adalah rasa "asam amino" (rasa daging). Diskriminasi rasa di luar rasa primer bergantung pada pola stimulasi kuncup-kuncup

kecap, yang masing-masing berespons terhadap rasa primer spesifik dengan derajat berbeda-beda. Tastan asin dan asam menimbulkan potensial reseptor di kuncup kecap yang berespons terhadap keduanya dengan secara langsung mempengaruhi saluran membran, sementara tiga kategori tastan lain bekerja melalui sistem pembawa pesan kedua untuk menghasilkan potensial reseptor.

- Terdapat 1000 jenis reseptor olfaktorius yang berbeda-beda, masing-masing berespons terhadap hanya satu komponen tertentu dari suatu bau, odoran. Odoran bekerja melalui sistem pembawa pesan kedua untuk memicu potensial reseptor. Sinyal aferen yang muncul dari reseptor olfaktorius disortir berdasarkan komponen bau oleh glomerulus di dalam bulbus olfaktorius. Diskriminasi bau bergantung pada pola pengaktifan glomerulus ini. (*Lihatlah Gambar 6-44*).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-47)

1. Jenis rangsangan yang suatu reseptor tertentu berespons paling kuat disebut ...
2. Perubahan bentuk energi rangsangan menjadi energi listrik oleh reseptor dikenal sebagai ...
3. Semua informasi aferen adalah informasi sensorik. (*Benar atau salah?*)
4. Nervus optikus membawa informasi dari separuh lateral dan medial mata yang sama, sementara traktus optikus membawa informasi dari separuh lateral satu mata dan separuh medial mata yang lain. (*Benar atau salah?*)
5. Sel-sel ganglion padam di tengah meningkatkan frekuensi lepas muatan ketika seberkas cahaya mengenai bagian tepi medan reseptifnya. (*Benar atau salah?*)
6. Selama adaptasi gelap, rodopsin secara bertahap dibentuk kembali untuk meningkatkan sensitivitas mata. (*Benar atau salah?*)
7. Sel rambut di bagian organ Corti yang berbeda dan neuron di bagian korteks auditorius yang berbeda diaktifkan oleh nada yang berbeda. (*Benar atau salah?*)
8. Getaran jendela oval menghasilkan impuls saraf yang dipersepsikan sebagai sensasi suara. (*Benar atau salah?*)
9. Adaptasi cepat terhadap bau terjadi karena adaptasi reseptor olfaktorius. (*Benar atau salah?*)
10. Masing-masing reseptor berespons terhadap hanya satu dari lima rasa primer. (*Benar atau salah?*)
11. Cocokkan yang berikut:

1. struktur talamus yang memproses masukan penglihatan.	a. koroid
	b. humor aquosus
2. diafragma otot yang berwarna dan mengontrol jumlah cahaya yang masuk ke mata	c. nukleus genikulatum lateralis
	d. kornea
3. membentuk bagian putih mata	e. fovea
	f. retina
4. menghasilkan humor aquosus
5. lapisan yang mengandung fotoreseptor
6. titik tempat saraf optikus meninggalkan retina
7. memberi nutrien kepada lensa dan kornea
8. berperan paling besar dalam kemampuan refraktif mata
9. mengandung pembuluh darah yang mendarahi retina dan pigmen yang memperkecil penyebaran cahaya di dalam mata
10. memiliki kemampuan untuk menyesuaikan daya refraksi
11. titik tempat serat dari separuh medial masing-masing retina menyeberang ke sisi berlawanan
12. bagian retina dengan ketajaman penglihatan tertinggi
12. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan sifat mana yang berlaku untuk pengecap dan/atau penciuman:

1. Reseptor secara teratur diganti.	a. berlaku untuk pengecap
2. Reseptor adalah ujung khusus neuron aferen.	b. berlaku untuk penciuman
3. Reseptor adalah sel terpisah yang bersinaps dengan ujung terminal neuron aferen.	c. berlaku untuk pengecap dan penciuman
4. Kemampuan diskriminasi didasarkan pada pola stimulasi reseptor oleh lima modalitas berbeda.	
5. Informasi dari sel reseptor dimasukkan dan disortir oleh taut saraf yang dinamai glomerulus.	
- g. lensa
- h. diskus optikus; bintik buta
- i. iris
- j. badan siliaris
- k. kiasma
- l. sklera

6. Menggunakan seribu jenis reseptor berbeda.
7. Bahan kimia spesifik di lingkungan melekat ke tempat pengikatan khusus di permukaan reseptor, menyebabkan depolarisasi reseptor.
8. Memiliki dua jalur pemrosesan: rute sistem limbik dan rute talamus-korteks.

Pertanyaan Esai

1. Tuliskan daftar dan jelaskan jenis reseptor sesuai rangsangan adekuatnya!
2. Bandingkan reseptor tonik dan fasik!
3. Jelaskan bagaimana ketajaman dipengaruhi oleh ukuran medan reseptif dan oleh inhibisi lateral!
4. Bandingkan jalur nyeri cepat dan lambat!
5. Jelaskan sistem analgesik inheren di otak!
6. Jelaskan proses fototransduksi!
7. Bandingkan karakteristik fungsional sel kerucut dan sel batang!
8. Apa yang dimaksud dengan gelombang suara? Apa yang menentukan nada, intensitas, dan warna suatu suara?
9. Jelaskan fungsi masing-masing bagian telinga berikut: daun telinga, saluran telinga, membran timpani, osikulus, jendela oval, dan berbagai bagian koklea! Sertakan juga diskusi tentang bagaimana gelombang suara diubah menjadi potensial aksi!
10. Bahaslah fungsi kanalis semisirkularis, utrikulus, dan sakulus!
11. Jelaskan lokasi, struktur, dan pengaktifan reseptor untuk pengecap dan penciuman!
12. Bandingkan proses diskriminasi penglihatan warna, pendengaran, pengecap, dan penciuman!

Latihan Kuantitatif (Solusi di h. A-47)

1. Hitunglah perbedaan waktu yang diperlukan oleh suatu potensial aksi untuk melintasi jarak 1,3 m melalui jalur nyeri lambat (12 m/dtk) dan cepat (30 m/dtk)!
2. Pernahkan anda memperhatikan bahwa manusia memiliki pupil bundar, sementara pupil kucing lebih me-

manjang dari atas ke bawah? Untuk mempermudah penghitungan, anggaplah pupil kucing persegi. Perhitungan berikut akan membantu anda memahami dampak dari perbedaan ini. Untuk menyederhanakan, anggaplah bahwa intensitas cahaya konstan.

- a. Jika garis tengah pupil manusia yang bundar tersebut dikurangi menjadi separuhnya oleh kontraksi otot konstriktor iris, berapa besar persentase penurunan cahaya yang masuk ke dalam mata?
 - b. Jika sumbu salah satu pupil kucing yang persegi berkurang menjadi separuhnya, berapa besar persentase penurunan cahaya yang masuk ke dalam mata kucing?
 - c. Dengan membandingkan kedua perhitungan di atas, manusia atau kucingkah yang memiliki kontrol lebih pasti atas jumlah cahaya yang masuk ke retina?
3. Desibel adalah satuan *tingkat suara*, β , yang didefinisikan sebagai berikut:

$$\beta = (10 \text{ dB}) \log_{10} (I/I_0),$$

di mana I adalah intensitas suara, atau kecepatan gelombang suara menyalurkan energi per satuan luas. Satuan I adalah watt per meter persegi (W/m^2). I_0 adalah intensitas konstan yang mendekati ambang pendengaran manusia, yaitu $10^{-12} \text{ W}/\text{m}^2$.

- a. Untuk tingkat suara berikut, hitunglah intensitas suara masing-masing:
 - (1) 20 dB (bisikan)
 - (2) 70 dB (klakson mobil)
 - (3) 120 dB (jet terbang rendah)
 - (4) 170 dB (peluncuran pesawat ruang angkasa ulang-alik)
- b. Jelaskan mengapa tingkat tingkat suara ini meningkat dengan penambahan yang sama (yaitu, setiap suara 50 dB lebih tinggi daripada tingkat sebelumnya), namun peningkatan dalam intensitas suara yang anda hitung sedemikian berbeda. Apa dampak hal ini pada kinerja telinga manusia?

PETUNJUK UNTUK PERTIMBANGAN

(Penjelasan di h. A-47)

1. Pasien dengan penyakit saraf tertentu tidak mampu merasakan nyeri. Mengapa hal ini merugikan?
2. Ahli oftalmologi sering meneteskan obat ke mata pasien untuk menimbulkan dilatasi pupil, yang menyebabkan dokter lebih mudah melihat bagian dalam mata. Dengan cara apa obat dalam tetes mata tersebut mempengaruhi aktivitas sistem saraf otonom di mata untuk menyebabkan pupil berdilatasi?
3. Seorang pasien mengeluh tidak mampu melihat separuh kanan lapang pandang kedua matanya. Di titik mana letak defek di jalur penglihatan pasien?
4. Jelaskan bagaimana infeksi telinga tengah mengganggu pendengaran. Apa manfaat "selang" yang kadang-kadang dipasang secara bedah di gendang telinga pasien dengan riwayat infeksi telinga tengah berulang disertai penimbunan cairan kronik?
5. Jelaskan mengapa indera penciuman anda berkurang ketika anda mengalami pilek, meskipun virus pilek tidak secara langsung mempengaruhi sel reseptor olfaktorius?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-48)

Suzanne J mengeluh kepada dokternya tentang serangan-serangan pusing berputar. Dokter bertanya apakah “pusing berputar” yang ia maksud adalah kepala terasa ringan, seolah-olah akan pingsan (suatu keadaan yang dikenal sebagai

sinkop), atau perasaan bahwa ia atau benda sekitar di dalam ruang terasa berputar (keadaan yang dikenal sebagai **vertigo**). Mengapa perbedaan ini penting dalam diagnosis banding penyakitnya? Apa kemungkinan penyebab dari masing-masing gejala tersebut?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

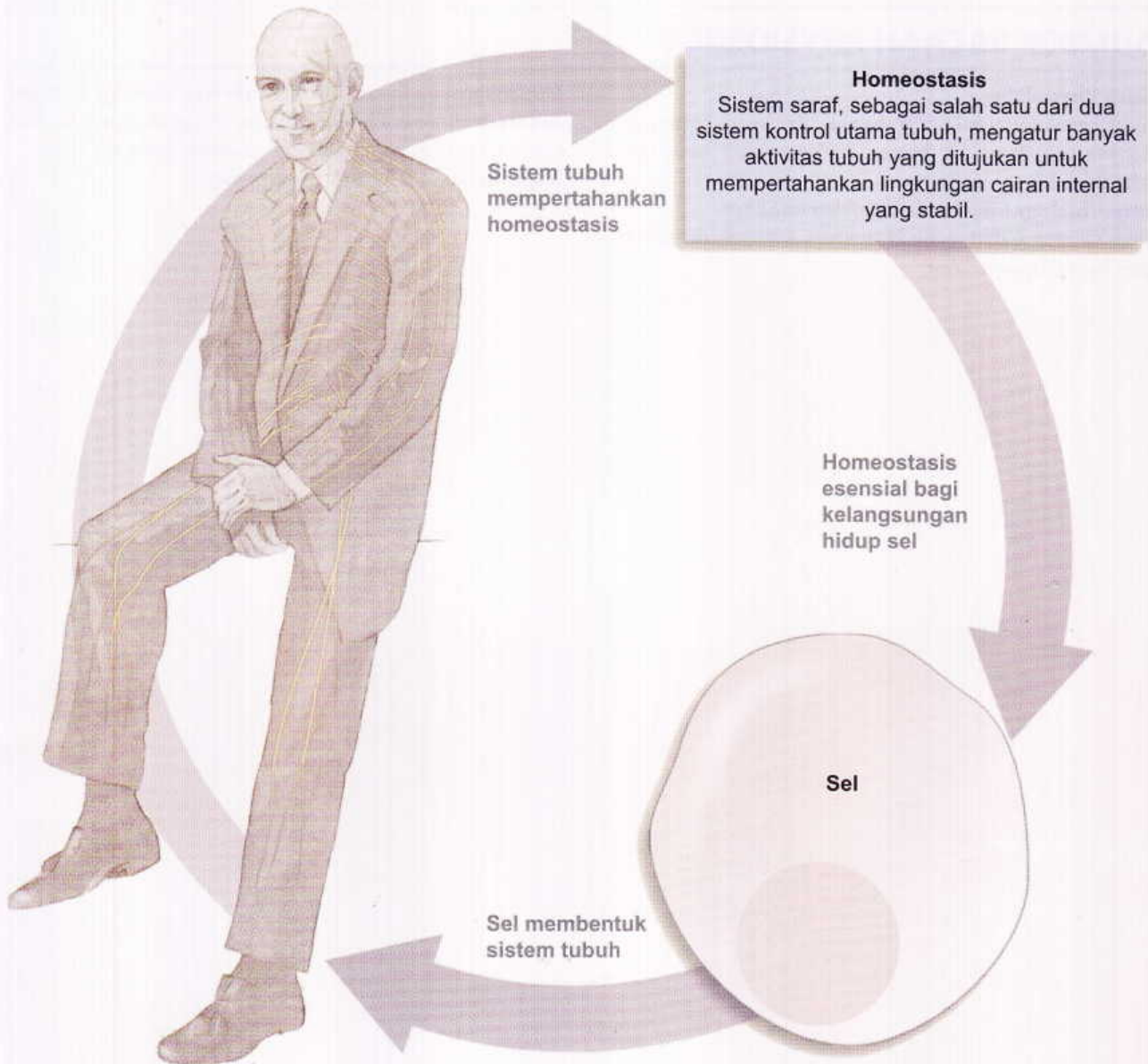
Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar, serta banyak gagasan untuk bacaan dan penelitian lebih lanjut. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilih *Chapter 6* dari menu *drop-down*, atau klik di salah satu dari banyak *resource area*.

Untuk bacaan anjuran, lihatlah **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke Trac College Edition, perpustakaan riset *online* anda, di:
<http://infotrac.thomsonlearning.com>

**Sistem Saraf
(Susunan Saraf Tepi)**



Sistem saraf, salah satu dari dua sistem regulatorik utama tubuh, terdiri dari susunan saraf pusat (SSP), yang terdiri dari otak dan medula spinalis, dan **susunan saraf tepi**, yang terdiri dari serat aferen dan eferen yang menyalurkan sinyal antara SSP dan perifer (bagian lain tubuh).

Setelah diberi tahu oleh divisi aferen susunan saraf tepi bahwa terjadi perubahan dalam lingkungan internal atau

eksternal yang mengancam homeostasis, SSP melakukan penyesuaian-penyesuaian yang tepat untuk mempertahankan homeostasis. SSP membuat penyesuaian-penyesuaian tersebut dengan mengontrol aktivitas organ efektor (otot dan kelenjar) dengan menyalurkan sinyal dari SSP ke organ-organ ini melalui **divisi eferen** susunan saraf tepi.

Susunan Saraf Tepi: Divisi Eferen

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

SISTEM SARAF OTONOM

- Anatomi dan neurotransmitter serat otonom
- Pola dominansi sistem simpatis dan parasimpatis
- Jenis reseptor otonom
- Kontrol SSP aktivitas otonom

SISTEM SARAF SOMATIK

- Neuron motorik
- Jalur bersama akhir

TAUT NEUROMUSKULAR

- Proses-proses di taut neuromuskular; peran asetilkolin
- Peran asetilkolinesterase
- Pengaruh bahan kimiawi spesifik dan penyakit

PENDAHULUAN

Divisi eferen susunan saraf tepi adalah jalur komunikasi yang digunakan oleh susunan saraf pusat untuk mengontrol aktivitas otot dan kelenjar, organ-organ efektor yang melaksanakan efek, atau tindakan yang diinginkan. SSP mengatur organ-organ efektor ini dengan memicu potensial aksi di badan sel neuron eferen yang aksonnya berakhir di organ-organ tersebut. Otot jantung, otot polos, sebagian besar kelenjar eksokrin, sebagian kelenjar endokrin, dan jaringan adiposa (lemak) disarafi oleh **sistem saraf otonom**, cabang involunter divisi eferen perifer. Otot rangka disarafi oleh **sistem saraf somatik**, cabang divisi eferen yang berada di bawah kontrol kesadaran. Keluaran eferen biasanya mempengaruhi gerakan atau sekresi, seperti diperlihatkan di Tabel 7-1, yang merupakan contoh efek kontrol saraf atas berbagai organ efektor yang terdiri dari beragam jaringan kelenjar dan otot. Sebagian besar dari keluaran eferen ini ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Keluaran eferen ke otot rangka juga ditujukan untuk secara sengaja mengontrol aktivitas non-homeostatik, misalnya mengendarai sepeda (Perlu disadari bahwa banyak organ efektor juga berada di bawah kontrol hormon dan/atau mekanisme kontrol intrinsik; lihat h. 13).

Berapa banyak neurotransmitter yang anda perkirakan dilepaskan dari berbagai ujung saraf eferen untuk pada hakikatnya memicu semua respons organ efektor yang dikontrol oleh saraf? Hanya dua—asetilkolin dan norepinefrin! Kedua neurotransmitter ini, dengan bekerja secara independen, menimbulkan efek yang sedemikian beragam seperti sekresi liur, kontraksi kandung empedu, dan gerakan motorik volunter. Efek-efek ini adalah contoh utama bagaimana pembawa pesan kimiawi yang sama dapat memicu beragam respons di berbagai organ, bergantung pada spesialisasi organ efektor yang bersangkutan.

Tabel 7-1

Contoh Pengaruh Sinyal Eferen pada Gerakan dan Sekresi Organ Efektor

KATEGORI PENGARUH	CONTOH ORGAN EFEKTOR DENGAN BERBAGAI JENIS JARINGAN	CONTOH HASIL AKHIR SEBAGAI RESPONS TERHADAP SINYAL EFEREN
Pengaruh pada Gerakan	Jantung (otot jantung)	Peningkatan daya pompa darah ketika tekanan darah turun terlalu rendah
	Lambung (otot polos)	Penundaan pengosongan lambung sampai usus siap memproses makanan
	Diafragma—suatu otot pernapasan (otot rangka)	Memperkuat bernapas sebagai respons terhadap olah raga
Pengaruh pada Sekresi	Kelenjar keringat (kelenjar eksokrin)	Inisiasi pengeluaran keringat pada pajanan ke lingkungan panas
	Pankreas endokrin (kelenjar endokrin)	Peningkatan sekresi insulin, suatu hormon yang menyebabkan kelebihan nutrisi setelah makan disimpan

SISTEM SARAF OTONOM

■ Jalur saraf otonom terdiri dari rangkaian dua-neuron.

Setiap jalur saraf otonom yang berjalan dari SSP ke suatu organ adalah suatu rangkaian dua-neuron (Gambar 7-1). Badan sel neuron pertama dalam rangkaian ini terletak di SSP. Aksonnya, **serat praganglion**, bersinaps dengan badan sel neuron kedua, yang terletak di dalam suatu ganglion (Ingatlah bahwa ganglion adalah kelompok badan sel neuron di luar SSP). Akson neuron kedua, **serat pascaganglion**, menyinari organ efektor.

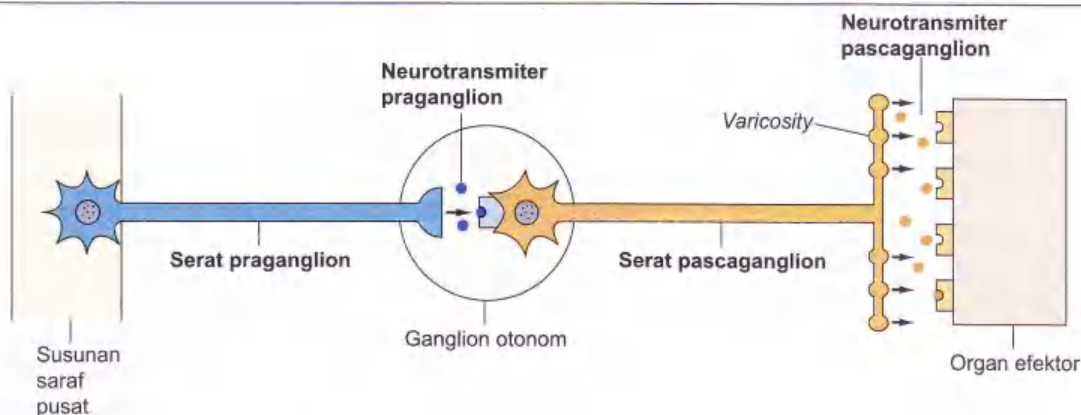
Sistem saraf otonom memiliki dua subdivisi – **sistem saraf simpatis** dan **parasimpatis** (Gambar 7-2). Serat saraf simpatis berasal dari regio toraks dan lumbal medula spinalis (lihat h. 187). Sebagian besar serat praganglion sangat pendek, bersinaps dengan badan sel neuron pascaganglion di dalam ganglia yang terletak di **rantai ganglion simpatis** (juga disebut **trunkus simpatikus**) yang berada di sepanjang kedua

sisi medula spinalis (lihat Gambar 5-24, h. 186). Serat pascaganglion yang panjang yang berasal dari rantai ganglion berakhir di organ efektor. Sebagian serat pascaganglion melewati rantai ganglion tanpa bersinaps. Serat ini berakhir di **ganglion kolateral** simpatis sekitar separuh perjalanan antara SSP dan organ yang disarafi, dengan serat pascaganglion menempuh jarak yang tersisa.

Serat praganglion parasimpatis berasal dari daerah kranial (otak) dan sakrum (medula spinalis bagian bawah) SSP. Serat-serat ini lebih panjang daripada serat praganglion simpatis karena mereka tidak berakhir sampai mereka mencapai **ganglion terminal** yang terletak di dalam atau dekat organ efektor. Serat pascaganglion sangat pendek dan berakhir di sel-sel organ itu sendiri.

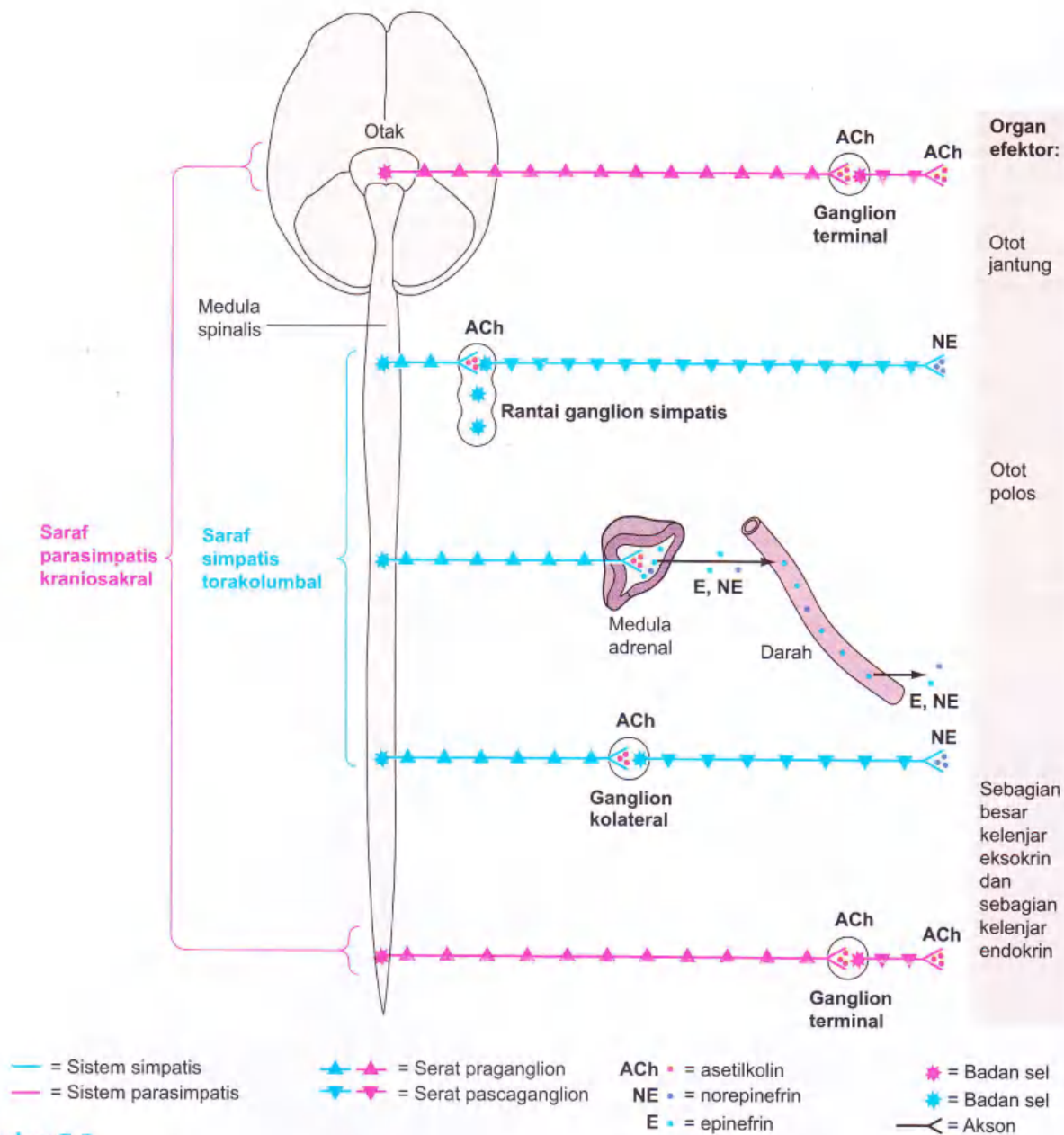
■ Serat pascaganglion parasimpatis mengeluarkan asetilkolin: serat simpatis mengeluarkan norepinefrin.

Serat praganglion simpatis dan parasimpatis mengeluarkan neurotransmitter yang sama, **asetilkolin** (ACh), tetapi ujung



Gambar 7-1

Jalur saraf otonom.



Gambar 7-2

Sistem saraf otonom. Sistem saraf simpatis, yang berasal dari regio torakolumbal medula spinalis, memiliki serat praganglion kolinergik (mengeluarkan asetilkolin) yang pendek dan serat pascaganglion adrenergik (mengeluarkan norepinefrin) yang panjang. Sistem saraf parasimpatis, yang berasal dari otak dan regio sakrum medula spinalis, memiliki serat praganglion kolinergik yang panjang dan serat pascaganglion kolinergik yang pendek. Pada umumnya, serat pascaganglion simpatis dan parasimpatis bersama-sama menyalurkan organ efektor yang sama. Medula adrenal adalah suatu ganglion simpatis yang mengalami modifikasi dan mengeluarkan epinefrin dan norepinefrin ke dalam darah.

pascaganglion kedua sistem saraf ini mengeluarkan neurotransmitter yang berbeda (neurotransmitter yang mempengaruhi organ efektor). Serat pascaganglion parasimpatis mengeluarkan asetilkolin. Karena itu, serat-serat ini, bersama dengan semua serat praganglion otonom, disebut **serat kolinergik**. Sebagian besar serat pascaganglion simpatis, sebaliknya, disebut **serat adrenergik** karena mengeluarkan **noradrenalin**, yang umum dikenal sebagai **norepinefrin**¹. Baik asetilkolin maupun norepinefrin juga berfungsi sebagai pembawa pesan kimiawi di bagian lain tubuh (Tabel 7-2).

Serat otonom pascaganglion tidak berakhir di satu benjolan terminal seperti *synaptic knob*. Namun, cabang-cabang ¹Noradrenalin (norepinefrin) secara kimiawi sangat mirip dengan *adrenalin* (epinefrin), produk hormon primer yang dikeluarkan oleh kelenjar medula adrenal. Karena sebuah perusahaan farmasi AS memasarkan produk ini untuk digunakan sebagai obat di bawah nama dagang *Adrenalin*, maka masyarakat ilmiah di negara ini cenderung menggunakan nama alternatif "*epinephrine*" sebagai istilah generik untuk pembawa pesan kimiawi ini, dan karenanya "*noradrenalin*" dikenal sebagai "*norepinephrine*". Namun, di sebagian besar negara berbahasa Inggris lainnya, istilah pilihan adalah "*adrenaline*" dan "*noradrenaline*".

Tabel 7-2

Tempat Pelepasan Asetilkolin dan Norepinefrin

ASETILKOLIN	NOREPINEFRIN
Semua ujung praganglion sistem saraf otonom	Sebagian besar ujung pascaganglion simpatik
Semua ujung pascaganglion parasimpatik	Medula adrenal
Ujung pascaganglion simpatik di kelenjar keringat dan sebagian pembuluh darah di otot rangka	Susunan saraf pusat
Ujung neuron eferen yang menyinari otot rangka (neuron motorik)	
Susunan saraf pusat	

terminal serat otonom memiliki banyak pembengkakan/benjolan, atau *varicosities*, yang secara bersamaan mengeluarkan neurotransmitter ke suatu daerah luas di organ yang disarafi bukan ke satu sel (Gambar 7-1 dan Gambar 8-32, h. 318). Pelepasan neurotransmitter yang difus ini, disertai kenyataan bahwa setiap perubahan aktivitas listrik yang terjadi menyebar ke seluruh massa otot polos atau otot jantung melalui taut celah (lihat h. 66), menyebabkan aktivitas otonom biasanya mempengaruhi organ keseluruhan bukan sel-sel tertentu.

■ Sistem saraf simpatik dan parasimpatik secara bersama menyinari sebagian besar organ visera.

Informasi aferen yang datang dari visera (organ internal) biasanya tidak mencapai tingkat kesadaran. Demikian juga, aktivitas visera misalnya sirkulasi, pencernaan, berkeringat, dan ukuran pupil diatur di luar kesadaran dan kontrol volunter melalui keluaran eferen otonom. Sebagian besar organ visera disarafi baik oleh serat saraf simpatik maupun parasimpatik (Gambar 7-3). Tabel 7-3 meringkaskan efek utama cabang-cabang otonom ini. Meskipun rincian dari berbagai respons otonom ini akan dijelaskan secara lebih rinci di bab-bab selanjutnya yang membahas organ-organ tersebut, di sini anda sudah dapat membahas beberapa konsep umum. Seperti anda dapat lihat dari tabel, sistem saraf simpatik dan parasimpatik umumnya menimbulkan efek yang berlawanan di satu organ. Stimulasi simpatik meningkatkan kecepatan denyut jantung, sementara stimulasi parasimpatik menurunkannya; stimulasi simpatik memperlambat gerakan di dalam saluran cerna, sedangkan stimulasi parasimpatik meningkatkannya. Perhatikan bahwa kedua sistem meningkatkan aktivitas sebagian organ dan mengurangi aktivitas organ yang lain.

Daripada menghafal suatu daftar seperti di Tabel 7-3, lebih baik kita secara logika mendeduksi kerja kedua sistem dengan pertama-tama memahami situasi ketika masing-masing sistem mendominasi. Biasanya kedua sistem aktif

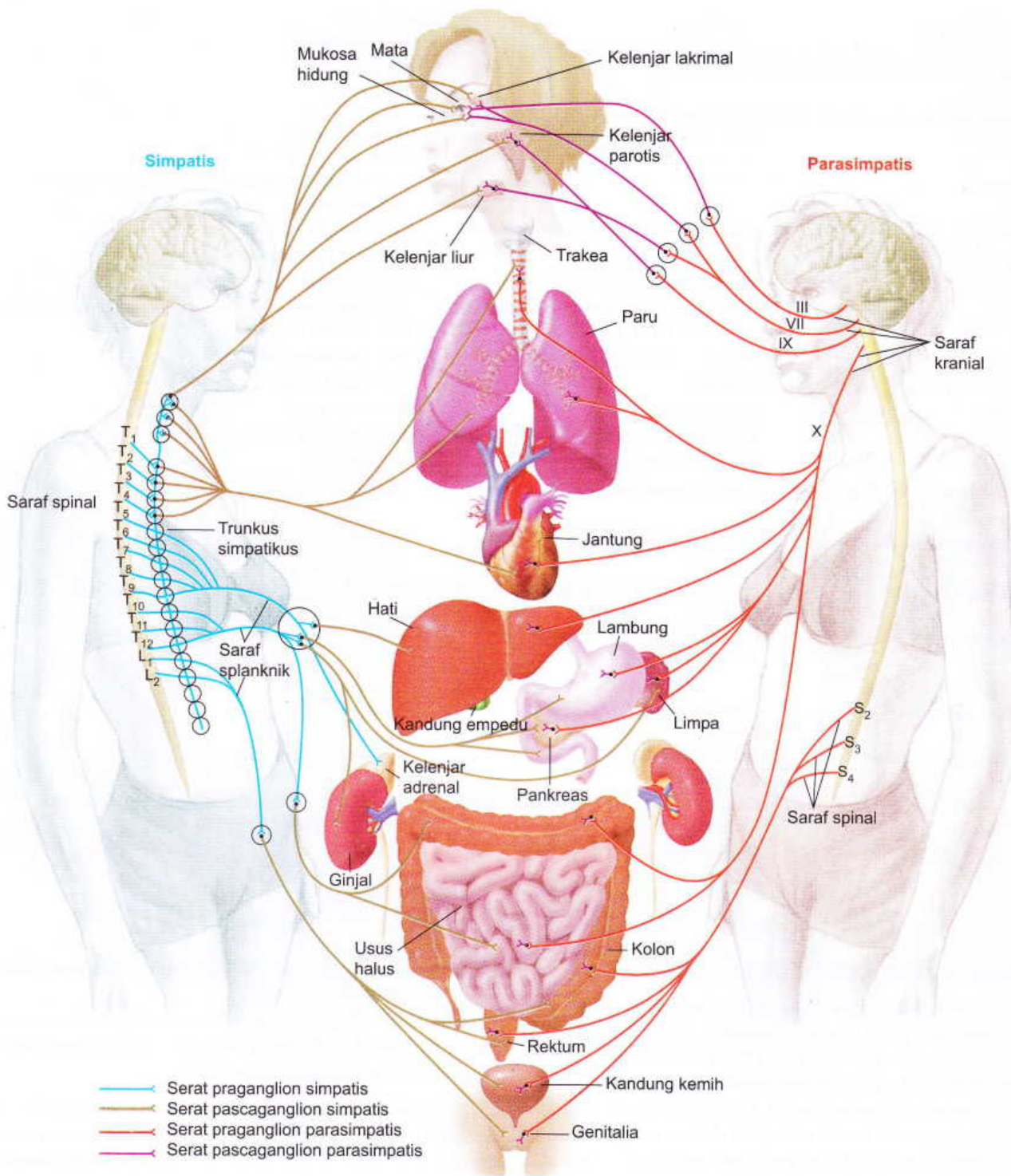
secara parsial; yaitu, dalam keadaan normal terdapat aktivitas potensial aksi di kedua serat simpatik dan parasimpatik yang menyinari suatu organ. Aktivitas yang terus-menerus ini disebut **aktivitas tonik** atau **tonus simpatik** atau **parasimpatik**. Pada keadaan tertentu, aktivitas salah satu divisi mendominasi. *Dominansi simpatik* pada suatu organ tertentu terjadi ketika frekuensi impuls serat simpatik ke organ meningkat melebihi tingkat tonik, disertai oleh penurunan secara bersamaan frekuensi potensial aksi serat parasimpatik di bawah tingkat tonik ke organ yang sama. Kebalikannya terjadi ketika *parasimpatik mendominasi*. Keseimbangan antara aktivitas simpatik dan parasimpatik dapat bergeser secara terpisah untuk masing-masing organ untuk memenuhi kebutuhan spesifik (sebagai contoh, dilatasi pupil pada keadaan temaram yang dipicu oleh simpatik; lihat h. 213), atau aktivitas salah satu sistem otonom meningkat melebihi yang lain untuk mengontrol fungsi-fungsi tubuh secara generalisata. Peningkatan lepas muatan generalisata masif lebih sering terjadi pada sistem simpatik. Manfaat lepas muatan simpatik masif tampak jelas jika kita melihat situasi saat sistem ini biasanya mendominasi.

SAAT SISTEM SIMPATIK MENDOMINANSI

Sistem simpatik mendorong respons-respons yang mempersiapkan tubuh untuk aktivitas fisik berat dalam situasi darurat atau penuh stres, misalnya ancaman fisik dari luar. Respons ini biasanya disebut sebagai **respons lawan-atau-lari** (*fight-or-flight response*), karena sistem simpatik menyiapkan tubuh untuk melawan atau lari dari ancaman. Pikirkanlah hal-hal yang dibutuhkan oleh tubuh dalam situasi ini. Jantung berdenyut lebih cepat dan lebih kuat, tekanan darah meningkat akibat konstriksi (penyempitan) generalisata pembuluh darah, saluran napas membuka lebar untuk memaksimalkan aliran udara, glikogen (gula simpanan) dan simpanan lemak diuraikan untuk mengeluarkan bahan bakar tambahan ke dalam darah, dan pembuluh darah yang mendarahi otot rangka berdilatasi (membuka lebih lebar). Semua respons ini ditujukan untuk meningkatkan aliran darah kaya nutrisi dan beroksigen ke otot rangka sebagai antisipasi terhadap aktivitas fisik berat. Selain itu, pupil berdilatasi dan mata menyesuaikan diri untuk melihat jauh, memungkinkan yang bersangkutan dapat melihat seluruh hal yang mengancam. Berkeringat meningkat sebagai antisipasi terhadap peningkatan produksi panas oleh aktivitas fisik. Karena aktivitas pencernaan dan kemih tidak esensial untuk menghadapi ancaman, maka sistem simpatik menghambat aktivitas-aktivitas ini.

SAAT DOMINANSI PARASIMPATIK

Sistem parasimpatik mendominasi pada keadaan tenang dan santai. Pada keadaan tanpa ancaman ini, tubuh berkonsentrasi melaksanakan aktivitas "rumah tangga"nya, misalnya pencernaan. Sistem parasimpatik mendorong fungsi tubuh tipe "**istirahat-dan-cerna**" (*rest-and-digest*) ini sembari memperlambat aktivitas-aktivitas yang ditingkatkan oleh sistem simpatik. Sebagai contoh, jantung tidak perlu berdetak keras dan kuat jika seseorang berada dalam keadaan tenang.



Gambar 7-3

Gambaran skematik struktur yang disarafi oleh sistem saraf simpatik dan parasimpatik.

Tabel 7-3

Efek Sistem Saraf Otonom pada Berbagai Organ

ORGAN	EFEK STIMULASI SIMPATIS	EFEK STIMULASI PARASIMPATIS
Jantung	Meningkatkan kecepatan, meningkatkan kekuatan kontraksi (jantung keseluruhan)	Menurunkan kecepatan, menurunkan kekuatan kontraksi (hanya atrium)
Pembuluh Darah	Konstriksi	Dilatasi hanya pembuluh yang mendarahi penis dan klitoris
Paru	Dilatasi bronkiolus (saluran napas) Inhibisi (?) sekresi mukus	Konstriksi bronkiolus Stimulasi sekresi mukus
Saluran Cerna	Menurunkan motilitas (gerakan) Kontraksi sfingter (untuk mencegah gerakan maju isi saluran cerna) Inhibisi (?) sekresi pencernaan	Meningkatkan motilitas Relaksasi sfingter (untuk memungkinkan gerakan maju isi saluran cerna) Stimulasi sekresi pencernaan
Kandung Kemih	Relaksasi	Kontraksi (pengosongan)
Mata	Dilatasi pupil Menyesuaikan mata untuk melihat jauh	Konstriksi pupil Menyesuaikan mata untuk melihat dekat
Hati (simpanan glikogen)	Glikogenolisis (glukosa dibebaskan)	Tidak ada
Se! Adiposa (simpanan lemak)	Lipolisis (asam lemak dibebaskan)	Tidak ada
Kelenjar Eksokrin		
Pankreas eksokrin	Inhibisi sekresi pankreas eksokrin	Stimulasi sekresi pankreas eksokrin (penting untuk pencernaan)
Kelenjar keringat	Stimulasi sekresi sebagian besar kelenjar keringat	Stimulasi sekresi beberapa kelenjar keringat
Kelenjar liur	Pengeluaran sedikit liur kental kaya mukus	Pengeluaran banyak liur encer kaya enzim
Kelenjar Endokrin		
Medula adrenal	Stimulasi sekresi epinefrin dan norepinefrin	Tidak ada
Pankreas endokrin	Inhibisi sekresi insulin; stimulasi sekresi glukagon	Stimulasi sekresi insulin dan glukagon
Genitalia	Ejakulasi dan kontraksi orgasme (pria); kontraksi orgasme (wanita)	Ereksi (akibat dilatasi pembuluh darah di penis [pria] dan klitoris [wanita])
Aktivitas Otak	Meningkatkan kewaspadaan	Tidak ada

MANFAAT PERSARAFAN OTONOM GANDA

Apa manfaat persarafan ganda organ dengan serat saraf yang kerjanya saling berlawanan? Persarafan ganda ini memungkinkan tubuh mengontrol secara tepat aktivitas suatu organ, seperti memiliki gas dan rem untuk mengontrol kecepatan suatu mobil. Jika seekor hewan mendadak melintas di jalan yang sedang anda lewati, anda pada akhirnya dapat berhenti jika mengangkat kaki dari pedal gas, tetapi mungkin akan terlalu lama untuk dapat menghindari hewan tersebut. Namun, jika anda secara bersamaan menginjak rem sewaktu mengangkat kaki dari pedal gas maka anda dapat menghentikan mobil dengan terkontrol dan lebih cepat. Dengan cara serupa, jantung yang berdetak cepat karena pengaruh simpatik dapat secara bertahap dikurangi hingga normal setelah situasi stres berlalu dengan mengurangi impuls di saraf simpatik jantung (mengangkat kaki dari pedal gas). Namun, kecepatan denyut jantung dapat dikurangi secara lebih cepat dengan secara bersamaan meningkatkan aktivitas di jalur parasimpatik ke jantung (meninjak rem). Memang, kedua divisi sistem saraf otonom biasanya dikontrol secara timbal-

balik, peningkatan aktivitas di salah satu divisi disertai oleh penurunan di divisi yang lain.

Terdapat beberapa pengecualian terhadap aturan umum persarafan timbal-balik ganda oleh dua cabang sistem saraf otonom tersebut; yang menonjol adalah:

- *Pembuluh darah yang memiliki persarafan* (sebagian besar arteriol dan vena disarafi; arteri dan kapiler tidak) hanya menerima serat saraf simpatik. Regulasi dilaksanakan dengan meningkatkan atau menurunkan frekuensi lepas muatan di atas atau di bawah level tonik di serat-serat simpatik ini. Satu-satunya pembuluh darah yang menerima serat simpatik dan parasimpatik adalah pembuluh yang mendarahi penis dan klitoris. Kontrol persarafan rangkap atas organ-organ ini penting untuk menghasilkan ereksi.

- Sebagian besar *kelenjar keringat* disarafi hanya oleh saraf simpatik. Serat pascaganglion saraf-saraf ini bersifat tak lazim karena mengeluarkan asetilkolin dan bukan norepinefrin.

- *Kelenjar liur* disarafi oleh kedua divisi otonom tetapi tidak seperti di tempat lain, aktivitas simpatik dan parasimpatik tidak antagonistik. Keduanya merangsang sekresi air

liur, tetapi volume dan komposisi liur berbeda, bergantung pada cabang otonom mana yang dominan.

Anda akan belajar lebih banyak tentang pengecualian-kecualian ini di bagian selanjutnya bab ini. Kini kita akan mengalihkan perhatian ke medula adrenal, suatu komponen endokrin unik dari sistem saraf simpatis.

■ Medula adrenal adalah bagian sistem saraf simpatis yang mengalami modifikasi.

Terdapat dua *kelenjar adrenal*, satu terletak di atas ginjal di kedua sisi (*ad* artinya “di samping”; *renal* artinya “ginjal”). Kelenjar adrenal adalah kelenjar endokrin, masing-masing dengan suatu bagian luar, *korteks adrenal*, dan bagian dalam, *medula adrenal*. **Medula adrenal** adalah suatu ganglion simpatis modifikasi yang tidak membentuk serat pascaganglion. Pada stimulasi oleh serat praganglion yang berasal dari SSP, bagian ini mengeluarkan hormon ke dalam darah (Gambar 7-2 dan 7-4). Tidaklah mengherankan, hormon-hormon tersebut identik atau serupa dengan neurotransmitter simpatis pascaganglion. Sekitar 20% dari produksi hormon medula adrenal adalah norepinefrin, sisa 80%-nya adalah substansi yang berkaitan erat, **epinefrin (adrenalin)** (lihat catatan kaki 1, h. 259). Hormon-hormon ini, secara umum, memperkuat aktivitas sistem saraf simpatis.

■ Tersedia beberapa tipe reseptor berbeda untuk setiap neurotransmitter otonom.

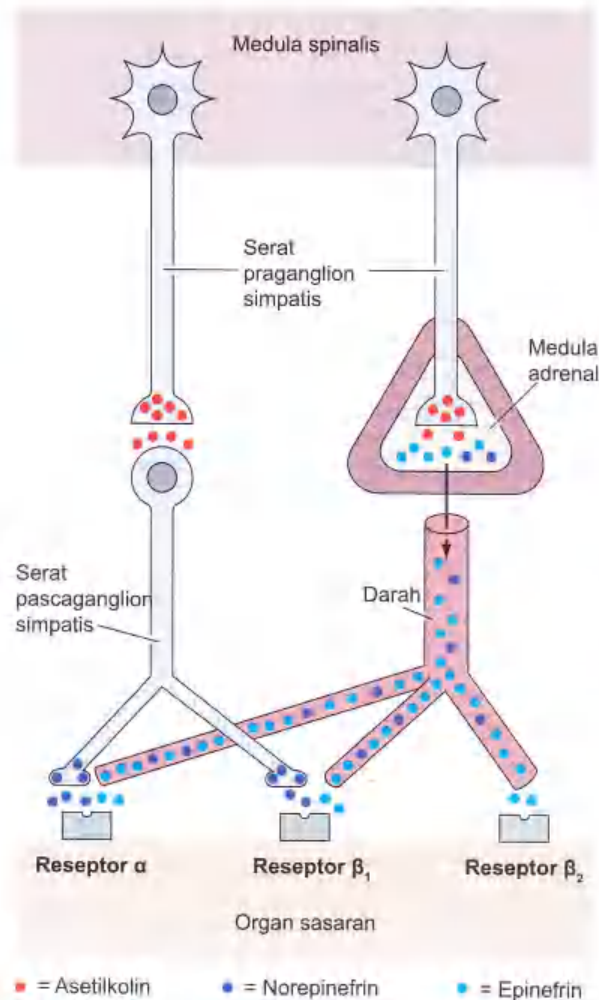
Karena setiap neurotransmitter otonom dan hormon medula merangsang aktivitas di sebagian jaringan tetapi menghambat aktivitas di jaringan lain, maka respons tertentu haruslah bergantung pada spesialisasi sel jaringan dan bukan pada sifat bahan kimia itu sendiri. Sel jaringan responsif memiliki salah satu atau lebih dari beberapa jenis protein reseptor membran plasma bagi berbagai pembawa pesan kimiawi ini. Pengikatan suatu neurotransmitter ke reseptornya menginduksi respons yang spesifik jaringan.

RESEPTOR KOLINERGIK

Para peneliti telah mengetahui dua jenis reseptor asetilkolin (kolinergik)—*reseptor nikotinik* dan *reseptor muskarinik*—berdasarkan respons keduanya terhadap obat tertentu. **Reseptor nikotinik** diaktifkan oleh turunan tanaman tembakau nikotin, sedangkan **reseptor muskarinik** diaktifkan oleh racun jamur muskarin.

Reseptor nikotinik ditemukan di badan sel pascaganglion di semua ganglion otonom. Reseptor ini berespons terhadap asetilkolin yang dibebaskan dari serat praganglion simpatis dan parasimpatis. Pengikatan asetilkolin ke reseptor ini menyebabkan pembukaan saluran kation di sel pascaganglion yang memungkinkan mengalirnya Na^+ dan K^+ . Karena gradien elektrokimia untuk Na^+ lebih besar daripada untuk K^+ maka lebih banyak Na^+ masuk ke dalam sel daripada K^+ yang keluar, menyebabkan depolarisasi yang memicu pembentukan potensial aksi di sel pascaganglion.

Reseptor muskarinik ditemukan di membran sel efektor (otot polos, otot jantung, dan kelenjar). Reseptor ini berikat-



Gambar 7-4

Perbandingan pengeluaran epinefrin dan norepinefrin serta pengikatannya ke reseptor. Norepinefrin dibebaskan baik sebagai neurotransmitter dari serat pascaganglion simpatis maupun sebagai hormon dari medula adrenal. Reseptor beta-1 (β_1) berikatan sama kuat dengan norepinefrin dan epinefrin, sedangkan reseptor beta-2 (β_2) terutama berikatan dengan epinefrin dan kedua sub tipe reseptor alfa (α) memiliki afinitas lebih besar untuk norepinefrin daripada untuk epinefrin.

an dengan asetilkolin yang dikeluarkan dari serat pascaganglion parasimpatis. Terdapat lima sub tipe reseptor muskarinik, semuanya berkaitan dengan protein G yang mengaktifkan sistem pembawa pesan kedua dan memicu respons sel sasaran (lihat h. 124).

RESEPTOR ADRENERGIK

Terdapat dua kelas utama reseptor adrenergik untuk norepinefrin dan epinefrin: **reseptor alfa** (α) dan **beta** (β), yang dibagi lebih lanjut menjadi reseptor α_1 dan α_2 serta β_1 dan β_2 . Berbagai jenis reseptor ini tersebar secara berbeda di antara organ-organ efektor. Reseptor tipe β_2 berikatan terutama dengan epinefrin sementara reseptor β_1 mengikat norepinefrin dan epinefrin sama kuatnya, dan kedua sub tipe reseptor α memiliki sensitivitas yang lebih besar terhadap norepinefrin daripada terhadap epinefrin (Gambar 7-4).

Semua reseptor adrenergik berkaitan dengan protein G, tetapi jalur selanjutnya berbeda untuk tipe reseptor yang berbeda. Pengaktifan reseptor β_1 dan β_2 memicu respons sel sasaran melalui sistem pembawa pesan kedua AMP siklik (lihat h. 129). Stimulasi reseptor α_1 merangsang respons melalui sistem pembawa pesan kedua Ca^{2+} (lihat h. 129). Sebaliknya, pengikatan suatu neurotransmitter ke reseptor α_2 menghambat produksi AMP siklik di sel sasaran.

Pengaktifan reseptor α_1 biasanya menyebabkan respons eksitatorik di organ efektor—misalnya, konstriksi arteriol akibat meningkatnya kontraksi otot polos di dinding pembuluh darah ini. Reseptor α_1 terdapat di sebagian besar jaringan sasaran simpatis. Pengaktifan reseptor α_2 , sebaliknya, menyebabkan respons inhibitorik di organ efektor, misalnya berkurangnya kontraksi otot polos di saluran cerna. Stimulasi reseptor β_1 , yang terutama terdapat di jantung, menyebabkan respons eksitatorik, yaitu peningkatan frekuensi dan kekuatan kontraksi jantung. Respons terhadap pengaktifan reseptor β_2 umumnya bersifat inhibitorik, misalnya dilatasi arteriol atau bronkiolus (saluran napas) akibat relaksasi otot polos di dinding saluran-saluran tersebut.

AGONIS DAN ANTAGONIS OTONOM

CATATAN KLINIS. Terdapat obat-obat yang secara selektif mengubah respons otonom di masing-masing tipe reseptor. **Agonis** berikatan dengan reseptor yang sama seperti neurotransmitter dan memicu efek yang mirip dengan transmitter tersebut. **Antagonis**, sebaliknya, berikatan dengan reseptor dan menghambat respons neurotransmitter. Sebagian dari obat ini hanya digunakan untuk eksperimen, tetapi yang lain sangat penting sebagai obat. Sebagai contoh, *atropin* menghambat efek asetilkolin di reseptor muskarinik tetapi tidak mempengaruhi reseptor nikotinik. Karena asetilkolin yang dikeluarkan di serat pranglion simpatis dan parasimpatis berikatan dengan reseptor nikotinik, maka blokade di sinaps nikotinik akan melumpuhkan kedua divisi otonom tersebut. Dengan bekerja secara selektif menghambat efek asetilkolin hanya di taut muskarinik, yaitu tempat kerja serat pascanglion parasimpatis, atropin secara efektif menghambat serat parasimpatis tetapi sama sekali tidak mempengaruhi aktivitas simpatis. Dokter menggunakan prinsip ini untuk menekan sekresi air liur dan bronkus sebelum pembedahan, untuk mengurangi risiko inhalasi sekresi ini ke dalam paru pasien.

Demikian juga, obat yang secara selektif bekerja di reseptor adrenergik α dan β untuk meningkatkan atau menghambat efek simpatis tertentu banyak digunakan. *Salbutamol* adalah suatu contoh yang baik. Obat ini secara selektif mengaktifkan reseptor adrenergik β_2 pada dosis rendah, memungkinkannya memperlebar bronkiolus dalam pengobatan asma tanpa merangsang jantung (jantung umumnya memiliki reseptor β_1).

■ Banyak bagian di susunan saraf pusat terlibat dalam kontrol aktivitas otonom.

Pesan-pesan dari SSP disampaikan ke otot jantung, otot polos, dan kelenjar melalui saraf otonom, tetapi bagian otak mana yang mengatur sistem saraf otonom?

■ Sebagian refleks otonom, misalnya berkemih, buang air besar, dan ereksi, terintegrasi di tingkat medula spinalis, tetapi semua refleks spinal ini dapat dikontrol oleh tingkat kesadaran yang lebih tinggi.

■ Medula di dalam batang otak adalah bagian yang paling terlibat langsung dalam kontrol otonom. Pusat-pusat untuk mengontrol aktivitas kardiovaskular, pernapasan, dan pencernaan melalui sistem otonom berlokasi di sini.

■ Hipotalamus berperan penting dalam mengintegrasikan respons otonom, somatik, dan endokrin yang secara otomatis menyertai berbagai keadaan emosi dan perilaku. Sebagai contoh, peningkatan kecepatan denyut jantung, tekanan darah, dan aktivitas pernapasan yang berkaitan dengan rasa marah atau takut ditimbulkan oleh hipotalamus yang bekerja melalui medula.

■ Aktivitas otonom juga dapat dipengaruhi oleh korteks asosiasi prefrontal melalui keterlibatannya dalam ekspresi emosional yang khas bagi kepribadian masing-masing. Contohnya adalah kemerahan pada wajah saat seseorang merasa malu, yang ditimbulkan oleh dilatasi pembuluh darah yang mendarahi kulit pipi. Respons semacam ini diperantarai oleh jalur hipotalamus-medula.

Tabel 7-4 meringkaskan beberapa ciri utama sistem saraf simpatis dan parasimpatis.

SISTEM SARAF SOMATIK

■ Neuron motorik menyarafi otot rangka.

Otot rangka disarafi oleh **neuron motorik**, yang akson-aksonnya membentuk sistem saraf somatik. Badan sel dari hampir semua neuron motorik berada di dalam tanduk (kornu) ventral medula spinalis—satu-satunya pengecualian: badan sel neuron motorik yang menyarafi otot di kepala berada di batang otak. Tidak seperti rangkaian dua-neuron pada serat saraf otonom, akson neuron motorik berlanjut dari asalnya di SSP hingga ujungnya di otot rangka. Terminal akson neuron motorik mengeluarkan asetilkolin, yang menimbulkan eksitasi dan kontraksi sel-sel otot yang disarafi. Neuron motorik hanya dapat merangsang otot rangka, berbeda dengan serat otonom, yang dapat merangsang atau menghambat organ efektor. Inhibisi aktivitas otot rangka hanya dapat dicapai di dalam SSP melalui masukan sinaptik inhibitorik ke dendrit dan badan sel neuron motorik yang menyarafi otot yang bersangkutan.

■ Neuron motorik adalah jalur akhir bersama.

Dendrit dan badan sel neuron motorik dipengaruhi oleh banyak masukan prasinaps konvergens, baik eksitatorik maupun inhibitorik. Sebagian dari masukan ini adalah bagian

Tabel 7-4

Gambaran Pembeda Sistem Saraf Simpatik dan Sistem Saraf Parasimpatik

GAMBARAN	SISTEM SIMPATIS	SISTEM PARASIMPATIS
Asal Serat Praganglion	Regio toraks dan lumbal medula spinalis	Otak dan regio sakrum medula spinalis
Asal Serat Pascaganglion (lokasi ganglion)	Rangkaian/rantai ganglion simpatik (dekat medula spinalis) atau ganglion kolateral (sekitar separuh jalan antara medula spinalis dan organ efektor)	Ganglion terminal (di atau dekat dengan organ efektor)
Panjang dan Jenis Serat	Serat praganglion kolinergik pendek Serat pascaganglion adrenergik panjang	Serat praganglion kolinergik panjang Serat pascaganglion kolinergik pendek
Organ Efektor yang Disarafi	Otot jantung, hampir semua otot polos, sebagian besar kelenjar eksokrin, dan sebagian kelenjar endokrin	Otot jantung, sebagian besar otot polos, sebagian besar kelenjar eksokrin, dan sebagian kelenjar endokrin
Jenis Reseptor untuk Neurotransmitter	Untuk neurotransmitter praganglion: nikotinik Untuk neurotransmitter pascaganglion: α_1 , α_2 , β_1 , β_2	Untuk neurotransmitter praganglion: nikotinik Untuk neurotransmitter pascaganglion: muskarinik
Dominansi	Mendominasi pada situasi darurat "lawan-atau-lari"; mempersiapkan tubuh untuk aktivitas fisik berat	Mendominasi pada situasi tenang, santai; mendorong aktivitas "rumah tangga" misalnya pencernaan

dari jalur refleks spinal yang berasal dari reseptor-reseptor sensorik perifer. Yang lain adalah bagian dari jalur-jalur desendens yang berasal dari dalam otak. Daerah-daerah di otak yang memiliki kontrol atas gerakan otot rangka mencakup regio motorik korteks, nukleus basal, serebelum, dan batang otak (lihat h. 158, 166, 179, 181, dan 304-307; lihat juga Gambar 8-23, h. 306, untuk ringkasan mengenai kontrol motorik dan Gambar 5-28b, h. 190, untuk contoh spesifik jalur motorik desendens).

Neuron motorik dianggap sebagai **jalur akhir bersama**, karena satu-satunya jalan yang dapat digunakan oleh bagian lain sistem saraf untuk mempengaruhi aktivitas otot rangka adalah dengan bekerja pada neuron-neuron motorik ini. Tingkat aktivitas di suatu neuron motorik dan sinyal yang kemudian dikirim ke serat otot rangka yang disarafinya bergantung pada keseimbangan relatif PPE dan PPI (lihat h. 115) yang ditimbulkan oleh sinyal-sinyal prasinaps yang berasal dari berbagai tempat di otak.

Sistem somatik berada di bawah kontrol kesadaran, tetapi banyak aktivitas otot rangka yang melibatkan keseimbangan, postur, dan gerakan stereotipik dikontrol secara bawah sadar. Anda dapat memutuskan untuk mulai berjalan, tetapi anda tidak perlu secara sadar melakukan kontraksi dan relaksasi secara bergantian otot-otot yang terlibat karena gerakan-gerakan ini secara involunter dikoordinasikan oleh pusat-pusat yang lebih rendah di otak.

CATATAN KLINIS. Badan sel neuron-neuron motorik krusial dapat secara selektif dirusak oleh **virus polio**. Akibatnya adalah kelumpuhan (paralisis) otot yang disarafi oleh neuron yang terkena.

Sklerosis lateral amiotrofik (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS), yang juga dikenal sebagai **penyakit Lou Gehrig**, adalah penyakit neuron motorik yang paling sering dijumpai. Penyakit yang belum dapat disembuhkan ini ditandai oleh degenerasi dan akhirnya kematian neuron motorik.

Akibatnya adalah kehilangan bertahap kontrol motorik, paralisis progresif, dan akhirnya kematian dalam satu sampai lima tahun setelah awitan penyakit. Penyebab pasti penyakit ini masih belum jelas, namun para ilmuwan terus meneliti berbagai faktor yang mungkin mendasari penyakit ini. Berbagai faktor tersebut adalah perubahan patologi di neurofilamen yang menghambat transpor bahan-bahan krusial melalui akson (lihat h. 51), akumulasi ekstrasel neurotransmitter eksitatorik glutamat hingga kadar toksik, agregasi protein abnormal (*misfolded*) intrasel, atau disfungsi mitokondria yang menyebabkan penurunan produksi energi.

Sebelum kita mengalihkan perhatian ke taut antara sebuah neuron motorik dan sel otot yang disarafinya, kita akan memadukan dalam bentuk tabel dua kelompok informasi yang telah kita bahas. Tabel 7-5 meringkaskan ciri dua cabang divisi aferen susunan saraf tepi—sistem saraf otonom dan sistem saraf somatik. Tabel 7-6 membandingkan tiga jenis fungsional neuron—neuron aferen, neuron eferen, dan antar-neuron.

TAUT NEUROMUSKULAR

■ Neuron motorik dan serat otot rangka berhubungan secara kimiawi di taut neuromuskular.

Potensial aksi di neuron motorik merambat cepat dari badan sel di dalam SSP ke otot rangka di sepanjang akson bermielin besar (serat eferen) neuron. Sewaktu mendekati otot, akson membentuk banyak cabang terminal dan kehilangan selubung mielinnya. Masing-masing dari terminal akson ini

Tabel 7-5

Perbandingan Sistem Saraf Otonom dan Sistem Saraf Somatik

GAMBARAN	SISTEM SARAF OTONOM	SISTEM SARAF SOMATIK
Tempat Asal	Otak atau tanduk lateral medula spinalis	Umumnya tanduk ventral medula spinalis; yang menyarafi otot di kepala berasal dari otak
Jumlah Neuron dari Asal di SSP ke Organ Efektor	Rantai dua neuron (praganglion dan pascaganglion)	Satu neuron (neuron motorik)
Organ yang Disarafi	Otot jantung, otot polos, kelenjar eksokrin, dan sebagian kelenjar endokrin	Otot rangka
Jenis Persarafan	Sebagian besar organ efektor disarafi secara rangkap oleh kedua cabang antagonistik sistem ini (simpatis dan parasimpatis)	Organ efektor hanya disarafi oleh neuron motorik
Neurotransmitter di Organ Efektor	Mungkin asetilkolin (ujung parasimpatis) atau norepinefrin (ujung simpatis)	Hanya asetilkolin
Efek pada Organ Efektor	Stimulasi atau inhibisi (efek antagonistik kedua cabang)	Hanya stimulasi (inhibisi hanya mungkin terjadi di sentral melalui PPI pada dendrit dan badan sel neuron motorik)
Jenis Kontrol	Di bawah kontrol involunter	Berada di bawah kontrol volunter; banyak aktivitas dikoordinasikan di bawah sadar
Pusat yang Lebih Tinggi yang Terlibat dalam Kontrol	Medula spinalis, medula, hipotalamus, korteks asosiasi prafrontal	Medula spinalis, korteks motorik, nukleus basal, serebelum, batang otak

membentuk taut khusus, **taut neuromuskular**², dengan satu dari banyak sel otot yang membentuk otot keseluruhan (Gambar 7-5). Sel otot, disebut juga **serat otot**, berbentuk silindris dan panjang. Terminal akson membesar membentuk struktur mirip tombol, **terminal button** atau **bouton**, yang pas masuk ke cekungan dangkal, atau *groove*, di serat otot di bawahnya (Gambar 7-6). Sebagian ilmuwan menyebut taut neuromuskular sebagai "*motor end plate*". Namun, kita akan mencadangkan istilah **motor end-plate** untuk bagian khusus membran sel otot tepat dibawah *terminal button*.

■ Asetilkolin adalah neurotransmitter taut neuromuskulus.

Di taut neuromuskular, sel saraf dan sel otot sebenarnya tidak berkontak satu sama lain. Ruang, atau celah, antara kedua struktur ini terlalu besar untuk memungkinkan transmisi listrik suatu impuls antara keduanya (yaitu, potensial aksi tidak dapat "meloncat" sedemikian jauh). Selain itu, tidak terdapat saluran keluar bagi arus pembawa muatan dari *terminal button*. Karenanya, seperti di sinaps saraf (lihat h. 113), terdapat suatu pembawa pesan kimiawi yang meng-

angkut sinyal antara ujung saraf dan serat otot. Neurotransmitter ini disebut asetilkolin (ACh).

PENGELUARAN ACh DI TAUT NEUROMUSKULAR

Setiap *terminal button* mengandung ribuan vesikel yang menyimpan ACh. Perambatan potensial aksi ke terminal akson (tahap 1, Gambar 7-6) memicu pembukaan saluran Ca^{2+} berpintu tegangan di *terminal button* (lihat h. 96). Pembukaan saluran Ca^{2+} memungkinkan Ca^{2+} berdifusi ke dalam *terminal button* dari konsentrasi ekstraselnya yang lebih tinggi (tahap 2), yang pada gilirannya menyebabkan pelepasan ACh melalui eksositosis dari beberapa ratus vesikel ke dalam celah (tahap 3).

PEMBENTUKAN POTENSIAL END-PLATE

ACh yang dibebaskan berdifusi melintasi celah dan berikatan dengan reseptor spesifik, yaitu protein membran khusus yang khas bagi bagian *motor end-plate* membran serat otot (tahap 4). (Reseptor kolinergik ini adalah tipe nikotinik). Pengikatan ACh dengan reseptor ini memicu pembukaan saluran berpintu kimiawi di *motor end-plate*. Saluran ini memungkinkan sejumlah kecil kation berpindah melewatinya (baik Na^+ maupun K^+) tetapi tidak untuk anion (tahap 5). Karena permeabilitas membran *end-plate* terhadap Na^+ dan K^+ pada pembukaan saluran-saluran ini pada hakikatnya sama, maka perpindahan relatif ion-ion ini melalui saluran bergantung pada gaya dorong elektrokimiawi mereka. Ingatlah bahwa pada potensial istirahat, gaya dorong bersih untuk Na^+ jauh lebih besar daripada untuk K^+ , karena potensial istirahat jauh lebih dekat dengan potensial keseimbangan K^+ . Gradien konsentrasi dan listrik untuk Na^+ mengarah ke dalam, sementara gradien konsentrasi untuk K^+ yang ke arah luar sebagian be-

²Banyak ilmuwan menyebut sinaps sebagai setiap taut (hubungan) antara dua sel yang menangani informasi secara elektrik. Menurut sudut pandang yang luas ini, *sinaps kimiawi* mencakup taut antara dua neuron serta antara neuron dan sel efektor (misalnya sel otot tipe apapun atau sel kelenjar), dan *sinaps listrik* mencakup taut celah antara sel-sel otot polos atau antara sel-sel otot jantung. Kita secara sempit mencadangkan kata sinaps secara spesifik untuk taut neuron ke neuron dan menggunakan istilah yang berbeda-beda untuk taut jenis lain, misalnya istilah *taut neuromuskular* untuk hubungan antara neuron motorik dan sel otot rangka.

Tabel 7-6

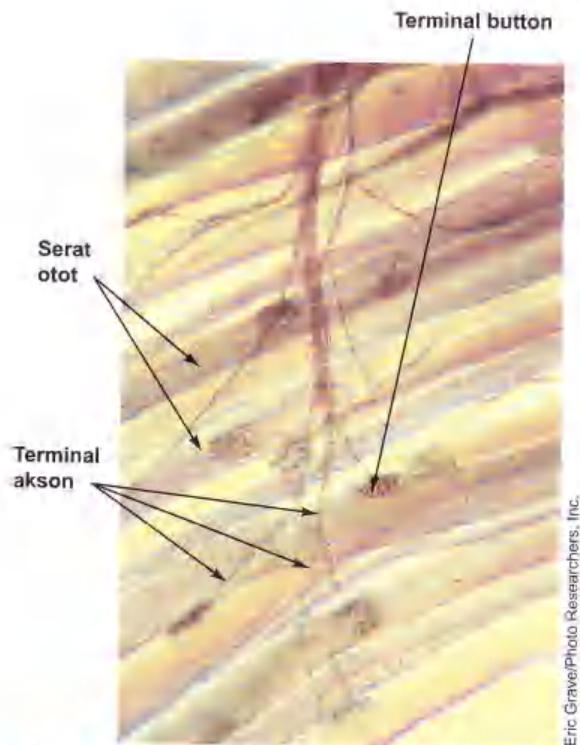
Perbandingan Jenis-jenis Neuron

GAMBARAN	NEURON AFEREN	NEURON EFEREN		
		Sistem Saraf Otonom	Sistem Saraf Somatik	ANTARNEURON
Asal, Struktur, Lokasi	Reseptor di ujung perifer; akson perifer memanjang, yang berjalan di saraf perifer; badan sel terletak di ganglion akar dorsal; akson sentral pendek masuk ke medula spinalis	Rantai dua-neuron; neuron pertama (serat praganglion) berasal dari SSP dan berakhir di ganglion; neuron kedua (serat pascaganglion) berasal dari ganglion dan berakhir di organ efektor	Badan sel neuron motorik terletak di medula spinalis; akson yang panjang berjalan di saraf perifer dan berakhir di organ efektor	Berbagai bentuk; terdapat seluruhnya di dalam SSP; sebagian badan sel berasal dari otak, dengan akson panjang berjalan menuruni medula spinalis dalam jalur desendens; sebagian berasal dari medula spinalis, dengan akson panjang berjalan naik di medula spinalis menuju otak dalam jalur ascendens; yang lain membentuk koneksi-koneksi lokal pendek.
Berakhir di	Antarneuron*	Organ efektor (otot jantung, otot polos, kelenjar eksokrin dan sebagian kelenjar endokrin)	Organ efektor (otot rangka)	Antarneuron lain dan neuron eferen
Fungsi	Membawa informasi tentang lingkungan eksternal dan internal ke SSP	Membawa instruksi dari SSP ke organ efektor	Membawa instruksi dari SSP ke organ efektor	Memproses dan mengintegrasikan masukan aferen; memulai dan mengoordinasikan sinyal eferen; berperan dalam pikiran dan fungsi luhur lain
Konvergensi Masukan di Badan Sel	Tidak (satu-satunya masukan adalah melalui reseptor)	Ya	Ya	Ya
Efek Masukan pada Neuron	Hanya dapat tereksitasi (melalui potensial reseptor yang dipicu oleh stimulus; harus mencapai ambang agar terjadi potensial aksi)	Dapat dirangsang atau dihambat (melalui PPE dan PPI di neuron pertama; harus mencapai ambang agar terjadi potensial aksi)	Dapat dirangsang atau dihambat (melalui PPE dan PPI; harus mencapai ambang agar terjadi potensial aksi)	Dapat dirangsang atau dihambat (melalui PPE dan PPI; harus mencapai ambang agar terjadi potensial aksi)
Tempat Inisiasi Potensial Aksi	Bagian peka rangsang pertama membran di dekat reseptor	<i>Axon hillock</i>	<i>Axon hillock</i>	<i>Axon hillock</i>
Divergensi Keluaran	Ya	Ya	Ya	Ya
Efek Keluaran pada Struktur tempat Ia Berakhir	Hanya merangsang	Serat pascaganglion merangsang atau menghambat	Hanya merangsang	Merangsang atau menghambat

*Kecuali pada refleks regang di mana neuron aferen berakhir langsung di neuron eferen; lihat h. 308

sar, tetapi tidak seluruhnya, diimbangi oleh gradien listriknya yang mengarah ke dalam. Akibatnya, ketika ACh memicu pembukaan saluran-saluran tersebut, jauh lebih banyak Na^+ yang mengalir masuk daripada K^+ keluar sel sehingga terjadi depolarisasi *motor end-plate*. Perubahan potensial ini disebut ***end-plate potential* (EPP)**. Ini adalah potensial berjenjang serupa dengan PPE (potensial pascasinaps eksitatorik; lihat h. 115), kecuali bahwa EPP jauh lebih besar karena hal-hal berikut: (1) lebih banyak neurotransmitter yang dibebaskan

dari *terminal button* daripada dari *presynaptic knob* sebagai respons terhadap potensial aksi; (2) *motor end-plate* memiliki luas permukaan yang lebih besar dengan reseptor neurotransmitter yang padat, dan karenanya memiliki lebih banyak tempat untuk mengikat neurotransmitter daripada yang dimiliki oleh membran subsinaps; dan (3) lebih banyak saluran ion yang terbuka sebagai respons terhadap kompleks neurotransmitter-reseptor di *motor end-plate*. Hal ini memungkinkan peningkatan influks ion positif dan depolarisasi yang



Gambar 7-5

Neuron motorik menyarafi sel-sel otot rangka. Ketika mencapai otot rangka, neuron motorik membagi diri menjadi banyak cabang terminal, yang masing-masing membentuk taut neuromuskular dengan satu sel otot (serat otot).

lebih besar. Seperti pada PPE, EPP adalah potensial berjangka, yang kekuatannya bergantung pada jumlah dan durasi ACh di *end-plate*.

INISIASI POTENSIAL AKSI

Daerah *motor end-plate* itu sendiri tidak memiliki potensial ambang, sehingga potensial aksi tidak dapat dimulai di tempat ini. Namun, EPP menyebabkan terbentuknya potensial aksi di bagian serat sisanya, sebagai berikut. Taut neuromuskular biasanya berada di tengah dari serat otot silindris yang panjang. Ketika terjadi PPE, terbentuk aliran arus lokal antara *end-plate* yang mengalami depolarisasi dan membran sel sekitarnya yang berada dalam keadaan istirahat di kedua arah (tahap 6), membuka saluran Na^+ berpintu voltase dan karenanya menurunkan potensial ke ambang di daerah sekitar (tahap 7). Potensial aksi yang terbentuk di tempat-tempat ini kemudian merambat ke seluruh membran serat otot melalui hantaran merambat (tahap 8) (lihat h. 104). Penyebaran berlangsung ke kedua arah, menjauhi *motor end-plate* menuju kedua ujung serat. Aktivitas listrik ini memicu kontraksi serat otot. Dengan demikian, melalui ACh, potensial aksi di neuron motorik menimbulkan potensial aksi dan kontraksi di serat otot (Lihat fitur dalam boks di h. 270, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga, untuk mempelajari pentingnya stimulasi neuron motorik dalam mempertahankan integritas otot rangka).

Tidak seperti transmisi di sinaps, besar suatu EPP dalam keadaan normal cukup untuk menimbulkan potensial aksi di sel otot. Karena itu, transmisi suatu potensial aksi biasanya terjadi di taut neuromuskular; satu potensial aksi di sebuah sel saraf memicu satu potensial aksi di sel otot yang disarafinya. Perbandingan lain taut-taut neuromuskular dengan sinaps dapat ditemukan di Tabel 7-7.

■ Asetilkolinesterase mengakhiri aktivitas asetilkolin di taut neuromuskular.

Untuk menjamin gerakan bertujuan, respons listrik sel otot dan respons kontraktif yang ditimbulkannya terhadap stimulasi oleh neuron motorik harus segera dihentikan jika tidak lagi terdapat sinyal dari neuron motorik. Respons listrik sel otot dihentikan oleh suatu enzim di membran *motor end-plate*, **asetilkolinesterase (AChE)**, yang menginaktivkan ACh.

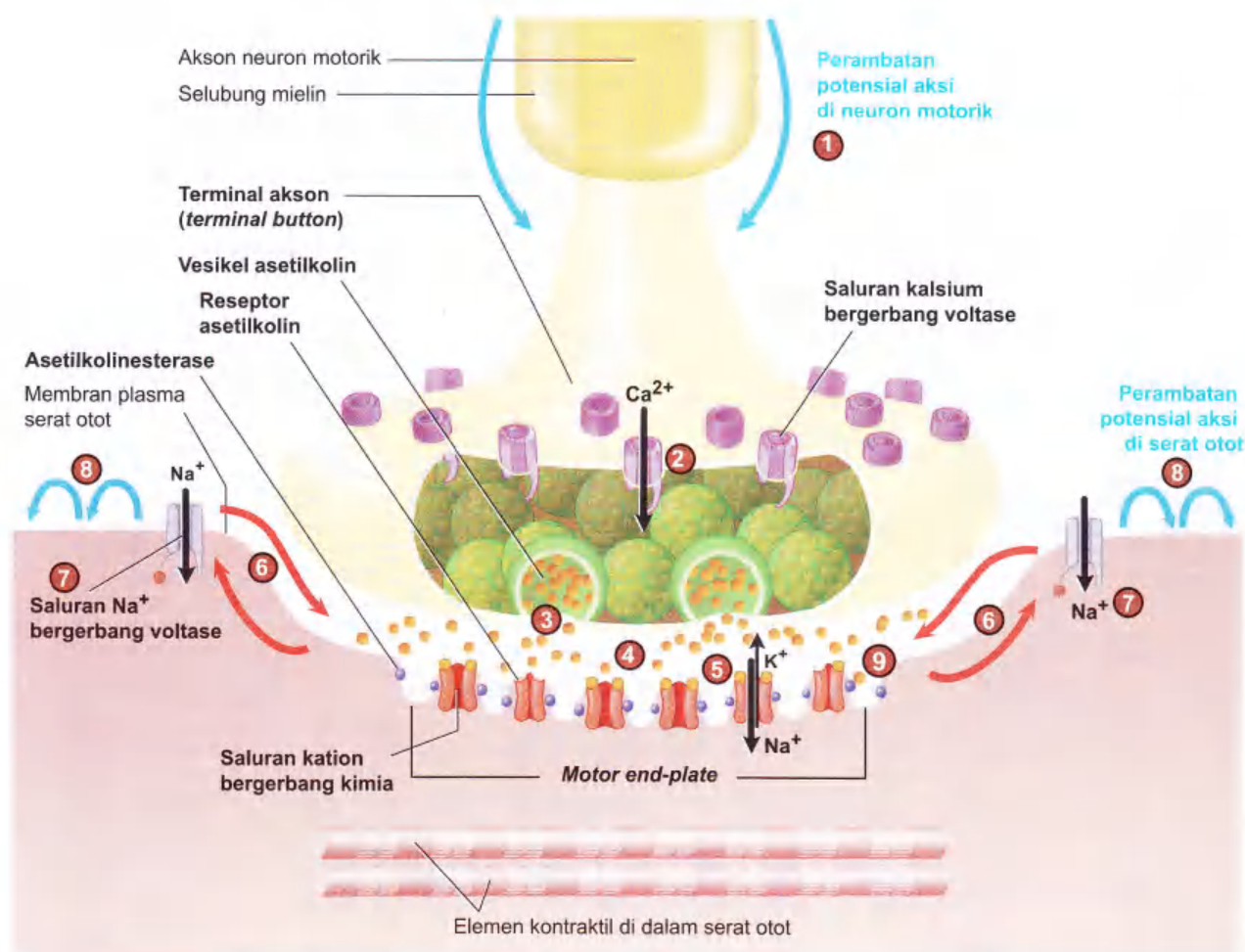
Akibat difusi, banyak molekul ACh yang dibebaskan berkontak dan berikatan dengan reseptornya di permukaan *motor end-plate*. Namun, sebagian molekul ACh berikatan dengan AChE, yang juga terletak di permukaan *motor end-plate*. Karena cepat diinaktivkan, ACh ini tidak pernah ikut berperan menimbulkan potensial *motor end-plate*. Asetilkolin berikatan dengan reseptornya dalam waktu yang sangat singkat (selama sekitar sepermilyar detik) untuk kemudian terlepas. Sebagian dari molekul ACh yang terlepas segera berikatan kembali dengan reseptor, membuat saluran *motor end-plate* tetap terbuka, tetapi sebagian secara acak berikatan dengan AChE dan diinaktivkan (tahap 9). Seiring dengan berulangnya proses ini, semakin banyak ACh yang diinaktivkan sampai akhirnya dibersihkan dari celah dalam beberapa milidetik setelah pembebasannya. Pembersihan ACh mengakhiri EPP, sehingga membran sel otot kembali ke potensial istirahat. Kini sel otot dapat melemas. Atau, jika dibutuhkan kontraksi menetap untuk gerakan tertentu, maka terbentuk potensial aksi neuron motorik lain yang menyebabkan pelepasan lebih banyak ACh sehingga proses kontraksi terus berlangsung. Dengan membersihkan ACh pemicu kontraksi dari *motor end-plate*, AChE memungkinkan terjadinya relaksasi (tidak ada lagi ACh yang dibebaskan) atau kontraksi berkelanjutan (lebih banyak ACh yang dibebaskan), bergantung pada kebutuhan sesaat tubuh.

■ Taut neuromuskular rentan terhadap beberapa bahan kimia dan penyakit.

CATATAN KLINIS. Beberapa bahan kimia dan penyakit diketahui mempengaruhi taut neuromuskular dengan bekerja di berbagai tahap dalam proses transmisi. Dua toksin terkenal—bisa laba-laba janda hitam (*black widow*) dan toksin botulinum—mengubah pelepasan ACh, tetapi dalam arah berlawanan.

BISA LABA-LABA JANDA HITAM MENYEBABKAN PELEPASAN EKSPLOSIF ACh

Bisa laba-laba janda hitam menimbulkan efek mematikan dengan memicu pelepasan ACh dari vesikel simpanan secara



- 1 Potensial aksi di neuron motorik merambat ke terminal akson (*terminal button*).
- 2 Terbentuknya potensial aksi di *terminal button* memicu pembukaan saluran Ca^{2+} bergerbang voltase dan masuknya Ca^{2+} ke dalam *terminal button*.
- 3 Ca^{2+} memicu pelepasan asetilkolin melalui eksositosis sebagian vesikel.
- 4 Asetilkolin berdifusi melintasi ruang yang memisahkan sel saraf dan sel otot lalu berikatan dengan reseptor spesifiknya di motor end plate membran sel otot.
- 5 Pengikatan ini menyebabkan terbukanya saluran kation, yang kemudian menyebabkan perpindahan Na^+ masuk ke dalam sel otot dalam jumlah yang lebih besar daripada perpindahan K^+ keluar sel.
- 6 Hasilnya adalah potensial *end-plate*. Terjadi aliran arus lokal antara end-plate yang mengalami depolarisasi dan membran sekitar.
- 7 Aliran arus lokal ini membuka saluran Na^+ berpintu tegangan di membran sekitar.
- 8 Na^+ masuk ke dalam sel dan menurunkan potensial ke ambang, memicu potensial aksi, yang kemudian merambat ke seluruh serat otot.
- 9 Asetilkolin kemudian diuraikan oleh asetilkolinesterase, suatu enzim yang terletak di membran *motor end-plate* dan mengakhiri respons sel otot.

Gambar 7-6

Proses-proses yang terjadi di taut neuromuskulus.

besar-besaran, tidak saja di taut neuromuskular tetapi di semua tempat kolinergik. Semua tempat kolinergik mengalami depolarisasi berkepanjangan, dengan akibat paling berbahaya adalah kegagalan pernapasan. Bernapas dilaksanakan oleh kontraksi dan relaksasi bergantian otot-otot rangka, khususnya diafragma. Paralisis pernapasan terjadi akibat depolarisasi berkepanjangan diafragma. Selama apa yang dinamakan sebagai **blok depolarisasi** ini, saluran Na^+ bergerbang tegangan terperang-

kap dalam keadaan inaktif (lihat h. 101) sehingga menghambat pembentukan potensial aksi baru dan kontraksi diafragma. Akibatnya, korban tidak dapat bernapas.

TOKSIN BOTULINUM MENGHAMBAT PELEPASAN ACh

Toksin botulinum, sebaliknya, menimbulkan efek mematikan dengan menghambat pelepasan ACh dari *terminal button*

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Berkurangnya Massa Otot: Akibat Buruk Penerbangan Luar Angkasa

Otot rangka adalah contoh "*use it or lose it*" (hilang jika tidak dipakai). Stimulasi otot rangka oleh neuron motorik adalah hal esensial tidak saja untuk merangsang otot berkontraksi tetapi juga untuk mempertahankan ukuran dan kekuatan otot. Otot yang tidak secara rutin dirangsang akan lisut (atrofi) secara perlahan, atau berkurang ukuran dan kekuatannya.

Otot rangka kita penting untuk menunjang postur kita yang tegak menghadapi gaya tarik bumi selain untuk menggerakkan bagian-bagian tubuh. Ketika manusia memasuki keadaan tanpa berat di luar angkasa, menjadi jelas bahwa sistem otot memerlukan beban kerja atau gravitasi untuk mempertahankan ukuran dan kekuatannya. Pada tahun 1991, pesawat ulang-alik *Columbia* diluncurkan untuk misi sembilan hari yang ditujukan antara lain untuk melakukan penelitian menyeluruh tentang perubahan fisiologi akibat keadaan tanpa-berat. Tiga astronot wanita dan empat astronot pria mengalami penurunan drastis dan signifikan (25%) massa otot-otot penyangga beban tubuh. Upaya yang dibutuhkan untuk menggerakkan tubuh di luar angkasa jauh lebih ringan daripada di bumi, dan tidak dibutuhkan tegangan otot aktif yang melawan gravitasi. Selain

itu, otot-otot yang biasa digunakan untuk berkeliling dalam kapsul pesawat yang terbatas berbeda dari yang digunakan untuk berjalan di bumi. Akibatnya, sebagian otot cepat mengalami apa yang disebut *atrofi fungsional*.

Otot-otot yang paling terkena adalah yang ada di ekstremitas bawah, otot gluteal (bokong), otot ekstensor leher dan punggung, dan otot badan – yaitu, otot-otot yang digunakan untuk menopang tubuh melawan gaya tarik bumi. Perubahan yang terjadi mencakup penurunan volume dan massa otot, penurunan kekuatan dan daya tahan, peningkatan penguraian protein otot, dan berkurangnya nitrogen otot (suatu komponen penting protein otot). Mekanisme biologis pasti yang memicu atrofi otot belum diketahui, tetapi mayoritas ilmuwan percaya bahwa tidak adanya kontraksi berkekuatan yang biasa terjadi di bumi merupakan faktor utama. Atrofi ini tidak menimbulkan masalah selama yang bersangkutan berada di dalam kapsul pesawat luar angkasa tersebut, tetapi pengurangan massa otot seperti ini harus dikurangi pada astronot yang akan melakukan kerja berat selama berjalan di luar angkasa dan akan kembali melaksanakan aktivitas normal di bumi.

Program luar angkasa di Amerika Serikat dan Uni Soviet telah menerapkan teknik-teknik intervensi yang menekankan diet dan olah raga dalam upaya mencegah atrofi otot. Melakukan latihan fisik berat yang dirancang cermat secara teratur selama beberapa jam sehari dapat membantu mengurangi keparahan atrofi fungsional. Namun, studi-studi tentang keseimbangan nitrogen dan mineral menyatakan bahwa atrofi otot berlanjut selama keadaan tanpa berat meskipun ada upaya untuk mencegahnya. Selain itu, hanya separuh massa otot yang pulih pada awak *Columbia* setelah mereka kembali ke bumi dalam periode yang sama dengan lama mereka mengangkasa. Temuan ini dan temuan lain mengisyaratkan bahwa diperlukan intervensi-intervensi lain untuk mempertahankan otot bagi mereka yang akan tinggal lama di luar angkasa. International Space Station yang direncanakan akan selesai dalam waktu dekat akan memiliki ruang kerja hampir lima kali lipat dibandingkan dengan stasiun Mir atau Skylab. Ruang tambahan ini akan mencakup peralatan laboratorium canggih untuk penelitian-penelitian lebih lanjut tentang efek keadaan tanpa-berat pada tubuh, tidak hanya pada otot tetapi pada sistem lain.

Tabel 7-7

Perbandingan Sinaps dan Taut Neuromuskular

KEMIRIPAN

Keduanya terdiri dari dua sel peka rangsang yang dipisahkan oleh suatu celah sempit yang mencegah transmisi langsung aktivitas listrik di antara keduanya.

Terminal akson keduanya menyimpan pembawa pesan kimiawi (neurotransmitter) yang dibebaskan melalui eksositosis vesikel penyimpanan yang diinduksi oleh Ca^{2+} ketika potensial aksi mencapai terminal.

Pada keduanya, pengikatan neurotransmitter dengan reseptor di membran sel yang terletak di bawah terminal akson membuka saluran-saluran spesifik di membran, memungkinkan perpindahan ion yang kemudian mengubah potensial membran sel.

Pada keduanya, perubahan yang terjadi pada potensial membran adalah potensial berjenjang.

PERBEDAAN

Sinaps adalah taut antara dua neuron. Taut neuromuskular terdapat antara suatu neuron motorik dan suatu serat otot rangka.

Transmisi potensial aksi *one-to-one* (satu sel ke satu sel lain) terjadi di taut neuromuskular, sementara satu potensial aksi di neuron prasinaps biasanya tidak dapat memicu potensial aksi di neuron pascasinaps.

Potensial aksi di neuron pascasinaps biasanya terjadi hanya jika penjumlahan PPE membawa membran ke ambang.

Taut neuromuskulus selalu bersifat eksitatorik (EPP); sinaps dapat bersifat eksitatorik (PPE) atau inhibitorik (PPI).

Inhibisi otot rangka tidak dapat dilakukan di taut neuromuskular; penghambatan tersebut hanya dapat dilakukan di SSP melalui PPI di dendrit dan badan sel neuron motorik.

sebagai respons terhadap potensial aksi neuron motorik. Toksin *Clostridium botulinum* menyebabkan **botulisme**, suatu bentuk keracunan makanan. Hal ini paling sering terjadi akibat makanan kaleng yang diproduksi secara tidak benar dan tercemar oleh bakteri klostridia yang bertahan hidup dan berkembang biak serta menghasilkan toksin dalam prosesnya. Ketika dikonsumsi, toksin tersebut menghambat otot berespons terhadap impuls saraf. Kematian disebabkan oleh kegagalan pernapasan akibat ketidakmampuan diafragma berkontraksi. Toksin botulinum adalah salah satu racun paling mematikan yang dikenal; ingesti kurang dari 0,0001 mg dapat mematikan seorang dewasa (Lihat fitur dalam boks di h. 271 Konsep, Tantangan, dan Kontroversi untuk mempelajari keriput baru yang mengejutkan pada kisah toksin botulinum).

KURARE MENGHAMBAT KERJA ACh DI RESEPTOR

Bahan kimia lain menghambat aktivitas taut neuromuskular dengan menghambat efek ACh yang telah dibebaskan. Contoh paling dikenal adalah antagonis kurare, yang berikatan secara reversibel dengan reseptor ACh di *motor end-plate*. Namun, tidak seperti ACh, kurare tidak mengubah permea-

bilitas membran dan tidak diinaktifkan oleh AChE. Ketika kurare menempati reseptor ACh, maka ACh tidak dapat berikatan dengan reseptor tersebut untuk membuka saluran yang akan menyebabkan perpindahan ion untuk EPP. Oleh sebab itu, karena tidak terjadi potensial aksi sebagai respons terhadap impuls saraf ke otot-otot tersebut maka terjadilah paralisis. Jika terdapat cukup banyak kurare untuk menghambat reseptor ACh dalam jumlah bermakna maka yang bersangkutan dapat meninggal akibat paralisis pernapasan karena ketidakmampuan mengontraksikan diafragma. Dahulu sebagian orang menggunakan kurare sebagai racun mata panah yang mematikan.

ORGANOFOSFAT MENGHAMBAT INAKTIVASI ACh

Organofosfat adalah sekelompok bahan kimia yang memodifikasi aktivitas taut neuromuskulus dengan cara yang berbeda – yaitu, dengan menghambat secara ireversibel AChE. Inhibisi AChE menghambat inaktivasi ACh yang telah dibebaskan. Kematian karena organofosfat disebabkan oleh kegagalan pernapasan, karena diafragma tidak dapat mengalami repolarisasi dan kembali ke keadaan istirahatnya, kemudian berkontraksi lagi untuk membawa masuk udara segar.

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Reputasi Toksin Botulinum untuk Peremajaan

Toksin kuat yang dihasilkan oleh *Clostridium botulinum* menyebabkan botulisme (keracunan makanan) yang mematikan. Namun racun mematikan yang mengerikan ini dimanfaatkan sebagai pengobatan untuk mengatasi gangguan gerakan tertentu dan, yang lebih baru, ditambahkan sebagai senjata yang digunakan oleh ahli bedah kosmetik untuk melawan keriput.

Selama dekade terakhir, toksin botulinum, yang dipasarkan dalam dosis terapeutik sebagai Botox, digunakan untuk mengobati sejumlah penyakit neuromuskular yang menimbulkan nyeri dan dikenal sebagai **distonia**. Penyakit ini ditandai oleh spasme (kontraksi otot involunter yang berlebihan dan menetap) yang menyebabkan postur abnormal atau pemuntiran bagian tubuh, bergantung pada bagian yang terkena. Sebagai contoh, spasme leher yang menyebabkan nyeri dan kepala berputar ke satu sisi terjadi akibat *torticollis spasmodik* (tortus artinya “terpuntir”; kolum artinya “leher”), yaitu jenis distonia tersering. Gangguan ini diperkirakan disebabkan oleh asupan inhibitorik yang terlalu sedikit dibandingkan eksitatorik ke neuron motorik yang menyinari otot yang bersangkutan. Penyebab ketidakseimbangan masukan neuron motorik ini tidak diketahui. Hasil akhir pengaktifan berlebihan

neuron motorik adalah kontraksi menetap dan nyeri otot yang disarafi neuron motorik tersebut. Untungnya, penyuntikan sejumlah kecil toksin botulinum ke dalam otot yang terkena menyebabkan paralisis parsial reversibel otot tersebut. Toksin botulinum menghambat pelepasan asetilkolin penyebab kontraksi otot dari neuron motorik overaktif di taut neuromuskular di otot yang terkena. Tujuannya adalah menyuntikkan toksin botulinum secukupnya untuk menghilangkan kontraksi spasmodik yang mengganggu tetapi tidak cukup untuk menghilangkan kontraksi normal yang diperlukan untuk gerakan biasa. Dosis terapeutik jauh lebih kecil daripada jumlah toksin yang dibutuhkan untuk memicu bahkan gejala ringan keracunan botulinum. Toksin botulinum akhirnya dibersihkan sehingga efek pelepasan ototnya akan hilang setelah tiga sampai enam bulan, saat mana terapi harus diulang.

Distonia pertama yang diijinkan diterapi dengan Botox oleh Food and Drug Administration (FDA) adalah **blefarospasme** (blefaro artinya “kelopak mata”). Pada keadaan ini, kontraksi involunter dan menetap otot-otot di sekitar mata hampir secara permanen menutup kelopak mata.

Potensi toksin botulinum sebagai opsi pengobatan bagi ahli bedah kosmetik ditemukan secara kebetulan

ketika dokter mengamati bahwa penyuntikan yang digunakan untuk melawan kontraksi abnormal otot mata juga memperhalus keriput di bagian yang diobati. Ternyata garis kernyit, keriput halus sekitar mata, dan alur di atas alis disebabkan oleh aktivitas berlebihan, atau kontraksi permanen otot-otot wajah karena ekspresi wajah berulang selama bertahun-tahun. Dengan melemaskan otot-otot tersebut, toksin botulinum secara temporer memperhalus keriput terkait usia ini. Botox baru-baru ini mendapat persetujuan FDA sebagai terapi anti keriput. Obat ini dianggap sebagai alternatif yang sangat baik bagi bedah *facelift* untuk mengatasi keriput dan kerut. Terapi ini adalah salah satu tindakan kosmetik yang paling cepat berkembang di Amerika Serikat, terutama di kalangan hiburan dan adibusana. Namun, seperti penggunaan terapeutiknya untuk distonia, injeksi toksin botulinum yang mahal ini harus diulang setiap tiga sampai enam bulan untuk mempertahankan efeknya pada penampilan. Selain itu, Botox tidak dapat mengatasi keriput halus yang berkaitan dengan pajanan kronik sinar matahari, karena keriput ini disebabkan oleh kerusakan kulit, bukan kontraksi otot.

Bahan toksik ini digunakan dalam sebagian pestisida dan gas saraf militer.

MIASTENIA GRAVIS MENGINAKTIFKAN RESEPTOR ACh

Myasthenia gravis, suatu penyakit yang mengenai taut neuromuskular, ditandai oleh kelemahan otot berat (*myasthenia* artinya “kelemahan otot”; *gravis* artinya “parah”). Ini adalah suatu penyakit otoimun (*otoimun* artinya “imunitas terhadap diri sendiri”) di mana tubuh secara salah memproduksi antibodi terhadap reseptor ACh di *motor end-plate*-nya sendiri. Karena itu, tidak semua molekul ACh yang dibebaskan dapat bertemu dan berikatan dengan reseptor fungsionalnya. Akibatnya, AChE menghancurkan sebagian besar ACh sebelum molekul ini memiliki kesempatan untuk berinteraksi dengan reseptor dan menyebabkan EPP. Terapi berupa pemberian obat misalnya **neostigmin** yang menghambat AChE secara temporer (berbeda dari organofosfat toksik, yang menghambat secara ireversibel enzim ini). Obat ini memperlama kerja ACh di taut neuromuskular dengan memungkinkannya meningkatkan konsentrasi dalam jangka pendek. EPP yang terjadi akan mampu memicu potensial aksi dan kontraksi di serat otot, seperti pada keadaan normal.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Sistem saraf, bersama dengan sistem regulatorik utama lain, sistem endokrin, mengontrol sebagian besar aktivitas otot dan kelenjar. Sementara divisi aferen susunan saraf tepi

mendeteksi dan membawa informasi ke susunan saraf pusat (SSP) untuk diproses dan ditanggapi, divisi eferen susunan saraf tepi membawa perintah dari SSP ke organ efektor (otot dan kelenjar), yang melaksanakan respons yang diinginkan. Banyak dari impuls eferen ini ditujukan untuk mempertahankan homeostasis.

Sistem saraf otonom, yaitu cabang eferen yang menyarafi otot polos, otot jantung, dan kelenjar, berperan besar dalam berbagai aktivitas homeostatik berikut:

- mengatur tekanan darah
- mengontrol sekresi getah pencernaan dan kontraksi saluran cerna yang mencampur makanan dengan getah pencernaan
- mengontrol keringat untuk membantu mempertahankan suhu tubuh

Sistem saraf somatik, cabang eferen yang menyarafi otot rangka, berperan dalam homeostasis dengan merangsang aktivitas berikut:

- Kontraksi otot rangka yang memungkinkan tubuh bergerak dalam kaitannya dengan lingkungan eksternal dan berperan dalam homeostasis dengan memindahkan tubuh menuju makanan atau menjauhi ancaman.
- Kontraksi otot rangka juga menyebabkan kita bernapas agar kadar O_2 dan CO_2 tubuh dapat dipertahankan.
- Menggigil adalah aktivitas otot rangka yang penting dalam mempertahankan suhu tubuh.

Selain itu, sinyal eferen ke otot rangka melaksanakan banyak gerakan yang tidak ditujukan untuk mempertahankan lingkungan internal yang stabil tetapi untuk memperkaya kehidupan kita dan memungkinkan kita melaksanakan aktivitas-aktivitas yang berguna bagi masyarakat, misalnya menari, membangun jembatan, atau melakukan pembedahan.

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 257-258)

- SSP mengontrol otot dan kelenjar dengan menyalurkan sinyal ke organ-organ efektor ini melalui divisi eferen susunan saraf tepi. (*Lihatlah Tabel 7-1*).
- Terdapat dua jenis output eferen: sistem saraf otonom, yang berada di bawah kontrol involunter dan menyarafi otot jantung dan otot polos serta sebagian besar kelenjar eksokrin dan endokrin; dan sistem saraf somatik, yang berada di bawah kontrol kesadaran dan menyarafi otot rangka. (*Lihatlah Tabel 7-5, h. 266, dan Tabel 7-6, h. 267*).

Sistem Saraf Otonom (h. 258-264)

- Sistem saraf otonom terdiri dari dua subdivisi – sistem saraf simpatis dan parasimpatis. (*Lihatlah Gambar 7-2 dan 7-3 serta Tabel 7-3 dan 7-4*).
- Jalur saraf otonom terdiri dari rangkaian dua-neuron. Serat praganglion berasal dari SSP dan bersinaps dengan

badan sel serat pascaganglion di ganglion luar SSP. Serat pascaganglion berakhir di organ efektor. (*Lihatlah Gambar 7-1 dan 7-2 serta Tabel 7-4*).

- Semua serat praganglion dan serat pascaganglion parasimpatis mengeluarkan asetilkolin. Serat pascaganglion simpatis mengeluarkan norepinefrin. (*Lihatlah Gambar 7-2 dan Tabel 7-2*).
- Neurotransmitter yang sama memicu respons berbeda di jaringan yang berbeda. Karena itu, respons bergantung pada spesialisasi sel jaringan, bukan pada sifat pembawa pesan (neurotransmitter).
- Jaringan yang disarafi oleh sistem saraf otonom memiliki satu atau lebih tipe reseptor yang berbeda untuk pembawa pesan kimiawi pascaganglion. Reseptor kolinergik mencakup reseptor nikotinik dan muskarinik; reseptor adrenergik mencakup reseptor α_1 , α_2 , β_1 , dan β_2 . (*Lihatlah Gambar 7-4 dan Tabel 7-4*).

- Suatu serat otonom dapat merangsang atau menghambat aktivitas di organ yang disarafinya. (*Lihatlah Tabel 7-3*).
- Sebagian besar organ viseral disarafi oleh serat simpatis dan parasimpatis, yang secara umum menimbulkan efek yang bertentangan di satu organ. Persarafan rangkap organ oleh kedua cabang sistem saraf otonom memungkinkan kontrol yang tepat terhadap aktivitas suatu organ. (*Lihatlah Gambar 7-3 dan Tabel 7-3*).
- Sistem simpatis mendominasi dalam situasi darurat atau berbahaya ("lawan-atau-lari") dan mendorong respons-respons yang mempersiapkan tubuh untuk aktivitas fisik berat. Sistem parasimpatis mendominasi pada keadaan tenang santai ("rehat-dan-cerna") serta mendorong aktivitas-aktivitas untuk memelihara tubuh misalnya pencernaan. (*Lihatlah Tabel 7-3 dan 7-4*).
- Aktivitas otonom dikontrol oleh banyak daerah di SSP, termasuk medula spinalis, medula, hipotalamus, dan korteks asosiasi prafrontal.

Sistem Saraf Somatik (h. 264-265)

- Sistem saraf somatik terdiri dari akson neuron motorik, yang berasal dari medula spinalis atau batang otak dan berakhir di otot rangka. (*Lihatlah Tabel 7-5*).
- Asetilkolin, neurotransmitter yang dikeluarkan dari neuron motorik, merangsang kontraksi otot.
- Neuron motorik adalah jalur akhir bersama yang digunakan oleh berbagai bagian SSP untuk mengontrol aktivitas otot rangka. Daerah-daerah SSP yang mempengaruhi aktivitas otot rangka dengan bekerja melalui neuron

motorik adalah medula spinalis, daerah motorik korteks, nukleus basal, serebelum, dan batang otak.

Taut Neuromuskular (h. 265-272)

- Setiap terminal akson suatu neuron motorik membentuk taut neuromuskular dengan sebuah sel (serat) otot. (*Lihatlah Gambar 7-5 dan Tabel 7-7*).
- Karena struktur-struktur ini tidak membentuk kontak langsung, maka sinyal disalurkan antara terminal saraf dan serat otot melalui pembawa pesan kimiawi asetilkolin (ACh). (*Lihatlah Gambar 7-6*).
- Potensial aksi di terminal akson menyebabkan pelepasan ACh dari vesikel simpanannya. ACh yang dibebaskan berdifusi melintasi ruang yang memisahkan sel saraf dan sel otot dan berikatan dengan reseptor khusus di *motor end-plate* membran sel otot. Pengikatan ACh dengan reseptornya memicu pembukaan saluran spesifik di *motor end-plate*. Perpindahan ion yang kemudian terjadi menyebabkan depolarisasi *motor end-plate*, menimbulkan *end-plate potential* (EPP). (*Lihatlah Gambar 7-6*).
- Aliran arus lokal antara *end-plate* yang mengalami depolarisasi dan membran sel otot sekitar membawa membran sekitar tersebut ke ambang, memicu potensial aksi yang merambat ke seluruh serat otot.
- Potensial aksi otot ini memicu kontraksi otot.
- Asetilkolinesterase menginaktivkan ACh, mengakhiri EPP dan, selanjutnya, potensial aksi serta kontraksi yang ditimbulkannya. (*Lihatlah Gambar 7-6*).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-48)

1. Potensial aksi di taut neuromuskular dan di sinaps disalurkan secara satu-lawan-satu. (*Benar atau salah?*)
2. Serat praganglion simpatis berawal di segmen torakal dan lumbal medula spinalis. (*Benar atau salah?*)
3. Sistem saraf simpatis
 - a. selalu eksitatorik
 - b. hanya menyarafi jaringan yang berkaitan dengan perlindungan tubuh terhadap tantangan dari lingkungan luar
 - c. memiliki serat praganglion pendek dan pascaganglion panjang
 - d. adalah bagian dari divisi aferen susunan saraf tepi
 - e. adalah bagian dari sistem saraf somatik.
4. Asetilkolinesterase
 - a. disimpan di vesikel di *terminal button*.
 - b. berikatan dengan reseptor di *motor end-plate* untuk menimbulkan potensial *end-plate*.
 - c. dihambat oleh organofosfat
 - d. adalah transmitter kimiawi di taut neuromuskular
 - e. melumpuhkan otot rangka dengan berikatan kuat dengan reseptor asetilkolin
5. Dua divisi sistem saraf otonom adalah sistem saraf ..., yang mendominasi pada situasi "lawan-atau-lari", dan sistem saraf ..., yang mendominasi pada situasi "rehat-dan-cerna".
6. ... adalah suatu ganglion simpatis modifikasi yang tidak membentuk serat pascaganglion tetapi mengeluarkan hormon yang serupa atau identik dengan neurotransmitter pascaganglion simpatis ke dalam darah.
7. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, sebutkan transmitter otonom yang sedang dijelaskan:
 1. Diskresikan oleh serat a. asetilkolin pascaganglion parasimpatis b. norepinefrin
 2. berikatan dengan reseptor muskarinik atau nikotinik
 3. diskresikan oleh neuron motorik
 4. berikatan dengan reseptor α atau β
 5. diskresikan oleh medula adrenal
 6. diskresikan oleh serat pascaganglion simpatis
 7. diskresikan oleh semua serat praganglion

8. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan tipe sinyal eferen apa yang sedang dijelaskan:

1. hanya menimbulkan efek eksitatorik pada organ efekturnya	a. khas untuk sistem saraf somatik
2. menimbulkan efek eksitatorik atau inhibitorik pada organ efekturnya	b. khas untuk sistem saraf otonom
3. menyarafi secara rangkap organ efekturnya
4. terdiri dari rangkaian dua neuron
5. menyarafi otot rangka
6. menyarafi otot jantung, otot polos, dan kelenjar
7. terdiri dari akson neuron motorik

Pertanyaan Esai

1. Bedakan antara serat praganglion dan pascaganglion!
2. Bandingkan asal, panjang serat praganglion dan pascaganglion, dan neurotransmitter sistem saraf simpatis dan parasimpatis!
3. Apa keuntungan persarafan ganda di banyak organ oleh kedua cabang sistem saraf otonom?
4. Bedakan berbagai jenis reseptor berikut ini: reseptor nikotinik, reseptor muskarinik, reseptor α_1 , reseptor α_2 , reseptor β_1 , dan reseptor β_2 !
5. Bagian SSP mana yang mengatur sinyal otonom?
6. Mengapa neuron motorik dinamai "jalur akhir bersama"?

7. Jelaskan rangkaian peristiwa yang terjadi di taut neuromuskular!
8. Bahaslah efek masing-masing dari yang berikut pada taut neuromuskular: bisa laba-laba janda hitam, toksin botulinum, kurare, miastenia gravis, dan organofosfat!

Latihan Kuantitatif (Solusi di h. A-48)

1. Ketika suatu serat otot diaktifkan di taut neuromuskular, tegangan belum mulai meningkat sampai sekitar 1 mdet setelah inisiasi potensial aksi di serat otot. Banyak hal yang terjadi selama penundaan ini, salah satu yang menghabiskan waktu adalah difusi asetilkolin melintasi taut neuromuskular. Persamaan berikut dapat digunakan untuk menghitung berapa jauh difusi ini berlangsung:

$$t = \frac{x^2}{2D}$$

Dalam persamaan ini, x adalah jarak yang dicakup, D adalah koefisien difusi, dan t adalah waktu yang diperlukan bagi substrat berdifusi melintasi jarak x . Dalam contoh ini, x adalah lebar celah antara terminal akson neuron dan serat otot di taut neuromuskular (anggap 200 nm), dan D adalah koefisien difusi asetilkolin (anggaplah $1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dtk}$). Berapa lama waktu yang diperlukan oleh asetilkolin untuk berdifusi menyeberangi taut neuromuskular?

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-48)

1. Jelaskan mengapa epinefrin, yang menyebabkan konstriksi (penyempitan) arteriol di sebagian besar jaringan, sering diberikan bersama dengan anestetik lokal?
2. Apakah aktivitas otot rangka dipengaruhi oleh atropin? Mengapa atau mengapa tidak?
3. Karena anda dapat mengontrol secara sadar pengosongan kandung kemih anda dengan mengontraksikan (mencegah pengosongan) atau melemaskan (memung-
4. kinkan pengosongan) sfingter uretra eksternus, suatu cincin otot yang menjaga pintu keluar dari kandung kemih, maka tipe otot apa yang membentuk sfingter ini dan cabang sistem saraf apa yang menyarafinya?
5. Racun ular berbisa tertentu mengandung bungarotoksin α , yang berikatan erat dengan reseptor asetilkolin di membran *motor end-plate*. Apa gejala yang akan terjadi?
6. Jelaskan bagaimana destruksi neuron motorik oleh virus polio atau sklerosis lateral amiotrofik dapat mematikan?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-48)

Christopher K, mengalami nyeri dada jika ia naik tangga ke kantornya di lantai empat atau bermain tenis tetapi tidak mengalami gejala jika tidak melaksanakan aktivitas fisik. Gangguan yang dialaminya didiagnosis sebagai **angina pectoris** (*angina* artinya "nyeri"; *pektoris* artinya "dada"), nyeri jantung yang terjadi ketika aliran darah ke otot jantung tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen otot. Keadaan ini biasanya disebabkan oleh penyempitan pembuluh darah yang mendarahi jantung oleh endapan yang mengandung kolesterol. Sebagian besar orang dengan kelainan ini tidak mengalami nyeri saat istirahat tetapi menderita serangan-serangan

nyeri ketika kebutuhan jantung akan oksigen meningkat, misalnya selama olah raga atau situasi penuh stres yang meningkatkan aktivitas simpatis. Nyeri dada Christopher segera lenyap bila ia segera memakai obat vasodilator misalnya *nitroglicerlin*, yang melemaskan otot polos di dinding pembuluh jantungnya yang menyempit. Akibatnya, pembuluh membuka lebih lebar dan lebih banyak darah dapat mengalir melaluinya. Untuk terapi jangka panjang, dokternya menyatakan bahwa Christopher akan mengalami serangan angina yang lebih jarang dan lebih ringan jika ia menggunakan obat penghambat β_1 , misalnya *metoprolol*, secara teratur. Jelaskan mengapa!

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

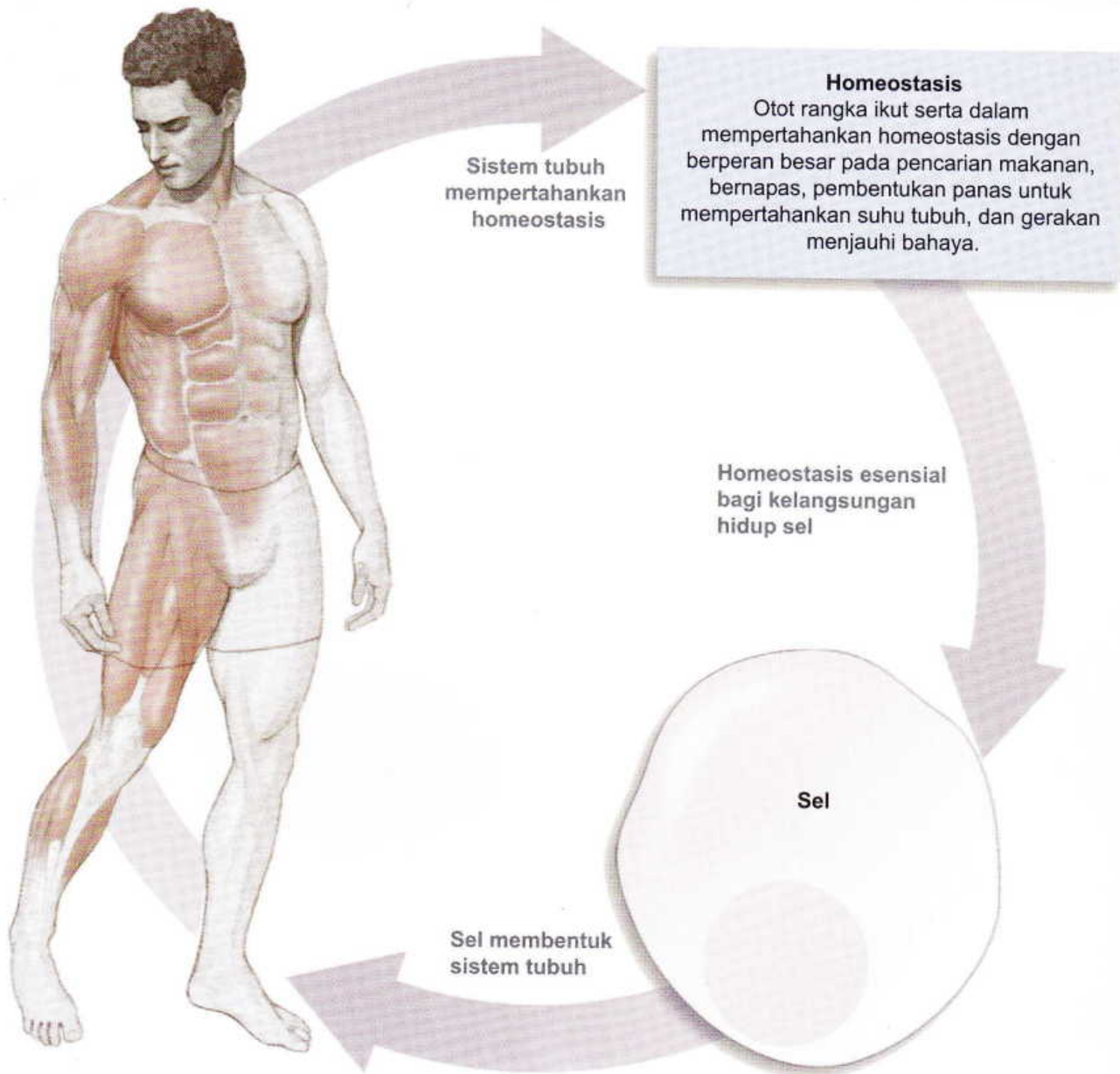
Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 7* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak area *resource*.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *on line* anda di: **<http://infotrac.thomsonlearning.com>**

Sistem Otot



Otot adalah spesialis kontraksi tubuh. **Otot rangka** melekat ke tulang. Kontraksi otot rangka menggerakkan tulang-tulang yang melekat kepadanya sehingga tubuh dapat melakukan berbagai aktivitas motorik. Otot rangka yang menunjang homeostasis mencakup otot-otot yang penting dalam mendapat, mengunyah, dan menelan makanan serta yang esensial untuk bernapas. Kontraksi otot yang menghasilkan panas juga penting dalam mengatur suhu. Otot rangka juga digunakan untuk menggerakkan tubuh menjauhi bahaya.

Kontraksi otot rangka penting untuk aktivitas-aktivitas nonhomeostatik, misalnya menari atau mengoperasikan komputer. **Otot polos** ditemukan di dinding organ berongga dan saluran. Kontraksi terkontrol otot polos mengatur gerakan darah melintasi pembuluh, makanan melintasi saluran cerna, udara melintasi saluran napas, dan urin ke luar tubuh. **Otot jantung** hanya ditemukan di dinding jantung, yang kontraksinya memompa darah ke seluruh tubuh.

Fisiologi Otot

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

STRUKTUR OTOT RANGKA

- Tingkat organisasi di otot
- Komposisi filamen tebal dan tipis

DASAR MOLEKULAR KONTRAKSI OTOT RANGKA

- Mekanisme pergeseran filamen
- Penggabungan eksitasi-kontraksi

MEKANIKA OTOT RANGKA

- Gradasi kontraksi–rekrutmen, penjumlahan, hubungan panjang-tegangan
- Kontraksi isotonik dan isometrik
- Hubungan beban-kecepatan
- Efisiensi otot; produksi panas
- Sistem tuas pada tulang dan otot

METABOLISME OTOT RANGKA DAN JENIS SERAT

- Jalur yang memasok ATP
- Kelelahan otot
- Konsumsi oksigen pascalatihan yang berlebihan
- Jenis serat otot

KONTROL GERAKAN MOTORIK

- Masukan yang mempengaruhi keluaran neuron motorik
- Refleks lokal; gelendong otot; organ tendon Golgi

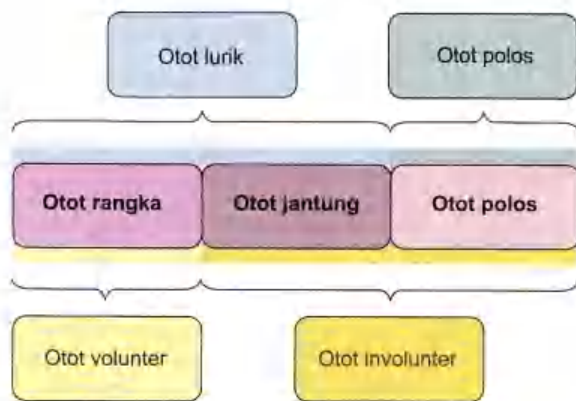
OTOT POLOS DAN JANTUNG

- Otot polos multiunit dan unit tunggal
- Aktivitas miogenik
- Faktor yang memodifikasi aktivitas otot polos; gradasi kontraksi otot polos
- Otot jantung

PENDAHULUAN

Dengan menggerakkan komponen-komponen intrasel tertentu, sel otot dapat menghasilkan tegangan dan memendek, yaitu, berkontraksi. Ingatlah bahwa tiga tipe otot adalah *otot rangka*, *otot jantung*, dan *otot polos* (lihat h. 4). Melalui kemampuan berkontraksinya yang berkembang sempurna, kelompok-kelompok sel otot yang bekerja sama dalam suatu otot dapat menghasilkan gerakan dan melakukan kerja. Kontraksi terkontrol otot memungkinkan (1) terjadinya gerakan bertujuan tubuh keseluruhan atau bagian-bagiannya (misalnya berjalan atau melambatkan tangan), (2) kita memanipulasi benda eksternal (misalnya menyetir atau memindahkan furnitur), (3) terdorongnya atau mengalirnya isi berbagai organ internal berongga (misalnya sirkulasi darah atau mengalirnya makanan melalui saluran cerna), dan (4) kita mengosongkan isi organ tertentu ke lingkungan eksternal (misalnya berkemih atau melahirkan).

Otot membentuk kelompok jaringan terbesar di tubuh, menghasilkan sekitar separuh dari berat tubuh. Otot rangka saja membentuk sekitar 40% berat tubuh pada pria dan 32% pada wanita, dengan otot polos dan otot jantung membentuk 10% lainnya dari berat total. Meskipun ketiga jenis otot secara struktural dan fungsional berbeda namun mereka dapat diklasifikasikan dalam dua cara berlainan berdasarkan karakteristik umumnya (Gambar 8-1). Pertama, otot dikategorisasikan sebagai *lurik* atau *seran-lintang* (otot rangka dan otot jantung) atau *polos* (otot polos), bergantung pada ada tidaknya pita terang gelap bergantian, atau garis-garis, jika otot dilihat di bawah mikroskop cahaya. Kedua, otot dapat dikelompokkan sebagai *volunter* (otot rangka) atau *involunter* (otot jantung dan otot polos), masing-masing bergantung pada apakah otot tersebut disarafi oleh sistem saraf somatik dan berada di bawah kontrol kesadaran, atau disarafi oleh sistem saraf otonom dan tidak berada di bawah kontrol kesadaran (lihat h. 257). Meskipun otot rangka



Gambar 8-1

Kategorisasi otot.

digolongkan sebagai volunter, karena dapat dikontrol oleh kesadaran, namun banyak aktivitas otot rangka juga berada di bawah kontrol involunter bawah-sadar, misalnya aktivitas yang berkaitan dengan postur, keseimbangan, dan gerakan stereotipikal seperti berjalan.

Sebagian besar dari bab ini berisi tentang uraian terperinci otot yang paling banyak dan paling dipahami, otot rangka. Otot rangka membentuk sistem otot. Kita akan memulai dengan pembahasan tentang struktur otot rangka, lalu mengulas bagaimana otot ini bekerja dari tingkat molekul melalui tingkat sel dan akhirnya ke otot keseluruhan. Bab ini diakhiri dengan pembahasan tentang sifat unik otot polos dan otot jantung dibandingkan dengan otot rangka. Otot polos terdapat di seluruh sistem tubuh sebagai komponen organ berongga dan saluran. Otot jantung hanya terdapat di jantung.

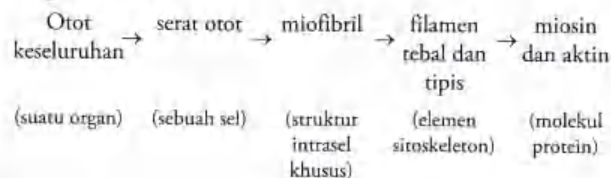
STRUKTUR OTOT RANGKA

Satu sel otot rangka, yang dikenal sebagai **serat otot**, adalah relatif besar, memanjang, dan berbentuk silindris, dengan ukuran garis tengah berkisar dari 10 hingga 100 mikrometer (μm) dan panjang hingga 750.000 μm , atau 2,5 kaki (75 cm), (1 μm = sepersepjuta meter). Otot rangka terdiri dari sejumlah serat otot yang terletak sejajar satu sama lain dan disatukan oleh jaringan ikat (Gambar 8-2a). Serat-serat biasanya terbentang di keseluruhan panjang otot. Selama perkembangan masa mudigah, terbentuk serat-serat otot rangka besar melalui fusi sel-sel yang lebih kecil yang dinamai **mioblas** (*mio* artinya "otot"; *blas* artinya "pembentuk"); karena itu, satu gambaran mencolok adalah adanya banyak nukleus di sebuah sel otot. Fitur lain adalah banyaknya mitokondria, organel penghasil energi, seperti diharapkan pada jaringan seaktif otot rangka dengan kebutuhan energi yang tinggi.

■ Serat otot rangka tampak lurik karena susunan internal yang sangat tertata.

Gambaran struktural utama pada sebuah serat otot rangka adalah banyaknya **miofibril**. Elemen kontraktil khusus ini,

yang membentuk 80% volume serat otot, adalah struktur silindris intrasel dengan garis tengah 1 μm dan terbentang di seluruh panjang serat otot (Gambar 8-2b). Setiap miofibril terdiri dari susunan teratur elemen-elemen sitoskeleton—filamen tipis dan tebal—yang tertata rapi (Gambar 8-2c). **Filamen tebal**, yang bergaris tengah 12 sampai 18 nm dan panjang 1,6 μm , terdiri dari protein *miosin*; sementara **filamen tipis**, yang bergaris tengah 5 sampai 8 nm dan panjang 1,0 μm , terutama dibentuk oleh protein *aktin* (Gambar 8-2d). Tingkat organisasi otot rangka dapat diringkaskan sebagai berikut:

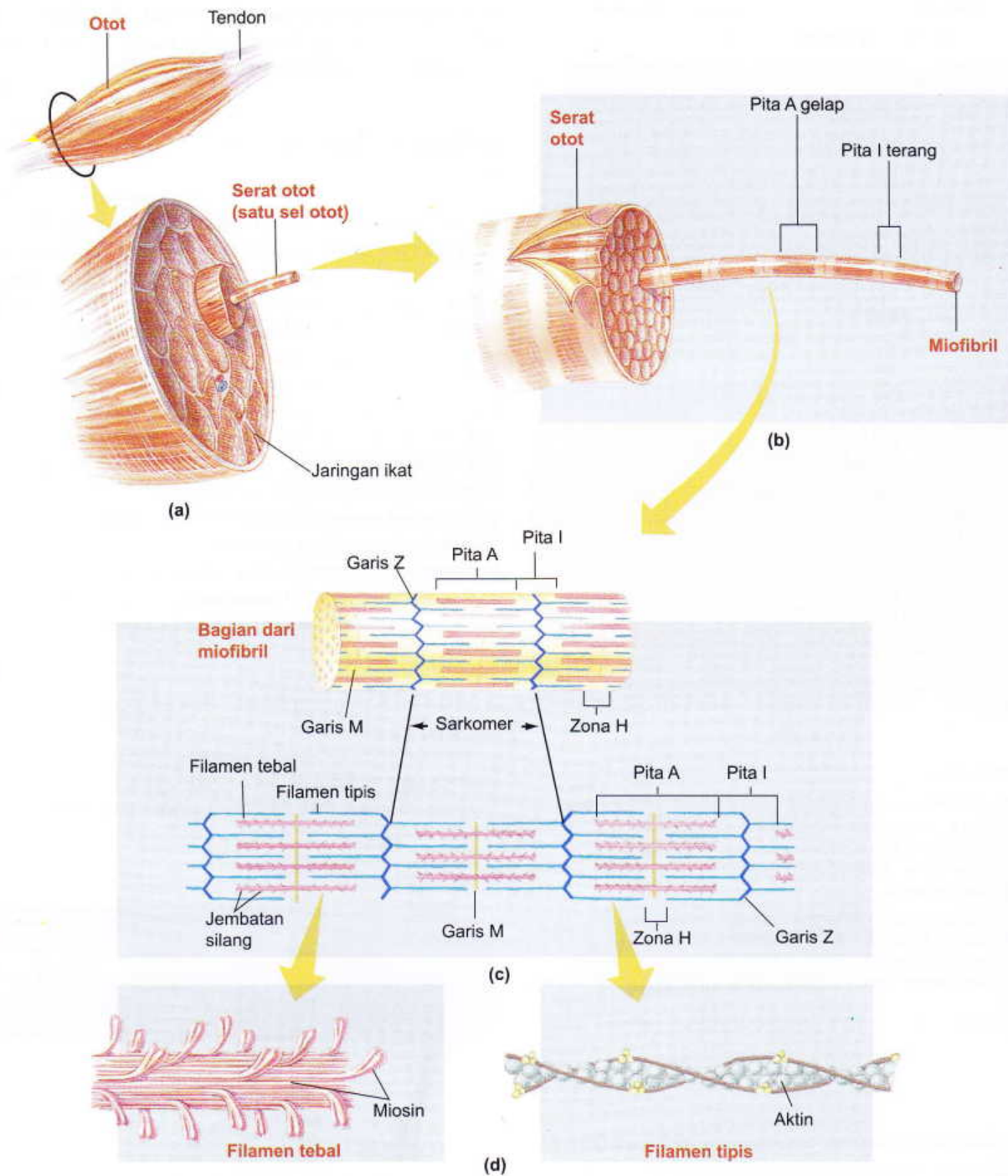


PITA A DAN I

Dilihat dengan mikroskop elektron, sebuah miofibril memperlihatkan pita gelap (**pita A**) dan pita terang (**pita I**) bergantian (Gambar 8-3a). Pita pada semua miofibril tersusun sejajar satu sama lain yang secara kolektif menghasilkan gambaran seran-lintang atau lurik serat otot rangka seperti terlihat di bawah mikroskop cahaya (Gambar 8-3b). Tumpukan filamen tebal dan tipis bergantian yang sedikit tumpang tindih satu sama lain berperan menghasilkan gambaran pita A dan I (Gambar 8-2c).

Pita A dibentuk oleh tumpukan filamen tebal bersama dengan sebagian filamen tipis yang tumpang-tindih di kedua ujung filamen tebal. Filamen tebal hanya terletak di dalam pita A dan terbentang di seluruh lebarnya; yaitu, kedua ujung filamen tebal di dalam suatu tumpukan mendefinisikan batas luar suatu pita A. Daerah yang lebih terang di tengah pita A, tempat yang tidak dicapai oleh filamen tipis, adalah **zona H**. Hanya bagian tengah filamen tebal yang ditemukan di bagian ini. Suatu sistem protein penunjang menahan filamen-filamen tebal vertikal di dalam setiap tumpukan. Protein-protein ini dapat dilihat sebagai **garis M**, yang berjalan vertikal di bagian tengah pita A di dalam bagian tengah zona H.

Pita I terdiri dari bagian filamen tipis sisanya yang tidak menjulur ke dalam pita A. Di bagian tengah setiap pita I terlihat suatu garis vertikal padat **garis Z**. Daerah antara dua garis Z disebut **sarkomer**, yaitu unit fungsional otot rangka. **Unit fungsional** setiap organ adalah komponen terkecil yang dapat melakukan semua fungsi organ tersebut. Karena itu, sarkomer adalah komponen terkecil serat otot yang dapat berkontraksi. Garis Z adalah lempeng sitoskeleton gepeng yang menghubungkan filamen tipis dua sarkomer yang berdekatan. Setiap sarkomer dalam keadaan lemas memiliki lebar sekitar 2,5 μm dan terdiri dari satu pita A utuh dan separuh dari masing-masing dua pita I yang terletak di kedua sisi. Pita I mengandung hanya filamen tipis dari dua sarkomer yang berdekatan tetapi bukan panjang keseluruhan filamen-filamen ini. Selama pertumbuhan, otot bertambah panjang dengan menambahkan sarkomer baru di ujung mio-



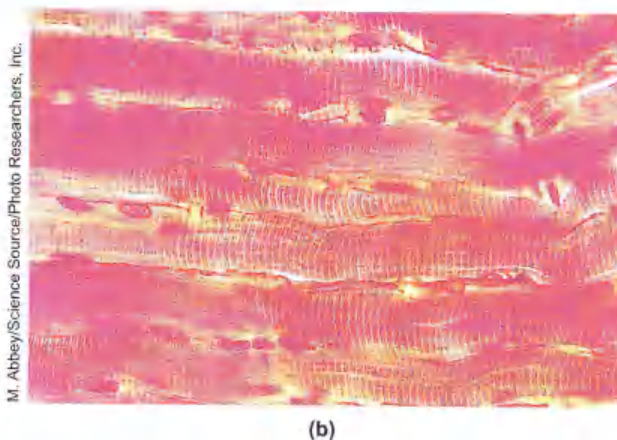
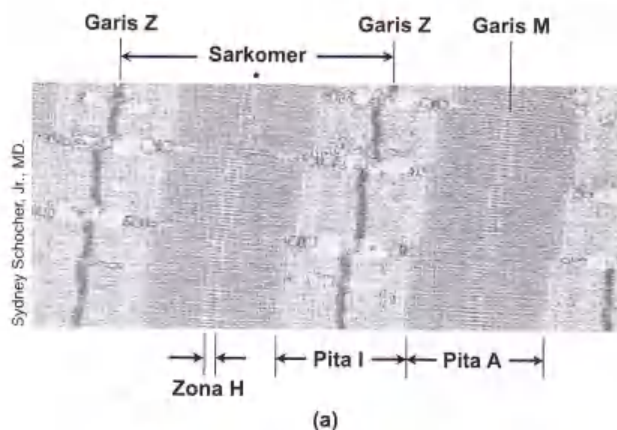
Gambar 8-2

Tingkat organisasi di sebuah otot rangka. (a) Pembesaran potongan melintang sebuah otot utuh. (b) Pembesaran sebuah miofibril di dalam suatu serat otot. (c) Komponen sitoskeleton sebuah miofibril. (d) Komponen protein filamen tebal dan tipis.

fibril, bukan dengan meningkatkan ukuran masing-masing sarkomer.

Di dalam gambar tidak diperlihatkan adanya untai-untai tunggal protein raksasa yang sangat elastik dan dikenal sebagai **titin** yang berjalan di kedua arah dari garis M di sepanjang filamen tebal ke garis Z di ujung sarkomer yang

berlawanan. Titin adalah protein terbesar di tubuh, terbentuk dari hampir 30.000 asam amino. Protein ini memiliki dua fungsi: (1) bersama dengan protein-protein garis M, titin membantu menstabilkan posisi filamen tebal dalam kaitannya dengan filamen tipis; dan (2) dengan berfungsi sebagai pegas, protein ini sangat meningkatkan kelenturan otot.



Gambar 8-3

Gambaran mikroskopik komponen-komponen otot rangka. (a) Gambaran mikroskop elektron sebuah miofibril. Perhatikan pita A dan I. (b) Gambaran mikroskop cahaya pembesaran lemah serat otot rangka. Perhatikan gambaran lurik (seran-lintang).

(Sumber: Dicitak ulang dengan izin dari Sydney Schochet Jr, MD, Professor, Department of Pathology, School of Medicine, West Virginia University, *Diagnostic Pathology of Skeletal Muscle and Nerve*, Gbr. 1-13 [Stamford, CT: Appleton & Lange, 1986].

Yaitu, titin membantu otot yang teregang oleh gaya eksternal kembali secara pasif ke panjang istirahatnya ketika gaya tersebut dihilangkan, seperti pegas yang diregangkan.

JEMBATAN SILANG

Dengan sebuah mikroskop elektron, dapat dilihat adanya **jembatan silang** halus terbentang dari masing-masing filamen tebal menuju filamen tipis sekitar di tempat di mana filamen tebal dan tipis bertumpang tindih (Gambar 8-2c). Secara tiga dimensi, filamen tipis tersusun secara heksagonal di sekitar filamen tebal. Jembatan silang menonjol dari masing-masing filamen tebal di keenam arah menuju filamen tipis di sekitarnya (Gambar 8-4). Setiap filamen tipis, sebaliknya, dikelilingi oleh tiga filamen tebal. Untuk memberi anda gambaran tentang ukuran filamen-filamen ini, sebuah

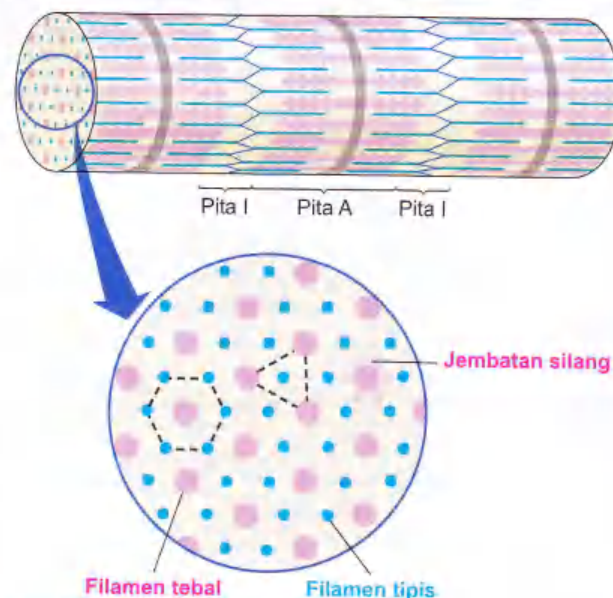
serat otot mungkin mengandung sekitar 16 milyar filamen tebal dan 32 milyar filamen tipis, semua tersusun dalam suatu pola yang sangat rapi di dalam miofibril.

■ Miosin membentuk filamen tebal

Setiap filamen tebal memiliki beberapa ratus molekul miosin yang dikemas dalam susunan spesifik. Molekul **miosin** adalah suatu protein yang terdiri dari dua subunit identik, masing-masing berbentuk seperti stik golf (Gambar 8-5a). Bagian ekor protein saling menjalin seperti batang-batang stik golf yang dipilin satu sama lain, dengan dua bagian globular menonjol di satu ujung. Kedua paruh masing-masing filamen tebal adalah bayangan cermin yang dibentuk oleh molekul-molekul miosin yang terletak memanjang dalam susunan bertumpuk teratur dengan ekor mengarah ke bagian tengah filamen dan kepala globular menonjol keluar pada interval teratur (Gambar 8-5b). Kepala-kepala ini membentuk jembatan silang antara filamen tebal dan tipis. Setiap jembatan silang memiliki dua tempat penting yang krusial bagi proses kontraksi: (1) suatu tempat untuk mengikat aktin dan (2) suatu tempat miosin ATPase (pengurai ATP).

■ Aktin adalah komponen struktural utama filamen tipis.

Filamen tipis terdiri dari tiga protein: *aktin*, *tropomiosin*, dan *troponin* (Gambar 8-6). Molekul **aktin**, protein struktural

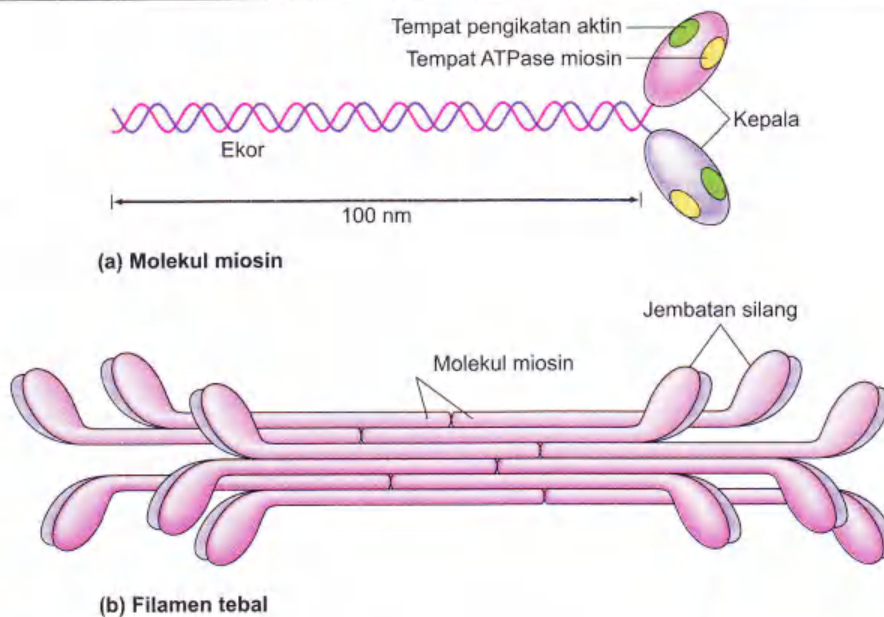


Gambar 8-4

Susunan filamen tebal dan tipis dalam potongan melintang. Gambaran skematik hubungan geometrik antara filamen tebal dan tipis. Perhatikan bahwa tiap filamen tebal dikelilingi oleh enam filamen tipis, dan setiap filamen tipis dikelilingi oleh tiga filamen tebal.

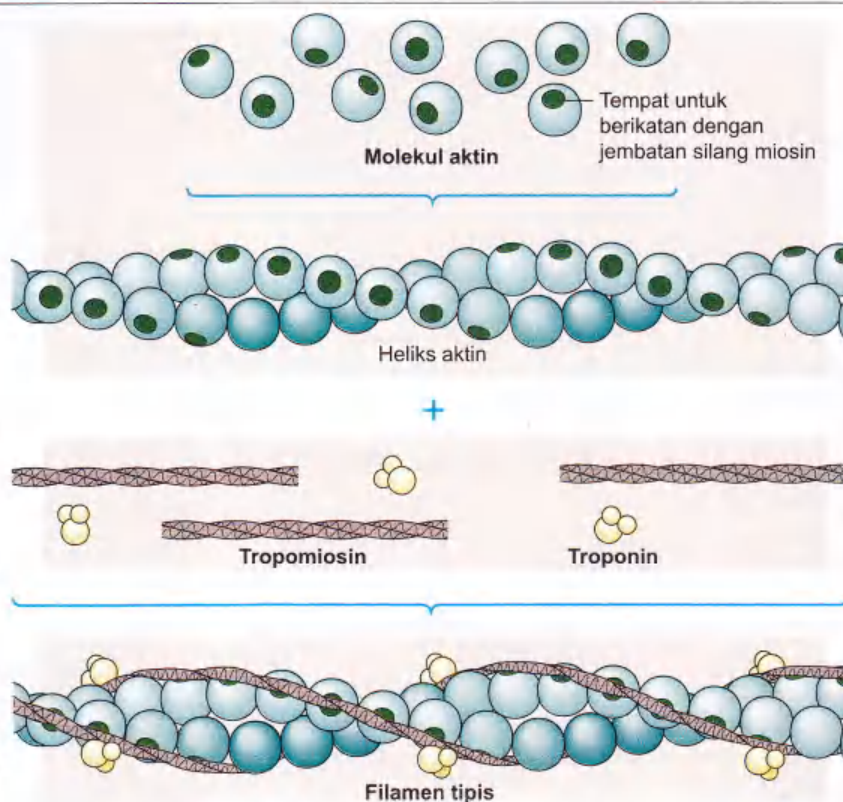
utama filamen tipis, berbentuk bulat. Tulang punggung filamen tipis dibentuk oleh molekul-molekul aktin yang disatukan menjadi dua untai dan saling berpuntir, seperti dua untai kalung mutiara yang dipilin satu sama lain. Setiap molekul

aktin memiliki suatu tempat pengikatan khusus untuk melekatnya jembatan silang miosin. Melalui mekanisme yang segera akan dijelaskan, pengikatan molekul miosin dan aktin di jembatan silang menyebabkan kontraksi serat otot yang



Gambar 8-5

Struktur molekul miosin dan organisasinya dalam filamen tebal. (a) Molekul miosin. Setiap molekul miosin terdiri dari dua subunit identik berbentuk stik golf dengan ekor saling berpilin dan kepala globular, yang masing-masing mengandung tempat pengikatan aktin, dan tempat ATPase miosin, menonjol keluar di salah satu ujung. (b) Filamen tebal. Filamen tebal terbuat dari molekul-molekul miosin yang terletak memanjang sejajar satu sama lain. Separuh berorientasi ke satu arah dan separuh ke arah yang berlawanan. Kepala globular, yang menonjol di interval reguler di sepanjang filamen tebal, membentuk jembatan silang.



Gambar 8-6

Komposisi filamen tipis. Komponen struktural utama filamen tipis adalah dua rantai molekul aktin bulat yang saling berpilin. Molekul tropomiosin (yang terdiri dari tiga subunit bulat kecil) dan molekul troponin yang berbentuk seperti benang tersusun membentuk suatu pita yang terletak di sepanjang alur heliks aktin dan secara fisik menutupi tempat pengikatan di molekul aktin untuk melekatnya jembatan silang miosin (Filamen tipis yang diperlihatkan di sini tidak digambar sesuai proporsinya terhadap filamen tebal di Gambar 8-5. Garis tengah filamen tebal dua sampai tiga kali lebih besar daripada filamen tipis).

memerlukan energi. Karena itu, miosin dan aktin sering disebut **protein kontraktil**, meskipun, seperti akan anda lihat, baik miosin maupun aktin sebenarnya tidak berkontraksi (memendek). Miosin dan aktin tidak khas untuk sel otot tetapi kedua protein ini lebih banyak dan lebih teratur di sel otot (lihat h. 49).

Pada serat otot yang melemas, kontraksi tidak terjadi; aktin tidak dapat berikatan dengan jembatan silang karena posisi dua tipe protein lain – tropomiosin dan troponin – di dalam filamen tipis. Molekul **tropomiosin** adalah protein mirip benang yang terbentang dari ujung ke ujung di samping alur spiral aktin. Pada posisi ini, tropomiosin menutupi bagian aktin yang berikatan dengan jembatan silang, menghambat interaksi yang menghasilkan kontraksi otot. Komponen filamen tipis lainnya, **troponin**, adalah suatu kompleks protein yang terbuat dari tiga unit polipeptida: satu berikatan dengan tropomiosin, satu berikatan dengan aktin, dan yang ketiga dapat berikatan dengan Ca^{2+} .

Ketika troponin tidak terikat dengan Ca^{2+} , protein ini menstabilkan tropomiosin dalam posisinya menutupi tempat pengikatan jembatan silang di aktin (Gambar 8-7a). Ketika Ca^{2+} berikatan dengan troponin, bentuk protein ini berubah sedemikian sehingga tropomiosin terlepas dari posisinya yang menghambat (Gambar 8-7b). Dengan tropomiosin tersingkir, aktin dan miosin dapat berikatan dan berinteraksi di jembatan silang, menyebabkan kontraksi otot. Tropomiosin dan troponin sering disebut **protein regulatorik** karena perannya dalam menutupi (mencegah kontraksi) atau memajukan (memungkinkan kontraksi) tempat pengikatan untuk interaksi jembatan silang antara aktin dan miosin.

DASAR MOLEKULAR KONTRAKSI OTOT RANGKA

Terdapat beberapa hal penting dalam proses kontraksi yang masih perlu dibahas. Bagaimana interaksi jembatan silang antara aktin dan miosin menyebabkan kontraksi otot? Bagaimana potensial aksi suatu otot memicu proses kontraksi ini? Apa sumber Ca^{2+} yang secara fisik mereposisi troponin dan tropomiosin agar terjadi pengikatan jembatan silang? Di bagian ini, kita akan mengalihkan perhatian pada topik-topik tersebut.

■ Sewaktu kontraksi, siklus pengikatan dan penekukan jembatan silang menarik filamen tipis ke arah dalam.

Interaksi jembatan silang antara aktin dan miosin menyebabkan kontraksi otot melalui mekanisme pergeseran filamen.

MEKANISME PERGESERAN FILAMEN

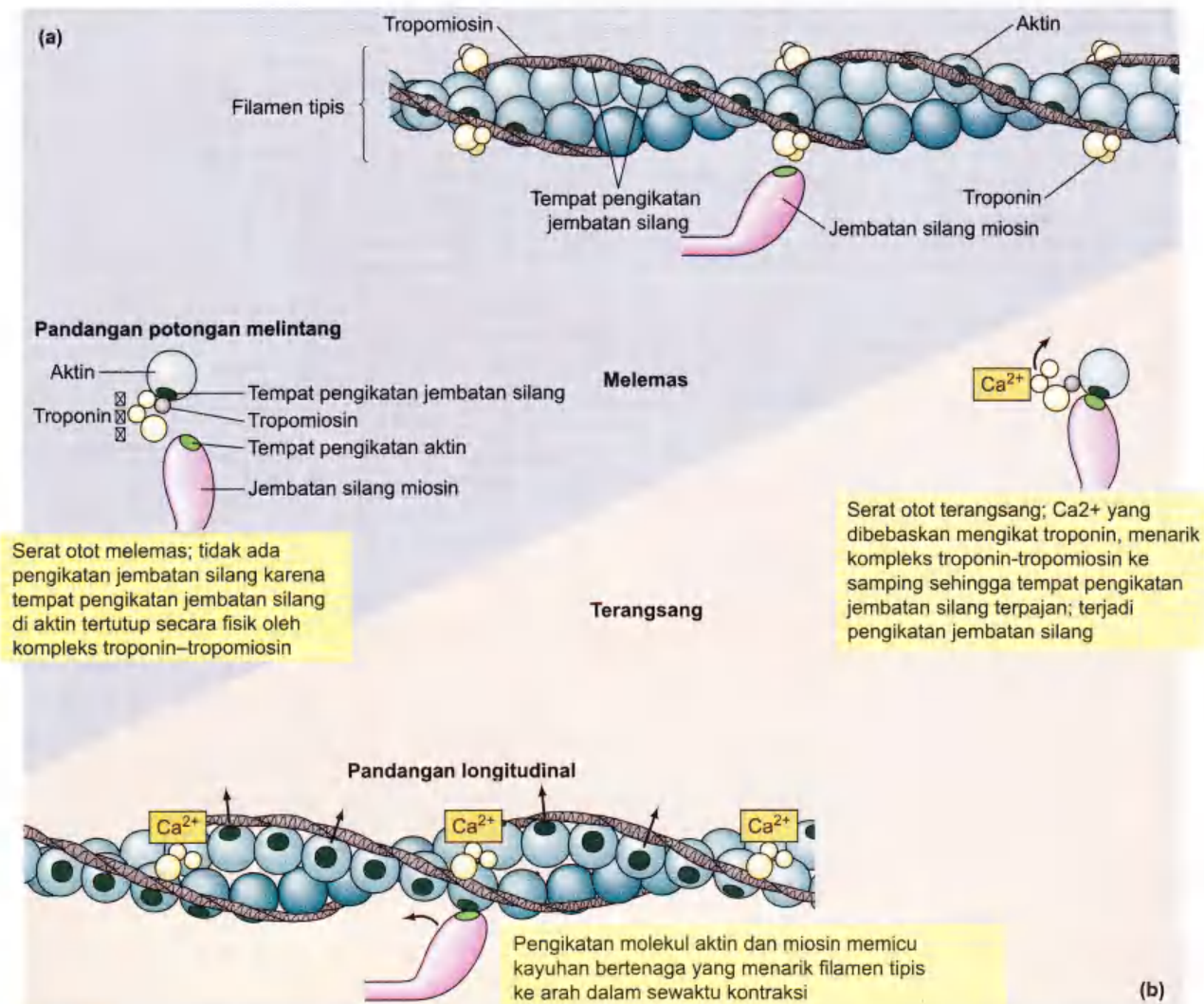
Sewaktu kontraksi, filamen tipis di kedua sisi sarkomer bergeser ke arah dalam terhadap filamen tebal yang diam menuju ke pusat pita A (Gambar 8-8). Sewaktu bergeser ke dalam, filamen tipis menarik garis-garis Z tempat filamen tersebut melekat saling mendekat sehingga sarkomer memendek. Karena semua sarkomer di keseluruhan panjang otot memendek bersamaan maka seluruh serat otot memendek. Ini adalah **mekanisme pergeseran filamen** pada kontraksi otot. Zona H, di bagian tengah pita A yang tidak dicapai oleh filamen tipis, menjadi lebih kecil karena filamen-filamen tipis saling mendekat ketika mereka bergeser semakin ke arah dalam. Pita I, yang terdiri dari bagian filamen tipis yang tidak bertumpang tindih dengan filamen tebal, menyempit ketika filamen-filamen tipis semakin bertumpang tindih dengan filamen tebal sewaktu pergeseran tersebut. Filamen tipis itu sendiri tidak mengalami perubahan panjang sewaktu serat otot memendek. Lebar pita A tidak berubah selama kontraksi, karena lebarnya ditentukan oleh panjang filamen tebal, dan filamen tebal tidak mengalami perubahan panjang selama proses pemendekan otot. Perhatikan bahwa panjang filamen tebal atau tipis tidak berkurang untuk memperpendek sarkomer. Kontraksi dicapai oleh pergeseran saling mendekat filamen-filamen tipis di sisi sarkomer yang berlawanan di antara filamen-filamen tebal.

KAYUHAN BERTENAGA

Aktivitas jembatan silang menarik masuk filamen tipis relatif terhadap filamen tebal yang diam. Sewaktu kontraksi, dengan tropomiosin dan troponin digeser oleh Ca^{2+} , jembatan silang miosin dari filamen tebal dapat berikatan dengan molekul aktin di filamen tipis sekitar. Marilah kita berkonsentrasi pada interaksi satu jembatan silang (Gambar 8-9a). Dua kepala miosin di masing-masing molekul miosin bekerja secara independen, dengan satu kepala melekat ke aktin. Ketika miosin dan aktin berkontak di jembatan silang, jembatan mengalami perubahan bentuk, menekuk ke dalam seolah-olah memiliki engsel, “mengayuh” ke arah bagian tengah sarkomer, seperti mendayung perahu. Inilah yang disebut sebagai **kayuhan bertenaga**, jembatan silang ini menarik masuk filamen-filamen tipis yang melekat ke jembatan silang tersebut. Satu kayuhan bertenaga menarik filamen tipis hanya sepersekian dari jarak pemendekan total. Siklus pengikatan dan penekukan berulang jembatan silang menuntaskan pemendekan.

Pada akhir satu siklus jembatan silang, ikatan antara jembatan silang miosin dan molekul aktin terputus. Jembatan silang kembali ke bentuknya semula dan berikatan dengan molekul aktin berikutnya di belakang mitra aktin pertama. Jembatan silang kembali menekuk untuk menarik filamen tipis lebih jauh, kemudian terlepas dan mengulangi siklus. Siklus berulang kayuhan bertenaga jembatan silang secara suksesif menarik masuk filamen tipis, mirip dengan menarik tambang dengan tangan.

Karena cara molekul-molekul miosin berorientasi di dalam filamen tebal (Gambar 8-9b) maka semua jembatan



Gambar 8-7

Peran kalsium dalam mengaktifkan jembatan silang

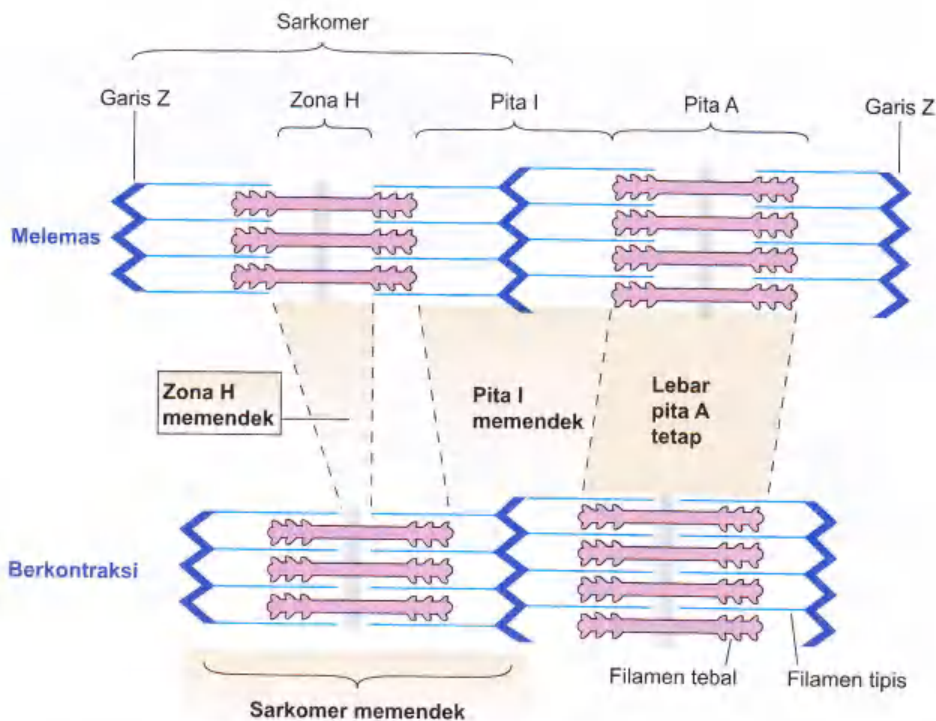
silang mendayung ke arah bagian tengah sarkomer sehingga keenam filamen tipis sekitar di masing-masing ujung sarkomer tertarik ke arah dalam secara bersamaan (Gambar 8-9c). Akan tetapi, jembatan silang yang berikatan dengan suatu filamen tipis tidak mendayung dalam satu kesatuan. Pada setiap saat sewaktu kontraksi, sebagian jembatan silang melekat ke filamen tipis dan sedang mengayuh, sementara yang lain sedang kembali ke konformasinya semula dalam persiapan untuk mengikat molekul aktin lain. Karena itu, sebagian jembatan silang sedang “menahan” filamen aktin sementara yang lain “melepaskan” filamen aktin untuk mengikat filamen aktin lainnya. Jika siklus jembatan silang ini tidak asinkron maka filamen tipis akan bergeser balik ke posisi istirahatnya semula di antara kayuhan.

Bagaimana eksitasi otot mengaktifkan siklus jembatan silang ini? Istilah **penggabungan eksitasi-kontraksi** merujuk kepada serangkaian proses yang mengaitkan eksitasi otot (adanya potensial aksi di serat otot) dengan kontraksi otot (aktivitas jembatan silang yang menyebabkan filamen-

filamen tipis bergeser bersama untuk memperpendek sarkomer). Sekarang kita akan mengalihkan perhatian kita pada penggabungan eksitasi-kontraksi.

■ Kalsium adalah penghubung antara eksitasi dan kontraksi.

Otot rangka dirangsang untuk berkontraksi melalui pelepasan asetilkolin (ACh) di taut neuromuskular antara terminal neuron motorik dan serat otot. Ingatlah bahwa pengikatan ACh dengan *motor end-plate* suatu serat otot menyebabkan perubahan permeabilitas di serat otot, menghasilkan potensial aksi yang dihantarkan ke seluruh permukaan membran sel otot (lihat h. 265). Dua struktur membranosa di dalam serat otot berperan penting dalam menghubungkan eksitasi ke kontraksi ini – *tubulus transversus* dan *retikulum sarkoplasma*. Marilah kita meneliti struktur dan peran masing-masingnya.



Gambar 8-8

Perubahan pola lurik sewaktu proses pemendekan. Sewaktu otot berkontraksi, setiap sarkomer memendek karena filamen-filamen tipis bergeser saling mendekat di antara filamen-filamen tebal sehingga garis-garis Z tertarik semakin mendekat satu sama lain. Lebar pita A tidak berubah sewaktu otot memendek, tetapi pita I dan zona H menjadi lebih pendek.

PENYEBARAN POTENSIAL AKSI MENURUNI TUBULUS T

Di setiap pertemuan antara pita A dan pita I, membran permukaan masuk ke dalam serat otot untuk membentuk **tubulus transversus** (tubulus T), yang berjalan tegak lurus dari permukaan membran sel otot ke dalam bagian tengah serat otot (Gambar 8-10). Karena membran tubulus T bersambungan dengan membran permukaan, maka potensial aksi di membran permukaan juga menyebar turun menelusuri tubulus T, dengan cepat menyalurkan aktivitas listrik permukaan ke bagian tengah serat. Adanya potensial aksi lokal di tubulus T memicu perubahan permeabilitas di anyaman membranosa tersendiri di dalam serat otot, retikulum sarkoplasma.

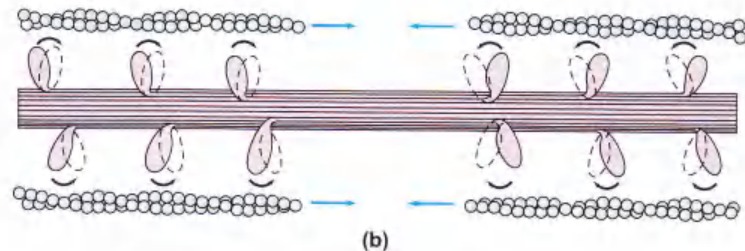
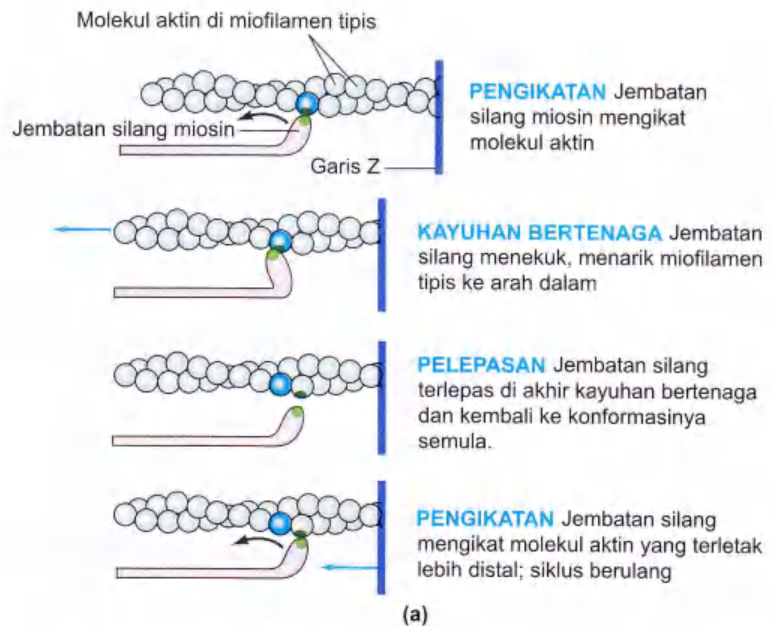
PELEPASAN KALSIUM DARI RETIKULUM SARKOPLASMA

Retikulum sarkoplasma adalah retikulum endoplasma yang dimodifikasi (lihat h. 28) yang terdiri dari anyaman halus kompartemen-kompartemen yang saling berhubungan mengelilingi setiap miofibril seperti sarung/selubung saringan (Gambar 8-10). Anyaman membranosa ini mengelilingi miofibril di seluruh panjangnya tetapi tidak kontinu. Setiap pita A dan setiap pita I dibungkus oleh segmen-segmen terpisah retikulum sarkoplasma. Ujung dari masing-masing segmen membesar untuk membentuk bagian seperti kantung, **sakus lateralis** (dikenal dengan nama lain **sisterna**

terminal), yang dipisahkan dari tubulus T di dekatnya oleh suatu celah sempit (Gambar 8-10 dan 8-11). Kantung lateral retikulum sarkoplasma ini mengandung Ca^{2+} . Penyebaran potensial aksi menuruni tubulus T memicu pelepasan Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma ke dalam sitosol.

