

PATOFISIOLOGI FARMASI

**Nur Saadah Daud
Ayu Rahmawati
Hanik Mariana Dewi
Novtafia Endri
Lusi Indriani
Herda Ariyani
Ifora
Rahmawati
Citra Dewi Salasanti
Adrul Fauzan
Tita Nofianti**



GET PRESS INDONESIA

PATOFISIOLOGI FARMASI

Penulis :

Nur Saadah Daud
Ayu Rahmawati
Hanik Mariana Dewi
Novtafia Endri
Lusi Indriani
Herda Ariyani
Ifora
Rahmawati
Citra Dewi Salasanti
Adrul Fauzan
Tita Nofianti

ISBN :

Editor : Mila Sari., S.St., M.Si

Penyunting : Rantika Maida Sahara., S.Tr.Kes

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat
Website : www.getpress.co.id
Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Juli 2024

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Patofisiologi Farmasi ini.

Buku Ini Membahas Pengenalan Patofisiologi Dalam Konteks Farmasi, Prinsip-prinsip Anatomi Dan Fisiologi Tubuh Manusia, Patofisiologi Sistem Kardiovaskular, Patofisiologi Sistem Pernapasan, Patofisiologi Sistem Gastrointestinal, Patofisiologi Sistem Saraf, Patofisiologi Sistem Urogenital, Patofisiologi Sistem Imunologi, Patofisiologi Sistem Hematologi, Patofisiologi Sistem Muskuloskeletal, Patofisiologi Kanker Dan Terapi Antikanker.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, Juli 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
BAB 1 PENGENALAN PATOFISIOLOGI DALAM	
KONTEKS FARMASI.....	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Konsep Penyakit.....	2
1.3 Etiologi dan Faktor Resiko.....	4
1.4 Tanda dan Gejala Penyakit.....	5
1.5 Epidemiologi.....	6
1.6 Patofisiologi dalam Konteks Farmasi	7
DAFTAR PUSTAKA.....	10
BAB 2 PRINSIP-PRINSIP ANATOMI DAN	
FISIOLOGI TUBUH MANUSIA	11
2.1 Definisi Anatomi dan Fisiologi.....	11
2.2 Keterkaitan antara Anatomi dan Fisiologi.....	12
2.3 Tingkatan Organisasi dalam Tubuh Manusia	12
2.4 Istilah Anatomi	15
2.5 Metabolisme dan Homeostasis.....	18
DAFTAR PUSTAKA.....	20
BAB 3 PATOFISIOLOGI SISTEM KARDIOVASKULAR....	21
3.1 Sistem Kardiovaskular.....	21
3.1.1 Definisi Sistem Kardiovaskular	21
3.1.2 Fungsi Anatomi.....	21
3.2 Patofisiologi Sistem Kardiovaskular	24
3.2.1 Cacat Jantung Bawaan.....	24
3.2.2 Penyakit Arteri Koroner.....	33
3.2.3 Penyakit Jantung Valvular	51
3.2.4 Gagal Jantung.....	60
3.2.5 Syok Peredaran Darah	66
3.2.6 Gangguan Regulasi Tekanan Darah	70
3.2.7 Gangguan Irama jantung dan konduksi	75
DAFTAR PUSTAKA.....	96

BAB 4 PATOFISIOLOGI SISTEM PERNAPASAN.....	99
4.1 Pendahuluan.....	99
4.2 Asma	100
4.2.1 Definisi	100
4.2.2 Etiologi	100
4.2.3 Klasifikasi Asma	102
4.2.4 Patofisiologi	103
4.2.5 Gejala	104
4.2.6 Diagnosis	105
4.2.7 Pengobatan.....	107
4.3 Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)	109
4.3.1 Definisi	109
4.3.2 Etiologi	109
4.3.3 Patofisiologi	109
4.3.4 Gejala	111
4.3.5 Diagnosis	111
4.3.6 Pengobatan.....	112
DAFTAR PUSTAKA.....	115
BAB 5 PATOFISIOLOGI SISTEM	
GASTROINTESTINAL.....	119
5.1 Struktur Gastrointestinal.....	119
5.2 Fungsi Gastrointestinal	120
5.2.1 Digesti.....	120
5.2.2 Sekresi	120
5.2.3 Motilitas.....	121
5.2.4 Absorpsi.....	121
5.2.5 Defensif.....	122
5.2.6 Regulasi Keseimbangan Cairan dan Elektrolit	123
5.2.7 Ekskresi	123
5.3 Gangguan Gastrointestinal.....	123
5.3.1 Gangguan Motilitas	123
5.3.2 Gangguan Sekresi.....	124
5.3.3 Gangguan Digesti dan Absorpsi	124
5.3.4 Manifestasi Gastrointestinal Penyakit Sistemik	124
5.4 Uji Fungsi Gastrointestinal.....	125

5.4.1 <i>Barium Contrast x-Ray Films:</i>	
Gastrointestinal Atas dan Bawah	125
5.4.2 Endoskopi	125
5.4.3 Ultrasonografi (USG)	126
5.4.4 <i>Computed Tomography</i> (CT Scan)	126
5.4.5 <i>Magnetic Resonance Imaging</i> (MRI)	126
5.5 Patofisiologi Gangguan Esofagus	126
5.5.1 Akalasia Esofagus	127
5.5.2 Refluks Esofagus	127
5.6 Patofisiologi Gangguan Lambung	128
5.6.1 Penyakit Asam Peptik	128
5.6.2 Gastroparesis	130
5.6.3 Mual dan Muntah	130
5.6.4 Gangguan kantung empedu (Kolelitiasis)	132
5.7 Patofisiologi Gangguan Usus Halus dan Kolon	132
5.7.1 Diare	132
5.7.2 <i>Inflammatory Bowel Disease</i> (IBD)	133
5.7.3 <i>Irritable Bowel Syndrome</i> (IBS)	134
DAFTAR PUSTAKA	135
BAB 6 PATOFISIOLOGI SISTEM SARAF	137
6.1 Struktur Sistem Saraf	137
6.2 Fisiologi Otak	141
6.3 Sistem Saraf Pusat	153
6.3.1 Obat Sistem Saraf Pusat (SSP)	155
6.3.2 Patofisiologi Kejang dan Perubahan Susunan Saraf Pusat	157
6.4 Sistem Saraf Otonom	164
DAFTAR PUSTAKA	168
BAB 7 PATOFISIOLOGI SISTEM UROGENITAL	171
7.1 Pengantar Sistem Urogenital	171
7.2 Fungsi dan Anatomi Sistem Urogenital	171
7.3 Patofisiologi Ginjal	173
7.3.1 Glomerulonefritis	173
7.3.2 Penyakit Ginjal Kronis (PGK)	174
7.4 Patofisiologi Saluran Kemih	176
7.4.1 Infeksi Saluran Kemih (ISK)	176
7.4.2 Urolitiasis (Batu Ginjal)	177

7.5 Patofisiologi Kandung Kemih.....	178
7.5.1 Inkontinensia Urin	178
7.6 Patofisiologi Prostat	180
7.6.1 Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)	180
7.7 Patofisiologi Sistem Genital Pria.....	181
7.7.1 Disfungsi ereksi (DE).....	181
7.8 Patofisiologi Sistem Genital Wanita	183
7.8.1 Endometriosis	183
DAFTAR PUSTAKA.....	186
BAB 8 PATOFISIOLOGI SISTEM IMUNOLOGI	189
8.1 Pendahuluan.....	189
8.2 Dasar-Dasar Sistem Immunologi.....	190
8.2.1 Komponen Utama Sistem Immunologi.....	191
8.2.2 Fungsi dan Mekanisme Pertahanan Tubuh	192
8.2.3 Interaksi antara Komponen Sistem Imun.....	192
8.3 Gangguan Immunologi dan Patofisiologinya	193
8.3.1 Immunodefisiensi.....	193
8.3.2 Autoimunitas	194
8.3.3 Hipersensitivitas	198
8.3.4 Penyakit Immunoproliferatif	201
8.4 Mekanisme Molekuler dan Seluler.....	202
8.4.1 Mekanisme Molekuler.....	203
8.4.2 Mekanisme Seluler	203
8.4.3 Gangguan pada Mekanisme Molekuler dan Seluler.....	204
8.5 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Sistem Imun...	204
8.5.1 Faktor Genetik.....	204
8.5.2 Faktor Lingkungan	205
8.5.3 Faktor Gaya Hidup.....	205
8.6 Immunologi Klinis dan Pendekatan Terapeutik.....	206
8.7 Penelitian Terkini dan Masa Depan dalam Patofisiologi Immunologi.....	207
8.7.1 Immunoterapi	207
8.7.2 Microbiome	208
8.7.3 Vaksinologi	208
8.7.4 Immunologi.....	209
8.7.5 Terapi Gen	209

DAFTAR PUSTAKA.....	210
BAB 9 PATOFISIOLOGI SISTEM HEMATOLOGI.....	217
9.1 Konsep Dasar Hematologi.....	217
9.2 Struktur dan Fungsi Sistem Hematologi.....	218
9.2.1 Komponen Sistem Hematologi.....	218
9.2.2 Pembentukan Sel Darah.....	224
9.2.3 Hemostasis.....	226
9.3 Gangguan Eritrosit.....	228
9.4 Gangguan Leukosit.....	236
9.5 Gangguan Perdarahan.....	237
DAFTAR PUSTAKA.....	239
BAB 10 PATOFISIOLOGI SISTEM	
MUSKULOSKELETAL	241
10.1 Pendahuluan.....	241
10.2 Struktur dan Fungsi Sistem Skeletal.....	241
10.2.1 Tipe Tulang.....	242
10.2.2 Periosteum dan Endosteum.....	244
10.3 Sumsum Tulang.....	244
10.4 Ketersediaan Tulang.....	244
10.5 Jaringan Tulang.....	245
10.6 Sel Tulang.....	245
10.6.1 Sel Osteoprogenitor.....	245
10.6.2 Osteoblas.....	245
10.6.3 Osteosit.....	246
10.6.4 Osteoklas.....	246
10.7 Tulang Rawan.....	247
10.8 Penyakit Tulang Metabolik.....	248
10.8.1 Osteoporosis.....	248
10.8.2 Arthritis Reumatoid (AR).....	252
DAFTAR PUSTAKA.....	258
BAB 11 PATOFISIOLOGI KANKER DAN	
TERAPI ANTIKANKER.....	261
11.1 Pendahuluan.....	261
11.2 Patofisiologi kanker.....	262
11.3 Diagnosis kanker.....	264
11.4 Pengobatan kanker.....	264

11.5 Obat kemoterapi terkini dan mekanisme kerjanya.....	268
11.5.1 Cisplatin	268
11.5.2 Mekanisme Kerja Paclitaxel	271
11.5.3 Mekanisme Kerja Gefitinib dan Erlotinib	273
11.5.4 Mekanisme Kerja Gemcitabin.....	275
11.5.5 Mekanisme Kerja Doksorubisin	276
11.5.6 Mekanisme Kerja Etoposid.....	278
11.5.7 Peran Jalur Pensinyalan mTOR/Akt/PI3K Pada Kanker Manusia.....	279
DAFTAR PUSTAKA.....	281
BIODATA PENULIS	

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Klasifikasi Tekanan Darah pada Orang Dewasa (oleh Pedoman 2017 dari <i>American College of Cardiology dan American Heart Association</i>)	73
Tabel 9.1. Parameter eritrosit dewasa	229
Tabel 11.1. Kategori obat kemoterapi.	266

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Tubuh manusia terdiri dari bagian yang membentuk bagian-bagian lain, dengan kompleksitas yang semakin meningkat	15
Gambar 3.1. Bagian Ruang Pada Jantung	22
Gambar 3.2. Lapisan jantung menunjukkan perikardium visceral, miokardium, dan endokardium.....	23
Gambar 3.3. Arteri koroner dan cabang utamanya pada manusia.....	24
Gambar 3.4. Cacat jantung bawaan	26
Gambar 3.5. Ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan Oksigen di miokard menyebabkan keadaan iskemia.....	34
Gambar 3.6. Diagram skematik evolusi plak aterosklerotik	35
Gambar 3.7. Plak aterosklerotik: plak aterosklerotik tetap stabil pada angina stabil dan plak tidak stabil dengan gangguan plak dan agregasi trombosit di sindrom koroner akut; MI, infark miokard	37
Gambar 3.8. Area jantung yang dipengaruhi oleh oklusi arteri koroner kanan (A), (B) arteri koroner anterior kiri, dan (C) arteri koroner circumflex kiri. LV, ventrikel kiri; RV, ventrikel kanan	42
Gambar 3.9. Penyisipan stent balon-diperluas	47
Gambar 3.10. Revaskularisasi arteri koroner.	48
Gambar 3.11. Penyakit katup aorta seperti yang terlihat dari aorta.	53
Gambar 3.12. Perubahan fungsi hemodinamik yang menyertai stenosis katup aorta, regurgitasi katup mitral, stenosis katup mitral, dan regurgitasi katup aorta. Panah tipis menunjukkan arah aliran normal dan panah tebal ke arah aliran abnormal	54

Gambar 3.13. Prolaps katup Mitral. Pandangan katup mitral dari atrium kiri menunjukkan selebaran yang berlebihan dan cacat yang mengepul menjadi rongga atrium kiri.....	57
Gambar 3.14. Manifestasi gagal jantung sisi kiri dan kanan. GI, gastrointestinal.....	62
Gambar 3.15. Mekanisme gejala pernapasan pada gagal jantung sisi kiri.	64
Gambar 3.16. Mekanisme masuk kembali.....	77
Gambar 3.17. Jejak elektrokardiografi ritme yang berasal dari simpul sinus.....	17
Gambar 3.18. Jejak elektrokardiografi aritmia atrium	81
Gambar 3.19. Torsade de pointes	86
Gambar 3.20. <i>Electrocardiographic</i> (EKG) menelusuri aritmia ventrikel.....	87
Gambar 5.1. Dinding saluran napas normal dan meradang pada asma.....	100
Gambar 6.1. Diagram sistem saraf manusia.....	137
Gambar 6.2. Klasifikasi Sistem Saraf.....	138
Gambar 6.3. Sistem Saraf Manusia	139
Gambar 6.4. Sistem Saraf Pusat dan Sistem Saraf Perifer	140
Gambar 6.5. Gambaran Neuron pada Otak Manusia Muda.....	142
Gambar 6.6. Anatomi Neuron	143
Gambar 6.7. Gambaran Neuron	145
Gambar 6.8. Tipe-tipe Neuron.....	146
Gambar 6.9. Belahan Otak Manusia	148
Gambar 6.10. Anatomi Otak	152
Gambar 6.11. Disfungsi Sistem Saraf Otonom	165
Gambar 7.1. Sistem Urinari.....	172
Gambar 7.2. Sistem Reproduksi (Genital).....	173
Gambar 8.1. Mekanisme Autoimunitas.....	195
Gambar 9.1. Komposisi Darah.....	219
Gambar 9.2. Morfologi Sel Eritrosit.....	220
Gambar 9.3. Proses Destruksi Eritrosit.....	222
Gambar 9.4. Morfologi Kelima Jenis Leukosit	223

Gambar 9.5. Hematopoiesis	226
Gambar 9.6. Hemostasis Dan Pembekuan Darah.....	228
Gambar 9.7. Patofisiologi Anemia Sferositosis.....	232
Gambar 9.8. Patofisiologi Anemia Sel Sabit.....	234
Gambar 10.1. Bagian memanjang menampilkan tulang yang panjang.	242
Gambar 10.2. Struktur tulang panjang. (A) Deskripsi tulang panjang. (B) Epifisis. (C) Diafisis.....	234
Gambar 10.3. Manifestasi Klinis Osteoporosis	252
Gambar 10.4. Histogenesis artritis reumatoid.	254
Gambar 10.5. Manifestasi klinis artritis rheumatoid berupa (A) manifestasi tangan dan jari dan (B) perubahan sendi yang rusak.....	257

BAB 1

PENGENALAN PATOFISIOLOGI DALAM KONTEKS FARMASI

Oleh Nur Saadah Daud

1.1 Pendahuluan

Patofisiologi adalah ilmu yang mempelajari tentang gangguan fungsi organisme yang terkena penyakit. Ilmu patofisiologi ini akan membahas secara jelas asal muasal dari sebuah penyakit. Patofisiologi berasal dari akar kata “patho” yang berasal dari kata Bahasa Yunani pathos, yang berarti penderitaan atau penyakit. Sedangkan akar “physio” mengacu pada fungsi suatu organisme dan “logos” berarti wacana atau lebih sederhananya adalah sistem studi formal. Secara keseluruhan, patofisiologi adalah ilmu yang mempelajari tentang perubahan mendasar dalam fisiologi tubuh (molekular, selular, dan sistem organ) yang diakibatkan oleh penyakit atau cedera. Komponen penting lainnya yakni dampak fisiologi, spiritual, sosial, budaya dan ekonomi tidak dapat dipisahkan akibat dari terjadinya suatu penyakit.

Ilmu patofisiologi mempelajari mengenai proses terjadinya perubahan atau gangguan fungsi pada tubuh pasien yang diakibatkan oleh suatu penyakit. Sebagai contoh, patofisiologi edema yang terjadi pada pasien penderita gagal jantung adalah akibat terjadinya gangguan keseimbangan cairan akibat retensi air dan natrium karena aliran darah balik ke jantung yang terhambat. Pada saat terjadi kelemahan kontraksi jantung, maka efektivitas aliran darah menurun yang menyebabkan tubuh memberi respon berupa peningkatan sekresi renin, sekresi hormon ADH (Anti Diuretik Hormon) dan vasokonstriksi di ginjal.

Pengetahuan tentang anatomi dan fisiologi manusia, serta hubungan timbal balik antara berbagai sel dan sistem organ tubuh merupakan landasan penting untuk mempelajari patofisiologi. Pemahaman patofisiologi juga memerlukan

pemahaman atas prinsip-prinsip, konsep dan pengetahuan dasar dari bidang studi lain termasuk patologi, genetika, imunologi dan epidemiologi.

Patologi adalah ilmu yang mempelajari mengenai perubahan struktur yang terjadi pada sel, jaringan, dan organ, yang dapat membantu mengidentifikasi penyebab dari suatu penyakit tertentu. Patologi berbeda dengan patogenesis, yaitu pola perubahan jaringan yang berhubungan dengan perkembangan penyakit.

1.2 Konsep Penyakit

Terdapat beberapa konsep yang harus dipahami dalam mempelajari ilmu patofisiologi, antara lain adalah konsep penyakit, etiologi, faktor resiko, tanda dan gejala penyakit, dan epidemiologi. Memahami terminologi dasar adalah langkah awal yang sangat penting dalam mempelajari suatu ilmu termasuk patofisiologi.

Penyakit atau sakit adalah suatu kondisi atau keadaan tubuh yang abnormal, yang menyebabkan hilangnya kondisi normal yang sehat. Definisi lain penyakit adalah perubahan pada tubuh penderita yang menyebabkan parameter kesehatan mereka berubah di luar batas-batas normal. *World Health Organization* (WHO) menetapkan fisik, mental dan kehidupan sosial dalam definisi kesehatan.

Penetapan seorang penderita dengan penyakit tertentu dilakukan melalui proses diagnosis. Diagnosis adalah penamaan atau identifikasi suatu penyakit. Diagnosis dibuat dari akumulasi tanda dan gejala penyakit yang timbul, rekam medis, pemeriksaan fisik dan laboratorium atau pencitraan. Biasanya dibutuhkan lebih dari satu faktor untuk menetapkan sebuah diagnosis. Sebagai contoh, diagnosis penyakit diabetes melitus dapat dikonfirmasi melalui tes gula darah disertai dengan pertimbangan pada tanda dan gejala yang dialami oleh pasien, seperti sering kesemutan, luka yang sulit sembuh, berat badan menurun, sering buang air kecil, mudah dan sering merasa haus dan lapar.

Prognosis adalah hasil yang diharapkan terjadi atau perkembangan suatu penyakit. Prognosis merupakan kemungkinan yang akan dihadapi oleh penderita berdasarkan perjalanan penyakit yang dipengaruhi oleh tindakan yang pernah diberikan. Penyakit

akut adalah timbulnya tanda dan gejala secara tiba tiba dan berlangsung hanya dalam waktu singkat. Akut menerangkan perkembangan penyakit yang cepat dan sering tanpa diikuti resolusi yang cepat. Sedangkan penyakit kronik berkembang lebih lambat, tanda dan gejala yang timbul berlangsung dalam jangka waktu lama, bahkan bisa seumur hidup. Penderita penyakit kronik bisa mengalami pola remisi dan eksaserbasi. Remisi adalah periode dimana gejala-gejala penyakit hilang atau berkurang secara signifikan. Sedangkan eksaserbasi adalah periode dimana gejala-gejala yang timbul memburuh atau semakin parah. Komplikasi adalah timbulnya suatu penyakit pada seseorang yang telah menderita penyakit lain sebelumnya. Sebagai contoh, seseorang yang menjalani operasi usus buntu dapat berkembang menjadi komplikasi berupa infeksi pada luka operasi atau pneumonia. Gejala sisa (*sekualae*) merupakan hasil yang tidak diinginkan atau kondisi patologi abnormal akibat suatu penyakit. Sebagai contoh, paralisis akibat stroke atau jaringan parut yang parah yang terbentuk akibat luka bakar.

Terdapat beberapa kosnep pemberian nama penyakit. Eponimosa adalah pemberian nama penyakit yang terkait dengan nama seseorang atau tempat yang pertama kali menggambarkan keadaan penyakit tersebut. Sebagai contoh, penyakit Crohn, penyakit Graves, penyakit Hodgkin. Beberapa nama penyakit diberikan dengan menambahkan awalan dan akhiran.

Contoh nama penyakit yang diberikan penambahan awalan sebagai berikut :

1. *Ana* artinya tidak ada. Contoh : anafilaksis.
2. *Dis* artinya penyimpangan. Contoh : dislokasi patella.
3. *Hiper* artinya kelebihan (di atas normal). Contoh : hipertensi, hiperkolesterol, hipertiroid.
4. *Hipo* artinya kekurangan (di bawah normal). Contoh : hipoglikemia, hipotiroid.
5. *Meta* artinya perubahan ke bentuk yang lain. Contoh : metaplasia.

Contoh nama penyakit yang diberikan penambahan akhiran sebagai berikut :

1. *Itis* artinya radang. Contoh : peritonitis, bronchitis.
2. *Oid* artinya mirip sesuatu. Contoh : rheumatoid.
3. *Oma* artinya tumor. Contoh : karsinoma.
4. *Opati* artinya bentuk abnormal kehilangan karakteristik. Contoh : limfadenopati.
5. *Otis* artinya kondisi yang tidak selalu patologis. Contoh : osteoarthritis.
6. *Penia* artinya tidak ada. Contoh : trombositopenia.
7. *Sitosis* artinya jumlah sel naik. Contoh : leukositosis.

1.3 Etiologi dan Faktor Resiko

Etiologi mengacu pada studi tentang penyebab terjadinya suatu penyakit. Penyebab penyakit juga menyangkut masalah hubungan sebab akibat. Secara umum penyakit dapat disebabkan oleh agen infeksi seperti bakteri, virus, parasit dan jamur, bahan kimia dan radiasi, keturunan, kelainan genetik, interaksi gen-lingkungan, perubahan sistem kekebalan, tumor ganas, malnutrisi, perubahan degenerative, gangguan metabolik atau trauma.

Penyakit dengan penyebab yang tidak diketahui disebut dengan istilah idiopatik. Penyakit yang terjadi akibat dari tindakan medis disebut dengan istilah iatrogenik. Sebagai contoh penggunaan beberapa antibiotik dapat merusak ginjal dan menyebabkan gagal ginjal atau infeksi kandung kemih akibat penggunaan kateter. Pada beberapa kasus, keputusan sulit harus dibuat pada saat terapi yang menyertakan resiko yang serius, dengan mempertimbangan “manfaat vs resiko”. Seperti pada pemberian kemoterapi dan radiasi pada penderita kanker, yang dapat menyebabkan komplikasi serius. Nosokomial merupakan penyakit yang diperoleh sebagai akibat berada di lingkungan rumah sakit. Infeksi yang berkembang sebagai akibat dari penurunan sistem imun setelah menerima terapi kanker selama dirawat di rumah sakit disebut infeksi nosokomial.

Definisi lain dari etiologi adalah penetapan sebab dari fenomena yang meliputi identifikasi faktor-faktor yang menimbulkan penyakit. Sebagai contoh pada pasien yang menderita penyakit TBC paru, maka *Mycobacterium tuberculosis* ditetapkan

sebagai etiologinya. Selanjutnya ditetapkan beberapa faktor etiologi lainnya seperti lingkungan, status gizi dan resiko tertular dari penderita lain. Terdapat pula penyakit yang sebelumnya tidak diketahui penyebabnya, seperti hemofilia dan anemia sel sabit, saat ini telah ditemukan bahwa terdapat faktor genetik yang menjadi penyebab kedua penyakit tersebut.

Terdapat pula istilah faktor resiko yang juga dikenal dengan istilah faktor predisposisi (*predisposing factors*), yaitu faktor-faktor yang meningkatkan kemungkinan terjadinya atau berkembangnya suatu penyakit, tetapi faktor-faktor tersebut bukanlah penyebab penyakit tersebut. Faktor resiko di antaranya adalah keturunan (*heredity*), usia, jenis kelamin, ras, lingkungan, paparan pekerjaan, praktek diet tertentu dan gaya hidup. Sebagai contoh, asupan kalsium yang tidak mencukupi menjadi faktor predisposisi pada osteoporosis, paparan asbes yang diketahui dapat meningkatkan resiko perkembangan kanker, atau asupan tinggi kolesterol dan lemak jenuh, merokok, obesitas serta gaya hidup yang tidak banyak bergerak adalah faktor-faktor yang dapat meningkatkan resiko serangan jantung. Melalui promosi mengurangi faktor predisposisi tersebut, jumlah kejadian penyakit akan berkurang sangat besar. Selain itu, terdapat pula faktor yang disebut dengan faktor pencetus (*precipitating factors*) yakni kondisi atau kejadian yang menyebabkan gangguan patologi. Sebagai contoh, asma yang dicetuskan oleh allergen atau nyeri angina yang dicetuskan oleh latihan atau olahraga.

1.4 Tanda dan Gejala Penyakit

Manifestasi klinis berupa tanda dan gejala merupakan bukti dari suatu penyakit. Tanda dan gejala klinis merupakan perubahan biologis yang terjadi akibat penyakit. Tanda-tanda adalah perubahan objektif yang dapat diamati atau diukur oleh orang lain, untuk mengetahui beberapa fungsi tubuh seperti denyut nadi, tekanan darah, suhu tubuh, atau jumlah sel darah putih. Beberapa tanda bersifat lokal, seperti kemerahan atau pembengkakan dan tanda-tanda lainnya bersifat sistemik, seperti demam.

Gejala adalah pengalaman subjektif yang dilaporkan seorang penderita penyakit, seperti nyeri, mual atau sesak napas. Gejala

yang timbul dapat bervariasi antara orang per orang. *Prodormal period* dari suatu penyakit adalah saat dimana seseorang mengalami gejala yang tidak jelas seperti sakit kepala, kelelahan atau kehilangan nafsu makan sebelum timbulnya tanda-tanda dan gejala spesifik. *Insidious symptomp*s menggambarkan perasaan tidak jelas dan tidak spesifik dan sebuah kesadaran bahwa terjadi perubahan di dalam tubuh. Beberapa penyakit memiliki *latent period*, yakni suatu waktu tanpa gejala yang mudah terlihat pada orang yang terjangkit suatu penyakit, namun penyakitnya tetap ada. Sebagai contoh, fase inkubasi dari infeksi atau fase awal dari tumor.

Sindrom adalah kumpulan gejala yang terjadi bersamaan dan kemungkinan disebabkan oleh beberapa masalah yang saling terkait atau suatu penyakit spesifik dan biasanya berefek pada lebih dari satu organ. Sebagai contoh pada sindrom pernafasan akut berat (*Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*), pasien menunjukkan kumpulan gejala seperti sakit kepala, demam, pegal-pegal, perasaan tidak nyaman, kadang-kadang batuk kering dan susah bernafas. Contoh lainnya adalah *Cushing Syndrome* yaitu sindrom yang terjadi karena adanya tumor pada kelenjar pituitary yang mengakibatkan penderita mengalami kegemukan, hirsutisme dan hipertensi. Sebuah gangguan (*disorder*) menunjukkan fungsi yang abnormal. Istilah ini juga mengarah pada penyakit atau masalah tertentu seperti gangguan pendarahan.

1.5 Epidemiologi

Epidemiologi adalah studi yang mempelajari pola atau kejadian suatu penyakit. Data epidemiologi termasuk pula data dan transmisi atau penularan penyakit di antara populasi dan distribusinya pada area geografi tertentu. Data epidemiologi sangat penting untuk mengontrol penyakit infeksi dan penyakit yang terkait dengan lingkungan. Sebagai contoh, informasi epidemiologi digunakan untuk menentukan komponen vaksin influenza yang akan didistribusikan setiap tahun berdasarkan varian aktif terbaru dan pergerakan geografi dari virus influenza.

Insiden penyakit adalah jumlah kasus baru yang terjadi pada periode waktu tertentu. Prevalensi penyakit adalah jumlah kasus yang terjadi baik kasus baru ataupun lama pada suatu populasi pada

periode waktu tertentu. Epidemi terjadi ketika jumlah kasus infeksi pada suatu wilayah tertentu lebih tinggi dari yang diperkirakan. Sedangkan pandemi melibatkan jumlah kasus yang lebih tinggi pada beberapa wilayah di dunia.

1.6 Patofisiologi dalam Konteks Farmasi

Patofisiologi adalah bidang studi menarik yang terus berubah seiring dengan penemuan-penemuan baru. Pemahaman ilmu patofisiologi memberdayakan para profesional kesehatan dengan pengetahuan tentang bagaimana dan mengapa penyakit berkembang dan menginformasikan mengenai pengambilan keputusan mereka untuk memastikan hasil layanan kesehatan yang optimal.

Patofisiologi menjadi salah satu ilmu yang penting untuk dikuasai oleh farmasis. Ilmu patofisiologi memberi informasi dan pemahaman tentang mekanisme suatu penyakit, serta menjelaskan bagaimana dan mengapa perubahan struktur dan fungsi pada tubuh yang mengarahkan pada tanda dan gejala suatu penyakit. Patofisiologi merupakan jembatan antara fisiologi dan farmakologi. Memahami patofisiologi membantu farmasis dalam merencanakan, memilih dan mengevaluasi terapi yang akan diberikan. Seorang farmasis harus memahami mekanisme dan efek suatu penyakit yang dapat mendukung dalam pemilihan terapi obat yang rasional sesuai perubahan fisiologis yang dialami oleh pasien akibat penyakit yang dideritanya. Hal ini sangat penting agar proses pengobatan yang dijalani pasien menjadi lebih baik dan lebih optimal. Mempelajari patofisiologi memberikan wawasan tentang kondisi pasien ketika mereka menderita penyakit tertentu, kenapa obat yang diberikan bisa bekerja, kenapa efek samping obat bisa terjadi dan kenapa komplikasi penyakit kadang-kadang bisa terjadi. Patofisiologi menghadirkan pengobatan berbasis bukti rasional.

Sebuah penelitian mengenai tingkat pengetahuan farmakologi dan patofisiologi epilepsi di kalangan mahasiswa farmasi senior di Universitas Umm Al-Qura, Arab Saudi telah dilakukan. Oleh karena, mahasiswa farmasi akan memainkan tanggung jawab penting di masa depan dalam mendidik pasien dan meningkatkan layanan kesehatan. Meskipun hasil penelitian

menunjukkan pemahaman yang memadai mengenai patofisiologi dasar epilepsi, namun pengetahuan responden mengenai farmakologi epilepsi terutama obat anti kejang masih rendah. Oleh karena itu, terdapat kebutuhan untuk mengidentifikasi strategi yang lebih baik untuk meningkatkan pengetahuan profesional kesehatan tentang epilepsi untuk mencapai hasil pasien yang lebih baik, termasuk peningkatan manajemen penyakit dan kualitas hidup pasien epilepsi.

Epilepsi merupakan penyakit kronis yang berhubungan dengan stigma, kecacatan akibat kejang, angka kematian tinggi, penyakit penyerta psikiatrik, dan biaya ekonomi yang tinggi. Pada penderita epilepsi, keseimbangan antara eksitasi dan penghambatan neuron di otak terganggu, menyebabkan pola aktivitas listrik yang tidak normal. Hal ini dapat menyebabkan neuron aktif secara tersinkronisasi dan berlebihan, menciptakan aktivitas gelombang listrik yang dapat menyebar melalui otak dan menyebabkan kejang. Patologi spesifik epilepsi dapat bervariasi tergantung pada jenis dan penyebab kondisinya. Penyakit ini melibatkan kejang korteks serebral yang berulang, intermiten, dan tidak dapat diprediksi.

Tujuan utama pengobatan epilepsi adalah untuk mencapai remisi kejang sepenuhnya. Secara umum obat anti kejang bertindak untuk menghambat pelepasan dan pengulangan potensial aksi neuro secara cepat yang menjadi ciri kejang. Saat ini, ada sekitar 30 obat farmakologi yang ditujukan untuk perawatan kejang yang telah disetujui oleh Food Amerika Serikat dan Administrasi Obat (FDA). Pemilihan obat anti kejang yang tepat oleh farmasis sangat membutuhkan pengetahuan patofisiologi, patologi dan farmakologi.

Hal yang sama juga berlaku pada pemilihan terapi anastesi lokal pada pasien yang mengalami nyeri. Farmasis harus memahami patofisiologi terjadinya nyeri, kemudian dapat memilihkan obat yang tepat. Nyeri merupakan mekanisme perlindungan yang menjadi alarm bagi tubuh saat terjadi kerusakan jaringan. Stimulasi dari *nociceptor* (reseptor nyeri) mengubah permabilitas membran terhadap ion-ion, yang efek utamanya adalah influks ion Na^+ . Influks ion Na^+ yang memadai menyebabkan bangkitnya potensial aksi yang kemudian disebarkan ke sepanjang saraf aferen (neuron sensorik)

dimana stimulus nyeri dirasakan. Pemberian anastesi lokal oleh farmasis seperti lidokain dan prokain (juga dikenal dengan Novocain™) dapat mencegah atau mengatasi rasa nyeri dengan mekanisme menginterupsi konduksi dari impuls saraf tersebut. Obat-obat tersebut berikatan pada sisi reseptor spesifik pada kanal Na^+ dan memblok pergerakan ion di dalamnya. Tanpa adanya influks Na^+ , maka potensial aksi tidak terjadi pada saraf aferen dan signal gagal mencapai sistem saraf pusat.

Contoh lainnya, manajemen terapi penderita hipertensi sekunder. Hipertensi sekunder hanya mewakili sebagian kecil dari seluruh kasus hipertensi. Penyebab yang mendasari hipertensi sekunder biasanya dapat diketahui dengan jelas dan akibatnya sering kali dapat diperbaiki atau disembuhkan. Salah satu penyebab paling umum dari hipertensi sekunder adalah arteri ginjal stenosis, yaitu penyempitan pembuluh darah ginjal akibat aterosklerosis. Akibat berkurangnya aliran darah ginjal yang menyempit pembuluh darah, ginjal merespons dengan mengaktifkan sistem renin-angiotensin yang pada gilirannya menyebabkan vasokonstriksi dan retensi garam dan air.

Penyebab lain dari hipertensi sekunder dapat mencakup hiperaldosteronisme (produksi aldosteron berlebih) dan pheochromocytoma (tumor medula adrenal). Hipertensi sekunder yang disebabkan oleh stenosis arteri ginjal dapat diobati secara efektif dengan ACE inhibitor atau dapat diatasi dengan angioplasti atau intervensi bedah untuk membuka kembali pembuluh darah ginjal yang tersumbat. Selain itu manajemen terapi penderita hipertensi juga harus selalu melakukan beberapa modifikasi gaya hidup dan pola makan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alorfi, N.. *et al.* (2023) 'Evaluation of Pharmacology and Pathophysiology Knowledge of Epilepsy among Senior Pharmacy Students: A Single Center Experience', *Medicina*, 59(5). Available at: <https://doi.org/doi.org/10.3390>.
- Asamau, J.. and Wardani, T.. (2023) *Patofisiologi Farmasi*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Banasik, J. (2022) *Pathophysiology 7th Edition*. New York: Elsevier.
- Gould, B.. and Dyer, R.. (2011) *Pathophysiology for The Health Professions 4th Edition*. New York: Saunders Elsevier.
- Huether, S.. and McCanceK.L (2017) *Understanding Pathophysiology 6th Edition*. USA: Elsevier.
- Mccorry, L., Zdanowicz, M.. and Gonnella, C.. (2019) *Essentials of Human Physiology and Pathophysiology for Pharmacy and Allied Health*. New York: Routledge Taylor and Francis Group.
- Staley, K.. (2015) 'Molecular Mechanisms of Epilepsy', *Nature Neuroscience*, 18(3), pp. 367–372. Available at: <https://doi.org/10.1038/nn.3947>.
- Zdanowicz, M.. (2003) *Essentials of Pathophysiology for Pharmacy 1st Edition*. New York: CRS Press LLC.

BAB 2

PRINSIP-PRINSIP ANATOMI DAN FISILOGI TUBUH MANUSIA

Oleh Ayu Rahmawati

2.1 Definisi Anatomi dan Fisiologi

Istilah “anatomi” berasal dari bahasa Yunani kuno yang berarti “membedah”. Anatomi adalah ilmu yang mempelajari struktur yang membentuk tubuh dan bagaimana struktur tersebut berhubungan satu sama lain (Olofin, 2016). Scanlon and Sanders (2007) mendefinisikan anatomi sebagai studi tentang struktur tubuh, yang meliputi ukuran, bentuk, komposisi, dan bahkan mungkin warna.

Anatomi manusia terbagi menjadi anatomi makroskopis (kasar) dan mikroskopis. Anatomi makroskopis menggambarkan struktur, organ, otot, dan tulang, yang dapat dilihat dengan mata telanjang yang bersifat makroskopis. Anatomi manusia secara mikroskopis adalah studi tentang "jaringan", yang disebut histologi. Histologi dapat dibagi lebih lanjut menjadi sitologi, studi tentang sel. Berbeda dengan anatomi makroskopis, diperlukan pembesaran optik untuk mengevaluasi struktur mikroskopis, seperti sel (Olofin, 2016).

Istilah "fisiologi" berasal dari bahasa Yunani yang berarti studi tentang alam. Fisiologi adalah studi tentang bagaimana tubuh dan bagian-bagiannya bekerja atau berfungsi (Scanlon and Sanders, 2007; Olofin, 2016). Fisiologi manusia adalah ilmu yang mempelajari tentang faal (fungsi) dari tubuh manusia (Safrida, 2020). Fisiologi sel darah merah sebagai contoh, mencakup apa yang dilakukan sel-sel ini, bagaimana mereka melakukannya, dan bagaimana hal ini terkait dengan fungsi seluruh tubuh.

Spesifikasi fisiologi dari anatomi antara lain fisiologi sel (mempelajari fungsi sel dan bagian-bagiannya), fisiologi spesifik (mempelajari suatu organ), fisiologi sitemik (mempelajari fungsi

organ secara sistemik), dan fisiologi patologikal (mempelajari efek penyakit terhadap suatu organ) (Safrida, 2020). Fisiologi berhubungan langsung dengan anatomi. Sebagai contoh, sel darah merah mengandung mineral zat besi dalam molekul protein yang disebut hemoglobin; ini adalah aspek anatominya. Keberadaan zat besi memungkinkan sel darah merah membawa oksigen, yang merupakan fungsinya. Semua sel dalam tubuh harus menerima oksigen agar dapat berfungsi dengan baik, sehingga fisiologi sel darah merah sangat penting bagi fisiologi tubuh secara keseluruhan (Scanlon and Sanders, 2007).

2.2 Keterkaitan antara Anatomi dan Fisiologi

Sulit untuk memisahkan topik anatomi dan fisiologi karena struktur anatomi mendukung fungsinya. Mekanisme fisiologis dapat dilakukan dengan desain struktur dan hubungan antara berbagai bagian tubuh yang bertugas melaksanakan tugas tersebut. Oleh karena itu, dalam mempelajari fisiologi diperlukan latar belakang pengetahuan tentang struktur anatomi dari berbagai organ tubuh (Ramadhani dan Widyaningrum, 2022).

Bagian-bagian tubuh membentuk unit organisme manusia yang terorganisir dengan baik, di mana setiap bagian berkontribusi pada pengoperasian unit secara keseluruhan. Peran fungsional ini muncul dari cara bagian-bagian tersebut disusun. Sebagai contoh, susunan tulang dan otot pada tangan manusia, dengan jari-jari yang panjang dan bersendi, memungkinkan tangan untuk menggenggam. Dinding otot jantung yang kuat berkontraksi untuk mendorong darah keluar dari bilik dan masuk ke dalam pembuluh darah, sementara katup jantung menjaga agar darah tetap bergerak ke arah yang benar. Bentuk mulut memungkinkan untuk menerima makanan; bentuk gigi memungkinkan makanan padat dipecah menjadi bagian-bagian kecil; dan lidah serta pipi yang berotot membantu mencampur partikel-partikel makanan dengan air liur dan mempersiapkannya untuk ditelan (Shier et al., 2016).

2.3 Tingkatan Organisasi dalam Tubuh Manusia

Tubuh manusia tersusun dalam tingkat struktural dan fungsional yang semakin kompleks. Setiap tingkat yang lebih tinggi

menggabungkan struktur dan fungsi dari tingkat sebelumnya. Tingkat sederhana dimulai dari tingkat kimiawi, dan berlanjut ke sel, jaringan, organ, dan sistem organ (Scanlon and Sanders, 2007).

Kimia

Semua bahan, termasuk yang menyusun tubuh manusia, terdiri dari bahan kimia. Bahan kimia terdiri dari partikel kecil yang disebut atom, yang tersusun dari partikel subatom yang lebih kecil lagi. Atom dapat bergabung untuk membentuk molekul, dan molekul kecil dapat bergabung untuk membentuk makromolekul yang lebih besar (Shier et al., 2016).

Bahan kimia yang membentuk tubuh dapat dibagi menjadi dua kategori utama: anorganik dan organik. Bahan kimia anorganik biasanya berupa molekul sederhana yang terbuat dari satu atau dua elemen selain karbon (dengan beberapa pengecualian). Contoh bahan kimia anorganik adalah air (H_2O); oksigen (O_2); salah satu pengecualian, karbondioksida (CO_2); dan mineral seperti besi (Fe), kalsium (Ca), dan natrium (Na). Bahan kimia organik sering kali sangat kompleks dan selalu mengandung unsur karbon dan hidrogen. Termasuk dalam kategori bahan kimia organik ini adalah karbohidrat, lemak, protein, dan asam nukleat (Scanlon and Sanders, 2007).

Sel

Pada manusia dan organisme lain, unit dasar struktur dan fungsi adalah sel. Meskipun ukuran dan bentuk setiap sel berbeda-beda, namun semuanya memiliki karakteristik tertentu. Sel-sel organisme yang kompleks, termasuk sel manusia mengandung struktur yang disebut organel yang melakukan aktivitas tertentu. Organel terdiri dari kumpulan molekul besar, termasuk protein, karbohidrat, lipid, dan asam nukleat.

Sebagian besar sel manusia mengandung serangkaian informasi genetik yang lengkap, namun hanya menggunakan sebagian saja, yang memungkinkan sel untuk berspesialisasi. Semua sel memiliki karakteristik kehidupan yang sama dan harus memenuhi persyaratan tertentu untuk tetap hidup (Shier et al., 2016).

Jaringan

Jaringan adalah sekelompok sel dengan struktur dan fungsi yang serupa. Ada empat kelompok jaringan:

1. Jaringan epitel: menutupi atau melapisi permukaan tubuh, beberapa di antaranya mampu menghasilkan sekresi dengan fungsi tertentu. Lapisan luar kulit dan kelenjar keringat adalah contoh jaringan epitel. Jaringan epitel internal meliputi dinding kapiler (epitel skuamosa) dan tubulus ginjal (epitel kuboid).
2. Jaringan ikat: menghubungkan dan menyokong bagian-bagian tubuh; beberapa mengangkut atau menyimpan bahan. Darah, tulang, tulang rawan, dan jaringan adiposa adalah contoh dari kelompok ini.
3. Jaringan otot: khusus untuk kontraksi, yang menghasilkan gerakan. Otot rangka dan jantung adalah contoh jaringan otot.
4. Jaringan saraf: dikhususkan untuk menghasilkan dan mengirimkan impuls elektrokimia yang mengatur fungsi tubuh. Otak dan saraf optik adalah contoh jaringan saraf (Scanlon and Sanders, 2007).

Organ

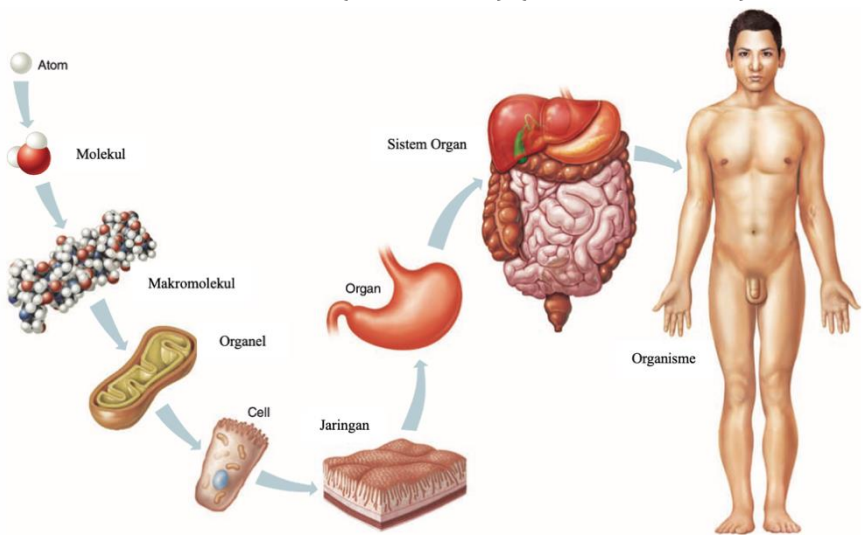
Organ adalah sekelompok jaringan yang tersusun secara tepat untuk mencapai fungsi tertentu. Contoh organ adalah ginjal, tulang, hati, paru-paru, dan lambung. Ginjal mengandung beberapa jenis jaringan epitel atau jaringan permukaan untuk melakukan penyerapan. Lambung dilapisi dengan jaringan epitel yang mengeluarkan asam lambung untuk pencernaan. Jaringan otot polos di dinding lambung berkontraksi untuk mencampur makanan dengan asam lambung dan mendorongnya ke usus halus. Jaringan saraf membawa impuls yang menambah atau mengurangi kontraksi lambung (Scanlon and Sanders, 2007).

Sistem Organ

Sistem organ adalah sekelompok organ yang semuanya berkontribusi pada fungsi tertentu. Contohnya adalah sistem saluran kemih, sistem pencernaan, dan sistem pernapasan.

Beberapa organ merupakan bagian dari dua sistem organ; pankreas misalnya, merupakan organ pencernaan dan endokrin, dan diafragma merupakan bagian dari sistem otot dan pernapasan. Semua sistem organ tersebut membentuk organisme (Scanlon and Sanders, 2007).

Suatu bagian tubuh dapat dijelaskan pada berbagai tingkatan. Jantung, misalnya, terdiri dari otot, lemak, dan jaringan saraf. Jaringan-jaringan ini, pada gilirannya, terdiri dari sel-sel yang mengandung organel. Semua struktur kehidupan, pada akhirnya tersusun atas bahan kimia (Gambar 2.2) (Shier et al., 2016).



Gambar 2.1. Tubuh manusia terdiri dari bagian yang membentuk bagian-bagian lain, dengan kompleksitas yang semakin meningkat (Sumber : Shier et al., 2016).

2.4 Istilah Anatomi

Istilah anatomi terdiri dari akar kata, awalan, dan akhiran. Akar kata dari suatu istilah sering kali merujuk pada organ, jaringan, atau kondisi, sedangkan awalan atau akhiran sering kali menjelaskan akar kata tersebut. Misalnya, pada gangguan hipertensi, awalan “hiper-” berarti “tinggi” atau “lebih”, dan akar kata “tensi” mengacu pada tekanan, sehingga kata “hipertensi” mengacu pada tekanan darah tinggi yang tidak normal. Akar kata,

awalan, dan akhiran sering kali berasal dari bahasa Yunani atau Latin, dan sering kali sangat berbeda dari varian dalam bahasa Inggris.

Ketika mendeskripsikan posisi struktur anatomi, struktur-struktur tersebut dapat dijelaskan berdasarkan penanda anatomi yang berada di dekatnya. Penanda-penanda ini dapat mencakup struktur-struktur, seperti umbilikus atau sternum, atau garis anatomis, seperti garis midclavikula dari bagian tengah klavikula. Daerah cephalon atau cephalic mengacu pada kepala. Area ini dibedakan lagi menjadi cranium (tengkorak), facies (wajah), frons (dahi), oculus (area mata), auris (telinga), bucca (pipi), nausus (hidung), oris (mulut), dan mentis (dagu). Daerah leher disebut cervicis atau daerah serviks. Contoh struktur yang dinamai berdasarkan ini termasuk otot frontalis, kelenjar getah bening submental, membran bukal, dan otot orbicularis oculi.

Terkadang, terminologi unik digunakan untuk mengurangi kebingungan pada bagian tubuh yang berbeda. Misalnya, istilah berbeda digunakan pada tengkorak sesuai dengan asal embriologisnya dan posisinya yang miring dibandingkan dengan hewan lain. Di sini, rostral mengacu pada kedekatan dengan bagian depan hidung, dan istilah ini khususnya digunakan ketika mendeskripsikan tengkorak. Demikian pula, pada lengan, terminologi berbeda sering digunakan, sebagian untuk mengurangi ambiguitas mengenai permukaan "depan", "belakang", "dalam", dan "luar". Oleh karena itu, istilah-istilah berikut digunakan:

1. Radial mengacu pada tulang radius, yang terlihat lateral dalam posisi anatomi.
2. Ulnar mengacu pada tulang ulna, yang berada di posisi medial dalam posisi anatomi.

Ketika ahli anatomi merujuk pada kanan dan kiri tubuh, mereka merujuk pada kanan dan kiri subjek, bukan kanan dan kiri pengamat. Ketika mengamati tubuh dalam posisi anatomi, sisi kiri tubuh berada di kanan pengamat, dan sebaliknya. Sangat penting untuk memahami istilah dasar ini, yang akan digunakan berulang kali selama mempelajari anatomi. Oleh karena itu, sangat disarankan untuk mempelajari istilah-istilah berikut. Istilah-istilah

standar ini menghindari kebingungan. Contoh istilah tersebut meliputi:

1. Anterior dan posterior
Menggambarkan struktur di bagian depan (anterior) dan belakang (posterior) tubuh. Misalnya, jari kaki berada di anterior tumit, dan popliteus berada di posterior patela.
2. Superior dan inferior
Menggambarkan posisi di atas (superior) atau di bawah (inferior) bagian tubuh lainnya. Misalnya, orbit berada di superior oris, dan pelvis berada di inferior abdomen.
3. Proksimal dan distal
Menggambarkan posisi yang lebih dekat (proksimal) atau lebih jauh (distal) dari batang tubuh. Misalnya, bahu berada di proksimal lengan, dan kaki berada di distal lutut.
4. Superfisial dan dalam
Menggambarkan struktur yang lebih dekat ke (superfisial) atau lebih jauh dari (dalam) permukaan tubuh. Misalnya, kulit berada di superfisial tulang, dan otak berada di dalam tengkorak. Kadang-kadang, *profound* digunakan secara sinonim dengan dalam.
5. Medial dan lateral
Menggambarkan posisi yang lebih dekat ke (medial) atau lebih jauh dari (lateral) garis tengah tubuh. Misalnya, hidung berada di medial mata, dan ibu jari berada di lateral jari-jari lainnya.
6. Ventral dan dorsal
Menggambarkan struktur yang berasal dari bagian depan (ventral) dan belakang (dorsal) embrio, sebelum rotasi anggota tubuh.
7. Kranial dan kaudal
Menggambarkan struktur yang dekat dengan bagian atas tengkorak (kranial), dan menuju bagian bawah tubuh (kaudal).
8. Kadang-kadang, *sinister* untuk kiri, dan *dexter* untuk kanan digunakan.

9. Berpasangan

Merujuk pada struktur yang ada di kedua sisi tubuh. Misalnya, tangan adalah struktur berpasangan (Olofin, 2016).

2.5 Metabolisme dan Homeostasis

Metabolisme adalah semua reaksi kimia dan proses fisik yang terjadi di dalam tubuh. Metabolisme mencakup pertumbuhan, perbaikan, reaksi, dan reproduksi semua karakteristik kehidupan. Pemompaan jantung, pencernaan makanan di dalam perut, difusi gas di dalam paru-paru dan jaringan, dan produksi energi di dalam setiap sel tubuh hanyalah beberapa dari ribuan aspek metabolisme.

Metabolisme berasal dari kata Yunani yang berarti “perubahan”, dan tubuh selalu berubah dengan cara yang dapat dilihat (berjalan di jalan), cara mikroskopis (sel-sel membelah di kulit untuk menghasilkan epidermis baru), dan cara submikroskopis atau molekuler (RNA dan enzim yang membangun protein baru). Konsep terkait, laju metabolisme, paling sering digunakan untuk mengartikan kecepatan tubuh memproduksi energi dan panas, atau dengan kata lain, produksi energi per unit waktu, seperti 24 jam. Oleh karena itu, laju metabolisme adalah salah satu aspek dari metabolisme (Scanlon and Sanders, 2007).

Seseorang yang berada dalam kondisi sehat dapat dikatakan berada dalam kondisi homeostasis. Homeostasis mencerminkan kemampuan tubuh untuk mempertahankan metabolisme yang relatif stabil dan berfungsi secara normal meskipun terjadi banyak perubahan yang konstan (Scanlon and Sanders, 2007). Homeostasis mengacu pada kemampuan tubuh untuk menjaga kondisi dalam tubuh tetap stabil, sehingga sel-selnya dapat bertahan hidup (Shier et al., 2016).

Sel-sel kita, sebagai bagian dari organ dan sistem organ, berinteraksi dengan cara menjaga lingkungan internal relatif konstan, meskipun lingkungan luar terus berubah. Dinamakan lingkungan internal karena lingkungan ini ditemukan di dalam tubuh kita. Lingkungan ini terdiri dari air dan zat-zat terlarut di luar sel, yang disebut cairan ekstraseluler. Cairan ekstraseluler meliputi bagian cairan darah, plasma, dan cairan interstisial, atau cairan

jaringan, yang ditemukan di luar pembuluh darah. Cairan interstisial berhubungan langsung dengan sel-sel di seluruh tubuh. Semua sel hidup mengandung air, bersama dengan zat-zat yang terlarut di dalamnya, yang disebut cairan intra seluler. Struktur yang disebut membran sel memisahkan cairan intraseluler dan ekstraseluler. Lingkungan internal melindungi sel kita dan kita dari perubahan eksternal.

Homeostasis sangat penting karena membutuhkan sebagian besar energi metabolisme kita. Cairan interstisial, yang membasahi sel-sel di dalam tubuh, merupakan lingkungan yang paling banyak terpapar langsung oleh sel-sel tersebut, tetapi komposisi cairan interstisial berada dalam keseimbangan dengan komposisi plasma darah, sehingga keduanya berkontribusi terhadap lingkungan internal. Hubungan ini juga menjelaskan mengapa tes darah sederhana dapat memberikan informasi penting tentang apa yang terjadi di lingkungan internal tubuh (Scanlon and Sanders, 2007).

Tubuh mempertahankan homeostasis melalui sejumlah sistem kontrol yang dapat mengatur dirinya sendiri, atau mekanisme homeostatis. Mekanisme ini memiliki tiga komponen :

1. Reseptor, memberikan informasi tentang kondisi tertentu (rangsangan) di lingkungan internal. Sebuah reseptor dapat berukuran sekecil sel atau bahkan protein yang merupakan bagian dari sel.
2. Pusat kontrol, atau pengambil keputusan, yang mencakup titik setel, yang merupakan nilai tertentu, seperti suhu tubuh pada 37°C.
3. Efektor, seperti otot atau kelenjar, bertindak dengan menyebabkan respons yang sesuai.

Sebagian besar mekanisme homeostatis bekerja dengan proses yang disebut umpan balik negatif. Dalam mekanisme umpan balik negatif, efektor diaktifkan yang dapat mengembalikan kondisi ke arah normal. Ketika hal ini terjadi, deviasi dari titik setel semakin berkurang, dan efektor secara bertahap dimatikan. Respons seperti itu disebut mekanisme umpan balik negatif karena deviasi dari titik setel dikoreksi (bergerak ke arah yang berlawanan atau negatif) dan karena koreksi mengurangi aksi efektor (Scanlon and Sanders, 2007).

DAFTAR PUSTAKA

- Olofin, O.A., 2016. Fundamental Principles of Human Anatomy & Physiology. Immaculate Publications Ltd.
- Ramadhani, K. dan Widyaningrum, R., 2022. Buku Ajar Dasar-Dasar Anatomi dan Fisiologi Tubuh Manusia Bagi Mahasiswa Gizi dan Kesehatan. Yogyakarta: UAD Press.
- Safrida, 2020. Anatomi dan Fisiologi Manusia. Syiah Kuala University Press.
- Scanlon, V.C. and Sanders, T., 2007. Essentials of Anatomy and Physiology. Fifth Edition. Philadelphia: F. A. Davis Company.
- Shier D., Butler, J., Lewis, R., 2016. Hole's Human Anatomy & Physiology. Fourteenth Edition. New York: McGraw-Hill Education.

BAB 3

PATOFISIOLOGI SISTEM KARDIOVASKULAR

Oleh Hanik Mariana Dewi

3.1 Sistem Kardiovaskular

3.1.1 Definisi Sistem Kardiovaskular

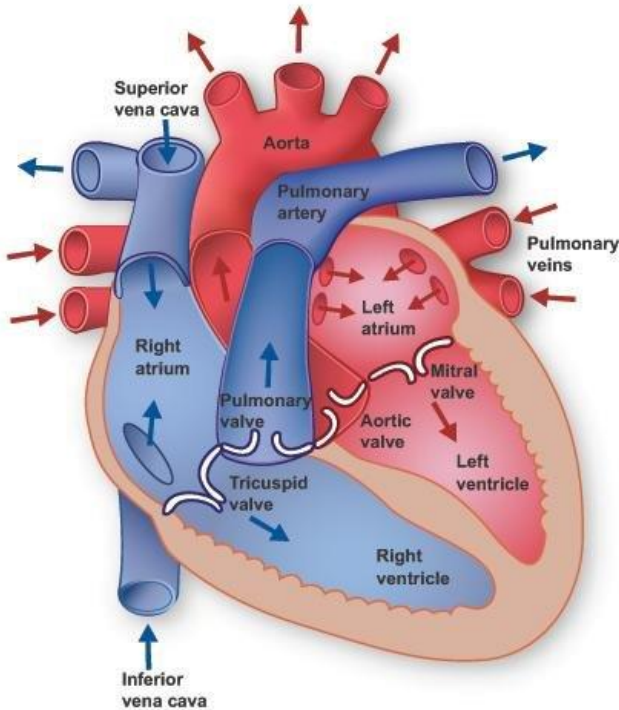
Istilah "kardiovaskular" mengacu pada jantung dan pembuluh darah. Tindakan pemompaan jantung menjaga sirkulasi darah melalui pembuluh darah tubuh. Dua sirkuit yang dimotori oleh jantung, yaitu (1) Sirkuit paru yang bertugas mengirimkan darah yang miskin oksigen ke paru-paru untuk mengambil oksigen dan mengeluarkan karbon dioksida. (2) Sirkuit sistemik yang bertugas mengirimkan darah dan nutrisi yang kaya oksigen ke semua sel tubuh dan membuang limbah sisa metabolisme. Bila terjadi kemacetan sirkulasi maka jaringan akan kekurangan pasokan oksigen, nutrisi, dan limbah akan menumpuk. Jantung merupakan organ yang memotori dua pompa menjadi satu. Sisi kanan jantung memompa darah ke paru-paru dan darah kembali ke sisi kiri jantung. Pada saat yang sama, sisi kiri jantung memompa darah melalui sistem sistemik, dan pada akhirnya darah kembali ke sisi kanan jantung.

3.1.2 Fungsi Anatomi

1. Ruang Jantung

Jantung terdiri dari empat ruang yaitu: (1) Ruang pompa utama, terdiri dari ventrikel kiri dan kanan, dan (2) Atrium kiri dan kanan, yang bertanggung jawab atas 20-30% pengisian ventrikel. Aliran balik vena perifer dari vena kava inferior dan superior mengisi atrium kanan kemudian ke ventrikel kanan (melalui katup trikuspid yang terbuka). Dengan kontraksi atrium, darah tambahan mengalir melalui katup trikuspid dan melengkapi pengisian ventrikel kanan. Darah yang tidak

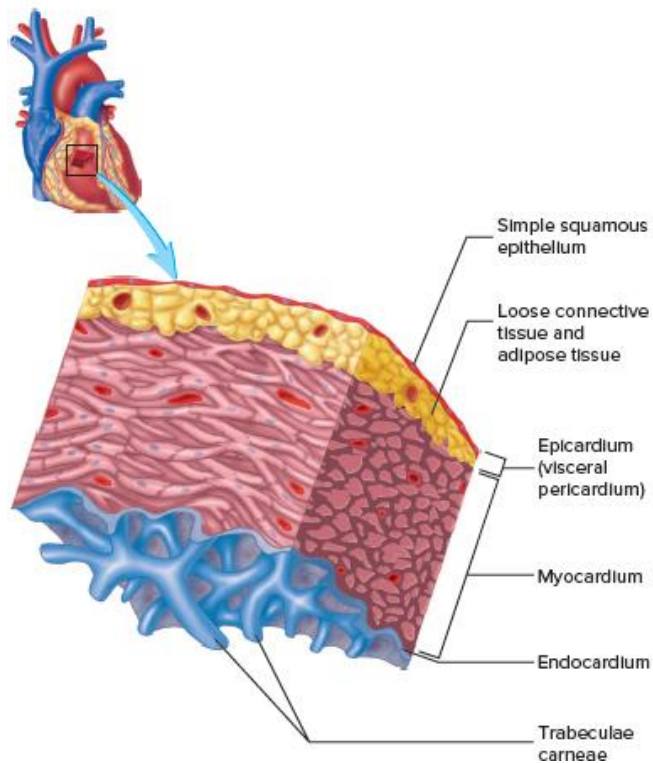
teroksigenasi kemudian dipompa ke arteri pulmonalis menuju paru-paru oleh ventrikel kanan melalui katup pulmonal. Darah teroksigenasi kembali dari paru-paru ke atrium kiri melalui empat vena pulmonalis. Kontraksi atrium dan ventrikel kiri yang berurutan memompa darah kembali ke jaringan perifer. Katup mitral memisahkan atrium kiri dan ventrikel kiri, dan katup aorta memisahkan ventrikel kiri dari aorta.



Gambar 3.1. Bagian Ruang Pada Jantung

Dinding jantung terdiri dari tiga lapisan: epikardium, yang melapisi rongga perikardial; miokardium atau lapisan otot; dan endokardium halus, yang melapisi bilik jantung (Gambar 3.1). Dinding jantung terdiri dari tiga lapisan jaringan: (1) epikardium, (2) miokardium, dan (3) endokardium (gambar 3.2). Epikardium, juga disebut perikardium visceral, adalah membran serosa tipis yang membentuk permukaan luar jantung yang halus. Ini terdiri dari epitel skuamosa sederhana di atas lapisan jaringan ikat longgar dan jaringan adiposa.

Miokardium adalah lapisan tengah jantung yang tebal, terdiri dari sel-sel otot jantung. Miokardium bertanggung jawab untuk kontraksi bilik jantung. Endokardium adalah permukaan bagian dalam jantung yang halus, yang terdiri dari epitel skuamosa sederhana di atas lapisan jaringan ikat. Endokardium memungkinkan darah bergerak dengan mudah melalui jantung. Katup jantung dibentuk oleh lipatan endokardium yang mencakup lapisan tebal jaringan ikat.

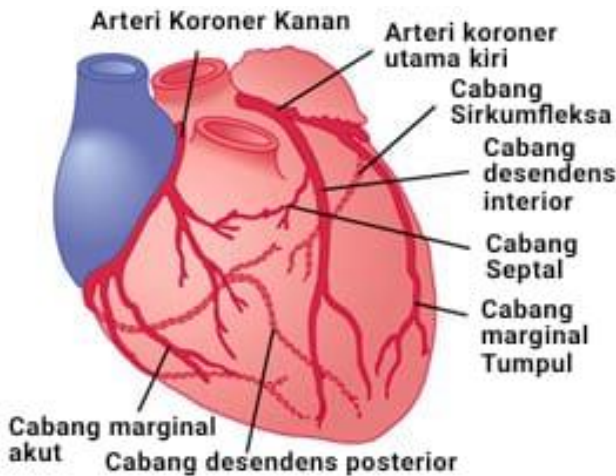


Gambar 3.2. Lapisan jantung menunjukkan perikardium visceral, miokardium, dan endokardium.