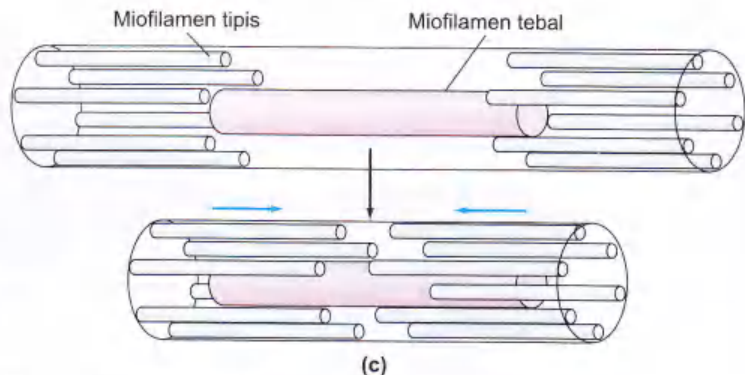
Bagaimana perubahan potensial di tubulus T berkaitan dengan pelepasan Ca^{2+} dari kantung lateral? Terdapat **protein kaki** yang tersusun teratur menonjol dari retikulum sarkoplasma dan terbentang di celah antara kantung lateral dan tubulus T. Setiap protein kaki mengandung empat subunit yang tersusun dalam pola spesifik (Gambar 8-11a). Protein kaki ini tidak saja menjembatani celah tetapi juga berfungsi sebagai *saluran pengeluaran Ca^{2+}* . Saluran Ca^{2+} protein kaki ini juga dikenal sebagai **reseptor rianodin** karena terkunci dalam posisi terbuka oleh bahan kimia tanaman rianodin.

Sepuluh dari protein kaki retikulum sarkoplasma berikatan dengan reseptor komplementer di sisi tubulus T taut. Reseptor tubulus T ini, yang dibentuk dari empat subunit dalam pola yang persis sama seperti yang ada di protein kaki, terletak seperti bayangan cermin berkontak dengan setiap protein kaki yang menonjol dari retikulum sarkoplasma (Gambar 8-11b dan c). Reseptor-reseptor tubulus T ini dikenal sebagai **reseptor dihidropiridin** karena dihambat oleh obat dihidropiridin. Reseptor-reseptor dihidropiridin ini adalah sensor bergerbang voltase. Ketika potensial aksi merambat turun ke tubulus T, depolarisasi lokal mengaktifkan reseptor dihidropiridin yang bergerbang



Gambar 8-9

Aktivitas jembatan silang. (a) Pada setiap siklus jembatan silang, jembatan silang berikatan dengan molekul aktin, menekuk untuk menarik filamen tipis masuk dengan kayuhan bertenaga, kemudian melepaskan ikatannya dan kembali ke konformasinya semula, siap untuk mengulangi siklus. (b) Kayuhan bertenaga semua jembatan silang yang berasal dari satu filamen tebal ditujukan ke bagian tengah filamen tebal tersebut. (c) Setiap filamen tebal dikelilingi di masing-masing ujungnya oleh enam filamen tipis, yang semuanya ditarik ke dalam secara bersamaan melalui siklus jembatan silang sewaktu kontraksi otot.

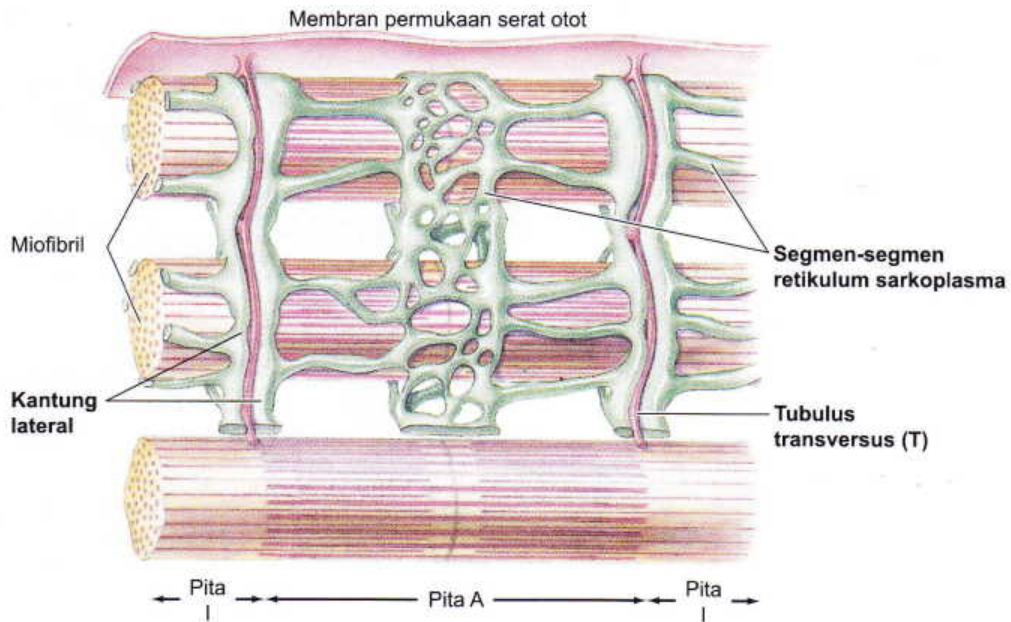


voltase tersebut. Reseptor tubulus T yang aktif tersebut, selanjutnya, memicu pembukaan saluran Ca^{2+} (alias reseptor rianodin alias protein kaki) di kantung lateral retikulum sarkoplasma sekitar. Pembukaan separuh saluran pelepas Ca^{2+} yang berkontak langsung dengan reseptor dihidropiridin memicu pembukaan separuh saluran pelepas Ca^{2+} lainnya yang tidak berkaitan langsung dengan reseptor tubulus T.

Kalsium dibebaskan ke dalam sitosol dari kantung lateral melalui semua saluran pelepas Ca^{2+} yang terbuka tersebut. Dengan sedikit reposisi molekul troponin dan tropomiosin, Ca^{2+} yang dibebaskan tersebut menyebabkan tempat pengikatan di molekul aktin terpajan sehingga dapat berikatan dengan jembatan silang miosin di tempat pengikatan komplemennya (Gambar 8-12).

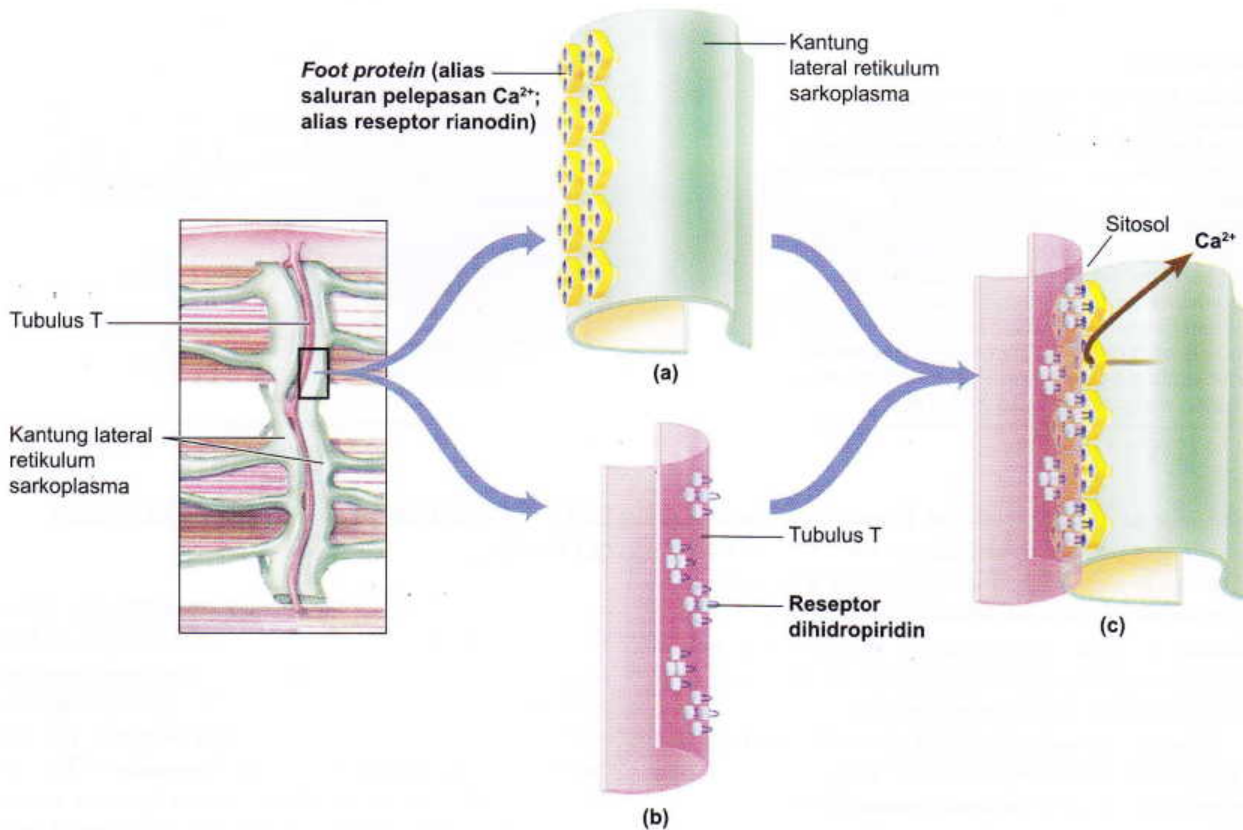
SIKLUS JEMBATAN SILANG YANG DIJALANKAN OLEH ATP

Ingatlah bahwa jembatan silang miosin memiliki dua tempat khusus, tempat untuk mengikat aktin dan tempat ATPase. Yang terakhir ini adalah tempat enzim yang dapat mengikat pembawa energi *adenosin trifosfat* (ATP) dan memecahnya menjadi *adenosin difosfat* (ADP) dan *fosfat inorganik* (Pi), yang dalam prosesnya menghasilkan energi. Penguraian ATP terjadi di jembatan silang miosin sebelum jembatan berikatan dengan molekul aktin (tahap 1 di Gambar 8-13). ADP dan Pi tetap terikat erat ke miosin, dan energi yang dihasilkan disimpan di dalam jembatan silang untuk menghasilkan miosin berenergi tinggi. Sebagai analogi, jembatan silang "dikokang" seperti



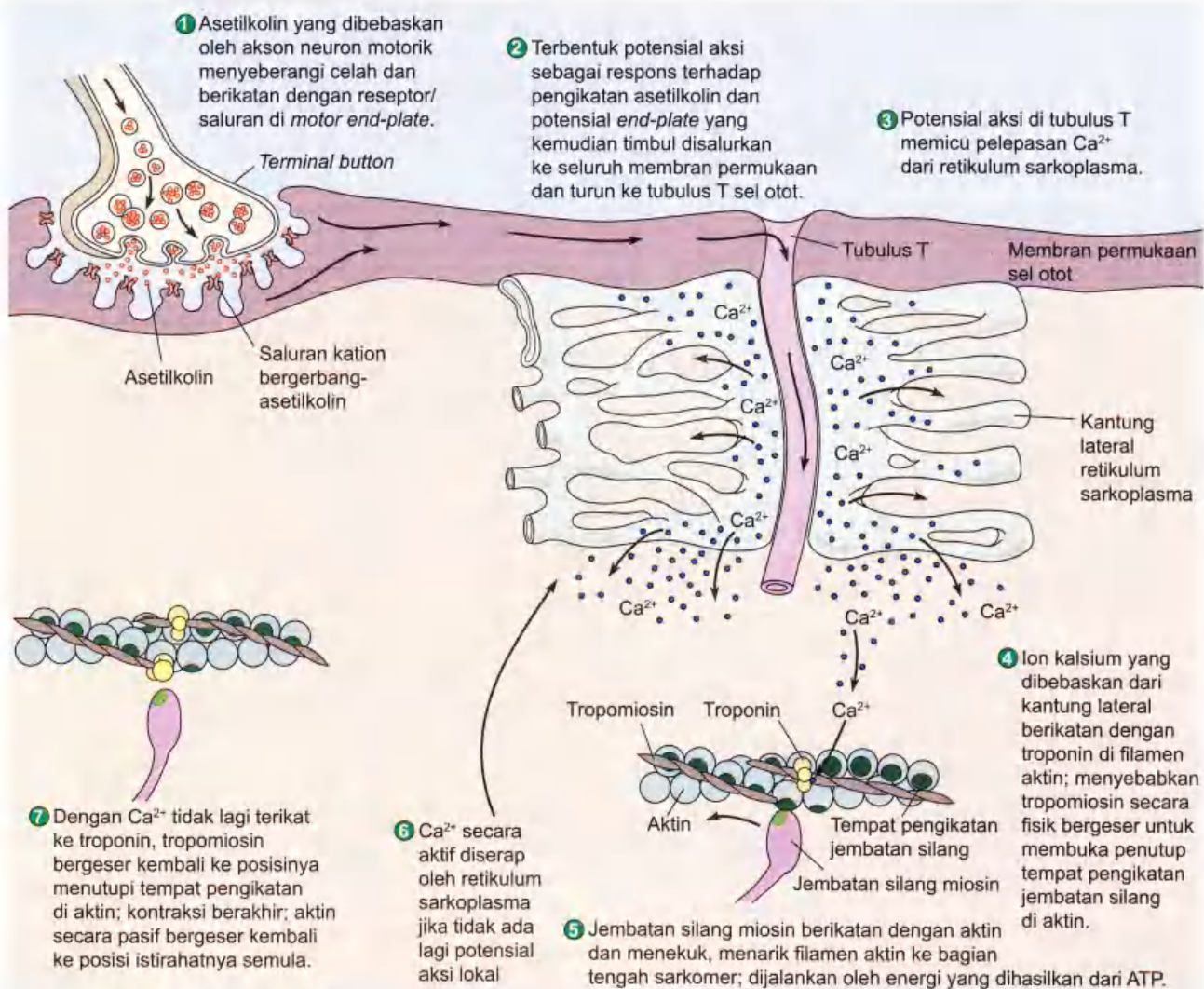
Gambar 8-10

Tubulus T dan retikulum sarkoplasma dalam hubungannya dengan miofibril. Tubulus transversus (T) adalah perluasan membran permukaan yang tegak lurus terhadap permukaan dan masuk jauh ke dalam serat otot di taut antara pita A dan I miofibril. Retikulum sarkoplasma adalah anyaman membranosa halus yang berjalan longitudinal dan mengelilingi setiap miofibril, dengan segmen-segmen terpisah membungkus setiap pita A dan pita I. Ujung setiap segmen membesar untuk membentuk kantung lateral yang terletak di samping tubulus T.



Gambar 8-11

Hubungan antara tubulus T dan kantung lateral retikulum sarkoplasma sekitar



Gambar 8-12

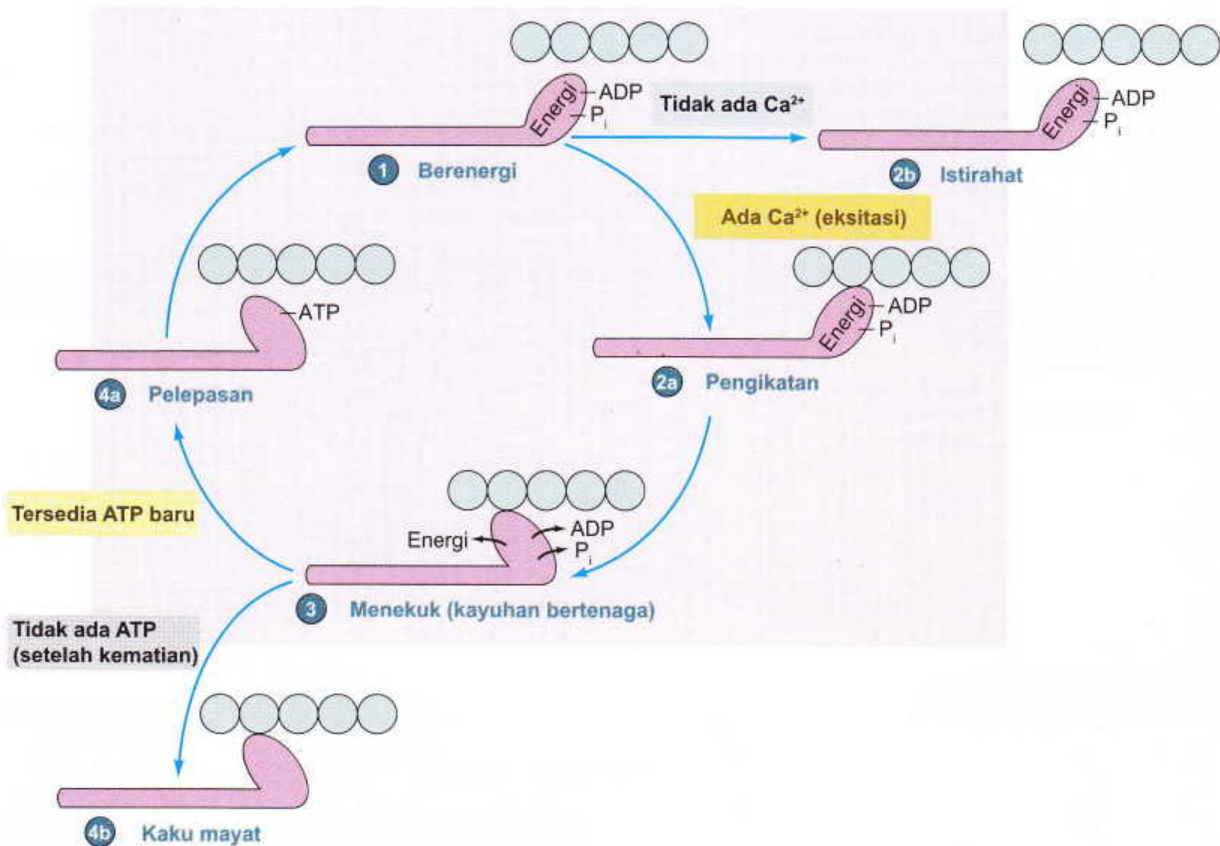
Pelepasan kalsium dalam penggabungan eksitasi-kontraksi. Tahap 1 sampai 5 memperlihatkan kejadian-kejadian yang menyatukan pelepasan neurotransmitter dan eksitasi listrik yang kemudian terjadi di sel otot dengan kontraksi otot. Tahap 6 dan 7 memperlihatkan kejadian-kejadian yang berkaitan dengan relaksasi otot.

senjata, siap diletuskan jika pelatuk ditarik. Ketika serat otot mengalami eksitasi, Ca^{2+} menarik kompleks troponin-tropomiosin menjauhi posisinya yang menyumbat sehingga jembatan silang miosin yang telah berenergi (terkokang) dapat berikatan dengan molekul aktin (tahap 2a). Kontak antara miosin dan aktin ini menyebabkan "pelatuk tertarik", menekuk jembatan silang sehingga dihasilkan kayuhan bertenaga (tahap 3). Para peneliti belum menemukan mekanisme bagaimana energi yang dibebaskan dari ATP disimpan di dalam jembatan silang miosin dan kemudian diubah menjadi energi mekanis berupa kayuhan bertenaga. Selama kayuhan bertenaga, terjadi pembebasan fosfat inorganik dari jembatan silang. Setelah kayuhan bertenaga selesai, ADP dibebaskan.

Jika otot tidak terangsang dan tidak terjadi pembebasan Ca^{2+} maka troponin dan tropomiosin tetap berada dalam

posisinya yang menghambat sehingga aktin dan jembatan silang miosin tidak saling berikatan dan tidak terjadi kayuhan bertenaga (tahap 2b).

Ketika Pi dan ADP dibebaskan dari miosin setelah kontak dengan aktin dan terjadi kayuhan bertenaga, tempat ATPase miosin bebas untuk mengikat molekul ATP lain. Aktin dan miosin tetap berikatan di jembatan silang sampai molekul ATP baru melekat ke miosin pada akhir kayuhan bertenaga. Perlekatan molekul ATP baru memungkinkan jembatan silang terlepas, yang mengembalikannya ke bentuk semula (tidak menekuk), siap untuk melakukan siklus baru (tahap 4a). ATP yang baru melekat tersebut kemudian diuraikan oleh ATPase miosin dan kembali menggerakkan jembatan silang miosin (tahap 1). Pada pengikatan dengan molekul aktin lain, jembatan silang yang baru mendapat



- 1 ATP diuraikan oleh ATPase miosin; ADP dan P_i tetap melekat ke miosin; energi disimpan di jembatan silang.
- 2a Ca²⁺ dibebaskan pada eksitasi; pengaruh inhibitorik dari aktin lenyap sehingga dapat terjadi ikatan dengan jembatan silang.
- 2b Tidak ada eksitasi; tidak terjadi pelepasan Ca²⁺; aktin dan miosin tidak dapat berikatan; tidak terjadi siklus jembatan silang; serat otot tetap berada dalam keadaan istirahat.
- 3 Kayuhan bertenaga jembatan silang terpicu saat miosin dan aktin berkontak; P_i dibebaskan selama dan ADP dibebaskan setelah kayuhan bertenaga.
- 4a Ikatan antara miosin dan aktin terputus sewaktu molekul ATP segar berikatan dengan jembatan silang miosin; konformasi jembatan silang kembali ke normal; ATP terhidrolisis (siklus dimulai kembali dari tahap 1).
- 4b Jika tidak tersedia ATP segar (setelah kematian), maka aktin dan miosin tetap terikat dan menyebabkan kaku mayat.

Gambar 8-13

Siklus jembatan silang

energi tersebut kembali menekuk, demikian seterusnya, secara suksesif menarik masuk filamen tipis untuk menuntaskan kontraksi.

RIGOR MORTIS

CATATAN KLINIS. Perhatikan bahwa ATP baru harus melekat ke miosin agar ikatan jembatan silang antara miosin dan aktin dapat terlepas pada akhir siklus, meskipun selama proses

disosiasi ini ATP tidak terurai. Kebutuhan akan ATP dalam memisahkan miosin dan aktin jelas terlihat dalam **rigor mortis** (kaku mayat), suatu penguncian menyeluruh otot rangka yang dimulai 3 sampai 4 jam setelah kematian dan berakhir dalam waktu sekitar 12 jam. Setelah kematian, konsentrasi Ca²⁺ sitosol mulai meningkat, kemungkinan besar karena membran sel otot inaktif tidak dapat menahan Ca²⁺ ekstrasel dan juga mungkin karena Ca²⁺ keluar dari kantung

lateral. Ca^{2+} ini menggeser ke samping protein-protein regulatorik, menyebabkan aktin berikatan dengan jembatan silang miosin, yang sudah dibekali ATP sebelum kematian. Sel-sel mati tidak lagi dapat menghasilkan ATP sehingga aktin dan miosin, sekali terikat, tidak dapat terlepas, karena sel-sel tersebut tidak memiliki ATP segar. Karena itu filamen tipis dan tebal tetap terikat oleh jembatan silang, menyebabkan otot yang mati menjadi kaku (tahap 4b). Dalam beberapa hari selanjutnya, kaku mayat secara bertahap berkurang akibat protein-protein yang terlibat dalam kompleks rigor mortis mulai terurai.

RELAKSASI

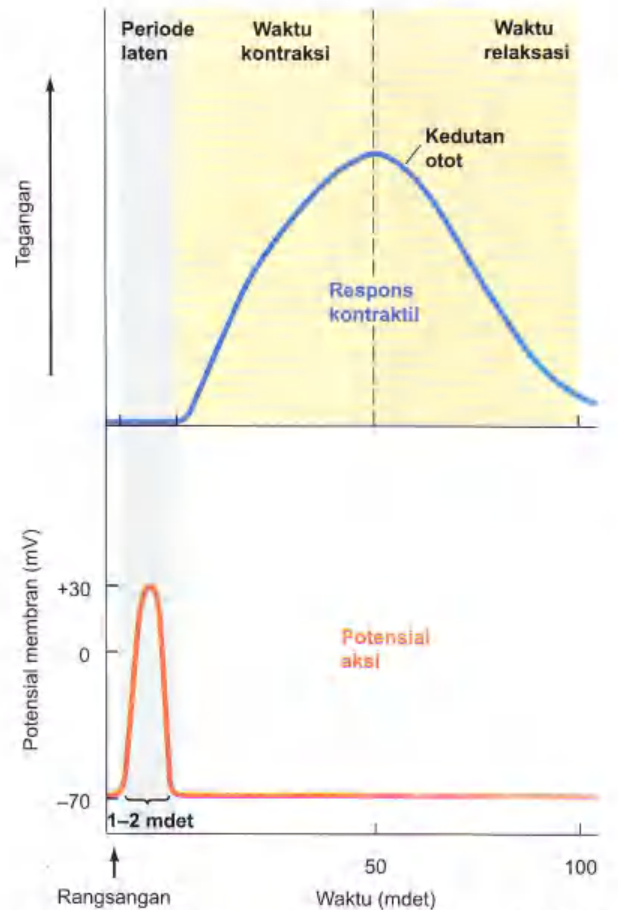
Bagaimana cara otot dalam keadaan normal **melemas**? Seperti halnya potensial aksi di serat otot mengaktifkan proses kontraksi dengan memicu pelepasan Ca^{2+} dari kantung lateral ke dalam sitosol, proses kontraksi dihentikan ketika Ca^{2+} dikembalikan ke kantung lateral saat aktivitas listrik lokal berhenti. Retikulum sarkoplasma memiliki molekul pembawa, *pompa Ca^{2+} -ATPase*, yang memerlukan energi dan secara aktif mengangkut Ca^{2+} dari sitosol untuk memekatkannya di dalam kantung lateral. Ketika asetilkolinesterase menyingkirkan ACh dari taut neuromuskular, potensial aksi serat otot terhenti. Ketika potensial aksi lokal tidak lagi terdapat di tubulus T untuk memicu pelepasan Ca^{2+} , aktivitas pompa Ca^{2+} retikulum sarkoplasma mengembalikan Ca^{2+} yang dilepaskan ke kantung lateral. Hilangnya Ca^{2+} dari sitosol memungkinkan kompleks troponin-tropomiosin bergeser kembali ke posisinya yang menghambat, sehingga aktin dan miosin tidak lagi berikatan di jembatan silang. Filamen tipis, setelah dibebaskan dari siklus perlekatan dan penarikan jembatan silang, kembali secara pasif ke posisi istirahatnya. Serat otot kembali melemas.

Sekarang kita akan membandingkan lama aktivitas kontraktile dengan lama eksitasi, dan kemudian kita beralih ke pembahasan tentang mekanika otot rangka.

■ Aktivitas kontraksi jauh lebih lama daripada aktivitas listrik yang memicunya.

Satu potensial aksi di serat otot rangka hanya berlangsung 1 sampai 2 mdet. Awitan respons kontraktile yang terjadi berada di belakang potensial aksi karena harus terjadi penggabungan eksitasi-kontraksi sebelum aktivitas jembatan silang dapat dimulai. Pada kenyataannya, potensial aksi telah selesai bahkan sebelum perangkat kontraktile bekerja. Penundaan waktu beberapa milidetik antara stimulasi dan awitan kontraksi ini disebut **periode laten** (Gambar 8-14).

Pembentukan tegangan di dalam serat otot, yang ditimbulkan oleh interaksi geser antara filamen tebal dan tipis melalui aktivitas jembatan silang juga memerlukan waktu. Waktu dari awitan kontraksi sampai pembentukan tegangan puncak—**waktu kontraksi**—rata-rata adalah 50 mdet, meskipun waktu ini bervariasi bergantung pada jenis serat otot. Respons kontraksi belum berakhir sampai kantung lateral menyerap kembali semua Ca^{2+} yang dibebaskan sebagai respons



Durasi potensial aksi tidak digambar sesuai skala tetapi diperbesar.

Gambar 8-14

Hubungan potensial aksi dan kedutan otot yang dihasilkannya.

terhadap potensial aksi. Penyerapan kembali Ca^{2+} ini juga memerlukan waktu. Bahkan setelah Ca^{2+} dibersihkan, diperlukan waktu untuk filamen kembali ke posisi istirahatnya. Waktu antara tegangan puncak sampai relaksasi sempurna—**waktu relaksasi**—biasanya berlangsung 50 mdet atau lebih. Karena itu, respons kontraktile keseluruhan terhadap satu potensial aksi dapat berlangsung hingga 100 mdet atau lebih; ini jauh lebih lama daripada durasi potensial aksi yang memicunya (100 mdet dibandingkan dengan 1 sampai 2 mdet). Kenyataan ini penting bagi kemampuan tubuh untuk menghasilkan kontraksi otot dengan kekuatan bervariasi, seperti yang anda dapat ketahui di bagian selanjutnya.

MEKANIKA OTOT RANGKA

Sejauh ini kita telah menjelaskan respons kontraktile di sebuah serat otot. Di tubuh, otot dibentuk oleh kelompok-kelompok serat otot. Kini kita akan mengalihkan perhatian pada kontraksi otot keseluruhan.

■ Otot lengkap adalah kelompok-kelompok serat otot yang disatukan dan melekat ke tulang.

Setiap orang memiliki sekitar 600 otot rangka, yang ukurannya berkisar dari otot mata eksternal yang halus dan mengontrol gerakan mata serta mengandung hanya beberapa ratus serat, hingga otot kaki yang besar dan kuat yang mengandung beberapa ratus ribu serat.

Setiap otot diselubungi oleh jaringan ikat yang menembus dari permukaan ke dalam otot untuk membungkus masing-masing serat otot dan membagi otot menjadi kolom-kolom atau berkas-berkas. Jaringan ikat meluas melewati ujung-ujung otot untuk membentuk **tendon** kolagenosa yang kuat untuk melekatkan otot ke tulang. Tendon dapat cukup panjang, melekat ke suatu tulang yang berjarak dari bagian daging otot. Sebagai contoh, sebagian dari otot yang berperan dalam pergerakan jari tangan terletak di lengan bawah, dengan tendon-tendon panjang menjulur turun untuk melekat ke tulang-tulang jari tangan. (Anda dapat dengan mudah melihat tendon-tendon ini bergerak di punggung tangan anda ketika anda menggerakkan jari-jari tangan). Susunan ini memungkinkan tangan bergerak terampil; jari-jari tangan akan jauh lebih besar dan lebih canggung jika semua otot yang digunakan untuk menggerakkan jari tangan berada di jari itu sendiri.

■ Kekuatan kontraksi suatu otot dapat bervariasi.

Satu potensial aksi di sebuah serat otot menghasilkan kontraksi singkat lemah yang disebut **kedutan**, yang terlalu singkat dan terlalu lemah untuk dapat digunakan dan secara normal tidak berlangsung di tubuh. Serat-serat otot tersusun membentuk otot lengkap, yang berfungsi secara kooperatif untuk menghasilkan kontraksi dengan kekuatan bervariasi dan lebih kuat daripada kedutan. Dengan kata lain, anda dapat mengubah-ubah kekuatan yang anda hasilkan oleh otot yang sama, bergantung pada apakah anda mengambil sehelai kertas, sebuah buku atau karung 50 pon. Dua faktor utama yang dapat diubah-ubah untuk menghasilkan variasi tegangan otot utuh adalah: (1) *jumlah serat otot yang berkontraksi di dalam satu otot* dan (2) *tegangan yang dihasilkan oleh masing-masing serat yang berkontraksi*. Kita akan membahas masing-masing dari kedua faktor ini bergantian.

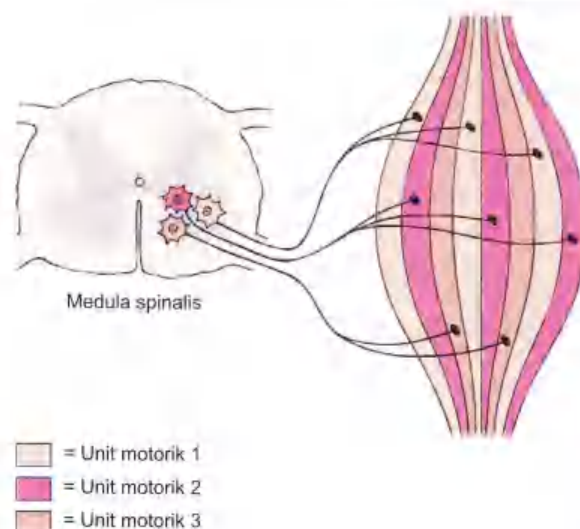
■ Jumlah serat yang berkontraksi di suatu otot bergantung pada tingkat rekrutmen unit motorik.

Semakin besar jumlah serat yang berkontraksi, semakin besar regangan total otot. Karena itu, otot yang lebih besar yang mengandung serat otot lebih banyak jelas dapat menghasilkan tegangan yang lebih besar daripada otot kecil dengan sedikit serat otot.

Setiap otot disarafi oleh sejumlah neuron motorik berbeda. Ketika masuk ke otot, sebuah neuron motorik memben-

tuk cabang-cabang, dengan setiap terminal akson menyarafi satu serat otot (Gambar 8-15). Satu neuron motorik menyarafi sejumlah serat otot, tetapi setiap serat otot hanya disarafi oleh satu neuron motorik. Ketika sebuah neuron motorik diaktifkan, semua serat otot yang disarafinya akan terangsang untuk berkontraksi serentak. Kelompok komponen yang diaktifkan bersama ini—satu neuron motorik plus semua serat otot yang disarafinya—disebut **unit motorik**. Serat-serat otot yang membentuk satu unit motorik tersebar di seluruh otot; karena itu, kontraksi serentak serat-serat tersebut menghasilkan kontraksi otot keseluruhan yang merata meskipun lemah. Setiap otot terdiri dari sejumlah unit motorik yang saling bercampur. Untuk kontraksi lemah suatu otot, hanya satu atau beberapa unit motoriknya yang diaktifkan. Untuk kontraksi yang lebih kuat, lebih banyak unit motorik yang direkrut, atau dirangsang untuk berkontraksi, suatu fenomena yang dikenal sebagai **rekrutmen unit motorik**.

Seberapa besar penambahan kuat kontraksi yang akan terjadi untuk setiap penambahan unit motorik yang direkrut bergantung pada ukuran unit motorik (yaitu, jumlah serat otot yang dikontrol oleh satu neuron motorik). Jumlah serat otot per unit motorik dan jumlah unit motorik per satu otot sangat bervariasi, bergantung pada fungsi spesifik otot. Untuk otot yang menghasilkan gerakan halus yang tepat, misalnya otot mata eksternal dan otot tangan, satu unit motorik mungkin mengandung hanya beberapa lusin serat otot. Karena setiap unit motorik mengandung sedikit serat otot maka setiap unit motorik tambahan yang direkrut hanya sedikit meningkatkan kekuatan kontraksi otot keseluruhan. Unit motorik yang kecil ini memungkinkan kita melakukan kontrol tegangan otot dengan sangat halus. Sebaliknya, di otot yang dirancang untuk gerakan kasar bertenaga, misalnya otot di kaki, satu unit motorik mungkin mengandung 1500 sampai 2000 serat otot. Rekrutmen unit motorik di otot ini menyebabkan penambahan besar pada tegangan otot keselu-



Gambar 8-15

Gambaran skematik unit-unit motorik di sebuah otot rangka.

ruhan. Kontraksi yang lebih kuat dicapai dengan mengorbankan ketepatan gradasi kontrol. Karena itu, jumlah serat otot yang ikut serta dalam upaya kontraktile total suatu otot bergantung pada jumlah unit motorik yang direkrut dan jumlah serat otot per unit motorik di otot tersebut.

Untuk menunda atau mencegah **kelelahan** (ketidakmampuan tubuh mempertahankan tegangan otot dalam tingkat tertentu) selama kontraksi menetap yang hanya melibatkan sebagian dari unit-unit motorik suatu otot, seperti diperlukan bagi otot-otot yang menahan berat tubuh terhadap gaya tarik bumi, berlangsung **rekrutmen asinkron unit-unit motorik**. Tubuh secara bergantian mengaktifkan unit motorik, seperti pergantian di pabrik, untuk memberi unit motorik yang baru bekerja kesempatan beristirahat sementara yang lain mengambil alih. Perubahan ini berlangsung dengan koordinasi terkontrol sehingga kontraksi menetap tersebut terjadi secara mulus tidak menyentak. Rekrutmen unit motorik asinkron hanya dapat terjadi untuk kontraksi submaksimal, saat hanya sebagian dari unit motorik yang harus mempertahankan tingkat tegangan. Selama kontraksi maksimal, ketika semua serat otot harus ikut serta, mustahil dilakukan pergantian aktivitas unit motorik untuk mencegah kelelahan. Ini adalah satu alasan mengapa anda tidak dapat membawa benda berat dengan lama yang sama dengan benda ringan.

Selain itu, jenis serat otot yang diaktifkan bervariasi sesuai tingkat gradasi. Sebagian besar otot terdiri dari campuran tipe serat yang berbeda secara metabolis, sebagian lebih tahan terhadap kelelahan daripada yang lain. Selama aktivitas daya tahan ringan atau sedang (olah raga aerobik), unit-unit motorik yang paling resisten terhadap kelelahan direkrut pertama kali. Serat-serat terakhir yang dipanggil untuk bekerja dalam menghadapi kebutuhan untuk peningkatan tegangan lebih lanjut adalah serat-serat yang paling mudah lelah. Karena itu, seseorang dapat melakukan aktivitas yang memerlukan daya tahan untuk waktu yang lama tetapi hanya dapat secara singkat mempertahankan aktivitas yang memerlukan tenaga penuh. Tentu saja, bahkan serat otot yang paling resisten terhadap kelelahan akhirnya juga akan kelelahan jika diharuskan mempertahankan tingkat tertentu tegangan secara berkepanjangan.

■ Frekuensi stimulasi dapat mempengaruhi tegangan yang dihasilkan oleh masing-masing serat otot.

Ketegangan sebuah otot bergantung tidak saja pada jumlah serat otot yang berkontraksi tetapi juga pada tegangan yang dibentuk oleh masing-masing serat yang berkontraksi tersebut. Berbagai faktor mempengaruhi kekuatan tegangan yang dapat dicapai. Faktor-faktor tersebut mencakup:

1. Frekuensi rangsangan
2. Panjang serat pada awal kontraksi
3. Tingkat kelelahan
4. Ketebalan serat

Kini kita akan meneliti efek frekuensi stimulasi (Faktor-faktor lain dibahas di bagian-bagian selanjutnya).

PENJUMLAHAN KEDUTAN DAN TETANUS

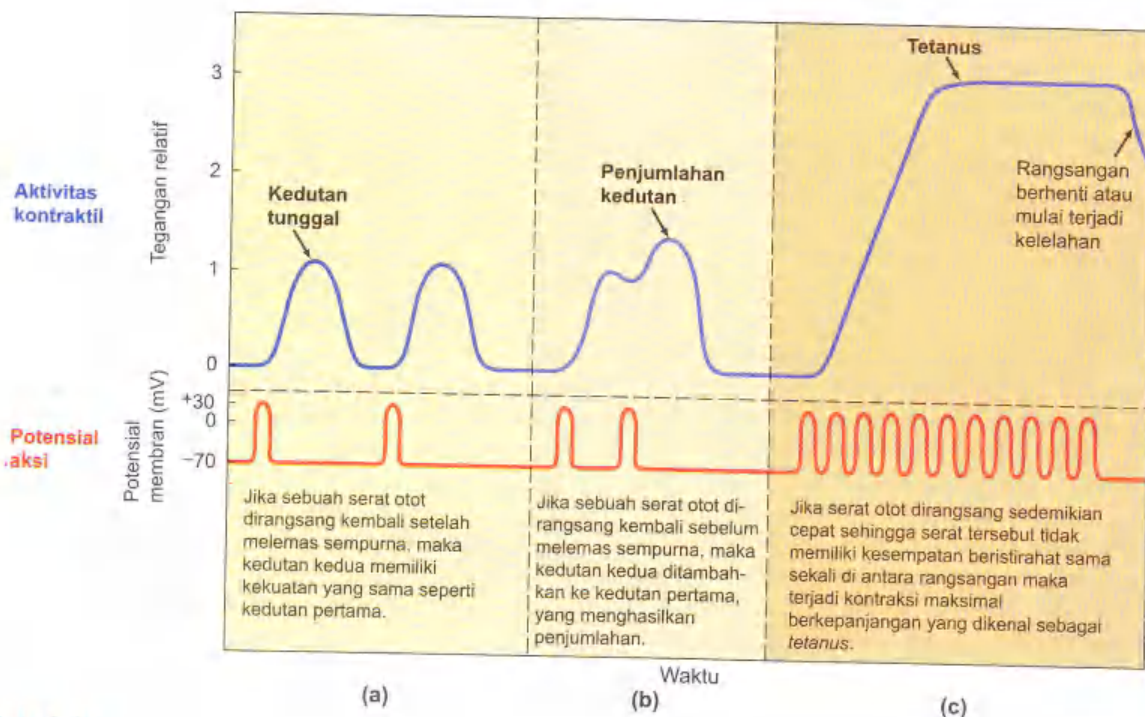
Meskipun satu potensial aksi di sebuah serat otot hanya menghasilkan kedutan, namun dapat dihasilkan kontraksi dengan durasi lebih lama dan regangan lebih besar oleh stimulasi berulang serat otot. Marilah kita lihat apa yang terjadi ketika terbentuk potensial aksi kedua di sebuah serat otot. Jika serat otot telah melemas sempurna sebelum potensial aksi berikutnya timbul, maka akan terbentuk kedutan kedua dengan kekuatan sama seperti yang pertama (Gambar 8-16a). Setiap kali akan terjadi proses eksitasi-kontraksi yang sama dan menghasilkan respons kedutan yang identik. Namun, jika serat otot dirangsang kedua kalinya sebelum serat tersebut mengalami relaksasi sempurna dari kedutan pertama maka potensial aksi kedua menyebabkan respons kontraktile kedua, yang ditambahkan di atas kedutan pertama (Gambar 8-16b). Kedua kedutan dari dua potensial aksi dijumlahkan untuk menghasilkan tegangan serat yang lebih besar daripada yang dihasilkan oleh satu potensial aksi. **Penjumlahan kedutan** ini serupa dengan penjumlahan temporal PPE di neuron pascasinaps (lihat h. 116).

Penjumlahan kedutan hanya dapat terjadi karena durasi potensial aksi (1 sampai 2 mdet) jauh lebih singkat daripada durasi kedutan yang ditimbulkannya (100 mdet). Setelah terbentuk suatu potensial aksi akan timbul periode refrakter singkat saat tidak dapat terjadi potensial aksi berikutnya (lihat h. 107). Karena itu penjumlahan potensial aksi tidak dapat terjadi pada periode ini. Membran harus kembali ke potensial istirahatnya dan pulih dari periode refrakter sebelum potensial aksi berikutnya dapat terjadi. Namun, karena potensial aksi dan periode refrakter telah selesai jauh sebelum kedutan otot yang ditimbulkannya berakhir, maka serat otot dapat dirangsang kembali selagi sebagian aktivitas kontraksi masih berlangsung, untuk menghasilkan penjumlahan respons mekanis.

Jika serat otot dirangsang sedemikian cepat sehingga serat tersebut sama sekali tidak mendapat kesempatan untuk melemas di antara rangsangan maka timbul kontraksi menetap dengan kekuatan maksimal yang dikenal sebagai **tetanus** (Gambar 8-16c). Kontraksi tetanus biasanya tiga sampai empat kali lebih kuat daripada kedutan tunggal. (Jangan mengacaukan tetanus fisiologik ini dengan penyakit tetanus; lihat h. 121).

■ Penjumlahan kedutan terjadi karena peningkatan menetap kalsium di sitosol.

Apa mekanisme penjumlahan kedutan dan tetanus di tingkat sel? Tegangan yang dihasilkan oleh serat otot yang berkontraksi meningkat akibat meningkatnya siklus jembatan silang. Seiring dengan meningkatnya frekuensi potensial aksi, tegangan yang dihasilkan akan semakin besar sampai kontraksi tetanus maksimal tercapai. Sebagai respons terhadap satu potensial aksi, dikeluarkan Ca^{2+} dalam jumlah memadai untuk berinteraksi dengan semua troponin di dalam sel. Akibatnya, semua jembatan silang bebas untuk ikut serta dalam respons kontraktile. Karena itu, bagaimana potensial aksi yang berulang-ulang dapat menghasilkan respons kontraksi yang



Gambar 8-16
Penjumlahan dan tetanus

lebih kuat? Perbedaannya bergantung pada seberapa lama Ca^{2+} tersedia.

Jembatan silang tetap aktif dan terus bersiklus selama tersedia cukup Ca^{2+} agar kompleks troponin-tropomiosin menjauh dari tempat pengikatan jembatan silang di aktin. Setiap kompleks troponin-tropomiosin terbentang sepanjang 7 molekul aktin. Karena itu, pengikatan Ca^{2+} ke satu molekul troponin hanya menyebabkan terpisahnya tujuh tempat pengikatan jembatan silang di filamen tipis.

Segera setelah Ca^{2+} dibebaskan sebagai respons terhadap potensial aksi, retikulum sarkoplasma mulai memompa Ca^{2+} kembali ke kantung lateral. Seiring dengan berkurangnya konsentrasi Ca^{2+} sitosol akibat penyerapan kembali Ca^{2+} oleh kantung lateral, jumlah Ca^{2+} yang ada untuk mengikat troponin menjadi semakin sedikit, sehingga sebagian kompleks troponin dan tropomiosin bergeser balik ke posisinya yang menghambat tempat pengikatan jembatan silang. Karenanya, tidak semua tempat pengikatan jembatan silang tetap tersedia untuk ikut serta dalam proses siklus selama satu kedutan yang dipicu oleh satu potensial aksi. Karena tidak semua jembatan silang berkontak dengan tempat pengikatannya maka kekuatan kontraksi selama satu kedutan tidaklah maksimal.

Jika potensial aksi dan kedutan terpisah cukup jauh dari segi waktu bagi semua Ca^{2+} yang dibebaskan dari respons kontraksi pertama untuk dipompa balik ke dalam kantung lateral di antara dua potensial aksi maka akan terjadi respons kedutan identik akibat potensial aksi kedua. Namun, jika potensial aksi kedua terjadi dan lebih banyak Ca^{2+} yang dibebaskan sementara Ca^{2+} yang telah dibebaskan sebagai respons terhadap potensial aksi pertama masih dalam proses pengembalian, maka konsentrasi Ca^{2+} sitosol akan tetap tinggi. Ketersediaan Ca^{2+} di sitosol

yang berkepanjangan ini memungkinkan penambahan jembatan silang yang ikut serta dalam proses siklus untuk waktu yang lebih lama. Akibatnya, tegangan yang terbentuk semakin tinggi. Seiring dengan meningkatnya frekuensi potensial aksi, durasi peningkatan konsentrasi Ca^{2+} sitosol bertambah, dan karenanya aktivitas kontraktile meningkat sampai kontraksi tetanik maksimal tercapai. Pada tetanus, jumlah maksimum tempat pengikatan jembatan silang tetap terbuka sehingga dapat terjadi siklus jembatan silang dan, sebagai konsekuensinya, pembentukan tegangan mencapai puncaknya.

Karena otot rangka harus dirangsang oleh neuron motorik agar dapat berkontraksi maka sistem saraf berperan kunci dalam mengontrol kekuatan kontraksi. Dua faktor utama yang berada di bawah kontrol untuk menghasilkan gradasi kontraksi adalah *jumlah unit motorik yang dirangsang* dan *frekuensi perangsangannya*. Daerah-daerah otak yang mengendalikan aktivitas motorik mengombinasikan kontraksi tetanik dan rekrutmen unit motorik asinkron untuk menghasilkan gerakan yang mulus bukan menyentak.

Faktor lain yang tidak berada di bawah kontrol saraf secara langsung juga mempengaruhi tegangan yang terbentuk selama kontraksi. Di antaranya adalah panjang serat pada awal kontraksi, yang mengalihkan perhatian kita sekarang.

■ Terdapat panjang otot yang optimal untuk menghasilkan tegangan maksimal.

Terdapat hubungan antara panjang otot sebelum awitan kontraksi dan tegangan tetanik yang kemudian dihasilkan oleh setiap serat pada panjang tersebut. Untuk setiap otot terdapat

panjang optimal (L_0) di mana dapat diperoleh gaya maksimal pada kontraksi tetanik berikutnya. Tegangan yang dicapai selama tetanus akan lebih besar jika dimulai pada panjang optimal otot daripada ketika kontraksi dimulai dengan panjang otot lebih besar atau lebih kecil daripada panjang optimal tersebut. **Hubungan panjang-tegangan** ini dapat dijelaskan oleh mekanisme pergeseran filamen kontraksi otot.

PADA PANJANG OPTIMAL (L_0)

Pada L_0 , ketika dapat dihasilkan tegangan maksimal (titik A di Gambar 8-17), filamen-filamen tipis secara optimal bertumpang tindih dengan regio-regio filamen tebal tempat menonjolnya jembatan silang. Pada panjang ini, jembatan silang yang dapat diakses bagi molekul aktin untuk pengikatan dan penekukan jumlahnya maksimal. Bagian tengah filamen tebal, di mana tidak terjadi tumpang tindih dengan filamen tipis pada L_0 , tidak memiliki jembatan silang; di sini hanya dijumpai ekor miosin.

PADA PANJANG LEBIH BESAR DARIPADA L_0

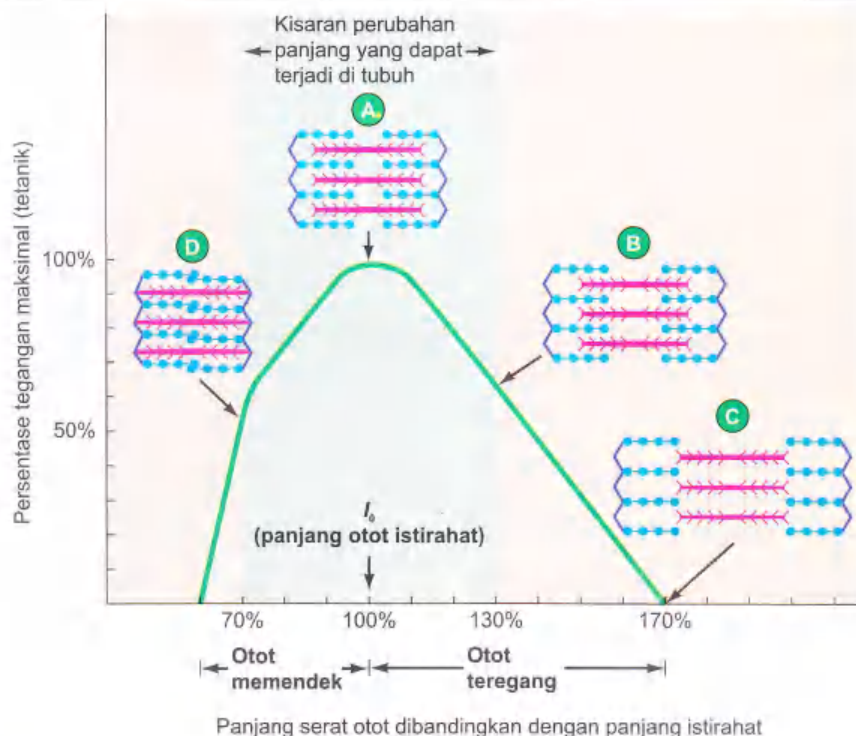
Pada panjang yang lebih besar, misalnya ketika otot secara pasif diregangkan (titik B), filamen tipis tertarik dari antara

filamen-filamen tebal sehingga jumlah tempat aktin yang tersedia untuk mengikat jembatan silang berkurang; yaitu, sebagian dari tempat di aktin dan jembatan silang tidak lagi “berpasangan” sehingga keduanya “tidak terpakai”. Karena aktivitas jembatan silang yang berlangsung lebih sedikit maka tegangan yang terbentuk juga lebih kecil. Pada kenyataannya, ketika otot diregangkan menjadi sekitar 70% lebih panjang daripada L_0 (titik C) filamen-filamen tipis tertarik seluruhnya dari antara filamen-filamen tebal, menghambat aktivitas jembatan silang dan karenanya tidak terjadi kontraksi.

PADA PANJANG LEBIH KECIL DARIPADA L_0

Jika sebelum kontraksi otot lebih pendek daripada L_0 (titik D) maka tegangan yang terbentuk akan lebih kecil karena tiga alasan:

1. Filamen tipis dari sisi sarkomer yang berlawanan menjadi bertumpang tindih dan membatasi kesempatan interaksi jembatan silang dengan aktin.
2. Ujung-ujung filamen tebal tertekan ke garis Z sehingga tidak terjadi pemendekan lebih lanjut.
3. Selain kedua faktor mekanis ini, pada panjang otot yang kurang dari 80% L_0 , tidak banyak Ca^{2+} yang dibebaskan



Gambar 8-17

Hubungan panjang-tegangan. Kontraksi tetanik maksimal dapat dicapai jika suatu serat otot berada pada panjang optimalnya (L_0) sebelum awitan kontraksi, karena ini adalah titik tumpang-tindih optimal jembatan silang filamen tebal dan tempat pengikatan jembatan silang filamen tipis (titik A). Persentase kontraksi tetanik maksimal yang dapat dicapai berkurang ketika panjang otot lebih besar atau lebih kecil daripada L_0 sebelum kontraksi. Jika lebih panjang, lebih sedikit tempat pengikatan di filamen tipis yang dapat berikatan dengan jembatan silang filamen tebal, karena filamen tipis tertarik menjauh dari antara filamen-filamen tebal (titik B dan C). Ketika serat lebih pendek, lebih sedikit tempat pengikatan filamen tipis yang terpajan ke jembatan silang filamen tebal karena filamen-filamen tebal bertumpang tindih (titik D). Juga, pemendekan dan pembentukan tegangan lebih lanjut terhambat karena filamen-filamen tebal menekan garis Z (titik D). Di tubuh, panjang otot istirahat adalah di L_0 . Selain itu, karena restriksi yang ditimbulkan oleh perlekatan ke tulang, panjang otot tidak dapat bervariasi lebih dari 30% L_0 di kedua arah (kisaran dalam warna hijau muda). Di batas-batas luar dari kisaran ini, otot masih dapat mencapai sekitar 50% dari kontraksi tetaniknya.

selama penggabungan eksitasi-kontraksi oleh sebab-sebab yang belum diketahui. Selain itu, oleh mekanisme yang belum jelas, kemampuan Ca^{2+} mengikat troponin dan menarik kompleks troponin-tropomiosin ke samping berkurang pada panjang otot yang kecil. Karena itu, lebih sedikit bagian aktin yang terpajan untuk ikut serta dalam aktivitas jembatan silang.

KETERBATASAN PANJANG OTOT

Panjang ekstrim otot yang mencegah terbentuknya tegangan hanya terjadi pada kondisi percobaan, ketika suatu otot diangkat dan dirangsang pada berbagai panjang. Di tubuh otot-otot memiliki letak sedemikian rupa sehingga panjangnya dalam keadaan melemas mendekati panjang optimalnya; karena itu, otot umumnya dapat mencapai kontraksi tetanik hampir maksimal. Karena perlekatan ke tulang menimbulkan pembarasan, maka otot tidak dapat diregangkan atau diperpendek lebih dari 30% panjang optimal istirahatnya, dan biasanya otot berubah jauh lebih kecil daripada 30% panjang normalnya. Bahkan pada batas-batas luar (130% dan 70% l_0), otot masih tetap dapat menghasilkan separuh dari tegangan maksimalnya.

Faktor-faktor yang mempengaruhi berapa besar tegangan yang dapat dihasilkan oleh suatu serat otot yang telah kita bahas sejauh ini—frekuensi rangsangan dan panjang otot pada awal kontraksi—dapat bervariasi dari kontraksi ke kontraksi. Penentu lain tegangan serat otot—kemampuan metabolik serat relatif terhadap ketahanan akan kelelahan dan ketebalan serat—tidak bervariasi dari kontraksi ke kontraksi tetapi bergantung pada jenis serat dan dapat dimodifikasi setelah suatu periode waktu. Setelah kita menyelesaikan pembahasan kita tentang mekanika otot rangka, kita akan membahas tentang faktor-faktor ini dalam pembahasan selanjutnya, pada metabolisme otot rangka dan jenis serat.

■ Tegangan otot disalurkan ke tulang sewaktu komponen kontraktil mengencangkan komponen seri elastik.

Tegangan diproduksi secara internal di dalam sarkomer, yang dianggap sebagai **komponen kontraktil** otot, akibat aktivitas jembatan silang dan pergeseran filamen. Namun, sarkomer tidak melekat langsung ke otot. Tegangan yang dihasilkan oleh elemen-elemen kontraktil ini harus disalurkan ke tulang melalui jaringan ikat dan tendon sebelum tulang dapat digerakkan. Jaringan ikat dan tendon, serta komponen lain otot, misalnya titin intrasel, memiliki elastisitas pasif dengan derajat tertentu. Jaringan nonkontraktil ini disebut **komponen seri elastik** otot; komponen ini berlaku seperti pegas yang dapat diregangkan dan diletakkan di antara elemen-elemen internal penghasil tegangan dan tulang yang akan digerakkan melawan suatu beban eksternal (Gambar 8-18). Memendeknya sarkomer meregangkan komponen seri elastik. Tegangan otot disalurkan ke tulang melalui pengencangan komponen seri elastik ini. Gaya yang dikenakan ke tulang ini menggerakkan tulang melawan beban.

Otot biasanya melekat ke paling sedikit dua tulang berbeda melewati suatu sendi melalui tendon yang berjalan dari kedua ujung otot (Gambar 8-19). Ketika otot memendek sewaktu kontraksi, posisi sendi berubah karena satu tulang bergerak relatif terhadap tulang yang lain—sebagai contoh, fleksi (penekukan) sendi siku oleh kontraksi otot biseps dan ekstensi (pelurusan) siku oleh kontraksi otot triseps. Ujung otot melekat ke bagian tulang yang lebih stasioner disebut **origo**, dan ujung yang melekat ke bagian tulang yang bergerak disebut **insersi**.

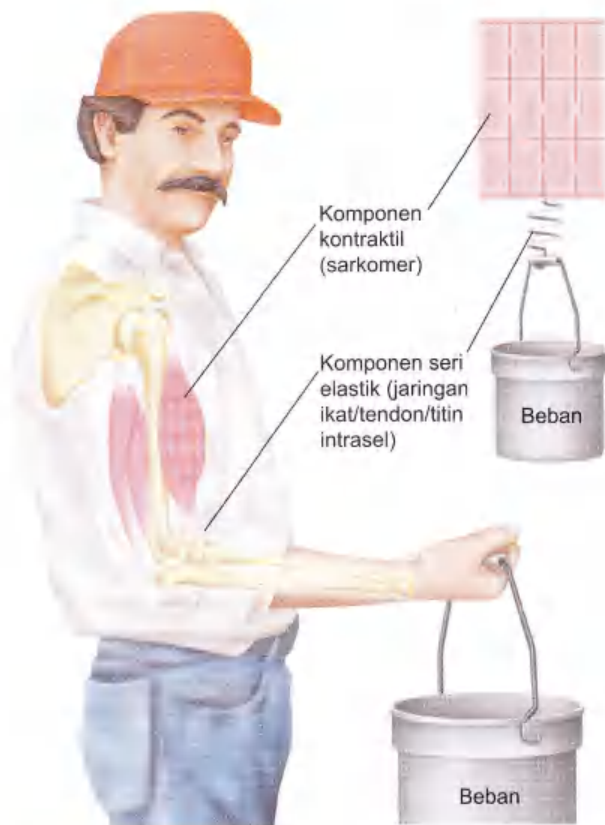
Namun, tidak semua kontraksi otot memperpendek otot dan menggerakkan tulang. Agar otot memendek sewaktu berkontraksi maka tegangan yang terbentuk di otot harus melebihi gaya-gaya yang melawan gerakan tulang tempat insersi otot tersebut. Pada kasus fleksi sendi siku, gaya yang melawan, atau **beban**, adalah benda yang sedang diangkat. Ketika anda menekuk siku tanpa mengangkat benda eksternal, maka tetap akan ada beban, meskipun kecil—berat lengan bawah anda yang digerakkan melawan gaya gravitasi.

■ Dua jenis utama kontraksi adalah isotonik dan isometrik.

Terdapat dua jenis kontraksi, bergantung pada apakah panjang otot berubah selama kontraksi. Pada **kontraksi isotonik**, tegangan otot tidak berubah sementara panjang otot berubah. Pada **kontraksi isometrik**, otot tidak dapat memendek sehingga terbentuk tegangan dengan panjang otot tetap. Proses-proses internal yang sama terjadi baik pada kontraksi isotonik maupun isometrik: eksitasi otot mengaktifkan proses kontraktil pembentuk tegangan; jembatan silang mulai bersiklus; dan pergeseran filamen memperpendek sarkomer, yang meregangkan komponen seri elastik untuk menghasilkan gaya di tulang tempat insersi otot.

Dengan mengambil biseps anda sebagai contoh, anggaplah anda akan mengangkat sebuah benda. Ketika tegangan yang terbentuk di biseps anda telah cukup besar untuk mengatasi berat benda di tangan anda maka anda dapat mengangkat benda tersebut, dengan keseluruhan otot memendek dalam prosesnya. Karena berat benda tidak berubah ketika diangkat maka tegangan otot tetap konstan selama periode pemendekan. Ini adalah **kontraksi isotonik** (secara harfiah, “tegangan tetap”). Kontraksi isotonik digunakan untuk menggerakkan tubuh dan untuk memindahkan benda eksternal.

Apa yang terjadi ketika anda mencoba mengangkat suatu benda yang terlalu berat bagi anda (yaitu, jika tegangan yang anda mampu bentuk di otot-otot lengan anda lebih kecil daripada yang dibutuhkan untuk mengangkat benda tersebut)? Dalam hal ini, otot tidak dapat memendek dan mengangkat benda dan panjangnya konstan meskipun terbentuk tegangan sehingga terjadi **kontraksi isometrik** (“panjang tetap”). Selain terjadi ketika beban terlalu berat, kontraksi isometrik terjadi ketika tegangan yang terbentuk di otot secara sengaja dibuat lebih kecil daripada yang dibutuhkan untuk memindahkan benda. Dalam hal ini, tujuannya adalah untuk menjaga panjang otot tetap meskipun otot



Gambar 8-18

Hubungan antara komponen kontraktile dan komponen seri elastik dalam menyalurkan tegangan otot ke tulang. Tegangan otot disalurkan ke tulang melalui peregangan dan pengencangan jaringan ikat elastik otot dan tendon akibat pemendekan sarkomer yang ditimbulkan oleh siklus jembatan silang.

tersebut dapat menghasilkan tegangan yang lebih besar. Kontraksi isometrik submaksimal ini penting untuk mempertahankan postur (misalnya menjaga tungkai lurus ketika berdiri) dan menopang benda dalam posisi tetap. Selama suatu gerakan, otot dapat berubah antara kontraksi isotonik dan isometrik. Sebagai contoh, ketika anda mengambil sebuah buku untuk dibaca, biceps anda mengalami kontraksi isoto-

nik ketika anda mengangkat buku tersebut, tetapi kontraksi menjadi isometrik ketika anda berhenti untuk memegang buku di depan anda.

KONTRAKSI ISOTONIK KONSENTRIK DAN EKSENTRIK

Terdapat dua jenis kontraksi isotonik—*konsentrik* dan *eksentrik*. Pada keduanya, panjang otot berubah pada tegangan konstan. Namun, pada **kontraksi konsentrik**, otot memendek sementara pada **kontraksi eksentrik** otot memanjang, karena diregangkan oleh suatu gaya eksternal selagi berkontraksi. Pada kontraksi eksentrik, aktivitas kontraktile menahan peregangan. Salah satu contoh adalah menurunkan suatu beban ke lantai. Selama tindakan ini, serat-serat otot biceps memanjang tetapi tetap berkontraksi untuk melawan peregangan. Tegangan ini menopang berat benda.

KONTRAKSI LAIN

Kontraksi yang terjadi di tubuh tidak terbatas hanya pada kontraksi isotonik dan isometrik. Panjang dan tegangan otot sering bervariasi di seluruh rentang gerakan. Bayangkanlah tindakan menarik busur dan panahnya. Tegangan di otot biceps anda terus meningkat untuk mengatasi peningkatan progresif resistensi seiring dengan semakin melengkungnya busur. Pada saat yang sama, otot secara progresif memendek ketika anda menarik busur semakin ke belakang. Kontraksi semacam ini tidak terjadi pada tegangan atau panjang yang konstan.

Beberapa otot rangka tidak melekat ke tulang di kedua ujungnya tetapi tetap menghasilkan gerakan. Sebagai contoh, otot lidah tidak melekat di ujung bebasnya. Kontraksi isotonik otot-otot lidah menggerakkan ujung bebas lidah untuk berbicara dan makan. Otot-otot mata eksternal melekat ke tengkorak di origonya tetapi ke mata sebagai insersinya. Kontraksi isotonik otot-otot ini menghasilkan gerakan mata yang memungkinkan kita mengikuti gerakan benda bergerak, membaca, dan sebagainya. Beberapa otot rangka sama sekali tidak melekat ke tulang dan sebenarnya mencegah gerakan. Otot tersebut adalah cincin otot rangka yang dikontrol secara sadar dan dikenal sebagai sfingter, yang menjaga pintu keluar urin dan feses dari tubuh dengan berkontraksi secara isotonik.



Gambar 8-19

Fleksi dan ekstensi sendi siku.

Kecepatan pemendekan berkaitan dengan beban.

Beban juga merupakan penentu penting **kecepatan** pemendekan (Gambar 8-20). Selama kontraksi konsentrik, semakin besar beban, semakin rendah kecepatan saat sebuah serat otot (sejumlah serat-serat kontraktile suatu otot) memendek. Kecepatan pemendekan maksimal jika tidak terdapat beban eksternal, secara progresif menurun dengan bertambahnya beban, dan turun hingga nol (tidak terjadi pemendekan-kontraksi isometrik) ketika beban tidak dapat diatasi oleh tegangan tetanik maksimal. Anda sering mengalami **hubungan beban-kecepatan** ini. Anda dapat mengangkat benda-benda ringan dengan cepat, sementara untuk mengangkat benda yang sangat berat diperlukan waktu lama, walaupun bisa. Hubungan antara beban dan kecepatan pemendekan ini adalah sifat mendasar otot, mungkin karena diperlukan waktu lebih lama bagi jembatan silang untuk mengayuh melawan beban yang lebih besar.

Sementara untuk kontraksi *konsentrik* beban dan kecepatan untuk pemendekan berbanding *terbalik*, untuk kontraksi *eksentrik* beban dan kecepatan untuk pemanjangan berbanding *lurus*. Semakin besar gaya eksternal (beban) yang meregangkan otot yang sedang berkontraksi untuk menahan regangan, semakin besar kecepatan pemanjangan otot, kemungkinan besar karena beban memutuskan sebagian dari perlekatan jembatan silang.

Meskipun otot dapat melakukan kerja, namun sebagian besar energi diubah menjadi panas.

Otot melakukan kerja dalam arti fisika hanya jika benda digerakkan. **Kerja** didefinisikan sebagai gaya dikali jarak. **Gaya** dapat disamakan dengan tegangan otot yang diperlukan untuk mengatasi beban (berat benda). Karena itu besar kerja yang dilakukan oleh otot yang berkontraksi bergantung pada seberapa besar berat benda dan seberapa jauh benda

tersebut dipindahkan. Pada kontraksi isometrik ketika benda tidak berpindah, efisiensi kontraksi otot sebagai penghasil kerja eksternal adalah nol. Semua energi yang dikonsumsi oleh otot sewaktu kontraksi diubah menjadi panas. Pada kontraksi isotonik, efisiensi otot adalah sekitar 25%. Dari energi yang digunakan oleh otot selama kontraksi, 25% direalisasikan sebagai kerja eksternal sementara 75% sisanya diubah menjadi panas.

Banyak dari panas ini tidak benar-benar disia-siakan dalam arti fisiologis karena panas tersebut digunakan untuk mempertahankan suhu tubuh. Pada kenyataannya, menggigil—suatu bentuk kontraksi otot rangka yang diinduksi secara involunter—adalah mekanisme untuk meningkatkan produksi panas pada keadaan dingin. Olah raga berat pada hari yang panas, sebaliknya, dapat menyebabkan panas tubuh berlebihan, karena mekanisme pengeluaran panas normal mungkin tidak mampu mengompensasi peningkatan produksi panas ini (Bab 17).

Unit interaktif otot rangka, tulang, dan sendi membentuk sistem tuas.

Sebagian besar otot rangka melekat ke tulang melewati sendi, membentuk sistem tuas. **Tuas** adalah struktur kaku yang mampu bergerak mengelilingi suatu titik sumbu yang dikenal sebagai **fulkrum**. Di tubuh, tulang berfungsi sebagai tuas, sendi sebagai fulkrum, dan otot rangka menghasilkan gaya untuk menggerakkan tulang. Bagian tuas antara fulkrum dan titik tempat gaya ke atas terbentuk disebut **lengan daya**; bagian antara fulkrum dan gaya ke bawah yang ditimbulkan oleh beban disebut sebagai **lengan beban** (Gambar 8-21a).

Sistem tuas yang paling umum di tubuh dicontohkan oleh fleksi sendi siku. Otot-otot rangka, misalnya biseps yang kontraksinya menekuk sendi siku, terdiri dari banyak serat penghasil tegangan yang berjalan sejajar (berdampingan) yang dapat menghasilkan gaya besar di tempat insersi tetapi memendek hanya dalam jarak pendek dan kecepatan relatif rendah. Sistem tuas sendi siku memperkuat gerakan lambat pendek biseps menjadi gerakan tangan yang lebih cepat dan jangkauan lebih panjang.

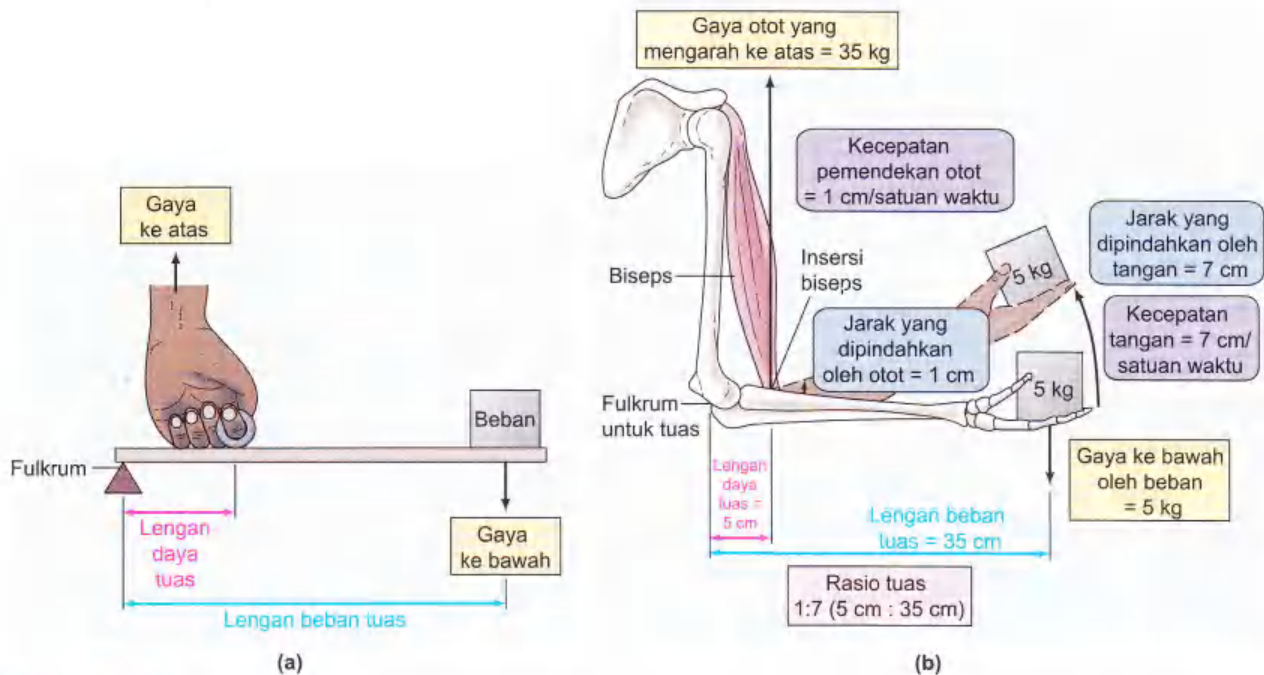
Marilah kita lihat bagaimana sebuah benda seberat 5 kg diangkat oleh tangan (Gambar 8-21b). Ketika biseps berkontraksi, otot ini menghasilkan gaya ke atas di titik tempat insersinya di tulang lengan bawah sekitar 5 cm menjauhi sendi siku (fulkrum). Karena itu, panjang lengan daya sistem tuas ini adalah 5 cm. Panjang lengan beban, jarak dari sendi siku ke tangan, rerata adalah 35 cm. Dalam hal ini, lengan beban tujuh kali lebih panjang daripada lengan daya, yang memungkinkan beban dipindahkan dengan jarak tujuh kali lipat daripada jarak pemendekan otot (sementara biseps memendek 1 cm, tangan memindahkan beban sejauh 7 cm) dan dengan kecepatan tujuh kali lebih besar (tangan bergerak 7 cm selama waktu yang digunakan oleh biseps memendek 1 cm).

Kekurangan sistem tuas ini adalah bahwa di tempat insersi otot harus menghasilkan gaya tujuh kali lebih besar daripada



Gambar 8-20

Hubungan beban-kecepatan pada kontraksi konsentrik. Kecepatan pemendekan menurun seiring dengan peningkatan beban.



Gambar 8-21

Sistem tuas otot, tulang, dan sendi. (a) Gambaran skematik jenis sistem tuas tersering di tubuh, yang memperlihatkan lokasi fulkrum, gaya ke atas, gaya ke bawah, lengan daya, dan lengan beban. (b) Fleksi sendi siku sebagai contoh efek tuas di tubuh. Perhatikan bahwa rasio tuas (panjang lengan daya terhadap lengan beban) adalah 1:7 (5 cm : 35 cm), yang memperbesar jarak dan kecepatan gerakan tujuh kali (jarak yang dipindahkan oleh otot [tingkat pemendekan] = 1 cm, jarak yang dipindahkan oleh tangan = 7 cm; kecepatan pemendekan otot = 1 cm/satuan waktu, kecepatan tangan = 7 cm/satuan waktu), tetapi dengan pengorbanan berupa otot harus menghasilkan gaya tujuh kali lipat daripada gaya yang ditimbulkan oleh beban (gaya otot = 35 kg, beban = 5 kg).

beban. Hasil kali panjang lengan daya dan gaya ke atas yang diberikan harus sama dengan hasil kali panjang lengan beban dan gaya ke bawah yang ditimbulkan oleh beban. Karena lengan beban kali gaya ke bawah adalah 35 cm x 5 kg, maka lengan daya kali gaya ke atas haruslah 5 cm x 35 kg (gaya yang harus dihasilkan oleh otot agar berada dalam keseimbangan mekanis). Karena itu, otot rangka biasanya bekerja pada keadaan yang kurang menguntungkan dari segi mekanis karena otot harus menghasilkan gaya yang jauh lebih besar daripada beban sebenarnya yang dipindahkan. Bagaimanapun, penambahan kecepatan dan jarak yang dihasilkan oleh susunan tuas ini memungkinkan otot memindahkan beban lebih cepat dan lebih jauh daripada bila tanpa sistem tuas tersebut. Penguatan ini menghasilkan kecepatan dan kemampuan bermanuver yang bermakna.

Sekarang marilah kita alihkan perhatian dari mekanika otot ke cara-cara metabolik yang digunakan oleh otot untuk melaksanakan gerakan-gerakan tersebut.

METABOLISME OTOT RANGKA DAN JENIS SERAT

Terdapat tiga langkah berbeda dalam proses kontraksi-relaksasi yang memerlukan ATP:

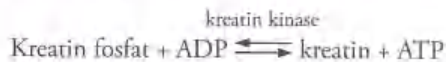
1. Penguraian ATP oleh ATPase miosin menghasilkan energi untuk kayuhan bertenaga jembatan silang.
2. Pengikatan (bukan penguraian) molekul baru ATP ke miosin memungkinkan jembatan silang terlepas dari filamen aktin pada akhir kayuhan bertenaga sehingga siklus dapat diulang. ATP ini kemudian terurai untuk menghasilkan energi bagi kayuhan jembatan silang selanjutnya.
3. Transpor aktif Ca^{2+} kembali ke dalam retikulum sarkoplasma selama relaksasi bergantung pada energi yang berasal dari penguraian ATP.

■ Serat otot memiliki jalur alternatif untuk membentuk ATP.

Karena ATP adalah satu-satunya sumber energi yang dapat secara langsung digunakan untuk berbagai aktivitas tersebut, maka agar aktivitas kontraktile dapat berlanjut, ATP harus terus-menerus diberikan. Di jaringan otot persediaan ATP yang dapat segera digunakan berjumlah terbatas, tetapi terdapat tiga jalur yang memberikan tambahan ATP sesuai kebutuhan selama kontraksi otot: (1) transfer fosfat berenergi tinggi dari kreatin fosfat ke ADP, (2) fosforilasi oksidatif (siklus asam sitrat dan sistem transpor elektron), dan (3) glikolisis.

KREATIN FOSFAT

Kreatin fosfat adalah sumber energi pertama yang digunakan pada awal aktivitas kontraktile (Gambar 8-22a). Seperti ATP, kreatin fosfat mengandung satu gugus fosfat berenergi tinggi, yang dapat diberikan langsung kepada ADP untuk membentuk ATP. Seperti pembebasan energi ketika ikatan fosfat terminal di ATP terputus, pemutusan ikatan antara fosfat dan kreatin juga membebaskan energi. Energi yang dibebaskan dari hidrolisis kreatin fosfat, bersama dengan fosfat, dapat diberikan langsung ke ADP untuk membentuk ATP. Reaksi ini, yang dikatalisis oleh enzim sel otot **kreatin kinase**, bersifat reversibel; energi dan fosfat dari ATP dapat dipindahkan ke kreatin untuk membentuk kreatin fosfat:



Sesuai dengan hukum aksi massa (lihat h. 529), sewaktu cadangan energi di otot bertambah, peningkatan konsentrasi ATP mendorong pemindahan gugus fosfat berenergi tinggi dari ATP untuk membentuk kreatin fosfat. Sebaliknya, pada permulaan kontraksi ketika ATPase miosin menguraikan cadangan ATP yang sekedarnya, penurunan ATP yang kemudian terjadi mendorong pemindahan gugus fosfat berenergi tinggi dari kreatin fosfat simpanan untuk membentuk lebih banyak ATP. Otot yang beristirahat mengandung kreatin fosfat lima kali lebih banyak daripada ATP. Karena itu, sebagian besar energi disimpan di otot dalam bentuk kreatin fosfat. Karena hanya satu reaksi enzimatik yang berperan dalam pemindahan energi ini maka ATP dapat dibentuk dengan cepat (dalam sepersekian detik) dengan menggunakan kreatin fosfat.

Karena itu, kreatin fosfat adalah sumber pertama untuk memasok ATP tambahan ketika olah raga dimulai. Kadar ATP otot sebenarnya relatif konstan pada awal kontraksi, tetapi simpanan kreatin fosfat berkurang. Pada kenyataannya, upaya kontraktile intensitas tinggi yang berlangsung singkat, misalnya lompat tinggi, lari jarak dekat, atau mengangkat beban, terutama ditopang oleh ATP yang berasal dari kreatin fosfat. Sistem energi lain tidak memiliki kesempatan untuk bekerja sebelum aktivitas selesai. Simpanan kreatin fosfat biasanya menyalakan menit pertama (atau kurang) latihan.

Sebagian atlet berharap memperoleh keunggulan kompetitif dengan menelan suplemen kreatin untuk mendorong kinerja mereka dalam aktivitas berintensitas tinggi jangka pendek yang berlangsung kurang dari semenit. (Secara alami kita memperoleh kreatin dari makanan, terutama daging). Pemberian kreatin tambahan bagi otot menyebabkan simpanan kreatin fosfat bertambah – yaitu, peningkatan simpanan energi yang dapat diubah menjadi peningkatan kinerja aktivitas yang memerlukan letupan energi singkat. Namun, suplemen kreatin harus digunakan secara hati-hati, karena efek jangka panjang pada kesehatan belum diketahui. Simpanan kreatin tambahan tidak bermanfaat pada aktivitas yang memerlukan waktu lama yang mengandalkan mekanisme-mekanisme pemasok energi jangka panjang.

FOSFORILASI OKSIDATIF

Jika aktivitas kontraktile dependen energi akan dilanjutkan maka otot beralih ke jalur-jalur alternatif fosforilasi oksidatif

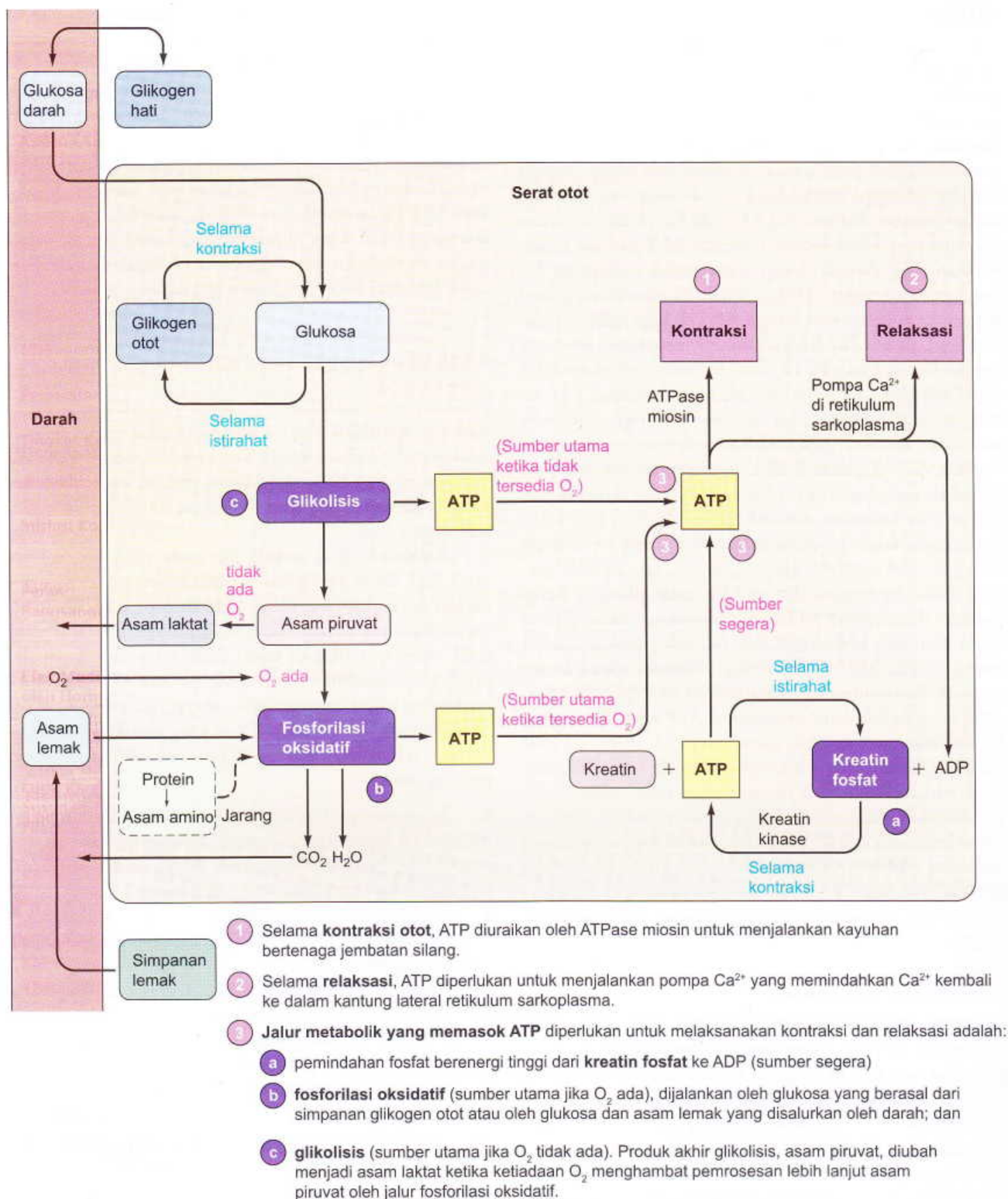
dan glikolisis untuk menghasilkan ATP. Jalur-jalur multistap ini memerlukan waktu untuk mempercepat laju pembentukan ATP agar menyamai peningkatan kebutuhan akan energi, dan waktu tersebut disediakan oleh pasokan segera energi dari sistem kreatin fosfat satu tahap.

Fosforilasi oksidatif berlangsung di dalam mitokondria otot jika tersedia cukup O_2 . Oksigen dibutuhkan untuk menunjang rantai transpor elektron mitokondria, yang secara efisien memanen energi yang diambil dari penguraian molekul-molekul nutrien dan menggunakannya untuk menghasilkan ATP (lihat h. 38). Jalur ini dijalankan oleh glukosa atau asam lemak, bergantung pada intensitas dan durasi aktivitas (Gambar 8-22b). Meskipun menghasilkan banyak molekul ATP yaitu 36 untuk setiap molekul glukosa yang diproses, fosforilasi oksidatif relatif lambat karena banyaknya tahap yang harus dilalui.

Selama olahraga ringan (misalnya jalan kaki) sampai sedang (misalnya *jogging* atau berenang), sel-sel otot dapat membentuk cukup ATP melalui fosforilasi oksidatif untuk mengimbangi kebutuhan energi perangkat kontraktile dalam jumlah sedang untuk waktu yang cukup lama. Untuk mempertahankan kelanjutan fosforilasi oksidatif, otot memerlukan penyaluran O_2 dan nutrien yang adekuat. Aktivitas yang dapat dirunjang dengan cara ini adalah **olah raga aerobik** ("dengan O_2 ") atau **olahraga bersifat daya tahan**.

O_2 yang dibutuhkan untuk fosforilasi oksidatif terutama disalurkan oleh darah. Peningkatan O_2 yang disalurkan ke otot sewaktu olah raga berlangsung melalui beberapa mekanisme: Pernapasan yang lebih cepat dan dalam menyebabkan peningkatan O_2 yang masuk; jantung berkontraksi lebih cepat dan lebih kuat untuk memompa lebih banyak darah beroksigen ke jaringan; lebih banyak darah yang dialihkan ke otot yang sedang beraktivitas melalui dilatasi pembuluh darah yang mendarahnya; dan molekul hemoglobin yang membawa O_2 dalam darah mengeluarkan lebih banyak O_2 di otot yang sedang beraktivitas. (Mekanisme-mekanisme ini dibahas lebih lanjut di bab-bab berikutnya). Selain itu, sebagian tipe serat otot memiliki banyak **mioglobin**, yang serupa dengan hemoglobin. Mioglobin dapat menyimpan sejumlah kecil O_2 , tetapi yang lebih penting, senyawa ini dapat mempercepat pemindahan O_2 dari darah ke dalam serat otot.

Glukosa dan asam lemak, yang akhirnya berasal dari makanan yang masuk, juga disalurkan ke sel-sel otot oleh darah. Selain itu, sel otot mampu menyimpan glukosa dalam jumlah terbatas dalam bentuk glikogen (rangkai glukosa). Sampai tahap tertentu hati dapat menyimpan kelebihan karbohidrat yang masuk sebagai glikogen, yang dapat diuraikan untuk membebaskan glukosa ke dalam darah untuk digunakan di antara makan. *Pemuatan karbohidrat*—peningkatan asupan karbohidrat sebelum suatu pertandingan—adalah taktik yang digunakan oleh sebagian atlet dengan harapan untuk meningkatkan prestasi dalam pertandingan yang memerlukan daya tahan misalnya maraton. Namun, setelah simpanan glikogen di otot dan hati penuh, kelebihan karbohidrat (atau nutrien kaya energi lain) yang masuk diubah menjadi lemak tubuh.



Gambar 8-22

Jalur metabolik yang menghasilkan ATP selama kontraksi dan relaksasi otot.

GLIKOLISIS

Terdapat pembatasan respiratorik dan kardiovaskular mengenai berapa banyak O_2 yang dapat disalurkan ke otot. Yaitu, paru dan jantung dapat menyerap dan menyalurkan sejumlah tertentu O_2 ke otot yang sedang bekerja. Selain itu, pada kontraksi hampir maksimal, kontraksi yang kuat menekan pembuluh darah yang berjalan melintasi otot hingga hampir tertutup sehingga ketersediaan O_2 di serat otot menjadi sangat terbatas. Bahkan jika O_2 tersedia, sistem fosforilasi oksidatif yang relatif lambat mungkin tidak mampu menghasilkan ATP dengan cukup cepat untuk memenuhi kebutuhan otot sewaktu aktivitas intens. Konsumsi energi otot rangka dapat meningkat hingga 100 kali lipat ketika beralih dari keadaan istirahat menjadi beraktivitas dengan intensitas tinggi. Jika penyaluran O_2 atau fosforilasi oksidatif tidak dapat mengimbangi kebutuhan akan pembentukan ATP seiring dengan meningkatnya intensitas olahraga, serat-serat otot akan semakin mengandalkan glikolisis untuk menghasilkan ATP (Gambar 8-22c). Reaksi-reaksi kimiawi pada **glikolisis** menghasilkan produk-produk yang akhirnya masuk ke jalur fosforilasi oksidatif, tetapi glikolisis juga dapat berlangsung tanpa produk-produknya diproses lebih lanjut oleh fosforilasi oksidatif. Selama glikolisis, satu molekul glukosa diuraikan menjadi dua molekul **asam piruvat**, menghasilkan dua molekul ATP dalam prosesnya. Asam piruvat dapat diuraikan lebih lanjut oleh fosforilasi oksidatif untuk mengekstraksi lebih banyak energi. Namun, glikolisis saja memiliki dua keunggulan dibandingkan jalur fosforilasi oksidatif: (1) glikolisis dapat membentuk ATP tanpa keberadaan O_2 (bekerja *secara anaerob*, yaitu, "tanpa O_2 "), dan (2) jalur ini dapat berlangsung lebih cepat daripada fosforilasi oksidatif. Meskipun glikolisis mengekstraksi lebih sedikit molekul ATP dari setiap molekul yang diproses, namun reaksi ini dapat berlangsung jauh lebih cepat dan dapat mengalahkan fosforilasi oksidatif dalam periode waktu tertentu asalkan glukosa yang tersedia cukup. Aktivitas yang dapat ditunjang dengan cara ini adalah **olahraga anaerob** atau **intensitas tinggi**.

PRODUKSI ASAM LAKTAT

Meskipun glikolisis anaerob merupakan suatu cara untuk melakukan olahraga intens ketika penyaluran O_2 /kapasitas fosforilasi oksidatif terlampaui, namun pemakaian jalur ini memiliki dua konsekuensi. Pertama, sejumlah besar nutrisi harus diproses karena glikolisis jauh kurang efisien dibandingkan dengan fosforilasi oksidatif dalam mengubah energi nutrisi menjadi energi ATP. (Glikolisis menghasilkan 2 molekul ATP untuk setiap molekul glukosa yang diuraikan, sementara fosforilasi oksidatif dapat mengekstraksi 36 molekul ATP netto dari setiap molekul glukosa). Sel otot dapat menyimpan glukosa dalam jumlah terbatas dalam bentuk glikogen, tetapi glikolisis anaerob cepat menguras simpanan glikogen otot ini. Kedua, ketika produk akhir glikolisis anaerob, asam piruvat, tidak dapat diproses lebih lanjut oleh jalur fosforilasi oksidatif, molekul ini diubah menjadi **asam laktat**. Akumulasi asam laktat diperkirakan berperan menimbulkan nyeri otot yang dirasakan ketika seseorang melakukan

olahraga intens. (Namun, nyeri dan kekakuan yang muncul belakangan yaitu sehari setelah seseorang melakukan latihan yang tidak biasa mungkin disebabkan oleh kerusakan struktural reversibel). Selain itu, asam laktat yang diserap oleh darah menimbulkan asidosis metabolik yang menyertai olahraga intens. Para peneliti percaya bahwa terkurasnya cadangan energi dan turunnya pH otot akibat akumulasi asam laktat berperan dalam munculnya kelelahan otot, suatu topik yang akan kita bahas selanjutnya. Karena itu, olahraga anaerob intensitas berat dapat dipertahankan hanya dalam waktu singkat, berbeda dari kemampuan tubuh melakukan aktivitas aerob tipe daya tahan yang dapat berlangsung lama.

■ Kelelahan dapat berasal dari otot atau sentral.

Aktivitas kontraktil suatu otot rangka tidak dapat dipertahankan pada tingkat tertentu secara terus-menerus. Akhirnya tegangan di otot berkurang seiring dengan munculnya kelelahan. Terdapat dua jenis kelelahan: kelelahan otot dan kelelahan sentral.

Kelelahan otot terjadi jika otot yang beraktivitas tidak lagi dapat merespons terhadap rangsangan dengan derajat kontraksi yang sama. Kelelahan otot adalah suatu mekanisme pertahanan yang melindungi otot agar otot tidak mencapai titik di mana ATP tidak lagi dapat diproduksi. Ketidakmampuan menghasilkan ATP dapat menyebabkan rigor mortis (kaku mayat; jelas bukan hasil olahraga yang diinginkan). Kausa yang mendasari kelelahan otot belum jelas. Faktor-faktor yang diduga berperan penting adalah:

- **Meningkatnya ADP dan fosfat inorganik lokal** dari penguraian ATP dapat secara langsung mengganggu siklus jembatan silang dan/atau menghambat pelepasan dan penyerapan kembali Ca^{2+} oleh retikulum sarkoplasma.
- **Akumulasi asam laktat** dapat menghambat enzim-enzim kunci di jalur penghasil energi dan/atau proses penggabungan eksitasi-kontraksi.
- **Akumulasi K^+ ekstrasel** yang terjadi di otot ketika pompa Na^+-K^+ tidak dapat secara aktif memindahkan K^+ kembali ke dalam sel otot secepat keluarnya ion ini selama fase turun potensial aksi berulang (lihat h. 103) menyebabkan penurunan lokal potensial membran. Perubahan potensial ini dapat mengurangi pembebasan Ca^{2+} intrasel dengan menghambat penggabungan reseptor dihidropiridin berpintu voltase di tubulus T dan saluran pelepas Ca^{2+} di retikulum sarkoplasma.
- **Terkurasnya cadangan energi glikogen** dapat menyebabkan kelelahan otot pada olahraga yang berat.

Waktu timbulnya kelelahan bervariasi sesuai jenis serat otot, sebagian serat lebih resisten terhadap kelelahan dibandingkan serat lain, dan dengan intensitas latihan; kelelahan muncul lebih cepat pada aktivitas berintensitas tinggi.

Kelelahan sentral terjadi ketika SSP tidak lagi secara adekuat mengaktifkan neuron-neuron motorik yang menyinari otot yang bersangkutan. Orang tersebut memperlambat

atau menghentikan latihan meskipun otot-ototnya masih mampu bekerja. Kelelahan sentral sering disebabkan oleh faktor psikologik. Selama latihan berat, kelelahan sentral tampaknya berakar pada rasa tidak nyaman yang berkaitan dengan aktivitas tersebut; diperlukan kemauan yang kuat (keinginan untuk menang) untuk tetap bertahan meskipun timbul nyeri. Pada aktivitas yang tidak terlalu berat, kelelahan sentral dapat mengurangi kinerja fisik dalam kaitannya dengan kebosanan dan kemonotonan (misalnya bekerja di pabrik) atau kecapaian (kurang tidur). Mekanisme yang berperan dalam kelelahan sentral kurang begitu dipahami. Pada sebagian kasus, kelelahan sentral tampaknya berakar dari insufisiensi biokimiawi di dalam otak.

Kelelahan neuromuskular dalam olahraga—ketidakmampuan neuron-neuron motorik aktif untuk membentuk asetilkolin dalam kecepatan yang cukup untuk mempertahankan transmisi kimiawi potensial aksi dari neuron motorik ke otot—dapat ditimbulkan secara eksperimental tetapi tidak terjadi pada kondisi fisiologik normal.

■ Diperlukan peningkatan konsumsi oksigen untuk pulih dari olahraga.

Seseorang terus bernapas dalam dan cepat untuk beberapa waktu setelah berolahraga. Kebutuhan akan peningkatan penyerapan O_2 selama pemulihan dari olahraga (*excess post-exercise oxygen consumption*, atau **EPOC**) disebabkan oleh beragam faktor. Yang paling dikenal adalah pelunasan **defisit oksigen** yang terjadi selama olahraga, saat aktivitas kontraktile ditopang oleh ATP yang berasal dari sumber-sumber non-oksidatif misalnya kreatin fosfat dan glikolisis anaerob. Selama olahraga, simpanan kreatin fosfat otot-otot yang aktif berkurang, asam laktat mungkin menumpuk, dan simpanan glikogen mungkin terkuras; besar efek-efek ini bergantung pada intensitas dan lama aktivitas. Oksigen diperlukan untuk pemulihan sistem-sistem energi. Selama masa pemulihan dihasilkan pasokan segar ATP oleh fosforilasi oksidatif dengan menggunakan O_2 yang baru diperoleh melalui peningkatan bernapas setelah olahraga. Sebagian besar ATP ini digunakan untuk mensintesis kembali kreatin fosfat untuk mengembalikan persediaannya. Hal ini dapat dicapai dalam hitungan menit. Semua asam laktat yang menumpuk diubah kembali menjadi asam piruvat, yang sebagian digunakan oleh sistem fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan ATP. Sisa asam piruvat diubah kembali menjadi glukosa oleh hati. Sebagian besar dari glukosa ini sebaliknya digunakan untuk mengganti simpanan glikogen yang terkuras dari otot dan hati selama olahraga. Berbagai reaksi biokimia yang melibatkan asam piruvat ini memerlukan O_2 dan berlangsung beberapa jam. Karena itu, EPOC memberikan O_2 yang dibutuhkan untuk memulihkan sistem kreatin fosfat, membersihkan asam laktat, dan paling tidak secara parsial memulihkan simpanan glikogen.

Yang tidak berkaitan dengan peningkatan penyerapan O_2 adalah kebutuhan untuk memulihkan nutrisi setelah olahraga berat, misalnya lari maraton, di mana simpanan glikogen sangat berkurang. Pada kasus ini, pemulihan jangka

panjang dapat menghabiskan waktu hingga satu hari atau lebih, karena untuk memulihkan simpanan energi yang terkuras diperlukan asupan nutrisi. Karena itu, bergantung pada jenis dan lama aktivitas, pemulihan dapat tuntas dalam beberapa menit atau memerlukan waktu lebih dari sehari.

Sebagian dari EPOC tidak berkaitan langsung dengan pemulihan simpanan energi tetapi terjadi karena gangguan metabolik umum yang terjadi setelah olahraga. Sebagai contoh, peningkatan lokal suhu otot yang timbul karena aktivitas kontraktile yang membentuk panas mempercepat laju semua reaksi di jaringan otot, termasuk yang dependen O_2 . Demikian juga, sekresi epinefrin, suatu hormon yang meningkatkan konsumsi O_2 oleh tubuh, meningkat selama olahraga. Sampai kadar epinefrin darah kembali ke keadaan pra-olahraga, penyerapan O_2 meningkat di atas normal. Selain itu, selama olahraga suhu tubuh meningkat beberapa derajat Fahrenheit. Peningkatan suhu mempercepat reaksi-reaksi kimia yang menggunakan O_2 . Sampai suhu tubuh kembali ke tingkat pra-olahraga, peningkatan kecepatan reaksi-reaksi kimia ini ikut berperan atas adanya EPOC.

Kita telah membahas aktivitas kontraktile dan metabolik serat otot rangka secara umum. Namun tidak semua serat otot rangka menggunakan mekanisme ini dalam tingkat yang sama. Selanjutnya kita akan meneliti berbagai jenis serat otot berdasarkan kecepatan kontraksinya dan bagaimana serat otot diperlengkapi secara metabolik untuk menghasilkan ATP.

■ Terdapat tiga jenis serat otot rangka, berdasarkan perbedaan dalam hidrolisis dan sintesis ATP.

Berdasarkan kapasitas biokimiawinya, terdapat tiga jenis utama serat otot (Tabel 8-1):

1. **Serat oksidatif lambat (tipe I)**
2. **Serat oksidatif cepat (tipe IIa)**
3. **Serat glikolitik cepat (tipe IIx)**

Seperti yang diisyaratkan oleh namanya, dua perbedaan utama di antara ketiga jenis serat adalah kecepatan kontraksi (lambat atau cepat) dan jenis perangkat enzimatik utama yang digunakan untuk membentuk ATP (oksidatif atau glikolitik).

SERAT CEPAT VERSUS LAMBAT

Serat cepat memiliki aktivitas ATPase miosin (pengurai ATP) yang lebih cepat daripada yang dimiliki serat lambat. Semakin tinggi aktivitas ATPase, semakin cepat ATP terurai dan semakin cepat penyediaan energi untuk siklus jembatan silang. Hasilnya adalah kedutan cepat, dibandingkan dengan kedutan lambat dari serat yang lebih lambat menguraikan ATP. Pada kecepatan maksimal, serat glikolitik cepat berkontraksi sekitar 10 kali lebih cepat daripada serat oksidatif lambat. Karena itu, dua faktor yang menentukan kecepatan otot berkontraksi: beban (hubungan beban-kecepatan) dan aktivitas ATPase miosin serat yang berkontraksi (kedut cepat atau lambat).

Tabel 8-1
Karakteristik Serat Otot Rangka

KARAKTERISTIK	JENIS SERAT		
	Oksidatif Lambat (Tipe I)	Oksidatif Cepat (Tipe IIa)	Glikolitik Cepat (Tipe IIx)
Aktivitas ATPase Miosin	Rendah	Tinggi	Tinggi
Kecepatan Kontraksi	Lambat	Cepat	Cepat
Resistensi Terhadap Kelelahan	Tinggi	Sedang	Rendah
Kapasitas Fosforilasi Oksidatif	Tinggi	Tinggi	Rendah
Enzim untuk Glikolisis Anaerob	Rendah	Sedang	Tinggi
Mitokondria	Banyak	Banyak	Sedikit
Kapiler	Banyak	Banyak	Sedikit
Kandungan Mioglobin	Tinggi	Tinggi	Rendah
Warna Serat	Merah	Merah	Putih
Kandungan Glikogen	Rendah	Sedang	Tinggi

SERAT OKSIDATIF VERSUS GLIKOLITIK

Tipe serat juga berbeda dalam kemampuan membentuk ATP. Serat yang memiliki kapasitas besar untuk membentuk ATP lebih resisten terhadap kelelahan. Sebagian serat lebih mampu melakukan fosforilasi oksidatif, sementara yang lain terutama mengandalkan glikolisis anaerob untuk membentuk ATP. Karena fosforilasi oksidatif menghasilkan jauh lebih banyak ATP dari setiap molekul nutrisi yang diproses, maka otot ini tidak mudah kehabisan simpanan energi. Selain itu, otot ini tidak mengalami penimbunan asam laktat. Karena itu, serat otot tipe oksidatif lebih resisten terhadap kelelahan dibandingkan dengan serat glikolitik.

Karakteristik-karakteristik terkait lain yang membedakan ketiga jenis serat ini diringkaskan di Tabel 8-1. Seperti yang dapat anda perkirakan, serat oksidatif, baik yang lambat maupun yang cepat, mengandung banyak mitokondria, organel yang mengandung enzim-enzim yang berperan dalam fosforilasi oksidatif. Karena oksigenasi yang adekuat adalah hal penting untuk menunjang jalur ini, maka serat ini juga kaya akan kapiler. Serat oksidatif juga memiliki kandungan mioglobin yang tinggi. Mioglobin tidak saja membantu menunjang ketergantungan serat terhadap O_2 tetapi juga menimbulkan warna merah, seperti hemoglobin teroksigenasi yang menimbulkan warna merah pada darah arteri. Karena itu, serat otot ini disebut **serat merah**.

Sebaliknya, serat cepat yang khusus melakukan glikolisis mengandung sedikit mitokondria tetapi banyak mengandung enzim glikolitik. Juga, untuk memasok glukosa dalam jumlah besar yang dibutuhkan untuk glikolisis, serat jenis ini mengandung banyak simpanan glikogen. Karena memerlukan O_2 yang relatif sedikit untuk berfungsi maka serat glikolitik tidak banyak mendapat kapiler dibandingkan dengan serat oksidatif. Serat glikolitik mengandung hanya sedikit mioglobin sehingga berwarna pucat dan diberi nama **serat putih**. (Perbandingan yang paling mudah dilihat antara serat putih dan merah miosin adalah daging ayam putih dan merah).

FAKTOR GENETIK PADA TIPE SERAT OTOT

Pada manusia, sebagian besar otot mengandung campuran dari ketiga jenis serat; persentase masing-masing tipe terutama ditentukan oleh jenis aktivitas yang khusus dilakukan oleh otot yang bersangkutan. Karena itu, di otot-otot yang khusus untuk melakukan kontraksi intensitas rendah jangka panjang tanpa mengalami kelelahan, misalnya otot di punggung dan tungkai yang menopang berat tubuh terhadap gravitasi, ditemukan banyak serat oksidatif lambat. Serat glikolitik cepat banyak ditemukan di otot lengan, yang beradaptasi untuk melakukan gerak cepat kuat misalnya mengangkat benda berat.

Persentase berbagai tipe serat ini tidak saja berbeda di antara otot-otot pada satu orang tetapi juga sangat bervariasi di antara individu. Atlet yang secara genetis dianugerahi lebih banyak serat glikolitik cepat adalah kandidat yang baik untuk jenis olahraga yang mengandalkan kekuatan dan kecepatan, sementara yang memiliki proporsi serat oksidatif lambat lebih banyak lebih besar kemungkinannya berhasil dalam aktivitas yang memerlukan daya tahan misalnya lari maraton.

Tentu saja, kesuksesan di setiap pertandingan bergantung pada banyak faktor selain anugerah genetik, misalnya tingkat dan jenis latihan serta besarnya tekad. Memang, kemampuan mekanis dan metabolik serat-serat otot dapat berubah banyak sebagai respons terhadap pola tuntutan yang dikenakan kepadanya. Marilah kita lihat mengapa.

■ Serat otot banyak beradaptasi sebagai respons terhadap kebutuhan yang dibebankan kepadanya.

Berbagai jenis olahraga menimbulkan pola lepas muatan neuron yang berbeda ke otot yang bersangkutan. Di serat otot terjadi perubahan adaptif jangka panjang, bergantung pada pola aktivitas neuron, yang memungkinkan serat be-

respons lebih efisien terhadap kebutuhan yang dibebankan kepadanya. Karena itu, otot rangka memiliki derajat *plastisitas* (lihat h. 162) yang tinggi. Dua jenis perubahan dapat ditimbulkan pada serat otot: perubahan dalam kemampuan menghasilkan ATP dan perubahan garis tengah.

PERBAIKAN KAPASITAS OKSIDATIF

Latihan daya tahan aerobik yang teratur, misalnya *jogging* jarak jauh atau berenang, memicu perubahan-perubahan metabolik di dalam serat oksidatif, yaitu serat yang terutama direkrut selama olahraga aerobik. Sebagai contoh, jumlah mitokondria dan jumlah kapiler yang menyalurkan darah ke serat-serat tersebut meningkat. Otot-otot yang telah beradaptasi dapat menggunakan O_2 secara lebih efisien dan karenanya lebih tahan melakukan aktivitas berkepanjangan tanpa kelelahan. Namun, ukuran otot tidak berubah.

HIPERTROFI OTOT

Ukuran sebenarnya otot dapat ditingkatkan dengan latihan-latihan resistensi anaerob berintensitas tinggi dan berdurasi singkat, misalnya angkat beban. Pembesaran otot yang terjadi terutama disebabkan oleh meningkatnya garis tengah (**hipertrofi**) serat-serat glikolitik cepat yang diaktifkan selama kontraksi-kontraksi kuat tersebut. Sebagian besar penebalan serat disebabkan oleh meningkatnya sintesis filamen aktin dan miosin, yang memungkinkan peningkatan kesempatan interaksi jembatan silang dan, selanjutnya terjadi, peningkatan kekuatan kontraktile otot. Stres mekanis yang ditimbulkan latihan resistensi pada serat-serat otot memicu protein-protein penyalur sinyal, yang mengaktifkan gen-gen yang mengarahkan sintesis lebih kontraktile ini banyak protein. Latihan beban yang intensif dapat meningkatkan ukuran otot dua atau tiga kali lipat. Otot-otot yang menonjol beradaptasi baik untuk aktivitas yang memerlukan kekuatan intens untuk waktu singkat, tetapi daya tahan tidak berubah.

PENGARUH TESTOSTERON

Serat otot pria lebih tebal, dan karenanya, otot-otot mereka lebih besar dan kuat daripada otot wanita, bahkan tanpa latihan beban, karena efek testosteron, suatu hormon steroid yang terutama dikeluarkan oleh pria. Testosteron mendorong sintesis dan penyusunan miosin dan aktin. Kenyataan ini mendorong sebagian atlet, baik pria maupun wanita, menggunakan secara berbahaya bahan ini atau steroid terkait untuk meningkatkan prestasi atletik mereka (Untuk mengulas topik ini lebih jauh, lihatlah firur dalam boks di h. 304, Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga).

INTERKONVERSI ANTARA TIPE-TIPE OTOT CEPAT

Semua serat otot dalam satu unit motorik adalah dari tipe serat yang sama. Pola ini biasanya tercipta pada awal kehidupan, tetapi kedua tipe serat kedut cepat dapat saling dipertukarkan, bergantung pada upaya latihan. Yaitu, serat glikolitik cepat dapat diubah menjadi serat oksidatif cepat, demikian sebaliknya, bergantung pada jenis kebutuhan yang dibebankan kepadanya secara berulang. Perubahan adaptif

pada otot rangka secara bertahap kembali ke keadaan semula dalam waktu beberapa bulan jika program latihan teratur yang memicu perubahan tersebut dihentikan.

Namun, serat lambat dan cepat tidak dapat saling dipertukarkan. Meskipun latihan dapat memicu perubahan pada sistem penunjang metabolik serat otot namun apakah suatu serat adalah tipe kedut cepat atau lambat bergantung pada persarafan serat. Serat kedut lambat disarafi oleh neuron motorik yang memperlihatkan pola aktivitas listrik frekuensi rendah, sementara serat kedut cepat disarafi oleh neuron motorik yang memperlihatkan letupan-letupan aktivitas listrik yang cepat intermiten. Perubahan eksperimental neuron motorik yang menyarafi serat otot lambat dengan yang menyarafi serat cepat secara bertahap mengubah kecepatan serat-serat tersebut berkontraksi.

ATROFI OTOT

CATATAN KLINIS. Pada ekstrim yang lain, jika suatu otot tidak digunakan maka kandungan aktin dan miosinnya berkurang, seratnya menjadi lebih kecil, dan karenanya menjadi **atrofi** (massanya berkurang) dan lebih lemah. Atrofi otot dapat terjadi melalui dua cara. **Disuse atrophy** terjadi ketika suatu otot tidak digunakan dalam waktu lama meskipun persarafannya utuh, seperti ketika seseorang harus memakai gips atau penyangga atau selama tirah baring jangka panjang. **Atrofi denervasi** terjadi setelah persarafan ke suatu otot terputus. Jika otot dirangsang secara elektrik sampai persarafan pulih, seperti selama regenerasi saraf perifer yang putus, maka atrofi dapat dikurangi tetapi tidak dapat dicegah secara total. Aktivitas kontraktile itu sendiri jelas berperan penting dalam mencegah atrofi; namun, faktor-faktor yang belum jelas yang dibebaskan dari ujung saraf aktif, mungkin dikemas bersama dengan vesikel ACh, rampaknya juga ikut berperan dalam integritas dan pertumbuhan jaringan otot.

PERBAIKAN OTOT YANG TERBATAS

CATATAN KLINIS. Ketika suatu otot mengalami kerusakan, perbaikan secara terbatas masih dapat terjadi, meskipun sel-sel otot tidak dapat membelah secara mitosis untuk menggantikan sel yang hilang. Terdapat sejumlah kecil sel punca spesifik otot inaktif yang disebut **sel satelit** dekat dengan permukaan sel (lihat h. 7). Ketika serat otot rusak, faktor-faktor yang dikeluarkan secara lokal akan mengaktifkan sel satelit, yang membelah untuk menghasilkan mioblas, sel belum berdiferensiasi yang sama dengan yang membentuk otot pada masa mudigah. Sekelompok mioblas berfusi untuk membentuk sebuah sel multinukleus besar yang segera mensintesis dan menyusun perangkat intrasel khas otot, yang akhirnya berdiferensiasi menjadi serat otot matang. Pada kerusakan yang luas, mekanisme terbatas ini tidak mampu mengganti semua serat yang lenyap. Dalam hal ini, serat yang tersisa sering mengalami hipertrofi untuk mengkompensasi.

Transplantasi sel satelit atau mioblas merupakan salah satu harapan bagi pengidap **distrofi otot**, suatu penyakit hereditas yang ditandai oleh degenerasi progresif elemen-elemen kontraktile, yang akhirnya digantikan oleh jaringan fibrosa (Lihat fitur dalam boks di h. 306, Konsep, Tantangan,

tindakan curang lain selain menggunakan steroid anabolik, misalnya memakai hormon pertumbuhan manusia (*human growth hormone*) atau senyawa terkait dengan harapan meningkatkan pertumbuhan otot. Yang lebih mengkhawatirkan, para ilmuwan memperkirakan bahwa cara

curang lain di masa mendatang adalah *doping gen*. **Doping gen** merujuk kepada terapi gen yang ditujukan untuk meningkatkan prestasi atletik, misalnya dengan mendorong produksi bahan alami yang menumbuhkan otot (misalnya, *insulin-like growth factor 1*, atau IGF-1) atau dengan menghambat

produksi miostatin, suatu bahan kimia tubuh alami yang mengerem pertumbuhan otot. Karena bahan-bahan kimia ini terdapat secara alami di dalam tubuh, maka deteksi *doping gen* akan merupakan tantangan tersendiri.

Tabel 8-2

Penentu Tegangan Otot Keseluruhan pada Otot Rangka

JUMLAH SERAT YANG BERKONTRAKSI	TEGANGAN YANG DIHASILKAN OLEH SETIAP SERAT YANG BERKONTRAKSI
Jumlah unit motorik yang direkrut*	Frekuensi rangsangan (penjumlahan kedutan dan tetanus)*
Jumlah serat otot per unit motorik	Panjang serat pada awal kontraksi (hubungan panjang-tegangan)
Jumlah serat otot yang tersedia untuk berkontraksi	Tingkat kelelahan
Ukuran otot (jumlah serat otot dalam otot)	Durasi aktivitas
Adanya penyakit (mis. distrofi otot)	Jumlah rekrutmen asinkron unit motorik
Tingkat pemulihan setelah kerusakan akibat trauma	Jenis serat (oksidatif tahan lelah atau glikolitik mudah lelah)
	Ketebalan serat
	Pola aktivitas saraf (hipertrofi, atrofi)
	Jumlah testosteron (serat lebih besar pada pria daripada wanita)

*Faktor yang dikontrol untuk menghasilkan gradasi kontraksi

dan Kontroversi, untuk informasi lebih lanjut tentang penyakit ini).

Kini kita telah menuntaskan pembahasan tentang semua penentu tegangan otot keseluruhan pada suatu otot rangka, yang diringkaskan di Tabel 8-2. Pada bagian tentang otot rangka sisanya, kita akan membahas mekanisme sentral dan lokal yang berperan mengatur aktivitas motorik yang dilakukan oleh otot-otot ini.

KONTROL GERAKAN MOTORIK

Pola-pola tertentu keluaran unit motorik mengatur aktivitas motorik, yang berkisar dari pemeliharaan postur dan keseimbangan hingga gerakan lokomotorik stereotipikal, misalnya berjalan, hingga aktivitas motorik terampil individual, misalnya gimnastik. Kontrol gerakan motorik, apapun tingkat kerumitannya, bergantung pada konvergensi masukan yang masuk ke neuron motorik unit-unit motorik spesifik. Neuron-neuron motorik pada gilirannya memicu kontraksi serat otot di dalam unit-unit motorik masing-masing melalui proses-proses yang terjadi di taut neuromuskular.

■ Keluaran unit motorik dipengaruhi oleh berbagai masukan saraf.

Tiga tingkat masukan yang mengontrol keluaran neuron motorik (Gambar 8-23) adalah:

1. *Input dari neuron aferen*, biasanya melalui antarneuron, di tingkat medula spinalis—yaitu, refleks spinal (lihat h. 189).
2. *Masukan dari korteks motorik primer*. Serat-serat yang berasal dari badan sel neuron yang dikenal sebagai **sel piramid** di korteks motorik primer (lihat h. 156) turun langsung tanpa interupsi sinaps untuk berakhir di neuron motorik (atau di antarneuron lokal yang berakhir di neuron motorik) di medula spinalis. Serat-serat ini membentuk **sistem motorik kortikospinal** (atau **piramid**).
3. *Masukan dari batang otak* sebagai bagian dari sistem motorik multineuron. Jalur-jalur yang menyusun **sistem motorik multineuron** (atau **ekstrapiramid**) mencakup sejumlah sinaps yang melibatkan banyak regio otak (*ekstra* artinya “di luar dari”; *piramid* merujuk kepada sistem

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Distrofi Otot: Ketika Satu Langkah Kecil Menjadi Begitu Berarti

Harapan atas pengobatan untuk **distrofi otot (DO)**, suatu penyakit pelisutan otot yang mematikan dan terutama menyerang anak laki-laki serta menyebabkan kematian pada usia sebelum 20 tahun, telah terlihat di ufuk.

Gejala

Distrofi otot mencakup lebih dari 30 kelainan patologis hereditas, yang semuanya memperlihatkan degenerasi progresif elemen kontraktile dan penggantian oleh jaringan fibrosa. Penciutan otot secara perlahan ditandai oleh kelemahan progresif dalam periode beberapa tahun. Biasanya pasien DO mulai memperlihatkan gejala kelemahan otot pada usia sekitar 2 atau 3 tahun, menjadi tergantung pada kursi roda pada usia 10 sampai 12 tahun, dan meninggal dalam 10 tahun berikutnya akibat kegagalan pernapasan ketika otot-otot pernapasan menjadi terlalu lemah atau akibat gagal jantung ketika otot jantung menjadi terlalu lemah.

Penyebab

Penyakit ini disebabkan oleh defek genetik resesif di kromosom seks X, di mana pria hanya memiliki satu salinannya. (Pria memiliki kromosom seks XY; wanita memiliki kromosom seks XX). Jika seorang pria mewarisi dari ibunya sebuah kromosom X yang mengandung gen distrofik defektif ini maka ia ditakdirkan mengidap penyakit, yang mengenai satu dari setiap 3500 anak laki-laki di seluruh dunia. Untuk mengidap penyakit ini, wanita harus mewarisi kromosom X pembawa gen distrofik ini dari kedua orang tuanya, suatu kejadian yang sangat langka.

Gen defektif yang berperan menimbulkan *distrofi otot Duchenne (DOD)*, bentuk penyakit yang tersering dan paling fatal, diketahui pada tahun 1986. Gen yang secara normal menghasilkan **distrofin**, suatu protein besar yang menghasilkan stabilitas struktural pada membran plasma sel otot. Distrofin adalah bagian dari suatu kompleks protein terkait-membran yang merupakan penghubung mekanis antara aktin, suatu komponen utama sitoskeleton internal sel otot, dan matriks ekstrasel, yaitu anyaman penunjang eksternal (lihat h. 64). Penguatan mekanis membran

plasma ini memungkinkan sel otot menahan stres dan regangan yang terjadi selama kontraksi dan peregangan.

Otot distrofik ditandai oleh tidak adanya distrofin. Meskipun protein ini hanya membentuk 0,002% dari jumlah total protein otot rangka, keberadaannya sangat penting dalam mempertahankan integritas membran sel otot. Ketiadaan distrofin menyebabkan kebocoran terus-menerus Ca^{2+} ke dalam sel otot. Ca^{2+} ini mengaktifkan berbagai protease, enzim pemutus protein yang merusak serat otot. Kerusakan yang terjadi menyebabkan otot memenciut dan akhirnya fibrosis yang merupakan tanda penyakit ini.

Dengan ditemukannya gen distrofin dan defisiensinya pada DOD muncul harapan bahwa para ilmuwan suatu saat dapat mengganti protein yang hilang ini pada otot pengidapnya yang berusia muda. Meskipun penyakit ini masih dianggap tidak dapat diobati dan mematikan namun para peneliti terus berupaya mengintervensi kerusakan otot yang tiada henti ini.

Pendekatan Terapi Gen

Salah satu pendekatan yang mungkin adalah "perbaikan gen". Pada terapi gen, gen-gen sehat biasanya dimasukkan ke sel defektif dengan menggunakan virus. Virus bekerja dengan menginvasi sel tubuh dan mempengaruhi perangkat genetik sel. Dengan cara ini, virus mengarahkan sel pejamu untuk mensintesis protein-protein yang dibutuhkan untuk replikasi virus. Dengan terapi gen, gen yang diinginkan disisipkan ke dalam virus yang telah dilemahkan yang tidak dapat menyebabkan penyakit tetapi masih dapat masuk ke dalam sel sasaran dan mengambil alih perintah genetik.

Salah satu tantangan besar bagi terapi gen untuk DOD adalah banyaknya gen distrofin. Gen ini, yang panjangnya lebih dari 3 juta pasangan basa, adalah gen terbesar yang pernah ditemukan. Gen ini tidak dapat masuk ke dalam virus yang biasa digunakan untuk memasukkan gen ke sel-virus-virus ini hanya memiliki ruang untuk gen yang ukurannya seperseribu dari gen distrofin. Karena itu, para peneliti menciptakan suatu minigen yang seribu kali lebih kecil daripada gen distrofin tetapi masih mengandung komponen-komponen esensial

untuk mengarahkan sintesis distrofin. Minigen ini dapat masuk ke dalam virus pembawa. Penyuntikan bahan ini dapat menghentikan dan bahkan memulihkan perkembangan DOD pada hewan percobaan. Uji klinis terapi gen pada manusia belum selesai.

Pendekatan Tandur Sel

Pendekatan lain adalah dengan menggunakan penyuntikan sel yang dapat secara fungsional menyelamatkan jaringan otot distrofik. *Mioblas* adalah sel belum berdiferensiasi yang menyatu untuk membentuk sel otot rangka multinukleus besar selama masa mudigah. Setelah lahir, masih terdapat sejumlah kecil sel punca yang dikenal sebagai *sel satelit* dekat dengan permukaan otot. Sel satelit dapat diaktifkan untuk membentuk mioblas, yang kemudian dapat menyatu untuk membentuk sel otot rangka baru untuk menggantikan sel yang rusak. Namun, jika kehilangan sel otot berlangsung luas, seperti pada DO, mekanisme yang terbatas ini kurang memadai untuk mengganti semua serat yang hilang.

Salah satu pendekatan terapeutik untuk DO yang sedang dalam penelitian adalah transplantasi mioblas penghasil distrofin yang dipanen dari biopsi otot donor sehat ke dalam otot pasien yang sakit. Peneliti lain menggantungkan harapan mereka pada pemberian sel satelit atau sel punca dewasa yang telah berdiferensiasi parsial yang dapat diubah menjadi sel otot sehat (lihat h. 8).

Pendekatan Utrofin

Strategi alternatif yang memberi harapan cukup besar untuk mengobati DO adalah peningkatan produksi **utrofin**, suatu protein alami di otot yang berkaitan erat dengan distrofin. Delapan puluh persen sekuens asam amino untuk distrofin dan utrofin identik, tetapi kedua protein ini dalam keadaan normal memiliki fungsi berbeda. Sementara distrofin tersebar di seluruh membran permukaan sel otot, tempat bahan ini berperan dalam stabilitas struktural membran, utrofin terkonsentrasi di *motor end-plate*. Di sini utrofin berperan dalam melekatkan reseptor asetilkolin.

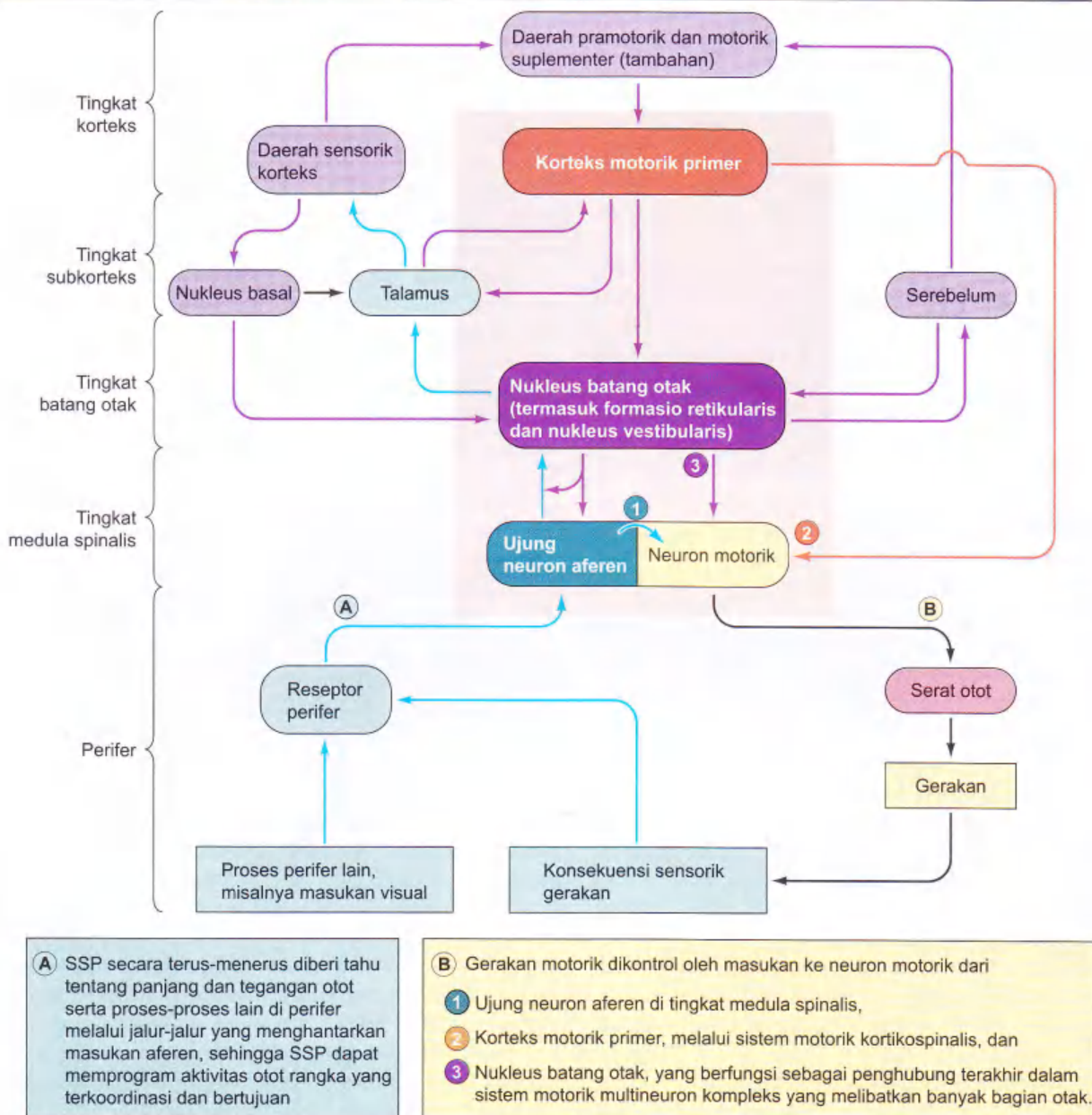
Ketika para peneliti secara genetis merekayasa mencit defisiensi-distrofin yang menghasilkan utrofin dalam

(berlanjut)

jumlah berlebih, peningkatan utrofin ini banyak mengompensasi ketiadaan distrofin; utrofin tambahan tersebut tersebar ke seluruh membran sel otot tempat bahan ini mengambil alih tanggung jawab distrofin. Hasilnya adalah perbaikan homeostasis Ca^{2+} , peningkatan kekuatan otot, dan penurunan mencolok tanda-tanda

mikroskopik degenerasi otot. Para peneliti kini berlomba-lomba menemukan obat yang akan memicu sel otot memproduksi utrofin dalam jumlah besar, dengan harapan bahwa hal tersebut dapat mencegah atau bahkan memulihkan penciutan otot yang menandai penyakit mematikan ini.

Langkah-langkah menuju pengobatan definitif ini memiliki arti bahwa semoga suatu saat anak laki-laki pengidap penyakit ini dapat melangkah sendiri dan tidak ditakdirkan duduk di kursi roda dan mengalami kematian dini.



Gambar 8-23
Kontrol motorik.

piramid). Penghubung terakhir di jalur multineuron adalah batang otak, khususnya formasio retikularis (lihat h. 181), yang selanjutnya dipengaruhi oleh daerah motorik korteks, serebelum, dan nukleus basal. Selain itu, korteks motorik itu sendiri berhubungan dengan talamus serta daerah motorik suplementer dan pramotorik, yang semuanya adalah bagian dari sistem multineuron.

Satu-satunya bagian otak yang secara langsung mempengaruhi neuron motorik adalah korteks motorik primer dan batang otak; regio-regio otak lain berperan secara tak-langsung mengatur aktivitas motorik dengan menyesuaikan sinyal motorik dari korteks motorik dan batang otak. Di antara berbagai bagian otak ini terjadi sejumlah interaksi kompleks; yang terpenting disajikan di Gambar 8-23 (Lihat Bab 5 untuk pembahasan lebih lanjut tentang peran dan interaksi spesifik bagian-bagian otak ini).

Refleks spinal yang melibatkan neuron aferen penting untuk mempertahankan postur dan dalam mengeksekusi gerakan-gerakan protektif dasar, misalnya refleks lutut. Sistem kortikospinal terutama memerantarkan gerakan volunter diskret halus tangan dan jari tangan; misalnya gerakan yang diperlukan untuk melakukan pekerjaan menjahit. Daerah pramotorik dan motorik tambahan, dengan masukan dari serebroserebelum, merencanakan perintah motorik volunter yang dikeluarkan ke neuron motorik yang sesuai oleh korteks motorik primer melalui sistem desendens ini. Sistem multineuron, sebaliknya, terutama mengatur postur tubuh keseluruhan yang melibatkan gerakan involunter kelompok-kelompok otot besar badan dan ekstremitas. Sistem kortikospinal dan multineuron memperlihatkan banyak interaksi dan tumpang tindih fungsi. Dalam memanipulasi secara sadar jari tangan anda untuk melakukan pekerjaan menjahit, sebagai contoh, anda secara bawah sadar meletakkan lengan anda dalam posisi tertentu sehingga anda mudah melakukan pekerjaan tersebut.

Sebagian dari masukan yang berkonvergensi di neuron motorik bersifat eksitatorik, sementara yang lain inhibitorik. Gerakan terkoordinasi bergantung pada keseimbangan aktivitas kedua masukan tersebut. Jenis-jenis kelainan motorik berikut terjadi akibat gangguan kontrol motorik:

■ **CATATAN KLINIS.** Jika suatu sistem inhibitorik yang berasal dari batang otak terganggu, maka otot menjadi hiperaktif karena masukan eksitatorik ke neuron motorik tidak memiliki imbalan. Keadaan ini, yang ditandai oleh peningkatan tonus otot dan refleks tungkai, dikenal sebagai **paralisis spastik**.

■ Sebaliknya, hilangnya masukan eksitatorik, seperti yang menyertai kerusakan jalur-jalur eksitatorik desendens yang keluar dari korteks motorik primer, menimbulkan **paralisis flaksid**. Pada keadaan ini, otot melemas dan yang bersangkutan tidak dapat mengontraksikan otot secara sadar. Kerusakan korteks motorik primer di salah satu sisi otak, misalnya pada *stroke*, menyebabkan paralisis flaksid di separuh kontralateral tubuh (**hemiplegia**, atau paralisis di satu sisi tubuh). Gangguan semua jalur desendens, seperti pada terputusnya medula spinalis akibat trauma, menyebabkan paralisis flaksid di bawah level bagian yang rusak—**kuadriplegia** (paralisis ke-

empat anggota badan) pada kerusakan medula spinalis atas dan **paraplegia** (paralisis tungkai) pada cedera medula spinalis bawah.

■ Kerusakan neuron motorik—baik badan sel atau serat eferen—menyebabkan paralisis flaksid dan hilangnya responsivitas refleks di otot yang terkena.

■ Kerusakan serebelum atau nukleus basal tidak menyebabkan paralisis tetapi timbulnya pola gerakan yang tidak terkoordinasi dan canggung serta tidak sesuai. Daerah ini dalam keadaan normal memperhalus gerakan volunter.

■ Kerusakan di bagian-bagian korteks yang lebih tinggi dan berperan dalam perencanaan aktivitas motorik menyebabkan gangguan pembentukan perintah motorik yang sesuai untuk menyelesaikan suatu keinginan.

■ Reseptor otot memberikan informasi aferen yang diperlukan untuk mengontrol aktivitas otot rangka.

Aktivitas otot rangka yang terkoordinasi dan bertujuan bergantung pada masukan aferen dari berbagai sumber. Di tingkat sederhana, sinyal aferen yang menunjukkan bahwa jari tangan anda menyentuh kompor panas memicu aktivitas kontraktile refleks di otot-otot lengan yang sesuai untuk menarik tangan dari rangsangan yang mencederai tersebut. Di tingkat yang lebih kompleks, jika anda ingin menangkap sebuah bola, sistem motorik otak anda harus memprogram perintah motorik sekuensial yang akan menggerakkan dan memposisikan tubuh anda dengan tepat untuk menangkap bola tersebut, dengan menggunakan perkiraan arah dan kecepatan gerakan bola yang diberikan oleh masukan dari mata. Banyak otot bekerja secara bersamaan atau bergantian di berbagai sendi untuk mengubah lokasi dan posisi tubuh anda dengan cepat, sementara keseimbangan anda dalam proses tersebut tetap terjaga. Masukan tentang posisi tubuh anda relatif terhadap lingkungan sekitar, serta posisi berbagai bagian tubuh anda dalam hubungannya satu sama lain, harus terus-menerus diberikan. Informasi ini penting untuk membentuk pola aktivitas saraf untuk melaksanakan gerakan yang diinginkan. Untuk membuat program aktivitas otot yang sesuai, SSP anda harus mengetahui posisi awal tubuh anda. Selanjutnya, SSP harus terus-menerus diberi tahu tentang kemajuan gerakan yang telah dimulai, sehingga SSP dapat melakukan penyesuaian yang diperlukan. Otak anda menerima informasi ini, yang dikenal sebagai masukan proprioseptif (lihat h. 158), dari reseptor di mata, sendi, perangkat vestibularis, dan kulit anda, serta dari otot-otot itu sendiri.

Anda dapat memperlihatkan reseptor proprioseptif sendi dan otot anda bekerja dengan cara menutup mata dan membawa ujung jari telunjuk kiri dan kanan anda bertemu di setiap titik dalam ruang. Anda dapat melakukannya tanpa melihat di mana tangan anda, karena otak anda diberi tahu tentang posisi tangan dan bagian tubuh lain setiap saat oleh masukan aferen dari reseptor di sendi dan otot.

Dua jenis reseptor otot—*gelendong otot* dan *organ tendon Golgi*—memantau perubahan panjang dan tegangan otot. Panjang otot dipantau oleh gelendong otot; perubahan pada

tegangan otot dideteksi oleh organ tendon Golgi. Kedua jenis reseptor ini diaktifkan oleh peregangannya, tetapi keduanya menyalurkan jenis informasi yang berbeda. Marilah kita lihat bagaimana.

STRUKTUR GELENDONG OTOT

Gelendong otot, yang tersebar di seluruh bagian daging otot rangka, terdiri dari kumpulan serat otot khusus yang dikenal sebagai **serat intrafusal**, yang terletak di dalam kapsul jaringan ikat berbentuk gelendong yang sejajar dengan **serat ekstrasfasal** "biasa" (*fusus* artinya "gelendong") (Gambar 8-24). Tidak seperti serat otot rangka ekstrasfasal biasa, yang mengandung elemen kontraktile (miofibril) di seluruh panjangnya, serat intrafusal memiliki bagian tengah yang non-kontraktile, dengan elemen kontraktile terbatas di kedua ujung.

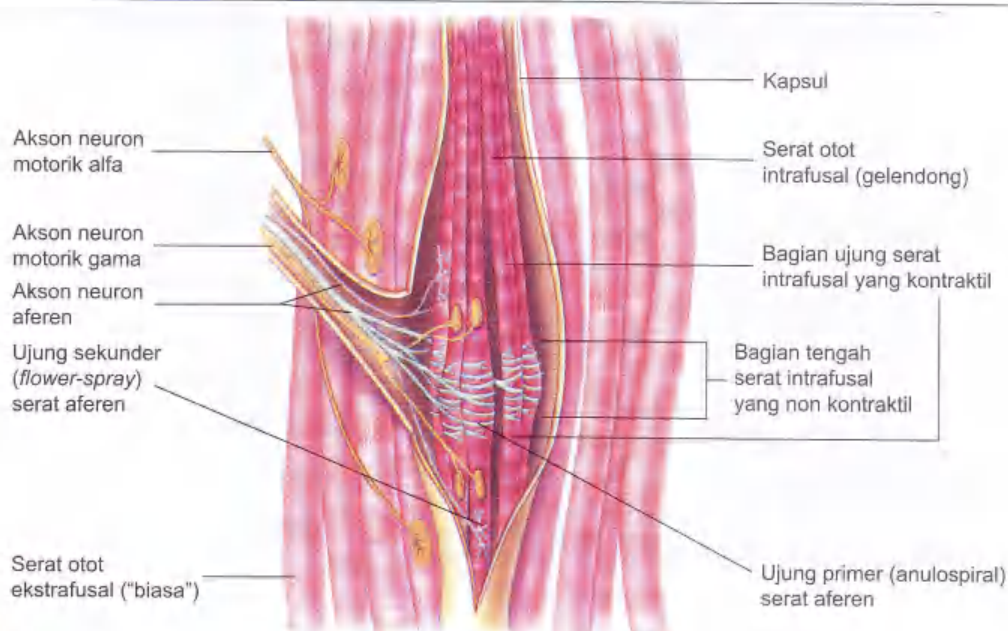
Setiap gelendong otot memiliki persarafan eferen dan aferennya sendiri. Neuron eferen yang menyinari serat intrafusal gelendong otot dikenal sebagai **neuron motorik gama**, sedangkan neuron motorik yang menyinari serat ekstrasfasal dinamai **neuron motorik alfa**. Kedua jenis ujung sensorik aferen berakhir di serat intrafusal dan berfungsi sebagai reseptor gelendong otot, di mana keduanya diaktifkan oleh regangan. **Ujung primer (anulospiral)** membungkus bagian sentral serat intrafusal; ujung ini mendeteksi perubahan pada panjang serat sewaktu peregangannya serta kecepatan peregangannya itu. **Ujung sekunder (flower-spray)**, yang berkumpul di segmen-segmen ujung dari banyak serat intrafusal, hanya peka terhadap perubahan panjang. Gelendong otot berperan kunci dalam refleksi regang.

REFLEKS REGANG

Jika sebuah otot utuh diregangkan secara pasif maka serat-serat intrafusal gelendong ototnya juga teregang sehingga terjadi peningkatan frekuensi lepas muatan di serat saraf aferen yang ujung-ujungnya sensoriknya berakhir di serat gelendong yang teregang. Neuron aferen secara langsung bersinaps dengan neuron motorik alfa yang menyinari serat ekstrasfasal otot yang sama sehingga terjadi kontraksi otot tersebut (Gambar 8-25a, jalur 1 → 2). **Refleksi regang** ini berfungsi sebagai mekanisme umpan-balik negatif lokal untuk menahan setiap perubahan pasif pada panjang otot sehingga panjang istirahat yang optimal dapat dipertahankan.

Contoh klasik refleksi regang adalah **refleksi tendon patela**, atau **knee-jerk reflex** (Gambar 8-26). Otot ekstensor lutut adalah *kuadriseps femoris*, yang membentuk bagian anterior (depan) paha dan melekat tepat di bawah lutut ke tibia (tulang kering) melalui *tendon patela*. Ketukan pada tendon ini dengan palu karet akan secara pasif meregangkan otot kuadriseps, mengaktifkan reseptor-reseptor gelendongnya. Refleksi regang yang terpicu menimbulkan kontraksi otot ekstensor ini sehingga lutut menjadi lurus dan tungkai bawah terangkat.

CATATAN KLINIS. Uji ini rutin dilakukan sebagai penilaian pendahuluan atas fungsi sistem saraf. Refleksi lutut yang normal menunjukkan bahwa sejumlah komponen saraf dan otot-gelendong otot, masukan aferen, neuron motorik, keluaran eferen, taut neuromuskular, dan otot itu sendiri berfungsi normal. Hal ini juga menunjukkan keseimbangan masukan eksitatorik dan inhibitorik ke neuron-neuron motorik dari pusat-pusat di otak yang lebih tinggi. Kedutan otot



Gambar 8-24

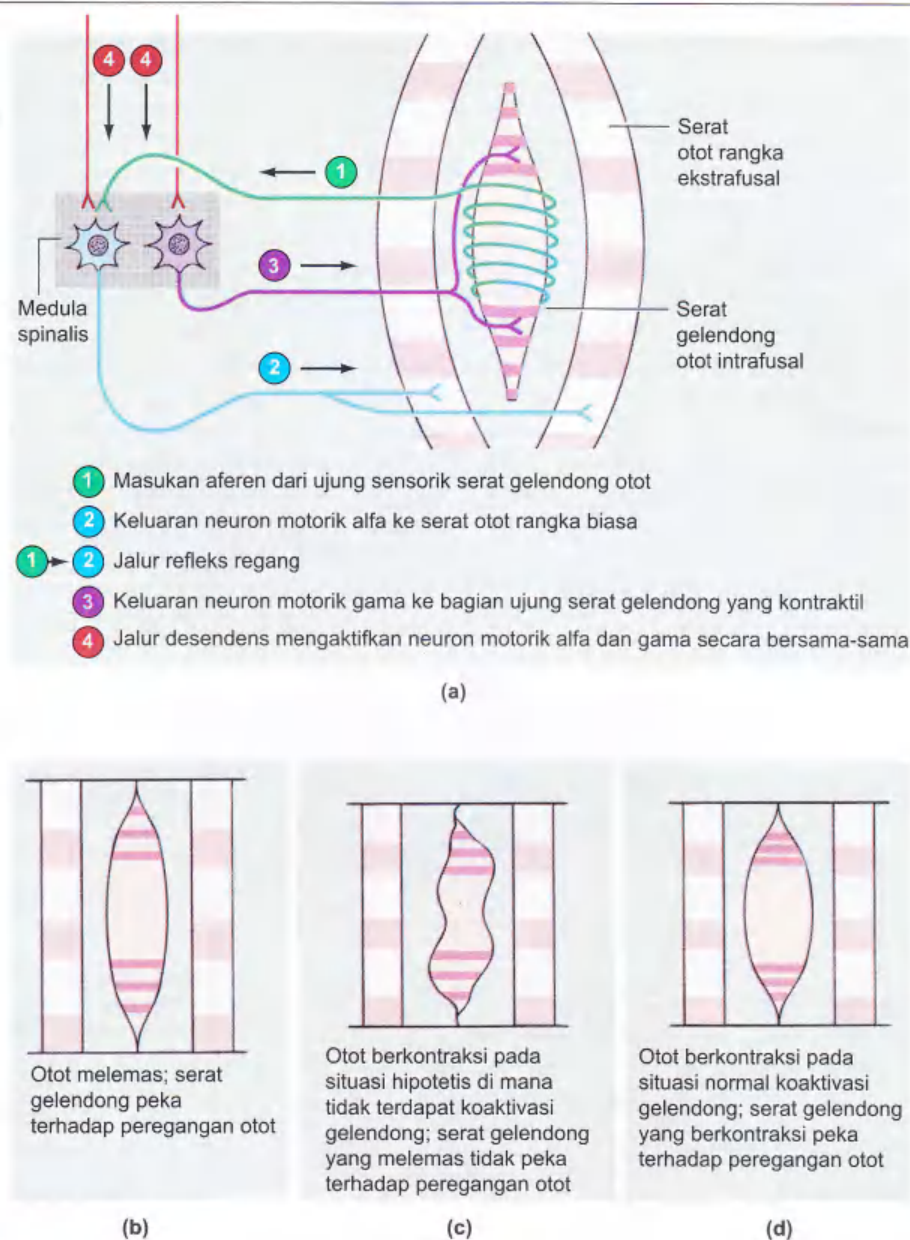
Gelendong otot. Sebuah gelendong otot terdiri dari kumpulan serat intrafusal khusus yang terletak di dalam kapsul jaringan ikat sejajar dengan serat otot rangka ekstrasfasal biasa. Gelendong otot disarafi oleh neuron motorik gama-nya sendiri dan dipasok oleh dua jenis ujung sensorik aferen, ujung primer (anulospiral) dan ujung sekunder (*flower-spray*), yang keduanya diaktifkan oleh peregangannya.

juga mungkin lenyap atau berkurang akibat hilangnya masukan eksitatorik dari pusat yang lebih tinggi, atau mungkin menjadi berlebihan karena hilangnya masukan inhibitorik ke neuron motorik dari pusat-pusat otak yang lebih tinggi.

Tujuan utama refleks regang adalah menahan kecenderungan peregangan pasif otot ekstensor oleh gaya tarik bumi ketika seseorang berdiri tegak. Setiap kali sendi lutut mulai menekuk akibat gravitasi, otot kuadriseps menegang. Peningkatan kontraksi otot ekstensor yang ditimbulkan oleh refleks regang ini dengan cepat meluruskan lutut, menahan tungkai tetap lurus sehingga yang bersangkutan tetap tegak.

KOAKTIVASI NEURON MOTORIK GAMA DAN ALFA

Neuron motorik gama memulai kontraksi bagian-bagian ujung serat intrafusal yang mengandung otot (Gambar 8-25a, jalur 3). Respons kontraksi ini terlalu lemah untuk menimbulkan pengaruh pada tegangan otot keseluruhan tetapi memiliki efek lokal penting pada gelendong otot itu sendiri. Jika tidak terdapat mekanisme kompensasi maka pemendekan otot keseluruhan oleh stimulasi neuron motorik alfa serat ektrafusal akan melemaskan gelendong otot sehingga serat tersebut akan kurang peka terhadap regangan sehingga tidak efektif sebagai detektor panjang otot (Gambar 8-25b dan c).



Gambar 8-25

Fungsi gelendong otot. (a) Jalur-jalur yang berperan dalam refleks regang monosinaps dan koaktivasi neuron motorik alfa dan gama. (b) Status gelendong otot saat otot melemas. (c) Status gelendong otot pada situasi hipotetis di mana otot berkontraksi pada stimulasi neuron motorik alfa tanpa koaktivasi gelendong. (d) Status gelendong otot pada situasi fisiologik sebenarnya ketika otot dan gelendong otot berkontraksi pada koaktivasi neuron motorik alfa dan gama.

Koaktivasi sistem neuron motorik gama bersama dengan sistem neuron motorik alfa selama kontraksi refleks dan volunter (Gambar 8-25a, jalur 4) mencegah serat gelendong melemas ketika otot keseluruhan memendek, mempertahankan sensitivitas serat gelendong terhadap peregangan pada berbagai panjang otot. Ketika stimulasi neuron motorik gama memicu kontraksi simultan kedua ujung serat intrafusal yang mengandung otot, bagian sentral nonkontraktil tertarik ke arah yang berlawanan sehingga bagian ini mengencang dan tidak melemas (Gambar 8-25d). Sementara tingkat pengaktifan neuron motorik alfa bergantung pada kekuatan respons motorik yang diinginkan, tingkat aktivitas neuron motorik gama ke otot yang sama bergantung pada besar pemendekan yang diantisipasi.

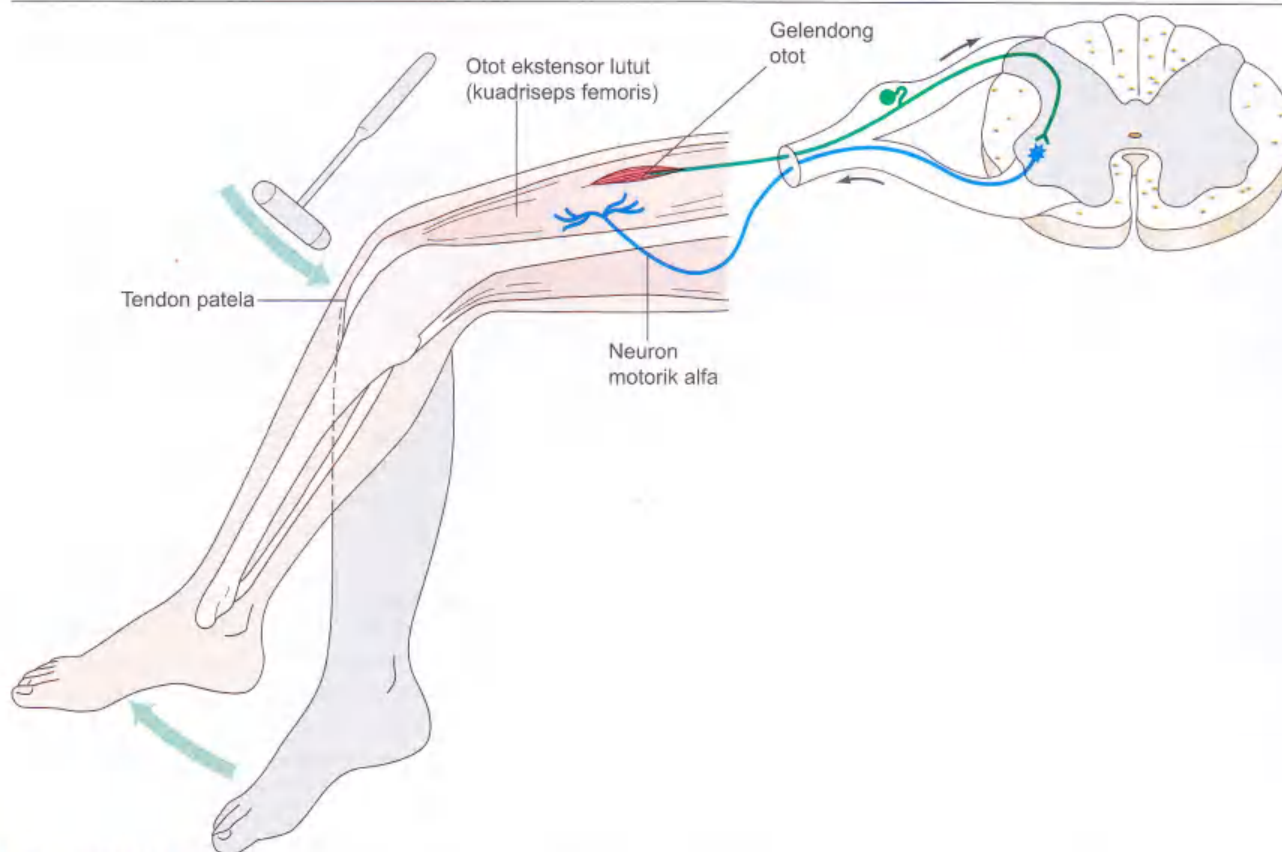
ORGAN TENDON GOLGI

Berbeda dari gelendong otot, yang terletak di dalam perut otot, **organ tendon Golgi** terletak di tendon otot, tempat organ ini dapat merespons terhadap perubahan tegangan, bukan panjang otot. Karena sejumlah faktor menentukan tegangan yang terbentuk di otot keseluruhan sewaktu kontraksi (misalnya, frekuensi rangsangan atau panjang otot pada awal kontraksi) maka sistem kontrol motorik perlu diberi

tahu tentang tegangan yang sebenarnya tercapai sehingga dapat dilakukan penyesuaian-penyesuaian jika diperlukan.

Organ tendon Golgi terdiri dari ujung-ujung serat aferen yang teranyam di dalam berkas serat jaringan ikat yang membentuk tendon. Ketika serat otot ekstrasfusal berkontraksi, tarikan yang terjadi pada tendon mengencangkan berkas jaringan ikat, yang pada gilirannya meningkatkan tegangan yang terjadi di tulang tempat tendon melekat. Dalam prosesnya, ujung reseptor aferen organ Golgi teregang, menyebabkan serat aferen melepaskan muatan; frekuensi lepas muatan berbanding lurus dengan tegangan yang terbentuk. Informasi aferen ini dikirim ke otak untuk diproses. Banyak dari informasi ini digunakan secara bawah sadar untuk mengeksekusi aktivitas motorik dengan mulus, tetapi tidak seperti informasi aferen dari gelendong otot, informasi aferen dari organ tendon Golgi mencapai tingkat kesadaran. Anda merasakan tegangan dalam suatu otot tetapi bukan panjangnya.

Para ilmuwan semula berpikir bahwa organ tendon Golgi memicu suatu refleks spinal protektif yang mencegah kontraksi lebih lanjut dan menimbulkan relaksasi refleks mendadak ketika tegangan otot terlalu besar, sehingga membantu mencegah kerusakan otot atau tendon oleh kontraksi otot yang berlebihan dan menimbulkan tegangan be-



Gambar 8-26

Refleks tendon patela (suatu refleks regang). Ketukan pada tendon patela dengan palu karet meregangkan gelendong otot di otot kuadriseps femoris. Refleks regang monosinaps yang terjadi menyebabkan kontraksi otot ekstensor ini, menghasilkan respons sentakan lutut khas.

sar. Namun para ilmuwan kini percaya bahwa reseptor ini adalah sensor murni dan tidak memicu refleksi apapun. Tampaknya terdapat mekanisme lain yang belum diketahui yang berperan menghambat kontraksi lebih lanjut dan mencegah kerusakan akibat tegangan.

Setelah menyelesaikan diskusi tentang otot rangka, sekarang kita lanjutkan meneliti tentang otot polos dan otot jantung.

OTOT POLOS DAN JANTUNG

Dua jenis otot lain—otot polos dan otot jantung—memiliki beberapa kesamaan dasar dengan otot rangka, tetapi masing-masing juga memperlihatkan karakteristik tersendiri (Tabel 8-3). Ketiga jenis otot memiliki perangkat kontraktile khusus yang dibentuk oleh filamen aktin yang bergeser relatif terhadap filamen tebal miosin yang stasioner sebagai respons terhadap peningkatan Ca^{2+} sitosol untuk melaksanakan kontraksi. Ketiganya juga menggunakan ATP secara langsung sebagai sumber energi untuk siklus jembatan silang. Namun, struktur dan organisasi serat-serat di dalam ketiga jenis otot ini berbeda, demikian juga mekanisme eksitasi dan cara eksitasi dan kontraksi digabungkan. Selain itu, terdapat perbedaan-perbedaan penting dalam respons kontraktile itu sendiri. Kita akan menghabiskan sisa bab ini membahas ciri-ciri umum otot polos dan otot jantung dibandingkan dengan otot rangka, dengan mencadangkan pembahasan lebih rinci mengenai fungsinya di organ-organ yang mengandung jenis-jenis otot tersebut.

■ Sel otot polos kecil dan tidak lurik.

Sebagian besar sel otot polos ditemukan di dinding organ berongga dan saluran. Kontraksi otot ini menimbulkan tekanan dan mengatur gerakan maju isi struktur-struktur tersebut.

Baik sel otot polos maupun otot rangka berbentuk memanjang, tetapi berbeda dengan otot rangka yang besar dan silindris, sel otot polos berbentuk gelendong, memiliki satu nukleus, dan jauh lebih kecil (garis tengah 2 sampai 10 μm dan panjang 50 sampai 400 μm). Juga tidak seperti sel otot rangka, sebuah sel otot polos tidak terbentang di seluruh panjang otot. Biasanya kelompok-kelompok sel otot polos tersusun dalam lembaran-lembaran (Gambar 8-27a, h. 315).

Sel otot polos memiliki tiga jenis filamen: (1) filamen tebal miosin, yang lebih panjang daripada yang ada di otot rangka; (2) filamen tipis aktin, yang mengandung tropomiosin tetapi tidak mengandung protein regulatorik troponin; dan (3) filamen ukuran sedang, yang tidak secara langsung ikut serta dalam kontraksi tetapi merupakan bagian dari rangka sitoskeleton yang menunjang bentuk sel. Filamen otot polos tidak membentuk miofibril dan tidak tersusun dalam pola sarkomer seperti di otot rangka. Karena itu, sel otot polos tidak memperlihatkan pita atau serai-lintang seperti otot rangka sehingga jenis otot ini disebut otot “polos”.

Karena tidak memiliki sarkomer maka otot polos tidak memiliki garis Z tetapi memiliki **badan padat** yang mengandung protein yang sama dengan konstituen di garis Z (Gambar 8-27b). Badan padat terletak di seluruh sel otot polos serta melekat ke permukaan internal membran plasma. Badan padat ditahan di tempatnya oleh filamen intermediet sebagai perancahnya. Filamen aktin melekat ke badan padat. Aktin yang terdapat di sel otot polos jauh lebih banyak daripada yang terdapat di sel otot rangka, dengan 10 sampai 15 filamen untuk setiap filamen tebal miosin di otot polos dibandingkan dengan 2 filamen tipis untuk setiap filamen tebal di otot rangka.

Unit kontraktile filamen tebal dan tipis berorientasi sedikit diagonal dari sisi ke sisi di dalam sel otot polos dalam kisi-kisi memanjang berbentuk berlian dan bukan berjalan sejajar dengan sumbu panjang seperti miofibril di otot rangka (Gambar 8-28a). Pergeseran relatif filamen tipis melewati filamen tebal selama kontraksi menyebabkan kisi-kisi filamen memendek dan membesar dari sisi ke sisi. Akibatnya, sel keseluruhan memendek dan menonjol keluar antara titik-titik tempat filamen tipis melekat ke permukaan dalam membran plasma (Gambar 8-28b).

■ Sel otot polos diaktifkan oleh fosforilasi miosin yang dependen Ca^{2+} .

Filamen tipis sel otot polos tidak mengandung troponin, dan tropomiosin tidak menghambat tempat pengikatan jembatan silang aktin. Karenanya apa yang mencegah aktin dan miosin berikatan di jembatan silang pada keadaan istirahat, dan bagaimana aktivitas jembatan silang diaktifkan? Di kepala molekul miosin melekat rantai-rantai ringan protein. Apa yang disebut sebagai **rantai ringan** ini kurang begitu penting pada otot rangka, tetapi memiliki fungsi regulasi penting pada otot polos. Kepala miosin otot polos dapat berinteraksi hanya dengan aktin ketika rantai ringan miosin mengalami *fosforilasi* (yaitu, memiliki satu gugus fosfat dari ATP yang melekat padanya). Selama eksitasi, peningkatan Ca^{2+} sitosol berfungsi sebagai pembawa pesan intrasel, memicu serangkaian reaksi biokimia yang menyebabkan fosforilasi rantai ringan miosin (Gambar 8-29). Ca^{2+} otot polos berikatan dengan **kalmodulin**, suatu protein intrasel yang ditemukan di sebagian besar sel dan secara struktural mirip troponin (lihat h. 130). Kompleks Ca^{2+} -kalmodulin ini berikatan dan mengaktifkan protein lain, **myosin light chain kinase (MLC kinase)**, yang selanjutnya memfosforilasi rantai ringan miosin. Jembatan silang miosin, setelah mengalami fosforilasi, mampu berikatan dengan aktin sehingga siklus jembatan silang dapat dimulai. Karena itu, otot polos dipicu berkontraksi oleh peningkatan Ca^{2+} sitosol serupa dengan yang terjadi di otot rangka. Namun, pada otot polos Ca^{2+} akhirnya mengaktifkan jembatan silang dengan memicu perubahan *kimia* di miosin filamen *tebal*, sementara pada otot rangka Ca^{2+} menimbulkan efek dengan memicu perubahan *fisik* di filamen *tipis* (Gambar 8-30). Ingatlah bahwa di otot rangka, Ca^{2+} memindahkan troponin dan tropomiosin dari posisinya yang menghambat sehingga aktin dan miosin bebas saling berikatan.

Tabel 8-3
Perbandingan Jenis Otot

JENIS OTOT				
KARAKTERISTIK	Rangka	Polos Multiunit	Polos Unit Tunggal	Jantung
Letak	Melekat ke tulang	Pembuluh darah besar, saluran napas halus, mata, dan folikel rambut	Dinding organ berongga di saluran cerna, reproduksi, dan kemih serta di pembuluh darah halus	Hanya di jantung
Fungsi	Pergerakan tubuh relatif terhadap lingkungan eksternal	Bervariasi sesuai struktur yang terlibat	Pergerakan isi di dalam organ berongga	Memompa darah keluar jantung
Mekanisme Kontraksi	Mekanisme pergeseran filamen	Mekanisme pergeseran filamen	Mekanisme pergeseran filamen	Mekanisme pergeseran filamen
Persarafan	Sistem saraf somatik (neuron motorik alfa)	Sistem saraf otonom	Sistem saraf otonom	Sistem saraf otonom
Tingkat Kontrol	Di bawah kontrol volunter; juga dipengaruhi oleh kontrol bawah sadar	Di bawah kontrol involunter	Di bawah kontrol involunter	Di bawah kontrol involunter
Inisiasi Kontraksi	Neurogenik	Neurogenik	Miogenik (potensial pemicu dan potensial gelombang lambat)	Miogenik (potensial pemicu)
Peran Rangsangan Saraf	Memulai kontraksi; membentuk gradasi	Memulai kontraksi; berperan dalam gradasi	Memodifikasi kontraksi; dapat meningkatkan atau menghambat; berperan dalam gradasi	Memodifikasi kontraksi; dapat meningkatkan atau menghambat; berperan dalam gradasi
Efek Modifikasi oleh Hormon	Tidak	Ya	Ya	Ya
Adanya Filamen Miosin Tebal dan Aktin Tipis	Ya	Ya	Ya	Ya
Lurik Karena Susunan Teratur Filamen	Ya	Tidak	Tidak	Ya
Adanya Troponin dan Tropomiosin	Ya	Hanya tropomiosin	Hanya tropomiosin	Ya
Adanya Tubulus T	Ya	Tidak	Tidak	Ya
Tingkat Perkembangan Retikulum Sarkoplasma	Berkembang sempurna	Kurang berkembang	Kurang berkembang	Berkembang sedang

(berlanjut)

Cara eksitasi meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} sitosol di sel otot polos juga berbeda dari yang terjadi pada otot rangka. Sel otot polos tidak memiliki tubulus T dan retikulum sarkoplasmanya kurang berkembang. Meningkatnya Ca^{2+} sitosol yang memicu respons kontraktile berasal dari dua sumber: sebagian besar Ca^{2+} masuk dari CES, tetapi sebagian dibebaskan di dalam sel dari simpanan di retikulum sarkoplasma yang sedikit. Tidak seperti perannya di sel otot rangka, reseptor dihidropiridin berpintu voltase di membran plasma sel otot polos berfungsi sebagai saluran Ca^{2+} . Ketika saluran-saluran membran permukaan ini terbuka, Ca^{2+} masuk menuruni gradien konsentrasinya dari CES. Ca^{2+} yang masuk memicu pembukaan saluran Ca^{2+} di retikulum sarkoplasma sehingga dari sumber yang sekedarnya ini terjadi

sedikit penambahan Ca^{2+} . Karena garis tengah sel otot polos jauh lebih kecil daripada serat otot rangka, maka sebagian besar Ca^{2+} yang masuk dari CES dapat mempengaruhi aktivitas jembatan silang, bahkan di bagian tengah sel, tanpa membutuhkan mekanisme tubulus T retikulum sarkoplasma.

Relaksasi dicapai dengan mengeluarkan Ca^{2+} secara aktif menembus membran plasma dan kembali ke dalam retikulum sarkoplasma. Ketika Ca^{2+} dibersihkan, miosin mengalami defosforilasi (fosfatnya dikeluarkan) dan tidak lagi dapat berinteraksi dengan aktin sehingga otot melemas.

Kita masih belum menjawab pertanyaan bagaimana otot polos tereksitasi untuk berkontraksi; yaitu, apa yang membuka saluran Ca^{2+} di membran plasma? Otot polos digolongkan ke dalam dua kategori—*otot polos multiunit* dan

Tabel 8-3

Perbandingan Jenis Otot (*lanjutan*)

KARAKTERISTIK	JENIS OTOT			
	Rangka	Polos Multiunit	Polos Unit Tunggal	Jantung
Jembatan Silang Diaktifkan oleh Ca^{2+}	Ya	Ya	Ya	Ya
Sumber Peningkatan Ca^{2+} sitosol	Retikulum sarkoplasma	Cairan ekstrasel dan retikulum sarkoplasma	Cairan ekstrasel dan retikulum sarkoplasma	Cairan ekstrasel dan retikulum sarkoplasma
Tempat Regulasi Ca^{2+}	Troponin di filamen tipis	Miosin di filamen tebal	Miosin di filamen tebal	Troponin di filamen tipis
Mekanisme Kerja Ca^{2+}	Reposisi fisik kompleks troponin-tropomiosin untuk memajukan tempat pengikatan jembatan silang aktin	Secara kimiawi menyebabkan fosforilasi jembatan silang miosin sehingga jembatan tersebut dapat berikatan dengan aktin	Secara kimiawi menyebabkan fosforilasi jembatan silang miosin sehingga jembatan tersebut dapat berikatan dengan aktin	Reposisi fisik kompleks troponin-tropomiosin
Adanya Taut Celah	Tidak	Ya (sangat sedikit)	Ya	Ya
ATP Digunakan Langsung Oleh Perangkat Kontraktil	Ya	Ya	Ya	Ya
Aktivitas ATPase Miosin; Kecepatan Kontraksi	Cepat atau lambat, bergantung pada jenis serat	Sangat lambat	Sangat lambat	Lambat
Cara Gradasi Terjadi	Variasi jumlah unit motorik yang berkontraksi (rekrutmen unit motorik) dan frekuensi stimulasinya (penjumlahan kedutan)	Variasi jumlah serat otot yang berkontraksi dan konsentrasi Ca^{2+} sitosol di setiap serat oleh pengaruh otonom dan hormon	Variasi konsentrasi Ca^{2+} sitosol melalui aktivitas miogenik dan pengaruh sistem saraf otonom, hormon, regangan mekanis, dan metabolit lokal	Variasi panjang serat (bergantung pada tingkat pengisian rongga jantung) dan variasi konsentrasi Ca^{2+} sitosol melalui pengaruh otonom, hormon, dan metabolit lokal
Adanya Tonus tanpa Rangsangan Eksternal	Tidak	Tidak	Ya	Tidak
Hubungan Panjang-Tegangan yang Jelas	Ya	Tidak	Tidak	Ya

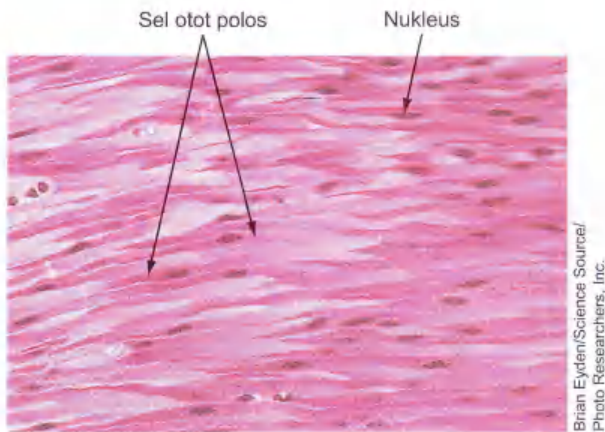
unit tunggal—berdasarkan perbedaan dalam bagaimana serat-serat ototnya tereksitasi. Marilah kita bandingkan kedua jenis otot polos ini.

■ Otot polos multiunit bersifat neurogenik.

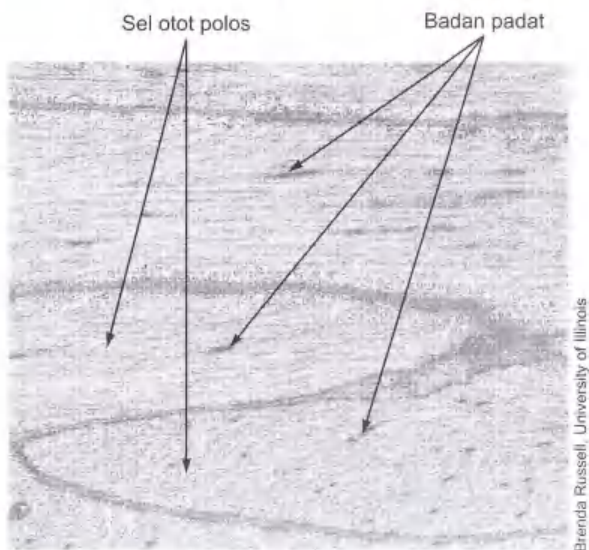
Otot polos multiunit memperlihatkan sifat-sifat yang terletak di antara otot rangka dan otot polos unit tunggal. Seperti diisyaratkan oleh namanya, suatu otot polos multiunit terdiri dari banyak unit diskret yang berfungsi independen satu sama lain dan harus dirangsang secara terpisah oleh saraf

agar berkontraksi, serupa dengan unit motorik otot rangka. Karena itu, aktivitas kontraktil di otot rangka dan otot polos multiunit bersifat **neurogenik** ("dihasilkan oleh saraf"). Yaitu, kontraksi di kedua jenis otot ini dimulai hanya sebagai respons terhadap stimulasi oleh saraf yang menyinari otot tersebut. Sementara otot rangka disarafi oleh sistem saraf somatik volunter (neuron motorik), sel otot polos multiunit (serta unit tunggal) disarafi oleh sistem saraf otonom involunter.

Otot polos multiunit ditemukan di (1) dinding pembuluh darah besar; (2) saluran napas halus di paru; (3) otot mata yang menyesuaikan lensa untuk melihat dekat atau jauh; (4) iris mata, yang mengubah ukuran pupil untuk



(a)



(b)

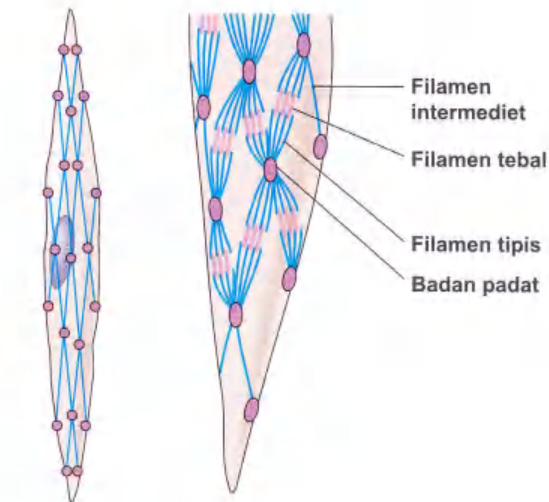
Gambar 8-27

Gambaran mikroskopik sel otot polos. (a) Mikrograf cahaya berkekuatan rendah sel otot polos. Perhatikan nukleus yang berbentuk gelendong, tunggal, dan terletak di tengah. (b) Mikrograf elektron sel otot polos pada pembesaran 14.000 x. Perhatikan adanya badan padat dan tidak adanya seran-lintang.

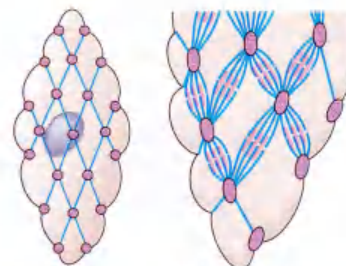
menyesuaikan jumlah cahaya yang masuk ke mata; dan (5) dasar folikel rambut, yang kontraksinya menyebabkan “bulu roma berdiri”.

■ Sel otot polos unit tunggal membentuk sinsitium fungsional

Sebagian besar otot polos adalah **otot polos unit tunggal**, yang juga dinamai **otot polos viseral**, karena ditemukan di dinding organ-organ berongga atau visera (sebagai contoh, saluran cerna, reproduksi, dan kemih serta pembuluh darah halus). Kata “otot polos unit tunggal” berasal dari kenyataan



(a)



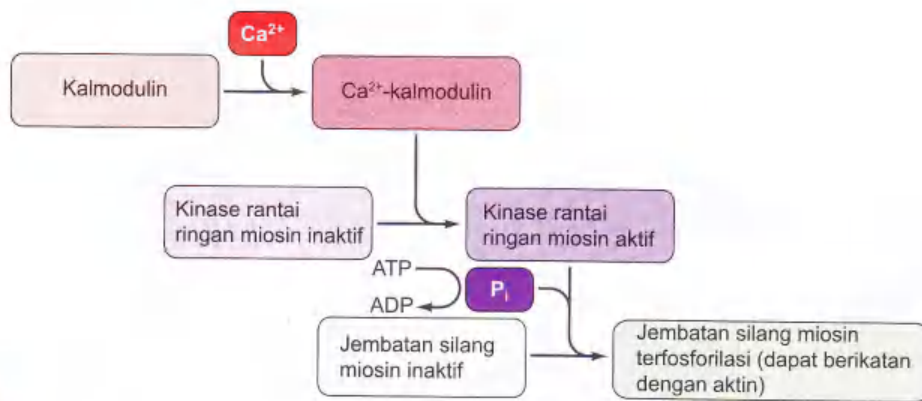
(b)

Gambar 8-28

Gambaran skematik susunan filamen tebal dan tipis di sebuah sel otot polos dalam keadaan kontraksi dan relaksasi. (a) Sel otot polos melemas. (b) Sel otot polos berkontraksi.

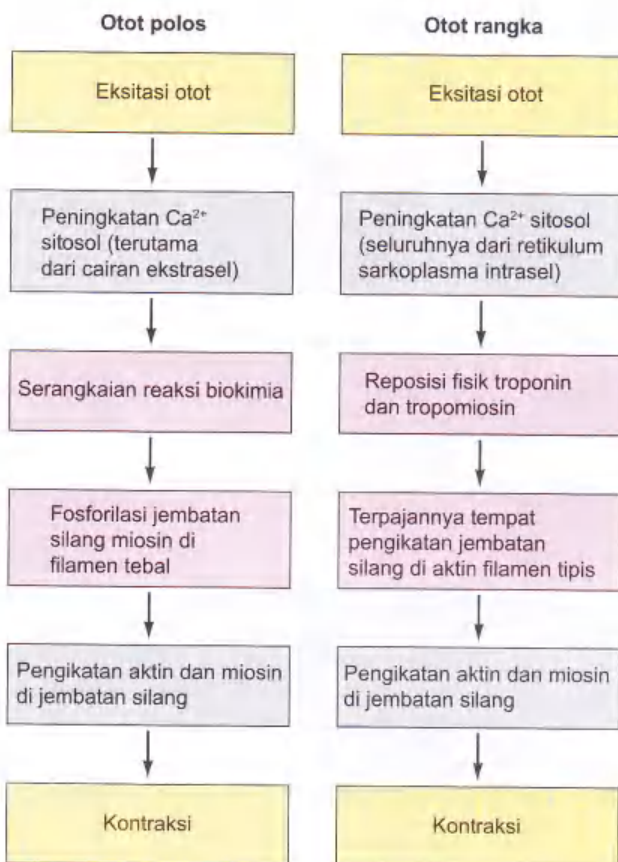
bahwa serat-serat otot yang membentuk jenis otot ini ter-eksitasi dan berkontraksi sebagai satu kesatuan. Serat-serat otot pada otot polos unit tunggal secara elektrik terhubung oleh taut celah (lihat h. 66). Ketika suatu potensial aksi timbul di mana saja di dalam suatu lembaran otot polos unit tunggal maka potensial tersebut cepat disebarkan melalui titik-titik kontrak elektrik khusus ini ke seluruh kelompok sel yang saling terhubung, yang kemudian berkontraksi sebagai satu kesatuan. Kelompok sel yang saling terhubung tersebut dan secara elektrik dan mekanis berfungsi sebagai satu kesatuan disebut sebagai **sinsitium fungsional** (jamak, *sinitia*; *sin* artinya “bersama”; *sit* artinya “sel”).

Anda dapat memahami pentingnya susunan ini dengan mengetahui peran uterus selama persalinan. Sel-sel otot yang membentuk dinding uterus bekerja sebagai suatu sinsitium fungsional. Sel-sel ini secara berulang mengalami eksitasi dan berkontraksi sebagai satu kesatuan selama persalinan, menghasilkan serangkaian “dorongan” terkoordinasi yang akhirnya menyebabkan bayi keluar. Kontraksi independen tak terkoordinasi masing-masing sel otot di dinding uterus tidak dapat menghasilkan tekanan seragam yang dibutuhkan untuk mengeluarkan bayi. Otot polos unit tunggal di bagian lain tubuh juga tersusun dalam sinsitium fungsional serupa.



Gambar 8-29

Pengaktifan jembatan silang miosin di otot polos.



Gambar 8-30

Perbandingan peran kalsium dalam menimbulkan kontraksi di otot polos dan otot rangka.

■ Otot polos unit tunggal bersifat miogenik.

Otot polos unit tunggal **bersifat terangsang sendiri** sehingga tidak memerlukan rangsangan saraf untuk berkontraksi. Kelompok-kelompok sel otot polos khusus di dalam suatu sinsitium fungsional memperlihatkan aktivitas listrik spontan; yaitu, kelompok-kelompok tersebut dapat mengalami

potensial aksi tanpa rangsangan luar apapun. Berbeda dari sel peka rangsang lain yang telah kita bahas (misalnya neuron, serat otot rangka, dan otot polos multiunit), sel otot polos unit tunggal yang dapat terangsang sendiri ini tidak mempertahankan suatu potensial istirahat yang konstan. Potensial membrannya secara inheren berfluktuasi tanpa pengaruh apapun dari faktor di luar sel. Dua tipe utama depolarisasi spontan yang diperlihatkan oleh sel *self-excitable* ini adalah *potensial pemacu* dan *potensial gelombang lambat*.

POTENSIAL PEMACU

Pada **potensial pemacu**, potensial membran secara bertahap mengalami depolarisasi sendiri karena pergeseran fluks ion pasif yang menyertai perubahan otomatis permeabilitas saluran (Gambar 8-31a). Ketika membran telah terdepolarisasi hingga ke ambang, terbentuklah potensial aksi. Setelah repolarisasi, potensial membran kembali terdepolarisasi ke ambang, secara siklis melanjutkan pembentukan otomatis potensial aksi.

POTENSIAL GELOMBANG LAMBAT

Potensial gelombang lambat adalah perubahan bertahap hiperpolarisasi dan depolarisasi secara bergantian yang disebabkan oleh perubahan siklik otomatis kecepatan transpor aktif ion natrium menembus membran (Gambar 8-31b). Potensial bergerak menjauhi ambang selama hiperpolarisasi dan mendekati ambang ketika depolarisasi. Jika ambang tercapai maka terbentuk letupan potensial aksi pada puncak depolarisasi. Namun ambang tidak selalu tercapai sehingga osilasi potensial gelombang lambat dapat berlanjut tanpa menghasilkan potensial aksi. Apakah ambang tercapai atau tidak bergantung pada titik awal potensial membran pada awal pergeseran ke depolarisasi. Titik awal ini, selanjutnya, dipengaruhi oleh faktor saraf dan lokal. (Kini kita telah membahas semua cara yang dapat digunakan untuk membawa jaringan peka rangsang ke ambang. Tabel 8-4 meringkaskan berbagai faktor pemicu yang dapat memulai potensial aksi di berbagai jaringan peka rangsang).

AKTIVITAS MIOGENIK

Sel otot polos yang dapat terangsang sendiri berfungsi khusus memulai potensial aksi tetapi sel ini tidak diperlengkapi untuk berkontraksi. Hanya sedikit sel dalam suatu sinsitium fungsional yang tidak dapat berkontraksi dan berfungsi sebagai sel pemacu. Sel-sel ini biasanya berkelompok di lokasi tertentu. Sebagian besar sel otot polos pada suatu sinsitium fungsional dibentuk khusus untuk berkontraksi tetapi tidak dapat memulai sendiri potensial aksi. Namun, sekali potensial aksi dibentuk oleh sel otot polos yang dapat terangsang sendiri ini maka potensial tersebut dihantarkan ke sel-sel kontraktile nonpemacu di sinsitium fungsional yang bersangkutan melalui taut celah sehingga keseluruhan kelompok sel tersebut berkontraksi tanpa masukan dari saraf. Aktivitas kontraktile independen-saraf yang dimulai oleh otot itu sendiri ini disebut aktivitas **miogenik** ("dihasilkan oleh otot"), berbeda dari aktivitas neurogenik otot rangka dan otot polos multiunit.

■ Gradasi kontraksi otot polos unit tunggal berbeda dari yang terjadi di otot rangka.

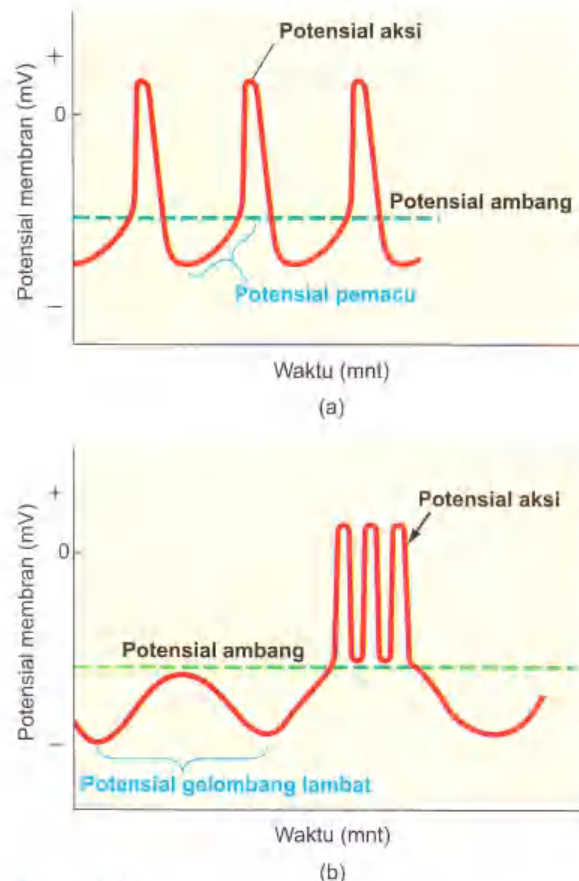
Otot polos unit tunggal berbeda dari otot rangka dalam gradasi kontraksi yang terjadi. Gradasi kontraksi otot rangka sepenuhnya berada di bawah kontrol saraf, terutama yang melibatkan rekrutmen unit motorik dan penjumlahan kedutan. Pada otot polos, taut celah memastikan bahwa keseluruhan massa otot polos berkontraksi sebagai satu kesatuan sehingga jumlah serat otot yang berkontraksi tidak mungkin diubah-ubah. Untuk menghasilkan berbagai kekuatan kontraksi organ keseluruhan hanya tegangan serat yang dapat dimodifikasi. Bagian dari jembatan silang yang diaktifkan dan tegangan yang kemudian terbentuk di otot polos unit tunggal dapat diubah-ubah dengan memvariasikan konsentrasi Ca^{2+} sitosol. Satu eksitasi di otot polos tidak menyebabkan semua jembatan silang aktif, berbeda dengan otot rangka, di mana satu potensial aksi memicu pelepasan Ca^{2+} dalam jumlah cukup untuk menyebabkan siklus di semua jembatan silang. Di otot polos, seiring dengan peningkatan konsentrasi Ca^{2+} semakin banyak jembatan silang yang diaktifkan dan semakin besar tegangan yang terbentuk.

TONUS OTOT POLOS

Banyak sel otot polos unit tunggal memiliki kadar Ca^{2+} sitosol yang cukup untuk mempertahankan adanya suatu tegangan derajat rendah, atau **tonus**, bahkan tanpa potensial aksi. Perubahan drastis mendadak pada Ca^{2+} , seperti yang menyertai potensial aksi miogenik, menyebabkan terbentuknya respons kontraktile pada otot yang sudah memiliki tonus. Selain potensial aksi spontan, sejumlah faktor lain, termasuk neurotransmitter otonom, dapat mempengaruhi aktivitas kontraktile dan pembentukan tegangan di sel otot polos dengan mengubah konsentrasi Ca^{2+} sitosol.

MODIFIKASI AKTIVITAS OTOT POLOS OLEH SISTEM SARAF OTONOM

Otot polos biasanya disarafi oleh kedua cabang sistem saraf otonom. Pada otot polos unit tunggal, persarafan ini tidak



Gambar 8-31

Aktivitas listrik yang terbentuk spontan di otot polos. (a) Pada potensial pemacu, membran secara perlahan mengalami depolarisasi ke ambang secara periodik tanpa rangsangan saraf apapun. Depolarisasi teratur ini secara siklis memicu potensial aksi spontan. (b) Pada potensial gelombang lambat, membran secara bertahap mengalami hiperpolarisasi dan depolarisasi spontan bergantian. Terjadi letupan potensial aksi jika depolarisasi membawa membran ke ambang.

memulai kontraksi, tetapi dapat *memodifikasi* kecepatan dan kekuatan kontraksi, baik meningkatkan atau menghambat aktivitas kontraktile suatu organ. Ingatlah bahwa regio *motor end-plate* yang terbatas pada suatu serat otot rangka berinteraksi dengan ACh yang dibebaskan dari terminal akson neuron motorik. Sebaliknya, protein-protein reseptor yang berikatan dengan neurotransmitter otonom tersebar di seluruh membran permukaan sel otot polos. Sel otot polos peka dalam berbagai derajat dan berbagai cara terhadap neurotransmitter otonom, bergantung pada distribusi reseptor kolinergik dan adrenergik sel (lihat h. 263).

Setiap cabang terminal suatu serat otonom pascaganglion berjalan melintasi permukaan satu atau lebih sel otot polos, mengeluarkan neurotransmitter dari vesikel di dalam *varicosities* (tonjolan) multipel sewaktu potensial aksi berjalan di sepanjang terminal (Gambar 8-32). Neurotransmitter berdifusi ke banyak reseptor spesifik di sel-sel di bawah terminal. Karena itu, berbeda dengan hubungan diskret satu-lawan-satu di *motor end-plate*, suatu sel otot polos dapat dipengaruhi oleh lebih dari satu jenis neurotransmitter, dan

Tabel 8-4

Berbagai Cara untuk Memulai Potensial Aksi di Jaringan Peka rangsang

METODE DEPOLARISASI MEMBRAN KE POTENSIAL AMBANG	JENIS JARINGAN PEKA RANGSANG YANG BERPERAN	PENJELASAN PROSES PEMICU
Penjumlahan potensial pascasinaps eksitatorik (PPE) (lihat h. 115)	Neuron eferen, antarneuron	Penjumlahan temporal atau spasial depolarisasi ringan (PPE) dendrit/ujung badan sel yang ditimbulkan oleh perubahan pada permeabilitas saluran sebagai respons terhadap pengikatan neurotransmitter eksitatorik dengan reseptor di membran permukaan
Potensial reseptor (lihat h. 204)	Neuron aferen	Biasanya depolarisasi reseptor neuron aferen dipicu oleh perubahan pada permeabilitas saluran sebagai respons terhadap rangsangan adekuat neuron
Potensial <i>end-plate</i> (lihat h. 266)	Otot rangka	Depolarisasi motor <i>end-plate</i> ditimbulkan oleh perubahan pada permeabilitas saluran sebagai respons terhadap pengikatan neurotransmitter asetilkolin dengan reseptor di membran <i>end-plate</i>
Potensial pemacu (lihat h. 315)	Otot polos, otot jantung	Depolarisasi spontan membran secara bertahap akibat pergeseran fluks ion pasif yang menyertai perubahan otomatis permeabilitas saluran
Potensial gelombang lambat (lihat h. 315)	Otot polos (hanya di saluran cerna)	Pergantian bertahap potensial hiperpolarisasi dan depolarisasi yang disebabkan oleh perubahan siklus otomatis pada transpor ion aktif menembus membran.

setiap terminal otonom dapat mempengaruhi lebih dari satu sel otot polos.

FAKTOR LAIN YANG MEMPENGARUHI AKTIVITAS OTOT POLOS

Faktor lain (selain neurotransmitter otonom) dapat mempengaruhi frekuensi dan kekuatan kontraksi otot multiunit dan unit tunggal, termasuk peregangan mekanis, hormon tertentu, metabolit lokal, dan obat tertentu. Semua faktor ini akhirnya bekerja dengan memodifikasi permeabilitas saluran Ca^{2+} di membran plasma, retikulum sarkoplasma, atau keduanya, melalui berbagai mekanisme. Karena itu, otot polos lebih dipengaruhi oleh faktor eksternal dibandingkan otot rangka, meskipun otot polos dapat berkontraksi sendiri dan otot rangka tidak.

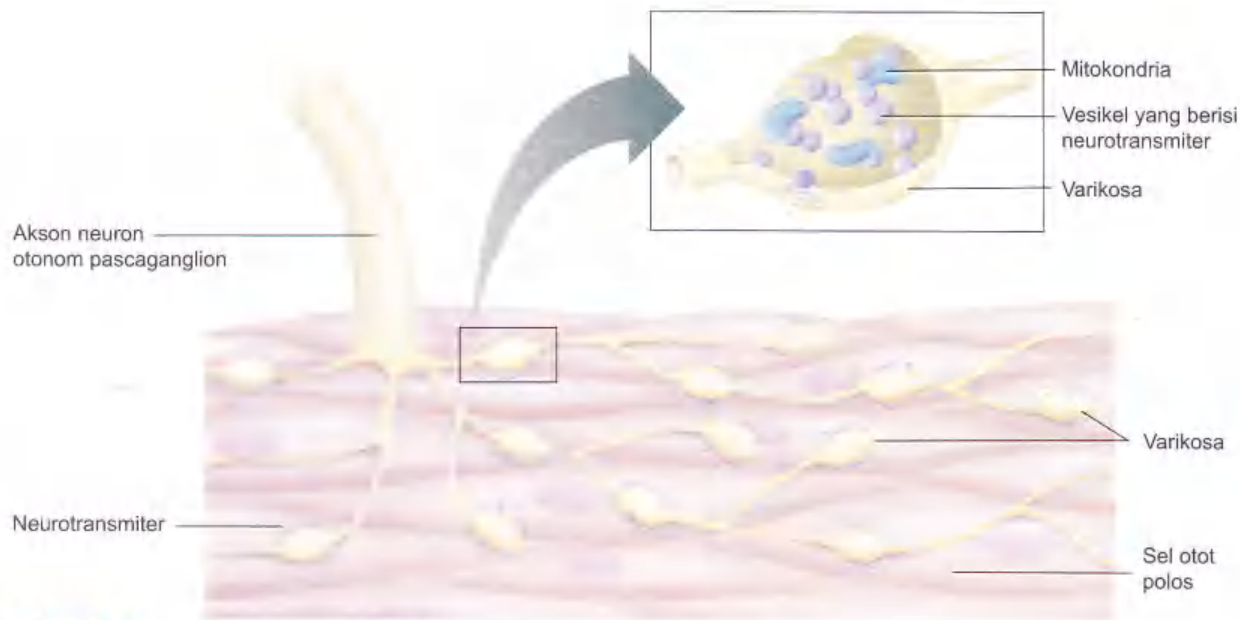
Untuk saat ini, sewaktu kita melihat hubungan panjang-tegangan di otot polos, kita akan membahas secara lebih detail hanya efek peregangan mekanis pada kontraktibilitas otot polos. Kita akan meneliti pengaruh kimiawi ekstrasel pada kontraktibilitas otot polos di bab-bab selanjutnya ketika kita membahas regulasi berbagai organ yang mengandung otot polos.

■ Sel otot polos tetap dapat membentuk tegangan namun secara inheren melemas ketika diregangkan.

Hubungan antara panjang serat otot sebelum kontraksi dan tegangan yang dapat dihasilkan pada kontraksi berikutnya tidak terlalu berkaitan erat pada otot polos dibandingkan

pada otot rangka. Kisaran panjang otot polos yang dapat menghasilkan tegangan hampir maksimal jauh lebih besar daripada otot rangka. Otot polos tetap dapat menghasilkan tegangan yang cukup besar meskipun telah diregangkan hingga 2,5 kali dari panjang istirahatnya, karena dua kemungkinan penyebab. Pertama, berbeda dari otot rangka, di mana panjang istirahat adalah pada L_0 , pada otot polos panjang istirahat (tidak teregang) jauh lebih pendek daripada L_0 . Karena itu, otot polos dapat banyak diregangkan sebelum panjang optimalnya tercapai. Kedua, filamen tipis tetap bertumpang tindih dengan filamen tebal yang sangat panjang meskipun dalam posisi teregang, sehingga interaksi jembatan silang dan pembentukan tegangan masih dapat berlangsung. Sebaliknya, ketika otot rangka diregangkan hanya tiga perempat dari panjang istirahatnya, filamen tebal dan tipis telah terpisah total dan tidak lagi dapat berinteraksi (lihat Gambar 8-17, h. 293).

Kemampuan serat otot polos yang telah sangat diregangkan untuk tetap menghasilkan tegangan merupakan hal yang penting, karena serat otot polos di dinding suatu organ berongga secara progresif teregang ketika volume isi organ bertambah. Marilah kita lihat kandung kemih sebagai contoh. Meskipun serat-serat otot di kandung kemih teregang ketika kandung kemih secara bertahap terisi urin namun serat-serat tersebut tetap mempertahankan tonus mereka dan bahkan dapat membentuk tegangan sebagai respons terhadap sinyal yang mengatur pengosongan kandung kemih. Jika peregangan yang berlebihan menghambat pembentukan tegangan, seperti di otot rangka, maka kandung kemih yang terisi tidak akan mampu berkontraksi untuk mengosongkan isinya.



Gambar 8-32

Gambaran skematik persarafan otot polos oleh ujung saraf pascaganglion otonom

RESPONS RELAKSASI STRES

Ketika suatu otot polos diregangkan secara mendadak maka pada awalnya otot tersebut meningkatkan tegangannya, seperti tegangan yang terbentuk ketika pita karet diregangkan. Namun, otot cepat menyesuaikan diri dengan panjangnya yang baru, mungkin karena tata ulang perlekatan jembatan silangnya. Jembatan silang otot polos terlepas relatif lambat. Pada peregang mendadak, diperkirakan bahwa setiap jembatan silang yang melekat akan menahan regangan, ikut serta meningkatkan secara pasif (bukan aktif) tegangan. Sewaktu jembatan-jembatan silang tersebut terlepas, filamen akan bergeser ke posisi teregangnya, memulihkan tegangan ke tingkat semula. Sifat inheren otot polos ini disebut **respons relaksasi stres**.

KEUNTUNGAN HUBUNGAN PANJANG-TEGANGAN OTOT POLOS

Kedua respons otot polos terhadap peregang ini—mampu membentuk tegangan meskipun diregangkan lebar-lebar dan secara inheren melemas ketika diregangkan—sangatlah menguntungkan. Kedua respons ini memungkinkan otot polos terdapat dalam berbagai panjang dengan tanpa mengalami banyak perubahan tegangan. Akibatnya, suatu organ berongga yang dilapisi oleh otot polos dapat mengakomodasi berbagai volume isinya dengan sedikit perubahan tekanan kecuali jika isi akan dikeluarkan dari organ. Pada saat itu, tegangan secara sengaja ditingkatkan oleh pemendekan serat otot. Serat otot polos dapat berkontraksi hingga separuh dari panjang normalnya, memungkinkan organ berongga secara drastis mengosongkan isinya dengan meningkatkan aktivitas kontraktile; karena itu, visera yang mengandung otot polos dapat dengan mudah menampung isi dalam jumlah besar tetapi dapat pula mengosongkan isinya hingga nyaris habis. Rentang panjang di mana otot polos masih berfungsi normal (antara 0,5 sampai 2,5 kali panjang normal)

jauh lebih besar daripada rentang panjang otot rangka untuk masih dapat berfungsi normal.

Otot polos mengandung banyak jaringan ikat, yang tidak dapat diregangkan. Tidak seperti otot rangka, di mana perlekatan ke tulang membatasi seberapa jauh otot dapat diregangkan, jaringan ikat ini mencegah otot polos mengalami peregang berlebihan sehingga membentuk batas atas yang menentukan seberapa banyak isi yang dapat ditampung oleh suatu organ berongga berotot polos.

■ Otot polos bergerak lambat dan bersifat ekonomis.

Respons kontraktile otot polos berlangsung lebih lambat daripada kedutan otot rangka. Satu kontraksi otot polos dapat berlangsung hingga 3 detik (3000 mdet), dibandingkan maksimal 100 mdet untuk satu respons kontraktile otot rangka. Penguraian ATP oleh ATPase miosin jauh lebih lambat di otot polos, sehingga aktivitas jembatan silang dan pergeseran filamen berlangsung lebih lambat. Otot polos juga melemas lebih lambat karena pembersihan Ca^{2+} berlangsung lebih perlahan. Namun, kelambanan ini jangan diartikan sebagai kelemahan. Otot polos dapat menghasilkan tegangan kontraktile yang sama per satuan luas potongan melintang dengan yang dihasilkan oleh otot rangka, tetapi otot polos melakukannya dengan lebih lambat dan dengan pengeluaran energi yang jauh lebih kecil. Karena siklus jembatan silang yang lambat selama kontraksi otot polos, maka jembatan silang melekat lebih lama dalam setiap siklus, dibandingkan dengan otot rangka; yaitu, jembatan silang “memegang erat” filamen tipis lebih lama dalam setiap siklus. Apa yang disebut sebagai **fenomena lekat** ini memungkinkan otot polos mempertahankan tegangan dengan konsumsi ATP yang lebih sedikit, karena setiap siklus jembatan

silang menggunakan satu molekul ATP. Karena itu otot polos adalah jaringan kontraktile yang hemat, menyebabkannya cocok untuk kontraksi menetap jangka panjang dengan sedikit konsumsi energi dan tanpa kelelahan. Berbeda dengan kebutuhan yang cepat berubah yang dibebankan pada otot rangka sewaktu anda bergerak dan memanipulasi lingkungan eksternal anda, aktivitas otot polos anda diarahkan untuk durasi yang lebih lama dan melakukan penyesuaian yang lambat terhadap perubahan.

Karena sifatnya yang lambat dan susunan filamennya yang kurang teratur, otot polos sering secara salah dipandang sebagai versi otot rangka yang kurang berkembang. Sebenarnya, otot polos juga bersifat sangat spesialis dan dipandang dari kebutuhan yang dibebankan padanya—yaitu, mampu secara ekonomis mempertahankan tegangan untuk waktu yang lama tanpa kelelahan dan mampu menampung volume dalam jumlah yang sangat bervariasi dengan hanya sedikit perubahan pada tegangan. Ini adalah jaringan efisien yang sangat adaptif.

Penyaluran nutrisi dan O_2 umumnya memadai untuk menunjang proses kontraktile otot polos. Otot polos dapat memanfaatkan beragam molekul nutrisi untuk menghasilkan ATP. Tidak terdapat simpanan energi yang setara dengan kreatin fosfat pada otot rangka; simpanan tersebut tidak diperlukan. Penyaluran oksigen biasanya sudah memadai untuk mengimbangi laju fosforilasi oksidatif yang berlangsung lambat yang dibutuhkan untuk menghasilkan ATP bagi otot polos yang hemat energi ini. Jika diperlukan, glikolisis anaerob dapat menghasilkan ATP yang memadai jika pasokan O_2 berkurang.

■ Otot jantung memadukan ciri otot rangka dan otot polos.

Otot jantung, yang hanya ditemukan di jantung, memiliki beberapa kesamaan struktural dan fungsional dengan otot rangka dan otot polos unit tunggal. Seperti otot rangka, otot jantung berserat lintang, dengan filamen tebal dan tipis tersusun teratur membentuk pola pita regular. Filamen tipis jantung mengandung tropinin dan tropomiosin, yang merupakan tempat kerja Ca^{2+} dalam mengaktifkan jembatan silang, seperti di otot rangka. Juga seperti otot rangka, otot jantung memiliki hubungan panjang-tegangan yang jelas. Seperti serat otot rangka oksidatif, sel otot jantung mengandung banyak mitokondria dan mioglobin. Sel-sel ini juga memiliki tubulus T dan retikulum sarkoplasma yang cukup berkembang.

Seperti pada otot polos, Ca^{2+} masuk ke sitosol dari CES dan retikulum sarkoplasma selama eksitasi jantung. Masuknya Ca^{2+} dari CES terjadi melalui reseptor dihidropiridin berpintu voltase, yang juga bekerja sebagai saluran Ca^{2+} di membran tubulus T. Pemasukan Ca^{2+} dari CES ini memicu pelepasan Ca^{2+} intrasel dari retikulum sarkoplasma. Seperti otot polos unit tunggal, jantung memperlihatkan aktivitas pemacu (tetapi bukan gelombang lambat), memulai sendiri potensial aksi tanpa pengaruh eksternal apapun. Sel-sel jantung saling dihubungkan oleh taut celah yang meningkatkan

penyebaran potensial aksi ke seluruh jantung, seperti pada otot polos unit tunggal. Jantung juga disarafi oleh sistem saraf otonom yang, bersama dengan hormon tertentu dan faktor lokal, dapat memodifikasi kecepatan dan kekuatan kontraksi.

Yang khas bagi otot jantung adalah bahwa serat-serat otot jantung disatukan dalam suatu anyaman bercabang, dan potensial aksi otot jantung berlangsung lebih lama sebelum mengalami repolarisasi. Perincian lebih lanjut dan pentingnya ciri-ciri otot jantung di atas dibahas di bab selanjutnya.

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Otot rangka membentuk sistem otot itu sendiri. Otot jantung dan otot polos adalah bagian dari organ yang membentuk sistem tubuh lain. Otot jantung hanya ditemukan di jantung, yaitu bagian dari sistem sirkulasi. Otot polos ditemukan di dinding organ berongga dan saluran, termasuk pembuluh darah pada sistem sirkulasi, saluran napas pada sistem pernapasan, kandung kemih pada sistem kemih, lambung dan usus pada sistem pencernaan, serta uterus dan duktus deferens (saluran untuk sperma keluar dari testis) pada sistem reproduksi.

Kontraksi otot rangka menghasilkan gerakan bagian-bagian tubuh relatif satu sama lain dan gerakan tubuh keseluruhan dalam kaitannya dengan lingkungan eksternal. Karena itu, otot-otot ini memungkinkan anda bergerak dan memanipulasi lingkungan eksternal. Pada tingkat yang paling umum, sebagian dari gerakan ini ditujukan untuk mempertahankan homeostasis, misalnya menggerakkan tubuh menuju makanan atau menjauhi bahaya. Contoh fungsi homeostatik yang lebih spesifik yang dilaksanakan oleh otot rangka adalah mengunyah dan menelan makanan untuk diuraikan lebih lanjut pada sistem pencernaan untuk menghasilkan molekul nutrisi penghasil energi yang dapat digunakan (otot mulut dan kerongkongan adalah otot rangka), dan bernapas untuk memperoleh O_2 dan membuang CO_2 (otot pernapasan adalah otot rangka). Pembentukan panas oleh kontraksi otot rangka juga merupakan sumber utama produksi panas dalam mempertahankan suhu tubuh. Otot rangka juga melaksanakan banyak aktivitas nonhomeostatik yang memungkinkan kita bekerja dan bermain—misalnya, mengoperasikan komputer atau bersepeda—sehingga kita dapat memberi kontribusi pada masyarakat dan menikmati diri sendiri.

Semua sistem lain di tubuh, kecuali sistem imun (pertahanan), bergantung pada komponen otot nonrangka agar dapat melaksanakan fungsi homeostatiknya. Sebagai contoh, kontraksi otot jantung di jantung mendorong darah masuk ke dalam pembuluh darah, dan kontraksi otot polos di lambung dan usus mendorong makanan yang tertelan melulusi saluran cerna dengan kecepatan yang sesuai dengan sekresi berbagai getah pencernaan yang dikeluarkan di sepanjang rute untuk menguraikan makanan menjadi satuan-satuan yang dapat digunakan.

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 277-278)

- Otot dikhususkan untuk berkontraksi. Melalui kemampuannya yang telah sangat berkembang untuk menggerakkan komponen-komponen sitoskeleton khusus, otot mampu menghasilkan tegangan, memendek, menghasilkan gerakan, dan melaksanakan kerja.
- Terdapat tiga jenis otot—rangka, jantung, dan polos—yang dikategorisasikan dalam dua cara berbeda berdasarkan karakteristik-karakteristik umum. (1) Otot rangka dan otot jantung adalah otot lurik (seran-lintang), sementara otot polos tidak memiliki seran-lintang. (2) Otot rangka bersifat volunter, sedangkan otot jantung dan otot polos involunter. (*Lihatlah Gambar 8-1 dan Tabel 8-3, h. 278-312*)

Struktur Otot Rangka (h. 278-282)

- Otot rangka dibentuk oleh berkas-berkas sel otot silindris panjang yang dikenal sebagai serat otot, dibungkus dalam jaringan ikat.
- Serat-serat otot dikemas bersama miofibril, setiap miofibril terdiri dari tumpukan set filamen tebal dan tipis bergantian dan sedikit tumpang tindih. Susunan ini menyebabkan serat otot rangka tampak bergaris-garis pada pemeriksaan mikroskopik, yang terdiri dari pita A gelap dan pita I terang bergantian. (*Lihatlah Gambar 8-2, 8-3, dan 8-4*).
- Filamen tebal terdiri dari protein miosin. Jembatan silang yang terbentuk dari kepala globular molekul miosin menonjol dari setiap filamen tebal menuju filamen tipis di sekitarnya. (*Lihatlah Gambar 8-2 dan 8-5*).
- Filamen tipis terutama terdiri dari protein aktin, yang dapat berikatan dan berinteraksi dengan jembatan silang miosin untuk menghasilkan kontraksi. Dengan demikian, miosin dan aktin dikenal sebagai protein kontraktil. Namun, pada keadaan istirahat dua protein regulatorik, tropomiosin dan troponin, terletak melintang di permukaan filamen tipis untuk mencegah interaksi jembatan silang ini. (*Lihatlah Gambar 8-2 dan 8-6*).

Dasar Molekular Kontraksi Otot Rangka (h. 282-289)

- Eksitasi suatu serat otot rangka oleh neuron motoriknya menimbulkan kontraksi melalui serangkaian kejadian yang menyebabkan filamen-filamen tipis bergeser saling mendekat di antara filamen tebal (*Lihatlah Gambar 8-8*).
- Mekanisme pergeseran filamen pada kontraksi otot ini diaktifkan oleh pelepasan Ca^{2+} dari kantung lateral retikulum sarkoplasma. (*Lihatlah Gambar 8-10, 8-11, dan 8-12*).
- Pelepasan kalsium terjadi sebagai respons terhadap penyebaran potensial aksi serat otot ke dalam bagian sentral serat melalui tubulus T. (*Lihatlah Gambar 8-10 dan 8-12*).
- Ca^{2+} yang dibebaskan kemudian berikatan dengan kompleks troponin-tropomiosin filamen tipis, sedikit mereposisi kompleks untuk memajukan tempat pengikatan jembatan silang aktin. (*Lihatlah Gambar 8-7 dan 8-12*).

- Setelah aktin yang terpacu tersebut berikatan dengan jembatan silang miosin, interaksi molekuler antara aktin dan miosin membebaskan energi di dalam kepala miosin yang disimpan sebelum penguraian ATP oleh ATPase miosin. Energi yang dibebaskan ini digunakan untuk menjalankan kayuhan bertenaga jembatan silang. (*Lihatlah Gambar 8-13*).
- Selama kayuhan bertenaga, jembatan silang menekuk ke arah tengah filamen tebal, “mendayung” masuk filamen tipis yang melekat padanya. (*Lihatlah Gambar 8-9*).
- Dengan penambahan molekul ATP segar ke jembatan silang miosin, miosin dan aktin terlepas, jembatan silang kembali ke bentuknya semula, dan siklus diulang. (*Lihatlah Gambar 8-13*).
- Siklus berulang aktivitas jembatan silang menggeser filamen tipis ke arah dalam setahap demi setahap. (*Lihatlah Gambar 8-9*).
- Jika tidak ada lagi potensial aksi maka kantung lateral menyerap Ca^{2+} , troponin dan tropomiosin kembali bergeser ke posisi menghambat, dan terjadi relaksasi. (*Lihatlah Gambar 8-12*).
- Keseluruhan respons kontraktile berlangsung sekitar 100 kali lebih lama daripada waktu potensial aksi. (*Lihatlah Gambar 8-14*).

Mekanika Otot Rangka (h. 289-297)

- Gradasi kontraksi otot keseluruhan dapat dilakukan dengan (1) mengubah-ubah jumlah serat otot yang berkontraksi di dalam otot dan (2) mengubah-ubah tegangan yang dibentuk oleh setiap serat yang berkontraksi. (*Lihatlah Tabel 8-2, h. 304*).
- Semakin banyak jumlah serat otot yang aktif, semakin besar tegangan otot keseluruhan. Jumlah serat yang berkontraksi bergantung pada (1) ukuran otot (jumlah serat otot yang ada), (2) tingkat rekrutmen unit motorik (berapa banyak neuron motorik yang menyinari otot yang aktif), dan (3) ukuran masing-masing unit motorik (berapa banyak serat otot diaktifkan secara bersamaan oleh satu neuron motorik). (*Lihatlah Gambar 8-15 dan Tabel 8-2, h. 304*).
- Juga, semakin besar tegangan yang dibentuk oleh setiap serat yang berkontraksi semakin kuat kontraksi otot keseluruhan. Dua faktor yang mempengaruhi tegangan serat adalah (1) frekuensi rangsangan, yang menentukan tingkat penjumlahan kedua; dan (2) panjang serat sebelum awitan kontraksi. (*Lihatlah Tabel 8-2, h. 304*).
- Istilah “penjumlahan kedua” merujuk kepada peningkatan tegangan yang menyertai rangsangan berulang serat otot. Setelah mengalami satu potensial aksi, membran sel otot pulih dari periode refrakternya dan dapat kembali dirangsang sementara sebagian aktivitas kontraktile yang dipicu oleh potensial aksi pertama masih berlangsung. Akibatnya, respons kontraktile (kedutan) yang diinduksi oleh dua potensial aksi yang berturut-turut dapat dijumlahkan, meningkatkan tegangan yang dibentuk oleh serat. Jika serat

otot dirangsang sedemikian cepat sehingga serat tersebut tidak mendapat kesempatan untuk melemas di antara rangsangan maka terjadi kontraksi menetap maksimal (maksimal bagi serat pada panjang tersebut) yang dikenal sebagai tetanus. (*Lihatlah Gambar 8-16*).

- Tegangan yang dibentuk pada kontraksi tetanik juga bergantung pada panjang serat pada awal kontraksi. Pada panjang optimal (L_o), kesempatan untuk interaksi jembatan silang adalah maksimal, karena tumpang tindih filamen tebal dan tipis optimal. Karena itu, pada L_o , yaitu panjang otot saat istirahat, tegangan yang dapat dibentuk adalah yang terbesar. Pada panjang yang lebih besar atau lebih kecil daripada L_o , tegangan atau kontraksi yang terbentuk akan lebih kecil, terutama karena sebagian dari jembatan silang tidak dapat ikut serta. (*Lihatlah Gambar 8-17*).
- Dua tipe primer kontraksi otot—isometrik (panjang tetap) dan isotonik (tegangan tetap)—bergantung pada hubungan antara tegangan otot dan beban. Beban adalah gaya yang melawan kontraksi, yaitu, berat suatu benda yang sedang diangkat. (1) Jika tegangan lebih kecil daripada beban, maka otot tidak dapat memendek dan mengangkat benda tetapi panjangnya konstan dan menghasilkan kontraksi isometrik. (2) Pada kontraksi isotonik, tegangan melebihi beban sehingga otot dapat memendek dan mengangkat benda, mempertahankan tegangan yang tetap sepanjang periode pemendekan. (*Lihatlah Gambar 8-18*).
- Kecepatan pemendekan berbanding terbalik dengan beban. (*Lihatlah Gambar 8-20*).
- Jumlah kerja yang dilakukan oleh sebuah otot yang berkontraksi setara dengan besar beban kali jarak beban dipindahkan. Jumlah energi yang dikonsumsi oleh suatu otot yang berkontraksi yang direalisasikan sebagai kerja eksternal bervariasi dari 0% sampai 25%, dengan energi sisanya diubah menjadi panas.
- Tulang, otot, dan sendi membentuk sistem tuas. Tipe yang paling umum bekerja dengan memperkuat kecepatan dan jarak pemendekan otot untuk meningkatkan kecepatan dan rentang gerakan bagian tubuh yang digerakkan oleh otot tersebut. Meningkatnya *maneuverability* ini dicapai dengan kompensasi meningkatnya gaya yang harus dihasilkan otot dibandingkan dengan bebannya. (*Lihatlah Gambar 8-21*).

Metabolisme Otot Rangka dan Tipe Serat (h. 297-304)

- Tiga jalur biokimia menyalurkan ATP yang dibutuhkan oleh kontraksi otot: (1) pemindahan fosfat berenergi tinggi dari kreatinin fosfat simpanan ke ADP, merupakan sumber ATP pertama pada permulaan olah raga; (2) fosforilasi oksidatif, yang secara efisien mengekstraksi sejumlah besar ATP dari molekul nutrien jika tersedia cukup O_2 untuk menunjang sistem ini; dan (3) glikolisis, yang dapat menghasilkan ATP tanpa O_2 tetapi menggunakan banyak glikogen simpanan serta menghasilkan asam laktat dalam prosesnya. (*Lihatlah Gambar 8-22*).
- Terdapat dua jenis kelelahan: (1) kelelahan otot, yang terjadi ketika suatu otot tidak lagi dapat merespons terhadap

rangsangan saraf dengan aktivitas kontraktile yang sama; dan (2) kelelahan sentral, yang terjadi ketika SSP tidak lagi secara adekuat mengaktifkan neuron motorik.

- Terdapat tiga jenis serat otot berdasarkan jalur yang digunakan untuk sintesis ATP (oksidatif atau glikolitik) dan kecepatan otot menguraikan ATP dan selanjutnya berkontraksi (kedut lambat atau kedut cepat): (1) serat oksidatif lambat, (2) serat oksidatif cepat, dan (3) serat glikolitik cepat. (*Lihatlah Tabel 8-1*).
- Serat otot beradaptasi sebagai respons terhadap berbagai beban yang ditimpakan kepadanya. Latihan teratur tipe daya tahan mendorong perbaikan kapasitas oksidatif pada serat oksidatif, sementara latihan resistensi intensitas tinggi mendorong hipertrofi serat glikolitik cepat. Dua jenis serat kedut cepat dapat saling dipertukarkan, bergantung pada jenis dan derajat latihan. Serat kedut cepat dan lambat tidak dapat dipertukarkan. Otot mengalami atrofi jika tidak digunakan.

Kontrol Gerakan Motorik (h. 304-311)

- Kontrol setiap gerakan motorik bergantung pada tingkat aktivitas di masukan prasinaps yang berkonvergensi di neuron motorik yang menyinari berbagai otot. Sinyal-sinyal tersebut berasal dari tiga sumber: (1) jalur refleks spinal, yang berasal dari neuron aferen; (2) sistem motorik kortikospinal (piramidal), yang berasal dari sel-sel piramid di korteks motorik primer dan terutama berkaitan dengan gerakan tangan diskret yang halus; dan (3) sistem motorik multineuron (ekstrapiramidal), yang berasal dari batang otak dan terutama berkaitan dengan penyesuaian postur dan gerakan involunter badan dan anggota badan. Sinyal motorik terakhir dari batang otak dipengaruhi oleh serebelum, nukleus basal, dan korteks serebri. (*Lihatlah Gambar 8-23*).
- Pembentukan dan penyesuaian perintah motorik bergantung pada masukan aferen terus-menerus, terutama umpan balik mengenai perubahan-perubahan pada panjang otot (dipantau oleh gelendong otot) dan tegangan otot (dipantau oleh organ tendon Golgi). (*Lihatlah Gambar 8-24*).
- Ketika suatu otot diregangkan secara pasif, maka peregangannya gelendong-gelendong ototnya akan memicu refleks regang, yang menyebabkan kontraksi refleks otot tersebut. Refleks ini menahan setiap perubahan pasif pada panjang otot. (*Lihatlah Gambar 8-25 dan 8-26*).

Otot Polos dan Jantung (h. 311-319) (*Lihatlah Tabel 8-3*)

- Filamen tebal dan tipis otot polos tidak tersusun secara teratur sehingga serat tidak memperlihatkan seran lintang. (*Lihatlah Gambar 8-27 dan 8-28*).
- Pada otot polos, Ca^{2+} sitosol, yang masuk dari cairan ekstrasel dan juga dibebaskan dari simpanan intrasel yang terbatas, mengaktifkan siklus jembatan silang dengan memicu serangkaian reaksi biokimia yang menyebabkan fosforilasi jembatan silang miosin yang memungkinkannya bereaksi dengan aktin. (*Lihatlah Gambar 8-29 dan 8-30*).
- Otot polos multiunit bersifat neurogenik, memerlukan rangsangan dari saraf otonomnya terhadap masing-masing serat ototnya agar terjadi kontraksi.

- Otot polos unit tunggal bersifat miogenik; otot ini dapat memulai sendiri kontraksi tanpa pengaruh eksternal apapun, akibat depolarisasi spontan ke potensial ambang yang ditimbulkan oleh pergeseran otomatis fluks ion. Hanya sebagian kecil dari sel-sel otot polos dalam sinsitium fungsional yang dapat terangsang sendiri. Dua jenis utama depolarisasi spontan yang diperlihatkan oleh sel-sel otot polos yang dapat terangsang sendiri adalah potensial pemacu dan potensial gelombang lambat. (*Lihatlah Gambar 8-31 dan Tabel 8-4*).
- Setelah potensial aksi terbentuk di sel otot polos yang dapat terangsang sendiri, aktivitas listrik ini menyebar melalui taut celah ke sel sekitar dalam sinsitium fungsional sehingga seluruh lembaran tereksitasi dan berkontraksi sebagai satu kesatuan.
- Derajat ketegangan di otot polos unit tunggal bergantung pada kadar Ca^{2+} sitosol. Banyak sel otot polos unit tunggal memiliki Ca^{2+} sitosol yang memadai untuk mempertahankan tingkat tegangan yang rendah yang dikenal sebagai tonus, bahkan tanpa potensial aksi.
- Sistem saraf otonom, serta hormon dan metabolit lokal, dapat memodifikasi kekuatan dan kecepatan kontraksi

otomatis otot polos. Semua faktor ini mempengaruhi aktivitas otot polos dengan mengubah konsentrasi Ca^{2+} sitosol.

- Otot polos tidak memperlihatkan hubungan panjang-tegangan yang jelas. Otot ini dapat menghasilkan tegangan ketika diregangkan lebar-lebar dan secara inheren melemas ketika diregangkan.
- Kontraksi otot polos bersifat efisien dari segi energi sehingga jenis otot ini dapat melakukan kontraksi jangka panjang tanpa kelelahan. Sifat hemat ini, disertai oleh kenyataan bahwa otot polos unit tunggal dapat berada dalam berbagai panjang tanpa banyak mengalami perubahan tegangan, menyebabkan otot polos unit tunggal sangat cocok untuk membentuk dinding organ berongga yang dapat teregang.
- Otot jantung hanya ditemukan di jantung. Otot ini memiliki serat lurik yang sangat terorganisasi seperti otot rangka. Seperti otot polos unit tunggal, sebagian serat otot jantung dapat menghasilkan potensial aksi, yang menyebar ke seluruh jantung melalui bantuan taut celah.

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-48)

1. Kecepatan suatu otot memendek semata-mata bergantung pada aktivitas ATPase serat-seratnya. (*Benar atau salah?*)
2. Setelah potensial aksi di suatu serat otot selesai, aktivitas kontraktil yang dipicu oleh potensial aksi tersebut berhenti. (*Benar atau salah?*)
3. Potensial pemacu selalu memicu potensial aksi. (*Benar atau salah?*)
4. Otot polos dapat menghasilkan tegangan meskipun diregangkan lebar-lebar, karena filamen-filamen tipisnya masih tetap tumpang-tindih dengan filamen tebalnya yang panjang. (*Benar atau salah?*)
5. Potensial gelombang lambat selalu memicu potensial aksi. (*Benar atau salah?*)
6. Ketika diregangkan secara maksimal, suatu otot rangka dapat menghasilkan tegangan maksimal saat berkontraksi, karena filamen-filamen tipis dapat bergeser dalam jarak maksimal. (*Benar atau salah?*)
7. Neuron motorik ... menyarafi serat otot ekstrasfusel, sedangkan serat intrafusel disarafi oleh neuron motorik ...
8. Kontraksi ... adalah suatu kontraksi isotonik di mana otot memendek, sedangkan otot memanjang pada kontraksi isotonik ...
9. Dua jenis atrofi adalah ... dan ...
10. Mana dari yang berikut tidak berperan menyebabkan relaksasi otot?
 - a. penyerapan kembali Ca^{2+} oleh retikulum sarkoplasma
 - b. tidak ada lagi ATP
 - c. tidak ada lagi potensial aksi
 - d. pembersihan ACh di *end-plate* oleh asetilkolinesterase
 - e. filamen bergeser balik ke posisi istirahatnya
11. Mana dari yang berikut ini memberikan sinyal langsung ke neuron motorik alfa? (Sebutkan semua jawaban yang benar).
 - a. korteks motorik primer
 - b. batang otak
 - c. serebelum
 - d. nukleus basal
 - e. jalur refleks spinal
12. Cocokkan yang berikut (dalam kaitannya dengan otot rangka):

1. ATP 2. kompleks troponin-tropomiosin 3. Tubulus T 4. kantung lateral retikulum sarkoplasma 5. miosin 6. aktin 7. Ca^{2+}	a. secara siklis berikatan dengan jembatan silang miosin sewaktu kontraksi b. memiliki aktivitas ATPase c. memasok energi untuk kayuhan bertenaga jembatan silang d. dengan cepat menyalurkan potensial aksi ke bagian tengah serat otot e. menyimpan Ca^{2+} f. menarik kompleks troponin-tropomiosin keluar dari posisi menghambatnya g. mencegah aktin berinteraksi dengan miosin ketika serat otot tidak tereksitasi
---	--

13. Dengan menggunakan kode jawaban di kanan, tunjukkan apa yang terjadi pada pola seran-lintang sewaktu kontraksi:

1. zona H	a. ukurannya tetap
2. sarkomer	selama kontraksi
3. miofilamen tebal	b. berkurang
4. pita A	panjangnya
5. miofilamen tipis	(memendek)
6. pita I	sewaktu kontraksi

Pertanyaan Esai

1. Jelaskan tingkat organisasi di suatu otot rangka!
2. Apa yang menimbulkan gambaran seran-lintang pada otot rangka? Jelaskan susunan filamen tebal dan tipis yang menyebabkan terbentuknya pola lurik tersebut!
3. Apa unit fungsional otot rangka?
4. Jelaskan komposisi filamen tebal dan tipis!
5. Jelaskan mekanisme pergeseran filamen pada kontraksi otot. Bagaimana kayuhan bertenaga jembatan silang menyebabkan serat otot memendek?
6. Bandingkan proses penggabungan eksitasi-kontraksi pada otot rangka dengan yang terjadi pada otot polos!
7. Bagaimana gradasi kontraksi otot rangka dicapai?
8. Apa yang dimaksud dengan unit motorik? Bandingkan ukuran unit motorik pada otot yang terkontrol secara halus dengan otot yang khusus melakukan kontraksi kasar bertenaga! Jelaskan rekrutmen unit motorik!
9. Jelaskan penjumlahan kedutan dan tetanus!
10. Bagaimana panjang suatu serat otot rangka pada awal kontraksi mempengaruhi kekuatan kontraksi selanjutnya?
11. Bandingkan kontraksi isotonik dan isometrik!
12. Jelaskan peran masing-masing dari yang berikut dalam menjalankan kontraksi otot rangka: ATP, kreatin fosfat, fosforilasi oksidatif, dan glikolisis. Bedakan antara latihan aerobik dan anerobik!
13. Bandingkan ketiga jenis serat otot rangka!
14. Apa peran sistem kortikospinal dan sistem multineuron dalam mengontrol gerakan motorik?
15. Jelaskan struktur dan fungsi gelendong otot dan organ tendon Golgi!
16. Bedakan antara otot polos multiunit dan unit tunggal!
17. Bedakan antara aktivitas otot neurogenik dan mio-genik!
18. Bagaimana gradasi kontraksi otot polos dicapai?
19. Bandingkan kecepatan kontraksi dan pengeluaran energi relatif antara otot rangka dan otot polos!
20. Dalam hal apa otot jantung secara fungsional serupa dengan otot rangka dan dengan otot polos unit tunggal?

Latihan Kuantitatif (Jawaban di h. A-48)

1. Bandingkan dua orang yang masing-masing melempar bola kasti, satu adalah atlet akhir pekan dan yang lain adalah atlet profesional.
 - a. Dari informasi berikut, hitunglah kecepatan bola sewaktu meninggalkan tangan atlet amatir di atas:
 - Jarak dari kantung bahu (kaput humeri)nya dengan bola adalah 70 cm.
 - Jarak dari kaput humeri ke titik insersi otot-otot yang menggerakkan lengannya (di sini kita harus melakukan penyederhanaan, karena bahu sebenarnya adalah sendi yang rumit) adalah 9 cm.
 - Kecepatan pemendekan otot adalah 2,6 m/dtk.
 - b. Atlet profesional melontarkan bola dengan kecepatan 85 mil per jam. Jika titik insersinya juga 9 cm dari kaput humeri dan jarak dari kaput humeri-nya ke bola adalah 90 cm, seberapa cepat otot atlet profesional ini memendek dibandingkan atlet amatir di atas?
2. Kecepatan suatu otot memendek berkaitan dengan gaya yang dapat diciptakannya melalui cara berikut:¹

$$v = b(F_0 - F)/(F + a)$$

di mana v adalah kecepatan pemendekan dan F_0 dapat dianggap sebagai "batas atas beban", atau gaya maksimal yang dapat dihasilkan oleh suatu otot melawan resistensi. Parameter a berbanding terbalik dengan kecepatan siklus jembatan silang, dan b setara dengan jumlah sarkomer segaris pada suatu otot. Gambarlah kurva resistensi (gaya) – kecepatan yang diprediksi oleh persamaan ini dengan memplotkan titik $F = 0$ dan $F = F_0$. Nilai v terletak di sumbu vertikal; nilai F terletak di sumbu horizontal; a , b , dan F_0 adalah konstanta.

- a. Perhatikan bahwa kurva yang dihasilkan dari persamaan ini sama seperti yang terdapat di Gambar 8-20, h. 296. Mengapa kurva memiliki bentuk ini? Yaitu, apa yang dikatakan oleh bentuk kurva tentang kinerja otot secara keseluruhan?
- b. Apa yang terjadi pada kurva resistensi (gaya)–kecepatan jika F_0 ditingkatkan? Jika kecepatan siklus jembatan silang meningkat? Kapan ukuran otot meningkat? Bagaimana masing-masing dari perubahan tersebut mempengaruhi kinerja otot?

¹FC Hoppensteadt dan CS Peskin, *Mathematics in Medicine and the Life Sciences* (New York: Springer, 1992), persamaan 9.1.1, h. 199.

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-49)

1. Mengapa latihan aerobik teratur memberi manfaat kardiovaskular yang lebih besar daripada latihan beban? (*Petunjuk*: Jantung berespons terhadap kebutuhan yang dibebankan kepadanya dengan cara serupa seperti yang dilakukan oleh otot rangka).
2. Jika otot biseps seorang anak berinsersi 4 cm dari siku dan panjang lengan dari siku ke tangan adalah 28 cm, seberapa besar gaya yang harus dihasilkan oleh biseps agar anak tersebut dapat mengangkat 8 kg buku dengan satu tangan?
3. Letakkan diri anda di posisi ilmuwan yang menemukan mekanisme pergeseran filamen pada kontraksi otot, dengan mempertimbangkan perubahan-perubahan molekular apa yang harus terlibat untuk dapat menjelaskan perubahan pola seran-lintang yang diamati sewaktu kontraksi. Jika anda membandingkan serat otot dalam keadaan relaksasi dan berkontraksi di bawah mikroskop elektron (lihat Gambar 8-3a, h. 280), bagaimana anda menentukan bahwa panjang filamen tipis tidak berubah sewaktu otot berkontraksi? Anda tidak dapat melihat atau mengukur panjang satu filamen tipis dengan pembesaran ini (*Petunjuk*: Apa petunjuk dalam pola seran-lintang yang mewakili kedua ujung filamen tipis? Jika petunjuk-petunjuk ini berjarak sama pada keadaan serat melemas atau berkontraksi, maka filamen tipis tidak mengalami perubahan panjang).
4. Jenis latihan nonsalju apa yang anda anjurkan bagi peselancar ski turun gunung versus peselancar ski lintas alam? Perubahan otot rangka adaptif apa yang anda harapkan dicapai oleh atlet dari masing-masing jenis olahraga tersebut?
5. Ketika kandung kemih penuh terisi dan refleks berkemih (miksi) terpicu, saraf yang menyarafi kandung kemih mendorong kontraksi kandung kemih dan relaksasi sfingter uretra eksternus, suatu cincin otot yang menjaga pintu keluar kandung kemih. Jika waktunya kurang tepat untuk berkemih saat refleks miksi tersebut terpicu, sfingter uretra eksternus dapat secara sengaja dikontraksikan untuk mencegah pengeluaran urin meskipun kandung kemih berkontraksi. Dengan menggunakan pengetahuan anda tentang jenis otot dan persarafannya, jenis otot apa yang membentuk kandung kemih dan sfingter uretra eksternus, serta cabang divisi eferen susunan saraf tepi apa yang menyarafi kedua otot tersebut?

KASUS

(Penjelasan di h. A-49)

Jason W. dengan tidak sabar menunggu dokter selesai membuka gips dari tungkainya, yang patah enam minggu yang lalu di hari terakhir sekolahnya. Libur musim panas telah berlalu separuhnya dan ia tidak dapat berenang, bermain kasti, atau ikut serta dalam semua olah raga yang digemari-

nya. Ketika gipsnya akhirnya dibuka, kegembiraan Jason pupus oleh kekhawatiran ketika ia melihat bahwa garis tengah tungkainya yang cedera tampak lebih kecil daripada tungkai normalnya. Apa yang menjelaskan pengurangan ukuran ini? Bagaimana tungkainya dapat dipulihkan ke ukuran dan fungsi normalnya?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

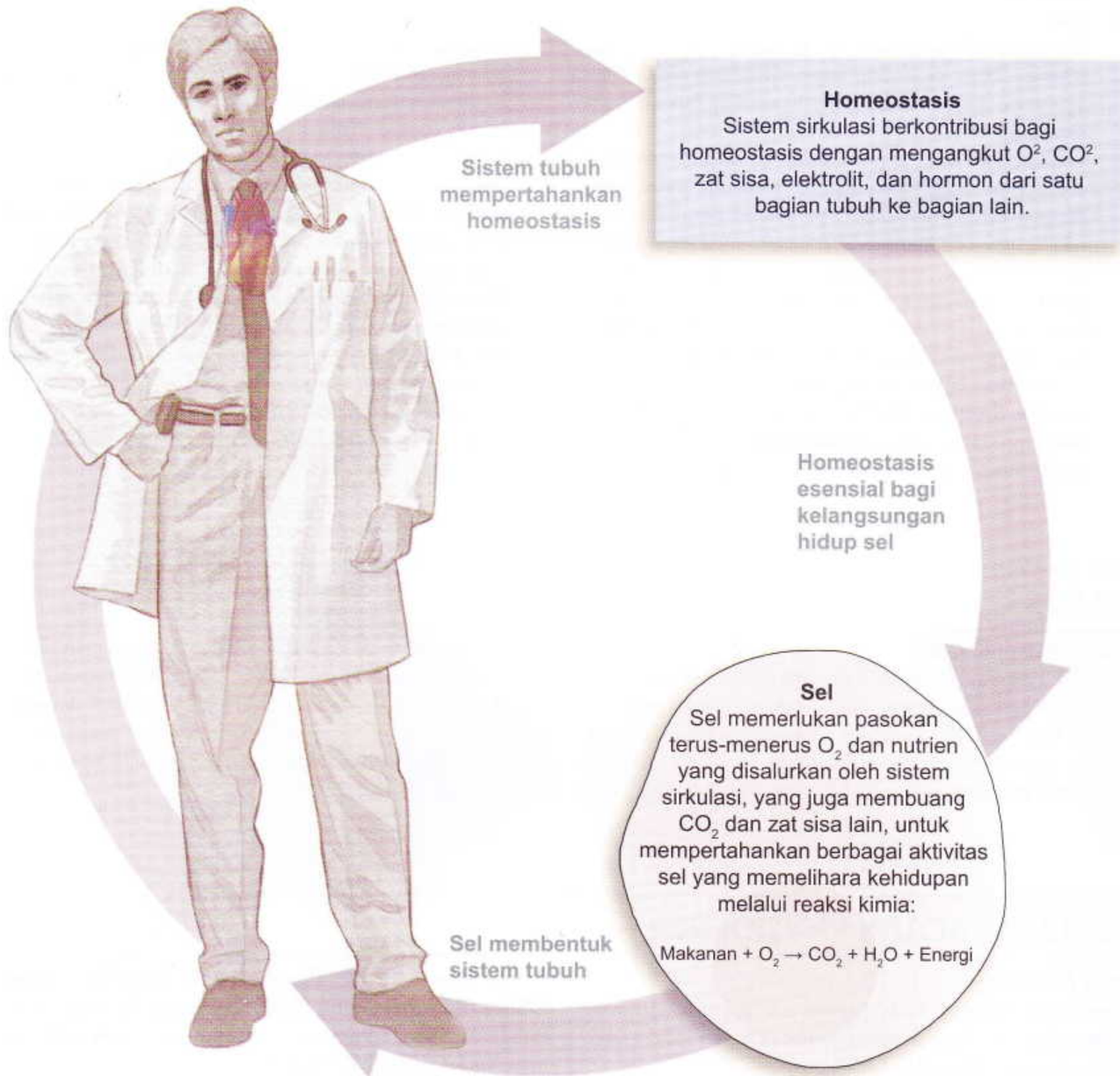
Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 8* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan lain.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *online* anda di: <http://infotrac.thomsonlearning.com>

Sistem Sirkulasi (Jantung)



Terpeliharanya homeostasis bergantung pada bahan-bahan esensial misalnya O_2 dan nutrisi yang secara terus-menerus diambil dari lingkungan dan disalurkan ke sel dan produk sisa yang secara terus-menerus dikeluarkan. Selain itu, kelebihan panas yang dihasilkan oleh otot harus disalurkan ke kulit tempat panas tersebut dapat dikeluarkan dari permukaan tubuh untuk membantu mempertahankan suhu tubuh. Homeostasis juga bergantung pada pemindahan hormon, yaitu pembawa pesan kimiawi yang bersifat regulatorik, dari tempat produksinya ke tempat kerjanya. Sistem sirkulasi, yang

berperan dalam homeostasis dengan berfungsi sebagai sistem transpor tubuh, terdiri dari jantung, pembuluh darah, dan darah.

Semua jaringan tubuh secara konstan bergantung pada aliran darah yang dihasilkan oleh jantung dengan cara berkontraksi atau berdenyut. Jantung mendorong darah melintasi pembuluh darah untuk disalurkan ke jaringan dalam jumlah memadai, baik tubuh dalam keadaan istirahat atau sedang melakukan kegiatan berat.

Fisiologi Jantung

SEKILAS ISI

PENDAHULUAN

ANATOMI JANTUNG

- Lokasi jantung
- Jantung sebagai pompa ganda
- Katup jantung
- Dinding jantung; otot jantung
- Kantung perikardium

AKTIVITAS LISTRIK JANTUNG

- Aktivitas pemacu
- Penyebaran eksitasi jantung
- Potensial aksi sel kontraktile jantung
- Periode refrakter jantung
- Elektrokardiografi

PROSES MEKANIS SIKLUS JANTUNG

- Hubungan listrik, tekanan, dan volume selama diastol dan sistol
- Bunyi jantung

CURAH JANTUNG DAN KONTROLNYA

- Penentu curah jantung
- Kontrol kecepatan jantung
- Kontrol isi sekuncup

NUTRISI OTOT JANTUNG

- Sirkulasi koronaria
- Penyakit arteri koronaria

PENDAHULUAN

Mulai dari hanya beberapa hari setelah pembuahan sampai meninggal, jantung terus berdenyut. Pada kenyataannya, sepanjang rentang hidup rerata manusia, jantung berkontraksi sekitar 3 milyar kali, tidak pernah berhenti kecuali selama sepersekian detik untuk mengisi rongganya. Dalam sekitar tiga minggu setelah pembuahan, jantung pada mudigah yang sedang tumbuh mulai berfungsi. Jantung adalah organ pertama yang fungsional. Pada tahap ini, mudigah manusia memiliki panjang hanya beberapa milimeter, seukuran huruf besar di halaman ini.

Mengapa jantung berkembang sedemikian dini, dan mengapa sangat penting sepanjang hidup? Organ ini penting karena sistem sirkulasi adalah sistem transpor tubuh. Mudigah manusia, karena memiliki cadangan makanan (*yolk*) yang sangat terbatas, mengandalkan pembentukan cepat sistem sirkulasi yang dapat berinteraksi dengan sirkulasi ibu untuk menyerap dan menyebarkan pasokan yang sangat penting untuk kelangsungan hidup dan pertumbuhan jaringan yang sedang berkembang. Dengan demikian dimulailah kisah sistem sirkulasi, yang berlanjut sepanjang hayat sebagai saluran vital untuk mengangkut berbagai bahan yang mutlak dibutuhkan oleh sel-sel tubuh.

Sistem sirkulasi memiliki tiga komponen dasar:

1. **Jantung** berfungsi sebagai pompa yang memberi tekanan pada darah untuk menghasilkan gradien tekanan yang dibutuhkan untuk mengalirkan darah ke jaringan. Seperti semua cairan, darah mengalir menuruni gradien tekanan dari daerah dengan tekanan tinggi ke daerah dengan tekanan rendah. Bab ini berfokus pada fisiologi jantung (kardiofisiologi) (*kardia* artinya "jantung").
2. **Pembuluh darah** berfungsi sebagai saluran untuk mengarahkan dan menyebarkan darah dari jantung ke semua bagian tubuh dan kemudian dikembalikan ke jantung (lihat Bab 10).

3. **Darah** adalah medium pengangkut tempat larut atau tersuspensinya bahan-bahan (misalnya O_2 , CO_2 , nutrisi, zat sisa, elektrolit, dan hormon) yang akan diangkut jarak jauh ke berbagai bagian tubuh.

Darah terus-menerus mengalir sistem sirkulasi ke dan dari jantung melalui dua lengkung vaskular (pembuluh darah) terpisah, dengan keduanya berasal dari dan berakhir di jantung (Gambar 9-1). **Sirkulasi paru (pulmonalis)** terdiri dari lengkung tertutup pembuluh-pembuluh yang mengangkut darah antara jantung dan paru (*pulmo* artinya "paru"). **Sirkulasi sistemik** adalah sirkuit pembuluh yang mengangkut darah antara jantung dan sistem tubuh lain.

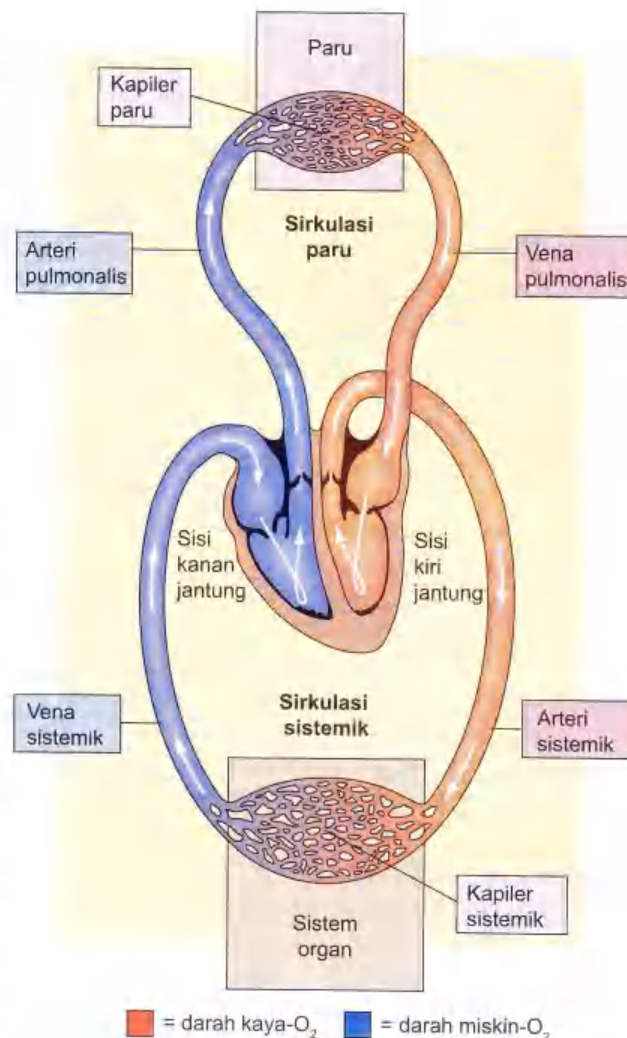
ANATOMI JANTUNG

Jantung adalah organ berongga dan berotot seukuran kepalan. Organ ini terletak di **rongga toraks** (dada) sekitar garis tengah antara **sternum** (tulang dada) di sebelah anterior dan **vertebra** (belakang) di posterior. Letakkan tangan anda di atas jantung. Orang biasanya meletakkan tangan mereka di sisi kiri jantung, meskipun jantung sebenarnya terletak di tengah dada. Jantung memiliki **dasar** lebar di atas dan meruncing membentuk titik di ujungnya, **apeks**, di bagian bawah. Jantung terletak menyudut di bawah sternum sedemikian sehingga dasarnya terutama terletak di kanan dan apeks di kiri sternum. Ketika jantung berdenyut kuat, apeks sebenarnya memukul bagian dalam dinding dada di sisi kiri. Karena kita menjadi sadar akan denyut jantung melalui denyut apeks di sisi kiri dada maka kita cenderung berpikir—secara salah—bahwa seluruh jantung ada di kiri.

CATATAN KLINIS. Posisi jantung antara dua struktur tulang, sternum dan vertebra, memungkinkan kita secara manual memompa darah keluar jantung ketika pompa jantung kurang efektif, dengan secara ritmis menekan sternum. Perasat ini menekan jantung antara sternum dan vertebra, sehingga darah diperas keluar masuk ke pembuluh darah, mempertahankan aliran darah ke jaringan. *Kompresi jantung eksternal* ini, yang merupakan bagian dari **resusitasi jantung paru (RJP)**, berfungsi sebagai tindakan penyelamat nyawa sampai terapi yang sesuai dapat memulihkan jantung ke fungsi normalnya.

■ Jantung adalah pompa ganda.

Meskipun secara anatomis jantung adalah organ tunggal namun sisi kanan dan kiri jantung berfungsi sebagai dua pompa terpisah. Jantung dibagi menjadi paruh kanan dan kiri serta memiliki empat rongga, satu rongga atas dan satu rongga bawah di masing-masing paruh (Gambar 9-2a). Rongga-rongga atas, **atrium**, menerima darah yang kembali ke jantung dan memindahkannya ke rongga bawah, **ventrikel**, yang memompa darah dari jantung. Pembuluh yang mengembalikan darah dari jaringan ke atrium adalah **vena**, dan yang membawa darah dari ventrikel ke jaringan adalah **arteri**. Kedua paruh jantung dipisahkan oleh **septum**, suatu partisi berotot kontinyu yang mencegah pencampuran darah dari kedua sisi jantung. Pemisahan ini sangat



Gambar 9-1

Sirkulasi paru dan sistemik dalam hubungannya dengan jantung. Sistem sirkulasi terdiri dari dua lengkung vaskular terpisah: sirkulasi paru, yang membawa darah antara jantung dan paru; dan sirkulasi sistemik, yang membawa darah antara jantung dan sistem organ

penting karena separuh kanan jantung menerima dan memompa darah miskin O_2 , sementara sisi kiri jantung menerima dan memompa darah kaya O_2 .

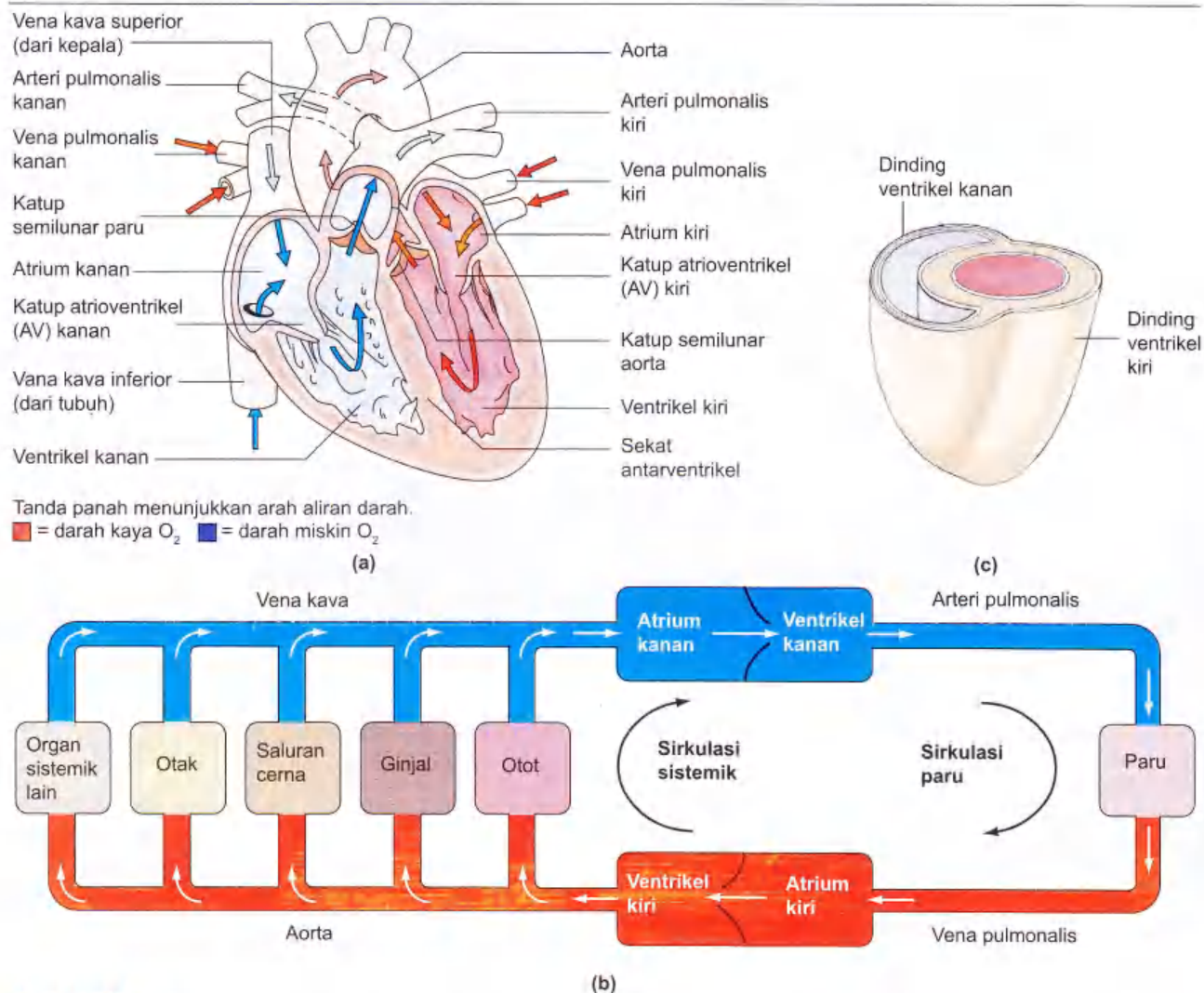
SIRKUIT LENGKAP ALIRAN DARAH

Marilah kita lihat bagaimana jantung berfungsi sebagai suatu pompa ganda, dengan mengikuti jejak setetes darah melintasi satu sirkuit lengkap (Gambar 9-2a dan b). Darah yang kembali dari sirkulasi sistemik masuk ke atrium kanan melalui dua vena besar, **vena kava**, satu mengembalikan darah dari level di atas jantung dan yang lain dari level di bawah jantung. Tetes darah yang masuk ke atrium kanan telah kembali dari jaringan tubuh, di mana O_2 telah diambil darinya dan CO_2 ditambahkan ke dalamnya. Darah yang terdeoksigenasi parsial ini mengalir dari atrium kanan ke dalam ventrikel

kanan, yang memompanya keluar menuju **arteri pulmonalis**, yang segera membentuk dua cabang, satu berjalan ke masing-masing dari kedua paru. Karena itu, *sisi kanan jantung menerima darah dari sirkulasi sistemik dan memompanya ke dalam sirkulasi paru*.

Di dalam paru, tetes darah tersebut kehilangan CO_2 ekstra dan menyerap pasokan segar O_2 sebelum dikembalikan ke atrium kiri melalui **vena pulmonalis** yang datang dari kedua paru. Darah kaya O_2 yang kembali ke atrium kiri ini selanjutnya mengalir ke dalam ventrikel kiri, rongga pemompa yang mendorong darah ke seluruh sistem tubuh kecuali paru; jadi, *sisi kiri jantung menerima darah dari sirkulasi paru dan memompanya ke dalam sirkulasi sistemik*. Satu arteri besar yang membawa darah menjauhi ventrikel kiri adalah **aorta**. Aorta bercabang-cabang menjadi arteri-arteri besar yang mendarahi berbagai organ tubuh.

Berbeda dari sirkulasi paru, di mana semua darah mengalir ke paru, sirkulasi sistemik dapat dipandang sebagai suatu rangkaian jalur sejajar. Sebagian dari darah yang dipompa oleh ventrikel kiri mengalir ke otot, sebagian ke ginjal, sebagian ke otak, dan sebagainya (Gambar 9-2b). Karena itu, keluaran ventrikel kiri terdistribusi sedemikian sehingga setiap bagian tubuh menerima darah segar; darah arteri yang sama tidak mengalir dari organ ke organ. Karena itu, tetes darah yang kita telusuri mengalir hanya ke satu organ sistemik. Sel-sel jaringan di dalam organ tersebut menyerap O_2 dari darah dan menggunakannya untuk mengoksidasi nutrisi untuk menghasilkan energi; dalam prosesnya, sel jaringan membentuk CO_2 sebagai produk sisa yang ditambahkan ke dalam darah (lihat h. 3 dan h. 38). Tetesan darah, yang sekarang hilang kandungan O_2 -nya sebagian dan mengalami peningkatan kandungan CO_2 , kembali ke sisi



Gambar 9-2

Aliran darah dan kerja pompa jantung. (a) Darah mengalir melalui jantung. (b) Kerja pompa ganda jantung. Sisi kanan jantung menerima darah miskin O_2 dari sirkulasi sistemik dan memompanya ke dalam sirkulasi paru. Sisi kiri jantung menerima darah kaya O_2 dari sirkulasi paru dan memompanya ke dalam sirkulasi sistemik. Perhatikan jalur-jalur paralel aliran darah melalui organ-organ sistemik. (Volume relatif darah yang mengalir melalui masing-masing organ tidak digambar sesuai skala). (c) Perbandingan ketebalan dinding ventrikel kanan dan kiri. Perhatikan bahwa dinding ventrikel kiri jauh lebih tebal daripada yang kanan.

kanan jantung, yang kembali memompanya ke paru. Satu sirkuit selesai sudah.

PERBANDINGAN POMPA KANAN DAN KIRI

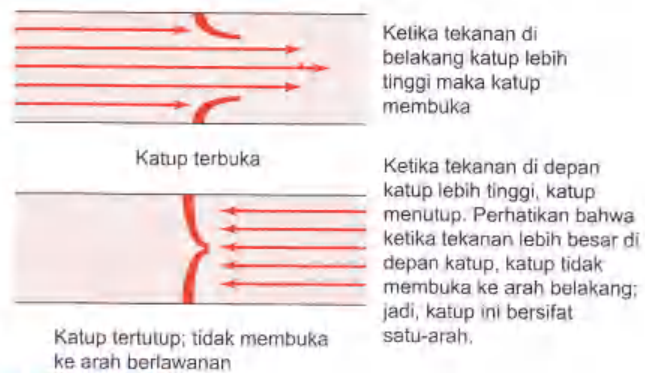
Kedua sisi jantung secara simultan memompa darah dalam jumlah setara. Volume darah miskin O_2 yang sedang dipompa ke paru oleh sisi kanan jantung segera menjadi sama dengan volume darah kaya O_2 yang sedang disalurkan ke jaringan oleh sisi kiri jantung. Sirkulasi paru adalah sistem bertekanan rendah dan beresistensi rendah, sedangkan sirkulasi sistemik adalah sistem bertekanan tinggi dan beresistensi tinggi. Tekanan adalah gaya yang ditimbulkan di dinding pembuluh oleh darah yang dipompa ke dalam pembuluh oleh jantung. Resistensi adalah oposisi terhadap aliran darah, terutama disebabkan oleh gesekan antara darah yang mengalir dan dinding pembuluh. Meskipun sisi kanan dan kiri jantung memompa darah dalam jumlah yang sama namun sisi kiri melakukan kerja lebih besar, karena memompa darah dalam jumlah yang sama pada tekanan yang lebih tinggi ke dalam sistem yang lebih panjang dengan resistensi lebih tinggi. Karena itu, otot jantung di sisi kiri jauh lebih tebal daripada otot di sisi kanan, menyebabkan sisi kiri menjadi pompa yang lebih kuat (Gambar 9-2c).

■ Katup jantung yang dikendalikan oleh tekanan memastikan bahwa darah mengalir dalam arah yang benar melalui jantung.

Darah mengalir melalui jantung dalam satu arah tetap yaitu dari vena ke atrium ke ventrikel ke arteri. Adanya 4 katup jantung satu arah memastikan darah mengalir ke satu arah. Katup-katup diposisikan sedemikian sehingga mereka membuka dan menutup secara pasif akibat perbedaan tekanan, serupa dengan pintu satu arah (Gambar 9-3). Gradien tekanan ke arah depan (yaitu, tekanan di belakang katup lebih besar) memaksa katup terbuka, seperti anda membuka pintu dengan mendorong salah satu sisinya, sementara gradien tekanan yang mengarah ke belakang/mundur (yaitu, tekanan di depan katup lebih besar) mendorong katup tertutup, seperti anda memberi tekanan di sisi berlawanan pintu untuk menutupnya. Perhatikan bahwa gradien mundur dapat memaksa katup menutup tetapi tidak dapat membukanya ke arah berlawanan; jadi, katup jantung bukan seperti pintu ayun salon.

KATUP AV ANTARA ATRIUM DAN VENTRIKEL

Terdapat dua katup jantung, **katup atrioventrikular (AV) kanan** dan **kiri**, yang masing-masing terletak di antara atrium dan ventrikel di sisi kanan dan kiri (Gambar 9-4a). Kedua katup ini membiarkan darah mengalir dari atrium ke dalam ventrikel selama pengisian ventrikel (ketika tekanan atrium melebihi tekanan ventrikel) tetapi mencegah aliran balik darah dari ventrikel ke dalam atrium sewaktu pengosongan ventrikel (ketika tekanan ventrikel jauh melebihi tekanan atrium). Jika peningkatan tekanan ventrikel tidak memaksa katup AV menutup sewaktu ventrikel berkontraksi



Gambar 9-3
Mekanisme kerja katup

untuk mengosongkan isinya maka akan banyak darah yang secara tidak efisien mengalir balik ke dalam atrium serta vena dan bukan dipompa ke dalam arteri. Katup AV kanan juga disebut **katup trikuspid** (*tri* artinya “tiga”), karena terdiri dari tiga *cup* atau daun katup (Gambar 9-4b). Demikian juga, katup AV kiri, yang memiliki dua daun katup, sering dinamai **katup bikuspid** (*bi* artinya “dua”) atau, nama lain, **katup mitral** (karena kemiripan fisiknya dengan *mitre*, atau topi tradisional uskup).

Tepi-tepi daun katup AV diikat oleh genjel fibrosa tipis kuat, jaringan tipe tendinosa, yaitu **korda tendinea**, yang mencegah katup terbalik. Korda tendinea mencegah katup AV membuka ke arah berlawanan ke dalam atrium untuk dipaksa oleh tekanan ventrikel yang tinggi. Genjel-genjel ini berjalan dari tepi masing-masing daun katup dan melekat ke **otot papilaris** yang kecil dan berbentuk puting, yang menonjol dari permukaan dalam dinding ventrikel (*papila* artinya “puting”). Ketika ventrikel berkontraksi, otot-otot papilaris ini juga berkontraksi, menarik ke bawah korda tendinea. Penarikan ini menghasilkan tegangan di daun katup AV yang tertutup untuk menahan daun-daun tersebut dalam posisinya, seperti tali penambat menahan balon udara panas. Hal ini membantu menjaga katup tertutup rapat ketika menghadapi gradien tekanan besar yang mengarah ke belakang (Gambar 9-4c).

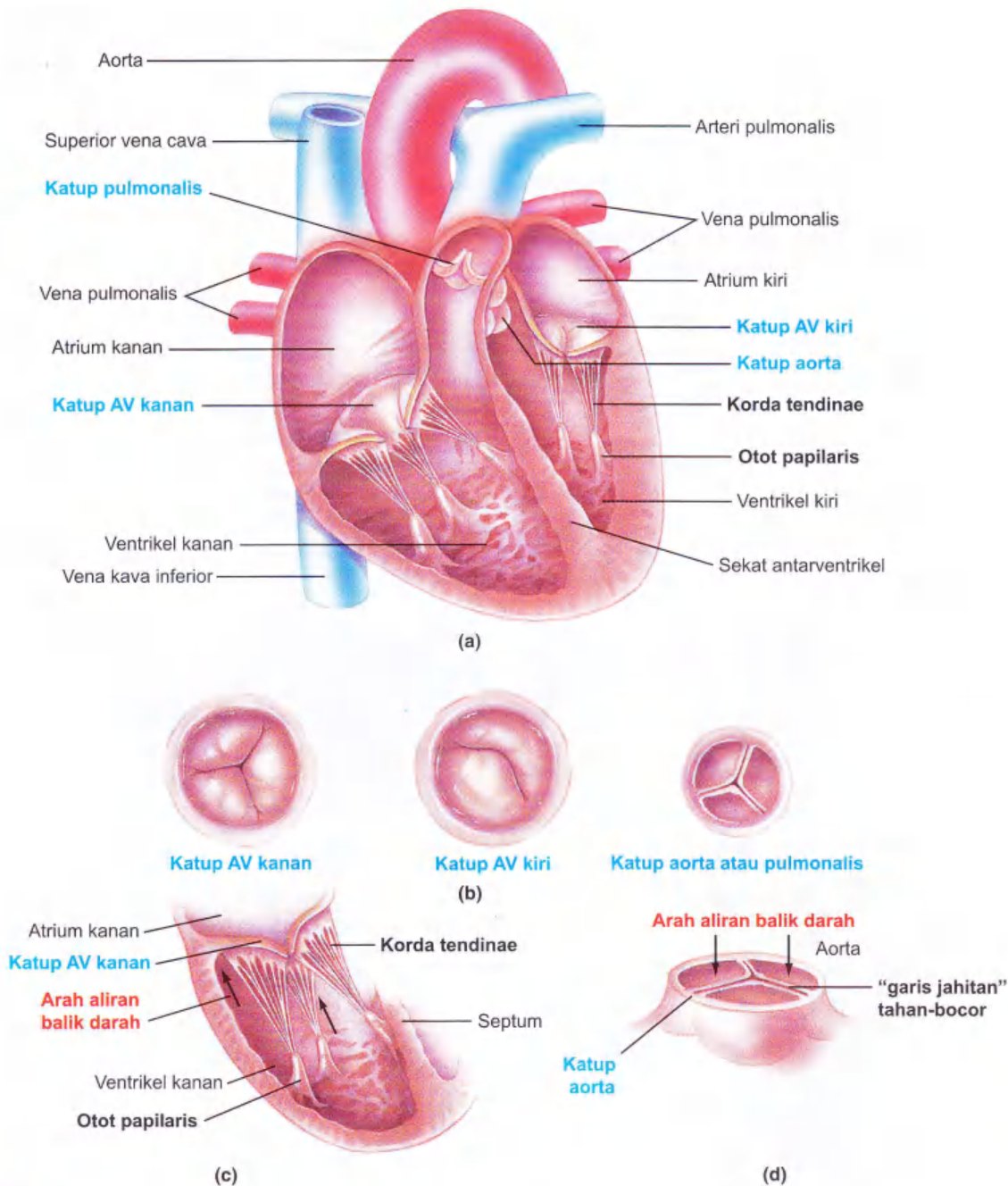
KATUP SEMILUNAR ANTARA VENTRIKEL DAN ARTERI-ARTERI BESAR

Dua katup jantung yang lain, **katup aorta** dan **pulmonalis**, terletak di pertemuan di mana arteri-arteri besar meninggalkan ventrikel (Gambar 9-4a). Katup-katup ini dikenal sebagai **katup semilunar** karena memiliki tiga daun katup yang masing-masing mirip kantung dangkal berbentuk bulan sabit (*semi* artinya “separuh”; *lunar* artinya “bulan”) (Gambar 9-4b). Katup-katup ini dipaksa membuka ketika tekanan ventrikel kiri dan kanan masing-masing melebihi tekanan di aorta dan arteri pulmonalis, sewaktu kontraksi dan pengosongan ventrikel. Penutupan terjadi ketika ventrikel melemas dan tekanan ventrikel turun di bawah tekanan aorta dan arteri pulmonalis. Katup yang tertutup mencegah darah mengalir dari arteri kembali ke dalam ventrikel.

Katup semilunar dicegah berbalik oleh struktur anatomik dan posisi daun katup. Ketika ventrikel melemas terbentuk gradien tekanan ke arah belakang dan semburan balik darah mengisi daun katup yang berbentuk seperti kantung dan mendorong daun-daun tersebut dalam posisi tertutup, dengan tepi-tepi bebas menyatu kuat membentuk kelim tahan bocor (Gambar 9-4d).

TIDAK TERDAPAT KATUP ANTARA ATRIUM DAN VENA

Meskipun tidak terdapat katup antara atrium dan vena, aliran balik darah dari atrium ke dalam vena biasanya bukan masalah signifikan, karena dua alasan: (1) tekanan atrium biasanya tidak jauh lebih tinggi daripada tekanan vena, dan



Gambar 9-4

Katup jantung. (a) Potongan longitudinal jantung, yang menggambarkan lokasi keempat katup jantung. (b) Katup jantung dalam posisi tertutup, dilihat dari atas. (c) Pencegahan pembalikan katup AV. Pembalikan katup AV dicegah oleh tegangan di daun katup yang ditimbulkan oleh korda tendinea ketika otot papilaris berkontraksi. (d) Pencegahan pembalikan katup semilunar. Ketika daun katup semilunar didorong menutup, tepi-tepinya menutup secara pas dalam suatu kelim tahan bocor yang mencegah pembalikan daun katup.

(2) tempat di mana vena kava masuk ke atrium mengalami penekanan parsial ketika atrium berkontraksi.

RANGKA FIBROSA KATUP JANTUNG

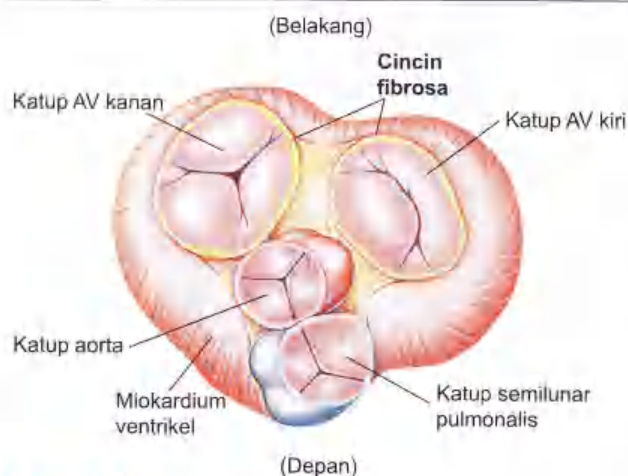
Terdapat empat cincin jaringan ikat padat yang saling berhubungan yang membentuk dasar bagi melekatnya keempat katup jantung (Gambar 9-5). **Rangka fibrosa** ini, yang memisahkan atrium dari ventrikel, juga membentuk struktur yang cukup kaku bagi melekatnya otot-otot jantung. Massa otot atrium melekat di atas cincin dan massa otot ventrikel melekat ke bagian bawah cincin.

Tampaknya sedikit mengherankan bahwa katup-katup masuk ke ventrikel (katup AV) dan katup-katup keluar dari ventrikel (katup semilunar) semua terletak di bidang yang sama di jantung, dibatasi oleh rangka fibrosa. Hubungan ini terjadi karena jantung terbentuk dari satu tabung yang melengkung terhadap dirinya dan berpuntir terhadap sumbunya sewaktu perkembangan masa mudigah. Meskipun penekanan dan pemuntiran ini menyebabkan hubungan struktural jantung menjadi sulit dipelajari namun struktur terpuntir ini memiliki makna fungsional yaitu membantu jantung memompa secara lebih efisien. Kita akan segera melihatnya dengan mengalihkan perhatian kita pada bagian jantung yang sebenarnya menghasilkan gaya yang menyebabkan darah mengalir, otot jantung di dalam dinding jantung.

■ Dinding jantung terutama terdiri dari serat otot jantung yang tersusun seperti spiral.

Dinding jantung memiliki tiga lapisan tersendiri:

■ Suatu lapisan tipis di bagian dalam, **endotel**, yaitu suatu jenis jaringan epitel unik yang melapisi bagian dalam seluruh sistem sirkulasi.



Gambar 9-5

Rangka fibrosa jantung. Jantung dilihat dari atas, dengan atrium dan pembuluh besar dihilangkan untuk memperlihatkan katup jantung dan cincin fibrosa. Perhatikan bahwa katup masuk dan keluar ventrikel terletak di bidang yang sama melalui jantung.

■ Suatu lapisan tengah, **miokardium**, yang terdiri dari otot jantung dan membentuk bagian terbesar dari dinding jantung (*mio* artinya "otot"; *kardia* artinya "jantung").

■ Suatu lapisan tipis di bagian luar, **epikardium**, yang membungkus jantung (*epi* artinya "pada").

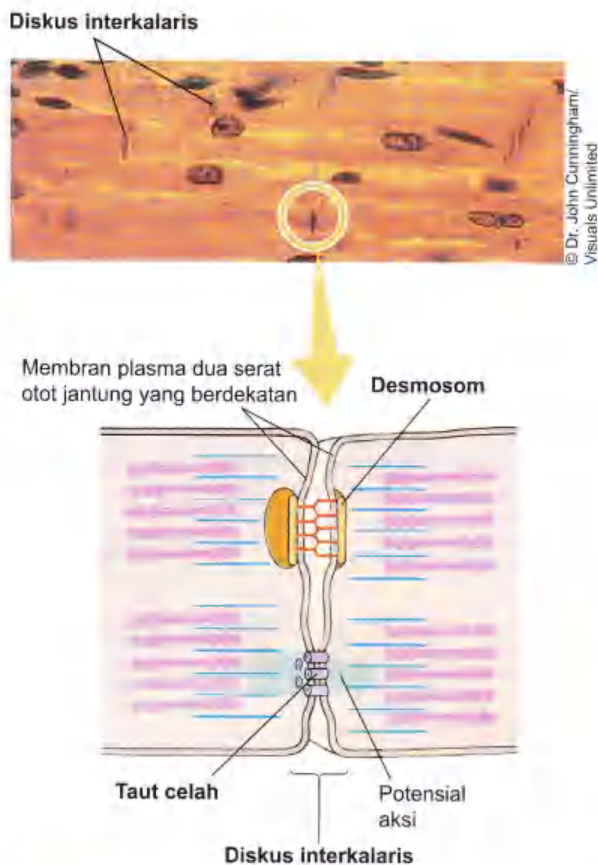
Miokardium terdiri dari berkas-berkas serat otot jantung yang saling anyam dan tersusun spiral mengelilingi jantung. Susunan spiral disebabkan oleh pemuntiran kompleks jantung sewaktu perkembangannya. Akibat susunan ini, ketika otot ventrikel berkontraksi dan memendek, garis tengah rongga ventrikel berkurang sementara apeks secara bersamaan tertarik ke atas sembari berputar. Hal ini menimbulkan efek "mencekik/memeras" dan secara efisien menimbulkan tekanan terhadap darah di dalam rongga tertutup tersebut serta mengarahkannya ke atas menuju lubang arteri-arteri besar yang keluar dari pangkal ventrikel.

■ Serat otot jantung dihubungkan oleh diskus interkalaris dan membentuk sinsitium fungsional.

Masing-masing sel otot jantung saling berhubungan untuk membentuk serat yang bercabang-cabang, dengan sel-sel yang berdekatan disatukan ujungnya struktur khusus yang dinamai **diskus interkalaris**. Di dalam lempeng ini terdapat dua jenis taut membran: desmosom dan taut celah (Gambar 9-6). *Desmosom*, suatu tipe taut erat yang secara mekanis menyatukan sel-sel, sangat banyak terdapat di jaringan seperti jantung yang mengalami stres mekanis besar (lihat h. 65). Pada interval-interval tertentu di sepanjang diskus interkalaris, membran yang saling berhadapan saling mendekat untuk membentuk *taut celah*, yaitu daerah dengan resistensi listrik rendah yang memungkinkan potensial aksi menyebar dari satu sel jantung ke sel sekitarnya (lihat h. 66). Sebagian sel otot jantung dapat menghasilkan potensial aksi tanpa rangsangan saraf apapun. Ketika satu sel jantung secara spontan mengalami potensial aksi, impuls listrik menyebar ke semua sel lain yang disatukan oleh taut celah di massa otot sekitar sehingga mereka tereksitasi dan berkontraksi sebagai suatu *sinsitium fungsional* tunggal (lihat h. 314). Atrium dan ventrikel masing-masing membentuk sinsitium fungsional dan berkontraksi secara terpisah. Kontraksi sinkron sel-sel otot yang membentuk dinding masing-masing dari rongga jantung tersebut menghasilkan gaya yang dibutuhkan untuk menyempitkan darah yang terdapat di dalamnya.

Tidak terdapat taut celah yang menyatukan sel-sel kontraktile atrium dan ventrikel dan, selain itu, atrium dan ventrikel dipisahkan oleh rangka fibrosa yang tidak menghantarkan listrik dan mengelilingi serta menopang katup. Namun, terdapat suatu sistem hantaran khusus penting yang mempermudah dan mengoordinasikan transmisi eksitasi listrik dari atrium ke ventrikel untuk memastikan sinkronisasi antara pompa atrium dan pompa ventrikel.

Karena sifat sinsitium otot jantung dan sistem hantaran antara atrium dan ventrikel maka impuls yang secara spontan terbentuk di satu bagian jantung menyebar ke seluruh



Gambar 9-6

Susunan serat otot jantung. Sel-sel otot jantung yang berdampingan disatukan ujung ke ujung oleh diskus interkalaris, yang mengandung dua jenis taut khusus: desmosom, yang berfungsi sebagai "paku" dan secara mekanis menyatukan sel-sel; dan taut celah, yang memungkinkan potensial aksi menyebar dari satu sel ke sel sekitar.

jantung. Karena itu, tidak seperti otot rangka, yang gradasi kontraksinya dapat dihasilkan dengan mengubah-ubah jumlah sel otot yang berkontraksi di dalam otot (rekrutmen unit motorik), serat otot jantung akan berkontraksi secara sekaligus atau tidak sama sekali. Tidak dapat terjadi kontraksi "setengah hati". Kontraksi jantung diubah-ubah dengan mengubah kekuatan kontraksi semua sel otot jantung. Anda akan mempelajari lebih jauh tentang proses ini di bagian selanjutnya.

■ Jantung terbungkus oleh kantung perikardium.

Jantung terbungkus dalam kantung **perikardium** (*peri* artinya "di sekitar") membranosa ber dinding rangkap. Kantung terdiri dari dua lapisan—satu pembungkus fibrosa kuat dan satu lapisan sekretorik di bagian dalam. Pembungkus fibrosa di sebelah luar kantung melekat ke sekat jaringan ikat yang memisahkan paru. Perlekatan ini menambatkan jantung sehingga organ ini menempati posisinya yang tepat di dalam dada. Lapisan sekretorik kantung mengeluarkan **cairan peri-**

kardium encer yang berfungsi sebagai pelumas untuk mencegah gesekan antara lapisan-lapisan perikardium sewaktu lapisan-lapisan tersebut saling bergesek setiap kali jantung berdenyut.

CATATAN KLINIS. Kadang terjadi **perikarditis**, peradangan kantung perikardium yang menyebabkan bisings gesek (*friction rub*) antara kedua lapisan perikardium dan menyebabkan nyeri, akibat infeksi virus atau bakteri.

Setelah memahami struktur dasar jantung ini, kita selanjutnya akan mempelajari bagaimana potensial aksi dimulai dan disebarkan ke seluruh jantung, diikuti oleh pembahasan tentang bagaimana aktivitas listrik ini memicu jantung memompa secara terkoordinasi.

AKTIVITAS LISTRIK DI JANTUNG

Kontraksi sel otot jantung untuk menyembrotkan darah dipicu oleh potensial aksi yang menyapu ke seluruh membran sel otot. Jantung berkontraksi, atau berdenyut, secara ritmis akibat potensial aksi yang dihasilkannya sendiri, suatu sifat yang dinamai **otoritmisitas** (*oto* artinya "sendiri"). Terdapat dua jenis khusus sel otot jantung:

1. **Sel kontraktil**, yang membentuk 99% dari sel-sel otot jantung, melakukan kerja mekanis memompa darah. Sel-sel ini dalam keadaan normal tidak membentuk sendiri potensial aksinya.
2. Sebaliknya, sel-sel jantung sisanya yang sedikit tetapi sangat penting, **sel otoritmik**, tidak berkontraksi tetapi khusus memulai dan menghantarkan potensial aksi yang menyebabkan kontraksi sel-sel jantung kontraktil.

■ Sel otoritmik jantung memperlihatkan aktivitas pemacu.

Berbeda dari sel saraf dan sel otot rangka, yang membrannya berada pada potensial istirahat yang konstan kecuali jika sel dirangsang, sel otoritmik jantung tidak memiliki potensial istirahat. Sel-sel ini malah memperlihatkan aktivitas pemacu; yaitu, potensial membrannya secara perlahan terdepolarisasi, atau bergeser, antara potensial-potensial aksi sampai ambang tercapai, saat membran mengalami potensial aksi. Pergeseran lambat potensial membran sel otoritmik ke ambang disebut **potensial pemacu** (Gambar 9-7; lihat juga h. 315). Melalui siklus berulang tersebut, sel-sel otoritmik tersebut memicu potensial aksi, yang kemudian menyebar ke seluruh jantung untuk memicu denyut berirama tanpa rangsangan saraf apapun.

POTENSIAL PEMACU DAN POTENSIAL AKSI DI SEL OTORITMIK

Potensial pemacu disebabkan oleh adanya interaksi kompleks beberapa mekanisme ionik yang berbeda. Perubahan terpen-

ting dalam perpindahan ion yang menimbulkan potensial pemacu adalah (1) penurunan arus K^+ keluar disertai oleh arus Na^+ masuk yang konstan dan (2) peningkatan arus Ca^{2+} masuk.

Fase awal depolarisasi lambat ke ambang disebabkan oleh penurunan siklus fluks pasif K^+ keluar disertai kebocoran Na^+ ke dalam yang berlangsung lambat dan konstan. Di sel otoritmik jantung, permeabilitas K^+ tidak tetap di antara potensial aksi seperti di sel saraf dan sel otot rangka. Permeabilitas membran terhadap K^+ menurun di antara dua potensial aksi karena saluran K^+ secara perlahan menutup pada potensial negatif. Penutupan lambat ini secara bertahap mengurangi aliran keluar ion positif kalium mengikuti penurunan gradien konsentrasinya. Juga, tidak seperti sel saraf dan sel otot rangka, sel otoritmik jantung tidak memiliki saluran Na^+ berpintu voltase. Sel-sel ini memiliki saluran yang selalu terbuka dan sehingga permeabel terhadap Na^+ pada potensial negatif. Akibatnya, terjadi influks pasif Na^+ dalam jumlah kecil dan konstan pada saat yang sama ketika kecepatan efluks K^+ secara perlahan berkurang. Karena itu, bagian dalam secara gradual menjadi kurang negatif; yaitu, membran secara bertahap mengalami depolarisasi dan bergeser menuju ambang.

Pada paruh kedua potensial pemacu, suatu saluran Ca^{2+} transien (**saluran Ca^{2+} tipe T**), salah satu dari dua jenis saluran Ca^{2+} berpintu voltase, membuka. Sewaktu depolarisasi lambat berlanjut, saluran ini terbuka sebelum membran mencapai ambang. Influks singkat Ca^{2+} yang terjadi semakin mendepolarisasi membran, membawanya ke ambang.

Jika ambang telah tercapai, terbentuk fase naik potensial aksi sebagai respons terhadap pengaktifan saluran Ca^{2+} berpintu voltase yang berlangsung lebih lama (**saluran Ca^{2+} tipe L**) dan diikuti oleh influks Ca^{2+} dalam jumlah besar. Fase

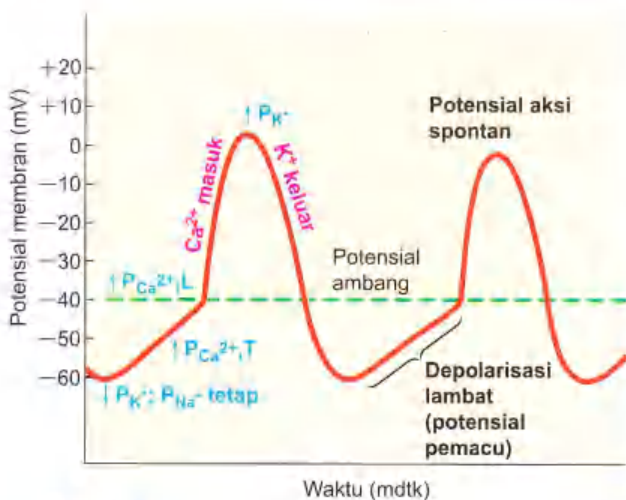
naik yang diinduksi Ca^{2+} pada sel pemacu jantung ini berbeda dari yang terjadi di sel saraf dan sel otot rangka, yaitu influks Na^+ dan bukan influks Ca^{2+} yang mengubah potensial ke arah positif.

Fase turun disebabkan, seperti biasanya, oleh efluks K^+ yang terjadi ketika permeabilitas K^+ meningkat akibat pengaktifan saluran K^+ berpintu voltase. Setelah potensial aksi selesai, terjadi depolarisasi lambat berikutnya menuju ambang akibat penutupan saluran K^+ secara perlahan.

■ Nodus sinuatrialis adalah pemacu normal jantung.

Sel-sel jantung non-kontraktile yang mampu melakukan otoritmisitas terletak di tempat-tempat berikut (Gambar 9-8):

1. **Nodus sinuatrialis (nodus SA)**, suatu daerah kecil khusus di dinding atrium kanan dekat pintu masuk vena kava superior.
2. **Nodus atrioventrikularis (nodus AV)**, suatu berkas kecil sel-sel otot jantung khusus yang terletak di dasar atrium kanan dekat septum, tepat di atas pertemuan atrium dan ventrikel.
3. **Berkas His (berkas atrioventrikular)**, suatu jaras sel-sel khusus yang berasal dari nodus AV dan masuk ke septum antarventrikel. Di sini berkas tersebut terbagi menjadi cabang berkas kanan dan kiri yang turun menyusuri septum, melengkung mengelilingi ujung rongga ventrikel, dan berjalan balik ke arah atrium di sepanjang dinding luar.
4. **Serat Purkinje**, serat-serat halus terminal yang menjulur dari berkas His dan menyebar ke seluruh miokardium ventrikel seperti ranting kecil dari suatu cabang pohon.

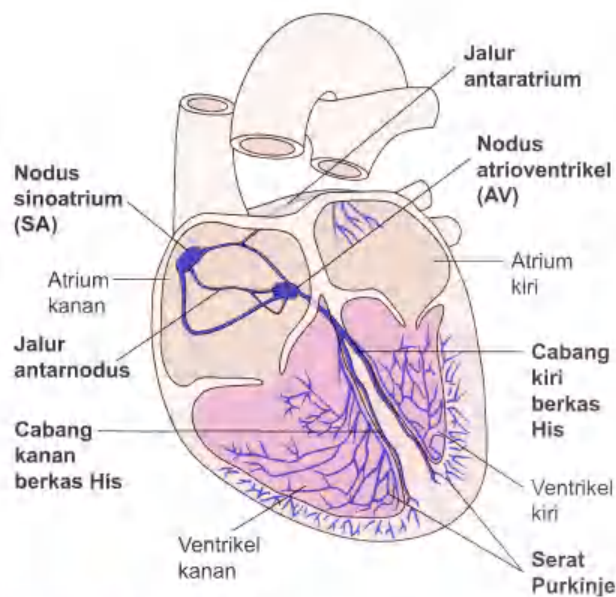


Gambar 9-7

Aktivitas pemacu sel otoritmik jantung. Paruh pertama potensial pemacu disebabkan oleh menutupnya saluran K^+ , sedangkan paruh kedua disebabkan oleh terbukanya saluran Ca^{2+} tipe T. Jika ambang telah tercapai maka fase naik pada potensial aksi disebabkan oleh pembukaan saluran Ca^{2+} tipe L, sedangkan fase turun disebabkan oleh membukanya saluran K^+ .

AKTIVITAS PEMACU NORMAL

Karena berbagai sel otoritmik memiliki laju depolarisasi lambat ke ambang yang berbeda-beda, maka frekuensi normal pembentukan potensial aksinya juga berbeda-beda (Tabel 9-1). Sel-sel jantung dengan kecepatan inisiasi potensial aksi tertinggi terletak di nodus SA. Sekali suatu potensial aksi terbentuk di salah satu sel otot jantung maka potensial tersebut akan disebarkan ke seluruh miokardium melalui raut celah dan sistem hantaran khusus. Karena itu, nodus SA, yang dalam keadaan normal memiliki laju otoritmisitas tertinggi, yaitu 70 sampai 80 potensial aksi per menit, mengendalikan bagian jantung lainnya pada tingkat kecepatan ini dan karenanya dikenal sebagai **pemacu jantung**. Yaitu, seluruh jantung tereksitasi, memicu sel-sel kontraktile berkontraksi dan jantung berdenyut dengan kecepatan atau frekuensi yang telah ditetapkan oleh otoritmisitas nodus SA, normalnya 70 sampai 80 denyut per menit. Jaringan otoritmik lain tidak dapat menghasilkan irama alaminya yang lebih lambat, karena jaringan-jaringan ini telah diaktifkan oleh potensial aksi yang berasal dari nodus SA sebelum dapat mencapai ambang dengan irama alaminya yang lebih lambat tersebut.



Gambar 9-8

Sistem hantaran khusus di jantung.

Tabel 9-1

Frekuensi Normal Lepas Muatan Potensial Aksi di Jaringan Otoritmik Jantung

JARINGAN	POTENSIAL AKSI PER MENIT*
Nodus SA (pemacu normal)	70-80
Nodus AV	40-60
Berkas His dan serat Purkinje	20-40

*Dengan keberadaan tonus simpatis; lihat h. 260 dan h. 350

Analogi berikut menunjukkan bagaimana nodus SA menjalankan bagian jantung lainnya dengan kecepatannya sendiri. Misalkan sebuah kereta memiliki 100 gerbong, dengan 3 di antaranya adalah lokomotif yang mampu berjalan sendiri; ke-97 gerbong lainnya harus ditarik (Gambar 9-9a). Satu lokomotif (nodus SA) dapat berjalan sendiri dengan kecepatan 70 km/jam, lokomotif lain (nodus AV) dengan kecepatan 50 km/jam, dan lokomotif terakhir (serat Purkinje) dengan 30 km/jam. Jika semua gerbong kereta dan lokomotif ini digabungkan, maka lokomotif yang dapat berjalan dengan kecepatan 70 km/jam akan menarik gerbong lainnya dengan kecepatan tersebut. Lokomotif yang dapat berjalan sendiri dengan kecepatan yang lebih rendah akan tertarik dengan kecepatan lebih tinggi oleh lokomotif yang lebih cepat sehingga tidak dapat berjalan dengan kecepatannya sendiri karena ditarik oleh lokomotif yang lebih cepat. Ke-97 gerbong lainnya (sel kontraktile non-otoritmik), karena tidak dapat bergerak sendiri, akan ber-

jalan dengan kecepatan yang dihasilkan oleh lokomotif tercepat.

AKTIVITAS PEMACU ABNORMAL

CATATAN KLINIS. Jika karena suatu hal lokomotif tercepat rusak (kerusakan nodus SA) maka lokomotif tercepat berikutnya (nodus AV) akan mengambil alih dan keseluruhan kereta berjalan dengan kecepatan 50 km/jam; demikianlah, jika nodus SA menjadi nonfungsional, maka nodus AV akan melaksanakan aktivitas pemacu (Gambar 9-9b). Jaringan nodus otoritmik non-SA adalah **pemacu laten** yang dapat mengambil alih, meskipun dengan kecepatan yang lebih rendah, jika pemacu normal gagal.

Jika hantaran impuls terhambat antara atrium dan ventrikel maka atrium akan tetap berdenyut dengan kecepatan 70 denyut per menit, dan jaringan ventrikel, karena tidak dijalankan oleh nodus SA yang frekuensinya lebih cepat, mengambil iramanya sendiri yang lebih lambat yaitu sekitar 30 denyut per menit, dipicu oleh sel otoritmik ventrikel (serat Purkinje). Situasi ini seperti terputusnya lokomotif kedua (nodus AV) sehingga lokomotif terdepan (nodus SA) terputus dari lokomotif ketiga yang lambat (serat Purkinje) dan gerbong sisanya (Gambar 9-9c). Lokomotif terdepan terus melaju dengan 70 km/jam sementara bagian kereta lainnya berjalan dengan kecepatan 30 km/jam. **Blok jantung komplrit** ini terjadi jika jaringan penghantar antara atrium dan ventrikel rusak, seperti misalnya sewaktu serangan jantung, dan menjadi nonfungsional. Kecepatan denyut ventrikel 30 kali per menit hanya akan menopang eksistensi kehidupan yang nyaris tanpa kegiatan; pada kenyataannya, pasien biasanya mengalami koma.

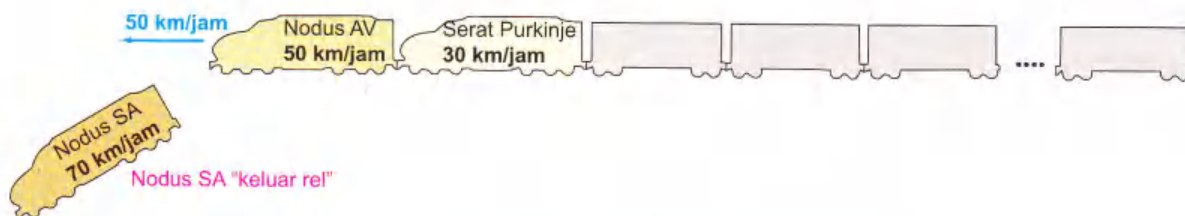
Jika seseorang memiliki denyut jantung yang terlalu lambat, seperti pada kegagalan nodus SA atau blok jantung, maka dapat digunakan **pemacu buatan**. Alat yang ditanam ini secara ritmis menghasilkan impuls yang menyebar ke seluruh jantung untuk menjalankan atrium dan ventrikel dengan kecepatan lazim 70 denyut per menit.

Kadang suatu bagian jantung, misalnya serat Purkinje, menjadi sangat peka rangsang dan mengalami depolarisasi lebih cepat daripada nodus SA (Lokomotif yang lambat mendadak menjadi lebih cepat daripada lokomotif utama; lihat Gambar 9-9d). Daerah yang tereksitasi secara abnormal ini, suatu **fokus ektopik**, memicu potensial aksi prematur yang menyebar ke seluruh jantung sebelum nodus SA dapat memulai potensial aksi normalnya (*ektopik* artinya "tidak pada tempatnya"). Impuls abnormal dari suatu fokus ektopik di ventrikel menimbulkan **kontraksi ventrikel prematur (KVP)**. Jika fokus ektopik terus melepaskan muatan dengan kecepatan yang tinggi maka aktivitas pemacu berpindah dari nodus SA ke fokus ektopik. Kecepatan jantung menjadi sangat meningkat dan berlanjut dengan kecepatan ini untuk beberapa lama sampai fokus ektopik kembali ke normal. Daerah yang teriritasi berlebihan ini mungkin berkaitan dengan penyakit jantung organik, tetapi umumnya terjadi sebagai respons terhadap rasa cemas, kurang tidur, atau konsumsi berlebihan kafein, nikotin, atau alkohol.

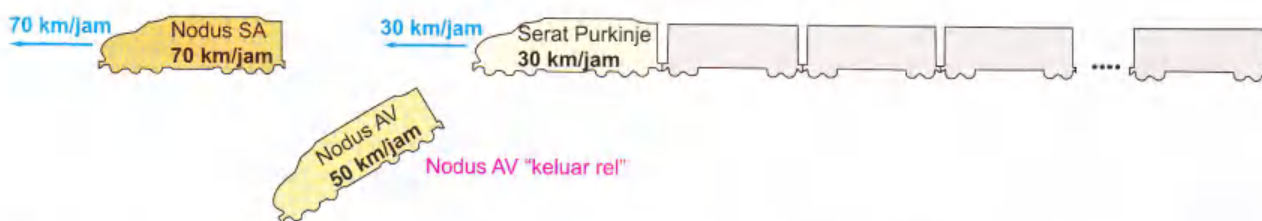
Kini kita mengalihkan perhatian kepada bagaimana suatu potensial aksi, setelah terpicu, dihantarkan ke seluruh jantung.



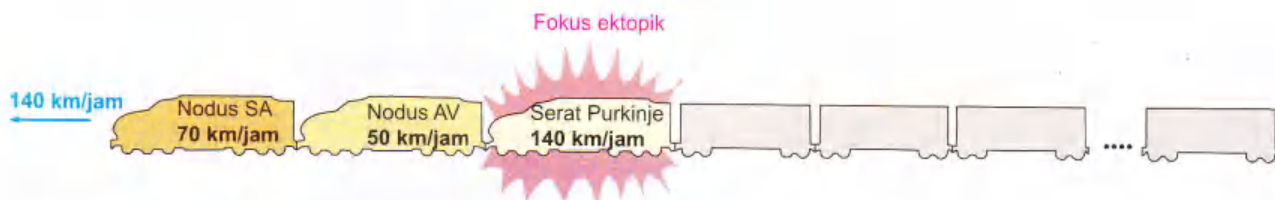
- (a) Keseluruhan kereta akan melaju 70 km/jam (kecepatan denyut jantung ditentukan oleh nodus SA, jaringan otoritmik tercepat).



- (b) Kereta akan melaju 50 km/jam (jaringan otoritmik tercepat kedua, nodus AV akan menentukan kecepatan denyut jantung).



- (c) Bagian pertama kereta akan melaju dengan kecepatan 70 km/jam; bagian terakhir 30 km/jam (atrium akan dijalankan oleh nodus SA; ventrikel akan berjalan dengan iramanya sendiri yang jauh lebih lambat).



- (d) Kereta akan dijalankan oleh fokus ektopik, yang kini melaju lebih cepat daripada nodus SA (jantung keseluruhan akan dijalankan lebih cepat oleh pemacu abnormal).

Gambar 9-9

Analogi aktivitas pemacu. (a) Aktivitas pemacu normal oleh nodus SA. (b) Pengambilalihan aktivitas pemacu oleh nodus AV ketika nodus SA nonfungsional. (c) Pengambilalihan frekuensi ventrikel oleh jaringan otoritmik ventrikel yang lebih lambat dalam kondisi blok jantung meskipun nodus SA tetap berfungsi. (d) Pengambilalihan aktivitas pemacu oleh suatu fokus ektopik

■ Penyebaran eksitasi jantung berlangsung terkoordinasi untuk menjamin efisiensi pompa.

Setelah dimulai di nodus SA, potensial aksi menyebar ke seluruh jantung. Agar fungsi jantung efisien maka penyebaran eksitasi harus memenuhi tiga kriteria:

1. *Eksitasi dan kontraksi atrium harus selesai sebelum kontraksi ventrikel dimulai.* Agar ventrikel terisi sempurna maka kontraksi atrium harus mendahului kontraksi ventrikel. Sewaktu relaksasi jantung, katup AV membuka sehingga darah vena yang masuk ke atrium terus meng-

alir langsung ke dalam ventrikel. Hampir 80% pengisian ventrikel terjadi melalui cara ini sebelum atrium berkontraksi. Ketika kemudian atrium berkontraksi, lebih banyak lagi darah yang diperas ke dalam ventrikel untuk menuntaskan pengisian ventrikel. Kontraksi ventrikel kemudian terjadi untuk menyempatkan darah dari jantung ke arteri-arteri.

Jika atrium dan ventrikel berkontraksi bersamaan maka katup AV akan segera tertutup, karena tekanan ventrikel akan jauh melebihi tekanan atrium. Ventrikel memiliki dinding yang jauh lebih tebal dan, karenanya, dapat menghasilkan tekanan yang lebih besar. Kontraksi

atrium akan kurang produktif karena atrium tidak dapat memeras darah ke dalam ventrikel melalui katup yang tertutup. Karena itu, untuk menjamin pengisian ventrikel yang sempurna—untuk memperoleh sisa 20% dari pengisian ventrikel yang terjadi selama kontraksi atrium—atrium harus tereksitasi dan berkontraksi sebelum ventrikel tereksitasi dan berkontraksi. Selama denyut jantung normal, kontraksi atrium terjadi sekitar 160 mdet sebelum kontraksi ventrikel.

2. *Eksitasi serat otot jantung harus terkoordinasi untuk menjamin bahwa setiap rongga jantung berkontraksi sebagai satu kesatuan agar pemompaan efisien.* Jika serat otot dalam suatu rongga jantung tereksitasi dan berkontraksi secara acak dan bukan berkontraksi secara simultan terkoordinasi, maka serat-serat tersebut tidak akan mampu menyembrotkan darah. Kontraksi ventrikel yang mulus dan seragam merupakan hal esensial untuk memeras darah keluar. Sebagai analogi, anggaplah anda memiliki sebuah pompa karet berisi air. Jika anda hanya menohok-nohokkan sebuah jari di sana-sini ke karetinya maka anda tidak akan menyembrotkan banyak air. Tetapi jika anda menekan karet tersebut secara lancar dan terkoordinasi maka anda dapat memeras keluar airnya.

CATATAN KLINIS. Dengan cara serupa, kontraksi serat-serat otot jantung sendiri-sendiri tidak akan berhasil memompa darah. Eksitasi dan kontraksi sel-sel jantung yang acak dan tak terkoordinasikan tersebut dikenal sebagai **fibrilasi**. Fibrilasi ventrikel jauh lebih serius daripada fibrilasi atrium. Fibrilasi ventrikel cepat menyebabkan kematian, karena jantung tidak dapat memompa darah ke arteri. Keadaan ini sering dapat dikoreksi dengan **defibrilasi listrik**, yaitu pemberian arus listrik kuat ke dinding dada. Ketika mencapai jantung, arus ini merangsang (mendepolarisasi) semua bagian jantung secara bersamaan. Biasanya bagian pertama jantung yang pulih adalah nodus SA, yang mengambil alih aktivitas pemacu, kembali memulai impuls yang memicu kontraksi sinkron bagian jantung lainnya.

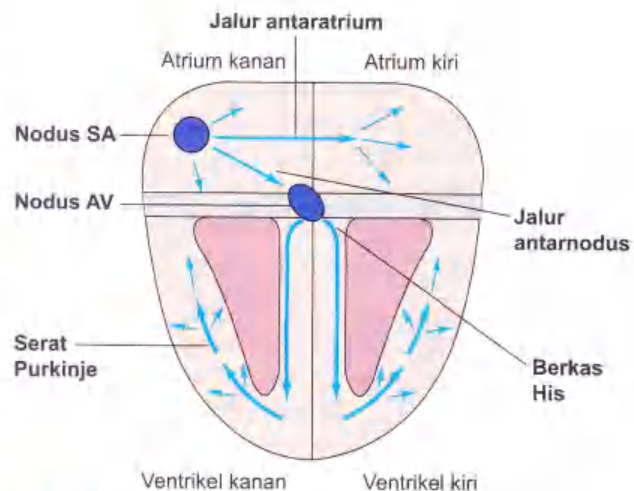
3. *Pasangan atrium dan pasangan ventrikel harus terkoordinasikan secara fungsional sehingga kedua anggota pasangan tersebut berkontraksi secara simultan.* Koordinasi ini memungkinkan darah terpompa secara sinkron ke dalam sirkulasi paru dan sistemik.

Penyebaran normal eksitasi jantung diatur secara cermat agar kriteria di atas terpenuhi dan jantung berfungsi secara efisien, sebagai berikut (Gambar 9-8 dan 9-10).

EKSITASI ATRIUM

Potensial aksi yang berasal dari nodus SA mula-mula menyebar ke kedua atrium, terutama dari sel ke sel melalui taut celah. Selain itu, beberapa jalur penghantar khusus yang batasnya kurang jelas mempercepat hantaran impuls ke seluruh atrium.

■ **Jalur antaratrium** terbentang dari nodus SA di dalam atrium kanan ke atrium kiri. Karena jalur ini dengan cepat menghantarkan potensial aksi dari nodus SA ke ujung jalur di



Gambar 9-10

Penyebaran eksitasi jantung. Potensial aksi yang dimulai di nodus SA mula-mula menyebar ke kedua atrium. Penyebarannya dipermudah oleh dua jalur penghantar atrium khusus, jalur antaratrium dan antarnodus. Nodus AV adalah satu-satunya titik tempat potensial aksi dapat menyebar dari atrium ke ventrikel. Dari nodus AV, potensial aksi menyebar cepat ke seluruh ventrikel, dipercepat oleh sistem penghantar ventrikel khusus yang terdiri dari berkas His dan serat Purkinje.

atrium kiri maka gelombang eksitasi dapat menyebar melintasi taut celah di seluruh atrium kiri pada saat yang sama dengan eksitasi menyebar ke seluruh atrium kanan. Hal ini memastikan bahwa kedua atrium terdepolarisasi untuk berkontraksi secara bersamaan.

■ **Jalur antarnodus** terbentang dari nodus SA ke nodus AV. Nodus AV adalah satu-satunya titik kontak listrik antara atrium dan ventrikel; dengan kata lain, karena atrium dan ventrikel secara struktural dihubungkan oleh jaringan fibrosa yang tidak menghantarkan arus listrik maka satu-satunya cara bagi potensial aksi di atrium untuk dapat menyebar ke ventrikel adalah dengan melalui nodus AV. Jalur penghantar antarnodus mengarahkan penyebaran potensial aksi yang berasal dari nodus SA ke nodus AV untuk menjamin kontraksi sekuensial ventrikel setelah kontraksi atrium. Dengan dipercepat oleh jalur ini, potensial aksi tiba di nodus AV dalam 30 mdet setelah nodus SA melepaskan muatannya.

HANTARAN ANTARA ATRIUM DAN VENTRIKEL

Potensial aksi dihantarkan secara relatif lambat melalui nodus AV. Kelambatan ini menguntungkan karena memberi waktu bagi ventrikel untuk terisi penuh. Impuls tertunda sekitar 100 mdet (**penundaan nodus AV**), yang memungkinkan atrium terdepolarisasi sempurna dan berkontraksi, mengosongkan isinya ke dalam ventrikel, sebelum ventrikel terdepolarisasi dan berkontraksi.

EKSITASI VENTRIKEL

Setelah tertunda di nodus AV, impuls lalu mengalir cepat menuruni septum melalui cabang kanan dan kiri berkas His

dan menyebar ke seluruh miokardium ventrikel melalui serat Purkinje. Anyaman serat pada sistem penghantar ventrikel ini dikhususkan untuk menyalurkan potensial aksi dengan cepat. Keberadaan sistem ini mempercepat dan mengkoordinasikan penyebaran eksitasi ventrikel untuk memastikan bahwa kedua ventrikel berkontraksi sebagai satu kesatuan. Potensial aksi disalurkan melalui seluruh sistem serat Purkinje dalam 30 mdet.

Meskipun membawa potensial aksi dengan cepat ke sejumlah besar sel otot jantung namun sistem ini tidak berakhir di setiap sel. Impuls cepat menyebar dari sel-sel yang tereksitasi ke sel-sel otot ventrikel sisanya melalui taut celah.

Sistem hantaran ventrikel lebih teratur dan lebih penting daripada jalur penghantar antaratrium dan antarnodus. Karena massa ventrikel jauh lebih besar daripada massa atrium, maka keberadaan sistem penghantar yang cepat sangat krusial bagi percepatan penyebaran eksitasi di ventrikel. Serat Purkinje dapat menghantarkan suatu potensial aksi enam kali lebih cepat daripada yang dapat dilakukan oleh sel-sel kontraktile sinitium ventrikel. Jika proses depolarisasi ventrikel keseluruhan bergantung pada penyebaran impuls sel ke sel melalui taut celah maka jaringan ventrikel yang berada tepat di samping nodus AV akan tereksitasi dan berkontraksi sebelum impuls mencapai apeks jantung. Hal ini, tentu saja, tidak memungkinkan pemompaan yang efisien. Penghantaran cepat potensial aksi menyusuri berkas His dan distribusinya yang segera ke seluruh anyaman Purkinje menyebabkan pengaktifan sel-sel miokardium di kedua ventrikel terjadi hampir serentak, yang memastikan kontraksi tunggal mulus terkoordinasi yang dapat secara efisien memompa darah ke dalam sirkulasi sistemik dan paru pada saat yang sama.

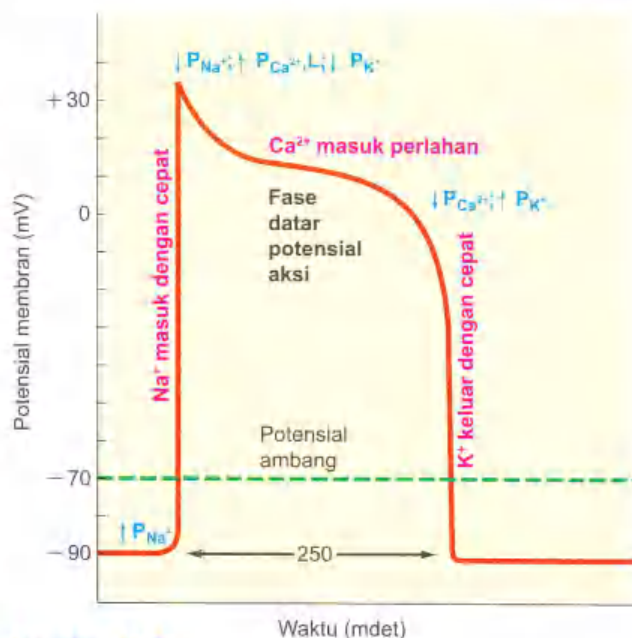
■ Potensial aksi sel kontraktile jantung memperlihatkan fase datar yang khas.

Potensial aksi di sel-sel kontraktile jantung, meskipun dipicu oleh sel-sel nodus pemacu, bervariasi mencolok dalam mekanisme ionik dan bentuknya dibanding potensial nodus SA (bandingkan Gambar 9-7 dan 9-11). Tidak seperti membran sel otoritmik, membran sel kontraktile pada hakikatnya tetap pada keadaan istirahat sebesar sekitar -90 mV sampai tereksitasi oleh aktivitas listrik yang menjalar dari pemacu. Sekali membran suatu sel kontraktile miokardium tereksitasi, maka terbentuk potensial aksi melalui proses rumit perubahan permeabilitas dan perubahan membran potensial sebagai berikut (Gambar 9-11):

1. Selama fase naik potensial aksi, potensial membran dengan cepat berbalik ke nilai positif +30 mV akibat pengaktifan saluran Na^+ berpintu voltase dan Na^+ kemudian cepat masuk ke dalam sel, seperti yang terjadi pada sel peka rangsang lain yang mengalami potensial aksi (lihat h. 102). Permeabilitasnya Na^+ kemudian cepat menurun ke nilai istirahatnya yang rendah, tetapi, khas untuk sel otot jantung, potensial membran dipertahankan mendekati tingkat positif puncak ini selama beberapa ratus milidetik, menghasilkan fase datar potensial

aksi. Sebaliknya, potensial aksi singkat di neuron dan sel otot rangka berlangsung 1 sampai 2 mdet.

2. Sementara fase naik potensial aksi ditimbulkan oleh pengaktifan saluran Na^+ yang relatif "cepat", fase datar ini dipertahankan oleh dua perubahan permeabilitas dependen voltase: pengaktifan saluran Ca^{2+} tipe L yang "lambat" dan penurunan mencolok permeabilitas K^+ di membran sel kontraktile jantung. Perubahan permeabilitas ini terjadi sebagai respons terhadap perubahan mendadak voltase selama fase naik potensial aksi. Pembukaan saluran Ca^{2+} tipe L menyebabkan difusi masuk Ca^{2+} secara perlahan karena konsentrasi Ca^{2+} di CES lebih besar dan gradien listrik juga mendorong perpindahan Ca^{2+} ke dalam sel. Influx berkelanjutan Ca^{2+} yang bermuatan positif ini memperlama kepositifan di bagian datar potensial aksi. Efek ini diperkuat oleh penurunan secara bersamaan permeabilitas terhadap K^+ . Penurunan aliran keluar K^+ yang bermuatan positif mencegah repolarisasi cepat membran dan karenanya ikut berperan memperlama fase datar.
3. Fase turun potensial aksi yang cepat ditimbulkan oleh inaktivasi saluran Ca^{2+} dan pengaktifan tertunda saluran K^+ berpintu voltase. Penurunan permeabilitas terhadap Ca^{2+} ini menghilangkan perpindahan Ca^{2+} ke dalam sel yang berjalan lambat, sementara peningkatan mendadak permeabilitas terhadap K^+ secara simultan mendorong difusi keluar K^+ secara cepat. Karena itu, seperti pada sel peka rangsang lainnya, sel kembali ke potensial istirahat karena K^+ keluar sel.



Gambar 9-11

Potensial aksi di sel kontraktile otot jantung. Potensial aksi di sel kontraktile jantung sangat berbeda dari potensial aksi di sel otoritmik jantung (bandingkan dengan Gambar 9-7).

Marilah kita lihat bagaimana potensial aksi ini menimbulkan kontraksi.

■ Masuknya Ca^{2+} dari CES memicu pelepasan Ca^{2+} yang jauh lebih besar dari retikulum sarkoplasma.

Di sel kontraktile jantung, saluran Ca^{2+} tipe L terutama terletak di tubulus T. Seperti telah anda pelajari, saluran bergerbang voltase ini terbuka selama potensial aksi lokal. Dengan demikian, tidak seperti di otot rangka, Ca^{2+} berdifusi ke dalam sitosol dari CES menembus membran tubulus T sewaktu potensial aksi jantung. Masuknya Ca^{2+} ini memicu pembukaan saluran-saluran pelepas Ca^{2+} sekitar di kantung lateral retikulum sarkoplasma. Melalui apa yang disebut sebagai (**pelepasan Ca^{2+} yang dipicu oleh Ca^{2+}**), Ca^{2+} yang masuk ke sitosol dari CES memicu pelepasan lebih banyak Ca^{2+} ke dalam sitosol dari simpanan intrasel (Gambar 9-12). Lonjakan lokal pelepasan Ca^{2+} , yang dikenal sebagai Ca^{2+} *spark*, dari retikulum sarkoplasma ini secara kolektif meningkatkan kompartemen Ca^{2+} sitosol cukup besar untuk dapat menggerakkan perangkat kontraktile. Sembilan puluh persen Ca^{2+} yang dibutuhkan untuk kontraksi otot berasal dari retikulum sarkoplasma. Pasokan tambahan Ca^{2+} ini, disertai oleh proses pengeluaran Ca^{2+} yang lambat, merupakan penyebab lamanya periode jantung berkontraksi, yang berlangsung sekitar tiga kali lebih lama daripada kontraksi sebuah serat otot rangka (300 mdet dibandingkan dengan 100 mdet). Peningkatan waktu kontraktile ini memastikan bahwa waktu untuk menyempatkan darah memadai.

PERAN Ca^{2+} SITOSOL DALAM PENGKABUNGAN EKSTASI-KONTRAKSI

Seperti di otot rangka, peran Ca^{2+} di dalam sitosol adalah berikatan dengan kompleks troponin-tropomiosin dan secara fisik menarik kompleks tersebut ke samping sehingga dapat terjadi siklus jembatan silang dan kontraksi (Gambar 9-12) (lihat h. 339). Namun, tidak seperti otot rangka, di mana selalu terjadi pembebasan Ca^{2+} dalam jumlah memadai untuk mengaktifkan semua jembatan silang, di otot jantung tingkat aktivitas jembatan silang bervariasi sesuai jumlah Ca^{2+} di sitosol. Seperti akan kita lihat, berbagai faktor regulatorik dapat mengubah jumlah Ca^{2+} sitosol.

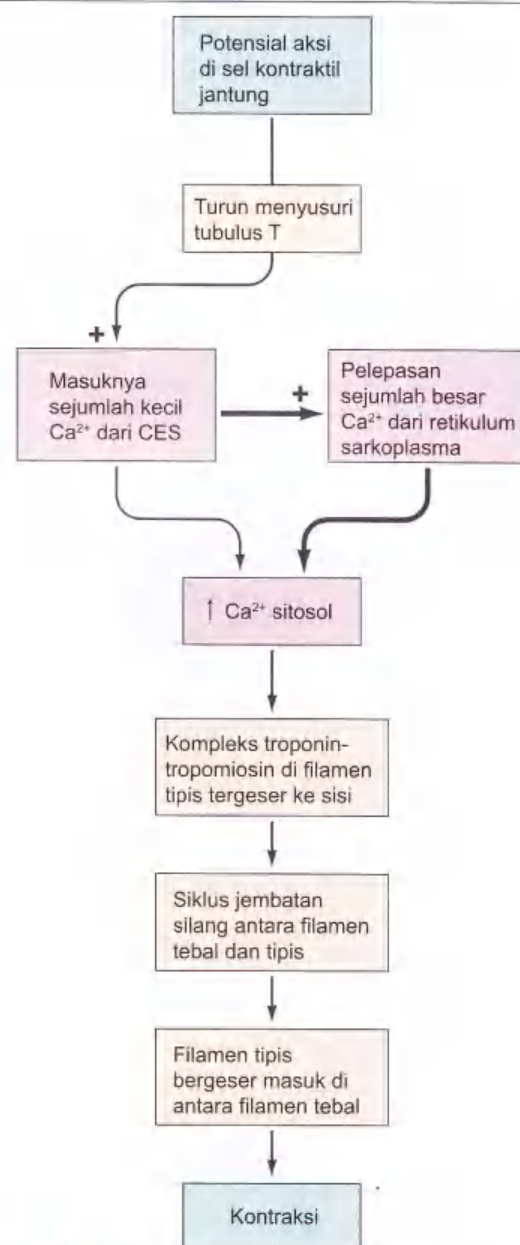
Pengeluaran Ca^{2+} dari sitosol oleh mekanisme dependen energi di membran plasma dan retikulum sarkoplasma memulihkan efek pemblokiran kompleks troponin-tropomiosin sehingga kontraksi terhenti dan otot jantung melemas.

PENGARUH PERUBAHAN KONSENTRASI K^+ DAN Ca^{2+} CES

CATATAN KLINIS. Tidaklah mengejutkan, perubahan dalam konsentrasi K^+ dan Ca^{2+} CES dapat berpengaruh besar pada jantung. Kadar K^+ yang abnormal adalah hal yang paling penting dari segi klinis, diikuti dengan derajat yang lebih ringan oleh ketidakseimbangan Ca^{2+} . Perubahan konsentrasi K^+ di CES mengubah gradien konsentrasi K^+ antara CIS dan CES. Dalam keadaan normal, K^+ di dalam sel lebih banyak secara bermakna

dibandingkan dengan di CES, tetapi pada peningkatan kadar K^+ CES gradien ini berkurang. Perubahan ini menyebabkan berkurangnya potensial "istirahat" (yaitu, membran menjadi kurang negatif di bagian dalam dibandingkan normal karena kurangnya K^+ yang keluar). Di antara berbagai konsekuensi adalah kecenderungan pembentukan fokus ekotopik serta aritmia jantung.

Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} CES, sebaliknya, meningkatkan kekuatan kontraksi jantung dengan memperpanjang fase datar potensial aksi serta dengan meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} sitosol. Kontraksi cenderung berlangsung lebih lama, dengan sedikit waktu istirahat di antara dua kontraksi. Sebagian obat mengubah fungsi jantung dengan mempengaruhi perpindahan Ca^{2+} menembus membran sel miokardium. Sebagai contoh, obat penghambat saluran Ca^{2+} , misalnya



Gambar 9-12

Penggabungan ekstasi-kontraksi di sel kontraktile jantung.

verapamil, menghambat influks Ca^{2+} sewaktu potensial aksi, mengurangi kekuatan kontraksi jantung. Obat lain, misalnya *digitalis*, meningkatkan kontraktilitas jantung dengan menginduksi akumulasi Ca^{2+} sitosol.

■ Periode refrakter yang lama menghambat tetanus pada otot jantung.

Seperti jaringan peka rangsang lainnya, otot jantung memiliki periode refrakter. Selama periode refrakter, tidak dapat terbentuk potensial aksi kedua sampai membran peka rangsang pulih dari potensial aksi sebelumnya. Di otot rangka, periode refrakter sangat singkat dibandingkan dengan durasi kontraksi yang terjadi sehingga serat dapat dirangsang kembali sebelum kontraksi pertama selesai untuk menghasilkan penjumlahan kontraksi. Stimulasi berulang cepat yang tidak memungkinkan serat otot melemas di antara rangsangan menyebabkan terjadinya kontraksi maksimal menetap yang dikenal sebagai *tetanus* (lihat Gambar 8-16, h. 292).

Sebaliknya, otot jantung memiliki periode refrakter yang lama yang berlangsung sekitar 250 mdet karena memanjangnya fase datar potensial aksi. Hal ini hampir selama periode kontraksi yang dipicu oleh potensial aksi yang bersangkutan; kontraksi satu serat otot jantung berlangsung rerata 300 mdet (Gambar 9-13). Karena itu, otot jantung tidak dapat dirangsang kembali sampai kontraksi hampir selesai sehingga tidak terjadi penjumlahan kontraksi dan tetanus otot jantung. Ini adalah suatu mekanisme protektif penting, karena pemompaan darah memerlukan periode

kontraksi (pengosongan) dan relaksasi (pengisian) yang bergantian. Kontraksi tetanik yang berkepanjangan akan menyebabkan kematian. Rongga-rongga jantung tidak dapat terisi dan mengosongkan dirinya.

Faktor utama yang berperan dalam periode refrakter adalah inaktivasi, selama fase datar yang berkepanjangan, saluran Na^+ yang diaktifkan sewaktu influks awal Na^+ pada fase naik. Barulah setelah membran pulih dari proses inaktivasi ini (ketika membran telah mengalami repolarisasi ke tingkat istirahat) saluran Na^+ dapat diaktifkan kembali untuk memulai potensial aksi lain.

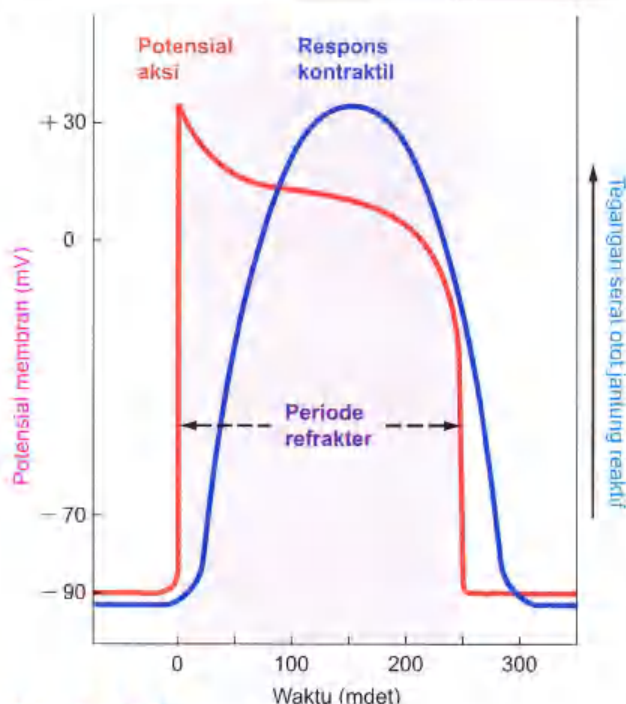
■ EKG adalah rekaman penyebaran keseluruhan aktivitas listrik jantung.

Arus listrik yang dihasilkan oleh otot jantung selama depolarisasi dan repolarisasi menyebar ke dalam jaringan sekitar jantung dan dihantarkan melalui cairan tubuh. Sebagian kecil dari aktivitas listrik ini mencapai permukaan tubuh, tempat aktivitas tersebut dapat dideteksi dengan menggunakan elektroda perekam. Rekaman yang dihasilkan adalah suatu **elektrokardiogram**, atau **EKG**.