2. Arteri Koroner

Arteri yang memasok miokardium adalah arteri koroner. Arteri koroner utama kiri dan kanan muncul dari akar aorta dan memberikan suplai darah utama ke jantung (Gambar 3.3). Arteri koroner utama kiri yang besar bercabang menjadi arteri

desendens anterior kiri dan arteri koroner sirkumfleksa. Arteri koroner desendens anterior kiri memberikan cabang diagonal dan septum yang masing-masing menyuplai darah ke dinding anterior dan septum jantung. Arteri koroner sirkumfleksa berlanjut di sekitar jantung di alur atrioventrikular kiri dan mengeluarkan arteri marginal besar yang tumpul yang memasok darah ke dinding bebas ventrikel kiri. Arteri koroner kanan berjalan di alur atrioventrikular kanan dan memasok darah ke ventrikel kanan melalui cabang marginal akut. Arteri desendens posterior, yang mensuplai darah ke dinding posterior dan inferior ventrikel kiri, muncul dari arteri koroner kanan pada 80% orang (sirkulasi dominan kanan) dan sisanya dari arteri sirkumfleksa (sirkulasi dominan kiri).



Gambar 3.3. Arteri koroner dan cabang utamanya pada manusia.

3.2 Patofisiologi Sistem Kardiovaskular

3.2.1 Cacat Jantung Bawaan

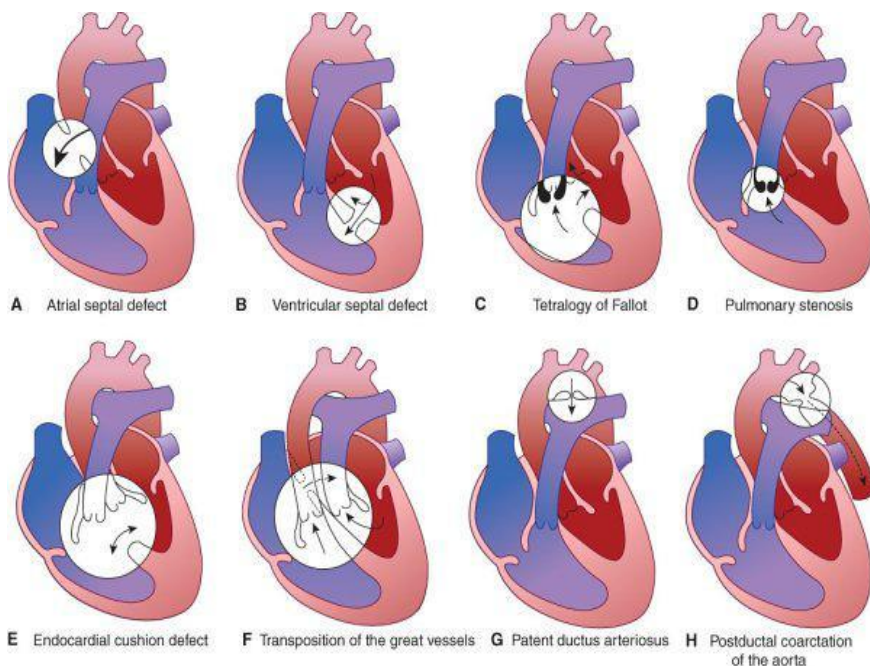
Sebagian besar cacat jantung bawaan berasal dari multifaktorial, yang dihasilkan dari interaksi antara kecenderungan genetik terhadap perkembangan cacat jantung dan pengaruh lingkungan.

Kelainan kromosom dikaitkan dengan cacat jantung bawaan, dan sebanyak 30% anak-anak dengan penyakit jantung bawaan memiliki kelainan kromosom terkait. Penyakit jantung ditemukan pada hampir seluruh anak-anak dengan kelainan genetik Trisomy 18, trisomy 21 dan sindrom turner. Sindrom Williams (7q11.23 *microdeletion*) dikaitkan dengan stenosis aorta dan paru supralvar.

Sebanyak 30% cacat jantung bawaan mungkin disebabkan oleh faktor risiko yang dapat diidentifikasi dan berpotensi dimodifikasi, termasuk pengaruh teratogenik, dan kondisi patologis ibu seperti lupus eritematosus sistemik, diabetes mellitus, konsumsi alkohol, dan pengobatan dengan obat antikonvulsan, retinoid, lithium, dan obat resep atau nonprescription lainnya

Cacat jantung bawaan dapat mempengaruhi hampir semua struktur jantung atau pembuluh darah pusat. Cacat khusus mencerminkan tahap perkembangan embrio pada saat hal tersebut terjadi.

Karena perkembangan jantung bersifat simultan dan berurutan, cacat jantung dapat mencerminkan beberapa peristiwa perkembangan yang terjadi secara bersamaan atau berurutan. Kebanyakan bayi yang memiliki cacat jantung bawaan biasanya tidak memiliki masalah besar selama masa bayi. Hanya sekitar sepertiga dari bayi yang lahir dengan anomali memiliki keadaan penyakit yang kritis. Lebih dari 40 jenis cacat telah diidentifikasi, yang paling umum adalah *Ventrikel Septal Defect* (VSD), yang bertanggung jawab atas 28% hingga 42% dari semua gangguan jantung bawaan.



Gambar 3.4. Cacat jantung bawaan. (A) Cacat septum atrium. Darah di jauhi dari kiri ke kanan. (B) Defek septum ventrikel. Darah biasanya di jauhi dari kiri ke kanan. (C) Tetralogi Fallot. Ini melibatkan cacat septum ventrikel, dekstroma aorta, obstruksi aliran keluar ventrikel kanan, dan hipertrofi ventrikel kanan. Darah di jauhi dari kanan ke kiri. Stenosis paru, dengan penurunan aliran darah paru dan hipertrofi ventrikel kanan. Cacat bantalan endokardial. Darah mengalir di antara bilik-bilik jantung. (F) Transposisi kapal-kapal besar. Arteri pulmonalis melekat pada sisi kiri jantung dan aorta ke sisi kanan. (G) Patent ductus arteriosus. Darah bertekanan tinggi dari aorta di jauhi kembali ke arteri pulmonalis. (H) Koarktasi postductal aorta.

1. Arterial Septal Defect (ASD)

ASD merupakan pembukaan persisten yang memungkinkan shunting darah di septum atrium. Bisa berupa pembukaan tunggal atau ganda dan bervariasi dari pembukaan kecil tanpa gejala ke pembukaan bergejala yang besar. Tipologi

ditentukan oleh posisinya dan mungkin termasuk cacat atrium secundum (bentuk yang paling umum), cacat ostium primum, cacat sinus venosus, atau foramen ovale paten. Cacat terjadi lebih sering pada wanita daripada pada pria pada rasio 2: 1.

Banyak cacat septum atrium asimtomatik dan ditemukan secara kebetulan selama pemeriksaan fisik rutin pada usia beberapa tahun. Cacat septum atrium di atas usia 8 tahun tidak mungkin mengalami penutupan spontan. Cacat yang lebih kecil dapat diamati untuk penutupan spontan pada anak kecil. Penutupan bedah atau transcatheter direkomendasikan pada anak-anak dengan cacat persisten untuk mengurangi risiko jangka panjang penyakit pembuluh darah paru dan aritmia atrium.

2. Ventrikel Septum Defect (VSD)

Kelainan jantung VSD berada di dinding pemisah ruang bilik jantung (ventrikel), dan memungkinkan darah mengalir dari ventrikel kiri ke sisi kanan jantung. Normalnya, sisi kanan jantung memompa darah ke paru-paru untuk mendapatkan oksigen dan sisi kiri memompa darah yang kaya oksigen ke seluruh tubuh. VSD memungkinkan darah beroksigen bercampur dengan darah terdeoksigenasi sehingga menyebabkan peningkatan tekanan darah dan peningkatan aliran darah di arteri paru-paru. Hal ini membuat jantung dan paru-paru harus bekerja lebih keras. Dalam ukuran kecil, VSD bisa saja tidak menimbulkan gejala, dan dapat menutup dengan sendirinya. Sementara itu, VSD berukuran sedang dan besar kemungkinan membutuhkan operasi sedini mungkin, untuk mencegah komplikasi. Defek septum ventrikel terjadi selama kehamilan jika dinding yang terbentuk di antara kedua ventrikel tidak sepenuhnya berkembang, sehingga meninggalkan lubang.

3. Tetralogi of Fallot

Tetralogy of Fallot adalah kondisi langka yang disebabkan oleh kombinasi dari 4 (empat) kelainan jantung bawaan. Penyakit ini memengaruhi struktur jantung dan menyebabkan

darah rendah oksigen mengalir ke luar jantung. Perkembangan penyakit ini terjadi sejak janin berada dalam kandungan. Empat kelainan bawaan di empat bagian pada jantung yaitu,

- a. Penyempitan Katup Paru (Stenosis Katup Pulmonal) dimana penyempitan ini mengurangi aliran darah ke paru dan menurunkan fungsi otot di bawah katup pulmonal. Terkadang, katup pulmonal tidak terbentuk dengan baik (atresia pulmonal).
- b. Lubang di antara Bilik Jantung Bawah (Defek Septum Ventrikel) dimana defek septum ventrikel adalah lubang di dinding (septum) yang memisahkan dua bilik bawah jantung (ventrikel kiri dan kanan). Lubang menyebabkan darah rendah oksigen di ventrikel kanan bercampur dengan darah kaya oksigen di ventrikel kiri. Kondisi tersebut menyebabkan penurunan suplai darah kaya oksigen ke seluruh tubuh.
- c. Pergeseran Arteri Utama Tubuh (Aorta), jika biasanya aorta bercabang dari ventrikel kiri, pengidap *Tetralogy of Fallot* memiliki posisi yang salah. Posisi menjadi bergeser ke kanan dan terletak tepat di atas lubang di dinding jantung (defek septum ventrikel). Akibatnya, aorta menerima campuran darah yang kaya oksigen dan rendah oksigen dari ventrikel kanan serta kiri.
- d. Penebalan Bilik Jantung Kanan Bawah (Hipertrofi Ventrikel Kanan) dimana penebalan bilik terjadi ketika organ jantung bekerja terlalu keras dalam memompa darah.

Sianosis disebabkan oleh aliran darah darisisi kanan-ke-kiri di VSD. Tingkat sianosis ditentukan oleh pembatasan aliran darah ke paru. Obstruksi aliran keluar ventrikel kanan menyebabkan darah terdeoksigenasi dari ventrikel kanan untuk menghindari VSD dan dikeluarkan ke dalam sirkulasi sistemik. Tingkat obstruksi mungkin dinamis dan dapat meningkat selama periode stres, menyebabkan serangan hipercyanotic. Hal ini biasanya terjadi di pagi hari saat menangis, makan, atau buang air besar, yang meningkatkan kebutuhan oksigen bayi. Menangis dan buang air besar dapat

lebih meningkatkan resistensi vaskular paru, sehingga meningkatkan shunting kanan-ke-kiri dan mengurangi aliran darah paru. Bayi menjadi sangat sianotik, hiperpneik, dan mudah tersinggung.

4. *Pulmonary Stenosis (PS)*

Stenosis Paru adalah obstruksi aliran darah dari ventrikel kanan ke sirkulasi paru. Obstruksi dapat berupa lesi valvular terisolasi, dalam ruang ventrikel kanan, di arteri pulmonalis, atau sebagai kombinasi stenose di beberapa daerah. Hal ini relatif umum, terhitung 10% dari penyakit jantung bawaan, dan sering dikaitkan dengan cacat lainnya.

Cacat valvular paru, jenis obstruksi yang paling umum, biasanya menghasilkan beberapa gangguan aliran darah paru dan meningkatkan beban kerja yang dikenakan di sisi kanan jantung. Kebanyakan anak-anak dengan stenosis katup paru memiliki stenosis ringan yang tidak meningkat keparahannya. Mereka sebagian besar asimtomatik dan didiagnosis dengan adanya murmur sistolik. Stenosis sedang atau lebih besar telah terbukti berkembang dari waktu ke waktu, terutama sebelum usia 12 tahun. Stenosis paru kritis pada neonatus dibuktikan oleh sianosis yang disebabkan oleh shunting tingkat atrium kanan-ke-kiri dan hipertensi ventrikel kanan. Bayi-bayi ini membutuhkan prostaglandin E1 untuk menjaga sirkulasi ke paru-paru melalui ductus arteriosus.

Valvotomy paru adalah pengobatan untuk semua cacat valvular dengan gradien tekanan dari ventrikel kanan ke sirkulasi paru lebih besar dari 30 mm Hg. Valvuloplasty balon transcatheter cukup berhasil. Stenosis di arteri paru perifer juga dapat diobati secara efektif dengan angioplasti balon. Stent digunakan untuk anak-anak dengan stenosis arteri pulmonalis untuk menjaga pembuluh tetap terbuka. Ini digunakan ketika pelebaran balon telah gagal.

5. *Endocardial Cushion Defect*

Kanal atrioventrikular menghubungkan atrium dan ventrikel selama perkembangan awal jantung. Bantalan

endokardial mengelilingi saluran ini dan berkontribusi pada jaringan bagian bawah septum atrium, bagian atas septum ventrikel, daun septum katup trikuspid, dan daun anterior katup mitral. Cacat pada perkembangan jaringan ini menyebabkan cacat bantalan endokardial. Sekitar 3% dari semua kelainan jantung bawaan adalah kelainan bantalan endokardial. Cacat bantalan endokardial sangat terkait dengan trisomi 21 dan terjadi pada 50% anak-anak dengan kelainan genetik ini.

Pada cacat saluran atrioventrikular parsial, kedua cincin katup atrioventrikular lengkap dan terpisah. Cacat parsial saluran atrioventrikular yang paling umum adalah cacat ostium primum, yang sering berhubungan dengan celah katup mitral. Pada defek saluran lengkap, terdapat pembukaan katup atrioventrikular yang umum dan defek pada jaringan septum atrium dan ventrikel (Gambar 4.2.2E). Cacat jantung lainnya mungkin berhubungan dengan cacat bantalan endokardial, paling sering termasuk malposisi jantung dan *Tetralogi Fallot*.

Secara fisiologis, defek bantalan endokardial menyebabkan kelainan yang serupa dengan defek septum atrium atau VSD. Efek hemodinamik dari defek *ostium primum* terisolasi mirip dengan defek septum atrium yang dijelaskan di atas. Anak-anak ini biasanya tidak menunjukkan gejala selama masa kanak-kanak.

Pada defek kanal atrioventrikular komplit, aliran darah paru meningkat setelah terjadi penurunan resistensi pembuluh darah paru akibat pirau kiri-kanan baik pada defek septum ventrikel maupun atrium. Anak-anak dengan disabilitas total sering kali mengalami intoleransi olahraga, mudah lelah, gagal tumbuh, infeksi berulang, dan tanda-tanda gagal jantung lainnya, terutama jika shuntnya besar. Jika lesi tidak diobati, terjadi hipertensi pulmonal dan peningkatan resistensi pembuluh darah paru. Waktu pengobatan untuk cacat bantalan endokardial tergantung pada tingkat keparahan dan gejala cacat tersebut. Untuk kelainan primer, perbaikan melalui pembedahan biasanya direncanakan secara spontan sebelum anak mencapai usia sekolah.

6. Transportation of Great Vessels

Transposisi pembuluh darah besar adalah cacat jantung bawaan di mana posisi dua pembuluh darah utama yang meninggalkan jantung, yaitu: arteri pulmonalis (yang membawa darah ke paru-paru untuk mengambil oksigen) dan aorta (yang mengambil darah dari jantung ke tubuh) saling bertukar posisi. Pada Transposisi lengkap arteri besar, dua arteri yang meninggalkan jantung telah bertukar posisi. Darah kaya oksigen dari paru-paru dipompa kembali ke paru-paru bukannya diedarkan ke tubuh. Gejala biasanya terlihat selama kehamilan, segera setelah lahir, atau dalam beberapa minggu setelah kelahiran.

Sianosis adalah gejala penyajian yang paling umum yang dihasilkan dari anomali yang memungkinkan vena sistemik kembali diedarkan melalui jantung kanan dan dikeluarkan ke aorta dan vena paru kembali untuk disirkulasikan kembali ke paru-paru melalui LV dan arteri pulmonalis utama.

Operasi korektif sangat penting untuk kelangsungan hidup jangka panjang. Prosedur saklar arteri memiliki tingkat kelangsungan hidup lebih besar dari 90%. Prosedur ini, yang mengoreksi hubungan aliran darah sistemik dan paru-paru, sebaiknya dilakukan dalam 2 sampai 3 minggu pertama kehidupan, sebelum postnatal.penurunan resistensi vaskular paru terjadi. Arteri koroner dipindahkan ke arteri besar sisi kiri, dan setiap VSD ditutup selama operasi yang sama. Komplikasi dari prosedur saklar arteri mungkin termasuk insufisiensi koroner, stenosis paru supralvar, regurgitasi neoartik, dan kelainan ritme.

7. *Paten Ductus Arteriosus (PDA)*

PDA merupakan penyakit duktus arteriosus kongenital yang ditandai dengan adanya lubang terbuka pada aorta. Bayi mendapatkan oksigen dari ibunya sebelum lahir, sehingga paru-parunya tidak perlu bekerja. Duktus arteriosus merupakan lubang yang memungkinkan darah mengalir melalui sirkulasi paru. Lubang ini biasanya tertutup pada

beberapa hari pertama kehidupan bayi saat bayi mulai bernapas menggunakan paru-parunya sendiri.

Pada pasien PDA, lubang ini tetap terbuka sehingga menyebabkan bayi kehilangan fase pernapasan normal. Semua bayi dilahirkan dengan duktus arteriosus. Setelah lahir, selang ini tidak diperlukan lagi dan biasanya menutup dalam beberapa hari. Namun, hal ini tidak terjadi pada beberapa bayi. Bayi prematur sering mengalami hal ini.

Penyebab PDA saat ini belum diketahui. PDA kecil biasanya tidak menunjukkan gejala karena jantung dan paru-paru tidak harus bekerja keras. Satu-satunya tanda patologis yang ditemukan pada kelompok ini adalah murmur pada auskultasi dengan stetoskop. Jika PDA besar maka pernafasan bayi akan menjadi lebih cepat dan dalam, serta nampaknya akan terjadi masalah pada pertumbuhannya. Gejala-gejala ini biasanya muncul dalam beberapa minggu pertama kehidupan.

8. Koarktasi aorta

Koarktasio aorta adalah penyempitan aorta yang terlokalisasi di bagian proksimal (preduktal), distal (postduktal), atau di seberang pintu masuk duktus arteriosus. Kelainan ini lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan pada wanita, yaitu 3: 1.

Hal ini sering dikaitkan dengan lesi jantung bawaan lainnya, paling sering katup aorta bikuspid (46%), dan terjadi pada sekitar 10% orang dengan sindrom Turner. Tanda-tanda khas koarktasio aorta adalah perbedaan denyut nadi dan tekanan darah antara lengan dan kaki.

Dibandingkan dengan impuls pembatas arteri lengan dan karotis, impuls otot paha, poplitea, dan kaki lemah atau tertunda. Biasanya, tekanan darah sistolik di kaki yang diukur dengan metode manset adalah 10 hingga 20 mm Hg lebih tinggi dibandingkan tekanan darah sistolik di lengan.

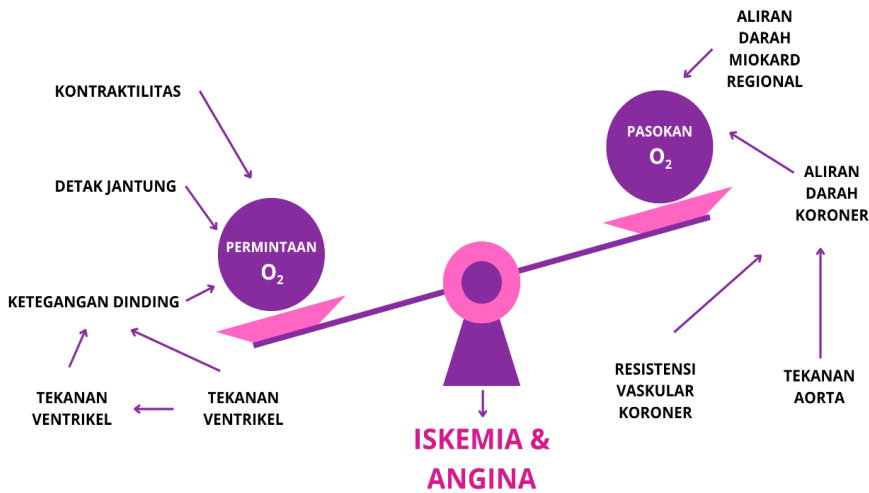
Bayi dengan stenosis aorta parah menunjukkan tanda-tanda awal gagal jantung dan dapat menjadi sakit parah akibat penyumbatan saluran tersebut. Anak-anak yang mengalami stenosis pernafasan dengan gradien tekanan

darah dari lengan ke kaki sebesar 20 mm Hg atau lebih idealnya harus diobati pada usia 2 tahun untuk mengurangi kemungkinan terjadinya hipertensi persisten.

Pembedahan biasanya melibatkan pengangkatan bagian aorta yang menyempit dan melakukan anastomosis dengan jaringan sehat dari ujung ke ujung. Hal ini dapat dicapai tanpa bypass kardiopulmonal dan angka kematian hampir nol. Angioplasti balon dengan atau tanpa pemasangan stent juga digunakan. Komplikasi umum setelah perbaikan termasuk hipertensi persisten dan kekambuhan.

3.2.2 Penyakit Arteri Koroner

Penyakit arteri koroner (*Coronary Artery Disease (CAD)*) adalah gangguan aliran darah koroner yang memicu keadaan iskemia. Konsekuensi dari iskemia adalah terjadi ketidakseimbangan suplai oksigen miokard yang tidak memadai dan akumulasi lokal produk limbah metabolik. Misalnya, selama iskemia, miosit berubah dari jalur metabolisme aerobik ke anaerobik. Berkurangnya generasi ATP merusak interaksi protein kontraktil dan menghasilkan pengurangan sementara dari kedua kontraksi sistolik ventrikel dan relaksasi diastolik, karena masing-masing merupakan proses yang bergantung pada energi. Akibatnya peningkatan tekanan ventrikel kiri selama diastole ditransmisikan (melalui atrium kiri dan vena paru) ke kapiler paru dan dapat memicu kemacetan paru dan gejala *dyspnea* (sesak napas). Selain itu, produk metabolisme seperti laktat, serotonin, dan adenosin menumpuk secara lokal. Diduga bahwa satu atau lebih dari senyawa ini mengaktifkan reseptor nyeri perifer dan mungkin mekanisme nyeri dada angina diproduksi. Akumulasi metabolit lokal dan kelainan sementara transpor ion miosit juga dapat memicu aritmia.



Gambar 3.5. Ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan Oksigen di miokard menyebabkan keadaan iskemia

Hasil akhir miokardium yang mengalami iskemia tergantung pada tingkat keparahan dan durasi ketidakseimbangan antara pasokan dan permintaan oksigen. Dalam kebanyakan kasus, CAD disebabkan oleh aterosklerosis. CAD dapat menyebabkan iskemia miokard dan angina, serangan jantung, aritmia jantung, cacat konduksi, gagal jantung, dan kematian mendadak.

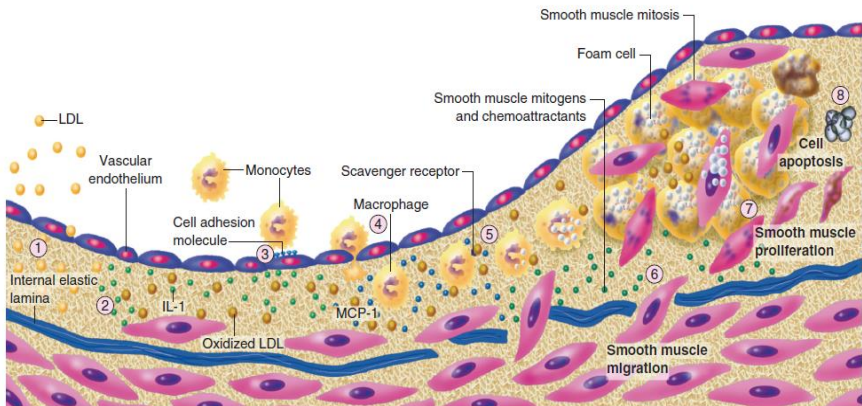
Aterosklerosis Koroner dan Patogenesis Penyakit Arteri Koroner

Dinding arteri merupakan struktur yang dinamis dan teratur, tetapi rangsangan tertentu dapat mengganggu homeostasis normal dan membuka jalan bagi aterogenesis. Sebagai struktur penyusun pembuluh darah, sel endotel pembuluh darah dan sel otot polos dapat dengan mudah merespons dan menghasilkan mediator inflamasi seperti IL-1 dan TNF. Kemampuan sel endotel dan sel otot polos untuk merangsang zat proinflamasi dapat menjelaskan perannya dalam proses aterogenesis.

Melalui aktivasi tersebut, endotel vaskular berhubungan dengan sel inflamasi klasik seperti fagosit mononuklear dan limfosit T, yang berperan penting dalam aterogenesis awal dan

perkembangan plak selanjutnya. Penelitian dasar ini mengungkapkan bahwa beberapa faktor yang berkontribusi terhadap proses inflamasi aterosklerotik termasuk disfungsi endotel, akumulasi lipid di intima, rekrutmen leukosit dan sel otot polos ke dinding pembuluh darah, pembentukan sel busa, dan deposisi matriks ekstraseluler. Gambar (3.6).

Sel-sel lesi aterosklerotik terus-menerus berinteraksi dan mengubah perilaku satu sama lain, membentuk plak menjadi salah satu dari banyak profil yang mungkin selama beberapa dekade.



Gambar 3.6. Diagram skematik evolusi plak aterosklerotik.

(1) Akumulasi partikel lipoprotein di intima. Warna yang lebih gelap menggambarkan modifikasi lipoprotein (misalnya, dengan oksidasi atau glikasi). (2) Stres oksidatif, termasuk konstituen LDL yang dimodifikasi, menginduksi elaborasi sitokin lokal. (3) Sitokin ini mempromosikan peningkatan ekspresi molekul adhesi yang mengikat leukosit dan molekul kemoatraktan (misalnya, monosit chemoattractant protein-1 [MCP-1]) yang mengarahkan migrasi leukosit ke intima. (4) Setelah memasuki dinding arteri sebagai respons terhadap chemoattractants, monosit darah menghadapi rangsangan seperti macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) yang menambah ekspresi reseptor pemulung mereka. (5) Reseptor pemulung memediasi penyerapan partikel lipoprotein yang dimodifikasi dan mempromosikan pengembangan sel busa. Sel busa

makrofag adalah sumber sitokin tambahan dan molekul efektor seperti anion superoksida (O_2^-) dan metalloproteinase matriks. (6) Sel otot polos bermigrasi ke intima dari media. Perhatikan ketebalan intimal yang meningkat. (7) SMC intimal membagi dan menguraikan matriks ekstraseluler, mempromosikan akumulasi matriks dalam plak aterosklerotik yang tumbuh. Dengan cara ini, garis lemak berkembang menjadi lesi fibrofatty. (8) Pada tahap selanjutnya, kalsifikasi dapat terjadi (tidak digambarkan) dan fibrosis berlanjut, kadang-kadang disertai dengan kematian sel polos (termasuk kematian sel terprogram atau apoptosis), menghasilkan kapsul fibrosa yang relatif aseluler yang mengelilingi inti kaya lipid yang mungkin juga mengandung sel-sel mati atau mati. IL-1, interleukin 1; LDL, lipoprotein densitas rendah.

Aterosklerosis adalah penyebab paling umum dari CAD, lambat dan progresif, dan dapat dimulai pada usia muda di negara maju. Aterosklerosis dapat mempengaruhi satu atau ketiga arteri koroner epikardial utama dan cabang-cabangnya. Lesi yang signifikan secara klinis dapat ditemukan di mana saja tetapi mendominasi dalam beberapa sentimeter pertama anterior kiri turun dan circumflex kiri atau seluruh panjang arteri koroner kanan.

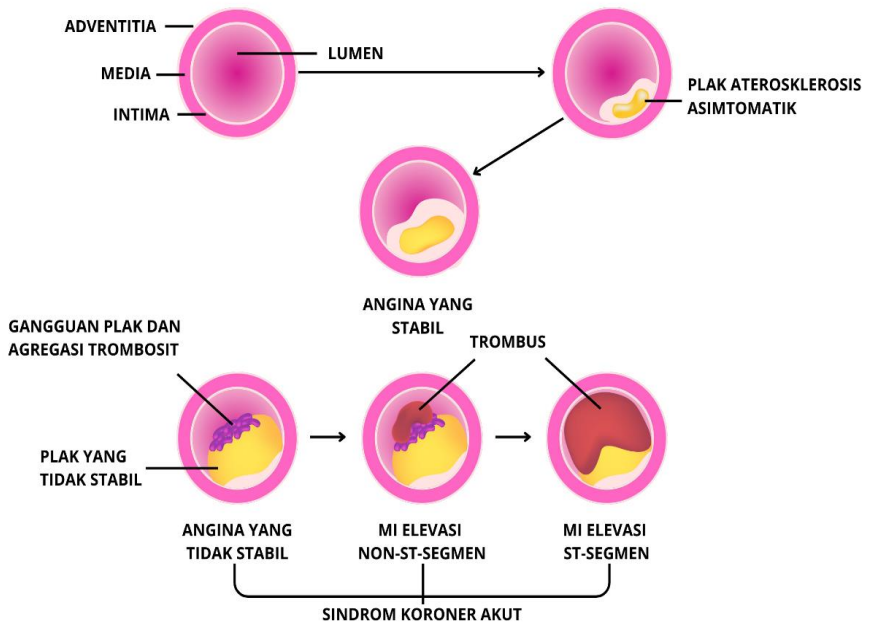
CAD dibagi menjadi *Artery Coronary Syndrome* (ACS) dan penyakit jantung iskemik kronis. ACS mewakili spektrum penyakit jantung iskemik akut mulai dari angina tidak stabil (UA) hingga Infark Miokard (MI) akibat gangguan plak aterosklerotik. Penyakit jantung iskemik kronis adalah episode berulang dan sementara dari iskemia miokard dan angina stabil yang dihasilkan dari penyempitan lumen arteri koroner karena aterosklerosis dan / atau vasospasme.

Plak Stabil versus Tidak Stabil

Dua jenis lesi aterosklerotik adalah plak tetap atau stabil, yang menghalangi aliran darah, dan plak yang tidak stabil / rentan atau plak berisiko tinggi, yang dapat pecah dan menyebabkan adhesi trombosit dan pembentukan trombus.

Plak tetap atau stabil terlibat dalam angina stabil dan plak tidak stabil di UA dan MI. Dalam kebanyakan kasus, iskemia miokard yang mendasari UA, MI akut, stroke, dan, dalam banyak

kasus, kematian jantung mendadak dipicu oleh perubahan plak mendadak, diikuti oleh trombosis. Penentu utama kerentanan plak terhadap gangguan termasuk ukuran inti kaya lipid, stabilitas dan ketebalan tutup berserat, adanya peradangan, dan kurangnya sel otot polos. Plak dengan tutup berserat tipis yang melapisi inti lipid besar berisiko tinggi pecah.



Gambar 3.7. Plak aterosklerotik: plak aterosklerotik tetap stabil pada angina stabil dan plak tidak stabil dengan gangguan plak dan agregasi trombosit di sindrom koroner akut; MI, infark miokard.

Trombosis dan Oklusi

Gangguan plak dapat terjadi dari interaksi yang kompleks antara inti lipid, sel-sel otot polos, makrofag, dan kolagen. Aktivitas otot polos dan sel busa di inti lipid memungkinkan ekspresi faktor jaringan dalam plak tidak stabil, memicu jalur koagulasi ekstrinsik, menghasilkan generasi trombin lokal dan deposisi fibrin.

Sebagai bagian dari respons terhadap gangguan plak, trombosit bergeser ke endotelium dan melepaskan zat yang

mempromosikan agregasi trombosit dan pembentukan trombus lebih lanjut. Membran trombosit mengandung reseptor glikoprotein yang mengikat fibrinogen dan menghubungkan trombosit bersamasama dan berkontribusi pada pembentukan trombus. Adhesi trombosit dan agregasi terjadi dalam beberapa langkah. Pertama, pelepasan adenosin difosfat (ADP), trombolokson A₂, dan tromboin memulai proses agregasi. Kedua, reseptor glikoprotein IIb / IIIa pada permukaan trombosit diaktifkan. Ketiga, fibrinogen berikatan dengan reseptor glikoprotein aktif, membentuk jembatan antara trombosit yang berdekatan.

Trombosit putih yang mengandung trombus dan trombus yang mengandung fibrin merah terbentuk setelah gangguan plak. Trombus dalam UA ditandai sebagai putih keabu-abuan dan mungkin kaya trombosit. Trombus merah, yang berkembang dengan oklusi pembuluh pada MI, kaya akan sel fibrin dan darah merah yang ditumpangkan pada komponen trombosit dan benar-benar menghalangi aliran darah.

1. Sindrom Koroner Akut (ACS)

Angina Tidak Stabil (UA), non-ST-segmen elevasi (non-gelombang-Q) infark miokard (NSTEMI), dan ST-segmen elevasi (gelombang - Q) infark miokard (STEMI) merupakan jenis gangguan pada Sindrom koroner yang bersifat akut. Penderita tanpa elevasi segmen ST pada EKG terjadi pada penderita yang oklusi koroner trombotiknya subtotal atau intermiten, sedangkan mereka dengan elevasi segmen ST biasanya ditemukan memiliki oklusi koroner lengkap pada angiografi, dan banyak yang akhirnya mengalami MI gelombang Q

Perubahan Elektrokardiografi

Perubahan EKG yang terjadi pada ACS antara lain inversi gelombang T, elevasi segmen ST, dan terjadinya gelombang Q yang tidak normal. Perubahan mungkin tidak terjadi segera pada awal gejala dan dapat bervariasi tergantung pada durasi (akut atau progresif), luasnya (subendocardial atau transmural), dan lokasi (anterior atau septal atau inferior posterior) dari kejadian iskemik. Fase repolarisasi potensial

aksi (segmen gelombang T dan gelombang ST pada EKG) biasanya merupakan fase pertama yang terjadi pada iskemia dan cedera miokard.

Ketika daerah yang terkena menjadi iskemik, terjadi perubahan repolarisasi miokard dan perubahan gelombang T. Hal ini biasanya dimanifestasikan oleh inversi gelombang T, namun peningkatan gelombang T hiperakut juga dapat terjadi sebagai tanda awal infark. Perubahan segmen ST terjadi pada cedera miokard iskemik dan mungkin merupakan lesi yang menarik.

Biasanya, semua kardiomyosit yang sehat mencapai potensi yang sama selama repolarisasi awal, sehingga segmen ST pada EKG kira-kira isoelektrik (datar di sepanjang garis dasar). Iskemia berat akut mengurangi potensial membran istirahat dan memperpendek durasi potensial aksi pada daerah iskemik. Perubahan ini menciptakan perbedaan tegangan antara daerah normal dan iskemik, yang menghasilkan arus yang merusak antara daerah tersebut, yang bermanifestasi sebagai deviasi segmen ST. Jika cedera akut bersifat transmural, vektor ST bergeser ke arah epikardium lateral, sehingga terjadi elevasi segmen ST.

Pada infark gelombang Q, tidak terjadi depolarisasi konduktif pada jaringan nekrotik, sehingga mengakibatkan hilangnya gelombang Q dan gelombang R secara abnormal. Jika cedera terbatas pada subendokardium, segmen ST bermigrasi menuju lapisan intraventrikular, sehingga terjadi depresi segmen ST.

Biomarker Serum

Meskipun biomarker jantung membantu dalam mendiagnosis UA / NSTEMI pada sepertiga orang, menunggu hasil akan menunda pengobatan reperfusi untuk STEMI. Terapi ini sensitif terhadap waktu, sehingga setelah pembacaan EKG pengobatan harus segera dimulai. Biomarker serum untuk ACS termasuk troponin I (TnI) spesifik jantung dan troponin T (TnT) dan creatine kinase MB (CK-MB). Ketika sel-sel miokard menjadi nekrotik, isi intraselulernya mulai berdifusi ke

interstitium di sekitarnya dan kemudian ke dalam darah. Tingkat di mana enzim muncul dalam darah tergantung pada lokasi intraseluler mereka, berat molekulnya, dan aliran darah lokal.

Tes troponin memiliki spesifisitas tinggi untuk jaringan miokard. Kompleks troponin (bagian dari filamen aktin) mengatur aktin yang dimediasi kalsium mengalami kontraksi myosin pada otot lurik. TnI dan TnT naik dalam waktu 3 jam setelah timbulnya MI dan dapat tetap meningkat selama 7 sampai 10 hari. Ini menguntungkan dalam diagnosis mi yang terlambat.

Creatine kinase adalah enzim intraseluler dalam sel otot. ISOENZIM MB sangat spesifik untuk cedera pada jaringan miokard. Tingkat serum CK-MB melebihi rentang normal dalam waktu 4 sampai 8 jam dari cedera miokard dan kembali normal dalam waktu 2 sampai 3 hari.

2. Angina Tidak Stabil / Infark Miokard Elevasi Non-ST-Segmen

UA / NSTEMI adalah sindrom klinis iskemia miokard mulai dari angina stabil hingga MI. UA dan NSTEMI berbeda dalam apakah iskemia cukup parah untuk menyebabkan kerusakan untuk melepaskan jumlah penanda jantung serum yang terdeteksi. Orang yang tidak memiliki bukti penanda serum untuk kerusakan miokard dianggap memiliki UA, sedangkan diagnosis NSTEMI diindikasikan dengan hadirnya penanda serum cedera miokard.

Patofisiologi UA / NSTEMI dapat dibagi menjadi lima fase:

- a. Pengembangan plak tidak stabil yang pecah atau erosi plak dengan trombosis nonocclusive yang ditumpangkan;
- b. Obstruksi seperti kejang, penyempitan, disfungsi, atau rangsangan adrenergik;
- c. Penyempitan lumen koroner yang parah;
- d. Peradangan; dan

- e. Keadaan fisiologis yang menyebabkan iskemia terkait dengan penurunan pasokan oksigen seperti demam atau hipotensi.

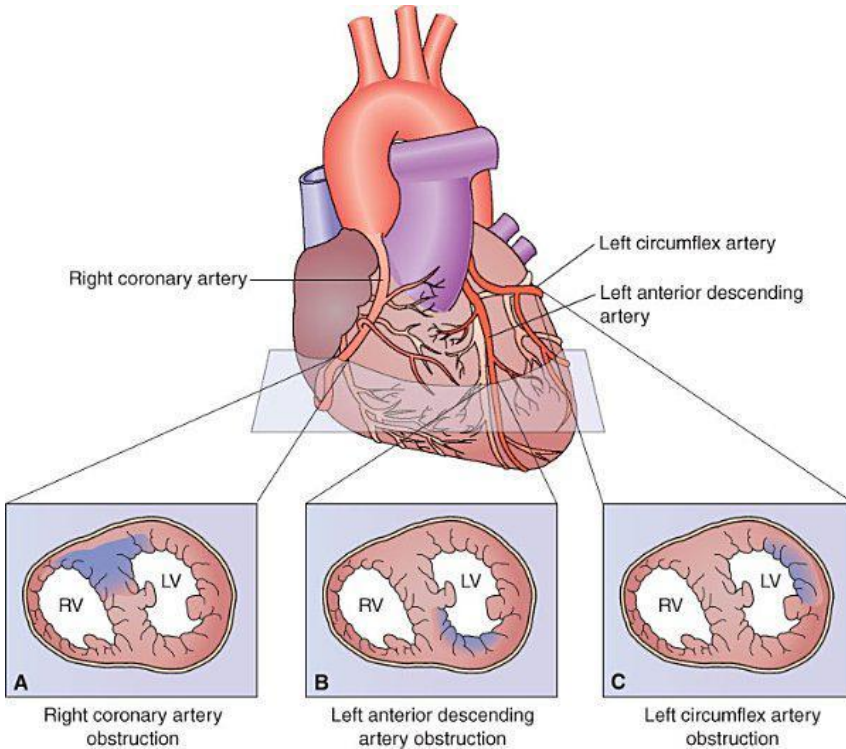
Sel-sel inflamasi melepaskan sitokin yang menyebabkan *fibrous cap* menjadi lebih tipis dan lebih rentan terhadap pecah atau erosi.

Hasil UA / NSTEMI dapat berkisar dari sangat baik, dengan sedikit perubahan dalam pengobatan, untuk NSTEMI atau infark, membutuhkan pengobatan agresif. UA/NSTEMI diklasifikasikan sebagai berikut: Kelas I (angina berat onset baru); Kelas II (angina saat istirahat dalam sebulan terakhir, tetapi tidak dalam 48 jam terakhir); dan Kelas III (angina saat istirahat dalam waktu 48 jam).

EKG dalam UA / NSTEMI menunjukkan depresi segmen ST (atau elevasi sementara) dan perubahan gelombang-T. Tingkat penyimpangan segmen ST adalah ukuran penting dari iskemia dan prognosis.

3. Infark Miokard Elevasi Segmen ST

STEMI ditandai dengan kematian iskemik jaringan miokard yang terkait dengan penyakit aterosklerotik pada arteri koroner. Area infark ditentukan oleh arteri koroner yang terpengaruh dan oleh distribusi aliran darahnya. Sekitar 30% hingga 40% infark mempengaruhi arteri koroner kanan, 40% hingga 50% mempengaruhi arteri turun anterior kiri, dan sisanya 15% hingga 20% mempengaruhi arteri circumflex kiri.



Gambar 3.8. Area jantung yang dipengaruhi oleh oklusi arteri koroner kanan (A), (B) arteri koroner anterior kiri, dan (C) arteri koroner circumflex kiri. LV, ventrikel kiri; RV, ventrikel kanan.

Manifestasi Klinis

STEMI dapat terjadi sebagai peristiwa onset mendadak atau sebagai perkembangan dari UA / NSTEMI. Onset biasanya tiba-tiba, dengan rasa sakit sebagai gejala yang signifikan. Rasa sakit biasanya parah dan menghancurkan, sering digambarkan sebagai penyempitan atau mencekik. Hal ini biasanya substernal, memancar ke lengan kiri, leher, atau rahang, meskipun mungkin dialami di daerah dada lainnya. Tidak seperti angina, rasa sakit yang terkait dengan STEMI lebih lama dan tidak lega dengan istirahat atau nitrogliserin. Wanita sering mengalami ketidaknyamanan dada tipe iskemik atipikal, sedangkan orang tua mungkin mengeluh sesak napas lebih sering daripada nyeri dada. Rasa sakit dan stimulasi

simpatik menimbulkan takikardia, kecemasan, kegelisahan, dan perasaan malapetaka yang akan datang. Batuk yang produktif bisa hadir dengan dahak merah muda berbusa. Kulit sering pucat, sejuk, dan lembab. Gangguan fungsi miokard dapat menyebabkan hipotensi dan syok.

Kematian mendadak akibat STEMI adalah kematian yang terjadi dalam waktu 1 jam setelah timbulnya gejala. Hal ini biasanya dikaitkan dengan aritmia fatal, yang dapat terjadi tanpa bukti infark. Rawat inap dini setelah timbulnya gejala sangat meningkatkan kemungkinan mencegah kematian mendadak karena fasilitas resusitasi segera tersedia ketika aritmia ventrikel terjadi.

Manajemen Sindrom Koroner Akut

Karena diagnosis spesifik seringkali sulit dibuat, manajemen langsung STEMI dan UA / NSTEMI umumnya sama. Prognosis pada STEMI terkait dengan terjadinya aritmia dan komplikasi mekanis. Sebagian besar kematian disebabkan oleh perkembangan mendadak aritmia ventrikel. Oleh karena itu, elemen utama dalam manajemen orang dengan STEMI termasuk pengakuan gejala dan pencarian segera perawatan medis; penyebaran cepat tim medis darurat yang mampu melakukan prosedur resusitasi; transportasi cepat ke rumah sakit yang dilengkapi untuk mengelola aritmia dan memberikan dukungan kehidupan jantung tingkat lanjut; dan pelaksanaan terapi reperfusi dalam waktu 60 hingga 90 menit.

Riwayat dan pemeriksaan fisik harus dilakukan secara menyeluruh, tetapi tidak boleh menunda terapi reperfusi. Evaluasi keluhan utama, biasanya nyeri dada, bersama dengan gejala terkait sangat penting dalam membedakan ACS dari diagnosis lain.

Perubahan EKG yang khas mungkin tidak ada segera setelah timbulnya gejala, sehingga pelacakan EKG serial harus diperoleh. Terjadinya aritmia dan cacat konduksi lainnya tergantung pada area jantung dan jalur konduksi yang termasuk dalam infark.

Rejimen pengobatan umum termasuk pemberian oksigen, aspirin, nitrat, obat penghilang rasa sakit, terapi antiplatelet dan antikoagulan, dan agen pemblokiran β -adrenergik (beta-blocker). Orang dengan bukti EKG infark harus menerima terapi reperfusi segera dengan

agen trombolitik atau PCI dalam waktu 60 sampai 90 menit. Glukosa darah harus dipertahankan pada 80 sampai 110 mg / dL selama STEMI.

Penghilang rasa sakit dilakukan melalui kombinasi oksigen, nitrat, analgesik, dan agen penghambat β -adrenergik. Kadar oksigen arteri dapat turun drastis setelah STEMI, dan pemberian oksigen membantu menjaga kandungan oksigen dari darah yang mengganggu sirkulasi koroner. Pada gagal jantung parah dari STEMI, ventilasi tekanan positif terus menerus atau intubasi endotrakeal dan dukungan dengan ventilasi mekanis mungkin diperlukan.

Nitrogliserin adalah vasodilatasi dan dapat meredakan nyeri koroner. Efek vasodilatasi menurunkan pengembalian vena dan tekanan darah arteri, sehingga mengurangi konsumsi oksigen. Nitrogliserin paling efektif jika diberikan dalam waktu 4 jam setelah timbulnya gejala.

Morfin diindikasikan jika nyeri dada tidak diketahui dengan oksigen dan nitrat. Mengurangi kecemasan menyertai pemberian morfin dan berkontribusi pada penurunan aktivitas sistem saraf otonom, yang mengurangi tuntutan metabolisme jantung.

β -Adrenergik memblokir obat adalah antagonis untuk fungsi β -reseptor-dimediiasi dari sistem saraf simpatik dan dengan demikian mengurangi permintaan oksigen miokard dengan mengurangi HR, kontraktilitas jantung, dan tekanan darah arteri sistemik. Perpanjangan diastole yang disebabkan oleh HR yang lebih lambat dapat meningkatkan perfusi miokard, terutama ke subendocardium. Beta-blocker juga mengubah potensi membran miokard istirahat dan dapat menurunkan aritmia ventrikel.

Penghambatan agregasi trombosit merupakan aspek penting dalam pengobatan dini UA / NSTEMI dan STEMI. Aspirin (asam asetilsalisilat) adalah agen antiplatelet yang disukai pada orang dengan ACS. Aspirin dianggap mempromosikan reperfusi dan mengurangi kemungkinan rethrombosis. Efek aspirin pada fungsi trombosit berlangsung selama masa pakai trombosit - sekitar 8 sampai 10 hari. Bagi orang yang tidak dapat mengambil aspirin karena, clopidogrel dapat diresepkan. Ini mengurangi agregasi trombosit dengan menghambat jalur ADP pada trombosit, dan tidak

seperti aspirin, tidak berpengaruh pada sintesis prostaglandin. Terapi antikoagulasi melibatkan penggunaan heparin berat molekul yang tidak difraksi, rendah untuk mencegah trombosis vena dalam (DVT), emboli paru, dan emboli serebral.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor sering digunakan selama fase awal dan pemulihan STEMI, dengan tingkat kematian menurun. Ace inhibitor meningkatkan CO dan SV dan mengurangi resistensi vaskular sistemik serta tekanan irisan kapiler paru (PCWP). Ini mengurangi disfungsi LV dan mengurangi SCD. Manfaat terbesar adalah pada orang-orang dengan infark sebelumnya, gagal jantung, dan takikardia. Inhibitor ACE biasanya dimulai dalam 24 jam pertama, setelah terapi fibrinolytic selesai. Penggunaan inhibitor ACE sebagai terapi jangka panjang untuk UA / NSTEMI sangat membantu dalam mencegah episode iskemik berulang.

Strategi Reperfusi

Reperfusi mengacu pada pembentukan kembali aliran darah melalui agen farmakologis (terapi fibrinolitik), PCI, atau grafting bypass arteri koroner (CABG). Semua orang yang hadir dengan STEMI harus dinilai untuk terapi reperfusi segera. Waktu sejak onset, risiko STEMI dan terapi fibrinolytic, dan waktu yang diperlukan untuk transportasi ke laboratorium PCI harus dipertimbangkan.

Reperfusi awal (dalam waktu 15 sampai 20 menit) setelah timbulnya oklusi dapat mencegah nekrosis dan meningkatkan perfusi miokard di zona infark. Reperfusi setelah interval yang lebih lama dapat menyelamatkan sel-sel miokard yang akan mati karena periode iskemia yang lebih lama. Meskipun sebagian besar miokardium pada saat reperfusi akhirnya pulih, kelainan dalam fungsi biokimia dapat bertahan, menyebabkan gangguan fungsi ventrikel. Karena fungsi miokard hilang sebelum kematian sel terjadi, miokardium yang berhibernasi (area pemulihan jantung) mungkin tidak mampu mempertahankan kehidupan dan mungkin memerlukan dukungan hidup sampai daerah tersebut mendapatkan kembali fungsinya.

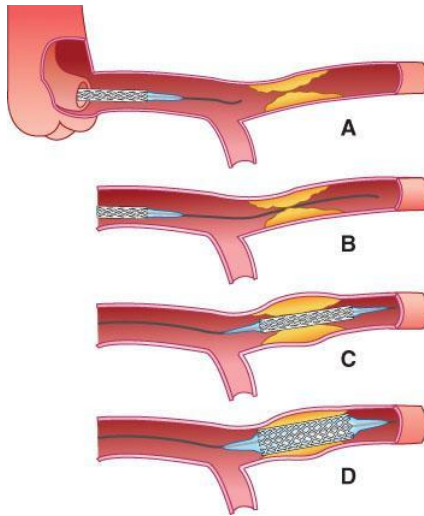
Terapi Fibrinolitik

Obat fibrinolitik melarutkan gumpalan darah dan trombosit dan mengurangi angka kematian, membatasi ukuran infark, mendorong penyembuhan infark dan remodeling miokard, dan mengurangi potensi aritmia yang mengancam jiwa. Agen-agen ini berinteraksi dengan plasminogen untuk menghasilkan plasmin, yang membentuk gumpalan fibrin dan mencerna faktor pembekuan V dan VIII, protrombin, dan fibrinogen. Hasil terbaik terjadi jika pengobatan dimulai dalam waktu 30 menit setelah onset gejala. Manfaatnya menurun setelah periode ini, tetapi beberapa manfaat dapat dicapai hingga 12 jam setelah onset kepada kandidat berisiko rendah. Komplikasi adalah perdarahan intrakranial dalam 24 jam pertama pengobatan.

Percutaneous Coronary Intervention (PCI)

PCI adalah prosedur invasif awal untuk orang dengan UA / NSTEMI yang tidak memiliki komorbiditas serius. PCI termasuk *angioplasti koroner transluminal perkutan* (PTCA), implantasi stent, atherectomy, dan trombektomi. Tujuannya adalah untuk melakukan prosedur dalam waktu 90 menit dari kontak medis pertama.

Balon PTCA melibatkan pelebaran plak aterosklerotik stenotik dengan balon tiup. Hal ini untuk memperluas lumen arteri koroner dengan meregangkan dan merobek plak aterosklerotik dan, pada tingkat yang lebih rendah, mendistribusikan plak di sepanjang sumbu longitudinalnya. Ini sering digunakan dengan penempatan stent. Komplikasi akut termasuk trombosis dan diseksi pembuluh; Komplikasi jangka panjang melibatkan restenosis pada pembuluh yang melebar.



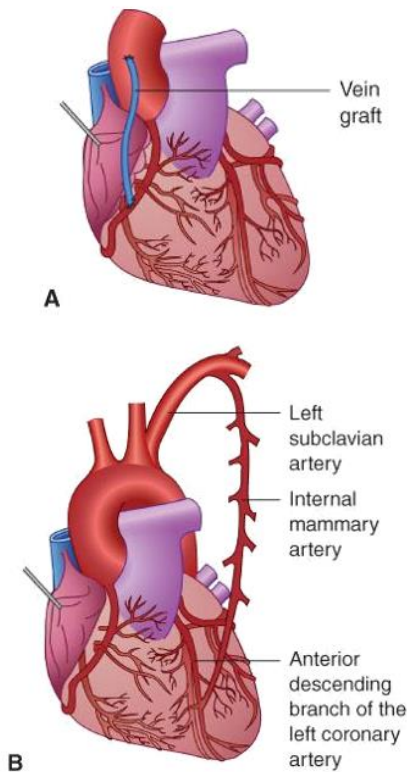
Gambar 3.9. Penyisipan stent balon-diperluas. (A) Penyisipan kateter pemandu dengan stent yang dapat diperluas balon yang runtuh yang dipasang di atas guidewire ke dalam arteri koroner. (B) Kemajuan guidewire di seluruh lesi koroner. (C) Posisi stent balon-diperluas di lesi. (D) Inflasi balon dengan perluasan stent. Setelah stent diperluas, sistem balon dihapus.

Stenting koroner meningkatkan hasil reperfusi dibandingkan dengan PTCA saja. Orang yang menjalani prosedur stent diobati dengan obat antiplatelet dan antikoagulan untuk mencegah trombosis.

Eluting stent adalah obat yang ditambahkan pada stent untuk menekan proliferasi neointimal lokal yang menyebabkan restenosis arteri koroner. *Atherectomy* (pemotongan plak dengan pisau melingkar berkecepatan tinggi dari dalam kapal) dan laser angioplasti adalah teknik mekanis untuk menghilangkan jaringan aterosklerotik selama angioplasti. Trombektomi melibatkan perangkat kateter untuk memecah trombus menjadi potongan-potongan kecil dan kemudian menarik fragmen fraktur ke ujung kateter.

Pencangkakan Bypass Arteri Koroner (CABG)

CABG adalah salah satu operasi yang paling umum dilakukan di dunia, memberikan bantuan angina, peningkatan toleransi olahraga, dan perpanjangan hidup. Ini melibatkan revaskularisasi miokardium yang terkena dengan menempatkan cangkok vena saphenous antara aorta dan distal arteri koroner yang terkena ke lokasi oklusi atau menggunakan arteri mammary internal sebagai sarana revaskularisasi arteri turun anterior kiri atau cabang-cabangnya (Gambar 3.10).



Gambar 3.10. Revaskularisasi arteri koroner. (A) Cangkok bypass vena saphenous. Segmen vena dijahit ke aorta menaik dan arteri koroner kanan pada titik distal ke lesi occluding. (B)

Cangkok bypass arteri mammary. Arteri mammary anastomosed ke anterior turun arteri koroner kiri, melewati lesi obstruksi.

Strategi reperfusi dengan CABG dilakukan bila PCI gagal dengan rasa sakit yang terus-menerus atau ketidakstabilan hemodinamik, atau untuk orang-orang yang bukan kandidat untuk terapi PCI atau fibrinolytic. Usia, fungsi *Left Ventrikel* (LV) yang buruk, dan urgensi kinerja operasi meningkatkan risiko kematian dini. Komplikasi seperti stroke, mediastinitis, dan disfungsi ginjal meningkatkan mortalitas dan morbiditas yang terkait. Antibiotik pra operasi dan pemberian beta-blocker perioperatif membantu mengurangi kejadian infeksi pasca operasi dan fibrilasi atrium.

CABG tidak mengubah kemajuan CAD, dan meskipun tingkat kembalinya angina rendah selama 5 tahun pertama, sekitar 50% cangkok vena ditutup 10 tahun setelah CABG. Penggunaan cangkok arteri susu internal, bagaimanapun, telah menunjukkan patensi akhir yang sangat baik. Aspirin adalah obat pilihan untuk profilaksis terhadap penutupan cangkok vena saphenous awal dan dilanjutkan tanpa batas waktu.

Penyakit Jantung Iskemik Kronis

1. Angina Stabil

Angina stabil adalah manifestasi awal dari penyakit jantung iskemik pada setengah dari orang dengan CAD. Angina stabil kronis dikaitkan dengan obstruksi koroner tetap yang menghasilkan perbedaan antara aliran darah dan tuntutan metabolisme. Meskipun kebanyakan orang dengan angina stabil memiliki penyakit jantung aterosklerotik, angina tidak berkembang pada sejumlah besar orang dengan aterosklerosis koroner lanjut. Ini mungkin karena gaya hidup menetap, perkembangan sirkulasi kolateral yang memadai, atau ketidakmampuan untuk merasakan rasa sakit. Dalam banyak kasus, MI terjadi tanpa riwayat angina.

Meningkatnya kebutuhan oksigen jantung, seperti aktivitas fisik, paparan dingin, dan stres emosional memicu keadaan angina pectoris. Rasa sakit biasanya digambarkan sebagai penyempitan, meremas, atau mencekik. Biasanya bersifat stabil, meningkat intensitasnya hanya pada awal dan akhir serangan. Nyeri angina umumnya terletak di daerah prakordial atau substernal dada dan dapat menyebar ke bahu kiri, rahang,

lengan, atau daerah lain dari dada. Nyeri lengan atau bahu mungkin bingung dengan arthritis, atau nyeri epigastric dengan gangguan pencernaan. Angina umumnya dikategorikan menurut apakah itu terjadi dengan olahraga, terjadi selama istirahat, onset baru, atau meningkatkan keparahan.

Biasanya, angina stabil kronis dipicu oleh pengerahan tenaga atau stres emosional dan lega dalam beberapa menit dengan istirahat atau nitrogliserin. Penundaan lebih dari 5 sampai 10 menit sebelum bantuan menunjukkan gejala bukan karena iskemia, atau mereka karena iskemia parah. Angina yang terjadi saat istirahat, adalah onset baru, atau meningkat dalam intensitas atau durasi menunjukkan peningkatan risiko MI dan harus segera dievaluasi menggunakan kriteria untuk ACS.

2. Angina Varian (Vasospastik)

Varian angina juga dikenal sebagai *angina vasospastik* atau *Prinzmetal*. Penyebabnya tidak sepenuhnya dipahami, tetapi kombinasi proses patologis mungkin bertanggung jawab, termasuk disfungsi endotel, respons sistem saraf simpatik hiperaktif, cacat dalam penanganan kalsium oleh otot polos vaskular, atau perubahan produksi oksida nitrat. Hal ini terkait dengan hiperkontractilitas otot polos vaskular, sakit kepala migrain, atau fenomena Raynaud.

Varian angina biasanya terjadi selama istirahat atau dengan latihan minimal, sering antara tengah malam dan 8 pagi. Aritmia sering terjadi ketika rasa sakit parah, dan kebanyakan orang menyadari kehadiran mereka selama serangan. Perubahan EKG signifikan dan termasuk elevasi segmen ST atau depresi, puncak gelombang T, inversi gelombang U, dan gangguan ritme. Varian angina dengan aritmia serius selama episode nyeri spontan berada pada risiko kematian mendadak yang lebih tinggi.

Pengobatan Jantung Iskemik Kronis

Metode nonfarmakologis ditujukan untuk pengendalian gejala dan modifikasi gaya hidup untuk mengurangi faktor risiko penyakit koroner. Mereka termasuk berhenti merokok,

pengurangan stres, program olahraga teratur, membatasi asupan makanan kolesterol dan lemak jenuh, penurunan berat badan jika obesitas hadir, dan menghindari dingin yang menghasilkan vasokonstriksi. Agen farmakologis yang digunakan dalam angina stabil kronis termasuk aspirin atau clopidogrel, beta-blocker pada orang tanpa kontraindikasi atau antagonis kalsium ketika beta-blocker dikontraindikasikan, dan inhibitor ACE pada orang yang juga memiliki diabetes atau disfungsi sistolik *Left Ventrikel* (LV). Pada orang dengan CAD yang mapan, penggunaan agen penurun lipid atau statin dianjurkan.

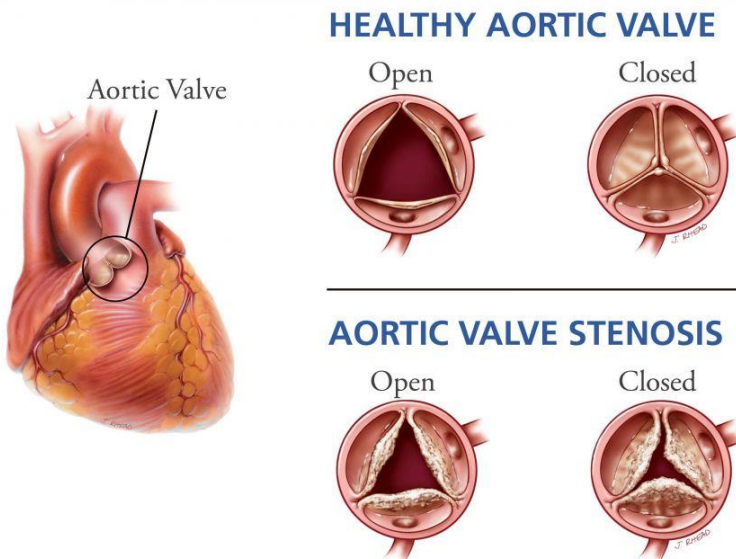
Nitrat, baik aksi pendek dan aksi panjang, adalah vasodilator yang digunakan dalam pengobatan angina stabil kronis dan dalam iskemia miokard diam. Nitrat mengurangi vena kembali ke jantung dengan penurunan volume intraventricular yang dihasilkan. Tekanan arteri juga menurun. Penurunan tekanan dan volume intraventricular dikaitkan dengan penurunan ketegangan dinding dan kebutuhan oksigen miokard. Obat beta-blocking berguna dalam manajemen angina yang terkait dengan upaya. Manfaat agen beta-blokade terutama karena efek hemodinamiknya yang mengurangi kebutuhan oksigen miokard saat istirahat dan selama latihan. Obat penghambat saluran kalsium memblokir saluran kalsium tipe L yang diaktifkan dan tidak aktif di otot jantung dan polos. Efek terapeutik dihasilkan dari pelebaran arteri koroner dan perifer dan dari penurunan metabolisme miokard yang terkait dengan penurunan kontraktilitas miokard. Orang dengan varian angina biasanya merespon pengobatan dengan antagonis kalsium.

3.2.3 Penyakit Jantung Valvular Gangguan Hemodinamik

Katup jantung berfungsi untuk mempromosikan aliran searah darah melalui bilik-bilik jantung. Disfungsi katup jantung dapat disebabkan oleh sejumlah gangguan, termasuk cacat bawaan, trauma, kerusakan iskemik, perubahan degeneratif, dan peradangan. Katup yang paling sering terkena adalah katup mitral dan aorta. Gangguan katup paru dan trikuspid tidak umum terjadi dikarenakan tekanan yang relative rendah di sisi kanan jantung.

Komponen penyusun katup jantung terdiri dari selebaran tipis jaringan fibrosa yang keras, fleksibel, endotelium yang terpasang kuat di dasar cincin katup berserat. Kapiler dan otot polos hadir di dasar selebaran, tetapi tidak meluas ke katup. Selebaran katup jantung mungkin terluka atau mengalami inflamasi yang dapat merusak garis penutupan katup. Penyembuhan selebaran katup sering dikaitkan dengan peningkatan kandungan kolagen dan jaringan parut, menyebabkan selebaran memendek dan menjadi lebih kaku. Tepi selebaran katup penyembuhan dapat menyatu bersama sehingga katup tidak terbuka atau menutup dengan benar.

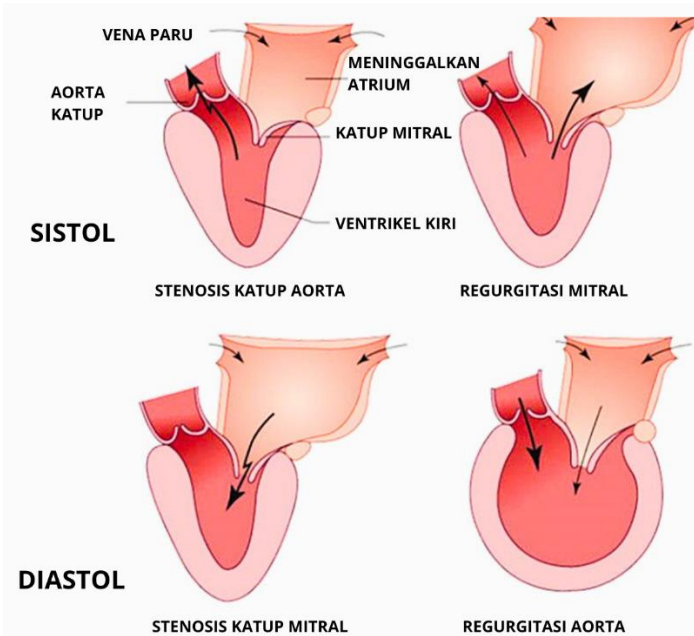
Dua jenis gangguan mekanis terjadi dengan penyakit jantung katup: penyempitan bukaan katup sehingga tidak terbuka dengan benar dan distorsi katup sehingga tidak menutup dengan benar. *Stenosis* mengacu pada penyempitan lubang katup dan kegagalan selebaran katup untuk membuka secara normal. Aliran darah melalui katup normal dapat meningkat lima hingga tujuh kali volume istirahat; akibatnya, stenosis valvular dapat menyebabkan masalah bila tingkat keparahan meningkat. Penyempitan lubang katup yang signifikan meningkatkan petahanan terhadap aliran darah melalui katup, mengubah aliran laminar yang biasanya halus menjadi aliran turbulen yang kurang efisien



Gambar 3.11. Penyakit katup aorta seperti yang terlihat dari aorta.