Ingatlah tiga hal penting dalam mempertimbangkan apa yang direpresentasikan oleh EKG:

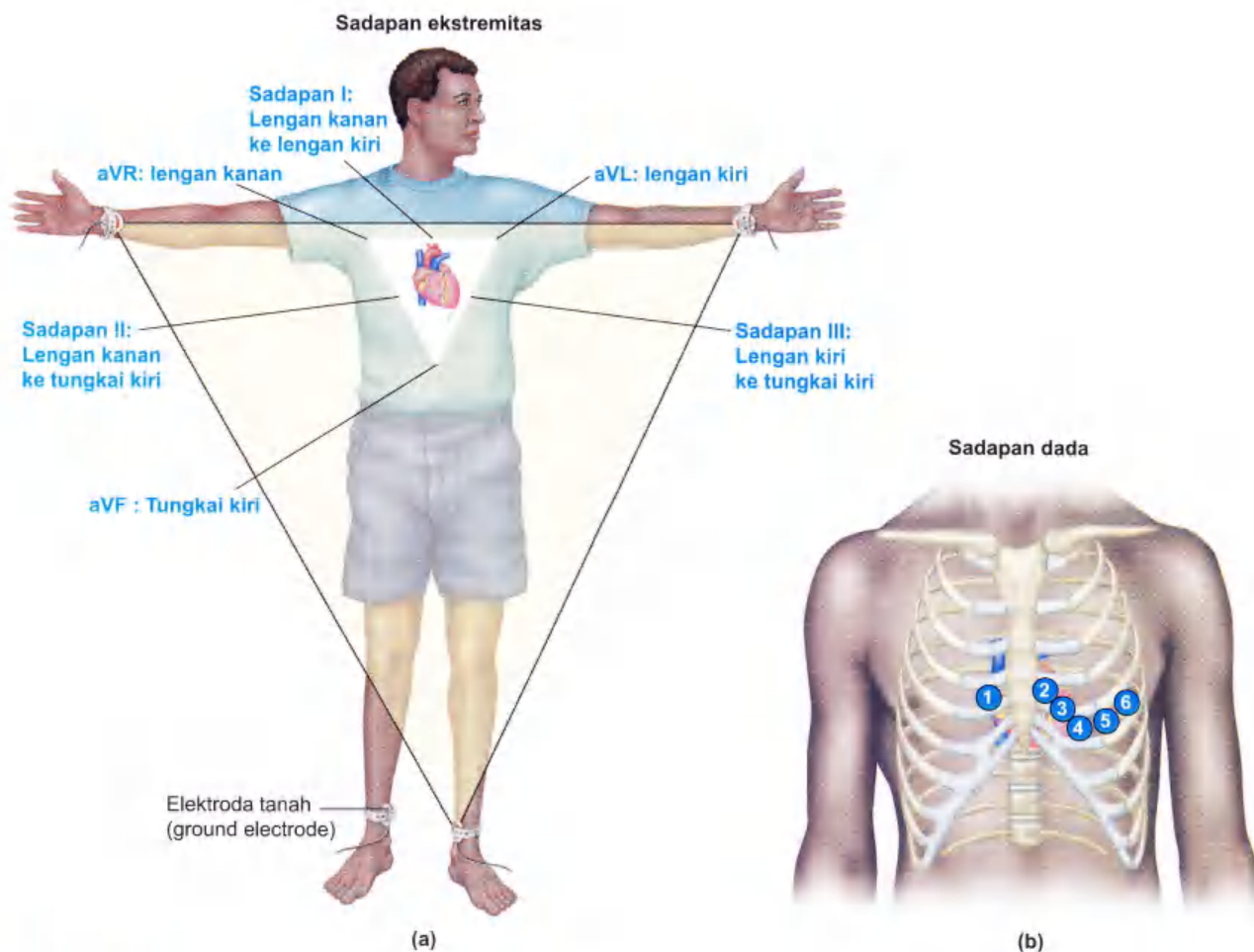
1. EKG adalah rekaman dari sebagian aktivitas listrik yang diinduksi di cairan tubuh oleh impuls jantung yang mencapai permukaan tubuh, bukan rekaman langsung aktivitas listrik jantung yang sebenarnya.
2. EKG adalah rekaman kompleks yang mencerminkan penyebaran *keseluruhan* aktivitas di seluruh jantung sewaktu depolarisasi dan repolarisasi. EKG bukan rekaman satu potensial aksi di sebuah sel pada suatu saat. Rekaman di setiap saat mencerminkan jumlah aktivitas listrik di semua sel otot jantung, yang sebagian mungkin mengalami potensial aksi sementara yang lain mungkin belum diaktifkan. Sebagai contoh, segera setelah nodus SA mengeluarkan impuls, sel-sel atrium mengalami potensial aksi sementara sel-sel ventrikel masih berada dalam potensial istirahat. Pada waktu berikutnya, aktivitas listrik akan telah tersebar ke sel-sel ventrikel sementara sel-sel atrium mengalami repolarisasi. Karena itu, pola keseluruhan aktivitas listrik jantung bervariasi sesuai waktu selagi impuls mengalir ke seluruh jantung.
3. Rekaman mencerminkan perbandingan dalam voltase yang terdeteksi oleh elektroda-elektroda di dua titik berbeda di permukaan tubuh, bukan potensial aksi sebenarnya. Sebagai contoh, EKG tidak merekam potensial sama sekali ketika otot ventrikel mengalami depolarisasi atau repolarisasi sempurna; kedua elektroda “melihat” potensial yang sama sehingga tidak terdapat perbedaan potensial antara dua elektroda yang terekam.

Pola pasti aktivitas listrik yang direkam dari permukaan tubuh bergantung pada orientasi elektroda perekam. Elektroda dapat secara kasar dianggap sebagai “mata” yang “melihat” aktivitas listrik dan menerjemahkannya menjadi rekaman yang dapat dilihat, rekaman EKG. Apakah yang terekam adalah defleksi ke bawah atau ke atas bergantung pada bagaiman-



Gambar 9-13

Hubungan suatu potensial aksi dan periode refrakter dengan durasi respons kontraktil di otot jantung.



Gambar 9-14

Sadapan elektrokardiogram. (a) Sadapan ekstremitas. Keenam sadapan ekstremitas mencakup sadapan I, II, III, aVR, aVL, dan aVF. Sadapan I, II, dan III adalah sadapan bipolar karena digunakan dua elektroda perekam. Rekaman mencatat *perbedaan* potensial antara dua elektroda. Sebagai contoh, sadapan I merekam perbedaan potensial yang terdeteksi di lengan kanan dan lengan kiri. Elektroda yang diletakkan di tungkai kanan berfungsi sebagai elektroda tanah dan bukan elektroda perekam. Sadapan aVR, aVL, dan aVF adalah sadapan unipolar. Meskipun digunakan dua elektroda, namun hanya potensial sebenarnya di bawah satu elektroda, elektroda eksplorasi, yang direkam. Elektroda yang lain diset pada potensial nol dan berfungsi sebagai titik referensi netral. Sebagai contoh, sadapan aVR merekam potensial yang mencapai lengan kanan dibandingkan dengan bagian lain tubuh. (b) Sadapan dada. Enam sadapan dada, V₁ sampai V₆, juga merupakan sadapan unipolar. Elektroda eksplorasi terutama merekam potensial listrik otot jantung yang terletak tepat di bawah elektroda di enam lokasi berbeda di sekitar jantung.

mana elektroda diorientasikan dalam kaitannya dengan aliran arus di jantung. Sebagai contoh, penyebaran eksitasi melintasi jantung “terlihat” berbeda dari lengan kanan, dari tungkai kiri, atau dari rekaman yang langsung dilakukan di atas jantung. Meskipun di jantung terjadi proses listrik yang sama namun aktivitas ini memperlihatkan bentuk gelombang yang berbeda jika direkam oleh elektroda-elektroda yang terletak pada titik yang berbeda di tubuh.

Untuk menghasilkan perbandingan yang baku, rekaman EKG secara rutin terdiri dari 12 sistem elektroda konvensional, atau sadapan (*lead*). Ketika sebuah mesin elektrokardiograf dihubungkan antara elektroda-elektroda perekam di dua titik di tubuh maka susunan spesifik dari masing-masing pasangan koneksi disebut **sadapan**. Terdapat 12 sadapan

berbeda yang masing-masing merekam aktivitas listrik di jantung dari lokasi yang berbeda-beda—enam sadapan dari ekstremitas dan enam sadapan dada di berbagai tempat di sekitar jantung. Untuk menghasilkan gambaran dasar untuk perbandingan dan untuk mengenali penyimpangan dari normal, ke-12 sadapan tersebut digunakan secara rutin dalam semua perekaman EKG (Gambar 9-14).

■ **Berbagai bagian dari rekaman EKG dapat dikaitkan dengan proses spesifik di jantung.**

Interpretasi konfigurasi gelombang yang terekam dari masing-masing sadapan bergantung pada pengetahuan tentang rang-

kaian penyebaran eksitasi di jantung dan posisi jantung relatif terhadap letak elektroda. EKG normal memiliki tiga bentuk gelombang yang jelas gelombang P, kompleks QRS, dan gelombang T (Gambar 9-15). (Huruf-huruf hanya menunjukkan urutan gelombang. Penemu teknik ini memulai abjad dari tengah ketika memberi nama gelombang-gelombang tersebut).

- **Gelombang P** mencerminkan depolarisasi atrium,
- **Kompleks QRS** mencerminkan depolarisasi ventrikel
- **Gelombang T** mencerminkan repolarisasi ventrikel

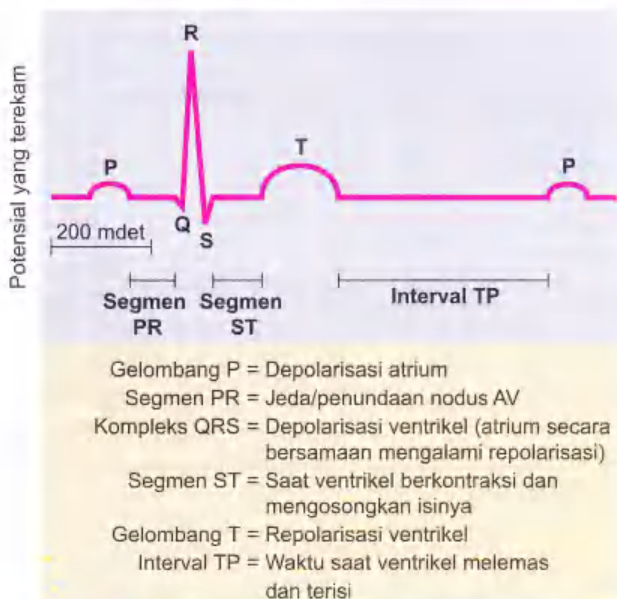
Karena gelombang pergeseran depolarisasi dan repolarisasi ini masing-masing menyebabkan kontraksi dan relaksasi jantung maka proses siklus mekanis jantung berlangsung sedikit lebih belakangan dari perubahan ritmis aktivitas listrik. Hal-hal berikut tentang rekaman EKG juga perlu dicatat:

1. Lepas muatan nodus SA tidak menghasilkan aktivitas listrik yang cukup besar untuk mencapai permukaan tubuh sehingga tidak terekam adanya gelombang pada depolarisasi nodus SA. Karena itu, gelombang yang pertama kali terekam, gelombang P, terjadi ketika impuls atau gelombang depolarisasi menyebar ke seluruh atrium.
2. Pada EKG normal, tidak terlihat gelombang terpisah untuk repolarisasi atrium. Aktivitas listrik yang berkaitan dengan repolarisasi atrium normalnya terjadi bersamaan dengan depolarisasi ventrikel dan ditandai oleh kompleks QRS.
3. Gelombang P jauh lebih kecil daripada kompleks QRS karena atrium memiliki massa otot yang jauh lebih kecil

daripada ventrikel dan karenanya menghasilkan aktivitas listrik yang lebih kecil.

4. Di tiga titik waktu berikut tidak terdapat aliran arus netto di otot jantung sehingga EKG tetap berada di garis basal:
 - a. *Sewaktu jeda/penundaan di nodus AV.* Jeda ini tercermin oleh interval waktu antara akhir P dan awal QRS; segmen EKG ini dikenal sebagai **segmen PR** (Disebut “segmen PR” dan bukan “segmen PQ” karena defleksi Q kecil dan kadang tidak ada, sementara defleksi R adalah gelombang yang dominan dalam kompleks ini). Arus mengalir melalui nodus AV, tetapi kekuatannya terlalu kecil untuk dideteksi oleh elektroda EKG.
 - b. *Ketika ventrikel terdepolarisasi sempurna dan sel-sel kontraktil mengalami fase datar potensial aksi sebelum mengalami repolarisasi,* diwakili oleh **segmen ST**. Segmen ini terletak antara QRS dan T; segmen ini bersesuaian dengan waktu saat pengaktifan ventrikel selesai dan ventrikel sedang berkontraksi dan mengosongkan isinya. Perhatikan bahwa segmen ST *bukan* rekaman aktivitas kontraktil jantung. EKG adalah ukuran aktivitas listrik yang memicu aktivitas mekanis.
 - c. *Ketika otot jantung mengalami repolarisasi sempurna dan beristirahat dan ventrikel sedang terisi,* setelah gelombang T dan sebelum gelombang P berikutnya. Periode ini disebut **interval TP**.

■ **EKG dapat digunakan untuk mendiagnosis kelainan kecepatan denyut jantung, aritmia, dan kerusakan otot jantung.**



Gambar 9-15

Bentuk gelombang elektrokardiogram di sadapan II

CATATAN KLINIS. Karena aktivitas listrik memicu aktivitas mekanis maka gangguan pola listrik biasanya disertai oleh gangguan aktivitas kontraktil jantung. Karena itu, evaluasi pola-pola EKG dapat memberi informasi yang bermanfaat mengenai status jantung. Penyimpangan utama dari keadaan normal yang dapat ditemukan melalui elektrokardiografi adalah (1) kelainan kecepatan denyut jantung, (2) kelainan irama, dan (3) miopati jantung (Gambar 9-16).

KELAINAN KECEPATAN

Kecepatan denyut jantung dapat ditentukan dari jarak antara dua kompleks QRS yang berurutan di kertas berskala yang digunakan untuk merekam EKG. Kecepatan denyut jantung yang melebihi 100 denyut per menit disebut **takikardia** (*taki* artinya “cepat”), sementara denyut yang kurang dari 60 kali per menit disebut **bradikardia** (*bradi* artinya “lambat”).

KELAINAN IRAMA

Irama merujuk kepada keteraturan atau *spacing* gelombang EKG. Setiap variasi dari irama normal dan rangkaian eksitasi jantung disebut **aritmia**. Hal ini dapat disebabkan oleh fokus ektopik, perubahan aktivitas pemacu nodus SA, atau gang-

guan hantaran. Kecepatan jantung juga sering berubah. *Eks-trasistol*, atau *kontraksi ventrikel prematur*, yang berasal dari suatu fokus ektopik adalah penyimpangan yang sering ditemukan. Kelainan lain pada irama yang mudah dideteksi oleh EKG adalah *flutter atrium*, *fibrilasi atrium*, *fibrilasi ventrikel*, dan *blok jantung*.

Flutter atrium ditandai oleh rangkaian depolarisasi atrium yang cepat tetapi reguler dengan kecepatan antara 200 sampai 380 denyut per menit. Ventrikel jarang mengikuti kecepatan atrium yang tinggi ini. Karena periode refrakter jaringan penghantar lebih lama daripada yang dimiliki oleh otot atrium maka nodus AV tidak mampu merespons terhadap setiap impuls yang berkonvergensi padanya dari atrium. Mungkin hanya satu dari setiap dua atau tiga impuls atrium berhasil melewati nodus AV ke ventrikel. Keadaan ini disebut

sebagai *irama 2:1* atau *3:1*. Kenyataan bahwa tidak setiap impuls atrium mencapai ventrikel pada flutter atrium merupakan hal penting, karena hal ini tidak memungkinkan denyut ventrikel yang cepat yang melebihi 200 kali per menit. Kecepatan setinggi ini tidak memungkinkan pengisian ventrikel yang memadai di antara denyutan. Dalam hal ini, curah jantung akan berkurang hingga ke tahap yang menyebabkan pingsan atau bahkan meninggal akibat berkurangnya aliran darah ke otak.

Fibrilasi atrium ditandai oleh depolarisasi atrium yang cepat, ireguler, dan tak terkoordinasi, tanpa gelombang P yang jelas. Karena itu, kontraksi atrium menjadi kacau dan asinkron. Karena impuls yang mencapai nodus AV tidak teratur maka irama ventrikel juga sangat ireguler. Kompleks QRS berbentuk normal tetapi muncul secara sporadis. Waktu di antara dua denyut ventrikel untuk pengisian ventrikel bervariasi. Sebagian denyut ventrikel berlangsung sedemikian berdekatan sehingga isi ventrikel sangat sedikit. Karena pengisian kurang maka kontraksi berikutnya menjadi lebih lemah. Pada kenyataannya, sebagian dari kontraksi ventrikel mungkin terlalu lemah untuk menyemburkan darah sehingga nadi pergelangan tangan tidak teraba. Dalam situasi ini, jika kecepatan denyut jantung diukur secara langsung, baik dengan denyut apeks atau via EKG, dan kecepatan denyut nadi diukur secara bersamaan di pergelangan tangan, maka kecepatan denyut jantung akan melebihi denyut nadi. Perbedaan kecepatan denyut jantung dan nadi ini dikenal sebagai **defisit denyut**. Dalam keadaan normal, kecepatan jantung sama dengan kecepatan nadi, karena setiap kontraksi jantung memicu denyut nadi akibat semprotan darah ke dalam arteri.

Fibrilasi ventrikel adalah kelainan irama yang sangat serius di mana otot ventrikel memperlihatkan kontraksi kacau tak terkoordinasi. Terbentuk banyak impuls yang merambat acak ke semua arah di sekitar ventrikel. Rekaman EKG pada fibrilasi ventrikel sangat ireguler tanpa pola atau irama yang dapat dideteksi. Jika kontraksi menjadi sedemikian kacau maka ventrikel tidak efektif sebagai pompa. Jika sirkulasi tidak dipulihkan dalam waktu kurang dari empat menit melalui kompresi jantung eksternal atau defibrilasi listrik maka terjadi kerusakan otak ireversibel disertai ancaman kematian.

Jenis lain aritmia, **blok jantung**, terjadi karena defek di sistem hantaran jantung. Atrium masih berdenyut teratur, tetapi ventrikel kadang-kadang gagal terangsang dan karenanya tidak berkontraksi setelah atrium berkontraksi. Impuls antara atrium dan ventrikel dapat terhambat dalam derajat yang bervariasi. Pada sebagian bentuk blok jantung, hanya setiap impuls atrium kedua atau ketiga yang diteruskan ke ventrikel. Hal ini dikenal sebagai *blok 2:1* atau *3:1*, yang dapat dibedakan dari irama 2:1 atau 3:1 yang berkaitan dengan *flutter atrium* oleh kecepatan yang ditunjukkan. Pada blok jantung, kecepatan atrium normal tetapi kecepatan ventrikel jauh di bawah normal, sementara pada flutter atrium kecepatan atrium sangat tinggi disertai kecepatan ventrikel normal atau di atas normal. *Blok jantung total* ditandai oleh disosiasi total aktivitas atrium dan ven-



Gambar 9-16

Contoh penyakit jantung yang dapat dideteksi dengan elektrokardiografi.

Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga

Uji Stres—Apa, Siapa, dan Kapan

Uji latihan jantung terutama dilakukan untuk membantu dalam diagnosis atau kuantifikasi penyakit jantung atau paru serta untuk mengevaluasi kapasitas fungsional orang asimtomatik. Pemeriksaan ini biasanya dilakukan di *treadmill* bermotor atau ergometer sepeda (sepeda statis dengan resistensi bervariasi). Intensitas beban kerja (seberapa berat subyek bekerja) disesuaikan dengan secara progresif meningkatkan kecepatan dan kemiringan *treadmill* atau dengan meningkatkan frekuensi dan resistensi sepeda statis. Uji dimulai dari intensitas rendah dan dilanjutkan sampai beban kerja tertentu dicapai, gejala fisiologi muncul, atau subyek terlalu lelah untuk melanjutkan pemeriksaan.

Selama uji diagnostik, pasien dipantau dengan EKG, dan tekanan darah diperiksa setiap menit. Uji dianggap positif jika terjadi kelainan EKG (misalnya depresi segmen ST,

gelombang T terbalik, atau aritmia yang berbahaya) atau muncul gejala fisik misalnya nyeri dada. Uji yang dianggap positif pada seseorang yang tidak mengidap penyakit jantung disebut uji positif palsu. Pada pria, *uji positif palsu* terjadi hanya pada sekitar 10% sampai 20%, sehingga uji stres diagnostik untuk pria memiliki *spesifisitas* 80% sampai 90%. Wanita memperlihatkan angka uji positif palsu yang lebih tinggi, dengan *spesifisitas* menjadi lebih rendah yaitu sekitar 70%.

Sensitivitas uji memiliki arti bahwa orang dengan penyakit akan teridentifikasi secara benar dan hasil negatif palsu sedikit. *Sensitivitas* uji latihan jantung dilaporkan sebesar 60% sampai 80%; yaitu, jika 100 orang dengan penyakit jantung diperiksa maka 60 sampai 80 akan teridentifikasi dengan benar, tetapi 20 sampai 40 akan memberi hasil uji negatif palsu. Meskipun uji latihan jantung sekarang

menjadi alat diagnostik yang penting namun cara ini hanyalah salah satu dari beberapa pemeriksaan yang digunakan untuk menentukan keberadaan penyakit arteri koronaria.

Uji latihan jantung juga dilakukan pada orang yang tidak dicurigai mengidap penyakit jantung atau paru untuk menentukan kapasitas fungsional mereka saat ini. Uji fungsional ini dilakukan seperti uji diagnostik tetapi dipandu oleh ahli fisiologi olahraga dan dokter tidak harus ada. Uji ini digunakan untuk menentukan resep olahraga yang aman, untuk membantu atlet memperoleh program latihan yang optimal, dan berfungsi sebagai alat riset untuk mengevaluasi efektivitas suatu program latihan. Uji fungsional semakin banyak dilakukan dengan semakin banyaknya orang mengikuti program kesehatan berbasis rumah sakit atau masyarakat untuk mencegah penyakit.

trikel, dengan impuls dari atrium tidak dihantarkan ke ventrikel sama sekali. Nodus SA terus mengatur depolarisasi atrium, tetapi ventrikel menghasilkan sendiri impuls mereka dengan kecepatan yang jauh lebih rendah daripada kecepatan atrium. Pada EKG, gelombang P memperlihatkan irama normal. QRS dan gelombang T juga muncul teratur tetapi jauh lebih lambat daripada gelombang P dan sama sekali independen dari irama gelombang P. Karena aktivitas atrium dan ventrikel tidak sinkron maka gelombang untuk repolarisasi atrium mungkin muncul, tidak lagi ditutupi oleh kompleks QRS.

MIOPATI JANTUNG

Kelainan gelombang EKG juga penting dalam mengenali dan menilai **miopati jantung** (kerusakan otot jantung). **Iskemik miokardium** adalah kurang memadainya penyaluran darah beroksigen ke jaringan jantung. Kematian, atau **nekrosis**, sel otot jantung terjadi ketika pembuluh darah yang memasok bagian jantung tersebut tersumbat atau pecah. Keadaan ini adalah suatu **infark miokardium akut**, yang umum dikenal sebagai **serangan jantung**. Kelainan bentuk gelombang QRS muncul ketika sebagian otot jantung menjadi nekrotik. Selain perubahan EKG, karena sel-sel otot jantung yang rusak mengeluarkan enzim-enzim khas ke dalam darah maka kadar enzim-enzim ini dalam darah dapat dijadikan indeks derajat kerusakan miokardium.

Interpretasi suatu EKG adalah tugas kompleks yang memerlukan pengetahuan dan latihan ekstensif. Pembahasan sebelumnya tidak dimaksudkan untuk menjadikan anda pakar EKG tetapi memberi anda gambaran tentang cara-cara bagaimana EKG dapat digunakan sebagai alat diagnostik

serta menyajikan gambaran ringkas dari sebagian kelainan fungsi jantung yang umum dijumpai (Untuk pemanfaatan lebih lanjut EKG, lihat fitur dalam boks yang menyertai, *Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga*).

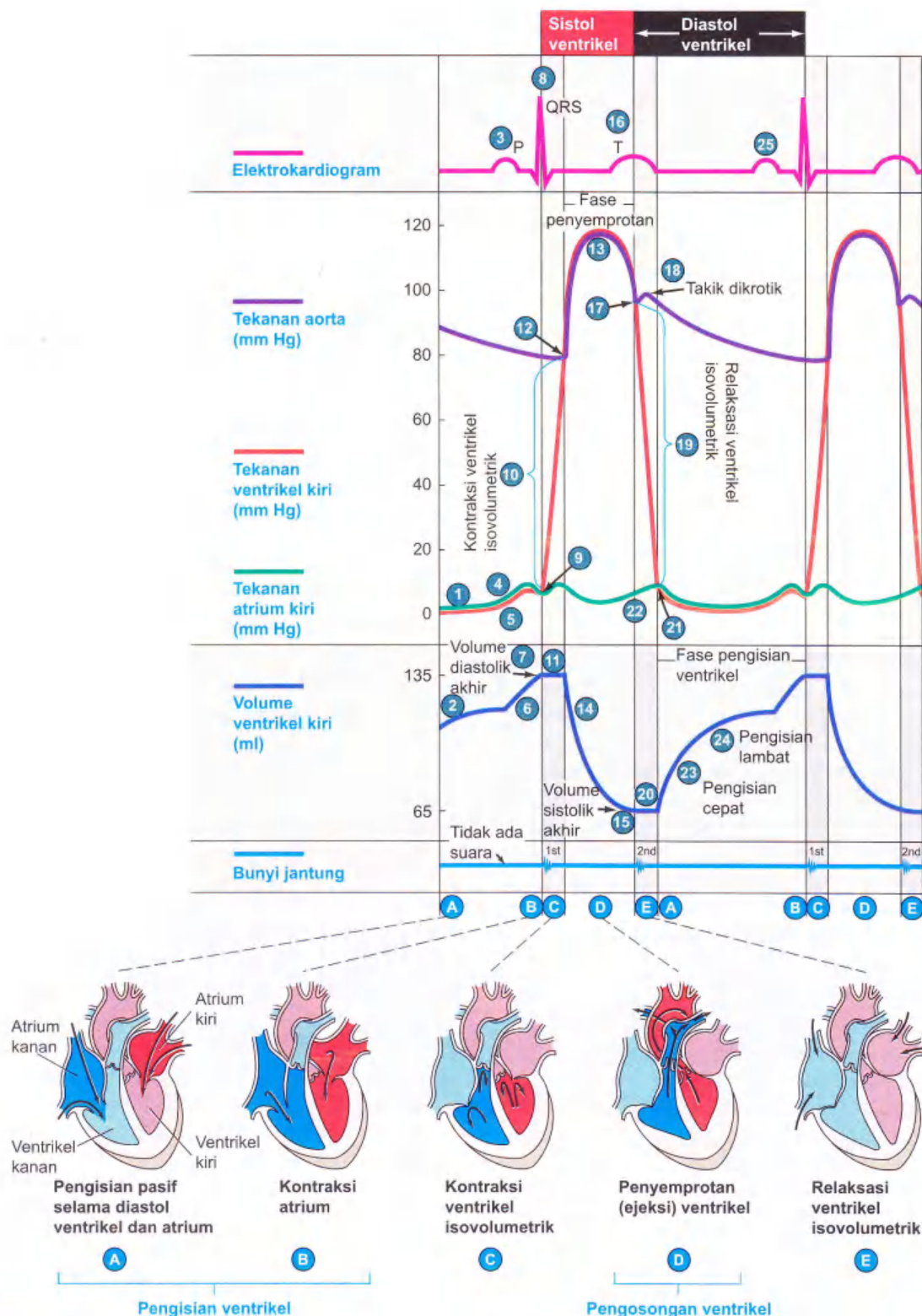
PROSES MEKANIS SIKLUS JANTUNG

Proses-proses mekanis pada siklus jantung—kontraksi, relaksasi, dan perubahan aliran darah melalui jantung yang ditimbulkannya—disebabkan oleh perubahan ritmik aktivitas listrik jantung.

■ Jantung secara bergantian berkontraksi untuk pengosongan dan melemas untuk pengisian dirinya.

Siklus jantung terdiri dari **sistol** (kontraksi dan pengosongan) dan **diastol** (relaksasi dan pengisian) yang bergantian. Kontraksi terjadi karena penyebaran eksitasi ke seluruh jantung, sementara relaksasi mengikuti repolarisasi otot jantung. Atrium dan ventrikel melakukan siklus sistol dan diastol secara terpisah. Kecuali jika disebutkan, kata *sistol* dan *diastol* merujuk kepada apa yang terjadi di ventrikel.

Pembahasan berikut dan Gambar 9-17 menghubungkan berbagai proses yang terjadi secara bersamaan selama siklus jantung, termasuk gambaran EKG, perubahan tekanan, perubahan volume, aktivitas katup, dan bunyi jantung. Hanya proses-proses di sisi kiri jantung yang dijelaskan, tetapi



Gambar 9-17

Siklus jantung. Grafik ini memperlihatkan berbagai kejadian yang berlangsung bersamaan selama siklus jantung. Ikutilah setiap garis horizontal untuk melihat perubahan yang berlangsung pada elektrokardiogram; tekanan aorta, ventrikel, dan atrium; volume ventrikel; dan bunyi jantung di sepanjang siklus. Diperlihatkan paruh terakhir diastol, satu sistol dan diastol penuh (satu siklus penuh jantung), dan sistol berikutnya untuk sisi kiri jantung. Ikutilah setiap garis vertikal untuk melihat apa yang terjadi bersamaan di setiap faktor selama masing-masing fase siklus jantung. Lihat teks (h. 346-347) untuk penjelasan detail angka-angka dalam lingkaran. Sketsa jantung menggambarkan aliran darah miskin O_2 (biru tua) dan kaya O_2 (merah terang) masuk dan keluar ventrikel selama siklus jantung.

perlu diingat bahwa proses serupa terjadi juga di sisi kanan jantung, kecuali bahwa tekanannya lebih rendah. Untuk menuntaskan satu siklus jantung lengkap, pembahasan kita akan dimulai dan diakhiri dengan diastol ventrikel.

MIDDIASTOL VENTRIKEL

Selama sebagian besar diastol ventrikel, atrium juga masih berada dalam diastol. Tahap ini berkorespondensi dengan interval TP pada EKG—interval setelah repolarisasi ventrikel dan sebelum depolarisasi atrium berikutnya. Karena darah dari sistem vena terus mengalir ke dalam atrium maka tekanan atrium sedikit melebihi tekanan ventrikel meskipun kedua rongga ini berada dalam keadaan relaksasi (titik I di Gambar 9-17). Karena perbedaan tekanan ini maka katup AV terbuka, dan darah mengalir langsung dari atrium ke dalam ventrikel sepanjang diastol ventrikel (jantung A di Gambar 9-17). Akibat pengisian pasif ini, volume ventrikel secara perlahan meningkat bahkan sebelum atrium mulai berkontraksi (titik 2).

MENJELANG AKHIR DIASTOL VENTRIKEL

Menjelang akhir diastol ventrikel, nodus SA mencapai ambang dan melepaskan muatan. Impuls menyebar ke seluruh atrium, yang tampak di EKG sebagai gelombang P (titik 3). Depolarisasi atrium menyebabkan kontraksi atrium, meningkatkan kurva tekanan atrium (titik 4) dan memeras lebih banyak darah ke dalam ventrikel. Proses penggabungan eksitasi-kontraksi berlangsung selama jeda singkat antara gelombang P dan peningkatan tekanan atrium. Peningkatan tekanan ventrikel (titik 5) yang terjadi secara bersamaan dengan peningkatan tekanan atrium disebabkan oleh tambahan volume darah yang dimasukkan ke ventrikel oleh kontraksi atrium (titik 6 dan jantung B). Sepanjang kontraksi atrium, tekanan atrium sedikit lebih tinggi daripada tekanan ventrikel sehingga katup AV tetap terbuka.

AKHIR DIASTOL VENTRIKEL

Diastol ventrikel berakhir pada awitan kontraksi ventrikel. Pada saat ini, kontraksi atrium dan pengisian ventrikel telah runtus. Volume darah di ventrikel pada akhir diastol (titik 7) dikenal sebagai **volume diastolik akhir (VDA)**, rata-rata sekitar 135 ml. Tidak ada lagi darah yang akan ditambahkan ke ventrikel selama siklus ini. Karena itu, volume diastolik akhir adalah jumlah maksimal darah yang akan dikandung oleh ventrikel selama siklus ini.

EKSITASI VENTRIKEL DAN AWITAN SISTOL VENTRIKEL

Setelah eksitasi atrium, impuls merambat melalui nodus AV dan sistem penghantar khusus untuk merangsang ventrikel. Secara bersamaan, kedua atrium berkontraksi. Pada saat pengaktifan ventrikel selesai, kontraksi atrium sudah berlalu. Kompleks QRS mencerminkan eksitasi ventrikel ini (titik 8), yang memicu kontraksi ventrikel. Kurva tekanan ventrikel meningkat tajam segera setelah kompleks QRS, mengisyaratkan awitan sistol ventrikel (titik 9). Jeda singkat antara kompleks QRS dan awitan sistol ventrikel yang sebenarnya

adalah waktu yang diperlukan untuk terjadinya proses penggabungan eksitasi-kontraksi. Sewaktu kontraksi ventrikel dimulai, tekanan ventrikel segera melebihi tekanan atrium. Berbalikinya perbedaan tekanan ini memaksa katup AV menutup (titik 9).

KONTRAKSI VENTRIKEL ISOVOLUMETRIK

Setelah tekanan ventrikel melebihi tekanan atrium dan katup AV tertutup, untuk membuka katup aorta, tekanan ventrikel harus terus meningkat sampai melebihi tekanan aorta. Karena itu, setelah katup AV tertutup dan sebelum katup aorta terbuka terdapat periode singkat ketika ventrikel menjadi suatu ruang tertutup (titik 10). Karena semua katup tertutup maka tidak ada darah yang masuk atau keluar dari ventrikel selama waktu ini. Interval ini dinamai periode **kontraksi ventrikel isovolumetrik** (*isovolumetrik* artinya "volume dan panjangnya konstan") (jantung C). Karena tidak ada darah yang masuk atau meninggalkan ventrikel maka volume rongga ventrikel tidak berubah, dan panjang serat-serat ototnya tidak berubah. Kondisi isovolumetrik ini serupa dengan kontraksi isometrik otot rangka. Selama kontraksi ventrikel isovolumetrik, tekanan ventrikel terus meningkat karena volume tidak berubah (titik 11).

EJEKSI VENTRIKEL

Ketika tekanan ventrikel melebihi tekanan aorta (titik 12), katup aorta terbuka dan dimulailah ejsi (penyemprotan) darah (jantung D). Jumlah darah yang dipompa keluar dari masing-masing ventrikel pada setiap kontraksi disebut **isi sekuncup (IS)**. Kurva tekanan aorta meningkat sewaktu darah dipaksa masuk ke dalam aorta dari ventrikel lebih cepat daripada darah mengalir ke dalam pembuluh-pembuluh yang lebih halus di sebelah hilir (titik 13). Volume ventrikel menurun secara bermakna sewaktu darah dengan cepat dipompa keluar (titik 14). Sistol ventrikel mencakup periode kontraksi isovolumetrik dan fase ejsi ventrikel.

AKHIR SISTOL VENTRIKEL

Ventrikel tidak mengosongkan isinya secara sempurna selama fase ejsi. Dalam keadaan normal, hanya separuh dari darah di dalam ventrikel pada akhir diastol dipompa keluar selama sistol berikutnya. Jumlah darah yang tertinggal di ventrikel pada akhir sistol ketika ejsi selesai disebut **volume sistolik akhir (VSA)**, yang rerata besarnya 65 ml (titik 15). Ini adalah jumlah darah paling sedikit yang terkandung dalam ventrikel selama siklus ini.

Perbedaan antara volume darah di ventrikel sebelum kontraksi dan setelah kontraksi adalah jumlah darah yang diejsikan selama kontraksi; yaitu $VDA - VSA = IS$. Dalam contoh kita, volume diastolik akhir adalah 135 ml, volume sistolik akhir 65 ml, dan isi sekuncup adalah 70 ml.

REPOLARISASI VENTRIKEL DAN AWITAN DIASTOL VENTRIKEL

Gelombang T menandakan repolarisasi ventrikel pada akhir sistol ventrikel (titik 16). Sewaktu ventrikel mulai melemas,

pada repolarisasi, tekanan ventrikel turun di bawah tekanan aorta dan katup aorta menutup (titik 17). Penutupan katup aorta menyebabkan gangguan atau takik pada kurva tekanan aorta, **takik dikrotik** (*dicrotic notch*) (titik 18). Tidak ada lagi darah yang keluar dari ventrikel selama siklus ini, karena katup aorta telah tertutup.

RELAKSASI VENTRIKEL ISOVOLUMETRIK

Saat katup aorta menutup, katup AV belum terbuka, karena tekanan ventrikel masih melebihi tekanan atrium, sehingga tidak ada darah yang masuk ke ventrikel dari atrium. Karena itu, semua katup kembali tertutup untuk waktu yang singkat, dikenal sebagai **relaksasi ventrikel isovolumetrik** (titik 19 dan jantung E). Panjang serat otot dan volume rongga (titik 20) tidak berubah. Tidak ada darah yang meninggalkan atau masuk sewaktu ventrikel terus melemas dan tekanan terus turun.

PENGISIAN VENTRIKEL

Ketika tekanan ventrikel turun di bawah tekanan atrium, katup AV membuka (titik 21), dan ventrikel kembali terisi. Diastol ventrikel mencakup baik periode relaksasi ventrikel isovolumetrik maupun fase pengisian ventrikel.

Repolarisasi atrium dan depolarisasi ventrikel terjadi bersamaan, sehingga atrium berada dalam keadaan diastol selama sistol ventrikel. Darah terus mengalir dari vena-vena paru ke dalam atrium kiri. Dengan berkumpulnya darah yang masuk ini di atrium maka tekanan atrium terus meningkat (titik 22). Ketika katup AV membuka pada akhir sistol ventrikel, darah yang terkumpul di atrium selama sistol ventrikel mengalir deras ke dalam ventrikel (kembali ke jantung A). Karena itu pengisian ventrikel mula-mula berlangsung cepat (titik 23) karena meningkatnya tekanan atrium yang terjadi akibat akumulasi darah di atrium. Pengisian ventrikel melambat (titik 24) sewaktu darah yang terakumulasi tersebut telah disalurkan ke ventrikel, dan tekanan atrium mulai turun. Selama periode penurunan pengisian ini, darah terus mengalir dari vena pulmonalis ke dalam atrium kiri dan menembus katup AV ke dalam ventrikel kiri. Selama diastol ventrikel tahap akhir, ketika pengisian ventrikel melambat, nodus SA kembali melepaskan muatan dan siklus jantung kembali berulang (titik 25).

Ketika tubuh berada dalam keadaan istirahat, satu siklus jantung yang lengkap berlangsung 800 mdet, dengan 300 mdet dihabiskan untuk sistol ventrikel dan 500 mdet digunakan oleh diastol ventrikel. Pengisian ventrikel sebagian besar berlangsung pada awal diastol saat fase pengisian cepat. Pada kecepatan denyut jantung yang tinggi, diastol memendek jauh lebih besar daripada sistol. Sebagai contoh, jika kecepatan denyut jantung meningkat dari 75 menjadi 180 kali per menit, maka durasi diastol berkurang sekitar 75%, dari 500 mdet menjadi 125 mdet. Hal ini sangat mengurangi waktu yang tersedia untuk relaksasi dan pengisian ventrikel. Namun, karena sebagian besar pengisian ventrikel terjadi selama awal diastol maka pada peningkatan kecepatan denyut jantung, misalnya ketika olah raga, pengisian tidak terlalu terganggu (Gambar 9-18). Namun terdapat batas pada se-

berapa cepat jantung dapat berdenyut tanpa mengurangi periode diastol hingga ke tahap yang dapat menyebabkan pengisian ventrikel terganggu. Pada kecepatan jantung yang lebih dari 200 denyut per menit, waktu diastol menjadi terlalu singkat untuk memungkinkan pengisian ventrikel yang memadai. Dengan tidak adekuatnya pengisian maka curah jantung berkurang. Dalam keadaan normal, kecepatan denyut ventrikel tidak melebihi 200 kali per menit karena periode refrakter nodus AV yang relatif lama mencegah impuls dihantarkan ke ventrikel lebih cepat dari ini.

■ Kedua bunyi jantung berkaitan dengan penutupan katup.

Selama siklus jantung secara normal dapat didengar dua bunyi jantung utama dengan stetoskop. **Bunyi jantung pertama** bernada rendah, lembut, dan relatif lama—sering dikatakan sebagai bunyi “lub”. **Bunyi jantung kedua** memiliki nada lebih tinggi serta lebih singkat dan tajam—sering dikatakan berbunyi seperti “dup”. Karena itu, secara normal kita mendengar “lub-dup-lub-dup-lub-dup ...”. Bunyi jantung pertama berkaitan dengan penutupan katup AV, sementara bunyi jantung kedua berhubungan dengan penutupan katup semilunar (lihat “Bunyi Jantung” di Gambar 9-17). Pembukaan katup tidak menimbulkan suara apapun.

Bunyi disebabkan oleh getaran yang terbentuk di dalam dinding ventrikel dan arteri besar sewaktu katup menutup, bukan oleh katup itu sendiri. Karena katup AV menutup pada permulaan kontraksi ventrikel, ketika tekanan ventrikel pertama kali melebihi tekanan atrium, maka bunyi jantung pertama menandakan awitan sistol ventrikel (titik 9 di Gambar 9-17). Katup semilunar menutup pada permulaan relaksasi ventrikel, sewaktu tekanan ventrikel kiri dan kanan masing-masing turun di bawah tekanan aorta dan arteri pulmonalis. Karena itu, bunyi jantung kedua menandakan awitan diastol ventrikel (titik 17).

■ Aliran darah turbulen menghasilkan murmur jantung.

CATATAN KLINIS. Bunyi jantung abnormal, atau **murmur** (bising), biasanya (tetapi tidak selalu) berkaitan dengan penyakit jantung. Murmur yang tidak melibatkan patologi jantung, yang dinamai **murmur fungsional**, lebih sering pada orang berusia muda. Darah dalam keadaan normal mengalir secara *laminar*, yaitu, lapisan-lapisan cairan meluncur/bergeseran secara halus satu sama lain (*lamina* artinya “lapisan”). Aliran laminar tidak menimbulkan suara apapun. Namun, ketika aliran darah menjadi turbulen dapat terdengar suara (Gambar 9-19). Suara abnormal seperti itu disebabkan oleh getaran yang diciptakan oleh aliran turbulen di struktur sekitarnya.

KATUP STENOTIK DAN INSUFISIEN

Penyebab tersering turbulensi adalah malfungsi katup, baik stenotik maupun insufisiensi. **Katup stenotik** adalah katup kaku menyempit yang tidak membuka sempurna. Darah

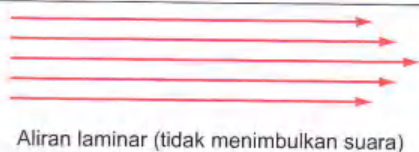


Gambar 9-18

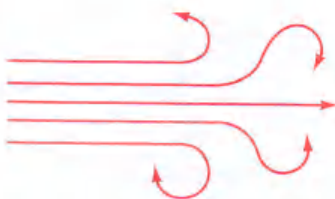
Profil pengisian ventrikel pada kecepatan jantung normal dan meningkat. Karena sebagian besar pengisian ventrikel terjadi pada awal diastol selama fase pengisian cepat, maka pengisian ini tidak terlalu terganggu ketika waktu diastol berkurang akibat meningkatnya kecepatan denyut jantung.

harus dipaksa melewati lubang yang menyempit dengan kecepatan sangat tinggi sehingga terjadi turbulensi yang menimbulkan suara siulan abnormal seperti suara yang timbul ketika anda memaksa udara keluar cepat melalui bibir yang menyempit saat bersiul.

Katup insufisien atau **inkompeten** adalah katup yang tidak menutup dengan sempurna, biasanya karena pada tepi-tepi katup terdapat jaringan parut dan tidak menyatu dengan benar. Turbulensi terjadi ketika darah mengalir balik melalui katup yang insufisien tersebut dan bertumbukan dengan darah yang mengalir dalam arah berlawanan, menciptakan murmur berdesis atau berkumur. Aliran balik darah semacam ini dikenal sebagai **regurgitasi**. Katup jantung yang insufisien sering disebut **katup bocor**, karena memungkinkan darah mengalir balik saat katup sebenarnya harus tertutup.



Aliran laminar (tidak menimbulkan suara)



Aliran turbulen (dapat terdengar)

Gambar 9-19

Perbandingan aliran laminar dan turbulen

Umumnya baik stenosis maupun insufisiensi katup disebabkan oleh **demam rematik**, suatu penyakit otoimun ("imunitas terhadap diri sendiri") yang dipicu oleh infeksi bakteri streptokokus. Antibodi yang dibentuk terhadap toksin yang dihasilkan oleh bakteri ini berinteraksi dengan banyak jaringan tubuh sendiri, menimbulkan kerusakan imunologis. Katup jantung adalah salah satu jaringan yang paling rentan dalam hal ini. Di sepanjang tepi-tepi yang meradang di katup jantung yang terkena terbentuk lesi-lesi besar hemoragik fibrosa, menyebabkan katup menjadi kaku, menebal, dan terbentuk jaringan parut. Kadang-kadang tepi daun katup melekat permanen satu sama lain. Bergantung pada tingkat dan sifat spesifik lesi, katup mungkin menjadi stenotik atau insufisien atau keduanya.

WAKTU MURMUR

Katup yang terkena dan jenis defek biasanya dapat dideteksi berdasarkan *lokasi* dan *waktu timbul* murmur. Setiap katup jantung dapat didengar paling jelas di lokasi tertentu di dada. Dengan mengetahui di mana murmur terdengar paling keras dokter dapat mengetahui katup mana yang terlibat.

"Waktu" timbul murmur merujuk kepada bagian dari siklus jantung saat mana murmur terdengar. Ingatlah bahwa bunyi jantung pertama menandakan awitan sistol ventrikel, dan bunyi jantung kedua mengisyaratkan awitan diastol ventrikel. Karena itu, murmur antara bunyi jantung pertama dan kedua (lub-murmur-dup, lub-murmur-dup) adalah **murmur sistolik**. **Murmur diastolik**, sebaliknya, terjadi antara bunyi jantung kedua dan pertama (lub-dup-murmur, lub-dup-murmur). Suara murmur ditandai sebagai murmur stenotik (bersiul) atau murmur insufisiensi (berdesis). Berbekal fakta-fakta ini, kita dapat menentukan penyebab suatu murmur katup (Tabel 9-2). Sebagai contoh, murmur bersiul (menandakan suatu stenosis katup) yang terjadi antara bunyi jantung per-

Tabel 9-2

Waktu dan Jenis Murmur yang Berkaitan dengan Berbagai Kelainan Katup Jantung

POLA YANG TERDENGAR SAAT AUSKULTASI	JENIS CACAT KATUP	WAKTU MURMUR	PENYAKIT KATUP	KOMENTAR
Lub-Siul-Dup	Stenotik	Sistolik	Stenosis katup semilunar	Murmur sistolik bersiul menandakan bahwa katup yang harusnya terbuka saat sistol (katup semilunar) tidak terbuka secara sempurna.
Lub-Dup-Siul	Stenotik	Diastolik	Stenosis katup AV	Murmur diastolik bersiul menandakan bahwa katup yang harusnya terbuka sewaktu diastol (katup AV) tidak membuka secara sempurna.
Lub-Desis-Dup	Insufisien	Sistolik	Insufisiensi katup AV	Murmur sistolik berdesis menandakan bahwa katup yang seharusnya tertutup selama sistol (katup AV) tidak menutup secara sempurna.
Lub-Dup-Desis	Insufisien	Diastolik	Insufisiensi katup semilunar	Murmur diastolik berdesis menandakan bahwa katup yang seharusnya tertutup selama diastol (katup semilunar) tidak menutup secara sempurna.

tama dan kedua (menandakan murmur sistolik) menunjukkan stenosis di suatu katup yang seharusnya terbuka ketika sistol. Katup ini mungkin katup aorta atau katup semilunar pulmonalis yang dilalui oleh darah ketika terjadi ejeksi. Identifikasi katup mana yang stenotik dapat dilakukan dengan menemukan di mana murmur terdengar paling baik.

Kekhawatiran utama dengan murmur jantung tentu saja adalah bukan murmur itu sendiri tetapi efek merugikan terhadap sirkulasi yang ditimbulkan oleh defek penyebabnya.

CURAH JANTUNG DAN KONTROLNYA

Curah jantung (CJ) adalah volume darah yang dipompa oleh masing-masing ventrikel per menit (bukan jumlah total darah yang dipompa oleh jantung). Selama suatu periode waktu, volume darah yang mengalir melalui sirkulasi paru sama dengan volume yang mengalir melalui sirkulasi sistemik. Karena itu, curah jantung dari masing-masing ventrikel normalnya sama, meskipun dari denyut per denyut dapat terjadi variasi ringan.

■ Curah jantung bergantung pada kecepatan denyut jantung dan isi sekuncup.

Dua penentu curah jantung adalah *kecepatan jantung* (denyut per menit) dan *isi sekuncup* (volume darah yang dipompa per denyut). Kecepatan jantung rerata saat istirahat adalah 70 denyut per menit, ditentukan oleh ritmisitas nodus SA; isi sekuncup rerata saat istirahat adalah 70 ml per denyut, menghasilkan curah jantung rerata 4900 ml/mnt, atau mendekati 5 liter per menit:

$$\begin{aligned}\text{Curah jantung} &= \text{kecepatan jantung} \times \text{isi sekuncup} \\ &= 70 \text{ denyut/menit} \times 70 \text{ ml/denyut} \\ &= 4900 \text{ ml/mnt} \approx 5 \text{ liter/mnt}\end{aligned}$$

Karena volume darah total rerata adalah 5 sampai 5,5 liter maka masing-masing paru jantung setiap menit memompa setara dengan seluruh volume darah. Dengan cara lain, setiap menit ventrikel kanan normalnya memompa 5 liter darah melalui paru, dan ventrikel kiri memompa 5 liter melalui sirkulasi sistemik. Dengan kecepatan ini, setiap paru jantung akan memompa sekitar 2,5 juta liter darah hanya dalam setahun. Ini baru curah jantung dalam keadaan istirahat! Selama olah raga, curah jantung dapat meningkat menjadi 20 sampai 25 liter per menit, dan curah setinggi 40 liter per menit pernah dicapai oleh atlet terlatih selama olahraga berat tipe daya tahan. Perbedaan antara curah jantung saat istirahat dan volume maksimal darah yang dapat dipompa oleh jantung per menit disebut **cadangan jantung**.

Bagaimana curah jantung dapat bervariasi sedemikian besar, bergantung pada kebutuhan tubuh? Anda dapat dengan cepat menjawab pertanyaan ini dengan membayangkan bagaimana jantung anda sendiri berderak cepat (meningkatkan kecepatan jantung) dan kuat (meningkatkan isi sekuncup) ketika anda melakukan aktivitas fisik berat (kebutuhan akan peningkatan curah jantung). Karena itu, regulasi curah jantung bergantung pada kontrol atas kecepatan jantung dan isi sekuncup, yaitu topik yang akan kita bahas selanjutnya.

■ Kecepatan jantung ditentukan terutama oleh pengaruh otonom nodus SA.

Nodus SA adalah pemacu normal jantung karena memiliki laju depolarisasi spontan yang tertinggi. Ingatlah bahwa penurunan potensial membran otomatis secara perlahan di antara denyut ini disebabkan oleh proses kompleks perpindahan ion yang melibatkan penurunan permeabilitas K^+ , permeabilitas Na^+ yang konstan, dan peningkatan permeabilitas Ca^{2+} . Ketika nodus SA mencapai ambang, terbentuk suatu potensial aksi yang menyebar ke seluruh jantung, memicu jantung untuk berkontraksi, atau "berdenyut". Hal ini terjadi

sekitar 70 kali per menit, menghasilkan kecepatan jantung rerata 70 denyut per menit.

Jantung disarafi oleh kedua divisi sistem saraf otonom, yang dapat memodifikasi kecepatan (serta kekuatan) kontraksi, meskipun stimulasi saraf tidak diperlukan untuk memulai kontraksi. Saraf parasimpatis ke jantung, **saraf vagus**, terutama menyarafi atrium, khususnya nodus SA dan AV. Persarafan parasimpatis ventrikel tidak banyak. Saraf simpatis jantung juga menyarafi atrium, termasuk nodus SA dan AV, serta banyak menyarafi ventrikel.

Baik sistem saraf parasimpatis maupun simpatis menimbulkan efek pada jantung dengan mengubah aktivitas sistem pembawa pesan kedua cAMP di sel-sel jantung. Asetilkolin yang dibebaskan dari saraf vagus berikatan dengan reseptor muskarinik dan dihubungkan dengan protein G inhibitorik yang mengurangi aktivitas jalur cAMP (lihat h. 263 dan h. 129). Sebaliknya, neurotransmitter simpatis norepinefrin berikatan dengan reseptor adrenergik β_1 dan dihubungkan dengan protein G stimulatorik yang mempercepat jalur cAMP di sel sasaran (lihat h. 263).

Marilah kita bahas efek-efek spesifik stimulasi parasimpatis dan simpatis pada jantung (Tabel 9-3).

EFEK STIMULASI PARASIMPATIS PADA JANTUNG

■ Pengaruh sistem saraf parasimpatis pada nodus SA adalah mengurangi kecepatan jantung. Asetilkolin yang dibebaskan pada pengaktifan sistem saraf parasimpatis meningkatkan permeabilitas nodus SA terhadap K^+ dengan memperlambat penutupan saluran K^+ . Akibatnya, kecepatan pembentukan potensial aksi spontan berkurang melalui efek ganda:

1. Meningkatnya permeabilitas K^+ menyebabkan hiperpolarisasi membran nodus SA karena lebih banyak ion kalium positif meninggalkan sel daripada nor-

mal sehingga bagian dalam menjadi lebih negatif. Karena dari posisi yang lebih jauh dari ambang maka potensial "istirahat" memerlukan waktu lebih lama untuk mencapai ambang.

2. Meningkatnya permeabilitas K^+ yang diinduksi oleh stimulasi vagus juga melawan penurunan otomatis permeabilitas K^+ yang merupakan penyebab depolarisasi gradual membran ke ambang. Efek kontra ini mengurangi frekuensi depolarisasi spontan, memperlama waktu yang diperlukan untuk bergeser ke ambang. Karena itu, nodus SA lebih jarang mencapai ambang dan melepaskan muatan dan frekuensi denyut jantung berkurang (Gambar 9-20).

■ Pengaruh parasimpatis pada nodus AV mengurangi eksitabilitas nodus, memperlama transmisi impuls ke ventrikel bahkan lebih lama daripada penundaan lazim di nodus AV. Efek ini ditimbulkan oleh meningkatnya permeabilitas K^+ , yang menyebabkan hiperpolarisasi membran sehingga inisiasi eksitasi di nodus AV tertunda.

■ Stimulasi parasimpatis pada sel kontraktile atrium mempersingkat potensial aksi, mengurangi arus masuk lambat yang dibawa oleh Ca^{2+} ; yaitu, fase datar memendek. Akibatnya, kontraksi atrium melemah.

■ Sistem parasimpatis tidak banyak berefek pada kontraksi ventrikel, karena jarang persarafan parasimpatis di ventrikel jantung.

Karena itu, jantung bekerja lebih "santai" di bawah pengaruh parasimpatis – organ ini berdenyut lebih lambat, waktu antara kontraksi atrium dan ventrikel memanjang, dan kontraksi atrium lebih lemah. Efek-efek ini sesuai karena sistem parasimpatis mengontrol kerja jantung pada situasi tenang dan rileks ketika tubuh tidak membutuhkan peningkatan curah jantung.

Tabel 9-3

Efek Sistem Saraf Otonom pada Jantung dan Struktur yang Mempengaruhi Jantung

DAERAH YANG TERKENA	EFEK STIMULASI PARASIMPATIS	EFEK STIMULASI SIMPATIS
Nodus SA	Mengurangi kecepatan depolarisasi ke ambang; mengurangi kecepatan denyut jantung	Meningkatkan kecepatan depolarisasi ke ambang; meningkatkan kecepatan denyut jantung
Nodus AV	Mengurangi eksitabilitas; meningkatkan penundaan nodus AV	Meningkatkan eksitabilitas; mengurangi penundaan nodus AV
Jalur Hantaran Ventrikel	Tidak ada efek	Meningkatkan eksitabilitas; mempercepat hantaran melalui berkas His dan sel Purkinje
Otot Atrium	Mengurangi kontraktilitas; memperlemah kontraksi	Meningkatkan kontraktilitas; memperkuat kontraksi
Otot Ventrikel	Tidak ada efek	Meningkatkan kontraktilitas; memperkuat kontraksi
Medula Adrenal (Suatu Kelenjar Endokrin)	Tidak ada efek	Mendorong sekresi epinefrin medula adrenal, suatu hormon yang memperkuat efek sistem saraf simpatis pada jantung
Vena	Tidak ada efek	Meningkatkan aliran balik vena, yang meningkatkan kekuatan kontraksi jantung melalui mekanisme Frank-Starling

EFEK STIMULASI SIMPATIS PADA JANTUNG

Sebaliknya, sistem saraf simpatik, yang mengontrol kerja jantung pada situasi darurat atau olah raga, ketika dibutuhkan peningkatan aliran darah, mempercepat frekuensi denyut jantung melalui efeknya pada jaringan pemacu. Efek utama stimulasi simpatik pada nodus SA adalah percepatan depolarisasi sehingga ambang lebih cepat tercapai. Norepinefrin yang dikeluarkan dari ujung saraf simpatik mengurangi permeabilitas K^+ dengan mempercepat inaktivasi saluran K^+ . Dengan penurunan jumlah ion kalium yang meninggalkan sel, bagian dalam sel menjadi kurang negatif sehingga timbul efek depolarisasi. Pergeseran ke ambang yang lebih cepat di bawah pengaruh simpatik ini memungkinkan potensial aksi menjadi lebih sering dan, karenanya, kecepatan jantung meningkat (Gambar 9-20 dan Tabel 9-3).

Stimulasi simpatik pada nodus AV mengurangi penundaan nodus AV dengan meningkatkan kecepatan hantaran, mungkin dengan meningkatkan arus Ca^{2+} masuk yang berjalan perlahan.

Demikian juga, stimulasi simpatik mempercepat penyebaran potensial aksi ke seluruh jalur hantaran khusus.

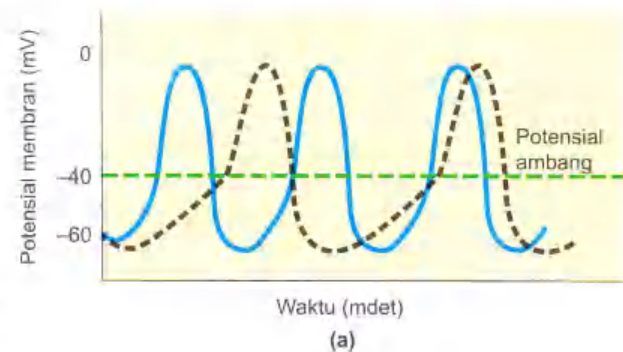
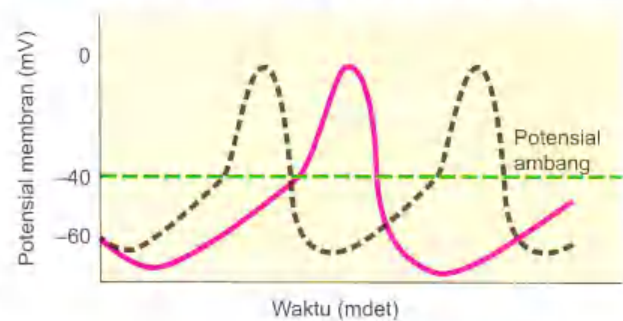
Di sel kontraktile atrium dan ventrikel, di mana keduanya memiliki banyak ujung saraf simpatik, stimulasi simpatik meningkatkan kekuatan kontraksi sehingga jantung berdenyut lebih kuat dan memeras keluar lebih banyak darah. Efek ini ditimbulkan dengan meningkatkan permeabilitas Ca^{2+} , yang meningkatkan influks Ca^{2+} lambat dan mengintensifkan partisipasi Ca^{2+} dalam penggabungan eksitasi-kontraksi.

Karenanya, efek keseluruhan stimulasi simpatik pada jantung adalah meningkatkan efektivitas jantung sebagai pompa dengan meningkatkan kecepatan jantung, mengurangi penundaan antara kontraksi atrium dan ventrikel, mengurangi waktu hantaran ke seluruh jantung, dan meningkatkan kekuatan kontraksi; yaitu, stimulasi simpatik menyebabkan jantung "ngebut".

KONTROL KECEPATAN JANTUNG

Dengan demikian, layaknya sistem saraf otonom biasa, efek parasimpatik dan simpatik pada jantung bersifat antagonistik (saling bertentangan). Pada setiap saat, kecepatan jantung ditentukan terutama oleh keseimbangan antara inhibisi nodus SA oleh saraf vagus dan stimulasi oleh saraf simpatik jantung. Pada keadaan istirahat, lepas muatan parasimpatik mendominasi. Pada kenyataannya, jika semua saraf otonom ke jantung dihambat maka kecepatan jantung istirahat akan meningkat dari nilai reratanya yang 70 denyut per menit menjadi sekitar 100 denyut per menit, yaitu kecepatan inheren lepas muatan spontan nodus SA ketika tidak dipengaruhi oleh saraf apapun. (Kita menggunakan 70 denyut per menit sebagai angka normal lepas muatan nodus SA karena ini adalah angka rerata pada kondisi istirahat normal ketika aktivitas parasimpatik mendominasi). Kecepatan jantung dapat diubah melewati tingkat istirahat ini di kedua arah dengan mengubah keseimbangan stimulasi saraf otonom. Kecepatan jantung ditingkatkan oleh peningkatan aktivitas simpatik disertai penurunan aktivitas parasimpatik;

--- = Aktivitas pemacu nodus SA inheren
 --- = Aktivitas pemacu nodus SA pada stimulasi parasimpatik
 --- = Aktivitas pemacu nodus SA pada stimulasi simpatik



Gambar 9-20

Kontrol otonom aktivitas nodus SA dan kecepatan jantung. (a) Pengaruh otonom pada potensial nodus SA. Stimulasi parasimpatik mengurangi kecepatan depolarisasi nodus SA sehingga membran mencapai ambang lebih lambat dan potensial aksi yang terbentuk lebih sedikit, sementara stimulasi simpatik meningkatkan kecepatan depolarisasi nodus SA sehingga membran mencapai ambang lebih cepat dan menghasilkan potensial aksi lebih sering. (b) Kontrol kecepatan jantung oleh sistem saraf otonom. Karena setiap potensial aksi nodus SA akhirnya menyebabkan denyut jantung maka peningkatan aktivitas parasimpatik menurunkan kecepatan jantung, sementara peningkatan aktivitas simpatik meningkatkan kecepatan jantung.

kecepatan jantung diperlambat oleh peningkatan aktivitas parasimpatik disertai penurunan aktivitas simpatik. Kekuatan relatif aktivitas kedua cabang otonom ke jantung ini selanjutnya dikendalikan terutama oleh pusat kontrol kardiovaskular di batang otak.

Meskipun persarafan otonom adalah cara utama untuk mengatur kecepatan jantung namun faktor lain juga berperan. Yang terpenting adalah epinefrin, suatu hormon yang

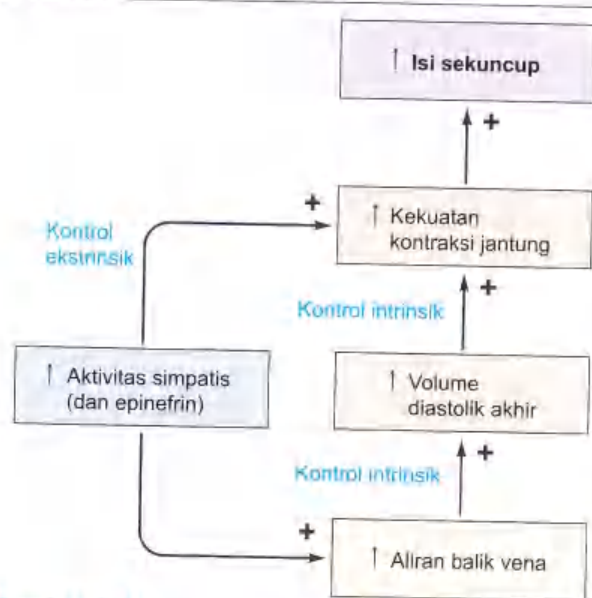
pada stimulasi simpatis disekresikan ke dalam darah dari medula adrenal dan bekerja pada jantung dengan cara serupa seperti norepinefrin (neurotransmitter simpatis) untuk meningkatkan kecepatan jantung. Karena itu, epinefrin memperkuat efek langsung yang ditimbulkan oleh sistem saraf simpatis pada jantung.

■ Isi sekuncup ditentukan oleh besar aliran balik vena dan oleh aktivitas simpatis.

Komponen lain di samping kecepatan jantung yang menentukan curah jantung adalah isi sekuncup, jumlah darah yang dipompa keluar oleh masing-masing ventrikel pada setiap denyut jantung. Dua jenis kontrol yang mempengaruhi isi sekuncup: (1) *kontrol intrinsik* berkaitan dengan jumlah aliran balik vena dan (2) *kontrol ekstrinsik* yang berkaitan dengan tingkat stimulasi simpatis pada jantung. Kedua faktor ini meningkatkan isi sekuncup dengan meningkatkan kekuatan kontraksi jantung (Gambar 9-21). Marilah kita meneliti masing-masing faktor secara detil untuk melihat bagaimana keduanya mempengaruhi isi sekuncup.

■ Peningkatan volume diastolik akhir menyebabkan peningkatan isi sekuncup.

Kontrol intrinsik isi sekuncup, yang merujuk kepada kemampuan inheren jantung untuk mengubah-ubah isi sekuncup, bergantung pada korelasi langsung antara volume diastolik akhir dan isi sekuncup. Dengan meningkatnya darah yang kembali ke jantung, jantung memompa keluar lebih banyak darah, tetapi hubungan ini tidak sesederhana seperti terlihat, karena jantung tidak menyembrotkan semua darah yang dikandungnya. Kontrol intrinsik ini bergantung pada hubungan



Gambar 9-21

Kontrol intrinsik dan ekstrinsik isi sekuncup

panjang-tegangan otot jantung, yang serupa dengan yang terjadi pada otot rangka. Untuk otot rangka, panjang otot istirahat hampir sama dengan panjang optimal (L_0) saat dapat dicapai tegangan maksimal pada kontraksi berikutnya. Jika otot rangka lebih panjang atau lebih pendek daripada L_0 , maka kontraksi berikutnya lebih lemah (lihat Gambar 8-17, h. 293). Untuk otot jantung, panjang serat otot jantung istirahat adalah kurang dari L_0 . Karena itu, panjang serat otot jantung dalam keadaan normal bervariasi sepanjang bagian ascendens kurva panjang-tegangan. Peningkatan panjang serat otot jantung, dengan bergerak mendekati L_0 , meningkatkan tegangan kontraktile jantung pada sistol berikutnya (Gambar 9-22).

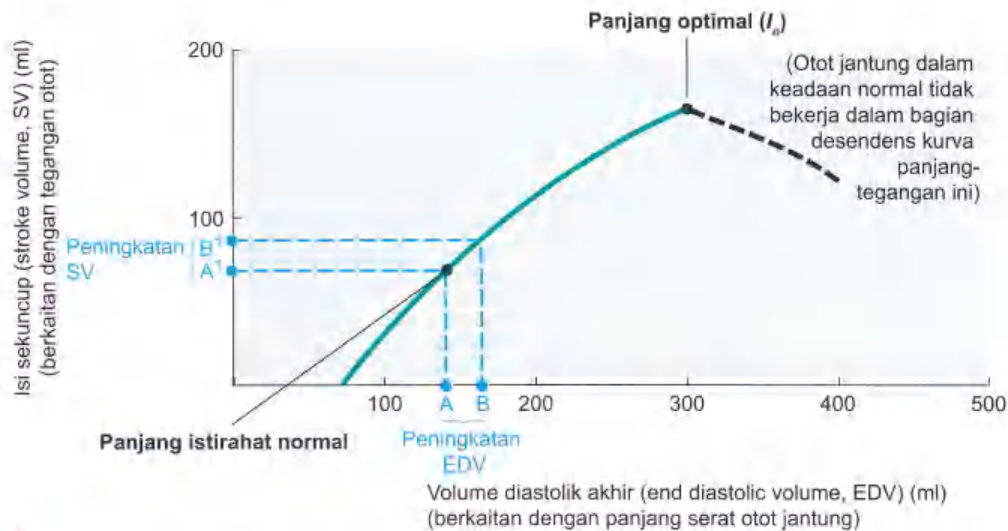
Tidak seperti otot rangka, kurva panjang-tegangan otot jantung dalam keadaan normal tidak bekerja pada panjang-panjang yang berada dalam regio pars descendens. Yaitu, dalam batas-batas fisiologik otot jantung tidak teregang melebihi panjang optimalnya ke titik di mana kekuatan kontraksinya berkurang dengan peregangan lebih lanjut.

HUKUM FRANK-STARLING JANTUNG

Apa yang menyebabkan panjang serat otot jantung berubah-ubah sebelum kontraksi? Panjang otot rangka dapat bervariasi sebelum kontraksi karena posisi bagian-bagian tulang tempat otot tersebut melekat, tetapi otot jantung tidak melekat ke tulang apapun. Penentu utama panjang serat otot jantung adalah derajat pengisian diastol. Analoginya adalah balon yang diisi air—semakin banyak air yang anda masukkan, balon tersebut semakin besar dan semakin teregang. Demikian pula, semakin besar pengisian diastol, semakin besar volume diastolik akhir (VDA), dan semakin teregang jantung. Semakin teregang jantung semakin besar panjang awal serat otot sebelum kontraksi. Peningkatan panjang menghasilkan peningkatan kekuatan pada kontraksi selanjutnya sehingga isi sekuncup juga meningkat. Hubungan intrinsik antara EDV dan isi sekuncup ini dikenal sebagai **hukum Frank-Starling jantung**. Secara sederhana, hukum ini menyatakan bahwa jantung dalam keadaan normal memompa keluar sewaktu sistol volume darah yang kembali padanya sewaktu diastol; peningkatan aliran balik vena meningkatkan isi sekuncup. Pada Gambar 9-22 dianggap VDA meningkat dari titik A ke B. Anda dapat melihat bahwa peningkatan VDA ini disertai oleh peningkatan isi sekuncup dari titik A' ke titik B'. Tingkat pengisian disebut sebagai **preload**, karena merupakan beban kerja yang dikenakan pada jantung sebelum kontraksi dimulai.

KEUNTUNGAN HUBUNGAN PANJANG-TEGANGAN JANTUNG

Hubungan inheren yang memasangkan isi sekuncup dengan aliran balik vena memiliki dua manfaat penting. Pertama, salah satu fungsi terpenting mekanisme intrinsik ini adalah menyamakan pengeluaran (curah) antara sisi kanan dan kiri jantung sehingga darah yang dipompa keluar oleh jantung terdistribusi merata antara sirkulasi paru dan sistemik. Jika, sebagai contoh, sisi kanan jantung menyembrotkan isi sekuncup yang lebih besar, maka lebih banyak darah akan masuk ke sirkulasi paru sehingga aliran balik ke sisi kiri



Gambar 9-22

Kontrol intrinsik isi sekuncup (kurva Frank-Starling). Panjang serat otot jantung, yang ditentukan oleh tingkat pengisian vena, dalam keadaan normal lebih kecil daripada panjang optimal untuk menghasilkan tegangan maksimal. Karena itu, peningkatan volume diastolik akhir (yaitu peningkatan aliran balik vena), dengan menggeser panjang serat otot jantung mendekati panjang optimal, meningkatkan tegangan kontraktile serat-serat pada sistol berikutnya. Kontraksi yang lebih kuat memompa keluar darah lebih banyak. Jadi, karena lebih banyak darah kembali ke jantung dan volume diastolik meningkat maka isi sekuncup jantung secara otomatis juga bertambah.

jantung juga meningkat. Peningkatan VDA di sisi kiri jantung menyebabkan bagian jantung ini berkontraksi lebih kuat sehingga isi sekuncup yang disemprotkan juga bertambah. Dengan cara ini, curah dari kedua rongga ventrikel dijaga setara. Jika tidak terjadi penyamaan ini maka terlalu banyak darah akan tertahan dalam sistem vena di belakang ventrikel yang curahnya lebih rendah.

Kedua, jika dibutuhkan curah jantung yang besar, misalnya ketika berolah raga, maka aliran balik vena ditingkatkan melalui kerja sistem saraf simpatis dan mekanisme lain yang akan dijelaskan di bab berikutnya. Peningkatan VDA yang terjadi secara otomatis meningkatkan isi sekuncup. Karena olah raga juga meningkatkan kecepatan jantung maka kedua faktor ini bekerja sama meningkatkan curah jantung sehingga lebih banyak darah dapat disalurkan ke otot-otot yang bekerja.

MEKANISME HUBUNGAN PANJANG-TEGANGAN JANTUNG

Meskipun hubungan panjang-tegangan pada serat otot jantung bergantung pada derajat tumpang-tindih filamen tebal dan tipis, serupa dengan hubungan panjang-tegangan pada otot rangka, namun faktor kunci yang mengaitkan panjang serat otot jantung dengan pembentukan tegangan adalah ketergantungan sensitivitas Ca^{2+} miofilamen pada panjang serat. Secara spesifik, seiring dengan penambahan panjang serat otot jantung pada bagian ascendens kurva panjang-tegangan, ruang lateral antara filamen tebal dan tipis yang berdekatan berkurang. Dengan kata lain, dengan teregangnya serat otot jantung akibat peningkatan pengisian ventrikel, miofilamen-miofilamen menjadi semakin berdekatan. Berkurangnya jarak antara filamen tebal dan tipis menyebabkan peningkatan interaksi antara miosin dan aktin yang dapat

berlangsung ketika Ca^{2+} menarik kompleks troponin-tropomiosin menjauh dari tempat pengikatan jembatan silang aktin—yaitu, sensitivitas Ca^{2+} miofilamen meningkat. Karena itu, hubungan panjang-tegangan pada otot jantung bergantung bukan hanya pada panjang otot tetapi juga pada variasi jarak lateral antara filamen miosin dan aktin.

Kini kita akan mengalihkan perhatian dari kontrol intrinsik ke kontrol ekstrinsik isi sekuncup.

■ Stimulasi simpatis meningkatkan kontraktilitas jantung.

Selain kontrol intrinsik, isi sekuncup juga berada di bawah **kontrol ekstrinsik** oleh faktor-faktor yang berasal dari luar jantung, dengan yang terpenting adalah kerja saraf simpatis jantung dan epinefrin (Tabel 9-3). Stimulasi simpatis dan epinefrin meningkatkan **kontraktilitas** jantung, yaitu kekuatan kontraksi di setiap VDA. Dengan kata lain, pada stimulasi simpatis jantung berkontraksi lebih kuat dan memeras keluar lebih banyak darah yang dikandungnya sehingga penyemprotan darah menjadi lebih tuntas. Peningkatan kontraktilitas ini disebabkan oleh meningkatnya influks Ca^{2+} yang dipicu oleh norepinefrin dan epinefrin. Ca^{2+} ekstra di sitosol menyebabkan serat miokardium menghasilkan gaya lebih besar melalui peningkatan pembentukan siklus jembatan silang dibandingkan jika tidak terdapat pengaruh simpatis. Dalam keadaan normal, VDA adalah 135 ml dan VSA adalah 65 ml untuk isi sekuncup 70 ml (Gambar 9-23a). Di bawah pengaruh simpatis, untuk VDA yang sama 135 ml, VSA mungkin 35 ml dan isi sekuncup 100 ml (Gambar 9-23b). Pada hakikatnya, stimulasi simpatis menggeser kurva Frank-Starling ke kiri (Gambar 9-24). Bergan-

tung pada tingkat stimulasi simpatis, kurva dapat digeser dengan derajat bervariasi, hingga peningkatan maksimal kekuatan kontraktile sekitar 100% lebih besar daripada normal.

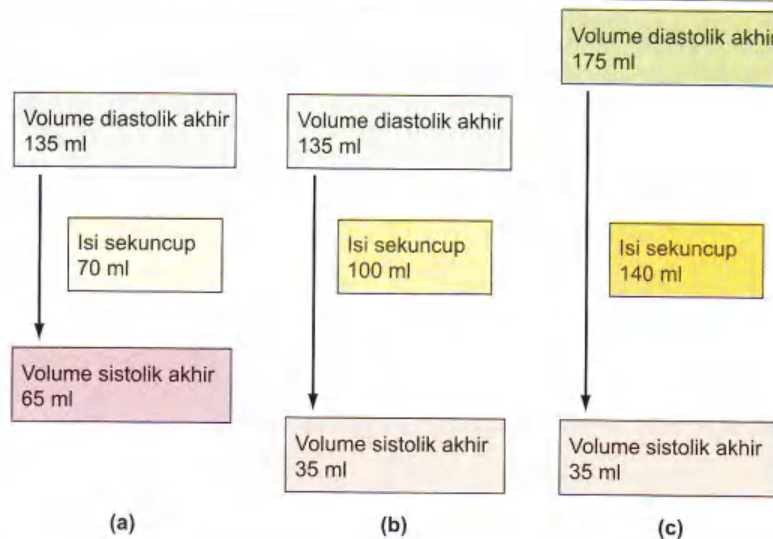
Stimulasi simpatis meningkatkan isi sekuncup tidak saja dengan memperkuat kontraktilitas jantung tetapi juga dengan meningkatkan aliran balik vena (Gambar 9-23c). Stimulasi simpatis menyebabkan konstiksi vena, yang memeras lebih banyak darah dari vena ke jantung, meningkatkan VDA dan karenanya semakin meningkatkan isi sekuncup.

RINGKASAN FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI ISI SEKUNCUP DAN CURAH JANTUNG

Dengan demikian, kekuatan kontraksi otot jantung dan, isi sekuncup dapat diubah-ubah oleh (1) variasi panjang awal

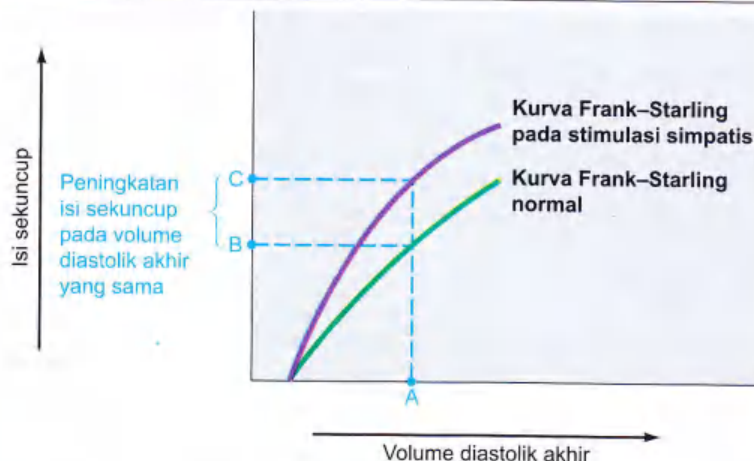
serat otot, yang selanjutnya bergantung pada tingkat pengisian ventrikel sebelum kontraksi (kontrol intrinsik); dan (2) variasi tingkat stimulasi simpatis (kontrol ekstrinsik) (Gambar 9-21). Hal ini berbeda dari gradasi otot rangka, di mana penjumlahan kedutan dan rekrutmen unit motorik menyebabkan variasi kekuatan kontraksi otot. Mekanisme ini tidak berlaku untuk otot jantung. Penjumlahan kedutan tidak mungkin terjadi karena masa refrakter yang lama. Rekrutmen unit motorik tidak mungkin terjadi karena sel-sel otot jantung tersusun membentuk sinsitium fungsional di mana semua sel kontraktile tereksitasi dan berkontraksi setiap denyutan dan tidak membentuk unit-unit motorik tersendiri yang dapat diaktifkan secara terpisah.

Semua faktor yang menentukan curah jantung dengan mempengaruhi kecepatan jantung atau isi sekuncup diring-



Gambar 9-23

Efek stimulasi simpatis pada isi sekuncup. (a) Isi sekuncup normal. (b) Isi sekuncup selama stimulasi simpatis. (c) Isi sekuncup dengan kombinasi stimulasi simpatis dan peningkatan volume diastolik akhir.



Gambar 9-24

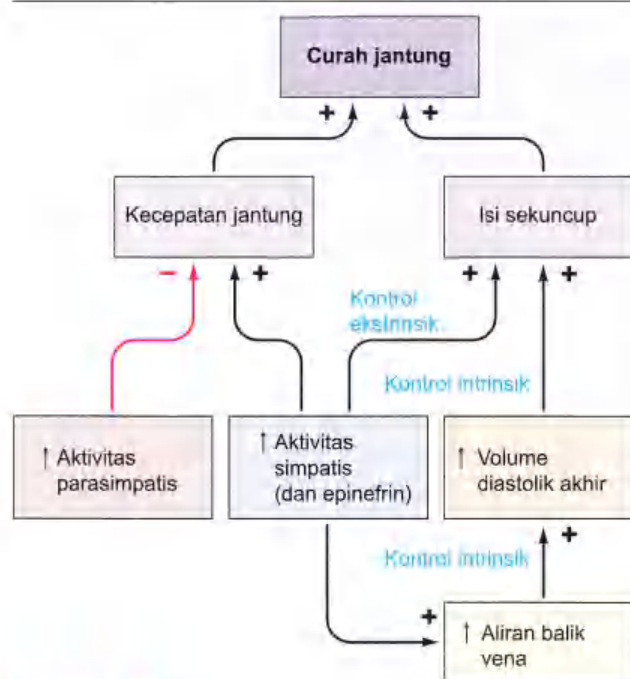
Pergeseran kurva Frank-Starling ke kiri oleh stimulasi simpatis. Untuk volume diastolik akhir yang sama (titik A), dihasilkan isi sekuncup yang lebih besar (dari titik B ke titik C) pada stimulasi simpatis akibat meningkatnya kontraktilitas jantung. Kurva Frank-Starling bergeser ke kiri dengan derajat bervariasi, bergantung pada tingkat stimulasi simpatis.

kaskan di Gambar 9-25. Perhatikan bahwa stimulasi simpatis meningkatkan curah jantung dengan meningkatkan baik kecepatan jantung maupun isi sekuncup. Aktivitas simpatis ke jantung meningkat, sebagai contoh, selama olah raga ketika otot-otot rangka membutuhkan peningkatan penyaluran darah kaya O_2 untuk menunjang tingkat konsumsi ATP mereka yang tinggi.

Kita selanjutnya akan meneliti bagaimana *afterload* mempengaruhi kemampuan jantung memompa keluar darah, kemudian bagaimana jantung yang kepayahan tidak mampu memompa cukup darah, sebelum kita menuju ke bagian akhir bab ini, tentang bagaimana otot jantung diberi makan.

■ Tekanan darah tinggi meningkatkan beban kerja jantung.

CATATAN KLINIS. Ketika berkontraksi, untuk membuka paksa katup semilunar, ventrikel harus menghasilkan cukup tekanan untuk dapat melebihi tekanan darah di arteri-arteri besar. Tekanan darah arteri disebut *afterload*, karena merupakan beban kerja yang dibebankan kepada jantung setelah kontraksi dimulai. Jika tekanan darah arteri terus-menerus tinggi (tekanan darah tinggi) atau jika katup keluar menyempit, maka ventrikel harus menghasilkan tekanan lebih besar untuk dapat menyembrotkan darah. Sebagai contoh, bukannya menghasilkan tekanan normal 120 mm Hg, tekanan ventrikel mungkin harus meningkat hingga 400 mm Hg untuk memaksa darah melewati katup aorta yang stenotik.



Gambar 9-25

Kontrol curah jantung. Karena curah jantung sama dengan kecepatan jantung kali isi sekuncup, maka gambar ini adalah gabungan dari Gambar 9-20 (kontrol kecepatan jantung) dan Gambar 9-21 (kontrol isi sekuncup).

Jantung mungkin mampu mengompensasi peningkatan menetap *afterload* dengan membesar (melalui hipertrofi atau pembesaran serat otot jantung; lihat h. 302). Hal ini memungkinkan jantung berkontraksi lebih kuat dan mempertahankan isi sekuncup tetap normal meskipun terdapat halangan. Namun, jantung yang sakit atau melemah karena usia mungkin tidak mampu melakukan kompensasi secara sempurna; dalam hal ini terjadilah gagal (payah) jantung. Bahkan jika jantung pada awalnya mampu mengompensasi peningkatan kronik *afterload*, peningkatan terus-menerus beban kerja yang dikenakan pada jantung akhirnya dapat menyebabkan perubahan patologi di jantung yang menyebabkan gagal jantung. Pada kenyataannya, peningkatan kronik *afterload* adalah salah satu dari dua faktor utama yang menyebabkan gagal jantung, suatu topik yang sekarang akan kita bahas.

■ Pada gagal jantung kontraktilitas jantung menurun.

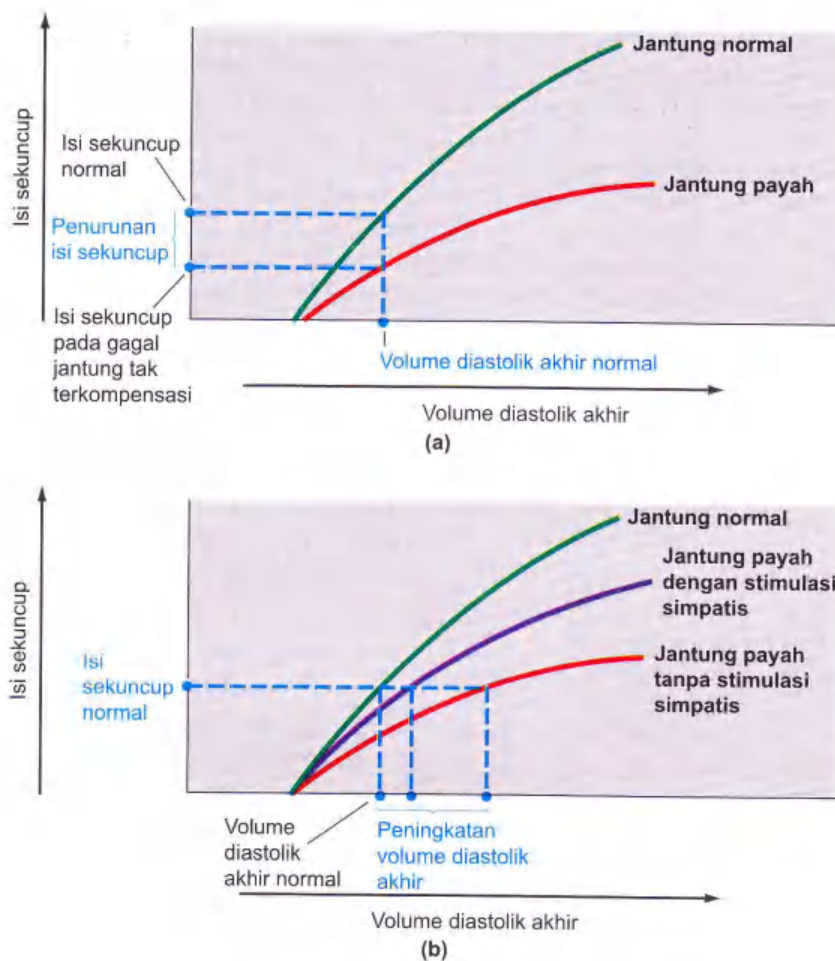
CATATAN KLINIS. Gagal jantung adalah ketidakmampuan curah jantung mengimbangi kebutuhan tubuh akan pasokan dan pembuangan zat sisa. Salah satu atau kedua ventrikel dapat secara progresif melemah dan gagal. Ketika suatu ventrikel yang kepayahan tidak mampu memompa keluar semua darah yang kembali padanya, maka vena-vena di belakang ventrikel tersebut dapat terbungkus oleh darah. Gagal jantung dapat terjadi oleh berbagai sebab, tetapi dua yang tersering adalah (1) kerusakan otot jantung akibat serangan jantung atau gangguan sirkulasi ke otot jantung dan (2) pemompaan terus-menerus ke *afterload* yang meningkat kronik, misalnya pada stenosis katup semilunar atau peningkatan menetap tekanan darah. Gagal jantung saat ini mengenai sekitar 5 juta orang Amerika, dengan hampir 50%-nya akan meninggal dalam lima tahun setelah diagnosis.

DEFEK PRIMER PADA GAGAL JANTUNG

Defek primer pada gagal jantung adalah berkurangnya kontraktilitas jantung; yaitu, sel-sel otot jantung yang melemah berkontraksi kurang efektif. Kemampuan intrinsik jantung untuk menghasilkan tekanan dan menyembrotkan isi sekuncup berkurang sedemikian sehingga jantung beroperasi pada kurva panjang-regangan yang lebih rendah (Gambar 9-26a). Kurva Frank-Starling bergeser ke bawah dan ke kanan sedemikian sehingga untuk EDV tertentu, jantung yang kepayahan memompa isi sekuncup yang lebih kecil dibandingkan dengan jantung normal.

TINDAKAN KOMPENSASI PADA GAGAL JANTUNG

Pada tahap-tahap awal gagal jantung, dua tindakan kompensasi utama membantu memulihkan isi sekuncup ke normal. Pertama, aktivitas simpatis ke jantung secara refleks meningkat, yang meningkatkan kontraktilitas jantung ke arah normal (Gambar 9-26b). Namun, stimulasi simpatis dapat membantu mengompensasi hanya dalam waktu singkat karena jantung menjadi kurang responsif terhadap norepinefrin setelah pajanan berkepanjangan, dan selain itu, simpanan nore-



Gambar 9-26

Gagal jantung terkompensasi. (a) Pergeseran kurva Frank-Starling ke bawah dan kanan pada payah jantung. Karena kontraktilitasnya berkurang maka jantung yang payah tersebut memompa isi sekuncup lebih sedikit daripada jantung normal pada volume diastolik akhir yang sama. (b) Kompensasi gagal jantung. Stimulasi refleks simpatis menggeser kurva Frank-Starling pada jantung yang payah ke kiri, meningkatkan kontraktilitas jantung ke arah normal. Peningkatan kompensatorik pada volume diastolik akhir akibat ekspansi volume darah semakin menambah kekuatan kontraksi jantung yang payah. Jantung yang mengalami kepayahan tetapi terkompensasi, dengan beroperasi pada serat otot yang lebih panjang, mampu menyempatkan isi sekuncup dalam jumlah normal.

pinefrin di ujung saraf simpatis jantung terkuras. Kedua, ketika curah jantung berkurang, ginjal, dalam suatu upaya kompensatorik untuk memperbaiki aliran darahnya yang menurun, menahan lebih banyak garam dan air di tubuh sewaktu pembentukan urin, untuk menambah volume darah. Meningkatnya volume darah dalam sirkulasi meningkatkan EDV. Tegangnya serat-serat otot jantung memungkinkan jantung yang payah memompa volume isi sekuncup yang normal (Gambar 9-26b). Jantung kini memompa keluar darah yang kembali kepadanya tetapi organ ini beroperasi pada panjang serat otot jantung yang lebih besar.

GAGAL JANTUNG DEKOMPENSASI

Seiring dengan perkembangan penyakit dan semakin merosotnya kontraktilitas, jantung mencapai suatu titik di mana organ ini tidak lagi dapat memompa keluar isi sekuncup yang normal (yaitu, tidak dapat memompa keluar semua darah

yang kembali padanya) meskipun dilakukan tindakan-tindakan kompensasi. Pada tahap ini, jantung jatuh dari gagal jantung terkompensasi menjadi keadaan gagal jantung de-kompensasi. Kini serat-serat otot jantung teregang hingga ke titik di mana mereka bekerja di bagian desendens kurva panjang-tegangan. *Forward failure* terjadi ketika jantung gagal memompa darah dalam jumlah memadai ke jaringan karena isi sekuncup semakin berkurang. *Backward failure* terjadi secara bersamaan ketika darah yang tidak dapat masuk dan dipompa keluar oleh jantung terus terbenung di sistem vena. Kongesti di sistem vena adalah penyebab mengapa penyakit ini kadang disebut **gagal jantung kongestif**.

Gagal sisi kiri memiliki konsekuensi lebih serius daripada gagal sisi kanan. *Backward failure* sisi kiri menyebabkan edema paru (kelebihan cairan jaringan di paru) karena darah terbenung di paru. Akumulasi cairan di paru ini mengganggu pertukaran O_2 dan CO_2 antara udara dan darah di paru, menurunkan oksigenasi darah arteri dan meningkatkan kadar

CO₂ pembentuk asam di darah. Selain itu, salah satu konsekuensi yang lebih serius dari *forward failure* sisi kiri adalah berkurangnya aliran darah ke ginjal, yang menimbulkan masalah ganda. Pertama, fungsi ginjal tertekan; dan kedua, ginjal semakin menahan garam dan air di tubuh sewaktu pembentukan urin dalam upaya meningkatkan volume plasma lebih lanjut untuk memperbaiki penurunan aliran darahnya. Retensi cairan berlebihan semakin memperparah masalah kongesti vena yang sudah ada.

Karenanya, terapi gagal jantung kongestif mencakup tindakan-rindakan yang mengurangi retensi garam dan air serta meningkatkan pengeluaran urin dan obat yang meningkatkan kemampuan kontraksi jantung—digitalis contohnya.

GAGAL JANTUNG SISTOLIK VERSUS DIASTOLIK

Semakin banyak dokter yang kini mengkategorisasikan gagal jantung sebagai *gagal sistolik* yang ditandai oleh berkurangnya kontraktilitas jantung seperti baru dijelaskan atau *gagal diastolik* di mana pengisian jantung mengalami gangguan. Gagal diastolik adalah masalah yang baru diketahui. Pada gagal diastolik, ventrikel tidak terisi secara normal karena otot jantung tidak melemas secara adekuat di antara denyutan atau karena otot jantung menjadi kaku dan tidak dapat mengembang seperti biasa. Karena pengisian terganggu maka jantung yang mengalami gagal diastolik memompa lebih sedikit darah daripada seharusnya setiap berkontraksi. Belum ada obat yang benar-benar dapat membantu jantung melemas sehingga terapi ditujukan untuk mengatasi gejala atau menghentikan kausa yang mendasari gangguan diastolik ini.

NUTRISI OTOT JANTUNG

Sel-sel otot jantung mengandung banyak mitokondria, organ energi dependen O₂. Pada kenyataannya, hingga 40% volume sel otot jantung ditempati oleh mitokondria, yang menunjukkan betapa bergantungnya jantung pada penyaluran O₂ dan metabolisme aerobik untuk menghasilkan energi yang dibutuhkan untuk kontraksi (lihat h. 29). Otot jantung juga memiliki banyak mioglobin, yang menyimpan O₂ dalam jumlah terbatas di jantung untuk dapat digunakan segera (lihat h. 298).

■ Jantung menerima sebagian besar pasokan darahnya melalui sirkulasi koronaria sewaktu diastol.

Meskipun semua darah melewati jantung namun otot jantung tidak dapat menyerap O₂ atau nutrisi dari darah di dalam rongga-rongganya karena dua alasan. Pertama, lapisan endokardium kedap air tidak memungkinkan darah mengalir dari rongga jantung ke dalam miokardium. Kedua, dinding jantung terlalu tebal untuk difusi O₂ dan zat lain dari darah di dalam rongga ke masing-masing sel

jantung. Karena itu, seperti jaringan lainnya, otot jantung harus menerima darah melalui pembuluh darah, secara spesifik melalui **sirkulasi koronaria**. Arteri-arteri koronaria bercabang dari aorta tepat setelah katup aorta (lihat Gambar 9-31, h. 363), dan venavena koronaria mengalirkan isinya ke dalam atrium kanan.

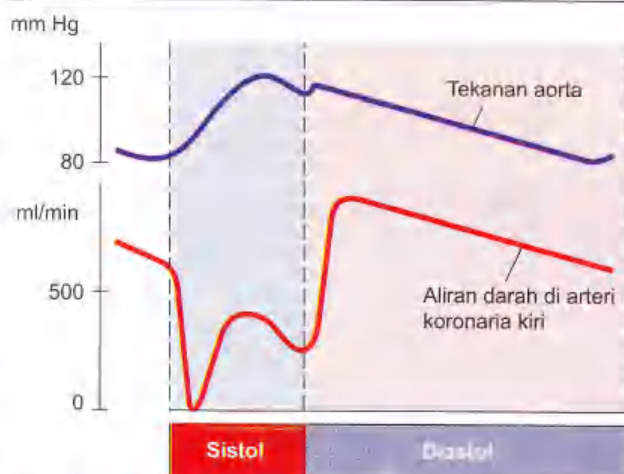
Otot jantung menerima sebagian besar pasokan darahnya selama diastol. Aliran darah ke sel otot jantung berkurang secara substansial selama sistol karena dua alasan. Pertama, miokardium yang sedang berkontraksi, terutama di ventrikel kiri, menekan cabang-cabang utama arteri koronaria; dan kedua, katup aorta yang terbuka menutup secara parsial pintu masuk ke pembuluh koronaria. Karena itu, sebagian besar aliran darah koronaria (sekitar 70%) terjadi selama diastol, didorong oleh tekanan darah aorta, dengan aliran menurun seiring dengan turunnya tekanan aorta. Hanya sekitar 30% aliran arteri koronaria terjadi selama sistol (Gambar 9-27).

Waktu aliran darah koronaria yang terbatas ini menjadi sangat penting ketika jantung berdenyut cepat, saat waktu diastolik jauh berkurang. Bersamaan dengan meningkatnya tuntutan atas jantung untuk memompa lebih cepat, waktu yang tersedia untuk menyalurkan O₂ dan nutrisi ke otot-otot jantung itu sendiri berkurang.

PENYAMAAN ALIRAN DARAH KORONARIA DENGAN KEBUTUHAN O₂ JANTUNG

Bagaimanapun, pada kondisi normal otot jantung tetap menerima aliran darah yang memadai untuk menunjang aktivitasnya, bahkan sewaktu olahraga, saat kecepatan aliran darah koronaria meningkat hingga lima kali lipat daripada saat istirahat. Marilah kita lihat mengapa.

Tambahan darah yang disalurkan ke sel-sel jantung terutama dilakukan melalui vasodilatasi, atau pelebaran pembuluh koronaria, yang memungkinkan lebih banyak darah melewatinya, terutama selama diastol. Meningkatnya aliran



Gambar 9-27

Aliran darah koronaria. Sebagian besar aliran darah koronaria terjadi selama diastol karena pembuluh koronaria tertekan hampir total sewaktu sistol.

darah koronaria ini diperlukan untuk memenuhi peningkatan kebutuhan O_2 jantung karena jantung, tidak seperti sebagian besar jaringan lain, tidak mampu menyerap tambahan O_2 dari darah yang mengalir melalui pembuluh-pembuluhnya untuk menunjang peningkatan aktivitas metabolisme. Sebagian besar jaringan pada keadaan istirahat hanya mengekstraksi sekitar 25% dari O_2 yang tersedia dari darah yang mengalirinya, menisakan cadangan O_2 yang cukup besar yang dapat diambil ketika kebutuhan O_2 jaringan meningkat; yaitu, jaringan dapat dengan segera meningkatkan ketersediaan O_2 nya dengan menyerap lebih banyak O_2 dari darah yang melaluinya. Sebaliknya, jantung, bahkan pada kondisi istirahat, menyerap hingga 65% dari O_2 yang ada di pembuluh koronaria, jauh lebih banyak daripada yang diserap oleh jaringan lain. Hal ini menisakan sedikit O_2 dalam cadangan di darah koronaria seandainya kebutuhan O_2 jantung meningkat. Karena itu, cara utama meningkatkan ketersediaan O_2 ke otot jantung adalah dengan meningkatkan aliran darah koronaria.

Aliran darah koronaria diubah-ubah terutama sebagai respons terhadap perubahan kebutuhan O_2 jantung. Salah satu yang menghubungkan antara aliran darah dan kebutuhan O_2 adalah *adenosin*, yang terbentuk dari adenosin trifosfat (ATP) selama aktivitas metabolik jantung. Sel-sel jantung membentuk dan mengeluarkan lebih banyak adenosin ketika aktivitas jantung meningkat dan karenanya jantung membutuhkan lebih banyak O_2 dan menggunakan lebih banyak ATP sebagai sumber energinya. Adenosin yang dibebaskan, dengan bekerja secara parakrin (lihat h. 123), menginduksi dilatasi pembuluh-pembuluh darah koronaria, memungkinkan darah kaya O_2 mengalir ke sel-sel jantung yang lebih aktif untuk memenuhi kebutuhan O_2 nya yang meningkat (Gambar 9-28). Pencocokan penyaluran O_2 dengan kebutuhan O_2 ini sangat krusial, karena otot jantung bergantung pada proses-proses oksidatif untuk menghasilkan

energi. Jantung tidak dapat memperoleh cukup ATP melalui metabolisme anaerob.

PASOKAN NUTRIEN KE JANTUNG

Meskipun jantung memiliki kemampuan terbatas untuk menunjang kebutuhan energinya melalui metabolisme anaerob dan harus banyak mengandalkan pasokan O_2 nya, namun jantung dapat menoleransi variasi pasokan nutrisi. Sebagai sumber energi, jantung terutama memanfaatkan asam lemak bebas dan, dengan derajat lebih rendah, glukosa dan laktat, bergantung pada ketersediaan zat-zat tersebut. Karena otot jantung dapat beradaptasi sangat baik serta dapat mengubah jalur-jalur metabolik untuk menggunakan apapun nutrisi yang tersedia maka bahaya utama insufisiensi aliran darah koronaria bukanlah kekurangan bahan bakar tetapi defisiensi O_2 .

Penyakit arteri koronaria aterosklerotik dapat mengurangi ketersediaan oksigen bagi jantung.

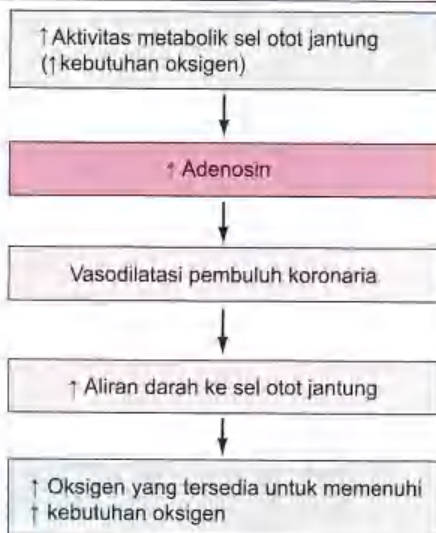
CATATAN KLINIS. Pada setiap saat, cukup tidaknya aliran darah koroner adalah relatif terhadap kebutuhan O_2 jantung. Pada jantung normal, aliran darah koronaria meningkat seiring dengan peningkatan kebutuhan akan O_2 . Pada penyakit arteri koronaria, aliran darah koronaria mungkin tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan O_2 . Istilah **penyakit arteri koronaria** (*coronary artery disease*, CAD) merujuk kepada perubahan patologis di dalam dinding arteri koronaria yang mengurangi aliran darah melalui pembuluh tersebut. Kecepatan tertentu aliran darah koronaria mungkin memadai saat istirahat tetapi tidak cukup pada saat olahraga atau situasi stres.

Penyakit CAD, termasuk serangan jantung, menjadikan penyakit ini penyebab utama kematian di Amerika Serikat. CAD adalah penyakit mendasar pada sekitar 50% kematian di negara ini. CAD dapat menyebabkan iskemia miokardium dan mungkin menimbulkan infark miokardium akut melalui tiga mekanisme: (1) spasma vaskular hebat arteri-arteri koronaria, (2) pembentukan plak aterosklerotik, dan (3) tromboembolisme. Kita akan membahas masing-masing secara bergantian.

SPASME VASKULAR

Spasme vaskular adalah suatu konstriksi spastik abnormal yang secara transien menyempitkan pembuluh koronaria. Spasme vaskular berkaitan dengan tahap awal CAD dan paling sering dipicu oleh paparan ke dingin, olahraga, atau rasa cemas. Keadaan ini reversibel dan biasanya tidak berlangsung cukup lama untuk dapat merusak otot jantung.

Jika O_2 yang tersedia untuk pembuluh koronaria terlalu sedikit maka endotel (lapisan dalam pembuluh darah) mengeluarkan *platelet-activating factor* (PAF). PAF, yang memiliki beragam efek, diberi nama berdasarkan efek pertamanya yang diketahui yaitu mengaktifkan trombosit. Di antara efek-efek lainnya, PAF, setelah dikeluarkan dari endotel, berdifusi ke otot polos vaskular di bawahnya dan menyebabkannya berkonstriksi, menimbulkan spasme vaskular.



Gambar 9-28

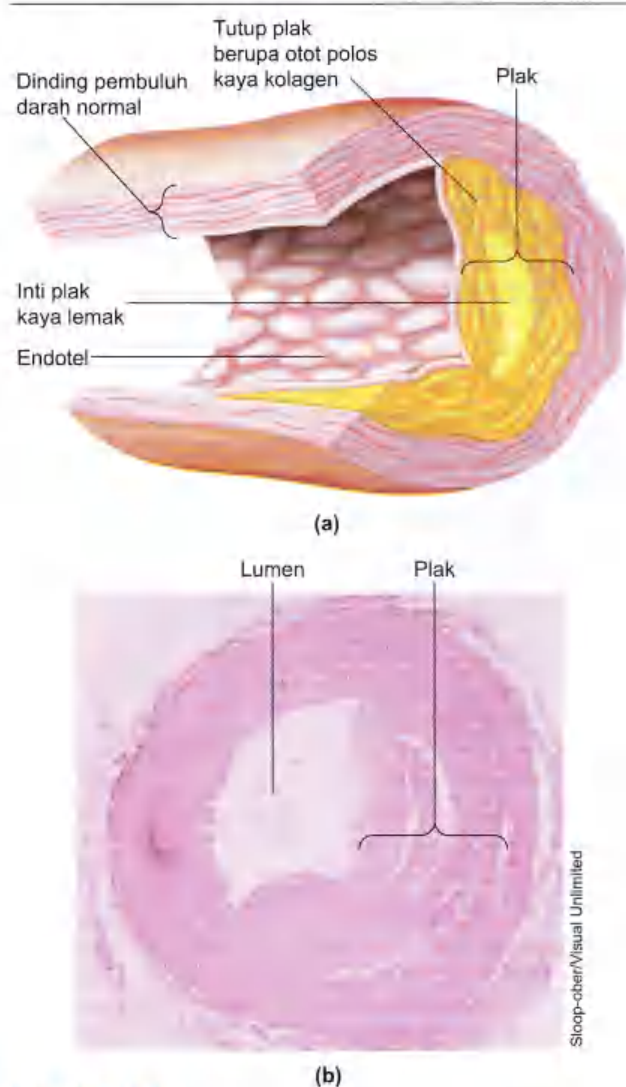
Pencocokan aliran darah koronaria dengan kebutuhan O_2 sel otot jantung.

PEMBENTUKAN ATEROSKLEROSIS

Aterosklerosis adalah penyakit degeneratif progresif pada arteri yang menyebabkan oklusi (sumbatan bertahap) pembuluh tersebut, mengurangi aliran darah yang melaluinya. Aterosklerosis ditandai oleh plak-plak yang terbentuk di bawah lapisan dalam pembuluh di dinding arteri. **Plak aterosklerotik** terdiri dari inti kaya lemak yang dilapisi oleh pertumbuhan abnormal sel otot polos, ditutupi oleh jaringan ikat kaya kolagen. Plak membentuk tonjolan ke dalam lumen pembuluh (Gambar 9-29).

Meskipun tidak semua faktor kontributif berhasil diketahui namun dalam tahun-tahun terakhir para peneliti telah berhasil menyortir rangkaian kejadian kompleks berikut dalam pembentukan aterosklerosis secara perlahan:

1. Aterosklerosis berawal dari cedera dinding pembuluh darah, yang memicu *respons peradangan* dan menyiapkan pembentukan plak. Dalam keadaan normal peradangan



Gambar 9-29

Plak aterosklerotik. (a) Gambaran skematik komponen-komponen suatu plak. (b) Fotomikrograf plak aterosklerotik berat di sebuah pembuluh koronaria.

adalah suatu respons protektif untuk melawan infeksi dan mendorong perbaikan jaringan yang rusak (lihat h. 450). Namun, jika penyebab cedera menetap di dalam dinding pembuluh maka respons peradangan ringan berkepanjangan selama beberapa dekade dapat secara perlahan menyebabkan pembentukan plak arteri dan penyakit jantung. Pembentukan plak kemungkinan besar memiliki banyak kausa. Hal-hal yang dicurigai merusak arteri dan mungkin memicu respons peradangan vaskular antara lain adalah kolesterol teroksidasi, radikal bebas, tekanan darah tinggi, homosistein, bahan kimia yang dibebaskan dari sel lemak, atau bahkan bakteri dan virus yang merusak dinding pembuluh darah. Bahan pemicu tersering tampaknya adalah kolesterol teroksidasi. (Untuk pembahasan lebih lanjut peran kolesterol dan faktor lain dalam pembentukan aterosklerosis, lihatlah fitur dalam boks di h. 361-362, Konsep, Tantangan, dan Kontroversi).

2. Biasanya tahap awal aterosklerosis ditandai oleh akumulasi *lipoprotein berdensitas rendah* (*low-density lipoprotein*, LDL), atau dinamai juga kolesterol jahat, berikatan dengan suatu protein pembawa, di bawah endotel. Seiring dengan menumpuknya LDL di dalam dinding pembuluh, produk kolesterol ini teroksidasi, terutama oleh zat-zat sisa oksidatif yang dihasilkan oleh sel pembuluh darah. Zat-zat sisa ini adalah *radikal bebas*, partikel defisien elektron yang sangat tidak stabil dan sangat reaktif. Vitamin antioksidan yang mencegah oksidasi LDL, misalnya *vitamin E*, *vitamin C*, dan *beta-karoten*, terbukti dapat memperlambat pengendapan plak.
3. Sebagai respons terhadap keberadaan LDL teroksidasi dan/atau iritan lain, sel-sel endotel menghasilkan bahan-bahan kimia yang menarik *monosit*, sejenis sel darah putih, ke tempat peradangan. Sel-sel imun ini memicu respons peradangan lokal.
4. Setelah meninggalkan darah dan masuk ke dinding pembuluh, monosit menetap permanen, membesar, dan menjadi sel fagositik besar yang dinamai *makrofag*. Makrofag dengan rakus memfagosit (lihat h. 32) LDL teroksidasi sampai sel ini dipenuhi oleh butir-butir lemak sehingga tampak berbusa di bawah mikroskop. Makrofag yang sangat membengkak ini, yang kini disebut sel busa (*foam cell*), menumpuk di bawah dinding pembuluh darah dan membentuk *fatty streak*, bentuk paling dini plak aterosklerotik.
5. Karena itu, tahap paling awal pada pembentukan plak ditandai oleh akumulasi endapan kaya kolesterol di bawah endotel. Penyakit berkembang sewaktu sel-sel otot polos di dalam dinding pembuluh darah bermigrasi dari lapisan otot pembuluh darah ke tepat di bawah endotel dan menutupi akumulasi lemak tersebut. Migrasi ini dipicu oleh bahan-bahan kimia yang dibebaskan di tempat peradangan. Di lokasinya yang baru, sel-sel otot polos terus membelah diri dan membesar, membentuk *ateroma*, yaitu tumor jinak (*nonkanker*) sel otot polos di dalam dinding pembuluh darah. Inti lemak dan otot polos yang menutupinya bersama-sama membentuk plak matang.

6. Seiring dengan perkembangannya, plak secara progresif menonjol ke dalam lumen pembuluh. Plak yang menonjol mempersempit lubang yang dapat dilalui oleh darah.
7. LDL teroksidasi menghambat pelepasan *nitrat oksida* dari sel endotel dan ikut mempersempit pembuluh. Nitrat oksida adalah pembawa pesan kimiawi lokal yang menyebabkan relaksasi lapisan sel otot polos normal di dinding pembuluh darah. Relaksasi sel-sel otot polos ini menyebabkan dilatasi pembuluh darah. Karena pelepasan nitrat oksida berkurang maka pembuluh yang rusak akibat pembentukan plak ini tidak mudah berdilatasi seperti pembuluh normal.
8. Plak yang menebal juga menghambat pertukaran nutrisi bagi sel-sel yang terletak di dalam dinding arteri yang terkena sehingga terjadi degenerasi dinding di sekitar plak. Daerah yang rusak kemudian disebut oleh *fibroblas* (sel pembentuk jaringan parut), yang membentuk lapisan jaringan ikat menutupi plak. (Kata *sclerosis* berarti "pertumbuhan berlebihan jaringan ikat fibrosa", karenanya kata *aterosclerosis* digunakan untuk penyakit yang ditandai oleh ateroma dan sklerosis, bersamaan dengan akumulasi lemak abnormal).
9. Pada tahap lanjut penyakit, Ca^{2+} sering mengendap di plak. Pembuluh yang terkena menjadi keras dan tidak mudah mengembang.

TROMBOEMBOLISME DAN PENYULIT LAIN ATEROSKLEROSIS

Aterosklerosis menyerang arteri di seluruh tubuh, tetapi konsekuensi paling serius adalah yang mengenai pembuluh di otak dan jantung. Di otak, aterosklerosis adalah penyebab utama *stroke*, sementara di jantung penyakit ini menyebabkan iskemia miokardium dan penyulit-penyulitnya. Yang berikut adalah penyulit-penyulit yang dapat ditimbulkan oleh aterosklerosis:

■ **Angina pectoris.** Pembesaran plak secara bertahap terus mempersempit lumen dan secara progresif mengurangi aliran darah koronaria, memicu serangan iskemia transien miokardium yang menjadi semakin sering seiring dengan semakin terbatasnya kemampuan aliran darah memenuhi kebutuhan O_2 jantung. Meskipun dalam keadaan normal jantung tidak "terasa" namun iskemia miokardium menyebabkan nyeri. Nyeri jantung ini, yang dikenal sebagai **angina pectoris** ("nyeri dada"), dapat dirasakan di bawah sternum dan sering dirujuk (seperti berasal dari) bahu kiri dan turun ke lengan kiri (lihat h. 189). Gejala angina pectoris kambuh setiap kali kebutuhan O_2 jantung melebihi kemampuan aliran darah koronaria—sebagai contoh, sewaktu olah raga atau stres emosional. Nyeri diperkirakan terjadi akibat stimulasi ujung-ujung saraf jantung oleh akumulasi asam laktat ketika jantung melakukan metabolisme anaerob yang terbatas (lihat h. 37). Iskemia yang berkaitan dengan serangan angina singkat biasanya temporer dan reversibel serta dapat dihilangkan dengan istirahat, menggunakan obat vasodilator misalnya *nitroglicerine*, atau keduanya. Nitroglicerine menyebabkan vasodilatasi koronaria karena secara metabolis diubah menjadi

nitrat oksida, yang pada gilirannya melemaskan otot polos vaskular.

■ **Tromboembolisme.** Plak aterosklerotik yang membesar dapat pecah melalui lapisan endotel yang melemah yang menutupinya sehingga darah terpajan ke jaringan ikat kaya kolagen pada plak. Sel-sel busa mengeluarkan bahan-bahan kimia yang dapat melemahkan jaringan fibrosa penutup dengan menguraikan serat-serat jaringan ikat tersebut. Plak dengan penutup fibrosa yang tebal dianggap stabil karena kecil kemungkinannya pecah. Namun, plak dengan penutup fibrosa yang tipis bersifat tak stabil karena mudah pecah dan memicu pembentukan bekuan.

Trombosit darah (elemen berbentuk dalam darah yang berperan dalam penyumbatan defek pembuluh dan pembentukan bekuan darah) dalam keadaan normal tidak melekat ke lapisan dalam pembuluh yang sehat dan licin. Namun, ketika berkontak dengan kolagen di tempat cedera pembuluh, trombosit melekat dan membantu pembentukan bekuan darah. Selain itu, sel busa menghasilkan zat pendorong pembentukan pembekuan. Bekuan abnormal yang melekat ke dinding pembuluh darah disebut **trombus**. Trombus dapat membesar secara bertahap hingga menutup total pembuluh di tempat tersebut, atau aliran darah yang melewati trombus tersebut dapat menyebabkan trombus terlepas. Sewaktu mengalir ke hilir, bekuan darah yang mengapung bebas tersebut, atau **embolus**, dapat menyumbat total pembuluh-pembuluh yang lebih kecil (Gambar 9-30). Karena itu, melalui **tromboembolisme**, aterosklerosis dapat menyebabkan oklusi mendadak atau perlahan suatu pembuluh koronaria (atau pembuluh lain).

■ **Serangan jantung.** Ketika suatu pembuluh koronaria tersumbat total maka jaringan jantung yang dilayani oleh pembuluh tersebut segera mati akibat kekurangan O_2 dan terjadi serangan jantung, kecuali jika daerah tersebut dapat dipasok oleh darah dari pembuluh sekitar.

Kadang-kadang daerah yang kekurangan tersebut beruntung menerima darah dari lebih dari satu jalur. Terbentuk **sirkulasi kolateral** ketika cabang-cabang terminal halus dari pembuluh darah sekitar memberi nutrisi ke daerah yang sama. Pembuluh-pembuluh tambahan ini tidak dapat serta merta terbentuk setelah suatu sumbatan mendadak tetapi dapat menyelamatkan nyawa jika sudah terbentuk. Jalur alternatif semacam ini sering terbentuk dalam periode waktu tertentu ketika konstiksi aterosklerotik berkembang lambat, atau terbentuk karena kebutuhan jantung yang terus-menerus melalui olahraga aerobik teratur.

Tanpa sirkulasi kolateral, luas daerah yang rusak sewaktu serangan jantung bergantung pada ukuran pembuluh yang tersumbat; semakin besar pembuluh yang tersumbat, semakin luas daerah yang kekurangan darah. Seperti diperlihatkan pada Gambar 9-31, sumbatan di titik A pada sirkulasi koronaria akan menyebabkan kerusakan yang lebih luas daripada sumbatan di titik B. Karena hanya terdapat dua arteri koronaria besar maka sumbatan total salah satu dari kedua cabang tersebut menyebabkan kerusakan miokardium yang luas. Sumbatan arteri koronaria kiri adalah yang paling membahayakan karena pembuluh ini mendarahi 85% jaringan jantung.

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Aterosklerosis: Setelah Kolesterol

Penyebab aterosklerosis masih belum sepenuhnya jelas. Faktor-faktor risiko tinggi tertentu dilaporkan berkaitan dengan peningkatan insidens aterosklerosis dan penyakit jantung koronaria. Yang tercakup dalam faktor-faktor tersebut adalah predisposisi genetik, obesitas, usia lanjut, merokok, hipertensi, kurang olahraga, peningkatan konsentrasi protein C-reaktif dalam darah, peningkatan kadar homosistein, agen infeksi, dan, yang paling tersohor, peningkatan kadar kolesterol dalam darah.

Sumber Kolesterol

Terdapat dua sumber kolesterol bagi tubuh: (1) asupan dari makanan, dengan produk hewani misalnya kuning telur, daging merah, dan mentega merupakan bahan yang banyak mengandung lemak ini (lemak hewani mengandung kolesterol sementara lemak nabati biasanya tidak); dan (2) pembentukan kolesterol oleh sel, khususnya sel hati.

Kolesterol "Baik" versus "Jahat"

Sebenarnya, bukan kadar kolesterol darah total tetapi jumlah kolesterol yang terikat ke berbagai protein pembawa dalam plasma yang merupakan faktor terpenting dalam kaitannya dengan risiko pembentukan penyakit jantung aterosklerotik. Karena merupakan suatu lemak, kolesterol tidak mudah larut dalam darah. Sebagian besar kolesterol dalam darah melekat ke protein pembawa spesifik di plasma dalam bentuk kompleks lipoprotein, yang larut dalam darah. Terdapat tiga lipoprotein utama yang diberi nama berdasarkan densitas proteinnya dibandingkan dengan lemaknya: (1) **lipoprotein berdensitas tinggi** (*high density lipoprotein*, HDL), yang mengandung paling banyak protein dan paling sedikit kolesterol; (2) **lipoprotein berdensitas rendah** (*low density lipoprotein*, LDL), yang memiliki protein lebih sedikit dan kolesterol lebih banyak; dan (3) **lipoprotein berdensitas sangat rendah** (*very low density lipoprotein*, VLDL), yang memiliki protein paling sedikit dan lemak paling banyak, tetapi lemak yang dikandungnya adalah lemak netral bukan kolesterol.

Kolesterol yang diangkut dalam kompleks LDL dinamai kolesterol "jahat" karena kolesterol diangkut

ke sel, termasuk sel-sel yang melapisi bagian dalam dinding pembuluh darah, oleh LDL. Kecenderungan membentuk aterosklerosis secara substansial meningkat jika kadar LDL meningkat. Keberadaan LDL teroksidasi di dalam dinding arteri adalah pemicu utama proses peradangan yang menyebabkan pembentukan plak aterosklerotik (lihat h. 359).

Sebaliknya, kolesterol yang diangkut dalam kompleks HDL diberi nama kolesterol "baik", karena HDL mengeluarkan kolesterol dari sel dan mengangkutnya ke hati untuk eliminasi parsial dari tubuh. HDL tidak saja membantu mengeluarkan kelebihan kolesterol dari jaringan tetapi juga melindungi tubuh dengan menghambat oksidasi LDL. Risiko aterosklerosis berbanding terbalik dengan konsentrasi HDL dalam darah; yaitu, peningkatan kadar HDL berkaitan dengan penurunan insidens penyakit jantung aterosklerotik.

Sebagian faktor lain yang diketahui mempengaruhi risiko aterosklerotik dapat dikaitkan dengan HDL; sebagai contoh, merokok menurunkan HDL, sementara olahraga teratur meningkatkan HDL.

Penyerapan Kolesterol oleh Sel

Tidak seperti sebagian besar lemak, kolesterol tidak digunakan sebagai bahan bakar metabolik oleh sel. Bahan ini digunakan sebagai komponen esensial membran plasma. Selain itu, beberapa jenis sel tertentu menggunakan kolesterol sebagai prekursor untuk menghasilkan produk sekretorik, misalnya hormon steroid dan garam empedu. Meskipun kebanyakan sel dapat mensintesis sebagian dari kolesterol yang dibutuhkan untuk membentuk membran plasmanya sendiri namun jumlah yang dibentuk kurang memadai sehingga perlu mengandalkan suplemen kolesterol yang disalurkan melalui darah.

Sel-sel menyerap kolesterol dari darah dengan mensintesis protein reseptor yang secara spesifik mampu mengikat LDL dan menyisipkan reseptor-reseptor ini ke membran plasma. Setelah partikel LDL berikatan dengan salah satu reseptor di membran, sel menelan partikel berikut reseptornya melalui proses endositosis yang diperantarai oleh reseptor (lihat h. 32). Di dalam sel, enzim lisosom

menguraikan LDL untuk membebaskan kolesterol sehingga dapat digunakan oleh sel untuk mensintesis membran sel yang baru. Reseptor LDL, yang juga dibebaskan di dalam sel, didaur ulang ke membran permukaan.

Jika terlalu banyak kolesterol bebas yang menumpuk di dalam sel maka terjadi penghentian proses sintesis protein reseptor LDL (sehingga kolesterol yang diserap berkurang) dan sintesis kolesterol oleh sel itu sendiri (sehingga jumlah kolesterol baru yang dibentuk berkurang). Sebaliknya, jika menghadapi kekurangan kolesterol, sel dapat membentuk lebih banyak reseptor LDL sehingga ia dapat menelan lebih banyak kolesterol dari darah.

Pemeliharaan Kadar Kolesterol Darah dan Metabolisme Kolesterol

Untuk mempertahankan pasokan kolesterol darah ke sel diperlukan interaksi antara kolesterol yang masuk melalui makanan dan sintesis kolesterol oleh hati. Jika jumlah kolesterol makanan meningkat maka sintesis kolesterol oleh hati dihentikan karena kolesterol darah menghambat secara langsung enzim hati yang esensial bagi sintesis kolesterol. Dengan demikian, dengan meningkatnya asupan kolesterol dari makanan, produksi di hati berkurang. Sebaliknya, jika asupan kolesterol dari makanan berkurang maka hati mensintesis lemak ini lebih banyak karena efek inhibitorik kolesterol pada enzim hati hilang. Dengan cara ini, konsentrasi kolesterol darah dipertahankan dalam kadar yang relatif konstan meskipun asupan kolesterol dari makanan berubah-ubah; karenanya, kadar kolesterol dalam darah sulit diturunkan dengan mengurangi asupan kolesterol.

HDL mengangkut kolesterol ke hati. Hati mengeluarkan kolesterol serta garam-garam empedu yang berasal dari kolesterol ke dalam empedu. Empedu masuk ke saluran cerna, tempat garam-garam empedu tersebut berperan dalam proses pencernaan. Sebagian besar kolesterol dan garam empedu yang disekresikan kemudian direabsorpsi dari usus ke dalam darah untuk didaur ulang di hati. Namun, kolesterol dan garam empedu yang tidak diserap kembali dieliminasi dari tubuh melalui tinja.

(berlanjut)

Konsep, Tantangan, dan Kontroversi

Aterosklerosis: Setelah Kolesterol (lanjutan)

Karena itu, hati memiliki peran utama dalam menentukan kadar kolesterol darah total, dan hubungan timbal-balik antara LDL dan HDL menentukan arus lalu lintas kolesterol antara hati dan sel lain. Apabila mekanisme ini terganggu, maka kadar kolesterol darah dapat terpengaruh sedemikian rupa sehingga yang bersangkutan rentan mengalami aterosklerosis.

Perubahan asupan asam lemak melalui makanan dapat mengubah kadar kolesterol darah total dengan mempengaruhi satu atau lebih mekanisme yang mengatur keseimbangan kolesterol. Kadar kolesterol darah cenderung meningkat oleh asupan asam lemak jenuh yang terutama terdapat pada lemak hewani, karena asam-asam lemak ini merangsang sintesis kolesterol dan menghambat perubahannya menjadi garam empedu. Sebaliknya, ingesti asam lemak *polyunsaturated*, asam lemak dominan di sebagian besar tumbuhan, cenderung menurunkan kadar kolesterol darah dengan meningkatkan eliminasi kolesterol dan garam empedu yang berasal dari kolesterol di feses.

Faktor Risiko Lain di Luar Kolesterol
Meskipun terdapat kaitan erat antara kolesterol dan penyakit jantung namun lebih dari separuh pasien dengan serangan jantung memperlihatkan profil kolesterol normal dan tanpa faktor risiko dikenal lainnya. Jelaslah, terdapat faktor-faktor lain yang berperan dalam pembentukan penyakit arteri koronaria pada para

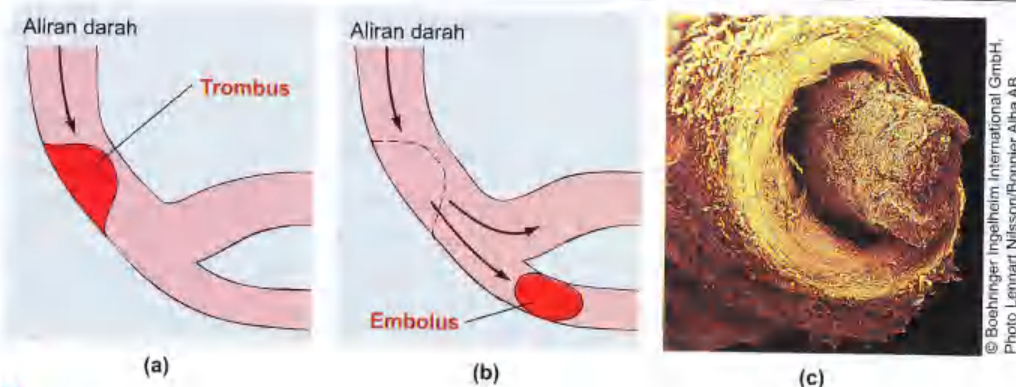
pasien ini. Faktor-faktor ini juga mungkin berperan dalam pembentukan aterosklerosis pada orang dengan kadar kolesterol yang buruk. Berikut ini adalah faktor-faktor risiko lain yang diperkirakan berperan besar:

- Peningkatan kadar asam amino **homosistein** dalam darah baru-baru ini diduga merupakan prediktor kuat untuk penyakit jantung, tanpa bergantung pada profil kolesterol/ lemak. Homosistein dibentuk sebagai produk antara selama metabolisme asam amino esensial dalam makanan *metionin*. Para peneliti percaya bahwa homosistein ikut berperan menyebabkan aterosklerosis dengan mendorong proliferasi sel otot polos vaskular, suatu tahap awal dalam pembentukan penyakit penyumbatan arteri ini. Selain itu, homosistein tampaknya merusak sel endotel dan mungkin menyebabkan oksidasi LDL, di mana keduanya dapat ikut berperan dalam pembentukan plak. Tiga vitamin B – *asam folat*, *vitamin B₁₂*, dan *vitamin B₆*, berperan penting dalam jalur-jalur yang membersihkan homosistein dari darah. Karena itu, vitamin-vitamin B ini diperlukan untuk menjaga kadar homosistein dalam kisaran aman.
- Petunjuk tentang peran peradangan pada pembentukan plak aterosklerotik berasal dari kenyataan bahwa orang dengan peningkatan kadar **protein C-reaktif**, suatu penanda peradangan dalam darah, memiliki risiko lebih besar mengalami penyakit arteri koronaria.

Dalam satu penelitian, orang dengan kadar protein C-reaktif yang tinggi memiliki kemungkinan tiga kali lebih besar terkena serangan jantung dalam 10 tahun berikutnya dibandingkan dengan orang yang kadar protein peradangannya ini rendah. Karena peradangan berperan penting dalam pembentukan aterosklerosis maka obat-obat anti inflamasi, misalnya aspirin, membantu mencegah serangan jantung. Selain itu, aspirin melindungi tubuh dari serangan jantung melalui perannya sebagai penghambat pembentukan bekuan darah.

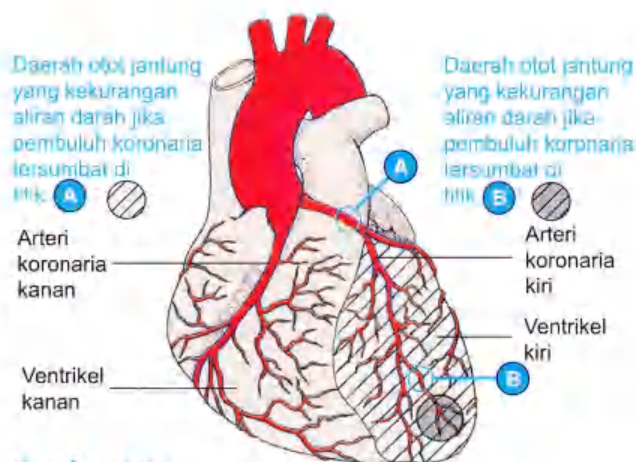
- Semakin banyak data yang menyiratkan bahwa suatu agen infeksi mungkin menjadi penyebab pada sejumlah kasus penyakit aterosklerosis. Di antara yang paling dicurigai adalah *Chlamydia pneumoniae* penyebab infeksi pernapasan, *virus herpes* penyebab penyakit gusi. Yang utama, jika kaitan antara infeksi dan penyakit arteri koronaria dapat dipastikan maka antibiotik dapat ditambahkan ke dalam rejimen strategi pencegahan penyakit jantung.

Seperti dapat anda lihat, hubungan antara aterosklerosis, kolesterol, dan faktor lain masih jauh dari jelas. Saat ini banyak dilakukan penelitian tentang penyakit kompleks ini, karena insidens aterosklerosis sedemikian tinggi dan konsekuensinya dapat menyebabkan kematian.



Gambar 9-30

Konsekuensi tromboembolisme. (a) Trombus dapat membesar secara bertahap sampai menyumbat total pembuluh di tempat tersebut. (b) Trombus dapat terlepas dari perlekatannya, membentuk embolus yang mungkin menyumbat total suatu pembuluh yang lebih kecil di hilir. (c) Foto mikroskop elektron memperlihatkan suatu pembuluh yang tersumbat total oleh lesi tromboembolik.



Gambar 9-31

Luas kerusakan miokardium sebagai fungsi dari ukuran pembuluh yang tersumbat

Serangan jantung memiliki empat kemungkinan hasil akhir: kematian mendadak, kematian tertunda akibat penyulit, pemulihan fungsional penuh, atau pemulihan dengan gangguan fungsi (Tabel 9-4).

PERSPEKTIF BAB INI: FOKUS PADA HOMEOSTASIS

Kelangsungan hidup bergantung pada penyaluran terus-menerus bahan-bahan yang dibutuhkan oleh semua sel tubuh dan pengeluaran terus-menerus bahan-bahan sisa yang dihasilkan oleh sel. Selain itu, berbagai pembawa pesan kimiawi regulatorik, misalnya hormon, harus diangkut dari tempat produksinya ke tempat kerjanya, di mana bahan-bahan tersebut mengontrol berbagai aktivitas, yang sebagian besar ditujukan untuk mempertahankan kestabilan lingkungan internal. Akhirnya, untuk mempertahankan suhu normal tubuh, kelebihan panas yang dihasilkan selama kontraksi otot harus dibawa ke kulit untuk dikeluarkan melalui permukaan tubuh.

Sistem sirkulasi ikut berperan dalam homeostasis dengan berfungsi sebagai sistem transpor tubuh. Sistem ini

memberi cara cepat untuk memindahkan bahan dari satu bagian tubuh ke bagian lain. Tanpa sistem sirkulasi, bahan-bahan penting tidak dapat mencapai tempat mereka dibutuhkan pada waktunya untuk menunjang berbagai aktivitas guna mempertahankan kehidupan. Sebagai contoh, O_2 akan memerlukan waktu berbulan-bulan sampai bertahun-tahun untuk berdifusi dari permukaan tubuh ke organ internal, namun melalui kerja pompa jantung darah dapat menyerap dan menyalurkan O_2 serta bahan lain ke semua sel dalam hitungan detik.

Jantung berfungsi sebagai pompa ganda yang mengedarkan secara terus-menerus darah antara paru, tempat O_2 diserap, dan jaringan tubuh lain yang menggunakan O_2 untuk menunjang berbagai reaksi kimia penghasil energi. Sewaktu darah dipompa melewati berbagai jaringan, bahan-bahan lain di luar O_2 juga dipertukarkan antara darah dan jaringan. Sebagai contoh, darah menyerap nutrisi sewaktu mengalir melalui organ pencernaan, dan jaringan lain mengambil nutrisi dari darah ketika darah melewatinya. Bahkan kelebihan panas diangkut oleh darah dari otot-otot yang aktif ke permukaan kulit tempat panas tersebut dikeluarkan ke lingkungan.

Meskipun semua jaringan tubuh secara terus-menerus bergantung pada aliran darah yang dipompa oleh jantung namun jantung itu sendiri adalah organ yang cukup independen. Jantung dapat memenuhi banyak dari kebutuhannya sendiri tanpa pengaruh luar. Kontraksi otot jantung dihasilkan oleh diri sendiri melalui proses-proses yang melibatkan perubahan permeabilitas ion. Mekanisme lokal di dalam jantung memastikan bahwa aliran darah ke otot jantung dalam keadaan normal memenuhi kebutuhan O_2 jantung. Selain itu, jantung memiliki kemampuan inheren untuk mengubah-ubah kekuatan kontraksinya, bergantung pada jumlah darah yang kembali padanya. Namun, jantung tidak bekerja seluruhnya secara otonom. Organ ini disarafi oleh sistem saraf otonom dan dipengaruhi oleh hormon epinefrin, di mana keduanya dapat mengubah-ubah kecepatan dan kontraktilitas jantung, bergantung pada kebutuhan tubuh akan penyaluran darah. Selain itu, seperti semua jaringan lainnya, sel-sel yang membentuk jantung bergantung pada sistem lain untuk mempertahankan lingkungan internal yang stabil tempat mereka dapat bertahan hidup dan berfungsi.

Tabel 9-4

Kemungkinan Hasil Akhir Infark Miokardium Akut (Serangan Jantung)

KEMATIAN MENDADAK	KEMATIAN TERTUNDA AKIBAT PENYULIT	PEMULIHAN FUNGSIONAL PENUH	PEMULIHAN DENGAN GANGGUAN FUNGSI
Gagal jantung akut karena jantung terlalu lemah untuk memompa darah secara efektif untuk menunjang jaringan tubuh Fibrilasi ventrikel fatal yang ditimbulkan oleh kerusakan jaringan penghantar khusus atau dipicu oleh kekurangan O_2	Ruptur mematikan dinding jantung yang mengalami degenerasi Gagal jantung kongestif yang semakin parah perlahan karena jantung yang melemah tidak mampu memompa keluar semua darah yang kembali padanya	Digantikannya daerah yang rusak dengan jaringan parut yang kuat disertai oleh pembesaran jaringan kontraktif yang tersisa untuk mengompensasi hilangnya otot jantung	Menetapnya defek fungsional permanen, misalnya bradikardia atau blok hantaran, akibat kerusakan jaringan otoritmik atau penghantar yang tidak dapat diganti

RINGKASAN BAB

Pendahuluan (h. 327-328)

- Sistem sirkulasi adalah sistem transpor tubuh.
- Tiga komponen dasar sistem sirkulasi adalah jantung (pompa), pembuluh darah (saluran), dan darah (medium transpor).

Anatomi Jantung (h. 328-333)

- Jantung pada hakikatnya adalah suatu pompa ganda yang menghasilkan tekanan pendorong bagi darah untuk mengalir melalui sirkulasi paru dan sistemik. (*Lihatlah Gambar 9-1 dan 9-2*).
- Jantung memiliki empat rongga: masing-masing paruh jantung terdiri dari satu atrium, atau rongga masukan vena, dan satu ventrikel, atau rongga keluaran arteri. (*Lihatlah Gambar 9-2 dan 9-4*).
- Empat katup jantung mengalirkan darah ke arah yang benar dan mencegah darah mengalir balik. (*Lihatlah Gambar 9-3, 9-4, dan 9-5*).
- Kontraksi serat-serat otot jantung yang tersusun spiral menghasilkan efek memeras yang penting agar pemompaan efisien. Yang juga penting untuk efisiensi pemompaan adalah bahwa serat-serat otot di masing-masing rongga berfungsi sebagai satu sinsitium fungsional, berkontraksi sebagai unit terpadu. (*Lihatlah Gambar 9-6*).

Aktivitas Listrik Jantung (h. 333-344)

- Jantung bersifat *self-excitabile*, memicu sendiri kontraksi ritmiknya.
- Sel-sel otoritmik membentuk 1% dari sel otot jantung; sel-sel ini tidak berkontraksi tetapi khusus memulai dan menghantarkan potensial aksi. Sel otoritmik memperlihatkan potensial pemacu, suatu pergeseran lambat menuju potensial ambang, akibat hubungan kompleks berbagai perubahan inheren pada perpindahan ion menembus membran. (*Lihatlah Gambar 9-7*). Sembilan puluh sembilan persen sel jantung lainnya adalah sel kontraktil yang berkontraksi sebagai respons terhadap penyebaran potensial aksi yang dimulai oleh sel otoritmik.
- Impuls jantung berasal dari nodus SA, yaitu pemacu jantung yang memiliki kecepatan tertinggi depolarisasi spontan ke ambang. (*Lihatlah Tabel 9-1 dan Gambar 9-8 dan 9-9*).
- Setelah terbentuk, potensial aksi menyebar ke seluruh atrium kanan dan kiri, sebagian difasilitasi oleh jalur penghantar khusus tetapi sebagian besar karena penyebaran impuls dari sel ke sel melalui taut celah. (*Lihatlah Gambar 9-8 dan 9-10*).
- Impuls berjalan dari atrium ke dalam ventrikel melalui nodus AV, satu-satunya titik kontak listrik antara rongga-rongga tersebut. Potensial aksi tertunda sesaat di nodus AV, untuk memastikan bahwa kontraksi atrium mendahului kontraksi ventrikel agar pengisian ventrikel sempurna. (*Lihatlah Gambar 9-8 dan 9-10*).
- Impuls kemudian merambat cepat menuruni sekat antar-ventrikel melalui berkas His dan cepat menyebar ke seluruh miokardium melalui serat Purkinje. Sel-sel ventrikel

sisanya diaktifkan oleh penyebaran impuls dari sel ke sel melalui taut celah. (*Lihatlah Gambar 9-8 dan 9-10*).

- Karena itu, atrium berkontraksi sebagai satu kesatuan, diikuti setelah suatu jeda singkat oleh kontraksi ventrikel terpadu.
- Potensial aksi sel-sel kontraktil jantung memperlihatkan fase positif berkepanjangan, atau fase datar, disertai oleh periode kontraksi yang lama, untuk memastikan waktu ejeksi yang memadai. Fase datar ini terutama disebabkan oleh pengaktifan saluran Ca^{2+} tipe L lambat. (*Lihatlah Gambar 9-11*).
- Masuknya Ca^{2+} melalui saluran tipe L di tubulus T memicu pelepasan Ca^{2+} yang jauh lebih banyak dari retikulum sarkoplasma. Pelepasan Ca^{2+} yang diinduksi oleh Ca^{2+} ini menyebabkan siklus jembatan silang dan kontraksi. (*Lihatlah Gambar 9-12*).
- Adanya periode refrakter yang lama dan fase datar yang berkepanjangan menyebabkan penjumlahan dan tetanus otot jantung tidak mungkin terjadi. Hal ini memastikan bahwa terdapat periode kontraksi dan relaksasi yang bergantian yang esensial bagi pemompaan darah. (*Lihatlah Gambar 9-13*).
- Penyebaran aktivitas listrik ke seluruh jantung dapat direkam dari permukaan tubuh. Rekaman ini (EKG) dapat memberi informasi bermanfaat tentang status jantung. (*Lihatlah Gambar 9-14, 9-15, dan 9-16*).

Proses Mekanis Siklus Jantung (h. 344-349)

- Siklus jantung terdiri dari tiga proses penting:
 1. Pembentukan aktivitas listrik sewaktu jantung secara otoritmik mengalami depolarisasi dan repolarisasi.
 2. Aktivitas mekanis yang terdiri dari periode sistol (kontraksi dan pengosongan) dan diastol (relaksasi dan pengisian) bergantian, yang dipicu oleh siklus listrik ritmis.
 3. Aliran terarah darah melalui rongga-rongga jantung, dituntun oleh pembukaan dan penutupan katup yang dipicu oleh perubahan tekanan yang dihasilkan oleh aktivitas mekanis.
- Penutupan katup menimbulkan dua bunyi jantung normal. Bunyi jantung pertama disebabkan oleh penutupan katup atrioventrikel (AV) dan menandakan awitan sistol ventrikel. Bunyi jantung kedua disebabkan oleh penutupan katup aorta dan pulmonalis pada awitan diastol.
- Kurva tekanan atrium tetap rendah sepanjang siklus jantung, dengan hanya fluktuasi ringan (normalnya bervariasi antara 0 dan 8 mm Hg). Kurva tekanan aorta tetap tinggi sepanjang waktu, dengan fluktuasi moderat (normalnya bervariasi antara tekanan sistolik 120 mm Hg dan tekanan diastolik 80 mm Hg). Kurva tekanan ventrikel berfluktuasi drastis, karena tekanan ventrikel harus di bawah tekanan atrium yang rendah sewaktu diastol agar katup AV membuka dan ventrikel terisi; dan untuk memaksa katup aorta terbuka agar ventrikel dapat mengosongkan isinya, tekanan ventrikel harus di atas tekanan aorta yang

tinggi selama sistol. Karena itu, tekanan ventrikel dalam keadaan normal bervariasi dari 0 mm Hg sewaktu diastol hingga sedikit di atas 120 mm Hg sewaktu sistol. (*Lihatlah Gambar 9-17*).

- Volume diastolik akhir adalah jumlah darah di ventrikel ketika pengisian telah tuntas pada akhir diastol. Volume sistolik akhir adalah jumlah darah yang tersisa di ventrikel ketika penyemprotan darah telah selesai pada akhir sistol. Isi sekuncup (stroke volume) adalah jumlah darah yang dipompa keluar oleh masing-masing ventrikel setiap kali berdenyut. (*Lihatlah Gambar 9-17*).
- Gangguan fungsi katup menyebabkan turbulensi aliran darah, yang terdengar sebagai murmur (bising) jantung. Kelainan katup dapat berupa stenosis dan tidak membuka sempurna atau insufisiensi dan tidak menutup sempurna. (*Lihatlah Tabel 9-2*).

Curah Jantung dan Kontrolnya (h. 349-357)

- Curah jantung, jumlah darah yang disemprotkan oleh masing-masing ventrikel setiap menit, ditentukan oleh kecepatan jantung kali isi sekuncup. (*Lihatlah Gambar 9-25*).
- Kecepatan jantung bervariasi sesuai perubahan keseimbangan pengaruh parasimpatis dan simpatis pada nodus SA. Stimulasi parasimpatis memperlambat kecepatan jantung, dan stimulasi simpatis mempercepatnya. (*Lihatlah Gambar 9-20 dan Tabel 9-3*).

- Isi sekuncup bergantung pada (1) tingkat pengisian ventrikel, dengan peningkatan volume diastolik akhir menyebabkan peningkatan isi sekuncup melalui hubungan panjang-tegangan (hukum Frank-Starling untuk jantung, suatu bentuk kontrol instrinsik); dan (2) tingkat stimulasi simpatis, dengan peningkatan stimulasi simpatis menyebabkan peningkatan kontraktilitas jantung, yaitu peningkatan kekuatan kontraksi dan peningkatan isi sekuncup pada volume diastolik akhir yang sama (kontrol ekstrinsik). (*Lihatlah Gambar 9-21 sampai 9-24*).

Nutrisi Otot Jantung (h. 357-363)

- Otot jantung diberi oksigen dan nutrisi oleh darah yang disampaikan kepadanya melalui sirkulasi koronaria, bukan dari darah di dalam rongga-rongga jantung itu sendiri.
- Sebagian besar darah koronaria mengalir sewaktu diastol, karena sewaktu sistol otot jantung yang berkontraksi menekan pembuluh-pembuluh koronaria. (*Lihatlah Gambar 9-27*).
- Aliran darah koronaria normalnya bervariasi untuk mengimbangi kebutuhan oksigen jantung. (*Lihatlah Gambar 9-28*).
- Aliran darah koronaria dapat berkurang akibat terbentuknya plak aterosklerotik, yang dapat menyebabkan penyakit jantung iskemik yang keparahannya bervariasi dari nyeri dada ringan saat olahraga hingga serangan jantung yang mematikan. (*Lihatlah Gambar 9-29 sampai 9-31 serta Tabel 9-4*).

SOAL LATIHAN

Pertanyaan Obyektif (Jawaban di h. A-49)

1. ... adalah kecepatan jantung yang lambat abnormal, sementara ... adalah kecepatan jantung yang tinggi.
2. Kaitan yang memadukan aliran darah koronaria dengan kebutuhan oksigen miokardium adalah ...
3. Sel-sel otot jantung yang berdekatan disatukan ujung ke ujung melalui struktur khusus yang dinamai ..., yang mengandung dua jenis taut membran: ... dan ...
4. Jantung terletak di separuh kiri rongga dada. (*Benar atau salah?*)
5. Atrium dan ventrikel masing-masing bekerja sebagai suatu sinsitium fungsional. (*Benar atau salah?*)
6. Satu-satunya titik kontak listrik antara atrium dan ventrikel adalah cincin rangka fibrosa. (*Benar atau salah?*)
7. Ventrikel kiri adalah pompa yang lebih kuat daripada ventrikel kanan karena diperlukan lebih banyak darah untuk memasok jaringan tubuh daripada ke paru. (*Benar atau salah?*)
8. Mana dari yang berikut merupakan rangkaian eksitasi jantung yang tepat?
 - a. Nodus SA → nodus AV → miokardium atrium → berkas His → serabut Purkinje → miokardium ventrikel
 - b. Nodus SA → miokardium atrium → nodus AV → berkas His → miokardium ventrikel → serabut Purkinje
 - c. Nodus SA → miokardium atrium → miokardium ventrikel → nodus AV → berkas His → serabut Purkinje
 - d. Nodus SA → miokardium atrium → nodus AV → berkas His → serabut Purkinje → miokardium ventrikel
9. Stimulasi jantung oleh simpatis
 - a. meningkatkan kecepatan jantung
 - b. meningkatkan kontraktilitas otot jantung
 - c. menggeser kurva Frank-Starling ke kiri
 - d. (a) dan (b)
 - e. semua benar
10. Berapa persentase pengisian ventrikel yang normalnya tercapai sebelum kontraksi atrium dimulai?
 - a. 0%
 - b. 20%
 - c. 50%
 - d. 80%
 - e. 100%
11. Cocokkan yang berikut:

1. mencegah aliran balik darah dari ventrikel ke atrium 2. menerima darah miskin O₂ dari vena kava 3. memompa darah miskin O₂ ke dalam arteri pulmonalis 4. memompa darah kaya O₂ ke dalam aorta	a. katup AV b. katup semilunar c. atrium kiri d. ventrikel kiri e. atrium kanan f. ventrikel kanan
--	---

5. mencegah aliran balik darah dari arteri ke dalam ventrikel
6. menerima darah kaya O_2 dari vena pulmonalis
12. Lingkari pilihan yang benar di masing-masing soal untuk melengkapi pernyataan: Bunyi jantung pertama berkaitan dengan penutupan katup (*AV/semilunar*) dan menandakan dimulainya (*sistol/diastol*), sedangkan bunyi jantung kedua berkaitan dengan penutupan katup (*AV/semilunar*) dan menandakan awitan (*sistol/diastol*).
13. Lingkari pilihan yang benar di masing-masing soal untuk melengkapi pernyataan: Selama pengisian ventrikel, tekanan ventrikel harus (*lebih besar/lebih kecil daripada*) tekanan atrium, sementara selama penyemprotan ventrikel tekanan ventrikel harus (*lebih besar/lebih kecil daripada*) tekanan aorta. Tekanan atrium selalu (*lebih besar/lebih kecil daripada*) tekanan aorta. Selama kontraksi dan relaksasi ventrikel isovolumetrik, tekanan ventrikel (*lebih besar/lebih kecil daripada*) tekanan atrium dan (*lebih besar/lebih kecil daripada*) tekanan aorta.
8. Mengapa tetanus otot jantung tidak mungkin terjadi? Mengapa ketidakmampuan ini menguntungkan?
9. Gambar dan beri label bentuk-bentuk gelombang pada EKG normal! Proses listrik apa yang diwakili oleh masing-masing komponen EKG?
10. Jelaskan proses mekanis (yaitu, perubahan tekanan, perubahan volume, aktivitas katup, dan bunyi jantung) siklus jantung! Kaitkan proses mekanis siklus jantung dengan perubahan aktivitas listrik!
11. Bedakan antara katup stenotik dan insufisien!
12. Definisikan hal berikut: *volume diastolik akhir*, *volume sistolik akhir*, *isi sekuncup*, *kecepatan jantung*, *curah jantung*, dan *cadangan jantung*.
13. Bahaslah kontrol sistem saraf atas kecepatan jantung!
14. Jelaskan kontrol intrinsik dan ekstrinsik isi sekuncup!
15. Bagaimana otot jantung mendapat darah? Mengapa jantung menerima sebagian besar pasokan darahnya sendiri sewaktu diastol?
16. Apa perubahan patologi dan konsekuensi penyakit arteri koronaria?
17. Bahaslah sumber, transpor, dan eliminasi kolesterol di tubuh! Bedakan antara kolesterol "baik" dan kolesterol "jahat"!

Pertanyaan Esai

1. Apa tiga komponen dasar sistem sirkulasi?
2. Ikutilah perjalanan satu tetes darah melalui satu sirkuit penuh sistem sirkulasi!
3. Jelaskan lokasi dan fungsi keempat katup jantung! Apa yang menahan agar katup-katup ini tidak berbalik (evers)?
4. Sebutkan tiga lapisan dinding jantung! Jelaskan gambaran khas struktur dan susunan sel otot jantung! Apa dua jenis khusus sel otot jantung?
5. Mengapa nodus SA adalah pemacu jantung?
6. Jelaskan penyebaran normal eksitasi jantung! Apa makna penundaan nodus AV? Mengapa sistem hantaran ventrikel penting?
7. Bandingkan perubahan potensial membran yang berkaitan dengan potensial aksi di sel pemacu nodus

Latihan Kuantitatif (Solusi di h. A-49)

1. Selama olah raga berat, curah jantung seorang atlet terlatih dapat meningkat menjadi 40 liter per menit. Jika isi sekuncup tidak dapat meningkat di atas nilai normal 70 ml, berapa kecepatan jantung yang diperlukan untuk mencapai curah jantung sebesar ini? Apakah kecepatan jantung tersebut mungkin secara fisiologis?
2. Berapa banyak darah yang tersisa di jantung setelah sistol jika isi sekuncup 85 ml dan volume diastolik akhir 125 ml?

UNTUK DIRENUNGKAN

(Penjelasan di h. A-49)

1. Isi sekuncup yang disempatkan pada denyut jantung berikutnya setelah suatu kontraksi ventrikel prematur (KVP) biasanya lebih besar daripada normal. Dapatkah anda menjelaskannya? (*Petunjuk: Pada kecepatan jantung tertentu, interval antara KVP dan denyut normal berikutnya lebih lama daripada interval antara dua denyut normal*).
2. Atlet terlatih biasanya memiliki kecepatan jantung saat istirahat yang lebih rendah daripada orang normal (misalnya, 50 denyut/mnt pada seorang atlet dibandingkan 70 denyut/mnt pada orang yang jarang beraktivitas fisik). Dengan mempertimbangkan bahwa curah jantung istirahat adalah 5000 ml/mnt pada atlet dan orang biasa, apa penyebab bradikardia pada atlet ini?
3. Selama kehidupan masa janin, karena resistensi yang sangat besar yang ditimbulkan oleh paru yang kolaps dan nonfungsional, tekanan di separuh kanan jantung dan sirkulasi paru lebih tinggi daripada tekanan di separuh kiri jantung dan sirkulasi sistemik, suatu keadaan yang berubah sebaliknya setelah lahir. Juga di janin, terdapat suatu pembuluh yang dinamai **duktus arteriosus** menghubungkan arteri pulmonalis dan aorta ketika kedua pembuluh besar ini meninggalkan jantung. Darah yang dipompa keluar oleh jantung ke dalam sirkulasi paru dipirau (dialihkan) dari arteri pulmonalis ke dalam aorta melalui duktus arteriosus, memintas paru nonfungsional tersebut. Gaya apa yang mendorong darah mengalir melalui duktus arteriosus dalam arah ini?

Saat lahir, duktus arteriosus normalnya menutup dan akhirnya berdegenerasi menjadi untaian ligamentosa tipis. Kadang-kadang pembuluh pintas ini tidak menutup dengan benar sehingga terbentuk *duktus arteriosus paten* (terbuka). Ke mana arah aliran darah melalui duktus arteriosus paten ini? Apa kemungkinan akibat yang menurut anda dapat terjadi akibat aliran darah ini?

4. Melalui mekanisme regulatorik apa sebuah jantung cangkakan, yang tidak memiliki persarafan apapun, menyesuaikan curah jantung untuk memenuhi kebutuhan tubuh yang berubah-ubah?
5. Terdapat dua cabang berkas His, cabang berkas kanan dan kiri, masing-masing turun ke masing-masing sisi

sekat antarventrikel (lihat Gambar 9-8, h. 335). Kadang-kadang, hantaran melalui salah satu dari cabang ini terhambat (apa yang disebut sebagai *bundle branch block*, blok cabang berkas). Dalam hal ini, gelombang eksitasi menyebar dari terminal cabang yang utuh dan akhirnya mendepolarisasi seluruh ventrikel, tetapi ventrikel yang terstimulasi normal mengalami depolarisasi jauh lebih cepat daripada ventrikel di sisi cabang berkas yang defektif tersebut. Sebagai contoh, jika cabang berkas kiri terhambat, ventrikel kanan akan mengalami depolarisasi sempurna dua sampai tiga kali lebih cepat daripada ventrikel kiri. Bagaimana defek ini mempengaruhi bunyi jantung?

KASUS KLINIS

(Penjelasan di h. A-50)

Pada suatu pemeriksaan fisik, kecepatan jantung Rachel B terlalu tinggi dan sangat ireguler. Selain itu, kecepatan jantungnya, seperti ditentukan secara langsung dengan mendengar jantungnya memakai stetoskop, melebihi kecepatan nadi yang diukur bersamaan di pergelangan tangannya. Tidak ada gelombang P yang nyata yang terdeteksi pada EKG

Rachel. Kompleks QRS normal bentuknya tetapi muncul secara sporadis. Berdasarkan temuan-temuan ini, apa kemungkinan besar diagnosis kondisi Rachel ini? Jelaskan mengapa kondisi ini ditandai oleh denyut jantung yang cepat ireguler. Apakah curah jantung akan sangat terganggu oleh kondisi ini? Mengapa atau mengapa tidak? Apa penyebab defisit denyut ini?

SUMBER BACAAN PHYSIOEDGE

Situs PhysioEdge

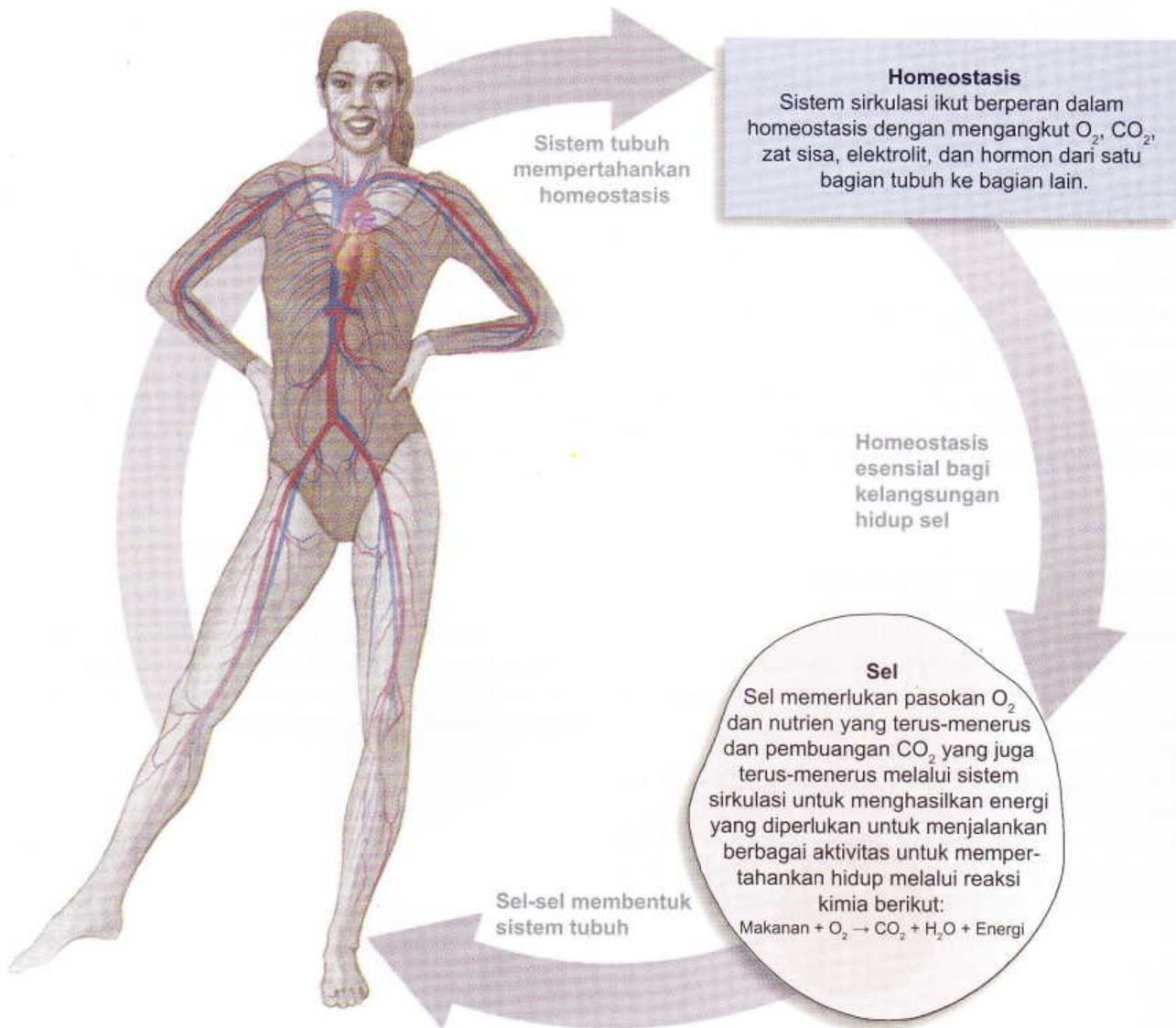
Situs untuk buku ini berisi banyak alat bantu belajar yang bermanfaat, serta banyak petunjuk untuk bahan bacaan lebih lanjut dan riset. Masuklah ke:

<http://biology.brookscole.com/sherwoodhp6>

Pilihlah *Chapter 9* dari menu *drop-down* atau klik salah satu dari banyak pilihan, termasuk **Case Histories**, yang memperkenalkan aspek-aspek klinis fisiologi manusia. Untuk bab ini periksalah: **Case Histories 7: Why Am I So Tired?**; **9: Endocarditis**; **10: Blue Baby**; dan **11: Congestive Heart Failure**.