Stenosis pembukaan katup. Katup yang tidak kompeten atau cacat yang tidak dapat menutup sepenuhnya.

Efek penyakit jantung valvular pada fungsi jantung terkait dengan perubahan aliran darah dan peningkatan tuntutan kerja pada jantung. Banyak cacat jantung valvular didefinisikan oleh murmur jantung yang dihasilkan dari aliran darah yang bergejolak melalui katup yang cacat.



Gambar 3.12. Perubahan fungsi hemodinamik yang menyertai stenosis katup aorta, regurgitasi katup mitral, stenosis katup mitral, dan regurgitasi katup aorta. Panah tipis menunjukkan arah aliran normal dan panah tebal ke arah aliran abnormal.

Gangguan Katup Mitral

1. Stenosis Katup Mitral

Stenosis katup mitral adalah pembukaan katup mitral yang tidak lengkap selama diastole, menyebabkan distensi atrium kiri dan gangguan pengisian LV. Stenosis katup mitral berupa gangguan terus menerus, progresif, seumur hidup yang terdiri dari akselerasi awal dan progresif yang lambat, stabil di tahun-tahun berikutnya.

Stenosis katup mitral ditandai dengan terbentuknya jaringan fibrosa di valvular, kekakuan dan fusi peralatan katup. Keterlibatan *chordae tendineae* menarik struktur valvular jauh ke dalam ventrikel. Ketika resistensi aliran melalui katup meningkat, atrium akan kiri melebar dan tekanan atrium kiri naik. Peningkatan tekanan atrium kiri ditransmisikan ke sistem vena paru, menyebabkan kemacetan paru-paru.

Laju aliran melintasi katup tergantung pada ukuran lubang katup, tekanan penggerak, dan waktu yang tersedia untuk aliran selama diastole. Gejala berkembang saat gradien melintasi katup menjadi lebih buruk. Seiring berjalannya kondisi, gejala penurunan CO terjadi dengan pengerahan tenaga ekstrim atau situasi yang menyebabkan takikardia dan mengurangi waktu pengisian diastolik. Pada tahap akhir, resistensi vaskular pulmonal meningkat dengan perkembangan hipertensi pulmonal; ini meningkatkan tekanan yang harus dipompa oleh jantung kanan dan menyebabkan gagal jantung sisi kanan.

Gejala umumnya adalah perkembangan gagal jantung, termasuk kemacetan paru-paru, dispnea paroksismal nokturnal, dan orthopnea. Palpitasi, nyeri dada, kelemahan, dan kelelahan

Denyut atrium prematur, takikardia atrium paroksismal, dan fibrilasi atrium dapat terjadi sebagai akibat dari distensi atrium kiri. Fibrosis saluran internodal dan interatrial, bersama dengan kerusakan pada simpul SA, dapat terjadi dari proses rematik itu sendiri. Fibrilasi atrium berkembang pada 30% hingga 40% orang dengan stenosis mitral simtomatik. Risiko embolisasi arteri, terutama stroke, meningkat secara signifikan pada orang dengan fibrilasi atrium.

2. Regurgitasi Katup Mitral

Regurgitasi katup mitral adalah suatu kondisi di mana katup mitral tidak menutup sepenuhnya menyebabkan darah bocor kembali ke atrium kiri ketika ventrikel kiri berkontraksi. *Rheumatic Heart Disease* (RHD) dikaitkan dengan katup kaku dan menebal yang tidak terbuka atau menutup sepenuhnya. Regurgitasi mitral dapat terjadi akibat pecahnya otot chordae tendineae atau papiler, disfungsi otot papiler, atau peregangan struktur katup yang disebabkan oleh pelebaran LV atau lubang katup. Prolaps katup mitral adalah penyebab umum regurgitasi katup mitral.

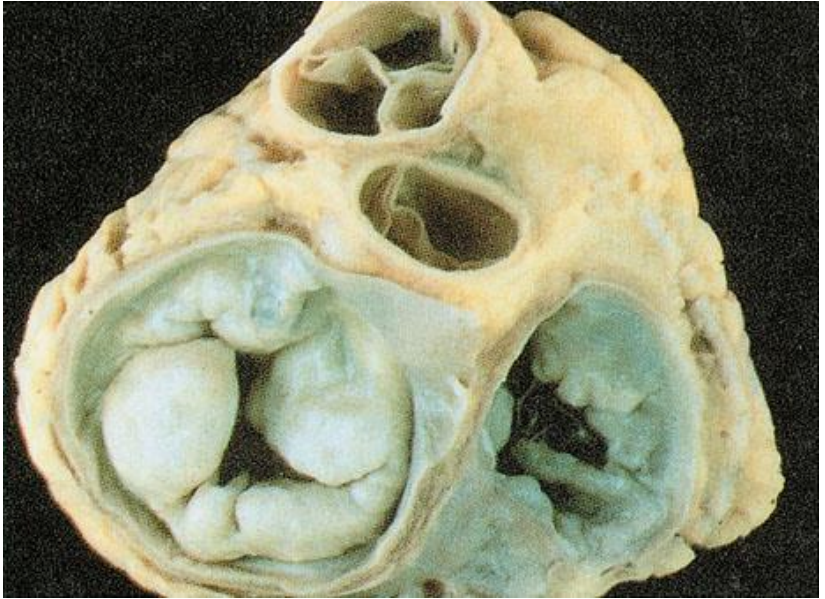
Regurgitasi katup mitral akut dapat terjadi tiba-tiba, seperti dengan disfungsi otot papiler setelah MI, perforasi katup di IE,

atau pecahnya chordae tendineae di prolaps katup mitral. Dalam regurgitasi mitral akut yang parah, kelebihan volume akut meningkatkan preload LV, memungkinkan peningkatan sederhana dalam LV *Stroke Volume* (SV). SV ke depan berkurang, dan SV regurgitant menyebabkan peningkatan pesat dalam tekanan atrium kiri dan edema paru dan penurunan CO. Regurgitasi katup mitral akut hampir selalu simtomatik.

Perubahan hemodinamik yang terkait dengan regurgitasi katup mitral kronis terjadi lebih lambat, memungkinkan perekrutan mekanisme kompensasi. Peningkatan volume LVED memungkinkan peningkatan total SV, dengan pemulihan aliran ke depan ke aorta. Preload yang ditambah dan afterload yang dikurangi atau normal memfasilitasi ejeksi LV. Secara bersamaan, peningkatan bertahap dalam ukuran atrium kiri memungkinkan akomodasi volume regurgitasi pada tekanan pengisian yang lebih rendah.

3. Mitral Valve Prolapse

Prolaps katup mitral terjadi pada 1% hingga 2,5% dari populasi umum. Temuan patologis pada orang dengan prolaps katup mitral termasuk degenerasi myxedematous (mucinous) dari selebaran katup mitral yang menyebabkan mereka menjadi membesar dan floppy sehingga prolaps atau balon kembali ke atrium kiri selama sistol.



Gambar 3.13. Prolaps katup Mitral. Pandangan katup mitral dari atrium kiri menunjukkan selebaran yang berlebihan dan cacat yang menggepul menjadi rongga atrium kiri

Perubahan fibrotik sekunder mencerminkan tekanan dan cedera yang dikenakan gerakan balon pada katup. Beberapa bentuk prolaps katup mitral mungkin timbul dari gangguan miokardium yang menempatkan tekanan yang tidak semestinya pada katup mitral karena gerakan abnormal dinding ventrikel atau otot papiler. Prolaps katup mitral mungkin atau mungkin tidak menyebabkan regurgitasi mitral

Kebanyakan orang dengan prolaps katup mitral tidak bergejala, dan gangguan ini ditemukan selama pemeriksaan fisik rutin. Minoritas memiliki nyeri dada menyerupai angina, dyspnea, kelelahan, kecemasan, palpitasi, dan pusing. Nyeri dada sering berkepanjangan, tidak didefinisikan, dan tidak terkait dengan olahraga atau pengerahan tenaga. Rasa sakit telah dikaitkan dengan iskemia yang dihasilkan dari traksi selebaran katup prolaps. Kecemasan, palpitasi, dan aritmia dapat disebabkan oleh fungsi sistem saraf otonom yang abnormal.

4. Gangguan Katup Aorta

Katup aorta (katup semilunar aorta) memiliki tiga *cusps* dan tidak ada *chordae tendineae*. Cusps lebih tebal daripada katup mitral. Lapisan tengah menebal di dekat tengah, di mana selebaran bertemu, memastikan segel yang ketat. Antara jaringan yang menebal dan margin bebasnya, selebarannya lebih tipis dan tipis.

Lubang untuk dua arteri koroner utama terletak di belakang katup dan pada sudut kanan ke arah aliran darah. Tekanan lateral di aorta mendorong darah ke arteri koroner. Selama fase ejeksi siklus jantung, tekanan lateral berkurang dengan konversi energi potensial menjadi energi kinetik saat darah bergerak maju ke aorta. Proses ini terlalu dibesarkan dalam stenosis katup aorta karena kecepatan aliran tinggi.

5. Stenosis Katup Aorta

Stenosis katup aorta ditandai dengan peningkatan resistensi terhadap ejeksi darah dari LV ke aorta. Malformasi kongenital dapat menyebabkan selebaran katup yang tidak menguntungkan, bicuspid, atau cacat. Stenosis aorta yang diperoleh biasanya disebabkan oleh kalsifikasi yang terkait dengan "keausan" normal dari katup aorta yang sebelumnya normal atau katup bicuspid bawaan. Insiden stenosis katup aorta yang diperoleh adalah 2% hingga 4% pada orang dewasa yang lebih tua dari 65 tahun.

Perkembangan stenosis aorta kalsifikasi biasanya lambat. Perubahan katup berkisar dari penebalan ringan tanpa obstruksi hingga kalsifikasi parah dengan gerakan selebaran yang terganggu dan aliran keluar LV yang terhambat.

Karena stenosis aorta berkembang secara bertahap, LV punya waktu untuk beradaptasi. Dengan meningkatnya tekanan sistolik dari obstruksi, dinding LV menjadi lebih tebal (hipertrofi), tetapi volume ruang dipertahankan. Ketebalan dinding yang meningkat ini dapat mempertahankan fraksi ejeksi normal. Gangguan hemodinamik kecil terjadi ketika area katup berkurang setengah areanya, tetapi pengurangan

tambahan menjadi seperempat dari ukuran normalnya menghasilkan obstruksi yang parah untuk mengalir dan tekanan progresif yang berlebihan pada LV. Peningkatan kerja jantung mulai melebihi cadangan aliran darah koroner, menyebabkan disfungsi sistolik dan diastolik dan tanda-tanda gagal jantung.

6. Regurgitasi katup aorta

Regurgitasi katup aorta (regurgitasi aorta) adalah hasil dari katup aorta yang tidak kompeten yang memungkinkan darah mengalir kembali ke lv selama diastole. Lv harus meningkatkan sv-nya untuk memasukkan darah yang masuk dari paru-paru dan bocor kembali melalui katup regurgitasi.

Cacat ini dapat disebabkan oleh kondisi yang menyebabkan jaringan parut selebaran katup atau dari pembesaran lubang katup sejauh selebaran katup tidak lagi bertemu. Penyebabnya termasuk pelebaran aorta idiopatik, kelainan bawaan, dan sindrom marfan. Penyebab lain termasuk hipertensi, trauma, dan kegagalan katup prostetik.

Regurgitasi aorta akut ditandai dengan volume regurgitasi yang tiba-tiba dan besar ke lv dengan ukuran normal yang belum sempat beradaptasi. Penurunan *cardiac output* (co) menyebabkan stimulasi simpatik dan peningkatan yang dihasilkan dalam hr dan resistensi vaskular perifer yang memperburuk regurgitasi. Kematian akibat edema paru, aritmia ventrikel, atau keruntuhan peredaran darah adalah umum pada regurgitasi aorta akut yang parah.

Regurgitasi aorta kronis, yang biasanya memiliki onset bertahap, merupakan gabungan volume lv dan kelebihan tekanan. Ketika deformitas katup meningkat, aliran regurgitasi ke lv meningkat, darah diastolik

Tekanan jatuh, dan lv semakin membesar. Peningkatan volume lv menghasilkan ejeksi sv besar yang biasanya cukup untuk mempertahankan co ke depan sampai akhir perjalanan penyakit. Kebanyakan orang tetap asimtomatik selama fase kompensasi ini, yang dapat berlangsung selama beberapa

dekade. Satu-satunya tanda mungkin murmur aorta sistolik lembut.

3.2.4 Gagal Jantung

Gagal jantung terjadi ketika jantung tidak mampu memompa darah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Biasanya gagal jantung terjadi sebagai komplikasi dari kondisi lain. Ini mungkin muncul sebagai episode akut tetapi biasanya merupakan kondisi kronis. Penyebabnya bervariasi, mungkin hasil dari masalah di jantung itu sendiri, seperti infark atau cacat katup; atau timbul dari meningkatnya tuntutan pada jantung, seperti yang dikenakan oleh hipertensi atau penyakit paru-paru; tidak menutup kemungkinan juga melibatkan kombinasi faktor. Tergantung pada penyebabnya, satu sisi jantung biasanya gagal terlebih dahulu, diikuti oleh sisi lain. Misalnya, infark di ventrikel kiri atau hipertensi esensial (tekanan darah tinggi) mempengaruhi ventrikel kiri terlebih dahulu, sedangkan stenosis katup paru atau penyakit paru mempengaruhi ventrikel kanan terlebih dahulu.

Awalnya berbagai mekanisme kompensasi mempertahankan curah jantung, sayangnya mekanisme ini sering memperburuk kondisi alih-alih memberikan bantuan.

Berkurangnya aliran darah ke dalam sirkulasi sistemik, dan dengan demikian ginjal, menyebabkan peningkatan sekresi renin dan aldosteron. Vasokonstriksi yang dihasilkan (peningkatan afterload) dan peningkatan volume darah (peningkatan preload) menambah beban kerja jantung.

1. Respon saraf simpatik juga meningkatkan denyut jantung dan resistensi perifer. Peningkatan denyut jantung dapat menurunkan efisiensi jantung dan menghambat pengisian, serta meningkatkan kerja untuk jantung.
2. Bilik jantung cenderung melebar (membesar), dan otot jantung menjadi hipertrofi (kardiomegali), dengan dinding ventrikel menjadi lebih tebal. Proses ini menuntut peningkatan suplai darah ke miokardium itu sendiri, dan akhirnya beberapa sel miokard mati, untuk diganti dengan jaringan fibrosa

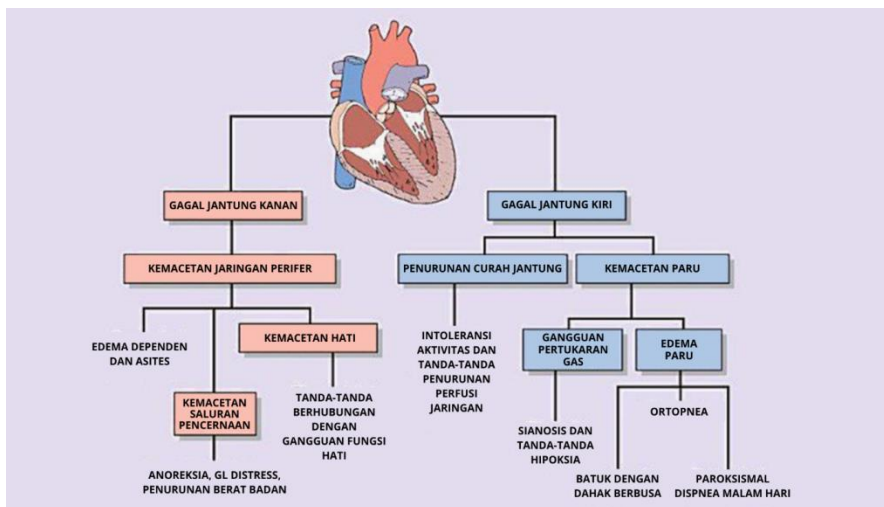
Ketika jantung tidak dapat mempertahankan kemampuan memompanya maka, curah jantung atau volume stroke menurun, mengakibatkan lebih sedikit darah yang mencapai berbagai organ dan jaringan, efek "maju". Hal ini menyebabkan penurunan fungsi sel, menciptakan kelelahan dan kelesuan. Asidosis ringan berkembang, yang dikompensasi oleh peningkatan respirasi. Karena ventrikel yang terkena tidak dapat memompa bebannya secara memadai, kembalinya darah ke sisi jantung juga terganggu.

Misalnya, jika ventrikel kiri tidak dapat memompa semua darahnya ke dalam sirkulasi sistemik, volume normal darah yang kembali dari paru-paru tidak dapat memasuki sisi kiri jantung. Hal ini akhirnya menyebabkan kemacetan dalam sirkulasi paru-paru, peningkatan tekanan kapiler, dan kemungkinan edema paru, di mana cairan dipaksa masuk ke alveoli. Situasi ini disebut gagal jantung sisi kiri.

Pada gagal jantung sisi kanan, ventrikel kanan tidak dapat mempertahankan outputnya, sehingga lebih sedikit darah yang mengalir ke sisi kiri jantung dan sirkulasi sistemik (efek maju). Efek cadangan, atau kemacetan, terlihat jelas dalam sirkulasi sistemik, seperti yang ditunjukkan oleh peningkatan volume darah dan kemacetan di tungkai dan kaki dan akhirnya juga dalam sirkulasi portal (hati dan saluran pencernaan) dan vena leher.

Disfungsi Ventrikel Kanan versus Kiri

Meskipun gagal jantung diklasifikasikan di sisi jantung terutama terpengaruh, gagal jantung jangka panjang biasanya melibatkan kedua belah pihak. Perubahan patofisiologis yang terjadi pada miokardium serupa antara kedua belah pihak.



Gambar 3.14. Manifestasi gagal jantung sisi kiri dan kanan. GI, gastrointestinal.

Disfungsi Ventrikel Kanan

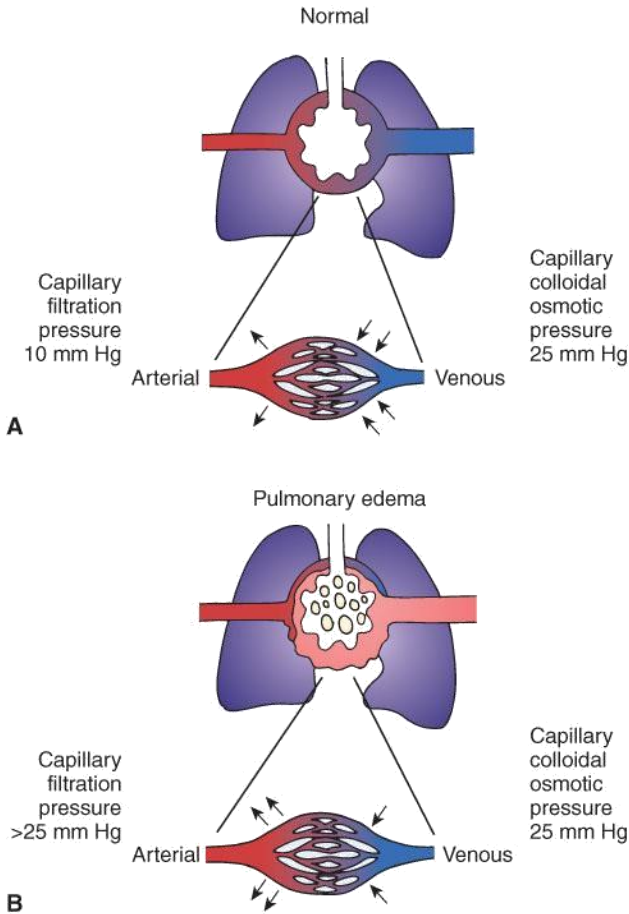
Ketika ventrikel kanan gagal, darah teroksigenasi yang bergerak ke sirkulasi paru berkurang mengakibatkan pengurangan CO LV. Jika ventrikel kanan tidak menggerakkan darah ke depan, ada kemacetan darah ke dalam sistem vena sistemik. Hal ini akan meningkatkan ventrikel kanan end-diastolik, atrium kanan, dan tekanan vena sistemik. Efek utama dari gagal jantung sisi kanan adalah edema perifer. Karena efek gravitasi, ketika orang tersebut berdiri, edema terlihat di ekstremitas bawah; ketika orang tersebut terlentang, edema terlihat di daerah di atas sakrum.

Gagal jantung sisi kanan juga menghasilkan kegagalan sirkulasi hati. Sebagai distensi vena berlangsung, darah kembali di pembuluh darah hati yang mengalir ke dalam vena cava inferior, dan hati menjadi membesar. Hal ini dapat menyebabkan nyeri hepatomegali dan kuadran atas kanan. Pada gagal jantung sisi kanan yang parah dan berkepanjangan, fungsi hati terganggu, dan sel-sel hati dapat mati. Kemacetan sirkulasi portal juga dapat menyebabkan pembengkakan limpa dan pengembangan asites. Kemacetan saluran pencernaan dapat mengganggu pencernaan dan penyerapan nutrisi, menyebabkan anoreksia dan ketidaknyamanan

perut. Vena jugularis biasanya tidak terlihat saat berdiri atau ketika duduk dengan kepala lebih tinggi dari 30 derajat.

Disfungsi Ventrikel Kiri

Gagal jantung sisi kiri mengganggu pergerakan darah dari sirkulasi paru tekanan rendah ke sisi arteri tekanan tinggi dari sirkulasi sistemik akibatnya, gangguan fungsi jantung kiri menurunkan CO terhadap sirkulasi sistemik. Darah terakumulasi di LV, atrium kiri, dan sirkulasi paru, yang menyebabkan peningkatan tekanan vena paru . Ketika tekanan dalam kapiler paru (10 mm Hg) melebihi tekanan osmotik kapiler (25 mm Hg), ada pergeseran cairan intravaskular ke interstitium paru-paru, mengakibatkan edema paru . Edema paru sering terjadi pada malam hari, setelah orang tersebut berbaring dan gaya gravitasi telah dikeluarkan dari sistem peredaran darah. Saat itulah cairan edema yang telah diasingkan di ekstremitas bawah pada siang hari dikembalikan ke kompartemen vaskular dan didistribusikan kembali ke sirkulasi paru-paru.



Gambar 3.15. Mekanisme gejala pernapasan pada gagal jantung sisi kiri. Dalam pertukaran cairan normal di kapiler paru (A), tekanan filtrasi kapiler yang memindahkan cairan keluar dari kapiler ke paru-paru kurang dari tekanan osmotik koloid kapiler yang menarik cairan kembali ke kapiler. Perkembangan edema paru (B) terjadi ketika tekanan filtrasi kapiler melebihi tekanan osmotik koloid kapiler yang menarik cairan kembali ke kapiler.

Penyebab umum disfungsi LV adalah hipertensi dan MI akut. Gagal jantung kiri dan kemacetan paru dapat berkembang pesat dengan MI akut. Ketika tekanan paru meningkat, mungkin berkembang untuk menghasilkan gagal jantung sisi kanan.

Pengobatan Farmakologis

Setelah gagal jantung sedang hingga berat, menambahkan manajemen farmakologis penting untuk mencegah dan mengobati gagal jantung akut dan mengelola gagal jantung kronis. Ini termasuk diuretik, inhibitor ACE atau penghambat reseptor angiotensin II, pemblokir β -adrenergik, dan digoxin. Pilihan agen didasarkan pada simptomatologi orang tersebut. Thiazide dan diuretik loop sering diresepkan dan mempromosikan ekskresi cairan dan membantu mempertahankan perfusi CO dan jaringan dengan mengurangi preload dan memungkinkan jantung untuk beroperasi pada bagian yang lebih optimal. Dalam keadaan darurat, seperti edema paru akut, diuretik loop seperti furosemide dapat diberikan IV. Ketika diberikan sebagai infus bolus, IV Furosemide bertindak dalam beberapa menit untuk meningkatkan kapasitas vena sehingga output ventrikel kanan dan tekanan kapiler paru menurun.

ACE inhibitor, yang mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, digunakan dalam pengobatan gagal jantung kronis. Sistem renin-angiotensin-aldosteron diaktifkan pada awal gagal jantung dan meningkatkan angiotensin II, yang menyebabkan vasokonstriksi, remodeling ventrikel yang tidak diatur, dan peningkatan produksi aldosteron dengan peningkatan natrium dan retensi air oleh ginjal. ACE

Inhibitor membatasi komplikasi berbahaya ini. *Angiotensin II receptor blockers* memiliki efek menguntungkan yang serupa tetapi lebih terbatas. Mereka memiliki keuntungan karena tidak menyebabkan batuk. *Antagonis reseptor aldosteron* dapat digunakan dalam kombinasi dengan agen lain untuk orang dengan gagal jantung yang cukup parah hingga berat.

β -Adrenergic receptor blocking drugs mengurangi disfungsi LV yang terkait dengan aktivasi sistem saraf simpatik. Mekanisme ini masih belum jelas, tetapi kemungkinan bahwa peningkatan kronis katekolamin dan aktivitas sistem saraf simpatik menyebabkan kerusakan miokard progresif, yang menyebabkan memburuknya fungsi LV dan prognosis yang lebih buruk.

Berbagai bentuk *digitalis* disebut glikosida jantung, yang meningkatkan fungsi jantung dengan meningkatkan kekuatan dan kekuatan kontraksi ventrikel. Dengan mengurangi aktivitas node SA

dan konduksi melalui node AV, mereka juga memperlambat SDM dan meningkatkan waktu pengisian diastolik. Digitalis mempromosikan output urin dengan meningkatkan CO dan aliran darah ginjal.

Obat vasodilator bisa efektif dalam manajemen gejala. Agen seperti isosorbide dinitrate (ISDN) dan hydralazine dapat ditambahkan ke obat standar lainnya untuk orang dengan gagal jantung kronis. Vasodilator seperti nitrogliserin, nitroprusside, dan nesiritide (NP tipe B) digunakan dalam AHFS untuk meningkatkan kinerja jantung kiri dengan mengurangi preload (melalui vasodilatasi) atau mengurangi afterload (melalui pelebaran arteriolar) atau keduanya.

Terapi Oksigen

Terapi oksigen meningkatkan kandungan oksigen dari darah dan paling sering digunakan dalam episode akut gagal jantung. *Continuous positive airway pressure* (CPAP) direkomendasikan untuk mengurangi kebutuhan intubasi endotrakeal pada orang dengan AHFS. CPAP meningkatkan tekanan intrathoracic, yang dapat menurunkan return vena dan preload LV, sehingga meningkatkan fraksi ejeksi jantung dan menstabilkan status hemodinamik pada gagal jantung yang parah. Tekanan saluran napas positif bilevel seperti CPAP, tetapi juga memberikan tekanan yang lebih tinggi selama inspirasi.

3.2.5 Syok Peredaran Darah

Kegagalan peredaran darah mengakibatkan hipoperfusi organ dan jaringan, mengakibatkan pasokan oksigen dan nutrisi yang tidak mencukupi untuk fungsi seluler. Ada respons fisiologis kompensasi yang akhirnya dikompensasi menjadi berbagai keadaan syok jika kondisinya tidak diobati dengan benar tepat waktu. Mekanisme kompensasi yang paling cepat adalah sistem simpatik dan renin, yang dirancang untuk mempertahankan CO dan tekanan darah.

Peningkatan aliran simpatik yang menghasilkan peningkatan pelepasan epinefrin dan norepinefrin dan aktivasi reseptor α dan β . Dengan demikian, vasokonstriksi terjadi pada sebagian besar jenis

syok. Ada juga peningkatan pelepasan renin, yang mengarah ke peningkatan angiotensin II, yang menambah vasokonstriksi dan menyebabkan peningkatan natrium dan retensi air yang dimediasi aldosteron oleh ginjal. Ada juga pelepasan lokal vasokonstriktor, yang berkontribusi pada vasokonstriksi arteri dan vena.

Mekanisme kompensasi yang direkrut tubuh tidak efektif dalam jangka panjang dan menjadi merugikan ketika keadaan syok berkepanjangan. Vasokonstriksi yang intens menyebabkan penurunan perfusi jaringan dan pasokan oksigen yang tidak mencukupi. Metabolisme seluler terganggu, mediator inflamasi vasoaktif seperti histamin dilepaskan, produksi radikal bebas oksigen meningkat, dan asam laktat yang berlebihan dan ion hidrogen menghasilkan keasaman intraseluler. Masing-masing faktor ini mempromosikan disfungsi seluler atau kematian. Apakah syok tidak dapat diubah atau orang tersebut akan bertahan hidup sangat ditentukan pada tingkat sel.

Pada tingkat selular, syok akan menyebabkan kegagalan sirkulasi memasok sel dengan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan untuk produksi ATP. Sel menggunakan jalur anaerobik dan aerobik untuk mengubah nutrisi menjadi energi. Jalur glikolisis anaerobik mengubah glukosa menjadi ATP dan piruvat. Jalur aerobik bergerak mengubah piruvat dari jalur glikolisis menjadi ATP, karbon dioksida, dan air. Ketika oksigen kurang, piruvat tidak memasuki siklus asam sitrat; sebaliknya, diubah menjadi asam laktat. Jalur anaerobik relatif tidak efisien dan menghasilkan ATP lebih sedikit daripada jalur aerobik.

Proses metabolisme anaerobik karena penurunan ketersediaan oksigen menyebabkan asam laktat terakumulasi di kompartemen seluler dan ekstraseluler, dan jumlah ATP yang terbatas diproduksi. Tanpa produksi energi yang cukup, fungsi sel normal tidak dapat dipertahankan. Pompa membran natrium-kalium terganggu, mengakibatkan kelebihan natrium di dalam sel dan kehilangan kalium dari sel. Peningkatan natrium intraseluler menghasilkan edema seluler dan peningkatan permeabilitas membran sel. Aktivitas mitokondria menjadi sangat tertekan dan membran lisosom dapat pecah, mengakibatkan pelepasan enzim yang menyebabkan kerusakan intraseluler lebih lanjut. Ini diikuti

oleh kematian sel dan pelepasan konten intraseluler ke dalam ruang ekstraseluler. Penghancuran membran sel mengaktifkan kaskade asam arakidonat, pelepasan mediator inflamasi, dan produksi radikal bebas oksigen yang memperpanjang kerusakan sel.

Syok Kardiogenik

Penyebab paling umum dari syok kardiogenik adalah MI. Kebanyakan orang yang meninggal karena syok kardiogenik telah mengalami kerusakan luas pada otot yang berkontraksi dari LV karena infark baru atau kombinasi infark baru dan lama. Syok kardiogenik dapat terjadi dengan jenis syok lainnya karena aliran darah koroner yang tidak memadai.

Orang dengan syok kardiogenik mengalami penurunan SV dan CO, yang menghasilkan perfusi yang tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan seluler. CO yang buruk adalah hasil dari penurunan kontraktilitas miokard, peningkatan afterload, dan preload yang berlebihan. Mediator dan neurotransmitter, termasuk norepinefrin, menghasilkan peningkatan resistensi vaskular sistemik, yang meningkatkan afterload dan berkontribusi pada penurunan fungsi jantung. Preload, atau tekanan pengisian jantung, meningkat karena darah yang kembali ke jantung ditambahkan ke darah yang sebelumnya tidak dipompa ke depan, menghasilkan peningkatan volume sistolik akhir LV. Aktivasi mekanisme renin-angiotensin-aldosteron memperburuk preload dan afterload dengan menghasilkan peningkatan retensi cairan yang dimediasi aldosteron dan peningkatan vasokonstriksi angiotensin II yang dimediasi. Peningkatan resistensi (*yaitu*, afterload) terhadap ejeksi darah dari LV, dalam kombinasi dengan penurunan kontraktilitas miokard, menghasilkan peningkatan volume ventrikel end-sistolik dan preload, yang selanjutnya merusak kemampuan jantung untuk memompa secara efektif.

Akhirnya, perfusi arteri koroner terganggu karena peningkatan preload dan afterload, dan fungsi jantung menurun karena pasokan oksigen miokard yang buruk. Ada peningkatan tekanan intracardiac karena kelebihan volume dan tegangan dinding ventrikel di diastole dan sistol. Tekanan yang berlebihan menurunkan perfusi arteri koroner selama diastole, dan

meningkatkan ketegangan dinding menurunkan perfusi arteri koroner selama sistol. Jika pengobatan tidak berhasil, syok kardiogenik dapat mengakibatkan respon inflamasi sistemik, dibuktikan dengan peningkatan jumlah sel darah putih dan suhu, dan pelepasan penanda inflamasi seperti CRP.

Pengobatan

Pengobatan syok kardiogenik membutuhkan keseimbangan antara meningkatkan CO, mengurangi beban kerja dan kebutuhan oksigen dari miokardium, dan meningkatkan perfusi koroner. Volume cairan harus diatur secara ketat untuk mempertahankan tekanan pengisian dan mengoptimalkan SV pada orang yang kelebihan cairan. Edema paru dan aritmia harus dipantau, diperbaiki, atau dicegah untuk meningkatkan SV dan mengurangi kebutuhan oksigen jantung. Perfusi arteri koroner meningkat dengan mempromosikan vasodilatasi arteri koroner, meningkatkan tekanan darah, mengurangi ketegangan dinding ventrikel, dan mengurangi tekanan intra jantung.

Pengobatan farmakologis termasuk penggunaan vasodilator seperti nitropruside dan nitroglicerine. Pada dosis yang lebih rendah, efek utama nitroglicerine adalah pada tempat tidur pembuluh darah vena dan arteri koroner. Pada dosis tinggi, itu juga melebarkan tempat tidur arteri. Tekanan arteri sistolik dipertahankan oleh peningkatan SV ventrikel, yang dikeluarkan terhadap resistensi vaskular sistemik yang diturunkan. Peningkatan fungsi jantung meningkatkan SV dan memungkinkan darah untuk didistribusikan kembali dari tempat tidur vaskular paru ke sirkulasi sistemik.

Agen inotropik positif digunakan untuk meningkatkan kontraktilitas jantung. Dobutamine dan milrinone adalah obat yang efektif dan menghasilkan peningkatan kontraktilitas dan vasodilatasi arteri. Peningkatan SV menghasilkan penurunan volume sistolik akhir dan pengurangan preload. Dengan penurunan tekanan preload, perfusi arteri koroner ditingkatkan selama diastole. Dengan demikian, SV dan pasokan oksigen miokard ditingkatkan dengan peningkatan minimal dalam permintaan oksigen miokard. Katekolamin meningkatkan kontraktilitas jantung

tetapi harus digunakan dengan sangat hati-hati karena mereka juga mengakibatkan penyempitan arteri dan peningkatan HRs, yang memperburuk ketidakseimbangan antara pasokan dan permintaan oksigen miokard.

3.2.6 Gangguan Regulasi Tekanan Darah

Tekanan darah harus diatur secara ketat untuk memastikan perfusi jaringan tubuh yang memadai dan untuk mencegah kerusakan pembuluh darah. Jika tekanan darah terlalu rendah, jaringan tidak menerima aliran yang cukup untuk memastikan pengiriman nutrisi dan penghapusan produk limbah. Tekanan tinggi dapat dengan mudah merusak jaringan endotel halus, meningkatkan kemungkinan penyakit pembuluh darah aterosklerotik dan pecahnya pembuluh darah. Tekanan darah tinggi juga dapat secara serius merusak organ yang menyatu.

Hipertensi

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah yang berkelanjutan di dalam sirkuit arteri. Hal ini menjadi faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskular dan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Populasi dengan pertimbangan khusus mengenai diagnosis dan manajemen hipertensi adalah wanita hamil, anak-anak dan remaja, dan orang dewasa yang lebih tua. Hipertensi secara luas diklasifikasikan berdasarkan etiologi baik sebagai hipertensi primer (esensial) atau hipertensi sekunder. Hipertensi primer mengacu pada kehadiran klinis hipertensi tanpa bukti kondisi klinis penyebab tertentu.

Faktor risiko hipertensi primer termasuk faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti usia, jenis kelamin, ras, riwayat keluarga, dan genetika sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi: diet, kadar lipid darah, konsumsi tembakau dan alkohol, tingkat kebugaran dan aktivitas, kelebihan berat badan / obesitas, dan kontrol glukosa darah. Jalur patofisiologis yang mungkin menjadi faktor yang umum di antara faktor-faktor gaya hidup ini termasuk gangguan pada sistem renin-angiotensin-aldosteron, perubahan mekanisme peptida natriuretik, aktivasi SNS, dan perubahan fungsi sel endotel.

Hipertensi sekunder adalah peningkatan tekanan darah karena kondisi penyakit lain. Penyebab terbesar hipertensi sekunder adalah penyakit ginjal. Penurunan pembentukan urin, retensi garam dan air, dan hipertensi adalah komplikasi umum dari gangguan ginjal akut. Hipertensi juga terjadi dengan pielonefritis kronis, penyakit ginjal polikistik, nefropati diabetik, dan penyakit ginjal stadium akhir. Pada orang dewasa yang lebih tua, timbulnya hipertensi sekunder secara tiba-tiba sering dikaitkan dengan penyakit aterosklerotik pembuluh darah ginjal.

Peningkatan kadar hormon adrenokortik juga dapat menimbulkan hipertensi karena retensi ginjal yang diinduksi secara hormonal terhadap garam dan air. Hiperaldosteronisme primer (kelebihan produksi aldosteron karena *hiperplasia adrenocortical* atau adenoma) dan kelebihan kadar glukokortikoid (penyakit atau sindrom Cushing) cenderung meningkatkan tekanan darah.

Kerusakan Target-Organ

Peningkatan tekanan perfusi dapat merusak organ target, dan peningkatan tekanan intravaskular dapat merusak sel endotel vaskular, yang meningkatkan risiko perkembangan penyakit pembuluh darah aterosklerotik (yang selanjutnya merusak perfusi organ). Kerusakan target-organ terutama mempengaruhi organ-organ yang sangat vaskular atau tergantung pada suplai darah yang memadai untuk fungsi yang tepat. Oleh karena itu, hipertensi adalah penyebab utama penyakit jantung dan otak iskemik, penyakit ginjal stadium akhir, dan gangguan penglihatan atau kebutaan yang disebabkan oleh retinopati.

Hipertensi adalah faktor risiko utama aterosklerosis karena mempromosikan pembentukan plak dan pecah. Ini predisposisi untuk penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, dan PAD. Risiko penyakit arteri koroner dan stroke tergantung pada faktor risiko lain, seperti obesitas, merokok, dislipidemia, dan predisposisi genetik.

Tekanan darah tinggi meningkatkan beban kerja ventrikel kiri dengan meningkatkan tekanan yang harus dipompa jantung saat mengeluarkan darah ke dalam sirkulasi sistemik. Seiring waktu, dinding ventrikel kiri merombak dan hipertrofi untuk

mengkompensasi peningkatan tekanan kerja. Ini adalah faktor risiko utama untuk penyakit jantung koroner, disritmia jantung, kematian mendadak, dan gagal jantung kongestif karena tidak dapat memompa secara efisien.

Hipertensi kronis menyebabkan *nephrosclerosis*, penyebab umum penyakit ginjal kronis. Salah satu cara hipertensi menyebabkan kerusakan pada ginjal adalah melalui glomerulus hypoperfusion, yang menyebabkan glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstisial. Cara lain termasuk disfungsi endotel akibat tekanan glomerulus tinggi. Penyakit ginjal hipertensi lebih sering terjadi pada populasi Afrika-Amerika. Hipertensi juga memainkan peran penting dalam mempercepat perjalanan jenis penyakit ginjal lainnya, terutama nefropati diabetik.

Demensia dan gangguan kognitif lebih sering terjadi pada orang dengan hipertensi. Hipertensi, terutama hipertensi sistolik, adalah faktor risiko utama untuk stroke iskemik dan perdarahan intraserebral. Penyempitan dan sklerosis arteri penetrasi kecil di daerah subkortikal otak adalah temuan umum pada otopsi pada orang dengan hipertensi kronis. Perubahan ini berkontribusi terhadap hipoperfusi, hilangnya autoregulasi aliran darah, dan gangguan penghalang darah-otak, yang pada akhirnya menyebabkan demyelination materi putih subkortikal. Efektif

Terapi antihipertensi mengurangi risiko perubahan materi putih yang signifikan. Namun, setelah ditetapkan, perubahan materi putih tampaknya tidak dapat dibalik. Retinopati hipertensi mempengaruhi retina melalui serangkaian perubahan mikrovaskuler. Mata pada awalnya akan meningkatkan nada vasomotor, yang menyebabkan penyempitan arteriolar umum. Ketika hipertensi berlanjut, perubahan arteriosklerotik termasuk hiperplasia dinding media, penebalan intimal, dan degenerasi hialin. Perubahan jangka panjang ini dapat menyebabkan nicking AV yang lebih parah dan dapat menyebabkan kebutaan. Peningkatan tekanan darah akut dapat menyebabkan perdarahan, mikroaneurysms, dan eksudat keras. Mata perlu dievaluasi secara teratur secara langsung dengan hipertensi untuk mencegah kerusakan yang luas.

Hipertensi Emergensi

Orang dengan hipertensi mengembangkan hipertensi bentuk dipercepat dan berpotensi fatal yang disebut darurat hipertensi, ditandai dengan peningkatan mendadak dalam tekanan darah ($>180/120$ mm Hg) yang diperumit oleh kerusakan organ target akut atau memburuk. Sangat penting bahwa intervensi yang muncul diterapkan untuk mengembalikan tekanan darah ke tingkat yang aman untuk mencegah disfungsi organ permanen atau kematian. Kerusakan organ akut sebagai akibat dari keadaan darurat hipertensi dapat mencakup stroke iskemik, ensefalopati hipertensi, iskemia jantung, dan perdarahan retina.

Pengobatan

Hipertensi didiagnosis dengan pengukuran tekanan darah sekuensial yang menunjukkan peningkatan tekanan yang konsisten dalam sirkuit arteri sistemik. Pedoman manajemen klinis.

Tabel 3.1. Klasifikasi Tekanan Darah pada Orang Dewasa (oleh Pedoman 2017 dari *American College of Cardiology dan American Heart Association*)

Tekanan darah Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik (mm Hg)	Tekanan Darah Diastolik (mm Hg)
Biasa	<120	dan <80
Ditinggikan	120–129	dan <80
Hipertensi stadium 1	130–139	atau 80–89
Hipertensi stadium 2	>140	atau ≥ 90

Manajemen klinis hipertensi primer difokuskan untuk mengurangi efek faktor yang dapat dimodifikasi melalui perubahan gaya hidup dan perilaku dan dengan terapi pengobatan. Manajemen klinis hipertensi sekunder diarahkan pada penyakit primer.

Tujuan Pengobatan adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas dari kejadian CV . Pedoman ACC / AHA 2017 merekomendasikan BP tujuan $< 130 / 80$ mm Hg untuk sebagian besar pasien, termasuk mereka yang menderita penyakit

kardiovaskular arteriosklerotik klinis (ASCVD), diabetes, atau CKD. Untuk rawat jalan yang lebih tua, pasien yang tinggal di komunitas, tujuannya adalah SBP <130 mm Hg. Untuk pasien yang lebih tua yang dilembagakan dan mereka yang memiliki beban penyakit tinggi atau harapan hidup terbatas, pertimbangkan tujuan SBP yang santai sebesar <150 mm Hg (atau <140 mm Hg jika ditoleransi).

Terapi Farmakologis

Pendekatan Umum untuk Perawatan

1. Pemilihan obat awal tergantung pada tingkat peningkatan tekanan darah dan adanya indikasi yang memaksa untuk obat-obatan tertentu.
2. Gunakan obat lini pertama tunggal sebagai terapi awal pada kebanyakan pasien dengan hipertensi stadium 1 yang baru didiagnosis. Mulai terapi obat kombinasi (sebaiknya dengan dua obat lini pertama) sebagai rejimen awal pada pasien dengan hipertensi stadium 2 yang baru didiagnosis.
3. Empat pilihan lini pertama adalah angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), angiotensin II receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers (CCBs), dan diuretik thiazide.
4. β -Blocker harus disediakan untuk mengobati indikasi menarik tertentu atau dalam kombinasi dengan agen antihipertensi lini pertama untuk pasien tanpa indikasi yang meyakinkan.

Kelas obat antihipertensi lainnya (α 1-blocker, antagonis reseptor mineralokortikoid [MRA], α 2-agonis sentral, inhibitor adrenergik, dan vasodilator arteri langsung) dapat digunakan untuk pasien tertentu setelah menerapkan agen lini pertama. Mereka umumnya disediakan untuk hipertensi resisten atau sebagai terapi tambahan dengan mul-tiple agen lini pertama lainnya. Namun, mereka juga tidak memiliki bukti meyakinkan yang menunjukkan penurunan morbiditas dan mortalitas pada hipertensi atau memiliki insiden efek samping yang tinggi yang menghambat tolerabilitas.

3.2.7 Gangguan Irama jantung dan konduksi

Ada dua jenis gangguan pada sistem konduksi jantung: gangguan irama dan gangguan konduksi impuls. Ada banyak penyebab aritmia jantung dan gangguan konduksi, termasuk cacat bawaan atau perubahan degeneratif dalam sistem konduksi, iskemia miokard dan infark miokard (MI), ketidakseimbangan cairan dan elektrolit, dan efek agen farmakologis. Aritmia belum tentu patologis; mereka dapat terjadi di jantung yang sehat dan sakit. Gangguan pada irama jantung memberikan efek berbahaya dengan mengganggu kemampuan memompa jantung. Denyut jantung yang terlalu cepat (*tachyarrhythmias*) mengurangi waktu pengisian diastolik, menyebabkan penurunan berikutnya dalam output volume stroke dan perfusi koroner sambil meningkatkan kebutuhan oksigen miokard. Denyut jantung abnormal lambat (*bradyarrhythmias*) dapat mengganggu aliran darah ke organ vital seperti otak.

Mekanisme Aritmia dan Gangguan Konduksi

Sel-sel khusus dalam sistem konduksi memanifestasikan empat sifat inheren yang berkontribusi pada semua irama jantung, baik normal maupun abnormal. Sifat inheren tersebut diantaranya: otomatisitas, rangsangan, konduktivitas, dan refraktori. Perubahan pada salah satu dari empat sifat ini dapat menghasilkan aritmia atau cacat konduksi.

Kemampuan sel-sel tertentu dalam sistem konduksi secara spontan untuk memulai impuls atau potensial aksi disebut sebagai **otomatisitas**. Node SA memiliki tingkat pelepasan yang melekat pada 60 hingga 100 kali / menit. Biasanya bertindak sebagai alat pacu jantung karena mencapai ambang untuk eksitasi sebelum bagian lain dari sistem konduksi telah pulih cukup untuk didepolarisasi. Jika node SA menyala lebih lambat atau konduksi node SA diblokir, situs lain yang mampu otomatis mengambil alih sebagai alat pacu jantung. Sel lain yang mampu secara otomatis mengambil alih termasuk serat atrium yang memiliki potensi aksi tipe dataran tinggi, simpul AV, bundel His, dan serat Purkinje cabang bundel. Alat pacu jantung ini memiliki tingkat pelepasan yang lebih lambat daripada simpul SA. Av node memiliki tingkat penembakan

yang melekat 40 sampai 60 kali / menit, dan sistem Purkinje menembak pada tingkat 15 sampai 40 kali / menit. Node SA mungkin berfungsi dengan baik, tetapi karena faktor pencetus tambahan, sel-sel jantung lainnya dapat mengasumsikan sifat percepatan otomatisitas dan mulai memulai impuls. Faktor-faktor tambahan ini mungkin termasuk cedera, hipoksia, gangguan elektrolit, pembesaran atau hipertrofi atrium atau ventrikel, dan paparan bahan kimia atau obat-obatan tertentu.

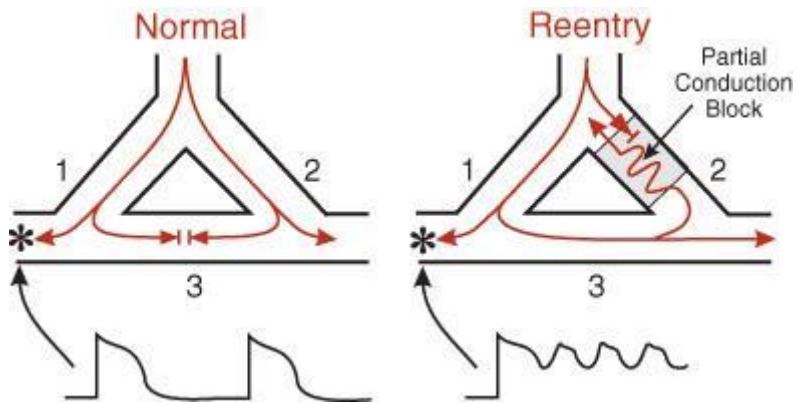
Alat pacu jantung ektopik adalah fokus yang dapat dirangsang di luar simpul SA yang berfungsi normal. Kontraksi prematur terjadi ketika alat pacu jantung ektopik memulai ketukan. Kontraksi prematur tidak mengikuti jalur konduksi normal, mereka tidak digabungkan dengan peristiwa mekanis normal, dan mereka sering membuat jantung refrakter atau tidak mampu menanggapi impuls normal berikutnya yang timbul di simpul SA. Hal ini bisa terjadi tanpa insiden pada jantung yang sehat sebagai respons terhadap stimulasi sistem saraf simpatik atau stimulan lainnya, seperti kafein. Pada jantung yang sakit, kontraksi prematur dapat menyebabkan aritmia yang lebih serius.

Rangsangan menggambarkan kemampuan sel untuk merespon impuls dan menghasilkan potensial aksi. Sel-sel miokard yang telah terluka atau digantikan oleh jaringan parut tidak memiliki rangsangan normal.

Konduktivitas adalah kemampuan untuk melakukan impuls, dan **refrakteris** mengacu pada sejauh mana sel mampu merespons stimulus yang masuk. Periode refraktori otot jantung adalah interval dalam periode repolarisasi di mana sel yang bersemangat belum pulih cukup untuk bersemangat lagi. Gangguan konduktivitas atau refrori predisposisi predisposisi aritmia.

Fenomena ini, yang dikenal sebagai *masuk kembali*, adalah penyebab banyak *tachyarrhythmias*. Dalam kondisi normal, impuls listrik dilakukan melalui jantung secara teratur dan berurutan. Impuls listrik kemudian mati dan tidak masuk kembali ke jaringan yang berdekatan karena jaringan itu telah terdepolarisasi dan refraktori untuk stimulasi langsung. Agar masuk kembali terjadi, harus ada area konduksi lambat dan blok konduksi searah. Masuk

kembali membutuhkan stimulus pemicu, seperti ekstrasystole, untuk memulai sirkuit.



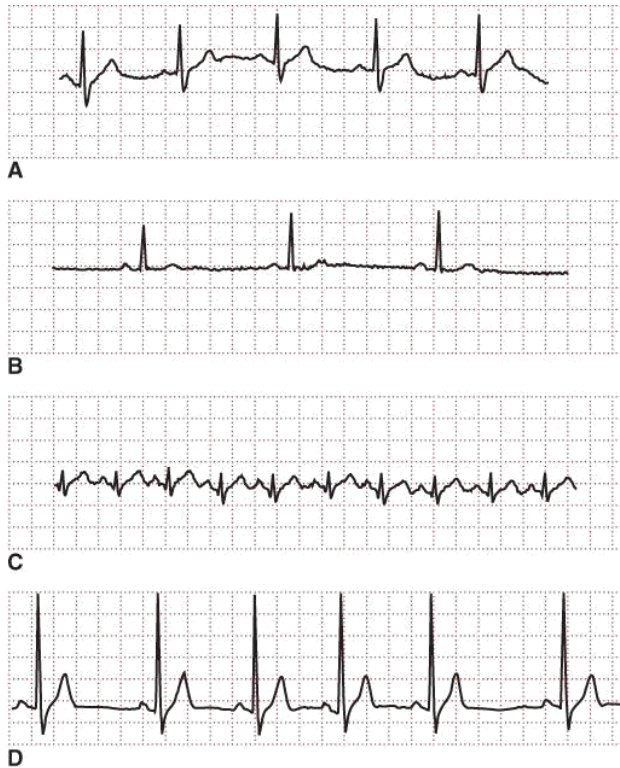
Gambar 3.16. Mekanisme masuk kembali. Dengan konduksi normal potensial aksi, impuls yang bergerak menuruni cabang 1 dan 2 membatalkan satu sama lain di cabang 3. Masuk kembali dapat terjadi jika cabang 2 mengalami gangguan konduksi dan memblokir impuls ortograde tetapi perlahan-lahan melakukan impuls retrograde. Jika impuls retrograde yang muncul dari cabang 2 mencapai jaringan yang dapat dirangsang (setelah periode refraktori yang efektif, tetapi sebelum impuls normal berikutnya), potensial aksi prematur dapat dilakukan di cabang 1. Jika ini terjadi dengan potensi aksi berturut-turut, takikardia terjadi.

Masuk kembali dapat terjadi di mana saja dalam sistem konduksi. Komponen fungsional dari sirkuit masuk kembali bisa besar dan mencakup seluruh sistem konduksi khusus, atau sirkuit bisa mikroskopis. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap pengembangan sirkuit masuk kembali termasuk iskemia, infark, dan peningkatan kadar kalium serum. Ada beberapa bentuk masuk kembali. Yang pertama adalah masuk kembali anatomis. Ini melibatkan hambatan anatomis di mana arus yang beredar harus lewat dan menghasilkan gelombang eksitasi yang bergerak dalam jalur yang ditetapkan. Aritmia yang muncul sebagai akibat dari masuknya kembali anatomi adalah takikardia supraventrikular

paroksismal, seperti yang terlihat pada sindrom *Wolff-Parkinson-White*, fibrilasi atrium (AF), Atrial Flutter, AV nodal masuk kembali, dan beberapa takikardia ventrikel. Masuk kembali fungsional tergantung pada perbedaan lokal dalam kecepatan konduksi dan refroriitas di antara serat tetangga yang memungkinkan dorongan untuk beredar berulang kali di sekitar suatu daerah.² Jenis masuk kembali yang terakhir adalah masuk kembali spiral. Ini diprakarsai oleh arus yang tidak melanjutkan jalur reguler; sebaliknya, itu pecah, lalu ikal dan berputar. Impuls ini menjadi tidak menentu dan tidak teratur di atrium. Inilah yang terlihat di AF.

Jenis Aritmia dan Gangguan Konduksi

Dalam jantung yang sehat didorong oleh debit sinus node, tingkat berkisar antara 60 dan 100 denyut / menit. Pada EKG, gelombang P dapat diamati untuk mendahului setiap kompleks QRS. Irama sinus normal telah dianggap sebagai ritme "normal" dari jantung yang sehat. Dalam ritme sinus normal, gelombang P mendahului setiap kompleks QRS, dan interval R-R tetap relatif konstan dari waktu ke waktu. Gelombang P normal dan interval PR (0,12 hingga 0,20 detik) menunjukkan bahwa impuls berasal dari simpul SA daripada di area lain dari sistem konduksi yang memiliki tingkat inheren yang lebih lambat.



Gambar 3.17. Jejak elektrokardiografi ritme yang berasal dari simpul sinus. (A) Ritme sinus normal (60 hingga 100 denyut / menit). (B) Sinus bradycardia (<60 denyut / menit). (C) Takikardia sinus (>100 denyut / menit). (D) Aritmia sinus pernapasan, ditandai dengan perpanjangan bertahap dan pemendekan interval R-R.

Aritmia Sinus Node

Perubahan fungsi simpul SA menyebabkan perubahan laju atau ritme detak jantung. Misalnya, aritmia sinus pernapasan adalah irama jantung yang ditandai dengan perpanjangan bertahap dan pemendekan interval R-R (lihat gambar 4.2.17D). Variasi dalam siklus jantung ini terkait dengan perubahan tekanan intrathoracic yang terjadi dengan respirasi dan perubahan yang dihasilkan dalam kontrol otonom dari node SA. Inspirasi menyebabkan percepatan detak jantung, dan kedaluwarsa menyebabkan melambat dan tidak memerlukan perawatan apa pun. Aritmia sinus pernapasan

menyumbang sebagian besar variabilitas detak jantung pada orang sehat. Penurunan variabilitas detak jantung telah dikaitkan dengan keadaan kesehatan yang berubah, termasuk MI, gagal jantung kongestif, hipertensi, angina stabil, diabetes mellitus, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).

1. Bradikardia Sinus

Sinus bradycardia menggambarkan denyut jantung lambat (<60 denyut / menit) (lihat Gambar. 3.17). Pada bradikardia sinus, gelombang P mendahului setiap QRS. Stimulasi Vagal serta beberapa obat mengurangi tingkat penembakan simpul SA dan konduksi melalui simpul AV untuk menyebabkan penurunan denyut jantung. Ritme ini mungkin normal pada atlet terlatih, yang mempertahankan volume stroke besar, dan saat tidur. Dalam kebanyakan kasus, sinus bradycardia jinak kecuali dikaitkan dengan dekompensasi hemodinamik, seperti pusing dan kelelahan.

2. Sinus Pause atau Penangkapan

Penangkapan sinus mengacu pada kegagalan node SA untuk keluar dan menghasilkan denyut nadi yang tidak teratur. Impuls gagal untuk melanjutkan melalui AV node. Ritme pelarian berkembang saat alat pacu jantung lain mengambil alih. Penangkapan sinus dapat menyebabkan periode asystole yang berkepanjangan dan sering mempengaruhi aritmia lainnya. Penyebab penangkapan sinus termasuk penyakit simpul SA, toksisitas digitalis, stroke, MI, miokarditis akut, nada vagal berlebihan, sleep apnea, quinidine, lidokain, dan hiperkalemia atau hipokalemia.

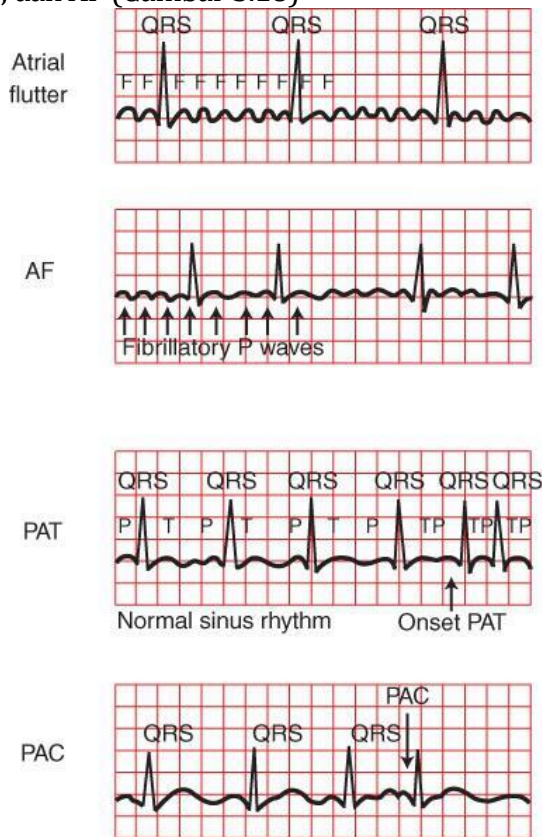
3. Takikardia Sinus

Takikardia sinus mengacu pada detak jantung yang cepat (>100 denyut / menit) yang berasal dari simpul SA. Gelombang P dan interval PR normal harus mendahului setiap kompleks QRS. Mekanisme takikardia sinus ditingkatkan otomatisitas terkait dengan stimulasi simpatik atau penarikan nada vagal. Takikardia sinus adalah respons normal selama demam, kehilangan darah, kecemasan, rasa sakit, dan olahraga, dan dalam situasi yang memicu stimulasi simpatik. Ini mungkin terkait dengan gagal jantung kongestif, MI, dan hipertiroidisme.

Agen farmakologis, seperti atropin, isoproterenol, epinefrin, dan quinidine, juga dapat menyebabkan takikardia sinus.

Aritmia Atrium

Impuls dari node SA melewati jalur konduktif di atrium ke nodus AV. Aritmia yang berasal dari atrium termasuk kontraksi atrium prematur (PAC), takikardia atrium multifokal dan fokal, Atrial Flutter, dan AF (Gambar 3.18)



Gambar 3.18. Jejak elektrokardiografi aritmia atrium.

Atrial flutter (gambar pertama) ditandai dengan gelombang atrial flutter (F) yang terjadi pada tingkat 240 hingga 450 denyut / menit. Tingkat ventrikel tetap teratur karena konduksi setiap kontraksi atrium keenam. Fibrilasi atrium (AF) (gambar kedua) memiliki aktivitas listrik atrium yang sangat tidak teratur sehubungan dengan tingkat dan ritme. Respon ventrikel tidak teratur, dan tidak

ada gelombang P yang berbeda yang terlihat. (Gambar ketiga) menggambarkan takikardia atrium paroksismal (PAT), didahului oleh ritme sinus normal. (Gambar keempat) menggambarkan kontraksi atrium prematur (PAC).

1. Kontraksi Atrium Prematur

PAC adalah kontraksi yang berasal dari jalur konduksi atrium atau sel otot atrium dan terjadi sebelum impuls sa node yang diharapkan berikutnya. Impuls untuk berkontraksi ini biasanya ditransmisikan ke ventrikel dan kembali ke nodus SA. Lokasi fokus ektopik menentukan konfigurasi gelombang P. Transmisi retrograde ke node SA sering mengganggu waktu irama sinus berikutnya, sehingga jeda terjadi antara dua ketukan yang biasanya dilakukan. Pada orang sehat, PAC mungkin merupakan hasil dari stres, alkohol, tembakau, atau kafein. Mereka juga telah dikaitkan dengan MI, toksisitas digitalis, kadar kalium atau magnesium serum rendah, dan hipoksia.

2. Takikardia Atrium

Takikardia atrium dapat berasal dari satu sumber (fokal) atau beberapa area (multifokal). Pada takikardia atrium multifokal, gelombang P terlihat berbeda berdasarkan dari mana mereka berasal di atrium dan menjadi tidak teratur dengan tingkat lebih besar dari 100 denyut / menit. Takikardia atrium fokal adalah teratur, dengan tingkat sekitar 100 sampai 250 denyut / menit. Takikardia atrium multifokal biasanya terlihat pada orang dewasa yang lebih tua dengan COPD, hipoksia, dan gangguan elektrolit. Takikardia atrium fokal biasanya dikaitkan dengan kafein, asupan alkohol, penyakit katup mitral, penyakit jantung rematik, MI akut, PPOK, hipokalemia, dan toksisitas digitalis. Takikardia atrium multifokal diobati dengan mengatasi penyakit yang mendasarinya. Fokal dapat diobati dengan mengidentifikasi penyebab yang mendasarinya, penggunaan antiaritmia, atau (jika gagal) ablasi kateter frekuensi radio (RF) dari fokus ektopik yang menyebabkan takikardia atrium.

3. Atrial Flutter

Atrial flutter adalah takikardia ektopik atrium yang cepat. Ada dua jenis atrial flutter: flutter khas dan atipikal. Atrial flutter yang paling umum dan khas (kadang-kadang disebut tipe I), adalah hasil dari ritme masuk kembali di atrium kanan, yang dapat dilatih dan terganggu dengan teknik mondar-mandir atrium. Tingkat atrium pada tipe khas I flutter dapat berkisar dari 240 hingga 340 beats / menit. Kompleks QRS mungkin normal atau tidak normal.

Orang-orang yang berada pada risiko yang sangat tinggi untuk pengembangan atrial flutter termasuk anak-anak, remaja, dan dewasa muda yang telah menjalani operasi korektif untuk penyakit jantung bawaan yang kompleks.

4. Fibrilasi Atrium

AF ditandai sebagai aktivasi atrium yang tidak terorganisir dengan cepat mulai dari 400 hingga 600 denyut / menit dan kontraksi yang tidak terkoordinasi oleh atrium. Dalam kebanyakan kasus, beberapa, beberapa, sirkuit masuk kembali kecil terus-menerus timbul di atrium ditandai dengan pola tidak teratur yang terlalu tidak terorganisir dari aktivitas atrium tanpa gelombang P terlihat yang dikenal sebagai gelombang *fibrillatory* (f). Fibrilasi terjadi ketika sel-sel atrium tidak dapat repolarisasi pada waktunya untuk stimulus masuk berikutnya. Karena konduksi acak yang diblokir melalui node AV, kompleks QRS muncul dalam pola dan laju yang tidak teratur mulai dari 80 hingga 180 ketukan / menit. Tidak semua ketukan ventrikel menghasilkan denyut nadi yang teraba. Perbedaan antara laju apikal dan pulsa perifer teraba disebut defisit pulsa.

AF diklasifikasikan ke dalam tiga kategori: paroksismal, persisten, dan permanen. Paroxysmal AF *self-terminates* dan berlangsung tidak lebih dari 7 hari, sedangkan persisten berlangsung lebih dari 7 hari dan biasanya memerlukan intervensi seperti kardioversi. AF diklasifikasikan sebagai permanen ketika upaya untuk mengakhiri gagal dan orang tersebut tetap dalam AF.

AF dapat dilihat pada orang tanpa penyakit yang jelas, atau mungkin terjadi pada orang dengan penyakit arteri koroner,

penyakit katup mitral, penyakit jantung iskemik, hipertensi, MI, perikarditis, gagal jantung kongestif, toksisitas digitalis, dan hipertiroidisme. Konversi spontan ke irama sinus dalam waktu 24 jam dari AF adalah umum.

AF adalah aritmia kronis yang paling umum, dengan insiden dan prevalensi yang meningkat seiring bertambahnya usia. Prevalensinya juga lebih besar pada pria daripada pada wanita. Gejala AF kronis bervariasi dari gejala minimal hingga berat mulai dari palpitasi hingga edema paru akut. Kelelahan dan gejala nonspesifik lainnya umum terjadi pada orang tua. Kondisi : Predisposisi orang untuk pembentukan trombus di atrium, dengan risiko stroke emboli berikutnya.