Untuk anjuran bacaan, konsultasilah ke **InfoTrac® College Edition/Research** di situs PhysioEdge atau pergi langsung ke InfoTrac College Edition, perpustakaan riset *on-line* anda di: <http://infotrac.thomsonlearning.com>

Sistem Kardiovaskular (Pembuluh Darah)



Sistem sirkulasi berperan dalam homeostasis dengan berfungsi sebagai sistem transpor tubuh. Pembuluh darah mengangkut dan mendistribusikan darah yang dipompa melaluinya oleh jantung untuk memenuhi kebutuhan tubuh akan O_2 dan nutrien, pembuangan zat sisa, dan penyampaian sinyal hormon. **Arteri** yang sangat elastik mengangkut darah dari jantung ke organ dan berfungsi sebagai reservoir tekanan untuk terus mendorong darah maju ketika jantung relaksasi dan sedang terisi. **Tekanan darah arteri rata** diatur secara ketat untuk menjamin penyaluran darah yang adekuat ke organ-organ. Jumlah darah yang mengalir melalui suatu

organ bergantung pada kaliber (diameter internal) **arteriol** yang banyak mengandung otot yang mendarahi organ tersebut. Kaliber arteriol berada di bawah kontrol sehingga curah jantung dapat secara terus-menerus disesuaikan untuk memenuhi kebutuhan tubuh pada saat tersebut. **Kapiler** yang berdinding tipis dan berpori adalah tempat pertukaran sebenarnya antara darah dan sel jaringan sekitar. **Vena** yang sangat mudah diregangkan mengembalikan darah dari organ ke jantung dan juga berfungsi sebagai tempat cadangan darah.

Prakata

TUJUAN, FILOSOFI, DAN TEMA

Tujuan saya menulis buku teks fisiologi tidak hanya untuk membantu mahasiswa belajar bagaimana tubuh bekerja, namun juga untuk meyalurkan minat saya yang besar terhadap mata kuliah ini. Saya telah mengajar fisiologi sejak pertengahan tahun 1960-an dan tetap terpesona dengan efisiensi fungsi tubuh serta seluk-beluknya yang ajaib. Sebagian besar kita, bahkan bayi, memiliki keingintahuan yang alami tentang bagaimana tubuh kita bekerja. Ketika seorang bayi mengetahui untuk pertama kalinya bahwa ia mampu mengendalikan tangannya sendiri, ia menjadi sangat tertarik dan menghabiskan waktu berjam-jam untuk menggerak-gerakkan tangannya di depan wajahnya. Tidak ada mesin yang dapat mengambil alih fungsi alami tubuh yang paling kecil sekalipun secara efektif. Dengan memanfaatkan keingintahuan alami mahasiswa tentang diri mereka sendiri, saya mencoba menjadikan fisiologi sebagai mata kuliah yang dapat mereka pelajari dengan menyenangkan.

Akan tetapi, mata kuliah yang paling menarik sekali pun dapat menjadi sulit dimengerti jika tidak disajikan secara efektif. Untuk itu, buku ini tidak dijejali dengan rincian yang tidak penting serta mempunyai format yang logis dan mudah dimengerti dengan penekanan bagaimana masing-masing konsep merupakan suatu bagian integral dari keseluruhan materi kuliah. Amat sering, mahasiswa memandang komponen-komponen fisiologi secara terpisah-pisah; dengan memahami bagaimana masing-masing komponen saling bergantung satu sama lain, seorang mahasiswa dapat memahami bahwa fungsi tubuh manusia terintegrasi. Buku teks ini menekankan berbagai mekanisme fungsi tubuh mulai dari sel sampai ke sistem tubuh dan disusun mengitari tema sentral homeostasis—bagaimana tubuh memenuhi berbagai kebutuhan yang selalu berubah sambil menjaga kestabilan internal yang diperlukan agar semua sel dan organ berfungsi.

Buku teks ini ditulis bersama dengan para mahasiswa S1 yang, di benaknya, tengah mempersiapkan karir di bidang kesehatan. Pendekatan dan kedalamannya juga cocok untuk mahasiswa S1 lainnya. Karena buku ini memang ditujukan sebagai buku teks pengantar dan, untuk sebagian besar mahasiswa, mungkin merupakan satu-satunya teks fisiologi formal

mereka baca, semua aspek fisiologi dibahas yang umum tetapi, bila dipandang penting, kedalaman materi tidak dikorbankan. Cakupan buku ini telah dibatasi dengan pemilihan materi yang relevan secara arif sehingga layak diharapkan dapat dicerna oleh seorang mahasiswa dalam satu semester kuliah fisiologi. Pemilihan materi didasarkan atas “yang penting diketahui”, bukan sekedar karena suatu fakta tertentu wajib diketahui. Dengan kata lain, isi buku dibatasi pada informasi relevan yang diperlukan untuk memahami konsep fisiologi dasar serta menjadikannya sebagai pondasi untuk karir di masa depan sebagai profesional kesehatan.

Dengan mempertimbangkan orientasi klinis untuk sebagian besar mahasiswa, metodologi penelitian dan data tidak ditekankan, walaupun materi yang disajikan berdasarkan bukti terbaru. Informasi baru dari penemuan mutakhir telah dimasukkan ke dalam semua bab. Mahasiswa boleh yakin tentang ketepatanwaktuan dan keakuratan materi yang disajikan. Beberapa ide dan hipotesis yang kontroversial disajikan sebagai ilustrasi bahwa fisiologi adalah suatu disiplin yang dinamis dan terus berubah.

Untuk terus mengikuti kemajuan ilmu kesehatan yang cepat pada masa sekarang ini, mahasiswa di bidang profesi kesehatan harus dapat membangun pemahaman konseptual mereka tentang fisiologi; kalau tidak, mereka hanya mengingat fakta-fakta tertentu yang akan segera ketinggalan zaman. Untuk itu, buku teks ini dirancang untuk meningkatkan pemahaman mengenai prinsip dan konsep dasar fisiologi, bukan untuk menghafal aneka perincian. Buku teks ini ditulis dengan bahasa yang sederhana dan lugas, dan sudah benar-benar diupayakan agar nyaman dibaca melalui transisi yang mulus, penalaran yang logis, serta integrasi gagasan di sepanjang buku ini.

Karena fungsi sebuah organ bergantung pada konstruksi organ tersebut, anatomi yang cukup relevan juga diintegrasikan ke dalam teks untuk membuat hubungan yang tak terpisahkan antara bentuk dan fungsi menjadi bermakna.

ORGANISASI

Tidak ada pengorganisasian yang ideal untuk proses-proses fisiologi menjadi suatu urutan logis. Dengan urutan yang

saya pilih untuk buku ini, sebagian besar bab ditulis berdasarkan materi yang disajikan pada bab sebelumnya, namun masing-masing bab didesain berdiri sendiri, sehingga pengajar dapat fleksibel merancang kurikulum. Fleksibilitas ini didukung oleh referensi-silang ke materi yang berhubungan pada bab lainnya. Referensi-silang ini memungkinkan mahasiswa dengan cepat mengingat kembali materi yang telah dipelajari, atau jika ingin, mempelajari materi tertentu lebih dalam.

Alur umumnya adalah dari informasi latar belakang pengantar mengenai sel ke jaringan peka rangsang ke sistem organ. Saya mencoba memberikan transisi yang logis dari satu bab ke bab berikutnya. Sebagai contoh, Bab 8, "Fisiologi Otot," diakhiri dengan pembahasan tentang otot jantung, yang akan dibahas di Bab 9, "Fisiologi Jantung." Bahkan untuk topik-topik yang tampaknya tidak berhubungan, seperti Bab 12, "Pertahanan Tubuh," dan Bab 13, "Sistem Pernapasan," tetap dihubungkan. Dalam hal ini, Bab 12 diakhiri dengan pembahasan mengenai mekanisme pertahanan pernapasan.

Beberapa fitur organisasional perlu disebutkan secara spesifik. Keputusan yang paling sulit dalam mengorganisasikan buku ini adalah penempatan materi endokrin. Bab tentang sistem saraf dan endokrin memang pantas ditempatkan berdekatan karena kedua sistem ini berperan sebagai sistem pengaturan utama tubuh. Akan tetapi, penempatan bab sistem endokrin setelah pembahasan tentang sistem saraf (Bab 5 sampai 7) akan memunculkan dua masalah. Pertama, urutan ini akan mengganggu alur logis materi yang berhubungan dengan jaringan peka rangsang. Kedua, pentingnya sistem endokrin tidak akan dipahami secara mendalam jika mahasiswa diberi latar belakang yang penting lebih dahulu untuk memahami peran sistem ini dalam mempertahankan homeostasis.

Solusi saya untuk dilema ini adalah membuat bab komparatif baru, "Prinsip Komunikasi Saraf dan Hormon" (Bab 4). Bab ini memperkenalkan lebih dahulu mekanisme yang mendasari kerja saraf dan hormon, sebelum sistem saraf dan hormon spesifik dibahas di bab selanjutnya. Topik dalam bab ini mencakup komunikasi interseluler dan transduksi sinyal (sebelumnya di Bab 3); potensial berjenjang, potensial aksi, sinaps, dan integrasi neuron (sebelumnya topik-topik ini saja pada Bab 4); fitur molekuler/biokimiawi/seluler kerja hormon (sebelumnya di Bab 18). Jadi, bab ini membahas secara bersamaan persamaan dan perbedaan bagaimana sel saraf dan sel endokrin berkomunikasi dengan sel lainnya untuk melaksanakan peran regulasinya. Berdasarkan atas perbedaan cara kerja sel saraf dan endokrin tersebut, bagian akhir bab baru ini membandingkan—secara umum—bagaimana sistem saraf dan endokrin berbeda sebagai sistem regulasi (sebelumnya di Bab 5). Bab 5 kemudian dimulai dengan sistem saraf, yang membentuk hubungan yang apik antara Bab 4 dan 5. subsequently

Hormon-hormon spesifik selanjutnya dibicarakan di bab-bab yang sesuai, seperti vasopresin dan aldosteron di bab tentang ginjal dan keseimbangan cairan. Sebagian besar metabolisme-antara (*intermediary metabolism*) untuk ber-

bagai molekul nutrien yang diserap berada di bawah kontrol endokrin, sehingga menciptakan pengait antara pencernaan (Bab 16) serta keseimbangan energi (Bab 17) dan bab-bab endokrin. Bab 18, "Kelenjar Endokrin Sentral," dan Bab 19, "Kelenjar Endokrin Perifer," mengumpulkan topik sumber, fungsi, dan kontrol sekresi endokrin spesifik serta menjadi puncak penyimpul/ penyatu untuk fungsi tubuh yang bersifat homeostasis. Akhirnya, berdasarkan atas hormon gonadotropik yang diperkenalkan di Bab 18, bab 20 keluar dari tema homeostasis untuk berfokus kepada fisiologi reproduksi.

Di samping penataan ulang sistem hormon dan endokrin, fitur-fitur organisasional lain memang unik untuk buku ini. Misalnya, tidak seperti buku teks fisiologi lainnya, kulit dimasukkan ke bab pertahanan tubuh, atas pertimbangan fungsi imun kulit yang baru-baru ini diketahui. Pembahasan mengenai tulang juga lebih banyak dibahas di dalam bab endokrin, daripada yang sering dijumpai di buku teks fisiologi dasar lainnya, terutama yang berkaitan dengan kontrol hormon terhadap pertumbuhan tulang dan peran dinamik tulang dalam metabolisme kalsium.

Berangkat dari pengelompokan tradisional untuk materi dalam beberapa topik penting, topik-topik yang sering terabaikan atau terkubur di dalam bab-bab yang membahas masalah lain dapat dibicarakan lebih bebas dan lebih luas. Sebagai contoh, satu bab tersendiri (Bab 15) membahas tentang keseimbangan cairan serta pengaturan asam-basa. Topik ini sering terselip di dalam bab ginjal. Contoh lain adalah pengelompokan sistem saraf otonom, neuron motorik, dan taut neuromuskular dalam bab tersendiri tentang divisi eferen sistem saraf perifer, yang membentuk penghubung antara bab-bab sistem saraf dan bab otot. Contoh yang lain lagi adalah pengelompokan keseimbangan energi dan pengaturan suhu ke dalam bab tersendiri.

Walaupun ada alasan untuk memasukkan berbagai aspek fisiologi dengan cara seperti di atas, cara ini bukan satu-satunya cara yang logis untuk menyajikan topik-topik tersebut. Masing-masing bab dapat berdiri sendiri, terutama dengan referensi-silang yang diberikan, sehingga urutan penyampaian materi dapat diubah-ubah sesuai kebijakan pengajar. Beberapa bab bahkan dapat dihilangkan, tergantung kebutuhan dan minat mahasiswa atau jam kuliah yang terbatas. Misalnya, penjelasan sekilas fungsi pertahanan leukosit terdapat di dalam bab darah, sehingga seorang pengajar dapat menghilangkan penjelasan yang lebih terperinci tentang pertahanan imun pada Bab 12. Hal serupa, pembahasan yang mendalam tentang topik-topik di Bab 2, 6, 15, 17, dan 19 dapat dipilih-pilih tanpa mengorbankan apresiasi umum mahasiswa terhadap fisiologi dengan pendekatan sistem.

FITUR TEKS DAN ALAT BANTU BELAJAR

■ Penerapan tema perspektif homeostasis

Gambaran model homeostatik yang unik, mudah diikuti, dan menunjukkan hubungan antara sel, sistem, dan home-

ostasis dikembangkan di bab pengantar dan ditampilkan di sampul depan bagian dalam sebagai referensi cepat. Masing-masing bab diawali dengan model ini dalam versi yang dirancang secara khusus, diikuti oleh pendahuluan singkat yang menekankan bagaimana sistem tubuh yang dibahas di bab tersebut secara fungsional menyatu dengan tubuh secara keseluruhan. Fitur pembuka ini dirancang untuk mengarahkan mahasiswa ke aspek homeostasis materi yang akan dibahas. Kemudian, pada penutup setiap bab, **Perspektif Bab Ini: Fokus pada Homeostasis** membantu mahasiswa memandang bagaimana bagian tubuh yang baru saja dibahas berkontribusi dalam homeostasis. Fitur penutup ini, model homeostatik pembuka, dan komentar dalam pendahuluan dirancang untuk mempermudah pemahaman mahasiswa tentang interaksi dan saling ketergantungan sistem tubuh, walaupun masing-masing sistem dibahas secara terpisah.

■ Analogi

Banyak analogi dan pengalaman sehari-hari dimuat untuk membantu mahasiswa menghubungkan berbagai konsep fisiologi yang disajikan. Sebagian besar alat yang berguna ini banyak diambil dari pengalaman mengajar saya selama empat dekade. Dengan mengetahui bagian mana yang paling banyak menyebabkan kesulitan pada mahasiswa, saya mencoba mengembangkan tautan-tautan untuk membantu mereka menghubungkan materi baru dengan sesuatu yang telah mereka kenal sebelumnya.

■ Patofisiologi dan cakupan klinis

Cara lain yang efektif untuk mempertahankan minat mahasiswa adalah membantu mereka menyadari bahwa mereka sedang mempelajari materi yang berguna dan dapat diterapkan. Karena sebagian besar mahasiswa yang membaca buku teks ini akan berkarir di bidang kesehatan, sering-sering mengacu kepada patofisiologi dan fisiologi klinis menunjukkan relevansi isi buku ini dengan tujuan karir profesional mereka. Untuk pertama kali, **Catatan Klinis** menandai materi yang relevan secara klinis, yang terintegrasi pada teks.

■ Fitur boks

Dua jenis fitur boks diintegrasikan ke dalam setiap bab. Boks **Konsep, Tantangan, dan Kontroversi** memperkenalkan mahasiswa kepada informasi yang sangat menarik dan sangat relevan tentang berbagai topik seperti penelitian sel punca, akupunktur, temuan-temuan baru tentang penyakit yang sering terjadi seperti stroke, sudut pandang sejarah, dan respons tubuh terhadap lingkungan baru seperti yang ditemui dalam penerbangan ruang angkasa dan penyelaman di laut dalam.

Boks **Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga** dimasukkan karena tiga alasan: meningkatkan kesadaran nasional tentang pentingnya kebugaran jasmani, meningkatkan kesadaran akan pentingnya program olahraga bersifat terapeutik

yang direkomendasikan dokter untuk berbagai kondisi, serta menumbuhkan kesempatan karir di bidang kebugaran dan olahraga.

■ Ilustrasi pedagogis

Ilustrasi anatomi, gambar skematik, foto, tabel, dan grafik dirancang untuk melengkapi dan memperkuat materi tulisan. Yang unik dari buku ini, banyak sekali gambar yang berorientasi proses menggambarkan cerita langkah demi langkah, sehingga mahasiswa yang berorientasi visual dapat mempelajari berbagai proses melalui gambar.

Diagram alir digunakan di mana-mana untuk membantu mahasiswa mengintegrasikan informasi tulisan. Dalam diagram alir tersebut, digunakan bayangan terang dan gelap dengan warna yang sama untuk menunjukkan penurunan atau peningkatan variabel yang dikontrol, seperti tekanan darah atau kadar glukosa darah. Selanjutnya, sudut kotak untuk semua hal yang bersifat fisik, seperti kimia atau struktur tubuh, dibuat tumpul membulat, untuk membedakan dengan semua aktivitas yang berada dalam kotak persegi.

Integrasi kombinasi gambar/tabel dengan kode warna membantu mahasiswa memvisualisasikan dengan lebih baik bagian tubuh mana yang bertanggungjawab atas suatu aktivitas. Sebagai contoh, penggambaran anatomi otak diintegrasikan dengan sebuah tabel fungsi komponen otak utama; masing-masing komponennya diberikan warna yang sama pada gambar dan tabel.

Fitur yang unik dalam buku ini adalah bahwa orang yang digambarkan di berbagai ilustrasi merupakan gambar realistik dari potongan lintang manusia (digambar ulang dari foto-foto orang asli). Sensitivitas terhadap ras, jenis kelamin, dan umur akan memudahkan semua mahasiswa mengidentifikasi materi yang sedang disajikan.

■ Pernyataan umpan sebagai judul sub bagian

Sebagai ganti judul topik tradisional yang pendek untuk masing-masing subbagian (misalnya, “Katup Jantung”), pernyataan umpan menyiapkan mahasiswa ke poin utama subbagian yang akan dibahas (misalnya, “Katup jantung yang dikendalikan oleh tekanan memastikan bahwa darah mengalir dalam arah yang benar melalui jantung”). Judul ini juga memecah konsep-konsep yang besar menjadi bagian-bagian yang lebih kecil dan lebih mudah dicerna oleh mahasiswa dan, sebagai bonus tambahan, daftar judul-judul dalam **Daftar Isi** di awal buku ini merulakan sasaran pembelajaran untuk setiap bab.

■ Istilah penting dan turunan kata

Istilah penting dijelaskan pada saat istilah tersebut muncul dalam teks. Karena fisiologi terbebani oleh ribuan kosakata baru; banyak diantaranya sekilas agak membingungkan, maka diberikan kumpulan turunan kata untuk meningkatkan pemahaman terhadap kata-kata baru.

PEMBELAJARAN DAN PENGULANGAN PADA AKHIR BAB

Ringkasan Bab menampilkan poin-poin utama masing-masing bab dalam bentuk *bulleted list* bagian per bagian, termasuk referensi silang untuk nomor halaman, gambar, dan tabel. Dengan rancangan ringkasan ini, mahasiswa dapat mengulang kembali secara lebih efisien dengan menggunakan informasi tertulis maupun visual untuk berfokus pada konsep utama sebelum berpindah ke bagian selanjutnya.

Soal Latihan di akhir setiap bab berisi berbagai format pertanyaan untuk mahasiswa dalam rangka menguji sendiri kemampuan mereka serta penerapan fakta dan konsep yang disajikan. Juga terdapat **Latihan Kuantitatif** yang memberikan kesempatan kepada mahasiswa untuk mempraktikkan perhitungan yang akan meningkatkan pemahaman mereka terhadap berbagai hubungan yang kompleks. Bagian **Untuk Direnungkan** menampilkan berbagai masalah pemicu pemikiran yang mendorong mahasiswa untuk menganalisis apa yang telah mereka pelajari, dan **Kasus Klinis**, sebuah riwayat kasus singkat, menantang pembaca untuk menerapkan pengetahuan mereka pada gejala-gejala spesifik pasien. Jawaban dan penjelasan untuk semua pertanyaan tersebut ditemukan di Lampiran F.

LAMPIRAN DAN DAFTAR ISTILAH

Lampiran sebagian besar dirancang untuk membantu mahasiswa yang perlu menyisir kembali beberapa materi dasar yang telah mereka dapatkan di pelajaran sebelumnya.

■ **Lampiran A, Sistem Metrik**, adalah tabel konversi antara ukuran metrik dan padanannya dalam sistem Inggris.

■ Sebagian besar buku teks fisiologi untuk S1 mempunyai satu bab tentang kimia, tetapi para pengajar fisiologi jarang mengajarkan konsep kimia dasar. Pengetahuan kimia di luar yang diajarkan di sekolah menengah tidak diperlukan untuk memahami buku teks ini. Untuk itu, saya memutuskan untuk menyisihkan ruang teks yang amat bernilai untuk konsep fisiologi, dan membuat **Lampiran B, Ringkasan Prinsip-Prinsip Kimia**, sebagai referensi ringkas bagi mahasiswa yang membutuhkan ulasan singkat tentang konsep kimia dasar yang berguna dalam fisiologi.

■ Demikian juga, **Lampiran C, Penyimpanan, Replikasi, dan Ekspresi Informasi Genetik**, dapat dipakai sebagai referensi bagi mahasiswa atau sebagai materi tugas jika pengajar menganggap perlu. Bagian ini berisi bahasan tentang DNA dan kromosom, sintesis protein, pembelahan sel, dan mutasi.

■ **Lampiran D, Prinsip-Prinsip Pemikiran Kuantitatif**, dirancang untuk membantu mahasiswa agar merasa lebih nyaman bekerja dengan persamaan dan menerjemahkan bolak-balik antara kata, konsep, dan persamaan. Lampiran ini mendukung Latihan Kuantitatif yang ada di setiap akhir bab.

■ **Lampiran E, Acuan teks untuk Fisiologi Olah Raga**, memberikan indeks untuk semua materi yang relevan tentang topik ini.

■ **Lampiran F, Jawaban untuk Pertanyaan Obyektif di Akhir Bab, Latihan Kuantitatif, Untuk Direnungkan, dan Kasus Klinis**, memberikan jawaban untuk semua aktivitas pembelajaran obyektif, solusi untuk Latihan Kuantitatif, dan penjelasan poin Untuk Direnungkan dan Kasus Klinis.

■ **Daftar Istilah**, menawarkan kemudahan untuk mencari arti terminologi penting, termasuk pengucapan kata-kata tersebut.

Ucapan terima kasih

Saya sangat berterima kasih kepada orang-orang yang telah membantu saya untuk lima edisi sebelumnya atau untuk edisi kali ini. Ucapan terima kasih khusus kepada empat orang yang banyak sekali berkontribusi terhadap isi buku ini: Rachel Yeater (Professor and past Chairwoman, Exercise Physiology, School of Medicine, West Virginia University), yang menyumbangkan materi untuk fitur dalam boks yang berjudul "Lebih Dekat dengan Fisiologi Olahraga"; Spencer Seager (Chairman, Chemistry Department, Weber State University) yang mempersiapkan Lampiran B, "Ringkasan Prinsip-Prinsip Kimia"; serta Kim Cooper (Associate Professor, Midwestern University) dan John Nagy (Professor, Scottsdale Community College), yang menyajikan Latihan Kuantitatif pada akhir bab dan mempersiapkan Lampiran D, "Prinsip-prinsip Pemikiran Kuantitatif." Satu orang yang paling membantu merevisi program artistik di edisi sebelumnya: ahli anatomi Mark Nielsen (Professor, Department of Biology, University of Utah) membantu meninjau pengembangan program perombakan artistik anatomik dan seluler.

Selama pembuatan dan revisi buku, banyak kolega di West Virginia University memberikan bantuan dengan berbagai materi sumber, menjawab pertanyaan saya, dan menawarkan saran perbaikan. Saya berterima kasih kepada mereka semua yang telah membantu memeriksa keakuratan dan kemutakhiran buku ini.

Di samping 139 penilai yang secara cermat mengevaluasi kekuratan, kejelasan, dan relevansi buku yang diedarkan sebelum terbit, saya menyatakan penghargaan yang besar kepada mereka yang berperan sebagai penilai untuk edisi ini: Howard Booth, Eastern Michigan University; Carol Britson, University of Mississippi; Pat Clark, Indiana University-Purdue University Indianapolis; Corey Cleland, James Madison University; Debi Fadool, Florida State University; Cecilie Goodrich, Drexel University; Lois Jane Heller, University of Minnesota Medical School-Duluth; David Hood, York University; Kelly Johnson, University of Kansas; Michelle LaPlaca, Georgia Institute of Technology/Emory University; John Lepri, University of North Carolina, Greensboro; Cynthia Paschal, Vanderbilt University; dan Allison Wilson, Benedictine University.

Saya beruntung sekali dapat bekerja dengan tim yang sangat kompeten dan penuh dedikasi dari Brooks/Cole, bersama dengan para suplai luar yang sangat mumpuni yang dipilih oleh perusahaan penerbitan. Saya mengucapkan terima kasih atas semua kontribusi mereka, yang memungkinkan buku ini diterbitkan. Mengetahui bahwa begitu

banyak orang telah bekerja dengan rajin dengan berbagai cara untuk membuat buku ini menjadi kenyataan merupakan suatu kebahagiaan dan sumber inspirasi tersendiri.

Dari Brooks/Cole, Peter Adams, Executive Editor, patut mendapat ucapan terima kasih yang tulus atas bantuan, keterusterangan, serta pengertiannya yang terus-menerus. Ia selalu dapat melihat suatu situasi secara realistis dan adil dari sudut pandang penulis dan penerbit. Di atas semua itu, semua keputusannya diarahkan untuk memberikan yang terbaik bagi pengajar dan mahasiswa yang akan menggunakan buku teks ini. Ucapan terima kasih juga ditujukan untuk Asisten Editorial Kristin Lenore, yang melakukan tugas administrasi serta mengoordinasi berbagai tugas untuk Peter selama proses penyusunan. Selanjutnya, saya menghargai usaha Editor Pengembangan Senior Mary Arbogast untuk pemberian kemudahan serta wawasan yang berharga selama penyusunan dan produksi. Saya selalu dapat mengandalkan Mary, seorang anggota tim penerbitan saya yang konsisten di Brooks/Cole. Ia merupakan sumber daya yang berharga karena ia "mengetahui seluk-beluknya" dan selalu memikirkan cara agar buku ini menjadi lebih baik dengan proses yang lebih lancar.

Asisten Editor Kari Hopperstead mengawasi perkembangan berbagai komponen paket pendukung yang menyertai *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*, Edisi Enam, sehingga dapat dipastikan bahwa paket tersebut menyatu secara keseluruhan. Kari juga mendapat bintang emas karena menunjukkan teknik berbasis komputer yang telah menghemat waktu saya selama merevisi banyak bab. Teknologi untuk meningkatkan alat bantu belajar diperbarui di bawah arahan Manajer Proyek teknologi Earl Perry. Ini mencakup CD-ROM interaktif yang diperbarui serta aktivitas pelengkap berbasis internet yang diperluas. Rasa terima kasih yang mendalam ditujukan kepada keduanya untuk paket multimedia berkualitas tinggi yang menyertai edisi kali ini.

Di bagian produksi, Cheryll Linthicum, Manajer Proyek, Produksi Editorial adalah seorang yang sangat cakap yang selalu meluangkan waktu untuk menanggapi keraguan saya serta perhatian dan pengawasan ketat terhadap setiap langkah proses produksi, walaupun ia sekaligus mengawasi proses produksi berbagai buku yang kompleks. Saya merasa percaya diri mengetahui bahwa ia berada di belakang layar, untuk memastikan segalanya berjalan sesuai rencana. Cheryll terutama sangat membantu menghadirkan cara yang efisien untuk menekan jadwal waktu produksi tanpa melupakan kualitas. Saya sangat berterima kasih untuk wawasan kreatif Direktur Artistik Lee Friedman, yang menjamin bahwa aspek visual buku teks ini menyenangkan secara estetis dan bermakna. Saya juga berterima kasih kepada Editor Perizinan Joohee Lee yang melacak perizinan berbagai materi artistik

dan hak cipta lainnya yang digunakan di dalam buku teks ini—suatu tugas yang membosankan namun sangat penting. Setelah segala sesuatu akhirnya terkumpul, *Print/Media Buyer* Rebecca Cross mengawasi proses percetakan, mengatur pencetakan yang sebenarnya buku ini.

Betapa pun bagus sebuah buku disusun, diproduksi, dan dicetak, tidak akan tercapai potensi penuhnya sebagai sebuah sarana pendidikan tanpa disertai pemasaran yang efektif dan efisien. Manajer Pemasaran Stacy Best dan Kara Kindstrom, Asisten Pemasaran Brian Smith, dan Manajer Proyek Periklanan Jessica Perry memainkan peran kunci dalam memasarkan buku teks ini, yang sangat saya hargai.

Brooks/Cole juga melakukan pekerjaan hebat dalam memilih penyalur yang sangat ahli untuk melaksanakan tugas produksi tertentu. Yang utama dan terutama sekali, merupakan suatu kebahagiaan pribadi dan profesional dapat bekerja dengan bagian pelayanan produksi yang sangat cakap, Joan Keyes, Penerbit Dovetail, yang mengoordinasikan manajemen produksi dari hari ke hari. Dalam tangannya yang kompeten terletak tanggung jawab untuk memastikan bahwa segala sesuatu yang bersifat artistik, susunan teks, tata letak, dan detil lain yang berhubungan telah dikerjakan dengan benar dan mengikuti perkembangan zaman. Terima kasih untuknya, proses produksi berjalan lancar meskipun dengan jadwal yang mendesak. Desainer Jeanne Calabrese patut mendapat ucapan terima kasih untuk tampilan interior buku yang segar dan menarik, tetapi tidak berlebihan, serta untuk visualisasi penampilan luar buku. Saya juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih untuk penyusun G&S Book Service untuk penyusunan teks yang akurat, penentuan sebagian besar revisi artistik, dan tata letak yang menarik, logis. Ucapan terima kasih juga untuk Christine Davis, Two Chicks Advertising & Marketing, untuk kerja yang penuh pemikiran dan efektif di bagian pemasaran dan kopi iklan.

Akhirnya, cinta dan terima kasih saya kepada keluarga untuk pengorbanan dalam kehidupan keluarga ketika edisi ke-enam ini sedang disusun dan diproduksi. Jadwal untuk buku ini sangat terburu-buru karena datang di saat ketika banyak hal lain terjadi dalam hidup kita. Saya ingin berterima kasih kepada suami, anak-anak, cucu-cucu, dan ibu saya untuk kesabaran dan pengertian mereka selama saya mengerjakan buku ini dan tidak berada bersama mereka atau untuk mereka. Suami saya, Peter Marshall, patut menerima ucapan terima kasih dan penghargaan khusus untuk telah mengambil alih tanggung jawab pekerjaan rumah tangga, memberi saya kebebasan waktu untuk mengerjakan buku ini. Saya tidak dapat menyelesaikan buku ini, atau buku-buku sebelumnya, tanpa bantuan, dukungan, dan dorongannya.

Terima kasih untuk semua!

Lauralee Sherwood

Edisi 6

Fisiologi Manusia

Dari Sel ke Sistem

Selama semenit yang anda gunakan untuk membaca halaman ini:

Mata anda akan mengubah gambar di halaman ini menjadi sinyal listrik (impuls saraf) yang akan menyalurkan informasi ke otak anda untuk diproses lebih lanjut.

Jantung anda akan berdetak 70 kali, memompa 5 liter darah ke paru dan 5 liter lainnya ke bagian tubuh lain.

Lebih dari 1 liter darah akan mengalir melalui kedua ginjal anda, yang akan memproses darah untuk menahan bahan yang 'dibutuhkan' dan mengeluarkan bahan yang 'tidak dibutuhkan' melalui urin. Ginjal anda akan menghasilkan 1 ml urin (sekitar seujung kuku).

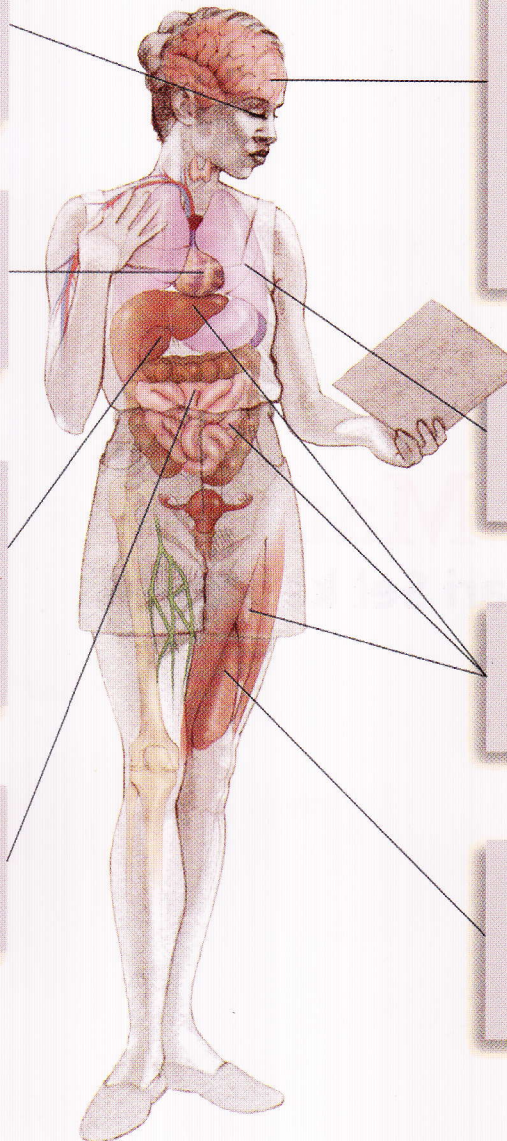
Sistem pencernaan akan mengolah makanan anda yang terakhir untuk disalurkan melalui darah ke sel-sel anda.

Selain menerima dan memproses informasi misalnya masukan dari sistem penglihatan, otak anda akan memberi sinyal ke otot untuk mempertahankan postur anda, menggerakkan bola mata anda menelusuri halaman selagi anda membaca, dan membalik halaman jika diperlukan. Zat-zat perantara kimiawi akan membawa sinyal antara saraf dan otot anda untuk memicu kontraksi otot yang sesuai.

Anda akan menghirup dan menghembuskan udara sekitar 12 kali, mempertukarkan 6 liter udara antara atmosfer dan paru anda.

Sel-sel anda akan mengonsumsi 250 ml (sekitar secangkir) oksigen dan menghasilkan 200 ml karbon dioksida.

Anda akan menggunakan sekitar 2 kalori energi yang berasal dari makanan untuk menunjang "biaya hidup" tubuh anda, dan otot-otot yang berkontraksi juga akan menghabiskan kalori lainnya.



Daftar Istilah

ACh Lihat *asetilkolin*

AChE Lihat *asetilkolinesterase*

ACTH Lihat *hormon adrenokortikotropik*

adaptasi Penurunan potensial reseptor meskipun terus diberi rangsangan dengan kekuatan yang sama

adenilil siklase Enzim terikat membran yang diaktifkan oleh suatu zat antara protein G sebagai respons terhadap terikatnya suatu pembawa pesan ekstrasel dengan reseptor di membran permukaan dan pada gilirannya mengaktifkan AMP siklik, suatu pembawa pesan kedua intrasel.

adenosin difosfat (ADP) Produk dua fosfat yang terbentuk dari penguraian ATP untuk menghasilkan energi yang digunakan oleh sel

adenosin monofosfat siklik (AMP siklik atau cAMP) Suatu pembawa pesan kedua intrasel yang berasal dari adenosin trifosfat

adenosin trifosfat (ATP) "Mata uang" energi tubuh, yang terdiri dari sebuah adenosin dengan tiga gugus fosfat melekat padanya; pemutusan ikatan fosfat terminal berenergi tinggi menghasilkan energi untuk menjalankan aktivitas sel

ADH Lihat *vasopresin*

adipokin Hormon-hormon yang dikeluarkan oleh jaringan adiposa yang mungkin berperan penting dalam keseimbangan energi dan metabolisme

adiposit Sel lemak di jaringan adiposa; menyimpan lemak trigliserida dan mengeluarkan hormon yang dinamakan adipokin

ADP Lihat *adenosin difosfat*

aerobik Merujuk kepada kondisi di mana oksigen tersedia

aferen sensorik Jalur yang masuk ke sistem saraf pusat yang membawa informasi yang mencapai tingkat kesadaran

aferen viseral Jalur yang masuk ke sistem saraf pusat yang membawa informasi bawah sadar yang berasal dari organ-organ dalam

agranulosit Leukosit yang tidak mengandung granula, termasuk limfosit dan monosit

akomodasi Kemampuan mata menyesuaikan kekuatan lensa sehingga benda dekat atau jauh dapat difokuskan di retina

akson Penjuluran tunggal berbentuk tubulus dari sebuah neuron yang menghantarkan potensial aksi menjauhi badan sel; juga dikenal sebagai *serat saraf*

aktin Protein kontraktile yang membentuk tulang punggung filamen halus di serat otot

aktivitas motorik Gerakan tubuh yang dilakukan oleh kontraksi otot rangka

aktivitas pemacu Aktivitas spontan suatu sel peka rangsang di mana potensial membrannya terdepolarisasi secara perlahan ke ambang secara spontan

albumin Protein plasma terkecil dan paling banyak; mengikat dan mengangkut banyak bahan tak larut air dalam darah; berperan besar dalam membentuk tekanan osmotik koloid plasma

aldosteron Hormon adrenokorteks yang merangsang reabsorpsi Na^+ oleh tubulus distal dan koligentes nefron ginjal sewaktu pembentukan urin

alergi Didapatnya reaktivitas imun spesifik yang tidak sesuai terhadap bahan-bahan lingkungan yang sebenarnya tidak berbahaya

aliran balik vena Volume darah yang dikembalikan dari vena-vena ke masing-masing atrium per menit

alkalosis pH darah yang lebih besar daripada 7,45

alkalosis metabolik Alkalosis yang disebabkan oleh defisiensi relatif asam nonkarbonat

alkalosis respiratorik Alkalosis yang disebabkan oleh pengeluaran berlebihan CO_2 dari tubuh akibat hiperventilasi

alveolus Kantung udara tempat pertukaran O_2 dan CO_2 antara darah dan udara di paru

ambang ginjal Konsentrasi plasma saat Tm suatu bahan tercapai sehingga bahan tersebut muncul pertama kali di urin

amilase liur Suatu enzim yang dihasilkan oleh kelenjar liur yang memulai pencernaan karbohidrat di mulut dan berlanjut di korpus lambung setelah makanan dan liur ditelan

amin Hormon-hormon yang berasal dari asam amino tirosin; mencakup hormon tiroid dan katekolamin

AMP siklik Lihat *adenosin monofosfat siklik*

anabolisme Pembentukan, atau sintesis, molekul organik besar dari subunit-subunit molekular yang lebih kecil

anaerobik Mengacu kepada kondisi di mana tidak terdapat oksigen

analgesik Meredakan nyeri

androgen Hormon seks "pria" yang menyebabkan maskulinisasi; mencakup testosteron dari testis dan dehidroepiandrosteron dari korteks adrenal

anemia Penurunan di bawah normal kemampuan darah mengangkut O_2

anemia perniosa Anemia yang terjadi karena defisiensi faktor intrinsik

anion Ion bermuatan negatif yang memperoleh satu atau lebih elektron di kulit terluarnya

ANP Lihat *peptida natriuretik atrium*

ansa Henle Lengkung seperti jepitan rambut yang berjalan antara tubulus proksimal dan distal nefron ginjal

antagonisme Tindakan-tindakan yang saling bertentangan; pada kasus hormon, ketika satu hormon menyebabkan berkurangnya reseptor hormon lainnya sehingga efektivitas hormon kedua berkurang

antibodi Suatu imunoglobulin yang diproduksi oleh limfosit B aktif spesifik (sel plasma) terhadap antigen tertentu; berikatan dengan antigen spesifik yang menyebabkan terbentuknya antibodi tersebut dan mendorong penghancuran antigen penginvansi dengan memperkuat respons-respons imun nonspesifik yang telah bangkit melawan antigen tersebut

antigen Suatu molekul besar kompleks yang memicu respons imun spesifik terhadap dirinya ketika molekul tersebut masuk ke dalam tubuh

antigen diri Antigen-antigen yang khas bagi sel seseorang

antioksidan Suatu bahan yang membantu menginaktivkan radikal bebas yang bersifat merusak

antrum (lambung) Bagian bawah lambung

antrum (ovarium) Rongga berisi cairan yang terbentuk di dalam folikel ovarium yang sedang berkembang

aorta Pembuluh besar yang menyalurkan darah dari ventrikel kiri

aparatus jukstaglomerulus Sekelompok sel tubulus dan vaskular khusus di titik di mana pars asendens ansa Henle melewati garpu yang dibentuk oleh arteriol aferen dan eferen nefron yang sama di ginjal

aparatus vestibular Komponen telinga dalam yang memberi informasi yang esensial bagi sensasi keseimbangan dan untuk koordinasi gerakan kepala dan mata serta postur tubuh; terdiri dari kanalis semisirkularis, utrikulus, dan sakulus

apoptosis Kematian sel terencana; penghancuran diri suatu sel secara sengaja

arteri Pembuluh yang menyalurkan darah menjauhi jantung

arteri pulmonalis Pembuluh besar yang menyalurkan darah dari ventrikel kanan ke paru

arteriol Pembuluh yang mengandung banyak otot, memiliki resistensi tinggi, dan mempunyai kaliber yang dapat berubah-

ubah untuk menentukan seberapa banyak curah jantung tersebar ke masing-masing jaringan

arteriol aferen Pembuluh yang menyalurkan darah ke dalam glomerulus nefron ginjal

asam Suatu bahan yang mengandung hidrogen yang membentuk ion hidrogen bebas dan anion jika berdisosiasi

asam deoksiribonukleat (DNA) Bahan genetik sel, yang ditemukan di dalam nukleus dan yang mengandung kode-kode untuk sintesis protein serta berfungsi sebagai cetak biru untuk replikasi sel

asam laktat Produk akhir yang terbentuk dari asam piruvat selama proses glikolisis anaerob

asam ribonukleat (RNA) Asam nukleat yang terdapat dalam tiga bentuk (RNA perantara, RNA ribosom, dan RNA transfer), yang berperan dalam transkripsi gen serta sintesis protein

asetilkolin (ACh) Neurotransmitter yang dikeluarkan dari semua serat praganglion otonom, serat pascaganglion parasimpatis, dan neuron motorik

asetilkolinesterase (AChE) Suatu enzim yang terdapat di membran *motor end-plate* serat otot rangka yang menginaktivkan asetilkolin

asidosis pH darah kurang dari 7,35

asidosis metabolik Asidosis yang terjadi oleh sebab apapun selain akumulasi berlebihan asam karbonat di tubuh

asidosis respiratorik Asidosis yang terjadi akibat retensi abnormal CO_2 yang disebabkan oleh hipoventilasi

asinus Komponen sekretorik kelenjar eksokrin yang berbentuk seperti kantung, misalnya kelenjar pankreas penghasil enzim pencernaan atau kelenjar mamaria penghasil susu

asma Suatu penyakit paru obstruktif yang ditandai oleh konstiksi hebat saluran napas halus akibat spasme otot polos di dinding saluran tersebut yang dipicu oleh alergi

astrosit Sejenis sel glia di otak; fungsi utama mencakup menahan kesatuan neuron-neuron dalam hubungan spasial yang benar, memicu kapiler otak untuk membentuk taut erat yang penting bagi sawar darah-otak, dan meningkatkan aktivitas sinaps

aterosklerosis Suatu penyakit arteri degeneratif progresif yang menyebabkan penyumbatan secara perlahan pembuluh yang terkena, mengurangi darah yang mengalir melaluinya

ATP Lihat *adenosin trifosfat*

ATPase Suatu enzim yang dapat menguraikan ATP

atrium (atria, plural) Rongga jantung bagian atas yang menerima darah dari vena dan menyalurkannya ke ventrikel

atrium kanan Rongga jantung yang menerima darah vena dari sirkulasi sistemik

atrofi Berkurangnya massa suatu organ

axon hillock Bagian pertama dari suatu akson neuron plus bagian badan sel dari mana akson tersebut keluar; tempat dimulainya potensial aksi di sebagian besar neuron

badan sel Bagian neuron yang mengandung nukleus dan organel

badan siliaris Bagian mata yang menghasilkan humor aquosus dan mengandung otot siliaris

baroreseptor Reseptor yang terletak di dalam sistem sirkulasi yang memantau tekanan darah

basa Suatu bahan yang dapat berikatan dengan ion hidrogen bebas dan mengeluarkannya dari larutan

basofil Sel darah putih yang membentuk, menyimpan, dan membebaskan histamin, yang penting dalam respons alergik, dan heparin, yang mempercepat pengeluaran partikel lemak dari darah

batang otak Bagian otak yang bersambungan dengan medula spinalis, berfungsi sebagai penghubung integratif antara medula spinalis dan pusat-pusat yang lebih tinggi di otak, dan mengontrol banyak proses yang mempertahankan kehidupan, misalnya bernapas, sirkulasi, dan pencernaan

BER Lihat *irama listrik dasar*

berkas His Suatu traktus sel jantung khusus yang menyalurkan dengan cepat potensial aksi ke sekat antarventrikel jantung

bersihan plasma Volume plasma yang seluruhnya dibersihkan dari suatu bahan oleh ginjal per menit

bikarbonat (HCO_3^-) Anion yang terbentuk dari penguraian asam karbonat, H_2CO_3

bilirubin Pigmen empedu, yaitu produk sisa yang berasal dari penguraian hemoglobin sewaktu pemecahan sel darah merah tua

blastokista Tahap perkembangan ovum yang telah dibuahi pada saat siap diimplantasi; terdiri dari bola sel berlapis tunggal yang mengelilingi suatu rongga berisi cairan

bronkiolus Saluran napas halus bercabang di dalam paru

bronkodilatasi Pelebaran saluran napas

bronkokonstriksi Penyempitan saluran napas

brush border Kumpulan mikrovilus yang menonjol dari sisi luminal sel epitel yang melapisi bagian dalam saluran cerna dan tubulus ginjal

bulk flow Perpindahan secara bersama-sama plasma bebas protein menembus dinding kapiler antara darah dan cairan interstisium sekitar; mencakup ultrafiltrasi dan reabsorpsi

cairan ekstrasel Semua cairan tubuh yang berada di luar sel; terdiri dari cairan interstisium dan plasma

cairan interstisium Bagian dari cairan ekstrasel yang mengelilingi dan membasahi semua sel tubuh

cairan intrasel Cairan yang secara kolektif terkandung di dalam semua sel tubuh

cairan serebrospinal Cairan bantalan khusus yang diproduksi oleh, mengelilingi, dan mengalir melalui sistem saraf pusat

CAM Lihat *molekul perekat sel*

chief cell Sel-sel di foveola gastrica yang mengeluarkan pepsinogen

compliance Daya regang (distensibilitas) suatu struktur elastik berongga, misalnya pembuluh darah atau paru; ukuran seberapa mudah suatu struktur dapat diregangkan

contiguous conduction Cara suatu potensial aksi merambat di sepanjang serat saraf tak bermielin; arus lokal mengalir antara daerah aktif dan inaktif di dekatnya menyebabkan daerah inaktif mencapai ambang rangsang, memicu suatu potensial aksi di daerah yang sebelumnya inaktif tersebut

curah jantung (*cardiac output, CO*) Volume darah yang dipompa oleh masing-masing ventrikel setiap menit; setara dengan isi sekuncup kali kecepatan denyut jantung

daerah kelenjar pilorus (*pyloric gland area, PGA*) Daerah khusus di mukosa antrum lambung yang mengeluarkan gastrin

dapar Lihat *sistem dapar kimia*

dehidrasi Defisit air di tubuh

dehidroepiandrosteron (**DHEA**) Androgen (hormon penyebab maskulinisasi) yang dikeluarkan oleh korteks adrenal pada kedua jenis kelamin

dendrit Tonjolan dari permukaan suatu badan sel neuron yang membawa sinyal menuju badan sel

depolarisasi Penurunan potensial membran dari potensial istirahat; pergerakan potensial dari istirahat ke 0 mV

dermis Lapisan jaringan ikat yang terletak di bawah epidermis di kulit; mengandung pembuluh darah dan saraf kulit

desmosom Taut perekat antara dua sel yang berdekatan tetapi tidak saling sentuh yang dibentuk oleh penonjolan filamen-filamen antara membran plasma kedua sel; paling banyak di jaringan yang sering mengalami peregang

DHEA Lihat *dehidroepiandrosteron*

diabetes insipidus Suatu penyakit endokrin yang ditandai oleh defisiensi vasopresin

diabetes melitus Suatu penyakit endokrin yang ditandai oleh kurang adekuatnya kerja insulin

diafragma Suatu lembaran otot rangka berbentuk kubah yang membentuk dasar dari rongga thoraks; otot inspiratorik utama

diastol Periode relaksasi dan pengisian jantung

diensefalon Divisi otak yang terdiri dari talamus dan hipotalamus

difusi Tumbukan acak dan pencampuran molekul-molekul akibat gerakan acak terus-menerus yang diinduksi oleh panas

difusi netto Perbedaan antara dua gerakan yang berlawanan

difusi terfasilitasi Transpor pasif yang diperantarai oleh pembawa dan melibatkan pemindahan suatu bahan mengikuti penurunan gradien konsentrasinya menembus membran plasma

divergensi Penyebaran atau percabangan terminal-terminal akson suatu neuron sehingga aktivitas di satu neuron ini mempengaruhi banyak sel lain yang bersinaps dengan terminal-terminal tersebut

divisi aferen Bagian dari sistem saraf perifer yang membawa informasi dari perifer ke sistem saraf pusat

divisi eferen Bagian sistem saraf perifer yang membawa instruksi dari sistem saraf pusat ke organ efektor

DNA Lihat *asam deoksiribonukleat*

down regulation Penurunan jumlah reseptor untuk (sehingga sensitivitas sel sasaran terhadap) hormon tertentu sebagai akibat langsung efek yang ditimbulkan oleh peningkatan kadar hormon terhadap reseptornya sendiri

edema Pembengkakan jaringan akibat kelebihan cairan interstisium

EDV Lihat *volume diastolik akhir*

EEG Lihat *elektroensefalogram*

efluks Pergerakan keluar sel

ejeksi susu Pemerasan keluar susu yang dibentuk dan disimpan di alveolus payudara oleh kontraksi sel-sel mioepitel yang mengelilingi setiap alveolus

EKG Lihat *elektrokardiogram*

ekskresi urin Eliminasi bahan-bahan dari tubuh dalam urin; semua yang difiltrasi atau disekresi dan tidak direabsorpsi maka akan diekskresi

eksositososis Fusi suatu vesikel intrasel terbungkus membran dengan membran plasma, diikuti oleh terbukanya vesikel dan pengosongan isinya ke luar

ekspirasi Menghembuskan napas

ekspirasi aktif Pengosongan paru secara lebih tuntas daripada ketika istirahat dengan kontraksi otot-otot ekspiratorik; juga disebut ekspirasi paksa

ekspirasi pasif Ekspirasi yang dilakukan selama bernapas tenang akibat recoil elastik paru pada relaksasi otot-otot inspirasi, tanpa memerlukan pengeluaran energi

elektroensefalogram (EEG) Rekaman grafik aktivitas potensial pascasinaps kolektif di badan sel dan dendrit yang terletak di lapisan korteks di bawah elektroda perekam

elektrokardiogram (EKG) Rekaman grafik aktivitas listrik yang mencapai permukaan tubuh akibat depolarisasi dan repolarisasi jantung

elektrolit Zat terlarut yang membentuk ion dalam larutan dan menghantarkan listrik

elemen respons hormon (*hormone response element, HRE*) Tempat perlekatan spesifik di DNA untuk hormon steroid tertentu dan reseptornya di nukleus

embolus Bekuan darah yang mengalir bebas

emfisema Penyakit paru yang ditandai oleh kolapsnya saluran napas halus dan rusaknya dinding alveolus

emulsi lemak Suspensi butir-butir lemak kecil yang dijaga terpisah akibat adsorpsi garam empedu pada permukaannya

endometrium Lapisan dalam uterus

endositososis Internalisasi bahan ekstrasel di dalam sel akibat terbentuknya kantung oleh membran plasma yang mengandung bahan ekstrasel di mana kemudian permukaan kantung tersebut ditutup sehingga terbentuk vesikel kecil intrasel terbungkus membran dengan isi kantung terperangkap di dalam vesikel

endotel Lapisan tunggal tipis sel epitel yang melapisi bagian dalam seluruh sistem sirkulasi

enterogastron Hormon-hormon yang dikeluarkan oleh mukosa duodenum yang menghambat motilitas dan sekresi lambung; mencakup sekretin dan kolesistokinin

enzim Suatu molekul protein khusus yang mempercepat reaksi kimia tertentu dalam tubuh

enzim proteolitik Enzim yang mencerna protein

eosinofil Sel darah putih yang penting dalam respons alergi dan dalam melawan infestasi parasit internal

epidermis Lapisan luar kulit, terdiri dari banyak lapisan sel epitel, dengan lapisan paling luar adalah sel mati yang gepeng

epinefrin Hormon primer yang dikeluarkan oleh medula adrenal; penting dalam mempersiapkan tubuh untuk respons "lawan atau lari" dan dalam mengatur tekanan darah arteri; adrenalin

eritropoiesis Pembentukan eritrosit oleh sumsum tulang

eritropoietin Hormon yang dikeluarkan dari ginjal sebagai respons terhadap penurunan penyaluran O_2 ke ginjal; merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi eritrosit

eritrosit Sel darah merah, yaitu kantung hemoglobin terbungkus membran plasma yang mengangkut O_2 dan dalam derajat yang lebih rendah, CO_2 dan H^+ dalam darah

esofagus Tabung lurus berotot yang terentang dari faring hingga lambung

estrogen Hormon seks "wanita" yang menyebabkan feminisasi

ESV Lihat *volume sistolik akhir*

fagositosis Sejenis endositososis di mana partikel solid besar multimolekul ditelan oleh sel

faktor intrinsik Bahan khusus yang disekresikan oleh sel parietal lambung yang harus berikatan dengan vitamin B_{12} agar vitamin ini dapat diserap oleh usus; defisiensinya menyebabkan anemia pernisiiosa

faktor pertumbuhan mirip insulin (*insulin-like growth factor, IGF*) Sinonim dengan somatomedin

faring Bagian belakang tenggorokan, yang berfungsi sebagai saluran bersama bagi sistem pencernaan dan pernapasan

fase folikular Fase siklus ovarium yang didominasi oleh adanya folikel-folikel matang menjelang ovulasi

fase haid Fase siklus haid yang ditandai oleh terlepasnya debris endometrium dan darah keluar melalui vagina

fase luteal Fase pada siklus ovarium yang didominasi oleh adanya korpus luteum

fase progestasional Lihat *fase sekretorik*

fase proliferasif Fase siklus haid saat endometrium memperbaiki diri dan menebal setelah haid; berlangsung dari akhir fase haid sampai ovulasi

fase sekretorik Fase siklus haid yang ditandai oleh pembentukan lapisan endometrium tebal yang mampu menunjang ovum yang telah dibuahi; juga dikenal sebagai *fase progestasional*

- fasilitasi prasinaps** Peningkatan pelepasan neurotransmitter dari terminal akson prasinaps akibat eksitasi neuron lain yang berakhir di terminal akson tersebut
- fibrinogen** Suatu protein plasma besar dan larut yang diubah menjadi molekul berbentuk benang dan tak larut yang membentuk jalinan bekuan darah sewaktu proses pembekuan darah
- filamen intermediet** Elemen sitoskeleton mirip benang yang memiliki peran struktural di bagian-bagian sel yang mengalami stres mekanis
- filamen tebal** Struktur sitoskeleton khusus di dalam otot rangka yang terbentuk dari molekul-molekul miosin dan berinteraksi dengan filamen tipis untuk memperpendek serat selama kontraksi otot
- filamen tipis** Struktur sitoskeleton khusus di dalam otot rangka yang terbentuk dari molekul-molekul aktin, tropomiosin, dan troponin serta berinteraksi dengan filamen tebal untuk memperpendek serat selama kontraksi otot
- filtrasi glomerulus** Filtrasi plasma bebas protein dari kapiler glomerulus ke dalam komponen tubulus nefron ginjal sebagai langkah pertama pembentukan urin
- fisiologi** Ilmu tentang fungsi tubuh
- fisiologi olahraga** Ilmu tentang perubahan fungsional yang terjadi sebagai respons terhadap satu sesi olahraga dan adaptasi yang terjadi dari sesi-sesi olahraga berulang yang teratur
- flagela** Apendiks panjang, tunggal, mirip cemeti yang berfungsi sebagai ekor spermatozoa
- folikel (ovarium)** Ovum yang sedang tumbuh dan sel-sel khusus di sekitarnya
- folikel primer** Oosit primer yang dikelilingi oleh satu lapisan sel granulosa di ovarium
- folikel sekunder** Folikel ovarium yang sedang berkembang, mengeluarkan estrogen dan membentuk antrum
- follicle-stimulating hormone (FSH)** Hormon hipofisis anterior yang merangsang perkembangan folikel ovarium dan sekresi estrogen pada wanita dan merangsang produksi sperma pada pria
- formasio retikularis** Suatu jalinan neuron-neuron yang saling berhubungan yang berjalan di sepanjang batang otak, menerima dan mengintegrasikan semua masukan sinaps awal ke otak
- fosforilasi** Penambahan satu gugus fosfat ke dalam sebuah molekul
- fosforilasi oksidatif** Keseluruhan rangkaian reaksi biokimia mitokondria yang menggunakan oksigen untuk mengekstraksi energi dari nutrisi dalam makanan dan memindahkannya ke dalam ATP, menghasilkan CO_2 dan H_2O dalam prosesnya
- fotoreseptor** Reseptor sensorik yang responsif terhadap cahaya
- fototransduksi** Mekanisme perubahan rangsangan cahaya menjadi aktivitas listrik oleh sel batang dan sel kerucut mata
- FSH** Lihat *follicle-stimulating hormone*
- gagal jantung** Ketidakmampuan curah jantung untuk mengimbangi kebutuhan tubuh akan pasokan dan untuk pembersihan zat sisa
- gagal jantung kongestif** Ketidakmampuan curah jantung mengimbangi kebutuhan tubuh akan penyaluran darah, dengan darah terbenjung di vena-vena di belakang jantung
- gamet** Sel reproduktif atau germinativum, yang masing-masing mengandung set haploid kromosom; sperma dan ovum
- ganglion** Kumpulan badan sel neuron yang terletak di luar sistem saraf pusat
- ganglion akar dorsal** Kelompok-kelompok badan sel neuron aferen yang terletak di samping medula spinalis
- garam empedu** Turunan kolesterol yang disekresikan di empedu untuk mempermudah pencernaan lemak melalui efek deterjennya serta mempermudah penyerapan lemak melalui pembentukan misel
- garis Z** Protein sitoskeleton gepeng mirip piring yang menghubungkan filamen-filamen tipis dua sarkomer yang berdekatan
- gastrin** Hormon yang dikeluarkan oleh kelenjar pilorus lambung yang merangsang *chief cell* dan sel parietal untuk mengeluarkan getah lambung yang sangat asam
- gaya aktif** Gaya yang memerlukan pemakaian energi sel (ATP) dalam memindahkan suatu bahan menembus membran plasma
- gaya pasif** Gaya yang tidak memerlukan pengeluaran energi sel untuk melaksanakan pemindahan suatu bahan menembus membran plasma
- gelendong mitotik** Sistem mikrotubulus yang tersusun selama mitosis yang menjadi penuntun bagi kromosom-kromosom untuk berpisah menjauhi satu sama lain ke sisi yang berlawanan sebelum pembelahan sel
- gelombang suara** Getaran udara yang merambat yang terdiri dari daerah-daerah dengan tekanan tinggi akibat kompresi molekul-molekul udara berselang-seling dengan daerah-daerah dengan tekanan rendah akibat jarangnyanya molekul udara
- gerakan amuboid** Gerakan “merangkak” sel darah putih, serupa dengan cara yang digunakan oleh amuba untuk bergerak
- gestasi** Kehamilan
- glikogen** Bentuk simpanan dari glukosa di hati dan otot
- glikogenesis** Perubahan glukosa menjadi glikogen
- glikogenolisis** Perubahan glikogen menjadi glukosa
- glikolisis** Proses biokimiawi yang berlangsung di sitosol sel dan melibatkan penguraian glukosa menjadi dua molekul asam piruvat
- glomerulus** Kuntum kapiler mirip bola di nefron ginjal yang menyaring air dan zat terlarut dari darah sebagai langkah pertama dalam pembentukan urin
- glukagon** Hormon pankreas yang meningkatkan kadar glukosa dan asam lemak darah

glukokortikoid Hormon adrenokorteks yang berperan penting dalam metabolisme antara dan membantu tubuh menahan stres; terutama kortisol

glukoneogenesis Perubahan asam amino menjadi glukosa

GnRH Lihat *gonadotropin-releasing hormone*

gonad Organ reproduksi utama, yang menghasilkan gamet dan mengeluarkan hormon-hormon seks; testis dan ovarium

gonadotropin FSH dan LH; hormon yang bersifat tropik bagi gonad

gonadotropin korion manusia (*human chorionic gonadotropin*, hCG) Hormon yang dikeluarkan oleh plasenta yang sedang terbentuk yang merangsang dan mempertahankan korpus luteum kehamilan

gonadotropin-releasing hormone (GnRH) Hormon hipotalamus yang merangsang pengeluaran FSH dan LH dari hipofisis anterior

gradasi kontraksi Variasi kekuatan tegangan yang dihasilkan dalam sebuah otot

gradien elektrokimia Keberadaan gradien listrik dan gradien konsentrasi (kimiawi) secara bersamaan untuk ion tertentu

gradien konsentrasi Perbedaan dalam konsentrasi suatu bahan antara dua tempat yang berdekatan

gradien listrik Perbedaan dalam muatan listrik antara dua daerah yang berdekatan

gradien tekanan Perbedaan tekanan antara dua bagian yang mendorong perpindahan darah atau udara dari daerah dengan tekanan tinggi ke daerah dengan tekanan rendah

gradien tekanan parsial Perbedaan dalam tekanan parsial suatu gas antara dua bagian yang mendorong perpindahan gas dari bagian dengan tekanan parsial yang lebih tinggi ke bagian dengan tekanan parsial yang lebih rendah

gradien tekanan transmural Perbedaan tekanan di kedua sisi dinding paru (tekanan intra-alveolus lebih besar daripada tekanan intrapleura) yang meregangkan paru untuk memenuhi rongga thoraks, yang lebih besar daripada paru yang tidak teregang

granulosit Leukosit yang mengandung granula, termasuk neutrofil, eosinofil, dan basofil.

H⁺ lihat *ion hidrogen*

hantaran saltatorik Cara suatu potensial aksi menjalar melalui serat bermielin, dengan impuls meloncat melewati regio bermielin dari satu nodus Ranvier ke nodus berikutnya

Hb Lihat *hemoglobin*

hCG Lihat *gonadotropin korion manusia*

hematokrit Persentase volume darah yang ditempati oleh eritrosit sewaktu sel ini mengendap dalam sampel darah yang dipusing

hemisfer serebri Dua belahan serebrum, yang dihubungkan oleh sebuah pita tebal akson-akson neuron

hemoglobin Molekul protein besar berisi besi yang ditemukan di dalam eritrosit dan berikatan serta mengangkut sebagian besar O₂ dalam darah; juga mengangkut sebagian CO₂ dan H⁺ dalam darah

hemoglobin tereduksi Hemoglobin yang tidak mengikat O₂

hemolisis Pecahnya sel darah merah

hemostasis Penghentian perdarahan dari pembuluh yang cedera

hidrolisis Pencernaan molekul nutrien oleh penambahan air di tempat ikatan

hiperglikemia Peningkatan konsentrasi glukosa darah

hiperplasia Peningkatan jumlah sel

hiperpolarisasi Peningkatan potensial membran dari potensial istirahat; potensial menjadi lebih negatif dibandingkan dengan potensial istirahat

hiperpolarisasi ikutan Hiperpolarisasi ringan sesaat yang kadang terjadi pada akhir suatu potensial aksi

hipersekreksi Sekresi hormon tertentu yang berlebihan

hipertensi Tekanan darah arteri rerata yang meningkat menetap di atas normal

hipertrofi Peningkatan ukuran suatu organ akibat bertambahnya ukuran sel-selnya

hiperventilasi Bernapas berlebihan; jika kecepatan ventilasi melebihi kebutuhan metabolik tubuh untuk mengeluarkan CO₂

hipofisis anterior Bagian kelenjar dari hipofisis yang membentuk, menyimpan, dan mensekresikan enam hormon berbeda: hormon pertumbuhan, TSH, ACTH, FSH, LH, dan prolaktin

hipofisis posterior Bagian saraf dari hipofisis yang menyimpan dan mengeluarkan dua hormon yang diproduksi oleh hipotalamus (vasopresin dan oksitosin) ke dalam darah jika dirangsang oleh hipotalamus

hipokampus Bagian tengah lobus temporalis yang memanjang dan merupakan bagian dari sistem limbik serta sangat penting untuk membentuk ingatan jangka panjang

hipoksia Kurangnya O₂ di tingkat sel

hiposekreksi Sekresi suatu hormon yang terlalu sedikit

hipotalamus Daerah otak yang terletak di bawah talamus yang berperan dalam mengatur banyak aspek lingkungan cairan internal, misalnya keseimbangan garam dan air serta asupan makanan; berfungsi sebagai penghubung penting antara sistem saraf otonom dan sistem endokrin

hipotensi Tekanan darah arteri rerata yang menurun menetap di bawah normal

hipoventilasi Kurang bernapas; ventilasi kurang memadai untuk memenuhi kebutuhan metabolik akan penyaluran O₂ dan pembuangan CO₂

histamin Bahan kimia yang dikeluarkan dari sel mast atau basofil yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler; penting dalam respons alergi dan peradangan

homeostasis Pemeliharaan kondisi fisikokimia lingkungan cairan internal yang merendam sel-sel tubuh yang relatif stabil melalui aktivitas sistem tubuh yang sangat terpadu dan terkendali

homeostasis kalsium Pemeliharaan konsentrasi Ca^{2+} plasma bebas yang konstan, dilaksanakan melalui pertukaran cepat Ca^{2+} antara tulang dan CES dan, dalam tingkat yang lebih rendah, melalui modifikasi ekskresi Ca^{2+} di urin

hormon Mediator kimiawi jarak jauh yang dikeluarkan oleh kelenjar endokrin ke dalam darah, yang mengangkutnya ke sel sasaran

hormon adrenokortikotropik (ACTH) Suatu hormon hipofisis anterior yang merangsang sekresi kortisol oleh korteks adrenal dan mendorong pertumbuhan korteks adrenal

hormon antidiuretik Lihat *vasopresin*

hormon hipofisiotropik Hormon-hormon yang dikeluarkan oleh hipotalamus yang mengatur sekresi hormon-hormon hipofisis anterior; lihat juga *releasing hormone* dan *inhibiting hormone*

hormon paratiroid (PTH) Suatu hormon yang meningkatkan kadar Ca^{2+} plasma

hormon peptida Hormon yang terdiri dari rantai asam-asam amino spesifik dengan panjang bervariasi

hormon pertumbuhan (*growth hormone*, GH) Hormon hipofisis anterior yang terutama bertanggung jawab untuk mengatur pertumbuhan tubuh keseluruhan dan juga penting dalam metabolisme antara; somatotropin

hormon tiroid Secara kolektif, hormon-hormon yang dikeluarkan oleh sel folikel tiroid, yaitu tiroksin dan triiodotironin

hormon tropik Hormon yang mengatur sekresi hormon lain

HRE Lihat *elemen respons hormon*

hubungan panjang-tegangan Hubungan antara panjang suatu serat otot pada awal kontraksi dan tegangan yang dapat dicapai serat pada kontraksi tetanik berikutnya

hukum aksi massa Jika konsentrasi salah satu bahan yang terlibat dalam suatu reaksi reversibel ditingkatkan maka reaksi terdorong ke arah sisi berlawanan, dan jika konsentrasi salah satu bahan dikurangi maka reaksi terdorong ke arah sisi tersebut

hukum Boyle Pada suhu konstan, tekanan yang ditimbulkan oleh suatu gas berbanding terbalik dengan volume gas tersebut

hukum difusi Fick Laju difusi netto suatu bahan menembus membran berbanding lurus dengan gradien konsentrasi bahan, permeabilitas membran terhadap bahan, dan luas permukaan membran serta berbanding terbalik dengan berat molekul bahan dan jarak difusi

hukum Frank-Starling untuk jantung Kontrol intrinsik jantung sedemikian sehingga peningkatan aliran balik vena yang menyebabkan peningkatan volume diastolik akhir menyebabkan peningkatan kekuatan kontraksi dan isi sekuncup; jantung secara normal memompa keluar semua darah yang diterimanya

hukum tuntas-atau-gagal Suatu membran peka rangsang akan berespons terhadap suatu rangsangan dengan potensial aksi maksimal yang menyebar tanpa berkurang ke seluruh

membran atau sama sekali tidak berespons dengan tidak membentuk potensial aksi

humor aquosus Cairan jernih di kamera anterior mata; memberi nutrisi bagi kornea dan lensa

IGF Lihat *faktor pertumbuhan mirip-insulin*

ikatan kimia Gaya yang menyatukan atom-atom

impermeabel Mencegah lewatnya bahan tertentu melalui membran plasma

implantasi Tertanamnya blastokista ke dalam lapisan endometrium

imunitas Kemampuan tubuh untuk menahan atau menghilangkan benda asing atau sel abnormal yang berpotensi merugikan

imunitas yang diperantarai oleh antibodi Suatu respons imun spesifik yang dilaksanakan oleh antibodi yang dihasilkan oleh sel B

imunitas yang diperantarai oleh sel Respons imun spesifik yang dilakukan oleh limfosit T aktif, yang secara langsung menyerang sel yang tidak diinginkan

imunoglobulin Antibodi; globulin gama

indera khusus Penglihatan, pendengaran, pengecapan, dan penciuman

inflamasi (peradangan) Rangkaian proses yang saling berkaitan, bawaan, dan nonspesifik, terutama melibatkan neutrofil, makrofag, dan perubahan vaskular lokal, yang diaktifkan sebagai respons terhadap invasi asing atau kerusakan jaringan

influks Perpindahan ke dalam sel

inhibin Suatu hormon yang dikeluarkan oleh sel Sertoli testis atau oleh folikel ovarium yang menghambat sekresi FSH

inhibisi lateral Fenomena di mana jalur sinyal yang paling kuat diaktifkan yang berasal dari bagian tengah daerah stimulus menghambat jalur yang kurang tereksitasi dari daerah sekitar melalui koneksi inhibitorik lateral di dalam jalur sensorik

inhibisi prasinaps Pengurangan pengeluaran neurotransmitter dari terminal akson prasinaps akibat eksitasi neuron lain yang berakhir di terminal akson tersebut

inhibiting hormone Suatu hormon hipotalamus yang menghambat sekresi hormon hipofisis anterior tertentu

inorganik Merujuk kepada bahan yang tidak mengandung karbon; berasal dari sumber yang tidak hidup

masuk sensorik Mencakup sensasi somatik dan indera khusus

inspirasi Menarik napas

insulin Hormon pankreas yang menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino darah serta mendorong penyimpanan zat-zat tersebut

integumen Kulit dan jaringan ikat di bawahnya

interferon Bahan kimia yang dikeluarkan oleh sel yang terinfeksi virus yang menghasilkan resistensi nonspesifik terhadap infeksi virus dengan secara transien mengganggu replikasi virus yang sama atau virus lain di sel pejamu sekitar

interneuron Neuron yang terletak seluruhnya di dalam sistem saraf pusat dan penting untuk integrasi respons perifer ke informasi perifer serta untuk fenomena abstrak yang berkaitan dengan 'pikiran'

ion Sebuah atom yang memperoleh atau kehilangan satu atau lebih elektronnya sehingga secara listrik tidak lagi seimbang

ion hidrogen (H^+) Bagian kation dari asam yang berdisosiasi

irama diurnal Osilasi berulang kadar hormon yang sangat teratur dan memiliki frekuensi satu siklus setiap 24 jam, biasanya berkaitan dengan siklus terang-gelap; irama sirkadian; irama biologis

irama listrik dasar (*base electrical rhythm*, BER) Aktivitas listrik yang muncul sendiri di otot polos saluran cerna

irama sirkadian Osilasi berulang titik patokan berbagai aktivitas tubuh, misalnya kadar hormon dan suhu tubuh, yang sangat teratur dan memiliki frekuensi satu siklus setiap 24 jam, biasanya berkaitan dengan siklus terang-gelap; irama diurnal; irama biologis

iris Otot polos berpigmen yang membentuk bagian berwarna mata dan mengontrol ukuran pupil

isi sekuncup (*stroke volume*, SV) Volume darah yang dipompa keluar masing-masing ventrikel pada setiap kontraksi, atau denyut, jantung

iskemia miokardium Kekurangan pasokan darah ke jaringan jantung

jaringan (1) kumpulan fungsional satu jenis sel khusus, misalnya sel saraf yang membentuk jaringan saraf; (2) kumpulan berbagai komponen sel dan ekstrasel yang membentuk organ tertentu, misalnya jaringan paru

jaringan adiposa Jaringan yang khusus digunakan untuk menyimpan lemak trigliserida; ditemukan di bawah kulit di hipodermis.

jaringan epitel Pengelompokan fungsional sel-sel yang mengkhususkan diri dalam pertukaran bahan antara sel dan lingkungannya; melapisi dan menutupi berbagai permukaan tubuh dan rongga serta membentuk kelenjar sekretorik

jaringan ikat Jaringan yang berfungsi menghubungkan, mendukung, dan menjadi tempat tahanan berbagai bagian tubuh; terdiri dari sel-sel yang relatif sedikit dan tersebar dalam bahan ekstrasel yang berjumlah besar

jaringan limfoid Jaringan yang memproduksi dan menyimpan limfosit, misalnya kelenjar limfe dan tonsil

jaringan otot Pengelompokan fungsional sel-sel yang mengkhususkan diri untuk berkontraksi dan menghasilkan gaya

jaringan peka rangsang Jaringan yang mampu menghasilkan sinyal listrik jika dirangsang; mencakup saraf dan otot

jaringan saraf Pengelompokan fungsional sel-sel yang berfungsi khusus memulai dan menyalurkan sinyal listrik

jembatan silang Kepala globular molekul miosin yang menonjol dari filamen tebal di dalam serat otot dan berinteraksi dengan molekul aktin di filamen tipis untuk memperpendek serat otot sewaktu kontraksi

jendela bundar Lubang tertutup membran yang memisahkan bagian bawah kokhlea di telinga dalam dari telinga tengah

jendela oval Lubang tertutup membran yang memisahkan telinga tengah yang berisi udara dari kompartemen atas kokhlea yang berisi cairan di telinga dalam

jenjang Serangkaian reaksi berurutan yang berakhir pada terbentuknya suatu produk akhir, misalnya bekuan darah

jumlah diploid Set lengkap 46 kromosom (23 pasang), seperti ditemukan di semua sel somatik manusia

jumlah haploid Jumlah kromosom yang terdapat di gamet; separuh set kromosom, satu anggota untuk masing-masing pasangan, untuk total 23 kromosom pada manusia

kalmmodulin Suatu protein pengikat Ca^{2+} intrasel yang, jika diaktifkan oleh Ca^{2+} , memicu perubahan dalam struktur dan fungsi protein intrasel lain; sangat penting dalam penggabungan eksitasi-kontraksi otot polos

kalsitonin Suatu hormon yang dikeluarkan oleh sel C tiroid dan menurunkan kadar Ca^{2+} plasma

kanalis semisirkularis Organ indera di telinga dalam yang mendeteksi akselerasi atau deselerasi rotasional atau angular kepala

kantung lateral Bagian lateral berbentuk kantung dari retikulum sarkoplasma serat otot; menyimpan dan membebaskan kalsium, yang berperan kunci dalam memicu kontraksi otot

kantung pleura Kantung tertutup berdinding rangkap yang memisahkan masing-masing paru dari dinding thoraks

kapasitas vital Volume maksimal udara yang dapat dikeluarkan dalam satu kali bernapas setelah inspirasi maksimal

kapiler Pembuluh darah paling halus yang berdinding tipis dan berpori, tempat terjadinya pertukaran antara darah dan jaringan sekitar melalui dindingnya

kapiler peritubulus Kapiler yang menjalin di sekitar tubulus nefron ginjal; kapiler ini mendarahi jaringan ginjal dan ikut serta dalam pertukaran antara cairan tubulus dan darah sewaktu pembentukan urin

kapsul Bowman Awal komponen tubulus dari nefron ginjal yang melingkari glomerulus dan mengumpulkan filtrat glomerulus yang terbentuk

karakteristik seks sekunder Berbagai karakteristik eksternal yang tidak secara langsung berkaitan dengan reproduksi tetapi yang membedakan pria dan wanita

karbonat anhidrase Enzim yang mengatalisis perubahan CO_2 dan H_2O menjadi asam karbonat, H_2CO_3

katabolisme Penguraian atau degradasi molekul besar kaya energi di dalam sel

katalase Suatu enzim antioksidan yang terdapat di peroksisom yang menguraikan hidrogen peroksida poten menjadi H_2O dan O_2 yang tidak berbahaya

katokolamin Klasifikasi kimiawi hormon-hormon medula adrenal

kation Ion bermuatan positif yang kehilangan satu atau lebih elektron dari kulit terluarnya

katup aorta Katup satu arah yang memungkinkan darah mengalir dari ventrikel kiri ke dalam aorta sewaktu pengosongan ventrikel tetapi mencegah arus balik darah dari aorta ke dalam ventrikel kiri sewaktu relaksasi ventrikel

katup atrioventrikel (AV) Suatu katup satu arah yang memungkinkan darah mengalir dari atrium ke ventrikel sewaktu pengisian jantung tetapi mencegah aliran balik darah dari ventrikel ke atrium sewaktu pengosongan jantung

katup AV Lihat *katup atrioventrikel*

katup pulmonalis Katup satu arah yang memungkinkan darah mengalir dari ventrikel kanan ke arteri pulmonalis sewaktu pengosongan ventrikel tetapi mencegah aliran balik darah dari arteri pulmonalis ke dalam ventrikel kanan sewaktu relaksasi ventrikel

katup semilunar Katup aorta dan pulmonalis

keadaan keseimbangan Tidak terjadi perubahan netto dalam suatu sistem

keadaan absorptif Keadaan metabolik setelah makan ketika nutrisi sedang diserap dan disimpan; keadaan kenyang

keadaan pasca-absorpsi Keadaan metabolik setelah makanan diserap saat simpanan energi endogen harus dimobilisasi dan glukosa harus disediakan untuk otak yang dependen glukosa; keadaan puasa

kecepatan pernapasan Pernapasan per menit

kedut Kontraksi lemah singkat yang terjadi sebagai respons terhadap satu potensial aksi di serat otot

kelelahan Ketidakmampuan untuk mempertahankan tegangan otot di tingkat tertentu meskipun stimulasi berlanjut

kelenjar Turunan sel epitel yang khusus menghasilkan sekresi

kelenjar bulbouretra Kelenjar seks tambahan pada pria yang mengeluarkan mukus untuk pelumasan

kelenjar eksokrin Kelenjar yang mengeluarkan isinya melalui saluran ke luar tubuh atau ke dalam suatu rongga yang berhubungan dengan dunia luar

kelenjar endokrin Kelenjar tanpa duktus yang mengeluarkan hormon ke dalam darah

kelenjar hipofisis Sebuah kelenjar endokrin kecil yang terhubung melalui sebuah tangkai ke hipotalamus; terdiri dari hipofisis anterior dan hipofisis posterior

kelenjar paratiroid Empat kelenjar kecil yang terletak di permukaan posterior kelenjar tiroid yang mengeluarkan hormon paratiroid

kelenjar pineal Sebuah kelenjar endokrin kecil yang terletak di bagian tengah otak dan mengeluarkan hormon melatonin

kelenjar prostat Kelenjar seks tambahan pada pria yang mengeluarkan cairan basa, yang menetralkan cairan asam dari vagina

kelenjar seks tambahan Kelenjar yang mengalirkan sekresinya ke dalam saluran reproduksi

kelenjar tiroid Suatu kelenjar endokrin bilobus yang terletak di atas trakea dan mengeluarkan tiga hormon: tiroksin dan triiodotironin, yang mengatur laju metabolisme basal

keseluruhan, dan kalsitonin, yang ikut berperan mengontrol keseimbangan kalsium

kemoreseptor Reseptor sensorik yang peka terhadap bahan kimia tertentu

kemoreseptor perifer Badan karotis dan aorta, yang berespons terhadap perubahan pada PO_2 , PCO_2 , dan H^+ arteri serta melakukan penyesuaian respirasi

kemoreseptor sentral Reseptor yang terletak di medula dekat pusat pernapasan yang berespons terhadap perubahan konsentrasi H^+ CES akibat perubahan PCO_2 arteri dan kemudian menyesuaikan respirasi

kemotaksin Suatu bahan kimia yang dibebaskan di tempat peradangan dan menarik fagosit ke tempat tersebut

keratin Protein yang ditemukan di filamen intermediet di sel kulit yang memberi kulit kekuatan dan membantu sifat anti air lapisan luar

kerja eksternal Energi yang dikeluarkan dengan mengontraksikan otot rangka untuk menggerakkan benda eksternal atau untuk menggerakkan tubuh dalam kaitannya dengan lingkungan

kerja internal Semua bentuk pengeluaran energi biologis yang tidak menghasilkan kerja mekanis di luar tubuh

keseimbangan kalsium Pemeliharaan jumlah total Ca^{2+} yang konstan di tubuh, dilaksanakan dengan penyesuaian secara perlahan penyerapan Ca^{2+} di usus dan ekskresi Ca^{2+} di urin

keseimbangan negatif Situasi saat hilangnya suatu bahan melebihi penambahan bahan tersebut sehingga jumlah total bahan tersebut di tubuh berkurang

keseimbangan positif Situasi di mana penambahan suatu bahan melalui asupan melebihi pengurangannya melalui pengeluaran, sehingga jumlah total bahan tersebut dalam tubuh meningkat

ketajaman Kemampuan membedakan; kemampuan membedakan dua titik stimulasi yang berbeda

killer (K) cells Sel yang menghancurkan sel sasaran yang telah dilapisi oleh antibodi dengan melisis membran

kimus Campuran cairan kental makanan dan getah pencernaan

kinesin Motor molekular yang mengangkut vesikel sekretorik di sepanjang jalur mikrotubulus di dalam akson neuron dengan "berjalan" di sepanjang mikrotubulus tersebut

kokhlea Bagian telinga dalam yang berbentuk siput dan mengandung reseptor untuk bunyi

kolesistokinin (CCK) Suatu hormon yang dikeluarkan dari mukosa duodenum terutama sebagai respons terhadap adanya lemak; menghambat motilitas dan sekresi lambung, merangsang sekresi enzim pankreas, merangsang kontraksi kandung empedu, dan bekerja sebagai sinyal kenyang

kolesterol Sejenis molekul lemak yang berfungsi sebagai prekursor untuk hormon steroid dan garam empedu serta merupakan komponen yang menstabilkan membran plasma

koloid Bahan yang mengandung tiroglobulin dan terkandung di dalam folikel tiroid

kompleks Golgi Suatu organel yang terdiri dari tumpukan kantung membranosa gepeng; memproses bahan mentah yang diangkut ke dalamnya dari retikulum endoplasma menjadi produk jadi serta menyortir dan mengarahkan produk jadi ke tujuan akhirnya

kontraksi isometrik Kontraksi otot di mana pembentukan tegangan terjadi pada panjang otot yang tetap

kontraksi isotonik Kontraksi otot di mana tegangan otot tetap konstan sewaktu panjang serat otot berubah

kontrol ekstrinsik Mekanisme regulasi yang dimulai dari luar organ dan mengubah aktivitas organ; dilakukan oleh sistem saraf dan endokrin

kontrol intrinsik Mekanisme kontrol lokal yang inheren untuk suatu organ

konveksi Pemindahan energi panas melalui aliran udara atau air

konvergensi Penyatuan banyak terminal prasinaps dari ribuan neuron lain pada satu badan sel neuron dan dendrit-dendritnya sehingga aktivitas di satu neuron ini dipengaruhi oleh aktivitas di banyak neuron lain

kornea Lapisan luar paling depan mata yang jernih dan tempat lewatnya berkas sinar untuk mencapai bagian dalam mata

korpus lambung Bagian utama atau tengah lambung

korpus luteum Struktur ovarium yang terbentuk dari folikel yang pecah setelah ovulasi

korteks adrenal Bagian luar kelenjar adrenal; mengeluarkan tiga kelas hormon steroid: glukokortikoid, mineralokortikoid, dan hormon seks.

korteks ginjal Regio ginjal bagian luar yang tampak bergranula

korteks motorik primer Bagian dari korteks serebri yang terletak sebelah anterior dari sulkus sentralis dan berperan dalam keluaran motorik volunter

korteks serebri Kulit luar substansia grisea di serebrum; tempat inisiasi semua impuls motorik volunter dan persepsi akhir pemrosesan semua input sensorik serta integrasi sebagian besar aktivitas luhur saraf

korteks somatosensorik Bagian dari lobus parietalis tepat di belakang sulkus sentralis; tempat pemrosesan awal masukan propriosepsi dan somestetik

kortisol Hormon adrenokorteks yang berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak serta membantu tubuh menahan stres

kurva disosiasi O₂-Hb Gambaran grafik hubungan antara Po₂ arteri dan persen saturasi hemoglobin

laju filtrasi glomerulus (LFG) Kecepatan pembentukan filtrat glomerulus

laju metabolik Pengeluaran energi per satuan waktu

laju metabolik basal Tingkat pemakaian energi internal minimal saat terjaga; "kecepatan langsung" tubuh

laktasi Produksi susu oleh kelenjar mamaria

lakteal sentral Pembuluh limfe awal yang mengalirkan cairan limfe dari masing-masing vilus usus halus

laring "Kotak bunyi" di pintu masuk trakea; mengandung pita suara

larutan hipertonik Larutan yang memiliki osmolaritas lebih besar daripada cairan tubuh normal; lebih pekat daripada normal

larutan hipotonik Larutan yang memiliki osmolaritas lebih rendah daripada osmolaritas cairan tubuh normal; lebih encer daripada normal

larutan isotonik Larutan yang osmolaritasnya sama dengan osmolaritas cairan tubuh normal

lempeng epifisis Lapisan tulang rawan yang memisahkan diafisis (batang) tulang panjang dari epifisis (ujung yang melebar); tempat pertumbuhan panjang tulang sebelum tulang rawan mengalami osifikasi (berubah menjadi tulang)

lensa Struktur bikonveks transparan mata yang menyebabkan refraksi (pembiasan) berkas sinar dan kekuatannya dapat disesuaikan untuk mengakomodasi penglihatan di berbagai jarak

lepas muatan Ketika suatu sel peka rangsang mengalami potensial aksi

leptin Suatu hormon yang dikeluarkan dari jaringan lemak yang berperan kunci dalam regulasi jangka panjang berat tubuh dengan bekerja pada hipotalamus untuk menekan nafsu makan

leukosit Sel darah putih, yaitu unit pertahanan sistem imun yang bebas bergerak

LH Lihat *luteinizing hormone*

limfe Cairan interstisium yang diserap oleh pembuluh limfe dan dikembalikan ke sistem vena yang dalam perjalanannya melewati kelenjar limfe untuk tujuan pertahanan

limfosit Sel darah putih yang membentuk pertahanan imun terhadap sasaran yang sel ini telah terprogram secara khusus

limfosit B (sel B) Sel darah putih yang menghasilkan antibodi terhadap sasaran spesifik yang sel tersebut pernah terpajan

limfosit T (sel T) Sel darah putih yang melaksanakan respons imunitas selular terhadap sasaran yang sel-sel ini telah terpajan sebelumnya; lihat juga *sel T sitotoksik*, *sel T penolong*, dan *sel T regulatorik*

limpa Jaringan limfoid di bagian kiri atas abdomen yang menyimpan limfosit dan trombosit serta menghancurkan sel darah merah yang sudah usang

lingkungan eksternal Lingkungan yang mengelilingi tubuh

lingkungan internal Lingkungan cair ekstrasel di tubuh, yang terdiri dari plasma dan cairan interstisium dan yang harus dipertahankan secara homeostasis agar sel dapat melakukan pertukaran-pertukaran dengannya bagi kelangsungan hidup

lisosom Organel yang terdiri dari kantung-kantung terbungkus membran yang mengandung enzim-enzim hidrolitik kuat untuk menghancurkan bahan yang tidak diinginkan di

dalam sel, misalnya benda asing atau debris sel yang ditelan oleh sel

lobus frontalis Lobus di korteks serebri yang terletak di puncak otak di depan sulkus sentralis dan berperan dalam keluaran motorik volunter, kemampuan bicara, dan elaborasi pikiran

lobus oksipitalis Lobus korteks serebri yang terletak di posterior dan yang pertama kali memproses masukan visual

lobus parietalis Lobus korteks serebri yang terletak di puncak otak di belakang sulkus sentralis serta mengandung korteks somatosensorik

lobus temporalis Lobus korteks serebri yang terletak di sebelah lateral dan memproses masukan pendengaran awal

lonjakan LH Letupan dalam sekresi LH yang terjadi di pertengahan siklus ovarium dan memicu ovulasi

lumen Ruang interior tabung atau organ berongga

luteinisasi Pembentukan korpus luteum pascaovulasi di ovarium

luteinizing hormone (LH) Suatu hormon hipofisis anterior yang merangsang ovulasi, luteinisasi, dan sekresi estrogen dan progesteron pada wanita dan merangsang produksi testosteron pada pria

makrofag Fagosit besar yang berada di jaringan

maksimum transpor (T_m) Kecepatan maksimal transpor suatu bahan yang diperantarai oleh pembawa menembus membran ketika pembawa tersebut jenuh; di tubulus ginjal dikenal sebagai *maksimum tubulus*

maksimum tubulus (T_m) Jumlah maksimal suatu bahan yang dapat diangkut secara aktif oleh sel tubulus ginjal dalam periode waktu tertentu; ekuivalen sel ginjal untuk maksimum transpor

matriks ekstrasel Jaringan rumit protein-protein fibrosa yang terbenam dalam bahan cair mirip gel; disekresikan oleh sel sekitar

mediator kimiawi Suatu bahan kimia yang disekresikan oleh sel dan mempengaruhi aktivitas di luar sel

medula adrenal Bagian dalam kelenjar adrenal; suatu kelenjar endokrin yang merupakan suatu ganglion simpatis yang sudah dimodifikasi dan mengeluarkan hormon epinefrin dan norepinefrin ke dalam darah sebagai respons terhadap stimulasi simpatis

medula ginjal Regio ginjal bagian dalam yang tampak bergaris-garis

meiosis Pembelahan sel di mana kromosom bereplikasi diikuti oleh dua pembelahan nukleus sehingga hanya separuh set kromosom yang dibagikan kepada masing-masing dari keempat sel anak

mekanisme umpan Suatu respons yang dirancang untuk mencegah suatu perubahan yang telah diantisipasi dalam suatu variabel terkontrol

mekanoreseptor Reseptor sensorik yang peka terhadap energi mekanis, misalnya peregangan atau penekukan

melanocyte-stimulating hormone (MSH) Suatu hormon yang diproduksi oleh hipofisis anterior pada manusia dan

oleh lobus intermediet hipofisis pada vertebrata derajat rendah; mengatur warna kulit dengan mengontrol penyebaran granula melanin pada vertebrata derajat rendah; berperan dalam kontrol asupan makanan dan mungkin daya ingat dan belajar pada manusia

melatonin Suatu hormon yang dikeluarkan oleh kelenjar pineal pada waktu gelap yang membantu menyesuaikan irama biologis tubuh dengan pengaruh gelap/terang eksternal

membran basilaris Membran yang membentuk dasar kompartemen tengah koklea dan mengandung organ Corti, organ indera untuk pendengaran

membran plasma Lapis ganda lemak yang mengandung protein yang membungkus setiap sel, memisahkannya dari cairan ekstrasel

membran subsinaps Bagian dari membran sel pascasinaps yang terletak tepat di bawah sinaps dan mengandung tempat reseptor untuk neurotransmitter sinaps

membran timpani Gendang telinga, yang teregang menutupi pintu masuk ke telinga tengah dan bergetar ketika terkena gelombang suara yang disalurkan melalui saluran telinga luar

membrane attack complex Kumpulan dari lima komponen aktif terakhir pada sistem komplemen yang menyatu membentuk suatu saluran mirip pori pada membran plasma mikroorganisme yang menginvasi sehingga menyebabkan kebocoran dan akhirnya destruksi mikroorganisme tersebut

messenger RNA Membawa cetak biru genetik yang telah ditranskripsikan untuk sintesis protein tertentu dari DNA nukleus ke ribosom sitoplasma tempat sintesis protein berlangsung

metabolisme antara Kumpulan reaksi kimia intrasel yang melibatkan penguraian, pembentukan, dan perubahan molekul-molekul kecil nutrisi; juga dikenal sebagai *metabolisme bahan bakar*

metabolisme bahan bakar Lihat *metabolisme antara*

mielin Pembungkus lemak insulatif yang mengelilingi serat saraf bermielin di interval yang reguler di sepanjang akson; masing-masing bercak mielin dibentuk oleh sel pembentuk mielin tersendiri yang membungkuskan dirinya mengelilingi akson neuron

mikrofilamen Elemen sitoskeleton yang terbuat dari molekul-molekul aktin (serta molekul-molekul miosin di sel otot); berperan besar dalam berbagai sistem kontraktilel dan berfungsi sebagai penguat mekanis bagi mikrovilus

mikrotubulus Elemen sitoskeleton yang terbuat dari molekul-molekul tubulin yang tersusun menjadi saluran panjang tak bercabang yang membantu mempertahankan bentuk asimetrik sel dan mengoordinasikan gerakan sel yang kompleks

mikrovilus Tonjolan mirip rambut yang tidak bergerak dan diperkuat oleh aktin, keluar dari permukaan luminal sel epitel yang melapisi bagian dalam saluran cerna dan tubulus ginjal; sangat menambah luas permukaan sel yang terpajan ke lumen

miksi Proses pengosongan kandung kemih; berkemih

mineralokortikoid Hormon adrenokorteks yang penting dalam keseimbangan Na^+ dan K^+ ; terutama aldosteron

miofibril Struktur intrasel khusus sel otot yang mengandung perangkat kontraktile

miokardium Otot jantung di dalam dinding jantung

miometrium Lapisan otot polos uterus

miosin Protein kontraktile yang membentuk filamen tebal di serat otot

misel Agregat garam empedu, lesitin, dan kolesterol yang larut air dan memiliki kulit hidrofilik dan inti hidrofobik; membawa produk-produk tak larut air dari pencernaan lemak ke tempat penyerapannya

mitokondria Organel energi, yang mengandung enzim-enzim untuk fosforilasi oksidatif

mitosis Pembelahan sel di mana kromosom bereplikasi sebelum nukleus membelah sehingga masing-masing dari kedua sel anak menerima set lengkap kromosom

molekul Bahan kimia yang dibentuk oleh penyatuan atom-atom; satuan terkecil dari suatu bahan kimia

molekul pembawa Protein membran yang, dengan mengalami perubahan reversibel sedemikian sehingga terjadi pemajanan tempat-tempat pengikatan spesifik secara bergantian di kedua sisi membran, dapat berikatan dengan dan memindahkan bahan tertentu yang tidak mampu menembus sendiri membran plasma

molekul perekat sel (*cell adhesion molecules*, CAM) Protein yang menonjol dari permukaan membran plasma dan membentuk lengkung atau apendiks lain yang digunakan oleh sel untuk berikatan satu sama lain dan dengan serat jaringan ikat sekitarnya

monosakarida Gula sederhana, misalnya glukosa; unit karbohidrat yang telah dicerna dan dapat diserap

monosit Sel darah putih yang keluar dari darah, membesar, dan menjadi makrofag, fagosit jaringan besar

motor end-plate Bagian khusus dari serat otot rangka yang terletak tepat di bawah *terminal button* neuron motorik dan memiliki tempat reseptor untuk mengikat asetilkolin yang dikeluarkan oleh *terminal button*

mukosa Lapisan paling dalam dari saluran cerna yang membatasi lumen

mukosa oksintik Mukosa yang melapisi korpus dan fundus lambung; mengandung foveola gastrica yang menuju ke kelenjar lambung yang dilapisi oleh sel leher mukosa, sel parietal, dan *chief cell*

nada Nada suara, ditentukan oleh frekuensi getaran (yaitu apakah suatu bunyi bernada G atau C)

natural killer cell Sel alami mirip limfosit yang secara nonspesifik menghancurkan sel yang terinfeksi virus dan sel kanker dengan secara langsung melisis membran sel pada pautan pertama

nefron Satuan fungsional ginjal; terdiri dari komponen vaskular dan tubulus yang saling berkaitan dan merupakan unit terkecil yang dapat membentuk urin

nervus kranialis Dua belas pasang saraf perifer, yang sebagian besar berasal dari batang otak

nervus optikus Berkas serat saraf yang meninggalkan retina, menyalurkan informasi tentang masukan visual

neuroglia Lihat *sel glia*

neurohormon Hormon yang dibebaskan ke dalam darah oleh neuron neurosekretorik

neuromodulator Pembawa pesan kimiawi yang berikatan dengan reseptor neuron di tempat nonsinaps (yaitu, bukan di membran subsinaps) dan menyebabkan perubahan jangka panjang yang secara samar menekan atau meningkatkan efektivitas sinaps

neuron Sel saraf, biasanya terdiri dari badan sel, dendrit-dendrit, dan sebuah akson serta mengkhususkan diri untuk memulai, menjalankan, dan menyalurkan sinyal listrik

neuron aferen Neuron yang memiliki sebuah reseptor sensorik di ujung periferinya dan membawa informasi ke sistem saraf pusat

neuron eferen Neuron yang membawa informasi dari sistem saraf pusat ke organ efektor

neuron motorik Neuron yang menyarafi otot rangka dan yang aksonnya membentuk sistem saraf somatik

neuron motorik alfa Suatu neuron motorik yang menyarafi serat otot rangka biasa

neuron motorik gama Suatu neuron motorik yang menyarafi serat-serat sebuah reseptor gelendong otot

neuron pascasinaps Neuron yang menghantarkan potensial aksinya menjauhi sinaps

neuron prasinaps Neuron yang menghantarkan potensial aksinya menuju ke suatu sinaps

neuropeptida Molekul peptida besar yang bekerja lambat yang dibebaskan dari terminal akson bersama dengan neurotransmiter klasik; sebagian besar neuropeptida berfungsi sebagai neuromodulator

neurotransmitter Pembawa pesan kimiawi yang dikeluarkan dari terminal akson suatu neuron sebagai respons terhadap potensial aksi dan pengaruh neuron lainnya atau suatu efektor yang neuron tersebut berhubungan secara anatomis

neutrofil Sel darah putih yang merupakan spesialis fagositik dan penting dalam respons peradangan serta pertahanan terhadap invasi bakteri

nitrat oksida Mediator kimiawi lokal yang baru ditemukan dan dibebaskan dari sel endotel dan jaringan lain; memiliki beragam efek, berkisar dari menyebabkan vasodilatasi arteriol lokal hingga berfungsi sebagai bahan toksik terhadap mikroba asing dan berfungsi sebagai neurotransmitter jenis khusus

nodus atrioventrikel (AV) Seberkas kecil sel-sel jantung khusus di pertemuan atrium dan ventrikel yang merupakan satu-satunya tempat kontak listrik antara atrium dan ventrikel

nodus Ranvier Bagian dari akson neuron bermielin di antara segmen-segmen mielin insulatif; daerah akson tempat membran akson terpajan ke CES dan tempat potensial membran berada

nodus SA Lihat *nodus sinoatrial*

nodus sinoatrial (SA) Regio otoritmik kecil khusus di dinding atrium kanan jantung yang memiliki kecepatan depolarisasi spontan tertinggi dan berfungsi sebagai pemacu normal jantung

norepinefrin Neurotransmitter yang dikeluarkan dari serat pascaganglion simpatis; noradrenalin

nosiseptor Reseptor nyeri, sensitif terhadap kerusakan jaringan

nukleus (otak) Agregat fungsional badan sel neuron di dalam otak

nukleus (sel) Struktur bulat atau oval yang biasanya terletak di bagian tengah sel dan mengandung bahan genetik sel, asam deoksiribonukleat (DNA)

nukleus arkuatus Daerah otak subkorteks yang mengandung neuron-neuron yang mengeluarkan neuropeptida Y perangsang nafsu makan dan neuron-neuron yang mengeluarkan melanokortin menekan nafsu makan

nukleus basal Beberapa massa substansia grisea yang terletak jauh di dalam substansia alba serebrum; berperan penting sebagai kontrol inhibitorik motorik

nukleus suprakiasmatik Sekelompok badan sel saraf di hipotalamus yang berfungsi sebagai jam biologik utama, bekerja sebagai pemacu yang menetapkan banyak dari irama sirkadian tubuh

oksihemoglobin Hemoglobin yang berikatan dengan O₂

oksitosin Hormon hipotalamus yang tersimpan di hipofisis posterior dan merangsang kontraksi uterus dan ejeksi susu

olahraga aerobik Olahraga yang dapat ditunjang oleh pembentukan ATP yang dilaksanakan oleh fosforilasi oksidatif karena tersedia cukup O₂ untuk mendukung kebutuhan energi otot; juga disebut *latihan tipe daya tahan*

olahraga anaerobik Olahraga intensitas tinggi yang dapat ditunjang oleh pembentukan ATP melalui glikolisis anaerobik untuk waktu singkat saat penyaluran O₂ ke otot kurang memadai untuk mendukung fosforilasi oksidatif

olahraga jenis ketahanan Lihat *olahraga aerobik*

oligodendrosit Sel pembentuk mielin di susunan saraf pusat

oogenesis Produksi telur

opiat endogen Endorfin dan enkefalin, yang berikatan dengan reseptor opiat dan penting dalam sistem analgesik alami tubuh

opsonin Bahan kimia yang diproduksi oleh tubuh yang mengaitkan bakteri ke makrofag sehingga bakteri lebih mudah difagositosis

organ Unit struktural tersendiri yang terdiri dari dua jenis atau lebih jaringan primer yang tersusun untuk melakukan satu atau lebih fungsi khusus; sebagai contoh, lambung

organ Corti Organ indera pendengaran di dalam telinga dalam yang mengandung sel-sel rambut yang rambut-rambutnya melengkung sebagai respons terhadap gelombang suara, memicu pembentukan potensial aksi di nervus auditorius

organ efektor Otot atau kelenjar yang disarafi oleh sistem saraf dan melaksanakan perintah sistem saraf tersebut untuk menghasilkan efek yang diinginkan, misalnya gerakan atau sekresi tertentu

organ otolit Organ indera di telinga dalam yang memberi informasi tentang perubahan rotasional dalam gerakan kepala; mencakup utrikulus dan sakulus

organ pencernaan tambahan Organ-organ eksokrin di luar dinding saluran cerna yang mengalirkan sekresinya melalui saluran ke dalam lumen saluran cerna

organel Kompartemen intrasel yang tersendiri, sangat teratur, dan terbungkus membran, dengan masing-masing mengandung satu set bahan kimia untuk melaksanakan fungsi sel tertentu

organik Merujuk kepada bahan yang mengandung karbon; dahulu yang berasal dari makhluk hidup atau yang pernah hidup

organisme Entitas yang hidup, baik bersel tunggal (uniselular) maupun yang terdiri dari banyak sel (multiselular)

osmolaritas Ukuran konsentrasi molekul zat terlarut dalam larutan

osmosis Pergerakan air menembus membran mengikuti penurunan gradien konsentrasinya menuju daerah dengan konsentrasi zat terlarut lebih tinggi

osteoblas Sel tulang yang menghasilkan matriks organik tulang

osteoklas Sel tulang yang melarutkan tulang di sekitarnya

otoritmisitas Kemampuan suatu sel peka rangsang untuk secara ritmis memicu potensial aksinya sendiri

otot ekspiratorik Otot rangka yang kontraksinya mengurangi ukuran rongga thoraks dan membiarkan paru kembali ke ukurannya yang lebih kecil sehingga udara berpindah dari paru ke atmosfer

otot inspiratorik Otot rangka yang kontraksinya memperbesar rongga thoraks, membuat paru mengembang dan udara atmosfer masuk ke dalam paru

otot interkostal Otot-otot yang berada di antara iga-iga; lihat juga *otot interkostal eksternal* dan *otot interkostal internal*

otot interkostal eksternal Otot-otot inspiratorik yang kontraksinya mengangkat iga sehingga rongga toraks membesar

otot interkostal internal Otot ekspirasi yang kontraksinya menarik iga ke bawah dan dalam sehingga ukuran rongga thoraks berkurang

otot jantung Otot khusus yang hanya terdapat di jantung
otot polos Otot involunter yang disarafi oleh sistem saraf otonom dan ditemukan di dinding saluran atau organ berongga

otot polos multiunit Massa otot polos yang terdiri dari unit-unit diskret multipel yang berfungsi independen satu sama lain dan harus dirangsang secara terpisah oleh saraf otonom agar berkontraksi

otot polos unit tunggal Jenis otot polos yang paling banyak; terbentuk dari serat-serat otot yang saling berhubungan me-

lalui taut celah sehingga serat-serat tersebut tereksitasi dan berkontraksi sebagai satu kesatuan; juga dikenal sebagai otot polos viseral

otot polos viseral Lihat *otot polos unit tunggal*

otot rangka Otot lurik, yang melekat ke tulang dan bertanggung jawab atas gerakan tulang-tulang dalam hubungan bertujuan satu sama lain; disarafi oleh sistem saraf somatik dan di bawah kendali sadar

otot siliaris Cincin melingkar otot polos di dalam mata yang kontraksinya meningkatkan kekuatan lensa untuk mengakomodasi penglihatan dekat

overhidrasi Kelebihan air di dalam tubuh

ovulasi Pengeluaran sebuah ovum dari folikel ovarium yang matang pada interval yang reguler

panjang optimal Panjang sebelum dimulainya kontraksi sebuah serat otot yang dapat menghasilkan gaya maksimal pada kontraksi tetanik berikutnya

pankreas Kelenjar campuran yang terdiri dari bagian eksokrin yang mengeluarkan enzim-enzim pencernaan dan sekresi basa encer ke dalam lumen duodenum serta bagian endokrin yang mengeluarkan hormon insulin dan glukagon ke dalam darah

parakrin Pembawa pesan kimiawi lokal yang efeknya hanya terjadi di sel-sel sekitar di dekat tempat sekresinya

patofisiologi Kelainan fungsi tubuh yang berkaitan dengan penyakit

patogen Mikroorganisme penyebab penyakit, misalnya bakteri atau virus

pembawa pesan kedua Suatu bahan kimia intrasel yang diaktifkan oleh pengikatan pembawa pesan pertama ekstrasel ke reseptor di permukaan sel sehingga memicu serangkaian proses biokimia, yang menyebabkan perubahan aktivitas protein-protein intrasel untuk mengontrol aktivitas tertentu sel

pembawa pesan pertama Pembawa pesan ekstrasel, misalnya suatu hormon, yang berikatan dengan reseptor membran permukaan dan mengaktifkan pembawa pesan kedua intrasel untuk melaksanakan respons sel yang diinginkan

pencernaan Proses penguraian di mana makanan yang memiliki struktur kompleks diubah menjadi satuan-satuan yang lebih kecil yang dapat diserap, oleh enzim-enzim yang dihasilkan di dalam sistem pencernaan

pendekatan mekanistik Penjelasan fungsi-fungsi tubuh dalam kaitannya dengan mekanisme kerja, yaitu aspek "bagaimana"nya proses-proses yang terjadi di dalam tubuh

pendekatan teleologis Penjelasan fungsi-fungsi tubuh dalam kaitannya dengan tujuan khusus untuk memenuhi kebutuhan tubuh, yaitu aspek "mengapa"nya proses tubuh

penjumlahan kedut Penambahan dua atau lebih kedutan otot akibat stimulasi repetitif cepat, yang menghasilkan tegangan yang lebih besar di serat daripada yang dihasilkan oleh satu potensial aksi

penjumlahan spasial Penjumlahan beberapa potensial pascasinaps yang berasal dari pengaktifan simultan beberapa sinaps eksitatorik (atau inhibitorik)

penjumlahan temporal Penjumlahan beberapa potensial pascasinaps yang berlangsung hampir bersamaan akibat lepas muatan berurutan sebuah neuron prasinaps

penundaan (jeda) nodus AV Penundaan transmisi impuls antara atrium dan ventrikel di nodus AV agar tersedia cukup waktu bagi atrium untuk terdepolarisasi sempurna dan berkontraksi, mengosongkan isinya ke dalam ventrikel, sebelum depolarisasi dan kontraksi ventrikel terjadi

penyakit arteri koronaria Pembentukan plak aterosklerotik dan penyempitan arteri koronaria yang mendarahi otot jantung

penyakit otoimun Penyakit yang ditandai oleh pembentukan antibodi yang ditujukan kepada jaringan tubuh sendiri

penyakit paru obstruktif kronik Sekelompok penyakit paru yang ditandai oleh peningkatan resistensi saluran napas akibat menyempitnya lumen saluran napas bawah; mencakup asma, bronkitis kronik, dan emfisema

penyatuan eksitasi-kontraksi Rangkaian kejadian yang mengaitkan eksitasi otot (adanya potensial aksi) ke kontraksi otot (pergeseran filamen dan pemendekan sarkomer)

pepsin; pepsinogen Suatu enzim yang dikeluarkan dalam bentuk inaktif oleh lambung yang setelah diaktifkan akan memulai pencernaan protein

peptida natriuretik atrium (*atrial natriuretic peptide*, ANP) Suatu hormon peptida yang dikeluarkan dari atrium jantung yang meningkatkan pengeluaran Na^+ melalui urin

periode refrakter Periode waktu saat suatu bagian di membran yang baru diaktifkan menjadi refrakter (tidak responsif) terhadap stimulasi lebih lanjut, sehingga potensial aksi tidak menyebar balik ke bagian yang baru dilaluinya untuk menjamin penjalaran satu arah potensial aksi menjauhi tempat pengaktifan awal

peristalsis Kontraksi berbentuk cincin otot polos sirkular suatu organ tubulus yang bergerak secara progresif ke depan dengan gerakan memeras, mendorong isi organ di depan kontraksi

permeabel Memungkinkan lewatnya suatu bahan

permissiveness Ketika satu hormon harus ada dalam jumlah memadai agar efek hormon lain dapat maksimal

permukaan konkaf Melengkung ke dalam, seperti permukaan suatu lensa yang membuyarkan cahaya

permukaan konveks Melengkung keluar, seperti pada permukaan lensa yang menyatukan cahaya

peroksisom Organel yang terdiri dari kantung-kantung terbungkus membran yang mengandung enzim-enzim oksidatif kuat untuk mendetoksifikasi berbagai zat sisa toksik yang diproduksi di dalam sel atau senyawa asing yang masuk ke sel

persalinan Pelahiran bayi

persen saturasi hemoglobin Ukuran seberapa banyak hemoglobin yang ada berikatan dengan O_2

persepsi Interpretasi sadar tentang dunia luar yang diciptakan oleh otak berdasarkan pola impuls saraf yang disampaikan kepadanya oleh reseptor-reseptor sensorik

pH Logaritma dengan basis 10 dari kebalikan konsentrasi ion hidrogen; $\text{pH} = \log 1/[\text{H}^+]$ atau $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$

pinositosis Jenis endositosis di mana sel menelan cairan

pirogen endogen Bahan kimia yang dibebaskan dari makrofag selama peradangan dan bekerja melalui prostaglandin lokal untuk meningkatkan titik patokan termostat hipotalamus untuk menimbulkan demam

pita A Salah satu pita gelap yang berselang-seling dengan pita terang (I) untuk membentuk gambaran lurik (seran lintang) pada serat otot rangka atau jantung ketika serat ini dilihat dengan mikroskop cahaya

pita I Salah satu pita terang yang bergantian dengan pita gelap (A) untuk menciptakan gambaran lurik (seran lintang) di serat otot rangka atau jantung ketika serat-serat ini dilihat di bawah mikroskop cahaya

plak Endapan kolesterol dan lemak lain, mungkin mengalami kalsifikasi, di sel otot polos abnormal yang menebal di dalam pembuluh darah akibat aterosklerosis

plasenta Organ pertukaran antara darah ibu dan janin; juga mengeluarkan hormon-hormon yang menunjang kehamilan

plasma Bagian cair dari darah

plastisitas Kemampuan bagian-bagian otak untuk melakukan peran baru sebagai respons terhadap tuntutan yang dibebankan kepadanya

pleksus saraf intrinsik Jaringan interkoneksi serat-serat saraf di dalam dinding saluran cerna

polisakarida Karbohidrat kompleks, terdiri dari rantai-rantai molekul glukosa yang saling berkaitan

polisitemia Kelebihan eritrosit dalam darah, disertai oleh peningkatan hematokrit

pompa Na^+/K^+ Pembawa yang secara aktif mengangkut Na^+ keluar sel dan K^+ masuk ke sel

potensial ambang Potensial kritis yang harus dicapai sebelum terdeteksinya potensial aksi di sel peka rangsang

potensial berjenjang Perubahan lokal dalam potensial membran yang terjadi dengan tingkat kekuatan bervariasi; berfungsi sebagai sinyal jarak pendek di jaringan peka rangsang

potensial gelombang lambat Aktivitas spontan suatu sel peka rangsang di mana potensial membrannya berubah-ubah secara perlahan menjadi terdepolarisasi dan terhiperpolarisasi

potensial keseimbangan (Ex) Potensial yang terbentuk ketika gradien konsentrasi dan gradien listrik yang berlawanan untuk suatu ion saling mengimbangi sehingga tidak terjadi perpindahan netto ion

potensial membran Pemisahan muatan di kedua sisi membran; sedikit kelebihan muatan negatif berjajar di sepanjang bagian dalam membran plasma dan dipisahkan dari sedikit kelebihan muatan positif di sisi luar

potensial membran istirahat Potensial membran yang terbentuk ketika sebuah sel peka rangsang tidak memperlihatkan sinyal listrik

potensial pascasinaps eksitatorik (*excitatory postsynaptic potential*, PPE) Depolarisasi kecil membran pascasinaps sebagai respons terhadap pengikatan neurotransmitter, menyebabkan membran mendekati ambang

potensial pascasinaps inhibitorik (*inhibitory postsynaptic potential*, PPI) Suatu hiperpolarisasi kecil di membran pascasinaps sebagai respons terhadap pengikatan neurotransmitter sehingga membran semakin jauh dari ambang

potensial reseptor Perubahan potensial berjenjang yang terjadi di reseptor sensorik sebagai respons terhadap rangsangan; menghasilkan potensial aksi di serat neuron aferen

potensial end-plate (EPP) Potensial reseptor berjenjang yang terjadi di *motor end-plate* serat otot rangka sebagai respons terhadap ikatannya dengan asetilkolin

PPE Lihat *potensial pascasinaps eksitatorik*

PPI Lihat *potensial pascasinaps inhibitorik*

prolaktin (PRL) Hormon hipofisis anterior yang merangsang perkembangan payudara dan produksi ASI pada wanita

pro-opiomelanokortin Sebuah molekul prekursor besar yang diproduksi oleh hipofisis anterior yang diputus-putus menjadi hormon adrenokortikotropik, *melanocyte-stimulating hormone*, dan endorfin

propriosepsi Kesadaran akan posisi bagian-bagian tubuh dalam kaitannya satu sama lain dan dengan lingkungan

prostaglandin Mediator kimiawi lokal yang berasal dari suatu komponen membran plasma, asam arakidonat

protein G Perantara yang melekat ke membran yang, jika diaktifkan dengan terikatnya suatu pembawa pesan pertama ekstrasel ke reseptor permukaan, mengaktifkan enzim adenilil siklase di sisi intrasel membran dalam sistem pembawa pesan kedua cAMP

protein kinase Suatu enzim yang memfosforilasi dan karenanya menginduksi perubahan bentuk dan fungsi protein intrasel tertentu

protein kontraktil Miosin dan aktin, yang interaksinya menyebabkan pemendekan (kontraksi) serat otot

protein plasma Protein-protein yang tetap berada di dalam plasma, tempat protein-protein tersebut melaksanakan sejumlah fungsi penting; mencakup albumin, globulin, dan fibrinogen

protein regulatorik Troponin dan tropomiosin, yang berperan dalam mengatur kontraksi otot melalui penutupan atau pembukaan tempat-tempat interaksi antara protein-protein kontraktil

PTH Lihat *hormon paratiroid*

pulau Langerhans Bagian endokrin pankreas yang mengeluarkan hormon insulin dan glukagon ke dalam darah

pupil Lubang bundar di bagian tengah iris yang dapat disesuaikan ukurannya dan dilalui oleh sinar yang masuk ke bagian interior mata

pusat Kumpulan fungsional badan sel di dalam sistem saraf pusat

pusat integrasi Bagian yang menentukan impuls eferen berdasarkan pemrosesan input aferen

pusat kontrol kardiovaskular Pusat integratif di medula batang otak yang mengontrol tekanan darah arteri merata

pusat pernapasan medula Beberapa agregat badan sel neuron yang terdapat di dalam medula yang menghasilkan sinyal ke otot pernapasan dan menerima sinyal yang penting untuk mengatur besar ventilasi

radiasi Emisi energi panas dari permukaan suatu benda hangat dalam bentuk gelombang elektromagnetik

radikal bebas Partikel yang kekurangan elektron dan sangat tidak stabil sehingga sangat reaktif dan destruktif

rangsangan Perubahan fisik atau kimiawi di lingkungan yang dapat dideteksi oleh reseptor sensorik

reabsorpsi Perpindahan netto cairan interstisium ke dalam kapiler

reabsorpsi aktif Ketika salah satu dari lima tahap dalam transpor transepitel suatu bahan yang direabsorpsi menembus tubulus ginjal memerlukan pemakaian energi

reabsorpsi pasif Jika tidak ada tahap-tahap yang memerlukan pengeluaran energi dalam transpor transepitel suatu bahan yang direabsorpsi menembus tubulus ginjal

reabsorpsi tubulus Transfer selektif bahan dari cairan tubulus ke dalam kapiler peritubulus sewaktu pembentukan urin

recoil elastik Kembalinya paru setelah diregangkan

refleks Setiap respons yang berlangsung secara otomatis tanpa upaya sadar; komponen suatu lengkung refleks mencakup reseptor, jalur aferen, pusat integrasi, jalur eferen, dan efektor

refleks baroreseptor Suatu respons refleks otonom yang mempengaruhi jantung dan pembuluh darah untuk melawan perubahan pada tekanan darah arteri merata

refleks regang Suatu refleks monosinaps di mana neuron aferen yang berasal dari reseptor pendeteksi peregangan di otot rangka berakhir langsung di neuron eferen yang menyinari otot yang sama untuk menyebabkannya berkontraksi dan melawan peregangan tersebut

refleks spinal Refleks yang terintegrasi di medula spinalis
refraksi Berbeloknya berkas cahaya

regio subkorteks Daerah otak yang terletak di bawah korteks serebri, mencakup nukleus basal, talamus, dan hipotalamus

rekrutmen transporter Fenomena penyisipan transporter (pembawa) tambahan untuk bahan tertentu ke dalam membran plasma sehingga permeabilitas membran meningkat terhadap bahan tersebut, sebagai respons terhadap rangsangan yang sesuai

rekrutmen unit motorik Pengaktifan progresif unit-unit motorik suatu serat otot untuk melaksanakan kontraksi dengan kekuatan yang semakin meningkat

releasing hormone Hormon hipotalamus yang merangsang sekresi hormon hipofisis anterior tertentu

renin Suatu hormon enzimatis yang dikeluarkan oleh ginjal sebagai respons terhadap penurunan NaCl/volume CES/tekanan darah arteri; mengaktifkan angiotensinogen

repolarisasi Pulihnya potensial membran ke potensial istirahat setelah depolarisasi

reseptor Lihat *reseptor sensorik* atau *tempat reseptor*

reseptor muskarinik Jenis reseptor kolinergik yang ditemukan di organ efektor semua serat pascaganglion parasimpatis

reseptor nikotinik Jenis reseptor kolinergik yang ditemukan di semua ganglion otonom dan *motor end-plate* serat otot rangka

reseptor sel sasaran Reseptor yang terletak di sel sasaran yang spesifik untuk mediator kimiawi tertentu

reseptor sensorik Ujung perifer suatu neuron aferen, yang khusus berespons terhadap rangsangan tertentu dari lingkungan

resistensi Terhambatnya aliran darah atau udara melalui suatu saluran (pembuluh darah atau saluran napas)

resistensi perifer total Resistensi yang dihasilkan oleh semua pembuluh darah perifer, dengan resistensi arterioler berperan paling besar

respirasi Keseluruhan proses-proses yang melaksanakan perpindahan pasif terus-menerus O_2 dari atmosfer ke jaringan, serta perpindahan pasif terus-menerus CO_2 yang dihasilkan secara metabolis dari jaringan ke atmosfer

respirasi internal Proses metabolik intrasel yang dilaksanakan di dalam mitokondria yang menggunakan O_2 dan menghasilkan CO_2 selama pengambilan energi dari molekul nutrisi

respons imun bawaan Respons pertahanan inheren yang secara nonselektif melawan bahan asing atau abnormal, bahkan pada pajanan yang pertama kali; lihat juga *inflamasi*, *interferon*, *natural killer cell*, dan *sistem komplemen*

respons imun didapat Respons yang secara selektif ditujukan yang asing tertentu kepada mana tubuh pernah terpajan; lihat juga *imunitas yang diperantarai oleh antibodi* dan *imunitas yang diperantarai oleh sel*

respons lawan-atau-lari Perubahan dalam aktivitas berbagai organ yang disarafi oleh sistem saraf otonom sebagai respons terhadap stimulasi simpatis, yang secara kolektif mempersiapkan tubuh untuk aktivitas fisik berat ketika menghadapi situasi darurat atau penuh stres, misalnya ancaman fisik dari lingkungan luar

reticular activating system (RAS) Serat-serat asendens yang berasal dari formasio retikularis dan menyalurkan sinyal ke atas untuk membangunkan dan mengaktifkan korteks serebri

retikulum endoplasma (RE) Organel yang terdiri dari jalinan membranosa kontinyu berisi tubulus-tubulus dan kantung-kantung gepeng berisi cairan, sebagian dipenuhi oleh ribosom; membentuk protein dan lemak untuk menghasilkan membran sel baru dan komponen sel lain serta memproduksi bahan untuk sekresi

retikulum sarkoplasma Suatu jalinan halus tubulus-tubulus yang saling berhubungan yang mengelilingi sebuah miofibril serat otot; mengandung kantung-kantung lateral, yang menyimpan kalsium yang kemudian dikeluarkan ke dalam sitosol sebagai respons terhadap potensial aksi lokal

retina Lapisan terdalam di bagian posterior mata yang mengandung fotoreseptor mata, sel batang dan sel kerucut

ribosom Kompleks protein-RNA ribosom khusus yang mensintesis protein di bawah arahan DNA nukleus

RNA Lihat *asam ribonukleat*

rongga thoraks Rongga dada

saluran Saluran halus berisi air yang menembus membran plasma; dibentuk oleh protein-protein membran yang menembus membran dan membentuk saluran yang sangat selektif untuk bahan-bahan kecil larut air misalnya ion

saluran bergerbang kimiawi Saluran di membran plasma yang membuka atau menutup sebagai respons terhadap pengikatan suatu pembawa pesan kimiawi spesifik ke bagian reseptor membran yang berhubungan erat dengan saluran

saluran bergerbang mekanis Saluran yang membuka atau menutup sebagai respons terhadap peregangan atau deformasi mekanis lainnya

saluran bergerbang tegangan Saluran di membran plasma yang membuka atau menutup sebagai respons terhadap perubahan potensial membran

saluran napas respiratorik Sistem saluran yang menghantarkan udara antara atmosfer dan alveolus paru

saluran reproduksi Sistem saluran yang dikhususkan untuk menyalurkan atau menampung gamet setelah gamet diproduksi

saraf Berkas akson-akson neuron perifer, sebagian aferen dan sebagian eferen, yang terbungkus oleh jaringan ikat dan mengikuti jalur yang sama

saraf ekstrinsik Saraf yang berasal dari luar saluran cerna dan menyinari berbagai organ pencernaan

saraf vagus Saraf kranialis kesepuluh, yang berfungsi sebagai saraf parasimpatis utama

sarkomer Unit fungsional otot rangka; daerah antara dua garis Z di dalam sebuah miofibril

saturasi Ketika semua tempat pengikatan di molekul pembawa telah terisi

sawar darah-otak Fitur struktural dan fungsional khusus kapiler otak yang membatasi akses bahan dari darah ke dalam jaringan otak

segmentasi Metode motilitas utama usus halus; terdiri dari kontraksi-kontraksi mirip cincin otot polos sirkular di sepanjang usus halus

sekresi Pelepasan bahan-bahan yang diproduksi oleh sel ke eksterior sel setelah mendapat rangsangan yang sesuai

sekresi tubulus Transfer selektif bahan dari kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus sewaktu pembentukan urin

sekrelin Suatu hormon yang dikeluarkan dari mukosa duodenum terutama sebagai respons terhadap adanya asam; menghambat motilitas dan sekresi lambung serta merangsang sekresi larutan NaHCO_3 dari pankreas dan dari hati

sel Unit terkecil yang mampu melaksanakan proses-proses yang berkaitan dengan kehidupan; unit dasar struktur dan fungsi makhluk hidup

sel alfa (α) Sel pankreas endokrin yang mensekresikan hormon glukagon

sel alveolus tipe I Satu lapisan sel epitel gepeng yang membentuk dinding alveolus di dalam paru

sel alveolus tipe II Sel-sel di dalam dinding alveolus yang mengeluarkan surfaktan paru

sel batang Fotoreseptor mata yang digunakan untuk penglihatan malam

sel beta (β) Sel pankreas endokrin yang mengeluarkan hormon insulin

sel C Sel tiroid yang mengeluarkan kalsitonin

sel folikel (kelenjar tiroid) Sel-sel yang membentuk dinding folikel berisi koloid di kelenjar tiroid dan mengeluarkan hormon tiroid

sel folikel (ovarium) Secara kolektif terdiri dari sel granulosa dan sel teka

sel ganglion Sel saraf di lapisan terluar retina yang akson-aksonnya membentuk saraf optik

sel glia Berfungsi sebagai jaringan ikat SSP dan membantu menunjang neuron secara fisiologis maupun metabolis; mencakup astrosit, oligodendrosit, sel ependim, dan mikroglia

sel granulosa Lapisan sel yang langsung mengelilingi sebuah oosit yang sedang tumbuh di dalam folikel ovarium

sel kerucut Fotoreseptor mata yang digunakan untuk penglihatan warna dalam keadaan terang

sel Leydig Sel interstisium testis yang mengeluarkan testosteron

sel mast Sel-sel yang terletak di dalam jaringan ikat dan membentuk, menyimpan, serta mengeluarkan histamin, seperti pada respons alergi

sel parietal Sel lambung yang mengeluarkan asam hidroklorida dan faktor intrinsik

sel pejamu Sel tubuh yang terinfeksi oleh virus

sel pengingat Sel B atau T yang baru diproduksi sebagai respons terhadap invasi mikroba tetapi tidak ikut serta dalam respons imun yang sedang terjadi terhadap mikroba tersebut; sel-sel ini tetap dorman, bersiap melancarkan serangan yang cepat dan kuat seandainya mikroba yang sama kembali di masa mendatang

sel plasma Turunan limfosit B aktif yang memproduksi antibodi

sel punca Sel prekursor yang relatif belum berdiferensiasi yang menghasilkan sel-sel khusus yang sangat terdiferensiasi

sel punca pluripoten Sel prekursor, misalnya sel yang terdapat di sumsum tulang yang terus-menerus membelah dan berdiferensiasi untuk menghasilkan masing-masing jenis sel darah

sel sasaran Sel yang dipengaruhi oleh pembawa pesan kimiawi ekstrasel, misalnya hormon atau neurotransmitter

sel Schwann Sel pembentuk mielin di sistem saraf perifer

sel Sertoli Sel-sel yang terletak di tubulus seminiferus yang menunjang spermatozoa selama pembentukannya

sel somatik Sel tubuh, berbeda dari sel reproduktif

sel T penolong Populasi sel T yang meningkatkan aktivitas sel-sel efektor imun lainnya

sel T regulatorik Suatu kelas limfosit T yang menekan aktivitas limfosit lain

sel T sitotoksik Populasi sel T yang menghancurkan sel pejamu yang mengandung antigen asing, misalnya sel tubuh yang dimasuki oleh virus atau sel kanker

sel teka Lapisan luar sel jaringan ikat ovarium khusus di folikel yang sedang dalam proses pematangan

semen Campuran sekresi kelenjar seks tambahan dan sperma

sensasi somatik Informasi sensorik yang berasal dari permukaan tubuh, termasuk sensasi somestetik dan propriosepsi

sensasi somestetik Kesadaran akan masukan sensorik misalnya sentuhan, tekanan, suhu, dan nyeri dari permukaan tubuh

sentriol Struktur silindris pendek berpasangan di dalam sebuah sel yang membentuk gelendong mitotik selama pembelahan sel

serat adrenergik Serat saraf yang mengeluarkan norepinefrin sebagai neurotransmiternya

serat bermielin Akson neuron yang dibungkus oleh mielin insulatif

serat kolinergik Serat saraf yang mengeluarkan asetilkolin sebagai neurotransmiternya

serat otot Sebuah sel otot, yang relatif panjang dan berbentuk silindris

serat pascaganglion Neuron kedua di jalur saraf otonom dua neuron; berasal dari sebuah ganglion otonom dan berakhir di organ efektor

serat praganglion Neuron pertama di jalur saraf otonom dua neuron; berasal dari sistem saraf pusat dan berakhir di ganglion otonom

serat Purkinje Serat-serat terminal halus yang berjalan dari berkas His dan secara cepat menghantarkan potensial aksi ke seluruh miokardium ventrikel

serebelum Bagian otak yang melekat ke bagian belakang batang otak dan terutama berperan mempertahankan posisi tubuh dalam ruang dan koordinasi aktivitas motorik bawah sadar

serebrum Bagian otak yang terdiri dari nukleus basal dan korteks serebri

sfingter Cincin otot rangka yang dikendalikan secara sadar yang mengontrol mengalirnya isi melalui suatu lubang masuk atau keluar suatu saluran atau organ berongga

sfingter pilorus Taut antara lambung dan duodenum

siklus asam sitrat Serangkaian siklus reaksi biokimiawi yang melibatkan pemrosesan lebih lanjut produk-produk penguraian intermediat molekul nutrien, menyebabkan pembentukan karbon dioksida dan persiapan molekul-molekul

pembawa hidrogen untuk masuk ke dalam rantai transpor elektron penghasil energi tinggi

siklus haid Perubahan siklus di uterus yang menyertai perubahan hormon dalam siklus ovarium

siklus jantung Satu periode sistol dan diastol

silia Tonjolan mirip rambut yang dapat bergerak dari permukaan sel yang melapisi bagian dalam saluran napas dan tuba uterina

sinaps Taut khusus antara dua neuron di mana potensial aksi di neuron prasinaps mempengaruhi potensial membran neuron pascasinaps melalui pelepasan suatu pembawa pesan kimiawi yang berdifusi melewati celah sempit yang memisahkan kedua neuron

sinaps eksitatorik Sinaps di mana respons neuron pascasinaps terhadap pelepasan neurotransmitter adalah depolarisasi kecil membran pascasinaps, menyebabkan membran mendekati ambang

sinaps inhibitorik Sinaps di mana respons neuron pascasinaps terhadap neurotransmitter adalah hiperpolarisasi kecil membran pascasinaps sehingga membran semakin jauh dari ambang

sinergisme Jika beberapa efek bersifat saling memperkuat sehingga efek kombinasi ini lebih besar daripada jumlah masing-masing efek

sinsitium fungsional Sekelompok sel otot polos atau jantung yang saling berhubungan melalui taut celah serta secara elektrik dan mekanis berfungsi sebagai satu kesatuan

sinyal kenyang Sinyal yang menyebabkan sensasi kenyang dan menekan keinginan untuk makan

sinyal makan Sinyal nafsu makan yang menimbulkan rasa lapar dan keinginan untuk makan

sirkulasi enterohepatik Daur ulang garam empedu dan konstituen lain empedu antara usus halus dan hati melalui vena porta hepatica

sirkulasi koronaria Pembuluh darah yang mendarahi otot jantung

sirkulasi paru Lengkung tertutup pembuluh-pembuluh darah yang menyalurkan darah antara jantung dan paru

sirkulasi sistemik Lengkung tertutup pembuluh-pembuluh darah yang membawa darah antara jantung dan sistem tubuh

sistem dapar kimia Suatu campuran dalam suatu larutan dua atau lebih senyawa kimia yang memperkecil perubahan pH ketika asam atau basa ditambahkan ke atau dikeluarkan dari larutan

sistem empedu Sistem yang menghasilkan empedu, terdiri dari hati, kandung empedu, dan saluran terkait

sistem komplemen Kumpulan protein plasma yang diaktifkan secara berjenjang pada pemajanan ke mikroorganisme invasif, yang akhirnya menghasilkan *membrane attack complex* yang menghancurkan mikroorganisme tersebut

sistem limbik Cincin struktur-struktur otak depan yang secara fungsional saling berhubungan dan mengelilingi batang

otak serta berkaitan dengan emosi, insting hidup dasar dan pola perilaku sosioseksual, motivasi, dan belajar

sistem porta hati Hubungan vaskular kompleks antara saluran cerna dan hati sedemikian sehingga darah vena dari saluran cerna mengalir ke dalam hati untuk pemrosesan nutrisi yang diserap sebelum dikembalikan ke jantung

sistem porta hipotalamus-hipofisis Hubungan vaskular antara hipotalamus dan kelenjar hipofisis anterior yang digunakan untuk menyerap dan menyalurkan hormon-hormon hipofisiotropik

sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) Sistem penghemat garam yang dipicu oleh pelepasan renin dari ginjal, yang mengaktifkan angiotensin, merangsang sekresi aldosteron, dan merangsang reabsorpsi Na^+ di tubulus ginjal sewaktu pembentukan urin

sistem saraf Satu dari dua sistem regulasi utama tubuh; secara umum, mengkoordinasikan aktivitas cepat tubuh, terutama yang melibatkan interaksi dengan lingkungan eksternal

sistem saraf otonom Bagian dari divisi eferen sistem saraf perifer yang menyinari otot polos dan jantung serta kelenjar eksokrin; terdiri dari dua subdivisi, sistem saraf simpatis dan sistem saraf parasimpatis

sistem saraf parasimpatis Subdivisi sistem saraf otonom yang mendominasi dalam situasi tenang, santai dan mendorong aktivitas-aktivitas pemeliharaan tubuh misalnya pencernaan dan pengosongan kandung kemih

sistem saraf perifer (ST) Serat saraf yang membawa informasi antara sistem saraf pusat dan bagian-bagian lain tubuh

sistem saraf pusat (SSP) Otak dan medula spinalis

sistem saraf simpatis Subdivisi sistem saraf otonom yang mendominasi dalam situasi darurat ("lawan-atau-lari") atau penuh stres dan mempersiapkan tubuh untuk aktivitas fisik berat

sistem saraf somatik Bagian dari divisi eferen sistem saraf perifer yang menyinari otot rangka, terdiri dari serat-serat akson neuron motorik alfa

sistem tubuh Kumpulan organ yang melaksanakan fungsi-fungsi terkait dan berinteraksi untuk menyelesaikan suatu aktivitas bersama yang penting untuk kelangsungan hidup tubuh secara keseluruhan; sebagai contoh, sistem pencernaan

sistol Periode kontraksi dan pengosongan jantung

sitokin Semua bahan kimia selain antibodi yang dikeluarkan oleh limfosit

sitoplasma Bagian interior sel yang tidak ditempati oleh nukleus

sitoskeleton Jalinan protein intrasel kompleks yang berfungsi sebagai "tulang dan otot" sel

sitosol Bagian setengah cair dari sitoplasma yang tidak ditempati oleh organel

somatomedin Hormon yang dikeluarkan oleh hati atau jaringan lain, sebagai respons terhadap hormon pertumbuhan,

yang bekerja langsung pada sel sasaran untuk mendorong pertumbuhan; faktor pertumbuhan mirip insulin

spermatogenesis Produksi sperma

spesifisitas Kemampuan molekul pembawa untuk mengangkut hanya bahan spesifik menembus membran plasma

SSP Lihat *sistem saraf pusat*

steroid Hormon yang berasal dari kolesterol

stres Respons nonspesifik generalisata tubuh terhadap setiap faktor yang mengalahkan, atau mengancam mengalahkan kemampuan kompensasi tubuh untuk mempertahankan homeostasis

submukosa Lapisan jaringan ikat saluran cerna yang terletak di bawah mukosa, mengandung pembuluh darah dan limfe yang lebih besar serta jaringan saraf

substansi P Neurotransmitter yang dikeluarkan oleh serat nyeri

substansia alba Bagian dari sistem saraf pusat yang terdiri dari serat-serat saraf bermielin

substansia grisea Bagian dari sistem saraf pusat yang terutama terdiri dari badan sel neuron dan dendrit yang terbungkus padat

suhu inti Suhu di dalam bagian tengah tubuh (organ abdomen dan thoraks, sistem saraf pusat, dan otot rangka) yang secara homeostatik dipertahankan pada sekitar 100°F

sulkus sentralis Alur dalam di permukaan otak yang berjalan kira-kira di bagian tengah permukaan lateral masing-masing hemisfer serebri serta memisahkan lobus parietalis dan lobus frontalis

sumsum tulang Jaringan lunak yang mengandung banyak sel dan mengisi rongga internal tulang serta merupakan sumber sebagian besar sel darah

surfaktan paru Suatu kompleks fosfolipoprotein yang dikeluarkan oleh sel alveolus tipe II yang tersisip di antara molekul-molekul air yang melapisi bagian dalam alveolus sehingga tegangan permukaan di dalam paru berkurang

surveilans imun Pengenalan dan destruksi sel-sel kanker yang baru muncul oleh sistem imun

syok sirkulasi Jika tekanan darah arteri rerata turun sedemikian rendah sehingga aliran darah ke jaringan tidak lagi memadai

T_3 Lihat *triiodotironin*

T_4 Lihat *tiroksin*

taktil Merujuk kepada sentuhan

talamus Bagian otak yang berfungsi sebagai pusat integrasi sinaptik untuk pemrosesan awal semua masukan sensorik dalam perjalanannya ke korteks serebri

taut celah Taut komunikasi yang terbentuk di antara sel-sel yang berdekatan oleh saluran-saluran kecil penghubung yang memungkinkan mengalirnya ion pembawa muatan antara sel-sel sehingga aktivitas listrik di satu sel menyebar ke sel sekitar

taut erat Taut impermeabel antara dua sel epitel yang berdekatan yang dibentuk oleh penyatuan tepi-tepi lateral sel

dekat batas luminal; mencegah pertukaran bahan di antara sel

taut neuromuskular Pertautan antara sebuah neuron motorik dan sebuah serat otot rangka

tegangan Gaya yang dihasilkan sewaktu kontraksi otot melalui pemendekan sarkomer, menyebabkan peregangan dan pengencangan jaringan ikat elastik otot dan tendon, yang menyalurkan tegangan ini ke tulang tempat otot tersebut melekat

tegangan otot Lihat *tegangan*

tegangan permukaan Gaya di permukaan cairan pada pertemuan udara-air yang terbentuk akibat lebih besarnya gaya tarik molekul air ke molekul air sekitarnya daripada ke udara di atas permukaan; gaya yang cenderung menurunkan luas permukaan suatu cairan dan menahan peregangan permukaan

tegangan permukaan alveolus Tegangan permukaan cairan yang melapisi bagian dalam alveolus paru; lihat *tegangan permukaan*

tekanan atmosfer Tekanan yang ditimbulkan oleh berat udara di atmosfer pada benda di permukaan bumi; setara dengan 760 mm Hg di ketinggian permukaan laut

tekanan darah arteri rerata Tekanan rerata yang berperan mendorong darah maju melewati arteri ke dalam jaringan di sepanjang siklus jantung; sama dengan curah jantung kali resistensi perifer total

tekanan filtrasi netto Selisih gaya hidrostatik dan osmotik yang bekerja di membran glomerulus yang mendorong filtrasi plasma bebas protein ke dalam kapsul Bowman

tekanan hidrostatik (cairan) Tekanan yang ditimbulkan cairan di dinding penampungnya

tekanan intra-alveolus Tekanan di dalam alveolus

tekanan intrapleura Tekanan di dalam kantung pleura

tekanan osmotik koloid plasma Gaya yang ditimbulkan oleh distribusi tak seimbang protein-protein plasma antara darah dan cairan sekitar yang mendorong perpindahan cairan ke dalam kapiler

tekanan parsial Tekanan yang ditimbulkan secara independen oleh suatu gas dalam campuran gas-gas

tempat reseptor Protein membran yang berikatan dengan pembawa pesan kimiawi ekstrasel spesifik yang kemudian menyebabkan serangkaian proses di membran dan intrasel yang mengubah aktivitas sel tertentu

terminal akson Ujung-ujung bercabang dari sebuah akson neuron, yang mengeluarkan neurotransmitter yang mempengaruhi sel-sel sasaran yang berhubungan erat dengan terminal akson

terminal button Ujung neuron motorik yang membesar mirip tombol yang berakhir dekat dengan serat otot rangka dan mengeluarkan asetilkolin sebagai respons terhadap potensial aksi di neuron

termoreseptor Reseptor sensorik yang peka terhadap panas dan dingin

testosteron Hormon seks pria, dikeluarkan oleh sel Leydig testis

tetanus Kontraksi otot yang mulus dan maksimal yang terjadi jika serat otot dirangsang sedemikian cepat sehingga serat tersebut tidak memiliki kesempatan untuk melemas di antara rangsangan

thyroid-stimulating hormone (TSH) Suatu hormon hipofisis anterior yang merangsang sekresi hormon tiroid dan mendorong pertumbuhan kelenjar tiroid; tiotropin

timus Kelenjar limfoid yang terletak di garis tengah rongga thoraks yang memproses limfosit T dan menghasilkan hormon timosin, yang mempertahankan turunan sel T

tiroglobulin Suatu molekul kompleks besar tempat berlangsungnya semua tahap sintesis hormon tiroid dan penyimpanannya

tiroksin Hormon terbanyak yang dikeluarkan oleh kelenjar tiroid; penting dalam mengatur laju metabolisme keseluruhan; juga dikenal sebagai *tetraiodotironin* atau T_4

titik patokan Derajat/level yang diinginkan dari suatu variabel terkontrol yang dipertahankan oleh mekanisme kontrol homeostatik

T_m Lihat *maksimum transpor* dan *maksimum tubulus*

tonus Aktivitas basal yang terus-menerus dalam suatu sistem atau struktur, misalnya tonus otot, tonus simpatik, atau tonus vaskular

trakea saluran udara; saluran napas yang berjalan dari faring dan bercabang menjadi dua bronkus, masing-masing ke paru

traktus Berkas serat-serat saraf (akson interneuron yang panjang) dengan fungsi serupa di dalam medula spinalis

traktus ascendens Berkas serat-serat saraf dengan fungsi serupa yang berjalan ke atas di medula spinalis untuk menyalurkan sinyal dari input aferen ke otak

traktus descendens Berkas serat-serat saraf dengan fungsi serupa yang berjalan ke bawah di sepanjang medula spinalis untuk menyalurkan pesan dari otak ke neuron eferen

transduksi Perubahan rangsangan menjadi potensial aksi oleh reseptor sensorik

transduksi sinyal Rangkaian kejadian di mana sinyal datang (instruksi dari pembawa pesan kimiawi ekstrasel misalnya hormon) disalurkan ke bagian dalam sel untuk dilaksanakan

transpor aktif Transpor yang diperantarai oleh pembawa berupa pemindahan suatu bahan melawan gradien konsentrasi menembus membran plasma

transpor aktif primer Sistem transpor yang diperantarai oleh pembawa di mana diperlukan energi secara langsung untuk menjalankan pembawa dan memindahkan bahan melawan gradien konsentrasinya

transpor aktif sekunder Mekanisme transpor di mana suatu molekul pembawa untuk glukosa atau asam amino dijalankan oleh gradien konsentrasi Na^+ yang terbentuk oleh pompa Na^+ dependen energi untuk memindahkan glukosa atau asam amino melawan gradien konsentrasinya tanpa secara

langsung mengeluarkan energi untuk menjalankan molekul pembawa tersebut

transpor transepitel Keseluruhan rangkaian tahapan yang terlibat dalam pemindahan suatu bahan menembus epitel antara lumen tubulus ginjal atau antara lumen saluran cerna dengan darah

transpor vesikular Perpindahan molekul besar atau bahan multimolekul masuk atau keluar sel melalui proses pembungkusan ke dalam vesikel, seperti pada endositosis atau eksositosis

transpor yang diperantarai oleh pembawa Transpor suatu bahan menembus membran plasma yang dipermudah oleh suatu molekul pembawa

trigliserida Lemak netral yang terdiri dari satu molekul gliserol dengan tiga molekul asam lemak yang melekat padanya

tri-iodotironin (T_3) Hormon terkuat yang dikeluarkan oleh sel folikel tiroid; penting dalam mengatur laju metabolisme keseluruhan

trofoblas Lapisan luar sel pada blastokista yang berperan menyelesaikan implantasi dan membentuk plasenta bagian janin

trombosit Fragmen sel khusus dalam darah yang ikut serta dalam hemostasis dengan membentuk sumbat di pembuluh yang rusak; keping darah

trombus Bekuan abnormal yang melekat ke lapisan dalam pembuluh darah

tropomiosin Salah satu protein regulatorik di filamen tipis serat otot

troponin Salah satu protein regulatorik yang ditemukan di filamen tipis serat otot

TSH Lihat *thyroid-stimulating hormone*

tubulus distal Tubulus yang sangat berkelok-kelok yang berjalan antara ansa Henle dan duktus koligentes di nefron ginjal

tubulus koligentes Bagian terakhir tubulus di nefron ginjal yang mengalirkan isinya ke pelvis ginjal

tubulus proksimal Tubulus yang sangat berkelok-kelok yang berjalan antara kapsul Bowman dan ansa Henle di nefron ginjal

tubulus seminiferus Tubulus yang sangat berkelok-kelok di dalam testis dan menghasilkan spermatozoa

tubulus T Lihat *tubulus transversus*

tubulus transversus (tubulus T) Pelipatan tegak lurus membran permukaan suatu serat otot; cepat menyebarkan aktivitas listrik permukaan ke dalam bagian-bagian sentral serat otot

ultrafiltrasi Perpindahan netto plasma bebas protein keluar kapiler menuju cairan interstisium sekitar

umpan balik negatif Mekanisme regulasi di mana perubahan dalam suatu variabel terkontrol memicu respons yang melawan perubahan tersebut sehingga titik patokan untuk faktor yang bersangkutan tetap dalam keadaan yang relatif stabil

umpan balik positif Suatu mekanisme regulasi di mana masukan dan keluaran dalam suatu sistem kontrol terus meningkatkan satu sama lain sehingga variabel yang dikontrol secara progresif menjauh dari keadaan stabil

unit fungsional Komponen terkecil suatu organ yang melakukan semua fungsi organ tersebut

unit motorik Satu neuron motorik plus semua serat otot yang disarafinya

ureter Saluran yang menyalurkan urin dari ginjal ke kandung kemih

uretra Saluran yang menyalurkan urin dari kandung kemih keluar tubuh

variabel terkontrol Beberapa faktor yang dapat berubah-ubah tetapi dikontrol untuk mengurangi jumlah variabilitas dan menjaga agar faktor tersebut berada dalam keadaan relatif tetap

vasodilatasi Pembesaran lumen pembuluh darah akibat relaksasi otot polos sirkular vaskular

vasokonstriksi Penyempitan lumen pembuluh darah akibat kontraksi otot polos sirkular vaskular

vasopresin Suatu hormon yang dikeluarkan oleh hipotalamus untuk kemudian disimpan dan dibebaskan dari hipofisis posterior; meningkatkan permeabilitas tubulus distal dan koligentes ginjal terhadap air dan mendorong vasokonstriksi arterioli; juga dikenal sebagai hormon antidiuretik (*antidiuretic hormone*, ADH)

vaults Organel yang baru ditemukan yang berbentuk seperti tong oktagonal; diperkirakan berfungsi sebagai pengangkut untuk RNA perantara dan/atau subunit ribosom dari nukleus ke tempat sintesis protein

vena Pembuluh yang menyalurkan darah menuju jantung

vena kava Vena besar yang mengalirkan darah ke dalam atrium kanan

vena pulmonalis Pembuluh-pembuluh besar yang mengalirkan darah dari paru ke jantung

ventilasi Kerja mekanis menggerakkan udara masuk dan keluar paru; bernapas

ventilasi alveolus Volume udara yang dipertukarkan antara atmosfer dan alveolus paru per menit; setara dengan (volume alun napas dikurangi volume ruang mati) kali kecepatan pernapasan

ventilasi paru Volume udara yang keluar masuk dalam satu menit; setara dengan volume alun napas kali kecepatan pernapasan

ventrikel Rongga jantung bagian bawah yang memompa darah ke dalam arteri

ventrikel kanan Rongga jantung yang memompa darah ke dalam sirkulasi paru

ventrikel kiri Rongga jantung yang memompa darah ke dalam sirkulasi sistemik

vesikel Kantung kecil intrasel berisi cairan dan terbungkus membran

vesikel sekretorik Kantung terbungkus membran yang mengandung protein yang telah disintesis dan diproses oleh retikulum endoplasma/kompleks Golgi sel dan akan dikeluarkan ke eksterior sel melalui eksositosis jika sel menerima rangsangan yang sesuai

vesikula seminalis Kelenjar seks tambahan pria yang menambahkan fruktosa ke ejakulat dan mengeluarkan prostaglandin

vilus (vili) Tonjolan mikroskopik mirip jari dari permukaan dalam usus halus

virulensi Kekuatan suatu patogen menimbulkan penyakit

viskositas Gesekan yang terbentuk antara molekul-molekul suatu cairan ketika molekul-molekul tersebut berpapasan satu sama lain sewaktu cairan mengalir; semakin besar viskositas, semakin besar resistensi terhadap aliran

volume alun napas Volume udara yang masuk atau keluar paru dalam satu kali bernapas

volume diastolik akhir (*end diastolic volume*, EDV) Volume darah di ventrikel pada akhir diastol, saat pengisian tuntas
volume residual Volume minimal udara yang tersisa di paru bahkan setelah ekspirasi maksimal

volume ruang rugi Volume udara yang menempati saluran napas sewaktu udara masuk dan keluar dan tidak ikut serta dalam pertukaran O_2 dan CO_2 antara alveolus dan atmosfer
volume sistolik akhir (*end systolic volume*, ESV) Volume darah di ventrikel pada akhir sistol, ketika pengosongan tuntas

zona fasikulata Lapisan tengah dan terbesar korteks adrenal; sumber utama kortisol

zona glomerulosa Lapisan terluar korteks adrenal; satu-satunya sumber aldosteron

zona retikularis Lapisan paling dalam korteks adrenal; menghasilkan kortisol, bersama dengan zona fasikulata

Indeks

A

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 471
Adam's apple 500
Adaptasi 205
 gelap 225
 gelap-terang 225
 terang 225
Adenil siklase 129
Adenohipofisis 731
Adenosin 185
 difosfat 34
 trifosfat 34
Adipokin 705
Adiposit 705
Adrenalin 263
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 735
Adrenokortikotropin 735
Afasia 163
Aferen sensorik 201
Aferen viseral 201
Afterbirth 861
Afterload 355
Aglutinasi 460
Agonis 264
Agranulosit mononukleus 431
 limfosit 431
 monosit 431
Akar
 dorsal 187
 ventral 187
Akomodasi 216
Akromegali 746
Akrosom 823
Akson 104
 Hillock 104
Aktin 49, 280
Aktivitas listrik otot jantung 333
 EKG 340
 nodus sinuatrialis 334
 potensial aksi sel kontraktil jantung 338
 sel otoritmik 333
 tetanus pada otot jantung 340

Aktivitas tonik 260
Akuaporin 70, 576
Alat bantu dengar 240
Albumin 423
Aldosteron 569, 571, 764
 beban Na⁺ 569
 obat 571
 diuretik 571
 obat penghambat ACE 572
 penyekat reseptor aldosteron 572
sistem renin-angiotensin-aldosteron 570
aldosteron 571
angiotensin I 571
angiotensin II 571
angiotensin-converting enzyme (ACE) 571
angiotensinogen 571
fungsi 571
peran 571
renin 570
Alergen 482
Alergi 447, 482, 447
Alfa globulin 423
Aliran balik vena 399
Alkali 620
Alkalis cair pankreas 669
Alkalosis 620, 634
 metabolik
 kompensasi 634
 sebab 634
 respiratorik 537, 631
 kompensasi 633
 sebab 633
Alkohol; penyerapan oleh lambung 665
Alurin 847
Alveolus 500, 862
 pori Kohn 500
 sel alveolus tipe I 500
 sel alveolus tipe II 500
 ventilasi kolateral 500
Alzheimer, penyakit 174
Ambang ginjal 575
Ambang pendengaran 232
Ambliopia 145

Amigdala 167
Amilase
 liur 650
 pankreas 666, 668
Aminopeptidase 678
Amnesia 172
Amnion 855
Amonia 630
tersekreasi; kompensasi metabolik 630
Amplifikasi proses pembekuan 437
Ampula 241, 846
Amyotrophic lateral sclerosis 51
Anabolisme 776
Analgesia akupunktur 212
Anatomi 2
otot jantung 328
 dinding jantung 332
 katup jantung 330
 perikardium 333
 pompa ganda 328
 serat otot jantung 332
Androgen 741, 816
Androgen deficiency in aging males (ADAM) 820
Androgenik anabolik 304
Anemia 427
 aplastik 427
 ginjal 427
 gizi 427
 hemolitik 427
 perdarahan 427
 pernisiosa 427
Anergi klonal 475
Angiogenesis 383
Angiotensin I 571
Angiotensin II 386, 571, 617
Angiotensin-converting enzyme (ACE) 571
Angiotensinogen 571
Anoreksia nervosa 710
Anovulatorik 834
Ansa Henle 556
Antagonis 264
Antagonis insulin 791
Antagonisme 731
Antarneuron 147

- Antibodi 458, 460
 aglutinasi 460
 amplifikasi respons imun bawaan 460
 killer cell 461
 berbentuk Y 459
 antigen-binding fragment (Fab) 459
 bagian konstan (Fc) 460
 netralisasi 460
 penyakit kompleks imun 461
 presipitasi 460
 Antigen 458
 Antigen H-Y 816
Antigen-binding fragment (Fab) 459
 Antioksidan 751
 Antiserum 465
 Antitoksin 465
 Antrum 654, 655, 836
 pencernaan protein 665
 Anulospiral 309
 Aparatus jukstaglomerulus 556
 Aparatus vestibularis 240
 Apendiks 688
 Apendisitis 692
 Apnu 545
 tidur 545
 Apoptosis 132
 Araknoid mater 151
 Aromatase 822
 Arteri 373
 fungsi 373
 pulmonalis 329
 renalis 554
 tekanan arteri 373
 rerata 376
 tekanan darah 375
 umbilikal 855
 Arteriol 378
 aferen 556
 eferen 556
 Arus 98
 Asam 619
 amino 642
 deoksiribonukleat 25
 hidroklorida 659
 fungsi 661
 mekanisme sekresi 661
 karbonat (H_2CO_3) 534
 lemak 642
 para-aminohipurat (PAH) 582
 ribonukleat 25
 Asetilkolin 258, 266, 663
 Asetilkolinesterase 268
 Asidosis 620, 629, 633
 amonia tersekresi 630
 fosfat terfiltrasi 630
 metabolik
 kompensasi 633
 sebab 633
 non-respiratorik 633
 respiratorik 537, 631
 kompensasi 631
 sebab 631
 Asma 483, 511
 Aspirin; penyerapan oleh lambung 665
 Astigmatisme 216
 Aterosklerosis 359
 Atom 2
 ATP sintase 38
 Atresia 834
Atrial natriuretic peptide (ANP) 572
 Atrium 328
 Atrofi otot 303
 denervasi 303
 disuse 303
B
 B7 475
 Badan
 aorta 540
 basal 45
 inklusi 44
 karotis 540
 Paccini 205
 polar kedua 835
 polar pertama 835
 siliar 213
 Bagian konstan (Fc) 460
 Bagian tengah 824
 Bahasa 162
 Bakteri 447
 dalam usus besar 692
 Barometrik 502
 Baroreseptor 404
 arkus aorta 404
 Basa 619
Basal metabolic rate (BMR) 703
Basic electrical rhythm (BER) 646
 Basofil 431, 432, 448
 Batang otak 181
 Batu empedu 674
 Beban Na^+ 569
 Bekuan 436
 Bekuan darah 435
 amplifikasi proses pembekuan 437
 jalur ekstrinsik 437
 tromboplastin jaringan 437
 jalur intrinsik 436
 faktor XII (faktor Hageman) 436
 jenang pembekuan 436
 faktor X 436
 koagulasi 435
 pembentukan bekuan 435
 bekuan 436
 faktor XIII (*fibrin-stabilizing factor*) 436
 fibrin 435
 fibrinogen 435
 trombin 436
 retraksi bekuan 437
 serum 437
 trombin 436
 protrombin 436
 Belajar 171
 Benda keton 780
 Bercak Peyer 448
 Berkas cahaya 215
 Berkas His 334
 Berkemih 596
 Berkeringat 713
 Bernapas 498
 Bersihan plasma 580, 581
 Beta globulin 423
 Biduran 483
 Bikarbonat (HCO_3^-) 534
 Bilirubin 674
 ikterus hati 675
 ikterus pascahari 675
 ikterus prahari 675
 Bintik buta 218
 Bisfosfoglisarat (BPG) 533
 Blastokista 849
 Blefarospasme 271
 Blok depolarisasi 269
 Blok jantung 345
 komplis 335
Blood urea nitrogen (BUN) 577
 Bohr, efek 532
 Bolus 652
 Borborigmi 693
 Botulisme 271
 Boyle, hukum 505
 Bradikardia 345
 Bradikinin 209
 Broca, daerah 163
 Bronkiolus 500
 Bronkitis kronik 511
 Bronkodilatasi 510
 Bronkokonstriksi 510
 Bronkus 500
Brush border 678
Buffy coat 421
 Bulbus olfaktorius 248
Bulk flow 392
 Bulu mata 211
 Bunyi jantung 347
 kedua 347
 Korotkoff 375
 pertama 347
 Buta warna 226
C
 Cadangan jantung 349
 Cahaya 213
 Cahaya tampak 214
 Cairan
 amnion 855
 ekstrasel 6, 607
 interstisium 6, 607
 intrapleura 502
 intrasel 6, 607
 limfe 395
 perikardium 333
 serebrospinal 151
 serosa 646
 trans-sel 607
 tubulus seminiferus 825
 tulang 798
 CCK 669, 693
 Celah filtrasi 560
 Celah sinaps 113
Celiac disease 679
Chemoreceptor trigger zone 659
Chief cell 659, 663