AF dapat diobati dengan obat antiaritmia untuk mengontrol laju atau secara medis dikonversi ke irama sinus. Obat antikoagulan dapat digunakan untuk mencegah stroke emboli tergantung pada risiko stroke. Kardioversi dapat dipertimbangkan pada beberapa orang, terutama ketika edema paru atau status jantung yang tidak stabil hadir.

5. Takikardia Supraventrikular Paroksismal

Takikardia supraventrikular paroksismal mengacu pada *tachyarrhythmias* yang berasal dari atas bifurkasi bundel-nya dan memiliki onset dan penghentian yang tiba-tiba. Detak jantung mungkin 140 sampai 240 denyut / menit dan menjadi sangat teratur meskipun olahraga atau perubahan posisi. Kebanyakan orang tetap asimtomatik kecuali untuk kesadaran akan detak jantung yang cepat, tetapi beberapa mungkin mengalami sesak napas, terutama jika episode berkepanjangan.

6. Aritmia Junctional

Node AV dapat bertindak sebagai alat pacu jantung jika node SA gagal memulai impuls. Ritme persimpangan dapat bersifat sementara atau permanen, dan biasanya memiliki tingkat 40 hingga 60 denyut / menit. Serat *junctional* dalam AV node atau bundel His juga dapat berfungsi sebagai alat pacu jantung ektopik, menghasilkan kompleks junctional prematur. Takikardia junctional nonparoxysmal adalah onset bertahap dan penghentian tetapi dapat terjadi tiba-tiba jika alat pacu

jantung dominan melambat cukup. Tingkat yang terkait dengan berkisar antara 70 hingga 130 denyut / menit, tetapi mungkin lebih cepat. Gelombang P dapat mendahului, disamarkan, atau mengikuti kompleks QRS, tergantung pada lokasi impuls yang berasal. Signifikansi klinis takikardia junctional nonparoxysmal sama dengan takikardia atrium. Terapi ablasi kateter telah berhasil digunakan untuk mengobati beberapa orang dengan takikardia junctional berulang atau keras. Takikardia junctional nonparoxysmal diamati paling sering pada orang dengan penyakit jantung yang mendasarinya, seperti MI dinding inferior atau miokarditis, atau setelah operasi jantung terbuka. Ini juga dapat hadir secara langsung dengan toksisitas digitalis.

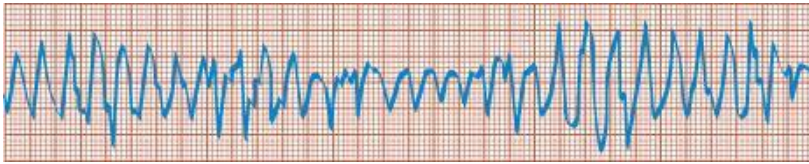
Gangguan Konduksi ventrikel dan ritme

Serat junctional dalam node AV bergabung dengan bundel-Nya, yang membagi untuk membentuk cabang bundel kanan dan kiri. Cabang-cabang bundel terus membelah dan membentuk serat Purkinje, yang memasok dinding ventrikel. Ketika impuls jantung meninggalkan serat junctional, ia bergerak melalui bundel AV. Selanjutnya, impuls bergerak ke bawah cabang bundel kanan dan kiri yang terletak di bawah endokardium di kedua sisi septum. Kemudian menyebar melalui dinding ventrikel. Gangguan konduksi impuls melalui cabang bundel disebut *blok bundel-cabang*. Blok-blok ini biasanya tidak menyebabkan perubahan ritme detak jantung. Sebaliknya, blok bundel-cabang mengganggu perkembangan normal depolarisasi, menyebabkan ventrikel untuk depolarisasi satu demi satu karena impuls harus melakukan perjalanan melalui jaringan otot daripada melalui jaringan konduksi khusus. Konduksi yang berkepanjangan ini menyebabkan kompleks QRS menjadi lebih lebar dari normal 0,08 hingga 0,12 detik. Cabang bundel kiri terbagi dua ke fasia anterior dan posterior kiri.

1. Sindrom QT Panjang dan Torsade de Pointes

Sindrom QT panjang (LQTS) ditandai dengan perpanjangan interval QT yang dapat mengakibatkan jenis karakteristik takikardia ventrikel polimorfik yang disebut *torsade de pointes* dan kematian jantung mendadak.. *Torsade de pointes* mengacu pada polaritas kompleks QRS dan ditandai dengan kompleks

QRS polimorfik besar, aneh, yang bervariasi dalam amplitudo dan arah, serta dalam rotasi kompleks di sekitar garis isoelektrik. Tingkat takikardia adalah 100 hingga 180, tetapi bisa secepat 200 hingga 300 per menit. Ritme sangat tidak stabil dan dapat berakhir pada fibrilasi ventrikel atau kembali ke irama sinus.



Gambar 3.19. Torsade de pointes

LQTSs telah diklasifikasikan ke dalam bentuk yang diwariskan dan diperoleh. Bentuk hereditas LQTS disebabkan oleh gangguan protein saluran ion membran, dengan cacat saluran kalium atau cacat saluran natrium. LQTS yang diperoleh dilapisi dengan penggunaan kokain, paparan senyawa organofosforus, ketidakseimbangan elektrolit, bradikardia, MI,

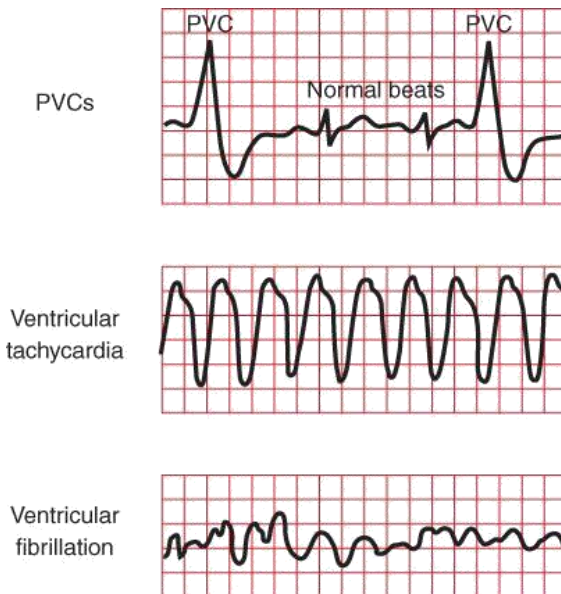
Perdarahan subarahnoid, neuropati otonom, infeksi virus imunodefisiensi manusia, dan puasa hemat protein. Obat yang terkait dengan LQTS termasuk digitalis, agen antiaritmia, verapamil, haloperidol, dan eritromisin. QTC > 440 ms pada pria dan QTC > 460 ms pada wanita telah dikaitkan dengan episode sindrom kematian aritmia mendadak.

Perlakuan terhadap bentuk LQTS yang diperoleh diarahkan terutama untuk mengidentifikasi dan menarik agen yang menyinggung.

2. Kontraksi Ventrikel Prematur

Kontraksi ventrikel prematur (PVC) disebabkan oleh alat pacu jantung ektopik ventrikel yang membuat ventrikel tidak dapat repolarisasi dan cukup menanggapi impuls listrik berikutnya. Penundaan ini, sering disebut sebagai *jeda kompensasi*, terjadi sementara ventrikel menunggu untuk membangun kembali ritme sebelumnya. Karena volume diastolik biasanya tidak cukup untuk ejeksi darah ke dalam

sistem arteri, denyut nadi teraba tidak ada atau berkurang secara signifikan. Dengan tidak adanya penyakit jantung, PVC biasanya tidak signifikan secara klinis. Kejadian PVC paling besar dengan iskemia, hipertrofi ventrikel MI, infeksi, peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik, atau peningkatan denyut jantung. PVC juga bisa menjadi hasil dari gangguan elektrolit atau obat-obatan.



Gambar 3.20. *Electrocardiographic (EKG) menelusuri aritmia ventrikel.*

Kontraksi ventrikel prematur (PVC) (paling atas) timbul dari focus ektopik di ventrikel dan menyebabkan distorsi kompleks QRS. PVC sering kali diikuti dengan jeda kompensasi karena ventrikel biasanya tidak mampu melakukan repolarisasi yang cukup untuk merespons impuls berikutnya yang terjadi di nodus SA. Takikardia ventrikel (tengah) ditandai dengan denyut jantung ventrikel cepat 70 hingga 250 denyut/menit dan tidak adanya gelombang P. Pada fibrilasi ventrikel (bawah), tidak ada kontraksi ventrikel yang teratur atau efektif dan rekaman EKG sama sekali tidak teratur.

Pola khusus PVC yang disebut dupleks ventrikel adalah suatu kondisi di mana semua denyut normal mengikuti atau digabungkan dengan PVC. Pola ini seringkali merupakan tanda toksisitas digitalis atau penyakit jantung. Ketika PVC sering terjadi pada jantung yang sakit, aritmia lain yang lebih serius, seperti takikardia ventrikel dan fibrilasi ventrikel, lebih mungkin terjadi.

3. Takikardia ventrikel

Takikardia ventrikel menggambarkan irama jantung yang berasal distal dengan bifurkasi bundel Nya atau dalam sistem konduksi khusus dalam otot ventrikel atau keduanya. Hal ini ditandai dengan tingkat ventrikel 70 sampai 250 denyut / menit, dan onset bisa tiba-tiba atau berbahaya. Biasanya, takikardia ventrikel dipamerkan secara elektrokardiografis oleh kompleks QRS yang lebar, tinggi, tampak aneh yang bertahan lebih lama dari 0,12 detik. Kompleks QRS dapat seragam dalam penampilan, *monomorfik*, atau mereka dapat bervariasi secara acak (*polimorfik*). Takikardia ventrikel dapat dipertahankan atau dihentikan secara spontan. Ritme ini berbahaya karena menghilangkan pengisian atrium dan dapat menyebabkan pengurangan waktu pengisian diastolik ke titik di mana curah jantung sangat berkurang atau tidak ada.

4. Ventricular Flutter dan Fibrilasi

Aritmia ini mewakili gangguan parah irama jantung yang berakhir fatal dalam beberapa menit kecuali tindakan korektif diambil segera. Pola EKG dalam flutter ventrikel memiliki penampilan gelombang sinus, dengan osilasi besar terjadi pada tingkat 150 hingga 300 per menit. Pada fibrilasi ventrikel, ventrikel bergetar, tetapi tidak berkontraksi. Pola EKG klasik fibrilasi ventrikel adalah disorganisasi kotor tanpa bentuk gelombang atau interval yang dapat diidentifikasi. Ketika ventrikel tidak berkontraksi, tidak ada curah jantung dan tidak ada pulsa yang teraba atau terdengar. Defibrilasi langsung menggunakan sengatan listrik nonsynchronized, arus searah

adalah wajib untuk fibrilasi ventrikel dan untuk flutter ventrikel yang telah menyebabkan hilangnya kesadaran.

5. Gangguan Konduksi Atrioventrikular

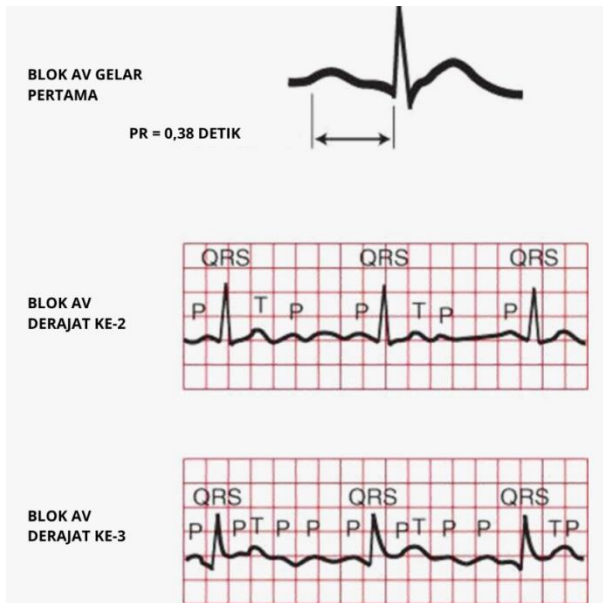
Cacat konduksi dari nodus AV paling sering dikaitkan dengan fibrosis atau jaringan parut dalam serat sistem konduksi. Cacat konduksi juga dapat disebabkan oleh obat-obatan, termasuk digoxin, agen penghambat β -adrenergik, agen penghambat saluran kalsium, dan agen antiaritmia kelas 1A. Faktor-faktor tambahan yang berkontribusi termasuk ketidakseimbangan elektrolit, MI akut, fibrosis idiopatik dari sistem konduksi, penyakit radang, atau operasi jantung. Beberapa penyebab lain yang kurang umum termasuk infeksi, autoimun, onkologis, dan gangguan iatrogenic.

Blok jantung mengacu pada kelainan konduksi impuls. Ini mungkin normal, fisiologis (*misalnya*, nada vagal), atau patologis. Hal ini dapat terjadi dari blok konduksi di atrium, serat nodal AV, atau dalam bundel AV yang terus menerus dengan sistem konduksi Purkinje yang memasok ventrikel. Interval PR pada EKG sesuai dengan waktu yang dibutuhkan impuls jantung untuk melakukan perjalanan dari simpul SA ke jalur ventrikel. Biasanya, interval PR berkisar antara 0,12 hingga 0,20 detik.

6. Blok Atrioventrikular Tingkat Pertama

Blok AV tingkat pertama ditandai dengan interval PR yang berkepanjangan ($>0,20$ detik). Interval PR yang berkepanjangan menunjukkan konduksi AV yang tertunda, tetapi semua impuls atrium dilakukan ke ventrikel. Kondisi ini biasanya menghasilkan ritme atrium dan ventrikel yang teratur. Perpanjangan interval PR yang signifikan secara klinis dapat terjadi akibat keterlambatan konduksi pada simpul AV itu sendiri atau sistem His-Purkinje atau keduanya. Blok tingkat pertama mungkin merupakan hasil dari penyakit di nodus AV, seperti iskemia atau infark, atau infeksi seperti demam rematik atau miokarditis. blok jantung tingkat pertama yang terisolasi biasanya tidak bergejala, dan mondar-mandir jantung

sementara atau permanen tidak diindikasikan tetapi harus dipantau.



Gambar 3.21. Perubahan elektrokardiografi yang terjadi dengan perubahan konduksi simpul atrioventrikular (AV). Gambar teratas menunjukkan perpanjangan interval PR, yang merupakan karakteristik blok AV tingkat pertama. Pelacakan tengah menggambarkan blok AV tingkat dua Mobitz tipe II, di mana konduksi satu atau lebih gelombang P diblokir. Dalam blok AV tingkat ketiga (*bottom tracing*), impuls yang dilakukan melalui nodus AV benar-benar diblokir, dan atrium dan ventrikel mengembangkan tingkat generasi impuls mereka sendiri.

7. Blok Atrioventrikular Tingkat Kedua

Blok AV tingkat kedua ditandai dengan kegagalan intermiten konduksi satu atau lebih impuls dari atrium ke ventrikel. Gelombang P yang tidak terkontaminasi dapat muncul sebentar-sebentar atau sering, sedangkan gelombang P yang dilakukan terkait dengan interval PR berulang. Blok AV tingkat kedua telah dibagi menjadi dua jenis: tipe I (*yaitu*,

mobitz tipe I atau fenomena *Wenckebach*) dan tipe II (yaitu, *Mobitz tipe II*). Blok AV tipe I Mobitz ditandai dengan perpanjangan progresif interval PR sampai impuls diblokir dan urutan dimulai lagi. Sering terjadi pada orang dengan MI dinding inferior, terutama dengan infark ventrikel kanan bersamaan. Kondisi ini biasanya dikaitkan dengan tingkat ventrikel yang memadai dan jarang simptomatik. Hal ini biasanya sementara dan tidak memerlukan mondar-mandir sementara. Di blok AV *Mobitz tipe II*, blok intermiten impuls atrium terjadi, dengan interval PR konstan (lihat. Ini sering menyertai mi dinding anterior dan dapat memerlukan mondar-mandir sementara atau permanen. Kondisi ini dikaitkan dengan tingkat kematian yang tinggi. Selain itu, *Mobitz tipe II* AV blok dikaitkan dengan jenis lain dari penyakit jantung organik dan sering berkembang untuk menyelesaikan blok jantung.

8. Blok Atrioventrikular Tingkat Ketiga

Blok AV tingkat ketiga, atau lengkap, terjadi ketika hubungan konduksi antara atrium dan ventrikel hilang karena gangguan pada nodus AV (biasanya bawaan), bundel sistem His, atau Purkinje (biasanya diperoleh), menghasilkan depolarisasi atrium dan ventrikel yang dikendalikan oleh alat pacu jantung terpisah (lihat Gambar 3.21) . Alat pacu jantung atrium bisa berasal dari sinus atau ektopik. Alat pacu jantung ventrikel biasanya terletak tepat di bawah wilayah blok. Atrium biasanya terus berdetak pada tingkat normal, dan ventrikel mengembangkan tingkat mereka sendiri, yang biasanya lambat (30 sampai 40 denyut / menit).

Blok jantung lengkap menyebabkan penurunan curah jantung dengan kemungkinan periode sinkop (pingsan), yang dikenal sebagai *serangan Stokes-Adams*. Gejala lain termasuk pusing, kelelahan, intoleransi olahraga, atau episode gagal jantung akut. Kebanyakan orang dengan blok jantung lengkap membutuhkan alat pacu jantung permanen.

Takikardia Ventrikel Polimorfik Katekolaminergik

CPVT adalah gangguan yang ditandai dengan takikardia ventrikel, sinkop, dan kematian mendadak yang terjadi pada kasus keluarga atau sporadis tanpa adanya penyakit jantung atau kelainan EKG.

EKG orang dengan CPVT biasanya sangat normal, dan mereka tidak memiliki penyakit jantung struktural. Aktivitas fisik dan emosi akut adalah pemicu spesifik untuk aritmia pada orang dengan CPVT. Kompleksitas aritmia dapat berkisar dari PVC terisolasi hingga takikardia ventrikel tergantung pada beban kerja. Sangat penting untuk melakukan analisis genetik untuk mengidentifikasi mutasi. Pengobatan antiadrenergik dengan beta-blocker adalah landasan terapi untuk CPVT. Penggunaan cardioverter-defibrillator implan mungkin diperlukan saat melakukan tes stres.

Metode Diagnostik

Diagnosis irama jantung dan gangguan konduksi biasanya dibuat berdasarkan EKG permukaan, pemantauan EKG Holter, atau perekaman EKG loop implan. Klarifikasi lebih lanjut dari cacat konduksi dan aritmia jantung dapat diperoleh dengan menggunakan tes stres latihan dan studi elektrofisiologic.

Pengobatan

Pengobatan irama jantung atau gangguan konduksi diarahkan untuk mengendalikan aritmia, memperbaiki penyebabnya, dan mencegah aritmia yang lebih serius atau fatal. Koreksi mungkin melibatkan hanya menyesuaikan gangguan elektrolit atau menahan obat seperti digitalis. Mencegah aritmia yang lebih serius sering melibatkan terapi obat, stimulasi listrik, atau intervensi bedah.

Pengobatan Farmakologis

Obat antiaritmia bertindak dengan memodifikasi pembentukan yang tidak teratur dan konduksi impuls yang menginduksi kontraksi otot jantung. Obat-obatan ini diklasifikasikan menjadi empat kelompok utama (kelas I sampai

kelas IV) sesuai dengan efek obat pada potensi aksi sel-sel jantung. Dua jenis obat antiaritmia lainnya, glikosida jantung dan adenosin, tidak termasuk dalam skema klasifikasi ini. Glikosida jantung (*yaitu*, obat digitalis) memperlambat detak jantung dan digunakan dalam pengelolaan aritmia, seperti takikardia atrium, atrial flutter, dan AF. Adenosin, nukleosida endogen yang hadir di setiap sel, digunakan untuk pengobatan intravena darurat takikardia supraventrikular paroksismal yang melibatkan nodus AV. Ini mengganggu konduksi node AV dan memperlambat penembakan node SA.

Obat Kelas I

Obat kelas I bertindak dengan memblokir saluran natrium yang cepat. Obat-obatan ini mempengaruhi konduksi impuls, rangsangan, dan otomatisitas ke berbagai derajat dan, oleh karena itu, telah dibagi menjadi tiga kelompok (IA, IB, dan IC) berdasarkan kinetika efek saluran natrium mereka. Kelas IA digunakan dalam takikardia supraventrikular dan ventrikel. Kelas IB digunakan untuk mengobati aritmia ventrikel. Kelas IC berlaku untuk atrium dan ventrikel ketukan prematur, takikardia ventrikel, fibrilasi atrium dan ventrikel, dan flutter. Setiap kelas memiliki efek unik pada fase potensial aksi.

Obat-obatan Kelas II

Obat-obatan kelas II adalah obat penghambat β -adrenergik yang bertindak dengan menumpulkan efek stimulasi sistem saraf simpatik pada jantung, sehingga menghambat pembukaan saluran kalsium. Obat-obatan ini mengurangi otomatisitas dengan menekan fase 4 dari potensial aksi. Mereka juga menurunkan denyut jantung dan kontraktilitas jantung. Obat-obatan ini efektif untuk pengobatan aritmia supraventrikular dan tachyarrhythmias dengan menangkalkan tindakan pada arrhythmogenesis katekolamin.

Obat Kelas III

Obat kelas III bertindak dengan menghambat arus kalium dan repolarisasi, sehingga memperluas potensi aksi dan refraktoris. Mereka memiliki sedikit efek penghambatan pada arus depolarisasi.

Agen-agen ini digunakan dalam pengobatan aritmia ventrikel yang serius.

Obat Kelas IV

Obat kelas IV bertindak dengan memblokir saluran kalsium yang lambat, sehingga menekan fase 4 dan memperpanjang fase 1 dan 2 dari potensial aksi. Dengan menghalangi pelepasan ion kalsium intraseluler, agen-agen ini mengurangi kekuatan kontraktilitas miokard, sehingga mengurangi permintaan oksigen miokard. Obat-obatan ini digunakan untuk memperlambat alat pacu jantung sa node dan menghambat konduksi di nodus AV, memperlambat respon ventrikel pada takikardia atrium, dan untuk mengakhiri masuk kembali paroxysmal supraventricular tachycardias ketika av node berfungsi sebagai jalur masuk kembali.

Intervensi Listrik

Koreksi cacat konduksi, bradikardia, dan takikardia dapat melibatkan penggunaan alat pacu jantung, kardioversi, atau defibrilasi. Intervensi listrik dapat digunakan dalam situasi darurat dan elektif.

Alat Pacu Jantung

Alat pacu jantung adalah perangkat elektronik yang memberikan stimulus listrik ke jantung. Digunakan untuk memulai detak jantung dalam situasi ketika alat pacu jantung normal rusak, seperti yang terjadi pada beberapa jenis blok jantung AV, bradikardia simtomatik di mana tingkat kontraksi jantung dan output jantung akibatnya tidak memadai untuk membaca dengan teliti jaringan vital, serta aritmia jantung lainnya. Alat pacu jantung dapat digunakan sebagai tindakan sementara atau permanen. Alat pacu jantung dapat mempercepat atrium, ventrikel, atau atrium dan ventrikel secara berurutan, atau overdrive mondar-mandir dapat digunakan. Overdrive mondar-mandir dapat digunakan untuk mencoba mengobati takikardia ventrikel berulang dan masuk kembali atrium atau ventrikel tachyarrhythmias dan untuk mengakhiri atrial flutter.

Kardioversi dan Defibrilasi tersinkronisasi

Kardioversi dan defibrilasi yang disinkronkan adalah dua metode yang dapat diandalkan untuk mengobati takikardia ventrikel, dan kardioversi adalah pengobatan definitif untuk AF. Pelepasan energi listrik yang disinkronkan dengan gelombang R EKG disebut sebagai *kardioversi tersinkronisasi*, dan pelepasan yang tidak disinkronkan dikenal sebagai *defibrilasi*. Tujuan dari kedua teknik ini adalah untuk memberikan pulsa listrik ke jantung sedemikian rupa untuk mendepolarisasi jantung sepenuhnya selama perjalanan arus. Arus listrik ini mengganggu impuls yang tidak teratur, memungkinkan simpul SA untuk mendapatkan kembali kendali jantung.

Intervensi Ablasi dan Bedah

Terapi ablasinya digunakan untuk mengobati *tachyarrhythmias supraventrikular* dan ventrikel yang berulang, mengancam jiwa. Terapi ablatif dapat dilakukan dengan kateter atau teknik bedah. Ini melibatkan penghancuran lokal, isolasi, atau eksisi jaringan jantung yang dianggap arrhythmogenic.

Ablasi RF menggunakan gelombang RF untuk menghancurkan jalur konduksi listrik yang rusak atau menyimpang. Ablasi RF tetap menjadi metode yang paling umum untuk ablat aritmia jantung. Jenis energi tambahan yang dikembangkan adalah *cryoenergy*, atau pembekuan. *Cryoablation* melibatkan aplikasi langsung dari probe yang sangat dingin ke jaringan jantung *arrhythmogenic*.

Operasi bypass arteri koroner meningkatkan oksigenasi miokard dengan meningkatkan suplai darah ke miokardium. Ventriculotomy melibatkan pengangkatan jaringan aneurisma dan resuturing dinding miokard untuk menghilangkan gerakan ventrikel paradoks dan fokus aritmia. Dalam reseksi endokardial, jaringan endokardial yang telah diidentifikasi sebagai arrhythmogenic melalui penggunaan pengujian elektrofisiologic atau pemetaan intraoperatif diangkat melalui pembedahan. Ventriculotomy dan reseksi endokardial telah dilakukan dengan cryoablation atau ablasinya laser sebagai terapi tambahan.

DAFTAR PUSTAKA

- Bloom M. W., Cole R. T., Butler J. (2017). *Evaluation and management of acute heart failure*. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (14th ed., Chapter 71). New York, NY: McGraw-Hill.
- Eckel R. H., Jakicic J. M., Ard J. D., et al. (2013). AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology American/Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;129(25 Suppl 2):S76–S99.
- Gaziano T. A., Prabhakaran D., Gaziano J. M. (2015). *Global burden of cardiovascular disease*. In Mann D. L., Zipes D. P., Libby P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (10th ed., pp. 1–20). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Hansen, J. T. (2021). *Netter's Clinical Anatomy: Netter's Clinical Anatomy-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C. (2015). Robbins & Cotran pathologic basis of disease (9th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Libby P., (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (10th ed., hal. 179–260). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Marx G. R., Fyler D. C. (2006). *Endocardial cushion defects*. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D.C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 663–674). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Members W. C., January C. T., Wann L. S., et al. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 130(23), e199.
- Norris, T. (2019). *Porth's essentials of pathophysiology*. Lippincott Williams & Wilkins. Hal 1541-1906
- Page R. L., Joglar J. A., Caldwell M. A., et al. (2016). 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult

- patients with supraventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology* 67(13), e27-e115. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.856.
- Ross M., Pawlina W. (2015). *Histology: A text and atlas* (7th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Wecker, L. (2018). *Brody's human pharmacology: mechanism-based therapeutics*. Elsevier Health Sciences.
- Welsh, C., & Prentice-Craver, C. (2021). *Hole's Human Anatomy & Physiology*. McGraw-Hill. hal 356-377
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey Jr, D. E., Colvin, M. M., ... & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 136(6), e137-e161.

BAB 4

PATOFISIOLOGI SISTEM PERNAPASAN

Oleh Novtafia Endri

4.1 Pendahuluan

Peran fisiologis utama paru-paru adalah menyediakan oksigen bagi jaringan untuk metabolisme dan mengeluarkan karbon dioksida yang merupakan produk sampingan utama dari metabolisme tersebut. Paru-paru menjalankan fungsi ini dengan memindahkan udara yang dihirup ke lapisan kapiler paru-paru yang memungkinkan pertukaran gas melalui difusi sederhana (Hammer and McPhee, 2014).

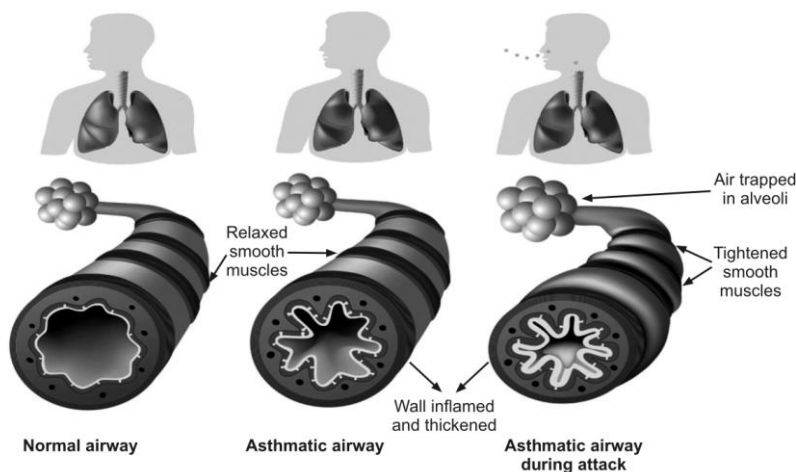
Tiga bagian utama dari sistem pernapasan: saluran napas, paru-paru, dan otot-otot pernapasan. Saluran napas, yang meliputi hidung, mulut, faring, laring, trakea, bronkus, dan bronkiolus, membawa udara antara paru-paru dan bagian luar tubuh. Paru-paru bertindak sebagai unit fungsional dari sistem pernapasan dengan mengalirkan oksigen ke dalam tubuh dan karbon dioksida keluar dari tubuh. Akhirnya, otot-otot pernapasan, termasuk diafragma dan otot interkostal, bekerja sama untuk bertindak sebagai pompa, mendorong udara masuk dan keluar dari paru-paru selama bernapas (Whiston et al., 2019).

Manusia memiliki sistem pernapasan yang kompleks dan efisien yang memenuhi beragam persyaratan ini. Ketika terjadi cedera pada komponen sistem pernapasan, fungsi terpadu dari keseluruhannya akan terganggu. Konsekuensinya bisa sangat besar. Cedera atau disfungsi saluran napas dapat mengakibatkan penyakit paru obstruktif, termasuk bronkitis dan asma (Hammer and McPhee, 2014).

4.2 Asma

4.2.1 Definisi

Asma adalah penyakit heterogen yang disertai adanya riwayat gejala pernapasan (seperti sesak napas, mengi, sesak dada, dan batuk) yang bervariasi dari waktu ke waktu dan intensitasnya, serta oleh keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi. Keterbatasan aliran udara dapat bersifat menetap (Reddel et al., 2022). Whiston et al (2019) mendefinisikan asma sebagai gangguan inflamasi kronis pada saluran napas yang berhubungan dengan obstruksi aliran udara yang bervariasi (biasanya reversibel) dan peningkatan hiperresponsif bronkial terhadap berbagai rangsangan.



Gambar 4.1. Dinding saluran napas normal dan meradang pada asma (Sumber : Whiston et al., 2019).

4.2.2 Etiologi

Asma ditandai dengan sensitivitas yang berlebihan pada paru-paru terhadap berbagai rangsangan. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa genetika memainkan peran penting dalam etiologi penyakit ini. Tampaknya, faktor lingkungan berinteraksi dengan faktor yang diwariskan untuk meningkatkan risiko asma. Pemicu lingkungan bervariasi mulai dari infeksi virus dan alergi hingga gas dan partikel yang mengiritasi di udara. Setiap individu

bereaksi secara berbeda terhadap faktor-faktor yang dapat memicu asma.

Faktor fisiologis yang dapat memicu atau meningkatkan gejala asma meliputi:

1. Infeksi saluran pernapasan atas akibat virus.
2. Olahraga berat.
3. Kondisi yang tidak diobati seperti rhinitis, sinusitis, dan gastroesophageal reflux disease (GERD).
4. Obat-obatan: NSAID seperti aspirin.
5. Ibuprofen, asetaminofen, natrium naproxen dan ketoprofen; obat statin (obat penurun kolesterol) dan obat antiinflamasi lainnya.
6. Stres dan emosi yang kuat.
7. Siklus menstruasi/perubahan hormon.

Iritan dan alergen lingkungan dalam ruangan yang umum dan dapat memicu gejala asma atau serangan asma meliputi :

1. Bulu atau rambut hewan peliharaan, air seni hewan peliharaan, air liur, dan kutu.
2. Tungau debu rumah.
3. Kotoran kecoa dan tubuh hewan mati yang membusuk.
4. Spora jamur dan lumut (seperti yang berasal dari pipa bocor, atap bocor, dan lain-lain).
5. Asap tembakau dan asap kayu.
6. Parfum, semprotan rambut, losion beraroma, dan cologne.
7. Pengharum ruangan, dupa, dan lilin beraroma.
8. Larutan pembersih, pestisida, dan residu cat.

Iritan dan alergen lingkungan luar ruangan yang umum yang dapat memicu gejala asma atau serangan asma termasuk:

1. Serbuk sari dari pohon, rumput, dan gulma.
2. Spora jamur dan lumut (seperti yang berasal dari daun-daun basah yang membusuk di tanah).
3. Perubahan kelembapan (misalnya, kelembapan tinggi).
4. Paparan udara dingin atau udara panas yang lembab.
5. Emisi industri, knalpot kendaraan atau truk, dan polutan udara lainnya seperti debu batu bara.

6. Ozon [O₃]: ini adalah bentuk oksigen yang sangat reaktif yang dihasilkan dari pencampuran sinar matahari dengan hidrokarbon (juga disebut senyawa organik yang mudah menguap) dan nitrogen oksida yang dilepaskan dalam pembakaran bahan bakar (Whiston et al., 2019).

4.2.3 Klasifikasi Asma

Berdasarkan penyebabnya, asma dibagi menjadi dua jenis:

1. Asma intrinsik: Biasanya berkembang di atas usia 40 tahun dan memiliki banyak penyebab selain paparan alergen.
2. Asma ekstrinsik: Paling sering terjadi pada masa kanak-kanak dan disebabkan oleh paparan alergen tertentu.

Klasifikasi asma berdasarkan tingkat keparahan klinis dibagi menjadi empat jenis:

1. Asma Intermiten Ringan: Terjadi pada penderita dengan gejala siang hari tidak lebih dari dua kali seminggu dan gejala malam hari tidak lebih dari dua kali sebulan. Penderita biasanya tidak menunjukkan gejala dengan puncak laju aliran pernapasan yang normal di antara eksaserbasi. Intensitas eksaserbasi bervariasi, tetapi biasanya singkat, hanya berlangsung beberapa jam hingga beberapa hari. Penderita tidak minum obat harian untuk pengendalian jangka panjang, melainkan hanya obat jangka pendek untuk meredakannya dengan cepat.
2. Asma Persisten Ringan: Ditandai dengan gejala siang hari lebih dari dua kali seminggu tetapi kurang dari sekali sehari, dengan gejala malam hari yang lebih sering terjadi lebih dari dua kali sebulan. Meskipun penderita ini tidak menunjukkan gejala, tes fungsi paru menunjukkan kelainan. Eksaserbasi mulai membatasi aktivitas penderita. Penderita biasanya memerlukan satu jenis obat setiap hari untuk pengendalian jangka panjang. Penggunaan obat untuk meredakan gejala secara cepat setiap hari mengindikasikan perlunya terapi tambahan jangka panjang.
3. Asma Persisten Sedang: Terjadi pada penderita yang mengalami gejala siang hari setiap hari dan gejala malam

hari lebih dari sekali seminggu. Eksaserbasi membatasi aktivitas penderita dan terjadi setidaknya dua kali seminggu, dan dapat berlangsung selama beberapa hari. Penderita ini menggunakan satu atau dua obat pengontrol jangka panjang. Penggunaan obat untuk meredakan gejala secara cepat setiap hari menunjukkan perlunya terapi jangka panjang tambahan.

4. Asma Persisten Berat: Ditandai dengan gejala siang hari yang berkelanjutan dan gejala malam hari yang sering. Penderita mengalami aktivitas fisik yang terbatas dan eksaserbasi sering terjadi. Penderita ini sering mengonsumsi dua obat setiap hari untuk kontrol jangka panjang. Penggunaan obat untuk meredakan gejala dengan cepat setiap hari juga mengindikasikan perlunya terapi jangka panjang tambahan (Whiston et al., 2019).

4.2.4 Patofisiologi

Berbagai alergen umum seperti serbuk sari, debu, tungau, beberapa jenis makanan, dan obat-obatan tertentu dapat memicu serangan asma. Saat terpapar alergen, tubuh merespons dengan memproduksi IgE yang kemudian berikatan dengan sel mast. Ketika terpapar kembali dengan alergen yang sama, IgE dengan mudah berikatan kembali dan menyebabkan sel mast mengalami degranulasi, melepaskan mediator inflamasi seperti histamin, leukotrien, prostaglandin, dan sebagainya. Sebagai respons terhadap perubahan tersebut, sel-sel darah putih (WBC) bermigrasi ke area tersebut untuk menyerap alergen. Proses fagositosis ini menyebabkan pelepasan protein dasar yang merupakan agen litik terhadap jaringan, yang kemudian meningkatkan peradangan.

Dengan terpapar pemicu, serangkaian respons seluler akan terjadi:

1. Peningkatan produksi lendir yang kental, mengganggu fungsi mukosiliar.
2. Pembengkakan mukosa akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan penyumbatan pembuluh darah.
3. Kontraksi otot polos bronkus.

4. Perubahan ini menyebabkan hiperresponsifitas bronkus dan obstruksi. Obstruksi jalan napas meningkatkan resistensi terhadap aliran udara dan menurunkan laju aliran, termasuk aliran ekspirasi. Gangguan ekspirasi menyebabkan hiperinflasi di bagian distal obstruksi dan meningkatkan kerja pernapasan. Perubahan ini tidak merata di seluruh paru-paru, tetapi bersifat lokal. Terperangkapnya udara yang terus berlanjut menyebabkan peningkatan tekanan gas intrapleural dan alveolar yang mengakibatkan penurunan perfusi alveoli dan akhirnya hipoksia.
5. Respons Asma Akhir terjadi pada kasus paparan alergen yang signifikan. Gejala dapat kambuh 4-12 jam setelah serangan awal karena aktivasi sel yang terus-menerus. Hal ini dapat lebih parah daripada serangan awal.
6. Peradangan yang tidak diobati dapat menyebabkan kerusakan saluran napas jangka panjang yang tidak dapat dipulihkan (remodeling saluran napas) (Whiston et al., 2019).

4.2.5 Gejala

Asma memengaruhi saluran udara, menyebabkan saluran udara menyempit, meradang, atau dipenuhi lendir. Gejalanya dapat bervariasi dari ringan hingga berat. Sebagian besar penderita hanya mengalami gejala sesekali, meskipun ada beberapa yang mengalami masalah hampir sepanjang waktu, yang dapat mencakup:

1. Sesak napas.
2. Batuk, terutama pada malam hari, saat berolahraga, atau saat tertawa.
3. Dada terasa sesak.
4. Mengi (suara bersiul atau melengking di dada saat bernapas, terutama saat menghembuskan napas).
5. Setiap gejala asma merupakan kondisi serius yang dapat berakibat fatal jika tidak diobati.
6. Gejala dapat dipicu oleh paparan alergen (seperti serbuk sari, bulu hewan peliharaan, atau tungau debu), iritasi udara

(seperti asap, asap bahan kimia, atau bau menyengat), atau kondisi cuaca ekstrem (Whiston et al., 2019).

4.2.6 Diagnosis

Diagnosis asma didasarkan pada beberapa faktor, termasuk riwayat medis yang mendetail, pemeriksaan fisik, gejala dan kesehatan secara keseluruhan, serta hasil tes (Whiston et al., 2019).

Riwayat Medis dan Pemeriksaan Fisik:

Langkah pertama dalam mendiagnosis asma adalah mencari tanda-tanda asma atau alergi. Tanda-tanda ini termasuk mengi (bunyi siulan bernada tinggi saat menghembuskan napas) dan hidung meler atau bengkak, serta kondisi kulit yang alergi (seperti eksim).

Tes Fungsi Paru:

Tes fungsi paru adalah tes asma yang menilai fungsi paru. Dua tes fungsi paru yang paling umum digunakan untuk mendiagnosis asma adalah tes spirometri dan tes tantangan metakolin.

Asma dan PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronis) menyebabkan masalah dengan mempersempit saluran bronkial (atau saluran udara), yang mengakibatkan sesak napas. Saluran udara yang menyempit sulit untuk bernapas. Semakin besar penyempitannya, semakin sulit bernapas.

Spirometri:

Spirometri adalah tes pernapasan sederhana yang sangat bermanfaat untuk mengukur dengan tepat seberapa besar penyempitan saluran bronkial. Spirometer mengukur jumlah (volume) dan kecepatan (aliran) udara yang dapat dihirup dan dihembuskan, yang memberikan indikasi seberapa baik kinerja paru-paru. Alat ini sering digunakan untuk menentukan jumlah sumbatan jalan napas. Hal ini memungkinkan untuk mengambil keputusan tentang kondisi paru-paru dan merencanakan pengobatan terbaik untuk asma.

Tes Tantangan Metakolin:

Tes fungsi paru untuk asma ini lebih umum digunakan pada orang dewasa daripada pada anak-anak. Tes ini dapat dilakukan jika gejala dan pemeriksaan spirometri tidak secara jelas atau meyakinkan dalam menegakkan diagnosis asma. Metakolin adalah zat yang, ketika dihirup, menyebabkan saluran udara mengalami kejang (berkontraksi tanpa disengaja) dan menyempit pada individu yang menderita asma. Tes tantangan metakolin merupakan jenis tes bronkoprovokasi yang mengukur fungsi paru-paru setelah terpapar faktor-faktor yang biasanya memicu mengi dan gejala asma lainnya.

Tujuan dari Tes Tantangan Metakolin adalah :

1. Mengidentifikasi hiperresponsif bronkial pada individu yang memiliki hasil normal pada tes fungsi paru standar.
2. Mendiagnosis asma ringan pada beberapa kasus yang tidak lazim, seperti batuk yang persisten.
3. Mendiagnosis asma yang disebabkan oleh faktor-faktor di tempat kerja, seperti debu atau bahan kimia tertentu.
4. Membantu menentukan risiko perkembangan asma, mengevaluasi tingkat keparahan asma, dan menilai respons terhadap pengobatan asma.
5. Mengevaluasi efektivitas obat asma dan menentukan risiko perkembangan asma di masa depan.

Tes Oksida Nitrat yang Dihembuskan:

Merupakan cara cepat dan mudah untuk mengukur peradangan (pembengkakan) pada saluran bronkial paru-paru. Selama peradangan, kadar oksida nitrat (NO) yang lebih tinggi dari biasanya dilepaskan dari sel epitel dinding bronkial. Konsentrasi NO dalam napas yang dihembuskan, atau fraksional oksida nitrat yang dihembuskan (FeNO), dapat membantu mengidentifikasi peradangan saluran napas, dan dengan demikian mendukung diagnosis asma ketika bukti objektif lainnya kurang.

Tes Alergi:

Tes alergi kulit sangat penting untuk mengetahui apakah asma disebabkan oleh alergen inhalasi. Tetesan sejumlah ekstrak

alergen ditempatkan pada kulit (biasanya lengan bawah) dan kulit ditusuk-tusuk secara perlahan melalui tetesan tersebut. Reaksi positif akan menyebabkan rasa gatal dan benjolan di tempat tersebut dalam waktu 10 menit. Tes darah untuk antibodi alergi terhadap berbagai alergen merupakan alternatif, tetapi dalam beberapa kasus, tes ini lebih kecil kemungkinannya untuk mendeteksi alergi dibandingkan dengan tes kulit.

4.2.7 Pengobatan

Terapi obat tergantung pada frekuensi dan tingkat keparahan serangan. Bronkodilator sering dianggap sebagai inhaler penyelamat, sedangkan obat lain dianggap sebagai obat profilaksis atau terapeutik.

1. Bronkodilator (Simpatomimetik): mekanisme kerja bronkodilator simpatomimetik adalah mengikat reseptor di otot polos saluran napas sehingga menyebabkan bronkodilatasi dan peningkatan frekuensi denyut siliaris. Contohnya Albuterol, Salbutamol dan Terbutalin.
2. Agen antikolinergik: efek bronkodilator antikolinergik adalah bronkodilatasi melalui penghambatan bronkokonstriksi sekunder akibat blokade efek asetilkolin. Mekanisme kerja bronkodilator antikolinergik adalah antagonisme non-selektif reseptor muskarinik yang mengarah pada penurunan regulasi cGMP yang menghasilkan bronkodilatasi. Asetilkolin tambahan dilepaskan sebagai respons, sehingga mengatasi efek pada otot polos. Contohnya Ipratropium, Aclidinium.
3. Kortikosteroid: efek dari kortikosteroid inhalasi adalah berkurangnya peradangan saluran napas. Hiperresponsifitas bronkus saluran napas secara keseluruhan berkurang. Peningkatan kontrol asma dan peningkatan sensitivitas reseptor β pada otot polos. Mekanisme kerja kortikosteroid inhalasi adalah menekan pembentukan granuloma, mengurangi metabolisme asam arakidonat, meningkatkan reseptor β -adrenergik pada leukosit, dan mengurangi sintesis prostaglandin dan

leukotrien. Contohnya Beclometasone, Flunisolide, Triamcinolone.

4. Pengubah Respons Biologis (Antibodi Monoklonal): Efek Pengubah Respons Biologis adalah penurunan frekuensi eksaserbasi asma yang disebabkan oleh alergen. Mekanisme kerja Pengubah Respons Biologis adalah, ketika antibodi monoklonal berikatan dengan IgE, mengganggu pengikatan sel mast. Hal ini mencegah degranulasi sel mast dan pelepasan mediator inflamasi. Pelepasan sitokin yang terlihat pada fase akhir reaksi alergi juga dicegah melalui pemblokiran reseptor pada sel dendritik, sel epitel, eosinofil, monosit, dan trombosit. Contohnya Omalizumab.
5. Antagonis Reseptor Leukotrien: efek antagonis reseptor leukotrien adalah pencegahan bronkokonstriksi yang diinduksi oleh alergen. Mekanisme kerja antagonis reseptor leukotrien adalah antagonisme reseptor sisteinil-leukotrien, sehingga mencegah pelepasan histamin. Contohnya Montelukast dan Zafirlukast.
6. Penstabil Sel Mast: Efek dari penstabil sel mast adalah pencegahan bronkokonstriksi dan peradangan. Mekanisme kerja penstabil sel mast adalah dengan memusuhi degranulasi sel mast untuk mencegah pelepasan histamin dan mediator reaksi alergi lainnya. Agen tidak mengganggu IgE. Mekanisme antiinflamasi tidak diketahui. Contohnya Cromolyn dan Nedocromil.
7. Turunan Metilxantin: mekanisme kerja turunan methylxanthene adalah bronkodilatasi. Mekanisme kerjanya meliputi antagonisme prostaglandin, stimulasi katekolamin endogen, penghambatan masuknya kalsium ke dalam otot polos (mencegah kontraksi otot), antagonisme reseptor adenosin, dan penghambatan pelepasan mediator dari leukosit dan sel mast. Contohnya Teofilin (Whiston et al., 2019).

4.3 Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)

4.3.1 Definisi

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit yang umum dan dapat diobati yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang progresif dan kerusakan jaringan. Penyakit ini terkait dengan perubahan struktural paru-paru akibat peradangan kronis dari paparan yang terlalu lama terhadap partikel atau gas berbahaya, terutama asap rokok. Peradangan kronis menyebabkan penyempitan jalan napas dan penurunan elastisitas paru-paru. Penyakit ini sering kali menimbulkan gejala seperti batuk, sesak napas, dan produksi dahak. Gejalanya dapat bervariasi mulai dari tanpa gejala hingga gagal napas (Singh et al., 2019).

Istilah penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) ditujukan untuk mengelompokkan penyakit-penyakit yang mempunyai gejala berupa terhambatnya arus udara pernapasan. Masalah yang menyebabkan terhambatnya arus udara tersebut bisa terletak pada saluran pernapasan maupun pada parenkim paru. Kelompok penyakit yang dimaksud adalah bronkitis kronik (masalah saluran pernapasan) dan emfisema (masalah parenkim) (Djojodibroto, 2019). Menurut Lazenby (2011), individu yang menderita emfisema jangka panjang biasanya juga menderita bronkitis kronis dan menunjukkan indikasi kedua penyakit tersebut. Kondisi ini disebut PPOK.

4.3.2 Etiologi

PPOK disebabkan oleh paparan yang terlalu lama terhadap partikel atau gas berbahaya. Penyebab paling umum dari PPOK di seluruh dunia adalah merokok. Penyebab lainnya adalah perokok pasif, paparan lingkungan dan pekerjaan, dan defisiensi alfa-1-antitripsin (Singh et al., 2019). Penyebab obstruksi saluran pernapasan adalah radang mukosa saluran napas, edema, bronkokonstriksi, peningkatan sekresi mukus, dan hilangnya elastisitas *recoil* (Djojodibroto, 2019).

4.3.3 Patofisiologi

PPOK merupakan suatu kondisi peradangan yang melibatkan saluran napas, parenkim paru, dan pembuluh darah

paru. Proses ini diduga melibatkan stres oksidatif dan ketidakseimbangan protease-antiprotease. Emfisema menggambarkan salah satu perubahan struktural yang terlihat pada PPOK di mana terjadi kerusakan pada kantung udara alveolar (permukaan penukar gas pada paru-paru) yang menyebabkan fisiologi obstruktif. Pada emfisema, iritan (misalnya, merokok) menyebabkan respons inflamasi. Neutrofil dan makrofag terstimulasi dan melepaskan beberapa mediator inflamasi. Oksidan dan protease yang berlebih menyebabkan kerusakan pada kantung udara. Penghancuran elastin yang dimediasi oleh protease menyebabkan hilangnya elastisitas *recoil* dan mengakibatkan kolapsnya jalan napas saat menghembuskan napas (Singh et al., 2019; Stockley, 1999).

Defisiensi alfa-1-antitripsin adalah penyebab emfisema yang jarang terjadi, yang melibatkan kurangnya antiprotease dan ketidakseimbangan ini membuat parenkim paru berisiko mengalami kerusakan yang diperantarai oleh protease. Defisiensi alfa-1-antitripsin disebabkan oleh kesalahan pelipatan protein yang bermutasi yang dapat terakumulasi dalam hati. Defisiensi alfa-1-antitripsin harus dicurigai pada pasien PPOK yang mengalami kerusakan hati. Berbeda dengan emfisema yang berhubungan dengan merokok, defisiensi alfa-1-antitripsin terutama melibatkan lobus bawah (Singh et al., 2019).

Respons inflamasi dan obstruksi saluran napas menyebabkan penurunan *forced expiratory volume* (FEV1) dan kerusakan jaringan menyebabkan keterbatasan aliran udara dan gangguan pertukaran gas. Hiperinflasi paru-paru sering terlihat pada studi pencitraan dan terjadi karena terperangkapnya udara dari kolapsnya saluran napas saat menghembuskan napas. Ketidakmampuan untuk menghembuskan napas secara penuh juga menyebabkan peningkatan kadar karbon dioksida (CO₂). Seiring dengan perkembangan penyakit, gangguan pertukaran gas sering terlihat. Pengurangan ventilasi atau peningkatan ruang mati fisiologis menyebabkan retensi CO₂. Hipertensi paru dapat terjadi karena vasokonstriksi yang menyebar akibat hipoksemia (Singh et al., 2019; Stockley, 1999).

Eksaserbasi akut PPOK sering terjadi dan biasanya disebabkan oleh suatu pemicu (misalnya, pneumonia bakteri atau virus, iritan lingkungan). Terjadi peningkatan peradangan dan penangkapan udara yang sering kali membutuhkan pengobatan dengan kortikosteroid dan bronkodilator (Singh et al., 2019; Parker et al., 2005).

4.3.4 Gejala

Gejala PPOK sering kali tidak muncul hingga terjadi kerusakan paru-paru yang signifikan, dan biasanya memburuk seiring waktu, terutama jika paparan asap rokok terus berlanjut. Adapun tanda dan gejala PPOK meliputi:

1. Sesak napas, terutama saat melakukan aktivitas fisik
2. Mengi
3. Dada terasa sesak
4. Batuk kronis yang dapat menghasilkan lendir (dahak) yang mungkin jernih, putih, kuning atau kehijauan
5. Sering mengalami infeksi saluran pernapasan
6. Penurunan berat badan yang tidak diinginkan (pada tahap selanjutnya)
7. Kekurangan energi
8. Pembengkakan pada pergelangan kaki, tungkai atau kaki

Penderita PPOK juga cenderung mengalami eksaserbasi, dimana gejalanya menjadi lebih buruk daripada variasi sehari-hari yang biasa terjadi dan berlangsung selama setidaknya beberapa hari (Mayo Clinic Staff. 2020).

4.3.5 Diagnosis

Diagnosis PPOK dilakukan dengan meninjau tanda dan gejala, riwayat medis dan riwayat kesehatan keluarga, serta paparan yang dialami seseorang terhadap iritan paru-paru, terutama asap rokok. Tes yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis PPOK:

Tes Fungsi Paru:

Tes ini mengukur jumlah udara yang dapat dihirup dan dihembuskan, dan apakah paru-paru memberikan oksigen yang

cukup ke dalam darah. Selama tes yang paling umum, yang disebut spirometri, pasien akan meniupkan udara ke dalam tabung besar yang terhubung ke mesin kecil untuk mengukur seberapa banyak udara yang dapat ditampung paru-paru dan seberapa cepat pasien tersebut dapat menghembuskan udara dari paru-paru. Tes lainnya meliputi pengukuran volume paru-paru dan kapasitas difusi, tes jalan kaki selama enam menit, dan oksimetri nadi.

Rontgen Dada:

Rontgen dada dapat menunjukkan emfisema, salah satu penyebab utama PPOK. Rontgen juga dapat menyingkirkan masalah paru-paru lainnya atau gagal jantung.

CT Scan:

CT scan paru dapat membantu mendeteksi emfisema dan dapat digunakan untuk memeriksa kanker paru.

Analisis Gas Darah Arteri:

Tes darah untuk mengukur seberapa baik paru-paru membawa oksigen ke dalam darah dan mengeluarkan karbon dioksida.

4.3.6 Pengobatan

Tujuan utama pengobatan adalah untuk mengendalikan gejala, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi eksaserbasi dan kematian. Pendekatan non-farmakologi meliputi penghentian merokok dan rehabilitasi paru. Golongan obat yang umum digunakan pada PPOK meliputi bronkodilator (beta2-agonis, antimuskarinik, metilxantin), kortikosteroid inhalasi, glukokortikoid sistemik, penghambat phosphodiesterase-4 (PDE4), dan antibiotik.

Beta2-agonis bekerja dengan mengendurkan otot polos di saluran napas. Short-acting beta2-agonists (SABA) dan long-acting beta2-agonists (LABA) umum digunakan dalam pengobatan. SABA digunakan sesuai kebutuhan untuk memberikan bantuan segera. LABA biasanya digunakan untuk terapi pemeliharaan.

Antimuskarinik bekerja dengan memblokir reseptor muskarinik M3 pada otot polos sehingga mencegah bronkokonstriksi. Short-acting antimuscarinic agents (SAMA)

seperti SABA memberikan aksi yang cepat dan digunakan sesuai kebutuhan. Long-acting antimuscarinic agents (LAMA) seperti LABA, digunakan sebagai terapi pemeliharaan (Melani, 2015).

Methylxanthines juga digunakan dalam terapi pemeliharaan, biasanya setelah pengobatan LABA atau LAMA sebagai pereda tambahan. Methylxanthines bekerja dengan merelaksasi otot polos di saluran napas yang menyebabkan bronkodilatasi ringan. Mekanisme kerjanya tidak diketahui, namun, mungkin karena penghambatan phosphodiesterase (PDE) III dan IV. Teofilin adalah metilxantin yang umum digunakan dan ketika digunakan dalam kombinasi dengan salmeterol telah terbukti memberikan peningkatan yang jauh lebih besar pada *forced vital capacity* (FEV1) dibandingkan dengan salmeterol saja (Ram et al., 2002; ZuWallack et al., 2001).

Kortikosteroid inhalasi sering digunakan dalam kombinasi dengan LABA dan LAMA untuk mengurangi peradangan. Kombinasi kortikosteroid inhalasi dan LABA telah terbukti lebih bermanfaat dibandingkan dengan salah satu obat bila digunakan sendiri. Dokter dan pasien harus menyadari adanya peningkatan risiko pengembangan pneumonia ketika diobati dengan kortikosteroid inhalasi. Glukokortikoid oral tidak diindikasikan untuk penggunaan jangka panjang dan dapat memiliki beberapa efek samping. Obat ini sebaiknya digunakan untuk penanganan eksaserbasi akut (Nannini et al., 2012, 2013).

Penghambat phosphodiesterase-4 bekerja dengan menghambat pemecahan AMP siklik intraseluler dan dengan demikian mengurangi peradangan. Roflumilast adalah penghambat PDE4 yang digunakan untuk pasien dengan penyakit parah dan telah terbukti mengurangi jumlah eksaserbasi pada populasi ini (Rabe, 2011; Calverley, 2009).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa penggunaan azitromisin dapat mengurangi jumlah eksaserbasi pada pasien PPOK. Azitromisin umumnya diresepkan 250mg/hari atau 500mg tiga kali seminggu selama satu tahun. Pemberian antibiotik perlu diperhatikan karena dapat meningkatkan resistensi bakteri. Pasien juga harus dipantau untuk mengetahui adanya perpanjangan QTc dan gangguan pendengaran (Uzun et al., 2014; Albert et al., 2011).

Eksaserbasi akut PPOK dapat ditangani rawat jalan ataupun rawat inap, tergantung tingkat keparahannya. Kasus ringan dapat ditangani rawat jalan dengan pemberian bronkodilator, kortikosteroid, dan antibiotik. Untuk kasus sedang dan berat, rawat inap direkomendasikan. Pasien rawat inap sering kali membutuhkan oksigen dan terapi bronkodilator dalam bentuk SABA dengan atau tanpa SAMA. Bronkodilator jangka panjang biasanya digunakan setelah kondisi pasien stabil dan siap untuk dipulangkan. Kortikosteroid oral dapat diberikan, namun kortikosteroid intravena tidak terbukti lebih efektif dibandingkan dengan pemberian oral bahkan dapat menyebabkan peningkatan efek samping. Pemberian kortikosteroid intravena dapat dipertimbangkan jika pasien memiliki kontraindikasi terhadap asupan oral (misalnya, risiko aspirasi atau terapi *Bilevel positive airway pressure* (BiPAP) yang berkelanjutan). Antibiotik harus dipertimbangkan jika dicurigai adanya infeksi bakteri. Terapi oksigen dapat bervariasi dari kanula hidung hingga ventilasi mekanis tergantung pada tingkat keparahan eksaserbasi (Singh et al., 2019; De Jong et al., 2007).

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A.K, Raja, A., Brown, B.D., 2023. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559281/>
- Albert, R. K., Connett, J., Bailey, W. C., Casaburi, R., Cooper, J. A., Jr, Criner, G. J., Curtis, J. L., Dransfield, M. T., Han, M. K., Lazarus, S. C., Make, B., Marchetti, N., Martinez, F. J., Madinger, N. E., McEvoy, C., Niewoehner, D. E., Porsasz, J., Price, C. S., Reilly, J., Scanlon, P. D., COPD Clinical Research Network, 2011. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine*, 365(8), 689–698. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>
- Calverley, P. M., Rabe, K. F., Goehring, U. M., Kristiansen, S., Fabbri, L. M., Martinez, F. J., & M2-124 and M2-125 study groups, 2009. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet (London, England)*, 374(9691), 685–694. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61255-1)
- De Jong, Y. P., Uil, S. M., Grotjohan, H. P., Postma, D. S., Kerstjens, H. A., & van den Berg, J. W., 2007. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*, 132(6), 1741–1747. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0208>
- Djojodibroto, D., 2019. *Respirologi (Respiratory Medicine)*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hammer, G.D and McPhee, S.J., 2014. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. Seventh Edition. USA: McGraw-Hill Education.
- Lazenby, R.B., 2011. *Handbook of Pathophysiology*. Fourth Edition. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins.
- Mayo Clinic Staff. 2020. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). [Online], Available: [https://www.mayoclinic.org/](https://www.mayoclinic.org/diseases-)

conditions/copd/symptoms-causes/syc-20353679. Diunduh 01 Mei 2024.

- Melani, A. S., 2015. Long-Acting Muscarinic Antagonists. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8(4), 479–501. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1058154>
- Nannini, L. J., Lasserson, T. J., & Poole, P., 2012. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(9), CD006829. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006829.pub2>
- Nannini, L. J., Poole, P., Milan, S. J., & Kesterton, A., 2013. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(8), CD006826. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006826.pub2>
- Parker, C. M., Voduc, N., Aaron, S. D., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2005). Physiological Changes During Symptom Recovery from Moderate Exacerbations of COPD. *The European respiratory journal*, 26(3), 420–428. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00136304>
- Rabe, K. F., 2011. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *British journal of pharmacology*, 163(1), 53–67. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01218.x>
- Ram, F. S., Jones, P. W., Castro, A. A., De Brito, J. A., Atallah, A. N., Lacasse, Y., Mazzini, R., Goldstein, R., & Cendon, S., 2002. Oral Theophylline for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002(4), CD003902. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003902>
- Reddel, H.K., Bacharier, L.B., Bateman, E.D., Brightling, C.E., Brusselle, G.G., Buhl, R., Cruz, A.A., Duijts, L., Drazen, J.M., FitzGerald, J.M., Fleming, L.J., Inoue, H., Ko, F.W., Krishnan, J.A., Levy, M.L., Lin, J., Mortimer, K., Pitrez, P.M., Sheikh, A., Yorgancioglu, A.A., Boulet, L.P., 2022. Global Initiative for Asthma Strategy 2021 Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J*

- Respir Crit Care Med 205, 17–35. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2205PP>.
- Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Criner, G. J., Frith, P., Halpin, D. M. G., Han, M., López Varela, M. V., Martinez, F., Montes de Oca, M., Papi, A., Pavord, I. D., Roche, N., Sin, D. D., Stockley, R., Vestbo, J., Wedzicha, J. A., Vogelmeier, C., 2019. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *The European respiratory journal*, 53(5), 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- Stockley, R.A., 1999. Neutrophils and Protease/Antiprotease Imbalance. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(5 Pt 2), S49–S52. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.13.
- Uzun, S., Djamin, R. S., Kluytmans, J. A., Mulder, P. G., van't Veer, N. E., Ermens, A. A., Pelle, A. J., Hoogsteden, H. C., Aerts, J. G., & van der Eerden, M. M., 2014. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 2(5), 361–368. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70019-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70019-0)
- Whiston, S.C., Wadulkar, R.D., Ladee, S.S., Poul, B.N., 2019. *A Text Book of Pathophysiology (An Essential Guide for Pharmacy and Other Paramedical Courses)*. Nirali Prakashan.
- ZuWallack, R. L., Mahler, D. A., Reilly, D., Church, N., Emmett, A., Rickard, K., & Knobil, K., 2001. Salmeterol Plus Theophylline Combination Therapy in The Treatment Of COPD. *Chest*, 119(6), 1661–1670. <https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1661>

BAB 5

PATOFISIOLOGI SISTEM GASTROINTESTINAL

Oleh Lusi Indriani

5.1 Struktur Gastrointestinal

Saluran gastrointestinal adalah organ yang bertanggungjawab dalam mencerna bahan makanan, menyerap nutrisi, dan membuang sisa makanan. Keseluruhan sistem diatur oleh hormon, adanya makanan yang masuk melalui mulut akan mengaktifasi kerja hormon, saat makanan masuk ke lambung, hormon berbeda akan mengatifikan sekresi asam, meningkatkan motilitas usus, melepaskan enzim, dan lain-lain (Jangme, C.M.; Wadulkar, R.D; S. Ladde, Shivakumar; Poul, 2019). Saluran gastrointestinal bagian atas terdiri dari esofagus, lambung, duodenum. Saluran bagian bawah termasuk sebagian besar usus halus dan seluruh bagian usus besar.

Organ tambahan lainnya adalah hati, pankreas, kantung empedu, kelenjar saliva, gigi, dan lidah. Nutrisi dari saluran gastrointestinal dikirim ke hati untuk diuraikan, disimpan, atau didistribusikan (Jangme, C.M.; Wadulkar, R.D; S. Ladde, Shivakumar; Poul, 2019). Fungsi digesti dan absorpsi saluran gastrointestinal terdistribusi diantara bagian atas, tengah, dan bawah. Bagian atas yaitu mulut, esofagus, dan lambung merupakan tempat masuknya makanan dan lewatnya makanan, dan berlangsungnya proses pencernaan makanan. Bagian tengah disebut usus halus terdiri dari duodenum, jejunum, dan ileum adalah tempat utama proses digesti dan absorpsi terjadi. Bagian bawah disebut usus besar yaitu sekum, kolon, dan rektum merupakan tempat penyimpanan dan pembuangan sisa makanan (Mattson Porth, 2015).

Dinding saluran pencernaan tersusun atas 4 lapisan dimana lapisan mukosa dalam memproduksi mukus, mensekresi enzim pencernaan, dan mengabsorpsi produk hasil digesti; lapisan bawah

submukosa memiliki pembuluh darah, pembuluh getah bening, dan saraf-saraf yang mengontrol aktivitas sekresi kelenjar mukosa; lapisan serabut otot polos yang melingkar dan memanjang yang mencampur dan mendorong isi usus; dan serosa luar atau lapisan tambahan yang membentuk peritoneum (serosa) atau menempelkan struktur saluran gastrointestinal ke dinding tubuh (Mattson Porth, 2015).

5.2 Fungsi Gastrointestinal

Fungsi gastrointestinal secara umum adalah mengambil nutrisi dan mengubahnya menjadi bentuk yang dapat digunakan oleh tubuh dan membuang sisanya. Proses fisiologis utama yang terjadi pada saluran gastrointestinal adalah digesti, sekresi, motiliti, dan absorpsi (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.2.1 Digesti

Makanan yang masuk melalui mulut merupakan partikel besar yang mengandung makromolekul yang tidak langsung diabsorpsi ke dalam tubuh. Digesti merupakan proses yang mengubah nutrisi dalam makanan menjadi produk yang dapat diabsorpsi oleh sel-sel mukosa. Digesti termasuk proses fisika seperti mengunyah, kontraksi gastrointestinal, yang menghaluskan makanan, mencampurnya dengan sekresi saluran cerna, dan mendorongnya di sepanjang saluran cerna, dan proses kimia seperti enzim pencernaan yang menguraikan komponen dalam makanan (protein, lemak, karbohidrat) menjadi produk yang mudah diabsorpsi (asam amino, asam lemak, polisakarida). Enzim pencernaan dihasilkan oleh kelenjar eksokrin (kelenjar saliva, pankreas, kantung empedu, dan hati) dan dari sel-sel dan kelenjar pada mukosa atau permukaan apikal dari sel-sel epitel tertentu (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.2.2 Sekresi

Selama proses digesti, sejumlah besar cairan disekresi ke dalam lumen saluran gastrointestinal. Sekresi dimulai dari kelenjar eksokrin (kelenjar saliva, pankreas, kantung kemih) dan dari sel-sel epitel melapisi lumen gastrointestinal. Sekitar 2 L intake oral dan 7 L

sekresi (1.5 L saliva, 2.5 L cairan lambung, 0.5 L asam empedu, 1.5 L getah pankreas, dan 1 L sekresi usus). Dari total 9 L ini, sekitar 100 mL berakhir sebagai tinja harian, sisanya diproses kembali (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.2.3 Motilitas

Sekresi dan isi lumen berpindah dari mulut ke anus disertai dengan proses motilitas, akibat kontraksi otot polos yang terkoordinasi. Sel-sel otot polos mengalami potensial membran istirahat pada bagian dalam karena aktivasi pompa dalam membran plasma. Saat sel mengalami depolarisasi, perbedaan potensial ini sementara dihapuskan, menghasilkan sinyal yang menyebabkan (1) kontraksi filamen aktin dan miosin dan (2) mempropagasi sel-sel sekitarnya, menghasilkan respon kontraksi otot yang terkoordinasi. Depolarisasi sel dapat terjadi secara spontan atau sebagai respon terhadap stimulus saraf atau hormon, tergantung pada perbedaan karakteristik spesifik sel (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.2.4 Absorpsi

Hasil proses digesti (asam amino, peptida ukuran kecil, monosakarida, asam lemak) masuk ke dalam tubuh melalui proses absorpsi. Molekul yang diabsorpsi dapat melalui rute transeelular atau antara rute paraseelular lapisan sel-sel epitel intestinal untuk memasuki darah atau sistem limfatik. Perpindahan ini dapat terjadi melalui mekanisme pasif tanpa energi, yaitu mekanisme transport searah gradien konsentrasi, atau transport aktif yang memerlukan energi, yaitu mekanisme transport melawan gradien konsentrasi. Transport pasif dapat terjadi dengan difusi sederhana pada molekul tidak bermuatan yang dapat melewati lapisan lipid membran plasma. Seperti asam lemak rantai pendek yang diabsorpsi pada usus halus. Molekul bermuatan yang tidak dapat melewati membran plasma berdifusi melalui kanal khusus (protein transmembran) pada membran sel-sel epitel.

Air diabsorpsi melalui difusi melalui aquaporin (protein yang membentuk kanal air) pada usus halus. Beberapa molekul yang diabsorpsi melalui difusi terikat pada protein transporter dalam membran plasma yang membantu perpindahan ke dalam sel

(difusi terbantu). Contohnya fruktosa diabsorpsi ke dalam epitel usus halus melalui difusi terbantu melalui tranporter membran GLUT-5. Transport aktif memerlukan energi metabolik. Ada dua jenis transport aktif yaitu primer dan sekunder. Pada transport aktif primer, molekul memecah sendiri *adenosine triphosphate* (ATP), contohnya Na-K-ATPase yang ditemukan pada membran sel epitel intestinal yang mengeluarkan 3 ion Na^+ dari sel yang bertukar dengan 2 ion K^+ yang masuk ke dalam sel yang menyebabkan perbedaan muatan sehingga menghasilkan potensial transmembran (muatan negatif dalam sel). Pada transport aktif sekunder, tranporter tidak dapat memecah ATP, sehingga bergantung pada gradien konsentrasi yang dibentuk pada transport aktif primer. Enzim N-K-ATPase menjaga konsentrasi intraselular Na^+ tetap rendah dan dalam sel epitel bermuatan negatif. Sebagai contoh glukosa diabsorpsi melawan gradien konsentrasi membran sel epitel pada usus halus dengan mekanisme transport aktif sekunder dimana ion Na^+ berikatan dengan SGLT 1 tranporter. Untuk molekul besar seperti protein, mekanisme transport terjadi secara endositosis (masuk ke sel epitel) dan eksositosis (keluar dari sel epitel) (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.2.5 Defensif

Defensif merupakan mekanisme pertahanan terhadap toksin yang secara normal terdapat pada usus besar, dan sel bakteri pada kolon. Terdapat dua mekanisme pertahanan yaitu imunitas adaptif dan imunitas inat. Pada imunitas adaptif, sistem imunitas mukosa atau *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) mengenali isi lumen intestinal melalui mekanisme yang menggunakan sel-sel mieloid dan limfoid. GALT melawan patogen bakteri, virus, dan toksin serta memungkinkan toleransi terhadap zat-zat makanan dan bakteri yang bersifat immunogenik. Pada imunitas inat, mekanisme pertahanan terjadi melalui sekresi cairan seperti produksi asam lambung, elektrolit, dan mukus. Sekresi bahan-bahan tersebut menetralkan dan mengusir bakteri dan makromolekul perusak dan berbahaya, dan kerasnya epitel usus mencegah masuknya bahan tersebut (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.2.6 Regulasi Keseimbangan Cairan dan Elektrolit

Usus halus menerima 8-9 L cairan dan elektrolit per hari dan mengeluarkan 1 L per hari. Sebagian besar cairan diabsorpsi. Karena itu sekresi dan absorpsi berfungsi menjaga keseimbangan. Peningkatan sekresi atau berkurangnya absorpsi menyebabkan diare, yang dapat berakibat fatal karena kehilangan cairan dan elektrolit (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.2.7 Ekskresi

Produk makanan yang tidak dicerna, bakteri, dan logam berat (seperti tembaga dan besi yang diekskresikan oleh empedu) dikeluarkan melalui feses (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.3 Gangguan Gastrointestinal

5.3.1 Gangguan Motilitas

Gangguan motilitas berpengaruh pada seluruh bagian saluran gastrointestinal. Karena motilitas saluran gastrointestinal merupakan hasil kontraksi otot polos dan pengaturan hormon. Contohnya kerusakan otot menyebabkan motilitas yang abnormal, terlihat pada struktur esofagus akibat makanan pedas atau naiknya asam. Kontrol saraf motilitas yang abnormal terlihat pada akalasia esofagus. Gangguan motilitas esofagus menunjukkan karakteristik disfagia dan odinofagia (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

Gangguan motilitas lambung terjadi pada gastroparesis, komplikasi diabetes mellitus, dan dismotilitas akibat pembedahan lambung, akibat reseksi bagian lambung atau vagotomi. Vagotomi memotong serabut yang mempengaruhi sistem saraf yang sama dengan tempat sekresi asam. Hal ini dapat muncul secara klinis sebagai obstruksi saluran parsial atau pengosongan isi lambung yang terlalu cepat ke dalam duodenum, yang mengakibatkan perpindahan cairan dan gejala vasomotor (dumping syndrome). Namun kadang-kadang, pasien mungkin mengalami gejala distensi lambung, mual, rasa cepat kenyang, dan muntah yang menandakan adanya obstruksi saluran lambung parsial. Pada neuropati intrinsik (misal pada diabetes mellitus) pengosongan lambung melambat, mual, muntah, dan konstipasi. Pada usus halus dan kolon, gangguan motilitas terjadi pada *irritable bowel syndrome* (IBS). IBS

ditandai dengan episode nyeri perut berulang, kembung, dan diare bergantian dengan konstipasi tanpa adanya penyebab atau kelainan struktural yang terdeteksi (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.3.2 Gangguan Sekresi

Gangguan sekresi yang diketahui secara klinis melibatkan produksi asam, faktor intrinsik, atau mukus oleh lambung, enzim pencernaan dan bikarbonat oleh pankreas, empedu oleh hati, serta air dan elektrolit oleh usus kecil sebagai respons terhadap sekretagog. Peningkatan sekresi asam lambung atau berkurangnya pertahanan mukosa dapat menjadi predisposisi terjadinya tukak lambung. Ulkus menandakan terjadinya erosi di sepanjang mukosa. Kerusakan akibat asam dapat terjadi dalam bentuk tukak di lambung (tukak lambung) atau di bagian pertama usus halus (tukak duodenum). Luka akibat asam juga dapat terjadi dalam bentuk inflamasi yang lebih menyebar dan terbatas tegas di sepanjang saluran gastrointestinal mulai dari esofagus bagian bawah hingga duodenum (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.3.3 Gangguan Digesti dan Absorpsi

Secara fisiologis digesti dan absorpsi yang bermakna dapat terjadi di sepanjang gastrointestinal. Efektivitas terapi sublingual nitroglicerine pada pasien angina membuktikan efikasi absorpsi sublingual. Namun demikian, masalah yang menonjol fokus pada gangguan digesti dan absorpsi pada usus halus dan kolon serta organ lain (pankreas dan hati) yang sekresinya (enzim pencernaan, bikarbonat, dan asam empedu) penting untuk proses digesti dan absorpsi pada usus halus (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.3.4 Manifestasi Gastrointestinal Penyakit Sistemik

Berbagai macam kondisi dan penyakit sistemik dapat menimbulkan gejala dan tanda pada saluran gastrointestinal. Hal ini termasuk kelainan endokrin yang mengubah kendali fungsi saluran gastrointestinal atau yang merupakan predisposisi penyakit pankreatitis atau tukak lambung; komplikasi diabetes mellitus, termasuk neuropati otonom dan ketoasidosis, kehamilan, gangguan

defisiensi, termasuk defisiensi seng, niasin, dan zat besi, serta sindrom neoplastik, reumatologi, dan lainnya (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.4 Uji Fungsi Gastrointestinal

5.4.1 Barium Contrast x-Ray Films: Gastrointestinal Atas dan Bawah

Dalam pengujian ini, larutan radioaktif dimasukkan ke dalam saluran pencernaan bagian atas atau bawah, dan kemudian gambaran sinar-X diambil untuk memantau perkembangannya. Teknik ini mampu mengidentifikasi posisi dan ukuran struktur gastrointestinal dan segala penghalang yang ada; namun, kemampuannya untuk mengidentifikasi bisul, retakan, atau kanker stadium awal masih buruk (Lazenby, 2011).

5.4.2 Endoskopi

Endoskopi adalah proses dimana alat yang tipis, kaku atau fleksibel dimasukkan ke dalam saluran pencernaan untuk melihat esofagus (esofagoskopi), lambung (gastroskopi), usus kecil bagian atas (duodenoskopi), usus besar (kolonoskopi), atau kolon sigmoid (sigmoidoskopi). Dengan instrumen ini, dinding saluran pencernaan dapat divisualisasikan, memungkinkan identifikasi ulserasi, penyumbatan, dan kelainan lainnya. Alat khusus memungkinkan pengambilan sampel jaringan untuk biopsi dan kultur. Dengan kolonoskopi, praktisi dapat memvisualisasikan seluruh usus besar secara utuh. Karena banyak kanker usus besar berkembang di kolon sigmoid dan karena sigmoidoskopi biasanya dilakukan tanpa anestesi umum, prosedur ini mungkin direkomendasikan untuk skrining pada populasi berisiko rendah (Lazenby, 2011).

Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP)

Kantung empedu dan pankreas merupakan organ aksesori sistem gastrointestinal dan memainkan peran utama dalam produksi dan penyimpanan garam empedu yang diperlukan untuk emulsifikasi lemak. Jika diduga ada masalah pada salah satu organ ini, ERCP akan dilakukan. ERCP mirip dengan endoskopi tetapi fokusnya adalah pada pankreas dan saluran empedu. Pewarna

disuntikkan dan salurannya divisualisasikan. Pengangkatan batu, biopsi, dan sfingterotomi dapat dilakukan dengan prosedur ini (Lazenby, 2011).

5.4.3 Ultrasonografi (USG)

USG adalah prosedur dimana gelombang suara dipantulkan dari jaringan untuk menghasilkan gambar. Ini adalah teknik yang sangat sensitif dan dapat digunakan untuk memvisualisasikan struktur organ perut untuk mengidentifikasi kelainan, abses, batu, dan struktur lainnya (Lazenby, 2011).

5.4.4 Computed Tomography (CT Scan)

Proses dimana komputer mengintegrasikan gambar dari beberapa proyeksi sinar-x untuk menghasilkan gambar penampang yang jelas disebut *computerized tomography*. CT scan digunakan untuk menggambarkan seluruh organ GI dan untuk mengidentifikasi kelainan struktural dan kelainan lainnya (Lazenby, 2011).

5.4.5 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Pencitraan resonansi magnetik (MRI) adalah proses dimana pergeseran sumbu magnet atom sebagai respons terhadap medan elektromagnetik yang diterapkan secara eksternal diubah oleh komputer untuk menghasilkan gambar penampang struktur saluran pencernaan. MRI digunakan secara luas untuk mengidentifikasi kelainan struktural, perubahan aliran darah, dan patensi pembuluh darah (Lazenby, 2011).

5.5 Patofisiologi Gangguan Esofagus

Gangguan utama esofagus berhubungan dengan fungsi motorik: Gangguan peristaltik dan peningkatan tonus sfingter esofagus bagian bawah terlihat pada akalasia esofagus, sedangkan relaksasi sfingter esofagus bagian bawah yang tidak tepat menyebabkan refluks esofagitis (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.5.1 Akalasia Esofagus

Meskipun akalasia bermanifestasi sebagai kelainan motorik pada otot polos esofagus, hal ini sebenarnya disebabkan oleh kerusakan persarafan otot polos pada badan esofagus dan sfingter esofagus bagian bawah. Tonus sfingter esofagus bagian bawah biasanya ditandai dengan kontraksi tonik dengan relaksasi intermiten yang dihasilkan dari refleks saraf. Pada akalasia, otot ini berkontraksi lebih kuat dan tidak berelaksasi dengan baik sebagai respons menelan karena hilangnya sebagian neuron di dinding esofagus. Dengan demikian, akalasia dapat dianggap sebagai kelainan yang disebabkan oleh rusaknya jalur inhibisi sistem saraf enterik esofagus. Selain disfungsi sfingter esofagus bagian bawah, hilangnya peristaltik normal pada badan esofagus sering terlihat pada akalasia. Variasi akalasia juga terdapat pada gerak peristaltik normal yang digantikan oleh kontraksi simultan dengan amplitudo besar atau kecil (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.5.2 Refluks Esofagus

Secara normal, kontraksi tonus sfingter esofagus bawah menghasilkan barrier yang efektif terhadap refluks asam dari lambung ke esofagus. Ini diperkuat oleh gelombang peristaltik dalam respon sementara terhadap relaksasi sfingter esofagus bawah. Efektivitas barrier dapat diubah oleh hilangnya tonus sfingter esofagus bawah, meningkatnya frekuensi relaksasi, hilangnya peristaltik sekunder setelah relaksasi, meningkatnya volume atau tekanan lambung, meningkatkan produksi asam, semuanya dapat menyebabkan refluks, menimbulkan nyeri dan erosi. Refluks yang berulang dapat merusak mukosa, inflamasi, sehingga disebut refluks esofagus. Pepsin dan asam empedu dapat juga mengalami refluks bersama asam sehingga menyebabkan esofagitis. Berulangnya kerusakan mukosa menyebabkan infiltrasi granulosit dan eosinofil, hiperplasia sel-sel basal, dan bahkan menjadi rapuh, ulkus dan eksudat di permukaan mukosa. Perubahan patologik membentuk bekas luka dan ketidakmampuan sfingter, yang cenderung menyebabkan siklus peradangan berulang (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.6 Patofisiologi Gangguan Lambung

5.6.1 Penyakit Asam Peptik

Agen korosif (asam dan pepsin) yang disekresikan oleh lambung memainkan peran penting dalam tukak lambung, tukak duodenum, dan gastritis erosif akut. Infeksi *Helicobacter pylori* dapat menyebabkan penyakit asam peptik melalui perubahan langsung transduksi sinyal pada sel mukosa dan imun, yang dapat meningkatkan sekresi asam dan mengurangi pertahanan mukosa (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

1. Tukak Lambung

Beberapa tukak lambung diyakini berhubungan dengan gangguan pertahanan mukosa, karena kapasitas sekresi asam dan pepsin pada beberapa pasien yang terkena adalah normal atau bahkan di bawah normal. Gangguan motilitas berpengaruh terhadap perkembangan tukak lambung setidaknya dalam tiga cara. Pertama, karena kecenderungan isi duodenum mengalami refluks kembali melalui sfingter pilorus yang tidak kompeten. Asam empedu dalam bahan refluks duodenum bertindak sebagai iritan dan mungkin menyebabkan berkurangnya perlindungan mukosa terhadap penyakit, asam, dan pepsin. Kedua, hal ini mungkin akibat tertundanya pengosongan isi lambung termasuk bahan refluks ke dalam duodenum. Ketiga, hal ini mungkin akibat tertundanya pengosongan lambung dan retensi makanan, menyebabkan peningkatan sekresi gastrin dan produksi asam lambung (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

Iskemia mukosa mungkin berperan dalam perkembangan tukak lambung. Prostaglandin diketahui meningkatkan aliran darah mukosa serta sekresi bikarbonat dan mukus serta merangsang perbaikan dan pembaharuan sel mukosa. Gastritis (radang mukosa lambung) akibat aspirin dan NSAID lainnya, garam empedu, alkohol, atau bahan berbahaya lainnya dapat mempengaruhi pembentukan ulkus dengan (1) melemahkan penghalang yang diciptakan oleh sel-sel epitel atau lendir dan bikarbonat yang disekresikannya atau (2) mengurangi jumlah prostaglandin yang dihasilkan sel-sel epitel yang dapat mengurangi sekresi asam (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

2. Gastritis Erosif Akut

Gastritis erosif akut mencakup peradangan akibat cedera mukosa superfisial, erosi mukosa, atau ulkus dangkal yang disebabkan oleh berbagai macam pengaruh, terutama alkohol, obat-obatan, dan stres. Pada gastritis erosif, mukosa submukosa dan muskularis tidak mengalami penetrasi. Hipersekresi asam, anoksia lambung (misalnya pada syok), perubahan pertahanan alami (terutama berkurangnya sekresi mukus), perubahan epitel, perubahan mediator jaringan (misalnya prostaglandin), penurunan pH intramukosa, dan defisit energi intramukosa diduga sebagai faktor penyebab terjadinya penyakit ini (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

3. Gastritis Atrofi Kronik

Gastritis atrofi kronis adalah sekelompok kondisi heterogen yang ditandai dengan infiltrasi sel inflamasi dengan atrofi mukosa lambung yang menyebabkan kematian sel parietal dan akhirnya hilangnya kelenjar lambung. Kapasitas untuk mensekresi asam lambung semakin berkurang, dan kadar gastrin serum meningkat dalam upaya memulihkan aktivitas sel parietal. Gastritis atrofi dapat merupakan penyakit autoimun murni yang berhubungan dengan produksi autoantibodi terhadap sel parietal, faktor intrinsik, dan gastrin, namun dapat juga disebabkan oleh infeksi *Helicobacter pylori*. Gastritis autoimun dapat berkembang menjadi anemia pernisiiosa, sedangkan gastritis atrofik akibat infeksi *Helicobacter pylori* sangat meningkatkan risiko berkembang menjadi adenokarsinoma lambung. (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

4. Tukak Duodenum

Tukak duodenum disebabkan oleh perubahan respon inflamasi mukosa dan sekresi asam yang berlebihan. Berbagai faktor risiko lainnya, termasuk pola makan, merokok, dan konsumsi alkohol berlebihan, dapat mempengaruhi perkembangan tukak duodenum, meskipun hubungan spesifiknya (misalnya, antara kopi atau makanan pedas dan perkembangan tukak) belum terbukti. Faktor genetik juga berperan, stres psikologis terlibat dalam penyakit ulkus

duodenum, mungkin karena pengaruh otonom pada sekresi asam. Tukak duodenum dikaitkan dengan penurunan risiko berkembangnya adenokarsinoma lambung, mungkin karena infeksi *Helicobacter pylori* kronis merupakan predisposisi kanker pada kondisi gastritis atrofi, dimana sel parietal hilang, sedangkan tukak duodenum disebabkan oleh sekresi asam. Dengan demikian, pasien dengan tukak duodenum kemungkinan besar tidak mengalami atrofi sel parietal (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.6.2 Gastroparesis

Gangguan motilitas lambung diakibatkan oleh perubahan sejumlah fungsi normal lambung. Hal ini termasuk (1) berfungsi sebagai reservoir untuk zat padat dan cairan yang tertelan (misalnya, perubahan yang disebabkan oleh reseksi lambung); (2) mencampur makanan yang dicerna; dan (3) berfungsi sebagai penghalang yang memungkinkan hanya semburan kecil kimus yang tercampur dengan baik di luar sfingter pilorus. Gangguannya berkisar dari obstruksi saluran keluar lambung hingga pengosongan yang terlalu cepat dan biasanya diakibatkan oleh gangguan mekanisme kontraktilitas intrinsik otot polos lambung, sistem saraf enterik, kontrol sistem saraf otonom terhadap fungsi sistem saraf enterik, dan hormon usus.

Gangguan yang mempengaruhi sistem saraf enterik seperti neuropati diabetes melitus dan pembedahan pemotongan dinding lambung atau batang vagal biasanya menyebabkan pengosongan tertunda. Hormon memainkan peran penting dalam pengaturan motilitas gastrointestinal. Misalnya, antibiotik eritromisin dikenali oleh reseptor hormon motilin, sehingga mempengaruhi motilitas gastrointestinal (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.6.3 Mual dan Muntah

Mual merupakan gejala akibat terstimulasinya pusat muntah. Muntah (emesis) adalah pengeluaran isi lambung secara paksa melalui mulut. Muntah adalah kondisi yang umum, biasanya tidak berbahaya, dan kadang-kadang dapat sembuh dengan sendirinya, seringkali dengan penyebab yang jelas. Bila terjadi

bersamaan dengan diare, penyebabnya biasanya keracunan makanan, yaitu akibat konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi bakteri, toksin bakteri, virus atau kadang-kadang protozoa. Migrain, kehamilan, dan konsumsi alkohol atau makanan berlebihan merupakan penyebab banyak kasus lainnya. Jika tidak ada gejala yang menyertai, terutama gejala sistemik, penyebabnya mungkin psikogenik, misalnya bulimia nervosa atau stres. Namun, muntah terkadang disebabkan oleh penyakit yang lebih serius. Vertigo adalah suatu bentuk rasa pusing yang ekstrim dan mengganggu, yang membuat pasien (atau lingkungan di sekitarnya) tampak berputar-putar. Kecuali dalam jangka waktu yang sangat singkat, vertigo menyebabkan muntah (Greene, Russell J.; Harris, 2008).

Pusat muntah di otak terdiri dari dua area yang terletak simetris di medula, yang mengkoordinasikan kontraksi otot. Selain itu, zona pemicu kemoreseptor (chemoreceptor trigger zone/CTZ) mendeteksi rangsangan kimia berbahaya yang tertelan dan dapat distimulasi langsung oleh obat parenteral. Pengaturan sinyal pusat dan aferen melibatkan serotonin pada reseptor 5-HT, dopamin pada reseptor D₂, asetilkolin pada reseptor muskarinik, dan histamin pada reseptor H, sehingga terdapat banyak obat antiemetik yang digunakan (Greene, Russell J.; Harris, 2008):

1. Antagonis spesifik 5-HT: dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron.
2. Antagonis D₂:
 - a. Fenotiazin (klorpromazin, proklorperazin, tietilperazin).
 - b. Butirofenon (droperidol, haloperidol).
 - c. Benzimidazol (Domperidon).
 - d. Benzamida tersubstitusi (trimethobenzamide).
3. Antagonis D₂/5-HT₃: Metoklopramid.
4. Cannabinoid: dronabinol, nabilone.
5. Antimuskarinik: hyoscine (skopolamin).
6. Antihistamin: cinnarizine, cyclizine, dimenhydrinate, meclozine dan promethazine.
7. Kortikosteroid: deksametason.

5.6.4 Gangguan kantung empedu (Kolelitiasis)

Hilangnya motilitas dinding otot kantung empedu akibat penyakit intrinsik dinding otot, perubahan kadar hormon seperti CCK, atau perubahan kontrol saraf dan kontraksi sfingter yang berlebihan, menyebabkan penurunan pengosongan kantung empedu. Akibatnya konsentrasi empedu berlebihan (peningkatan litogenisitas) sehingga rentan terhadap pembentukan batu empedu. Hal ini dapat terjadi akibat penurunan penyerapan air atau perubahan komposisi empedu akibat peningkatan kandungan atau kejenuhan kolesterol (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

Faktor-faktor yang mempengaruhi pembentukan batu empedu diantaranya estrogen, prostaglandin, peningkatan produksi mukus dan glikoprotein oleh epitel kantung empedu, dan kolonisasi atau infeksi bakteri kronis. Estrogen dapat memainkan peran ganda, pertama mempengaruhi komposisi empedu (meningkatkan kolesterol dan saturasinya dalam empedu) tetapi juga mengurangi motilitas kantung empedu). Prostaglandin, yang bersifat protektif pada lambung dengan meningkatkan produksi mukus, sebenarnya dapat berkontribusi terhadap litogenisitas melalui mekanisme yang sama. Oleh karena itu, NSAID yang menghambat produksi prostaglandin seringkali bermanfaat untuk pencegahan batu empedu pada pasien yang memiliki kecenderungan tersebut, mungkin dengan menurunkan produksi mukus (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.7 Patofisiologi Gangguan Usus Halus dan Kolon

5.7.1 Diare

Dari sekian banyak penyebab diare, agen infeksi merupakan penyebab yang paling penting karena penyakit ini menyebabkan penyakit akut, terkadang mengancam jiwa, patogenesisnya relatif dipahami dengan baik dan penyakit ini biasanya dapat diobati. Gejala diare yang disebabkan oleh agen infeksi disebabkan oleh racun yang mengubah sekresi dan penyerapan usus halus, atau invasi langsung ke mukosa. Bakteri penghasil racun non-invasif umumnya merupakan patogen usus halus, sedangkan organisme invasif biasanya terlokalisasi di usus besar. Penyebab infeksi diare dapat berhubungan dengan mekanisme kontrol sekretorik yang

normal. Jadi, selain efek langsungnya pada protein G yang mengendalikan sekresi ion Cl pada saluran epitel usus halus, kolera mengaktifkan sistem saraf enterik untuk menyebabkan sekresi cairan dan elektrolit di usus besar (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.7.2 *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*

Penyakit radang usus (IBD) terdiri dari dua penyakit berbeda: penyakit Crohn (CD) dan kolitis ulserativa (UC). Karena penyakit ini dapat terjadi di sepanjang saluran pencernaan, mulai dari mulut hingga anus, istilah enteritis regional sering digunakan. UC terbatas pada usus besar dan mungkin sulit dibedakan dari CD terbatas pada usus besar, kecuali dengan biopsi. Gejalanya diawali dengan diare episodik ringan atau kronis, secara umum diobati dengan cara yang sama (Greene, Russell J.; Harris, 2008).

Faktor lingkungan yang diketahui berkontribusi terhadap perkembangan CD termasuk mikroorganisme patogen (bakteri dan virus), kumpulan mikroba usus (mikrobiota), faktor makanan, merokok, respon imun yang rusak, dan faktor psikososial. Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa pola aktivitas aspek tertentu dari sistem kekebalan tubuh selama periode neonatal sangat mempengaruhi respon imun pada orang dewasa. Secara khusus, paparan dini terhadap mikrobiota usus mungkin merupakan komponen penting dari patogenesis penyakit radang usus. Kedua bentuk penyakit radang usus ini mempunyai perbedaan karakteristik. Gambaran umum pada penyakit radang usus adalah ulserasi mukosa dan peradangan saluran gastrointestinal, yang pada kenyataannya tidak dapat dibedakan dengan penyakit yang dapat terjadi secara akut selama diare menular invasif. Faktor-faktor lain selain adanya produk gen tertentu, termasuk agen infeksi, perubahan respon imun penjamu, kerusakan usus yang diperantarai oleh imun, faktor psikologis, dan faktor makanan dan lingkungan, dapat berkontribusi pada jalur akhir dari gangguan respon imun (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

5.7.3 Irritable Bowel Syndrome (IBS)

Sindrom iritasi usus besar ditandai dengan perubahan kebiasaan buang air besar disertai nyeri perut tanpa adanya proses patologis organik yang terdeteksi atau motilitas spesifik atau kelainan struktural. Perubahan kebiasaan buang air besar, biasanya bergantian antara diare dan sembelit, merupakan ciri utama sindrom iritasi usus besar. Ciri lainnya adalah sakit perut, yang mungkin disebabkan oleh kejang usus, kembung atau terasa distensi perut. Gas intraluminal dapat disebabkan oleh tertelannya udara, berkurangnya penyerapan gas, dan fermentasi bakteri. Gejala sindrom iritasi usus besar sering terjadi akibat stres. Pada orang normal, kontraksi peristaltik amplitudo tinggi terjadi 6-8 kali per hari. Pada pasien konstipasi dengan sindrom iritasi usus besar, frekuensi kontraksi peristaltik usus dengan amplitudo tinggi berkurang dibandingkan dengan orang normal (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

Pada pasien dengan sindrom iritasi usus besar, distensi usus besar dapat menyebabkan nyeri yang mengindikasikan hiperalgesia visceral. Perubahan keseimbangan sekresi dan penyerapan juga merupakan penyebab potensial. Meskipun tidak ada peradangan usus besar, ada laporan peningkatan masuknya sel-sel inflamasi (limfosit) ke dalam usus besar individu yang terkena serta kerusakan neuron enterik. Mikroba usus yang biasanya menghuni usus halus dan usus besar juga dapat berubah (Mills, Jason C.; Stappenbeck, 2014).

DAFTAR PUSTAKA

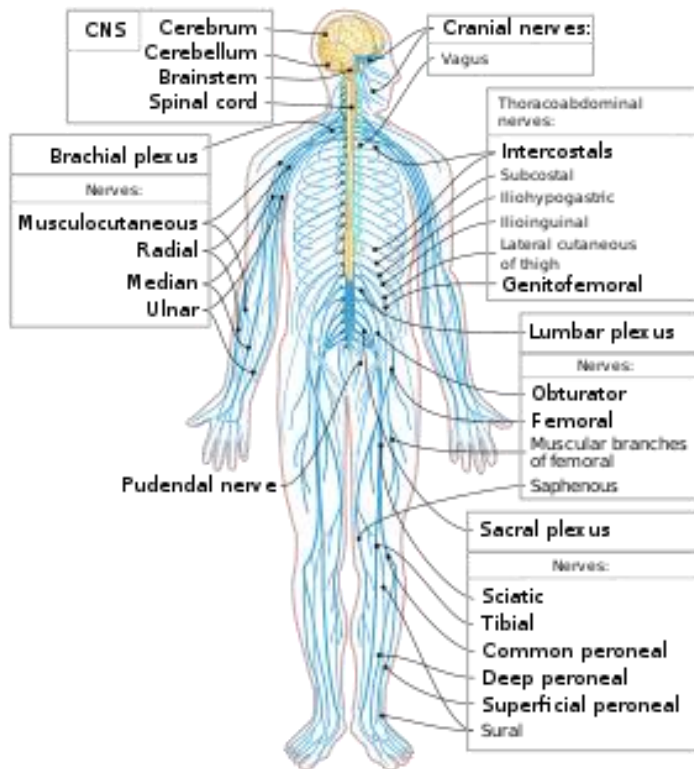
- Greene, Russell J.; Harris, N.D. (2008) *Pathology and Therapeutics for Pharmacists*. 3rd edition. London: Pharmaceutical press.
- Jangme, C.M.; Wadulkar, R.D; S. Ladde, Shivakumar; Poul, B.N. (2019) *Pathophysiology*. 3rd edition. Mumbai: Nirali Prakashan.
- Lazenby, R.B. (2011) *Handbook of Pathophysiology*. 4th edition. Edited by H. Surrena. Philadelphia.
- Mattson Porth, C. (2015) *Essential of Pathophysiology*. 4th edition. Philadelphia: Lisa Mc Allister.
- Mills, Jason C.; Stappenbeck, T. (2014) 'Gastrointestinal Disease', in. United States: McGraw Hill Education, pp. 333–383.

BAB 6

PATOFISIOLOGI SISTEM SARAF

Oleh Herda Ariyani

6.1 Struktur Sistem Saraf

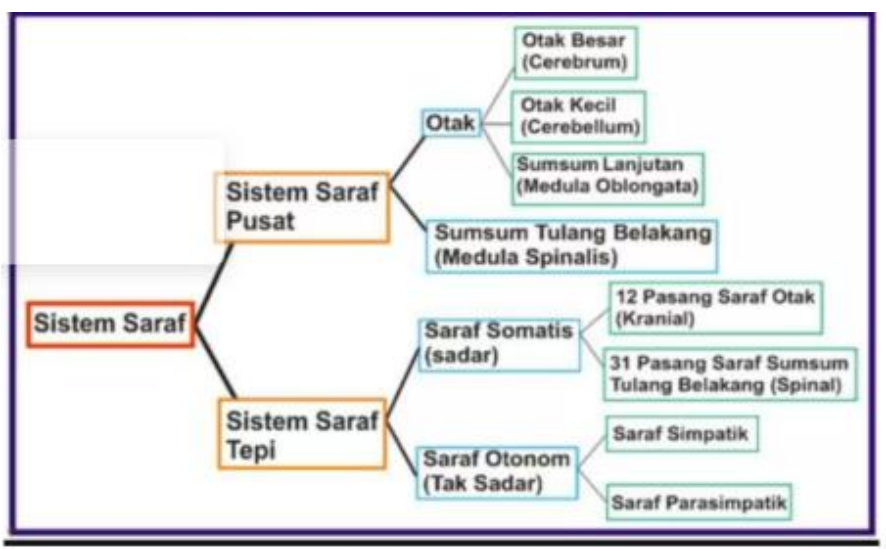


Gambar 6.1. Diagram sistem saraf manusia
Sumber: Wikipedia

Sistem saraf pada vertebrata secara umum dibagi menjadi dua yaitu sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf tepi (SST). SSP terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang. SST utamanya terdiri dari saraf tepi, yang merupakan serat panjang yang menghubungkan SSP ke setiap bagian dari tubuh. SST meliputi saraf

motorik, yang memediasi pergerakan-pergerakan volunter (disadari), sistem saraf otonom, meliputi sistem saraf simpatis, sistem saraf parasimpatis, dan fungsi regulasi (pengaturan) involunter (tanpa disadari) dan sistem saraf enterik (pencernaan), sebuah bagian yang semi-bebas dari sistem saraf yang fungsinya adalah untuk mengontrol sistem pencernaan (Wikipedia).

Sistem saraf dari hewan vertebrata (termasuk manusia) dibagi menjadi sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf tepi (SST) (Kandel dkk, 2000) Sistem saraf pusat (SSP) adalah bagian terbesar, dan termasuk otak dan sumsum tulang belakang. Kavitas tulang belakang mengandung sumsum tulang belakang, sementara kepala mengandung otak. SSP tertutup dan dilindungi oleh meninges, sebuah sistem membran 3 lapis, termasuk lapisan luar berkulit yang kuat, yang disebut dura mater. Otak juga dilindungi oleh tengkorak, dan sumsum tulang belakang oleh vertebra (tulang belakang).

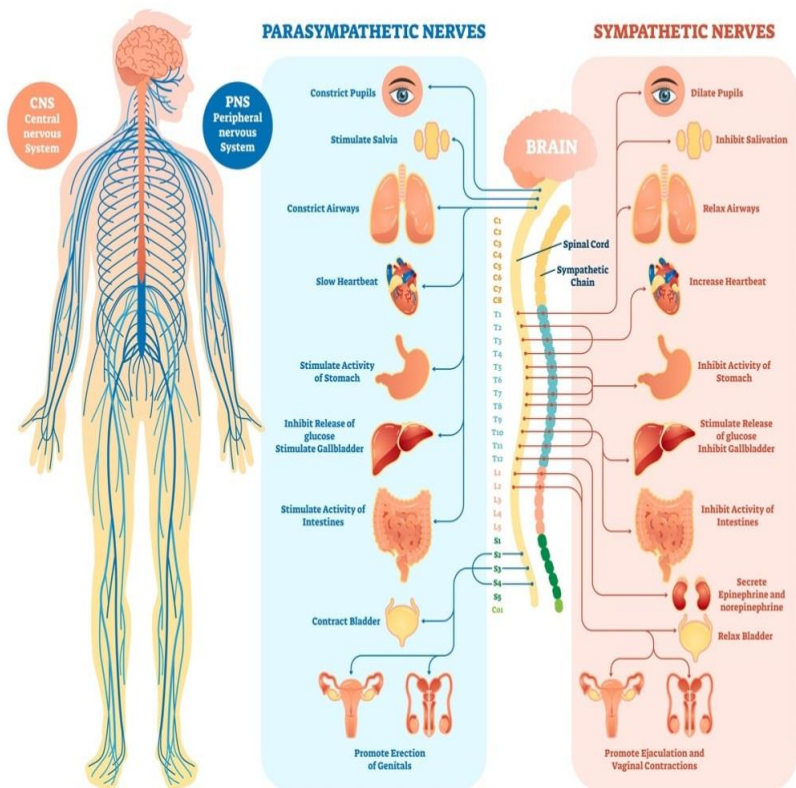


Gambar 6.2. Klasifikasi Sistem Saraf (Sumber : Supriyadi, 2017)

Sistem saraf tepi (SST) adalah terminologi/istilah kolektif untuk struktur sistem saraf yang tidak berada di dalam SSP (Standring, 2005). Kebanyakan mayoritas bundel akson disebut saraf yang dipertimbangkan masuk ke dalam SST, bahkan ketika badan sel dari neuron berada di dalam otak atau spinal cord. SST

dibagi menjadi bagian somatik dan viseral. Bagian somatik terdiri dari saraf yang menginervasi kulit, sendi, dan otot. Badan sel neuron sensorik somatik berada di 'dorsal root ganglion sumsum tulang belakang. Bagian viseral, juga dikenal sebagai sistem saraf otonom, mengandung neuron yang menginervasi organ dalam, pembuluh darah, dan kelenjar. Sistem saraf otonom sendiri terdiri dari 2 bagian sistem saraf simpatis dan sistem saraf parasimpatis. Beberapa penulis juga memasukkan neuron sensorik yang badan selnya ada di perifer (untuk indra seperti pendengaran) sebagai bagian dari SST; namun yang lain mengabaikannya (Hubbard, 1974).

HUMAN NERVOUS SYSTEM



Gambar 6.3. Sistem Saraf Manusia
(Sumber : VectorMine / Shutterstock.com)

Central and Peripheral Nervous System

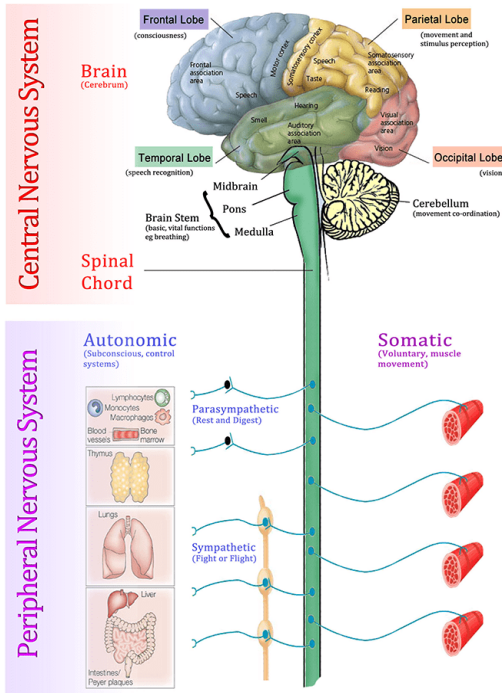


image via <https://climaterewiew.net/>

Gambar 6.4. Sistem Saraf Pusat dan Sistem Saraf Perifer

Studi tentang perubahan fisiologis yang disebabkan oleh proses patologis dikenal sebagai patofisiologi. Perubahan adaptif atau fatal dapat terjadi ketika proses seluler normal terganggu. Sel yang cedera menunjukkan perubahan yang dapat mempengaruhi fungsi tubuh dan menyebabkan penyakit. Sel yang sanggup beradaptasi berbeda dari sel yang cedera dalam hal kemampuan mereka untuk "mengikuti" dan menyesuaikan diri dengan lingkungan yang berubah dan merusak.

Sistem saraf adalah jaringan kompleks saraf dan sel yang membawa pesan ke dan dari otak dan sumsum tulang belakang ke berbagai bagian tubuh. Berfungsinya saraf-saraf ini memastikan

bahwa setiap sistem organ, seperti sistem kardiovaskular, pencernaan, dan kekebalan tubuh, dapat berkomunikasi secara memadai satu sama lain. Sistem saraf meliputi sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf tepi (PNS). SSP terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang, sedangkan PNS terdiri dari sistem saraf somatik dan otonom.

6.2 Fisiologi Otak

Lebih dari 100 juta neuron terdiri darinya, dan secara struktural terbagi menjadi tiga bagian: pusat otak, nukleus dalam otak, dan cortex otak.

1. Pusat inti. Pusat inti terdiri dari stem otak (medulla, pons, dan tengah otak), yang mengatur fungsi tubuh seperti bernafas dan denyut jantung. Cerebellum, yang mengatur pergerakan tubuh, terletak di belakang otak stem. Hipotalamus dan talamus terletak di atas stem otak. Hipotalamus mengatur berbagai aspek emosi, motivasi, respons terhadap stres, makan, minum, dan perilaku seksual, serta mengatur sistem saraf otonom dan sistem endokrin. Ini juga bertanggung jawab untuk menjaga homeostasis.

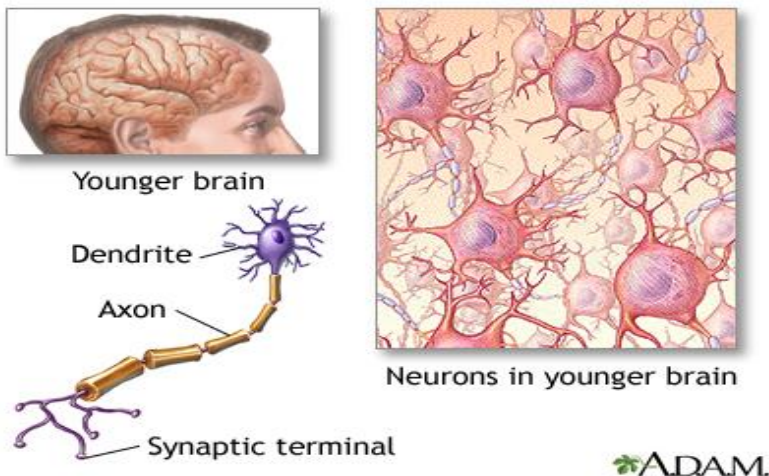
Talamus berfungsi sebagai gardu atau relay untuk informasi sensori menuju otak dan mengatur tidur dan terjaga. Sistem aktivasi retikular (RAS) adalah jalur jaringan saraf pemanjangan yang mengalir dari batang otak menuju sistem limbik dan talamus. RAS mengontrol aktivitas (aktivasi/rangsangan) dan kesadaran (kesadaran/kewaspadaan).

2. Nuklir Mendalam: Nuklir mendalam terdiri dari sistem limbik dan nukleus basal. Sistem limbik bertanggung jawab atas emosi, perilaku, dan memori, sedangkan nukleus basal bertanggung jawab atas pengendalian pergerakan. Penyakit Parkinson dan schizophrenia terkait dengan ketidakmampuan area ini.
3. Cortex cerebrum: Cortex cerebrum adalah lapisan neuron pada permukaan luar otak yang ketebalan 3 mm dan merupakan tempat aktivitas mental yang kompleks. Area

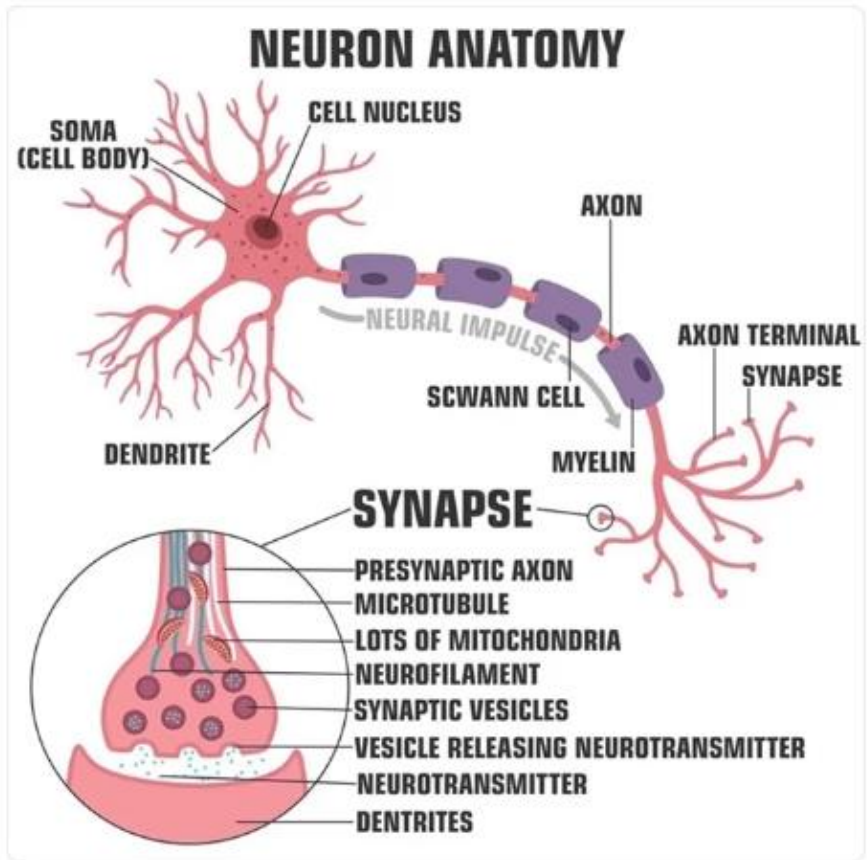
tertentu dari cortex memproses informasi sensori yang masuk ke cerebrum.

Rata-rata, berat otak antara 1,3 hingga 1,4 kg, dengan sekitar 60% otak terdiri dari lemak. 40% sisanya di otak terdiri dari protein, air, karbohidrat, dan garam. Otak dapat dibagi menjadi empat wilayah berbeda: batang otak, otak besar, otak kecil, dan diensefalon. Secara keseluruhan, berbagai area otak ini mengontrol pikiran, memori, emosi, sentuhan, keterampilan motorik, penglihatan, pernapasan, rasa lapar, suhu, dan semua proses lain yang terjadi di dalam tubuh.

Otak terdiri dari materi abu-abu dan putih. Materi abu-abu, yang warnanya lebih gelap dan mengelilingi materi putih, terdiri dari soma neuron, dan badan sel pusat berbentuk bulat. Sebaliknya, materi putih, yang warnanya lebih terang dan terdiri dari bagian dalam otak, terutama terdiri dari akson, batang panjang yang menghubungkan neuron. Materi abu-abu biasanya memproses dan menafsirkan informasi, sedangkan materi putih mengirimkan informasi ke area lain di sistem saraf.



Gambar 6.5. Gambaran Neuron pada Otak Manusia Muda
(Sumber : ADAM, 2023)



Gambar 6.6. Anatomi Neuron
Sumber : ShadeDesign / Shutterstock.com

Sistem saraf mengontrol banyak fungsi tubuh dan pikiran yang rumit dan saling berhubungan. Fungsi motorik, kognitif sensorik, dan otonom semuanya dikoordinasikan dan digerakkan oleh otak dan saraf. Seiring bertambahnya usia, sel-sel saraf mengalami penurunan jumlah dan fasilitas, sehingga menyebabkan penurunan fungsi (ADAM, 2023).

Neuron

Neuron, unit dasar sistem saraf, adalah sel konduktor khusus yang menerima dan mengirimkan impuls saraf elektrokimia antara otak dan seluruh sistem saraf. Neuron terdiri dari badan sel, dendrit,

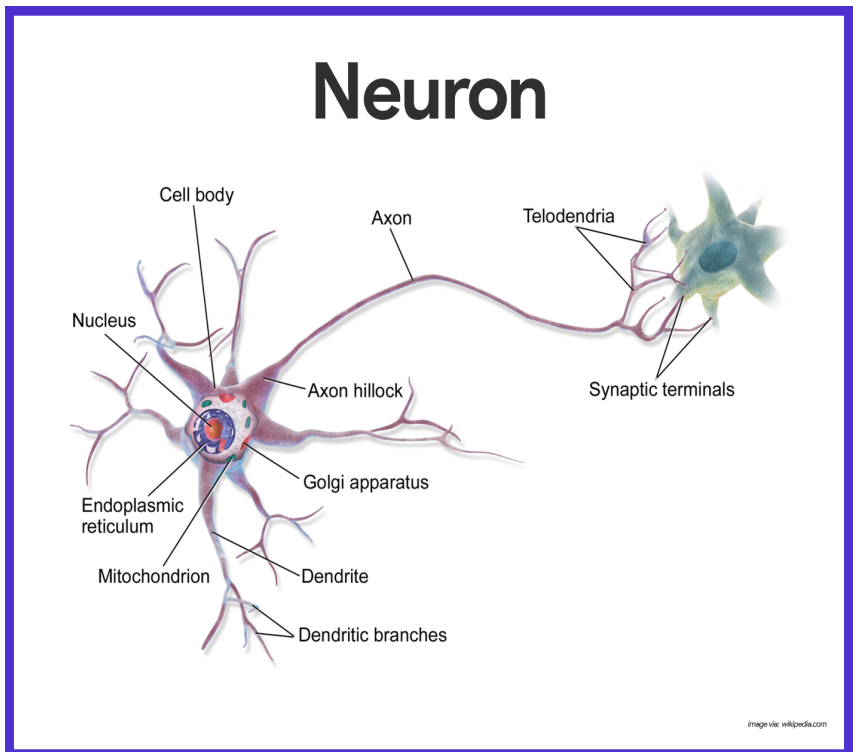
dan akson. Badan sel mengandung nukleus, yang mengontrol aktivitas seluler dan berisi materi genetik.

Dendrit adalah proyeksi bercabang yang memanjang dari badan sel dan menerima sinyal dari neuron lain. Sinyal listrik berjalan melalui proses panjang dan tipis yang dikenal sebagai akson, yang memanjang dari badan sel. Sinyal kimia ini, lebih sering disebut sebagai neurotransmitter, berjalan antar neuron melalui ruang yang dikenal sebagai sinapsis.

Neuron sensorik membawa sinyal dari reseptor sensorik ke otak, sedangkan neuron motorik membawa sinyal dari otak ke saraf, otot, dan kelenjar lain. Neuron kelas ketiga termasuk interneuron. Selubung mielin menyekat neuron dan menyambung sepanjang akson atau dendrit, kecuali pada nodus Ranvier. Mielin, yang terdiri dari lemak dan protein, memberikan perlindungan pada neuron, menyebarkan impuls listrik antar neuron, dan menjaga kekuatan sinyal saat bergerak ke bawah akson (Paharia, 2024).

1. Badan sel. Badan sel adalah pusat metabolisme neuron; ia memiliki inti transparan dengan nukleolus yang mencolok; RE kasar, yang disebut substansi Nissl, dan neurofibril sangat melimpah di badan sel.
2. Proses. Proses seperti lengan, atau serat, panjangnya bervariasi dari mikroskopis hingga 3 hingga 4 kaki; dendron menyampaikan pesan masuk menuju badan sel, sementara akson menghasilkan impuls saraf dan biasanya menghantarkannya keluar dari badan sel.
3. Bukit akson. Neuron mungkin memiliki ratusan dendrit percabangan, tergantung pada tipe neuronnya, namun setiap neuron hanya memiliki satu akson, yang muncul dari daerah badan sel berbentuk kerucut yang disebut bukit akson.
4. Terminal akson. Terminal ini berisi ratusan vesikel kecil, atau kantung membran yang mengandung neurotransmitter.
5. Celah sinaptik. Setiap terminal akson dipisahkan dari neuron berikutnya melalui celah kecil yang disebut celah sinaptik.
6. Selubung mielin. Sebagian besar serabut saraf panjang ditutupi dengan bahan berlemak berwarna keputihan yang

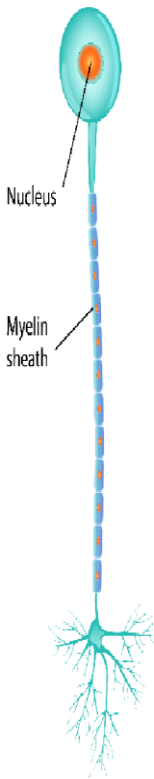
- disebut mielin, yang tampak seperti lilin; mielin melindungi dan mengisolasi serat dan meningkatkan kecepatan transmisi impuls saraf.
7. Nodus Ranvier. Karena selubung mielin dibentuk oleh banyak sel Schwann, maka terdapat celah atau lekukan yang disebut nodus Ranvier.



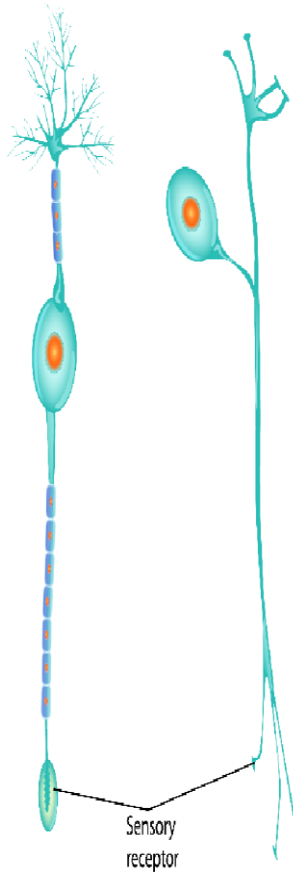
Gambar 6.7. Gambaran Neuron

Types of Neurons

Unipolar



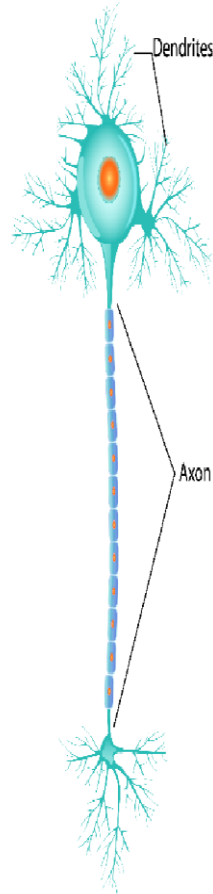
Bipolar



Pseudounipolar



Multipolar



Gambar 6.8. Tipe-tipe Neuron

Klasifikasi fungsional mengelompokkan neuron menurut arah perjalanan impuls saraf relatif terhadap SSP; atas dasar ini, ada neuron sensorik, motorik, dan asosiasi.

1. Neuron sensorik. Neuron yang membawa impuls dari reseptor sensorik ke SSP adalah neuron sensorik, atau aferen; neuron sensorik memberi kita informasi tentang apa yang terjadi baik di dalam maupun di luar tubuh.
2. Neuron motorik. Neuron yang membawa impuls dari SSP ke visera dan/atau otot dan kelenjar adalah neuron motorik atau eferen.
3. Interneuron. Kategori neuron ketiga dikenal sebagai interneuron atau neuron asosiasi; mereka menghubungkan neuron motorik dan sensorik di jalur saraf.
4. Klasifikasi struktural. Klasifikasi struktural didasarkan pada jumlah proses yang memanjang dari badan sel.
5. Neuron multipolar. Jika terdapat beberapa proses, maka neuron tersebut merupakan neuron multipolar; karena semua neuron motorik dan asosiasi bersifat multipolar, ini adalah tipe struktural yang paling umum.
6. Neuron bipolar. Neuron dengan dua proses – akson dan dendrit – disebut neuron bipolar; hal ini jarang terjadi pada orang dewasa, hanya ditemukan di beberapa organ indera khusus, di mana mereka bertindak dalam pemrosesan sensorik sebagai sel reseptor.
7. Neuron unipolar. Neuron unipolar mempunyai proses tunggal yang muncul dari badan sel, namun sangat pendek dan segera terbagi menjadi proses proksimal (pusat) dan distal (perifer). (Belleza, 2024).

Brain Anatomy

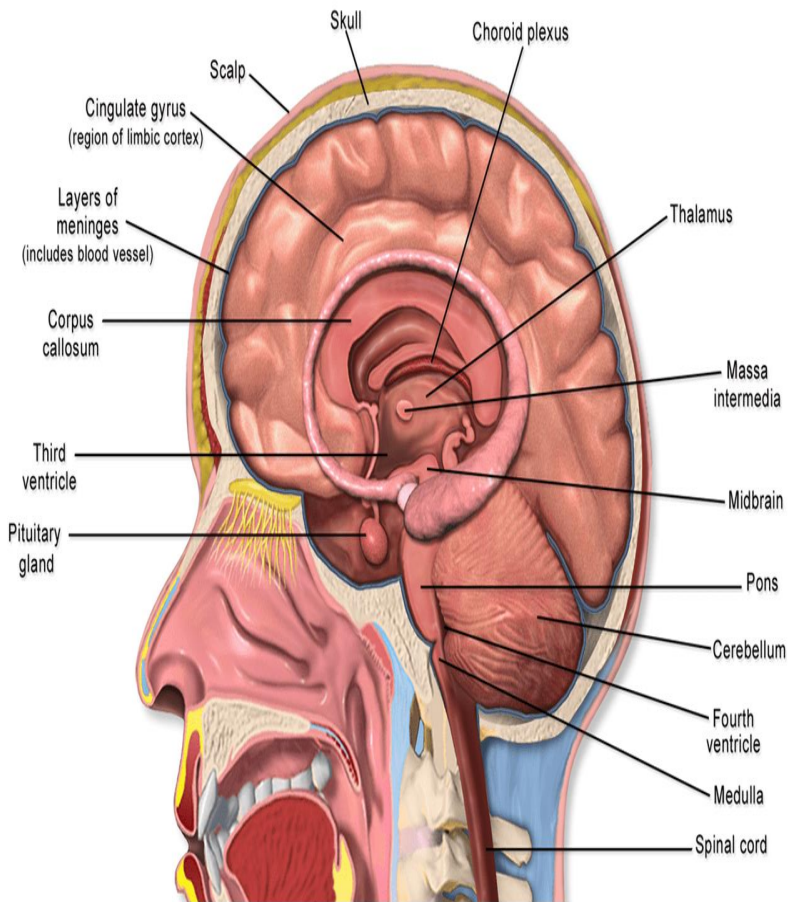


image via: wikipedia.com

Gambar 6.9. Belahan Otak Manusia

Belahan otak yang berpasangan, yang secara kolektif disebut otak besar, adalah bagian otak yang paling unggul, dan secara keseluruhan ukurannya jauh lebih besar dibandingkan gabungan ketiga wilayah otak lainnya.

1. Gyri. Seluruh permukaan belahan otak memperlihatkan tonjolan jaringan yang disebut gyri, dipisahkan oleh alur dangkal yang disebut sulci.
2. Rekahan. Yang lebih sedikit adalah alur jaringan yang lebih dalam yang disebut fisura, yang memisahkan sebagian besar wilayah otak; belahan otak dipisahkan oleh satu celah dalam, yaitu celah memanjang.
3. Lobus. Fisura atau sulkus lain membagi setiap belahan menjadi beberapa lobus, yang diberi nama berdasarkan tulang tengkorak yang terletak di atasnya.
4. Wilayah belahan otak. Setiap belahan otak memiliki tiga wilayah dasar: korteks superfisial materi abu-abu, materi putih internal, dan inti basal.
5. Korteks serebral. Ucapan, ingatan, respons logis dan emosional, serta kesadaran, interpretasi sensasi, dan gerakan sukarela, semuanya merupakan fungsi neuron di korteks serebral.
6. Lobus parietal. Area sensorik somatik primer terletak di lobus parietal di posterior sulkus sentralis; impuls yang datang dari reseptor sensorik tubuh dilokalisasi dan diinterpretasikan di area ini.
7. Lobus oksipital. Area visual terletak di bagian posterior lobus oksipital.
8. Lobus temporal. Daerah pendengaran berada di lobus temporal yang berbatasan dengan sulkus lateral, dan daerah penciuman ditemukan jauh di dalam lobus temporal.
9. Lobus frontal. Area motorik utama, yang memungkinkan kita menggerakkan otot rangka secara sadar, berada di anterior sulkus sentralis di lobus depan.
10. Saluran piramidal. Akson dari neuron motorik ini membentuk saluran motorik volunter utama – saluran kortikospinal atau piramidal, yang turun ke sumsum tulang belakang.

11. Daerah Broca. Area kortikal khusus yang sangat terlibat dalam kemampuan kita untuk berbicara, area Broca, ditemukan di dasar girus presentralis (girus anterior sulkus sentralis).
12. Area bicara. Area bicara terletak di persimpangan lobus temporal, parietal, dan oksipital; area bicara memungkinkan seseorang mengucapkan kata-kata.
13. Materi putih otak. Materi putih serebral yang lebih dalam terdiri dari saluran serat yang membawa impuls ke, dari, dan di dalam korteks.
14. Corpus callosum. Satu saluran serat yang sangat besar, corpus callosum, menghubungkan belahan otak; saluran serat seperti itu disebut komisura.
15. Saluran serat. Saluran serat asosiasi menghubungkan area dalam belahan bumi, dan saluran serat proyeksi menghubungkan otak besar dengan pusat SSP yang lebih rendah.
16. Inti basal. Ada beberapa pulau materi abu-abu, yang disebut inti basal, atau ganglia basal, terkubur jauh di dalam materi putih belahan otak; ini membantu mengatur aktivitas motorik sukarela dengan memodifikasi instruksi yang dikirim ke otot rangka oleh korteks motorik primer.

Diencefalon

Diencephalon, atau interbrain, terletak di atas batang otak dan dikelilingi oleh belahan otak.

1. Talamus. Talamus, yang membungkus ventrikel ketiga otak yang dangkal, merupakan stasiun pemancar impuls sensorik yang diteruskan ke korteks sensorik.
2. Hipotalamus. Hipotalamus membentuk dasar diencephalon; merupakan pusat sistem saraf otonom yang penting karena berperan dalam pengaturan suhu tubuh, keseimbangan air, dan metabolisme; otak juga merupakan pusat dari banyak dorongan dan emosi, dan dengan demikian, otak merupakan bagian penting dari apa yang disebut sistem limbik atau "otak visceral emosional"; hipotalamus juga mengatur kelenjar pituitari dan menghasilkan dua hormon sendiri.

3. Badan mamalia. Badan mamillary, pusat refleks yang terlibat dalam penciuman (indera penciuman), menonjol dari dasar hipotalamus di posterior kelenjar pituitari.
4. Epithalamus. Epithalamus membentuk atap ventrikel ketiga; bagian penting dari epithalamus adalah badan pineal (bagian dari sistem endokrin) dan pleksus koroid ventrikel ketiga, yang membentuk cairan serebrospinal.

Batang otak

Batang otak berdiameter sebesar ibu jari dan panjangnya kira-kira 3 inci.

1. Struktur. Strukturnya adalah otak tengah, pons, dan medula oblongata.
2. Otak tengah. Otak tengah terbentang dari badan mammillary hingga pons di bagian inferior; itu terdiri dari dua saluran serat yang menonjol, tangkai otak, yang menyampaikan impuls turun dan naik.
3. Corpora quadrigemina. Terletak di punggung terdapat empat tonjolan bulat yang disebut corpora quadrigemina karena mengingatkan beberapa ahli anatomi pada dua pasang anak kembar; inti yang menonjol ini adalah pusat refleks yang terlibat dalam penglihatan dan pendengaran.
4. Pons. Pons adalah struktur bulat yang menonjol tepat di bawah otak tengah, dan area batang otak ini sebagian besar berupa saluran serat; Namun, ia memiliki inti penting yang terlibat dalam pengendalian pernapasan.
5. Medulla oblongata. Medulla oblongata adalah bagian paling inferior dari batang otak; mengandung inti yang mengatur aktivitas vital visceral; itu berisi pusat-pusat yang mengontrol detak jantung, tekanan darah, pernapasan, menelan, dan muntah.
6. Formasi retikuler. Di sepanjang batang otak terdapat massa materi abu-abu yang menyebar, formasi retikuler; neuron formasi retikuler terlibat dalam kontrol motorik organ visceral; sekelompok khusus neuron formasi reticular, sistem pengaktifan reticular (RAS), berperan dalam kesadaran dan siklus bangun/tidur.