Clearance rate 581
 asam para-aminohipurat (PAH) 582
 fraksi filtrasi 582
 inulin 582
 kreatinin 582
Compliance 373, 512
Corticosteroid-binding globulin
 (transkordin) 764
Corticotropin-releasing hormone 707, 859
 CREB 178
Crib death 545
 Curah jantung 349
 gagal jantung 355
 isi sekuncup 349
 kecepatan denyut jantung 349
 stimulasi simpatis 353
 tekanan darah tinggi 355

D

Daerah asosiasi 163
 Daerah gustatorik korteks 245
 Daerah hipotalamus lateral 706
 Daerah motorik suplementer 161
 Darah 421
 bekuan darah 435
 amplifikasi proses pembekuan 437
 jalur ekstrinsik 437
 tromboplastin jaringan 437
 jalur intrinsik 436
 faktor XII (faktor Hageman) 436
 jenjang pembekuan 436
 faktor X 436
 koagulasi 435
 pembentukan bekuan 435
 bekuan 436
 faktor XIII (*fibrin-stabilizing factor*) 436
 fibrinogen 435
 fibrin 435
 trombin 436
 retraksi bekuan 437
 serum 437
 trombin 436
 protrombin 436
 eritrosit 423
 anemia 427
 aplastik 427
 ginjal 427
 gizi 427
 hemolitik 427
 perdarahan 427
 perniosa 427
 enzim glikolitik 424
 eritropoiesis 425
 eritropoietin sintetik 427
 hemoglobin 423
 globin 423
 gugus hem 424
 ion bikarbonat (HCO_3^-) 424
 ion hidrogen asam 424
 karbon dioksida 424
 karbon monoksida 424
 karbonat anhidrase 424
 limpa 425

nitrat oksida 424
 polisitemia 428
 primer 428
 relatif 428
 sekunder 428
 retikulosit 427
 sel punca pluripoten 425
 struktur 423
 sumsum tulang 425
 merah 425
 kuning 425
 hemofilia 440
 purpura trombositopenik 440
 hemostasis 434
 kasus klinis 444
 leukosit 428
 agranulosit mononukleus 431
 limfosit 431
 monosit 431
 basofil 432
 eosinofil 432
 eosinofilia 432
 fungsi 430, 432
 granulosit polimorfonukleus 431
 basofil 431
 eosinofil 431
 neutrofil 431
 hitung sel darah putih 431
 imunitas 428
 jaringan limfoid 431
 kelainan produksi 433
 leukemia 433
 mononukleosis infeksiiosa 433
 limfosit 433
 limfosit B 433
 limfosit T 433
 makrofag 433
 monosit 433
 neutrofil 432
 neutrofilia 432
 patogen 430
 sel mast 432
 sistem imun 430
 usia 432
 megakariosit 433
 pendahuluan 421
buffy coat 421
 hematokrit (*packed cell volume*) 421
 perenungan 443
 perspektif 440 plasma 422
 air plasma 422
 albumin 423
 fibrinogen 423
 globulin 423
 alfa 423
 beta 423
 gama (imunoglobulin) 423
 protein plasma 422
 plasmin fibrinolitik 437
 disolusi bekuan 438
 plasmin 438
 plasminogen 438
 perbaikan pembuluh 437
tissue plasminogen activator (tPA) 439

ringkasan 441
 spasme vaskular 434
 soal latihan 442
 sumbat trombosit 434
 sumber bacaan physioedge 444
 tromboembolisme 439
 embolus 440
 syok septikemik 440
 trombus 440
 trombopoietin 433
 trombosit 433
 Darah haid 843
 Daya kohesif cairan intrapleura 503
 Defensin 63
 Degenerasi makula 218
 Dehidrasi 612
 Dehidroepiandrosteron (DHEA) 768
 Dehidrotestosteron 817
 Delesi klonal 475
 Demam 716
 rematik 348
 Demensia senilis 174
 Dendrit 104
 Deoksihemoglobin 529
 Depolarisasi 96
 Depresi 171
 Dermatome 189
 Dermis 486
 Desidua 850
 Desmosom 65
 Detoksifikasi 33
 Diabetes insipidus 613
 Diabetes melitus 783
 Diafisis 742
 Diafragma 501, 506
 pelvis 595
 Diapedesis 451
 Diare 688
 Diasilgliserol 129
 Diastol 345
 Diastolik akhir 346
 Diensefalon 167
 Diferensiasi seksual 816
 genitalia eksterna 816
 jenis kelamin fenotipe 816
 jenis kelamin genetik 816
 jenis kelamin gonad 816
 kesalahan dalam diferensiasi seksual 818
 saluran reproduksi 816
 Diferensiasi sel 3
 Difusi 68
 ion 70
 netto 68
 partikel 67
 terfasilitasi 76
 Diiodotirosin (DIT) 758
 Dinamin 32
 Dinding jantung 332
 Dinding pembuluh darah 608
 Dinein 45
 Dinorfin 211
 Diplopia 228
 Disakarida 642

- Disakaridase 678
 Disfungsi ereksi 830
 Disfungsi respirasi 518
 Diskriminasi
 bau 249
 intensitas 239
 kekuatan suara 239
 kemampuan 207
 ketajaman 207
 nada 238
 rasa 245
 warna suara 239
 Diskus optikus 218
 Disleksia 163
 Dismenore 844
 Disolusi bekuan 438
 plasmin 438
 plasminogen 438
 Dispnu 546
 Distensibilitas 373
 Distonia 271
 Distribusi air tubuh 607
 cairan ekstrasel (CES) 607
 cairan intrasel (CIS) 607
 kompartemen CES minor 607
 cairan trans-sel 607
 limfe 607
 proporsi 607
 cairan interstisium 607
 plasma 607
 Distrofi otot 306
 Diuresis air 591
 Diuresis osmotik 591
 Diuretik 572
 Divergensi jalur neuron 122
 Divisi aferen 201
 fisiologi reseptor 203
 indera kimiawi 243
 diskriminasi bau 249
 diskriminasi rasa 245
 organ vomeronasal 250
 reseptor olfaktorius 247
 sel reseptor kecap 244
 sistem olfaktorius 250
 kasus klinis 255
 mata 211
 adaptasi gelap-terang 225
 akomodasi 216
 fototransduksi 218
 iris 213
 korteks penglihatan 227
 mekanisme protektif 211
 penglihatan warna 225
 retina 213
 sel batang 224
 sel kerucut 224
 talamus 227
 nyeri 207
 pendahuluan 201
 aferen viseral 201
 persepsi 202
 perspektif 250
 petunjuk untuk pertimbangan 254
 ringkasan 251
 soal latihan 253
 sumber bacaan physioedge 255
 telinga 230
 aparatus vestibularis 240
 diskriminasi kekuatan suara 239
 diskriminasi nada 238
 gelombang suara 230
 kokhlea 235
 korteks pendengaran 239
 membran timpani 234
 sel rambut 235
 telinga luar 232
 tulang telinga tengah 234
 tuli 240
 Divisi eferen 257
 kasus klinis 274
 pendahuluan 257
 perenungan 274
 perspektif 272
 ringkasan 272
 sistem saraf otonom 258
 jalur saraf otonom 258
 kontrol aktivitas otonom 264
 medula adrenal 263
 neurotransmitter otonom 263
 serat pascaganglion parasimpatis 258
 sistem saraf organ visera 260
 sistem saraf somatik 264
 soal latihan 273
 sumber bacaan physioedge 275
 taut neuromuskular 265
 asetilkolin 266
 asetilkolinesterase 268
 DNA 25
 Donor universal 467
 Dorongan homeostatik 170
Down regulation 730
 Distrofi otot 303
 Duktus
 interkalaris 332
 kokhlearis 235
 koligentes 556
 Mülleri 816
 vas deferens 826
 Wolffii 816
 Duodenum 676
 Dura mater 151
 Dwarfism 746
 Laron 746
E
 Edema 396
 lokal 451
 Efek
 asam pada % saturasi Hb 532
 balon 833
 Bohr 532
 CO₂ pada % saturasi Hb 532
 CO₂ pada otot polos bronkiolus 522
 deterjen 672
 Haldane 534
 kalorigenik 760
 O₂ pada otot polos arteriol paru 522
 suhu pada % saturasi Hb 533
 Eikosanol 827
 Ejakulasi 828, 831
 ekspulsi 831
 emisi 831
 orgasme 831
 resolusi 831
 sperma ejakulat; kandungan dan volume 831
 EKG 340
 Ekuivalen energi 703
 Ekor 824
 Ekskresi urin 559, 580
 berkemih 596
 bersihan plasma 581
 clearance rate 581
 asam para-aminohipurat (PAH) 582
 fraksi filtrasi 582
 inulin 582
 kreatinin 582
 diuresis air 591
 diuresis osmotik 591
 gagal ginjal 591
 gradien osmotik 584
 ansa Henle 585
 multiplikasi aliran balik 585
 mekanisme 585
 manfaat 586
 vertikal 584
 hipertonik 584
 hipotonik 584
 inkontinensia urin 597
 kandung kemih 594
 kontrol volunter berkemih 596
 miksi 596
 pertukaran aliran balik 590
 reabsorpsi 587
 peran vasopresin pada 588
 refleks berkemih 596
 sfingter uretra 595
 sistem aliran balik medula 584
 Eksoftalmos 762
 Eksosistosis 29, 80
 Ekspirasi 506
 aktif 507
 paksa 507
 ekspirasi aktif 507
 otot ekspirasi 507
 otot interkostal internal 507
 Ekspulsi 831
 Elastin 5, 64
 Elektroensefalogram 165
 Elektromotilitas 238
 Email 650
 Embolus 360, 440
 Embrio 812
 Emesis 658
 Emetik 659
 Emetropia 218
 Emfisema 69, 511
 Emigrasi leukosit 451
 Emisi 831
 Emosi 167
 mempengaruhi motilitas lambung 658

- Empat lapisan dinding saluran cerna 646
 mukosa 646
 gut-associated lymphoid tissue (GALT) 646
 lamina propria 646
 membran mukosa 646
 muskularis mukosa 646
 muskularis eksterna 646
 serosa 646
 cairan serosa 646
 mesenterium 646
 submukosa 646
- Empat proses dasar sistem pencernaan 641
 motilitas 641
 pencernaan 642
 penyerapan 643
 sekresi 642
- Empedu 669, 671
 Emulsi lemak 672
 Endokrinologi 125, 725
 Endolimfe 235
 Endometrium 842
 Endorfin 211
 Endositosis 32
 Endotelin 382
 Endotelium 332
End-plate potential 267
 Energi makanan menjadi panas 701
 pemasukan dan pengeluaran energi 701
 kerja eksternal 701
 kerja internal 701
 perubahan energi nutrien menjadi panas 702
- Energi termal 702
 Enkefalin 211
Enterochromaffin-like cell (ECL cell) 663
 Enterogastron 656
 Enterokinase 666, 678
 Enteropati gluten 679
 Enteropeptidase 666
- Enzim
 glikolitik 424
 hidrolitik 32
 oksidase 34
 proteolitik 666
 proteolitik pankreas 666
 enterokinase 666
 enteropeptidase 666
 inhibitor tripsin 667
 karboksipeptidase 667
 kimotripsin 667
 kimotripsinogen 667
 prokarboksipeptidase 667
 tripsin 666
 tripsinogen 666
 usus halus 678
 aminopeptidase 678
 brush border 678
 disakaridase 678
 enterokinase 678
 intoleransi laktosa 678
 laktase 678
 maltase 678
 mikrovilus 678
 sukrase 678
- Eosinofil 431, 432, 448
 Eosinofilia 432
Eosinophil chemotactic factor 482
 Epidermis 485, 826
 Epifisis 742
 Epiglottis 652
 Epikardium 332
 Epilepsi 165
 Epinefrin 386, 771
 EPOC 301
 Ereksi 828, 829
 disfungsi ereksi 830
 refleks ereksi 829
- Eritroblastosis fetalis 467
 Eritropoiesis 425
 Eritropoietin 426
 Eritropoietin sintetik 427
 Eritrosit 423
 anemia 427
 aplastik 427
 ginjal 427
 gizi 427
 hemolitik 427
 perdarahan 427
 pernisiosa 427
 enzim glikolitik 424
 eritropoiesis 425
 eritropoietin sintetik 427
 hemoglobin 423
 globin 423
 gugus hem 424
 ion bikarbonat (HCO_3^-) 424
 ion hidrogen asam 424
 karbon dioksida 424
 karbon monoksida 424
 karbonat anhidrase 424
 limpa 425
 nitrat oksida 424
 polisitemia 428
 primer 428
 relatif 428
 sekunder 428
 retikulosit 427
 sel punca pluripoten 425
 struktur 423
 sumsum tulang 425
 kuning 425
 merah 425
- Eskalator mukus 488
 Esofagus 500, 652
 gelombang peristaltik 653
 primer 653
 sekunder 653
 tahap esofagus 653
 sekresi esofagus 654
 sfingter gastroesofagus 653
 heartburn 654
 sfingter gastroesofagus 653
- Estradiol 836
 Estriol 857
- Estrogen 812
 Evaporasi 713
Excess post exercise oxygen consumption 301
Expiratory reserve volume 517
- ## F
- Fagositosis 32, 453
 Faktor Hageman 436
 Faktor intrinsik 662
 Faktor pemicu persalinan 858
 peran *corticotropin-releasing hormone* 859
 peran estrogen kadar tinggi 858
 peran oksitosin 859
 peran peradangan 859
 Faktor penghambat migrasi makrofag 474
 Faktor pertumbuhan sel B 468
 Faktor pertumbuhan sel T 474
 Faktor regulatorik yang tak berhubungan 617
 Faktor Rh 467
 Faktor toksik miokardium 414
 Faktor X 436
 Faktor XII (faktor Hageman) 436
 Faktor XIII (*fibrin-stabilizing factor*) 436
 Faktor yang mempengaruhi pertumbuhan 740
 Fallopii 813
 Faring 499, 650, 652
 menelan 652
 sfingter orofaring 652
 esofagus 652
 sfingter faringoesofagus 653
 tahap orofaring 652
- Fas 850
 Fase folikular 836
 ovulasi 838
 pembentukan antrum 836
 pembentukan folikel matang 837
 pembentukan zona pelusida 836
 proliferasi sel granulososa 836
 proliferasi sel Teka 836
- Fase lambung 663
 Fase luteal 836
 degenerasi korpus luteum 838
 korpus luteum kehamilan 838
 pembentukan korpus luteum 838
- Fase progesterasional 844
 Fase proliferaatif 844
 Fase sefalik 663
 Fase sekretorik 844
 Fase usus 664
 Fasilitasi prasinaps 120
 Fenomena lekat 319
 Feritin 686
 Feromon 250
 Fertilin 848
 Fertilisasi 846
 Feses 689
 Fetus 812
 Fibrilasi atrium 345
 Fibrilasi ventrikel 345
 Fibrin 435
 Fibrinogen 423, 435

- Fibroblas 65
- Fibronektin 65
- Fibrosis kistik 63
- Fick, hukum 68
- Filamen
 - intermediet 50
 - tebal 278
 - tipis 278
- Filtrasi glomerulus 558
 - celah filtrasi 560
 - koefisien filtrasi 566
 - perubahan LFG 562
 - faktor 562
 - kontrol simpatis ekstrinsik 564
 - mekanisme 563
 - otoregulasi 564
 - penyesuaian terkontrol 563
 - refleks barosimpatis 565
 - sel mesangium 566
 - tekanan darah kapiler glomerulus 560
 - gaya yang berperan 561
 - laju filtrasi glomerulus 562
- Fimbria 846
- Fisiologi 1
 - mekanisme kerja 1
 - struktur dan fungsi 2
- Fisiologi jantung 327
 - aktivitas listrik 333
 - EKG 340
 - nodus sinuatrialis 334
 - potensial aksi sel kontraktil
 - jantung 338
 - sel otoritmik 333
 - tetanus pada otot jantung 340
 - anatomi 328
 - dinding jantung 332
 - katup jantung 330
 - perikardium 333
 - pompa ganda 328
 - serat otot jantung 332
 - curah jantung 349
 - gagal jantung 355
 - isi sekuncup 349
 - kecepatan denyut jantung 349
 - stimulasi simpatis 353
 - tekanan darah tinggi 355
 - kasus klinis 367
 - nutrisi otot jantung 357
 - penyakit arteri koronaria
 - aterosklerotik 358
 - sirkulasi koronaria 357
 - pendahuluan 327
 - perenungan 366
 - perspektif 363
 - proses mekanis siklus jantung 344
 - bunyi jantung 347
 - murmur jantung 347
 - ringkasan 364
 - soal latihan 365
 - sumber bacaan physioedge 367
- Fisiologi otot 277
 - dasar molekular kontraksi otot 282
 - kasus 325
 - kontrol gerakan motorik 305
 - mekanika otot rangka 289
 - metabolisme otot rangka 297
 - otot jantung 312
 - otot polos 312
 - otot rangka 278
 - aktin 280
 - miosin 280
 - serat otot rangka 278
 - pendahuluan 277
 - perenungan 325
 - perspektif 320
 - ringkasan 321
 - soal latihan 323
 - sumber bacaan physioedge 325
- Fisiologi reproduksi pria 819
 - hormon hipofisis anterior
 - follicle-stimulating hormone* (FSH) 825
 - kontrol umpan balik fungsi
 - testis 825
 - luteinizing hormone* (LH) 825
 - peran testosteron dan FSH 825
 - kelenjar seks tambahan 827
 - fungsi 827
 - semen 827
 - lingkungan yang lebih dingin pada
 - skrotum 819
 - prostaglandin 827
 - pubertas 826
 - saluran reproduksi 826
 - fungsi 826
 - komponen 826
 - vasektomi 826
 - sel Leydig 820
 - efek karakteristik seks sekunder 821
 - efek nonreproduktif 822
 - efek pada jaringan spesifik seks setelah
 - lahir 820
 - efek pada sistem reproduksi sebelum
 - lahir 820
 - efek terkait reproduksi lainnya 820
 - hormon maskulinisasi
 - testosteron 820
 - perubahan testosteron menjadi
 - estrogen 822
 - sel interstisial 820
 - tubulus seminiferus 820
 - sel Sertoli 824
 - spermatogenesis 822
 - meiosis 823
 - pengemasan 823
 - proliferasi mitotik 822
- Fisiologi reproduksi wanita 833
 - faktor pemicu persalinan 858
 - peran *corticotropin-releasing hormone* 859
 - peran estrogen kadar tinggi 858
 - peran oksitosin 859
 - peran peradangan 859
 - fase folikular 836
 - ovulasi 838
 - pembentukan antrum 836
 - pembentukan folikel matang 837
 - pembentukan zona pelusida 836
 - proliferasi sel granulosa 836
 - proliferasi sel Teka; sekresi
 - estrogen 836
 - fase luteal 838
 - degenerasi korpus luteum 838
 - korpus luteum kehamilan 838
 - pembentukan korpus luteum 838
 - fluktuasi kadar estrogen-
 - progesteron 844
 - hormon plasenta 855
 - peran estrogen-progesteron dalam
 - kehamilan 857
 - sekresi estrogen-progesteron 856
 - sekresi gonadotropin korion
 - manusia 855
 - laktasi 861
 - hambatan laktasi selama
 - kehamilan 862
 - persiapan payudara untuk
 - laktasi 862
 - stimulasi laktasi oleh
 - penghisapan 863
 - menopause 846
 - menyusui 864
 - keuntungan bagi bayi 864
 - keuntungan bagi ibu 865
 - penghentian produksi susu saat
 - penyapihan 865
 - persalinan 861
 - involusi uterus 861
 - tahap persalinan 861
 - perubahan selama akhir gestasi 858
 - perubahan siklus uterus 842
 - fase haid 843
 - fase progestasional 844
 - fase proliferaatif 844
 - fase sekretorik 844
 - pengaruh estrogen-progesteron pada
 - uterus 842
 - siklus haid 842
 - siklus uterus 842
 - plasenta 851
 - fungsi plasenta 855
 - pembentukan kantung amnion 855
 - pembentukan plasenta 851
 - pubertas 844
 - siklus kompleks 833
 - anovulatorik 834
 - atresia 834
 - badan polar kedua 835
 - badan polar pertama 835
 - folikel primer 834
 - langkah oogenesis 835
 - meiotic arrest* 834
 - oosit primer 834
 - oosit sekunder 834
 - ovum matang 835
 - sel granulosa 834
 - siklus ovarium 836, 839
 - fase folikular 836
 - fase luteal 836
 - kontrol fungsi folikel 839
 - kontrol korpus luteum 841
 - kontrol ovulasi 840

- sistem tubuh ibu berespons pada kehamilan 857
- tahap gametogenesis 834
- tahapan implantasi 848
- tuba uterina 846
- ampula 846
- fertilisasi 846, 648
- transpor ovum ke tuba uterina 846
- transpor sperma ke tuba uterina 847
- Fisiologi reseptor 203
- Fisiologi sel 23
- detoksifikasi 33
- eksositosis 29
- endositosis 32
- kasus klinis 55
- kompleks golgi 28
- lisosom 32
- membran plasma 25
- mengamati sel 23
- mitokondria 34
- nukleus 25
- pembentukan ATP 34
- perenungan 55
- peroksisom 33
- perspektif 51
- retikulum endoplasma 26
- ringkasan 52
- segregasi sintesis 26
- sitoplasma 25
- sitoskeleton 44
- filamen intermediet 50
- fungsi 51
- mikrofilamen 49
- mikrotubulus 44
- sitosol 43
- soal latihan 54
- struktur sel 24
- sumber bacaan physioedge 56
- vault 42
- Flagela 45
- Flatus 692
- Flavin adenin dinukleotida 38
- Flower-spray* 309
- Fluktuasi ion hidrogen 620
- Fluktuasi kadar estrogen-progesteron 844
- Flutter atrium 345
- Fokus ektopik 335
- Folikel 757
- antrum 836
- Graaf 837
- matang 837
- praovulasi 837
- primer 834
- rambut 486
- sekunder 836
- tersier 837
- Follicle-stimulating hormone* (FSH) 735, 825
- Forced expiratory volume in one second* 517
- Formasio retikularis 181
- Fosfat 575
- Fosfat terfiltrasi, kompensasi metabolik 630
- Fosfatidilinositol bifosfat 129
- Fosfolipase C 129
- Fosfolipid 61
- Fosforilasi oksidatif 38
- fisiologi otot 298
- Foton 213
- Fotopigmen 219
- Fotoreseptor 203, 218
- Fototransduksi 218, 221
- Fovea 218
- Foveola gastrica* 659
- Fraksi filtrasi 582
- Frank-Starling, hukum 352
- Friction rub* 502
- Fruktosa 642
- Fulkrum 296
- Functional residual capacity* 517
- Fundus 654
- Fungsi
- ginjal 554
- ekskresi urin 559
- filtrasi glomerulus 558
- gambaran proses dasar 559
- reabsorpsi tubulus 559
- sekresi tubulus 559
- leukosit 430
- nonrespiratorik 498
- otonom otot polos pada sistem pencernaan 646
- sitoskeleton 51
- G**
- Gagal ginjal 591
- Gagal jantung 355
- kongestif 356
- Galaktosa 642
- Gama globulin 423
- Gambaran umum SSP 153
- Gamet 812
- Gametogenesis 812, 815
- Gangguan
- asam-basa terkompensasi 634
- berbicara 163
- homeostasis 18
- Ganglia basal 166
- Ganglion
- akar dorsal 187
- kolateral 258
- terminal 258
- Gap junction* lihat taut celah 66
- Garam empedu 671
- efek deterjen 672
- emulsi lemak 672
- fungsi 671
- kolipase 674
- pembentukan misel 674
- Garis M 278
- Garis Z 278
- Gas usus 692
- Gastrin 663, 693
- Gaya 296
- Gejala
- hipertonisitas 613
- hipotonisitas 613
- Gelendong mitotik 48
- Gelendong otot 309
- Gelombang
- elektromagnetik 712
- P 342
- panas 712
- peristaltik 653
- primer 653
- sekunder 653
- tahap esofagus 653
- suara 230
- T 342
- Genitalia eksterna 812
- Gerakan massa 690
- Germinativum 812
- Gestasi (kehamilan) 857
- Getah pencernaan lambung 659
- chief cell* 659
- foveola gastrica* 659
- kelenjar lambung 659
- mukosa oksintik 659
- pyloric gland area* (PGA) 659
- sel epitel permukaan 659
- sel mukus 659
- sel parietal (oksintik) 659
- sel punca 659
- Ghrelin 705
- Gigantisme 746
- Gigi 650
- Ginjal 554
- lini ketiga keseimbangan asam-basa 626
- Glans penis 816
- Glaukoma 213
- Glikogen 44, 642
- Glikogenesis 781
- Glikogenolisis 772
- Glikolisis 36
- fisiologi otot 300
- Glikoprotein MHC kelas I 477
- Glikoprotein MHC kelas II 477
- Glioma 150
- Globulin 423
- alfa 423
- beta 423
- gama (imunoglobulin) 423
- Globulin pengikat tiroksin 759
- Glomerulus 555
- bulbus olfaktorius 248
- Glotis 652
- Glucose transporter* (GLUT) 782
- Glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) 694
- Glukagon 789
- Glukokortikoid 454, 764
- Glukoneogenesis 765
- Glukosa 574, 642
- ambang ginjal 575
- jumlah terfiltrasi 574
- maksimum tubulus 574
- Golongan darah 466
- donor universal 467
- eritroblastosis fetalis 467
- faktor Rh 467
- penerima universal 467

Golongan darah (*lanjutan*)
 penyakit hemolitik pada neonatus 467
 reaksi transfusi 466
 sistem ABO 466

Gonad 812
Gonadotropin 736
Gonadotropin korion manusia 855
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) 825
Gondok (goiter) 762

Gradien
 elektrokimia 70
 kimia 68
 konsentrasi 68
 ion 79
 listrik 70
 osmotik 584
 ansa Henle 585
 multiplikasi aliran balik 585
 manfaat 586
 mekanisme 585
 osmotik vertikal 584
 suhu 712
 tekanan 370, 502
 parsial 524
 transmural 504
 termal 712

Granula
 kromafin 771
 zimogen 662

Granulosit polimorfonukleus 431
 basofil 431
 eosinofil 431
 neutrofil 431

Granzim 472
Growth hormone (GH) 735
Growth hormone-inhibiting hormone
 (GHIH) 738
Growth hormone-releasing hormone
 (GHRH) 738

Guanosin
 difosfat 38
 monofosfat siklik 130
 trifosfat 38

Gugus hem 424
Gut-associated lymphoid tissue
 (GALT) 448, 648

H

H⁺-K⁺ ATPase 661
H₂O metabolik 615
Habitiasi 176
Haldane, efek 534
Hantaran merambat 104
Hantaran saltatorik 109
Hati 669
 aliran darah hati 670
 empedu 669
 fungsi 669
 sistem empedu 669
Haustri 689
Hay fever 483
Heartburn 654
Helikotrema 235
Hematokrit (*packed cell volume*) 421

Hemiplegia 308
Hemisfer serebri 156
 kanan 164
 kiri 164
Hemofilia 440
 purpura trombositopenik 440
Hemoglobin 423, 529
 deoksihemoglobin 529
 globin 423
 gugus hem 424
 oksihemoglobin (HbO₂) 529
 peran di tingkat alveolus 531
 peran di tingkat jaringan 532
 tereduksi 529
Hemoglobin tereduksi 529
Hemolisis 427
Hemostasis 434
Hepatitis 675
Hepatosit 670
Hernia inguinalis 819
Hidrasi berat 613
Hidrolisis 643
Hidrosefalus 151
Hillock, akson 104
Himen 813
Hiperaldosteronisme primer (sindrom
 Conn) 768
Hiperaldosteronisme sekunder 768
Hiperemia aktif 380
Hiperkapnia 536
Hiperoksia 535
Hiperparatiroidisme 804
Hiperplasia 742
Hiperpnu 536
Hiperpolarisasi 96
 ikutan 100
Hipersekresi 729
Hipersensitivitas 482
 tipe cepat 482
 tipe lambat 482
Hipertensi 408
 endokrin 409
 esensial 409
 ginjal 408
 neurogenik 409
 penyulit 410
 primer 409
 sekunder 408
 terapi 410
Hipertermia 717
 akibat olahraga 717
 patologis 717
Hipertiroidisme 761
Hipertonik 584
Hipertonisitas 612, 613
 dehidrasi 612
 gejala 613
 sebab 613
Hipertrofi 742
 otot 303
Hiperventilasi 536
Hipodermis 486
 jaringan adiposa 486
 jaringan subkutis 486

Hipofisis 731
 adenohipofisis 731
 hipofisis anterior 731
 hipofisis posterior 731
 melanin 734
 melanocyte-stimulating hormone
 (MSH) 734
 neurohipofisis 731
Hipofisis anterior 731, 735
 follicle-stimulating hormone (FSH) 735
 gonadotropin 736
 hormon adrenokortikotropik
 (*adrenocorticotrophic*
 hormone, ACTH,
 adrenokortikotropin) 735
 hormon pertumbuhan (*growth hormone*,
 GH, somatotropin) 735
 interstitial cell-stimulating hormone
 (ICSH) 736
 luteinizing hormone (LH) 735
 prolaktin (PRL) 736
 thyroid-stimulating hormone (TSH,
 tirotropin) 735
Hipofisis posterior 731
Hipoglikemia reaktif 788
Hipokapnia 536
Hipoksia 535
 anemik 535
 hipoksik 535
 histotoksik 535
 sirkulasi 535
Hipoparatiroidisme 804
Hiposekresi 729
Hipotalamus 167
 kendali makanan 704
 corticotropin-releasing hormone 707
 daerah hipotalamus lateral (*lateral*
 hypothalamic area, LHA) 706
 kolesistokinin; sinyal kenyang 707
 lingkungan 707
 nukleus arkuatus 704
 nukleus hipotalamus paraventrikel
 (*paraventricular hypothalamic*
 nucleus, PVN) 706
 nukleus traktus solitarius (NTS) 707
 oreksin 706, 707
 pemeliharaan jangka panjang
 keseimbangan energi 705
 leptin 705
 insulin 705
 perilaku makan jangka pendek 705
 ghrelin 705
 PYY3-36 706
 psikososial 707
 termoregulator 715
 respons pajanan dingin 715
 respons pajanan panas 716
 zona termoneutral 716
 termosensorik 713
 termostat 716
 demam 716
 pirogen endogen 716
Hipotalamus-hipofisis 731
 hipofisis 731

- adenohipofisis 731
- hipofisis anterior 731
- hipofisis posterior 731
- melanin 734
- melanocyte-stimulating hormone* (MSH) 734
- neurohipofisis 731
- hipofisis anterior 735
- follicle-stimulating hormone* (FSH) 735
- gonadotropin 736
- hormon adrenokortikotropik (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH, adrenokortikotropin) 735
- hormon pertumbuhan (*growth hormone*, GH, somatotropin) 735
- interstitial cell-stimulating hormone* (ICSH) 736
- luteinizing hormone* (LH) 735
- prolaktin (PRL) 736
- thyroid-stimulating hormone* (TSH, tirotropin) 735
- hipotalamus-hipofisis posterior 734
- nukleus paraventrikul 734
- nukleus supraoptikus 734
- oksitosin 735
- vasopresin 735
- hormon kelenjar sasaran 740
- releasing-inhibiting hormone* 736
- kontrol 739
- peran 736
- growth hormone-inhibiting hormone* (GHIH) 738
- growth hormone-releasing hormone* (GHRH) 738
- hormon hipofisiotropik 736
- inhibiting hormone* 736
- prolactin-inhibiting hormone* (PIH) 736
- releasing hormone* 736
- thyrotropin-releasing hormone* (TRH) 736
- sistem porta hipotalamus-hipofisis 738
- Hipotalamus-hipofisis posterior 734
- nukleus paraventrikul 734
- nukleus supraoptikus 734
- oksitosin 735
- vasopresin 735
- Hipotensi 408
- ortostatik 408
- Hipotiroidisme 761
- Hipotonik 73, 584
- Hipotonisitas 613
- Hipoventilasi 536
- Hirsutisme 769
- Histamin 383, 482, 663
- Hitung sel darah putih 431
- Homeostasis 1
- definisi 9
- fisiologi 1
- mekanisme kerja 1
- struktur dan fungsi 2
- kasus klinis 21
- konsep 6
- kontak sel tubuh 6
- sistem tubuh mempertahankan homeostasis 9
- perenungan 20
- perspektif 18
- ringkasan 18
- gangguan homeostasis 18
- mekanisme umpan 18
- sistem kontrol 13
- bekerja lokal 13
- bekerja umum 13
- umpan balik negatif 16
- umpan balik positif 17
- soal latihan 19
- sumber bacaan physioedge 21
- tingkat organisasi tubuh 2
- tingkat jaringan 4
- tingkat kimiawi 2
- tingkat organ 5
- tingkat organisme 6
- tingkat sel 2
- tingkat sistem tubuh 5
- Homeostasis kalsium 793
- Homonkulus motorik 158
- Homonkulus sensorik 158
- HOR17-4 847
- Hormon 95, 124, 726
- adrenokorteks 764
- adrenokortikotropik 735
- antidiuretik 588
- pada keseimbangan cairan 613
- fungsi 726
- hidrofilik 125
- cara kerja 128
- lokasi reseptor 127
- proses 126
- hipofisiotropik 736, 744
- faktor yang mempengaruhi sekresi 744
- growth hormone-inhibiting hormone* 744
- growth hormone-releasing hormone* 744
- hipofisis anterior 825
- follicle-stimulating hormone* (FSH) 825
- kontrol umpan balik fungsi testis 825
- luteinizing hormone* (LH) 825
- peran testosteron dan FSH 825
- hormon tropik 727
- kasus klinis 142
- kelenjar sasaran 740
- kompleksitas fungsi hormon 727
- komunikasi hormon 125
- lipofilik 125
- cara kerja 128
- lokasi reseptor 127
- proses 127
- paratiroid 794
- pencernaan 648, 693
- CCK 693
- gastrin 693
- glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) 694
- sekrelin 693
- perenungan 141
- perspektif 136
- pertumbuhan 735, 741
- efek metabolik 741
- IGF-I 744
- IGF-II 744
- insulin-like growth factor* (IGF) 744
- pertumbuhan jaringan lunak 741
- somatomedin 744
- plasenta 855
- peran estrogen-progesteron dalam kehamilan 857
- sekresi estrogen-progesteron 856
- sekresi gonadotropin korion manusia 855
- ringkasan 137
- seks 764
- sistem endokrin; perbandingan 134
- sistem saraf; perbandingan 134
- soal latihan 140
- sumber bacaan physioedge 142
- tiroid 757
- tropik 727
- Hot flushes* 846
- Hubungan panjang tegangan 293
- Hubungan seks pria-wanita 828
- ejakulasi 831
- ekspulsi 831
- emisi 831
- orgasme 831
- resolusi 831
- sperma ejakulat, kandungan dan volume 831
- ereksi 829
- disfungsi ereksi 830
- refleks ereksi 829
- siklus seks wanita 831
- tindakan seks pria 828
- Hukum aksi massa 529
- Hukum Boyle 505
- Hukum pertama termodinamika 701
- Hukum tuntas atau gagal 108
- Human chorionic gonadotropin* (hCG) 855
- Human chorionic somatomammotropin* 857
- Human immunodeficiency virus* (HIV) 471
- Humor agnosus 213
- Humor vitreus 212
- I**
- IgA 459, 501
- IgD 459
- IgE 459
- IGF-I 744
- IGF-II 744
- IgG 459
- IgM 459
- Ikterus hati 675
- Ikterus pascahari 675
- Ikterus prahari 675
- Ileum 676
- Immune surveillance* 447

- Impermeabel 67
 - Implan koklea 240
 - Implantasi 850
 - Impotensi 830
 - Imunitas 428, 447
 - aktif 464
 - bawaan 450
 - glukokortikoid 454
 - interferon 455
 - efek antikanker 455
 - efek antivirus 455
 - natural killer cell* 455
 - OAIS 454
 - peradangan 450
 - bahan kimia dari fagosit 453
 - destruksi bakteri 453
 - fagositosis 453
 - edema lokal 451
 - emigrasi leukosit 451
 - marginasi 451
 - meningkatnya permeabilitas kapiler 451
 - opsonin 452
 - pembentengan daerah yang meradang 451
 - peradangan (inflamasi) 450
 - perbaikan jaringan 454
 - perbaikan jaringan parut 454
 - pertahanan oleh makrofag jaringan residen 450
 - proliferasi leukosit 451
 - vasodilatasi lokal 450
 - sistem komplemen 455
 - membrane attack complex* (MAC) 456
 - memperkuat peradangan 456
 - humoral 457
 - pasif 464
 - selular 457
 - yang didapat 457
 - antigen 458
 - imunitas humoral 457
 - imunitas selular 457
 - sel B 457
 - sel T 457
 - timosin 457
 - timus 457
 - imunitas yang diperantarai oleh antibodi 457
 - imunitas yang diperantarai oleh sel 457
 - Imunoglobulin 423, 459
 - Indera khusus 201
 - Indera kimiawi 243
 - diskriminasi bau 249
 - diskriminasi rasa 245
 - organ vomeronasal 250
 - reseptor olfaktorius 247
 - sel reseptor kecap 244
 - sistem olfaktorius 250
 - Indolamin 2,3-dioksigenase (IDO) 851
 - Infark miokardium akut 345
 - Inflamasi 450
 - Ingatan 171
 - deklaratif 173
 - jangka panjang 171
 - jangka pendek 171
 - sementara 171
 - Inhibin 825
 - Inhibisi lateral 207
 - Inhibisi prasinaps 120
 - Inhibiting hormone 736
 - Inhibitor tripsin 667
 - Inkontinensia urin 597
 - Inkus 234
 - Inositol trifosfat 129
 - Insensible loss 615
 - Inseri 294
 - Inspirasi 506
 - Inspiratory capacity* 517
 - Inspiratory reserve volume* 517
 - Insufisiensi adrenokorteks
 - primer 770
 - sekunder 770
 - Insufisiensi pankreas 668
 - Insulin 705, 781
 - Insulin-like growth factor* (IGF) 744
 - Integrasi neuron 112
 - pascasinaps 118
 - Integumen 485
 - Intensitas 215, 232
 - Interdependensi alveolus 514
 - Interferon 455, 479
 - efek antikanker 455
 - efek antivirus 455
 - Interleukin-1 (IL-1) 454
 - Interleukin-12 (IL-12) 474
 - Interleukin-2 (IL-2) 474
 - Interleukin-4 (IL-4) 474
 - Interstitial cell-stimulating hormone* (ICSH) 736
 - Interval TP 342
 - Intoksikasi air 613
 - Intoleransi laktosa 678
 - Inulin 582
 - Involusi 861
 - Ion amonium (NH_4^+) 630
 - Ion bikarbonat (HCO_3^-) 424
 - Ion hidrogen 621
 - sumber 621
 - tiga lini pertahanan 622
 - Ion hidrogen asam 424
 - Irama diurnal (sirkadian) 728
 - Irama listrik dasar 646
 - Irama sirkadian 749
 - Iris 213
 - Isi sekuncup 346, 349
 - Iskemia miokardium 345
 - Isotonik 73
 - Jalan akhir bersama 265
 - Jalur antaratrium 337
 - Jalur antarnodus 337
 - Jalur berlabel 206
 - Jalur ekstrinsik 437
 - tromboplastin jaringan 437
 - Jalur intrinsik 436
 - faktor XII (faktor Hageman) 436
 - Jalur saraf otonom 258
 - Jalur somatosensorik 206
 - Jam plasenta 859
 - Janin 812
 - Jaringan
 - adiposa 486
 - epitel 4
 - erektile 829
 - ikat 5
 - ikat elastik paru 512
 - limfoid 431
 - limfoid terkait kulit 487
 - otor 4
 - parut 454
 - peka rangsang 96
 - primer 5
 - saraf 4
 - subkutis 486
 - Jejak ingatan 171
 - Jejunum 676
 - Jembatan silang 280
 - Jendela bundar 235
 - Jendela oval 234
 - Jenis kelamin gonad 816
 - Jenang pembekuan 436
 - faktor X 436
 - Jet lag* 749
 - Jukstamedula 556
 - Jumlah diploid 815
 - Jumlah haploid 815
 - Jumlah terfiltrasi 574
- ## K
- Kafein 185
 - Kalikrein 453
 - Kalmodulin 130, 312
 - Kalori 702
 - Kalorimetri
 - langsung 703
 - tak langsung 703
 - Kalsitonin 758, 800
 - Kanalikulus 796
 - biliaris 670
 - Kanalis
 - inguinalis 819
 - semisirkularis 240
 - sentralis 796
 - servikalis 813
 - Kandung empedu 671, 675
 - Kandung kemih 554, 594
 - Kantung amnion 855
 - Kantung pleura 502
 - Kapasitas inspirasi 517
 - Kapasitas paru 517
 - total 517
 - kapasitas residual fungsional 517
 - Kapasitas vena 399
 - Kapasitas vital 517
 - Kapasitasi 826
 - Kapiler 386
 - peritubulus 556
 - Kapsasinin 209

- Kapsul Bowman 556
- Karakteristik seks sekunder 812
- Karbaminohemoglobin (HbCO₂) 534
- Karbohidrat 642
- Karboksihemoglobin (HbCO) 533
- Karboksipeptidase 667
- Karbon dioksida 424
- Karbon monoksida (CO) 424, 533
- Karbonat anhidrase 424, 534
- Karies dentis 650
- Karsinogenik 478
- Kastrasi 820
- Kasus klinis
- darah 444
 - fisiologi jantung 367
 - fisiologi otot 325
 - fisiologi sel 55
 - homeostasis 21
 - kelenjar endokrin perifer 808
 - keseimbangan cairan dan asam-basa 638
 - keseimbangan energi dan pengaturan suhu tubuh 722
 - komunikasi saraf dan hormon 142
 - membran plasma dan potensial membran 92
 - pembuluh darah dan tekanan darah 419
 - pertahanan tubuh 493
 - prinsip-prinsip endokrinologi 754
 - sistem kemih 601
 - sistem pencernaan 698
 - sistem pernapasan 551
 - sistem reproduksi 870
 - sistem reproduksi 870
 - SST; divisi aferen 255
 - SST; divisi eferen 274
 - susunan saraf pusat 197
- Katabolisme 777
- Katarak 218
- Katup
- aorta 330
 - atrioventrikular 330
 - bikuspid 330
 - ileosekum 678
 - inkompeten 348
 - insufien 348
 - jantung 330
 - pulmonalis 330
 - semilunar 330
 - stenotik 347
 - trikuspid 330
- Kauda ekuina 185
- Kayuhan bertenaga 282
- Keadaan stabil dinamis 68
- Kecepatan denyut jantung 349
- Kedutan 290
- penjumlahan 291
- Kehamilan ektopik
- abdomen 847
 - tuba 849
- Kekuatan 232
- ventilasi 540
- Kelainan PCO₂ arteri 536
- hiperkapnia 536
 - hiperpneu 536
 - hiperventilasi 536
 - hipokapnia 536
 - hipoventilasi 536
- Kelainan PO₂ arteri 535
- hiperoksia 535
 - hipoksia 535
 - anemik 535
 - hipoksik 535
 - histotoksik 535
 - sirkulasi 535
 - keracunan oksigen 536
- Kelainan produksi leukosit 433
- leukemia 433
 - mononukleosis infeksiiosa 433
- Kelainan sekresi hormon
- pertumbuhan 746
 - defisiensi 746
 - dwarfism 746
 - dwarfism Laron 746
 - kelebihan 746
 - akromegali 746
 - gigantisme 746
- Kelelahan 291
- otot 300
 - sentral 300
- Kelenjar 4
- Kelenjar adrenal 764
- epinefrin 772
 - efek lain 773
 - efek metabolik 772
 - efek pada sistem androgen 772
 - stimulasi simpatis medula adrenal 773
 - epinefrin dan norepinefrin beda afinitas 771
 - glukokortikoid 764
 - efek antiinflamasi 766
 - efek immunosupresif 766
 - efek metabolik 764
 - efek permisif 765
 - kortisol 764
 - peran dalam adaptasi terhadap stres 766
- korteks adrenal
- hipersekreasi aldosteron 768
 - hipersekreasi androgen adrenal 768
 - hipersekreasi kortisol 768
 - hormon seks pria dan wanita 767
 - hormon seks dehidroepiandrosteron (DHEA) 767
 - insufisiensi adrenokorteks 770
 - penghasil steroid 764
- medula adrenal 764, 771
- corticosteroid-binding globulin* (transkortin) 764
 - glukokortikoid 764
 - hormon adrenokorteks 764
 - hormon seks 764
 - mineralokortikoid 764
 - penghasil katekolamin 764
- penyimpanan katekolamin dalam granula kromafin 771
- granula kromafin 771
- sekresi katekolamin dari medula adrenal 771
- zona fasikulata 764
- zona glomerulosa 764
- zona retikularis 764
- mineralokortikoid 764
- sumbu hipotalamus-hipofisis-korteks adrenal 766
- pengaruh irama diurnal pada sekresi kortisol 767
- pengaruh stres pada sekresi kortisol 767
- Kelenjar bulbouretra 827
- Kelenjar eksokrin 4
- Kelenjar endokrin perifer 757
- kasus klinis 808
 - kelenjar adrenal 764
 - kelenjar tiroid 757
 - kontrol endokrin metabolisme bahan bakar 776
 - kontrol endokrin metabolisme kalsium 791
 - metabolisme kalsium 791
 - efek kronik PTH 798
 - efek langsung PTH 796
 - cairan tulang 798
 - kanalikulus 796
 - kanalis sentralis 796
 - lamela 796
 - membran tulang osteositik-osteoblastik 796
 - osteon 796
 - gangguan metabolisme ion kalsium 803
 - defisiensi vitamin D 804
 - hipersekreasi PTH 804
 - hiposekreasi PTH 804
 - homeostasis kalsium 793
 - hormon paratiroid 794
 - kalsitonin 800
 - keseimbangan kalsium 793
 - metabolisme fosfat 803
 - PTH pada ginjal 799
 - PTH pada usus 800
 - regulator utama sekresi PTH 800
 - remodeling tulang 794
 - vitamin D 801
 - fungsi 802
 - pengaktifan 801
 - perenungan 808
 - perspektif 804
 - respons stres terpadu 773
 - ringkasan 805
 - soal latihan 807
 - sumber bacaan physioedge 808
- Kelenjar hipofisis 731
- Kelenjar keringat 486
- Kelenjar lakrimal 211
- Kelenjar lambung 659
- Kelenjar limfe 396
- Kelenjar mamaria 862

- Kelenjar paratiroid 794
- Kelenjar pineal 749
- melatonin 749
 - antioksidan 751
 - melanopsin 749
 - traktus retinohipotalamikus 751
 - nukleus suprakiasmatikus 749
 - peran protein jam 749
 - sinkronisasi jam biologis 749
- Kelenjar prostat 827
- Kelenjar sebacea 486
- Kelenjar seks aksesorius 812
- Kelenjar seks tambahan 827
- fungsi 827
 - pria 812
 - semen 827
- Kelenjar tiroid 757
- folikel koloid 757
 - folikel 757
 - hormon tiroid 757
 - kalsitonin 758
 - koloid 757
 - sel C 757
 - sel folikel 757
 - tetraiodotironin (T4 atau tiroksin) 757
 - tiroglobulin 757
 - triiodotironin (T3) 757
- gondok (goiter) 762
- kelainan fungsi tiroid 761
- hipertiroidisme 762
 - eksoftalmos 762
 - long-acting thyroid stimulator* (LATS) 762
 - penyakit Graves 762
 - hipotiroidisme 761
 - kretinisme 762
 - miksedema 762
- laju metabolik basal 760
- efek pada laju metabolisme 760
 - efek pada metabolisme antara 760
 - efek pada pertumbuhan 760
 - efek pada produksi panas 760
 - efek pada sistem kardiovaskular 760
 - efek pada sistem saraf 760
 - efek simpatomimetik 760
- molekul tiroglobulin 758
- diiodotirosin (DIT) 758
 - moniodotirosin (MIT) 758
 - tetraiodotironin (T4 atau tiroksin) 758
 - triiodotironin (T3) 758
- sekresi hormon tiroid 758
- sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid 760
- thyroid-stimulating hormone* (TSH) 760
 - thyrotropin-releasing hormone* (TRH) 761
 - T4 diubah jadi T3 760
- Kelompok respiratorik dorsal (KRD) 537
- Kelompok respiratorik ventral (KRV) 537
- Kelopak mata 211
- Kembar identik 838
- Kembar saudara (*fraternal twins*) 838
- Kemoreseptor 203
- perifer 540
 - sentral 541
- Kemotaksis 451
- Kenyang 704, 779
- Kepala 823
- Keracunan oksigen 536
- Keratin 50
- Keratinosit 487
- Keringat 713
- Kerja 296
- eksternal 701
 - internal 701
- Kesadaran 181
- Keseimbangan asam-basa 618
- alkalosis 634
 - metabolik
 - kompensasi 634
 - sebab 634
 - respiratorik 631
 - kompensasi 633
 - sebab 633
- asam 619
- asidosis 629, 633
- amonia tersekresi 630
 - fosfat terfiltrasi 630
 - metabolik
 - kompensasi 633
 - sebab 633
 - respiratorik 631
 - kompensasi 631
 - sebab 631
- basa 619
- fluktuasi ion hidrogen 620
- gangguan asam-basa
 - terkompensasi 634
- ginjal, lini ketiga keseimbangan asam-basa 626
- ion hidrogen 621
- sumber 621
 - tiga lini pertahanan 622
- konstanta disosiasi 619
- pasangan dapar 623
- persamaan Henderson-Hasselbach 624
- sistem dapar fosfat 625
- sistem dapar hemoglobin 625
- sistem dapar kimiawi 622
- lini pertama 625
- sistem dapar protein 624
- sistem pernapasan, lini kedua
 - keseimbangan asam-basa 626
- tanda Ph 619
- alkalosis 620
 - asidosis 620
 - larutan asam 619
 - larutan basa 619
- Keseimbangan biokimiawi 687
- Keseimbangan cairan 607, 608
- distribusi air tubuh 607
 - cairan ekstrasel (CES) 607
 - cairan intrasel (CIS) 607
- kompartemen CES minor 607
- cairan trans-sel 607
 - limfe 607
 - proporsi 607
 - cairan interstisium 607
 - plasma 607
- hipertonisitas 612
- dehidrasi 612
 - gejala 613
 - sebab 612
- hipotonisitas 613
- gejala 613
 - sebab 613
- kontrol keseimbangan garam 610
- kontrol oleh vasopresin 615
- faktor 616
 - kontrol keluar 616
 - kontrol masuk 616
 - sumber keluar H₂O 615
 - sumber masuk H₂O 615
- kontrol osmolaritas 611
- fungsi 612
 - osmolaritas 611
- kontrol volume dan osmolaritas CES 608
- fungsi jangka pendek 609
 - tekanan darah, kontrol jangka panjang 610
 - tekanan darah, kontrol jangka pendek 609
- sawar pemisah 608
- dinding pembuluh darah 608
 - membran plasma sel 608
- sekresi vasopresin 616
- angiotensin II 617
 - faktor regulatorik yang tak berhubungan 617
 - meteran mulut 618
 - osmoreseptor hipotalamus 616
 - pengaruh nonfisiologik asupan cairan 618
 - reseptor volume atrium kiri 616
- Keseimbangan cairan dan asam-basa 605, 615
- faktor 616
 - kasus klinis 638
 - konsep 605
 - keseimbangan negatif 606
 - keseimbangan positif 606
 - keseimbangan stabil 606
- kontrol keluar 616
- kontrol masuk 616
- perenungan 638
- perspektif 635
- ringkasan 635
- soal latihan 637
- sumber bacaan physioedge 639
- sumber keluar H₂O 615
- sumber masuk H₂O 615
- Keseimbangan energi 701
- anoreksia nervosa 710
 - energi makanan menjadi panas 701

- pemasukan dan pengeluaran energi 701
 kerja eksternal 701
 kerja internal 701
 perubahan energi nutrisi menjadi panas 702
 hipotalamus; kendali makanan 704
corticotropin-releasing hormone 707
 daerah hipotalamus lateral (*lateral hypothalamic area*, LHA) 706
 kolesistokinin; sinyal kenyang 707
 lingkungan 707
 nukleus arkuatus 704
 nukleus hipotalamus paraventrikul (*paraventricular hypothalamic nucleus*, PVN) 706
 nukleus traktus solitarius (NTS) 707
 oreksin 706, 707
 pemeliharaan jangka panjang keseimbangan energi 705
 insulin 705
 leptin 705
 perilaku makan jangka pendek 705
 ghrelin 705
 PYY3-36 706
 psikososial 707
 laju metabolik basal 702
 faktor yang berpengaruh 703
 kondisi pengukuran 702
 metode pengukuran 703
 obesitas 708
 Keseimbangan energi dan pengaturan suhu tubuh 701
 kasus klinis 722
 keseimbangan energi 701
 pengaturan suhu 710
 perenungan 722
 perspektif 718
 ringkasan 719
 soal latihan 721
 sumber bacaan physioedge 722
 Keseimbangan kalsium 793
 Keseimbangan negatif 606
 Keseimbangan positif 606
 Keseimbangan stabil 606
 Kesulitan ekspirasi 512
 Ketogenesis 789
 Khoroid 212
 Kiasma optikum 227
Killer cell 461
 Kilokalori 702
 Kilomikron 685
 Kimotripsin 667
 Kimotripsinogen 667
 Kimus 655
 Kinesin 45
 Kinin 453
 Kinosilium 241
 Klimakterik 846
 Klitoris 813
 Klon 461
 Klon terpilih berdiferensiasi 461
 respons primer 463
 respons sekunder 463
 sel memori 461
 Koagulasi 435
 Koaktivasi 311
 Koefisien filtrasi (KF) 562
 Kognisi 153
 Koitus 828
 Kokain 121
 Kokhlea 235
 Kolagen 64
 Kolekalsiferol 801
 Koleretik 675
 Kolesistokinin (CCK) 707
 Kolesterol 61
 Kolipase 674
 Koloid 757
 Kolon 688
 Kolostrum 864
 Kombinasi kromosom seks 815
 kromosom otosom 815
 kromosom seks 815
 kromosom X 815
 kromosom Y 815
 penentuan jenis kelamin 816
 pria genetik 816
 wanita genetik 816
 Kompartemen CES minor 607
 cairan trans-sel 607
 limfe 607
 Kompetisi 76
 bergantung penggunaan 162
 Kompleks golgi 28
 Kompleks praBotzinger 538
 Kompleks QRS 342
 Komponen kontraktile 294
 Komponen sel elastik 294
 Komponen tubular 556
 ansa Henle 556
 aparatus jukstaglomerulus 556
 duktus atau tubulus koligentes 556
 kapsul Bowman 556
 tubulus distal 556
 tubulus proksimal 556
 Komponen vaskular 555
 arteriol aferen 556
 arteriol eferen 556
 glomerulus 555
 kapiler peritubulus 556
 Komposisi membran plasma 60
 Komunikasi antarsel 122
 Komunikasi hormon 125
 Komunikasi saraf 95
 Kondrosit 742
 Konduksi 712
 Koneksin 66
 Konkaf 216
 Konsentrasi plasma efektif hormon 727
 irama diurnal (sirkadian) 728
 kontrol umpan balik negatif 727
 refleks neuroendokrin 728
 transpor, metabolisme, dan ekskresinya. 729
 Konsep 6
 keseimbangan cairan dan asam-basa 605
 keseimbangan negatif 606
 keseimbangan positif 606
 keseimbangan stabil 606
 kontak sel tubuh 6
 sistem tubuh mempertahankan homeostasis 9
 Konsolidasi 171
 Konstanta disosiasi 619, 691
 Konstipasi 691
 Kontak sel tubuh; homeostasis 6
 Kontraksi
 Braxton-Hicks 858
 eksentrik 295
 haustria 689
 isometrik 294
 isotonik 294
 konsentrik 295
 otot dasar molekular 282
 segmentasi 676
 fungsi 676
 inisiasi 676
 kontrol 676
 segmentasi 676
 ventrikel isovolumetrik 346
 ventrikel prematur 335
 Kontraktilitas 353
 Kontrasepsi 851
 Kontrol aktivitas otonom 264
 Kontrol ekstrinsik 13
 Kontrol endokrin metabolisme bahan bakar 776
 diabetes melitus 783
 efek pada metabolisme karbohidrat 783
 efek pada metabolisme lemak 784
 efek pada metabolisme protein 784
 penyulit jangka panjang 785
 glukagon 789
 efek pada karbohidrat 789
 efek pada lemak 789
 efek pada protein 789
 sekresi 789
 hormon pankreas 780
 pulau Langerhans 780
 somatostatin 780
 insulin 781
 efek pada karbohidrat 781
 efek pada lemak 782
 efek pada protein 782
 ringkasan 782
 kelebihan insulin 788
 penyimpanan bahan bakar metabolik 779
 anabolisme 776
 katabolisme 777
 pertukaran di antara molekul organik 778
 keadaan absorptif 779
 keadaan pasca-absorptif 779
 peran jaringan kunci 779
 Kontrol endokrin pertumbuhan 740
 faktor yang mempengaruhi pertumbuhan 740

- Kontrol endokrin pertumbuhan (*lanjutan*)
 hormon hipofisiotropik 744
 faktor yang mempengaruhi sekresi 744
growth hormone-inhibiting hormone 744
growth hormone-releasing hormone 744
 hormon pertumbuhan 741
 efek metabolik 741
 IGF-I 744
 IGF-II 744
insulin-like growth factor (IGF) 744
 pertumbuhan jaringan lunak 741
 somatomedin 744
 kelainan sekresi hormon pertumbuhan 746
 defisiensi 746
 dwarfism 746
 Laron 746
 kelebihan 746
 akromegali 746
 gigantisme 746
 tulang 742
 efek GH 743
 pertumbuhan tulang 742
 tulang matang 742
 Kontrol gerakan motorik 305
 Kontrol intrinsik 13
 Kontrol keseimbangan garam 610
 Kontrol oleh vasopresin
 keseimbangan cairan dan asam-basa 615
 faktor 616
 kontrol keluar 616
 kontrol masuk 616
 sumber keluar H_2O 615
 sumber masuk H_2O 615
 Kontrol osmolaritas 611
 fungsi 612
 osmolaritas 611
 Kontrol pernapasan 537
 apnu 545
 apnu tidur (*sleep apnea*) 545
crib death 545
 dispnu 546
 kekuatan ventilasi 540
 peningkatan ventilasi akibat penurunan PO_2 540
 efek pada kemoreseptor perifer 541
 efek pada pusat pernapasan 541
 pola bernapas ritmik 537
 komponen kontrol saraf 537
 neuron ekspirasi 537
 neuron inspirasi 537
 pembentukan irama 538
 pusat apnustik 539
 pusat pernapasan medula 537
 kelompok respiratorik dorsal (KRD) 537
 kelompok respiratorik ventral (KRV) 537
 pusat pneumotaksik 539
 refleksi Hering-Breuer 539
 sindrom kematian bayi mendadak *sudden infant death syndrome* (SIDS) 545
 Kontrol volume dan osmolaritas CES 608
 fungsi jangka pendek 609
 tekanan darah, kontrol jangka panjang 610
 tekanan darah, kontrol jangka pendek 609
 Kontrol volunter berkemih 596
 Konveks 216
 Konveksi 713
 Konvergensi jalur neuron 121
 Kopulasi 828
 Korda tendinea 330
 Korda umbilikalis 855
 Korion 851
 Kornea 212
 Kornu
 dorsal 187
 lateral 187
 ventral 187
 Korona radiata 838
 Korpus albicans 838
 Korpus gaster 654, 655
 pencernaan karbohidrat 665
 Korpus kalosum 156
 Korpus luteum 838
 Korpus luteum kehamilan 838, 856
 Korteks
 adrenal 764
 asosiasi
 limbik 164
 parietal-temporal-okspital 164
 prafrontal 164
 ginjal 555, 556
 motorik primer 158
 parietalis posterior 161
 penciuman primer 249
 pendengaran primer 239
 pendengaran 239
 penglihatan 227
 pramotorik 161
 serebri 156
 somatosensori 158
 Kortisol 764
 Kreatin
 fosfat 298
 kinase 298
 Kreatinin 582
 Kretinisme 762
 Kriptorkidismus 819
 Kriptus Lieberkuhn 680
 Krista 34
 Kristal hidroksiapatit 794
 Kromosom 815
 homolog 815
 otosom 815
 seks 815
 X 815
 Y 815
 Kuadriplegia 308
 Kualitas suara 232
 Kuku 486
 Kulit 485
 Kupula 241
 Kurva disosiasi O_2 -Hb 530
L
 Labia mayora 813
 Labia minora 813
 Laju aliran 370
 Laju filtrasi glomerulus (LFG) 562
 Laju metabolik 702
 Laju metabolik basal 702, 703
 faktor yang berpengaruh 703
 kondisi pengukuran 702
 metode pengukuran 703
 Laktase 678
 Laktasi 861, 862
 hambatan laktasi selama kehamilan 862
 persiapan payudara untuk laktasi 862
 stimulasi laktasi oleh penghisapan 863
 Lakteal sentral 680
 Laktoferin 453
 Laktosa 642
 Lambung 654
 antrum 654, 655
 pencernaan protein 665
 asam hidroklorida 659
 fungsi 661
 mekanisme sekresi 661
chief cell 663
 emosi mempengaruhi motilitas lambung 658
 faktor intrinsik 662
 fundus 654
 getah pencernaan lambung 659
chief cell 659
foveola gastrica 659
 kelenjar lambung 659
 mukosa oksintik 659
pyloric gland area (PGA) 659
 sel epitel permukaan 659
 sel mukus 659
 sel parietal (oksintik) 659
 sel punca 659
 korpu 654, 655
 pencernaan karbohidrat 665
 menyerap alkohol 665
 menyerap aspirin 665
 mukus protektif 662
 muntah 658
 efek 659
 pusat muntah 658
 sebab 659
 pengosongan lambung 655
 faktor duodenum 656
 enterogastrik 656
 refleksi enterogastrik 656
 sekretin dan kolesistokinin (CCK) 656
 faktor lambung 656
 pepsinogen 662
 relaksasi reseptif 655
 sawar mukosa lambung 664
 sel parietal 663
 sfingter pilorus 654

- Kontrol endokrin pertumbuhan (*lanjutan*)
 hormon hipofisiotropik 744
 faktor yang mempengaruhi sekresi 744
growth hormone-inhibiting hormone 744
growth hormone-releasing hormone 744
 hormon pertumbuhan 741
 efek metabolik 741
 IGF-I 744
 IGF-II 744
insulin-like growth factor (IGF) 744
 pertumbuhan jaringan lunak 741
 somatomedin 744
 kelainan sekresi hormon pertumbuhan 746
 defisiensi 746
 dwarfism 746
 Laron 746
 kelebihan 746
 akromegali 746
 gigantisme 746
 tulang 742
 efek GH 743
 pertumbuhan tulang 742
 tulang matang 742
 Kontrol gerakan motorik 305
 Kontrol intrinsik 13
 Kontrol keseimbangan garam 610
 Kontrol oleh vasopresin
 keseimbangan cairan dan asam-basa 615
 faktor 616
 kontrol keluar 616
 kontrol masuk 616
 sumber keluar H_2O 615
 sumber masuk H_2O 615
 Kontrol osmolaritas 611
 fungsi 612
 osmolaritas 611
 Kontrol pernapasan 537
 apnu 545
 apnu tidur (*sleep apnea*) 545
crib death 545
 dispnu 546
 kekuatan ventilasi 540
 peningkatan ventilasi akibat penurunan PO_2 540
 efek pada kemoreseptor perifer 541
 efek pada pusat pernapasan 541
 pola bernapas ritmik 537
 komponen kontrol saraf 537
 neuron ekspirasi 537
 neuron inspirasi 537
 pembentukan irama 538
 pusat apnustik 539
 pusat pernapasan medula 537
 kelompok respiratorik dorsal (KRD) 537
 kelompok respiratorik ventral (KRV) 537
 pusat pneumotaksik 539
 refleks Hering-Breuer 539
 sindrom kematian bayi mendadak 545
sudden infant death syndrome (SIDS) 545
 Kontrol volume dan osmolaritas CES 608
 fungsi jangka pendek 609
 tekanan darah, kontrol jangka panjang 610
 tekanan darah, kontrol jangka pendek 609
 Kontrol volunter berkemih 596
 Konveks 216
 Konveksi 713
 Konvergensi jalur neuron 121
 Kopulasi 828
 Korda tendinea 330
 Korda umbilikal 855
 Korion 851
 Kornea 212
 Kornu
 dorsal 187
 lateral 187
 ventral 187
 Korona radiata 838
 Korpus albicans 838
 Korpus gaster 654, 655
 pencernaan karbohidrat 665
 Korpus kalosum 156
 Korpus luteum 838
 Korpus luteum kehamilan 838, 856
 Korteks
 adrenal 764
 asosiasi
 limbik 164
 parietal-temporal-okspital 164
 prefrontal 164
 ginjal 555, 556
 motorik primer 158
 parietalis posterior 161
 penciuman primer 249
 pendengaran primer 239
 pendengaran 239
 penglihatan 227
 pramotorik 161
 serebri 156
 somatosensori 158
 Kortisol 764
 Kreatin
 fosfat 298
 kinase 298
 Kreatinin 582
 Kretinisme 762
 Kriptorkidismus 819
 Krista 34
 Kristal hidroksiapatit 794
 Kromosom 815
 homolog 815
 otosom 815
 seks 815
 X 815
 Y 815
 Kuadriplegia 308
 Kualitas suara 232
 Kuku 486
 Kulit 485
 Kupula 241
 Kurva disosiasi O_2 -Hb 530
L
 Labia mayora 813
 Labia minora 813
 Laju aliran 370
 Laju filtrasi glomerulus (LFG) 562
 Laju metabolik 702
 Laju metabolik basal 702, 703
 faktor yang berpengaruh 703
 kondisi pengukuran 702
 metode pengukuran 703
 Laktase 678
 Laktasi 861, 862
 hambatan laktasi selama kehamilan 862
 persiapan payudara untuk laktasi 862
 stimulasi laktasi oleh penghisapan 863
 Lakteal sentral 680
 Laktoferin 453
 Laktosa 642
 Lambung 654
 antrum 654, 655
 pencernaan protein 665
 asam hidroklorida 659
 fungsi 661
 mekanisme sekresi 661
chief cell 663
 emosi mempengaruhi motilitas lambung 658
 faktor intrinsik 662
 fundus 654
 getah pencernaan lambung 659
chief cell 659
foveola gastrica 659
 kelenjar lambung 659
 mukosa oksintik 659
pyloric gland area (PGA) 659
 sel epitel permukaan 659
 sel mukus 659
 sel parietal (oksintik) 659
 sel punca 659
 korpu 654, 655
 pencernaan karbohidrat 665
 menyerap alkohol 665
 menyerap aspirin 665
 mukus protektif 662
 muntah 658
 efek 659
 pusat muntah 658
 sebab 659
 pengosongan lambung 655
 faktor duodenum 656
 enterogastron 656
 refleks enterogastrik 656
 sekretin dan kolesistokinin (CCK) 656
 faktor lambung 656
 pepsinogen 662
 relaksasi reseptif 655
 sawar mukosa lambung 664
 sel parietal 663
 sfingter pilorus 654

- tidak menyerap makanan 665
- tiga fase sekresi lambung 663
 - fase lambung 663
 - fase sefalik 663
 - fase usus 664
- Lamela 796
- Lamina propria 646
- Lapang pandang 226
- Lapang pandang binokular 228
- Lapar 704
- Lapis ganda lemak 61
- Lapisan mukosa 680
 - kriptus Lieberkuhn 680
 - sel Paneth 681
- Lapins tanduk berkeratin 486
- Laplace, hukum 514
- Laron, dwarfisme 746
- Larutan asam 619
- Larutan basa 619
- Lateral hypothalamic area* (LHA) 706
- Lemak 642, 682
 - coklat 714
 - emulsifikasi 682
 - penyerapan 682
- Lempeng epifisis 742
- Lengan
 - beban 296
 - daya 296
- Lensa 212
- Lepas muatan 100
- Leptin 705
- Leukemia 433
- Leukosit 428
 - agranulosit mononukleus 431
 - limfosit 431
 - monosit 431
 - basofil 432
 - eosinofil 432
 - eosinofilia 432
 - fungsi 430, 432
 - granulosit polimorfonukleus 431
 - basofil 431
 - eosinofil 431
 - neutrofil 431
 - hitung sel darah putih 431
 - imunitas 428
 - jaringan limfoid 431
 - kelainan produksi 433
 - leukemia 433
 - mononukleosis infeksiosa 433
 - limfosit 433
 - limfosit B 433
 - limfosit T 433
 - makrofag 433
 - monosit 433
 - neutrofil 432
 - neutrofilia 432
 - patogen 430
 - sel efektor sistem imun 448
 - fungsi 448
 - basofil 448
 - eosinofil 448
 - limfosit 448
- limfosit B (sel B) 448
- limfosit T (sel T) 448
- makrofag 448
- monosit 448
- neutrofil 448
- jaringan limfoid 448
 - bercak Peyer 448
 - gut-associated lymphoid tissue* (GALT) 448
- sel mast 432
- sistem imun 430
- usia 432
- Lidah 650
- Ligamentum suspensorium 217
- Ligan Fas 850
- Ligan RANK (RANKL) 794
- Limfe, pada keseimbangan cairan 607
- Limfonodus 396
- Limfosit 431, 433, 448
- Limfosit B 433, 458
 - antibodi 460
 - aglutinasi 460
 - amplifikasi respons imun
 - bawaan 460
 - netralisasi 460
 - penyakit kompleks imun 461
 - presipitasi 460
 - antibodi berbentuk Y 459
 - antigen-binding fragment (Fab) 459
 - bagian konstan (Fc) 460
 - antisera 465
 - antitoksin 465
 - golongan darah 466
 - donor universal 467
 - eritroblastosis fetalis 467
 - faktor Rh 467
 - penerima universal 467
 - penyakit hemolitik pada neonatus 467
 - reaksi transfusi 466
 - sistem ABO 466
- imunitas aktif 464
- imunitas pasif 464
- klon terpilih berdiferensiasi 461
 - respons primer 463
 - respons sekunder 463
 - sel Memori 461
- penyajian antigen 468
 - faktor pertumbuhan sel B 468
 - kompartemen untuk pemuatan
 - peptida 468
 - molekul MHC 468
 - sel dendritik 468
 - sel penyaji antigen 468
- perangsangan antigen 458
 - sel plasma 458
 - antibodi 458
 - globulin gama 459
 - subkelas antibodi 459
 - IgA 459
 - IgD 459
 - IgE 459
 - IgG 459
 - IgM 459
- seleksi klonal 461
 - klon 461
 - limfosit naif 461
 - teori seleksi klonal 461
- serum sickness* 465
- Limfosit naif 461
- Limfosit T 433, 468
 - acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) 471
 - anergi klonal 475
 - antigen diri 469
 - B7 475
 - delesi klonal 475
 - efektor surveilans imun interferon 479
 - efektor surveilans imun 479
 - human immunodeficiency virus* (HIV) 471
 - karsinogenik 478
 - keistimewaan imun 475
 - kompleks histokompatibilitas
 - mayor 476
 - glikoprotein MHC kelas I 477
 - glikoprotein MHC kelas II 477
 - major histocompatibility complex* (MHC) 476
 - penempatan peptida asing 476
 - penolakan transplan 477
- metastasis 478
- mutasi genetik 479
- penyakit otoimun 475
- penyuntingan reseptor 475
- reseptor sel T 468
- sel CD4 (sel T penolong) 471
- sel CD8 (sel T sitotoksik atau pemusnah) 471
- sel T memori 471
- sel T penekan 471
- sel T penolong 473
 - interleukin-12 (IL-12) 474
 - interleukin-4 (IL-4) 474
 - sel T penolong 1 (TH1) 474
 - sel T penolong 2 (TH2) 474
- sitokin 474
 - faktor penghambat migrasi
 - makrofag 474
 - faktor pertumbuhan sel T 474
 - interleukin-2 (IL-2) 474
 - makrofag marah 474
- sel T regulatorik 471
- sel T sitotoksik 471
 - granzim 472
 - perforin 472
 - pertahanan antivirus di sistem
 - saraf 472
- surveilans imun 478
- toleransi 475
- tumor 478
 - ganas/maligna atau kanker 478
 - jinak 478
- Limpa 425
- Lini kedua keseimbangan asam-basa 626
- Lini ketiga keseimbangan asam-basa 626
- Lini pertama keseimbangan
 - asam-basa 625

Lipase pankreas 666, 668
 Lipatan uretra 816
 Lisosom 32
 Lisozim 650
 Liur 650
 Lobulus 670
 Lobulus hati 670
 Lobus

frontalis 157
 oksipitalis 157
 parietalis 157
 sentralis 157
 temporalis 157

Lokia 861

Long-acting thyroid stimulator (LATS) 762

Lonjakan LH 840

Lou Gehrig, penyakit 51, 265

Lubang vagina 813

Lumen 4

Luteinisasi 838

Luteinizing hormone (LH) 735, 825

M

Mabuk perjalanan 242

Major histocompatibility complex (MHC) 476

Makna kurva O_2 -Hb 530

Makrofag 433, 448

Makrofag alveolus 488

Makrofag marah 474

Makromolekul 776

Maksimum tubulus 574

Makula densa 564

Makula lutea 218

Malabsorpsi 679

Maleus 234

Maloklusi 650

Maltase 678

Maltosa 650

Marginasi 451

Masa remaja 820

Masa subur 846

Massa sel dalam 850

Mastikasi 650

Mata 211

adaptasi gelap-terang 225

akomodasi 216

fototransduksi 218

iris 213

korteks penglihatan 227

mekanisme protektif 211

penglihatan warna 225

retina 213

sel batang 224

sel kerucut 224

talamus 227

Matriks ekstrasel 64

Matriks mitokondria 34

Medan reseptif 207

Mediator endogen leukosit (MEL) 454

Medula 181

Medula adrenal 263, 764

Medula ginjal 555

Medula spinalis 185

Megakariosit 433

Meiosis 815, 823

Meiotic arrest 834

Mekanika pernapasan 502

compliance 512

daya kohesif cairan intrapleura 503

disfungsi respirasi 518

efek CO_2 pada otot polos

bronkiolus 522

efek O_2 pada otot polos arteriol

paru 522

ekspirasi 506

ekspirasi paksa 507

ekspirasi aktif 507

otot ekspirasi 507

otot interkostal internal 507

gradien tekanan 502

gradien tekanan transmural 504

hukum Boyle 505

inspirasi 506

jaringan ikat elastik paru 512

otot inspirasi tambahan

(aksesorius) 507

permulaan ekspirasi 507

permulaan respirasi 506

pneumotoraks 505

recoil elastik 512

resisitensi saluran napas 509

asma 511

bronkitis kronik 511

bronkodilatasi 510

bronkokonstriksi 510

emfisema 511

kesulitan ekspirasi 512

penyakit paru obstruktif kronik

(PPOK) 510

ruang rugi alveolus 521

ruang rugi anatomik 519

surfaktan 513

hukum Laplace 514

interdependensi alveolus 514

sindrom distres pernapasan

neonatus 514

surfaktan paru 514

tegangan permukaan alveolus 512

tekanan atmosfer (barometrik) 502

tekanan intra-alveolus 502

tekanan intraparu 502

tekanan intrapleura 502

tekanan intrapleura lebih rendah 504

tekanan intrathoraks 502

ventilasi alveolus 520

efek pola bernapas pada 520

ventilasi paru 519

ventilasi semenit 519

volume dan kapasitas paru 517

kapasitas inspirasi (*inspiratory capacity*, IC) 517

kapasitas paru total (*total lung capacity*, TLC) 517

kapasitas residual fungsional (*functional residual capacity*, FRC) 517

kapasitas vital (*vital*

capacity, VC) 517

spirogram 517

spirometer 517

volume alun napas (*tidal*

volume, TV) 517

volume cadangan ekspirasi (*expiratory*

reserve volume, ERV) 517

volume cadangan inspirasi (*inspiratory*

reserve volume, IRV) 517

volume ekspirasi paksa dalam satu

detik (*forced expiratory volume in*

one second, FEV1) 517

volume residual (*residual*

volume, RV) 517

Mekanisme

kemiosomtik 38

kerja homeostasis 1

pergeseran filamen 282

potensial membran 81

protektif mata 211

umpan homeostasis 18

Mekanoreseptor 203

Melanin 486, 734

Melanocyte-stimulating hormone

(MSH) 734

Melanokortin 705

Melanopsin 749

Melanosit 486

Melatonin 749

antioksidan 751

melanopsin 749

traktus retinohipotalamik 751

Membran 2

Membran basilaris 235

Membran glomerulus 560

Membran mukosa 646

Membran plasma 2, 25, 59

kasus klinis 92

komposisi 60

perenungan 92

perlekatan antarsel 64

perspektif 88

ringkasan 89

soal latihan 90

struktur 59

sumber bacaan physioedge 93

sel 608

transpor membran

dengan bantuan 73

ringkasan 66

tanpa bantuan 67

difusi ion yang dapat menembus

membran juga dapat secara pasif

berpindah sesuai gradien

listriknya 70

difusi partikel 67

osmosis 70

Membran sel 25

Membran subsinaps 114

Membran tektorium 235

Membran timpani 234

Membran tulang osteositik-

osteoblastik 796

- Membran vestibularis 235
Membrane attack complex (MAC) 456
 Menelan 652
 Menggigil 714
 produk panas otot rangka 714
 termogenesis tanpa menggigil 714
 Meniere, penyakit 242
 Meninges 151
 Meningioma 150
 Menopause 846
 Menyusui 864
 kentungan bagi bayi 864
 keuntungan bagi ibu 865
 penghentian produksi susu saat penyapihan 865
 Mesenterium 646
 Metabolisme 776
 antara 776
 bahan bakar 776
 Metabolisme kalsium 791
 efek kronik PTH 798
 efek langsung PTH 796
 cairan tulang 798
 kanalikulus 796
 kanalis sentralis 796
 lamela 796
 membran tulang osteositik-osteoblastik 796
 osteon 796
 gangguan metabolisme ion kalsium 803
 defisiensi vitamin D 804
 hipersekreksi PTH 804
 hiposekreksi PTH 804
 homeostasis kalsium 793
 hormon paratiroid 794
 kalsitonin 800
 keseimbangan kalsium 793
 metabolisme fosfat 803
 PTH pada ginjal 799
 PTH pada usus 800
 regulator utama sekresi PTH 800
 remodeling tulang 794
 vitamin D 801
 fungsi 802
 pengaktifan 801
 Metarteriol 390
 Metastasis 478
 Meteran mulut 618
 Miastenia gravis 272
 Middiastol ventrikel 346
 Mielin 109
Migrating motility complex 677
 Mikrofilamen 49
 Mikroglia 150
 Mikrosirkulasi 373
 Mikrotubulus 44
 Mikrovilus 50, 678
 Miksedema 762
 Miksi 596
Milk letdown 863
 Mineralokortikoid 764
 Mioblas 278
 Miofibril 278
 Miogenik 317, 563
 Mioglobin 298
 Miokardium 332
 Miometrium 842
 Miopati jantung 345
 Miopia 218
 Miosin 49, 280
 Misel 674
 Mitokondria 34
 Mitosis 48, 815
 Modalitas 203
 Model mosaik cair 61
 Molekul MHC 468
 Monogliserida 642
 Moniodotirosin (MIT) 758
 Mononukleosis infeksiosa 433
 Monosakarida 642
 Monosit 431, 433, 448
 Morfin 211
 Motilin 677
 Motilitas 641
 empat proses dasar saluran cerna 641
 Motor molekular 45
 Mudigah 812
 Mukosa 646
 empat lapisan dinding saluran cerna 646
 gut-associated lymphoid tissue (GALT) 646
 lamina propria 646
 membran mukosa 646
 muskularis mukosa 646
 Mukosa oksintik 659
 Mukosa olfaktorius 245
 Mukus 650
 Mukus protektif 662
 Multiplikasi aliran balik 585
 Mulut 649
 gigi 650
 liur 650
 pencernaan minimal 652
 rongga mulut 649
 sekresi liur 651
 pengaruh otonom 651
 refleks liur sederhana 651
 refleks liur terkondisi 651
 Muntah 658
 efek 659
 pusat muntah 658
 sebab 659
 Murmur 347
 diastolik 348
 fungsional 347
 jantung 347
 sistolik 348
 Muskularis eksterna 646
 empat lapisan dinding saluran cerna 646
 Muskularis mukosa 646
Myosin light chain kinase 312
- N**
 Nada 232
 Narkolepsi 183
Natural killer cell 455
 Nefron 554
 juktamedula 556
 komponen tubular 556
 ansa Henle 556
 aparatus juktaglomerulus 556
 duktus atau tubulus koligentes 556
 kapsul Bowman 556
 tubulus distal 556
 tubulus proksimal 556
 komponen vaskular 555
 arteriol aferen 556
 arteriol eferen 556
 glomerulus 555
 kapiler peritubulus 556
 korteks 556
 korteks ginjal 555
 medula ginjal 555
 piramid ginjal 555
 vasa rekta 556
 Nefron juktamedula 556
 Nefron korteks 556
 Nekrosis 132
 Nervus
 auditorius 236
 kokhlearis 236
 spinalis 187
 vestibularis 241
 vestibulokokhlearis 241
 Netralisasi 460
 Neuroendokrinologi 136
 Neurofilamen 50
 Neuroglia 148
 Neuroglobin 153
 Neurohipofisis 731
 Neurohormon 124
 Neuron 104
 aferen 146
 eferen 147
 motorik
 alfa 309
 gama 309
 pascasinaps 113
 prasinaps 113
 sensorik
 ordo kedua 206
 ordo ketiga 206
 ordo pertama 206
 Neuropeptida 119
 Y 705
 Neurotransmiter 113, 124
 klasik 118
 otonom 263
 Neutrofil 431, 432, 448
 Neutrofilia 432
 Nikotinamida adenin dinukleotida 38
 Nitrat oksida 178, 382, 424
 Nitrogen urea darah 577
 Nodus ranvier 109
 Nodus sinuatrialis 334
 Nodus strioventrikularis 334
Nonexercise activity thermogenesis (NEAT) 708
 Noradrenalin 259

Norepinefrin 259, 386
 Nosiseptor 203
 mekanik 208
 polimodal 208
 suhu 208
 Nuclear factor κ B (NF- κ B) 859
 Nukleus 25
 arkuat 704
 basal 166
 hipotalamus paraventrikel 706
 paraventrikel 734
 suprakiasmatikus 749
 peran protein jam 749
 sinkronisasi jam biologis 749
 supraoptikus 734
 traktus solitarius 707
 vestibularis 242
 Nutrien esensial 778
 Nutrisi otak 148
 Nutrisi otot jantung 357
 penyakit arteri koronaria aterosklerotik 358
 sirkulasi koronaria 357
 Nyeri 207
 Nyeri bayangan 206
 Nyeri rujukan 189

O

OAINS 454
 Obat penghambat ACE 572
 Obat psikoaktif 170
 Obesitas 708
 Odoran 246
 Oeksin 707
 Oklusi 650
 Oksihemoglobin (HbO₂) 529
 Oksitosin 735, 859
 Olahraga aerobik 298
 Olahraga anaerob 300
 Oligodendrosit 109
 proteksi otak 149
 Oogenesis 834
 Oogonia 834
 Oosit
 primer 834
 sekunder 834
 Opiat endogen 211
 Opsin 219
 Oponin 452
 Organ 5
 Organ corti 235
 Organ pencernaan tambahan 643
 Organ pengering 688
 Organ penyimpan 689
 Organ reproduksi pria 812
 kelenjar seks tambahan pria 812
 penis 812
 saluran reproduksi pria 812
 skrotum 812
 Organ reproduksi primer 812
 Organ reproduksi wanita 812
 himen 813
 janin (fetus) 812

kanalis servikalis 813
 klitoris 813
 labia mayora 813
 labia minora 813
 lubang vagina 813
 mudigah (embrio) 812
 oviduct (tuba uterina atau Fallopii) 813
 perineum 813
 saluran reproduksi wanita 812
 vagina 813
 vulva 813
 Organ tendon golgi 311
 Organ vomeronasal 250
 Organisasi sistem saraf 146
 Organofosfat 271
 Orgasme 831
 Origo 294
 Osifikasi 742
 Osikulus 234
 Osmolaritas 611
 Osmoreseptor 203
 hipotalamus 616
 Osmosis 70
 Osteoblas 742
 Osteoklas 742
 Osteomalasia 804
 Osteon 796
 Osteoprotegerin 795
 Osteosit 742
 Otak tengah 181
 Otofagi 33
 Otolit 241
 Otoregulasi 384, 563
 Otoritmistis 333
 Otot
 ekspirasi 507
 inspirasi 506
 inspirasi tambahan (aksesorius) 507
 interkostal 506
 interkostal eksternal 506
 interkostal internal 507
 jantung 312
 mata eksternal 230
 papilaris 330
 polos 312
 multiunit 314
 unit tunggal 315
 viseral 315
 radial 213
 rangka 278
 aktin 280
 mekanika 289
 metabolisme 297
 miosin 280
 serat otot rangka 278
 siliar 213
 siliaris 217
 Overshoot 100
 Oviduct 813
 Ovulasi 838
 Ovum 812
 matang 835

P

Palatum 650
 Panas 702
 Panjang gelombang 213
 Panjang optimal 293
 Pankreas 666, 780
 alkalis cair pankreas 669
 amilase pankreas 666, 668
 CCK 669
 eksokrin 666
 enzim proteolitik 666
 enterokinase 666
 enteropeptidase 666
 inhibitor tripsin 667
 karboksipeptidase 667
 kimotripsin 667
 kimotripsinogen 667
 prokarboksipeptidase 667
 tripsin 666
 tripsinogen 666
 enzim proteolitik pankreas 666
 insufisiensi pankreas 668
 lipase pankreas 666, 668
 pankreas eksokrin 666
 sekretn 669
 Paralisis
 flaksid 308
 spastik 308
 Paraplegia 308
Parathyroid hormone-related peptide
 (PTHrp) 858
Paraventricular hypothalamic nucleus
 (PVN) 706
 Parkinson, penyakit 121, 166
 Partus 858
 Paru 501
 Pasangan dapa 623
 Patogen 430, 447
 Payudara 862
 Pelahiran 858
 Pelvis ginjal 554
 Pemacu buatan 335
 Pemacu jantung 334
 Pemacu laten 335
 Pembawa kotranspor 79
 Pembawa pesan kedua 125
 AMP siklik 129
 Pembawa pesan kimiawi ekstrasel 123
 Pembawa pesan pertama 124
 Pembentukan ATP 34
 Pembentukan bekuan 435
 bekuan 436
 faktor XIII (*fibrin-stabilizing factor*) 436
 fibrin 435
 fibrinogen 435
 trombin 436
 Pembentukan Misel 674
 Pembuluh darah 369
 arteri 373
 fungsi 373
 tekanan arteri 373
 tekanan arteri merata 376
 tekanan darah 375

- arteriol 378
 - kapiler 386
 - kasus klinis 419
 - pendahuluan 369
 - penyimpan 397
 - perenungan 418
 - perspektif 414
 - ringkasan 415
 - soal latihan 417
 - sumber bacaan physioedge 419
 - vena 398
 - Pembuluh limfe 395
 - Penampung darah 398
 - Penanda penambatan 29
 - akseptor 29
 - Pencernaan 642
 - empat proses dasar saluran cerna 642
 - Pencernaan minimal 652
 - Penciuman 244
 - Pendekatan mekanistik 1
 - Pendekatan teleologis 1
 - Pendengaran 230
 - Penentuan jenis kelamin 816
 - Penerima universal 467
 - Pengaktifan reseptor pencernaan 648
 - refleks panjang 649
 - refleks pendek 649
 - Pengangkut glukosa 782
 - Pengaruh nonfisiologik asupan cairan 618
 - Pengaturan tekanan darah 403
 - Pengaturan suhu 710
 - hipertermia 717
 - hipertermia akibat olahraga 717
 - hipertermia patologis 717
 - hipotalamus
 - termoregulator 715
 - respons pajanan dingin 715
 - respons pajanan panas 716
 - zona termoneutral 716
 - termosensorik 713
 - termostat 716
 - demam 716
 - pirogen endogen 716
 - menggigil 714
 - produk panas otot rangka 714
 - termogenesis tanpa menggigil 714
 - pertukaran panas 711
 - evaporasi 713
 - konduksi 712
 - konveksi 713
 - radiasi 712
 - suhu inti 710
 - tempat memantau 711
 - variasi normal 711
 - Pengecapan 244
 - Pengendapan tulang 794
 - Penggabungan eksitasi-kontraksi 283
 - Penglihatan 211
 - warna 225, 226
 - Pengosongan lambung 655
 - faktor duodenum 656
 - enterogastromotorik 656
 - refleks enterogastrik 656
 - sekrelin dan kolesistokinin (CCK) 656
 - faktor lambung 656
 - Peningkatan ventilasi akibat penurunan PO_2 540
 - efek pada kemoreseptor perifer 541
 - efek pada pusat pernapasan 541
 - Penis 812
 - Penjumlahan ruang 117
 - Penjumlahan waktu 116
 - Penolakan transplan 477
 - Penukar $Cl^-HCO_3^-$ 661
 - Penundaan sinaps 115
 - Penyajian antigen 468
 - faktor pertumbuhan sel B 468
 - kompartemen untuk pemuatan peptida 468
 - molekul MHC 468
 - sel dendritik 468
 - sel penyaji antigen 468
 - Penyakit
 - Addison 770
 - arteri koronaria 358
 - endokrin 729
 - gangguan kepekaan sel sasaran 730
 - hipersekreksi 730
 - hiposekreksi 729
 - Graves 762
 - imun 481
 - alergi 482
 - alergen 482
 - asma 483
 - biduran 483
 - cacing parasitik 484
 - hay fever 483
 - hipersensitivitas 482
 - hipersensitivitas tipe cepat 482
 - hipersensitivitas tipe lambat 482, 484
 - syok anafilaktik 484
 - insufisiensi respons imun 481
 - penyakit imunodefisiensi 481
 - serangan imun yang tidak sesuai 481
 - kompleks imun 461
 - otoimun 447, 475
 - paru obstruktif kronik (PPOK) 510
 - sel sabit 427
- Penyekat reseptor aldosteron 572
- Penyempitan susu 863
- Penyerapan 643, 678
 - besi 686
 - empat proses dasar saluran cerna 643
 - kalsium 686
 - karbohidrat 682
 - luas permukaan 678
 - celiac disease 679
 - enteropati gluten 679
 - malabsorpsi 679
 - natrium 681
 - protein 682
 - struktur vilus 679
 - vitamin 686
- Pepsin 662
- Pepsinogen 662
- Peptida 477
- Peptida natriuretik atrium 572
- Peradangan 450
 - bahan kimia dari fagosit 453
 - interleukin-1 (IL-1) 454
 - kalikrein 453
 - kinin 453
 - laktotferin 453
 - mediator endogen leukosit (MEL) 454
 - pirogen endogen (PE) 453
 - protein fase akut 454
- destruksi bakteri 453
 - fagositosis 453
- edema lokal 451
- emigrasi leukosit 451
 - diapedesis 451
 - kemotaksis 451
 - marginasi 451
- meningkatnya permeabilitas kapiler 451
- opsonin 452
- pembentengan daerah yang meradang 451
- peradangan (inflamasi) 450
- perbaikan jaringan 454
 - parut 454
- pertahanan oleh makrofag jaringan residen 450
- proliferasi leukosit 451
- vasodilatasi lokal 450
- Perangsangan antigen 458
 - sel plasma 458
 - antibodi 458
 - globulin gama 459
 - subkelas antibodi 459
 - IgA 459
 - IgD 459
 - IgE 459
 - IgG 459
 - IgM 459
- Perbaikan pembuluh 437
- Perenungan
 - darah 443
 - fisiologi jantung 366
 - fisiologi otot 325
 - fisiologi sel 55
 - homeostasis 20
 - kelenjar endokrin perifer 808
 - keseimbangan cairan dan asam-basa 638
 - keseimbangan energi dan pengaturan suhu tubuh 722
 - komunikasi saraf dan hormon 141
 - membran plasma dan potensial membran 92
 - pembuluh darah dan tekanan darah 418
 - pertahanan tubuh 493
 - prinsip-prinsip endokrinologi 754
 - sistem kemih 601
 - sistem pencernaan 698
 - sistem pernapasan 551
 - sistem reproduksi 869

- Perenungan (*lanjutan*)
 sistem reproduksi 869
 SST; divisi eferen 274
 susunan saraf pusat 197
- Perforin 472
- Pergeseran klorida 534
- Perikarditis 333
- Perikardium 333
- Perilimfe 235
- Perimenopause 846
- Perineum 813
- Periode laten 289
- Periode refrakter 107
 absolut 107
 relatif 108
- Periosteum 742
- Perlekatan antarsel 64
- Permeabel 67
 selektif 67
- Permissiveness 731
- Permulaan ekspirasi 507
- Permulaan respirasi 506
- Peroksisom 33
- Persalinan 858, 861
 nvolusi uterus 861
 tahap persalinan 861
- Persalinan sungsang 858
- Persamaan Henderson-Hasselbach 624
- Persarafan timbal balik 191
- Persen saturasi hemoglobin (%Hb) 529
- Persepsi 202
- Perspektif
 darah 440
 fisiologi jantung 363
 fisiologi otot 320
 fisiologi sel 51
 homeostasis 18
 kelenjar endokrin perifer 804
 keseimbangan cairan dan asam-basa 635
 keseimbangan energi dan pengaturan suhu tubuh 718
 komunikasi saraf dan hormon 136
 membran plasma dan potensial membran 88
 pembuluh darah dan tekanan darah 414
 pertahanan tubuh 488
 prinsip-prinsip endokrinologi 751
 sistem kemih 597
 sistem pencernaan 694
 sistem pernapasan 546
 sistem reproduksi 865
 SST; divisi aferen 250
 SST; divisi eferen 272
 susunan saraf pusat 194
- Pertahanan eksternal 485
 dermis 486
 epidermis 485
 folikel rambut 486
 hipodermis 486
 jaringan adiposa 486
 jaringan subkutis 486
 integumen 485
 kelenjar keringat 486
- kelenjar sebacea 486
 kuku 486
 kulit 485
 pertahanan sistem genitourinaria 488
 pertahanan sistem pencernaan 487
 pertahanan sistem pernapasan 488
 eskalator mukus 488
 makrofag alveolus 488
smoker's cough 488
 sebum 486
 sel-sel khusus epidermis 486
 keratinosit 487
 melanosit 486
 melanin 486
 sel imun lain 487
 sel Langerhans 487
 sel Granstein 487
 jaringan limfoid terkait kulit 487
 sintesis vitamin D 487
- Pertahanan sistem genitourinaria 488
- Pertahanan sistem pencernaan 487
- Pertahanan sistem pernapasan 488
 eskalator mukus 488
 makrofag alveolus 488
smoker's cough 488
- Pertahanan tubuh 447
 alergi 447
 bakteri 447
immune surveillance 447
 imunitas 447
 imunitas bawaan 450
 glukokortikoid 454
 interferon 455
 efek antikanker 455
 efek antivirus 455
natural killer cell 455
 OAINS 454
 peradangan 450
 bahan kimia dari fagosit 453
 destruksi bakteri 453
 edema lokal 451
 emigrasi leukosit 451
 meningkatnya permeabilitas kapiler 451
 opsonin 452
 pembentengan daerah yang meradang 451
 peradangan (inflamasi) 450
 perbaikan jaringan 454
 pertahanan oleh makrofag jaringan residen 450
 proliferasi leukosit 451
 vasodilatasi lokal 450
 sistem komplemen 455
membrane attack complex (MAC) 456
 memperkuat peradangan 456
- imunitas yang didapat 457
 antigen 458
 imunitas humoral 457
 imunitas selular 457
 sel B 457
 sel T 457
- timosin 457
 timus 457
 imunitas yang diperantarai oleh antibodi 457
 imunitas yang diperantarai oleh sel 457
 kasus klinis 493
 leukosit
 sel efektor sistem imun 448
 fungsi 448
 basofil 448
 eosinofil 448
 limfosit 448
 limfosit B (sel B) 448
 limfosit T (sel T) 448
 makrofag 448
 monosit 448
 neutrofil 448
 jaringan limfoid 448
 bercak Peyer 448
gut-associated lymphoid tissue (GALT) 448
- limfosit B 458
 antibodi 460
 netralisasi 460
 aglutinasi 460
 presipitasi 460
 amplifikasi respons imun bawaan 460
killer cell 461
 penyakit kompleks imun 461
 antibodi berbentuk Y 459
antigen-binding fragment (Fab) 459
 bagian konstan (Fc) 460
 antiserum 465
 antitoksin 465
 golongan darah 466
 sistem ABO 466
 reaksi transfusi 466
 donor universal 467
 penerima universal 467
 faktor Rh 467
 eritroblastosis fetalis 467
 penyakit hemolitik pada neonatus 467
- imunitas aktif 464
 imunitas pasif 464
 klon terpilih berdiferensiasi 461
 sel memori 461
 respons primer 463
 respons sekunder 463
 penyajian antigen 468
 sel penyaji antigen 468
 molekul MHC 468
 kompartemen untuk pemuatan peptida 468
 sel dendritik 468
 faktor pertumbuhan sel B 468
 perangsangan antigen 458
 sel plasma 458
 antibodi 458
 globulin gama 459

- subkelas antibodi 459
 - IgA 459
 - IgD 459
 - IgE 459
 - IgG 459
 - IgM 459
- seleksi klonal 461
- klon 461
- limfosit naif 461
- teori seleksi klonal 461
- serum sickness* 465
- limfosit T 468
 - acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) 471
 - anergi klonal 475
 - antigen diri 469
 - B7 475
 - delesi klonal 475
 - efektor surveilans imun 479
 - interferon 479
 - human immunodeficiency virus* (HIV) 471
 - karsinogenik 478
 - keistimewaan imun 475
 - kompleks histokompatibilitas mayor 476
 - major histocompatibility complex* (MHC) 476
 - penempatan peptida asing 476
 - glikoprotein MHC kelas I 477
 - glikoprotein MHC kelas II 477
 - penolakan transplan 477
 - metastasis 478
 - mutasi genetik 479
 - penyakit otoimun 475
 - penyuntingan reseptor 475
 - reseptor sel T 468
 - sel CD4 (sel T penolong) 471
 - sel CD8 (sel T sitotoksik atau pemusnah) 471
 - sel T memori 471
 - sel T penekan 471
 - sel T penolong 473
 - interleukin-12 (IL-12) 474
 - interleukin-4 (IL-4) 474
 - sel T penolong 1 (TH1) 474
 - sel T penolong 2 (TH2) 474
 - sitokin 474
 - faktor penghambat migrasi makrofag 474
 - faktor pertumbuhan sel T 474
 - interleukin-2 (IL-2) 474
 - makrofag marah 474
 - sel T regulatorik 471
 - sel T sitotoksik 471
 - granzim 472
 - perforin 472
 - pertahanan antivirus sistem saraf 472
 - surveilans imun 478
 - toleransi 475
 - tumor 478
 - tumor ganas/maligna atau kanker 478
 - tumor jinak 478
 - patogen 447
 - pendahuluan 447
 - penyakit imun 481
 - alergi 482
 - alergen 482
 - alergi 482
 - asma 483
 - biduran 483
 - cacing parasitik 484
 - hay fever* 483
 - hipersensitivitas 482
 - tipe cepat 482
 - tipe lambat 482, 484
 - syok anafilaktik 484
 - insufisiensi respons imun 481
 - penyakit imunodefisiensi 481
 - serangan imun yang tidak sesuai 481
 - penyakit otoimun 447
 - perenungan 493
 - perspektif 488
 - pertahanan eksternal 485
 - dermis 486
 - epidermis 485
 - folikel rambut 486
 - hipodermis 486
 - jaringan adiposa 486
 - jaringan subkutis 486
 - integumen 485
 - kelenjar keringat 486
 - kelenjar sebacea 486
 - kuku 486
 - kulit atau integumen 485
 - pertahanan sistem genitourinaria 488
 - pertahanan sistem pencernaan 487
 - pertahanan sistem pernapasan 488
 - eskalator mukus 488
 - makrofag alveolus 488
 - smoker's cough* 488
 - sebum 486
 - sel-sel khusus epidermis 486
 - keratinosit 487
 - melanosit 486
 - melanin 486
 - sel imun lain 487
 - sintesis vitamin D 487
 - respons imun 449
 - sistem imun adaptif 449
 - sistem imun bawaan 449
 - toll-like receptors* (TLR) 449
 - sistem imun didapat 450
 - ringkasan 489
 - sel pejamu 448
 - sistem imun 447
 - soal latihan 492
 - sumber bacaan physioedge 494
 - virulensi 448
 - virus 448

Pertukaran aliran balik 590, 591

Pertukaran gas 524

 - difusi netto O₂ dan CO₂ antara alveolus-jaringan 529

efek ketebalan pada 527

efek koefisien difusi pada 527

efek luas permukaan pada 526

gradien PO₂ dan PCO₂ menembus kapiler paru 525

gradien PO₂ dan PCO₂ menembus kapiler sistemik 528

gradien tekanan parsial 524

PO₂ dan PCO₂ alveolus 525

tekanan parsial 524

Pertukaran panas 711

 - evaporasi 713
 - konduksi 712
 - konveksi 713
 - radiasi 712

Perubahan selama akhir gestasi 858

Perubahan siklus uterus 842

 - fase haid 843
 - fase progestasional 844
 - fase proliferaatif 844
 - fase sekretorik 844
 - pengaruh estrogen-progesteron pada uterus 842
 - siklus haid 842
 - siklus uterus 842

Pia mater 151

Pinna 234

Pinositosis 32

Piramid ginjal 555

Pirogen endogen 453, 716

Pita A 278

Pita I 278

Pita suara 500

Pituitary 731

Plak aterosklerotik 359

Plak neuritik 174

Plasenta 851

 - amnion 855
 - arteri umbilikalis 855
 - cairan amnion 855
 - fungsi 855
 - kantung amnion 855
 - korda umbilikalis 855
 - korion 851
 - rongga amnion 855
 - vena umbilikalis 855
 - vilus plasenta 851

Plasma 6, 422, 607

 - air plasma 422
 - albumin 423
 - fibrinogen 423
 - globulin 423
 - alfa 423
 - beta 423
 - gama (imunoglobulin) 423
 - protein plasma 422

Plasmin 438

Plasmin fibrinolitik 437

 - disolusi bekuan 438
 - plasmin 438
 - plasminogen 438
 - perbaikan pembuluh 437
 - tissue plasminogen activator* (tPA) 439

Plasminogen 438

Plato 829

Pleksus khoroides 151

- Pleksus mienterikus 648
 Pleksus saraf intrinsik, sistem pencernaan 648
 Pleksus submukosa 648
 Pleuritis 502
 Pneumotoraks 505
 Podosit 560
 Poiseuille, hukum 372
 Pola bernapas ritmik 537
 komponen kontrol saraf 537
 neuron ekspirasi 537
 neuron inspirasi 537
 pembentukan irama 538
 pusat apnustik 539
 pusat pernapasan medula 537
 kelompok respiratorik dorsal (KRD) 537
 kelompok respiratorik ventral (KRV) 537
 pusat pneumotaksik 539
 refleks Hering-Breuer 539
 Pola perilaku dasar 169
 Polarisasi 96
 Polipeptida kecil 642
 Polisakarida 642
 Polisitemia 428
 primer 428
 relatif 428
 sekunder 428
 Polispermia 848
 Pompa 77
 ion hidrogen 77
 Na⁺-K⁺ ATPase 569
 otot rangka 400
 respirasi 403
 Pons 181
 Pori inti 25
 Pori kapiler 389
 Pori kecap 244
 Pori Kohn 500
 Potensial
 aksi 99
 aksi sel kontraktil jantung 338
 ambang 100
 berjenjang 97
 gelombang lambat 316, 646
 generator 204
 jangka panjang 177
 kesimbangan 84
 membran 81
 definisi 81
 istirahat 81
 mekanisme 81
 pascasinaps akhir 116
 pascasinaps inhibitorik 115
 pemacu 316, 333
 reseptor 204
 Prahipertensi 410
 Praprohormon 126
Prasinaptic knob 113
 Prepusium 816
 Presbikusis saraf 240
 Presbiopsia 217
 Presipitasi 460
 Pria genetik 816
 Prinsip-prinsip endokrinologi 725-791
 endokrinologi 725
 hormon 726
 fungsi 726
 hormon tropik 727
 kompleksitas fungsi hormon 727
 kelenjar endokrin perifer 757
 kelenjar adrenal 764
 kelenjar tiroid 757
 kontrol endokrin metabolisme bahan bakar 776
 kontrol endokrin metabolisme kalsium 791
 respons stres terpadu 773
 kelenjar endokrin sentral 725
 hipofisis dan hipotalamus 731
 kelenjar pineal dan irama sirkadian 749
 kontrol endokrin pertumbuhan 740
 konsentrasi plasma efektif hormon 727
 irama diurnal (sirkadian) 728
 kontrol umpan balik negatif 727
 refleks neuroendokrin 728
 transpor, metabolisme, dan ekskresinya 729
 penyakit endokrin 729
 gangguan kepekaan sel sasaran 730
 hipersekresi 730
 hiposekresi 729
 responsivitas sel sasaran 730
 antagonisme 731
 down regulation 730
 permissiveness 731
 sinergisme 731
 sistem endokrin 725
 kasus klinis 754
 perenungan 754
 perspektif 751
 ringkasan 752
 soal latihan 753
 sumber bacaan physioedge 754
 Progesteron 812
 Program motorik 161
 Prokarboksipeptidase 667
Prolactin-inhibiting hormone (PIH) 736, 864
Prolactin-releasing hormone (PRH) 864
 Prolaktin (PRL) 736
 Proliferasi leukosit 451
 Proliferasi mitotik 822
 Proopiomelanokortin 767
 Proporsi CES 607
 cairan interstisium 607
 plasma 607
 Proprioepsi 158
 Proses mekanis siklus jantung 344
 bunyi jantung 347
 murmur jantung 347
 Proses otokatalisis 662
 Prostaglandin 827
 Protein 642
 fase akut 454
 G 129
 jam 749
 kaki 284
 kinase 129
 kontraktil 282
 membran 61
 pengikat androgen 825
 plasma 422
 prekursor amiloid 174
 regulatorik 282
 Proteksi otak 148
 Protrombin 436
 Pseudopubertas prekoks 769
 Psudopodia 32
 Puasa 779
 Pubertas
 fisiologi reproduksi pria 826
 fisiologi reproduksi wanita 844
 Pulau Langerhans 666, 780
 Purpura trombositopenik 440
 Pusat apnustik 539
 Pusat
 haus 616
 kontrol kardiovaskular 385, 405
 liur 651
 menelan 652
 muntah 658
 pembentuk ereksi 829
 penghargaan 170
 penghukuman 170
 pernapasan medula 537
 pneumotaksik 539
Pyloric gland area (PGA) 659
 PYY3-36 706

R

- Rabun senja 225
 Radiasi 712
 Radiasi optik 228
 Rakitis 804
 Rangka fibrosa 331
 Rangsangan 203
 Rantai ganglion simpatis 258
 Rantai transpor elektron 38
 Rasa
 asam 245
 asin 245
 haus 616
 manis 245
 pahit 245
 umami 245
 Reabsorpsi 587
 peran vasopresin pada 588
 Reabsorpsi air 576
 Reabsorpsi aktif 569
 Reabsorpsi aktif Na⁺ 576
 air 576
 akuaporin 576
 saluran air 576
 klorida 576
 urea 577
 nitrogen urea darah (*blood urea nitrogen*, BUN) 577
 Reabsorpsi klorida 576
 Reabsorpsi pasif 569

- Reabsorpsi tubulus 559, 567
 aldosteron 569
 beban Na^+ 569
 obat 571
 diuretik 571
 obat penghambat ACE 572
 penyekat reseptor aldosteron 572
 sistem renin-angiotensin-
 aldosteron 570
 aldosteron 571
 angiotensin I 571
 angiotensin II 571
 angiotensin-converting enzyme
 (ACE) 571
 angiotensinogen 571
 fungsi 571
 peran 571
 renin 570
 atrial natriuretic peptide (ANP) 572
 fosfat 575
 glukosa 574
 ambang ginjal 575
 jumlah terfiltrasi 574
 maksimum tubulus 574
 maksimum tubulus 574
 peptida natriuretik atrium 572
 pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 569
 reabsorpsi aktif Na^+ 576
 air 576
 akuaporin 576
 saluran air 576
 klorida 576
 urea 577
 nitrogen urea darah 577
 transpor aktif sekunder 573
 transpor transepitel 568
 reabsorpsi aktif 569
 reabsorpsi pasif 569
 ruang lateral 568
 tahapan 568
 tubular maximum (Tm) 574
 Reabsorpsi urea 577
 Readiness potential 161
 Reaksi transfusi 466
 Recoil elastik 512
 Refleks 189
 baroreseptor 403
 berkemih 596
 dasar 189
 defekasi 691
 didapat 189
 ekstensor menyilang 193
 enterogastrik 656
 gastroileum 676
 gastrokolon 691
 Hering-Breuer 539
 liur sederhana 651
 liur terkondisi atau didapat 651
 lucut 189
 monosinaps 193
 neuroendokrin 728
 panjang 649
 sistem pencernaan 649
 pendek 649
 sistem pencernaan 649
 polisinaps 193
 regang 193, 309
 sederhana 189
 spinal 189
 tendon patela 309
 terkondisi 189
 Refraksi 215
 Regenerasi
 oligodendrosit 112
 Schwann, sel 111
 serat saraf 111
 Regio penentu jenis kelamin 816
 Regio subkorteks otak 166
 Regulasi fungsi pencernaan 646
 fungsi otonom otot polos 646
 hormon pencernaan 648
 pleksus saraf intrinsik 648
 saraf ekstrinsik 648
 Rekayasa jaringan 7
 Rekrutmen
 asinkron unit motorik 291
 pengangkut 782
 unit motorik 291
 Relaksasi 289
 reseptif 655
 reseptif 655
 ventrikel isovolumetrik 347
 Relaksin 858
 Releasing hormone 736
 Releasing-inhibiting hormone 736
 kontrol 739
 peran 736
 growth hormone-inhibiting hormone
 (GHIH) 738
 growth hormone-releasing hormone
 (GHRH) 738
 hormon hipofisiotropik 736
 inhibiting hormone 736
 prolactin-inhibiting hormone
 (PIH) 736
 releasing hormone 736
 thyrotropin-releasing hormone
 (TRH) 736
 sistem porta hipotalamus-hipofisis 738
 Renin 570
 Repolarisasi 96
 Reseptor
 alfa 263
 AMPA 178
 beta 263
 dihidropiridin 284
 fasik 205
 muskarinik 263
 nikotinik 263
 NMDA 178
 olfaktorius 247
 opiat 211
 regang paru 539
 rianodin 284
 sensorik 147
 tonik 205
 volume atrium kiri 616
 Reservoir darah 398
 Residual volume 517
 Resistensi 99, 371
 perifer total 384
 saluran napas 509
 asma 511
 bronkitis kronik 511
 bronkodilatasi 510
 bronkokonstriksi 510
 emfisema 511
 kesulitan ekspirasi 512
 penyakit paru obstruktif kronik
 (PPOK) 510
 Resolusi 831
 Resorpsi tulang 794
 Respirasi
 eksternal 497
 bernapas atau ventilasi 498
 internal 497
 respirasi sel 497
 respiratory quotient 497
 sel 38, 497
 Respiratory quotient 497
 Respons imun 449
 sistem imun adaptif 449
 sistem imun bawaan 449
 toll-like receptors (TLR) 449
 sistem imun didapat 450
 Respons lawan-atau-lari 260
 Respons primer 463
 Respons sekunder 463
 Respons stres terpadu 773
 berbagai aspek respons stres
 dikoordinasikan oleh
 hipotalamus 775
 pengaktifan respons stres oleh stresor
 psikososial kronik 776
 respons stres 773
 peran epinefrin 773
 peran respons hormon lain 774
 peran sistem CRH-ACTH-
 Kortisol 774
 peran sistem saraf simpatik 773
 Responsivitas sel sasaran terhadap
 hormon 730
 antagonisme 731
 down regulation 730
 permissiveness 731
 sinergisme 731
 Resusitasi jantung paru 328
 Reticular activating system 181
 Retikulosit 427
 Retikulum endoplasma 26
 halus 26
 kasar 26
 Retikulum sarkoplasma 284
 Retina 213
 Retinen 219
 Retraksi bekuan 437
 serum 437
 Ribosom 26
 Rigor mortis 288

- Ringkasan 18
 - darah 441
 - fisiologi jantung 364
 - fisiologi otot 321
 - fisiologi sel 52
 - gangguan homeostasis 18
 - kelenjar endokrin perifer 805
 - keseimbangan cairan dan asam-basa 635
 - keseimbangan energi dan pengaturan suhu tubuh 719
 - komunikasi saraf dan hormon 137
 - mekanisme umpan 18
 - membran plasma dan potensial membran 89
 - pembuluh darah dan tekanan darah 415
 - pertahanan tubuh 489
 - prinsip endokrinologi 752
 - sistem kemih 597
 - sistem pencernaan 694
 - sistem pernapasan 547
 - sistem reproduksi 866
 - SST, divisi aferen 251
 - SST, divisi eferen 272
 - susunan saraf pusat 194
- RNA 25
 - messenger* 25
 - perantara 25
 - ribosom 25
 - transfer 25
- Rodopsin 220
- Rongga
 - amnion 855
 - mulut 649
 - oral 649
 - pleura 502
 - thoraks 501
- Ruang
 - lateral 568
 - rugii
 - alveolus 521
 - anatomi 519
 - subaraknoid 151
- S**
 - Sadapan 341
 - Sakulus 241
 - lateralis 284
 - Saliva 650
 - Saluran
 - air 576
 - berpintu 96
 - kimiawi 97
 - mekanis 97
 - termal 97
 - voltase 97
 - bocor 96
 - cerna 643
 - napas 499
 - nasal (hidung) 499
 - reproduksi 812, 826
 - pria 812
 - wanita 812
 - telinga 234
 - Saraf 95, 189
 - integrasi neuron 112
 - kasus klinis 142
 - komunikasi antarsel 122
 - komunikasi saraf 95
 - perenungan 141
 - perspektif 136
 - potensial aksi 99
 - potensial berjenjang 97
 - regenerasi 111
 - oligodendrosit 112
 - Schwann, sel 111
 - ringkasan 137
 - sinaps 112
 - soal latihan 140
 - sumber bacaan physioedge 142
 - transduksi sinyal 122
 - Saraf ekstrinsik 648
 - sistem pencernaan 648
 - Saraf frenikus 506
 - Saraf interkostal 506
 - Saraf kranialis 181
 - Saraf olfaktorius 246
 - Saraf optik 218
 - Saraf vagus 350
 - Sarkomer 278
 - Saturasi 75
 - Saturasi hemoglobin (%Hb) 529
 - Sawar darah otak 151
 - Sawar darah-testis 824
 - Sawar mukosa lambung 664
 - Sawar pemisah 608
 - dinding pembuluh darah 608
 - membran plasma sel 608
 - Schwann, sel 109
 - Sebum 486
 - Segmen PR 342
 - Segmen ST 342
 - Segmentasi 676
 - Segregasi sintesis 26
 - Sekresi 4, 642
 - empat proses dasar saluran cerna 642
 - Sekresi empedu 666
 - bilirubin 674
 - ikterus hati 675
 - ikterus pascahati 675
 - ikterus prahati 675
 - empedu 671
 - garam empedu 671
 - efek deterjen 672
 - emulsi lemak 672
 - fungsi 671
 - kolipase 674
 - pembentukan misel 674
- hati 669
 - aliran darah hati 670
 - empedu 669
 - fungsi 669
 - sistem empedu 669
- hepatitis 675
- kandung empedu 675
- lobulus hati 670
- sirosis hati 675
- Sekresi esofagus 654
- Sekresi LH tonik 839
- Sekresi liur 651
 - pengaruh otonom 651
 - refleks liur sederhana 651
 - refleks liur terkondisi 651
- Sekresi
 - pankreas 666
 - pankreas eksokrin 666
 - alkalis cair pankreas 669
 - amilase pankreas 666, 668
 - CCK 669
 - enzim proteolitik 666
 - enterokinase 666
 - enteropeptidase 666
 - inhibitor tripsin 667
 - karboksipeptidase 667
 - kimotripsin 667
 - kimotripsinogen 667
 - pankreas 666
 - prokarboksipeptidase 667
 - tripsin 666
 - tripsinogen 666
 - insufisiensi pankreas 668
 - lipase pankreas 666, 668
 - pankreas eksokrin 666
 - sekrelin 669
- Sekresi pencernaan 642
- Sekresi tubulus 559, 578
 - fungsi sekresi ion organik 579
 - sekresi ion hidrogen 578
 - sekresi ion kalium 578
 - efek 579
 - kontrol 578
 - mekanisme 578
- Sekresi usus besar 692
- Sekresi usus halus 678
- Sekresi vasopresin 616
 - angiotensin II 617
 - faktor regulatorik yang tak berhubungan 617
 - meteran mulut 618
 - osmoreseptor hipotalamus 616
 - pengaruh nonfisiologik asupan cairan 618
 - reseptor volume atrium kiri 616
- Sekrelin 669, 693
- Sekum 688
- Sel 2
 - alveolus 500
 - tipe I 500
 - tipe II 500
 - batang 212, 218, 224
 - bipolar 218
 - C 757
 - D (delta) 663, 780
 - dendritik 468

- efektor sistem imun 448
- fungsi 448
 - basofil 448
 - eosinofil 448
 - limfosit 448
 - limfosit B (sel B) 448
 - limfosit T (sel T) 448
 - makrofag 448
 - monosit 448
 - neutrofil 448
- jaringan limfoid 448
 - bercak Peyer 448
 - gut-associated lymphoid tissue* (GALT) 448
- ependim 150
- epitel permukaan 659
- folikel 757, 836
- G 663
- ganglion 218
- glia 148
- Granstein 487
- granular 564
- granulosa 834
- HeLa 24
- hiperkompleks 229
- interstisial 820
- interstisium Cajal 646
- kerucut 212, 218, 224
 - biru 220
 - hijau 220
 - merah 220
- khusus epidermis 486
- keratinosit 487
- melanosit 486
- melanin 486
- sel imun lain jaringan limfoid
 - terkait kulit (*skin associated lymphoid tissue*) 487
- sel imun lain 487
 - sel Granstein 487
 - sel Langerhans 487
- sintesis vitamin D 487
- kompleks 229
- kontraktil 333
- Kupffer 670
- Langerhans 487
- Leydig 820
- mast 432
- memori 461
- mesangium 566
- mitral 248
- mukus 659
- otoritmik 333
- Paneth 681
- parietal (oksintik) 659, 663
- pejamu 448
- penyaji antigen 468
- piramid 305
- piramidal 156
- plasma 458
- PP 780
- punca 7, 659
- pluripoten 425
- rambut organ corti 235
 - dalam 235
 - luar 235
- reproduksi 815
- reproduktif 812
- reseptor olfaktorius 245
- reseptor kecap 244
- sederhana 229
- Sertoli 824
- stelata 156
- T memori 471
- T penekan 471
- T penolong 471
 - 1 (TH1) 474
 - 2 (TH2) 474
- T regulatorik 471, 851
- T sitotoksik 471
- teka 836
 - α (alfa) 780
 - β (beta) 780
- Seleksi klonal 461
 - klon 461
 - limfosit naif 461
 - teori seleksi klonal 461
- Selubung inti 25
- Semen 827
- Sendi temporomandibula 650
- Sensasi khusus 201
- Sensasi somestetik 157
- Sensasi tubuh 201
- Sensitisasi 176
- Serangan jantung 345
- Serat
 - A-delta 209
 - adrenergik 259
 - C 209
 - ekstrafusal 309
 - glukolisis cepat 301
 - intrafusal 309
 - kolinergik 259
 - merah 302
 - oksidatif
 - cepat 301
 - lambat 301
 - otot 266, 278
 - pascaganglion 258
 - praganglion 258
 - Purkinje 334
 - putih 302
 - jantung 332
 - parasimpatis 258
- Serebelum 179
- Serebroserebelum 180
- Serebrum 156
- Serosa 646
 - empat lapisan dinding saluran cerna 646
 - cairan serosa 646
 - mesenterium 646
- Serum 437
- Serum sickness* 465
- Severe combined immunodeficiency* 481
- Sfigmomanometer 375
- Sfingter 595
 - ani internus 691
 - faringoesofagus 653
 - gastroesofagus 653
 - heartburn* 654
 - sfingter gastroesofagus 653
 - ileosekum 678
 - Oddi 671
 - orofaring 652
 - esofagus 652
 - sfingter faringoesofagus 653
 - pilorus 654
 - prapapiler 390
 - uretra 595
 - eksternus 595
 - internus 595
- Shear stress* 383
- Siklus
 - asam sitrat 36
 - asam trikarboksilat 36
 - bangun-tidur 182
 - haid 842
 - kompleks 833
 - anovulatorik 834
 - atresia 834
 - badan polar kedua 835
 - badan polar pertama 835
 - folikel primer 834
 - langkah oogenesis 835
 - meiotic arrest* 834
 - oosit primer 834
 - oosit sekunder 834
 - ovum matang 835
 - sel granulosa 834
 - Krebs 36
 - ovarium
 - 836, 839
 - fase folikular 836
 - fase luteal 836
 - kontrol fungsi folikel 839
 - kontrol korpus luteum 841
 - kontrol ovulasi 840
 - respons seks 828
 - seks wanita 831
 - uterus 842
- Silia 45
- Sinaps 112
 - cepat 125
 - eksitatorik 114
 - inhibitorik 115
 - lambat 125
- Sinar 213
- Sindrom
 - adaptasi umum 773
 - adrenogenital 769
 - Conn 768
 - Cushing 768
 - distres pernapasan neonatus 514
 - kematian bayi mendadak 545
- Sinergisme 731
- Sinsitium fungsional 315
- Sinus
 - dural 151
 - karotis 404

- Sinus (*lanjutan*)
 venosus 151
- Sinusoid 670
- Sinyal
 adipositas 705
 kenyang 704
 makan 704
- Sirkulasi
 enterohepatik 671
 koronaria 357
 pulmonal 328
- Sirosis hati 675
- Sisteinuria 75
- Sistem ABO 466
- Sistem aliran balik medula 584
- Sistem analgesik 211
- Sistem dapar fosfat 625
 hemoglobin 625
 kimiawi 622
 lini pertama 625
 protein 624
- Sistem empedu 669
- Sistem endokrin 13, 725
 perbandingan 134
- Sistem imun 13, 430, 447
 adaptif 449
 bawaan 449
 didapat 449, 450
toll-like receptors (TLR) 449
- Sistem integumen 12
- Sistem kemih 12, 553, 554
 ekskresi urin 580
 berkemih 596
 bersihan plasma 581
clearance rate 581
 asam para-aminohipurat (PAH) 582
 fraksi filtrasi 582
 inulin 582
 kreatinin 582
 diuresis air 591
 diuresis osmotik 591
 gagal ginjal 591
 gradien osmotik 584
 ansa Henle 585
 multiplikasi aliran balik 585
 mekanisme 585
 manfaat 586
 gradien osmotik vertikal 584
 hipertoniik 584
 hipotoniik 584
 inkontinensia urin 597
 kandung kemih 594
 kontrol volunter berkemih 596
 miksi 596
 pertukaran aliran balik 590
 reabsorpsi 587
 peran vasopresin pada 588
 refleks berkemih 596
 sfingter uretra 595
 sistem aliran balik medula 584
 filtrasi glomerulus 560
 celah filtrasi 560
 koefisien filtrasi 566
- membran glomerulus 560
 perubahan LFG 562
 faktor 562
 penyesuaian terkontrol 563
 mekanisme 563
 otoregulasi 564
 kontrol simpatis ekstrinsik 564
 refleks barosimpatik 565
- podosit 560
- sel mesangium 566
- tekanan darah kapiler glomerulus 560
 gaya yang berperan 561
 laju filtrasi glomerulus 562
- fungsi ginjal 554
 ekskresi urin 559
 filtrasi glomerulus 558
 gambaran proses dasar 559
 reabsorpsi tubulus 559
 sekresi tubulus 559
- kasus klinis 601
- nefron 554
 jukstamedula 556
 komponen tubular 556
 ansa Henle 556
 aparatus jukstaglomerulus 556
 duktus atau tubulus koligentes 556
 kapsul Bowman 556
 tubulus distal 556
 tubulus proksimal 556
- komponen vaskular 555
 arteriol aferen 556
 arteriol eferen 556
 glomerulus 555
 kapiler peritubulus 556
- korteks 556
- korteks ginjal 555
- medula ginjal 555
- piramid ginjal 555
- vasa rekta 556
- pendahuluan 553
- perenungan 601
- perspektif 597
- reabsorpsi tubulus 567
 aldosteron 569
 beban Na⁺ 569
 obat 571
 diuretik 571
 obat penghambat ACE 572
 penyekat reseptor aldosteron 572
- sistem renin-angiotensin-aldosteron 570
 aldosteron 571
 angiotensin I 571
 angiotensin II 571
angiotensin-converting enzyme (ACE) 571
 angiotensinogen 571
 fungsi 571
 peran 571
 renin 570
- atrial natriuretic peptide* (ANP) 572
- fosfat 575
- glukosa 574
 jumlah terfiltrasi 574
- maksimum tubulus 574
 ambang ginjal 575
- maksimum tubulus 574
- peptida natriuretik atrium 572
- pompa Na⁺-K⁺ ATPase 569
- reabsorpsi aktif Na⁺ 576
 klorida 576
 air 576
 akuaporin 576
 saluran air 576
- urea 577
 nitrogen urea darah (*blood urea nitrogen*, BUN) 577
- transpor aktif sekunder 573
- transpor transepitel 568
 reabsorpsi aktif 569
 reabsorpsi pasif 569
 ruang lateral 568
 tahapan 568
tubular maximum (Tm) 574
- ringkasan 597
- sekresi tubulus 578
 fungsi sekresi ion organik 579
 sekresi ion hidrogen 578
 sekresi ion kalium 578
 efek 579
 kontrol 578
 mekanisme 578
- soal latihan 600
- sumber bacaan physioedge 602
- urin 554
 arteri renalis 554
 ginjal 554
 kandung kemih 554
 pelvis ginjal 554
 sistem kemih 554
 ureter 554
 uretra 554
 vena renalis 554
- Sistem komplemen 455
membrane attack complex (MAC) 456
 memperkuat peradangan 456
- Sistem kontrol homeostatik 13
 bekerja lokal 13
 bekerja umum 13
 umpan balik negatif 16
 umpan balik positif 17
- Sistem limbik 167
- Sistem limfe 395
 fungsi 396
- Sistem motorik
 ekstrapiramidal 305
 kortikospinal 305
 multineuron 305
 piramidal 305
- Sistem olfaktorius 250
- Sistem otot 12
- Sistem pencernaan 12, 641
 empat lapisan dinding saluran cerna 646
 mukosa 646
gut-associated lymphoid tissue (GALT) 646
 lamina propria 646

- membran mukosa 646
- muskularis mukosa 646
- muskularis eksterna 646
- serosa 646
 - cairan serosa 646
 - mesenterium 646
- submukosa 646
- empat proses dasar 641
- motilitas 641
- pencernaan 642
- penyerapan 643
- sekresi 642
- faring dan esofagus 652
 - gelombang peristaltik 653
 - primer 653
 - sekunder 653
 - tahap esofagus 653
- menelan 652
- sekresi esofagus 654
- sfingter gastroesofagus 653
 - heartburn* 654
- sfingter gastroesofagus 653
- sfingter orofaring 652
 - esofagus 652
- sfingter faringoesofagus 653
- tahap orofaring 652
- hormon pencernaan 693
 - CCK 693
 - gastrin 693
 - glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) 694
 - sekretin 693
- kasus klinis 698
- lambung 654
 - antrum 654, 655
 - pencernaan protein 665
 - asam hidroklorida 659
 - fungsi 661
 - mekanisme sekresi 661
 - chief cell* 663
 - emosi mempengaruhi motilitas lambung 658
 - faktor intrinsik 662
 - fundus 654
 - getah pencernaan lambung 659
 - chief cell* 659
 - foveola gastrica* 659
 - kelenjar lambung 659
 - mukosa oksintik 659
 - pyloric gland area* (PGA) 659
 - sel epitel permukaan 659
 - sel mukus 659
 - sel parietal (oksintik) 659
 - sel punca 659
- korpus 654, 654
 - pencernaan karbohidrat 665
- mukus protektif 662
- muntah 658
 - efek 659
 - pusat muntah 658
 - sebab 659
- pengosongan lambung 655
 - faktor duodenum 656
 - enterogastron 656
- refleks enterogastrik 656
- sekretin dan kolesistokinin (CCK) 656
- faktor lambung 656
- pepsinogen 662
- relaksasi reseptif 655
- sawar mukosa lambung 664
- sel parietal 663
- sfingter pilorus 654
- tiga fase sekresi lambung 663
 - fase sefalik 663
 - fase lambung 663
 - fase usus 664
- mulut 649
 - gigi 650
 - liur 650
- pencernaan minimal 652
- rongga mulut 649
- sekresi liur 651
 - refleks liur sederhana 651
 - refleks liur terkondisi 651
- pengaruh otonom 651
- organ pencernaan tambahan 643
- pendahuluan 641
- pengaktifan reseptor 648
 - refleks panjang 649
 - refleks pendek 649
- perenungan 698
- perspektif 694
- regulasi fungsi pencernaan 646
 - fungsi otonom otot polos 646
 - hormon pencernaan 648
 - pleksus saraf intrinsik 648
 - saraf ekstrinsik 648
- ringkasan 694
- saluran cerna 643
- sekresi empedu 666
 - bilirubin 674
 - ikterus hati 675
 - ikterus pascahari 675
 - ikterus prahari 675
- empedu 671
 - garam empedu 671
 - efek deterjen 672
 - emulsi lemak 672
 - fungsi 671
 - kolipase 674
- pembentukan misel 674
- hati 669
 - aliran darah hati 670
- empedu 669
 - fungsi 669
 - sistem empedu 669
- hepatitis 675
- kandung empedu 675
- lobulus hati 670
- sekresi empedu sirosis hati 675
- sekresi pankreas 666
 - pankreas 666
 - pankreas eksokrin 666
 - alkalis cair pankreas 669
 - amilase pankreas 666, 668
 - CCK 669
 - enzim proteolitik 666
- tripsinogen 666
- tripsin 666
- enterokinase 666
- enteropeptidase 666
- inhibitor tripsin 667
- kimotripsinogen 667
- pankreas 666
- prokarboksipeptidase 667
- kimotripsin 667
- karboksipeptidase 667
- insufisiensi pankreas 668
- lipase pankreas 666, 668
- pankreas eksokrin 666
- sekretin 669
- soal latihan 697
- sumber bacaan physioedge 699
- usus besar 688
 - apendiks 688
 - bakteri 692
 - gas usus 692
 - gerakan massa 690
 - kolon 688
 - konstipasi 691
 - kontraksi haustra 689
 - menyerap garam dan air 692
 - organ pengering 688
 - organ penyimpan 689
 - refleks defekasi 691
 - sekresi usus besar 692
- sekum 688
- usus halus 675
 - diare 688
 - duodenum 676
 - enzim usus halus 678
 - mikrovilus 678
 - brush border* 678
 - enterokinase 678
 - disakaridase 678
 - maltase 678
 - sukrase 678
 - laktase 678
 - aminopeptidase 678
 - intoleransi laktosa 678
- ileum 676
- jejunum 676
- keseimbangan biokimiawi 687
- kontraksi segmentasi 676
 - segmentasi 676
 - inisiasi 676
 - kontrol 676
 - fungsi 676
- lapisan mukosa 680
 - kriptus Lieberkuhn 680
 - sel Paneth 681
- lemak 682
 - emulsifikasi 682
- penyerapan 682
- migrating motility complex* 677
- penyerapan 678
 - luas permukaan 678
 - celiac disease* 679
 - enteropati gluten 679
 - malabsorpsi 679
 - struktur vilus 679

- Sistem pencernaan (*lanjutan*)
- penyerapan besi 686
 - penyerapan kalsium 686
 - penyerapan karbohidrat 682
 - penyerapan Na⁺ 681
 - penyerapan protein 682
 - penyerapan vitamin 686
 - sekresi usus halus 678
 - taut ileosekum 677
 - katup ileosekum 678
 - sfingter ileosekum 678
- Sistem pernapasan 12, 497
- alveolus 500
 - pori Kohn 500
 - sel alveolus tipe I 500
 - sel alveolus tipe II 500
 - ventilasi kolateral 500
 - cairan intrapleura 502
 - diafragma 501
 - friction rub* 502
 - fungsi nonrespiratorik 498
 - iga 501
 - kantung pleura 502
 - kasus klinis 551
 - kontrol pernapasan 537
 - apnu 545
 - apnu tidur (*sleep apnea*) 545
 - crib death* 545
 - dispnu 546
 - kekuatan ventilasi 540
 - peningkatan ventilasi akibat
 - penurunan Po₂ 540
 - efek pada kemoreseptor perifer 541
 - efek pada pusat pernapasan 541
 - pola bernapas ritmik 537
 - komponen kontrol saraf 537
 - neuron inspirasi 537
 - neuron ekspirasi 537
 - pusat pernapasan medula 537
 - kelompok respiratorik dorsal (KRD) 537
 - kelompok respiratorik ventral (KRV) 537
 - pembentukan irama 538
 - pusat pneumotaksik 539
 - pusat apnustik 539
 - refleks Hering-Breuer 539
 - sindrom kematian bayi mendadak 545
 - sudden infant death syndrome* (SIDS) 545
 - lini kedua keseimbangan asam-basa 626
 - mekanika pernapasan 502
 - compliance* 512
 - daya kohesif cairan intrapleura 503
 - disfungsi respirasi 518
 - efek CO₂ pada otot polos
 - bronkiolus 522
 - efek O₂ pada otot polos arteriolar
 - paru 522
 - ekspirasi 506
 - ekspirasi paksa 507
 - ekspirasi aktif 507
 - otot ekspirasi 507
 - otot interkostal internal 507
 - gradien tekanan 502
 - gradien tekanan transmural 504
 - hukum Boyle 505
 - inspirasi 506
 - jaringan ikat elastik paru 512
 - otot inspirasi tambahan (aksesorius) 507
 - permulaan ekspirasi 507
 - permulaan respirasi 506
 - pneumotoraks 505
 - recoil elastik 512
 - resistensi saluran napas 509
 - asma 511
 - bronkitis kronik 511
 - bronkodilatasi 510
 - bronkokonstriksi 510
 - emfisema 511
 - kesulitan ekspirasi 512
 - penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) 510
 - ruang rugi alveolus 521
 - ruang rugi anatomik 519
 - surfaktan 513
 - hukum Laplace 514
 - interdependensi alveolus 514
 - sindrom distress pernapasan neonatus 514
 - surfaktan paru 514
 - tegangan permukaan alveolus 512
 - tekanan atmosfer (barometrik) 502
 - tekanan intra-alveolus 502
 - tekanan intraparu 502
 - tekanan intrapleura 502
 - tekanan intrapleura lebih rendah 504
 - tekanan intrathoraks 502
 - ventilasi alveolus 520
 - efek pola bernapas pada 520
 - ventilasi paru 519
 - ventilasi semenit 519
 - volume dan kapasitas paru 517
 - spirometer 517
 - spirogram 517
 - volume alun napas (*tidal volume*, TV) 517
 - volume cadangan inspirasi (*inspiratory reserve volume*, IRV) 517
 - kapasitas inspirasi (*Inspiratory capacity*, IC) 517
 - volume cadangan ekspirasi (*expiratory reserve volume*, ERV) 517
 - volume residual (*residual volume*, RV) 517
 - kapasitas residual fungsional (*functional residual capacity*, FRC) 517
 - kapasitas vital (*vital capacity*, VC) 517
 - kapasitas paru total (*total lung capacity*, TLC) 517
 - volume ekspirasi paksa dalam satu detik (*forced expiratory volume in one second*, FEV1) 517
 - paru 501
 - pendahuluan 497
 - perenungan 551
 - perspektif 546
 - pertukaran gas 524
 - difusi netto O₂ dan CO₂ antara alveolus-jaringan 529
 - efek ketebalan pada 527
 - efek koefisien difusi pada 527
 - efek luas permukaan pada 526
 - gradien Po₂ dan Pco₂ menembus kapiler paru 525
 - gradien Po₂ dan Pco₂ menembus kapiler sistemik 528
 - gradien tekanan parsial 524
 - Po₂ dan Pco₂ alveolus 525
 - tekanan parsial 524
 - pleuritis 502
 - respirasi eksternal 497
 - bernapas atau ventilasi 498
 - respirasi internal 497
 - respirasi sel 497
 - respiratory quotient* 497
 - ringkasan 547
 - rongga pleura 502
 - rongga toraks (dada) 501
 - soal latihan 549
 - sternum 501
 - sumber bacaan physioedge 551
 - transpor gas 529
 - 2,3-bisfosfoglisarat (BPG) 533
 - alkalosis respiratorik 537
 - asam karbonat (H₂CO₃) 534
 - asidosis respiratorik 537
 - bikarbonat (HCO₃⁻) 534
 - efek asam pada % saturasi Hb 532
 - efek Bohr 532
 - efek CO₂ pada % saturasi Hb 532
 - efek Haldane 534
 - efek suhu pada % saturasi Hb 533
 - hemoglobin 529
 - hemoglobin tereduksi 529
 - deoksihemoglobin 529
 - oksihemoglobin (HbO₂) 529
 - peran di tingkat alveolus 531
 - peran di tingkat jaringan 532
 - hukum aksi massa 529
 - karbaminohemoglobin (HbCO₂) 534
 - karboksihemoglobin (HbCO) 533
 - karbon monoksida (CO) 533
 - karbonat anhidrase 534
 - kelainan PCO₂ arteri 536
 - hiperkapnia 536
 - hiperpnou 536
 - hiperventilasi 536
 - hipokapnia 536
 - hipoventilasi 536
 - kelainan PO₂ arteri 535
 - hiperoksia 535
 - hipoksia 535
 - anemik 535

- hipoksik 535
- histotoksik 535
- sirkulasi 535
- keracunan oksigen 536
- kurva disosiasi O₂-Hb 530
- makna kurva O₂-Hb 530
- pergeseran klorida 534
- saturasi hemoglobin (%Hb) 529
- undersaturation* 533
- vertebra thorakalis 501
- Sistem porta hati 670
- Sistem porta hipotalamus-hipofisis 738
- Sistem renin-angiotensin-aldosteron 570
- Sistem reproduksi 13, 811
 - diferensiasi seksual 816
 - genitalia eksterna 816
 - jenis kelamin fenotipe 816
 - jenis kelamin genetik 816
 - jenis kelamin gonad 816
 - kesalahan dalam diferensiasi seksual 818
 - saluran reproduksi 816
- estrogen 812
- fisiologi reproduksi pria 819
- hormon hipofisis anterior 825
 - follicle-stimulating hormone* (FSH) 825
 - kontrol umpan balik fungsi testis 825
 - luteinizing hormone* (LH) 825
 - peran testosteron dan FSH 825
- kelenjar seks tambahan 827
 - fungsi 827
 - semen 827
- lingkungan yang lebih dingin pada skrotum 819
- prostaglandin 827
- pubertas 826
- saluran reproduksi 826
 - fungsi 826
 - komponen 826
 - vasektomi 826
- sel Leydig 820
- tubulus seminiferus 820
- hormon maskulinisasi testosteron 820
- sel interstisial 820
- efek pada sistem reproduksi sebelum lahir 820
- efek pada jaringan spesifik seks setelah lahir 820
- efek terkait reproduksi lainnya 820
- efek karakteristik seks sekunder 821
- efek nonreproduktif 822
- perubahan testosteron menjadi estrogen 822
- sel Sertoli 824
- spermatogenesis 822
 - proliferasi mitotik 822
 - meiosis 823
 - pengemasan 823
- fisiologi reproduksi wanita 833
- faktor pemicu persalinan 858
- peran *corticotropin-releasing hormone* 859
- peran estrogen kadar tinggi 858
- peran oksitosin 859
- peran peradangan 859
- fase folikular 836
- ovulasi 838
- pembentukan antrum 836
- pembentukan folikel matang 837
- pembentukan zona pelusida 836
- proliferasi sel granulosa 836
- proliferasi sel Teka; sekresi estrogen 836
- fase luteal 838
- fluktuasi kadar estrogen-progesteron 844
- hormon plasenta 855
- laktasi 861
- menopause 846
- menyusui 864
- persalinan 861
- perubahan selama akhir gestasi 858
- perubahan siklus uterus 842
- plasenta 851
- pubertas 844
- siklus kompleks 833
 - oosit primer 834
 - meiotic arrest* 834
 - sel granulosa 834
 - folikel primer 834
 - atresia 834
 - anovulatorik 834
 - oosit sekunder 834
 - badan polar pertama 835
 - ovum matang 835
 - badan polar kedua 835
 - langkah oogenesis 835
 - siklus ovarium 836, 839
- sistem tubuh ibu berespons kehamilan. 857
- tahap gametogenesis 834
- tahapan implantasi 848
- tuba uterina 846
- gamet 812
- gametogenesis 812, 815
- genitalia eksterna 812
- germinativum 812
- gonad 812
- hubungan seks pria-wanita 828
 - ejakulasi 831
 - ekspulsi 831
 - emisi 831
 - orgasme 831
 - resolusi 831
 - sperma ejakulat, kandungan dan volume 831
- ereksi 829
 - disfungsi ereksi 830
 - refleks ereksi 829
- siklus seks wanita 831
- tindakan seks pria 828
- karakteristik seks sekunder 812
- kasus klinis 870
- kelenjar seks aksesori (tambahan) 812
- kombinasi kromosom seks 815
 - kromosom otosom 815
 - kromosom seks 815
 - kromosom X 815
 - kromosom Y 815
 - penentuan jenis kelamin 816
 - pria genetik 816
 - wanita genetik 816
- organ reproduksi pria 812
 - kelenjar seks tambahan pria 812
 - penis 812
 - saluran reproduksi pria 812
 - skrotum 812
- organ reproduksi primer 812
- organ reproduksi wanita 812
 - himen 813
 - janin (fetus) 812
 - kanalis servikalis 813
 - klitoris 813
 - labia mayora 813
 - labia minora 813
 - lubang vagina 813
 - mudigah (embrio) 812
 - oviduct* (tuba uterina atau Fallopii) 813
 - perineum 813
 - saluran reproduksi wanita 812
 - vagina 813
 - vulva 813
- ovum (sel telur) 812
- pendahuluan 811
- perenungan 869
- perspektif 865
- progesteron 812
- ringkasan 866
- saluran reproduksi 812
- sel reproduksi 815
- sel reproduktif 812
- sistem reproduksi pria dan wanita 812
- soal latihan 868
- spermatozoa (sperma) 812
- sumber bacaan physioedge 870
- Sistem reproduksi pria dan wanita 812
- Sistem respirasi 499
- Sistem saraf 13
- Sistem saraf enterik 648
- Sistem saraf organ visera. 260
- Sistem saraf otonom 258
 - jalur saraf otonom 258
 - kontrol aktivitas otonom 264
 - medula adrenal 263
 - neurotransmitter otonom 263
 - serat pascaganglion parasimpatis 258
 - sistem saraf organ visera. 260
- Sistem saraf somatik 264
- Sistem saraf, perbandingan 134
- Sistem sirkulasi 12, 327
- Sistem tubuh 5
 - ibu berespons kehamilan 857
 - mempertahankan homeostasis 9
- Sistem tulang 12
- Sisterna terminal 284
- Sistol 345
- Sistolik akhir 346

- Sitokin 474
 Sitokinesis 48
 Sitoplasma 25
 Sitoskeleton 44
 filamen intermediet 50
 fungsi 51
 mikrofilamen 49
 mikrotubulus 44
 Sitosol 43
 Skala media 235
 Skala timpani 235
 Skala vestibuli 235
Skin associated lymphoid tissue 487
 Sklera 212
 Sklerosis lateral amiotrofik 265
 Sklerosis multipel 111
 Skrotum 812
Sleep apnea 545
Slow-reactive substance of anaphylaxis
 (SRS-A) 482
Smoker's cough 488
 Soal latihan
 darah 444
 fisiologi jantung 367
 fisiologi otot 325
 fisiologi sel 55
 homeostasis 21
 kelenjar endokrin perifer 808
 keseimbangan cairan dan
 asam-basa 638
 keseimbangan energi dan pengaturan
 suhu tubuh 722
 komunikasi saraf dan hormon 142
 membran plasma dan potensial
 membran 92
 pembuluh darah dan tekanan
 darah 419
 pertahanan tubuh 493
 prinsip-prinsip endokrinologi 754
 sistem kemih 601
 sistem pencernaan 698
 sistem pernapasan 551
 sistem reproduksi 870
 SST, divisi aferen 255
 SST, divisi eferen 274
 susunan saraf pusat 197
 Somatomamotropin korion manusia
 (hCS) 857
 Somatomedin 744
 Somatostatin 663, 780
 Somatotropin 735
 Spasme vaskular 358, 454
 Spermatid 823
 Sperma 812
 Spermatogenesis 822
 meiosis 823
 pengemasan 823
 proliferasi mitotik 822
 Spermatogonia 822
 Spermatosit primer 822
 Spermatosit sekunder 823
 Spermatozoa 812, 823
 Spermiogenesis 823
 Spesifisitas 73
 Spike 100
 Spinocerebelum 179
 Spirogram 517
 Spirometer 517
 Stapes 234
 Steatorea 668
 Stereosilia 235, 241
 Sternum 501
 Stimulasi 203
 Stimulasi simpatis 353
 Stres 773
 Striknin 121
 Stroke 154
 Struktur
 membran plasma 59
 sel 24
 trilaminar 60
 Struktur dan fungsi homeostasis 2
 Submukosa 646
 empat lapisan dinding saluran
 cerna 646
 Substansi P 209
 Substansia alba 156
 Substansia grisea 156
Sudden infant death syndrome (SIDS) 545
 Suhu inti 710
 tempat memantau 711
 variasi normal 711
 Sukrase 678
 Sukrosa 642
 Sukus enterikus 678
 Sumbat trombosit 434
 Sumber bacaan physioedge
 darah 444
 fisiologi jantung 367
 fisiologi otot 325
 fisiologi sel 56
 homeostasis 21
 kelenjar endokrin perifer 808
 keseimbangan cairan dan
 asam-basa 639
 keseimbangan energi dan pengaturan
 suhu tubuh 722
 komunikasi saraf dan hormon 142
 membran plasma dan potensial
 membran 93
 pembuluh darah dan tekanan
 darah 419
 pertahanan tubuh 494
 prinsip-prinsip endokrinologi 754
 sistem kemih 602
 sistem pencernaan 699
 sistem pernapasan 551
 sistem reproduksi 870
 sistem reproduksi 870
 SST, divisi aferen 255
 SST, divisi eferen 275
 susunan saraf pusat 198
 Sumber ion hidrogen 621
 Sumsum tulang 425
 kuning 425
 merah 425
 Surfaktan 513
 hukum Laplace 514
 interdependensi alveolus 514
 paru 514
 sindrom distres pernapasan
 neonatus 514
 Surveilans imun 478
 Susu 864
 Susunan saraf pusat 145
 batang otak 181
 gambaran umum SSP 153
 hipotalamus 167
 kasus klinis 197
 korteks serebri 156
 medula spinalis 185
 nukleus basal 166
 nutrisi otak 148
 organisasi sistem saraf 146
 perenungan 197
 perspektif 194
 proteksi 148
 ringkasan 194
 serebelum 179
 sistem limbik 167
 soal latihan 196
 sumber bacaan physioedge 198
 talamus 167
 Susunan saraf tepi 201, 257
 divisi aferen 201
 fisiologi reseptor 203
 indera kimiawi 243
 diskriminasi bau 249
 diskriminasi rasa 245
 organ vomeronasal 250
 reseptor olfaktorius 247
 sel reseptor kecap 244
 sistem olfaktorius 250
 kasus klinis 255
 mata 211
 adaptasi gelap-terang 225
 akomodasi 216
 fototransduksi 218
 iris 213
 korteks penglihatan 227
 mekanisme protektif 211
 penglihatan warna 225
 retina 213
 sel batang 224
 sel kerucut 224
 talamus 227
 nyeri 207
 pendahuluan 201
 aferen visceral 201
 persepsi 202
 perspektif 250
 petunjuk untuk pertimbangan 254
 ringkasan 251
 soal latihan 253
 sumber bacaan physioedge 255
 telinga 230
 aparatus vestibularis 240
 diskriminasi kekuatan suara 239
 diskriminasi nada 238
 gelombang suara 230

- kokhlea 235
- korteks pendengaran 239
- membran timpani 234
- sel rambut 235
- telinga luar 232
- tulang-tulang telinga tengah 234
- tuli 240
- divisi eferen 257
- kasus klinis 274
- pendahuluan 257
- perenungan 274
- perspektif 272
- ringkasan 272
- sistem saraf otonom 258
 - jalur saraf otonom 258
 - kontrol aktivitas otonom. 264
 - medula adrenal 263
 - neurotransmitter otonom 263
 - serat pascaganglion
 - parasimpatis 258
 - sistem saraf organ visera. 260
- sistem saraf somatik 264
- soal latihan 273
- sumber bacaan physioedge 275
- taut neuromuskular 265
 - asetilkolin 266
 - asetilkolinesterase 268
- Syok
 - anafilaktik 484
 - hipovolemik 411
 - insulin 788
 - ireversibel 414
 - kardiogenik 411
 - kompensasi 412
 - konsekuensi 412
 - septikemik 440
 - sirkulasi 411
 - vasogenik 411
- T**
 - Taenia coli* 689
 - Tahap esofagus 653
 - Tahap gametogenesis 834
 - Tahap orofaring 652
 - Tahapan implantasi pembuahan 848
 - implantasi blastokista di endometrium 849
 - kontrasepsi 851
 - mencegah penolakan mudigah/ janin 850
 - penurunan morula ke dalam uterus 848
 - tahap awal di ampula 848
 - Takik dikrotik 347
 - Takikardia 345
 - Talamus 167, 227
 - Tanda Ph 619
 - alkalosis 620
 - asidosis 620
 - larutan asam 619
 - larutan basa 619
 - Tanduk
 - anterior 187
 - dorsal 187
 - lateral 187
 - posterior 187
 - ventral 187
 - Tastan 245
 - Taut celah 66
 - Taut erat 65
 - Taut ileosekum 677
 - katup ileosekum 678
 - sfincter ileosekum 678
 - Taut neuromuskular 265, 266
 - asetilkolin 266
 - asetilkolinesterase 268
 - Tay-Sachs, penyakit 33
 - Tegangan 294
 - permukaan alveolus 512
 - Tekanan atmosfer 502
 - Tekanan darah 369, 373, 403
 - hipertensi 408
 - hipotensi ortostatik 408
 - kapiler 393
 - kasus klinis 419
 - kontrol jangka panjang 610
 - kontrol jangka pendek 609
 - pengaturan 403
 - perenungan 418
 - perspektif 414
 - refleks baroreseptor 403
 - ringkasan 415
 - soal latihan 417
 - sumber bacaan physioedge 419
 - syok sirkulasi 411
 - tinggi 355
 - Tekanan diastolik 375
 - Tekanan filtrasi netto 562
 - Tekanan hidrostatik 71
 - cairan interstisium 394
 - Tekanan intra-alveolus 502
 - Tekanan intraparu 502
 - Tekanan intrapleura 502
 - lebih rendah 504
 - Tekanan intratoraks 502
 - Tekanan nadi 376
 - Tekanan osmotik 72
 - koloid cairan interstisium 394
 - koloid plasma 393
 - Tekanan parsial 524
 - Tekanan sistolik 373
 - Telinga 230
 - aparatus vestibularis 240
 - diskriminasi kekuatan suara 239
 - diskriminasi nada 238
 - gelombang suara 230
 - kokhlea 235
 - korteks pendengaran 239
 - luar 232, 234
 - membran timpani 234
 - sel rambut 235
 - tengah 234
 - tulang telinga tengah 234
 - tuli 240
 - Tendon 290
 - Tenting effect* 833
 - Tepung 642
 - Terminal bouton 266
 - Termogenesis kimiawi 714
 - Termogenesis makanan 703
 - Termoreseptor 203, 714
 - Tetanus 291
 - Tetanus pada otot jantung 340
 - Tetraiodotironin (T4) 757
 - Thyroid-stimulating hormone* (TSH) 735, 760
 - Thyrotropin-releasing hormone* (TRH) 736, 761
 - Thyroxine-binding globulin* (TBG) 759
 - Tidal volume* 517
 - Tidur 182
 - gelombang lambat 182
 - paradoks 182
 - Tiga fase sekresi lambung 663
 - fase lambung 663
 - fase sefalik 663
 - fase usus 664
 - Tiga lini pertahanan 622
 - Tight junction* lihat taut erat 65
 - Timosin 457
 - Timus 457
 - Tindakan seks 828
 - pria 828
 - Tingkat jaringan, homeostasis 4
 - Tingkat kimiawi, homeostasis 2
 - Tingkat organ, homeostasis 5
 - Tingkat organisasi tubuh 2
 - tingkat jaringan 4
 - tingkat kimiawi 2
 - tingkat organ 5
 - tingkat organisme 6
 - tingkat sel 2
 - tingkat sistem tubuh 5
 - Tingkat organisme, homeostasis 6
 - Tingkat sel, homeostasis 2
 - Tingkat sistem tubuh, homeostasis 5
 - Tiroglobulin 757
 - Tiroksin 757
 - Tirotropin 735
 - Tissue plasminogen activator* (tPA) 439
 - Titik fokus 215
 - Titin 279
 - Toksin botulinum 269
 - Toksin tetanus 121
 - Toleransi 475
 - kecanduan 121
 - Toll-like receptors* (TLR) 449
 - Tonistas 73
 - Tonjolan genital 816
 - Tonus 642
 - parasimpatis 260
 - simpatis 260
 - Tonus vaskular 379
 - Tortikolis spasmodik 271
 - Total lung capacity* 517
 - Trakea 500
 - asendens 186
 - desendens 186
 - kortikospinalis ventralis 186
 - spinoserebelaris ventralis 186
 - Traktus
 - optikus 227
 - retinohipotalamik 751

- Transduksi 203
 - sinyal 122
- Transdusin 222
- Transferin 686
- Transpor aktif
 - primer 79
 - sekunder 79, 573, 574
- Transpor gas 529
 - alkalosis respiratorik 537
 - asam karbonat (H_2CO_3) 534
 - asidosis respiratorik 537
 - 2,3-bisfosfoglisarat (BPG) 533
 - bikarbonat (HCO_3^-) 534
 - efek asam pada % saturasi Hb 532
 - efek Bohr 532
 - efek CO_2 pada % saturasi Hb 532
 - efek Haldane 534
 - efek suhu pada % saturasi Hb 533
 - hemoglobin 529
 - deoksihemoglobin 529
 - oksihemoglobin (HbO_2) 529
 - peran di tingkat alveolus 531
 - peran di tingkat jaringan 532
 - tereduksi 529
 - hukum aksi massa 529
 - karbaminohemoglobin (HbCO_2) 534
 - karboksihemoglobin (HbCO) 533
 - karbon monoksida (CO) 533
 - karbonat anhidrase 534
 - kelainan PCO_2 arteri 536
 - hiperkapnia 536
 - hiperpneu 536
 - hiperventilasi 536
 - hipokapnia 536
 - hipoventilasi 536
 - kelainan PO_2 arteri 535
 - hiperoksia 535
 - hipoksia 535
 - hipoksik 535
 - anemik 535
 - sirkulasi 535
 - histotoksik 535
 - keracunan oksigen 536
 - kurva disosiasi O_2 -Hb 530
 - makna kurva O_2 -Hb 530
 - pergeseran klorida 534
 - saturasi hemoglobin (%Hb) 529
 - undersaturation* 533
- Transpor membran
 - dengan bantuan 73
 - ringkasan 66
 - tanpa bantuan 67
 - difusi ion 70
 - difusi partikel 67
 - osmosis 70
- Transpor transepitel 568, 569
 - reabsorpsi aktif 569
 - reabsorpsi pasif 569
 - ruang lateral 568
 - tahapan 568
- Transpor vesikular 79
- Transpor yang diperantarai pembawa 73
- Transpor aktif 76
- Trigliserida 642
- Triiodotironin (T3) 757
- Tripsin 666
- Tripsinogen 666
- Trofoblas 850
- Trombin 436
 - protrombin 436
- Tromboembolisme 360, 439
 - embolus 440
 - syok septikemik 440
 - trombus 440
- Tromboplastin jaringan 437
- Trombopoietin 433
- Trombosit 433
- Trombus 360, 440
- Tropomiosin 282
- Troponin 282
- Trunkus simpatikus 258
- Tuas 296
- Tuba eustakhius 234
- Tuba uterina 813, 846
 - ampula 846
 - fertilisasi 848
 - fertilin 848
 - hambatan terhadap polispermia 848
 - transpor ovum ke tuba uterina 846
 - transpor sperma ke tuba uterina 847
- Tuberkulum genital 816
- Tubular maximum* (Tm) 574
- Tubuloglomerular feedback* (TGF) 564
- Tubulus distal 556
- Tubulus koligentes 556
- Tubulus proksimal 556
- Tubulus seminiferus 820
- Tubulus transversus 284
- Tukak peptik 665
- Tulang 742
 - efek GH 743
 - matang 742
 - pertumbuhan tulang 742
 - rawan 742
 - telinga tengah 234
- Tuli 240
 - hantaran 240
 - sensorineural 240
- Tumor 478
 - ganas 478
 - jinak 478
- U**
- Ultrafiltrasi 392
- Umbilikus 861
- Umpan balik
 - negatif 16
 - positif 17
 - tubuloglomerulus 564
- Uncoupling proteins* 708
- Undersaturation* 533
- Unit fungsional 278
- Unit motorik 290
 - rekrutmen 290
- Urea 577
- Ureter 554
- Uretra 554
- Urin 554
 - arteri renalis 554
 - ginjal 554
 - kandung kemih 554
 - pelvis ginjal 554
 - sistem kemih 554
 - ureter 554
 - uretra 554
 - vena renalis 554
- Usus besar 688
 - apendiks 688
 - bakteri 692
 - gas usus 692
 - gerakan massa 690
 - kolon 688
 - konstipasi 691
 - kontraksi haustra 689
 - menyerap garam dan air 692
 - organ pengering 688
 - organ penyimpan 689
 - refleks defekasi 691
 - sekresi usus besar 692
 - sekum 688
- Usus halus 675
 - diare 688
 - duodenum 676
 - enzim usus halus 678
 - aminopeptidase 678
 - brush border* 678
 - disakaridase 678
 - enterokinase 678
 - intoleransi laktosa 678
 - laktase 678
 - maltase 678
 - mikrovilus 678
 - sukrase 678
 - ileum 676
 - jejunum 676
 - keseimbangan biokimiawi 687
 - kontraksi segmentasi 676
 - fungsi 676
 - inisiasi 676
 - kontrol 676
 - segmentasi 676
 - lapisan mukosa 680
 - kriptus Lieberkuhn 680
 - sel Paneth 681
 - lemak 682
 - emulsifikasi 682
 - penyerapan 682
 - migrating motility complex* 677
 - penyerapan 678
 - besi 686
 - kalsium 686
 - karbohidrat 682
 - luas permukaan 678
 - celiac disease* 679
 - enteropati gluten 679
 - malabsorpsi 679
 - natrium 681
 - protein 682
 - struktur vilus 679
 - vitamin 686
 - sekresi usus halus 678

taut ileosekum 677
katup ileosekum 678
sfingter ileosekum 678
Utrikulus 241
Uvula 650

V

Vagina 813
Varicosities 260, 317
Vasa rekta 556
Vasektomi 826
Vasodilatasi 378
 lokal 450
Vasokonstriksi 378
Vasopresin 386, 588, 735
 pada keseimbangan cairan 613
Vault 42
Vena 398
 kava 328
 pulmonalis 329
 renalis 554
 umbilikal 855
 varikosa 402
Ventilasi 498
 alveolus 520
 efek pola bernapas pada 520
 kolateral 500
 paru 519
 semenit 519
Ventrikel 328
Venula 373, 398
Vertebra thorakalis 501

Vesikel 27
 endositotik 32
 sekretorik 29
 traspor 27
Vesikel sinaps 113
Vesikula seminalis 827
Vestibuloserebelum 179
Vili arakhnoid 151
Vilus plasenta 851
Virulensi 448
Virus 448
 polio 265
Viskositas 371
Vital capacity 517
Vitamin D 801
Voice box 500
Volume alun napas 517
Volume cadangan ekspirasi 517
Volume cadangan inspirasi 517
Volume dan kapasitas paru 517
 kapasitas inspirasi (*inspiratory capacity, IC*) 517
 kapasitas paru total (*total lung capacity, TLC*) 517
 kapasitas residual fungsional (*functional residual capacity, FRC*) 517
 kapasitas vital (*vital capacity, VC*) 517
 spirogram 517
 spirometer 517
 volume alun napas (*tidal volume, TV*) 517

volume cadangan ekspirasi (*expiratory reserve volume, ERV*) 517
volume cadangan inspirasi (*inspiratory reserve volume, IRV*) 517
volume ekspirasi paksa dalam satu detik (*forced expiratory volume in one second, FEV1*) 517
volume residual (*residual volume, RV*) 517
Volume ekspirasi paksa dalam satu detik 517
Volume residual 517
Vomitus 658
Vulva 813

W

Waktu
 kontraksi 289
 relaksasi 289
Wanita genetik 816
Warna suara 232
Wernicke, daerah 163

X

Xerostomia 651

Z

Zona
 fasikulata 764
 glomerulosa 764
H 278
 pelusida 836
 retikularis 764
 termometral 716

Sistem Metrik

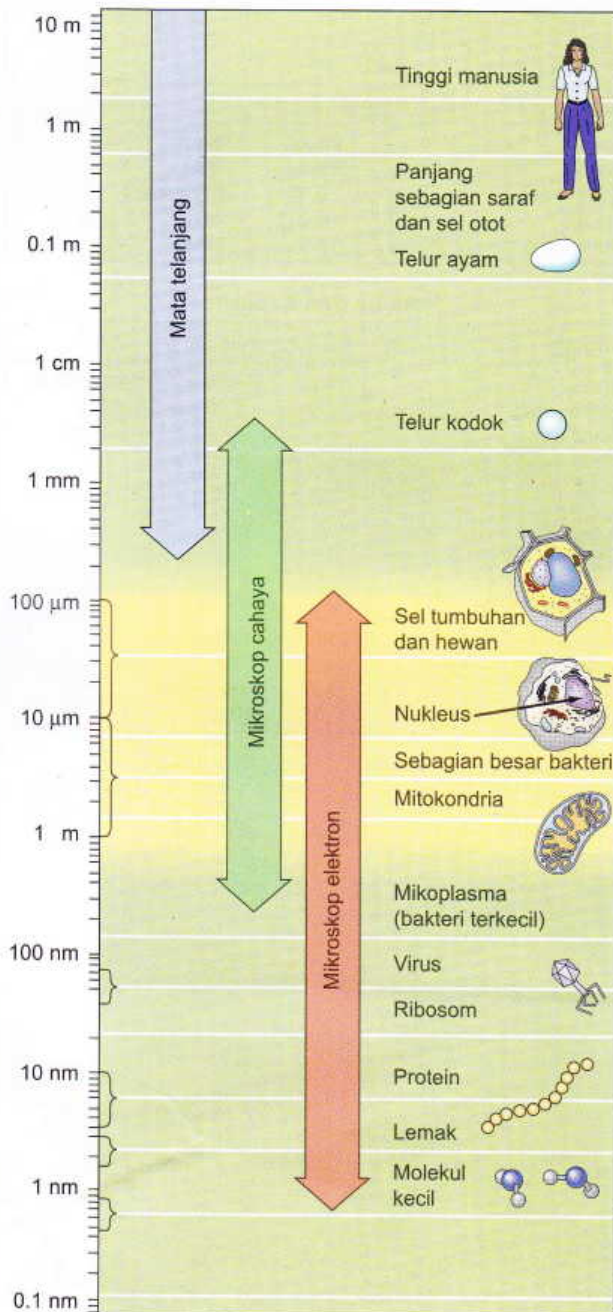
Tabel A-1

Ukuran Metrik dan Padanannya dalam Sistem Inggris

SATUAN	UKURAN	SIMBOL	EKIVALEN INGGRIS
Ukuran Linier			
1 kilometer	= 1000 meter	10^3 m km	0,62137 mil
1 meter		10^0 m m	39,37 inci
1 desimeter	= 1/10 meter	10^{-1} m dm	3,937 inci
1 sentimeter	= 1/100 meter	10^{-2} m cm	0,3937 inci
1 milimeter	= 1/1000 meter	10^{-3} m mm	Tidak digunakan
1 mikrometer (atau mikron)	= 1/1.000.000 meter	10^{-6} m μ m (atau μ)	Tidak digunakan
1 nanometer	= 1/1.000.000.000 meter	10^{-9} m nm	Tidak digunakan
Ukuran Kapasitas (untuk cairan dan gas)			
1 liter		l	1,0567 US liquid quarts
1 mililiter	= 1/1000 liter = volume 1 g air pada stb*	ml	
Ukuran Volume			
1 meter kubik		m^3	
1 desimeter kubik	= 1/1000 meter kubik = 1 liter (l)	dm^3	
1 sentimeter kubik	= 1/1.000.000 meter kubik = 1 mililiter (ml)	$cm^3 = ml$	
1 milimeter kubik	= 1/1.000.000.000 meter kubik	mm^3	
Ukuran Massa			
1 kilogram	= 1000 gram	kg	2,2046 pon
1 gram		g	15,432 grain
1 miligram	= 1/1000 gram	mg	0,01 grain (kira-kira)
1 mikrogram	= 1/1.000.000 gram	μ g (atau mcg)	

*stb = suhu dan tekanan baku

Perbandingan tinggi manusia dalam meter dengan ukuran beberapa struktur biologis dan molekular



Ringkasan Prinsip-Prinsip Kimia

Oleh Spencer Seager, Weber State University, dan Lauralee Sherwood

TINGKAT KIMIAWI ORGANISASI DALAM TUBUH

Benda (*matter*) adalah segala sesuatu yang menempati ruang dan memiliki massa, termasuk semua benda mati dan makhluk hidup di alam semesta ini. **Massa** adalah jumlah benda dalam suatu obyek. **Berat**, sebaliknya, adalah efek gravitasi terhadap massa tersebut. Semakin besar gravitasi yang bekerja pada suatu massa, semakin besar berat massa tersebut. Seorang astronot memiliki massa yang sama baik jika berada di bumi maupun di ruang angkasa tetapi tidak memiliki berat di ruang angkasa dengan gravitasi nol.