Otak kecil

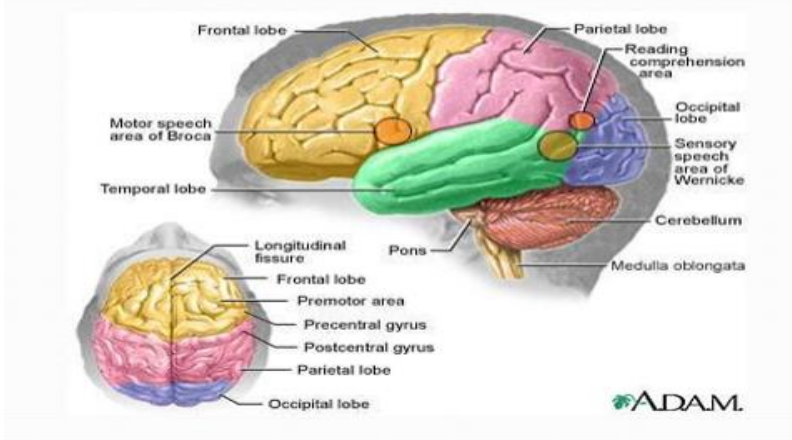
Otak kecil yang besar seperti kembang kol menonjol ke arah punggung dari bawah lobus oksipital otak besar.

1. Struktur. Seperti otak besar. otak kecil memiliki dua belahan dan permukaan yang berbelit-belit; ia juga memiliki korteks luar yang terdiri dari materi abu-abu dan wilayah dalam materi putih.
2. Fungsi. Otak kecil menyediakan waktu yang tepat untuk aktivitas otot rangka dan mengontrol keseimbangan dan keseimbangan kita.
3. Cakupan. Serabut mencapai otak kecil dari alat keseimbangan telinga bagian dalam, mata, proprioceptor otot rangka dan tendon, dan banyak area lainnya.

Perlindungan Sistem Saraf Pusat

Jaringan saraf sangat lembut dan halus, dan neuron-neuron yang tidak tergantung akan terluka bahkan oleh tekanan sekecil apa pun, sehingga alam telah berusaha melindungi otak dan sumsum tulang belakang dengan memasukkannya ke dalam tulang (tengkorak dan tulang belakang), selaput (meningen), dan bantalan encer (cairan serebrospinal). Tiga membran jaringan ikat yang menutupi dan melindungi struktur SSP adalah meningen.

Anatomi otak



Gambar 6.10. Anatomi Otak

6.3 Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf tubuh dibagi menjadi sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi berdasarkan bentuk dan fungsinya. Sistem saraf pusat juga dapat memproduksi hormone dan memungkinkan sel dan organ berkomunikasi satu sama lain.

1. Otak: Otak berada di dalam rongga kepala yang terlindung oleh cranium, tulang tengkorak, selaput otak, dan cairan serebrospinal. Selaput otak terdiri dari tiga lapisan yang melindungi otak. Piameter, arachnoid, dan durameter adalah ketiga lapisan tersebut dari luar ke dalam. Bagian utama otak adalah enam:

- a. Otak besar (serebrum)

Otak besar bertanggung jawab atas semua aktivitas mental, termasuk kepandaian (intelegenssi), ingatan (memori), kesadaran, dan pertimbangan. Otak besar merupakan sumber dari semua tindakan atau gerakan yang sadar atau sesuai dengan kehendak (Anonim, 2009b).

Serebrum terdiri dari dua belahan, atau hemisfer, masing-masing dengan empat lobus: lobus frontalis, oksipitalis, temporalis, dan parietalis.

- 1) Lobus temporalis

Lobus frontalis mengumpulkan data dari seluruh otak dan menggunakannya untuk membuat rencana dan perilaku. Perilaku, pemikiran yang kompleks, dan membuat keputusan moral ditanggung oleh lobus frontalis.

- 2) Lobus pulmonalis

Lobus posterior konteks serebrum disebut lobus oksipitalis. Lobus ini terletak di atas fisura parieto-oksipitalis, yang memisahkan lobus parietalis dari serebelum. Lobus ini berfungsi sebagai pusat asosiasi visual utama. Retina mata mengirimkan informasi ke lobus ini.

- 3) Lobus temporalis

Bagian konteks serebrum yang berjalan ke bawah dari fisura lateralis dan ke sebelah posterior dari

fisura parieto-oksipitalis termasuk dalam lobus temporalis. Daerah asosiasi utama untuk informasi auditorik adalah lobus temporalis, yang juga digunakan dalam interpretasi baru serta penyimpanan ingatan.

- 4) Lobus parietalis: Daerah konteks di belakang sulkus sentralis di atas fisura lateralis dan menuju fisura parieto-oksipitalis. Menurut Corwin (2000), lobus ini merupakan area otak yang paling penting untuk pendengaran dan rasa raba (pusat sentuhan).
- b. Otak serebelum
Jembatan Varol terletak di bagian bawah serebelum, yang berfungsi sebagai pusat posisi tubuh, keseimbangan, dan koordinasi gerak otot (Anonim, 2009b). Menurut Corwin (2000), gerakan cepat yang berulang seperti mengetik, bermain piano, dan mengendarai sepeda dikontrol oleh serebelum.
- c. Otak depan (diensefalon)
Otak depan terdiri atas thalamus dan hipotalamus. Semua sensasi datang, kecuali bau, diterima oleh thalamus, dan kemudian ditransfer ke konteks serebrum. Menurut Corwin (2000), thalamus juga merupakan bagian dari RAS, yang merupakan singkatan dari "sistem pengaktifan reticular" atau "sistem pengaktifan reticular". Kelompok neuron yang luas ini sangat penting untuk membuat seseorang terjaga. Dasar diensefalon terdiri dari hipotalamus. Hipotalamus bertugas menjaga homeostasis. Hipotalamus menggabungkan dan mengarahkan suhu, rasa lapar, aktivitas susunan saraf otonom, dan status emosi.
- d. Otak tengah (mesensefalon) : Lobus optikus merupakan bagian terbesar otak tengah, yang mengatur gerakan refleks mata. Otak tengah juga mengatur kesadaran, kedudukan tubuh, dan gerakan (Anonim, 2009).
- e. Jembatan Varol, juga dikenal sebagai Pons Varolii
Pons Varolii menghubungkan otak besar dan kecil. Itu

juga berfungsi untuk menghantarkan implus otot kiri dan kanan.

- f. Medulla oblongata: Lanjutan otak yang menghubungkan otak dengan sumsum tulang belakang. Medulla oblongata mengontrol pusat pernapasan, pelebaran dan penyempitan pembuluh darah, menelan, bersin, bersendawa, batuk, muntah, dan gerak menelan (Anonim, 2009).
2. Sumsum Tulang Belakang: Sumsum tulang belakang, juga dikenal sebagai medulla spinalis, terletak di dalam tulang belakang, menonjol sebagai sayap punggung (tanduk dorsal) dan sayap perut (tanduk ventral). Meskipun materi otak dan sumsum tulang belakang mirip, strukturnya berbeda. Menurut Anonim (2009), sumsum tulang belakang memiliki bagian dalam berwarna putih dan bagian dalam berwarna kelabu, seperti sayap kupu-kupu. Di sisi lain, korteks, atau kulit luar otak, memiliki bagian dalam berwarna kelabu dan bagian luar berwarna putih. Saraf meneruskan impuls ke otak dan mengontrol gerakan refleks di sumsum tulang belakang. Impuls sensorik, atau rangsangan, yang mengenai organ reseptor, mengalir ke sumsum tulang belakang melalui tanduk dorsal dan menjadi impuls motorik. Selanjutnya, impuls keluar dari sumsum tulang belakang melalui tanduk ventral menuju efektor. Pada tanduk dorsal terdapat asosiasi konektor, yang akan menerima impuls dari sel saraf sensorik dan mengirimkannya ke sel saraf motorik (Anonim, 2009).

6.3.1 Obat Sistem Saraf Pusat (SSP)

Obat-obatan stimulan sistem saraf pusat (SSP) termasuk pirasetam, neurotam, alprazolam, penitoin, paracetamol, Analsik, Noocephal, Encebion, Neurocet, Alganak, Pamol, Kalmeco, Meticobal, meloksikam, Aspilet, dan Merflam, yang digunakan untuk pengobatan pasien stroke (Sunardi, 2008). Obat yang bekerja pada susunan saraf pusat merangsang atau menghambat aktivitas susunan saraf pusat secara umum atau khusus, tetapi beberapa obat merangsang satu bagian saraf pusat dan merangsang bagian lain,

seperti psikotropika. Ansiolitik adalah salah satu jenis obat yang digunakan pasien.

1. Subkelas terapi obat sistem saraf pusat (SSP): Menurut MIMS edisi 8 tahun 2008/2009, ada 15 subkelas terapi obat SSP, termasuk ansiolitik, hipnotik dan sedativa, antidepresan, antipsikosis, antikonvulsan, obat SSP golongan lain dan ADHD, obat penyakit neurogeneratif, antiparkinson, antivertigo, analgesik (opiat dan non opiat), antipiretik, dan obat antiinflamasi non steroid (QAINS). Pasien menerima obat golongan ansiolitik untuk membantu mereka tenang dan menghilangkan kecemasan. Pasien membutuhkan tidur dan seringkali mengalami kesulitan tidur karena rasa sakit dan cemas yang menyerang. Untuk nyeri otot, analgesik non oploid seperti parasetamol dan asetosal (serta AINS lainnya) dapat digunakan. Sakit kepala, nyeri otot rangka, dismenore, dan demam dapat diobati dengan asetosal. Karena sifat antiplateletnya, asetosal semakin banyak digunakan. Parasetamol lebih disukai daripada asetosal karena kurang mengiritasi lambung (Anonim, 2000).

Perlindungan otak di sekitar area iskemik masih dalam proses penelitian. Untuk tujuan ini, beberapa obat telah digunakan, tetapi hasilnya belum jelas benar karena banyak penyebab kematian neuronal. Untuk tujuan ini, sering digunakan kombinasi beberapa neuroprotektan, seperti pirasetam, sitikolin, kortikosteroid, dan pembatas channel kalsium.

2. Melindungi fungsi sistem saraf pusat (SSP)
 - a. Pirasetan: Pirasetan adalah turunan *neurotransmitter gamma aminobutyric acid* (GABA), yang memiliki efek fisiologis yang beragam. Pirasetan mengatur transmisi neuron pada kisaran sistem transmitter, termasuk sistem kolinergik dan glutaminergik. Pada level vaskuler, mengurangi edhesi eritosit endothelium vaskuler, mencegah vasospasme, dan mempermudah mikrosirkulasi. Percobaan dengan pirasetan pada 927

pasien dilakukan 12 jam setelah serangan. Hasil CT scan menunjukkan manfaatnya. Pasien dengan disfungsi hati atau kerusakan ginjal yang parah tidak boleh menerima pirasetan (Orgogozo,1999).

- b. Antiepilepsi: Antiepilepsi mencegah kejang, melindungi fungsi neuronal selama stroke akut. Fenitoin, lamotrigine, dan topiramate adalah obat yang umum digunakan karena mereka menghambat aktivitas neurotransmitter ekstatik (Adams, Zoppo, Goldstein, 2005).

Pasien yang mengalami stroke pendarahan intraserebral dapat menerima profilaksi antiepilepsi dengan dosis titrasi 14-23mg/dl selama satu bulan. Dosis dikurangi jika tidak ada kejang (Setyopranoto,2008).

3. Mekanisme dan pendekatan yang digunakan untuk melindungi sel neuron di Sistem Saraf Pusat (SSP/CNS) dari kerusakan dan degenerasi adalah beberapa contoh obat SSP Neuroproteksi. Mempertahankan kemungkinan tertinggi keutuhan interaksi seluler di otak untuk menyebabkan fungsi neuronal yang tidak terganggu adalah tujuan neuroproteksi.

6.3.2 Patofisiologi Kejang dan Perubahan Susunan Saraf Pusat

Ada dua jenis kejang yang dapat terjadi pada pasien dengan eklampsia: kejang motorik fokus atau kejang tonik klonik umum. Sampai saat ini, patogen kejang eklampsia masih belum sepenuhnya dipahami dan masih menjadi subjek penelitian yang luas. Akibatnya, banyak teori dan dugaan telah muncul. Vasospasme serebral, edema serebral, iskemia serebral, hemoragi petekial, transfer ion antara sel intraselular dan ekstraselular otak, nekrosis, kongesti, hemoragi periportal hati, dan perubahan ginjal seperti pembengkakan endotel glomerulus, proliferasi mesangial, dan penyempitan lumen kapiler glomeruli adalah beberapa penyebab kejang eklampsia. Pemeriksaan tambahan seperti CT-scan magnetic resonance

imaging (MRI) dan foto ronsen dapat dilakukan untuk memastikan kondisi neuropatologik yang menyebabkan atau memicu kejang.

Edema serebral dan hipertensi ensefalopati adalah hasil klinis terpenting sebagai penyebab kejang pada eclampsia. Molekul seperti neurokinin B, sitokin-sitokin inflamasi, endotelin, dan aktivator plasminogen jaringan dilepaskan saat iskemia uteroplasenta terjadi. Molekul-molekul ini mengubah eksitabilitas neuron, transmisi sinaptik, dan survival neuron selain menstimulasi eksitasi reseptor neuron.

Edema Serebri

Dengan peningkatan tekanan darah yang cepat (tiba-tiba), pembuluh darah serebral berdilatasi, sawar darah otak terganggu, dan autoregulasi terganggu, edema dan hiperperfusi adalah perubahan serebrovaskular utama yang terjadi selama eclampsia, yang mirip dengan hipertensi ensefalopati.

Kejang pada eclampsia dapat terjadi karena edema serebri yang difus. Eklampsia dapat menyebabkan edema sitotoksik dan vasogenik. Edema vasogenik terjadi ketika permeabilitas serebrovaskular meningkat karena kerusakan sawar darah otak, sehingga konstituen plasma dapat masuk ke otak dan terjadi ekspansi ruang ekstraselular. Edema sitotoksik terjadi ketika astrosit (sel-sel otak) membengkak melebihi ruang ekstraselular sedangkan sawar darah otak tetap intact. Dalam kasus edema vasogenik, ruang tengkorak yang tertutup terisi air dalam otak, yang menyebabkan kompresi otak dan gejala neurologi klasik seperti nyeri kepala, mual, muntah, buta kortikal, dan kejang. Edema otak dapat mengubah bentuk otak dan mengurangi perfusi, yang dapat menyebabkan infark atau herniasi, yang merupakan akibat tersering dari eclampsia. Untuk alasan bahwa eclampsia hampir tidak pernah menyebabkan sekuele neurologik, edema vasogenik reversibel adalah yang paling umum.

Mikroiskemik menyebabkan edema serebri, yang merusak sawar darah otak. Kerusakan endotel, reaktivitas simpatetik yang berlebihan, ketidakseimbangan antara

vasokonstriktor dan vasodilator, atau kekurangan prostaglandin, adalah penyebabnya. Vasospasme dan dilatasi yang kuat, atau dilatasi kekuatan, adalah dua keadaan teoritis yang mendasari perkembangan edema fokal serebri.

Teori vasospasme mengatakan peningkatan tekanan darah tiba-tiba menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah arteri karena regulasi serebral yang berlebihan. Iskemik lokal, ekstrasvasi protein, nekrosis arterial, kerusakan sawar darah otak, edema sitotoksik, dan kerusakan mikroiskemik susunan saraf pusat adalah semua hasil vasospasme. Menurut teori kekuatan dilatasi, vasodilatasi yang berlebihan, pembukaan jalur yang ketat, dan kerusakan sawar darah otak karena kerusakan edotel disebabkan oleh peningkatan tekanan darah yang berlebihan (ektrim). Hal ini menyebabkan udem vasogenic, yang dapat menyebar ke seluruh otak dan menyebabkan kejang.

Hipertensi Ensefalopati

Sebagian besar pasien yang mengalami preeklampsia berat eclampsia menunjukkan gejala neurologis seperti nyeri kepala, gangguan penglihatan, buta kortikal, kejang, dan penurunan kesadaran. Ensefalopati hipertensi dan deformitas neurologis ini sama. Vasospasme adalah kondisi yang mendasari hipertensi ensefalopati dan berkontribusi pada perkembangan edema serebri, menurut penelitian yang melakukan angiografi pada pasien eclampsia dan melihat arteri secara langsung pada tikus, kucing, dan kera dengan hipertensi.

Dalam kasus hipertensi ensefalopati, edema otak vasogenic disebabkan oleh peningkatan tekanan hidrostatik darah patologis yang meningkatkan permeabilitas sawar darah otak dan/atau fluks air ke otak. Pada otak yang intak, Endotel yang membentuk sawar darah sangat berbeda karena memiliki konduktifitas hidraulik yang sangat rendah dan secara esensial tidak ionic. Konfigurasi khusus ini mengurangi dampak tekanan hidrostatik pada filtrasi kapiler dan melindungi dari edema vasogenic. Namun, peningkatan tekanan darah akut dapat menyebabkan kerusakan sel endotel, peningkatan permeabilitas

sawar darah otak, dan edema vasogenic, jika autoregulasi hilang atau terganggu.

Salah satu mekanisme utama yang bertanggung jawab atas ensefalopati dan eklampsia, yang merupakan komplikasi neurologis dari hipertensi, adalah edema vasogenic yang dikenal sebagai edema otak hidrostatis. Sebagian besar pasien eklampsia menunjukkan edema vasogenic pada imaging serebri, menunjukkan bahwa hipertensi ensefalopati memainkan peran penting dalam pembentukan kejang eklamptik. Dalam eklampsia, hipertensi ensefalopati merupakan contoh dari berbagai anomali sistem saraf pusat, menurut penemuan imaging serebri. Pasien dengan hipertensi, eklampsia, dan hipertensi sering mengalami kegagalan autoregulasi aliran darah otak yang normal.

Kerusakan/Disfungsi Endotel

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Schwartz RB et al. terhadap 28 pasien dengan simptom neurologis yang mengalami preeklampsia atau eklampsia, ditemukan bahwa edema otak yang terlihat pada MRI pada pasien ini tidak terkait dengan tingkat hipertensi. Sebaliknya, edema otak ini dikaitkan dengan abnormalitas penanda kerusakan endotel. Selain kelainan morfologi eritrosit, pasien ini menunjukkan peningkatan kadar laktat dehidrogenase (LDH). Kedua hal tersebut menunjukkan sifat mikroangiopatik hemolitik yang terkait dengan kerusakan endotel.

Eritrosit seperti skistosit dan mikrosferosit serta pelepasan LDH eritrosit menuju serum akan terjadi jika dinding endotel tidak teratur. Pasien preeklampsia dan eklampsia juga menunjukkan penanda disfungsi endotel yang lebih spesifik. Fibronectin, tissue plasminogen activator, trombospondin, endotelin-1, dan faktor von Willebrand adalah beberapa penanda. Pada pasien yang memiliki risiko hipertensi ensefalopati progresif, seperti mengalami nyeri kepala yang parah bersama dengan gejala neurologis lainnya, pengukuran penanda-penanda khusus ini berguna untuk menilai integritas endotel.

Dalam kasus preeklampsia dan eklampsia, disfungsi endotel adalah faktor utama dalam patofisiologi dan patogenesis kelainan berbagai organ yang terjadi. Penyebab disfungsi endotel mungkin berasal dari sirkulasi racun endotel atau antibodi terhadap endotel. Beberapa peneliti menemukan bahwa hipertensi dan kerusakan endotel menyebabkan edema hidrostatik—jenis edema vasogenik tertentu yang ditunjukkan oleh kebocoran serum melalui dinding kapiler menuju intersisial otak. Edema hidrostatik/vasogenik ini biasanya terjadi pada ensefalopati hipertensi.

Gangguan pada Sistem Saraf Pusat

Penyakit Alzheimer : Penyakit yang merusak dan menimbulkan kelumpuhan • Terjadi pada Orang usia > 65 th. Pengurangan NT asetilkolin yang berlebihan, menyebabkan Demensia berat. Etiologi, belum pasti, bisa disebabkan oleh Virus, autoimun, keracunan aluminium, Sindrom down, Gangguan vaskuler, Nutrisi, Keganasan, depresi Tahap awal masih dapat ‘mandiri’. Terkadang kemampuan hilang untuk menyelesaikan masalah, mengatasi keadaan kompleks, emosi labil, pelupa, apati, hilangnya ingatan yg baru. Tahap Lanjut; tingkah laku aneh, kacau, cenderung mengembara, mempunyai dorongan tiba-tiba untuk melakukan kekerasan. Memburuk; 3-10 tahun kemudian, pasien tidak bisa; BAB, BAK, mengurus keperluan sehari, dan tidak mengenali anggota keluarga.

Terapi ; terhadap pasien dan keluarga, umumnya Obat penenang dan antidepresan.

MIASTENIA GRAVIS : Merupakan kelemahan otot yg parah, gabungan antara cepatnya terjaid kelelahan otot-otot volunter dan lambatnya pemulihan. Penyebab; produksi neuromaskular terganggu dimana jumlah asetilkolin berkurang

Gejala; • Miastenia gravis okular • Menyerang otot-otot okular • Sangat ringan • Miastenia gravis umum • Ringan, mengenai mata, otot rangka kecuali saluran nafas. Respon obat baik • Sedang, mengenai otot rangka dan bulbar terkena menyeluruh; disartria, disfagia, sukar mengunyah, aktivitas pasien terbatas

Diagnosis ; riwayat penyakit pasien dan pemeriksaan fisik Tes tensilon Terapi ; Tidur $\pm$ 10 jam, sering kerja dengan istirahat, hindari faktor-faktor pencetus. Obat ; antikolinergik (neostigmin, piridostigmin, kombinasi dengan kortikosteroid)

• **PARKINSON** : Yaitu penyakit yang ditandai dengan gemetar / 'palsy' akibat ketidakseimbangan Ach dan dopamin di ekstrapiramidal otak. Penyebab; degenerasi sel-sel saraf dopaminerg shg produksi dopamin berkurang dan Ach berkuasa. Dopamin dan Ach bersifat antagonist, Dopamin (bersama dgn GABA) umumnya sebagai penghambat dan Ach (bersama dgn glutamat) sebagai pemacu aktivitas motorik dan striatum. Beberapa penyebab lain ; obat-obatan (reserin, metoklorpopamid, fenotiazin, butirofenon, tumor, infark, infeksi, redisposisi gen

Gejala pokok ; • Bradikinesia (lambat untuk memulai gerakan)/ akinesia (kemampuan menurun untuk memulai gerakan baru), • rigiditas (kekakuan) otot, • resting tremor, dan • abnormalitas sikap tubuh dan berjalan

Manifestasi klinis lainnya; • tremor hebat, pasien lelah, terganggunya emosi, perhatian pada tremornya sendiri • Mikrografia; tulisan kecil, tidak teratur dan tidak dapat dibaca • Gangguan sikap tubuh dan cara berjalan; pasien bungkuk waktu berdiri sehingga dagunya akan lebih ke depan, pasien berjalan dgn menyeret kakinya, tergesa-gesa, langkah makin cepat sehingga mudah tersandung • Terapi ; • Dopaminergik (levodopa, bromokriptin,) • Antihistamin dan antikolinergik • Amantadin

• **HIDROSEFALUS** : Cairan otak yg meningkat dalam ruang tengkorak • Dibagi atas **Hidrosefalus nonkomunikans** : Cairan dari ventrikel ke ruang subaraknoid, Timbul segera setelah lahir. Etiologi; penyempitan akueduktus sylvii kongenital • Tekanan otak meningkat, kepala membesar. Pada org dewasa etiologinya adalah tumor. **Hidrosefalus komonikans**, Pleksus koroideus neonatus berkembang sangat pesat sehingga cairan yg dibentuk lebih banyak dari pada yg diabsorpsi. Cairan tertimbun dalam ventrikel dan di luar otak shg kepala

membesar sehingga otak rusak berat. Etiologi; akibat meningitis, dan iritasi (sumbatan dan jar parut)

Penyebab;

- a. Cairan yang dibentuk lebih banyak dipleksuscoroideus
- b. Absorsi tidak adekuat
- c. Abstruksialirankeluar
- d. Terapi
- e. Pemasangan kateter ventrikulo jagular (alihkan cairan otak kesistem ekstakranial)

• **EPILEPSI** : gangguan SSP dimana terjadi potensial aksi / depolarisasi (lepas muatan listrik) yg berlebihan, sehingga menimbulkan serangan kejang / bangkitan / seizure yg bersifat spontan dan berkala. Penyebab ; genetik, meningitis, hipoglikemi, ensefalitis, kecelakaan atau luka di otak, keracunan timah hitam dan obat sebagai faktor pencetus (klorpromazin, imipramin, penyalahgunaan alkohol), stress, emosi dan penghentian obat-obat antikonvulsan secara mendadak.

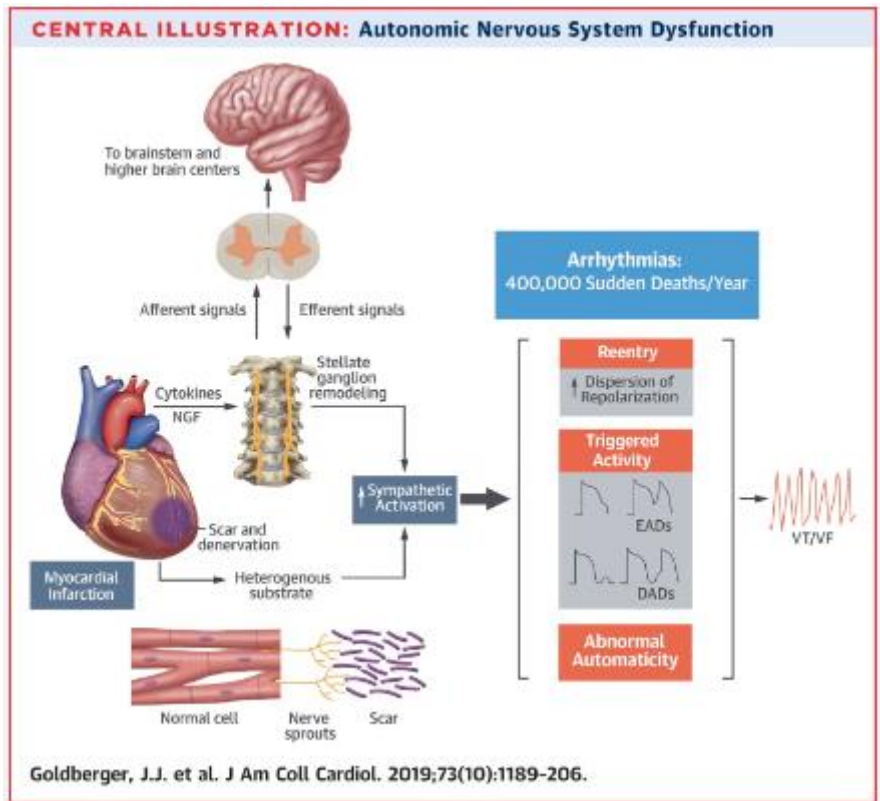
Jenis epilepsi; *Grand mal*; Serangan tonis, klonis (tonis= kontraksi otot otonom yang bertahan lama, klonis = gerakan yang tidak terkendali/kontraksi ritmis). Bercirikan kejang kaku (1 menit) bersamaan kejutan ritmis dari anggota badan dan hilangnya kesadaran sementara. Diawali kejang hebat, kadang-kadang pasien menggigit lidahnya sendiri, jeritan, mulut berbusa, mata membelalak, dll. *Petit mal* ; bercirikan serangan yang hanya singkat sekali, antara beberapa detik sampai setengah menit dengan penurunan kesadaran ringan tanpa kejang-kejang. Gejalanya pikiran kosong, hilang respon sesaat, berbicara terbata-bata dan mendadak berhenti bergerak. *Temporal*/serangan parsial kesadaran menurun tanpa hilangnya ingatan.

Mekanisme / patologi epilepsi; turunnya jumlah Neurotransmitter GABA ergik (gamma aminobutiris acid). GABA berfungsi menghambat hantaran impuls saraf dari korteks serebri ke otot skelet. GABA berkurang, terjadi eksitasi berlebih neuron di otak, mencetuskan serangan epilepsi (kejang) Diagnosa ; pemeriksaan EEG (elektroensefalogram) Terapi ; diazepam, fenitoin, fenobarbital

6.4 Sistem Saraf Otonom

Pengendalian sistem saraf otonom pada jantung merupakan proses dinamis baik dalam kesehatan maupun penyakit. Jaringan saraf bertingkat bertanggung jawab untuk mengontrol kronotropi, lusitropi, dromotropi, dan inotropi. Disfungsi otonom intrinsik timbul dari penyakit yang secara langsung mempengaruhi saraf otonom, seperti diabetes melitus dan sindrom kegagalan otonom primer. Disfungsi otonom ekstrinsik mencerminkan perubahan fungsi otonom yang disebabkan oleh penyakit jantung atau penyakit lain. Serangkaian tes menginterogasi berbagai aspek kontrol otonom jantung baik dalam kondisi istirahat atau dengan gangguan fisiologis dari kondisi istirahat. Signifikansi prognostik dari penilaian ini telah diketahui dengan baik. Kegunaan klinisnya belum diketahui, dan hubungan mekanistik yang tepat dengan angka kematian masih belum diketahui dengan pasti. Upaya lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan pendekatan optimal untuk menggambarkan disfungsi otonom jantung dan dampak buruknya untuk mengembangkan alat yang dapat digunakan untuk memandu pengambilan keputusan klinis.

Perubahan otonom kompleks yang mungkin terjadi akibat infark miokard akut. Ada denervasi regional di zona iskemik. Kecambah saraf mungkin muncul di zona perbatasan. Faktor pertumbuhan saraf dan sitokin juga dapat menyebabkan remodeling pada ganglion stellata. Putaran umpan balik aferen dan eferen ke batang otak dan pusat otak yang lebih tinggi dapat memodulasi efek perubahan ini. Rangsangan, seperti gagal jantung, akan meningkatkan simpatoeksitasi dan bertindak berdasarkan perubahan substrat otonom ini. Efek ini dapat memperburuk gagal jantung atau memicu aritmia yang mungkin menyebabkan kematian jantung mendadak. DADs = delayed afterdepolarizations; EADs = early afterdepolarizations; NE = norepinephrine; NGF = nerve growth factor; VT/VF = ventricular tachycardia/ventricular fibrillation (Seminar, 2019).



Gambar 6.11. Disfungsi Sistem Saraf Otonom

Kelainan pada Sistem Motorik yaitu antara lain:

Sindrom LMN, dengan gejala; lumpuh, atoni, atrofi, arefleksi
 Sindrom UMN (piramidalis) dengan gejala; lumpuh, hipertoni, hiperrefleksi dan klonus ; hiperrefleksi yang sangat berlebihan, kontraksi ritmik dari otot, timbul apabila otot diregangkan pasif
 Gangguan sistem ekstrapiramidalis; gangguan tonus otot, gerakan otot abnormal yang tidak dapat dikendalikan, gangguan pada kelancaran gerakan otot volunter dan gangguan gerak-gerak asosiatif. Gerakan abnormal yang tidak dapat dikendalikan :

- Tremor : serentetan gerakan involunter, agak ritmis, merupakan getaran. Timbul karena berkontraksinya otot-otot yang berlawanan secara bergantian, melibatkan 1 atau lebih

bagian tubuh. • Tremor fisiologis, karena ketakutan atau marah • Tremor halus; pada hipertiroid, tremor pada jari dan tangan, keracunan nikotin, kafein, obat-obatan spt adrenalin, efedrin, barbiturat) • Tremor kasar; pada penyakit parkinson, gerakan jari seperti menghitung uang • Tremor intensi; tremor kasar, terjadi pada kerusakan serebelum, diagnosa dengan tes telunjuk hidung.

• Khorrea (Yunani = menari) : Gerakan otot cepat, aritmik dan kasar. Meliputi 1 ekstremitas, sebagian atau seluruh badan. Umumnya pada anggota gerak atas (lengan, tangan), terutama distal. Gerakan tidak harmonis antara otot-otot penggerak. Anamnesa; luruskan tangan dan lengan, didapatkan hiperekstensi talang proksimal dan terminal, pergelangan tangan fleksi dengan sedikit pronasi. Lebih jelas apabila tangan diangkat keatas jari-jari tangan akan diregangkan , ibu jari abduksi dan terarah ke bawah.

Definisi :

Fleksi adalah gerak menekuk atau membengkokkan.

Ekstensi adalah gerakan untuk meluruskan. Contoh: gerakan ayunan lutut pada kegiatan gerak jalan. Gerakan ayunan ke depan merupakan (ante) fleksi dan ayunan ke belakang disebut (retro) fleksi/ekstensi. Ayunan ke belakang lebih lanjut disebut hiperekstensi.

Pronasi adalah gerakan menelungkupkan. Istilah pronasi hanya digunakan untuk wilayah pergelangan tangan saja

Abduksi adalah gerakan menjauhi tubuh. Contoh: gerakan membuka tungkai kaki pada posisi istirahat di tempat merupakan gerakan abduksi (menjauhi tubuh). Apabila kaki digerakkan kembali ke posisi siap merupakan gerakan adduksi (mendekati tubuh).

• Atetose (**yunani = berubah**) : Gerakan lebih lamban

• Distonia: Kerusakan besar ekstrapiramidal melibatkan ganglia basal. Gejalanya kompleks, dimulai dengan gerak otot (atetose) pada lengan / anggota gerak lain, dapat terjadi jg di otot leher dan punggung.

- Balismus (hemibalismus) : Gerak otot yg datang tiba-tiba, kasar, cepat. Tjd pada otot proksimal
- Fasikulasi • Merupakan gerakan halus, cepat, dan berkedut dari 1 berkas (fasikulus) serabut otot / 1 unit motorik (kedutan kulit)
- Spasme • Gerakan abnormal tjd karena kontraksi otot-otot yg dipersarafi satu saraf
- Tjd karena iritasi saraf perifer / otot atau iritasi di suatu tempat (dari korteks – serabut otot)
- Klonik; tiba-tiba, sebentar dan dapat berulang-ulang
- Tonik ; lama dan terus menerus
- Miokloni : Gerakan timbul karena kontraksi otot secara cepat, sekonyong-konyong, sebentar aritmik, asinergik atau tidak terkendali. Meliputi sebagian satu otot, seluruh otot / sekelompok otot. Pada otot-otot ekstremitas dan badan, pada otot muka, rahang, lidah faring dan laring. Miokloni hebat; rangsang emosional, mental, taktil, visual / auditorial. Berkurang; gerakan volunter bertambah, dapat timbul pada saat pasien tidur dan hilang saat setelah tidur

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2009, Stroke, <http://www.womenshealth.gov>. diakses tanggal 8 Juni 2024
- Corwin, R.J., 2000, Patofisiologi, 150-154, 181-182, EGC, Jakarta
- Anonim, 2000, Informatorium Obat Nasional Indonesia, 183, 263, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta
- Orgogozo, J.M., 1999, Pirasetam in Treatment Of Acute Stroke, 25-32
- Adams, H. P., Adams, R. J., Zoppo, G. J., Goldstein, L. B., 2005, Guidelines for the Early Management of Patients with Ischemic Stroke, 36, American Stroke Association
- Setyopranoto, I., 2008, Pendekatan Evidence-Based Medicine pada Manajemen Stroke Pendarahan Intraserebral. http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/0516Evidencebasedmedicinestroke.pdf/05_165Evidencebasedmedicinestroke.pdf. diakses tanggal 13 Maret 2010
- Paharia, P. Toshniwal, 2024, What is the Nervous System? <https://www.news-medical.net/health/What-is-the-Nervous-System.aspx> diakses tanggal 21 Juni 2024
- A.D.A.M. Medical Encyclopedia [Internet]. Johns Creek (GA): Ebix, Inc., A.D.A.M.; c1997-2020.; [updated April 29 2023; brain and nervous system. Updated by: Joseph V. Campellone, Review provided by VeriMed Healthcare Network. Also reviewed by David C. Dugdale, MD, Medical Director, Brenda Conaway, Editorial Director, and the A.D.A.M. Editorial team. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/8680.htm>
- Seminar, J.F., 2019. Autonomic Nervous System Dysfunction. J Am Coll Cardiol, 73(10), pp.1189-1206.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, ed. (2000). "Ch. 17: The anatomical organization of the central nervous system". Principles of Neural Science. McGraw-Hill Professional. ISBN 978-0-8385-7701-1.
- Standring, Susan (Editor-in-chief) (2005). Gray's Anatomy (edisi ke-39th). Elsevier Churchill Livingstone. hlm. 233-234. ISBN 978-0-443-07168-3.

- Hubbard JI (1974). The peripheral nervous system. Plenum Press. hlm. vii. ISBN 978-0-306-30764-5.
- Supriyadi, Y. 2017. Sistem saraf. <https://www.slideshare.net/slideshow/sistem-saraf-81059214/81059214#2> diakses tanggal 21 Juni 2024
- Belleza, M. 2024. Anatomy and Physiology Nursing Test Banks <https://nurseslabs.com/nervous-system/> diakses tanggal 21 Juni 2024
- Wikipedia. 2024. Sistem Saraf https://id.wikipedia.org/wiki/Sistem_saraf diakses tanggal 21 Juni 2024

BAB 7

PATOFISIOLOGI SISTEM UROGENITAL

Oleh Ifora

7.1 Pengantar Sistem Urogenital

Sistem urogenital, juga dikenal sebagai sistem genitourinari, adalah kombinasi dari dua sistem tubuh utama: sistem urinari dan sistem genital. Kedua sistem ini memiliki fungsi yang berbeda namun saling berhubungan, terutama dalam hal anatomi dan fisiologi (Smith, 2017).

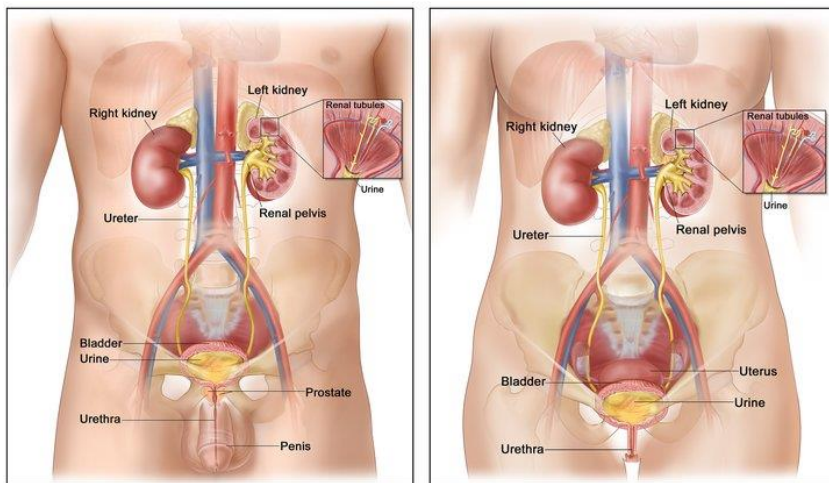
Sistem Urinari berfungsi untuk membuang limbah dari tubuh, mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit, serta menjaga tekanan darah melalui pengaturan volume dan komposisi darah. Sistem Genital berfungsi untuk reproduksi dan produksi hormon seks. Pada pria, ini termasuk produksi sperma dan hormon testosteron, sedangkan pada wanita, ini melibatkan produksi sel telur dan hormon estrogen serta progesteron (Kidney et al., 2013).

7.2 Fungsi dan Anatomi Sistem Urogenital

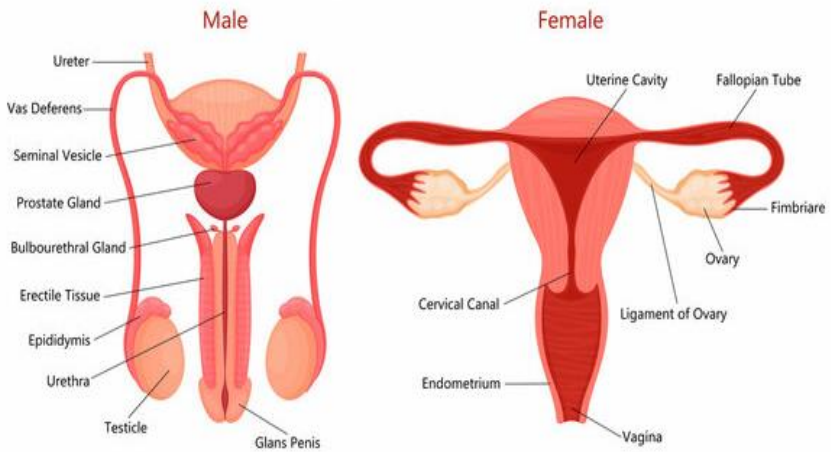
Sistem urogenital, yang terdiri dari sistem urinari dan sistem genital, memiliki peran penting dalam tubuh. Sistem urinari bertanggung jawab untuk mengeliminasi limbah metabolik, mengatur volume dan komposisi darah, menjaga keseimbangan elektrolit, serta mengatur tekanan darah dan pH darah. Ginjal, sebagai organ utama, menyaring darah untuk menghilangkan limbah dan kelebihan cairan, menghasilkan urine, serta mengatur keseimbangan elektrolit dan asam-basa. Selain itu, ginjal memproduksi hormon seperti eritropoietin. Ureter mengangkut urine dari ginjal ke kandung kemih, yang berfungsi sebagai penyimpanan urine sebelum dikeluarkan dari tubuh melalui uretra. Pada pria, uretra juga berfungsi dalam ejakulasi (Smith, 2017).

Sistem genital pria berperan dalam produksi, penyimpanan, dan pengangkutan sperma serta produksi

hormon testosteron. Penis mengantar sperma ke saluran reproduksi wanita dan mengeluarkan urine dari tubuh, sementara skrotum melindungi dan mengatur suhu testis. Testis memproduksi sperma dan hormon testosteron, dan vas deferens mengangkut sperma dari testis ke uretra. Prostat menghasilkan cairan yang merupakan bagian dari semen. Pada wanita, sistem genital mencakup vagina, rahim, ovarium, dan tuba falopi. Vagina berfungsi sebagai saluran untuk hubungan seksual, keluarnya darah menstruasi, dan jalur kelahiran. Rahim adalah tempat berkembangnya janin selama kehamilan, sementara ovarium memproduksi sel telur serta hormon estrogen dan progesteron. Tuba falopi mengangkut sel telur dari ovarium ke rahim(Poonia, 2020).



Gambar 7.1. Sistem Urinari
(Winslow, 2014)



Gambar 7.2. Sistem Reproduksi (Genital)
(GreenSkyStudio, 2024)

7.3 Patofisiologi Ginjal

7.3.1 Glomerulonefritis

1. Definisi dan Penyebab

Glomerulonefritis adalah kondisi inflamasi yang mempengaruhi glomeruli, yaitu struktur kecil dalam ginjal yang bertanggung jawab untuk menyaring darah. Glomerulonefritis dapat bersifat akut atau kronis dan merupakan penyebab utama gagal ginjal (Rovin et al., 2021).

Penyebab glomerulonefritis bervariasi dan dapat termasuk infeksi, penyakit autoimun, dan kondisi genetik. Infeksi seperti *Streptococcus* grup A dapat memicu glomerulonefritis akut postinfeksi (Couser & Johnson, 2014). Penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik dan sindrom *Goodpasture* juga diketahui dapat menyebabkan glomerulonefritis. Selain itu, beberapa kasus glomerulonefritis adalah idiopatik, di mana penyebab pastinya tidak diketahui (Pathak, 2022).

2. Mekanisme Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi glomerulonefritis melibatkan proses inflamasi yang dipicu oleh berbagai faktor, termasuk

infeksi dan respons imun abnormal. Pada glomerulonefritis postinfeksi, kompleks imun yang terbentuk akibat respons tubuh terhadap patogen mengendap di glomeruli, menyebabkan inflamasi dan kerusakan struktur ini. Pada glomerulonefritis autoimun, autoantibodi menyerang glomeruli, menyebabkan inflamasi kronis dan progresif (Rovin et al., 2021).

Inflamasi glomerular ini memicu proliferasi sel-sel mesangial dan endotelial, serta infiltrasi sel-sel inflamasi, yang semuanya berkontribusi terhadap kerusakan jaringan ginjal. Akibatnya, glomeruli kehilangan kemampuan untuk menyaring darah dengan efektif, menyebabkan proteinuria (protein dalam urin), hematuria (darah dalam urin), dan penurunan fungsi ginjal secara umum (Kazi & Muhammad, 2023).

3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis glomerulonefritis dapat bervariasi tergantung pada bentuk dan stadium penyakitnya. Gejala umum meliputi hematuria, yang sering kali tampak sebagai urin berwarna merah atau coklat; proteinuria, yang dapat menyebabkan urin berbusa; hipertensi; dan edema, yang biasanya muncul di wajah, tangan, kaki, dan perut (Pathak, 2022).

Pada kasus glomerulonefritis akut, gejala dapat muncul tiba-tiba dan disertai dengan rasa sakit di punggung bawah, demam, dan malaise. Sedangkan pada glomerulonefritis kronis, gejala sering kali berkembang perlahan dan mungkin tidak segera terlihat hingga penyakit mencapai tahap lanjut, yang dapat berakibat pada gagal ginjal kronis (Kazi & Muhammad, 2023).

7.3.2 Penyakit Ginjal Kronis (PGK)

1. Definisi dan Penyebab

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) adalah kondisi medis yang ditandai oleh penurunan fungsi ginjal secara bertahap selama tiga bulan atau lebih. PGK dapat berlanjut hingga mencapai gagal ginjal tahap akhir, di mana ginjal tidak dapat lagi menjalankan fungsi-fungsi pentingnya untuk mempertahankan kehidupan (K. Chen et al., 2020).

Penyebab utama PGK meliputi diabetes mellitus, hipertensi, dan glomerulonefritis. Diabetes mellitus, terutama yang tidak terkontrol, menyebabkan nefropati diabetik yang dapat berkembang menjadi PGK. Hipertensi menyebabkan kerusakan pembuluh darah kecil di ginjal, yang juga berkontribusi terhadap PGK. Penyebab lain termasuk penyakit ginjal polikistik, penyakit autoimun, dan obstruksi saluran kemih (National Kidney Foundation, 2014).

2. Mekanisme Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi PGK melibatkan serangkaian proses yang merusak struktur dan fungsi ginjal. Pada diabetes mellitus, hiperglikemia menyebabkan peningkatan tekanan intraglomerular dan stres oksidatif yang merusak glomeruli. Pada hipertensi, peningkatan tekanan darah sistemik menyebabkan kerusakan pada arteriola ginjal, yang mengarah pada sklerosis glomerular (Rovin et al., 2021).

Peradangan kronis dan fibrosis adalah mekanisme utama yang mendorong progresi PGK. Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan stres oksidatif meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan yang memicu fibrosis jaringan ginjal. Fibrosis ini mengurangi jumlah nefron fungsional, yang mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) (Rovin et al., 2021).

3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis PGK bervariasi tergantung pada stadium penyakit. Pada tahap awal, PGK sering tidak menunjukkan gejala spesifik dan mungkin hanya terdeteksi melalui tes laboratorium seperti peningkatan kadar kreatinin serum atau penurunan GFR (National Kidney Foundation, 2014).

Seiring perkembangan penyakit, gejala yang muncul dapat mencakup edema, hipertensi, anemia, kelelahan, dan perubahan pola buang air kecil. Pada tahap lanjut, pasien dapat mengalami gejala uremia, termasuk mual, muntah, kehilangan nafsu makan, gatal-gatal, dan gangguan mental seperti kebingungan atau kesadaran menurun. Gagal ginjal tahap akhir memerlukan terapi pengganti ginjal seperti dialisis atau transplantasi ginjal (K. Chen et al., 2020).

7.4 Patofisiologi Saluran Kemih

7.4.1 Infeksi Saluran Kemih (ISK)

1. Definisi dan Penyebab

Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah infeksi yang terjadi di bagian manapun dari sistem kemih, termasuk ginjal, ureter, kandung kemih, dan uretra. Sebagian besar ISK melibatkan saluran kemih bagian bawah kandung kemih dan uretra (Tan & Chlebicki, 2016).

Penyebab utama ISK adalah bakteri, terutama *Escherichia coli* (E. coli), yang biasanya ditemukan di saluran pencernaan. Bakteri ini dapat memasuki saluran kemih melalui uretra dan mulai berkembang biak di kandung kemih. Faktor risiko untuk ISK meliputi kebersihan yang buruk, hubungan seksual, penggunaan kateter, dan kondisi medis yang menghambat aliran urin seperti batu ginjal atau pembesaran prostat (Al Lawati et al., 2024).

2. Mekanisme Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi ISK melibatkan invasi bakteri ke dalam saluran kemih, di mana mereka dapat melekat pada epitel saluran kemih dan membentuk biofilm yang melindungi mereka dari respons imun tubuh dan antibiotik. Setelah masuk, bakteri memulai proses kolonisasi dan infeksi melalui berbagai mekanisme virulensi, termasuk produksi hemolisin dan adhesin yang memfasilitasi invasi dan kerusakan jaringan (Lee et al., 2018).

Reaksi inflamasi yang dihasilkan dari infeksi menyebabkan gejala klasik ISK, seperti nyeri saat buang air kecil (disuria), sering buang air kecil (frekuensi), dan urgensi. Pada kasus yang lebih parah, infeksi dapat menyebar ke ginjal, menyebabkan pielonefritis, yang ditandai dengan demam, nyeri pinggang, dan gejala sistemik lainnya (Biondo, 2023).

3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis ISK bervariasi tergantung pada lokasi dan tingkat keparahan infeksi. Gejala umum dari ISK bagian bawah (sistitis) termasuk disuria, frekuensi, urgensi, hematuria (darah dalam urin), dan nyeri di daerah suprapubik. Pasien juga

mungkin mengalami urin yang keruh atau berbau tidak sedap (Tan & Chlebicki, 2016).

Pada ISK bagian atas (pielonefritis), gejala dapat lebih berat dan mencakup demam tinggi, menggigil, nyeri pinggang, mual, dan muntah. Jika tidak ditangani dengan cepat dan tepat, pielonefritis dapat menyebabkan komplikasi serius seperti sepsis atau kerusakan ginjal permanen (Biondo, 2023).

7.4.2 Urolitiasis (Batu Ginjal)

1. Definisi dan Penyebab

Urolitiasis, atau yang lebih dikenal dengan istilah batu ginjal, adalah kondisi di mana terbentuknya batu keras di dalam saluran kemih atau dalam ginjal itu sendiri. Batu ginjal dapat terbentuk dari endapan mineral dan garam yang terkristalisasi dalam urin, yang dapat menyebabkan blokade saluran kemih dan nyeri yang parah (Knoll, 2010).

Penyebab utama urolitiasis termasuk faktor genetik, diet yang kaya protein hewani dan garam, kurangnya konsumsi air yang cukup, serta kondisi medis tertentu seperti hiperparatiroidisme atau infeksi saluran kemih berulang (Vijaya et al., 2013).

2. Mekanisme Patofisiologi

Mekanisme terjadinya urolitiasis dimulai dengan supersaturasi urin terhadap mineral tertentu seperti kalsium oksalat, kalsium fosfat, atau asam urat. Ketika kadar mineral ini berlebihan dalam urin, mereka dapat mengkristalisasi dan membentuk batu. Faktor-faktor seperti pH urin yang tidak seimbang atau kekurangan inhibitor kristal urin juga dapat meningkatkan risiko terbentuknya batu ginjal (Paliouras et al., 2012).

Setelah terbentuk, batu ginjal dapat bergerak di dalam saluran kemih, menyebabkan rasa sakit yang intens ketika batu menghalangi aliran urin. Batu yang lebih besar dapat menyebabkan obstruksi yang lebih parah, bahkan dapat menyebabkan infeksi saluran kemih atau kerusakan permanen pada ginjal (Tamborino et al., 2024).

3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis urolitiasis tergantung pada ukuran dan lokasi batu. Gejala umum termasuk nyeri hebat pada pinggang atau pinggul yang dapat menjalar ke perut bagian bawah dan pangkal paha. Pasien juga dapat mengalami disuria (nyeri saat buang air kecil), hematuria (darah dalam urin), dan sering kali disertai mual dan muntah karena intensitas nyeri yang dialami (Queen's University Belfast, 2016)

Pada beberapa kasus, batu ginjal dapat keluar dari saluran kemih tanpa memerlukan intervensi medis, tetapi dalam kasus yang lebih parah, mungkin diperlukan prosedur medis seperti lithotripsi eksternal atau endoskopi untuk menghancurkan atau mengeluarkan batu (Fontenelle et al, 2019).

7.5 Patofisiologi Kandung Kemih

7.5.1 Inkontinensia Urin

1. Definisi dan Penyebab

Inkontinensia urin adalah kondisi di mana seseorang tidak dapat mengendalikan keluarnya urin secara tidak sengaja. Kondisi ini dapat mempengaruhi kualitas hidup dan terjadi pada berbagai kelompok usia, namun lebih sering ditemukan pada wanita dan orang tua (Dieter, 2021).

Penyebab inkontinensia urin bervariasi dan sering kali melibatkan kombinasi faktor fisik, medis, dan gaya hidup. Faktor risiko meliputi usia tua, kehamilan, persalinan, menopause, obesitas, dan kondisi medis seperti diabetes, penyakit prostat, dan infeksi saluran kemih. Selain itu, konsumsi kafein, alkohol, dan obat-obatan tertentu juga dapat memicu atau memperburuk inkontinensia urin (Dieter, 2021).

2. Mekanisme Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi inkontinensia urin bergantung pada jenisnya, yang meliputi inkontinensia stres, inkontinensia urgensi, inkontinensia overflow, dan inkontinensia fungsional (Cook et al., 2013).

- a. Inkontinensia stres terjadi ketika tekanan fisik pada kandung kemih (seperti batuk, bersin, atau angkat beban) menyebabkan kebocoran urin. Ini disebabkan

oleh melemahnya otot dasar panggul atau sfingter uretra yang tidak cukup kuat untuk menahan urin di bawah tekanan tersebut.

- b. Inkontinensia urgensi, juga dikenal sebagai kandung kemih overaktif, ditandai dengan kebutuhan mendesak untuk buang air kecil yang tidak dapat ditunda. Hal ini disebabkan oleh kontraksi involunter dari otot detrusor kandung kemih, yang sering kali terkait dengan gangguan neurologis atau iritasi pada kandung kemih.
- c. Inkontinensia *overflow* terjadi ketika kandung kemih tidak dapat dikosongkan sepenuhnya, menyebabkan kebocoran urin secara terus-menerus atau teratur. Ini dapat disebabkan oleh obstruksi saluran kemih, kelemahan otot detrusor, atau kondisi medis seperti diabetes yang merusak saraf kandung.
- d. Inkontinensia fungsional terjadi pada individu yang memiliki kontrol kandung kemih normal, tetapi tidak dapat mencapai toilet tepat waktu karena keterbatasan fisik atau mental.

3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis inkontinensia urin bervariasi tergantung pada jenisnya dan dapat mencakup:

- a. Inkontinensia stres: Kebocoran urin saat batuk, bersin, tertawa, atau angkat beban.
- b. Inkontinensia urgensi: Keinginan mendesak dan sering untuk buang air kecil, dengan atau tanpa kebocoran urin.
- c. Inkontinensia *overflow*: Aliran urin yang lemah, frekuensi buang air kecil yang meningkat, dan kebocoran urin terus-menerus.
- d. Inkontinensia fungsional: Ketidakmampuan mencapai toilet tepat waktu karena keterbatasan fisik atau kognitif.

Diagnosis inkontinensia urin sering melibatkan riwayat medis yang mendetail, pemeriksaan fisik, tes urin, dan prosedur diagnostik

seperti urodinamik atau *cystoscopy* untuk mengevaluasi fungsi dan anatomi saluran kemih (Wang et al., 2023).

7.6 Patofisiologi Prostat

7.6.1 Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

1. Definisi dan Penyebab

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) adalah kondisi pembesaran prostat yang tidak bersifat kanker. Prostat adalah kelenjar kecil yang terletak di bawah kandung kemih dan mengelilingi uretra pada pria. Seiring bertambahnya usia, prostat cenderung membesar dan dapat menyebabkan berbagai masalah saluran kemih (Kapoor, 2012; Patel & Parsons, 2014).

Penyebab pasti BPH tidak sepenuhnya dipahami, tetapi faktor-faktor yang berkontribusi meliputi perubahan hormon terkait usia, seperti peningkatan dihidrotestosteron (DHT) dan perubahan keseimbangan hormon estrogen-testosteron. Faktor genetik juga dapat memainkan peran, dengan riwayat keluarga BPH meningkatkan risiko terkena kondisi ini (Foo, 2017).

2. Mekanisme Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi BPH melibatkan proliferasi sel-sel epitel dan stromal dalam zona transisi prostat, yang menyebabkan pembesaran kelenjar. Peningkatan kadar DHT, yang merupakan metabolit aktif dari testosteron, dianggap sebagai faktor utama dalam proliferasi sel-sel prostat. DHT mengikat reseptor androgen di sel-sel prostat, mendorong pertumbuhan dan proliferasi sel (Foo, 2017).

Selain itu, perubahan mikro lingkungan prostat, seperti inflamasi kronis dan stres oksidatif, juga berkontribusi terhadap perkembangan BPH. Faktor-faktor ini dapat merangsang proliferasi sel dan fibrosis jaringan, yang semakin memperburuk gejala obstruksi saluran kemih (Foo, 2017).

3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis BPH biasanya terkait dengan obstruksi saluran kemih bagian bawah dan iritasi saluran kemih. Gejala umum meliputi:

- a. Kesulitan memulai buang air kecil: Keterlambatan dalam memulai aliran urin.
- b. Aliran urin yang lemah atau terputus-putus: Aliran urin yang tidak lancar dan sering terputus.
- c. Frekuensi buang air kecil meningkat: Kebutuhan untuk buang air kecil lebih sering, terutama pada malam hari (*nocturia*).
- d. Urgensi untuk buang air kecil: Keinginan mendadak dan kuat untuk buang air kecil yang sulit ditunda.
- e. Perasaan tidak tuntas setelah buang air kecil: Sensasi bahwa kandung kemih belum sepenuhnya kosong. (Kapoor, 2012)

Komplikasi yang lebih serius dari BPH termasuk infeksi saluran kemih berulang, batu kandung kemih, dan kerusakan ginjal akibat obstruksi kronis. Diagnosis BPH biasanya dilakukan melalui pemeriksaan fisik, tes urin, pengukuran kadar PSA (*prostate-specific antigen*), dan prosedur pencitraan seperti ultrasonografi atau sistoskopi (Unnikrishnan et al., 2017).

7.7 Patofisiologi Sistem Genital Pria

7.7.1 Disfungsi ereksi (DE)

1. Definisi dan Penyebab

Disfungsi ereksi (DE) adalah ketidakmampuan untuk mencapai atau mempertahankan ereksi yang cukup untuk hubungan seksual yang memuaskan. Kondisi ini dapat mempengaruhi kualitas hidup dan kesehatan mental pria (Sangiorgi et al., 2021).

Penyebab disfungsi ereksi dapat dibagi menjadi faktor fisik, psikologis, dan gaya hidup. Penyebab fisik mencakup penyakit kardiovaskular, diabetes, hipertensi, obesitas, gangguan hormonal (seperti rendahnya kadar testosteron), dan kondisi neurologis. Penyebab psikologis meliputi stres, kecemasan, depresi, dan masalah hubungan. Gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol berlebihan, dan kurangnya aktivitas fisik juga berkontribusi pada DE (Bettocchi et al., 2023).

2. Mekanisme Patofisiologi

Manifestasi Mekanisme patofisiologi disfungsi ereksi melibatkan berbagai sistem tubuh, termasuk sistem vaskular, neurologis, hormonal, dan psikologis (Bettocchi et al., 2023; Sangiorgi et al., 2021).

- a. Sistem Vaskular: Disfungsi ereksi sering disebabkan oleh aliran darah yang tidak adekuat ke penis. Penyakit arteri perifer dan aterosklerosis dapat menghambat aliran darah, mengurangi kemampuan untuk mencapai ereksi.
- b. Sistem Neurologis: Gangguan pada saraf yang mengontrol ereksi, seperti kerusakan saraf akibat diabetes atau cedera tulang belakang, dapat menghambat sinyal yang diperlukan untuk memulai dan mempertahankan ereksi.
- c. Sistem Hormonal: Ketidakseimbangan hormon, seperti rendahnya kadar testosteron atau masalah dengan hormon tiroid, dapat mempengaruhi libido dan kemampuan untuk mencapai ereksi. Hipogonadisme dan sindrom *Cushing* adalah contoh kondisi hormonal yang dapat menyebabkan DE.
- d. Faktor Psikologis: Stres, kecemasan, dan depresi dapat mengganggu fungsi ereksi melalui mekanisme psikologis dan fisiologis. Stres dapat meningkatkan kadar kortisol, yang berdampak negatif pada fungsi ereksi.(Bettocchi et al., 2023)

3. Manifestasi Klinis

Manifestasi Manifestasi klinis disfungsi ereksi dapat bervariasi, tetapi biasanya meliputi:

- a. Ketidakmampuan mencapai ereksi: Kesulitan untuk mendapatkan ereksi meskipun ada rangsangan seksual.
- b. Ketidakmampuan mempertahankan ereksi: Ereksi yang terjadi tetapi tidak bisa dipertahankan selama hubungan seksual.
- c. Penurunan libido: Penurunan minat terhadap aktivitas seksual.

- d. Stres dan kecemasan terkait kinerja seksual: Kekhawatiran yang berlebihan mengenai kemampuan seksual, yang dapat memperburuk kondisi (Bettocchi et al., 2023).

Diagnosis DE melibatkan evaluasi riwayat medis dan seksual, pemeriksaan fisik, dan tes laboratorium untuk menilai kadar hormon dan fungsi organ. Penilaian psikologis juga penting untuk mengidentifikasi faktor psikogenik yang mungkin berkontribusi (Bettocchi et al., 2023).

7.8 Patofisiologi Sistem Genital Wanita

7.8.1 Endometriosis

1. Definisi dan Penyebab

Endometriosis adalah kondisi di mana jaringan yang mirip dengan endometrium, yaitu lapisan dalam rahim, tumbuh di luar rahim. Jaringan ini dapat ditemukan pada ovarium, tuba falopi, permukaan luar rahim, dan organ-organ lain di dalam panggul. Endometriosis dapat menyebabkan nyeri kronis, infertilitas, dan berbagai gejala lainnya (Saunders & Horne, 2021).

Penyebab pasti endometriosis belum sepenuhnya dipahami, tetapi beberapa teori telah diusulkan:

- a. Teori menstruasi *retrograde*: Menstruasi retrograde terjadi ketika darah menstruasi yang mengandung sel-sel endometrial mengalir kembali melalui tuba falopi ke dalam rongga panggul, di mana sel-sel tersebut menempel dan tumbuh .
- b. Transformasi sel peritoneal: Sel-sel peritoneal di dalam rongga panggul dapat berubah menjadi sel endometrial melalui proses yang disebut metaplasia.
- c. Teori induksi: Faktor imunologis atau hormonal dapat menginduksi sel-sel peritoneal untuk berubah menjadi sel endometrial.
- d. Transplantasi jaringan endometrial: Melalui sirkulasi darah atau sistem limfatik, sel-sel endometrial dapat berpindah ke bagian tubuh lain .

- e. Faktor genetik dan imunologis: Riwayat keluarga dengan endometriosis meningkatkan risiko, dan kelainan pada sistem kekebalan tubuh juga dapat berperan.

(Saunders & Horne, 2021)

2. Mekanisme Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi endometriosis melibatkan beberapa proses kompleks:

- a. Implantasi dan pertumbuhan sel endometrial: Sel-sel endometrial yang berada di luar rahim dapat menempel pada permukaan organ panggul dan tumbuh menjadi jaringan yang aktif secara hormonal, yang merespons siklus menstruasi.
- b. Peradangan kronis: Jaringan endometrial yang tumbuh di luar rahim menyebabkan peradangan kronis, menghasilkan sitokin dan faktor pertumbuhan yang berkontribusi pada nyeri dan adhesi.
- c. Fibrosis dan pembentukan adhesi: Respon inflamasi yang terus-menerus menyebabkan fibrosis dan pembentukan adhesi, yang dapat mengakibatkan distorsi anatomi panggul dan nyeri kronis.
- d. Neurogenesis: Endometriosis dapat merangsang pertumbuhan saraf baru (neurogenesis) di sekitar lesi, yang memperburuk persepsi nyeri. (Gordts et al., 2017)

3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis endometriosis sangat bervariasi dan dapat meliputi:

- a. Nyeri panggul kronis: Nyeri yang terjadi sebelum, selama, atau setelah menstruasi adalah gejala utama. Nyeri juga dapat terjadi selama ovulasi, hubungan seksual (dyspareunia), buang air besar, atau buang air kecil.
- b. Menstruasi yang berat atau tidak teratur: Banyak wanita dengan endometriosis mengalami menstruasi yang lebih berat atau lebih panjang dari biasanya.
- c. Infertilitas: Endometriosis adalah salah satu penyebab umum infertilitas pada wanita. Jaringan endometrial

yang abnormal dapat mengganggu fungsi tuba falopi dan ovarium, menghambat proses ovulasi dan fertilisasi.

- d. Gejala gastrointestinal: Seperti diare, sembelit, kembung, dan mual, terutama selama menstruasi. (Saunders & Horne, 2021)

DAFTAR PUSTAKA

- Al Lawati, H., Blair, B. M., & Larnard, J. (2024). Urinary Tract Infections: Core Curriculum 2024. *American Journal of Kidney Diseases*, 83(1), 90–100.
- Bettocchi, C., Busetto, G. M., Carrieri, G., & Cormio, L. (2023). *Practical Clinical Andrology*. Springer.
- Biondo, C. (2023). Urinary Tract Infections : The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*, 12(623), 1–17.
- Cook, B. K., Pharm, D., Sobeski, L. M., Pharm, D., Hughes, G. J., Pharm, D., Losasso, H. M., & Pharm, D. (2013). *Urinary Incontinence in the Older Adult*.
- Couser, W. G., & Johnson, R. J. (2014). The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney International*, 86(5), 905–914. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.49>
- Dieter, A. A. (2021). Background , Etiology , and Subtypes of Urinary Incontinence. *Clinical Obstetrics And Gynecology*, 64(2), 259–265.
- Fontenelle, L. F., Vila, U., Medical, V., Velha, V., & Santo, E. (2019). Kidney Stones: Treatment and Prevention. *American Academy of Family Physicians*, 99(8).
- Foo, K. T. (2017). Pathophysiology of Clinical Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Asian Journal of Urology*, 17. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2017.06.003>
- Gordts, S., Koninckx, P., & Brosens, I. (2017). Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertility and Sterility*, 20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.036>
- GreenSkyStudio. (2024). *Human reproductive system. Male and female internal genitals, human body anatomy flat vector illustration. Biology education scheme with reproductive organs*. AdobeStock. <https://stock.adobe.com/search?k=male+and+female+reproductive+system>
- K. Chen, T., Daphne, H. K., & Morgan, E. G. (2020). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *Journal of the American Medical Association*, 322(May 2019), 1294–1304.
- Kapoor, A. (2012). Benign prostatic hyperplasia (BPH) management

- in the primary care setting. *The Canadian Journal of Urology*, 19(October), 10–17.
- Kazi, A. M., & Muhammad, F. H. (2023). *Glomerulonephritis*. StatPearls Publishing.
- Kidney, N., Diseases, U., & Clearinghouse, I. (2013). The Urinary Tract and How it Works. *National Kidney and Urologic Diseases Information Clearing House*, 1–4.
- Knoll, T. (2010). Epidemiology , Pathogenesis , and Pathophysiology of Urolithiasis. *European Urology Supplements*, 9(12), 802–806. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2010.11.006>
- Lee, B. H. S., Pharm, D., Id, B., Le, J., Pharm, D., Id, B., Huang, V., Pharm, D., Nekidy, W. S. El, Pharm, D., Oelschlaeger, L. M., Pharm, D., Foss, M. L., Pharm, D., Douglass, G., & Pharm, D. (2018). *Urinary Tract Infections* (Issue Sobel 2014). Pharmacotherapy Self-Assessment Program.
- National Kidney Foundation. (2014). *About Chronic Kidney Disease : A Guide For Patients*. FSC.
- Paliouras, C., Tsampikaki, E., Alivannis, P., Aperis, G., & Hospital, G. (2012). Pathophysiology of nephrolithiasis us on om m er e on ly Calcium oxalate stones. *Nephrology Reviews* 2012;, 4(e14), 58–65.
- Patel, N. D., & Parsons, J. K. (2014). Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian Journal of Urology*, 30(2), 170–176. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.126900>
- Pathak, S. (2022). Glomerulonephritis : Etiology , pathophysiology , treatment and. *Journal Clinical Nephrology Therapeutics*, 6(5), 24–25.
- Poonia, D. (2020). Functional Anatomy of the Urinary Tract. In *Part 1 Mrcog Revision Notes and Sample Sbas* (pp. 40–42). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108644396.009>
- Queen's University Belfast. (2016). Kidney stones : pathophysiology , diagnosis and management. *British Journal of Nursing*, 25(10), 1112–1116.
- Rovin, B. H., Adler, S. G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K. A., Chan, T. M., Cook, H. T., Fervenza, F. C., Gibson, K. L., Glassock, R. J.,

- Jayne, D. R. W., Jha, V., Liew, A., Liu, Z. H., Mejía-Vilet, J. M., Nester, C. M., Radhakrishnan, J., Rave, E. M., Reich, H. N., ... Floege, J. (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, 100(4), S1–S276.
- Sangiorgi, G., Cereda, A., Benedetto, D., Bonanni, M., Chiricolo, G., Cota, L., Martuscelli, E., & Greco, F. (2021). Clinical Management of Erectile Dysfunction in Patients Affected by Coronary Artery Disease : A Review. *Biomedicines*, 9(432), 1–20.
- Saunders, P. T. K., & Horne, A. W. (2021). II Endometriosis : Etiology , pathobiology , and therapeutic prospects. *Cell*, 184(11), 2807–2824. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>
- Smith, B. J. (2017). The Urogenital System. In *Atlas of Feline Anatomy for Veterinarians, Second Edition* (pp. 171–192). <https://doi.org/10.1201/9781315137865-9>
- Tamborino, F., Cicchetti, R., Mascitti, M., Litterio, G., Orsini, A., Ferretti, S., Basconi, M., Palma, A. De, Ferro, M., Marchioni, M., & Schips, L. (2024). Pathophysiology and Main Molecular Mechanisms of Urinary Stone Formation and Recurrence. *International Journal of Molecular Sciences Review Review*, 25(3075), 1–19.
- Tan, C. W. M., & Chlebicki, P. (2016). Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J*, 57(9), 485–490.
- Unnikrishnan, R., Almassi, N., & Fareed, K. (2017). Benign prostatic hyperplasia: Evaluation and medical management in primary care. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE*, 84(1), 53–64. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.16008>
- Vijaya, T., Kumar, M. S., Ramarao, N. V, Babu, A. N., & Ramarao, N. (2013). Urolithiasis and Its Causes- Short Review. *The Journal of Phytopharmacology*, 2(3), 1–6.
- Wang, X., Zhang, L., & Lu, Y. (2023). Advances in the molecular pathogenesis and cell therapy of stress urinary incontinence. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, February, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1090386>
- Winslow, T. (2014). *Urinary System, Male And Female, Anatomy*. National Cancer Institute.

BAB 8

PATOFISIOLOGI SISTEM IMUNOLOGI

Oleh Rahmawati

8.1 Pendahuluan

Sistem imunologi manusia adalah jaringan kompleks yang melindungi tubuh dari patogen dan mempertahankan keseimbangan internal. Seperti yang dikatakan oleh Abbas et al. (2021), "Sistem imun manusia adalah jaringan yang kompleks dan sangat terkoordinasi yang melindungi tubuh dari invasi patogen, seperti bakteri, virus, dan parasit, serta mengenali dan menghilangkan sel-sel yang bermutasi atau rusak." Sistem ini terdiri dari dua komponen utama: sistem imun humoral dan sistem imun seluler (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).

Sistem imun humoral, yang bertanggung jawab atas produksi antibodi, melibatkan interaksi antara sel-sel B dan faktor-faktor humoral lainnya. Sebagai catatan dari Janeway et al. (2001), "Sistem imun humoral terutama berperan dalam melawan infeksi oleh memproduksi antibodi." Antibodi ini penting dalam menangkal infeksi dan memberikan imunitas terhadap patogen yang dikenali (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001).

Di sisi lain, sistem imun seluler melibatkan sel-sel seperti limfosit T dan makrofag dalam mendeteksi dan menghancurkan patogen serta sel-sel yang terinfeksi. Sistem imun seluler mengandalkan sel-sel khusus, seperti limfosit T, untuk mengenali dan menghancurkan patogen serta sel-sel yang terinfeksi atau bermutasi (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022). Interaksi antara sel-sel ini membentuk respons imun yang terkoordinasi terhadap invasi patogen.

Namun, terdapat situasi di mana sistem imun manusia mengalami gangguan atau disfungsi. Ini dapat menghasilkan berbagai penyakit autoimun, alergi, dan immunosupresi. Gangguan dalam sistem ini dapat menyebabkan sejumlah penyakit. Misalnya, pada penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik (LES),

sistem imun menyerang jaringan dan organ tubuh sendiri karena kegagalan dalam mengenali sel-sel tubuh yang sehat sebagai 'self' (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).

Melalui pemahaman patofisiologi sistem imunologi, kita dapat menggali lebih dalam bagaimana gangguan dalam komponen-komponen sistem ini mempengaruhi kesehatan manusia dan mengarah pada penyakit yang serius. Selanjutnya, dalam bab-bab berikutnya, kita akan membahas secara rinci bagaimana berbagai penyakit terkait sistem imun berkembang dan cara-cara untuk mengelola kondisi ini secara klinis.

8.2 Dasar-Dasar Sistem Imunologi

Sistem imunologi manusia adalah jaringan yang kompleks dan sangat terkoordinasi yang bertanggung jawab atas pertahanan tubuh terhadap patogen dan bahan asing. Sistem imun manusia adalah jaringan kompleks yang melindungi tubuh dari patogen dan mempertahankan keseimbangan internal (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001). Sistem ini terdiri dari berbagai komponen, termasuk sel-sel imun dan molekul-molekul yang berinteraksi dalam respons imun (Playfair & Chain, 2012).

Salah satu komponen utama sistem imun adalah sel-sel darah putih, yang dikenal sebagai leukosit. Leukosit terdiri dari beberapa jenis, termasuk limfosit, monosit, dan granulosit. Leukosit, atau sel darah putih, adalah komponen penting dalam sistem imun yang terlibat dalam deteksi dan penghapusan patogen serta sel-sel yang terinfeksi atau bermutasi (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022; Bratawidjaja & Rengganis, 2014).

Sel-sel limfosit, seperti limfosit B dan limfosit T, memainkan peran kunci dalam respons imun adaptif. Limfosit B bertanggung jawab atas produksi antibodi, sementara limfosit T memiliki kemampuan untuk mengenali dan menghancurkan sel-sel yang terinfeksi atau bermutasi. Sel-sel limfosit, seperti limfosit B dan limfosit T, adalah komponen penting dari respons imun adaptif yang menghasilkan antibodi dan mengkoordinasikan respon seluler terhadap patogen (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001; Bratawidjaja & Rengganis, 2014).

Sistem imun humoral, sel-sel B memproduksi antibodi yang dapat mengikat dan menonaktifkan patogen atau toksin yang beredar dalam darah. Sistem imun humoral terutama berperan dalam melawan infeksi oleh memproduksi antibodi. Antibodi ini bertindak sebagai "penanda" untuk patogen yang kemudian diidentifikasi dan dihancurkan oleh sel-sel imun lainnya. Sementara itu, sistem imun seluler melibatkan interaksi antara sel-sel seperti limfosit T dan makrofag dalam mendeteksi dan menghancurkan sel-sel yang terinfeksi atau bermutasi (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022; Bratawidjaja & Rengganis, 2014).

8.2.1 Komponen Utama Sistem Imunologi

Sistem imun terdiri dari berbagai komponen yang bekerja secara sinergis untuk melindungi tubuh dari infeksi. Komponen utama sistem imun dapat dibagi menjadi dua kategori utama: sel-sel imun dan molekul-molekul imun.

Sel-sel imun termasuk limfosit, makrofag, dan granulosit. Limfosit, yang terdiri dari sel T dan sel B, berperan dalam imunitas adaptif. Sel T memiliki subtype yang berbeda dengan fungsi spesifik, seperti sel T helper yang membantu mengaktivasi sel imun lainnya, dan sel T sitotoksik yang membunuh sel yang terinfeksi atau kanker (Murphy & Weaver, 2016). Sel B bertanggung jawab atas produksi antibodi yang spesifik untuk antigen tertentu (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).

Makrofag adalah sel fagosit besar yang berperan dalam imunitas bawaan dengan menelan dan mencerna patogen serta sel-sel mati. Mereka juga bertindak sebagai *antigen-presenting cells* (APC) yang menampilkan fragmen antigen kepada limfosit T untuk menginisiasi respon imun adaptif (Gordon & Martinez, 2010). Granulosit seperti neutrofil, eosinofil, dan basofil juga berperan dalam respon imun dengan menyerang patogen dan mengeluarkan mediator inflamasi (Nathan, 2006; Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022; Bratawidjaja & Rengganis, 2014).

Molekul-molekul imun termasuk sitokin, antibodi, dan komponen sistem komplemen. Sitokin adalah protein kecil yang disekresikan oleh sel-sel imun dan berfungsi sebagai mediator dalam komunikasi antar sel imun (Dinarello, 2007). Antibodi, yang

juga dikenal sebagai imunoglobulin, diproduksi oleh sel B dan berperan dalam pengenalan dan netralisasi antigen spesifik (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001). Sistem komplemen terdiri dari protein-protein yang bekerja sama untuk menghancurkan membran sel patogen melalui pembentukan kompleks menyerang membran (Ricklin, Hajishengallis, Yang, & Lambris, 2010).

8.2.2 Fungsi dan Mekanisme Pertahanan Tubuh

Fungsi utama dari sistem imun adalah untuk melindungi tubuh dari infeksi dan penyakit. Sistem imun dapat dibagi menjadi dua jenis respon: imunitas bawaan dan imunitas adaptif.

Imunitas bawaan adalah lini pertahanan pertama dan memberikan respon yang cepat namun non-spesifik terhadap patogen. Mekanisme ini melibatkan sel-sel fagositik seperti makrofag dan neutrofil yang menelan dan menghancurkan patogen, serta molekul-molekul seperti sitokin dan sistem komplemen yang membantu mengkoordinasikan respon imun (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022; Bratawidjaja & Rengganis, 2014; Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001).

Imunitas adaptif adalah respon yang lebih lambat namun spesifik terhadap antigen tertentu. Limfosit T dan B berperan dalam imunitas adaptif. Sel T membantu mengatur respon imun dan menyerang sel-sel yang terinfeksi, sementara sel B menghasilkan antibodi yang spesifik untuk antigen (Murphy & Weaver, 2016). Imunitas adaptif juga memiliki memori imunologis, yang memungkinkan respon yang lebih cepat dan efektif terhadap paparan antigen yang sama di masa depan (Chaplin, 2010).

78.2.3 Interaksi antara Komponen Sistem Imun

Interaksi antara berbagai komponen sistem imun sangat penting untuk efektivitas respon imun. Sel-sel dan molekul-molekul imun berkomunikasi melalui sinyal kimiawi seperti sitokin untuk mengkoordinasikan respon terhadap patogen.

Misalnya, makrofag yang telah menelan patogen akan memproses dan menampilkan antigen pada permukaan selnya melalui molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II.

Antigen ini kemudian dikenali oleh sel T *helper*, yang selanjutnya akan mengeluarkan sitokin untuk mengaktivasi sel B dan sel T lainnya (Gordon & Martinez, 2010). Sel B yang teraktivasi akan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi spesifik terhadap antigen tersebut (Murphy & Weaver, 2016; Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).

Selain itu, interaksi antara sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi penting dalam mengatur respon inflamasi. Sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β merangsang respon inflamasi, sementara sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 membantu meredakan peradangan dan mempromosikan penyembuhan jaringan (Dinarello, 2007; Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).

8.3 Gangguan Immunologi dan Patofisiologinya

Sistem imun, meskipun esensial untuk pertahanan tubuh, dapat mengalami gangguan yang menyebabkan berbagai penyakit. Gangguan ini dapat dibagi menjadi empat kategori utama: imunodefisiensi, autoimunitas, alergi dan hipersensitivitas, serta penyakit imunoproliferatif. Pemahaman mengenai patofisiologi gangguan ini sangat penting untuk diagnosis dan pengobatan yang efektif.

8.3.1 Imunodefisiensi

Imunodefisiensi adalah kondisi di mana kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi dan penyakit terganggu atau tidak ada. Imunodefisiensi dapat dikategorikan menjadi dua jenis utama: primer dan sekunder.

1. Imunodefisiensi Primer

Imunodefisiensi primer adalah gangguan genetik yang menyebabkan defisiensi sistem imun sejak lahir. Contoh penyakit ini termasuk *Severe Combined Immunodeficiency* (SCID), yang ditandai oleh kegagalan perkembangan sel T dan B, menyebabkan pasien sangat rentan terhadap infeksi (Vaillant & Mohseni, 2023; Notarangelo, Bacchetta, Casanova, & Su, 2020). Contoh lainnya adalah *X-linked agammaglobulinemia* (XLA), yang ditandai oleh kurangnya sel B dan produksi antibodi, sehingga mengakibatkan pasien

mengalami infeksi bakteri berulang (Lackey & Ahmad, 2023).

2. Imunodefisiensi Sekunder

Imunodefisiensi sekunder adalah kondisi yang diperoleh sepanjang hidup akibat faktor eksternal seperti infeksi, malnutrisi, atau pengobatan. Contoh paling terkenal adalah *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), yang disebabkan oleh infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). HIV menyerang dan menghancurkan sel T CD4+, yang merupakan komponen kunci dalam respon imun adaptif (Deeks, Lewin, & Havlir, 2013). Pengobatan imunosupresif yang digunakan dalam transplantasi organ atau terapi kanker juga dapat menyebabkan imunodefisiensi sekunder (Fishman, 2017).

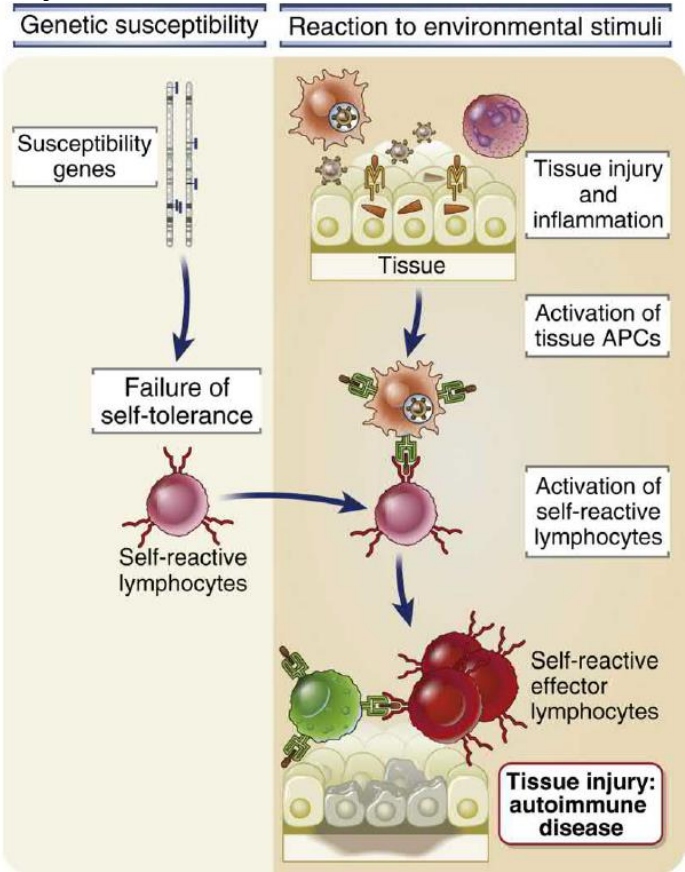
Kedua jenis imunodefisiensi, baik primer maupun sekunder, dapat mengakibatkan penurunan kemampuan tubuh untuk melawan infeksi. Hal ini dapat menyebabkan infeksi berulang, infeksi yang parah, atau infeksi yang sulit diobati. Oleh karena itu, pengelolaan imunodefisiensi sering melibatkan pemberian terapi imunomodulatorik atau pengobatan profilaksis untuk mencegah infeksi (Alcamí & Coiras, 2011).

8.3.2 Autoimunitas

Autoimunitas adalah kondisi di mana sistem kekebalan tubuh menyerang sel dan jaringan tubuh sendiri (*autologus*), menganggapnya sebagai benda asing. Gangguan ini dapat menyebabkan berbagai penyakit autoimun yang memiliki dampak signifikan pada kesehatan individu.

Autoimunitas terjadi ketika mekanisme toleransi imunologi tubuh gagal berfungsi. Toleransi imun adalah kemampuan sistem kekebalan untuk membedakan antara "diri" dan "bukan diri", serta tidak menyerang sel dan jaringan tubuh sendiri (Theofilopoulos, Kono, & Baccala, 2017). Ketika mekanisme ini gagal, sistem kekebalan menghasilkan autoantibodi dan sel T autoreaktif yang menyerang jaringan tubuh sendiri.

Faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan autoimunitas adalah kerentanan genetik dan pemicu lingkungan seperti infeksi dan cedera jaringan lokal. Gen kerentanan dapat mengganggu mekanisme toleransi diri, dan infeksi atau nekrosis dalam jaringan mendorong masuknya limfosit autoreaktif dan aktivasi sel-sel ini, yang mengakibatkan cedera jaringan. Infeksi dan cedera jaringan juga dapat mengubah cara antigen tubuh sendiri ditampilkan ke sistem imun dan menginduksi produksi sitokin pro-inflamasi, yang menyebabkan kegagalan toleransi diri dan aktivasi limfosit yang bereaksi terhadap diri sendiri (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).



Gambar 8.1. Mekanisme Autoimunitas
Sumber : (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022)

Penyakit autoimun dapat digolongkan menjadi dua kelompok utama: penyakit autoimun spesifik organ dan penyakit autoimun sistemik. Penyakit autoimun dapat bersifat sistemik atau spesifik organ, tergantung pada distribusi autoantigen yang dikenali.

1. Penyakit Autoimun Spesifik Organ

pembentukan kompleks imun yang beredar yang terdiri dari antigen tubuh dan antibodi spesifik biasanya menghasilkan penyakit sistemik seperti:

- a. *Lupus Eritematosus Sistemik* (LES). LES adalah penyakit kronis yang dapat mempengaruhi berbagai organ dan sistem dalam tubuh, termasuk kulit, sendi, ginjal, dan sistem saraf pusat. Patofisiologi LES melibatkan produksi autoantibodi yang menyerang nukleus sel tubuh sendiri, menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan (Tsokos, 2011).
- b. Arthritis Reumatoid (AR), yang merupakan penyakit inflamasi kronis yang terutama mempengaruhi sendi. Penyakit ini ditandai dengan inflamasi sinovium, yang menyebabkan kerusakan tulang dan kartilago. Produksi autoantibodi seperti *Rheumatoid Factor* (RF) dan *Anti-Citrullinated Protein Antibodies* (ACPA) berperan penting dalam patogenesis penyakit ini (McInnes & Schett, 2011).
- c. *Multiple Sclerosis* (MS) adalah contoh lain dari penyakit autoimun, di mana sistem kekebalan menyerang mielin, lapisan pelindung di sekitar serat saraf di otak dan sumsum tulang belakang. Hal ini menyebabkan gangguan komunikasi antara otak dan bagian tubuh lainnya. Patofisiologi MS melibatkan sel T autoreaktif yang menyerang protein mielin, menyebabkan kerusakan saraf yang progresif (Steinman, 1996; Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).

2. Penyakit Autoimun Sistemik

respons autoantibodi dan sel T terhadap antigen tubuh dengan distribusi jaringan yang terbatas menyebabkan penyakit spesifik organ, seperti:

- a. Hashimoto's thyroiditis merupakan penyakit autoimun yang ditandai oleh peradangan pada kelenjar tiroid,

menyebabkan kerusakan jaringan dan penurunan produksi hormon tiroid. Hashimoto's thyroiditis adalah hasil dari respon autoimun di mana antibodi menyerang jaringan tiroid, khususnya *thyroglobulin* dan *enzim peroksidase tiroid* (Weetman, 2004). Peradangan kronis pada kelenjar tiroid pada Hashimoto's thyroiditis mengakibatkan penurunan produksi hormon tiroid, yang pada akhirnya dapat menyebabkan hipotiroidisme. Pasien dengan hipotiroidisme sering mengalami gejala seperti kelelahan, penurunan berat badan, kulit kering, dan gangguan mood (Chiovato, Magri, & Carlé, 2019).

- b. Graves' disease adalah penyakit autoimun yang menyebabkan hiperaktivitas kelenjar tiroid, menghasilkan hormon tiroid dalam jumlah berlebihan. Penyebab utama Graves' disease adalah produksi autoantibodi yang merangsang reseptor tiroid, dikenal sebagai autoantibodi TSH receptor (TRAb) (Bahn, 2010). Autoantibodi TRAb yang diproduksi pada Graves' disease merangsang kelenjar tiroid untuk menghasilkan hormon tiroid secara berlebihan, menyebabkan hipertiroidisme. Gejala khas Graves' disease meliputi penurunan berat badan, palpitasi jantung, tremor, dan mata menonjol (*exophthalmos*) (Bartalena, et al., 2018).
- c. Myasthenia gravis adalah penyakit autoimun yang mempengaruhi transmisi neuromuskular, menyebabkan kelemahan otot yang berfluktuasi. Pada myasthenia gravis, sistem kekebalan tubuh menghasilkan autoantibodi yang menargetkan reseptor asetilkolin di permukaan otot, mengganggu transmisi sinyal neuromuskular (Gilhus, 2016). Gangguan transmisi neuromuskular pada myasthenia gravis menyebabkan kelemahan otot yang memburuk dengan aktivitas dan membaik setelah istirahat. Gejala lainnya dapat meliputi ptosis (kelopak mata turun), kesulitan bicara dan menelan, serta kelelahan otot yang cepat (Pasnoor, Dimachkie, Farmakidis, & Barohn, 2018).

- d. Anemia hemolitik autoimun adalah kondisi di mana sistem kekebalan tubuh menyerang dan menghancurkan sel darah merah secara prematur. Terbentuknya autoantibodi yang menargetkan antigen pada permukaan sel darah merah, menyebabkan hemolisis yang meningkat (Hill & Hill , 2018). Hemolisis yang berlebihan dalam anemia hemolitik autoimun dapat mengakibatkan penurunan jumlah sel darah merah dalam darah, yang menyebabkan gejala anemia seperti kelelahan, pucat, dan detak jantung yang cepat. Pengobatan anemia hemolitik autoimun sering melibatkan terapi immunosupresif untuk mengendalikan respon autoimun tubuh (Barcellini & Fattizzo, 2015).

Pengobatan penyakit autoimun umumnya melibatkan penggunaan obat immunosupresif untuk mengurangi aktivitas sistem kekebalan tubuh dan mengurangi peradangan. Terapi biologis yang menargetkan molekul spesifik yang terlibat dalam respon imun juga telah digunakan untuk mengelola penyakit autoimun (Gibofsky, 2012).

8.3.3 Hipersensitivitas

Hipersensitivitas adalah suatu kondisi di mana respons imun tubuh menjadi berlebihan, sehingga menimbulkan ketidaknyamanan dan penyakit pada individu yang mengalaminya. Hipersensitivitas berbeda dengan penyakit yang disebabkan oleh infeksi patogen karena hipersensitivitas berasal dari respons imun yang normal namun reaksinya berlebihan (Arif & Anasagi, 2019).

Reaksi hipersensitivitas diklasifikasikan menjadi empat tipe berdasarkan mekanismenya (Dispenza, 2019).

1. Tipe I atau hipersensitivitas segera (reaksi anafilaktik) melibatkan IgE dan pelepasan mediator dari sel mast dan basofil. Hipersensitivitas tipe I, terdiri dari beberapa fase yang melibatkan berbagai mekanisme imunologis (Bratawidjaja & Rengganis, 2014). Berikut adalah fase-fase hipersensitivitas tipe 1:

- a. Fase sensitisasi, dimulai ketika tubuh pertama kali terpapar oleh alergen. Pada tahap ini, antigen diambil dan diproses oleh APC (makrofag). Antigen yang diproses kemudian dipresentasikan kepada sel T helper tipe 2 (Th2) melalui molekul MHC kelas II. Aktivasi sel Th2 ini menyebabkan pelepasan sitokin yang berperan dalam aktivasi sel B. Sel B yang teraktivasi kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi imunoglobulin E (IgE) spesifik terhadap alergen. IgE yang dihasilkan akan mengikat reseptor Fc pada permukaan sel mast dan basofil, mempersiapkan tubuh untuk reaksi cepat saat paparan berikutnya (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022; Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001; Murphy & Weaver, 2016; Parham, 2014).
- b. Pada fase aktivasi, paparan ulang terhadap alergen yang sama memicu reaksi imun yang cepat dan kuat. Alergen berikatan dengan IgE yang sudah terikat pada reseptor Fc di permukaan sel mast dan basofil (Delves, Martin, Burton, & Roitt, 2011). Ikatan ini menyebabkan degranulasi sel mast dan basofil, melepaskan mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin, dan leukotrien (Punt, Stranford, Jones, & Owen, 2024). Mediator-mediator ini berperan penting dalam menghasilkan gejala klinis seperti vasodilatasi, peningkatan permeabilitas kapiler, dan kontraksi otot polos (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).
- c. Fase efektor ditandai oleh manifestasi klinis yang muncul akibat pelepasan mediator inflamasi. Histamin, sebagai salah satu mediator utama, menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular, yang mengakibatkan gejala seperti kemerahan, bengkak, dan gatal-gatal (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001). Prostaglandin dan leukotrien juga berkontribusi pada reaksi inflamasi dengan menyebabkan kontraksi otot polos, yang dapat mengakibatkan bronkokonstriksi dan kesulitan bernapas pada individu yang sensitif (Murphy & Weaver, 2016). Pada kasus yang parah, fase

efektor dapat berkembang menjadi anafilaksis, suatu kondisi darurat medis yang memerlukan penanganan segera (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022). Setelah fase awal reaksi, sering kali terjadi reaksi lanjutan yang melibatkan infiltrasi sel-sel inflamasi seperti eosinofil, neutrofil, dan limfosit ke lokasi reaksi alergi (Punt, Stranford, Jones, & Owen, 2024). Proses ini dapat memperpanjang dan memperparah gejala, serta menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih lanjut (Delves, Martin, Burton, & Roitt, 2011).

2. Tipe II (reaksi sitotoksik) melibatkan antibodi IgG atau IgM yang bereaksi dengan antigen pada permukaan sel, menyebabkan lisis sel melalui aktivasi komplemen (Gell & Coombs, 1967; Bratawidjaja & Rengganis, 2014). Antibodi ini dapat mengaktifkan sistem komplemen, menarik sel inflamasi, atau menyebabkan fagositosis sel target oleh leukosit (Coico & Sunshine, 2015). Misalnya, pada anemia hemolitik autoimun, antibodi menargetkan antigen pada sel darah merah, menyebabkan hemolisis dan anemia (Hill & Hill, 2018).
3. Tipe III (reaksi kompleks imun) melibatkan pembentukan kompleks antigen-antibodi yang mengendap di jaringan dan menyebabkan inflamasi (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022). Hipersensitivitas tipe III melibatkan pembentukan kompleks imun antara antibodi IgM atau IgG dan antigen terlarut. Kompleks imun ini dapat terdeposit di dinding pembuluh darah dan berbagai jaringan, menyebabkan peradangan, trombosis, dan kerusakan jaringan (Murphy & Weaver, 2016). Penyakit seperti lupus eritematosus sistemik (SLE) adalah contoh klasik dari hipersensitivitas tipe III, di mana kompleks imun terbentuk dan menyebabkan kerusakan pada organ seperti ginjal dan sendi (Tsokos, 2011).
4. Tipe IV (reaksi hipersensitivitas tertunda) dimediasi oleh sel T, baik limfosit T CD4+ yang mensekresi sitokin yang menginduksi peradangan, atau limfosit T sitotoksik CD8+ yang langsung membunuh sel target (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001). Penyakit seperti dermatitis

kontak alergi dan diabetes mellitus tipe 1 adalah contoh gangguan yang melibatkan mekanisme hipersensitivitas tipe IV (Kumar, Abbas, & Aster, 2017).

8.3.4 Penyakit Imunoproliferatif

Penyakit imunoproliferatif adalah kelompok penyakit yang ditandai oleh proliferasi berlebihan dari komponen sistem imun, terutama limfosit B atau T, yang dapat menyebabkan gangguan fungsional dan struktural pada berbagai organ dan sistem tubuh. Penyakit ini sering bersifat neoplastik, artinya melibatkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan bisa berkembang menjadi kanker (Parham, 2014).

Jenis-Jenis Penyakit Imunoproliferatif:

1. Limfoma, merupakan jenis kanker yang berasal dari limfosit, sel darah putih yang memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022). Limfoma dapat dibagi menjadi dua kategori utama: *Limfoma Hodgkin* (LH) dan *Limfoma Non Hodgkin* (LNH) (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001). LH ditandai dengan keberadaan sel Reed-Sternberg, sementara LNH mencakup berbagai subtype yang lebih heterogen (Murphy & Weaver, 2016).
2. *Chronic Lymphocytic Leukemia* (CLL), merupakan jenis leukemia yang paling umum pada orang dewasa, ditandai oleh akumulasi limfosit B yang abnormal di dalam darah, sumsum tulang, dan jaringan limfoid lainnya (Punt, Stranford, Jones, & Owen, 2024). CLL biasanya berkembang perlahan dan mungkin tidak menunjukkan gejala pada tahap awal, namun dapat menyebabkan pembesaran kelenjar getah bening, kelelahan, dan infeksi yang berulang (Delves, Martin, Burton, & Roitt, 2011).
3. Multiple Myeloma, merupakan kanker sel plasma, sejenis sel darah putih yang bertanggung jawab untuk memproduksi antibodi (Punt, Stranford, Jones, & Owen, 2024). Penyakit ini ditandai oleh proliferasi sel plasma yang tidak normal di sumsum tulang, yang dapat menyebabkan kerusakan tulang, anemia, dan gangguan fungsi ginjal (Male et al., 2013) (Punt,

Stranford, Jones, & Owen, 2024; Male, Brostoff, Roth, & Roitt, 2012).

Gejala klinis penyakit imunoproliferatif bervariasi tergantung pada jenis dan stadium penyakitnya. Limfoma Hodgkin sering dimulai dengan pembesaran kelenjar getah bening yang tidak nyeri, sedangkan LNH dapat menyebabkan gejala sistemik seperti demam, keringat malam, dan penurunan berat badan (Delves, Martin, Burton, & Roitt, 2011). CLL biasanya terdeteksi melalui tes darah rutin yang menunjukkan jumlah limfosit yang tinggi, sementara multiple myeloma sering didiagnosis melalui tes darah yang menunjukkan kadar kalsium yang tinggi, anemia, atau disfungsi ginjal (Punt, Stranford, Jones, & Owen, 2024).

Diagnosis definitif biasanya memerlukan biopsi jaringan yang terkena untuk analisis histopatologis dan imunohistokimia, yang dapat mengidentifikasi tipe sel dan karakteristik molekuler penyakit (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).

Pengobatan penyakit imunoproliferatif melibatkan pendekatan multidisiplin yang dapat mencakup kemoterapi, radioterapi, terapi target, dan imunoterapi (Parham, 2014). Limfoma Hodgkin biasanya memiliki prognosis yang baik dengan terapi kombinasi, sementara pengobatan untuk LNH bervariasi tergantung pada sub tipe dan stadium penyakit (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001). CLL sering diobservasi tanpa pengobatan pada tahap awal, tetapi dapat memerlukan terapi ketika menunjukkan progresi (Murphy & Weaver, 2016). Multiple myeloma biasanya diobati dengan kombinasi obat-obatan yang menargetkan sel myeloma, serta terapi untuk mengelola gejala dan komplikasi (Punt, Stranford, Jones, & Owen, 2024).

8.4 Mekanisme Molekuler dan Seluler

Patofisiologi sistem imunologi berkaitan dengan bagaimana gangguan atau kerusakan pada mekanisme molekuler dan seluler ini dapat menyebabkan berbagai penyakit autoimun, infeksi kronis, dan kondisi inflamasi (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001).

8.4.1 Mekanisme Molekuler

Pada tingkat molekuler, sistem imun beroperasi melalui berbagai molekul seperti sitokin, kemokin, dan reseptor permukaan sel yang berperan dalam komunikasi antar sel imun (Murphy & Weaver, 2016). Sitokin adalah protein kecil yang berperan dalam modulasi respon imun. Mereka berfungsi sebagai sinyal komunikasi antar sel untuk mengatur intensitas dan durasi respon imun. Misalnya, interleukin-2 (IL-2) penting dalam proliferasi sel T, sedangkan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) berperan dalam inflamasi akut (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).

Kemokin adalah subkelompok dari sitokin yang memiliki fungsi utama menarik sel imun ke lokasi infeksi atau kerusakan jaringan melalui kemotaksis. Reseptor kemokin pada permukaan sel imun seperti Cysteine-Cysteine Chemokine Receptor 5 (CCR5) dan C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) sangat penting dalam mengarahkan migrasi sel-sel ini (Rossi & Zlotnik, 2000). Molekul lain yang berperan penting adalah reseptor antigen sel B dan T yang memungkinkan pengenalan spesifik pathogen (Murphy & Weaver, 2016).

8.4.2 Mekanisme Seluler

Pada tingkat seluler, sistem imun terdiri dari berbagai jenis sel, termasuk sel T, sel B, makrofag, dendritik, dan sel NK (*natural killer*) (Parham, 2014). Sel T dibagi menjadi dua subpopulasi utama, yaitu sel T helper (CD4+) dan sel T sitotoksik (CD8+). Sel T helper berperan dalam mengaktifkan sel B untuk memproduksi antibodi, sedangkan sel T sitotoksik membunuh sel yang terinfeksi virus atau mengalami transformasi kanker (Zhu & Paul, 2008).

Sel B bertanggung jawab untuk produksi antibodi spesifik terhadap antigen. Setelah teraktivasi oleh antigen dan bantuan dari sel T helper, sel B mengalami diferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi secara massal (Pieper, Grimbacher, & Eibel, 2013).

Makrofag dan sel dendritik adalah sel fagositik yang penting dalam fagositosis patogen dan penyajian antigen/ *antigen-presenting cell* (APC) kepada sel T. Mereka juga memproduksi berbagai sitokin yang memodulasi respon imun (Banchereau &

Steinman, 1998). Sel NK adalah komponen penting dari imunitas bawaan yang mampu mengenali dan membunuh sel yang mengalami stres atau infeksi tanpa memerlukan aktivasi sebelumnya melalui reseptor spesifik (Vivier, et al., 2011).

8.4.3 Gangguan pada Mekanisme Molekuler dan Seluler

Gangguan pada mekanisme molekuler dan seluler dapat menyebabkan berbagai penyakit autoimun, dimana sistem imun menyerang jaringan tubuh sendiri. Misalnya, produksi berlebihan TNF- α terkait dengan penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis (Chauhan, Jandu, Brent, & Al-Dhahir, 2023). Defisiensi reseptor kemokin atau gangguan pada migrasi sel imun juga dapat menyebabkan kerentanan terhadap infeksi (Murphy & Weaver, 2016). Gangguan lain, seperti defisiensi molekul MHC atau masalah pada sinyal reseptor antigen, dapat menyebabkan ketidakmampuan tubuh untuk melawan infeksi dengan efektif (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001).

8.5 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Sistem Imun

Sistem imun adalah jaringan kompleks sel, jaringan, dan organ yang bekerja bersama untuk melindungi tubuh dari patogen dan penyakit. Efektivitas sistem imun dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Memahami faktor-faktor ini sangat penting untuk memahami bagaimana tubuh melawan penyakit dan bagaimana berbagai kondisi dapat mengganggu fungsi imun.

8.5.1 Faktor Genetik

Genetika memainkan peran penting dalam menentukan kemampuan sistem imun untuk merespon patogen. Variasi genetik dapat mempengaruhi produksi dan fungsi molekul imun seperti sitokin, reseptor sel imun, dan protein *Major Histocompatibility Complex* (MHC) (Chaplin, 2010). Misalnya, mutasi pada gen yang mengkode protein MHC dapat mempengaruhi presentasi antigen dan mengubah efektivitas respon imun adaptif (Murphy & Weaver, 2016). Beberapa individu juga mungkin memiliki predisposisi genetik terhadap penyakit autoimun tertentu, seperti diabetes tipe 1

atau *Systemic lupus erythematosus* (SLE), yang dapat memengaruhi fungsi normal sistem imun (Davidson & Diamond, 2001). Selain itu, variasi pada gen yang mengkode sitokin dapat mempengaruhi produksi dan respons sel imun terhadap infeksi atau inflamasi (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022).

8.5.2 Faktor Lingkungan

Paparan terhadap polutan, toksin, dan bahan kimia lainnya dapat mempengaruhi sistem imun secara signifikan. Polutan udara seperti partikel halus/*Particulate Matter* (PM_{2.5}) dan ozon dapat menyebabkan inflamasi sistemik dan merusak fungsi sel imun (Halperin, 2014). Misalnya, paparan jangka panjang terhadap polusi udara telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian penyakit pernapasan dan kardiovaskular melalui mekanisme inflamasi (Pope, et al., 2002). Selain itu, paparan bahan kimia seperti pestisida dan logam berat dapat menekan respon imun dan meningkatkan risiko penyakit autoimun (Corsini, Sokooti, Galli, Moretto, & Colosio, 2012). Bahan kimia ini dapat menyebabkan disfungsi imun melalui berbagai mekanisme, termasuk perubahan pada fungsi sel T dan B serta produksi sitokin pro-inflamasi (Schwarze, et al., 2006).

8.5.3 Faktor Gaya Hidup

Gaya hidup, termasuk pola makan, aktivitas fisik, dan kebiasaan tidur, memiliki pengaruh besar terhadap fungsi sistem imun. Status gizi individu sangat mempengaruhi fungsi sistem imun. Defisiensi nutrisi tertentu seperti vitamin A, vitamin C, vitamin E, dan zinc dapat melemahkan respon imun dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi (Calder, Carr, Gombart, & Eggersdorfer, 2020). Sebagai contoh, vitamin A penting untuk integritas dan fungsi epitel mukosa, yang merupakan garis pertahanan pertama tubuh terhadap patogen (Stephensen, 2001). Pola makan yang seimbang dengan cukup mikronutrien esensial mendukung produksi sel imun dan respon imun yang efektif.

Aktivitas fisik juga memainkan peran penting dalam modulasi sistem imun. Latihan fisik yang teratur dapat meningkatkan fungsi imun melalui peningkatan sirkulasi sel imun, penurunan peradangan, dan peningkatan respon terhadap vaksin

(Nieman & Wentz, 2018). Sebaliknya, aktivitas fisik yang berlebihan atau latihan intensitas tinggi tanpa istirahat yang cukup dapat menekan fungsi imun dan meningkatkan risiko infeksi (Gleeson, Bishop, Oliveira, & Tauler, 2011).

Kebiasaan tidur juga sangat penting untuk kesehatan imun. Tidur yang cukup dan berkualitas baik diperlukan untuk fungsi optimal sistem imun, termasuk produksi sitokin dan proliferasi sel T (Besedovsky, Lange, & Born, 2011). Kurang tidur kronis dapat menyebabkan penurunan fungsi imun dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi (Irwin, 2015). Oleh karena itu, menjaga gaya hidup sehat dengan pola makan seimbang, aktivitas fisik yang teratur, dan tidur yang cukup adalah kunci untuk mendukung fungsi sistem imun yang optimal.

8.6 Imunologi Klinis dan Pendekatan Terapeutik

Imunologi klinis adalah cabang ilmu kedokteran yang berfokus pada diagnosis dan pengobatan gangguan imunologi, termasuk penyakit autoimun, alergi, imunodefisiensi, dan penyakit inflamasi. Pendekatan terapeutik dalam imunologi klinis melibatkan berbagai intervensi yang dirancang untuk memodulasi sistem imun, baik untuk meningkatkan respons imun terhadap infeksi maupun untuk menekan respon imun yang berlebihan yang terjadi pada kondisi autoimun dan inflamasi. Contoh:

1. Penyakit Autoimun

Pendekatan terapeutik untuk penyakit autoimun sering kali melibatkan penggunaan imunosupresan untuk menekan respon imun yang berlebihan. Kortikosteroid, seperti prednison, sering digunakan untuk mengurangi peradangan dan menekan aktivitas sistem imun. Obat-obatan lain, seperti metotreksat dan azatioprin, juga digunakan untuk menekan pembentukan sel imun dan produksi sitokin proinflamasi.

2. Alergi

Pendekatan terapeutik untuk alergi meliputi penggunaan antihistamin untuk mengurangi gejala, kortikosteroid untuk mengurangi peradangan, dan imunoterapi alergen yang

- bertujuan untuk menginduksi toleransi imun terhadap alergen tertentu (Bousquet, Lockey, & Malling, 1998).
3. **Imunodefisiensi**
Imunodefisiensi dapat bersifat primer atau sekunder. Imunodefisiensi primer adalah hasil dari kelainan genetik yang mempengaruhi komponen sistem imun, seperti pada kasus defisiensi IgA yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi mukosal (Yel, 2010). Imunodefisiensi sekunder, di sisi lain, terjadi akibat faktor eksternal seperti infeksi HIV yang menyebabkan penurunan drastis jumlah sel T CD4+ (Deeks, Lewin, & Havlir, 2013). Terapi untuk imunodefisiensi sering kali melibatkan penggantian komponen yang hilang atau tidak berfungsi, seperti pemberian imunoglobulin intravena untuk pasien dengan defisiensi antibodi, atau penggunaan antiretroviral untuk mengendalikan infeksi HIV.
 4. **Penyakit Inflamasi**
Pendekatan terapeutik untuk penyakit inflamasi sering kali menggunakan agen biologis yang menargetkan molekul-molekul spesifik dalam jalur inflamasi. Contohnya adalah penggunaan inhibitor TNF, seperti infliximab dan adalimumab, yang telah terbukti efektif dalam mengurangi gejala dan progresi RA (Feldmann, et al., 2004).

8.7 Penelitian Terkini dan Masa Depan dalam Patofisiologi Immunologi

Bidang patofisiologi imunologi terus berkembang seiring dengan kemajuan teknologi dan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme sistem imun. Penelitian terkini berfokus pada berbagai aspek, mulai dari dasar molekuler dan seluler hingga penerapan klinis untuk terapi inovatif. Berikut adalah beberapa area penelitian terkini dan masa depan yang signifikan dalam patofisiologi imunologi.

8.7.1 Imunoterapi

Salah satu kemajuan terbesar dalam imunologi klinis adalah pengembangan imunoterapi untuk pengobatan kanker. Pendekatan

ini melibatkan pemanfaatan sistem imun tubuh untuk mengenali dan menghancurkan sel-sel kanker (Lawrenti, 2018). Terapi berbasis checkpoint inhibitors, seperti pembrolizumab dan nivolumab, telah menunjukkan keberhasilan dalam meningkatkan kelangsungan hidup pasien dengan berbagai jenis kanker, termasuk melanoma dan kanker paru-paru (Ribas & Wolchok, 2018). Checkpoint inhibitors bekerja dengan menghalangi protein yang menghambat respon imun, seperti PD-1 dan CTLA-4, sehingga memungkinkan sel T untuk menyerang sel kanker dengan lebih efektif (Topalian, Taube, Anders, & Pardoll, 2016).

8.7.2 Microbiome

Studi tentang microbiome, atau komunitas mikroorganisme yang hidup di tubuh manusia, telah mengungkapkan pengaruh signifikan mereka terhadap sistem imun. Microbiome usus, misalnya, dapat memodulasi respon imun melalui interaksi dengan sel imun di mukosa usus (Belkaid & Hand, 2015). Disbiosis, atau ketidakseimbangan microbiome, telah dikaitkan dengan berbagai kondisi inflamasi dan autoimun, seperti penyakit Crohn dan rheumatoid arthritis (Zhang, et al., 2015). Penelitian ini membuka potensi terapi baru yang menargetkan microbiome untuk memodulasi sistem imun dan mengobati penyakit tersebut.

8.7.3 Vaksinologi

Perkembangan dalam vaksinologi juga merupakan area penelitian penting dalam imunologi. Pengembangan vaksin mRNA, seperti vaksin COVID-19 yang dikembangkan oleh Pfizer-BioNTech dan Moderna, telah menunjukkan efikasi tinggi dan dapat diproduksi dengan cepat (Polack, et al., 2020). Teknologi ini memungkinkan untuk merespon dengan cepat terhadap wabah penyakit baru dan dapat disesuaikan untuk menargetkan berbagai patogen. Penelitian lebih lanjut sedang dilakukan untuk mengembangkan vaksin terhadap penyakit menular lainnya seperti HIV, malaria, dan TBC dengan menggunakan teknologi mRNA (Pardi, Hogan, Porter, & Weissman, 2018).

8.7.4 Imunologi

Penelitian dalam patofisiologi penyakit autoimun terus berlanjut untuk memahami mekanisme dasar yang menyebabkan sistem imun menyerang jaringan tubuh sendiri. Penemuan autoantibodi spesifik dan biomarker lainnya telah meningkatkan diagnosis dan pemahaman tentang penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik dan multiple sclerosis (Lupus Foundation of America, 2019). Pendekatan terapeutik baru, termasuk penggunaan agen biologis yang menargetkan sitokin dan jalur seluler spesifik, terus dikembangkan untuk mengurangi gejala dan memperbaiki kualitas hidup pasien.

8.7.5 Terapi Gen

Penelitian terbaru juga berfokus pada terapi gen dan sel untuk mengatasi gangguan imunologi. Terapi chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) merupakan salah satu inovasi penting dalam bidang ini. Sel T pasien dimodifikasi secara genetik untuk mengekspresikan reseptor khusus yang mengenali antigen pada permukaan sel kanker. Terapi ini telah berhasil digunakan dalam pengobatan leukemia limfoblastik akut dan limfoma non-Hodgkin (Maude, et al., 2018). Keberhasilan ini membuka jalan untuk pengembangan terapi gen lebih lanjut yang dapat menargetkan berbagai penyakit autoimun dan genetik lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Cellular and Molecular Immunology*. (10, Penyunt.) Philadelphia,: Elsevier Health Sciences.
- Alcamí, J., & Coiras, M. (2011). Immunopathogenesis of HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29(3), 216-26. doi:10.1016/j.eimc.2011.01.006.
- Arif, M. S., & Anasagi, T. (2019). *Bahan ajar teknologi bank darah (TBD) : Immunologi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Bahn, R. S. (2010). Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 362(8), 726-38. doi:10.1056/NEJMra0905750.
- Banchereau, J., & Steinman, R. M. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 392, 245-252. doi:10.1038/32588
- Barcellini, W., & Fattizzo, B. (2015). Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers*. doi: 10.1155/2015/635670
- Bartalena, L., Feingold, K. R., Anawalt, B., Blackman, M. R., Boyce, A., Chrousos, G., . . . Wilson, D. P. (2018). Graves' Disease: Complications . *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com.
- Belkaid, Y., & Hand, T. (2015). Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Author manuscript*, 157(1), 121-141. doi:10.1016/j.cell.2014.03.011
- Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2011). Sleep and immune function. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 463(1), 121-37. doi:10.1007/s00424-011-1044-0
- Bousquet, J., Lockey, R., & Malling, H.-J. (1998). Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper. *The Journal Allergy and Clinical Immunology*, 6749(98), 70271-4. doi:https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70271-4
- Bratawidjaja, K. G., & Rengganis, I. (2014). *Imunologi Dasar* (11 ed.). Jakarta, Indonesia: Fakultas Kedokteran universitas Indonesia.

- Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., & Eggersdorfer, M. (2020). Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*, 12(4), 1181. doi:10.3390/nu12041181
- Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2), S3-23. doi:10.1016/j.jaci.2009.12.980.
- Chauhan, K., Jandu, J. S., Brent, L. H., & Al-Dhahir, M. A. (2023). *Rheumatoid Arthritis*. Stat Pearls.
- Chiovato, L., Magri, F., & Carlé, A. (2019). Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther*, 36(2), 47–58. doi:10.1007/s12325-019-01080-8
- Coico, R., & Sunshine, G. (2015). *Immunology* (7 ed.). Wiley.
- Corsini, E., Sokooti, M., Galli, C. L., Moretto, A., & Colosio, C. (2012). Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology*, 307, 123-35. doi:10.1016/j.tox.2012.10.009
- Davidson, A., & Diamond, B. (2001). Autoimmune diseases. *The New England Journal of Medicine*, 345(5), 340-350. doi:10.1056/NEJM200108023450506
- Deeks, S. G., Lewin, S. R., & Havlir, D. V. (2013). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*, 382(9903), 1525-33. doi:10.1016/S0140-6736(13)61809-7
- Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R., & Roitt, I. M. (2011). *Roitt's Essential Immunology* (13 ed.). Wiley Blackwell.
- Dinarello, C. A. (2007). Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*, 37(1), S34-45. doi:10.1002/eji.200737772.
- Dispenza, M. C. (2019). Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*, 40(6), 470-473. doi:10.2500/aap.2019.40.4274.
- Feldmann, M., Brennan, F. M., Paleolog, E., Cope, A., Taylor, P., Williams, R., . . . Maini, R. N. (2004). Anti-TNFalpha therapy of rheumatoid arthritis: what can we learn about chronic disease? *Novartis Foundation symposium*, 256, 53-69.
- Fishman, J. A. (2017). Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*, 17(4), Am J Transplant. doi:10.1111/ajt.14208. Epub 2017 Mar 10.

- Gell, P. G., & Coombs, R. R. (1967). *Clinical Aspects of Immunology* (2 ed.). Blackwell Scientific Publications Oxford and Edinburgh.
- Gibofsky, A. (2012). Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*, 18(13), S295-302.
- Gilhus, N. E. (2016). Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*, 375(26), 2570-2581. doi:10.1056/NEJMra1602678.
- Gleeson, M., Bishop, N., Oliveira, M., & Tauler, P. (2011). Daily Probiotic's (Lactobacillus casei Shirota) Reduction of Infection Incidence in Athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 21(1), 55-64. doi:10.1123/ijsnem.21.1.55
- Gordon, S., & Martinez, F. O. (2010). Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*, 28(32), 593-604. doi:10.1016/j.immuni.2010.05.007.
- Halperin, D. (2014). Environmental noise and sleep disturbances: A threat to health? *Sleep Science*, 7(4), 209-212. doi:10.1016/j.slsoci.2014.11.003
- Hill, A., & Hill , Q. A. (2018). Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018(1), 382-389. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.382
- Irwin, M. R. (2015). Why Sleep Is Important for Health: A Psychoneuroimmunology Perspective. *Annu Review Psychology*, 66, 143-172. doi:https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205
- Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). *Immunobiology* (5 ed.). New York: Garland Science.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2017). *Robbins Basic Pathology* (10 ed.). Elsevier.
- Lackey, A. E., & Ahmad, F. (2023). *X-Linked Agammaglobulinemia*. StatPearls.
- Lawrenti, H. (2018). Perkembangan Imunoterapi untuk Kanker. *CDK*, 45(8). Diambil kembali dari <https://media.neliti.com/media/publications/398661-perkembangan-imunoterapi-untuk-kanker-53d86dbb.pdf>

- Lupus Foundation of America. (2019). Lupus facts and statistics. Diambil kembali dari <https://www.lupus.org/resources/lupus-facts-and-statistics>
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D., & Roitt, I. (2012). *Immunology*. New York: Elsevier.
- Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., . . . Grupp, S. A. (2018). Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *The New-England Medical Review and Journal*, 378(5), 439-448. doi:10.1056/NEJMoa1709866
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 365(23), 2205-19. doi:10.1056/NEJMra1004965.
- Murphy, K., & Weaver, C. (2016). *Janeway's immunobiology* (9 ed.). New York: Garland Science.
- Nathan, C. (2006). Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol*, 6(3), 173-82. doi:10.1038/nri1785
- Nieman, D. C., & Wentz, L. (2018). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of Sport and Health Science*, 8(3), 201-217. doi:10.1016/j.jshs.2018.09.009
- Notarangelo, L. D., Bacchetta, R., Casanova, J.-L., & Su, H. C. (2020). Human inborn errors of immunity: An expanding universe. *Sci Immunol*, 5(49), eabb1662. doi:10.1126/sciimmunol.abb1662
- Pardi, N., Hogan, M., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), 261-279. doi:10.1038/nrd.2017.243.
- Parham, P. (2014). *The Immune System* (4 ed.). New York: Garland Science.
- Pasnoor, M., Dimachkie, M. M., Farmakidis, C., & Barohn, R. J. (2018). Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*, 36(2), 261-274. doi:10.1016/j.ncl.2018.01.010.
- Pieper, K., Grimbacher, B., & Eibel, H. (2013). B-cell biology and development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*,

- 131(4), 959-971.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.046>
- Playfair, J. H., & Chain, B. M. (2012). *At a Glance Immunologi* (9 ed.). Jakarta: Erlangga.
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., . . . Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
- Pope, C. A., Burnett, R. T., Thun, M. J., Calle, E. E., Krewski, D., Ito, K., & Thurston, G. D. (2002). Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-Term Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *JAMA*, 287(9), 1132-41. doi:10.1001/jama.287.9.1132
- Punt, J., Stranford, S. A., Jones, P. P., & Owen, J. A. (2024). *Kuby Immunology* (8 ed.). New York: W. H. Freeman and Company.
- Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 359(6382), 1350-1355. doi:10.1126/science.aar4060.
- Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., & Lambris, J. D. (2010). Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*, 11(9), 785-97. doi:10.1038/ni.1923
- Rossi, D., & Zlotnik, A. (2000). The Biology of Chemokines and their Receptors. *Annual Review of Immunology* , 18, 217-242. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.217>
- Schwarze, P. E., Ovrevik, J., Låg, M., Refsnes, M., Nafstad, P., Hetland, R. B., & Dybing, E. (2006). Particulate Matter Properties And Health Effects: Consistency of Epidemiological and Toxicological Studies. *Human and Experimental Toxicology*, 35(10), 559-79. doi:10.1177/096032706072520
- Steinman, L. (1996). Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*, 85(3), 299-302. doi:10.1016/s0092-8674(00)81107-1

- Stephensen, C. (2001). Vitamin A, infection, and immune function. *Annual Review of Nutrition*, 21(1), 167-92. doi:10.1146/annurev.nutr.21.1.167
- Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H., & Baccala, R. (2017). The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*, 18(7), 716-724. doi:10.1038/ni.3731
- Topalian, S. L., Taube, J. M., Anders, R. A., & Pardoll, D. M. (2016). Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 16(5), 275-87. doi:10.1038/nrc.2016.36
- Tsokos, G. C. (2011). Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 365(22), 2110-21. doi:10.1056/NEJMra1100359.
- Vaillant, A. A., & Mohseni, M. (2023). *Severe Combined Immunodeficiency*. StatPearls.
- Vivier, E., Raulet, D. H., Moretta, A., Caligiuri, M. A., Zitvogel, L., Lanier, L. L., . . . Ugolini, S. (2011). Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, 331(6013), 44-9.
- Weetman, A. P. (2004). Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 37(4), 337-40. doi:10.1080/08916930410001705394.
- Yel, L. (2010). Selective IgA Deficiency. *Journal of Clinical Immunology*, 30(1), 10-6. doi:10.1007/s10875-009-9357-x
- Zhang, X., Zhang, D., Jia, H., Feng, Q., Wang, D., Liang, D., . . . Wang, J. (2015). The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*, 21(8), 895-905. doi:10.1038/nm.3914
- Zhu, J., & Paul, W. E. (2008). CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*, 112(5), 1557-69. doi:10.1182/blood-2008-05-078154

BAB 9

PATOFISIOLOGI SISTEM HEMATOLOGI

Oleh Citra Dewi Salasanti

9.1 Konsep Dasar Hematologi

Hematologi adalah bidang dalam kedokteran dengan fokus pada kajian tentang normal dan abnormalitas yang berkaitan dengan darah, elemen darah, dan proses pembentukan darah. Sistem hematologi meliputi darah dan sumsum tulang. Proses pembentukan komponen darah (hematopoiesis) berlangsung dari tahap embrio hingga dewasa. Semua jenis sel darah berasal dari sel punca hematopoiesis yang sama. Sel punca ini juga menghasilkan sel-sel sistem limfoid, sehingga studi hematologi juga mencakup penelitian tentang kelenjar getah bening dan jaringan limfoid (Hasanah *et al.*, 2023).

Darah merupakan jaringan cair yang terdiri dari plasma darah dan sel-sel darah. Plasma darah adalah cairan kuning pucat yang mengandung sekitar 90% air serta berbagai zat terlarut. Plasma darah berfungsi untuk mendistribusikan nutrisi, hormon, dan limbah, serta menjaga keseimbangan asam-basa guna mencegah kerusakan jaringan. Pada kondisi normal, volume darah pada tubuh manusia biasanya mencapai sekitar 6-8% dari berat badan (Alivameita and Puspitasari, 2019).

Darah terdiri dari tiga jenis sel darah, yaitu eritrosit yang mendistribusikan oksigen (O_2), leukosit yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh, dan trombosit yang berperan dalam proses pembekuan darah. Warna darah dapat bervariasi dari merah muda hingga merah tua, tergantung pada jumlah O_2 dan karbon dioksida (CO_2) yang terikat pada hemoglobin. Darah berwarna merah muda ketika mengandung banyak O_2 yang terikat pada hemoglobin, sedangkan warna darah menjadi lebih gelap ketika kadar O_2 menurun (Alivameita and Puspitasari, 2019).

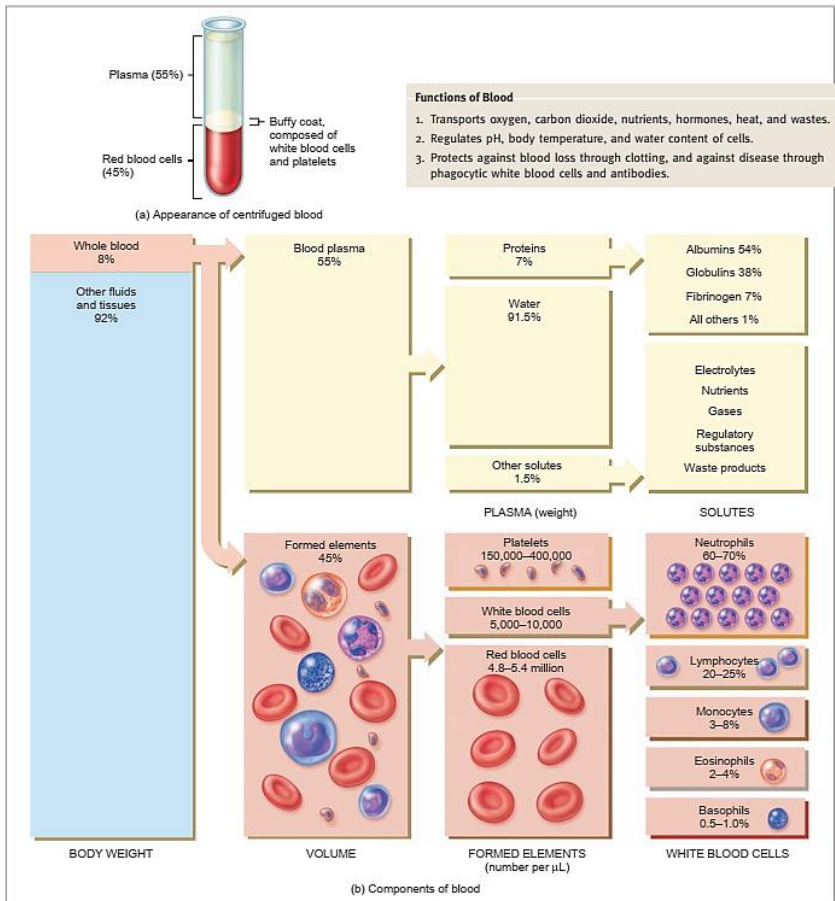
Eritrosit bertugas mendistribusikan O_2 dan nutrisi penting ke seluruh tubuh, serta membawa CO_2 dan limbah metabolik kembali ke paru-paru untuk dikeluarkan. Leukosit berperan dalam sistem kekebalan tubuh dengan melindungi tubuh dari patogen dan benda asing yang terlibat dalam proses peradangan dan imunisasi. Trombosit memiliki peran penting dalam membantu mencegah atau menghentikan pendarahan dengan membentuk bekuan darah saat terjadi luka (Alivameita and Puspitasari, 2019).

Patofisiologi hematologi adalah studi tentang penyakit dan gangguan yang terjadi dalam sistem hematologi manusia yang melibatkan pembentukan, fungsi, dan peredaran sel darah serta komponen darah lainnya. Untuk memahami patofisiologi hematologi, penting untuk memiliki pemahaman yang baik tentang struktur dan fungsi normal dari sistem hematologi.

9.2 Struktur dan Fungsi Sistem Hematologi

9.2.1 Komponen Sistem Hematologi

Komponen darah adalah elemen penting dalam tubuh manusia yang terdiri dari berbagai unsur yang bekerja secara sinergis untuk mempertahankan fungsi dan keseimbangan tubuh. Darah terdiri dari dua komponen yaitu plasma darah dan sel darah. Setiap komponen memiliki peran dan fungsi masing-masing dalam menjaga kesehatan dan vitalitas tubuh.



Gambar 9.1. Komposisi Darah
(Sumber: Tortora and Derrickson, 2009)

1. Plasma Darah

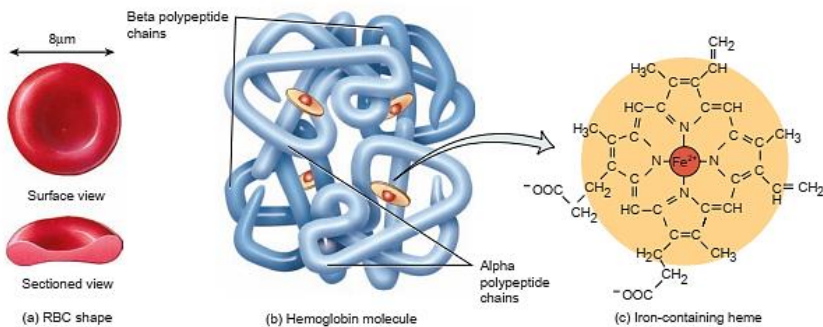
Plasma darah adalah komponen darah sebanyak 50% - 60% dari volume total darah yang berupa cairan ekstraseluler berwarna kekuningan yang terdiri dari 90% - 92% air dan 8% - 10% sisanya mengandung zat nutrisi (glukosa, lemak, protein, vitamin, mineral), hormon, enzim, antibodi, karbon dioksida, dan protein lainnya. Warna kuning pada plasma disebabkan oleh berbagai pigmen seperti bilirubin, karotenoid, hemoglobin, dan protein transferin besi (Rosita, Cahya and Arfira, 2019). Protein yang terkandung dalam plasma terdiri dari protein

albumin, globulin, dan fibrinogen. Plasma memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis seperti menjaga tekanan dan volume darah. Selain itu plasma darah juga berperan dalam membawa produk hasil metabolisme yang tidak diperlukan. Protein globulin seperti antibodi, berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Mineral dalam plasma darah seperti Fe^{3+} , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , dan Mg^{2+} berfungsi sebagai elektrolit bagi berbagai sel dan mengatur osmolaritas darah (Rosita, Cahya and Arfira, 2019).