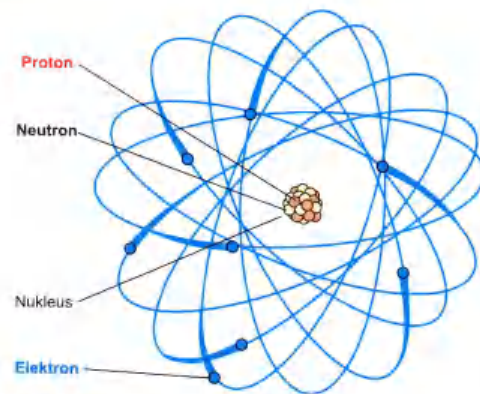
Atom.

Semua benda terdiri dari partikel-partikel kecil yang dinamai **atom**. Partikel-partikel ini terlalu kecil untuk dapat dilihat satu per satu, bahkan dengan mikroskop elektron terkuat yang ada saat ini.

Meskipun sangat kecil, atom terdiri dari tiga partikel subatom yang tentu lebih kecil lagi. Berbagai jenis atom memiliki perbedaan dalam jumlah berbagai partikel subatom yang dikandungnya. **Proton** dan **neutron** adalah partikel yang massanya nyaris identik, dengan proton membawa muatan positif dan neutron tidak memiliki muatan. **Elektron** memiliki massa yang jauh lebih kecil daripada proton dan neutron serta memiliki muatan negatif. Sebuah atom terdiri dari dua region: **nukleus** yang padat di bagian tengah yang terdiri dari proton dan neutron dikelilingi oleh *awan elektron* tiga dimensi, tempat elektron-elektron bergerak dengan cepat mengelilingi nukleus dalam orbital (Gambar B-1). Besar muatan suatu proton sama persis dengan yang dimiliki oleh sebuah elektron, tetapi memiliki tanda berlawanan yaitu positif. Di dalam semua atom, jumlah proton di nukleus sama dengan jumlah elektron yang mengelilingi nukleus sehingga muatan keduanya seimbang dan atom menjadi netral.

Unsur dan simbol atom.

Suatu substansi murni yang terdiri dari hanya satu jenis atom dinamai **unsur** (**elemen**). Sampel murni unsur karbon hanya



Gambar B-1

Atom. Atom terdiri dari dua bagian. Bagian tengah yaitu nukleus (inti atom) terdiri dari proton dan neutron dan membentuk 99,9% massa atom. Nukleus dikelilingi oleh awan elektron, tempat elektron bergerak cepat mengelilingi nukleus (Gambar tidak sesuai skala).

mengandung atom karbon, meskipun atom-atom tersebut dapat tersusun dalam bentuk berlian atau dalam bentuk grafit ("timbal" pensil). Setiap unsur dilambangkan oleh **simbol/lambang atom**, suatu singkatan kimia yang terdiri dari satu atau dua huruf yang mewakili nama unsur. Simbol-simbol ini biasanya mudah ditelusuri karena berasal dari nama Inggris untuk unsur yang bersangkutan. Karena itu H mewakili *hidrogen*, C untuk *karbon*, dan O untuk *oksigen*. Pada beberapa kasus, simbol atom didasarkan pada nama Latin unsur yang bersangkutan—misalnya, Na untuk *sodium* (*natrium* dalam bahasa Latin) dan K untuk *potassium* (*kalium*). Dari 109 unsur yang diketahui, 26 terdapat secara normal di tubuh. Empat unsur—oksigen, karbon, hidrogen, dan nitrogen—membentuk 96% dari massa tubuh.

Senyawa dan molekul.

Substansi murni yang terdiri dari lebih dari satu jenis atom dikenal sebagai **senyawa**. Air murni, contohnya, adalah suatu senyawa yang mengandung atom-atom hidrogen dan atom-atom oksigen dalam perbandingan 2 banding 1, tanpa memandang apakah air berada dalam bentuk cair, padat

(es), atau gas (uap). **Molekul** adalah satuan terkecil dari suatu substansi murni yang memiliki sifat substansi tersebut dan mampu berada dalam keadaan stabil dan berdiri sendiri. Sebagai contoh, sebuah molekul air terdiri dari dua atom hidrogen dan satu atom oksigen, yang disatukan oleh ikatan kimia.

■ Nomor atom.

Apa sebenarnya yang kita bicarakan jika kita menyebut suatu “tipe” atom? Yaitu, apa yang menyebabkan atom karbon, hidrogen, dan oksigen berbeda? Jawabannya ada pada jumlah proton di nukleus. Di manapun ditemukannya, semua atom hidrogen memiliki 1 proton di nukleus, semua atom karbon memiliki 6, dan semua atom oksigen memiliki 8. Tentu saja, angka-angka ini juga mencerminkan jumlah elektron yang bergerak di sekeliling setiap inti atom, karena jumlah elektron dan jumlah proton dalam sebuah atom sama. Jumlah proton di nukleus suatu atom dari suatu unsur disebut **nomor atom** unsur tersebut.

■ Berat atom.

Seperti diperkirakan, atom kecil memiliki massa kecil. Sebagai contoh, massa sebenarnya dari sebuah atom hidrogen adalah $1,67 \times 10^{-24}$ g, atom karbon $1,99 \times 10^{-23}$ g, dan atom oksigen $2,66 \times 10^{-23}$ g. Angka-angka yang sangat kecil ini sulit digunakan dalam berbagai perhitungan sehingga dikembangkan suatu sistem massa relatif. Massa relatif ini adalah perbandingan massa sebenarnya antara berbagai atom. Misalkan massa sebenarnya dari dua orang diketahui adalah 45,50 kg dan 113,75 kg. Massa relatif mereka ditentukan dengan membagi masing-masing massa dengan massa yang lebih kecil di antara keduanya: $45,50/45,50 = 1,00$, dan $113,75/45,50 = 2,50$. Karena itu, massa relatif kedua orang tersebut adalah 1,00 dan 2,50; angka-angka ini hanya menunjukkan kenyataan bahwa massa orang yang lebih berat adalah 2,50 kali daripada orang yang sarunya. Massa relatif atom-atom dinamai **massa atom**, atau **berat atom**, dan diberi satuan *atomic mass unit* (amu). Dalam sistem ini, atom hidrogen, yaitu atom yang paling kurang masif dari semua atom, memiliki berat atom 1,01 amu. Berat atom dari atom karbon adalah 12,01 amu, dan untuk atom oksigen adalah 16,00 amu. Karena itu, atom oksigen memiliki massa sekitar 16 kali daripada atom hidrogen. Tabel B-1 menyajikan berat atom dan beberapa karakteristik unsur yang penting secara fisiologis.

IKATAN KIMIA

Karena semua benda terbuat dari atom, maka bagaimanapun atom-atom harus disatukan untuk membentuk benda. Gaya yang menahan atom-atom agar tetap bersama disebut **ikatan kimia**. Tidak semua ikatan kimia terbentuk dengan cara yang sama, tetapi semua melibatkan elektron-elektron atom. Apakah satu atom akan berikatan dengan atom lain bergan-

tung pada jumlah dan susunan elektronnya. Elektron-elektron suatu atom tersusun dalam kulit elektron, yaitu topik yang akan segera kita bahas.

■ Kulit elektron.

Elektron cenderung bergerak mengelilingi nukleus dalam suatu pola spesifik. Orbital, atau jalur yang dilalui oleh elektron sewaktu mengelilingi nukleus, tersusun dalam rangkaian teratur lapisan-lapisan konsentrik yang dikenal sebagai **kulit elektron**, yang secara berurutan mengelilingi nukleus. Setiap kulit elektron dapat menampung sejumlah tertentu elektron. Kulit pertama (paling dalam) yang paling dekat dengan nukleus dapat menampung maksimal hanya 2 elektron, apapun unsurnya. Kulit kedua dapat menampung total 8 elektron. Kulit ketiga dapat menampung maksimal 18 elektron. Dengan bertambahnya jumlah elektron seiring peningkatan nomor atom, makin banyak elektron yang menempati kulit-kulit berikutnya, masing-masing dengan jarak yang semakin jauh dari nukleus. Setiap kulit berikutnya yang terletak lebih jauh dari inti atom memiliki **tingkat energi** yang lebih tinggi. Karena elektron yang bermuatan negatif tertarik ke nukleus yang bermuatan positif maka suatu elektron memerlukan energi lebih besar untuk mengatasi gaya tarik nukleus dan mengorbit lebih jauh dari nukleus. Karena itu kulit elektron pertama memiliki tingkat energi paling rendah dan kulit terluar suatu atom memiliki tingkat energi tertinggi.

Secara umum, elektron-elektron akan mengisi kulit dengan energi terendah yang masih memungkinkan, hingga kapasitas maksimal untuk masing-masing kulit. Sebagai contoh, atom hidrogen hanya memiliki 1 elektron, sehingga elektron ini berada di kulit pertama. Atom helium memiliki 2 elektron, dengan keduanya berada di kulit pertama dan memenuhinya. Atom karbon memiliki 6 elektron, 2 di kulit pertama dan 4 di kulit kedua, sedangkan 8 elektron pada atom oksigen tersusun dengan 2 di kulit pertama dan 6 di kulit kedua.

Tabel B-1

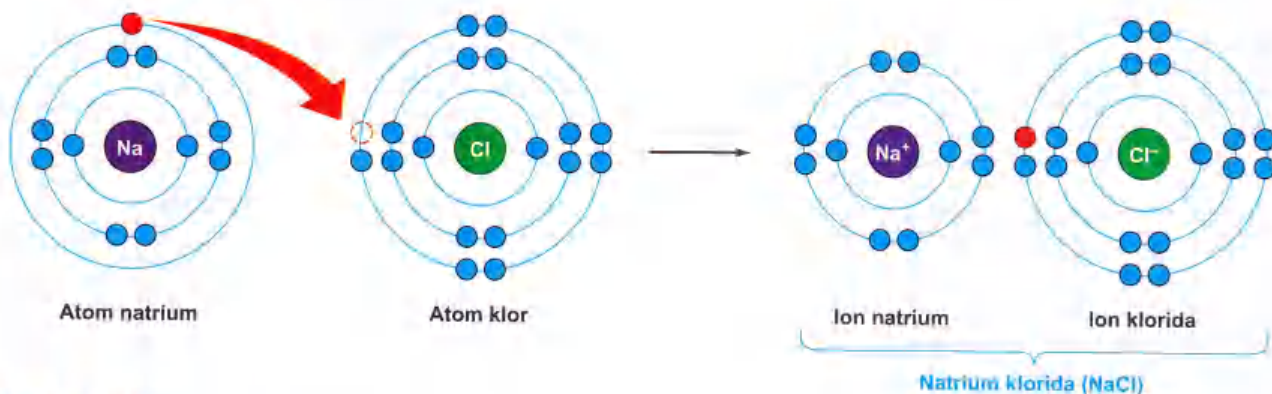
Karakteristik Beberapa Unsur

NAMA DAN SIMBOL	JUMLAH PROTON	NOMOR ATOM	BERAT ATOM (amu)
Hidrogen (H)	1	1	1,01
Karbon (C)	6	6	12,01
Nitrogen (N)	7	7	14,01
Oksigen (O)	8	8	16,00
Natrium (Na)	11	11	22,99
Magnesium (Mg)	12	12	24,31
Fosfor (P)	15	15	30,97
Sulfur (S)	16	16	32,06
Klor (Cl)	17	17	35,45
Kalium (K)	19	19	39,10
Kalsium (Ca)	20	20	40,08

■ Karakteristik ikatan suatu atom; valensi.

Atom-atom cenderung mengalami proses yang menyebabkan kulit elektron terluar terisi. Karena itu, elektron-elektron kulit terluar (energi tertinggi) menentukan sifat ikatan suatu atom dan kemampuannya berinteraksi dengan atom lain. Atom-atom yang memiliki suatu tempat kosong di kulit terluarnya cenderung menyerahkan, menerima, atau berbagi elektron dengan atom lain (mana yang paling menguntungkan secara energetis) sehingga semua atom yang ikut serta memiliki kulit terluar yang terisi penuh. Sebagai contoh, sebuah atom yang hanya memiliki 1 elektron di kulit terluarnya dapat mengosongkan kulit tersebut sehingga kulit-kulit yang tersisa terisi penuh. Sebaliknya, atom lain yang kekurangan 1 elektron di kulit terluarnya dapat memperoleh kekurangan elektron tersebut dari atom pertama sehingga semua kulitnya terisi penuh. Jumlah elektron yang dilepaskan, diterima, atau dipakai bersama oleh suatu atom agar kulit luarnya terisi penuh disebut sebagai **valensi** atom. **Ikatan kimia** adalah gaya tarik yang menahan atom-atom pembentuk suatu benda akibat interaksi antara elektron-elektron terluar masing-masing atom tersebut.

Perhatikan atom natrium (Na) dan atom klor (Cl) (Gambar B-2). Atom natrium memiliki 11 elektron: 2 di kulit pertama, 8 di kulit kedua, dan 1 di kulit ketiga. Atom klor memiliki 17 elektron: 2 di kulit pertama, 8 di kulit kedua, dan 7 di kulit ketiga. Karena diperlukan 8 elektron untuk memenuhi kulit kedua dan ketiga maka atom natrium memiliki kelebihan 1 elektron daripada yang dibutuhkan untuk mengisi kulit kedua, sedangkan atom klor kekurangan 1 elektron untuk mengisi penuh kulit ketiga. Setiap atom natrium dapat melepaskan satu elektron untuk atom klor sehingga setiap natrium kini memiliki 10 elektron, 8 di antaranya berada di kulit kedua, yang sekarang penuh dan merupakan kulit terluar yang ditempati oleh elektron. Dengan menerima 1 elektron, setiap atom klor kini memiliki elektron total 18 buah, dengan 8 di antaranya berada di kulit ketiga, atau terluar, yang sekarang penuh terisi.



Gambar B-2.

Ion dan ikatan ion. Atom natrium (Na) dan klor (Cl) sama-sama memiliki kulit terluar yang terisi parsial. Karena itu, natrium cenderung menyerahkan elektron tunggalnya di kulit terluar ke klor sehingga kulit terluar klor terisi penuh. Akibatnya, natrium menjadi ion bermuatan positif dan klor menjadi ion bermuatan negatif yang dikenal sebagai *klorida*. Ion-ion yang memiliki muatan berbeda akan saling menarik, membentuk ikatan ion.

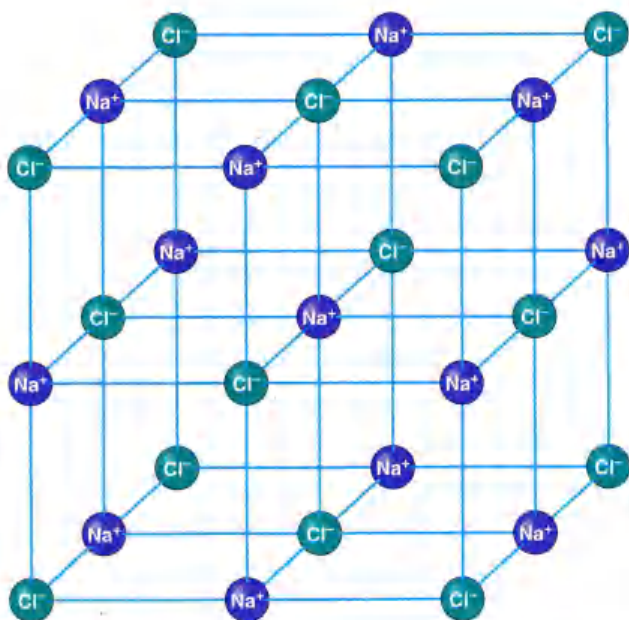
■ Ion; ikatan ion.

Ingatlah bahwa atom secara listrik bersifat netral karena jumlah proton bermuatan positif dan elektron bermuatan negatif berimbang. Dengan menyerahkan dan menerima elektron, atom natrium dan atom klor memiliki kulit terluar yang terisi penuh, tetapi kini masing-masing atom tersebut secara listrik tidak seimbang. Meskipun setiap natrium kini memiliki 10 elektron namun masih terdapat 11 proton di nukleusnya dan muatan listrik netto, atau valensi, menjadi +1. Demikian juga, setiap atom klor kini memiliki 18 elektron tetapi hanya 17 proton. Karena itu setiap klor memiliki muatan -1. Atom-atom bermuatan seperti ini dinamai **ion**. Ion bermuatan positif disebut **kation**; ion bermuatan negatif dinamai **anion**. Sebagai petunjuk agar kedua istilah ini tidak tertukar, ingatlah bahwa “t” pada *kation* mewakili tanda “+” sedangkan “n” pertama pada *anion* mewakili “negatif”.

Perhatikan bahwa kation dan anion terbentuk jika sebuah elektron dipindahkan dari satu atom ke atom lain. Karena muatan yang berlawanan akan tarik-menarik maka ion natrium (Na^+) dan atom klor bermuatan, yang sekarang dinamai ion *klorida* (Cl^-), tertarik satu sama lain. Gaya tarik listrik yang menahan kation dan anion bersatu dikenal sebagai **ikatan ion**. Ikatan ion menyatukan Na^+ dan Cl^- dalam senyawa **natrium klorida**, NaCl , yaitu garam dapur biasa. Sampel natrium klorida sebenarnya mengandung ion natrium dan klorida dalam susunan geometrik tiga dimensi yang disebut *crystal lattice* (kisi-kisi kristal). Ion-ion yang bermuatan berlawanan menempati tempat berselang-seling di dalam kisi-kisi tersebut (Gambar B-3).

■ Ikatan kovalen.

Bagi suatu atom menyerahkan atau menerima lebih dari tiga elektron merupakan hal yang kurang efisien atau menghabiskan energi. Bagaimanapun, atom karbon, yang memiliki empat elektron di kulit terluar, dapat membentuk senyawa.

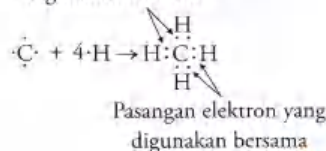


Gambar B-3

Kisi-kisi kristal untuk natrium klorida (garam dapur)

Atom-atom tersebut melakukannya dengan mekanisme ikatan lain, *ikatan kovalen*. Atom-atom yang seharusnya kehilangan atau memperoleh empat atau lebih atom agar kulit terluarnya stabil biasanya membentuk ikatan dengan *berbagi* elektron. Elektron-elektron yang digunakan bersama sebenarnya berputar mengelilingi *kedua* atom. Karena itu sebuah atom karbon dapat menggunakan 4 elektron terluarnya bersama dengan 4 elektron dari 4 atom hidrogen, seperti diperlihatkan dalam Persamaan B-1, di mana elektron-elektron kulit terluar dilambangkan sebagai titik-titik mengelilingi simbol masing-masing atom. (Senyawa yang terjadi adalah metana, CH₄, suatu gas yang terbentuk dari masing-masing molekul CH₄).

Pasangan elektron yang digunakan bersama



Persamaan B-1

Setiap elektron yang dipakai bersama oleh dua atom dihitung ke arah jumlah elektron yang diperlukan untuk mengisi kulit luar masing-masing atom. Karena itu setiap atom karbon berbagi empat pasang, atau 8 elektron, sehingga memiliki 8 di kulit luarnya. Setiap hidrogen berbagi satu pasang, atau 2 elektron, sehingga memiliki satu kulit luar yang terisi penuh. (Ingatlah bahwa atom hidrogen hanya memerlukan dua elektron untuk melengkapi kulit luarnya, yaitu kulit pertama). Pemakaian bersama satu pasang elektron oleh atom-atom menyebabkan atom-atom tersebut berikatan melalui **ikatan kovalen** (Gambar B-4). Ikatan kovalen adalah ikatan kimia yang paling kuat; yaitu, ikatan ini paling sulit diputuskan.

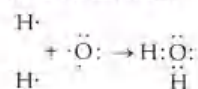
Ikatan kovalen juga dapat terbentuk antara beberapa atom yang sama. Sebagai contoh, dua atom hidrogen dapat melengkapi kulit luarnya dengan berbagi satu pasang elektron yang berasal satu dari masing-masing atom, seperti diperlihatkan dalam Persamaan B-2:



Persamaan B-2

Karena itu, gas hidrogen terdiri dari molekul-molekul H₂ (Gambar B-4a) (Huruf bawah yang mengikuti suatu simbol kimia menunjukkan jumlah atom tipe tersebut yang ada dalam molekul). Beberapa unsur nonlogam lain juga membentuk molekul, karena terbentuk ikatan kovalen di antara atom-atom identik; oksigen (O₂) adalah salah satu contohnya (Gambar B-4b).

Satu atom sering dapat membentuk ikatan kovalen dengan lebih dari satu atom. Salah satu contoh paling umum adalah air (H₂O), yang terdiri dari dua atom hidrogen yang masing-masing membentuk satu ikatan kovalen dengan satu atom oksigen (Gambar B-4c). Persamaan B-3 menggambarkan pembentukan ikatan kovalen air:



Persamaan B-3

Molekul air kadang-kadang dituliskan

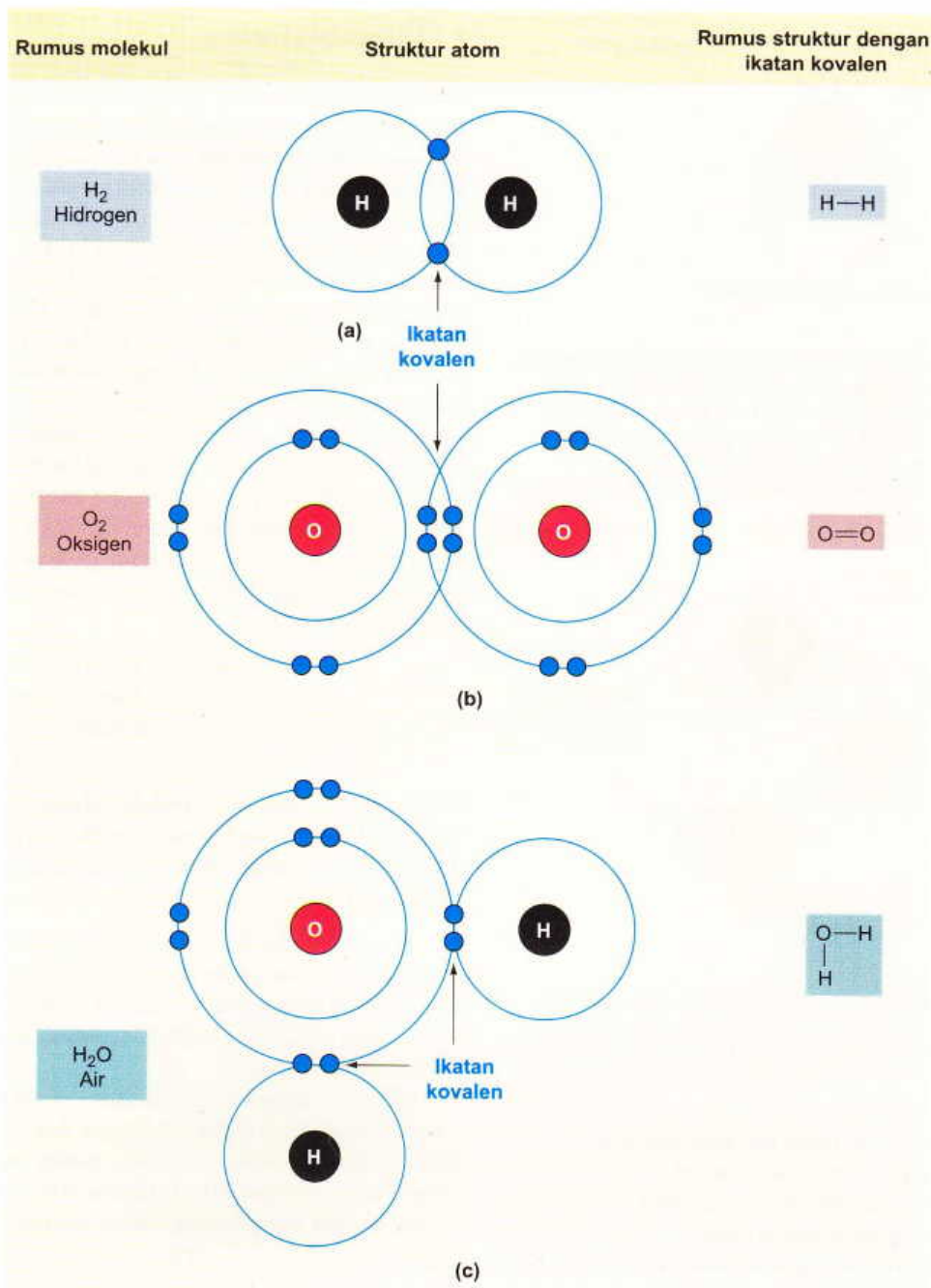


dengan cara pasangan elektron yang tidak dipakai bersama tidak diperlihatkan dan ikatan kovalen, atau pasangan bersama, diwakili oleh garis.

■ Molekul nonpolar dan polar

Elektron-elektron di antara dua atom dalam suatu ikatan kovalen tidak selalu digunakan bersama secara merata. Jika atom-atom yang berbagi satu pasangan elektron adalah atom yang sama, misalnya dua atom oksigen, maka elektron-elektron tertarik sama kuat ke kedua atom sehingga dipakai secara merata. Hasilnya adalah **molekul nonpolar**. Kata *nonpolar* memiliki arti tidak terdapat perbedaan di kedua ujung (kedua "kutub") ikatan. Karena kedua atom di dalam molekul menghasilkan tarikan yang sama pada elektron yang dipakai bersama tersebut maka masing-masing elektron tersebut menghabiskan waktu yang sama mengelilingi kedua atom. Karena itu pada molekul nonpolar seperti O₂ kedua atom tetap netral secara elektris.

Jika atom yang berbagi tersebut tidak sama maka terjadi pemakaian elektron bersama yang tidak merata, karena atom dari unsur yang berbeda memiliki gaya tarik berbeda atas elektron bersama tersebut. Sebagai contoh, sebuah atom oksigen menarik secara kuat elektron ketika atom ini berikatan dengan atom lain. Pemakaian bersama elektron yang tidak merata oleh berbagai atom yang menyatu dengan ikatan kovalen membentuk **molekul polar**. Molekul air adalah contoh yang baik molekul polar. Di dalam masing-masing dari dua ikatan kovalen, atom oksigen lebih kuat menarik elektron bersama tersebut dibandingkan dengan atom hidrogen.



Gambar B-4

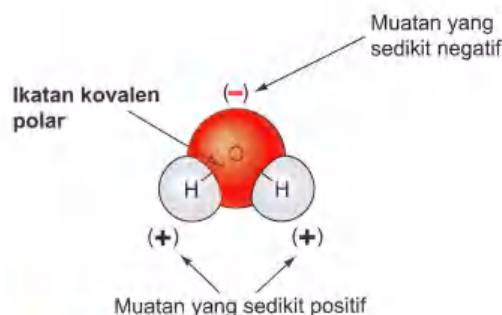
Ikatan kovalen. Ikatan kovalen terbentuk jika atom-atom yang berbagi satu pasang elektron tertarik ke pasangan tersebut.

Karena itu, elektron dari masing-masing atom hidrogen cenderung menggunakan waktu lebih lama mengelilingi atom oksigen daripada mengelilingi atom hidrogen. Karena distribusi elektron yang tidak merata ini maka sisi oksigen dari molekul air tempat elektron bersama tersebut menghabiskan waktu lebih lama sedikit negatif, dan dua atom hidrogen yang lebih jarang dikunjungi oleh elektron akan sedikit positif (Gambar B-5). Perhatikan bahwa molekul air keseluruhan memiliki jumlah elektron yang sama dengan jumlah protonnya, dan secara keseluruhan tidak memiliki muatan. Ini tidak seperti ion, yang memiliki kelebihan atau

kekurangan elektron. Molekul polar memiliki jumlah proton dan elektron yang sama tetapi distribusi tidak merata elektron bersama tersebut membentuk molekul.

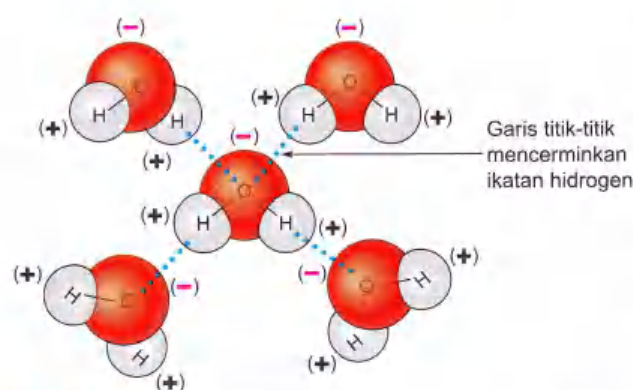
■ Ikatan hidrogen.

Molekul polar tertarik ke molekul polar lain. Pada air, sebagai contoh, terbentuk gaya tarik antara ujung hidrogen (yang positif) dari beberapa molekul dan ujung oksigen (yang negatif) molekul lain. Hidrogen bukan merupakan bagian



Gambar B-5

Molekul polar. Molekul air adalah contoh suatu molekul polar, di mana distribusi elektron yang digunakan bersama tidak merata. Karena atom oksigen lebih kuat menarik elektron yang digunakan bersama tersebut daripada yang dilakukan oleh atom hidrogen, maka sisi oksigen dari molekul akan bermuatan sedikit negatif, dan sisi hidrogen akan bermuatan sedikit positif.



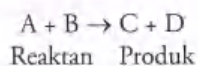
Gambar B-6

Ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen terbentuk oleh gaya tarik ujung hidrogen yang bermuatan positif dari sebuah molekul polar ke ujung bermuatan negatif molekul polar lain.

dari semua molekul polar, tetapi jika berikatan secara kovalen ke atom lain yang secara kuat menarik elektron untuk membentuk molekul kovalen maka gaya tarik ujung positif (hidrogen) molekul polar ke ujung negatif molekul polar lain disebut **ikatan hidrogen** (Gambar B-6). Karenanya, gaya tarik polar molekul-molekul air satu sama lain adalah contoh ikatan hidrogen.

REAKSI KIMIA

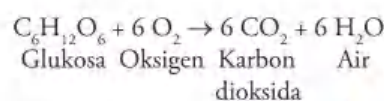
Proses-proses di mana ikatan kimia terputus dan/atau terbentuk disebut **reaksi kimia**. Reaksi digambarkan oleh persamaan di mana bahan-bahan yang bereaksi (**reaktan**) biasanya ditulis di sebelah kiri, bahan-bahan yang baru dibentuk (**produk**) ditulis di kanan, dan sebuah panah yang berarti “menghasilkan” menunjuk dari reaktan ke produk. Perjanjian ini digambarkan dalam Persamaan B-4:



Persamaan B-4

Persamaan berimbang.

Persamaan kimia adalah semacam “buku kas kimia” yang menjelaskan apa yang terjadi dalam suatu reaksi. Berdasarkan **hukum kekekalan massa**, massa total semua bahan yang memasuki suatu reaksi sama dengan massa total semua produk. Karena itu, jumlah total atom-atom dari masing-masing unsur harus selalu sama antara sisi kiri dan sisi kanan persamaan, karena tidak ada atom yang hilang. Persamaan di mana jumlah atom masing-masing jenis sama di kedua sisi dinamai persamaan berimbang. Ketika menulis suatu **persamaan berimbang**, jumlah yang *mendahului* suatu lambang kimia menunjukkan jumlah atom, ion, atau molekul independen dari jenis yang bersangkutan, sedangkan angka yang ditulis sebagai huruf bawah *mengikuti* simbol kimia menunjukkan jumlah atom tertentu dalam suatu molekul. Tidak adanya angka menunjukkan “satu” bahan kimia. Marilah kita kaji satu contoh spesifik, oksidasi glukosa (gula yang digunakan sel sebagai bahan bakar), seperti diperlihatkan dalam Persamaan B-5:



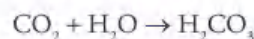
Persamaan B-5

Menurut persamaan ini, 1 molekul glukosa bereaksi dengan 6 molekul oksigen untuk menghasilkan 6 molekul karbon dioksida dan 6 molekul air. Perhatikan keseimbangan berikut dalam reaksi ini:

- 6 atom karbon di kiri (dalam 1 molekul glukosa) dan 6 atom karbon di sisi kanan (6 molekul karbon dioksida)
- 12 atom hidrogen di kiri (dalam 1 molekul glukosa) dan 12 di kanan (dalam 6 molekul air, masing-masing mengandung 2 atom hidrogen)
- 18 atom oksigen di kiri (6 dalam molekul glukosa plus 12 lainnya dalam 6 molekul oksigen) dan 18 di kanan (12 dalam 6 molekul karbon dioksida, masing-masing mengandung 2 atom oksigen, dan 6 lainnya dalam 6 molekul air, masing-masing mengandung 1 atom oksigen).

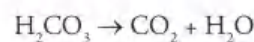
Reaksi reversibel dan ireversibel.

Pada kondisi yang sesuai, produk-produk suatu reaksi dapat berubah kembali menjadi reaktan. Sebagai contoh, gas karbon dioksida larut dalam dan bereaksi dengan air untuk membentuk asam karbonat, H_2CO_3 :



Persamaan B-6

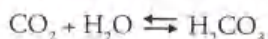
Namun, asam karbonat tidak terlalu stabil, dan segera setelah sebagian terbentuk, sebagian mengalami penguraian untuk menghasilkan karbon dioksida dan air:



Persamaan B-7

Reaksi yang berjalan di kedua arah disebut **reaksi reversibel**.

Reaksi ini biasanya ditunjukkan oleh tanda panah ganda yang menunjuk ke kedua arah:



Persamaan B-8

Secara teoritis, setiap reaksi bersifat reversibel. Namun, terdapat kondisi-kondisi di mana suatu reaksi, demi kepraktisan, berlangsung hanya satu arah; reaksi semacam ini disebut **reaksi ireversibel**. Sebagai contoh, reaksi ireversibel berlangsung ketika terjadi suatu ledakan, karena produk-produknya tidak berada di sekitar tempat reaksi agar dapat kembali bereaksi bersama-sama.

■ Katalis; enzim.

Laju (kecepatan) reaksi kimia dipengaruhi oleh sejumlah faktor, di mana katalis adalah salah satu yang terpenting. **Katalis** adalah molekul “penolong” yang mempercepat suatu reaksi tanpa ia sendiri terpakai dalam reaksi tersebut. Makhluk hidup menggunakan katalis yang dikenal sebagai **enzim**. Enzim-enzim ini menimbulkan pengaruh besar dalam laju reaksi kimia yang berlangsung dalam organisme. Reaksi yang memerlukan waktu beberapa minggu atau bahkan beberapa bulan di bawah kondisi laboratorium normal dapat berlangsung hanya dalam hitungan detik di bawah pengaruh enzim tubuh. Salah satu enzim yang kerjanya paling cepat adalah **karbonat anhidrase**, yang mengatalisis reaksi antara karbon dioksida dan air untuk membentuk asam karbonat. Reaksi ini penting dalam pengangkutan karbon dioksida dari sel jaringan, tempat zat ini dihasilkan secara metabolis, ke paru, tempat zat ini dikeluarkan. Persamaan untuk reaksi diperlihatkan dalam Persamaan B-6. Setiap molekul karbonat anhidrase mengatalisis perubahan 36 juta molekul CO_2 per menit! Enzim sangat penting pada hampir setiap reaksi kimia yang berlangsung dalam makhluk hidup.

BERAT MOLEKUL DAN RUMUS SERTA MOL

Karena molekul terbuat dari atom-atom, maka massa relatif suatu molekul adalah jumlah biasa dari massa relatif (berat atom) atom-atom yang terdapat dalam molekul tersebut. Massa relatif suatu molekul dinamai **massa molekul** atau **berat molekul**. Karena itu, berat molekul air, H_2O , adalah jumlah dari berat atom dua atom hidrogen dan satu atom oksigen, atau $1,01 \text{ amu} + 1,01 \text{ amu} + 16,00 \text{ amu} = 18,02 \text{ amu}$.

Tidak semua senyawa terdapat dalam bentuk molekul. Bahan-bahan yang terikat secara ion misalnya natrium klorida terdiri dari susunan tiga dimensi ion natrium (Na^+) dan ion klorida (Cl^-) dalam rasio 1 banding 1. Rumus untuk senyawa ion hanya mencerminkan perbandingan dalam senyawa dan seyogianya tidak diinterpretasikan berdasarkan molekul. Karena itu, rumus untuk natrium klorida, NaCl , menunjukkan bahwa ion-ion berikatan dalam perbandingan 1 banding 1. Konsep massa relatif lazim diterapkan ke

senyawa ion meskipun senyawa tersebut tidak terdapat sebagai molekul. **Berat rumus** untuk senyawa semacam itu didefinisikan sebagai jumlah berat atom dari atom-atom yang terdapat dalam rumus. Karena itu berat rumus NaCl setara dengan jumlah berat atom satu atom natrium dan satu atom klorida, atau $22,99 \text{ amu} + 35,45 \text{ amu} = 58,44 \text{ amu}$.

Seperti yang telah anda lihat, reaksi kimia dapat disajikan sebagai persamaan dan dibahas berdasarkan jumlah molekul, atom, dan ion yang bereaksi satu sama lain. Namun, untuk melaksanakan reaksi di laboratorium ilmuwan tidak akan dapat menghitung jumlah partikel reaktan tetapi harus mampu menimbang berat masing-masing reaktan secara tepat. Hal ini dimungkinkan dengan menggunakan konsep mol. Satu **mol** suatu unsur atau senyawa murni adalah jumlah bahan yang terkandung di dalam suatu sampel unsur murni tersebut yang memiliki massa dalam gram setara dengan berat atom unsur (untuk unsur) atau berat molekul atau berat rumus (untuk senyawa). Karena itu, 1 mol kalium, K, adalah sampel dari unsur tersebut dengan massa 39,10 g. Demikian juga, satu mol H_2O akan memiliki massa 18,02 g, dan satu mol NaCl akan memiliki massa 58,44 g.

Karena berat atom, berat molekul, dan berat rumus adalah massa relatif maka mol memiliki karakteristik mendasar. Satu mol atom oksigen memiliki massa 16,00 g, dan 1 mol atom hidrogen memiliki massa 1,01 g. Dengan demikian, perbandingan massa 1 mol masing-masing unsur adalah $16,00/1,01$, sama seperti perbandingan berat-berat atom kedua unsur tersebut. Ingatlah bahwa berat atom membandingkan massa relatif oksigen dan hidrogen. Karena itu, jumlah atom oksigen yang ada dalam 16 gram oksigen (1 mol oksigen) sama dengan jumlah atom hidrogen dalam 1,01 gram hidrogen. Dengan demikian, 1 mol oksigen mengandung jumlah atom oksigen persis sama dengan jumlah atom hidrogen dalam 1 mol hidrogen. Mol dapat, dan kadang-kadang bermanfaat jika dianggap sebagai jumlah spesifik partikel. Jumlah ini, yang disebut **bilangan Avogadro**, sama dengan $6,02 \times 10^{23}$.

LARUTAN, KOLOID, DAN SUSPENSI

Berbeda dengan senyawa, **campuran** terdiri dari dua atau lebih unsur atau molekul yang bersatu (bercampur) secara fisik tetapi tidak membentuk ikatan kimia. Senyawa memiliki sifat yang sangat berbeda dari masing-masing unsur pembentuknya. Sebagai contoh, kristal NaCl (garam dapur) yang padat dan putih serta anda gunakan untuk membumbui makanan anda sangat berbeda dari natrium (suatu logam putih keperakan) atau klor (suatu gas kuning-hijau yang sangat beracun dan ditemukan dalam pemutih). Sebagai perbandingan, setiap komponen dalam campuran mempertahankan sifat-sifat kimianya. Jika anda mencampur garam dan gula, maka masing-masing mempertahankan rasa dan sifat khususnya. Konstituen suatu senyawa hanya dapat dipisahkan melalui cara-cara kimiawi—pemutusan ikatan. Sebaliknya, komponen suatu campuran dapat dipisahkan dengan cara-cara fisik, misalnya penyaringan

atau penguapan. Campuran tersering di dalam tubuh adalah campuran antara air dan berbagai bahan lain. Campuran-campuran ini digolongkan sebagai *larutan*, *koloid*, atau *suspensi*, bergantung pada ukuran dan sifat bahan yang bercampur dengan air.

■ Larutan.

Sebagian besar reaksi kimia di tubuh terjadi di antara reaktan-reaktan yang larut untuk membentuk larutan. **Larutan (solusio)** adalah campuran homogen yang mengandung salah satu bahan dalam jumlah relatif besar yang disebut **pelarut (solvent)** dan satu atau lebih bahan dalam jumlah lebih sedikit yang dinamai **zat terlarut (solute)**. Sebagai contoh, air garam terutama mengandung air (pelarut) dan garam (zat terlarut) dalam jumlah lebih sedikit. Air adalah pelarut bagi sebagian besar larutan yang ada di tubuh manusia.

■ Elektrolit; non-elektrolit.

Jika zat-zat terlarut ionik larut dalam air untuk membentuk larutan maka larutan yang terbentuk akan menghantarkan listrik. Hal ini tidak berlaku untuk sebagian besar zat terlarut yang berikatan secara kovalen. Sebagai contoh, larutan garam-air menghantarkan listrik, tetapi larutan gula-air tidak. Ketika garam larut dalam air, kisi-kisi padat Na^+ dan Cl^- terurai, dan masing-masing ion terpisah dan tersebar merata di seluruh larutan. Ion-ion bermuatan yang bergerak ini menghantarkan listrik di seluruh larutan. Zat terlarut yang membentuk ion dalam larutan dan menghantarkan listrik disebut **elektrolit**. Sebagian molekul kovalen yang sangat polar juga memperlihatkan sifat ini. Namun, ketika gula larut dalam air, masing-masing molekul gula yang berikatan secara kovalen akan tersebar merata ke seluruh larutan. Molekul tak bermuatan ini tidak dapat menghantarkan arus listrik. Zat terlarut yang tidak membentuk larutan penghantar disebut **non-elektrolit**.

■ Ukuran konsentrasi.

Jumlah zat terlarut dalam sejumlah tertentu larutan dapat berbeda-beda. Sebagai contoh, larutan garam-air mungkin mengandung 1 g garam dalam 100 ml larutan, atau mengandung 10 g garam dalam 100 ml larutan. Kedua larutan adalah larutan garam-air, tetapi keduanya memiliki konsentrasi zat terlarut yang berbeda. **Konsentrasi** suatu larutan menunjukkan hubungan antara jumlah zat terlarut dan jumlah larutan. Konsentrasi dapat dinyatakan dalam sejumlah satuan berbeda.

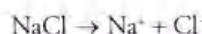
MOLARITAS

Konsentrasi yang disajikan dalam bentuk **molaritas (M)** menunjukkan jumlah mol zat terlarut dalam tepat 1 liter larutan. Karena itu, larutan NaCl setengah molar (0,5 M)

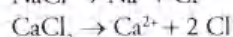
akan mengandung setengah mol, atau 29,22 g NaCl dalam setiap liter larutan.

NORMALITAS

Jika zat terlarut adalah elektrolit maka konsentrasi zat terlarut kadang-kadang lebih bermanfaat jika dinyatakan dalam suatu satuan yang memberikan informasi tentang jumlah muatan ion dalam larutan. Hal ini dilakukan dengan menyatakan konsentrasi sebagai **normalitas (N)**. Normalitas suatu larutan memberi jumlah ekuivalen zat terlarut dalam tepat 1 liter larutan. Satu **ekivalen** suatu elektrolit adalah jumlah yang menghasilkan 1 mol muatan positif (atau negatif) ketika zat yang bersangkutan larut. Jumlah ekuivalen suatu elektrolit dapat dihitung dengan mengalikan jumlah mol elektrolit dengan jumlah total muatan positif yang dihasilkan ketika satu satuan rumus elektrolit larut. Perhatikan NaCl dan kalsium klorida (CaCl_2) sebagai contoh. Reaksi ionisasi untuk satu satuan rumus masing-masing zat terlarut adalah:



Persamaan B-9



Persamaan B-10

Karena itu 1 mol NaCl menghasilkan 1 mol muatan positif (Na^+) dan juga mengandung 1 ekuivalen:

$$(1 \text{ mol NaCl}) (1) = 1 \text{ ekuivalen}$$

di mana angka 1 yang digunakan untuk mengalikan 1 mol NaCl berasal dari muatan $+1 \text{ Na}^+$.

Satu mol CaCl_2 menghasilkan 1 mol Ca^{2+} , yang muatan positifnya 2 mol. Karena itu 1 mol CaCl_2 mengandung 2 ekuivalen:

$$(1 \text{ mol CaCl}_2) (2) = 2 \text{ ekuivalen}$$

di mana angka 2 yang digunakan untuk perkalian berasal dari muatan $+2$ pada Ca^{2+} .

Jika dibuat dua larutan sedemikian sehingga satu mengandung 1 mol NaCl per liter dan yang lain mengandung 1 mol CaCl_2 per liter maka larutan NaCl akan mengandung 1 ekuivalen zat terlarut per liter dan akan menjadi 1 normal (1 N). Larutan CaCl_2 akan mengandung 2 ekuivalen zat terlarut per liter dan menjadi 2 normal (2 N).

OSMOLARITAS

Eksresi lain konsentrasi yang sering digunakan dalam fisiologi adalah **osmolaritas (osm)**, yang menunjukkan *jumlah* total partikel zat terlarut dalam satu liter larutan dan bukan berat relatif zat-zat terlarut spesifik. Osmolaritas suatu larutan adalah hasil kali M dan n, di mana n adalah jumlah mol partikel zat terlarut yang diperoleh ketika 1 mol zat terlarut larut. Karena zat non-elektrolit misalnya glukosa tidak terurai dalam larutan, maka $n = 1$ dan osmolaritas (n kali M) sama dengan molaritas larutan. Untuk larutan elektrolit, osmolaritas melebihi molaritas yang besarnya setara dengan jumlah ion yang dihasilkan penguraian setiap molekul dalam larutan. Sebagai contoh, karena molekul NaCl larut menjadi dua ion, Na^+ dan Cl^- , maka osmolaritas larutan 1 M NaCl adalah $2 \times 1 \text{ M} = 2 \text{ osm}$.

■ Koloid dan suspensi.

Dalam larutan, partikel zat terlarut adalah ion atau molekul kecil. Sebaliknya, partikel dalam koloid dan suspensi berukuran jauh lebih besar dibandingkan ion dan molekul kecil. Dalam koloid dan suspensi, partikel-partikel ini dikenal sebagai **partikel fase terdispersi** dan bukan zat terlarut. Jika partikel fase terdispersi ini berukuran tidak lebih dari 100 kali ukuran partikel zat terlarut terbesar yang terdapat dalam larutan maka campurannya dinamai **koloid**. Partikel fase terdispersi pada koloid biasanya tidak mengendap. Semua partikel fase terdispersi pada koloid membawa muatan listrik dengan tanda yang sama. Karena itu partikel-partikel tersebut saling tolak. Pergerakan konstan akibat tumbukan-rumbukan yang terjadi menyebabkan partikel tidak dapat mengendap. Koloid terbanyak yang terdapat di tubuh adalah protein-protein fungsional kecil yang tersebar di dalam cairan tubuh. Salah satu contoh adalah dispersi koloid protein plasma di dalam darah (lihat h. 422).

Jika partikel fase dispersi berukuran lebih besar daripada yang terdapat dalam koloid maka jika campuran didiamkan, partikel akan mengendap karena gaya gravitasi. Campuran semacam ini biasanya dinamai **suspensi**. Contoh utama suspensi dalam tubuh adalah campuran sel-sel darah di dalam plasma. Gerakan konstan darah sewaktu beredar melalui pembuluh darah menjaga agar sel-sel darah tetap tersebar merata di dalam plasma. Namun, jika sampel darah dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan diberi larutan penghambat pembekuan maka sel-sel darah yang berat akan secara perlahan mengendap di dasar tabung.

BAHAN KIMIA INORGANIK DAN ORGANIK

Bahan kimia lazim diklasifikasikan menjadi dua kategori: inorganik dan organik.

■ Perbedaan antara bahan kimia inorganik dan organik.

Kriteria awal yang digunakan dalam klasifikasi ini adalah asal dari bahan kimia. Bahan kimia yang berasal dari makhluk hidup atau sumber yang pernah hidup dinamai bahan kimia *organik*, dan bahan yang berasal dari sumber lain disebut *inorganik*. Saat ini dasar klasifikasi adalah unsur karbon. Bahan kimia **organik** umumnya adalah bahan kimia yang mengandung karbon. Semua bahan kimia lainnya digolongkan sebagai **inorganik**. Beberapa bahan kimia yang mengandung karbon juga diklasifikasikan sebagai bahan inorganik; yang paling umum adalah karbon murni dalam bentuk berlian dan grafit, karbon dioksida (CO_2), karbon monoksida (CO), karbonat seperti batu kapur (CaCO_3), dan bikarbonat misalnya soda kue (NaHCO_3).

Kemampuan unik atom karbon untuk berikatan satu sama lain dan membentuk jaringan atom karbon menghasilkan hal-hal menarik. Meskipun bahan kimia organik semua mengandung karbon, namun terdapat jutaan dari senyawa ini yang telah teridentifikasi. Sebagian diisolasi dari tumbuhan atau hewan, dan banyak yang telah dapat disintesis di laboratorium. Bahan kimia inorganik mencakup semua dari 108 unsur lain dan senyawa-senyawanya. Jumlah bahan kimia inorganik yang terbentuk dari semua unsur lain ini diperkirakan adalah sekitar 250.000, dibandingkan dengan jutaan senyawa organik yang terutama terbentuk dari karbon.

■ Monomer dan polimer.

Hasil lain dari kemampuan karbon untuk berikatan dengan dirinya sendiri adalah besarnya ukuran sebagian molekul organik. Molekul organik memiliki ukuran bervariasi dari metana, CH_4 , suatu molekul kecil sederhana dengan satu atom karbon, hingga molekul seperti DNA yang mengandung jutaan atom karbon. Molekul organik yang esensial bagi kehidupan disebut **molekul biologik**, atau disingkat **biomolekul**. Sebagian biomolekul adalah senyawa organik yang agak kecil, misalnya *gula sederhana*, *asam lemak*, *asam amino*, dan *nukleotida*. Satuan-satuan kecil tunggal, yang dikenal sebagai **monomer** (berarti "satu satuan"), ini adalah bahan pembangun untuk membentuk biomolekul besar, masing-masing mencakup karbohidrat kompleks, lemak, protein, dan asam nukleat. Molekul-molekul organik besar ini dinamai **polimer** (berarti "banyak satuan"), yang mencerminkan kenyataan bahwa molekul ini terbentuk dari penyatuan sejumlah monomer yang lebih kecil. Sebagai contoh, tepung terbentuk oleh penggabungan banyak molekul glukosa. Polimer organik yang sangat besar sering disebut sebagai **makromolekul**, yang mencerminkan ukurannya yang sangat besar (*makro* berarti "besar"). Makromolekul mencakup banyak molekul struktural yang terdapat di alam, misalnya DNA dan protein struktural, serta banyak molekul yang dibentuk secara sintesis, misalnya tekstil sintetik (sebagai contoh, nilon) dan plastik.

ASAM, BASA, DAN GARAM

Asam, basa, dan garam dapat merupakan senyawa inorganik atau organik.

■ Asam dan basa.

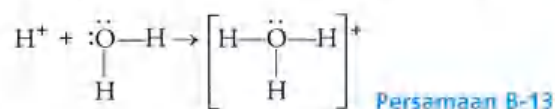
Asam dan basa adalah bahan kimia yang berlawanan, dan garam dihasilkan jika asam dan basa bereaksi satu sama lain. Pada 1887, seorang ahli kimia Swedia Svante Arrhenius mengajukan suatu teori yang mendefinisikan asam dan basa. Ia menyatakan bahwa *asam* adalah setiap bahan yang akan terurai, atau terdisosiasi, jika dilarutkan di dalam air dan

dalam prosesnya mengeluarkan ion hidrogen, H^+ . Demikian juga, *basa* adalah bahan yang terurai jika dilarutkan dalam air dan dalam prosesnya membebaskan ion hidroksil, OH^- . Hidrogen klorida (HCl) dan natrium hidroksida (NaOH) adalah contoh asam dan basa Arrhenius; penguraian keduanya dalam air masing-masing disajikan dalam Persamaan B-11 dan B-12:

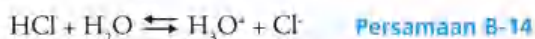


Perhatikan bahwa ion hidrogen adalah suatu proton, nukleus suatu atom hidrogen. Juga perhatikan bahwa HCl dan NaOH akan berperilaku sebagai elektrolit.

Arrhenius tidak mengetahui bahwa ion hidrogen bebas tidak mungkin terdapat dalam air. Ion-ion ini akan berikatan secara kovalen dengan molekul air untuk membentuk ion hidronium, seperti diperlihatkan dalam Persamaan B-13:



Pada tahun 1923, Johannes Bronsted di Denmark dan Thomas Lowry di Inggris mengusulkan suatu teori asam-basa yang juga memperhitungkan perilaku tersebut. Mereka mendefinisikan **asam** sebagai semua bahan yang mengandung hidrogen yang mendonorkan sebuah proton (ion hidrogen) kepada bahan lain (suatu asam adalah *donor proton*) dan **basa** sebagai semua bahan yang menerima suatu proton (basa adalah *akseptor proton*). Menurut definisi ini, perilaku asam dari HCl dalam Persamaan B-11 ditulis ulang seperti dalam Persamaan B-14:

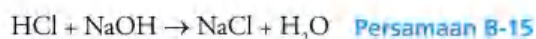


Perhatikan bahwa reaksi ini reversibel, dan ion hidronium diwakili oleh H_3O^+ . Dalam Persamaan B-14, HCl bekerja sebagai suatu asam dalam reaksi maju (kiri ke kanan), sedangkan air bekerja sebagai basa. Dalam reaksi kebalikannya (kanan ke kiri), ion hidronium menyerahkan satu proton sehingga merupakan asam, sedangkan ion klorida, Cl^- , menerima proton sehingga merupakan basa. Persamaan seperti B-11 masih sering digunakan untuk menyederhanakan gambaran disosiasi suatu asam meskipun para ilmuwan menyadari bahwa persamaan seperti B-14 lah yang lebih tepat.

■ Garam; reaksi netralisasi.

Pada suhu kamar, **garam inorganik** berbentuk kristal padat yang mengandung ion positif (kation) dari suatu basa Arrhenius misalnya NaOH dan ion negatif (anion) dari suatu asam misalnya HCl. Garam dapat dihasilkan dengan mencampurkan larutan asam dan basa yang sesuai sehingga terjadi reaksi netralisasi. Dalam **reaksi netralisasi**, asam dan basa bereaksi untuk membentuk garam dan air. Sebagian besar garam yang

terbentuk bersifat larut air dan dapat diambil dengan menguapkan air. Persamaan B-15 adalah suatu reaksi netralisasi:

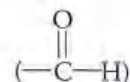


Jika digunakan asam atau basa sebagai zat terlarut dalam larutan maka konsentrasi dapat dinyatakan sebagai normalitas seperti sebelumnya untuk garam. Satu ekuivalen asam adalah jumlah yang menyerahkan 1 mol H^+ dalam larutan. Karena itu, 1 mol HCl juga 1 ekuivalen, tetapi 1 mol H_2SO_4 adalah 2 ekuivalen. Basa dijelaskan dengan cara yang sama, tetapi satu ekuivalennya adalah jumlah basa yang menghasilkan 1 mol OH^- .

Lihat Bab 15 untuk pembahasan tentang keseimbangan asam basa dalam tubuh.

GUGUS FUNGSIONAL MOLEKUL ORGANIK

Molekul organik terdiri dari karbon dan satu atau lebih unsur lain yang secara kovalen berikatan satu sama lain secara "Tinker toy". Molekul organik paling sederhana, *hidrokarbon*, misalnya metana dan produk minyak bumi, hanya memiliki atom hidrogen yang melekat ke suatu tulang-punggung/rangka karbon dengan panjang bervariasi. Semua biomolekul selalu memiliki unsur lain selain hidrogen yang ditambahkan ke tulang punggung karbon. Tulang punggung karbon membentuk bagian stabil dari kebanyakan biomolekul. Atom-atom lain yang berikatan secara kovalen ke tulang punggung karbon, baik secara sendiri atau berkelompok, membentuk apa yang dinamai gugus fungsional. Semua senyawa organik dapat diklasifikasikan berdasarkan gugus (-gugus) fungsional yang dikandungnya. **Gugus fungsional** adalah kombinasi spesifik atom-atom yang umumnya bereaksi dengan cara yang sama, berapapun jumlah atom karbon tempat gugus tersebut melekat. Sebagai contoh, semua aldehida mengandung satu gugus fungsional yang mengandung satu atom karbon, satu atom oksigen, dan satu atom hidrogen yang membentuk ikatan kovalen spesifik.



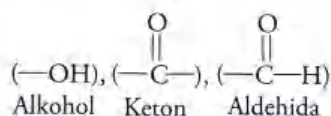
Atom karbon dalam suatu gugus aldehida membentuk satu ikatan kovalen dengan atom hidrogen dan satu **ikatan rangkap** (suatu ikatan di mana terbentuk dua ikatan kovalen di antara atom-atom yang sama, dinyatakan oleh garis rangkap antara atom-atom) dengan atom oksigen. Gugus aldehida melekat ke bagian molekul lainnya melalui satu ikatan kovalen yang terdapat di sisi kiri atom karbon. Sebagian besar reaksi aldehida adalah sama tanpa bergantung pada ukuran dan sifat bagian molekul lainnya tempat gugus aldehida tersebut melekat. Reaksi yang penting secara fisiologis sering terjadi antara dua gugus fungsional atau antara satu gugus fungsional dan satu molekul kecil misalnya air.

KARBOHIDRAT

Karbohidrat adalah senyawa organik yang sangat penting dari segi biologi dan komersial. Senyawa ini tersebar luas di alam dan mencakup bahan-bahan yang biasa kita jumpai misalnya tepung, gula pasir, dan selulosa. Karbohidrat memiliki lima fungsi penting dalam makhluk hidup: menghasilkan energi, berfungsi sebagai bahan untuk menyimpan energi kimia, menghasilkan serat dalam makanan, memasok atom karbon untuk sintesis komponen-komponen sel, dan membentuk bagian dari elemen-elemen struktural sel.

■ Komposisi kimiawi karbohidrat.

Karbohidrat mengandung karbon, hidrogen, dan oksigen. Senyawa ini memperoleh namanya karena sebagian besar mengandung ketiga unsur tersebut dalam perbandingan atom satu karbon terhadap dua hidrogen terhadap satu oksigen. Perbandingan ini menyiratkan bahwa rumus umum adalah CH_2O dan bahwa senyawa ini sebenarnya adalah hidrat karbon (karbon “berair”), atau karbohidrat. Kini diketahui bahwa senyawa ini bukan hidratnya karbon, tetapi nama tersebut terlanjur menetap. Semua karbohidrat memiliki banyak gugus fungsional per molekulnya. Gugus fungsional teresering dalam karbohidrat adalah *alkohol*, *keton*, dan *aldehida*—



atau gugus fungsional yang terbentuk oleh reaksi antara pasangan-pasangan dari ketiga gugus ini.

■ Jenis karbohidrat.

Karbohidrat paling sederhana adalah gula sederhana, yang juga disebut **monosakarida**. Seperti ditunjukkan oleh namanya, golongan ini terdiri dari satuan-satuan gula sederhana tunggal yang dinamai sakarida (*mono* artinya “satu”). Struktur molekular *glukosa*, suatu monosakarida yang penting, diperlihatkan dalam Gambar B-7a. Dalam larutan, sebagian besar molekul glukosa mengambil bentuk cincin seperti diperlihatkan dalam Gambar B-7b. Monosakarida yang umum dijumpai lainnya adalah *fruktosa*, *galaktosa*, dan *ribosa*.

Disakarida adalah gula yang terbentuk oleh pengikatan dua molekul monosakarida melalui ikatan kovalen (*di* artinya “dua”). Beberapa contoh umum disakarida adalah *sukrosa* (gula pasir biasa) dan *laktosa* (gula susu). Molekul sukrosa dibentuk oleh satu molekul glukosa dan satu fruktosa. Molekul laktosa mengandung satu unit glukosa dan satu galaktosa.

Karena banyaknya gugus fungsional pada molekul karbohidrat maka banyak molekul karbohidrat sederhana yang mampu berikatan bersama-sama dan membentuk rantai pan-

jang dan jaringan bercabang-cabang. Bahan yang terbentuk, **polisakarida**, mengandung banyak unit sakarida (*poli* artinya “banyak”). Tiga polisakarida umum yang seluruhnya terbentuk dari unit glukosa adalah glikogen, tepung, dan selulosa.

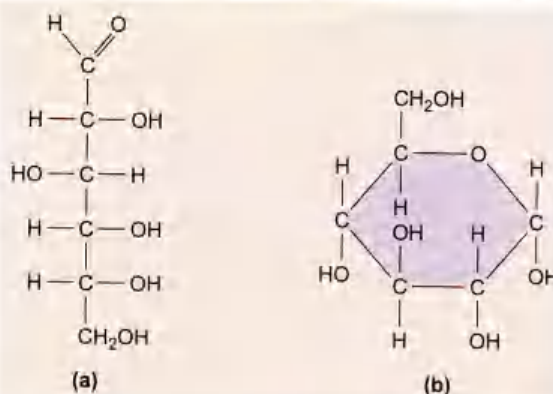
■ *Glikogen* adalah karbohidrat simpanan yang dijumpai pada hewan. Senyawa ini adalah suatu polisakarida yang bercabang banyak yang rata-rata membentuk cabang setiap 8 sampai 12 unit glukosa. Struktur glikogen diwakili oleh Gambar B-8, di mana setiap lingkaran mencerminkan satu unit glukosa.

■ *Tepung*, karbohidrat simpanan tumbuhan, terdiri dari dua fraksi, amilosa dan amilopektin. Amilosa terdiri dari rantai glukosa yang panjang dan pada dasarnya tidak bercabang. Amilopektin adalah rangkaian glukosa yang sangat bercabang dengan rata-rata 24 sampai 30 unit glukosa per cabang. Karena itu senyawa ini kurang bercabang dibandingkan dengan glikogen.

■ *Selulosa*, karbohidrat struktural pada tanaman, terdapat dalam bentuk rangkaian panjang unit glukosa yang tidak bercabang. Ikatan antara unit-unit glukosa pada selulosa sedikit berbeda dari ikatan antara unit-unit glukosa pada glikogen dan tepung. Manusia memiliki enzim-enzim pencernaan yang mengatalisis penguraian (hidrolisis) ikatan antar glukosa dalam tepung tetapi tidak memiliki enzim yang dibutuhkan untuk menghidrolisis ikatan antar glukosa pada selulosa. Karena itu tepung adalah makanan bagi manusia, tetapi selulosa bukan. Selulosa adalah serat yang tidak tercerna dalam makanan kita.

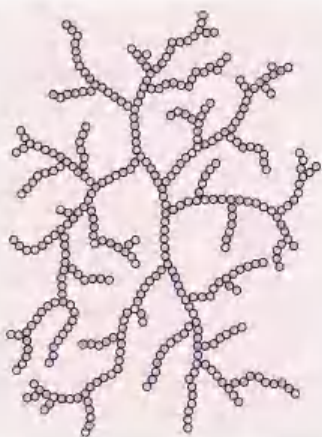
LEMAK

Lemak adalah sekelompok molekul organik beragam yang terbentuk dari bahan-bahan dengan komposisi dan struktur molekul yang sangat bervariasi. Tidak seperti karbohidrat, yang diklasifikasikan berdasarkan *struktur molekulnya*, bahan-bahan diklasifikasikan sebagai lemak berdasarkan *kelarutannya*. **Lemak** tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut nonpolar misalnya alkohol. Karena itu, lemak adalah senyawa



Gambar B-7

Bentuk-bentuk glukosa. (a) Rantai. (b) Cincin.



Gambar B-8

Gambaran glikogen yang disederhanakan. Setiap lingkaran mewakili satu molekul glukosa.

wa seperti lilin atau berminyak yang terdapat pada tanaman dan hewan. Lemak menolak air, suatu sifat bermanfaat yang dijumpai pada lapisan lilin protektif yang ditemukan pada sebagian tanaman. Lemak dan minyak kaya akan energi dan memiliki densitas (berat jenis) yang relatif rendah. Sifat-sifat ini menyebabkan lemak dan minyak dipakai sebagai energi simpanan pada tumbuhan dan hewan. Lemak lain terdapat sebagai komponen struktur, terutama di membran sel. Membran plasma yang berminyak dan mengelilingi setiap sel berfungsi sebagai sawar yang memisahkan kandungan intrasel dari cairan ekstrasel sekitar (lihat h. 2, 25, 59, dan 64).

■ Lemak sederhana.

Lemak sederhana hanya mengandung dua komponen, asam lemak dan alkohol. **Molekul asam lemak** terdiri dari rantai hidrokarbon dengan gugus fungsional *karboksil* ($-\text{COOH}$) di ujungnya. Rantai hidrokarbon dapat memiliki panjang bervariasi, tetapi asam lemak alami selalu mengandung atom karbon dalam jumlah genap. Rantai karbohidrat juga dapat mengandung satu atau lebih ikatan rangkap antara atom-atom karbon. Asam lemak tanpa ikatan rangkap disebut **asam lemak jenuh**, sedangkan yang memiliki ikatan rangkap disebut **asam lemak tak jenuh**. Semakin banyak ikatan rangkap yang ada semakin tinggi derajat ketidakjenuhan. Asam-asam lemak jenuh terutama terdapat dalam produk hewani (misalnya daging, telur, dan produk susu), sedangkan asam lemak tak jenuh lebih sering terdapat dalam produk tanaman (misalnya padi-padian, sayuran, dan buah). Konsumsi asam lemak jenuh yang lebih banyak daripada asam lemak tak jenuh dilaporkan berkaitan dengan peningkatan insidens penyakit kardiovaskular (lihat h. 362).

Alkohol yang paling sering ditemukan dalam lemak sederhana adalah **gliserol** (gliserin), suatu alkohol tiga karbon yang memiliki tiga gugus fungsional alkohol ($-\text{OH}$).

Lemak sederhana yang disebut lemak dan minyak dibentuk oleh reaksi antara gugus karboksil tiga asam lemak

dan tiga gugus alkohol gliserol. Lemak yang terbentuk adalah suatu molekul berbentuk **E** yang dinamai **trigliserida**. Lemak semacam ini diklasifikasikan sebagai lemak atau minyak berdasarkan titik leleh/cairnya. *Lemak* bersifat padat pada suhu kamar sedangkan *minyak* cair. Titik leleh senyawa golongan ini bergantung pada derajat ketidakjenuhan asam-asam lemak trigliserida. Titik leleh turun seiring dengan meningkatnya derajat ketidakjenuhan. Jadi minyak mengandung lebih banyak asam lemak tak jenuh dibanding lemak. Contoh komponen lemak dan minyak dan molekul trigliserida tipikal diperlihatkan di Gambar B-9.

Ketika trigliserida terbentuk terjadi pembebasan satu molekul air saat masing-masing asam lemak bereaksi dengan gliserol. Jaringan adiposa di tubuh mengandung trigliserida. Ketika tubuh menggunakan jaringan lemak sebagai sumber energi, trigliserida bereaksi dengan air untuk membebaskan asam lemak ke dalam darah. Asam-asam lemak dapat segera digunakan sebagai sumber energi oleh banyak organ. Di hati, asam-asam lemak bebas diubah menjadi senyawa yang disebut **benda keton**. Dua dari benda keton tersebut adalah asam, dan satu adalah keton yang dinamai *aseton*. Pada diabetes melitus terjadi pembentukan berlebihan benda keton, suatu kondisi di mana sebagian besar sel menggunakan asam lemak sebagai sumber energi karena sel tidak mampu menyerap glukosa dalam jumlah memadai akibat kurangnya kerja insulin (lihat h. 786).

■ Lemak kompleks.

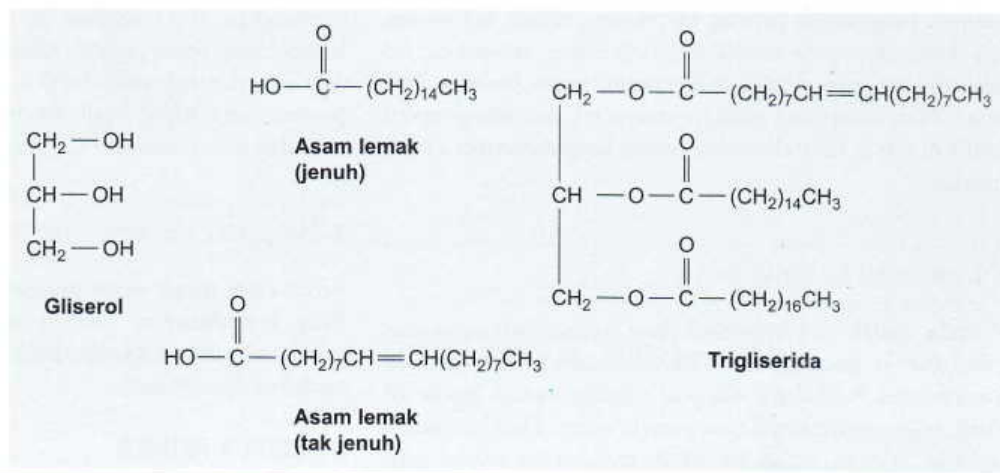
Lemak kompleks memiliki lebih dari dua jenis komponen. Berbagai lemak kompleks biasanya mengandung tiga atau lebih komponen berikut: gliserol, asam lemak, gugus fosfat, alkohol selain gliserol, dan karbohidrat. Lemak yang mengandung fosfat dinamai **fosfolipid**. Gambar B-10 berisi contoh beberapa lemak kompleks; gambar ini menekankan komponen-komponen tetapi tidak menjelaskan secara rinci struktur molekul.

Steroid adalah lemak yang memiliki fitur struktural unik berupa suatu sistem cincin karbon yang bergabung, mengandung tiga cincin beranggotakan 6 atom karbon dan satu cincin beranggotakan 5 atom karbon (Gambar B-11). Berbagai steroid memiliki struktur cincin khas ini tetapi dengan gugus fungsional dan rantai karbon cabang yang berbeda.

Kolesterol, suatu alkohol steroid, adalah steroid yang paling banyak ditemukan di tubuh manusia. Kolesterol adalah komponen membran sel dan digunakan oleh tubuh untuk menghasilkan steroid penting lain yang mencakup garam empedu, hormon seks pria dan wanita, dan hormon adrenokorteks. Struktur kolesterol dan kortisol, suatu hormon adrenokorteks yang penting, disajikan di Gambar B-12.

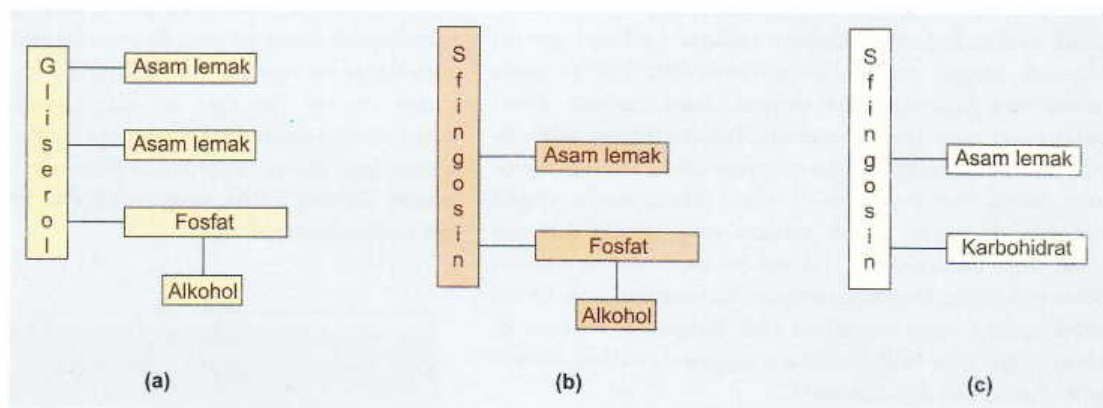
PROTEIN

Nama *protein* berasal dari kata Yunani *proteios*, yang berarti "yang utama". Ini jelas nama yang sesuai untuk senyawa



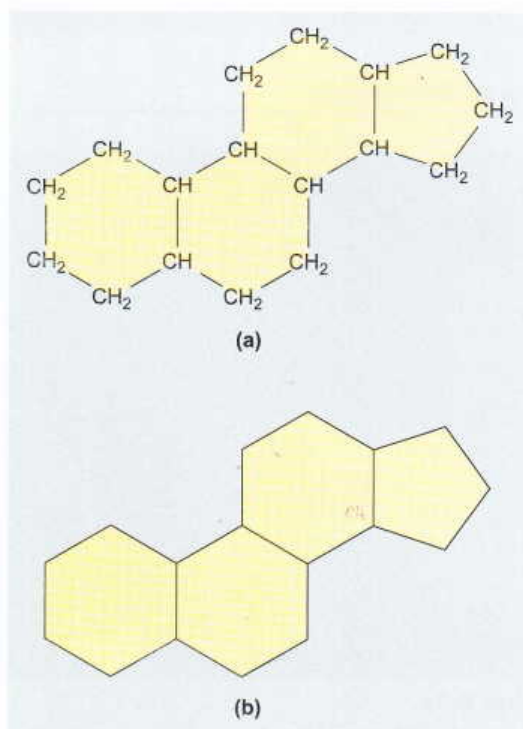
Gambar B-9

Komponen dan struktur trigliserida.



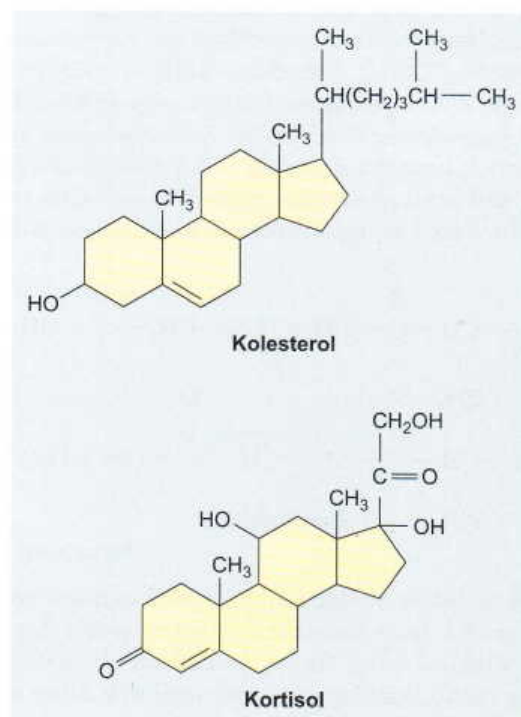
Gambar B-10

Contoh lemak kompleks. (a) Fosfogliserida. (b) Sphingolipid (sphingosin adalah suatu alkohol). (c) Glikolipid.



Gambar B-11

Sistem cincin steroid. (a) Terinci. (b) Disederhanakan.



Gambar B-12

Contoh senyawa steroid.

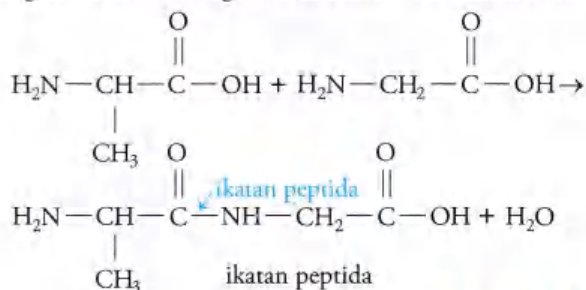
biologis yang sangat penting ini. Protein adalah komponen tak tergantikan pada semua makhluk hidup, tempat zat ini memainkan peran penting dalam semua proses biologis. Protein adalah komponen struktur utama sel, dan semua reaksi kimia di tubuh dikatalisis oleh enzim, yang semuanya adalah protein.

■ Komposisi kimiawi protein.

Protein adalah makromolekul yang terbuat dari monomer yang disebut **asam amino**. Diketahui adanya ratusan jenis asam amino, baik alami maupun sintetik, namun hanya 20 yang sering ditemukan dalam protein alami. Dari kumpulan terbatas 20 asam amino ini, sel-sel membentuk ribuan jenis protein yang berbeda-beda, masing-masing dengan fungsi tersendiri, mirip dengan pencipta lagu menciptakan beragam musik dari nada yang jumlahnya terbatas. Berbagai protein dibentuk dengan memvariasikan jenis dan jumlah asam amino yang digunakan serta dengan memvariasikan urutan ikatan asam-asam amino tersebut. Namun, protein tidak dibuat secara asal-asalan dengan menyatukan secara acak asam-asam amino. Setiap protein di tubuh dibuat secara sengaja dan teliti di bawah arahan cetakan yang berasal dari gen orang yang bersangkutan. Karena itu asam amino disusun dalam pola tertentu untuk menghasilkan suatu protein untuk melaksanakan tugas struktural atau fungsional tertentu di tubuh. (Informasi lebih lanjut tentang pembentukan protein dapat ditemukan di Lampiran C).

■ Ikatan peptida.

Setiap molekul asam amino memiliki tiga bagian penting: satu gugus fungsional amino (—NH_2), satu gugus fungsional karboksil (—COOH), dan sebuah rantai samping/sisi khas atau gugus R. Komponen-komponen ini diperlihatkan dalam bentuk yang diperbesar di Gambar B-13. Asam-asam amino membentuk rantai yang panjang akibat reaksi antara gugus amino satu asam amino dan gugus karboksil asam amino yang lain. Reaksi ini digambarkan dalam Persamaan B-16:



Persamaan B-16

Perhatikan bahwa setelah kedua molekul bereaksi, ujung-ujung produk tetap memiliki satu gugus amino dan satu gugus karboksil yang dapat bereaksi untuk menambah panjang rantai. Ikatan kovalen yang terbentuk dalam reaksi ini disebut **ikatan peptida** (Gambar B-14).

Dalam skala molekular, protein adalah molekul yang luar biasa. Ukuran zat ini dapat dilukiskan dengan mem-

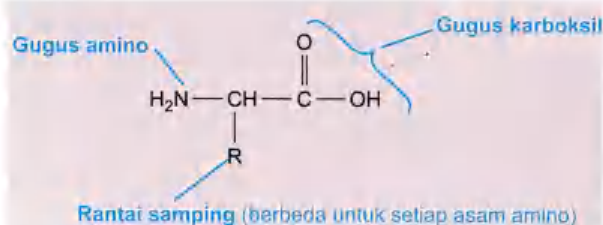
bandingkan satu molekul glukosa dengan satu molekul hemoglobin, suatu protein. Glukosa memiliki berat molekul 180 amu dan rumus molekul $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$. Hemoglobin, suatu protein yang relatif kecil, memiliki berat molekul 65.000 amu dan rumus molekul $\text{C}_{2952}\text{H}_{4664}\text{O}_{832}\text{N}_{812}\text{S}_8\text{Fe}_4$.

■ Tingkatan struktur protein.

Atom-atom dalam suatu protein tidak tersusun secara acak. Pada kenyataannya, protein memiliki derajat organisasi struktural yang tinggi yang berperan penting dalam perilaku zat ini di dalam tubuh.

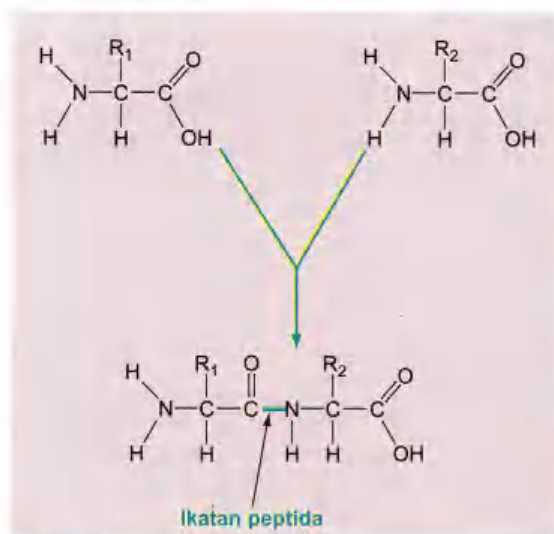
STRUKTUR PRIMER

Tingkat pertama struktur protein dinamai **struktur primer**. Struktur ini hanyalah urutan ikatan asam-asam amino untuk membentuk rantai protein. Asam-asam amino sering diwakili oleh singkatan tiga huruf, misalnya Gly untuk glisin dan Arg untuk arginin. Jika cara ini diikuti maka struktur primer suatu protein dapat disajikan seperti Gambar B-15, yang menunjukkan bagian dari struktur primer insulin manusia, atau seperti Gambar B-16a, yang melukiskan sebagian dari struktur primer hemoglobin.



Gambar B-13

Struktur umum asam amino.



Gambar B-14

Ikatan peptida. Dalam membentuk suatu ikatan peptida, gugus karboksil satu asam amino bereaksi dengan gugus amino asam amino lain.

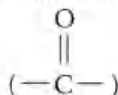
Thr—Lys—Pro—Thr—Tyr—Phe—Phe—Gly—Arg—

Gambar B-15

Sebagian dari struktur protein primer insulin manusia.

STRUKTUR SEKUNDER

Tingkat kedua struktur protein, yang dinamai **struktur sekunder**, terbentuk ketika terjadi ikatan hidrogen antara hidrogen amino satu asam amino dan oksigen karboksil



asam amino lain di rantai yang sama. Akibat pembentukan ikatan hidrogen ini, bagian rantai yang terlibat biasanya mengambil bentuk heliks kumparan yang dinamai heliks alfa (α), yaitu struktur sekunder yang tersering dijumpai di tubuh (Gambar B-16b). Struktur sekunder lain misalnya lembaran ganda dan kumparan acak beta (β) juga dapat terbentuk, bergantung pada pola ikatan hidrogen antara asam-asam amino yang terletak di berbagai bagian rantai yang sama.

STRUKTUR TERSIER DAN KUATERNER

Tingkat ketiga struktur protein adalah **struktur tersier**. Struktur ini terbentuk ketika gugus fungsional rantai samping asam-asam amino dalam protein bereaksi satu sama lain. Dapat terbentuk beberapa interaksi, seperti diperlihatkan di Gambar B-17. Struktur tersier dapat dilihat dengan mengandaikan seutas kawat sebagai rantai asam amino dalam struktur primer protein. Kemudian bayangkan bahwa kawat tersebut digulung mengelilingi sebuah pensil untuk membentuk heliks, yang mencerminkan struktur sekunder. Pensil dikeluarkan, dan struktur heliks kini dilipat terhadap dirinya sendiri atau secara hati-hati dibuat menjadi bola. Struktur bulat atau terlipat tersebut mencerminkan struktur tersier suatu protein (Gambar B-16c).

Semua protein fungsional terdapat setidaknya dalam bentuk struktur tersier. Kadang-kadang beberapa polipeptida berinteraksi satu sama lain untuk membentuk tingkat keempat struktur protein, **struktur kuaterner**. Sebagai contoh, hemoglobin mengandung empat rantai polipeptida yang sangat berlipat-lipat (bagian **globin**) (Gambar B-16d). Empat gugus *hem* yang mengandung besi, satu berada di bagian interior dari masing-masing subunit polipeptida terlipat, melengkapi struktur kuaterner hemoglobin (lihat Gambar 11-3, h. 425).

■ Hidrolisis dan denaturasi.

Salah satu fungsi penting protein adalah sebagai enzim yang mengatalisis banyak reaksi kimia esensial dalam tubuh. Selain mengatalisis reaksi, protein itu sendiri dapat mengalami reaksi. Dua yang terpenting adalah hidrolisis dan denaturasi.

HIDROLISIS

Perhatikan bahwa menurut Persamaan B-16, pembentukan ikatan peptida membebaskan molekul air. Di bawah kondisi yang sesuai, reaksi semacam ini dapat dibalikkan dengan

menambahkan air ke ikatan peptida dan memutuskannya. Reaksi **hidrolisis** ("penguraian oleh H_2O ") jenis ini mengubah protein besar menjadi fragmen-fragmen yang lebih kecil atau bahkan menjadi asam-asam amino pembentuknya. Hidrolisis adalah cara yang digunakan enzim pencernaan untuk menguraikan makanan menjadi satuan-satuan yang lebih kecil yang dapat diserap dari lumen saluran cerna ke dalam darah.

DENATURASI

Denaturasi protein terjadi ketika ikatan yang menahan suatu rantai protein dalam konformasi tersier atau sekundernya terputus. Jika ini terjadi maka rantai protein mengambil bentuk acak. Denaturasi dapat terjadi jika protein terkena panas (termasuk jika suhu tubuh meningkat terlalu tinggi; lihat h. 710), terkena pH ekstrim (lihat h. 620), atau diberi bahan kimia khusus misalnya alkohol atau ion logam berat. Pada beberapa keadaan, denaturasi disertai oleh koagulasi atau pengendapan, seperti digambarkan oleh perubahan yang terjadi pada putih telur ketika telur tersebut digoreng.

ASAM NUKLEAT

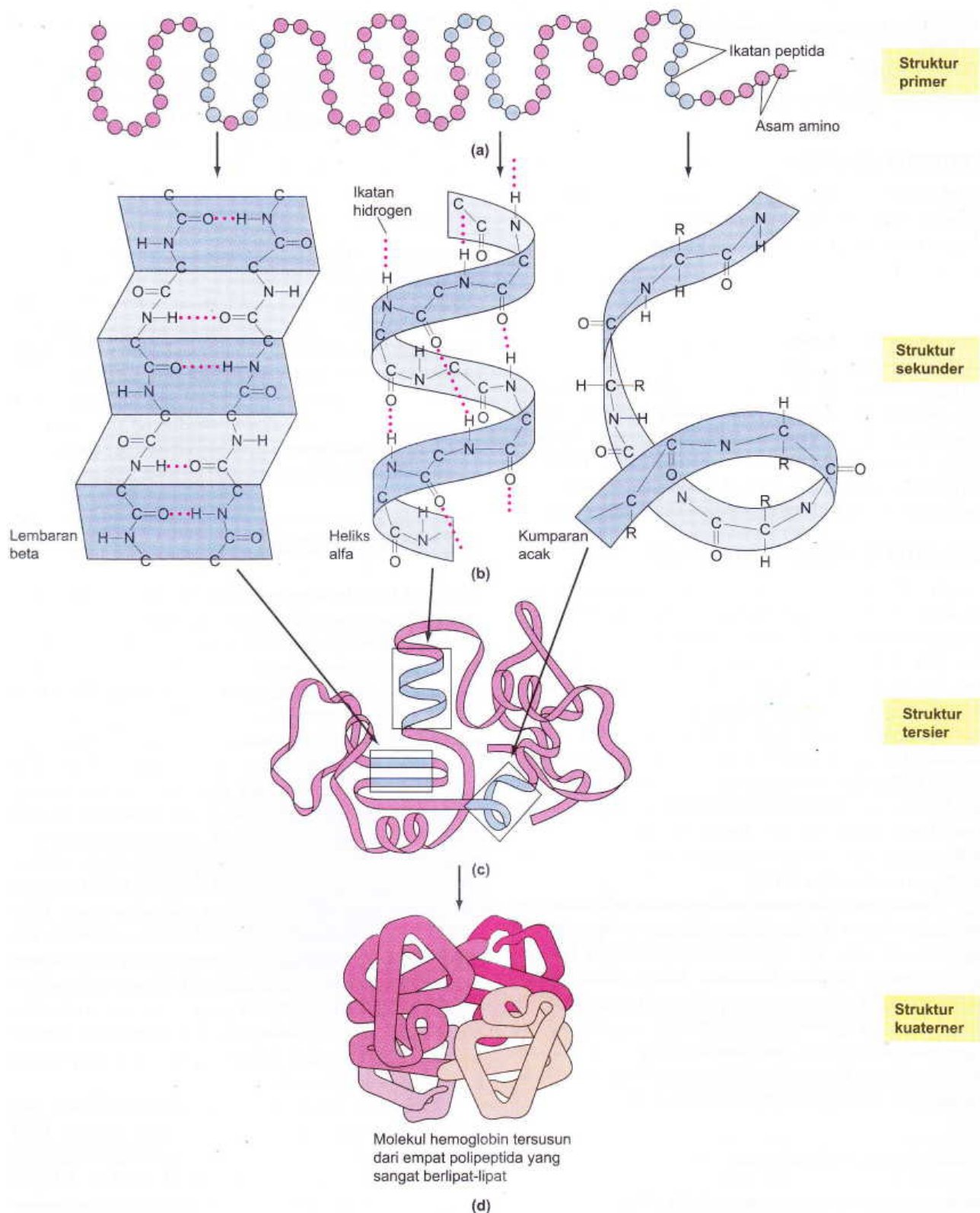
Asam nukleat adalah makromolekul berberat molekul tinggi yang berfungsi menyimpan dan menggunakan informasi genetik dalam sel hidup dan mewariskannya ke generasi berikutnya. Biomolekul penting ini diklasifikasikan menjadi dua kategori: **asam deoksiribonukleat (DNA)** dan **asam ribonukleat (RNA)**. DNA terutama ditemukan di nukleus sel, dan RNA terutama dijumpai di sitoplasma yang mengelilingi nukleus.

Kedua jenis asam amino ini dibentuk oleh unit-unit yang dinamai **nukleotida**, yang selanjutnya disusun oleh tiga komponen yang lebih sederhana. Setiap nukleotida mengandung satu basa bernitrogen organik, satu gula, dan satu gugus fosfat. Ketiga komponen tersebut berikatan secara kimiawi dengan molekul gula yang terletak di antara basa dan fosfat. Pada RNA, gulanya adalah *ribosa* sedangkan pada DNA gulanya adalah *deoksiribosa*. Jika nukleotida-nukleotida menyatu untuk membentuk rantai asam nukleat maka ikatannya adalah antara fosfat satu nukleotida dengan gula nukleotida yang lain. Asam nukleat yang terbentuk terdiri dari rantai-rantai molekul fosfat dan gula bergantian, dengan molekul basa menonjol keluar rantai dari masing-masing molekul gula (lihat Gambar C-1, h. A-22).

Rantai asam nukleat memiliki gambaran struktural yang agak mirip dengan yang ditemukan pada protein. DNA mengambil bentuk dua rantai yang saling menggulung untuk membentuk heliks ganda yang terkenal tersebut. Sebagian RNA pada hakikatnya memiliki bentuk rantai lurus, sementara pada tipe-tipe lain rantai membentuk lengkung atau heliks spesifik. Lihat Apendiks C untuk pembahasan lebih detail.

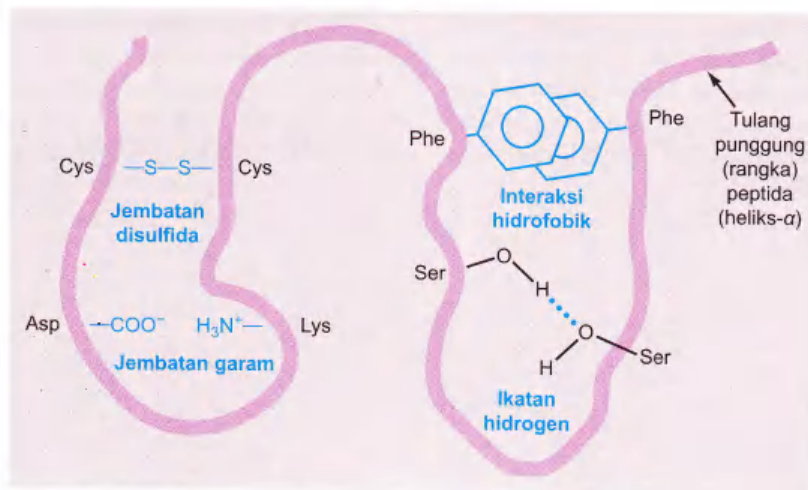
BIOMOLEKUL BERENERGI TINGGI

Tidak semua nukleotida digunakan untuk membentuk asam nukleat. Salah satu nukleotida yang paling penting—



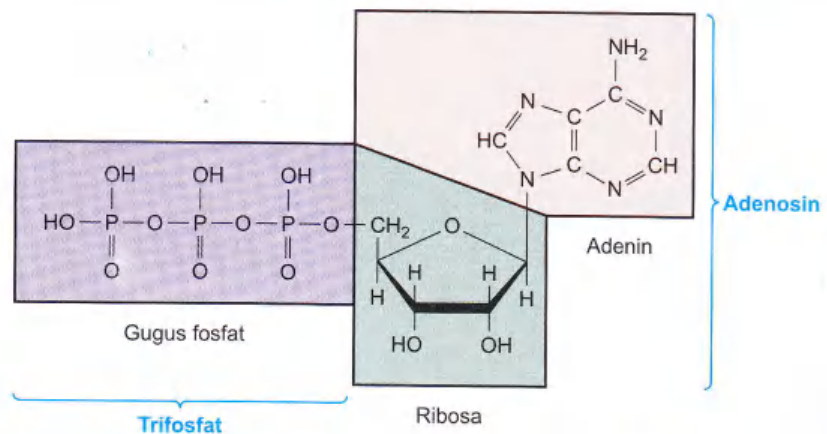
Gambar B-16

Tingkatan struktur protein. Protein dapat memiliki empat tingkat struktur. (a) Struktur primer adalah urutan tertentu asam-asam amino yang berikatan dalam suatu rantai. (b) Pada tingkat sekunder, terbentuk ikatan hidrogen antara berbagai asam amino di dalam rantai, menyebabkan rantai mengambil bentuk tertentu. Struktur sekunder protein tersering di tubuh adalah heliks alfa. (c) Struktur tersier terbentuk oleh pelipatan struktur sekunder menjadi konfigurasi tiga dimensi fungsional. (d) Banyak protein membentuk tingkat struktur keempat yang terdiri dari beberapa polipeptida, seperti dicontohkan oleh hemoglobin.



Gambar B-17

Interaksi rantai samping yang menyebabkan terbentuknya struktur tersier protein.

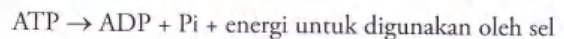


Gambar B-18

Struktur ATP.

adenosin trifosfat (ATP)—digunakan sebagai pembawa energi utama tubuh. Ikatan-ikatan tertentu pada ATP secara temporer menyimpan energi yang diambil ketika metabolisme makanan dan menyediakannya untuk bagian-bagian sel yang membutuhkan untuk melakukan fungsi sel spesifik (lihat h. 34-39). Marilah kita lihat bagaimana ATP berfungsi dalam peran ini. Secara struktural, ATP adalah nukleotida RNA modifikasi (mengandung ribosa) yang memiliki adenin sebagai basanya dan dua fosfat tambahan yang terikat ke fosfat nukleotida asal. Karena itu, adenosin trifosfat, seperti diisyaratkan oleh namanya, memiliki total tiga fosfat yang melekat dalam suatu rangkaian ke *adenosin*, yang tersusun oleh ribosa dan adenin (Gambar B-18). Untuk melekatkan fosfat tambahan ini diperlukan asupan energi yang cukup besar. Asupan energi tinggi yang digunakan untuk menciptakan **ikatan fosfat berenergi tinggi** ini “disimpan” di

dalam ikatan tersebut untuk dipakai kemudian. Sebagian besar pemindahan energi di dalam tubuh melibatkan ikatan fosfat terminal ATP. Jika dibutuhkan energi maka fosfat ketiga diputus oleh hidrolisis dan dihasilkan *adenosin difosfat* (ADP) dan satu fosfat inorganik (P_i) serta pembebasan energi dalam proses tersebut (Persamaan B-17).



Persamaan B-17

Mengapa tubuh menggunakan ATP sebagai ‘mata uang’ energi yang dapat dipakai oleh sel dengan menguraikan ikatan fosfat berenergi tinggi ini sesuai kebutuhan? Mengapa tubuh tidak secara langsung menggunakan energi yang dibebaskan sewaktu oksidasi molekul nutrisi misalnya glukosa? Jika semua energi kimia yang tersimpan di dalam glukosa akan

dibebaskan sekaligus maka sebagian besar dari energi tersebut akan tersebar sia-sia karena sel tidak dapat menyerap sebagian besar energi untuk segera digunakan. Energi yang terperangkap di dalam ikatan glukosa secara bertahap dibebaskan dan dipanen sedikit-sedikit oleh sel dalam bentuk ikatan fosfat berenergi tinggi pada ATP.

Di bawah pengaruh suatu enzim, ATP dapat diubah menjadi bentuk siklik adenosin monofosfat, yang mengandung hanya satu gugus fosfat dengan dua yang lainnya dilepaskan. Molekul yang terbentuk, yang disebut **AMP siklik** atau **cAMP**, berfungsi sebagai perantara intrasel, mempengaruhi aktivitas sejumlah enzim yang terlibat dalam reaksi-reaksi penting di tubuh (lihat h. 129).

Penyimpanan, Replikasi, dan Ekspresi Informasi Genetika

ASAM DEOKSIRIBONUKLEAT (DNA) DAN KROMOSOM

Nukleus sel mengandung **asam deoksiribonukleat (DNA)**, cetak biru genetik yang unik bagi masing-masing individu.

■ Fungsi DNA.

Sebagai bahan genetik, DNA memiliki dua fungsi penting. Pertama, bahan ini mengandung “instruksi” untuk membentuk protein-protein struktural dan enzimatik sel. Enzim-enzim sel pada gilirannya mengontrol pembentukan struktur sel lain dan juga menentukan aktivitas fungsional sel dengan mengatur laju reaksi metabolisme. Inti sel berfungsi sebagai pusat kontrol sel dengan secara langsung atau tidak langsung mengontrol hampir semua aktivitas sel melalui peran yang dimainkan oleh DNA-nya dalam mengatur sintesis protein. Karena tubuh dibentuk oleh sel-sel maka kode DNA menentukan struktur dan fungsi tubuh sebagai keseluruhan. DNA suatu organisme tidak saja menentukan apakah organisme yang bersangkutan adalah manusia, kodok, atau kacang tetapi juga menentukan karakteristik fisik dan fungsi individu yang bersangkutan, yang kesemuanya akhirnya bergantung pada protein-protein yang diproduksi di bawah kontrol DNA.

Kedua, dengan bereplikasi (membuat salinan dirinya), DNA memperbanyak cetak biru genetik di semua sel baru yang terbentuk di tubuh dan bertanggung jawab mewariskan informasi genetik dari orang tua kepada anaknya. Kita mula-mula akan membahas struktur DNA dan mekanisme penyaluran yang digunakannya, dan kemudian mengalihkan perhatian kepada cara-cara yang digunakan oleh DNA untuk mereplikasi diri serta mengontrol pembentukan protein.

■ Struktur DNA.

Asam deoksiribonukleat adalah suatu molekul besar, pada manusia terdiri dari jutaan nukleotida yang tersusun menjadi dua untai panjang berpasangan yang memuntir mengelilingi

satu sama lain untuk membentuk heliks ganda. Setiap **nukleotida** memiliki tiga komponen: (1) satu basa nitrogen, suatu molekul organik berbentuk cincin yang mengandung nitrogen; (2) sebuah molekul gula berbentuk cincin 5 karbon, yang pada DNA adalah *deoksiribosa*; dan (3) sebuah gugus fosfat. Nukleotida-nukleotida disatukan ujung ke ujung oleh ikatan antara gula satu nukleotida dan gugus fosfat nukleotida di dekatnya untuk membentuk suatu untai polinukleotida (“banyak nukleotida”) yang panjang dengan tulang punggung gula-fosfat dan basa-basa menonjol di satu sisi (Gambar C-1). Empat basa di DNA adalah basa cincin ganda **adenin (A)** dan **guanin (G)** dan basa cincin tunggal **sitosin (C)** dan **timin (T)**. Dua untai polinukleotida di dalam sebuah molekul DNA saling membungkus sedemikian sehingga basa-basa keduanya menonjol ke bagian dalam heliks. Kedua untai disatukan oleh ikatan hidrogen lemah yang terbentuk antara basa-basa untai yang berpasangan. (Gambar B-6, lihat h. A-8). Pembentukan pasangan basa bersifat sangat spesifik: Adenin berpasangan hanya dengan timin dan guanin hanya berpasangan dengan sitosin (Gambar C-2).

GEN

Komposisi tulang punggung (rangka) gula-fosfat yang repetitif yang membentuk “bagian sisi” dari “tangga” DNA identik untuk setiap molekul DNA, tetapi rangkaian basa-basa terkait yang membentuk “anak tangga” bervariasi di antara molekul-molekul DNA. Rangkaian tertentu basa-basa dalam sebuah molekul DNA berfungsi sebagai “instruksi”, atau “kode/sandi” yang mendiktekan susunan asam amino ke dalam urutan tertentu untuk sintesis rantai **polipeptida** (rangkain asam-amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida; lihat h. A-16) spesifik. Sebuah **gen** adalah sepotong DNA yang menyandi pembentukan polipeptida tertentu. Polipeptida, sebaliknya, mengalami pelipatan membentuk konfigurasi tiga dimensi agar menjadi protein fungsional. Tidak semua bagian dari suatu molekul DNA menyandi protein struktural atau enzimatik. Beberapa bagian DNA menyandi protein yang mengatur gen. Segmen lain tampaknya penting dalam menyusun dan mengemas DNA di dalam nukleus. Juga terdapat segmen-segmen yang merupakan rangkaian basa “*non-sense*” karena tidak memiliki fungsi yang jelas.

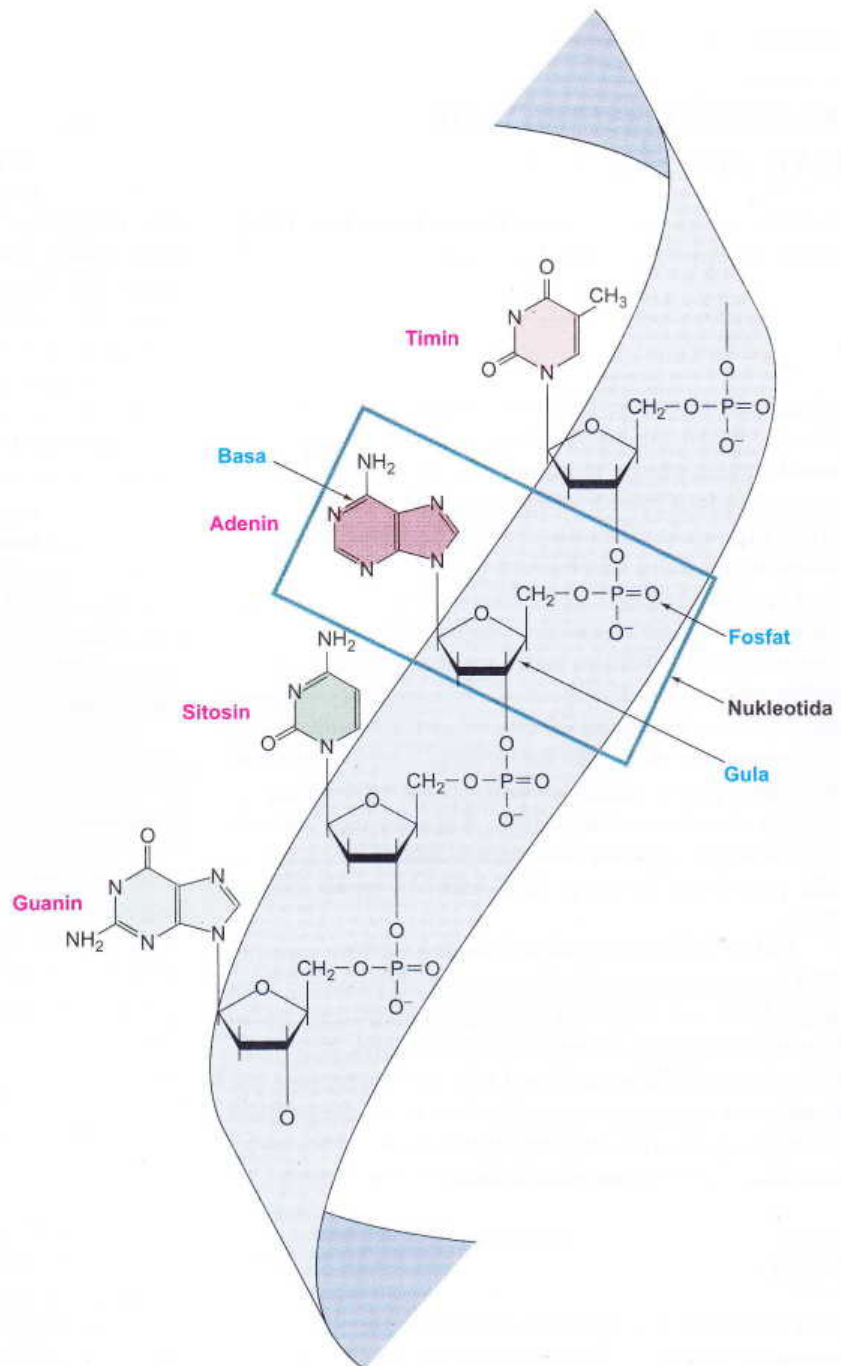
■ Pengemasan DNA menjadi kromosom.

Molekul-molekul DNA di dalam setiap sel manusia, jika dijabarkan dari ujung ke ujung, akan memanjang lebih dari 2 m (2.000.000 μm), namun molekul-molekul ini terkemas ke dalam sebuah nukleus yang garis tengahnya hanya 5 μm . Molekul-molekul tersebut tidak secara acak dijejalkan ke dalam nukleus tetapi disusun secara rapih menjadi **kromosom**. Setiap kromosom terdiri dari molekul DNA yang berbeda dan mengandung rangkain gen tertentu.

Sel somatik (tubuh) mengandung 46 kromosom (**jumlah diploid**), yang dapat disortir menjadi 23 pasang berdasarkan berbagai gambaran pembeda. Kromosom-kromosom yang membentuk pasangan dinamai **kromosom homolog**, dengan satu anggota dari tiap-tiap pasangan berasal dari pihak ibu dan yang lain dari pihak ayah. **Sel germinativum** (reproduktif; yaitu, sperma dan sel telur) mengandung hanya satu anggota dari masing-masing pasangan homolog untuk total 23 kromosom (**jumlah haploid**). Penyatuan satu sperma dan satu sel telur menghasilkan sel diploid baru dengan

Gambar C-1

Untai polinukleotida. Ikatan gula-fosfat menyatukan nukleotida-nukleotida untuk membentuk suatu untai polinukleotida dengan basa-basa menonjol ke satu sisi. Tulang punggung gula-fosfat identik di semua polinukleotida, tetapi rangkaian basanya bervariasi.



= tulang punggung gula-fosfat untai polinukleotida

46 kromosom, yang terdiri dari suatu set 23 kromosom dari ibu dan set 23 kromosom lainnya dari ayah (lihat h. 815).

Molekul DNA terkemas dan termampatkan ke dalam unit-unit kromosom oleh protein-protein nukleus yang berikatan dengan DNA. Dua kelas protein-protein histon dan nonhiston—berikatan dengan DNA. **Histon** membentuk badan-badan berbentuk manik-manik yang berperan kunci dalam pengemasan DNA menjadi struktur kromosom. **Non-histon** penting dalam regulasi gen. Kompleks yang terbentuk antara DNA dan protein-protein terkaitnya dikenal sebagai **kromatin**. Untai panjang DNA di dalam suatu kromosom bergulung mengelilingi histon secara reguler sehingga sebuah molekul DNA dapat termampatkan menjadi sekitar seperenam dari panjangnya jika diluruskan. Struktur “manik-manik pada benang” ini kembali membentuk lipatan dan kumparan dalam kumparan (*supercoil*) menuju tingkat organisasi yang semakin tinggi sehingga DNA semakin memadat menjadi kromosom yang berbentuk batang dan dapat dilihat dengan mikroskop cahaya sewaktu pembelahan sel (Gambar C-3). Ketika sel tidak sedang membelah, kromosom mengalami “penguraian” parsial atau *decondense* ke bentuk yang kurang kompak (kromatin) dan sulit dilihat dengan mikroskop cahaya tetapi terlihat sebagai gumpalan dan untaian tipis di bawah mikroskop elektron. Bentuk DNA decondensasi ini adalah bentuk kerjanya; yaitu bentuk yang digunakan sebagai cetakan untuk membentuk protein. Marilah kita alihkan perhatian ke bentuk kerja DNA ini.

PEMBENTUKAN PASANGAN BASA KOMPLEMENTER, REPLIKASI, DAN TRANSKRIPSI

Pembentukan pasangan basa komplementer adalah dasar bagi replikasi DNA dan tahap awal sintesis protein. Kita akan mengkaji mekanisme dan makna pembentukan pasangan basa komplementer di masing-masing dari keadaan-keadaan tersebut, dimulai dengan replikasi DNA.

■ Replikasi DNA.

Selama replikasi DNA, kedua untaian DNA decondensasi terpisah (“*unzip*”) karena ikatan lemah antara pasangan basa terputus oleh enzim. Berlangsunglah pembentukan **pasangan basa komplementer**: Nukleotida-nukleotida baru yang terdapat di dalam nukleus berpasangan dengan basa dari masing-masing untaian yang kini terpisah tersebut (Gambar C-4). Nukleotida baru yang berisi adenin berpasangan dengan nukleotida berisi timin di untaian lama, dan nukleotida baru berisi guanin berpasangan dengan nukleotida berisi sitosin di untaian lama. Pembentukan pasangan basa komplementer ini dimulai di salah satu ujung dari dua untaian lama dan berlangsung secara teratur hingga ke ujung yang lain. Nukleotida-nukleotida baru yang tertarik ke dan berikatan secara berurutan dengan nukleotida lama kemudian disatukan secara sekuensial oleh ikatan gula-fosfat untuk membentuk dua untaian

baru yang komplementer terhadap masing-masing dari kedua untaian lama. Proses replikasi ini menghasilkan dua molekul DNA untaian ganda lengkap, satu untaian di dalam masing-masing molekul berasal dari molekul DNA asli dan satu untaian dibuat baru berdasarkan pembentukan pasangan basa komplementer. Kedua molekul DNA ini identik dengan molekul DNA asli, dengan untaian yang “hilang” di masing-masing dari untaian asli direproduksi melalui mekanisme pembentukan pasangan basa tersebut. Proses replikasi ini, yang berlangsung sewaktu pembelahan sel, merupakan hal esensial untuk mewariskan kode genetik ke kedua sel anak. Salinan DNA kemudian terpisah dan tersebar secara merata ke kedua belahan sel sebelum sel membelah. Kita nanti akan membahas topik pembelahan sel secara lebih detail.

■ Transkripsi DNA dan RNA perantara.

Pada saat-saat lain, ketika tidak sedang bereplikasi sebagai persiapan untuk pembelahan sel, DNA berfungsi sebagai cetakan biru untuk menentukan sintesis protein sel. Bagaimana hal ini terjadi ketika DNA terlokalisasi di nukleus sementara sintesis protein dilaksanakan oleh ribosom di dalam sitoplasma? Terdapat beberapa jenis asam nukleat lain, **asam ribonukleat (RNA)**, yang berfungsi sebagai “perantara”.

STRUKTUR ASAM RIBONUKLEAT

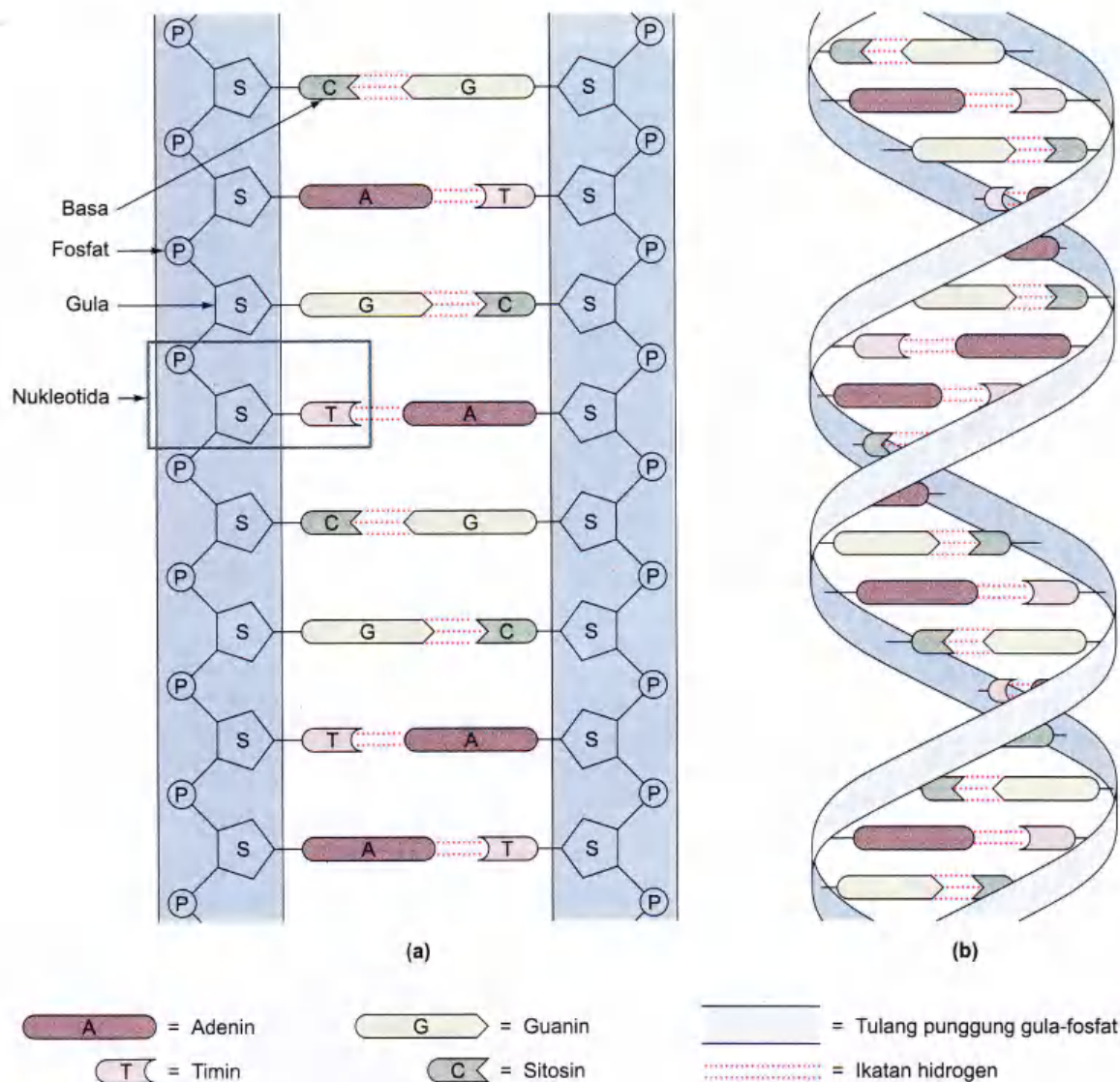
Asam ribonukleat berbeda secara struktural dari DNA dalam tiga hal: (1) Gula lima-karbon pada RNA adalah *ribosa* dan bukan deoksiribosa, di mana satu-satunya perbedaan di antara keduanya adalah adanya sebuah atom oksigen pada ribosa yang tidak terdapat pada deoksiribosa; (2) RNA mengandung basa **urasil** dan bukan timin, dengan tiga basa lain sama seperti yang ditemukan pada DNA; dan (3) RNA beruntai tunggal dan tidak dapat membelah diri.

Semua molekul RNA diproduksi di nukleus dengan menggunakan DNA sebagai cetakan, kemudian keluar dari nukleus melalui lubang-lubang di membran inti, yang dinamai *pori-pori nukleus* (lihat h. 25) yang cukup besar bagi lewatnya molekul RNA tetapi menghambat molekul DNA yang jauh lebih besar.

Instruksi DNA untuk membentuk suatu protein yang tersandi dalam rangkaian basa gen tertentu ‘dipindahkan’ (ditranskripsikan) ke dalam molekul RNA perantara (**messenger RNA, mRNA**). Segmen molekul DNA yang akan disalin dilepaskan, dan pasangan-pasangan basa memisah sehingga sekuens basa tertentu di gen menjadi terpajan. Di setiap gen, hanya satu untaian DNA yang digunakan sebagai cetakan untuk transkripsi RNA, dengan untaian salinan bervariasi sesuai variasi gen di sepanjang molekul DNA. Awal dan akhir sebuah gen di dalam sebuah untaian DNA ditandai oleh sekuens basa tertentu yang berfungsi sebagai sinyal “*start*” (mulai) dan “*stop*” (berhenti).

TRANSKRIPSI

Transkripsi dilaksanakan dengan pembentukan pasangan basa komplementer nukleotida-nukleotida RNA bebas dengan padanan DNA-nya di gen yang terpajan (Gambar



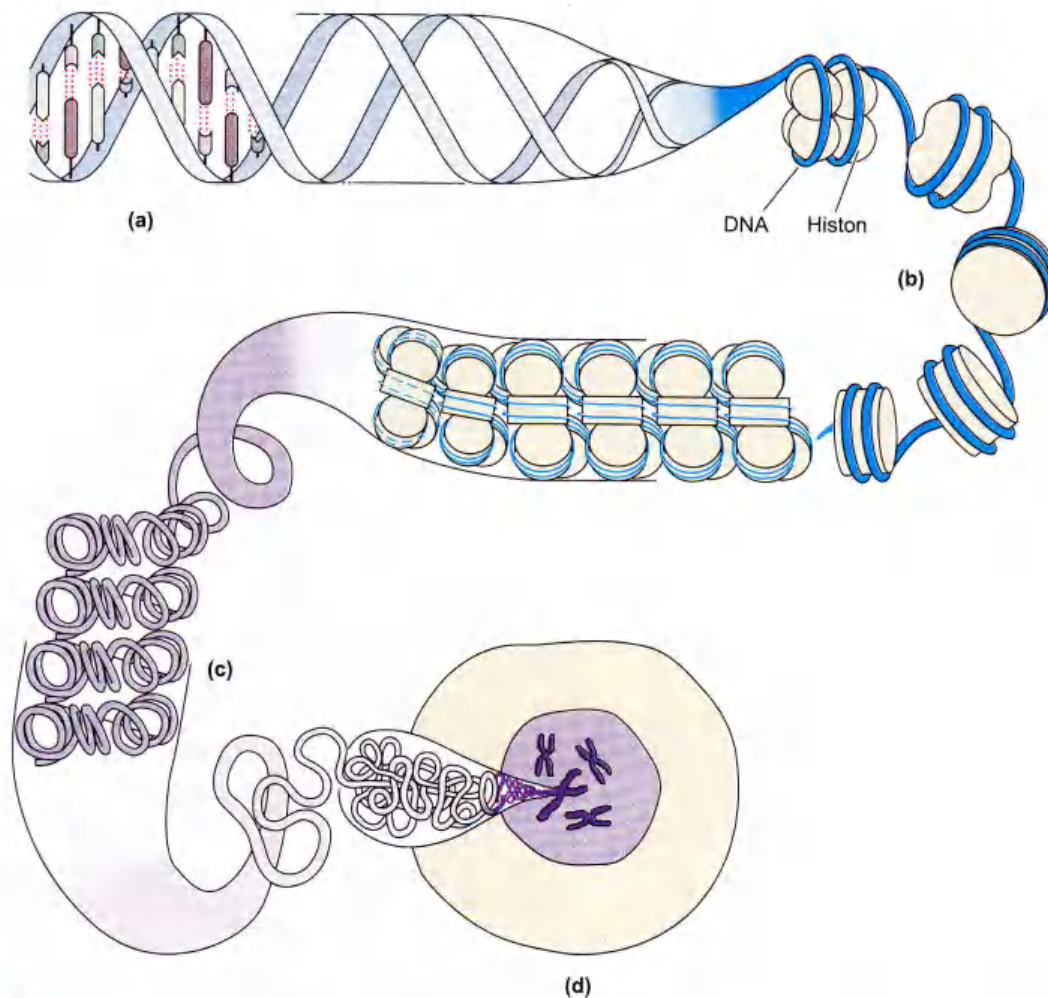
Gambar C-2

Pembentukan pasangan basa komplementer pada DNA. (a) Dua untai polinukleotida disatukan oleh ikatan hidrogen lemah yang terbentuk antara basa-basa untai yang berdekatan—adenin selalu berpasangan dengan timin dan guanin selalu berpasangan dengan sitosin. (b) Susunan dua untai polinukleotida pada sebuah molekul DNA yang membentuk heliks ganda.

C-5). Aturan-aturan pembentukan pasangan yang sama juga berlaku kecuali bahwa urasil, nukleotida RNA pengganti timin, berpasangan dengan adenin di nukleotida DNA yang terpajan. Segera setelah nukleotida RNA berpasangan dengan padanannya di DNA, terbentuk tulang punggung gula-fosfat untuk menyatukan nukleotida-nukleotida menjadi sebuah molekul RNA untai tunggal yang dibebaskan dari DNA setelah transkripsi tuntas. Konformasi DNA asli kemudian dipulihkan. Untai RNA jauh lebih pendek daripada untai DNA, karena hanya satu segmen gen DNA yang ditranskripsikan menjadi satu molekul RNA. Panjang transkrip RNA yang terbentuk bervariasi, bergantung pada ukuran gen. Di dalam sekuens basa nukleotidanya, transkrip RNA ini mengandung instruksi-instruksi untuk membentuk protein tertentu. Perhatikan bahwa pesan tersandi dalam rangkaian basa yang *komplementer*, bukan *identik*, dengan kode DNA asli.

RNA perantara menyalurkan pesan tersandi ke ribosom untuk **ditranslasikan** menjadi urutan asam amino tertentu untuk membentuk suatu protein. Karena itu informasi genetik mengalir dari DNA (yang dapat memperbanyak diri) melalui RNA ke protein. Hal ini mula-mula dilakukan oleh *transkripsi* kode DNA menjadi kode RNA komplementer, diikuti oleh *translasi* kode RNA menjadi protein spesifik (Gambar C-6). Dalam bagian selanjutnya, anda akan belajar lebih banyak tentang tahap-tahap dalam translasi. Karakteristik struktural dan fungsional sel yang ditentukan oleh komposisi protein-proteinnnya dapat bervariasi, dapat dikontrol, bergantung pada gen-gen apa yang diaktifkan untuk menghasilkan mRNA.

Nukleotida-nukleotida bebas yang terdapat di nukleus tidak dapat secara acak disambung-sambung untuk membentuk untai DNA atau RNA, karena enzim-enzim yang dibutuhkan untuk menyatukan komponen gula dan fosfat



Gambar C-3

Tingkat organisasi DNA. (a) Heliks ganda pada molekul DNA. (b) Molekul DNA bergulung mengelilingi protein histon, membentuk struktur "manik-manik di benang". (c) Pelipatan lebih lanjut dan pembentukan kumparan dalam kumparan (*supercoiling*) kompleks DNA-histon. (d) Kromosom yang berbentuk batang, bentuk DNA paling padat, yang dapat dilihat di dalam nukleus sel sewaktu sel membelah.

nukleotida hanya aktif jika terikat ke DNA. Hal ini menjamin bahwa pembentukan DNA, mRNA, dan protein terjadi hanya berdasarkan cetak biru genetik.

TRANSLASI DAN SINTESIS PROTEIN

Dalam pembentukan protein, tiga bentuk RNA ikut serta. Selain RNA perantara, diperlukan dua bentuk lain RNA untuk translasi pesan genetik menjadi protein sel: RNA ribosom dan RNA transfer.

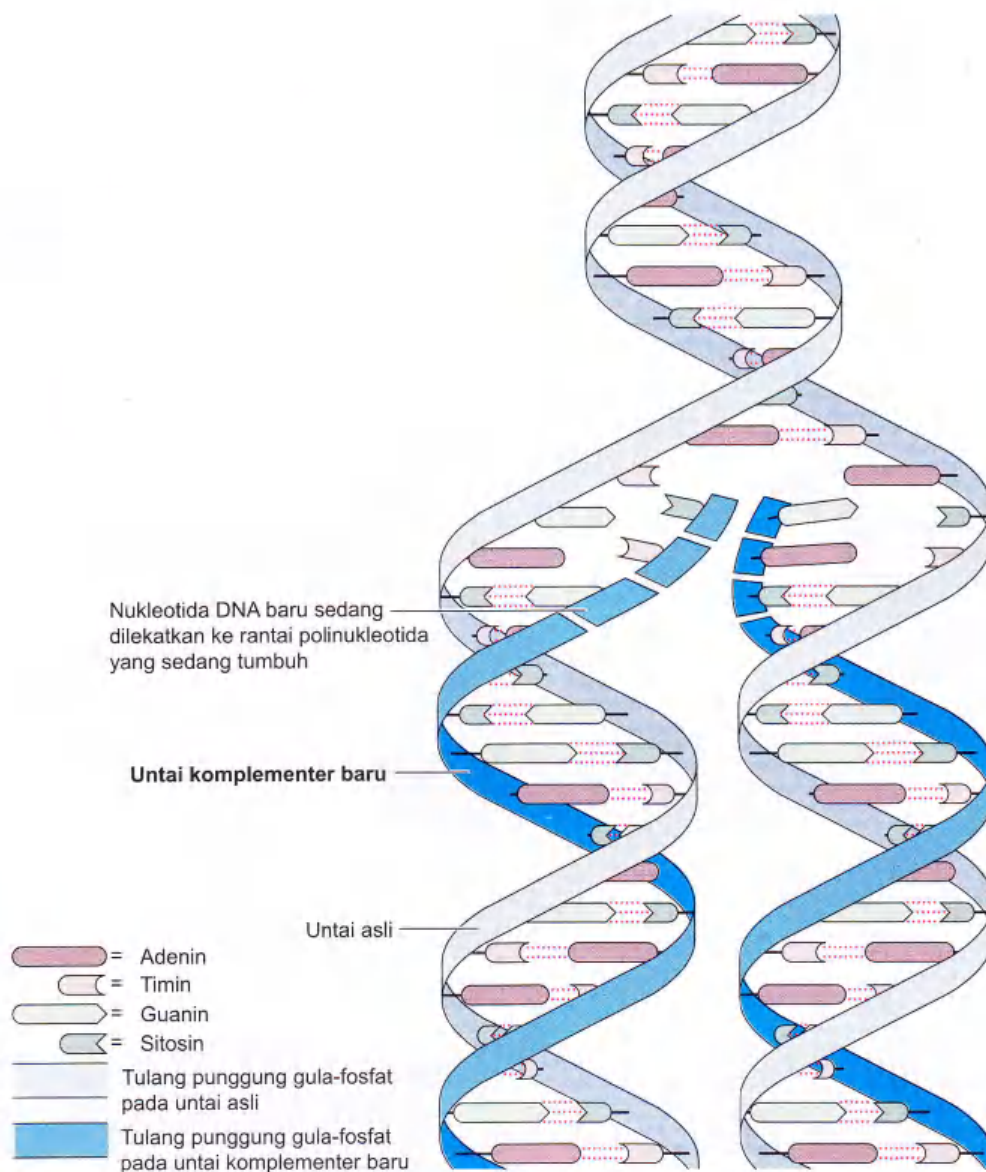
■ **RNA perantara** membawa pesan tersandi dari DNA di nukleus ke ribosom di sitoplasma, tempat molekul ini mengarahkan sintesis protein tertentu.

■ **RNA ribosom (rRNA)** adalah komponen esensial *ribosom*, "meja kerja" untuk sintesis protein (lihat h. 26). Ribosom "membaca" kode rangkaian basa mRNA dan menerjemahkannya menjadi rangkaian asam amino yang sesuai selama sintesis protein.

■ **RNA transfer (tRNA)** memindahkan asam-asam amino yang sesuai di sitosol ke tempatnya yang telah ditentukan dalam sekuens asam amino protein yang sedang dibentuk.

■ Kode triplet; kodon.

Untuk membentuk protein digunakan dua puluh asam amino berbeda, namun hanya empat basa nukleotida yang digunakan untuk menyandi kedua puluh asam amino ini. Dalam "kamus genetik", masing-masing asam amino dispesifikasi oleh suatu **kode triplet** yang terdiri dari rangkaian spesifik tiga basa dalam rantai nukleotida DNA. Sebagai contoh, sekuens DNA ACA (adenin, sitosin, adenin) menentukan asam amino sistein, sementara rangkaian ATA menentukan asam amino tirosin. Setiap kode triplet DNA ditranskripsikan menjadi RNA sebagai kata kode komplementer, atau **kodon**, yang terdiri dari urutan tiga basa yang berpasangan dengan triplet DNA. Sebagai contoh, kode triplet DNA ATA ditranskripsikan sebagai UAU (urasil, adenin, urasil) pada mRNA.



Gambar C-4

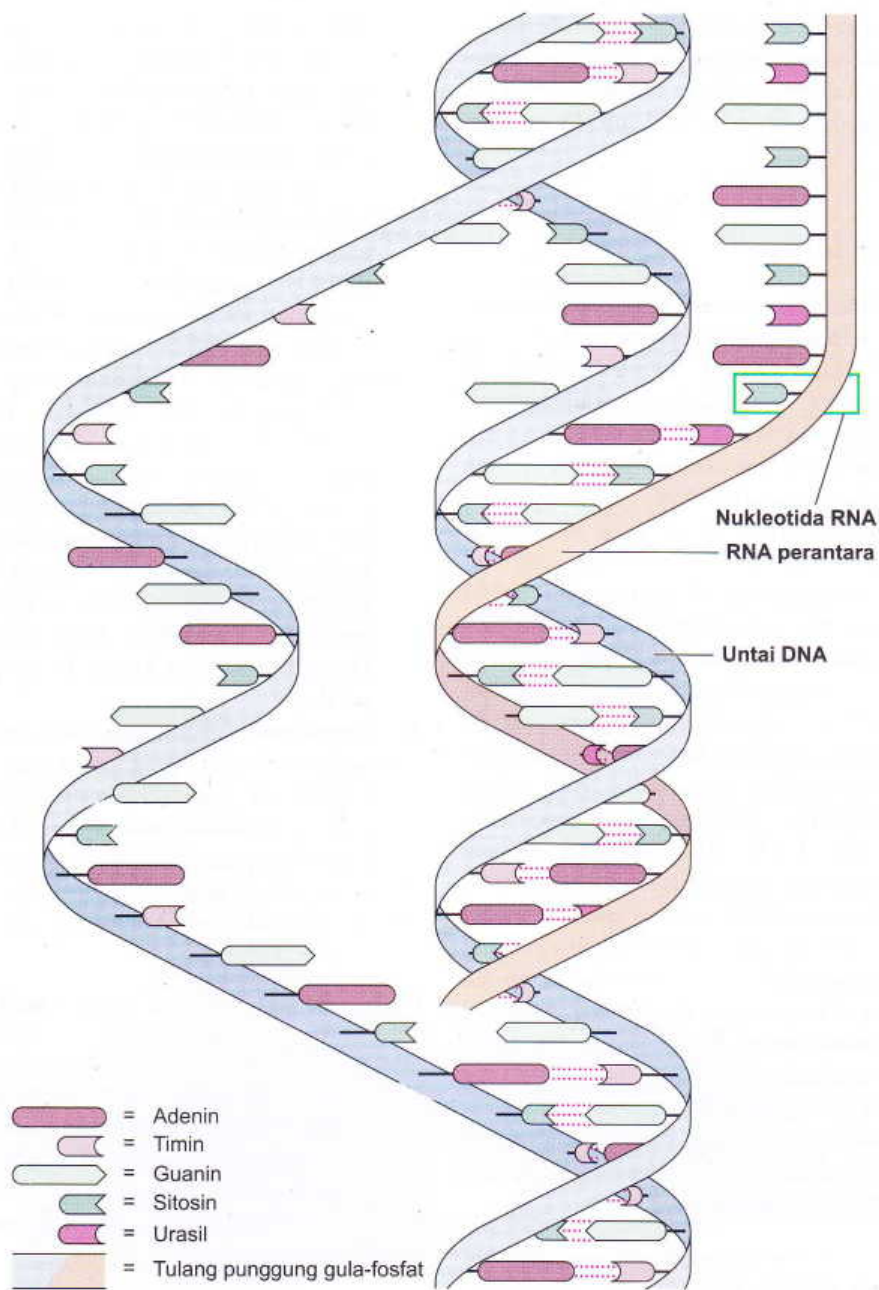
Pembentukan pasangan basa komplementer sewaktu replikasi DNA. Selama replikasi DNA, molekul DNA dipisahkan (*unzip*), dan masing-masing untai lama mengarahkan pembentukan untai baru; hasilnya adalah dua molekul DNA heliks-ganda yang identik.

Dengan menggunakan empat basa nukleotida yang berbeda dapat dibentuk 64 (4^3) kombinasi triplet DNA yang berbeda (dan, karenanya, 64 kombinasi kodon mRNA yang berlainan). Dari kombinasi-kombinasi yang mungkin ini, 61 menyandi asam amino spesifik dan 3 sisanya berfungsi sebagai “sinyal stop”. Sinyal stop berfungsi sebagai “titik” pada akhir “kalimat”. Kalimat terdiri dari serangkaian kode triplet yang menentukan sekuens asam amino dalam suatu protein. Ketika kodon stop dicapai maka RNA ribosom membebaskan produk polipeptida yang telah selesai tersebut. Karena 61 kode triplet masing-masing menentukan satu asam amino tertentu dan terdapat 20 asam amino yang berbeda maka satu asam amino dapat ditentukan oleh lebih dari satu kombinasi tiga-basa. Sebagai contoh, tirosin ditentukan oleh sekuens DNA ATG dan ATA. Selain itu, satu kode triplet DNA, TAS

(sekuens kodon mRNA AUG) berfungsi sebagai “sinyal mulai” selain menentukan asam amino metionin. Kode ini menandai tempat di mRNA di mana translasi harus dimulai sehingga pesan dimulai di ujung yang tepat sehingga terbaca dengan arah yang benar. Yang menarik, kamus genetik yang sama digunakan secara universal; suatu kode tiga-basa menunjukkan asam amino yang sama di semua makhluk hidup, termasuk mikroorganisme, tumbuhan, dan hewan.

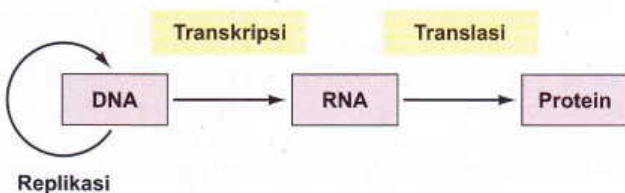
■ Ribosom.

Ribosom menyatukan semua komponen yang berperan dalam sintesis protein—mRNA, tRNA, dan asam amino—dan menyediakan enzim dan energi yang dibutuhkan untuk



Gambar C-5

Pembentukan pasangan basa komplementer selama transkripsi DNA. Selama transkripsi DNA, terbentuk sebuah molekul RNA perantara (mRNA) melalui penyusunan nukleotida-nukleotida RNA oleh proses pembentukan pasangan basa komplementer di segmen tertentu satu untai molekul DNA yang telah terurai (yaitu gen).



Gambar C-6

Aliran informasi genetik dari DNA melalui RNA ke protein oleh transkripsi dan translasi.

menyambung asam-asam amino tersebut. Sifat protein yang disintesis oleh suatu ribosom ditentukan oleh pesan mRNA yang sedang ditranslasikan. Setiap mRNA berfungsi sebagai kode hanya untuk satu polipeptida tertentu.

Ribosom adalah suatu struktur rRNA-protein yang tersusun menjadi dua subunit dengan ukuran tak seimbang. Subunit-subunit ini hanya menyatu jika sedang terjadi sintesis protein (Gambar C-7, langkah 1). Selama penyusunan suatu ribosom, sebuah molekul mRNA melekat ke subunit ribosom yang lebih kecil melalui sekuens pendahulu, suatu bagian mRNA yang mendahului kodon mulai. Subunit kecil

dengan mRNA yang melekat padanya kemudian berikatan dengan subunit besar untuk membentuk ribosom lengkap yang fungsional. Ketika kedua subunit menyatu terbentuk suatu alur yang mengakomodasi molekul mRNA yang sedang ditranslasikan.

■ RNA transfer dan antikodon.

Asam-asam amino bebas dalam sitosol tidak dapat “menge-nal” dan berikatan secara langsung dengan kodon-kodon spesifiknya di mRNA. Asam amino harus dibawa oleh RNA transfer ke kodonnya yang sesuai. Meskipun tRNA berantai tunggal, seperti halnya semua molekul RNA, molekul ini melipat terhadap dirinya sendiri membentuk huruf T dengan ujung-ujung melengkung (Gambar C-8). Bagian pangkal yang berujung terbuka mengenali dan mengikat asam amino tertentu. Terdapat paling sedikit 20 jenis tRNA yang berlainan, masing-masing mampu mengikat hanya satu dari 20 jenis asam amino yang ada. Sebuah tRNA dikatakan “bermuatan” jika ia membawa asam aminonya. Ujung lengkung pada tRNA yang berseberangan dengan tempat pengikatan asam amino mengandung suatu sekuens tiga basa, yang dikenal sebagai **antikodon**, yang komplementer dengan kodon mRNA yang menspesifikasikan asam amino yang sedang dibawa oleh tRNA ini. Melalui pembentukan pasangan basa komplementer, sebuah tRNA dapat berikatan dengan mRNA dan menyisipkan asam aminonya ke dalam protein yang sedang dibentuk hanya di tempat yang telah ditentukan oleh kodon untuk asam amino tersebut. Sebagai contoh, molekul tRNA yang mengikat tirosin memiliki antikodon AUA, yang hanya dapat berpasangan dengan kodon mRNA UAU, yang menentukan tirosin. Fungsi pengikatan ganda molekul tRNA ini menjamin ketepatan asam amino yang disalurkan ke mRNA untuk membentuk protein dalam susunan yang sesuai kode genetik. RNA transfer hanya dapat mengikat mRNA di ribosom, sehingga pembentukan protein hanya berlangsung di dalam ribosom.

■ Langkah-langkah sintesis protein.

Tiga tahap pembentukan protein adalah inisiasi, pemanjangan, dan pengakhiran.

1. *Inisiasi.* Sintesis protein dimulai ketika sebuah molekul tRNA bermuatan yang memiliki antikodon spesifik untuk kodon mulai berikatan dengan tempat ini di mRNA (Gambar C-7, langkah 2).
2. *Pemanjangan.* tRNA bermuatan kedua yang memiliki antikodon spesifik untuk kodon selanjutnya di sekuens mRNA kemudian menempati tempat di sebelah tRNA pertama (tahap 3). Pada setiap saat, sebuah ribosom hanya dapat mengakomodasi dua molekul tRNA yang terikat ke kodon-kodon yang berdekatan. Melalui kerja enzim, terbentuk ikatan peptida antara dua asam amino yang berikatan dengan pangkal molekul-molekul tRNA yang berdekatan (langkah 4). Ikatan antara tRNA pertama dan asam aminonya kemudian putus sehingga

tRNA kedua memiliki sebuah rantai dengan dua asam amino. Molekul tRNA yang tidak bermuatan (yaitu yang asam amino penumpangnya telah lepas) dibebaskan dari mRNA (langkah 5). Ribosom kemudian bergerak sepanjang molekul mRNA sejauh tepat tiga basa, yaitu panjang satu kodon (langkah 6) sehingga tRNA yang mengandung rantai dua asam amino bergerak ke tempat ribosom nomor satu untuk tRNA. Kemudian, tRNA bermuatan dengan antikodon komplementer untuk kodon ketiga sekuens mRNA menempati tempat ribosom nomor dua yang ditinggalkan oleh tRNA kedua (langkah 7). Rantai asam amino kemudian berikatan dengan dan dipindahkan ke tRNA ketiga untuk membentuk rantai tiga asam amino (langkah 8). Melalui pengulangan proses ini, asam-asam amino kemudian ditambahkan satu persatu ke rantai polipeptida yang terus memanjang dalam urutan yang ditentukan oleh sekuens kodon seiring dengan Bergeraknya perangkat translasi ribosom di sepanjang molekul mRNA satu kodon demi satu kodon (langkah 9). Proses ini berlangsung cepat. Dapat ditambahkan hingga 10 sampai 15 asam amino per detik.

3. *Pengakhiran.* Pemanjangan rantai polipeptida berlanjut sampai ribosom mencapai kodon stop di molekul mRNA, saat polipeptida tersebut dibebaskan. Polipeptida ini kemudian melipat dan dimodifikasi menjadi protein sempurna. Subunit-subunit ribosom terurai dan bebas untuk tersusun kembali menjadi ribosom lain untuk translasi molekul mRNA yang lain.

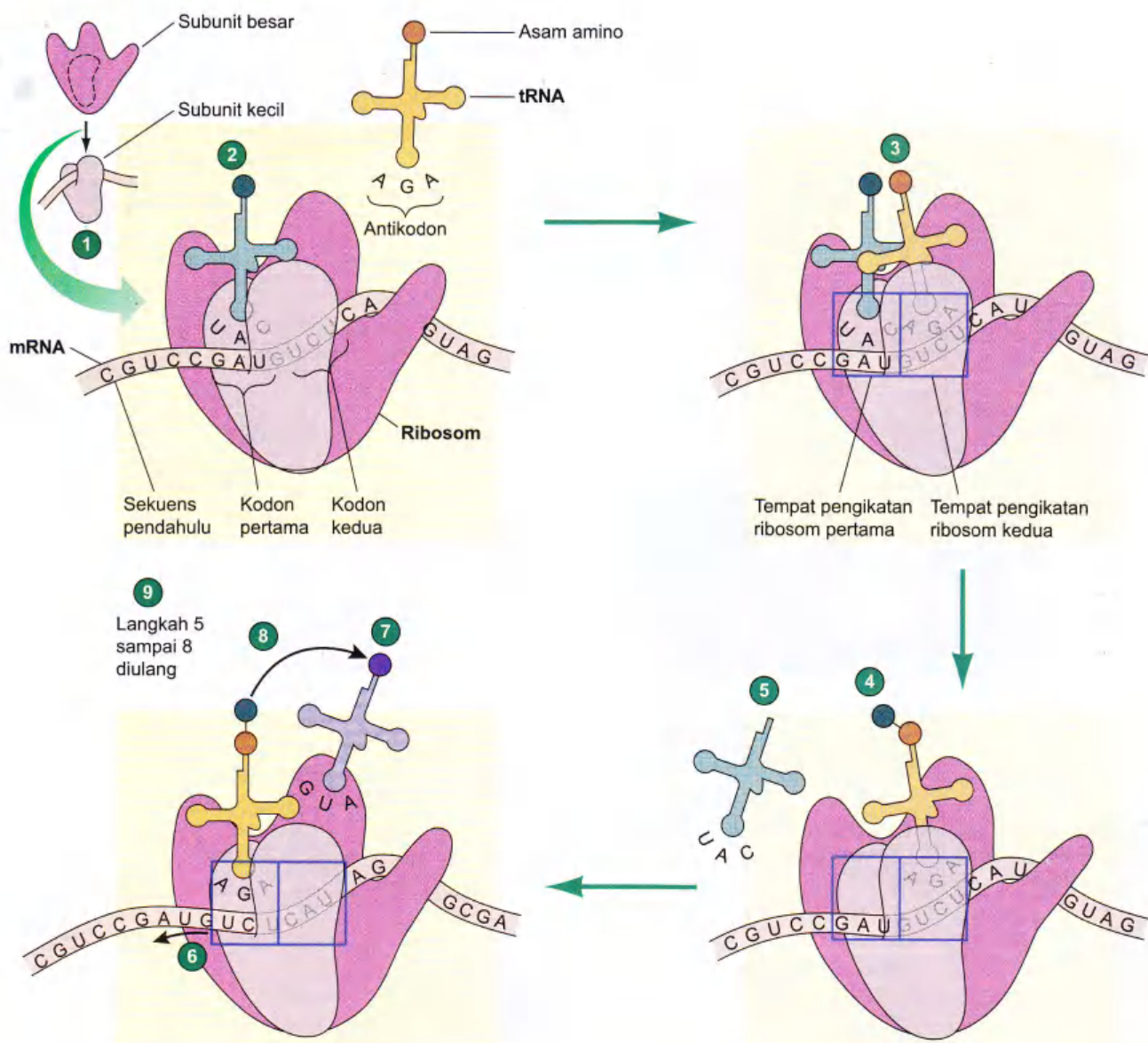
■ Ongkos energi untuk membentuk protein.

Dari sudut energi, sintesis protein merupakan proses mahal. Perlekatan setiap asam amino ke rantai polipeptida yang sedang memanjang memerlukan investasi total empat ikatan fosfat berenergi tinggi—dua untuk melekatkan tRNA dengan muatan asam aminonya, satu untuk mengikatkan tRNA ke kompleks ribosom-mRNA, dan satu untuk menggerakkan ribosom maju satu kodon.

■ Poliribosom.

Sejumlah salinan protein spesifik dapat dihasilkan dari satu molekul mRNA sebelum molekul ini diuraikan secara kimiawi. Sewaktu satu ribosom bergerak maju di sepanjang molekul mRNA, ribosom baru dapat melekat ke titik awal di mRNA dan mulai menerjemahkan pesan mRNA. Perlekatan banyak ribosom ke sebuah molekul mRNA menghasilkan *poliribosom*. Salinan multipel protein yang identik dihasilkan sewaktu masing-masing ribosom bergerak bersama dan mentranslasikan pesan yang sama (Gambar C-9). Protein yang dibebaskan digunakan di dalam sitosol, kecuali ada beberapa yang berpindah ke nukleus melalui pori inti.

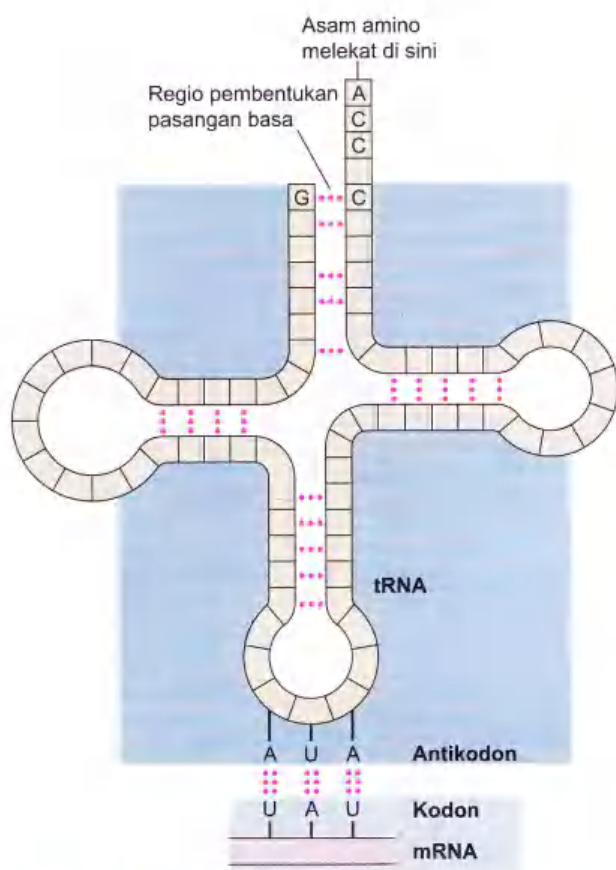
Ingatlah, bahwa berbeda dengan poliribosom sitosol, ribosom-ribosom yang diarahkan untuk berikatan dengan retikulum endoplasma (RE) kasar menyalurkan rantai polipeptidanya yang sedang memanjang ke dalam lumen RE



1. Setelah berikatan dengan sebuah molekul RNA perantara (mRNA), subunit ribosom kecil menyatu dengan subunit besar untuk membentuk ribosom fungsional.
2. RNA transfer (tRNA), yang dimuati oleh asam amino spesifiknya, berikatan dengan mRNA melalui pembentukan pasangan basa komplementer antara antikodon tRNA dan kodon mRNA pertama yang terletak di tempat pengikatan ribosom nomor satu.
3. Molekul tRNA lain melekat ke kodon berikutnya di mRNA yang terletak di tempat pengikatan ribosom kedua.
4. Asam amino dari tRNA pertama diikatkan ke asam amino di tRNA kedua.
5. tRNA pertama terlepas.
6. Molekul mRNA bergeser maju satu kodon (suatu jarak sepanjang sekuens tiga-basa).
7. tRNA bermuatan lainnya masuk dan melekat dengan kodon berikutnya di mRNA, yang kini telah bergerak ke tempat pengikatan ribosom kedua.
8. Asam amino dari tRNA di tempat pengikatan ribosom pertama diikatkan ke asam amino di tempat kedua.
9. Proses ini berlanjut (yaitu, langkah 5 sampai 8 diulang-ulang), dengan rantai polipeptida bertambah panjang sampai tercapai sebuah kodon stop dan rantai polipeptida dibebaskan.

Gambar C-7

Penyusunan ribosom dan translasi protein



Gambar C-8

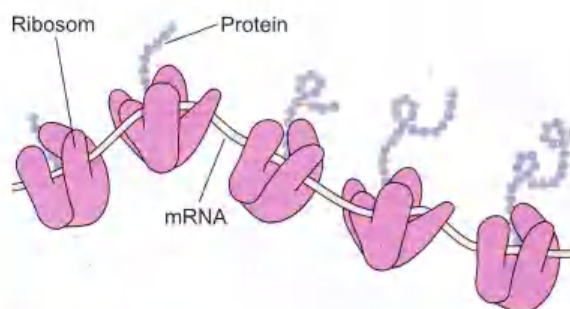
Struktur molekul tRNA. Ujung terbuka molekul tRNA melekat ke asam amino bebas. Lengkung antikodon molekul tRNA melekat ke kodon komplementernya di mRNA.

(lihat h. 26). Protein yang terbentuk kemudian dikemas untuk diekspor keluar sel atau untuk mengganti komponen membran di dalam sel.

■ Kontrol aktivitas gen dan transkripsi protein

Karena setiap sel somatik di tubuh memiliki cetak biru DNA yang sama maka anda dapat beranggapan bahwa semua sel tersebut akan menghasilkan protein-protein yang sama. Namun, yang sebenarnya tidaklah demikian, karena jenis sel yang berbeda mampu mentranskripsikan rangkaian gen yang berbeda sehingga menghasilkan rangkaian protein struktural dan enzimatik yang berbeda pula. Sebagai contoh, hanya sel darah merah yang dapat membentuk hemoglobin, meskipun semua sel tubuh membawa instruksi DNA untuk membentuk hemoglobin. Hanya sekitar 7% sekuens DNA dalam sebuah sel yang pernah ditranskripsikan menjadi mRNA untuk akhirnya diekspresikan sebagai protein spesifik.

Kontrol ekspresi gen melibatkan protein-protein regulatorik gen yang mengaktifkan ("menyalakan") atau menekan ("memadamkan") gen-gen yang menyandi protein spesifik di dalam suatu sel. Berbagai segmen DNA yang tidak menyandi protein struktural dan enzimatik menyandi sintesis protein-protein regulatorik ini. Mekanisme molekular bagai-



Gambar C-9

Poliribosom. Poliribosom terbentuk oleh banyak ribosom yang secara bersamaan mentranslasikan sebuah mRNA.

mana gen-gen regulatorik ini dikontrol pada manusia hanya baru-baru ini mulai dipahami. Pada beberapa keadaan, protein regulatorik dikontrol oleh *gene-signaling factor* yang memadukan beragam aktivitas gen di antara berbagai sel untuk melaksanakan tugas khusus. Kelompok *gene-signaling factor* terbesar yang diketahui pada manusia adalah hormon. Sebagian hormon melaksanakan efek homeostatiknya dengan secara selektif mengubah laju transkripsi gen-gen yang menyandi enzim-enzim yang pada gilirannya berperan mengatalisis reaksi (-reaksi) yang diatur oleh hormon yang bersangkutan. Sebagai contoh, hormon kortisol mendorong pemecahan asam lemak dengan merangsang pembentukan enzim yang mengatalisis perubahan lemak simpanan menjadi asam-asam lemak komponennya. Pada keadaan lain, kerja gen bersifat spesifik waktu; yaitu, gen-gen tertentu diekspresikan hanya pada tahap perkembangan tertentu. Hal ini terutama penting dalam perkembangan masa mudigah.

PEMBELAHAN SEL

Sebagian besar sel dalam tubuh manusia dapat memperbanyak diri, suatu proses yang penting untuk pertumbuhan, penggantian, dan perbaikan jaringan. Laju pembelahan sel sangat bervariasi. Sel-sel di lapisan dalam dinding usus membelah diri setiap beberapa hari untuk mengganti sel-sel yang terus-menerus terkelupas dari permukaan dinding ke dalam lumen saluran cerna. Dengan cara ini, seluruh lapisan dalam usus diganti setiap sekitar tiga hari (lihat h. 680). Pada ekstim yang lain adalah sel saraf, yang secara permanen kehilangan kemampuannya membelah setelah periode tertentu pertumbuhan dan perkembangan janin. Karenanya, jika sel saraf rusak akibat trauma atau penyakit maka sel tersebut tidak dapat diganti (lihat h. 4). Di antara kedua ekstim ini terdapat sel-sel yang jarang membelah kecuali jika dibutuhkan untuk mengganti jaringan yang rusak atau hancur. Faktor-faktor yang mengontrol laju pembelahan sel masih belum dipahami dengan jelas.

■ Mitosis

Ingatlah bahwa pembelahan sel melibatkan dua komponen: pembelahan nukleus dan pembelahan sitoplasma (**sitokine-**

sis) (lihat h. 49). Pembelahan nukleus di sel somatik berlangsung melalui proses **mitosis**, di mana satu set lengkap informasi genetik (yaitu, jumlah diploid kromosom) terdistribusi ke kedua sel anak.

Sel yang dapat membelah memiliki periode mitosis dan periode tidak membelah. Waktu antara dua pembelahan sel dikenal sebagai **interfase**. Karena mitosis berlangsung kurang dari sejam maka sebagian besar sel di tubuh setiap saat berada dalam interfase.

Replikasi DNA dan pertumbuhan sel berlangsung selama interfase dalam persiapan untuk mitosis. Meskipun merupakan suatu proses yang kontinyu namun mitosis memperlihatkan empat fase berbeda: *profase*, *metafase*, *anafase*, dan *telofase* (Gambar C-10).

PROFASE

1. Kromatin memadat dan tampak secara mikroskopis sebagai kromosom. Untai-untai duplikat padat DNA, yang dikenal sebagai *sister chromatids*, tetap menyatu di dalam kromosom di suatu titik yang dinamai *sentromer* (Gambar C-11).
2. Sel-sel mengandung sepasang sentriol, struktur silindris pendek yang membentuk gelendong mitotik selama pembelahan sel (lihat Gambar 2-1, h. 26). Pasangan sentriol memisah, dan sentriol sel anak bergerak ke ujung-ujung sel yang berseberangan, tempat sentriol tersebut membentuk gelendong mitotik yang terbuat dari mikrotubulus di antara keduanya (lihat h. 49).
3. Membran yang mengelilingi nukleus mulai terurai.

METAFASE

1. Membran nukleus lenyap sama sekali.
2. Ke-46 kromosom, yang masing-masing terdiri dari sepasang *sister chromatids*, menyusun diri di garis tengah atau ekuator sel. Setiap kromosom kemudian melekat ke gelendong melalui beberapa serat gelendong yang memanjang dari sentriol ke sentromer kromosom.

ANAFASE

1. Sentromer memisah, mengubah masing-masing pasangan *sister chromatids* menjadi dua kromosom identik, yang berpisah dan bergerak ke kutub gelendong yang berlawanan. Motor molekular menarik kromosom di sepanjang serat gelendong ke arah kutub (lihat h. 45).
2. Pada akhir anafase, terdapat satu set identik 46 kromosom di masing-masing kutub, untuk total 92 kromosom di sel yang segera akan membelah.

TELOFASE

1. Sitoplasma membelah melalui pembentukan dan penge-tatan perlahan suatu cincin kontraktilektin di bagian tengah sel, sehingga terbentuk dua sel anak, masing-masing dengan set diploid kromosom yang lengkap (lihat Gambar 2-21a, h. 49).
2. Serat gelendong terurai.

3. Kromosom terurai menjadi bentuk kromatin dekon-densasi.
4. Terbentuk membran nukleus di masing-masing sel baru.

Pembelahan sel tuntas dengan berakhirnya telofase. Masing-masing sel baru kini masuk ke interfase.

Meiosis

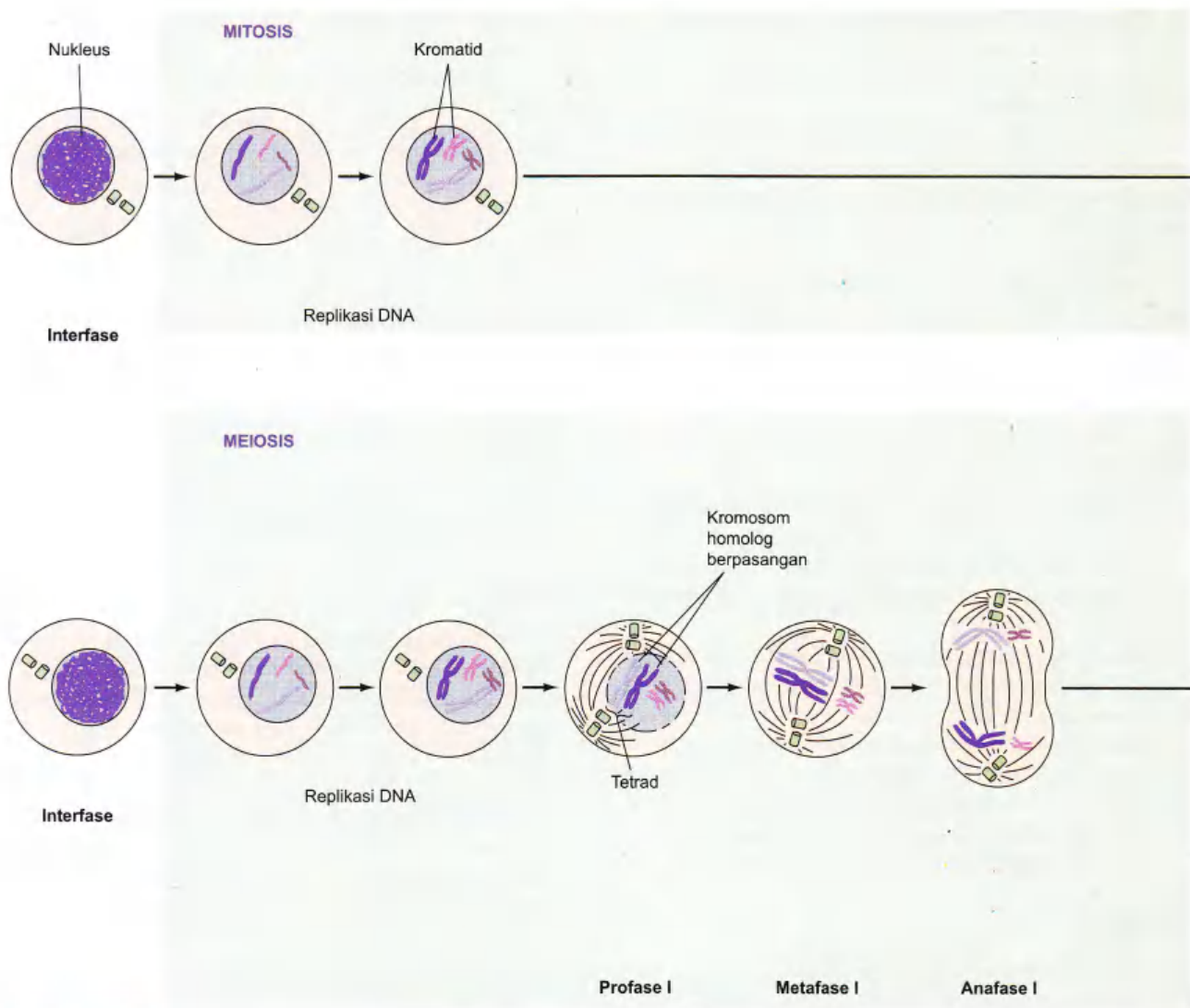
Pembelahan nukleus khusus pada sel germinativum berlangsung melalui **meiosis**, di mana hanya separuh dari set informasi genetik (yaitu, jumlah haploid kromosom) terdistribusi ke masing-masing sel anak. Meiosis berbeda dari mitosis dalam beberapa aspek penting (Gambar C-10). Sel-sel germinativum diploid khusus mengalami satu replikasi kromosom diikuti oleh dua pembelahan nukleus untuk menghasilkan empat sel germinativum haploid.

MEIOSIS I

1. Selama profase pembelahan meiotik pertama, anggota dari masing-masing pasangan homolog kromosom berjajar untuk membentuk suatu **tetrad**, yaitu sekelompok yang terdiri dari empat *sister chromatid* dengan dua kromatid identik di dalam masing-masing anggota pasangan.
2. Proses tukar silang terjadi selama period ini, ketika salinan ibu dan salinan ayah dari masing-masing kromosom membentuk pasangan. **Tukar silang** mencakup pertukaran fisik bahan kromosom antara *nonsister chromatid* di dalam suatu tetrad (Gambar C-12). Proses ini menghasilkan kombinasi-kombinasi kromosom baru dan berperan dalam terbentuknya keberagaman genetik.
3. Selama metafase, 23 tetrad berbaris di ekuator sel.
4. Pada anafase, kromosom-kromosom homolog, yang masing-masing terdiri dari sepasang *sister chromatid* yang menyatu di sentromer, berpisah dan bergerak ke kutub yang berlawanan. Kromosom yang berasal dari ibu dan dari ayah bermigrasi ke kutub yang berlawanan di mana satu anggota dari masing-masing kromosom berpasangan tanpa memandang asalnya semula. Pencampuran genetik ini menghasilkan kombinasi kromosom baru.
5. Selama telofase pertama, sel membelah menjadi dua sel anak. Masing-masing sel mengandung 23 kromosom yang terdiri dari dua *sister chromatid*.

MEIOSIS II

1. Setelah suatu interfase singkat di mana tidak terjadi replikasi lebih lanjut, ke-23 kromosom tak berpasangan berjajar di ekuator, sentromer berpisah, dan *sister chromatid* berpisah untuk pertama kali menjadi kromosom independen yang bergerak ke kutub berlawanan.
2. Selama sitokinesis, masing-masing sel anak yang berasal dari pembelahan meiotik pertama membentuk dua sel



Gambar C-10

Perbandingan proses pada mitosis dan meiosis.

anak baru. Hasil akhir adalah empat sel anak, masing-masing mengandung set haploid kromosom.

Penyatuan sebuah sel sperma haploid dan sel telur haploid menghasilkan zigot (sel telur yang dibuahi) yang mengandung jumlah diploid kromosom. Pembentukan satu individu multisel baru dari zigot berlangsung melalui mitosis dan diferensiasi sel. Karena DNA dalam keadaan normal bereplikasi secara total selama setiap kali pembelahan mitotik, maka semua sel tubuh memiliki agregat molekul DNA yang identik. Variasi struktur dan fungsi di antara berbagai tipe sel terjadi karena perbedaan ekspresi gen.

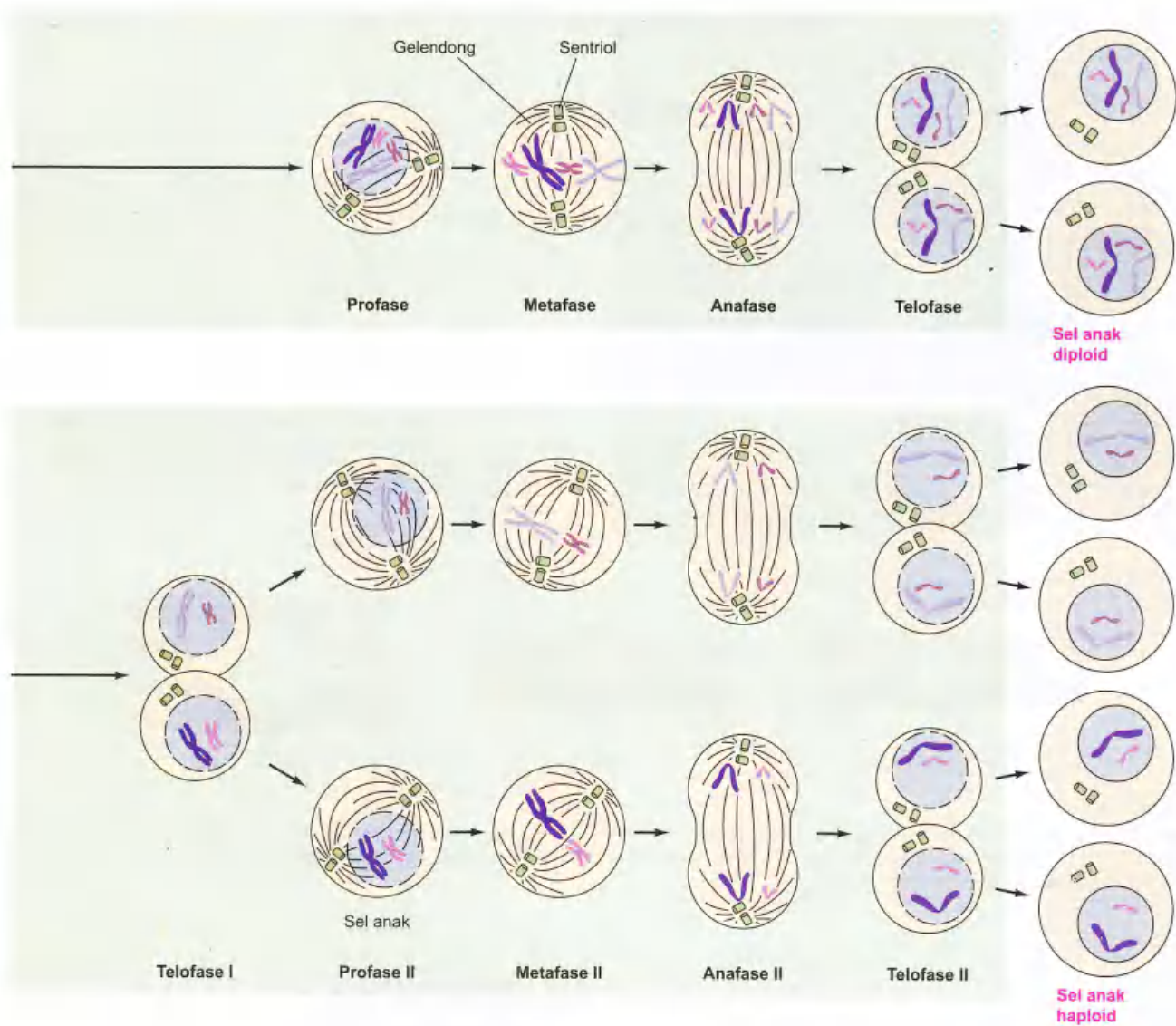
■ Mutasi

Di tubuh diperkirakan terjadi 10^{16} pembelahan sel selama hidup untuk melaksanakan pertumbuhan, perbaikan, dan pertukaran normal sel. Karena lebih dari 3 milyar nukleotida

harus direplikasi selama setiap kali pembelahan, tidaklah mengherankan kadang-kadang terjadi “kesalahan penyalinan”. Setiap perubahan dalam sekuens DNA dikenal sebagai **mutasi titik (gen)**. Mutasi titik terjadi jika sebuah basa secara tidak sengaja diganti, ditambahkan, atau dihilangkan selama proses replikasi.

Jika terjadi penyisipan sebuah basa di posisi yang salah selama replikasi DNA maka kesalahan ini sering dapat diperbaiki oleh suatu sistem “pengoreksi” inheren. Enzim-enzim perbaikan akan mengeluarkan untai yang baru direplikasi kembali ke segmen yang salah, saat pembentukan pasangan basa dipulihkan untuk menghasilkan untai yang tepat. Namun, tidak semua kesalahan dapat dikoreksi.

Mutasi dapat muncul secara spontan hanya karena ketiduran atau terinduksi oleh **mutagen**, yaitu faktor yang meningkatkan laju terjadinya mutasi. Mutagen mencakup berbagai bahan kimia serta radiasi pengion misalnya sinar-X dan radiasi atom. Mutagen mendorong mutasi dengan

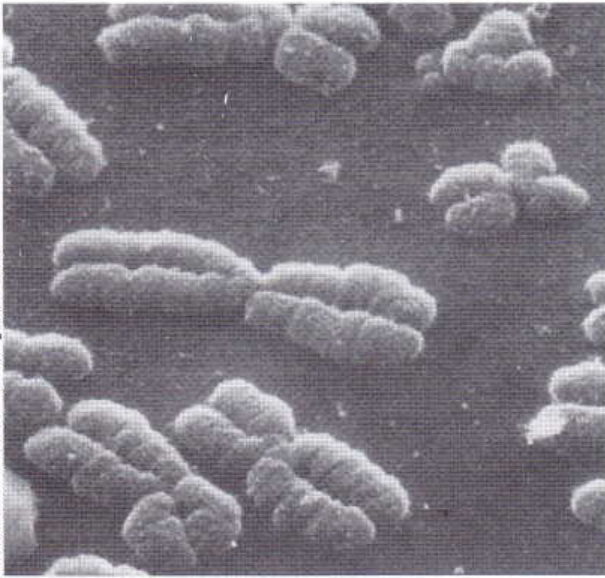


mengubah secara kimiawi kode basa DNA melalui berbagai mekanisme atau dengan menghambat enzim-enzim perbaikan sehingga segmen basa abnormal tidak dapat dipotong.

Suatu mutasi, bergantung pada lokasi dan sifat perubahan dalam kode genetik, dapat (1) tidak menimbulkan efek yang nyata jika mutasi tersebut tidak mengubah regio penting suatu protein sel; (2) merugikan fungsi sel jika mutasi mengganggu fungsi suatu protein penting; (3) menyebabkan kehidupan sel tidak mungkin berlangsung, di mana dalam hal ini sel mati dan mutasi lenyap bersamanya; atau (4) pada kasus yang jarang, terbukti bermanfaat jika terbentuk protein struktural atau enzimatis yang lebih efisien. Jika mutasi terjadi di sel tubuh (**mutasi somatik**), maka hasil akhirnya akan tercermin sebagai perubahan di semua salinan sel di masa mendatang pada orang yang bersangkutan, tetapi mutasi ini tidak akan berlanjut setelah kematian individu tersebut. Sebaliknya, jika mutasi terjadi di sel penghasil sperma atau sel telur (**mutasi sel germinativum**), maka per-

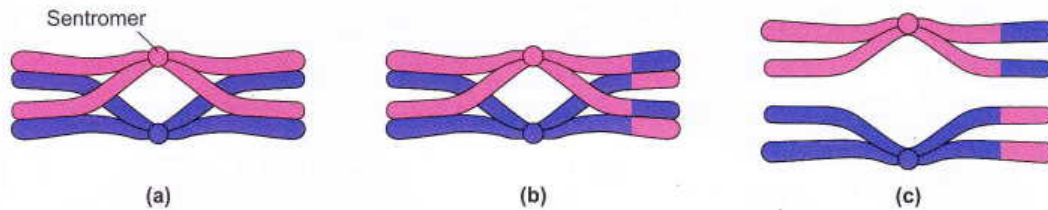
ubahan genetik yang terjadi dapat diwariskan ke generasi-generasi selanjutnya.

Pada kebanyakan kasus, **kanker** terjadi karena beberapa mutasi somatik yang terjadi selama periode waktu tertentu di dalam segmen DNA yang dikenal sebagai **proto-onkogen**. Proto-onkogen adalah gen normal yang produknya penting dalam regulasi pertumbuhan dan pembelahan sel. Gen-gen ini berpotensi berubah menjadi **onkogen** ("gen kanker") yang "giat-berlebihan" dan memicu proliferasi sel tak terkendali khas kanker. Proto-onkogen dapat menjadi gen penyebab kanker akibat beberapa mutasi sekuensial di gen itu sendiri atau oleh perubahan di regio-regio sekitar yang mengatur proto-onkogen. Meskipun jarang, virus tumor dapat menyatu ke dalam cetak biru DNA dan bekerja sebagai onkogen. Selain itu, kanker dapat timbul karena mutasi yang melumpuhkan **gen penekan tumor**, yang secara normal menahan proliferasi sel melalui cara periksa-dan-seimbangkan.



Gambar C-11

Foto mikroskop elektron menunjukkan kromosom manusia pada sebuah sel yang sedang membelah. Kromosom yang bereplikasi tampak sebagai struktur-struktur ganda, dengan *sister chromatid* identik menyatu di bagian tengah di sentromer bersama.



Gambar C-12

Tukar-silang. (a) Selama profase I meiosis, masing-masing pasangan homolog kromosom berjajar untuk membentuk tetrad. (b) Terjadi pertukaran fisik bahan kromosom antara *nonsister chromatid*. (c) Akibat pertukaran silang ini terbentuk kombinasi baru bahan genetik di dalam kromosom.

Prinsip-Prinsip Pemikiran Kuantitatif

Oleh Kim E. Cooper, *Midwestern University*, dan John D. Nagy, *Scottsdale Community College*

PENDAHULUAN

Secara historis, seiring dengan semakin matangnya suatu cabang ilmu pengetahuan, cabang tersebut biasanya menjadi lebih detil dan lebih kuantitatif. Kecenderungan ini semakin nyata terlihat dalam biologi khususnya fisiologi. Namun, sebagian besar mahasiswa kurang nyaman menghadapi cara pemikiran kuantitatif ini. Mahasiswa biasanya cukup mampu melakukan manipulasi mekanisme matematika tetapi mengalami kesulitan menerjemahkan timbal-balik antara kata, konsep, dan persamaan. Lampiran ini dibuat untuk membantu anda agar menjadi lebih mudah menghadapi berbagai persamaan.

MENGAPA PERSAMAAN BERMANFAAT?

Banyak dari apa yang kita lakukan dalam ilmu pengetahuan melibatkan pembuatan hubungan-hubungan fungsional antara berbagai variabel yang terlibat (misalnya, tekanan darah dan kecepatan denyut jantung, laju transpor dan gradien konsentrasi). Persamaan hanyalah suatu cara singkat dan eksak untuk menyatakan hubungan semacam itu. Alat-alat matematika kemudian memungkinkan kita menarik kesimpulan secara sistematis dari hubungan-hubungan tersebut. Matematika adalah suatu kumpulan perangkat yang sangat bermanfaat atau, secara lebih umum, cara berpikir yang sangat bermanfaat. Matematika memungkinkan anda berpikir sangat tepat, dan karenanya jelas, tentang hubungan-hubungan yang rumit. Persamaan dan perhitungan kuantitatif adalah kunci untuk mencapai ketepatan tersebut. Sebagai contoh, suatu perbandingan kuantitatif prediksi-prediksi sebuah teori terhadap hasil pengukuran membentuk dasar dari statistik dan sebagian besar pengujian hipotesis yang menjadi dasar ilmu pengetahuan. Kesimpulan ilmiah tanpa kuantifikasi memadai dan tanpa didukung oleh statistik mungkin tidak lebih dari sekedar opini atau kesan.

Mungkin terlihat janggal jika dikatakan bahwa matematika memungkinkan anda berpikir lebih jernih tentang gagasan-gagasan yang kompleks. Orang yang tidak terbiasa dengan pemikiran matematis sering mengeluh bahwa bahkan hubungan yang sederhana menghasilkan persamaan yang ru-

mit dan bahwa hubungan yang kompleks akan sulit ditelusuri secara matematis. Tentu banyak konsep dasar memerlukan keahlian matematis yang memadai agar dapat dikuasai dengan benar, tetapi konsep-konsep tersebut pada kenyataannya memang tidak sederhana. Namun, yang lebih umum adalah bahwa banyak persamaan sederhana terlihat kompleks karena banyak mahasiswa kurang terlatih dalam bagaimana berpikir tentang persamaan.

BAGAIMANA MEMAHAMI SUATU PERSAMAAN

Dalam bagian ini kita akan membahas langkah pertama, dan sering terlewatkan, dalam berpikir secara kuantitatif. Bagaimana kita mulai memikirkan beberapa persamaan baru yang diberikan kepada kita? Kita mulai dengan membiasakan diri dengan "arti" suatu persamaan. Langkah ini sangat penting jika anda ingin menggunakan persamaan dengan benar. Sebagai contoh spesifik, perhatikan persamaan Nernst (lihat h. 85) untuk kalium. Inilah beberapa bentuk yang akan anda temui di berbagai buku; semuanya pada hakikatnya menyatakan hal yang sama:

$$E_{K^+} = (RT/zF) \log\{[K^+]_{\text{luar}}/[K^+]_{\text{dalam}}\}$$

$$E_{K^+} = (RT/zF) 2,303 \log\{[K^+]_{\text{luar}}/[K^+]_{\text{dalam}}\}$$

$$E_{K^+} = (61 \text{ mV}/z) \log\{[K^+]_{\text{luar}}/[K^+]_{\text{dalam}}\}$$

Bagi banyak mahasiswa persamaan-persamaan ini tampak seperti rangkaian simbol tanpa makna. Apa yang coba dikatakan oleh persamaan-persamaan ini? Mewakili apa mereka? Empat langkah berikut dapat membantu anda merasa nyaman dengan setiap persamaan baru. Cobalah langkah-langkah ini pada persamaan Nernst.

1. Pastikan anda dapat mendefinisikan semua simbol dan mengetahui dimensi dan satuannya. Periksa persamaan akan konsistensi dimensinya.

Salah satu langkah awal adalah mengetahui simbol-simbol apa yang mewakili variabel yang berkaitan dan mana yang merupakan konstanta biasa. Dalam hal ini, semua simbol adalah konstanta kecuali dua.

E_{K^+} adalah potensial Nernst (keseimbangan) untuk kalium. Simbol ini mencerminkan gradien konsentrasi (gaya

difusi) pada satu mol ion kalium. E_{K^+} memiliki dimensi voltase dan biasanya dinyatakan dalam satuan mV. Dimensi ini digunakan sehingga gradien konsentrasi dinyatakan dalam dimensi yang sama dengan yang digunakan untuk gaya-gaya lain yang bekerja pada ion, yaitu, gradien listrik. Pemakaian dimensi yang sama memungkinkan kita membandingkan kedua gaya.

$[K^+]$ mewakili konsentrasi kalium. Dengan huruf bawah “luar”, simbol ini menunjukkan konsentrasi kalium di luar sel. Dengan huruf bawah “dalam”, simbol ini menunjukkan konsentrasi kalium di dalam sel. $[K^+]$ memiliki dimensi konsentrasi dan biasanya dinyatakan dalam satuan mM (milimolar; milimol/liter).

2. Identifikasi variabel yang dependen dan independen. Cobalah cari nilai dan kisaran normal untuk berbagai variabel tersebut. Sebelum melanjutkan diri, kita perlu mendefinisikan variabel “dependen” dan “independen”.

Ingatlah bahwa persamaan mencerminkan hubungan antara berbagai variabel. Setiap kali anda mendengar kata *hubungan*, bayangkan sebuah gambar, seperti pada Gambar D-1, sebagai contoh.

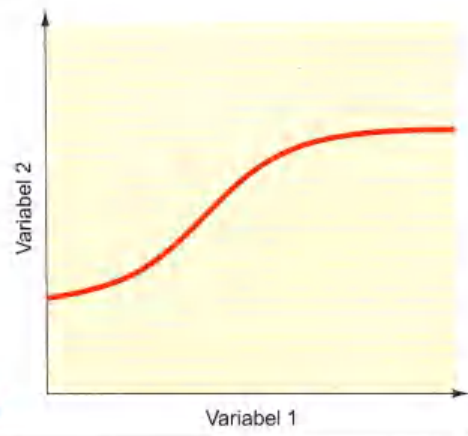
Grafik sering menjadi cara yang baik untuk menggambarkan hubungan dan persamaan. Grafik ini menyatakan bahwa nilai variabel 2 bergantung pada nilai variabel 1. Karena itu, untuk setiap nilai variabel 1 nilai padanannya untuk variabel 2 dapat ditentukan dari grafik tersebut. Dengan kata lain, variabel 1 menentukan nilai variabel 2. Karena variabel 2 bergantung pada variabel 1, maka kita menyebut variabel 2 sebagai *variabel dependen*. Variabel 1, sebaliknya tidak bergantung pada variabel 2, sehingga kita menyebut variabel 1 sebagai *variabel independen*. Jumlah variabel dependen dan independen dapat bervariasi.

Bagaimana kita menentukan variabel mana yang dependen dan mana yang independen? Jawabannya biasanya bergantung pada kausa dan efek: “Efek” adalah variabel dependen dan “kausa” adalah independen. Sebagai contoh, kita mengetahui (lihat Bab, 10 h. 384) bahwa tekanan arteri rerata (TAR) adalah hasil kali curah jantung (CJ) dan resistensi perifer total (RPT); yaitu,

$$TAR = CJ \times RPT$$

TAR terletak di sisi kiri persamaan ini karena kita beranggapan bahwa tekanan arteri rerata dihasilkan oleh curah jantung dan resistensi perifer total. Atau, dengan kata lain, tekanan arteri rerata adalah fungsi dari curah jantung dan resistensi perifer total. Sebagai hubungan sebab-akibat, beranggapan bahwa tekanan arteri rerata “menyebabkan” curah jantung mencapai nilai tertentu tampak terbalik. Karena itu, TAR adalah efek, variabel dependen, dan kita meletakkannya di sisi kiri simbol persamaan. Sebaliknya, CJ dan RPT adalah kausa, variabel independen, dan kita meletakkannya di kanan.

Dalam contoh persamaan Nernst kita, variabel-variabel independen adalah konsentrasi. Variabel dependen adalah potensial Nernst karena kita beranggapan bahwa potensial adalah hasil dari konsentrasi ion. Kita juga mengetahui



Gambar D-1

bahwa E_{K^+} adalah sekitar -90 mV, dan $[K^+]_{\text{luar}}$ dan $[K^+]_{\text{dalam}}$ masing-masing adalah sekitar 5 mM dan 150 mM.

3. Identifikasi konstanta-konstanta dan ketahuilah nilai numeriknya:

- R adalah konstanta gas. Konstanta ini memiliki dimensi energi per mol per derajat suhu dan nilai 8,31 joule/kelvin · mol. Perlu diketahui juga bahwa joule = volt × coulomb.
- T adalah suhu, dengan dimensi suhunya adalah satuan kelvin. Suhu tubuh normal adalah sekitar 37 °C [= 308 kelvin (K)].
- z adalah valensi ion. Valensi adalah muatan suatu ion, termasuk tandanya. Untuk kalium, $z = +1$.
- F adalah konstanta Faraday, yang memiliki dimensi muatan per mol, satuan coulomb per mol, dan nilai 96.500 C/mol.

Lihatlah kembali persamaan Nernst yang disajikan di halaman sebelumnya. Perhatikan bahwa konstanta-konstanta yang baru didefinisikan di atas muncul di dua persamaan pertama tetapi tidak di persamaan ketiga. Pada persamaan ketiga, kuantitas RT/F telah dievaluasi untuk anda, sebagai berikut:

$$\begin{aligned} RT/F &= (8,31 \text{ V} \cdot \text{C/K} \cdot \text{mol})(308\text{K})/(96.500 \text{ C/mol}) \\ &= 26,5 \text{ mV} \end{aligned}$$

Kita mengalikan nilai ini dengan 2,303 untuk mengubah logaritma natural menjadi logaritma berbasis 10. Perhatikan bahwa $26,5 \text{ mV} \times 2,303 = 61 \text{ mV}$.

4. Nyatakan persamaan dengan kata-kata. Ringkaskan persamaan dalam beberapa kalimat sehingga orang lain dapat memahami persamaan tersebut. Jangan sekedar menyebut nama-nama simbol.

Sekedar menyebut nama-nama simbol akan sama artinya dengan mengatakan “Potensial Nernst dihasilkan oleh konstanta kali logaritma rasio konsentrasi ion-ion”. Hal ini memang benar tetapi tidak menambah pemahaman kita. Pernyataan yang lebih disukai kira-kira adalah “Persamaan Nernst memungkinkan kita menghitung gaya yang mendorong ion-ion masuk atau keluar sel melalui difusi”. Hal ini bermanfaat, karena kita dapat membandingkan gaya ini

dengan gaya yang menggerakkan ion masuk dan keluar melalui voltase membran dan melihat mana yang lebih besar sehingga ke arah mana sebenarnya ion-ion bergerak. Gaya dinyatakan dalam satuan listrik sehingga kita dapat membandingkannya dengan voltase membran. Konstanta-konstanta berubah dari konsentrasi menjadi satuan listrik.

Hanya setelah anda memahami apa arti suatu persamaan barulah anda mampu menggunakannya untuk menjawab pertanyaan. Bagian berikutnya akan memberi anda beberapa petunjuk dalam melakukan langkah berikut ini.

BAGAIMANA BERPIKIR DENGAN PERSAMAAN

Sebelum anda dapat menggunakan suatu persamaan untuk membantu anda berpikir, anda perlu mengembangkan beberapa keterampilan dasar. Untungnya, keterampilan-keterampilan tersebut tidak sulit dipelajari.

1. Pastikan anda mengetahui hukum-hukum aljabar dalam memanipulasi variabel di dalam setiap fungsi (misalnya $\sqrt{\quad}$, pangkat, atau log) yang terlibat.

Pada kasus persamaan Nernst, fungsi yang agak sulit adalah logaritma. Anda perlu melihat buku aljabar tingkat universitas jika anda masih samar tentang aturan-aturan dalam menggunakan log atau fungsi lainnya. Sebagai contoh, ada baiknya anda mengetahui bahwa

$$\log \{A\} = -\log \{1/A\}$$

dan bahwa operasi log dilakukan dengan membawanya ke bilangan pokok 10; yaitu,

$$10^{\log(A)} = A$$

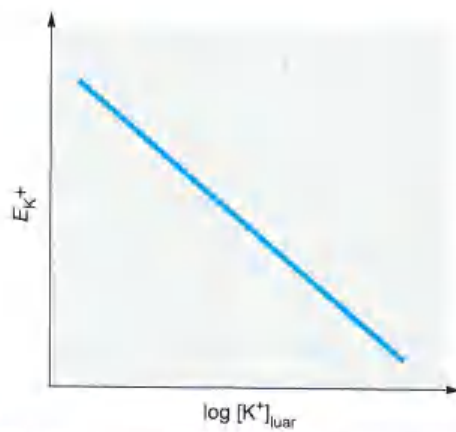
2. Mampu memecahkan setiap variabel berdasarkan variabel lainnya.

Karena hanya terdapat tiga variabel (E_{K^+} , $[K^+]_{\text{dalam}}$, $[K^+]_{\text{luar}}$) maka hanya beberapa pertanyaan yang dapat diajukan. Dua dari tiga variabel harus diberikan, dan anda harus memecahkan yang ketiga. Jika diberikan dua konsentrasi, maka rumus tersebut siap digunakan untuk menghasilkan potensial Nernst. Namun jika yang diberikan adalah potensial Nernst dan satu konsentrasi maka anda harus mampu menghitung konsentrasi yang lain. Cobalah jika anda dapat melakukan ini dan memperoleh dua persamaan berikut:

$$\begin{aligned} [K^+]_{\text{luar}} &= [K^+]_{\text{dalam}} 10^{(E_{K^+}/61\text{mV})} \\ [K^+]_{\text{dalam}} &= [K^+]_{\text{luar}} 10^{(-E_{K^+}/61\text{mV})} \end{aligned}$$

3. Mampu membuat sketsa, paling tidak sebagai perkiraan, ketergantungan setiap variabel terhadap variabel lain.

Kemampuan melakukan hal ini sangat bermanfaat. Pembuatan sketsa membantu anda memperoleh pemahaman tentang persamaan; hal tersebut membantu anda memahami apa yang dimaksudkan oleh persamaan. Karena itu, pembuatan sketsa membantu anda memahami solusi, serta mengatasi masalah. Jika anda menerapkan teknik ini secara konsisten maka anda akan mendapatkan bahwa persamaan jauh



Gambar D-2

lebih sederhana untuk ditangani daripada yang sebelumnya anda perkirakan. Selain itu, pastikan anda dapat menghubungkan sketsa anda dengan pengukuran eksperimental dan situasi fisiologis.

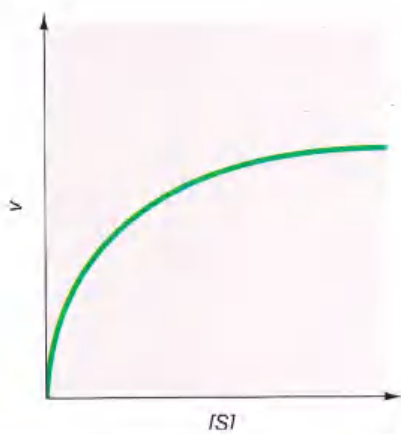
Sebagai contoh, kita dapat menggambar hubungan antara potensial Nernst untuk kalium dan konsentrasi ion kalium eksternal yang diperkirakan oleh persamaan seperti di Gambar D-2. Sketsa ini membuat jelas bahwa potensial Nernst, yang dapat diukur secara fisiologis, seharusnya turun secara linier seiring dengan meningkatnya $\log [K^+]_{\text{luar}}$, yang dapat dikontrol secara eksperimental. Karena itu, sketsa ini menyarankan suatu eksperimen: variasikan $[K^+]_{\text{luar}}$. Jika E_{K^+} tidak menurun secara linier dengan meningkatnya $\log [K^+]_{\text{luar}}$, maka kita akan memiliki kesalahan dalam pemahaman kita. Persamaan Nernst tidak akan menjelaskan situasi yang sebenarnya, seperti yang kita bayangkan seharusnya. Kemajuan-kemajuan ilmiah hampir selalu ditandai oleh kontradiksi seperti itu.

4. Mampu menggabungkan beberapa persamaan untuk menemukan hubungan baru.

Penggabungan potongan-potongan informasi yang terpisah selalu bermanfaat. Pada kenyataannya, sebagian ilmuwan berpendapat bahwa aktivitas inilah yang dilakukan oleh semua ilmuwan. Untuk memadukan pengetahuan bagi diri sendiri, anda harus mampu menggabungkan berbagai hubungan yang telah anda pelajari menjadi kombinasi baru. Hal ini memungkinkan anda memecahkan masalah yang semakin kompleks. Sebagai contoh, perhatikan hubungan berikut:

$$I_{K^+} = G_{K^+} (V_m - E_{K^+})$$

Persamaan ini menjelaskan jumlah ion kalium yang mengalir menembus suatu membran jika terdapat baik gradien konsentrasi (E_{K^+}) maupun gradien listrik (V_m). Persamaan ini dapat dikombinasikan dengan persamaan Nernst untuk kalium guna menjawab pertanyaan berikut. Misalnya V_m , G_{K^+} , dan $[K^+]_{\text{dalam}}$ tetap. Harus berapa konsentrasi ion kalium eksternal agar tidak terjadi fluks netto ion kalium menembus membran? Tidak adanya influks netto mengisyaratkan bahwa $I_{K^+} = 0$. Tetapi jika $G_{K^+} > 0$, $I_{K^+} = 0$ hanya jika potensial membran setara dengan potensial Nernst ($V_m = E_{K^+}$). Karena itu,



Gambar D-3

untuk menjawab pertanyaan ini, kita menetapkan $E_{K^+} = V_m$ dalam persamaan Nernst dan menghitungnya untuk $[K^+]_{\text{luar}}$.

- Mengetahui asumsi dasar persamaan dan batas-batas kesahihannya.

Setiap persamaan berasal dari suatu teori mendasar atau serangkaian pengamatan dan, karenanya, memiliki kisaran kesahihan yang terbatas dan bersandar pada beberapa asumsi. Kegagalan untuk memahami hal sederhana ini sering menyebabkan mahasiswa menerapkan persamaan di luar jangkauan kemampuan persamaan tersebut. Dalam hal ini, meskipun matematikanya dilakukan dengan benar namun hasilnya akan tidak tepat.

Pada kasus persamaan Nernst, faktor-faktor yang terlibat cukup sederhana. Persamaan ini berasal dari suatu teori yang sangat kuat yang dikenal sebagai *termodinamika keseimbangan*, dan karenanya memiliki aplikasi yang sangat luas. Sebagai contoh lain, perhatikan kinetika enzim. Laju katalisis (v) suatu reaksi oleh enzim berkaitan dengan konsentrasi substrat tempat enzim bekerja ($[S]$) oleh persamaan yang disebut hubungan Michaelis-Menton. Grafik hubungan ini dapat dilihat di Gambar D-3.

Namun, hubungan antara kecepatan reaksi dan konsentrasi substrat ini tidak berlaku untuk beberapa enzim ril, misalnya laktat dehidrogenase. Untuk enzim ini, hubungan antara kecepatan reaksi dan konsentrasi substrat digambarkan di Gambar D-4.

Pada konsentrasi substrat yang tinggi, enzim sebenarnya dihambat oleh substrat yang terlalu banyak. Untuk enzim semacam ini, teori Michaelis-Menton, yang berlaku baik untuk $[S]$ rendah, tidak sah untuk $[S]$ tinggi.

PENDEKATAN TERHADAP PEMECAHAN MASALAH

Langkah terakhir adalah menerapkan keterampilan ini untuk memecahkan masalah. Sebagai suatu contoh, hitung konsentrasi kalium yang harus terdapat di dalam sel jika $E_{K^+} = -95 \text{ mV}$ dan cairan interstisium memiliki konsentrasi kalium 4 mM . Cobalah menggunakan prosedur berikut untuk memecahkan masalah ini:

- Ketahui secara jelas apa yang sedang ditanyakan. Sebutkan dengan jelas atau tuliskan.

Soal ini menanyakan konsentrasi kalium di sel, yaitu, $[K^+]_{\text{dalam}}$.

- Tentukan apa yang anda butuhkan untuk mengetahui jawaban pertanyaan tersebut:

Untuk menjawab pertanyaan ini, anda perlu mengetahui E_{K^+} dan $[K^+]_{\text{luar}}$.

- Tentukan informasi apa yang anda perlukan. Apakah itu cukup? Apakah ada faktor relevan atau hubungan lain yang tidak dinyatakan dalam soal? Secara spesifik, apakah anda memerlukan persamaan lain? E_{K^+} disebutkan secara eksplisit dalam soal, tetapi anda harus menerjemahkan kata-kata untuk mengetahui bahwa $[K^+]_{\text{luar}} = 4 \text{ mM}$.

- Manipulasi persamaan dengan aljabar sehingga faktor yang tidak diketahui berada di sisi kiri dan semua yang lain berada di sisi kanan.

Kita sekarang memecahkan persamaan Nernst untuk $[K^+]_{\text{dalam}}$. Hal ini dilakukan di halaman A-37 :

$$[K^+]_{\text{dalam}} = [K^+]_{\text{luar}} 10^{(-E_{K^+}/61 \text{ mV})}$$

Dengan mengisi angka-angka yang telah diketahui kita memperoleh:

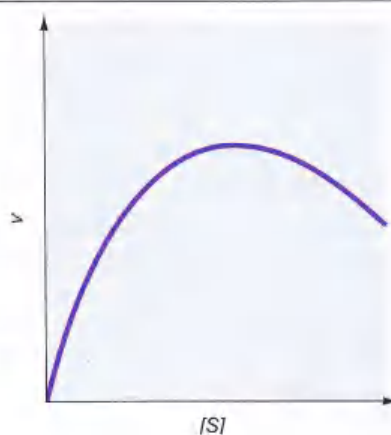
$$\begin{aligned} [K^+]_{\text{dalam}} &= 4 \text{ mM } 10^{(95 \text{ mV}/61 \text{ mV})} \\ &= 4 \text{ mM } 10^{(1,56)} \\ &= 4 \text{ mM } (36,3) \\ &= 145 \text{ mM} \end{aligned}$$

- Apakah dimensi jawaban benar? Jangan melewati langkah ini. Hal ini dapat dengan cepat memberi tahu jika ada yang salah.

Ya, jawabannya adalah dalam mM—dimensi dan satuannya tepat.

- Apakah jawabannya masuk akal?

Ya, nilainya tidak terlalu tinggi atau rendah. Juga, karena ion kalium bermuatan positif, jika konsentrasi kalium di luar sel lebih rendah daripada di dalam sel maka bagian interior sel harus negatif pada keseimbangan pasif, yang memang demikian halnya.



Gambar D-4

Terapkanlah pendekatan terhadap pemecahan masalah yang telah diuraikan terhadap pertanyaan-pertanyaan kuantitatif di bab-bab lain. Ketika anda baru memulai, terapkan pendekatan ini secara formal dan hati-hati. Sebagai contoh, jalankan setiap langkah, dan tuliskan semua seperti yang baru kita lakukan terhadap persamaan Nernst. Setelah beberapa waktu anda mungkin tidak lagi perlu terlalu formal. Juga, seiring dengan kemajuan, anda akan mengembangkan sendiri cara anda dalam memecahkan masalah. Bersiaplah untuk meluangkan waktu dan kesabaran pada beberapa

masalah. Tidak semua jawaban dapat segera muncul. Hal ini normal. Jika anda menghadapi kesulitan, santailah, kembali ke apendiks ini untuk mencari petunjuk, dan kembali pecahkan soal secara hati-hati. Jangan langsung melihat jawaban jika anda mengalami kesulitan menghadapi suatu masalah. Tindakan ini dapat meredakan frustrasi, tetapi anda menyia-nyiakan pengalaman belajar yang bermanfaat bagi diri sendiri. Selain itu, mampu memecahkan masalah yang menantang akan memberi kepuasan tersendiri.

Acuan Teks untuk Fisiologi Olahraga

FITUR DALAM BOKS LEBIH DEKAT DENGAN FISIOLOGI OLAHRAGA PER BAB

- Bab 1** Homeostasis: Dasar Fisiologi
Apa itu Fisiologi Olahraga? h. 12
- Bab 2** Fisiologi Sel
Olahraga Aerobik: Untuk Apa dan Seberapa Banyak? h. 41
- Bab 3** Membran Plasma dan Potensial Membran
Otot yang Aktif “Suka yang Manis-Manis” h. 77
- Bab 5** Susunan Saraf Pusat
Loncat Indah Seperti Angsa atau Terjun Bebas: Ini Tentang Kontrol SSP h. 192
- Bab 6** Susunan Saraf Tepi: Divisi Aferen; Indera Khusus
Gerakan Mengayun ke Belakang dan Ancang-ancang untuk Meloncat: Apa Kesamaannya? h. 202
- Bab 7** Susunan Saraf Tepi: Divisi Eferen
Berkurangnya Massa Otot: Akibat Buruk Penerbangan Luar Angkasa h. 270
- Bab 8** Fisiologi Otot
Apakah Atlet yang Menggunakan Steroid untuk Memperoleh Keunggulan Kompetitif Itu Menang atau Kalah? h. 304
- Bab 9** Fisiologi Jantung
Uji Stres—Apa, Siapa, dan Kapan h. 344
- Bab 10** Pembuluh Darah dan Tekanan Darah
Naik-Turun Hipertensi dan Olahraga h. 411
- Bab 11** Darah
Doping Darah: Lebih Banyak Hal Baik Berarti Lebih Baik? h. 426
- Bab 12** Pertahanan Tubuh
Olahraga: Menguntungkan atau Merugikan bagi Sistem Pertahanan Imun? h. 481
- Bab 13** Sistem Pernapasan
Bagaimana Mengatahui Berapa Banyak Kerja yang Dapat Anda Lakukan? h. 546
- Bab 14** Sistem Kemih
Ketika Protein di Urin Bukan Berarti Penyakit Ginjal h. 594
- Bab 15** Keseimbangan Cairan dan Asam-Basa
Benturan yang Berpotensi Mematikan: Ketika Otot yang Berolahraga Bersaing dengan Mekanisme Pendingin Tubuh dalam Memperebutkan Volume Plasma yang Kurang h. 614
- Bab 16** Sistem Pencernaan
Makan Sebelum Pertandingan: Apa yang Masuk dan Apa yang Keluar? h. 658
- Bab 17** Keseimbangan Energi dan Pengaturan Suhu Tubuh
Apa yang Tidak Dikatakan Timbangan Anda h. 709
- Bab 18** Prinsip-Prinsip Endokrinologi; Kelenjar Endokrin Sentral
Respons Endokrin Terhadap Efek Kombinasi Panas dan Olahraga h. 736

Bab 19 Kelenjar Endokrin Perifer

Osteoporosis: Penyebab Kerapuhan Tulang h. 797-798

Bab 20 Sistem Reproduksi

Ketidakteraturan Haid: Ketika Atlet Wanita Berhenti Haid h. 845

ACUAN FISIOLOGI OLAHRAGA PER TOPIK

Olahraga

dan aklimatisasi terhadap lingkungan panas 614

aerobik dan anaerobik 41, 270

dan aterosklerosis 362

dan pseudonefritis atletik 594

dan *doping* darah 426

respons kardiovaskuler dalam 12, 351, 352, 355, 357, 360, 370, 380-381, 381g, 385, 400, 403, 408, 409t, 410, 411, 564

perubahan selama 12, 408, 409t, 543-544, 544t

dan penyakit paru obstruktif kronik 516

kontrol ventilasi selama 543-544

dan suplemen kreatin 298

distribusi curah jantung selama 380-381, 381g
efek dari,

terhadap suhu tubuh 543, 710, 711, 712, 717

terhadap kepadatan tulang 796, 798

terhadap tekanan darah 408, 409, 411

terhadap produksi karbon dioksida 525, 536-537, 544

terhadap aliran darah koroner 657

terhadap pembentukan sirkulasi kolateral pada jantung 360

terhadap endorfin 211

terhadap lemak tubuh 709

terhadap filtrasi glomerulus 564

terhadap pengambilan glukosa oleh otot selama olahraga 77, 783, 786

terhadap sekresi hormon pertumbuhan 744

terhadap kadar kolesterol-HDL 362

terhadap jantung 351, 352, 355, 357, 400, 408, 409t

terhadap pertahanan tubuh 481

terhadap sekresi insulin 77, 783

terhadap metabolisme antara 792

terhadap tekanan intrapleura 513

terhadap fungsi ginjal 593, 736

terhadap penatalaksanaan diabetes melitus 77, 783, 786

terhadap siklus haid 845

terhadap kecepatan metabolisme 702

terhadap massa otot 270, 302

terhadap pelepasan oksigen dari hemoglobin 531, 532

terhadap penggunaan oksigen 525, 529, 530, 536-537, 544

terhadap kadar glukosa plasma 77, 783, 786

terhadap volume plasma 614, 736

terhadap area permukaan paru 526

terhadap reseptor insulin 77, 783

terhadap sistem pernapasan 403, 507, 510-513, 516, 518, 521, 525, 526, 527-529, 536, 539, 543, 544

terhadap aktifitas simpatis 355, 400, 544

terhadap waktu pertukaran gas di paru 527

terhadap sekresi vasopresin 736, 527

terhadap aliran balik vena 352, 400, 409

terhadap ventilasi 543-544

terhadap kerja pernapasan 516

tipe ketahanan 299

dan pengeluaran energi 702

dan konsumsi oksigen pasca-olah raga yang berlebihan 299, 547

dan pusat olahraga di otak 409

dan rekrutmen transporter glukosa 77, 783

dan refleks Hering-Breuer 539

produksi panas selama 296, 532, 545, 614, 702, 710, 711, 717, 736

dan *high-density lipoproteins* 360

intensitas tinggi 299

di lingkungan yang panas 614, 736

dan hiperpnea 536

dan hipertensi 564

hipertermia pada 296, 545, 710, 717g, 736

dan produksi asam laktat 39, 299, 532, 622, 623, 633

dan konsumsi oksigen maksimal 529, 546

dan asidosis metabolik 299, 633

adaptasi otot terhadap 302

dan kelelahan otot 299

dan tipe serat otot 300

dan hipertrofi otot 302

dan nyeri otot 299

dan obesitas, kekurangan dalam 708

ketersediaan oksigen selama 516, 527, 530, 532, 543-544

dan defisit oksigen 299

PO₂, PCO₂, dan H⁺ selama 537, 543-544

dan makan sebelum pertandingan 658

dan pompa pernapasan 403

dan "*runner's high*" 211

dan pompa otot rangka

dan uji latih jantung 400

dan kecepatan berkeringat 614, 615

dan pengaturan suhu 296, 532, 544, 614, 702, 710, 717, 736

dan kehilangan berat badan 709

Fisiologi olahraga 12, 344, 546

Jawaban untuk Pertanyaan Obyektif di Akhir Bab, Latihan Kuantitatif, Untuk Direnungkan, dan Kasus Klinis

BAB 1 HOMEOSTASIS: DASAR FISILOGI

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 19)

1. e 2. c 3. b 4. B 5. B 6. S 7. jaringan otot, jaringan saraf, jaringan epitel, jaringan ikat 8. sekresi 9. intrinsik, ekstrinsik 10. eksokrin, endokrin, hormon 11. 1.d, 2.g, 3.c, 4.f, 5.j, 6.b, 7.e, 8.h, 9.a, 10.i

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 20)

1. Sistem pernapasan mengeluarkan CO_2 yang diproduksi secara internal ke lingkungan eksternal. Penurunan CO_2 di lingkungan internal menyebabkan penurunan aktivitas respirasi (yaitu bernapas menjadi lebih lambat dan dangkal) sehingga CO_2 yang diproduksi di dalam tubuh dibiarkan terakumulasi dan tidak dikeluarkan secepat normal ke lingkungan luar. CO_2 ekstra yang tertahan di tubuh meningkatkan kadar CO_2 di lingkungan internal ke normal.
2. (b) (c) (b)
3. b
4. sistem pertahanan imun
5. Ketika seseorang melakukan olahraga berat, pusat pengatur suhu di otak akan memberi sinyal yang menyebabkan pelebaran pembuluh darah kulit. Peningkatan aliran darah melalui kulit akan menyalurkan panas tambahan yang dibentuk oleh kontraksi otot ke permukaan tubuh, tempat panas tersebut dikeluarkan ke lingkungan eksternal.

■ Soal Klinis

(Pertanyaan di h. 21)

Hilangnya cairan mengancam kestabilan volume plasma dan tekanan darah normal. Hilangnya getah lambung yang asam

mengancam kestabilan pH yang sesuai di lingkungan cairan internal. Sistem kemih akan membantu memulihkan volume plasma dan pH yang benar dengan mengurangi jumlah air dan asam yang dikeluarkan melalui urin. Sistem pernapasan akan membantu memulihkan pH dengan menyesuaikan laju pengeluaran CO_2 pembentuk asam. Akan terjadi penyesuaian di sistem sirkulasi untuk mempertahankan tekanan darah meskipun terjadi kehilangan cairan. Meningkatnya rasa haus akan meningkatkan asupan cairan untuk membantu memulihkan volume plasma. Perubahan-perubahan kompensatorik di sistem kemih, pernapasan, dan sirkulasi ini, serta sensasi haus, akan diatur oleh dua sistem regulasi, sistem saraf dan sistem hormon. Selain itu, sistem endokrin akan melakukan penyesuaian internal untuk membantu mempertahankan konsentrasi nutrisi dalam lingkungan internal meskipun tidak ada nutrisi baru yang diserap dari saluran cerna.

BAB 2 FISILOGI SEL

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 54)

1. membran plasma 2. organel, sitosol, sitoskeleton 3. asam deoksiribonukleat (DNA), nukleus 4. oksidatif 5. retikulum endoplasma, kompleks Golgi 6. adenosin trifosfat (ATP) 7. S 8. S 9. 1.b, 2.b, 3.a 10. 1.a, 2.a, 3.b, 4.c, 5.c, 6.c, 7.b, 8.c

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 54)

1. b
2. $24 \text{ mol O}_2/\text{hari} \times 6 \text{ mol ATP/mol O}_2 = 144 \text{ mol ATP/hari}$
 $144 \text{ mol ATP/hari} \times 507 \text{ g ATP/mol} \times 73.000 \text{ g ATP/hari}$
 $1000 \text{ g}/2,2 \text{ lb} = 73.000 \text{ g}/x \text{ lb}$
 $1000 \times = 160.600$
 $x = \text{sekitar } 160 \text{ lb}$
3. $144 \text{ mol/hari} (7300 \text{ kJ/mol}) = 1.051.200 \text{ kJ/hari}$
 $(1051 \text{ kilokal/hari})$
4. Sekitar 2/3 air tubuh berada di dalam sel. Karena massa

seorang kira-kira adalah 60% air, maka untuk orang dengan berat 150 pon (68 kg),

$$68 \text{ kg} (0,6)(2/3) = 27,2 \text{ kg}$$

adalah massa air. Anggaplah bahwa 1 ml air tubuh memiliki berat 1 g. Dengan demikian volume total di dalam sel-sel orang tersebut adalah sekitar 27,2 liter. Volume sel rerata adalah

$$4/3 \pi (1 \times 10^{-3} \text{ cm})^3 \approx 4,2 \times 10^{-9} \text{ cm}^3$$

$$= 4,2 \times 10^{-9} \text{ ml}$$

Karena itu, jumlah sel dalam orang 68 kg adalah sekitar 27,2 liter (1000 ml/1 liter) (1 sel/ $4,2 \times 10^{-9}$ ml)

$$= 6,476 \times 10^{12} \text{ sel}$$

5. $150 \text{ mg} (1 \text{ ml}/0,015 \text{ mg}) = 10.000 \text{ ml} (10 \text{ liter})$

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 55)

1. *Chief cells* memiliki retikulum endoplasma kasar yang luas, di mana organel ini berperan membentuk produk sekretori protein sel, yaitu pepsinogen. Karena tidak mengeluarkan produk protein ke eksterior sel maka sel parietal tidak memerlukan banyak retikulum endoplasma kasar.
2. Pada keracunan sianida, aktivitas sel yang bergantung pada pengeluaran ATP tidak dapat berlanjut, misalnya pembentukan senyawa kimia baru, transpor membran, dan kerja mekanis. Ketidakmampuan jantung memompa darah dan kegagalan otot pernapasan melakukan gerakan bernapas akan segera menyebabkan kematian.
3. katalase
4. ATP dibutuhkan untuk kontraksi otot. Otot mampu menyimpan bahan bakar nutrisi dalam jumlah terbatas yang digunakan untuk membentuk ATP. Selama olah raga anaerob, otot menghasilkan ATP dari simpanan nutrisi ini melalui glikolisis, yang menghasilkan dua molekul ATP per molekul glukosa yang diproses. Selama olahraga aerobik, otot dapat menghasilkan ATP melalui fosforilasi oksidatif, yang menghasilkan 36 molekul ATP per molekul glukosa yang diproses. Karena glikolisis menghasilkan ATP secara kurang efisien dari nutrisi maka proses ini cepat menguras simpanan bahan bakar otot yang terbatas, dan ATP tidak lagi dapat diproduksi untuk mempertahankan aktivitas kontraktilitas otot. Sebaliknya, olahraga aerobik dapat dilakukan dalam waktu lama. Fosforilasi oksidatif tidak saja menggunakan bahan bakar nutrisi jauh lebih sedikit untuk menghasilkan ATP tetapi juga dapat menggunakan nutrisi yang disalurkan ke otot oleh darah dan tidak mengandalkan simpanan bahan bakar di otot. Olahraga anaerob yang intens mengalahkan kemampuan tubuh menyalurkan nutrisi ke otot melalui darah sehingga otot harus mengandalkan simpanan bahan bakar dan glikolisis yang tidak efisien sehingga periode olahraga anaerob terbatas sebelum sumber energi terkuras.
5. kulit. Keratin mutan melemahkan sel-sel kulit pasien dengan epidermolisis bulosa sedemikian sehingga kulit

berlepuh sebagai respons terhadap sentuhan ringan sekalipun.

■ Soal Klinis

(Pertanyaan di h. 55)

Beberapa bentuk herediter sterilitas pria yang disebabkan oleh sperma nonmotil dapat ditelusuri ke defek di komponen sitoskeleton flagela sperma. Para pasien ini juga memiliki riwayat sering mengidap penyakit saluran napas karena defek yang sama juga terjadi di silia pernapasan mereka, yang tidak mampu membersihkan mukus dan partikel yang terhirup dari saluran napas.

BAB 3 MEMBRAN PLASMA DAN POTENSIAL MEMBRAN

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 90)

1. S 2. B 3. S 4. B 5. 1.b, 2.b, 3.b, 4.c, 5.a, 6.a, 7.b, 8.a
6. 1.b, 2.a, 3.a, 4.b, 5.a, 6.b, 7.a 7. 1.c, 2.a, 3.b, 4.b, 5.c, 6.a, 7.a, 8.c, 9.b

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 91)

1.
$$E = \frac{61 \text{ mV}}{z} \log \frac{C_0}{C_1}$$

a. $\frac{61 \text{ mV}}{2} \log \frac{1 \times 10^{-3}}{100 \times 10^{-9}} = +122 \text{ mV}$

b. $\frac{61 \text{ mV}}{-1} \log \frac{110 \times 10^{-3}}{10 \times 10^{-3}} = -63,5 \text{ mV}$
2.
$$I_x = G_x (V_m - E_x)$$
$$E_{\text{Na}^+} = 61 \text{ mV} \log \frac{145 \text{ mM}}{15 \text{ mM}} = 60,1 \text{ mV}$$

a. $= 1 \text{ ns} (-70 \text{ mV} - 60,1 \text{ mV})$
 $= 1 \text{ ns} (-130 \text{ mV})$
 $= -130 \text{ pA} (A = \text{amper})$

b. masuk

c. Dengan gradien konsentrasi; dengan gradien listrik
3.
$$V_m = \frac{G_{\text{Na}^+}}{G_T} E_{\text{Na}^+} + \frac{G_{\text{K}^+}}{G_T} E_{\text{K}^+}$$

a. $G_T = 1 \text{ nS} + 5,3 \text{ nS} = 6,3 \text{ nS}$

$$V_m = \frac{1}{6,3} 59,1 \text{ mV} + \frac{5,3}{6,3} (-94,4 \text{ mV})$$
$$= 9,4 \text{ mV} - 79,4 \text{ mV} = -70 \text{ mV}$$

b. $E_{\text{K}^+} = 0 \text{ mV}$; $V_m = 9,4 \text{ mV}$; yi, depolarisasi besar.

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 92)

1. c. Sewaktu Na^+ berpindah dari sisi 1 ke sisi 2 mengikuti penurunan gradien konsentrasinya, Cl^- tetap di sisi 1, tidak mampu menembus membran. Pemisahan muatan yang terjadi menghasilkan potensial membran, negatif di sisi 1 karena ion klorida yang tidak seimbang dan positif di sisi 2 karena ion natrium yang tidak seimbang. Natrium tidak terus-menerus berpindah ke sisi 2 sampai gradien konsentrasinya lenyap karena terbentuknya gradien listrik yang berlawanan.
2. lebih positif. Karena gradien elektrokimia untuk Na^+ mengarah ke dalam, maka potensial membran akan menjadi lebih positif akibat meningkatnya influks Na^+ ke dalam sel jika membran lebih permeabel terhadap Na^+ daripada terhadap K^+ . (Memang, hal inilah yang terjadi selama fase naik potensial aksi jika potensial ambang tercapai; lihat Bab 4).
3. d. transpor aktif. Mendatarinya kurva menunjukkan saturasi molekul pembawa, sehingga transpor yang diperantarai pembawa terlibat. Grafik mengisyaratkan bahwa transpor aktif sedang digunakan dan bukan difusi terfasilitasi, karena konsentrasi bahan di cairan intrasel lebih besar daripada konsentrasi di cairan ekstrasel di semua titik sampai setelah transpor maksimal tercapai. Karena itu, bahan dibawa *melawan* gradien konsentrasi sehingga yang metode transpor sedang digunakan pastilah transpor aktif.
4. transpor vesikular. Antibodi ibu di lumen saluran cerna bayi diserap oleh sel usus oleh pinositosis dan dikeluarkan di sisi berlawanan sel ke cairan interstisium oleh eksositosis. Antibodi diambil dari cairan interstisium usus oleh darah yang mengalir daerah tersebut.
5. bertambah cepat. Selama potensial aksi, Na^+ masuk dan K^+ keluar sel. Potensial aksi yang berulang akhirnya akan "melenyapkan" gradien konsentrasi Na^+ dan K^+ seandainya saja tidak terdapat pompa Na^+/K^+ yang mengembalikan Na^+ yang masuk ke luar dan K^+ yang keluar kembali ke bagian dalam. Memang, laju aktivitas pompa dipercepat oleh peningkatan konsentrasi Na^+ CIS dan K^+ CES yang terjadi akibat aktivitas potensial aksi sehingga pemulihan gradien konsentrasi berlangsung lebih cepat.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 92)

Sewaktu Cl^- dikeluarkan oleh sel usus ke dalam lumen saluran cerna, Na^+ mengikuti secara pasif sesuai gradien listrik yang terbentuk. Air secara pasif mengikuti sekresi garam (Na^+ dan Cl^-) ini melalui proses osmosis. Toksin yang diproduksi oleh patogen kolera menghambat inaktivasi normal cAMP di sel usus sehingga kadar cAMP meningkat. Peningkatan cAMP membuka saluran Cl^- di membran luminal sel-sel ini.

Peningkatan sekresi Cl^- dan kemudian sekresi pasif Na^+ dan air merupakan penyebab diare berat yang menandai kolera.

BAB 4 PRINSIP KOMUNIKASI SARAF DAN HORMON

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 140)

1. B 2. S 3. S 4. S 5. S 6. B 7. *axon hillock* 8. periode refrakter 9. sinaps 10. penjumlahan ruang 11. penjumlahan waktu/temporal 12. konvergensi, divergensi 13. protein G 14. 1.b, 2.a, 3.a, 4.a, 5.b, 6.b 15. 1.b, 2.a, 3.b, 4.a, 5.b, 6.d, 7.a, 8.b, 9.b, 10.c, 11.a, 12.b

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 141)

1. a. $0,6 \text{ m} (1 \text{ dtk}/0,7 \text{ m}) = 0,8571 \text{ dtk}$
b. $0,6 \text{ m} (1 \text{ dtk}/120 \text{ m}) = 0,005 \text{ dtk}$
c. tidak bermielin: 0,8591 dtk; bermielin: 0,007 dtk
d. tidak bermielin: 0,8621 dtk; bermielin: 0,01 dtk
2. Waktu hantaran total untuk akson tunggal adalah $1/60 \text{ dtk}$. Biarkan $v \text{ m/dtk}$ menjadi kecepatan hantaran yang tidak diketahui untuk ketiga neuron. Persamaan kita untuk waktu hantaran total menjadi
$$1/60 \text{ dtk} = (1/v \times 1 \text{ m}) + 0,002 \text{ dtk}$$

Untuk memperoleh v , kita menghitung
$$v \text{ m/dtk} = 1 \text{ m}/(1/60 \text{ dtk} - 0,002 \text{ dtk}) = 68,18 \text{ m/dtk}$$
3. $25 \times 10^{-3} \text{ V} \left[\frac{3,3 \mu\text{S}/\text{cm}^2 (240 \mu\text{S}/\text{cm}^2)}{(3,3 + 240) \mu\text{S}/\text{cm}^2} \right] \log \frac{240(145)}{3,3(4)}$
$$= 25 \times 10^{-3} (11,1361) \text{ V} \times \mu\text{S}/\text{cm}^2 = 0,2784 \mu\text{A}/\text{cm}^2$$

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 141)

1. c. Potensial aksi akan berhenti ketika bertemu di tengah. Sewaktu kedua potensial aksi yang bergerak mendekati satu sama lain mencapai bagian tengah akson, kedua bercak membran yang berdekatan di bagian tengah akan berada dalam periode refrakter, sehingga penjalaran potensial aksi lebih lanjut tidak mungkin berlangsung.
2. Rangsangan sub-ambang akan secara sesaat mendepolarisasi membran tetapi tidak cukup untuk membawa membran ke ambang sehingga tidak akan terjadi potensial aksi. Karena rangsangan yang mencapai ambang akan membawa membran ke ambang, maka potensial aksi akan terjadi. Potensial aksi dengan kekuatan dan durasi yang sama akan terjadi sebagai respons terhadap rangsangan di atas ambang seperti terhadap rangsangan ambang. Karena hukum tuntas-atau-gagal, maka rangsangan melebihi yang

diperlukan untuk membawa membran ke ambang tidak akan menghasilkan potensial aksi yang lebih besar. (Kekuatan stimulus terkode dalam *frekuensi* potensial aksi yang dihasilkan oleh neuron, bukan *ukuran/kekuatan* potensial aksi).

3. Tangan dapat ditarik menjauhi kompor panas oleh fleksi siku yang dilaksanakan oleh penjumlahan PPE di badan sel-sel neuron yang mengontrol otot biceps sehingga neuron-neuron ini mencapai ambang. Potensial aksi yang kemudian terbentuk di neuron-neuron ini akan merangsang kontraksi biceps. Kontraksi bersamaan otot triseps, yang akan melawan fleksi siku, dapat dicegah oleh pembentukan PPI di badan sel-sel neuron yang mengontrol otot ini. PPI ini akan menahan neuron-neuron otot triseps agar tidak mencapai ambang dan melepaskan muatan sehingga triseps tidak terangsang untuk berkontraksi. Lengan dapat dengan sengaja diluruskan meskipun dilakukan penusukan jari yang menimbulkan nyeri dengan sengaja membentuk PPE untuk mengatasi PPI refleksi di badan sel-sel neuron yang mengontrol triseps sementara secara bersamaan menghasilkan PPI untuk mengalahkan PPE refleksi di badan sel neuron-neuron yang mengontrol biceps.
4. Terapi penyakit Parkinson ditujukan untuk memulihkan aktivitas dopamin di nukleus-nukleus basal. Namun, terapi ini dapat menyebabkan aktivitas dopamin yang berlebihan di bagian-bagian otak normal yang juga menggunakan dopamin sebagai neurotransmitter. Aktivitas dopamin yang berlebihan di bagian otak tertentu (*regio limbik*) diperkirakan menjadi salah satu penyebab skizofrenia. Karena itu, gejala-gejala skizofrenia kadang-kadang muncul sebagai efek samping pengobatan penyakit Parkinson.
5. Suatu PPE, karena merupakan potensial berjenjang, menyebar secara makin lama makin berkurang dari tempat inisiasinya di neuron pascasinaps. Jika neuron prasinaps A (dekat *axon hillock* sel pascasinaps) dan neuron prasinaps B (di sisi berlawanan dari badan sel pascasinaps) memulai PPE dengan kekuatan dan frekuensi yang sama, maka PPE dari A akan memiliki kekuatan lebih besar ketika mencapai *axon hillock* daripada PPE dari B. PPE dari B akan mengalami penurunan kekuatan lebih besar sewaktu menjalar lebih jauh sebelum mencapai *axon hillock*, *regio* ambang terendah dan karenanya merupakan tempat inisiasi potensial aksi. Penjumlahan temporal PPE yang lebih besar dari A dapat membawa *axon hillock* ke ambang dan memicu potensial aksi di neuron pascasinaps, sementara penjumlahan temporal PPE yang lebih lemah dari B di *axon hillock* mungkin kurang cukup untuk membawa bagian ini ke ambang. Karena itu, kedekatan suatu neuron prasinaps dengan *axon hillock* dapat membiaskan pengaruhnya pada sel pascasinaps.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 142)

Inisiasi dan penjalaran potensial aksi tidak akan terjadi di saraf yang mendapat anestetik lokal karena terhambatnya

saluran Na^+ oleh anestetik lokal mencegah pembukaan masif saluran Na^+ bergerbang voltase pada potensial ambang. Akibatnya, impuls nyeri (potensial aksi di serat saraf yang membawa sinyal nyeri) tidak akan terbentuk dan menjalar ke otak dan mencapai ambang kesadaran.

BAB 5 SUSUNAN SARAF PUSAT

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 196)

1. S 2. B 3. S 4. S 5. S 6. S 7. konsolidasi 8. habituasi 9. dorsal, ventral 10. reseptor, jalur aferen, pusat integrasi, jalur eferen, efektor 11. 1.c, 2.b, 3.a, 4.a dan b, 5.a, 6.c, 7.c 12. 1.c, 2.d, 3.e, 4.f, 5.a, 6.b

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 197)

1. Hanya hemisfer kiri yang mempunyai kemampuan bahasa. Ketika pembagian informasi antara kedua hemisfer dihambat akibat terputusnya korpus kalosum, maka informasi visual yang hanya disajikan ke hemisfer kanan tidak dapat secara verbal diidentifikasi oleh hemisfer kiri, karena hemisfer kiri tidak menyadari informasi tersebut. Namun, informasi dapat dikenali melalui cara-cara nonverbal, yang mampu dilakukan hemisfer kanan.
2. Insulin yang berlebihan mendorong glukosa dalam jumlah besar masuk ke sel-sel dependen insulin sehingga glukosa darah turun di bawah normal dan otak yang nondependen insulin kurang mendapat pasokan glukosa. Karena itu, otak, yang bergantung pada glukosa sebagai sumber energi, tidak mendapat makanan yang memadai.
3. c. Pukulan keras ke bagian belakang kepala kemungkinan besar mencederai korteks penglihatan di lobus oksipital.
4. Salivasi ketika melihat atau mencium makanan, menekan huruf yang tepat ketika mengetik, dan banyak tindakan yang dilakukan sewaktu mengemudi mobil adalah refleks terkondisi. Anda jelas dapat menyebutkan banyak contoh lain.
5. *Stroke* terjadi jika suatu bagian otak mengalami kekurangan pasokan O_2 dan glukosa yang vital karena pembuluh darah otak yang mendarahi bagian tersebut tersumbat oleh bekuan atau telah pecah. Meskipun obat pelarut bekuan dapat membantu memulihkan aliran darah melalui pembuluh darah yang tersumbat bekuan, obat semacam ini akan berbahaya pada kasus ruptur pembuluh darah otak yang ditambal oleh bekuan. Larutnya bekuan yang menambal pembuluh yang pecah akan menyebabkan kekambuhan perdarahan melalui pembuluh tersebut dan eksaserbasi penyakit.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 197)

Defisit setelah *stroke*—rasa baal dan paralisis parsial di sisi kanan atas tubuh dan ketidakmampuan berbicara—menunjukkan kerusakan di korteks somatosensorik kiri dan korteks motorik primer kiri di regio-regio yang mempengaruhi bagian atas tubuh plus daerah Broca.

BAB 6 SUSUNAN SARAF TEPI: DIVISI AFEREN; INDERA KHUSUS

■ Pertanyaan Objektif

(Pertanyaan di h. 252)

1. rangsangan adekuat 2. transduksi 3. S 4. B 5. B 6. B 7. B 8. S 9. S 10. S 11. 1.d, 2.i, 3.l, 4.j, 5.f, 6.h, 7.b, 8.e, 9.a, 10.g, 11.k, 12.c 12. 1.c, 2.b, 3.a, 4.a, 5.b, 6.b, 7.c, 8.c

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 253)

1. Jalur nyeri lambat memerlukan waktu sekitar (1,3 m) (1 dtk/12 m) = 0,1083 dtk. Jalur cepat memerlukan waktu (1,3 m) (1 dtk/30 m) = 0,0433 dtk. Perbedaannya adalah 0,1083 – 0,0433 dtk = 0,065 dtk = 65 mdtk.
2. a. Jumlah cahaya yang masuk ke mata kira-kira setara dengan luas pupil yang terbuka. Ingatlah bahwa luas lingkaran adalah πr^2 . Misalkan r adalah jari-jari pupil dan A_1 adalah luas pupil semula. Membagi dua garis tengah juga sama dengan membagi dua jari-jari, sehingga luas pupil yang baru adalah

$$\pi \left(\frac{1}{2} r^2 \right) = \frac{1}{4} \pi r^2 = \frac{1}{4} A_1$$

Karena itu, jumlah cahaya yang dibiarkan masuk ke mata adalah seperempat dari jumlah cahaya yang semula masuk.

b. Luas segiempat adalah hw , di mana h adalah tinggi dan w adalah lebar. Membagi dua salah satu dimensi akan membagi dua luas sehingga jumlah cahaya yang dibiarkan masuk ke dalam mata juga menjadi separuhnya.

c. Pupil kucing dapat dianggap lebih tepat. Pikirkanlah tentang pengaturan/penyesuaian kasar dan halus di sebuah mikroskop. Penyesuaian halus menerjemahkan putaran tombol menjadi gerakan tarakan obyek yang jauh lebih kecil daripada penyesuaian kasar.

3. a. Pecahkan yang berikut untuk I :

$$\beta = (10 \text{ dB}) \log_{10} (I/I_0)$$

$$I = I_0 10^{\beta/10} \text{ W/m}^2$$

Karena itu,

$$I_1 = 10^{-12} (10^{20/10}) = 10^{-12} (10^2) = 10^{-10} \text{ W/m}^2$$

$$I_2 = 10^{-12} (10^{70/10}) = 10^{-12} (10^7) = 10^{-5} \text{ W/m}^2$$

$$I_3 = 10^{-12} (10^{120/10}) = 10^{-12} (10^{12}) = 1 \text{ W/m}^2$$

$$I_4 = 10^{-12} (10^{170/10}) = 10^{-12} (10^{17}) = 10^5 \text{ W/m}^2$$

b. Karena logaritma dalam definisi desibel maka intensitas suara meningkat secara eksponensial dalam kaitannya dengan tingkat suara. Kenyataan ini seharusnya telah jelas dari definisi dB yang dipecahkan untuk I . Hasil ini mengisyaratkan bahwa telinga manusia dapat berfungsi baik dalam kisaran intensitas suara yang sangat lebar.

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 254)

1. Nyeri adalah suatu peringatan sadar bahwa sedang atau akan terjadi kerusakan jaringan. Pasien yang tidak mampu merasakan nyeri karena suatu penyakit saraf tidak akan secara sadar melakukan tindakan-tindakan untuk menarik diri atau bagian tubuh dari rangsangan nyeri yang dapat mencegah kerusakan jaringan lebih serius.
2. Dilatasi pupil (midriasis) dapat secara sengaja diinduksi dengan penetasan obat mata baik obat adrenergik (misalnya epinefrin atau senyawa terkait) maupun obat penghambat kolinergik (misalnya atropin atau senyawa terkait). Obat adrenergik menimbulkan midriasis dengan menyebabkan kontraksi otot radial (dilator) iris yang disarafi oleh sistem simpatis. Obat penghambat kolinergik menyebabkan dilatasi pupil dengan menghambat aktivitas parasimpatis ke otot sirkular (konstriktor) iris sehingga kerja otot radial iris yang dikontrol secara adrenergik tidak mendapat imbalan.
3. Defek akan terletak di traktus optikus kiri atau radiasi optika.
4. Penimbunan cairan di telinga tengah yang menyertai infeksi telinga tengah akan menghambat gerakan normal membran timpani, osikulus, dan jendela oval sebagai respons terhadap suara. Getaran semua struktur ini menjadi berkurang akibat adanya cairan sehingga terjadi gangguan pendengaran sementara. Akumulasi kronik cairan di telinga tengah kadang-kadang diatasi dengan pemasangan selang drainase di gendang telinga. Pendengaran dipulihkan ke normal setelah cairan mengalir keluar. Biasanya selang tersebut terlepas sendiri seiring dengan penyembuhan gendang telinga yang mendorong benda asing keluar.
5. Sensasi penciuman berkurang ketika anda menderita pilek meskipun virus pilek tidak secara langsung mengganggu sel reseptor olfaktorius, karena odoran tidak dapat dengan mudah mencapai sel reseptor akibat membengkaknya lapisan membran mukosa saluran hidung dan adanya mukus yang berlebihan.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 254)

Sinkop (pingsan) paling sering terjadi karena berkurangnya penyaluran darah yang mengandung cukup oksigen dan glukosa ke otak. Kemungkinan penyebab mencakup gangguan sirkulasi misalnya gangguan pemompaan oleh jantung atau tekanan darah rendah; penyakit pernapasan yang menyebabkan darah kurang teroksigenasi; anemia, di mana kemampuan darah mengangkut oksigen berkurang; atau penurunan glukosa darah akibat penanganan kadar glukosa darah yang tidak sesuai oleh sistem endokrin. Vertigo, sebaliknya, biasanya terjadi karena disfungsi perangkat vestibulum telinga yang timbul misalnya karena infeksi virus atau trauma, atau gangguan pemrosesan informasi vestibulum oleh saraf seperti contohnya pada tumor otak.

BAB 7 SUSUNAN SARAF TEPI: DIVISI EFEREN

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 273)

1. S 2. B 3. c 4. c 5. simpatis, parasimpatis 6. medula adrenal 7. 1.a, 2.a, 3.a, 4.b, 5.b, 6.b, 7.a 8. 1.a, 2.b, 3.b, 4.b, 5.a, 6.b, 7.a

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 274)

$$1. \tau = \frac{x^2}{2D} = \frac{(200 \text{ nm})^2}{2 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dtk}} \\ = \frac{4 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \cdot \text{dtk}}{2 \times 10^{-5} \text{ cm}^2} \left(\frac{10^8 \text{ cm}^2}{\text{m}^2} \right) = 20 \mu\text{dtk}$$

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 274)

1. Dengan mendorong konstriksi arterioli, epinefrin yang diberikan bersama dengan anestetik lokal mengurangi aliran darah ke bagian yang bersangkutan sehingga membantu obat anestetik bertahan di bagian tersebut tanpa dibawa keluar oleh darah.
2. Tidak. Atropin menghambat efek asetilkolin di reseptor muskarinik tetapi tidak mempengaruhi reseptor nikotinik. Reseptor nikotinik terdapat di *motor end plate* serat-serat otot rangka.
3. Sfingter uretra eksternus yang dikontrol oleh kesadaran terdiri dari otot rangka dan disarafi oleh sistem saraf somatik.
4. Dengan mengganggu aktivitas asetilkolin normal di taut neuromuskulus, α bungarotoksin menyebabkan paralisis

otot rangka, yang akhirnya menyebabkan kematian akibat terhambatnya kontraksi diafragma dan bernapas.

5. Jika neuron-neuron motorik yang mengontrol otot pernapasan, khususnya diafragma, rusak oleh poliovirus atau sklerosis lateral amiotrofik, maka orang yang bersangkutan tidak mampu bernapas dan meninggal (kecuali jika pernapasannya dibantu oleh alat).

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 274)

Obat yang menghambat reseptor β_1 bermanfaat untuk terapi jangka panjang angina pektoris karena obat ini menghambat stimulasi simpatis jantung selama olahraga atau situasi stres emosional. Dengan mencegah peningkatan metabolisme jantung dan karenanya menghambat peningkatan kebutuhan akan penyaluran oksigen ke otot jantung selama keadaan-keadaan tersebut, penghambat beta dapat mengurangi frekuensi dan keparahan serangan angina.

BAB 8 FISILOGI OTOT

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 322)

1. S 2. S 3. B 4. B 5. S 6. S 7. alfa, gama 8. konsentrik, eksentrik 9. atrofi denervasi, atrofi *disuse* 10. b 11. a, b, e 12. 1.c, 2.g, 3.d, 4.e, 5.b, 6.a, 7.f 13. 1.b, 2.b, 3.a, 4.a, 5.a, 6.b

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 323)

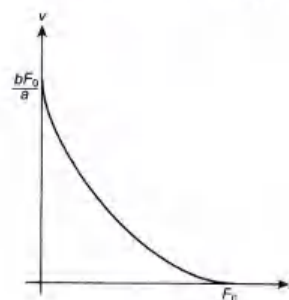
1. a. Untuk atlet akhir pekan, rasio tuas adalah 70 cm/9 cm. Sehingga kecepatan di ujung lengan adalah 2,6 m/dtk $(70/9) = 20,2 \text{ m/dtk}$ (sekitar 45 mph).
b. Untuk pemain bola profesional, rasio tuas adalah 90 cm/9 cm. Sehingga

$$10x = 85 \text{ mph}$$

$$x = 8,5 \text{ mi/jam} (1609 \text{ m/mi}) (1 \text{ jam}/3600 \text{ dtk})$$

$$= 3,8 \text{ m/dtk}$$

2. Kurva gaya-kecepatan adalah sebagai berikut:



a. Bentuk kurva menunjukkan bahwa diperlukan waktu untuk menghasilkan gaya dan bahwa semakin besar gaya yang terbentuk semakin banyak waktu yang dibutuhkan.
b. Kecepatan maksimal tidak akan berubah jika F_0 ditingkatkan, tetapi otot mampu mengangkat lebih berat atau menghasilkan gaya lebih besar. Beban maksimal tidak akan meningkat ketika laju pendauran jembatan silang meningkat, tetapi otot akan mampu mengangkat beban ringan lebih cepat. Jika ukuran otot meningkat maka b meningkat, dan keseluruhan kurva bergeser ke atas dalam kaitannya dengan sumbu v.

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 324)

1. Dengan meningkatkan beban pada jantung untuk mempertahankan peningkatan penyaluran O_2 dan nutrien ke otot rangka maka olahraga aerobik teratur memicu perubahan di otot jantung yang memungkinkan otot tersebut menggunakan O_2 secara lebih efisien, misalnya peningkatan jumlah kapiler yang mendarahi otot jantung. Sebaliknya, olahraga intens yang dilakukan dalam waktu singkat, misalnya latihan mengangkat beban tidak memicu efisiensi jantung. Karena jenis latihan ini mengandalkan glikolisis anaerob untuk membentuk ATP maka tidak terjadi peningkatan beban pada jantung untuk menambah penyaluran darah ke otot yang sedang bekerja.
2. Lengan gaya pada tuas adalah 4 cm, dan lengan beban adalah 28 cm untuk rasio tuas 1:7 (4 cm:28 cm). Karena itu, untuk mengangkat tumpukan buku 8 kg dengan satu tangan, anak harus menghasilkan gaya ke atas di otot biceps sebesar 56 kg. (Dengan rasio tuas 1:7, otot harus menghasilkan gaya tujuh kali lipat daripada beban; $7 \times 8 \text{ kg} = 56 \text{ kg}$).
3. Panjang filamen halus diwakili oleh jarak antara garis Z dan tepi zona H yang berdekatan. Jarak ini tetap sama pada miofibril dalam keadaan berkontraksi atau melemas sehingga diambil kesimpulan bahwa panjang filamen tipis tidak berubah sewaktu kontraksi otot.
4. Latihan resistensi intensitas tinggi yang bersifat anerob, singkat, dan berulang dianjurkan untuk atlet ski turun bukit. Dengan mendorong hipertrofi serat-serat glikolitik cepat, latihan semacam ini menyebabkan otot cepat beradaptasi terhadap aktivitas-aktivitas yang memerlukan kekuatan besar dalam waktu singkat, misalnya gerakan menurun bukit yang cepat dan kuat. Sebaliknya, latihan aerobik reguler akan lebih bermanfaat bagi atlet ski lintas alam. Olahraga aerobik memicu perubahan metabolik di dalam serat-serat oksidatif yang memungkinkan otot menggunakan O_2 secara lebih efisien. Perubahan-perubahan ini, yang mencakup peningkatan mitokondria dan kapiler di dalam serat-serat oksidatif, menyebabkan otot lebih mampu bertahan terhadap aktivitas berkepanjangan ski lintas alam tanpa mengalami kelelahan.

5. Karena tempat kontrol volunter untuk mengatasi refleks berkemih terletak di sfingter uretra eksternus dan bukan kandung kemih maka sfingter uretra eksternus haruslah otot rangka, yang disarafi oleh sistem saraf somatik yang berada di bawah kontrol kesadaran, dan kandung kemih haruslah otot polos, yang disarafi oleh sistem saraf otonom yang tidak berada di bawah kontrol kesadaran. Satu-satunya jenis lain otot yang bersifat involunter selain otot polos adalah otot jantung, yang hanya terdapat di jantung. Karena itu, kandung kemih haruslah otot polos, bukan otot jantung.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 324)

Otot-otot di tungkai yang terimobilisasi mengalami atrofi *disuse*. Dokter atau ahli terapi fisik dapat menganjurkan latihan-latihan tipe resistensi yang secara spesifik menggunakan otot-otot atrofik tersebut untuk membantu memulihkan ukuran otot ke normal.

BAB 9 FISIOLOGI JANTUNG

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 365)

1. bradikardia, takikardia 2. adenosin 3. diskus interkalaris, desmosom, taut celah 4. S 5. B 6. S 7. S 8. d 9. e 10. d 11. 1.a, 2.e, 3.f, 4.d, 5.b, 6.c 12. AV, sistol, semilunar, diastol 13. lebih kecil daripada, lebih besar daripada, lebih kecil daripada, lebih besar daripada, lebih kecil daripada

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 366)

1. $CJ = FJ \times IS$
 $35 \text{ liter/mnt} = FJ \times 0,07 \text{ liter}$
 $FJ = (35 \text{ liter/mnt}) / (0,07 \text{ liter}) = 500 \text{ kali/mnt}$
 Laju ini secara fisiologis tidak mungkin
2. $VSA = VDA - IS$
 $= 125 \text{ ml} - 85 \text{ ml}$
 $= 40 \text{ ml}$

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 366)

1. Karena, pada kecepatan denyut jantung tertentu, interval antara denyut prematur dan denyut normal berikutnya lebih lama daripada interval antara denyut-denyut normal maka jantung terisi untuk waktu yang lebih lama setelah denyut prematur sebelum periode kontraksi berikutnya dan pengosongan dimulai. Karena waktu pengisian lebih lama maka volume diastolik akhir lebih besar dan, menurut hukum Frank-Starling jantung, isi sekuncup berikutnya juga akan meningkat.

- Jantung atlet terlatih lebih kuat dan mampu memompa darah secara lebih efisien sehingga isi sekuncup istirahat lebih besar daripada orang yang tidak terlatih. Sebagai contoh, jika isi sekuncup istirahat atlet berjantung kuat adalah 100 ml maka kecepatan denyut jantung istirahat hanya 50 kali/mnt menghasilkan curah jantung istirahat yang normal yaitu 5000 ml/mnt. Sebaliknya, orang yang tidak terlatih dengan isi sekuncup istirahat sebesar 70 ml harus memiliki kecepatan denyut jantung sebesar 70 kali/mnt agar curah jantung istirahatnya setara.
- Arah aliran melalui suatu duktus arteriosus paten adalah kebalikan dari aliran yang terjadi melalui saluran ini selama masa janin. Pada duktus arteriosus paten, sebagian darah yang ada di aorta dialihkan ke dalam arteri pulmonalis, karena setelah lahir, tekanan aorta lebih besar daripada tekanan arteri pulmonalis. Aliran abnormal ini menghasilkan "murmur mesin", yang terdengar sepanjang siklus jantung tetapi lebih jelas selama sistol dan kurang intens selama diastol. Karena itu, murmur timbul dan hilang seiring tiap denyut jantung, berbunyi seperti sebuah mesin cuci ketika pengaduknya berputar maju-mundur. Murmur terdapat di sepanjang siklus jantung karena perbedaan tekanan antara aorta dan arteri pulmonalis tetap ada selama sistol dan diastol. Murmur lebih intens selama sistol karena lebih banyak darah yang dialihkan melalui duktus arteriosus paten akibat lebih besarnya perbedaan tekanan antara aorta dan arteri pulmonalis selama sistol ventrikel daripada selama diastol ventrikel. Biasanya tekanan aorta sistolik adalah 120 mm Hg, dan tekanan arteri pulmonalis sistolik adalah 24 mm Hg, dengan perbedaan tekanan 96 mm Hg. Sebaliknya, tekanan aorta diastol normalnya adalah 80 mm Hg dan tekanan arteri pulmonalis diastolik adalah 8 mm Hg, dengan perbedaan tekanan 72 mm Hg.
- Jantung cangkakan yang tidak memiliki persarafan apapun menyesuaikan curah jantung untuk memenuhi kebutuhan tubuh yang berubah-ubah dengan kontrol intrinsik (mekanisme Frank-Starling) dan pengaruh hormon ekstrinsik, misalnya efek epinefrin pada kecepatan dan kekuatan kontraksi jantung.
- Pada blok cabang-berkas kiri, ventrikel kanan menjadi terdepolarisasi lebih cepat daripada ventrikel kiri. Akibatnya, ventrikel kanan berkontraksi sebelum ventrikel kiri, dan katup AV kanan dipaksa menutup sebelum katup AV kiri tertutup. Karena kedua katup AV tidak menutup berbarengan maka bunyi jantung pertama terdengar "terpisah"; yaitu, dapat dideteksi dua suara terpisah yang berdekatan karena penutupan katup AV kiri tertinggal dari penutupan katup AV kanan.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 367)

Diagnosisnya kemungkinan besar adalah fibrilasi atrium. Keadaan ini ditandai oleh depolarisasi atrium yang cepat,

ireguler, dan tak terkoordinasi. Banyak dari depolarisasi ini mencapai nodus AV pada saat nodus tersebut tidak berada dalam periode refrakternya sehingga sering terjadi depolarisasi ventrikel dan peningkatan kecepatan denyut jantung. Namun, karena impuls mencapai nodus AV secara kacau maka irama ventrikel dan karenanya irama jantung juga sangat ireguler serta cepat.

Pengisian ventrikel hanya sedikit berkurang meskipun terdapat kenyataan bahwa atrium yang mengalami fibrilasi tidak mampu memompa darah karena sebagian besar pengisian ventrikel terjadi selama diastol sebelum kontraksi atrium. Karena denyut jantung kacau maka rentang waktu antara denyut-denyut ventrikel, yang digunakan untuk mengisi ventrikel bervariasi. Namun, sebagian besar pengisian ventrikel terjadi pada awal diastol ventrikel setelah katup AV pertama kali terbuka sehingga meskipun periode pengisian mungkin memendek namun tingkat pengisian mungkin mendekati normal. Hanya jika periode pengisian ventrikel berlangsung sangat singkat barulah pengisian ventrikel berkurang secara substansial.

Pada fibrilasi atrium, curah jantung, yang bergantung pada isi sekuncup dan kecepatan denyut jantung, biasanya tidak terpengaruh secara bermakna. Karena pengisian ventrikel hanya sedikit berkurang selama sebagian besar siklus jantung, maka isi sekuncup, seperti ditentukan oleh mekanisme Frank-Starling, juga hanya sedikit berkurang. Hanya jika periode pengisian ventrikel sangat singkat dan serat-serat jantung beroperasi di ujung bawah kurva panjang-regangan barulah kontraksi ventrikel melemah. Jika kontraksi ventrikel menjadi terlalu lemah maka isi sekuncup kecil atau tidak ada. Namun, selama sebagian besar siklus jantung penurunan ringan isi sekuncup sering ditutupi oleh peningkatan kecepatan denyut jantung sehingga curah jantung biasanya normal. Selain itu, jika tekanan darah arteri rerata turun akibat berkurangnya curah jantung maka terjadi peningkatan stimulasi simpatis ke jantung akibat refleksi baroreseptor yang membantu memulihkan curah jantung ke normal dengan menggeser kurva Frank-Starling ke kiri.

Pada siklus-siklus ketika kontraksi ventrikel terlalu lemah untuk menyempitkan cukup darah hingga menghasilkan nadi pergelangan yang dapat diraba, jika kecepatan jantung diukur secara langsung, baik dengan iktus kordis atau melalui EKG, dan kecepatan nadi diukur secara bersamaan di pergelangan tangan, maka kecepatan jantung akan melebihi kecepatan nadi, menghasilkan defisit denyut.

BAB 10 PEMBULUH DARAH DAN TEKanan DARAH

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 417)

1. B 2. S 3. S 4. B 5. B 6. a, c, d, e, f 7. B 8. 1.b, 2.a, 3.a, 4.b, 5.a, 6.a 9. 1.b, 2.b, 3.a, 4.a, 5.a, 6.a, 7.b, 8.a, 9.a, 10.a, 11.b, 12.a, 13.b

■ Pertanyaan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 418)

1. $(120 \text{ mm Hg}) / (30 \text{ liter/mnt}) = 4 \text{ PRU}$
2. a. $90 \text{ mm Hg} + (180 \text{ mm Hg} - 90 \text{ mm Hg}) / 3 = 120 \text{ mm Hg}$
b. Karena faktor-faktor lain yang bekerja pada dinding kapiler, misalnya tekanan osmotik koloid plasma biasanya tidak berubah seiring usia, maka dapat diperkirakan bahwa cairan keluar dari kapiler ke dalam jaringan akibat peningkatan tekanan darah kapiler.
3. sistemik: $(95 \text{ mm Hg}) / (19 \text{ PRU})$
 $= 95 \text{ mm Hg} / (19 \text{ mm Hg/liter/mnt}) = 5 \text{ liter/mnt}$
paru: $(20 \text{ mm Hg}) / (4 \text{ PRU}) = 5 \text{ liter/mnt}$
4. c

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 418)

1. *Stocking* penopang elastik meningkatkan tekanan eksternal pada vena-vena yang ada di tungkai untuk menghasilkan gradien tekanan yang mendorong aliran balik vena ke jantung dan memperkecil pembengkakan yang akan terjadi akibat retensi cairan di ekstremitas.
2. a. 125 mm Hg
b. 77 mm Hg
c. 48 mm Hg $(125 \text{ mm Hg} - 77 \text{ mm Hg} = 48 \text{ mm Hg})$
d. 93 mm Hg $[77 + 1/3(48) = 77 + 16 = 93 \text{ mm Hg}]$
e. Tidak; tidak ada darah yang mampu melalui arteri brakhialis sehingga tidak ada suara yang terdengar.
f. Ya; darah akan mengalir melalui arteri brakhialis ketika tekanan arteri antara 118 dan 125 mm Hg dan tidak akan mengalir ketika tekanan arteri turun di bawah 118 mm Hg. Turbulensi yang tercipta oleh aliran darah intermiten ini akan menimbulkan bunyi.
g. Tidak; darah akan mengalir secara kontinyu melalui arteri brakhialis secara laminar sehingga tidak akan terdengar bunyi.
3. Teman sekelas tersebut tampaknya pingsan karena kurangnya darah yang mengalir ke otak akibat terkumpulnya darah di ekstremitas bawah karena diam berdiri untuk waktu yang lama. Ketika orang pingsan dan berbaring dalam posisi horizontal maka darah yang terkumpul akan dengan cepat kembali ke jantung, memperbaiki curah jantung dan aliran darah ke otak. Mencoba membangkitkan orang tersebut akan kurang bermanfaat, sehingga teman sekelas yang mencoba membuatnya berdiri perlu dinasehati agar orang tersebut dibiarkan berbaring sampai ia sadar sendiri.
4. Obat tersebut tampaknya menyebabkan otot polos arteriol melemas dengan menyebabkan pelepasan suatu mediator kimiawi vasoaktif lokal dari sel endotel yang memicu relaksasi otot polos di bawahnya.
5. a. Karena pengaktifan reseptor α_1 -adrenergik di otot polos vaskular menyebabkan vasokonstriksi, maka penghambatan reseptor α_1 -adrenergik akan mengurangi va-

sokonstriksi sehingga resistensi perifer total dan tekanan darah arteri berkurang.

b. Karena pengaktifan reseptor β_1 -adrenergik, yang terutama terdapat di jantung, meningkatkan kecepatan dan kekuatan kontraksi jantung maka obat-obat yang menghambat reseptor β_1 -adrenergik akan mengurangi curah jantung dan karenanya, tekanan darah arteri, dengan mengurangi kecepatan dan kekuatan denyut jantung.

c. Obat yang secara langsung melemaskan otot polos arteriol menurunkan tekanan darah arteri dengan mendorong vasodilatasi arteriol dan menurunkan resistensi perifer total.

d. Obat diuretik mengurangi volume plasma, sehingga menurunkan tekanan darah arteri, dengan meningkatkan pengeluaran urin. Garam dan air yang secara normal ditahan dalam plasma akan diekskresikan di urin.

e. Karena aktivitas simpatis mendorong vasokonstriksi arteriol generalisata sehingga meningkatkan resistensi perifer total dan tekanan darah arteri, maka obat-obat yang menghambat pelepasan norepinefrin dari ujung saraf simpatis akan menurunkan tekanan darah dengan mencegah efek vasokonstriksi ini.

f. Demikian juga, obat yang bekerja di otak untuk menurunkan tonus simpatis akan menurunkan tekanan darah dengan menghambat efek aktivitas simpatis pada peningkatan vasokonstriksi arteriol serta peningkatan resistensi perifer total dan tekanan darah arteri.

g. Obat yang menghambat saluran Ca^{2+} mengurangi masuknya Ca^{2+} ke dalam sel otot polos pembuluh darah dari CES sebagai respons terhadap masukan eksitatorik. Karena tingkat aktivitas kontraktile sel otot polos vaskular bergantung pada konsentrasi Ca^{2+} sitosol maka obat yang menghambat saluran Ca^{2+} mengurangi aktivitas kontraktile sel-sel ini dengan mengurangi masuknya Ca^{2+} dan menurunkan konsentrasi Ca^{2+} sitosol. Resistensi perifer total dan karenanya, tekanan darah arteri, berkurang akibat berkurangnya aktivitas kontraktile arteriol.

h. Obat yang mengganggu produksi angiotensin II akan menghambat pengaktifan jalur hormon yang mendorong penghematan garam dan air (sistem renin-angiotensin-aldosteron). Akibatnya, lebih banyak garam dan air yang keluar di urin dan lebih sedikit cairan yang ditahan di plasma. Penurunan volume plasma yang terjadi menyebabkan turunnya tekanan darah arteri.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 419)

Peningkatan abnormal kadar epinefrin yang terjadi pada feokromositoma menyebabkan hipertensi sekunder dengan (1) meningkatkan kecepatan denyut jantung; (2) meningkatkan kontraktilitas jantung, yang meningkatkan isi sekuncup; (3) menyebabkan vasokonstriksi vena, yang menambah aliran balik vena dan karenanya isi sekuncup melalui mekanisme Frank-Starling; dan (4) menyebabkan vasokonstriksi arteriol,

yang meningkatkan resistensi perifer total. Meningkatnya kecepatan denyut jantung dan isi sekuncup menyebabkan peningkatan curah jantung. Peningkatan curah jantung dan peningkatan resistensi perifer total menyebabkan peningkatan tekanan darah arteri.

BAB 11 DARAH

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 442)

1. limfosit 2. B 3. B 4. S 5. S 6. B 7. hati 8. d 9. a 10. 1.a, 2.b, 3.g, 4.e, 5. d, 6.h, 7.f, 8.f, 9.c 11. 1.e, 2.c, 3.g, 4.b, 5.h, 6.a, 7.f, 8.d

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 442)

1. a. $(15 \text{ g})/(100 \text{ ml}) = (150 \text{ g/liter})$
 $(150 \text{ g/liter}) \times (1 \text{ mol}/66 \times 10^3 \text{ g}) = 2,27 \text{ mM}$
b. $(2,27 \text{ mM}) \times (4 \text{ O}_2/\text{Hb}) = 9,09 \text{ mM}$
c. $(9,09 \times 10^{-3} \text{ mol O}_2/\text{liter darah})$
 $\times (22,4 \text{ liter O}_2/\text{l mol O}_2) = 204 \text{ ml O}_2/\text{liter darah}$
2. Darah normal mengandung $5 \times 10^9 \text{ SDM/ml}$
Volume darah normal adalah 5 liter
Karena itu, seseorang yang normal memiliki $(5 \times 10^9 \text{ SDM/ml}) \times (5000 \text{ ml}) = 25 \times 10^{12} \text{ SDM}$.
Hematokrit normal (Ht) adalah 45%, sementara pengidap anemia memiliki Ht 30%
Hal ini mencerminkan hilangnya $1/3 \text{ SDM}$, yaitu $8,3 \times 10^{12} \text{ SDM}$. Jika SDM diproduksi dengan kecepatan $3 \times 10^6 \text{ SDM/dtk}$, maka waktu untuk memulihkan Ht adalah $8,3 \times 10^{12} \text{ SDM}/(3 \times 10^6 \text{ SDM/dtk}) = 2,77 \times 10^6 \text{ dtk} = 32 \text{ hari}$. Karena itu, diperlukan waktu sekitar sebulan untuk mengganti kehilangan SDM akibat perdarahan sebesar ini.
3. $v = 1,5 \times \exp(2h)$; hitung v untuk $h = 0,4$ dan $h = 0,7$
Jika $h = 0,4$, $v = 1,5 \times \exp(0,8) = 3,3$
Jika $h = 0,7$, $v = 1,5 \times \exp(1,4) = 6,1$
 $6,1/3,3 = 1,85$, yaitu peningkatan 85% dalam kekentalan.
Karena resistensi berbanding lurus dengan viskositas maka resistensi juga akan meningkat sebesar 85%.

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 443)

1. Tidak, anda tidak dapat menyimpulkan bahwa seseorang dengan hematokrit 62 jelas mengidap polisitemia. Dengan sampel darah lengkap 62%-nya terdiri dari eritrosit (angka normalnya 45%), jumlah eritrosit dibandingkan dengan volume plasma jelas meningkat. Namun, orang tersebut mungkin menderita polisitemia, di mana jumlah eritrosit sangat tinggi, atau mungkin mengalami dehidrasi, di mana jumlah eritrosit normal

namun terkonsentrasi dalam volume plasma yang lebih rendah daripada normal.

2. Jika gen-gen yang menentukan sintesis hemoglobin F janin dapat direaktifkan pada pasien dengan anemia sel sabit, maka sebagian dari hemoglobin S yang menyebabkan eritrosit mengambil bentuk defektif sabit akan diganti oleh hemoglobin F yang "sehat" sehingga sebagian SDM tidak mengalami ruptur prematur. Hemoglobin F tidak dapat menggantikan seluruh hemoglobin S karena gen untuk sintesis hemoglobin S akan masih aktif.
3. Sebagian besar kematian akibat serangan jantung disebabkan oleh pembentukan bekuan abnormal yang menghambat aliran darah normal. Bahan kimia di dalam "liur" makhluk-makhluk penghisap darah adalah bahan-bahan yang menguraikan atau mencegah pembentukan bekuan darah abnormal ini.

Walaupun aktivator plasminogen jaringan (tPA) yang direkayasa secara genetis telah digunakan sebagai obat penghancur bekuan, tetapi obat ini menyebabkan penguraian fibrinogen serta fibrin. Karenanya, meskipun bekuan di sirkulasi koronaria yang mengancam nyawa telah larut namun pasokan fibrinogen dalam darah telah terkuras hingga 24 jam sampai fibrinogen baru disintesis oleh hati. Jika sementara itu pasien mengalami ruptur pembuluh darah maka fibrinogen yang ada mungkin kurang memadai untuk membentuk bekuan darah. Sebagai contoh, banyak pasien yang diterapi dengan tPA menderita stroke hemoragik dalam 24 jam pengobatan akibat penutupan tak sempurna pembuluh darah otak yang pecah. Karena itu, para ilmuwan mencari alternatif yang lebih baik untuk mengatasi pembentukan bekuan dengan meneliti bahan-bahan kimia alami yang dihasilkan oleh makhluk penghisap darah yang memungkinkan mereka menghisap darah korban tanpa memicu pembentukan bekuan darah.

4. Pertanyaan ini meminta pendapat anda, sehingga tidak ada jawaban yang "benar". Sejauh ini, para pembuat keputusan dalam sistem kesehatan kita merasakan bahwa penambahan beban finansial berupa pemeriksaan-pemeriksaan yang lebih mahal untuk HIV terhadap pasokan darah nasional tidak dianjurkan.
5. Dalam membahas gejala-gejala porfiria, kita dapat membayangkan bagaimana kisah vampir-makhluk haus darah, berbulu, bertaring, dan bertampang monster yang berkelana dalam gelap dan diusir oleh bawang putih—mudah muncul ketika menjumpai pengidap penyakit ini. Kemungkinan ini membesar ketika mempelajari bagaimana suatu kisah dilebih-lebihkan dan terdistorsi sewaktu diceritakan dari mulut ke mulut.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 444)

Karena hitung sel darah putih berada dalam kisaran normal, maka pneumonia pasien kemungkinan besar tidak disebabkan oleh infeksi bakteri. Infeksi bakteri biasanya disertai oleh

peningkatan hitung sel darah putih total dan peningkatan persentase neutrofil. Karena itu, pneumonianya mungkin disebabkan oleh virus. Karena antibiotik lebih bermanfaat dalam mengatasi infeksi bakteri daripada infeksi virus maka antibiotik kecil kemungkinannya bermanfaat untuk menyembuhkan pneumonia pasien ini.

BAB 12 PERTAHANAN TUBUH

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 492)

1. S 2. S 3. B 4. S 5. S 6. pus 7. peradangan 8. *toll-like receptors* 9. *membrane-attack complex* 10. sitokin 11. opsonin 12. b 13. 1.c, 2.a, 3.d, 4.b 14. 1.c, 2.c, 3.b, 4.a, 5.b, 6.b, 7.a, 8.b, 9.a, 10.b, 11.b, 12.a 15. 1.b, 2.a, 3.a, 4.b, 5.b, 6.a, 7.a, 8.a

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 493)

1. NEP = tekanan keluar netto – tekanan manik netto
 $NEP = (P_C + \pi_{IF}) - (P_{IF} + \pi_P)$
 Catatan untuk soal ini, $(P_{IF} + \pi_P) = (25 \text{ mm Hg} + 1 \text{ mm Hg}) = 26 \text{ mm Hg}$, konstan untuk semua kasus.

Normal ($\pi_{IF} = 0 \text{ mm Hg}$)

NEP ujung arteriol	$(37 + 0) - 26 = +11 \text{ mm Hg}$
NEP ujung venula	$(17 + 0) - 26 = -9 \text{ mm Hg}$
NEP rerata	$(+11 - 9)/2 = +1 \text{ mm Hg}$ (ke arah luar)

a. ($\pi_{IF} = 5 \text{ mm Hg}$)

NEP ujung arteriol	$(37 + 5) - 26 = +16 \text{ mm Hg}$
NEP ujung venula	$(17 + 5) - 26 = -4 \text{ mm Hg}$
NEP rerata	$(+16 - 4)/2 = +6 \text{ mm Hg}$ (ke arah luar)
Kondisi	edema ringan

b. ($\pi_{IF} = 10 \text{ mm Hg}$)

NEP ujung arteriol	$(37 + 10) - 26 = +21 \text{ mm Hg}$
NEP ujung venula	$(17 + 10) - 26 = +1 \text{ mm Hg}$
NEP rerata	$(+21 + 1)/2 = +11 \text{ mm Hg}$ (ke arah luar)
Kondisi	edema ekstrim

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 493)

1. Lihat h. 470 untuk ringkasan respons imun terhadap invasi bakteri dan h. 474 untuk ringkasan pertahanan terhadap invasi virus.
2. Suatu vaksin terhadap mikroba tertentu dapat efektif hanya jika vaksin tersebut memicu pembentukan antibodi dan/atau sel T aktif terhadap suatu antigen stabil yang terdapat di semua mikroba jenis tersebut. Saat ini vaksin terhadap HIV belum dapat diproduksi karena virus ini sering bermutasi. Respons imun spesifik yang

dipicu oleh vaksinasi terhadap salah satu bentuk HIV mungkin tidak efektif terhadap versi virus yang sedikit mengalami modifikasi.

3. Kegagalan timus untuk berkembang akan menyebabkan limfosit T tidak ada dan tidak terbentuk imunitas selular setelah lahir. Hal ini akan berpengaruh sangat serius terhadap kemampuan seseorang mengatasi infeksi virus dan kanker.
4. Para peneliti sedang mengembangkan cara-cara untuk "mendidik" sistem imun untuk memandang jaringan asing sebagai "diri" sebagai cara untuk mencegah sistem imun pasien cangkok organ menolak jaringan asing sekaligus mempertahankan kemampuan pertahanan tubuh pasien. Obat-obat imunosupresif yang sekarang digunakan untuk mencegah penolakan transplan melumpuhkan sistem pertahanan imun pasien dan menyebabkan pasien rentan terhadap invasi mikroba.
5. Sel-sel kulit yang terlihat di permukaan tubuh semuanya mati.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 493)

Anak pertama Heather yang positif-Rh tidak mengalami penyakit hemolitik pada neonatus karena darah janin dan darah ibu tidak bercampur selama gestasi. Karena itu, Heather tidak menghasilkan antibodi terhadap faktor Rh janin selama gestasi.

Karena sejumlah kecil darah bayi kemungkinan besar telah masuk ke dalam sirkulasi ibu sewaktu proses melahirkan maka Heather akan memproduksi antibodi terhadap faktor Rh karena ia telah terpajan pertama kali ke faktor tersebut. Pada setiap kehamilan berikutnya dengan janin positif-Rh, antibodi Heather terhadap faktor Rh dapat menembus sawar plasenta dan menyebabkan kerusakan eritrosit janin.

Namun, jika faktor Rh yang secara tidak sengaja tercampur dengan darah ibu selama proses persalinan segera diikat oleh imunoglobulin Rh yang diberikan kepada ibu, maka tidak tersedia faktor Rh untuk memicu produksi antibodi ibu. Karena itu, tidak ada antibodi anti-Rh yang akan ada di dalam darah ibu yang mengancam SDM janin positif-Rh pada kehamilan selanjutnya. (Imunoglobulin Rh yang diberikan secara eksogen, karena merupakan bentuk imunitas pasif, berusia singkat. Sebaliknya, imunitas aktif yang akan terjadi jika Heather terpajan ke faktor Rh akan terdapat seumur hidup karena terbentuknya sel pengingat).

Imunoglobulin Rh harus diberikan setelah lahirnya setiap anak positif-Rh yang dikandung Heather untuk menangkap semua faktor Rh sebelum faktor ini memicu pembentukan antibodi. Jika serangan imun terhadap faktor Rh telah dilancarkan maka pemberian imunoglobulin Rh di kemudian hari tidak akan dapat memulihkan situasi. Karena itu, jika Heather tidak diterapi dengan imunoglobulin Rh setelah lahirnya anak positif-Rh pertama, dan anak positif-Rh kedua mengalami penyakit hemolitik pada neonatus, maka pemberian imunoglobulin Rh setelah persalinan kedua

tidak akan mencegah kelainan pada anak positif-Rh ketiga. Tidak ada yang dapat dilakukan untuk menghilangkan antibodi ibu yang sudah ada.

BAB 13 SISTEM PERNAPASAN

■ Pertanyaan Objektif

(Pertanyaan di h. 549)

1. S 2. S 3. S 4. S 5. B 6. S 7. S 8. elastisitas paru, tegangan permukaan alveolus 9. gradien tekanan transmural, kerja surfaktan paru, interdependensi alveolus 10. *recoil* elastik 11. *compliance* 12. karbonat anhidrase 13. a 14. a., b., c., d., e., f., g., h., i., j., k. kira-kira =, l. kira-kira = 15. 1.b, 2.a, 3.d, 4.a, 5.b, 6.a

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 550)

Untuk referensi umum untuk pertanyaan 1 dan 2:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - (V_{O_2}/V_A) \times 863 \text{ mm Hg}$$

$$P_{ACO_2} = (V_{CO_2}/V_A) \times 863 \text{ mm Hg}$$

- $V_A = 3 \text{ liter/mnt}$
 $V_{O_2} = 0,3 \text{ liter/mnt}$, RQ = 1, karena itu $V_{CO_2} = 0,3 \text{ liter/mnt}$
 $P_{ACO_2} = (0,3 \text{ liter/mnt} / 3 \text{ liter/mnt}) \times 863 \text{ mm Hg} = 86,3 \text{ mm Hg}$
- $380 \text{ mm Hg} \times 0,21 = 79,8 \text{ mm Hg}$
 - $P_{AO_2} = 79,8 \text{ mm Hg} - (0,06) \times 431,5 \text{ mm Hg}$
 $= 79,8 \text{ mm Hg} - 25,8 \text{ mm Hg}$
 $= 54 \text{ mm Hg}$
 - $P_{ACO_2} = (0,2 \text{ liter/mnt} / 4,2 \text{ liter/mnt}) \times 431,5 \text{ mm Hg}$
 $= 20,5 \text{ mm Hg}$
- $TV \text{ (volume alveolar)} = 350 \text{ ml}$, BR (kecepatan bernapas) = $12/\text{mnt}$, $V_A \text{ (ventilasi alveolar)} = 0,8 \times V_E \text{ (ventilasi paru)}$, DS (ruang rugi anatomik) = ?
 $V_A = BR \times (TV - DS)$
 $V_E = BR \times TV$
 $0,8 = V_A/V_E = [BR \times (TV - DS)] / (BR \times TV)$
 $= 1 - (DS/TV)$
 $0,8 = 1 - (DS/350 \text{ ml})$
 $DS/350 \text{ ml} = 0,2$
 $DS = 0,2 (350 \text{ ml}) = 70 \text{ ml}$

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 551)

- Tekanan atmosfer total menurun seiring dengan penambahan ketinggian, namun persentase O_2 dalam udara tetap sama. Pada ketinggian 30.000 kaki, tekanan atmosfer hanya 226 mm Hg. Karena 21% udara atmosfer mengandung O_2 , maka P_{O_2} udara inspirasi pada 30.000 kaki

hanyalah 47,5 mm Hg, dan P_{O_2} alveolus bahkan lebih rendah sekitar 20 mm Hg. Pada P_{O_2} serendah ini, hemoglobin hanya 30% dipenuhi oleh O_2 —terlalu rendah untuk memenuhi kebutuhan jaringan akan O_2 .

P_{O_2} udara inspirasi dapat ditingkatkan dengan dua cara ketika terbang di ketinggian. Pertama, dengan menambah tekanan interior pesawat udara ke tekanan yang setara dengan tekanan atmosfer setinggi permukaan laut maka P_{O_2} udara inspirasi di dalam pesawat adalah 21% dari 760 mm Hg, atau 160 mm Hg (normal). Dengan demikian, P_{O_2} alveolus dan arteri dan persen saturasi hemoglobin juga normal. Dalam situasi darurat di mana terjadi kegagalan mempertahankan tekanan kabin internal, maka menghirup O_2 murni dapat banyak meningkatkan P_{O_2} melebihi yang dapat dicapai dengan menghirup udara normal. Ketika seseorang bernapas dengan O_2 murni, maka seluruh tekanan udara inspirasi disebabkan oleh O_2 . Sebagai contoh, dengan tekanan atmosfer total 226 mm Hg di ketinggian 30.000 kaki, P_{O_2} udara inspirasi O_2 murni adalah 226 mm Hg, yaitu lebih daripada cukup untuk mempertahankan saturasi hemoglobin arteri normal.

- Hiperkapnia tidak akan menyertai hipoksia yang berkaitan dengan keracunan sianida. Pada kenyataannya, kadar CO_2 berkurang, karena metabolisme oksidatif terhambat oleh racun jaringan sehingga tidak terjadi pembentukan CO_2 .
 - Hiperkapnia dapat tetapi mungkin tidak menyertai hipoksia yang berkaitan dengan edema paru. Pada edema paru kapasitas difusi paru menurun, tetapi pemindehan O_2 lebih terpengaruh daripada perpindahan CO_2 karena koefisien difusi untuk CO_2 20 kali lebih besar daripada koefisien untuk O_2 . Akibatnya, pada keadaan ini hipoksia jauh lebih cepat terjadi daripada hiperkapnia. Namun, hiperkapnia memang terjadi jika kapasitas difusi paru telah sangat menurun.
 - Hiperkapnia akan menyertai hipoksia yang berkaitan dengan penyakit paru restriktif karena ventilasi menjadi tidak adekuat untuk memenuhi kebutuhan metabolik baik untuk penyaluran O_2 maupun pengeluaran CO_2 . Pertukaran baik O_2 maupun CO_2 antara paru dan atmosfer sama-sama terpengaruh.
 - Hiperkapnia tidak akan menyertai hipoksia yang berkaitan dengan berada di ketinggian. Pada kenyataannya, tingkat PCO_2 arteri malah menurun. Salah satu respons kompensatorik dalam aklimatisasi untuk tempat yang tinggi adalah stimulasi refleks ventilasi akibat berkurangnya P_{O_2} arteri. Hiperventilasi kompensatorik untuk memperoleh lebih banyak O_2 ini akan mengeluarkan banyak CO_2 dalam prosesnya sehingga tingkat PCO_2 arteri menurun di bawah normal.
 - Hiperkapnia tidak akan menyertai hipoksia yang berkaitan dengan anemia berat. Berkurangnya kemampuan darah mengangkut O_2 tidak berpengaruh pada kandungan CO_2 darah sehingga tingkat PCO_2 arteri normal.
 - Hiperkapnia akan menyertai hipoksia sirkulasi yang berkaitan dengan gagal jantung kongestif. Berkurangnya

aliran darah tidak saja mengurangi penyaluran O_2 ke jaringan tetapi juga menurunkan pengeluaran CO_2 .

g. Hiperkapnia akan menyertai hipoksia hipoksik yang berkaitan dengan penyakit paru obstruktif karena ventilasi menjadi tidak adekuat untuk memenuhi kebutuhan metabolik baik untuk penyaluran O_2 maupun pembuangan CO_2 . Pertukaran baik O_2 maupun CO_2 antara paru dan atmosfer akan sama-sama terpengaruh.

3. $PO_2 = 122 \text{ mm Hg}$
 $0,21 (\text{tekanan atmosfer} - \text{tekanan parsial } H_2O)$
 $= 0,21 (630 \text{ mm Hg} - 47 \text{ mm Hg})$
 $= 0,21 (583 \text{ mm Hg}) = 122 \text{ mm Hg}$
4. Hiperventilasi yang dilakukan dengan sengaja sebelum menyelam akan menurunkan PCO_2 arteri tetapi tidak meningkatkan kandungan O_2 darah. Karena PCO_2 di bawah normal maka orang yang bersangkutan dapat menahan napas lebih lama daripada biasa sebelum PCO_2 arteri meningkat ke titik di mana orang tersebut dipaksa naik ke permukaan untuk bernapas. Karena itu, orang dapat bertahan lebih lama di bawah air. Namun, risikonya adalah bahwa kandungan O_2 darah, yang normal dan tidak meningkat sebelum menyelam akan terus turun. Karena itu, kadar O_2 dalam darah dapat turun ke tingkat yang berbahaya sebelum kadar CO_2 meningkat hingga ke titik yang memaksa orang yang bersangkutan menarik napas. PO_2 arteri yang rendah tidak merangsang aktivitas pernapasan sampai merosot menjadi 60 mm Hg. Sementara itu, orang yang bersangkutan mungkin kehilangan kesadaran dan tenggelam akibat kurangnya penyaluran O_2 ke otak. Jika orang tersebut tidak melakukan hiperventilasi sehingga baik PCO_2 maupun kandungan O_2 normal sebelum menyelam maka penumpukan CO_2 akan mendorong orang tersebut naik ke permukaan sebelum kadar O_2 turun ke titik yang membahayakan.
5. c. PO_2 arteri akan lebih rendah daripada PO_2 alveolus, dan PCO_2 arteri akan lebih besar daripada PCO_2 alveolus. Karena kapasitas difusi paru berkurang maka PO_2 dan PCO_2 arteri tidak menjadi seimbang dengan PO_2 dan PCO_2 alveolus.

Jika orang tersebut diberi O_2 100%, maka PO_2 alveolus akan meningkat dan PO_2 arteri akan meningkat mengikuti. Meskipun PO_2 arteri tidak akan menyamai PO_2 alveolus, namun kadar tersebut akan lebih tinggi daripada seandainya orang tersebut menghirup udara atmosfer.

PCO_2 arteri akan tetap sama tanpa bergantung pada apakah orang tersebut menghirup O_2 100% atau udara atmosfer. PCO_2 alveolus, dan karenanya gradien PCO_2 darah ke alveolus tidak berubah oleh pemberian O_2 100% karena PCO_2 dalam udara atmosfer dan O_2 100% pada hakikatnya nol (PCO_2 dalam udara atmosfer = 0,23 mm Hg).

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 551)

Emfisema ditandai oleh kolapsnya saluran napas kecil dan rusaknya dinding alveolus. Karena saluran-saluran napas halus kolaps, maka resistensi saluran napas pada emfisema meningkat. Seperti pada penyakit paru obstruktif kronik

lainnya, ekspirasi lebih terganggu daripada inspirasi karena saluran napas secara alami sedikit lebih melebar sewaktu inspirasi daripada ekspirasi akibat lebih besarnya gradien tekanan transmural pada inspirasi. Karena resistensi saluran napas meningkat maka pasien dengan emfisema harus menghasilkan tekanan intra-alveolus yang lebih besar daripada normal untuk memperoleh volume alun napas normal. Tidak seperti bernapas tenang pada orang normal, otot-otot inspirasi tambahan (otot leher) dan otot-otot ekspirasi aktif (otot abdomen dan otot interkostal internal) harus diaktifkan untuk menghirup dan menghembuskan udara dengan volume alun napas normal.

Spirogram akan memberi gambaran khas penyakit paru obstruktif kronik. Karena pasien lebih mengalami kesulitan mengosongkan parunya dibandingkan dengan mengisinya maka kapasitas paru total pada hakikatnya normal, tetapi kapasitas residual fungsional dan volume residual akan meningkat akibat bertambahnya udara yang terperangkap di paru setelah ekspirasi. Karena volume residual meningkat maka kapasitas inspirasi dan kapasitas vital akan berkurang. Demikian juga, FEV_1 akan sangat menurun karena laju aliran udara berkurang akibat obstruksi saluran napas. Rasio FEV_1 terhadap kapasitas vital akan jauh lebih kecil daripada normal 80%.

Karena luas permukaan untuk pertukaran gas berkurang akibat rusaknya dinding alveolus maka pertukaran gas akan terganggu. Karena itu, PCO_2 akan meningkat dan PO_2 berkurang dibandingkan dengan normal.

Yang ironis, pemberian O_2 kepada pasien ini untuk meredakan keadaan hipoksik akan sangat menekan dorongan bernapasnya dengan meningkatkan PO_2 arteri dan melenyapkan pendorong utama untuk bernapas. Karena bahaya ini, terapi O_2 seharusnya tidak diberikan atau diberikan dengan sangat hati-hati.

BAB 14 SISTEM KEMIH

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 600)

1. B 2. S 3. S 4. B 5. B 6. 500 7. nefron 8. kalium 9. 1.a, 2.b, 3.b, 4.a, 5.b, 6.b, 7.b, 8.b, 9.b 10. b 11. c 12. c, e, d, a, b, f 13. b, e, a, d, c 14. g, c, d, a, f, b, e 15. 1.a, 2.b, 3.d, 4.c, 5.a

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 601)

1.	Pasien 1	Pasien 2
GFR (laju filtrasi glomerulus, LFG)	125 ml/mnt	124 ml/mnt
RPF (aliran plasma ginjal)	620 ml/mnt	400 ml/mnt
RBF (aliran darah ginjal)	1127 ml/mnt	727 ml/mnt
FF (fraksi filtrasi)	0,20	0,31

Semua nilai pasien 1 berada dalam kisaran normal. GFR pasien 2 normal tetapi aliran plasma ginjal rendah dan fraksi filtrasi tinggi. Karena itu, GFR-nya terlalu tinggi untuk RPF tersebut. Hal ini dapat menunjukkan membesarnya celah filtrasi atau glomerulus yang secara umum "bocor". RPF yang rendah mengisyaratkan tekanan darah ginjal yang rendah, mungkin akibat sumbatan parsial arteri renalis.

2. jumlah yang difiltrasi = $GFR \times \text{konsentrasi plasma}$
 $= (0,125 \text{ liter/mnt}) \times (145 \text{ mmol/liter})$
 $= 18,125 \text{ mmol/mnt}$
3. $GFR = (U \times [I]_U) / [I]_B$
 $U = (GFR \times [I]_B) / [I]_U = (125 \text{ ml/mnt}) \times (3 \text{ mg/liter}) / (300 \text{ mg/liter}) = 1,25 \text{ ml/mnt}$
4. $\text{Laju bersih suatu bahan} = \frac{\text{konsentrasi bahan di urin} \times \text{laju aliran urin}}{\text{Konsentrasi bahan dalam plasma}}$
 $= \frac{7,5 \text{ mg/ml} \times 2 \text{ ml/mnt}}{0,2 \text{ mg/ml}}$
 $= 75 \text{ ml/mnt}$

Karena laju bersih 75 ml/mnt lebih kecil daripada GFR rerata yang 125 ml/mnt maka bahan tersebut direabsorpsi.

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 601)

1. Ansa Henle yang lebih panjang pada tikus gurun (yang dikenal sebagai *kangaroo rats*) memungkinkan terjadinya multiplikasi *countercurrent* yang lebih besar sehingga gradien osmotik vertikal medula juga lebih besar. Akibatnya, hewan pengerat ini dapat menghasilkan urin yang terkonsentrasi hingga osmolaritas hampir 6000 mosm/liter, yaitu lima kali lebih pekat daripada kepekatan maksimal urin manusia yang 1200 mosm/liter. Karena kemampuannya yang luar biasa dalam memekatkan urin, tikus gurun tidak pernah minum; H_2O yang diproduksi oleh metabolisme di dalam sel-selnya selama oksidasi makanan ($\text{makanan} + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O + \text{energi}$) sudah memadai untuk kebutuhannya.
2. a. 250 mg/mnt yang difiltrasi
 jumlah bahan yang difiltrasi = konsentrasi bahan dalam plasma $\times$ LFG
 jumlah bahan yang difiltrasi = $200 \text{ mg}/100 \text{ ml} \times 125 \text{ ml/mnt}$
 $= 250 \text{ mg/mnt}$
- b. 200 mg/mnt direabsorpsi
 Sejumlah T_m bahan akan direabsorpsi
- c. 50 mg/mnt diekskresi
 jumlah bahan yang diekskresi = jumlah bahan yang difiltrasi – jumlah bahan yang direabsorpsi = $250 \text{ mg/mnt} - 200 \text{ mg/mnt} = 50 \text{ mg/mnt}$
3. Aldosteron merangsang reabsorpsi Na^+ dan sekresi K^+ oleh tubulus ginjal. Karena itu, gambaran paling menonjol pada sindrom Conn (hipersekreksi aldosteron) adalah

hipernatremia (peningkatan kadar Na^+ dalam darah) akibat reabsorpsi berlebihan Na^+ , hipofosfatemia (kadar K^+ di bawah normal dalam darah) akibat sekresi K^+ yang berlebihan, dan hipertensi (peningkatan tekanan darah) akibat retensi garam dan air yang berlebihan.

4. e. 300/300. Jika pars asendens permeabel terhadap air maka gradien osmotik vertikal di cairan interstisium medula ginjal tidak akan terbentuk, dan cairan pars asendens tidak menjadi hipotonik sebelum masuk ke tubulus distal. Sewaktu pars asendens memompa $NaCl$ ke dalam cairan interstisium, air akan secara osmotik mengikuti sehingga cairan interstisium dan pars asendens akan tetap isotonik pada 300 mosm/liter. Dengan cairan tubulus yang masuk ke tubulus distal memiliki konsentrasi 300 mosm/liter dan bukan normal 100 mosm/liter, maka tidak mungkin terbentuk urin dengan osmolaritas yang kurang dari 300 mosm/liter. Demikian juga, tanpa adanya gradien osmotik vertikal medula, tidak mungkin terbentuk urin yang lebih pekat daripada 300 mosm/liter, seberapa banyak pun vasopresin yang ada.
5. Karena jalur desendens antara otak dan neuron motorik yang menyinari sfingter uretra eksternus dan diafragma pelvis tidak lagi utuh maka korban kecelakaan ini tidak lagi dapat mengontrol berkemihnya secara sadar. Karena itu, pengosongan kandung kemih pada orang ini seluruhnya dikendalikan oleh refleks berkemih.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 601)
 pembesaran prostat

BAB 15 KESEIMBANGAN CAIRAN DAN ASAM-BASA

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 637)

1. S 2. B 3. S 4. B 5. B 6. $[H_2CO_3]$, $[HCO_3^-]$ 7. cairan intrasel 8. b 9. d 10. a, d, e 11. c 12. b, e 13. 1. asidosis metabolik, 2. diabetes melitus, 3. $pH = 7,1$, 4. alkalosis respiratorik, 5. kecemasan, 6. $pH = 7,7$, 7. asidosis respiratorik, 8. pneumonia, 9. $pH = 7,1$, 10. alkalosis metabolik, 11. muntah, 12. $pH = 7,7$

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 638)

1. $pH = 6,1 + \log [HCO_3^-] / (0,03 \text{ mM/mm Hg} \times 40 \text{ mm Hg})$
 $7,4 = 6,1 + \log [HCO_3^-] / 1,2 \text{ mM}$
 $\log [HCO_3^-] / 1,2 \text{ mM} = 7,4 - 6,1 = 1,3$
 $[HCO_3^-] = 1,2 \text{ mM} \times (10^{1,3}) = 24 \text{ mM}$

CAIRAN YANG DITELAN	KOMPARTEMEN	UKURAN KOMPARTEMEN SEBELUM INGESTI (liter)	UKURAN KOMPARTEMEN SETELAH INGESTI (liter)	% PENINGKATAN UKURAN KOMPARTEMEN SETELAH INGESTI
Air suling	TBW	42	43	2%
	CIS (2/3 TBW)	28	28,667	2%
	CES (1/3 TBW)	14	14,333	2%
	plasma (20% CES)	2,8	2,866	2%
	cairan interstisium (80% CES)	11,2	11,466	2%
Salin	TBW	42	43	2%
	CIS	28	28	0%
	CES	14	15	7%
	plasma	2,8	3	7%
	cairan interstisium	11,2	12	7%

2. $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$, $[\text{H}^+] = 10^{-\text{pH}}$
 $[\text{H}^+] = 10^{-6,8} = 158 \text{ nM}$ untuk $\text{pH} = 6,8$
 $[\text{H}^+] = 10^{-8,0} = 10 \text{ nM}$ untuk $\text{pH} = 8,0$
3. Perhatikan bahwa air suling permeabel untuk semua sawar, sehingga air ini akan terdistribusi secara merata di semua kompartemen. Namun, salin tidak masuk ke sel sehingga akan tetap berada di CES. Distribusi yang terjadi diringkaskan di bagan h. A-57. Jelaslah, salin lebih baik untuk menambah volume plasma.

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 638)

1. Kecepatan pembentukan urin meningkat ketika alkohol menghambat sekresi vasopresin dan ginjal tidak mampu mereabsorpsi air dari tubulus distal dan koligentes. Karena air tambahan yang harusnya direabsorpsi dari bagian distal tubulus kini keluar dari tubuh dalam bentuk urin maka tubuh menjadi kekurangan cairan (dehidrasi) dan osmolaritas CES meningkat setelah konsumsi alkohol. Yaitu, lebih banyak cairan keluar di urin daripada yang masuk melalui minuman beralkohol akibat efek alkohol pada vasopresin. Karena itu, orang yang mabuk alkohol mengalami defisit air dan tetap merasa haus, meskipun baru mengonsumsi cairan.
2. Jika seseorang kehilangan 1500 ml keringat kaya garam dan minum 1000 ml air tanpa mengganti garam dalam periode yang sama maka tetap akan terdapat defisit volume sebesar 500 ml, dan cairan tubuh akan menjadi hipotonik (garam yang tersisa di tubuh akan terencerkan oleh ingesti 1000 ml H_2O bebas). Akibatnya, osmoreseptor hipotalamus (masukan dominan) akan memberi sinyal ke sel-sel penghasil vasopresin untuk *menurunkan* sekresi vasopresin sehingga tambahan air yang menyebabkan cairan tubuh menjadi lebih encer dikeluarkan melalui urin. Secara bersamaan, reseptor volume atrium kiri akan memberi sinyal ke sel-sel penghasil vasopresin untuk *meningkatkan* sekresi vasopresin untuk menghemat air selama pembentukan urin sehingga defisit

volume dapat teratasi. Kedua masukan yang bertentangan ke sel penghasil vasopresin ini bersifat kontra-produktif. Karena itu, setelah kita berkeringat banyak atau mengalami pengeluaran abnormal cairan kaya garam lainnya kita perlu mengganti baik garam maupun air yang keluar. Jika dilakukan penggantian garam bersama dengan asupan air maka osmolaritas CES tetap mendekati normal dan sel penghasil vasopresin hanya mendapat sinyal untuk meningkatkan sekresi vasopresin untuk membantu memulihkan volume CES ke normal.

3. Ketika dilakukan penyuntikan intravena larutan dekstrosa dengan konsentrasi setara dengan cairan tubuh normal maka volume CES bertambah tetapi CES dan CIS secara osmotis masih setara. Karena itu, tidak terjadi perpindahan netto air antara CES dan CIS. Namun, ketika dekstrosa masuk ke sel dan dimetabolisasi, CES menjadi hipotonik karena zat terlarut ini meninggalkan plasma. Jika kelebihan air ini tidak diekskresikan di urin secara cukup cepat maka air akan masuk ke sel melalui proses osmosis.
4. Karena soda kue (NaHCO_3) mudah diserap dari saluran cerna maka terapi hiperasiditas lambung dengan soda kue dapat menyebabkan alkalosis metabolik karena terlalu banyak HCO_3^- yang diserap. Terapi dengan antasid yang kurang diserap lebih aman karena produk ini tetap berada di saluran cerna dan tidak menyebabkan gangguan keseimbangan asam-basa.
5. c. Sistem darah hemoglobin menyangga ion hidrogen yang dihasilkan oleh asam karbonat. Pada kasus asidosis respiratorik yang menyertai pneumonia berat, reaksi $\text{H}^+ + \text{Hb} \rightarrow \text{HHb}$ akan bergeser ke arah HHb sehingga sebagian dari tambahan H^+ bebas dikeluarkan dari darah.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 638)

Diare berkepanjangan yang terjadi akan menyebabkan dehidrasi dan asidosis metabolik akibat, masing-masing, pengeluaran berlebihan cairan melalui tinja dan NaHCO_3 yang seharusnya diserap ke dalam darah.

Tindakan-tindakan kompensasi untuk dehidrasi mencakup peningkatan sekresi vasopresin yang meningkatkan reabsorpsi air di tubulus distal dan koligenes serta menurunkan pengeluaran urin. Secara bersamaan, timbul rasa haus yang mendorong asupan cairan. Asidosis metabolik diatasi oleh pengeluaran kelebihan H^+ dari CES oleh anggota HCO_3^- dari sistem penyangga $H_2CO_3:HCO_3^-$, peningkatan ventilasi untuk mengurangi jumlah CO_2 pembentuk asam di tubuh, dan pengeluaran H^+ tambahan dan penghematan HCO_3^- oleh ginjal.

BAB 16 SISTEM PENCERNAAN

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 697)

1. B 2. S 3. B 4. S 5. S 6. S 7. kimus 8. panjang, pendek 9. vitamin B_{12} , garam empedu 10. tiga 11. garam empedu 12. b 13. 1.a, 2.d, 3.f, 4.e, 5.c, 6.b 14. 1.c, 2.c, 3.b, 4.a, 5.a, 6.d, 7.c, 8.b, 9.d, 10.b, 11.c, 12.e

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 698)

1. a. $r = 0,5 \text{ cm}$, luas $= 4\pi(0,25) = \pi \text{ cm}^2$
volume $= (4/3\pi)(0,5)^3 = 0,5236 \text{ cm}^3$
luas/volume $= 6$
b. Setiap volume butiran baru adalah $5,236 \times 10^{-3} \text{ cm}^3$ sehingga radius rerata $0,1077 \text{ cm}$. Dengan demikian, luas bola dengan radius tersebut adalah $4\pi(0,1077 \text{ cm})^2 = 0,1458 \text{ cm}^2$
luas/volume $= 27,8$
c. Luas yang teremulsifikasi/luas butiran $= (100)(0,1458 \text{ cm}^2)/\pi \text{ cm}^2 = 4,64$.
Karena itu, luas permukaan total keseratus butiran teremulsifikasi adalah 4,64 kali luas butiran lemak semula yang lebih besar.
d. Volume yang teremulsifikasi/volume butiran $= (100)(5,236 \times 10^{-3} \text{ cm}^3)/0,5236 \text{ cm}^3 = 1,0$
Karena itu volume total tidak berubah akibat emulsifikasi, seperti yang diharapkan karena volume total lemak terkonservasi selama emulsifikasi. Volume yang semula terdapat dalam butiran besar dibagi di antara 100 butiran teremulsifikasi.

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 698)

1. Pasien yang lambungnya telah diangkat harus makan dalam jumlah kecil tetapi sering dan tidak makan tiga kali sehari seperti biasanya karena mereka telah kehilangan kemampuan untuk menyimpan makanan di lambung dan menyesuaikan jumlah yang masuk ke usus halus dengan kecepatan optimal. Jika seseorang tanpa

lambung mengonsumsi makanan dalam jumlah besar yang masuk ke usus halus sekaligus maka isi lumen akan cepat menjadi terlalu hipertonik karena pencernaan molekul-molekul nutrien besar menjadi beragam unit yang lebih kecil dan aktif osmotis serta mudah diserap akan mengalahkan proses penyerapan unit-unit tersebut yang berlangsung lebih lambat. Akibat peningkatan osmolaritas lumen ini air akan masuk ke lumen usus halus dari plasma melalui proses osmosis sehingga terjadi gangguan sirkulasi serta peregangan usus. Untuk mencegah terjadinya "dumping syndrome" ini, pasien harus "memberi makan" usus halus sedikit-sedikit sehingga absorpsi produk-produk akhir pencernaan dapat menyamai laju pembentukan produk-produk tersebut. Yang bersangkutan harus dengan sadar menakar penyaluran makanan ke dalam usus halusnya karena lambung tidak lagi ada untuk melakukan fungsi ini.

2. Jaringan limfoid terkait usus melakukan serangan imun terhadap semua mikroorganisme patogen (penyebab penyakit) yang masuk ke saluran cerna dan lolos dari penghancuran oleh lisozim liur atau HCl lambung. Efek ini mempertahankan tubuh dari kemungkinan masuknya patogen ke dalam tubuh. Besarnya jumlah sel imun di jaringan limfoid terkait usus merupakan adaptasi lini pertahanan pertama terhadap invasi asing jika kita menyadari bahwa luas permukaan dalam saluran cerna merupakan antarmuka terluas antara tubuh sejati dan lingkungan eksternal.
3. Pada pasien yang lumpuh dari pinggang ke bawah akibat cedera medula spinalis bawah, defekasi dilaksanakan seluruhnya oleh refleksi defekasi. Kontrol volunter sfingter ani eksternus tidak mungkin dilakukan karena terputusnya jalur desendens antara korteks motorik primer dan neuron motorik yang menyarafi sfingter ini.
4. Jika glukoronil transferase yang tersedia pada neonatus kurang memadai untuk mengkonjugasikan semua bilirubin yang diproduksi selama penguraian eritrosit dengan asam glukuronat maka bilirubin tak terkonjugasi tambahan tersebut tidak dapat diekskresikan ke dalam empedu. Karena itu, bilirubin ekstra ini tetap berada di tubuh dan menimbulkan ikterus ringan pada neonatus.
5. Pengangkatan lambung menyebabkan anemia pernisiiosa karena terjadi kelangkaan faktor intrinsik, yang penting dalam penyerapan vitamin B_{12} . Pengangkatan ileum terminal menyebabkan anemia pernisiiosa karena bagian ini adalah satu-satunya tempat penyerapan vitamin B_{12} .

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 698)

Orang yang saluran empedunya tersumbat oleh batu empedu mengalami "serangan kandung empedu" yang nyeri setelah makan makanan berlemak karena lemak yang masuk memicu pengeluaran kolesistokinin, yang merangsang kontraksi kandung empedu. Sewaktu kandung empedu berkontraksi dan

empedu terperas ke dalam saluran empedu yang tersumbat, saluran menjadi teregang di belakang sumbatan. Peregangan ini menimbulkan nyeri.

Tinja berwarna putih keabu-abuan karena tidak ada empedu yang mengandung bilirubin yang masuk ke saluran cerna jika saluran empedu tersumbat. Bilirubin, setelah diproses oleh enzim-enzim bakteri, merupakan penyebab tinja berwarna coklat, sehingga tanpanya tinja akan berwarna putih keabuan.

BAB 17 KESEIMBANGAN ENERGI DAN PENGATURAN SUHU TUBUH

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 725)

1. S 2. S 3. S 4. B 5. S 6. B 7. B 8. B 9. nukleus arkuatus 10. termogenesis tidak menggigil 11. berkeringat 12. menggigil 13. b 14. e 15. 1.d, 2.c, 3.b, 4.a, 5.b, 6.c, 7.a, 8.b, 9.d, 10.c

■ Latihan Kuantitatif

(Pertanyaan di h. 721)

1. Dari fisika kita mengetahui bahwa $\Delta T (^{\circ}\text{C}) = \Delta U / (C \times m)$
Juga perhatikan bahwa $\Delta U/t = \text{BMR}$; yi. laju pemakaian energi adalah laju metabolisme basal. m mewakili massa cairan tubuh; untuk individu rata-rata besarnya 42 liter.

$$(42 \text{ liter}) \times (1 \text{ kg/liter}) = 42 \text{ kg}$$

$$C = 1,0 \text{ kkal}/(\text{kg } ^{\circ}\text{C})$$

Karena air mendidih pada 100°C dan suhu tubuh normal adalah 37°C , maka kita perlu mengubah temperatur sebesar 63°C . Jadi,

$$t = (\Delta T \times C \times m) / \text{BMR} = (63^{\circ}\text{C}) [1 \text{ kkal}/(\text{kg } ^{\circ}\text{C})] \\ (42 \text{ kg}) / (75 \text{ kkal/jam}) = 35 \text{ jam}$$

Pada laju metabolisme yang lebih tinggi selama olahraga,
 $t = (63^{\circ}\text{C}) [1,0 \text{ kkal}/(\text{kg } ^{\circ}\text{C})] (42 \text{ kg}) / (1000 \text{ kkal/jam}) = 2,6 \text{ jam}$

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 722)

1. Bukti mengisyaratkan bahwa CCK berfungsi sebagai sinyal kenyang. Diperkirakan bahwa CCK berfungsi sebagai sinyal untuk berhenti makan ketika makanan yang dikonsumsi telah cukup untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh, meskipun makanan masih berada di saluran cerna. Karena itu, jika obat yang menghambat pelepasan CCK diberikan kepada hewan percobaan maka

hewan tersebut makan berlebihan karena sinyal kenyang tidak dikeluarkan.

2. Jangan melakukan "*crash diet*". Pastikan anda menyantap diet yang secara nutrisi berimbang dan mengandung semua nutrisi esensial tetapi kurangi asupan kalori, terutama dengan mengurangi makanan tinggi lemak. Bagi konsumsi makanan menjadi porsi-porsi kecil di sepanjang hari sebagai pengganti beberapa makan besar. Hindari makanan kecil menjelang tidur. Program olahraga teratur akan membakar lebih banyak kalori.
3. Melakukan olahraga berat pada hari yang panas berbahaya karena masalah yang muncul dari upaya untuk mengeluarkan tambahan panas yang dihasilkan oleh aktivitas otot-otot. Pertama, akan terjadi pertentangan kebutuhan untuk distribusi curah jantung-mekanisme pengatur suhu akan memicu vasodilatasi kulit untuk membuang panas melalui permukaan kulit, sementara perubahan-perubahan metabolik di otot yang beraktivitas akan memicu vasodilatasi lokal di otot untuk menyamakan peningkatan kebutuhan metabolik dengan peningkatan aliran darah. Yang semakin memperberat masalah pertentangan kebutuhan aliran darah adalah berkurangnya volume plasma efektif dalam sirkulasi akibat keluarnya sejumlah cairan melalui mekanisme pendingin tubuh yang penting lainnya yaitu berkeringat. Karena itu, ketika seseorang melakukan olahraga berat dalam keadaan panas terjadi kesulitan dalam mempertahankan volume plasma efektif dan tekanan darah dengan sekaligus menjaga tubuh dari pemanasan berlebihan sehingga besar kemungkinan terjadi kelelahan akibat panas (*heat exhaustion*).
4. Ketika seseorang berendam dalam air panas, pengeluaran panas melalui radiasi, konduksi, konveksi, dan evaporasi terbatas ke sebagian kecil permukaan tubuh yang terpajan ke udara yang lebih dingin. Tubuh memperoleh panas melalui konduksi di permukaan kulit yang lebih luas yang terendam dalam air panas.
5. Ikan *thermoconforming* tidak akan mengalami demam ketika terjangkit infeksi sistemik karena tidak memiliki mekanisme untuk mengatur produksi panas internal atau mengontrol pertukaran panas dengan lingkungannya. Suhu tubuh ikan sangat bervariasi sesuai lingkungan eksternal tanpa memandang ada tidaknya infeksi sistemik. Ikan tersebut tidak dapat mempertahankan suhu tubuh pada titik patokan "normal" atau titik patokan yang meninggi (yi. demam).

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 722)

Jaringan yang mendingin lebih sedikit memerlukan makan daripada ketika berada pada suhu tubuh normal karena terjadi penurunan mencolok aktivitas metabolik. Penurunan kebutuhan O_2 di jaringan yang mendingin ini kadang-kadang menjadi penyebab selamannya sebagian korban tenggelam yang berada di dalam air es, yang waktunya jauh lebih lama daripada waktu normal untuk dapat bertahan hidup tanpa O_2 .

BAB 18 PRINSIP ENDOKRINOLOGI; KELENJAR ENDOKRIN SENTRAL

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 753)

1. B 2. B 3. B 4. B 5. S 6. nukleus suprakiasmatik 7. *Down regulation* 8. B 9. tropik 10. lempeng epifisis 11. 1.c, 2.b, 3.b, 4.a, 5.a, 6.c, 7.c

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 754)

1. Konsentrasi *hypothalamic releasing/inhibiting hormone* akan jauh lebih rendah (pada kenyataannya hampir tidak ada) dalam sampel darah vena sistemik dibandingkan dengan konsentrasi hormon-hormon ini dalam sampel darah porta hipotalamus-hipofisis. Hormon-hormon ini dikeluarkan ke dalam darah porta untuk penyaluran lokal antara hipotalamus dan hipofisis anterior. Bagian dari hormon ini yang diserap oleh darah sistemik di tingkat kapiler hipofisis anterior akan sangat terencerkan oleh darah sistemik yang volume totalnya sangat besar dibandingkan dengan volume darah di dalam pembuluh porta yang sangat kecil.
2. Di atas normal. Tanpa iodine yang memadai, kelenjar tiroid tidak mampu membentuk cukup hormon tiroid. Berkurangnya aktivitas umpan-balik negatif yang terjadi akibat penurunan kadar hormon tiroid akan menyebabkan peningkatan sekresi TSH. Namun, meskipun kadar TSH meningkat namun kelenjar tiroid tetap tidak mampu mengeluarkan hormon tiroid dalam jumlah memadai karena defisiensi iodine.
3. Jika CRH dan/atau ACTH meningkat disertai sekresi kortisol yang berlebihan maka kondisi ini disebabkan oleh defek di tingkat hipotalamus/hipofisis anterior. Jika kadar CRH dan ACTH di bawah normal disertai sekresi kortisol yang berlebihan maka kondisi ini disebabkan oleh defek primer di tingkat korteks adrenal, di mana kelebihan kortisol menekan hipotalamus dan hipofisis anterior secara umpan balik negatif.
4. Pria dengan sindrom feminisasi testis akan sangat tinggi karena ketidakmampuan testosteron mendorong penutupan lempeng epifisis tulang panjang karena tidak adanya reseptor testosteron.
5. Atlet dewasa kadang-kadang secara ilegal menggunakan hormon pertumbuhan karena hormon ini mendorong peningkatan massa otot melalui efek anabolik proteinnya. Namun, hormon pertumbuhan yang berlebihan menimbulkan efek merugikan, misalnya kemungkinan diabetes atau tekanan darah tinggi.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 754)

Terapi sulih hormon setelah pengangkatan kelenjar hipofisis seyogianya mencakup hormon tiroid (kelenjar tiroid tidak akan menghasilkan cukup hormon tiroid jika tidak terdapat TSH) dan glukokortikoid (karena tidak adanya ACTH), khususnya pada keadaan stres. Jika diindikasikan, dapat diberikan pengganti hormon seks pria atau wanita, meskipun hormon-hormon ini tidak esensial bagi kelangsungan hidup. Sebagai contoh, testosteron pada pria berperan penting dalam libido. Hormon pertumbuhan dan prolaktin tidak perlu diganti karena ketiadaan mereka tidak menimbulkan konsekuensi serius pada pasien yang bersangkutan. Vasopresin mungkin perlu digantikan jika hormon yang diserap oleh darah di hipotalamus kurang jumlahnya tanpa adanya hipofisis posterior.

BAB 19 KELENJAR ENDOKRIN PERIFER

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 807)

1. S 2. B 3. B 4. S 5. B 6. B 7. S 8. S 9. proopiomelanokortin 10. koloid, tiroglobulin 11. otak, otot yang berkontraksi, hati 12. glikogenesis, glikogenolisis, glukoneogenesis 13. tulang, ginjal, saluran cerna 14. a, b, c, g, i, j 15. c 16. 1. asam amino, 2. protein tubuh, 3. glukosa, 4. glikogen, 5. asam lemak bebas, 6. trigliserida

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 808)

1. Amerika Serikat bagian tengah-barat tidak lagi merupakan daerah endemik gondok meskipun tanahnya masih kekurangan iodine, karena orang-orang yang tinggal di daerah ini memperoleh iodine dari nutrisi yang diperkaya oleh iodine, misalnya garam beriodine, dan dari makanan laut serta makanan kaya iodine alami yang berasal dari daerah pantai.
2. Syok anafilaktik adalah reaksi alergi yang sangat serius yang disebabkan oleh pelepasan masif mediator-mediator kimawi sebagai respons terhadap paparan ke alergen spesifik—misalnya reaksi yang berkaitan dengan sengatan lebah—terhadap individu yang telah sangat tersensitisasi. Berbagai mediator kimiawi ini menyebabkan syok sirkulasi (hipotensi berat) melalui efek ganda: (1) dengan melemaskan otot polos arteriol sehingga terjadi vasodilatasi arteriol luas dan penurunan resistensi perifer total dan tekanan darah arteri; dan (2) dengan menyebabkan peningkatan umum permeabilitas kapiler sehingga terjadi perpindahan cairan dari plasma ke dalam cairan

interstisium. Pergeseran ini menurunkan volume sirkulasi efektif yang semakin menurunkan tekanan darah arteri. Selain itu, bahan-bahan kimia ini menyebabkan bronkokonstriksi berat sehingga korban sulit mengalirkan udara melewati saluran yang menyempit tersebut. Karena respons-respons ini berlangsung cepat dan dapat mematikan maka orang yang alergi terhadap sengatan lebah dianjurkan selalu membawa suntikan epinefrin. Dengan mendorong vasokonstriksi arteriol melalui kerjanya pada reseptor α_1 di otot polos arteriol dan mendorong bronkodilatasi melalui kerjanya pada reseptor β_2 di otot polos bronkiolus (lihat Tabel 19-2, h. 772), epinefrin melawan efek-efek reaksi anafilaktik terhadap sengatan lebah yang membahayakan nyawa tersebut.

3. Infeksi memicu respons stres, yang menyebabkan peningkatan sekresi kortisol dan epinefrin, di mana keduanya meningkatkan kadar gula darah. Hal ini menjadi masalah pada pasien diabetes yang perlu menurunkan glukosa darah yang meningkat dengan menyuntikkan insulin tambahan atau, yang lebih dianjurkan, dengan mengurangi asupan karbohidrat dan/atau berolahraga untuk menghabiskan kelebihan glukosa darah. Pada orang normal, sistem *check-and-balance* antara insulin dan hormon-hormon lain yang melawan kerja insulin membantu mempertahankan glukosa darah dalam batas-batas normal selama respons stres.
4. Adanya tanda Chvostek disebabkan oleh peningkatan eksitabilitas neuromuskulus karena hiposekresi sedang hormon paratiroid.
5. Jika hiperkalsemia terkait keganasan berasal dari sel-sel tumor metastatik yang menginvasi dan menghancurkan tulang, maka akan terjadi hiperkalsemia dan hiperfosfatemia karena terjadi pembebasan garam-garam kalsium fosfat dari tulang yang rusak. Kenyataan bahwa hipofosfatemia, bukan hiperfosfatemia, yang sering menyertai hiperkalsemia terkait keganasan, menyebabkan para peneliti menyingkirkan kemungkinan kerusakan tulang sebagai penyebab hiperkalsemia. Mereka mencurigai bahwa tumor menghasilkan suatu substrat yang kerjanya mirip dengan kerja PTH dalam mendorong hiperkalsemia dan hipofosfatemia.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 808)

"*Diabetes of bearded ladies*" ("kencing manis pada wanita berjanggut") menjelaskan terjadinya kelebihan baik sekresi kortisol maupun androgen adrenal. Kelebihan sekresi kortisol menyebabkan hiperglikemia dan glukosuria. Glukosuria mendorong diuresis osmotik, yang menyebabkan dehidrasi dan peningkatan kompensatorik rasa haus. Semua gejala ini—hiperglikemia, glukosuria, poliuria, dan polidipsia—menyerupai diabetes melitus. Kelebihan sekresi androgen adrenal pada wanita mendorong terbentuknya karakter maskulin, misalnya tumbuhnya janggut. Hipersekresi simultan kortisol dan androgen adrenal kemungkinan besar disebabkan oleh

sekresi berlebihan CRH/ACTH, karena ACTH merangsang produksi kortisol dan androgen oleh korteks adrenal.

BAB 20 SISTEM REPRODUKSI

■ Pertanyaan Obyektif

(Pertanyaan di h. 868)

1. B 2. B 3. B 4. B 5. S 6. B 7. S 8. tubulus seminiferus, FSH, testosteron 9. gonadotropin korion manusia 10. teka, LH, granulosa, FSH 11. korpus luteum kehamilan 12. c 13. e 14. 1.a, 2.b, 3.a, 4.c, 5.a, 6.b 15. 1.a, 2.a, 3.b, 4.b, 5.e, 6.a, 7.c, 8.c, 9.c

■ Untuk Direnungkan

(Pertanyaan di h. 869)

1. Hipofisis anterior berespons hanya terhadap pola sekresi normal GnRH yang bersifat pulsatil dan tidak mengeluarkan gonadotropin sebagai respons terhadap pajanan terus-menerus ke GnRH. Tanpa adanya sekresi FSH dan LH, ovulasi dan proses-proses lain pada siklus ovarium tidak berjalan sehingga pemberian GnRH terus-menerus dapat dijadikan cara kontrasepsi.
2. Hipersekresi testosteron pada seorang anak laki-laki menyebabkan penutupan prematur lempeng epifisis sehingga ia berhenti tumbuh sebelum mencapai tinggi potensialnya berdasarkan faktor genetik. Anak tersebut juga akan memperlihatkan tanda-tanda pseudopubertas prekoks, yang ditandai oleh pembentukan karakteristik seks sekunder yang prematur misalnya suara berat, janggut, pembesaran penis, dan dorongan seks.
3. Efek samping yang berpotensi mengganggu dari obat-obat yang menghambat aktivitas sistem saraf simpatis sebagai bagian dari terapi tekanan darah tinggi adalah ketidakmampuan pria melakukan aktivitas seks. Aktivitas seks pria memerlukan kedua divisi sistem saraf otonom. Aktivitas parasimpatis penting untuk melakukan ereksi, dan aktivitas simpatis penting untuk ejakulasi.
4. Ekstrak hipofisis posterior mengandung banyak simpanan oksitosin, yang dapat diberikan untuk memicu atau memfasilitasi persalinan dengan meningkatkan kontraksi uterus. Oksitosin eksogen paling efektif menginduksi persalinan jika wanita yang bersangkutan berada dalam tahap menjelang aterm, mungkin karena meningkatnya konsentrasi reseptor oksitosin di miometrium pada saat tersebut.
5. GnRH atau FSH dan LH tidak efektif untuk mengobati gejala-gejala menopause karena ovarium tidak lagi berespons terhadap gonadotropin. Karena itu, terapi dengan hormon-hormon ini tidak akan menyebabkan sekresi estrogen dan progesteron. Pada kenyataannya, kadar GnRH, FSH, dan LH meningkat pada wanita pascamenopause karena tidak adanya umpan balik negatif oleh hormon-hormon ovarium.

■ Kasus Klinis

(Pertanyaan di h. 870)

Tanda peringatan pertama kehamilan tuba adalah nyeri akibat peregangan tuba uterina oleh mudigah yang tumbuh.

Kehamilan tuba harus dihentikan secara bedah karena tuba uterina tidak dapat mengembang seperti uterus untuk mengakomodasi mudigah yang sedang tumbuh. Jika tidak diangkat, mudigah yang membesar tersebut akan menyebabkan ruptur tuba uterina, menimbulkan perdarahan yang dapat mematikan.