Selain itu, plasma juga berperan sebagai media pembawa panas yang dihasilkan dari respirasi seluler. Respirasi seluler adalah proses pemecahan nutrisi, seperti karbohidrat, yang menghasilkan energi yang disimpan dalam bentuk ATP di mitokondria. ATP ini yang ditransportasi plasma darah ke sel dan jaringan di seluruh tubuh (Rosita, Cahya and Arfira, 2019).

2. Eritrosit

Eritrosit adalah sel darah dengan jumlah terbanyak dengan fungsi utama sebagai sel pengangkut O_2 ke seluruh tubuh. Pada orang dewasa yang sehat, jumlah eritrosit umumnya sekitar 5,4 juta sel/ μL darah untuk laki-laki dan sekitar 4,8 juta sel/mikroliter darah untuk wanita (Tortora and Derrickson, 2009). Eritrosit memiliki kemampuan menjalankan fungsinya tanpa meninggalkan pembuluh darah yang berbeda dengan sel darah lainnya (Tortora and Derrickson, 2009).



Gambar 9.2. Morfologi Sel Eritrosit
(Sumber: Tortora and Derrickson, 2009)

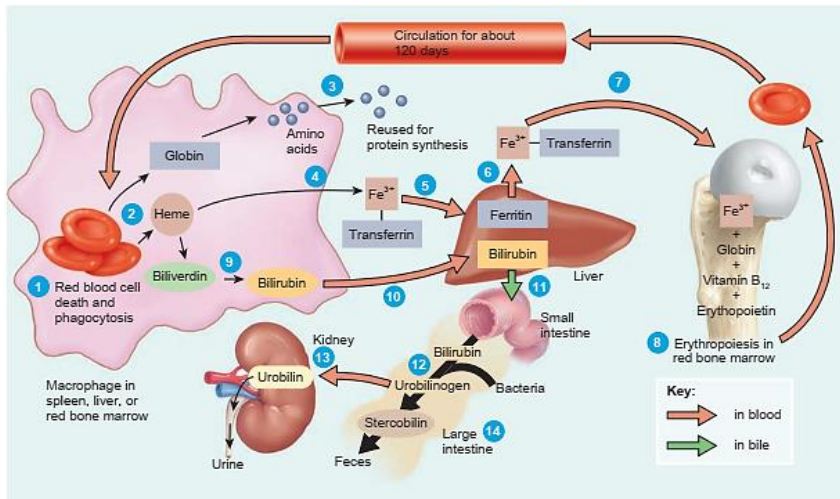
Eritrosit berbentuk cakram bikonkaf dengan diameter sekitar 7,5 μm , ketebalan di tepi sekitar 2,6 μm , dan ketebalan di bagian tengah sekitar 0,75 μm . Struktur bikonkaf eritrosit menyebabkan permukaan menjadi luas yang dapat memaksimalkan proses pertukaran gas. Eritrosit tidak memiliki nukleus dan organel sel lainnya sehingga meningkatkan efisiensi pendistribusian O_2 . (Rosita, Cahya and Arfira, 2019).

Sitoplasma eritrosit penuh dengan hemoglobin yang terbentuk sebelum eritrosit kehilangan intinya. Hemoglobin ini berjumlah sekitar 33% dari berat total eritrosit dan berikatan dengan O_2 sehingga dapat mendistribusikan O_2 melalui aliran darah. Membran plasma eritrosit kuat dan fleksibel, memungkinkan eritrosit berubah bentuk saat melewati kapiler sempit tanpa merusak membrannya (Tortora and Derrickson, 2009).

Eritrosit dapat membawa sekitar 280 molekul hemoglobin, sebuah protein kompleks (goblin) yang mengandung empat rantai polipeptida dengan masing-masing dua rantai α dan β . Setiap rantai polipeptida berikatan dengan pigmen non-protein yang disebut heme. Heme memiliki ion besi (Fe^{2+}) dipusatnya yang berikatan dengan O_2 secara reversibel. Sebanyak 98,5% O_2 yang dibawa oleh darah berikatan dengan heme pada hemoglobin karena kelarutan O_2 dalam plasma darah sangat rendah. Hemoglobin memiliki warna yang berbeda tergantung pada jumlah O_2 yang terikat. Saat banyak mengikat O_2 , hemoglobin memiliki warna merah, sementara dalam kondisi kurang O_2 , warnanya cenderung kebiruan (Sherwood, 2015).

Eritrosit biasanya bersirkulasi selama 120 hari dan tidak dapat beregenerasi, sehingga eritrosit yang rusak atau mati digantikan oleh eritrosit matur baru yang fungsional. Eritrosit yang mati atau rusak dihancurkan di limpa, hati, dan sumsum tulang merah melalui proses fagositosis oleh makrofag menjadi pecahan heme dan protein globin. Protein globin kemudian diuraikan menjadi asam amino yang bisa digunakan kembali dalam sintesis protein. Ion besi dilepaskan dari heme dan diikat oleh protein plasma yang disebut transferrin. Sebagian ion Fe^{2+}

yang terikat pada transferrin dibawa ke sumsum tulang merah untuk membentuk eritrosit baru, sementara sebagian lagi dibawa ke sel otot, sel hati, dan makrofag di limpa untuk disimpan dengan protein penyimpan besi, ferritin (Sherwood, 2015).



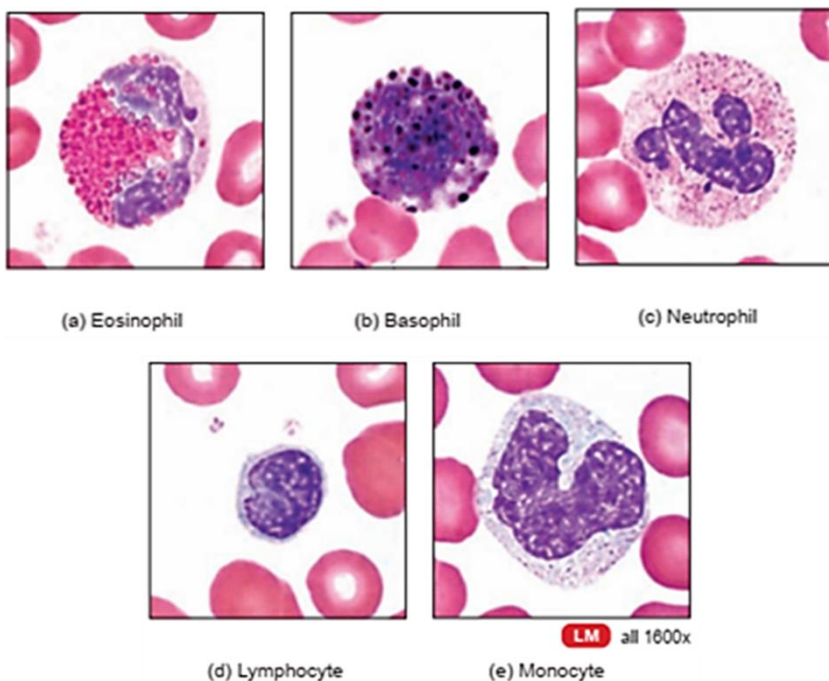
Gambar 9.3. Proses Destruksi Eritrosit
(Sumber: Tortora and Derrickson, 2009)

Molekul heme yang kehilangan ion Fe^{2+} diubah menjadi biliverdin (pigmen hijau) yang diubah menjadi bilirubin (pigmen kuning). Bilirubin kemudian masuk ke sirkulasi darah menuju hati yang secara bertahap disalurkan ke dalam saluran empedu menuju ke usus halus. Bersama dengan sisa pencernaan, bilirubin dibawa ke usus besar diubah menjadi urobilinogen. Sebagian besar urobilinogen dikeluarkan bersama feses dalam bentuk pigmen coklat (sterkobilin) sedangkan sisanya diserap kembali ke dalam aliran darah dan diubah menjadi pigmen kuning (urobilin) yang kemudian dikeluarkan melalui urin (Sherwood, 2015).

3. Leukosit

Leukosit merupakan jenis sel darah yang memiliki inti sel, tidak berwarna (bening), dapat berubah-ubah bentuk dan bergerak

dengan perantaraan kaki palsu (pseudopodia). Jumlah leukosit normal berkisar antara $4,3 - 10,8 \times 10^3 \text{ sel}/\mu\text{L}$. Umur leukosit sekitar 13-20 hari dan dibentuk di sum-sum tulang yang membutuhkan vitamin, asam folat dan asam amino dalam pembentukannya.



Gambar 9.4. Morfologi Kelima Jenis Leukosit
(Sumber: Tortora and Derrickson, 2009)

Berbeda dengan eritrosit, leukosit tidak mengandung hemoglobin sehingga tidak dapat mendistribusikan oksigen. Leukosit berdasarkan ada tidaknya granul vesikel pada sitoplasma yang berisi senyawa kimia terbagi menjadi dua kelompok sel yaitu kelompok granulosit dan agranulosit. Neutrofil, basofil, dan eosinofil termasuk ke dalam leukosit granulosit sedangkan monosit, dan limfosit termasuk ke dalam leukosit agranulosit. Persentase kelima leukosit jika diurutkan dari terbanyak adalah neutrofil (45-74%), limfosit (16-45%),

monosit (4-10%), eosinofil (0-7%), dan basofil (0-2%) dari total leukosit (Rosita, Cahya and Arfira, 2019).

Setiap jenis sel darah putih memiliki ciri khas dan tugas yang unik dalam sistem pertahanan tubuh, baik itu dalam melindungi tubuh secara umum maupun merespons secara khusus terhadap ancaman tertentu. Misalnya, monosit, neutrofil, eosinofil, dan basofil berperan dalam fagositosis sebagai bagian dari respons pertahanan tubuh yang tidak spesifik. Di sisi lain, limfosit berperan dalam sistem kekebalan yang adaptif dengan menghasilkan antibodi melalui sel plasma (Abbas, Lichtman and Pillai, 2021).

4. Trombosit

Trombosit merupakan fragmen kecil yang berbentuk seperti cakram dengan ukuran sekitar 2-4 μm , terbentuk dari tonjolan sitoplasma megakariosit yang merupakan sel poliploid besar di sumsum tulang merah. Setiap megakariosit mampu menghasilkan sejumlah besar fragmen sel, biasanya sekitar 2000-3000 fragmen. Setiap fragmen tersebut menjadi trombosit dengan jumlah mencapai 150.000 - 400.000 keping/ μL darah. Meskipun tidak memiliki nukleus, trombosit memiliki banyak vesikel. Umur trombosit di dalam sirkulasi cukup pendek, sekitar 5 - 9 hari dan akan digantikan oleh trombosit baru yang diproduksi sumsum tulang. Pembentukan megakariosit dan trombosit yang baru di hatu diatur oleh hormon thrombopoietin (TPO). Trombosit yang rusak atau mati akan difagosit oleh makrofag di hati dan limpa (Tortora and Derrickson, 2009; Rosita, Cahya and Arfira, 2019).

9.2.2 Pembentukan Sel Darah

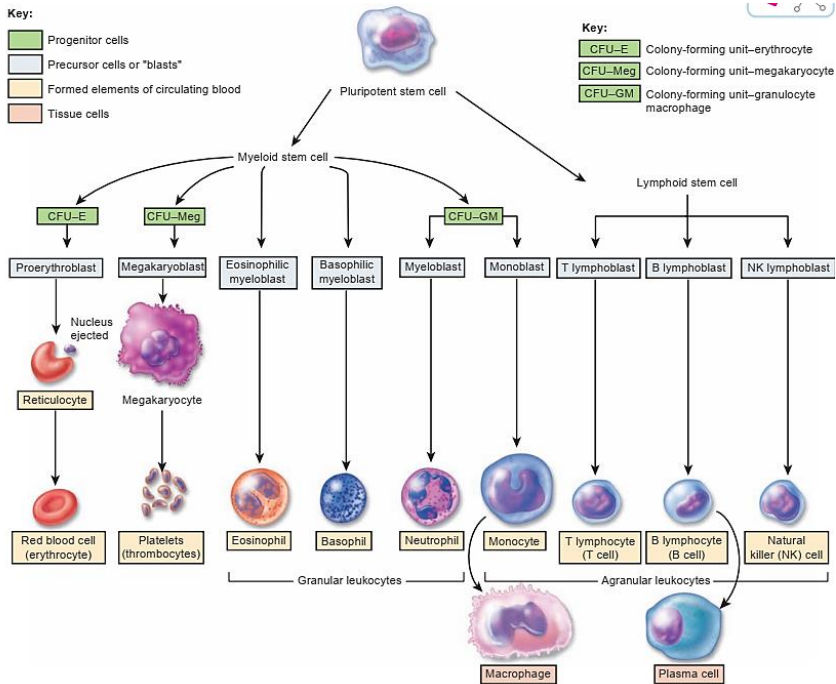
Hematopoiesis adalah proses produksi, proliferasi, diferensiasi, dan pematangan semua sel darah dalam tubuh. Proses ini mencakup pembentukan komponen seluler darah yang berlangsung dari tahap embrionik hingga dewasa. Lokasi hematopoiesis pada beberapa minggu pertama kehamilan terjadi di kantung kuning telur (yolk sac). Mulai janin berusia 6 minggu - 7

bulan, serta dua minggu setelah kelahiran, hati dan limpa menjadi organ utama yang memproduksi sel darah. Pada anak-anak hingga dewasa, hematopoiesis berlangsung di sumsum tulang. Saat bayi, seluruh sumsum tulang bersifat hematopoietik, namun seiring bertambahnya usia, sumsum tulang di tulang panjang secara progresif digantikan oleh lemak. Pada orang dewasa, hematopoietik terjadi pada sumsum tulang yang terbatas pada tulang rangka sentral serta ujung proksimal tulang femur dan humerus (Aliviameita and Puspitasari, 2019).

Hematopoiesis dimulai dengan sel-sel punca di sumsum tulang yang mengalami diferensiasi menjadi sel-sel darah matang. Proses ini terdiri dari eritropoiesis untuk pembentukan sel darah merah, granulositopoiesis dan monositopoiesis untuk pembentukan leukosit granular dan monosit, trombositopoiesis untuk pembentukan trombosit, serta limfositopoiesis yang khusus untuk pembentukan limfosit. Eritropoiesis dan trombopoiesis terjadi secara terpisah, sementara granulositopoiesis dan monositopoiesis berjalan bersamaan dan saling terkait (Rosita, Cahya and Arfira, 2019).

Semua sel darah berasal dari sel punca hematopoietik (*Hematopoietic Stem Cell*) pluripoten. Sel punca berdiferensiasi menjadi dua jenis sel induk progenitor, yaitu sel punca myeloid dan sel punca limfoid. Sel punca myeloid berdiferensiasi lebih lanjut menjadi eritrosit, trombosit, granulosit, dan monosit, sedangkan sel punca limfoid berdiferensiasi menjadi limfosit B, limfosit T, dan sel NK (*Natural Killer*). Progenitor limfosit bermigrasi dari sumsum tulang merah ke timus, limpa, dan nodus limfatikus untuk diferensiasi dan maturasi (Rosita, Cahya and Arfira, 2019).

Sel-sel progenitor yang membentuk sel darah matang disebut *Colony Forming Units* (CFU). Sel-sel progenitor ini dinamai CFU-E untuk eritrosit, CFU-Meg untuk megakariosit yang akan menjadi trombosit, dan CFU-GM untuk leukosit granuler dan makrofag (Rosita, Cahya and Arfira, 2019).



Gambar 9.5. Hematopoiesis
(Sumber: Tortora and Derrickson, 2009)

CFU mengalami diferensiasi menjadi sel prekursor dibantu oleh faktor pertumbuhan hematopoietik seperti CSF (*colony stimulating factor*) yang merangsang sel progenitor dan prekursor untuk berdiferensiasi sesuai dengan jenis sel darah yang mereka bentuk. Di samping CSF, hormon-hormon seperti Erythropoietin (EPO) dan Thrombopoietin (TPO) serta senyawa-senyawa seperti sitokin dan interleukin (IL) juga berperan. EPO meningkatkan produksi prekursor eritrosit, TPO merangsang pembentukan trombosit dari megakariosit, sitokin merangsang proliferasi sel progenitor di sumsum tulang, sementara interleukin mendukung pembentukan leukosit (Tortora and Derrickson, 2009).

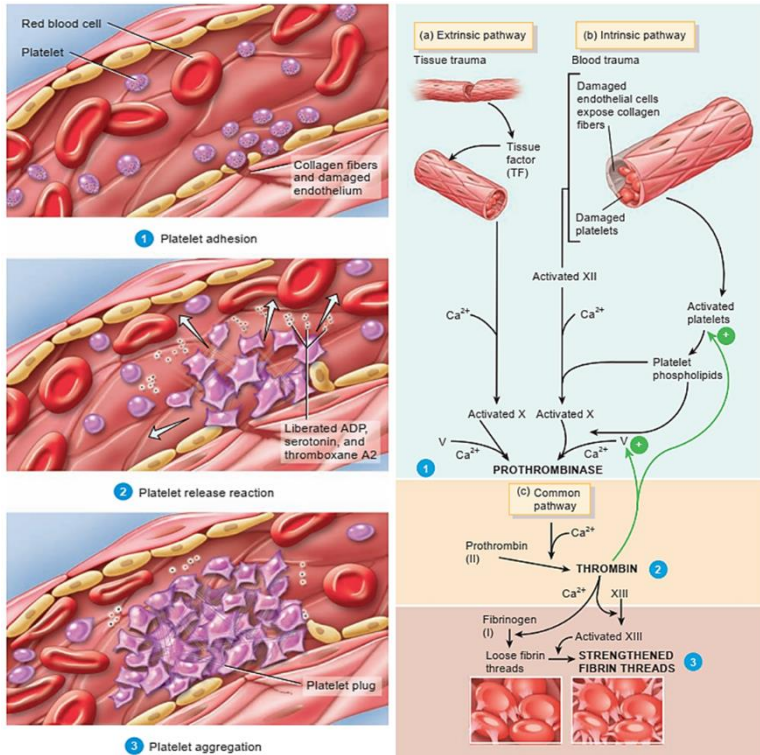
9.2.3 Hemostasis

Hemostasis adalah mekanisme alami tubuh untuk menghentikan dan mencegah perdarahan saat terjadi kerusakan pada pembuluh darah seperti bocor, robek, atau pecah. Pembuluh

darah dilapisi dengan epitel yang rapat sehingga mencegah keluarnya plasma dan sel-sel darah (kecuali leukosit). Kehilangan darah dari pembuluh menunjukkan adanya kerusakan dan tekanan dalam pembuluh darah lebih tinggi. Meskipun pembuluh darah kecil seperti kapiler, arteriola, dan venula rentan terhadap kerusakan akibat trauma sehari-hari, tubuh memiliki mekanisme hemostasis yang efisien untuk segera menutup kerusakan dan menghentikan perdarahan tanpa menimbulkan gejala kerusakan yang serius (Tortora and Derrickson, 2009).

Komponen hemostasis terdiri dari sumbatan primer (pembentukan agregasi trombosit) dan sumbatan sekunder (pembentukan fibrin). Mekanisme hemostasis yang dilakukan oleh tubuh adalah sebagai berikut (Tortora and Derrickson, 2009):

1. Spasme vascular atau pembuluh darah berkontraksi selama 20 – 30 menit setelah trauma terjadi untuk mengurangi darah yang keluar dari pembuluh darah.
2. Pembentukan sumbatan trombosit akibat trombosit saling melekat. Trombosit akan membengkak, bentuk tidak teratur, dan lengket saat bersentuhan dinding pembuluh darah yang rusak yang kemudian akan melekat pada serabut-serabut kolagen. Trombosit tersebut akan aktif dan mensekresikan *Adenosine Diphosphate* (ADP) dan pembentukan tromboksan A dalam plasma yang mengakibatkan trombosit saling melekat dan terbentuk sumbatan.



Gambar9.6. Hemostasis Dan Pembekuan Darah
(Sumber: Tortora and Derrickson, 2009)

- Proses pembekuan darah dimulai dalam waktu 15-20 detik setelah trauma berat dan 1-2 menit setelah trauma ringan. Dalam rentang waktu 3-6 menit setelah pembuluh darah mengalami kerusakan, bekuan akan terbentuk di seluruh ujung pembuluh yang terpotong. Bekuan ini kemudian mengalami retraksi dalam rentang waktu 30 menit hingga 1 jam, yang membantu menutup pembuluh darah yang rusak.
- Pertumbuhan jaringan fibrosa kedalam bekuan darah untuk menutup lubang pada pembuluh darah secara permanen.

9.3 Gangguan Eritrosit

Gangguan pada eritrosit dapat berupa anemia atau polisitemia. Anemia adalah kondisi di mana kemampuan eritrosit untuk mendistribusikan oksigen menurun, yang disebabkan oleh

penurunan jumlah eritrosit. Hal ini ditandai dengan penurunan kadar hemoglobin dan nilai hematokrit (Kumar, Abbas and Aster, 2010).

Eritrosit normal berbentuk cakram bikonkaf tanpa inti sel. Bentuk ini memberikan area permukaan yang luas sehingga hemoglobin dapat mengikat lebih banyak oksigen, serta memungkinkan eritrosit untuk berubah bentuk dan melewati kapiler kecil dengan mudah. Anemia berdasarkan perubahan morfologi pada eritrosit meliputi (Aliviameita and Puspitasari, 2019):

1. Anemia normositik adalah kondisi di mana diameter eritrosit tetap dalam rentang normal, yaitu 6,8-7,5 μm , dengan nilai *Mean Corpuscular Volume* (MCV) antara 80 hingga 100 fL. Penyebabnya dapat meliputi kehilangan darah akut, hemolisis, penyakit infeksi, atau gangguan pada sumsum tulang.
2. Anemia makrositik adalah kondisi di mana rata-rata diameter eritrosit > 8,2 μm dan nilai MCV > 100 fL. Kondisi ini sering terkait dengan gangguan hati, defisiensi vitamin B12, defisiensi folat, neonatus, dan retikulositosis. Eritrosit makrositik terbentuk karena gangguan maturasi inti sel selama eritropoiesis, penghambatan pembelahan mitosis di sumsum tulang akibat defisiensi vitamin B12 atau folat yang menyebabkan peningkatan stimulasi eritropoietin dan produksi hemoglobin selama pembentukan sel, sehingga eritrosit dapat menjadi lebih besar dari ukuran normal.

Tabel 9.1. Parameter eritrosit dewasa

Parameter	Unit	Laki-laki	Perempuan
Hemoglobin	g/DL	13,2 – 16,7	11,9 - 15,0
Hematokrit	%	38 – 48	35 – 44
Hitung sel darah merah	x 10 ⁶ / μL	4,2 – 5,6	3,8 – 5,0
Hitung retikulosit	%	0,5 – 1,5	
Mean cell volume (MCV)	fL	81 – 97	
Mean cell hemoglobin	Pg	28 – 34	

Parameter	Unit	Laki-laki	Perempuan
(MCH)			
Mean cell hemoglobin concentration (MCHC)	g/dL	33 - 35	
Red blood distribution width (RDW)		11,5 - 14,8	

Sumber: (Kumar, Abbas and Aster, 2010)

3. Anemia mikrositik : anemia dengan rata-rata diameter eritrosit $< 6,2 \mu\text{m}$ dan $\text{MCV} < 80 \text{ fL}$. Kondisi ini terjadi pada anemia defisiensi besi, thalasemia minor, inflamasi kronis, keracunan timbal, hemoglobinopati, dan anemia sideroblastik. Mikrositosis disebabkan oleh penurunan sintesis hemoglobin akibat defisiensi besi, gangguan sintesis globulin, atau kelainan mitokondria yang mempengaruhi sintesis heme pada molekul hemoglobin.
4. Anemia anisositik adalah jenis anemia yang ditandai oleh variasi ukuran atau volume eritrosit pada hapusan darah tepi (HDT). Variasi ini terkait dengan RDW (*Red Blood Cell Distribution Width*) $> 14,5\%$, menunjukkan bahwa populasi eritrosit sangat heterogen dengan berbagai ukuran. Kondisi ini biasanya terjadi pada kasus anemia kronis yang parah.

Anemia dapat dibedakan berdasarkan warna darah yang berhubungan dengan kadar hemoglobin dalam tubuh yang meliputi (Aliviameita and Puspitasari, 2019):

1. Anemia normokromik adalah jenis anemia di mana kadar hemoglobin tetap normal dengan nilai *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) antara 32% - 36%. Pada kondisi ini, eritrosit berwarna merah dengan bagian tengah yang lebih pucat (*central pallor*). Warna merah pada eritrosit menunjukkan adanya hemoglobin di dalam sel, sedangkan area pucat merupakan bagian tipis dari sel yang diameternya tidak lebih dari sepertiga dari seluruh sel.
2. Anemia hipokromik adalah jenis anemia di mana kadar hemoglobin lebih rendah dari normal. Hal ini ditandai dengan area pucat (*central pallor*) yang melebihi sepertiga

dari diameter sel. Kondisi ini dapat disebabkan oleh cadangan besi yang tidak mencukupi, sehingga sintesis hemoglobin menurun. Pada hipokromia, nilai MCHC menurun meskipun tidak selalu terlihat menurun pada beberapa sel hipokromik.

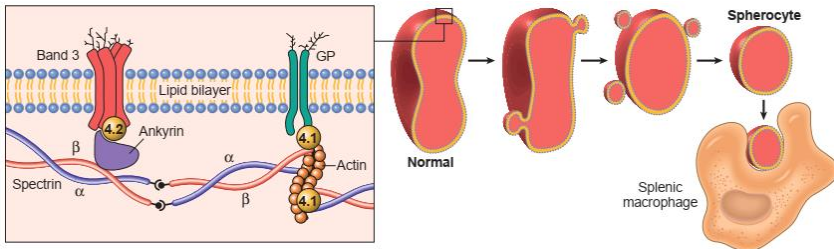
3. Anemia hiperkromik adalah jenis anemia di mana kadar hemoglobin melebihi normal. Kondisi ini disebabkan oleh hemolisis, yaitu pecahnya eritrosit yang melepaskan hemoglobin ke dalam plasma. Akibatnya, terjadi hemoglobinemia, yaitu adanya hemoglobin bebas dalam plasma darah. Hal ini menyebabkan hemoglobin dalam plasma ikut terukur saat pengukuran konsentrasi hemoglobin, sehingga nilai MCHC cenderung lebih tinggi dari normal.

Selain berdasarkan morfologi eritrosit, anemia juga dapat dibedakan berdasarkan etiologinya yang meliputi (Kumar, Abbas and Aster, 2010):

1. Kehilangan darah atau pendarahan. Anemia akibat kehilangan darah dapat bersifat akut seperti pada trauma yang mengakibatkan kehilangan volume darah intravaskular dimana pada 5-7 hari setelah kehilangan darah akan ditandai dengan peningkatan eritropoietin dan retikulositosis. Sedangkan kehilangan darah bersifat kronik seperti pada lesi saluran cerna, gangguan ginekologik yang menyebabkan dapat menyebabkan cadangan besi menurun.
2. Peningkatan kecepatan destruksi (hemolitik). Anemia hemolitik ditandai dengan penghancuran eritrosit prematur, penumpukan produk pemecahan hemoglobin seperti bilirubin, dan peningkatan produksi sel darah merah serta retikulositosis.
 - a. Abnormalitas intrinsik (intrakorpuskular)/intravascular eritrosit. Eritrosit lisis karena jejas mekanik seperti pada anemia hemolitik mikroangopatik atau peningkatan aktivitas kompemen sistem imun ketika terjadi ketidakcocokan golongan darah saat transfuse darah. Gejala keabnormalan dapat berupa

hemoglobinemia, hemoglobinuria, hemosiderinuria, ikterus, dan penurunan haptoglobin serum. Anemia akibat abnormalitas instrinsik dapat berupa kelainan hereditas sebagai berikut:

- 1) Kelainan membran sel darah merah : kelainan sitoskeleton membran : sferositosis, eliptosis. Sferositosis terjadi akibat kekurangan beberapa protein skeletal membran eritrosit seperti spektrin yang menyebabkan membran eritrosit tidak stabil dan mudah terfragmentasi spontan. Selain itu, kelainan membran ini menyebabkan eritrosit berbentuk sferoid atau sferosit.

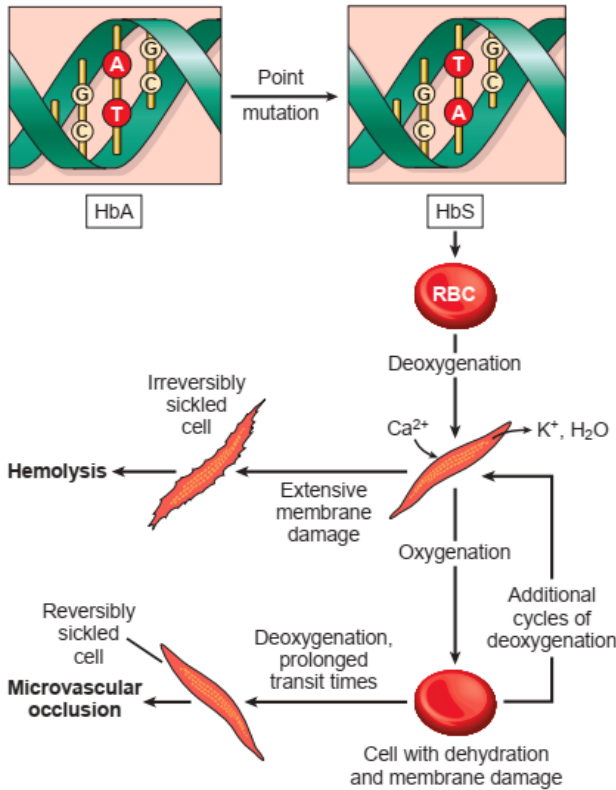


Gambar 9.7. Patofisiologi Anemia Sferositosis
(Sumber: Kumar, Abbas and Aster, 2010)

- 2) Defisiensi enzim sel darah merah, misal enzim hubungan hexose monophosphate : defisiensi glukosa-6 fostat dehydrogenase (G6PD), glutathione synthetase. Enzim G6PD memiliki peran dalam pembentukan glutathione yang merupakan senyawa pelindung eritrosit dari jejas oksidatif. Pada defisiensi G6PD akan menyebabkan mudah denaturasi hemoglobin dimana hasil denaturasi ini akan membentuk badan Heinz yang akan di destruksi oleh makrofag di limpa.
- 3) Kelainan sintesis hemoglobin
 - Defisiensi sintesis globin : sindroma talasemia. Pada talasemia terjadi penurunan atau tidak

adanya sintesis salah satu rantai α , β dan atau rantai globin pada molekul hemoglobin. Dalam kondisi normal, sintesis rantai globin α dan β seimbang, yaitu 2 rantai α dan 2 rantai β . Pada talasemia β zero, rantai globin β tidak disintesis sama sekali, sehingga terjadi produksi berlebihan rantai globin α (4α). Sedangkan pada talasemia α zero, rantai globin α tidak disintesis sama sekali, menyebabkan produksi berlebihan rantai globin β (4β). Dengan tidak seimbangnya hemoglobin yang tersintesis membuat eritrosit yang terbentuk dalam keadaan prematur dan terdestruksi oleh fagositosis (Paloma, 2023).

- Sintesis globin dengan struktur abnormal : *sickle cell anemia*, hemoglobin tidak stabil. *Sickle cell anemia* atau anemia sel sabit terjadi kelainan struktur hemoglobin (hemoglobinopati) pada fraksi globin di dalam molekul hemoglobin. Asam glutamate pada posisi 6 rantai β globin digantikan valin sehingga terbentuk hemoglobin mutan, hemoglobin S



Gambar 9.8. Patofisiologi Anemia Sel Sabit
(Sumber : Kumar, Abbas and Aster, 2010)

Anemia yang disebabkan oleh kelainan intrinsik juga dapat terjadi karena mutasi yang menghasilkan defek pada membran dalam kondisi *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* (PNH). PNH adalah gangguan pada produksi sel darah yang disebabkan oleh mutasi somatik pada gen phosphatidylinositol glycan class A (PIG-A). Gen ini memiliki peran penting dalam sintesis glycosyl phosphatidylinositol (GPI), yang diperlukan untuk melekatkan beberapa protein pada membran sel. Kekurangan GPI mengakibatkan penurunan ekspresi protein tertentu pada sel-sel darah dan sel lainnya, yang berhubungan dengan gejala khas PNH.

Gangguan ini ditandai oleh hemolisis intravaskular, di mana sel-sel darah pecah secara abnormal di dalam pembuluh darah, meningkatkan kadar hemoglobin bebas dalam plasma dan mengganggu fungsi pengambilan oksida nitrat. Penurunan oksida nitrat dapat mengakibatkan berbagai gejala, termasuk kesulitan menelan (disfagia), nyeri perut akibat distonia otot polos, disfungsi ereksi, gagal ginjal, hipertensi arteri, hipertensi pulmonal karena konstiksi arteri, serta meningkatkan risiko trombosis arteri dan vena (Cecile, 2021).

- b. Abnormalitas ekstrinsik (ekstrakorpuskular)
Anemia akibat abnormalitas ekstrinsik terjadi dalam sel-sel fagositik mononuklear di limpa dan organ lain dan faktor predisposisi adalah jejas pada membran sel darah merah, penurunan kemampuan mengubah bentuk, atau opsonisasi sel darah merah.
Manifestasi ekstrinsik sama dengan hemolisis intrinsik kecuali tidak ditemukan hemoglobinemia atau hemoglobinuria.

3. Berkurangnya eritropoiesis

Produksi eritrosit dapat terganggu yang diakibatkan oleh faktor sebagai berikut :

- a. Gangguan proliferasi dan diferensiasi sel stem : anemia aplasia sel darah murni, anemia pada gagal ginjal. Pada anemia aplasia tidak hanya eritrosit melainkan semua sel darah diproduksi dalam jumlah yang tidak mencukupi. Hal tersebut dapat diakibatkan adanya reaksi imunologis dimana limfosit T menekan sel-sel induk hematopoetik, penyakit-penyakit infeksi virus seperti HIV, zat sitotoksik, dan zat insektisida.
- b. Gangguan proliferasi dan maturasi eritroblas
 - 1) Sintesa DNA yg tidak sempurna dapat terjadi akibat defisiensi vitamin B12 dan asam folat (anemia megaloblastik). Dengan terjadinya defisiensi vitamin B12 dan asam folat menyebabkan kecacatan sintesis DNA dalam hematopoietik

prekursor eritrosit, yaitu eritroblas (Jayawardhana and Kresnapati, 2023).

- 2) Sintesa hemoglobin yang, tidak sempurna misalnya defisiensi sintesis hem akibat defisiensi besi. Defisiensi besi dapat mengakibatkan terganggunya eritropoiesis sampai menurunnya kadar hemoglobin (Fitriany and Saputri, 2018).

Selain anemia gangguan pada eritrosit lainnya adalah polisitemia walaupun jarang terjadi dibandingkan dengan anemia. Polisitemia adalah peningkatan jumlah eritrosit yang dapat bersifat relatif karena penurunan volume plasma dan berkaitan dengan dehidrasi (misalnya kehilangan air atau muntah-muntah) dan polisitemia stress (keadaan yang tidak diketahui penyebabnya = sindroma Gaisbock). Polisitemia juga dapat bersifat absolut karena peningkatan massa eritrosit total yang terdiri dari (Kumar, Abbas and Aster, 2010)

1. Primer : polisitemia rubra vera dimana terjadi peningkatan massa darah karena abnormalitas intrinsik sel stem myeloid. Hal ini dapat berkaitan dengan sindroma mieloproliferatif yang termasuk keganasan darah
2. Sekunder : polisitemia akibat naiknya eritropoietin. Hal ini berkaitan dengan hipoksia kronis misal pada penyakit paru kronis atau penyakit jantung sianotik kongenital atau berkaitan dengan tumor yang mensekresi eritropoietin seperti pada adenocarcinoma renal, hepatoma, hemangioblastoma selebelar.

Gejala khas polisitemia adalah adanya corak pletorik (merah bata) dan mata merah meradang. Gejala nonspesifik polisitemia berupa pusing, sulit berkonsentrasi, lelah, pandangan kabur, pruritus setelah mandi.

9.4 Gangguan Leukosit

Gangguan pada leukosit dapat berupa kekurangan leukosit (leukopenia) atau proliferasi yang reaktif maupun neoplastik. Leukopenia adalah kondisi ketika jumlah leukosit

menurun hingga $< 4000/\text{mm}^3$, yang dapat disebabkan oleh infeksi virus, hipersplenisme, leukemia, penggunaan obat-obatan (seperti antimetabolit, antibiotik, antikonvulsan, kemoterapi), anemia aplastik/pernisiosa, dan multiple myeloma (Kumar, Abbas and Aster, 2010). Sedangkan Leukositosis adalah kondisi peningkatan jumlah leukosit $> 10.000/\text{mm}^3$. Berdasarkan jumlah leukosit dan gejalanya, leukositosis dibagi menjadi tiga tingkat leukositosis ringan ($10.000\text{-}15.000/\mu\text{L}$), leukositosis sedang ($15.000\text{-}20.000/\mu\text{L}$), dan leukositosis berat ($20.000\text{-}50.000/\mu\text{L}$). Leukositosis ringan hingga sedang dapat terjadi akibat infeksi bakteri piogenik, jamur, spirochaete, kerusakan jaringan seperti luka bakar dan gangrene, intoksikasi metabolik seperti uremia, asidosis, gout, keracunan bahan kimia seperti timbal (Pb), keracunan obat seperti digitalis dan epinefrin, perdarahan/hemolisis akut, dan infeksi kronis seperti TB dan lepra. Leukositosis berat sering disebabkan oleh gangguan sumsum tulang (Kumar, Abbas and Aster, 2010).

Leukemia dan penyakit mieloproliferatif merupakan penyakit neoplastik yang ditandai dengan gangguan diferensiasi dan proliferasi sel induk hematopoietik yang menyebabkan penekanan dan penggantian unsur sumsum yang normal. Gangguan tersebut dapat diakibatkan oleh predisposisi genetik dan faktor lingkungan (radiasi), pestisida, kloramfenikol, agen neoplastik (Kumar, Abbas and Aster, 2010).

9.5 Gangguan Perdarahan

Kelainan perdarahan dapat disebabkan peningkatan kerapuhan pembuluh darah, gangguan pada trombosit, dan cacat pada proses koagulasi. Peningkatan kerapuhan vascular dapat terjadi pada infeksi meningokokus dan riketsia, hipersensitivitas obat, *purpura Henoch-Schonlein* (Kumar, Abbas and Aster, 2010).

Kelainan perdarahan dapat disebabkan oleh gangguan pada trombosit, seperti trombositopenia. Pada kondisi trombositopenia, jumlah trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$ karena produksi trombosit menurun atau penghancurannya meningkat, yang mengakibatkan waktu perdarahan menjadi lebih lama.

Kekurangan trombosit juga dapat menyebabkan munculnya petekie (perdarahan di dalam kulit), epistaksis (perdarahan hidung), perdarahan mukosa, dan perdarahan pada jaringan dalam. Penurunan jumlah trombosit juga ditemukan pada pasien dengan anemia aplastik, leukemia akut, karsinoma metastatik, serta pada mereka yang menjalani kemoterapi atau menggunakan obat-obatan yang dapat bertindak sebagai hapten (Kumar, Abbas and Aster, 2010).

Trombositopati adalah gangguan perdarahan yang terjadi akibat perubahan fungsi trombosit, sehingga menyebabkan perdarahan berlangsung lebih lama. Trombositopati bisa berupa penyakit bawaan di mana individu dilahirkan dengan kelainan yang menyebabkan cacat pada adhesi trombosit, agregasi trombosit, atau sekresi trombosit. Selain itu, penggunaan aspirin juga dapat mengganggu fungsi trombosit karena menghambat sintesis tromboksan A₂ yang diperlukan untuk agregasi trombosit (Kumar, Abbas and Aster, 2010).

Gangguan perdarahan juga dapat diakibatkan adanya gangguan faktor pembekuan darah seperti pada penyakit Von Willebrand, hemofilia dan koagulasi intravaskuler diseminata. Penyakit Von Willebrand ditunjukkan dengan penurunan factor bekuan darah vWF yang berfungsi saat adhesi trombosit pada kolagen subendotel dan agregasi trombosit dengan meningkatkan factor IIb/IIIa (Kumar, Abbas and Aster, 2010).

Hemofilia merupakan gangguan koagulasi hereditas yang disebabkan mutasi gen-gen faktor VIII atau IX yang termasuk dalam faktor pembekuan darah. Hemofilia terbagi menjadi dua jenis sebagai hemofilia A dimana terjadi defek aktifitas faktor VIII dan hemofilia B dimana terjadi defek aktifitas faktor IX (Kumar, Abbas and Aster, 2010).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2021) *Cellular and Molecular Immunology*. 10th edn. Philadelphia: Elsevier.
- Alivameita, A. and Puspitasari (2019) *Buku Ajar Hematologi*. Cetakan Pertama. Edited by S.B. Sartika and M.T. Multazam. Sidoarjo: UMSIDA Press.
- Cecile (2021) 'TINJAUAN PUSTAKA Diagnosis dan Tatalaksana Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria', 48(7), pp. 391–394.
- Fitriany, J. and Saputri, A.I. (2018) 'ANEMIA DEFISIENSI BESI', *Jurnal Averrous*, 4(2).
- Hasanah, N. *et al.* (2023) *HEMATOLOGI*. Purbalingga: PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA.
- Jayawardhana, I.K.W. and Kresnapati, I.N.B.A. (2023) 'Artikel Review Anemia Megaloblastik: Sebuah Tinjauan Pustaka', *BIOCITY Journal of Pharmacy Bioscience and Clinical Community*, 1(1), pp. 25–35. Available at: <https://doi.org/10.30.812/biocity.v1i1.2422>.
- Kumar, V., Abbas, A.K. and Aster, J.C. (2010) *Robbins BASIC PATHOLOGY*. 10th edn. Philadelphia: Elsevier Inc.
- Paloma, I.D.A.N.C. (2023) 'Talasemia: sebuah Tinjauan Pustaka Thlassemia: A Literature Review', *BIOCITY Journal of Pharmacy Bioscience and Clinical Community*, 1(2), pp. 89–100.
- Rosita, L., Cahya, A.A. and Arfira, F.R. (2019) *HEMATOLOGI DASAR*. Yogyakarta: Penerbit Universitas Islam Indonesia.
- Sherwood, L. (2015) *Human Physiology From Cells to System*. 9th edn. Boston: Cengage Learning.
- Tortora, G.J. and Derrickson, B. (2009) *Principles of Anatomy and Physiology*. 12th edn. John Wiley & Sons, Inc.

BAB 10

PATOFISIOLOGI SISTEM MUSKULOSKELETAL

Oleh Adrul Fauzan

10.1 Pendahuluan

Patofisiologi sistem otot dan rangka adalah bidang yang mempelajari bagaimana struktur dan fungsi otot dan kerangka tubuh manusia berubah. Semua sistem ini bekerja sama untuk memberikan dukungan, gerakan, dan perlindungan bagi tubuh. Namun, dari cedera traumatik hingga gangguan genetik atau degeneratif, berbagai penyakit dapat memengaruhi kesehatan dan fungsi sistem ini (Frontera dan Ochala, 2015).

Gangguan patofisiologis dalam sistem otot dan rangka dapat meliputi berbagai kondisi, seperti osteoporosis, osteoarthritis, gangguan neuromuskuler, cedera ligamen dan tendon, serta penyakit autoimun yang menyerang jaringan ikat. Pemahaman mendalam tentang patofisiologi ini penting dalam diagnosis, penatalaksanaan, dan rehabilitasi pasien dengan gangguan muskuloskeletal (TRC Healthcare, 2022).

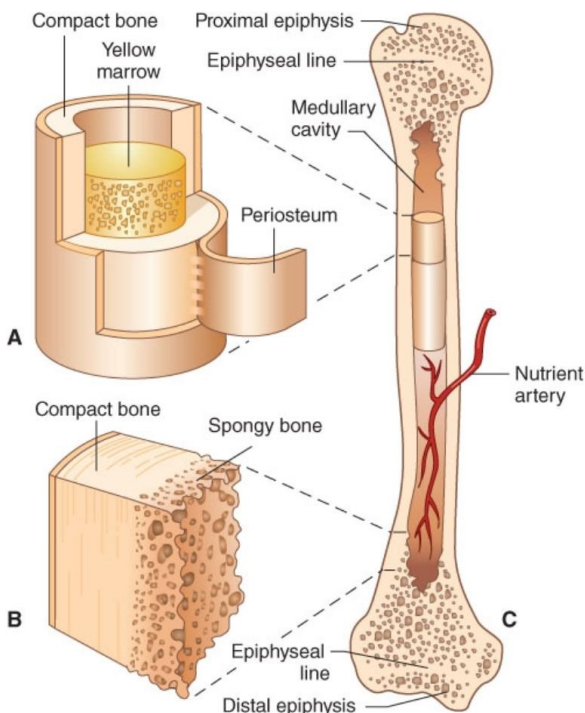
Dalam melihat patofisiologi sistem otot dan rangka, kita memperhatikan berbagai aspek, termasuk perubahan struktural, respons inflamasi, gangguan neurologis, dan perubahan metabolisme yang terjadi dalam tubuh. Dengan pemahaman yang mendalam tentang patofisiologi ini, para profesional kesehatan dapat merancang pendekatan terapi yang tepat dan memberikan perawatan yang holistik bagi individu yang terpengaruh.

10.2 Struktur dan Fungsi Sistem Skeletal

Sistem skeletal, atau kerangka tubuh, terdiri dari tulang-tulang yang terhubung satu sama lain melalui sendi-sendi, serta jaringan ikat seperti ligamen dan tendon. Struktur ini memberikan kerangka yang kokoh untuk tubuh manusia dan berperan penting

dalam memberikan dukungan, melindungi organ-organ vital, serta memungkinkan gerakan (National Institutes of Health, 2012).

Tulang dewasa dapat diklasifikasikan menjadi kortikal atau kanselus (Gambar 10.1). Delapan puluh persen kerangka terdiri dari tulang kompak (kortikal), yang merupakan lapisan luar tulang. Tulang ini lebih kaku daripada tulang kanselus karena matriks antaranya yang padat dan terkalsifikasi (Selitz et al., 2008).



Gambar 10.1. Bagian memanjang menampilkan tulang yang panjang. A) Sumsum tulang dan periosteum. Tulang yang bersifat kanselus dan padat. (C) Epifisis dan arteri nutrisi dan epifisis, yang memasok darah.

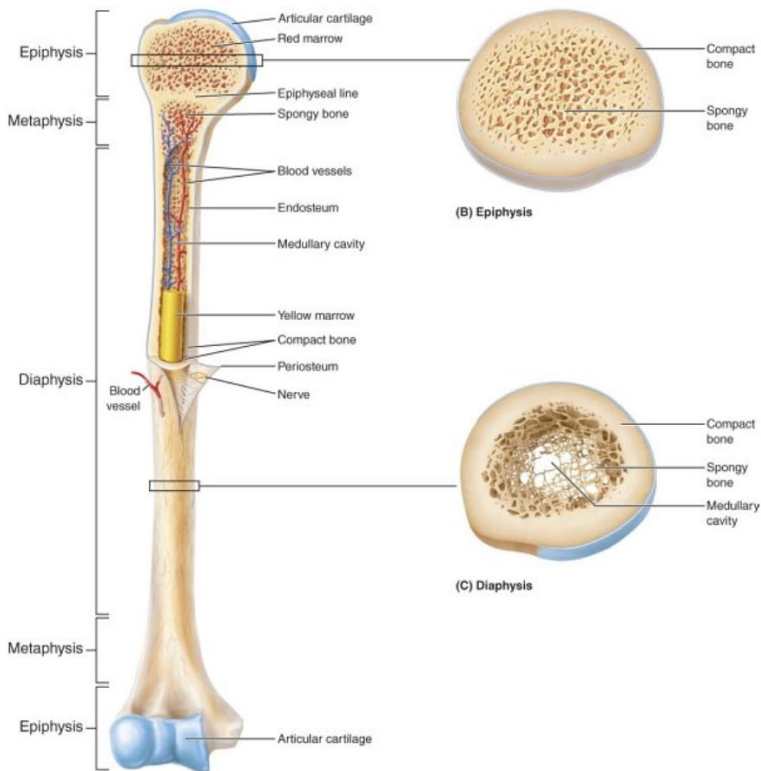
(Sumber : McConnell T. H., Hull K. L., 2011)

10.2.1 Tipe Tulang

Tulang dikategorikan panjang, pendek, rata, atau tidak beraturan berdasarkan bentuknya. Ekstremitas atas dan bawah memiliki tulang yang panjang. Tulang-tulang ini berbentuk spons di sekelilingnya kecuali pada permukaannya, yang tersusun dari tulang

kompak. Di antara dua lapisan tulang kompak terdapat lapisan tulang kanvas yang membentuk tulang pipih (Ross and Pawlina, 2016).

Tulang panjang yang normal terdiri dari dua ujung, yang dikenal sebagai epifisis, dan sebuah batang, atau diafisis (Gbr. 12-2). Tulang panjang seringkali memiliki ujung yang lebar dan bagian tengah yang sempit untuk memungkinkan beban tersebar ke area yang lebih luas. Batang tulang panjang terutama terdiri dari tulang padat yang telah dilubangi secara kasar untuk membuat saluran meduler yang berisi sumsum. Tulang rawan artikular menutupi ujung tulang panjang (Ross and Pawlina, 2016).



Gambar 10.2. Struktur tulang panjang. (A) Deskripsi tulang panjang. (B) Epifisis. (C) Diafisis.
(Sumber : McConnell T. H., Hull K. L., 2011)

10.2.2 Periosteum dan Endosteum

Selain ujung artikular, periosteum mengelilingi tulang. Lapisan dalam periosteum mengandung sel-sel osteoprogenitor yang diperlukan untuk pembentukan dan perkembangan tulang, sedangkan lapisan fibrosa luar membentuk periosteum. Saat pembuluh darah masuk dan keluar dari tulang, periosteum berfungsi sebagai jangkar bagi pembuluh darah tersebut. Selaput yang melapisi rongga sumsum, kanal Haversian tulang kortikal, dan ruang antara tulang spons dikenal sebagai endosteum. Konstituen utama dari struktur ini adalah sel-sel osteoprogenitor, yang memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan remodeling tulang serta penyembuhan tulang (Saladin, 2015).

10.3 Sumsum Tulang

Di seluruh kerangka, sumsum tulang ditemukan di rongga meduler tulang panjang serta rongga tulang kanselus yang ditemukan di tulang rusuk, tulang dada, tulang pipih panggul, dan tulang belakang. Usia dan lokasi kerangka berdampak pada susunan sel sumsum tulang. Sel darah terbentuk di sumsum tulang merah, yang juga menampung sel darah merah yang sedang berkembang. Sel adiposa membentuk sebagian besar sumsum tulang yang terlihat pada tulang kuning. Hampir sebagian besar sumsum tulang bersifat hematopoietik dan berwarna merah saat lahir. Pada sebagian besar tulang, sumsum tulang merah secara progresif digantikan oleh sumsum tulang kuning karena kebutuhan sintesis sel darah merah menurun pada awal kehidupan (Saladin, 2015).

10.4 Ketersediaan Tulang

Arteri yang berlubang dan nutrisi mengantarkan darah ke tulang kortikal dari tulang tubular panjang. Ruang sumsum dan bagian dalam korteks disuplai oleh arteri nutrisi, yang memasuki tulang melalui foramen nutrisi. Arteri perforasi adalah arteri kecil yang berasal dari bagian luar periosteum, memanjang ke dalam dari arteri periosteal, dan beranastomosis di korteks. Cabang-cabang arteri nutrisi berasal dari sumsum tulang (Rubin et al., 2012). Area di korteks yang berjalan tegak lurus terhadap sumbu panjang korteks untuk bergabung dengan kanal Havers yang berdekatan

dikenal sebagai kanal Volkmann, dan kanal tersebut juga disebut kanal Volkmann (Rubin et al., 2012).

10.5 Jaringan Tulang

Tulang terdiri dari jaringan ikat yang matriks antar selnya telah diresapi dengan garam kalsium anorganik, sehingga memberikan kekuatan tekan dan tarik yang tinggi namun tetap cukup ringan untuk digerakkan oleh kontraksi otot yang terkoordinasi dengan baik. Baik bahan organik yang meliputi pembuluh darah, neuron, dan sel tulang dan garam anorganik membentuk matriks antar sel. Kolagen tipe I membentuk 88% bahan organik, dengan protein tambahan membentuk 10% dan lipid serta glikosaminoglikan menyusun 1% hingga 2% (Rubin et al., 2012).

10.6 Sel Tulang

Pembentukan dan pemeliharaan jaringan tulang melibatkan empat jenis sel tulang yang berbeda: osteoblas, osteoklas, sel osteoprogenitor, dan osteosteosit.

10.6.1 Sel Osteoprogenitor

Sel-sel yang tidak berdiferensiasi yang berdiferensiasi menjadi osteoblas. Ditemukan di periosteum, endosteum, dan lempeng pertumbuhan epifisis tulang yang sedang tumbuh. Pada tulang yang sedang berkembang, periosteum, endosteum, dan lempeng epifisis mengandung sel-sel osteoprogenitor yang belum berdiferensiasi. Selama pertumbuhan normal, sel-sel ini berkembang menjadi osteoblas dan menjadi aktif. Di masa dewasa, osteoblas juga bisa menjadi aktif selama proses penyembuhan patah tulang dan luka lainnya. Selain itu yang terlibat dalam regenerasi jaringan tulang yang rusak adalah sel-sel osteoprogenitor (Rubin et al., 2012).

10.6.2 Osteoblas

Sel-sel yang membentuk tulang, yang disebut osteoblas, bertugas menciptakan matriks tulang. Osifikasi dan kalsifikasi adalah dua tahap perkembangan tulang. Osteoid, atau prebone,

terbentuk selama osifikasi. Proses kalsifikasi tulang terjadi ketika garam kalsium disimpan di jaringan osteoid. Kolagen dan protein lain yang membentuk jaringan osteoid diproduksi oleh osteoblas. Mereka kemungkinan mengatur ketersediaan kalsium dan fosfat untuk membantu kalsifikasi jaringan osteoid. Regulasi pertumbuhan tulang juga bergantung pada banyaknya faktor pertumbuhan dan faktor nekrosis tumor yang disekresikan oleh osteoblas (Rubin et al., 2012).

Alkali fosfatase, suatu enzim yang disekresi oleh osteoblas, diasumsikan bekerja secara lokal di jaringan tulang, meningkatkan kadar kalsium dan fosfat hingga mencapai titik pengendapan. Setelah cedera tulang dan patah tulang, terjadi peningkatan kadar alkali fosfatase serum, yang kemungkinan besar disebabkan oleh aktivitas osteoblas (Rubin et al., 2012).

10.6.3 Osteosit

Sel tulang matang yang disebut osteosit secara aktif berkontribusi terhadap pelestarian matriks tulang. Matriks ini diserap kembali dengan kematian osteosit. Osteosit terbungkus dalam matriks antar sel yang terkalsifikasi dan terletak di sebuah danau kecil berisi cairan ekstraseluler yang disebut lakuna. Dua saluran berisi cairan ekstraseluler menembus matriks yang terkalsifikasi dan bergabung dengan kekosongan osteosit di dekatnya. Bagian-bagian ini disebut sebagai kanalikuli. Kanalikuli bertindak sebagai saluran pertukaran nutrisi dan metabolit antara arteri darah dan osteosit pada permukaan lapisan tulang karena difusi tidak dapat melewati matriks tulang yang terkalsifikasi (Rubin et al., 2012).

10.6.4 Osteoklas

Sel yang disebut osteoklas bertanggung jawab atas resorpsi tulang, yang melibatkan penghilangan matriks organik dan mineral. Mereka termasuk dalam garis keturunan monosit/makrofag dan merupakan sel fagosit besar. Dalam proses aktivasi dan produksi osteoklas, hormon paratiroid (PTH) diketahui meningkatkan kuantitas dan kapasitas penyerapan osteoklas. Dipercaya bahwa kalsitonin menurunkan kuantitas dan kapasitas resorpsi osteoklas.

Fungsi dan jumlah osteoklas juga menurun karena estrogen. Oleh karena itu, tingkat resorpsi tulang lebih besar setelah menopause karena penurunan kadar estrogen. Tidak jelas bagaimana osteoklas menyerap kembali tulang melalui metode apa yang mereka gunakan.

Sel-sel ini dapat melepaskan asam yang membebaskan serat kolagen untuk dipecah oleh osteoklas atau sel mononuklear dengan menghilangkan kalsium dari matriks tulang. Karena aktivitas fagositiknya, osteoklas juga mengambil dan akhirnya melarutkan potongan-potongan kecil matriks tulang dan kristal, lalu melepaskannya ke dalam aliran darah (Rubin et al., 2012).

10.7 Tulang Rawan

Salah satu komponen penting dari sistem kerangka adalah tulang rawan. Tulang ini membentuk tulang rawan artikular sendi. Hal ini dapat dideteksi pada simfisis pubis, meniskus, insersi tendinosa dan ligamen, serta insersi kapsul sendi. Hal ini juga diperlukan untuk pertumbuhan baik sebelum melahirkan maupun pasca melahirkan. Mayoritas kerangka aksial dan apendikular pada embrio awalnya dihasilkan sebagai model tulang rawan, yang kemudian digantikan oleh tulang. Tulang rawan tetap penting untuk perkembangan tulang panjang selama periode neonatal dan tetap menjadi tulang rawan artikular pada orang dewasa.

Tulang rawan adalah jaringan yang mirip dan berbeda dari tulang. Kedua jenis jaringan ikat ini terdiri dari zat dasar amorf, serat antar sel tak hidup, dan sel hidup. Tulang rawan memiliki kandungan ekstraseluler yang lebih tinggi dibandingkan tulang, dan alih-alih tertanam dalam zat yang menyerupai semen terkalsifikasi, serat-seratnya malah terbungkus dalam gel padat (Ross and Pawlina, 2016). Oleh karena itu, tulang rawan tidak memiliki sifat keras seperti tulang dan sebaliknya memiliki fleksibilitas seperti bahan plastik padat. Faktanya, tulang rawan artikular dianggap kuat dan memiliki banyak khasiat positif. Meskipun memiliki ketahanan, sulit untuk dipulihkan setelah rusak dan memiliki kualitas penyembuhan yang terbatas.

Jenis tulang rawan yang paling umum adalah tulang rawan hialin. Tulang rawan hialin bertanggung jawab untuk pembentukan

beberapa tulang rawan saluran pernafasan, tulang rawan artikular, lempeng epifisis, dan tulang rawan kosta yang menghubungkan tulang rusuk ke tulang dada dan tulang belakang pada orang dewasa.

Kondrosit, sel yang membentuk tulang rawan, ditemukan di lakuna. Matriks antar sel seperti gel yang tidak terkalsifikasi yang terdiri dari bahan dasar dan serat kolagen mengelilingi lakuna. Saraf dan pembuluh darah tidak ada pada tulang rawan. Kecuali tulang rawan artikular, permukaan bebas dari sebagian besar tulang rawan hialin dilapisi dengan lapisan jaringan ikat fibrosa yang disebut perikondrium (Saladin, 2015).

10.8 Penyakit Tulang Metabolik

Kondrosit, sel yang membentuk tulang rawan, ditemukan di lakuna. Matriks antar sel seperti gel yang tidak terkalsifikasi yang terdiri dari bahan dasar dan serat kolagen mengelilingi lakuna. Saraf dan pembuluh darah tidak ada pada tulang rawan. Kecuali tulang rawan artikular, permukaan bebas dari sebagian besar tulang rawan hialin dilapisi dengan lapisan jaringan ikat fibrosa yang disebut perikondrium (Saladin, 2015).

10.8.1 Osteoporosis

Kelainan metabolisme tulang yang disebut osteoporosis didefinisikan sebagai penurunan massa tulang termineralisasi yang meningkatkan porositas kerangka dan membuatnya lebih rentan terhadap patah tulang. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa skor T digunakan untuk melaporkan kepadatan tulang. Skor ini kontras dengan kepadatan tulang pasien dengan kepadatan tulang orang dewasa berusia 30 tahun yang berada dalam kondisi kesehatan yang baik (Cosman et al., 2014).

Osteoporosis paling sering dikaitkan dengan penuaan, meski bisa disebabkan oleh berbagai kondisi. Prevalensi osteoporosis dan massa tulang rendah diperkirakan akan meningkat karena pengeroposan tulang berkorelasi positif dengan penuaan.

1. Patogenesis

Osteoporosis dapat disebabkan oleh nutrisi yang tidak memadai atau penurunan penyerapan kalsium usus akibat kurangnya aktivasi vitamin D, terutama pada orang lanjut usia.

Massa tulang puncak, atau jumlah tulang maksimum pada seseorang, sebagian besar ditentukan oleh faktor genetik. Salah satu faktor penting yang mempengaruhi BMD dan risiko patah tulang adalah ras. Studi mengenai tingkat kejadian di seluruh kelompok ras dan etnis menunjukkan bahwa meskipun perempuan umumnya memiliki tingkat patah tulang yang lebih besar dibandingkan laki-laki, terdapat perbedaan ras dan usia dalam angka tersebut. Untuk semua kelompok usia di atas 50 tahun, angka kejadian patah tulang lebih besar terjadi pada perempuan Asia dan kulit putih (Cosman et al., 2014). Perempuan kulit hitam diketahui memiliki angka patah tulang paling rendah dan nilai BMD tertinggi. Faktor lebih lanjut yang mempengaruhi risiko osteoporosis dan patah tulang adalah ukuran tubuh. Karena BMD pinggul mereka yang lebih rendah, wanita dengan bentuk tubuh lebih kecil lebih mungkin mengalami patah tulang pinggul (Cosman et al., 2014).

Osteoporosis, yang menyebabkan ketidakseimbangan aktivitas osteoklas dan osteoblas, sebagian besar disebabkan oleh variabel hormonal, terutama pada wanita pascamenopause (Naylor K, 2016). Defisit estrogen menyebabkan osteoporosis pascamenopause, yang ditandai dengan hilangnya tulang cancellous dan kecenderungan radius distal dan patah tulang belakang. Ketika kadar estrogen menurun pada tahap awal menopause, hilangnya massa tulang paling parah (Martin dan Sims, 2016). Ada beberapa faktor yang tampaknya berdampak pada tingginya tingkat kehilangan massa tulang yang terkait dengan kekurangan estrogen. Penurunan estrogen dikaitkan dengan peningkatan sitokin yang mendorong perkembangan prekursor osteoklas, seperti interleukin-1, interleukin-6, dan tumor necrosis factor [TNF]. Melalui jalur reseptor RANK, perkembangan osteoklas juga dipengaruhi oleh rendahnya estrogen (Martin dan Sims, 2016). Pembentukan osteoklas dihambat oleh estrogen karena

estrogen meningkatkan produksi OPG dan mengurangi reaktivitas RANKL dari prekursor osteoklas (Martin dan Sims, 2016). Penekanan pembentukan osteoklas ini hilang seiring dengan menopause dan masa-masa berikutnya. defisit estrogen. Meskipun terdapat aktivitas kompensasi osteoblastik dan pembentukan tulang baru, hal ini tidak mampu menggantikan tulang yang hilang (Martin dan Sims, 2016).

Pada pria dengan osteoporosis senilis, kekurangan hormon seks mungkin berperan dalam pengeroposan tulang, namun tidak sebanyak pada kasus kekurangan estrogen. Laki-laki tidak mengalami penurunan produksi hormon seks di usia paruh baya seperti yang dialami perempuan. Laki-laki mencapai puncak massa tulang 8% hingga 10% lebih banyak dibandingkan perempuan, yang merupakan elemen lain yang memberi mereka perlindungan yang cukup besar. Meskipun telah lama diyakini bahwa androgen sangat penting untuk perkembangan dan pemeliharaan kerangka pria, estrogen yang berasal dari konversi prekursor perifer menjadi hormon adrenal dan testis mungkin bahkan lebih penting lagi untuk menjaga massa tulang pada pria. Semua individu mengalami penurunan kepadatan tulang yang berkaitan dengan usia, yang berperan dalam perkembangan osteoporosis pada kedua jenis kelamin (Willson et al., 2015).

Banyak penyakit, seperti penyakit endokrin, gangguan malabsorpsi, kanker, alkoholisme, dan obat-obatan tertentu, berhubungan dengan osteoporosis sekunder. Osteoporosis lebih mungkin terjadi pada orang dengan masalah endokrin seperti diabetes melitus, hiperparatiroidisme, hipertiroidisme, atau sindrom Cushing. Pergantian tulang dipercepat oleh hipertiroidisme. Kehilangan tulang yang signifikan disebabkan oleh faktor pengaktif osteoklas yang dikeluarkan oleh kanker tertentu, seperti multiple myeloma. Selain menghambat osteoblas secara langsung, alkohol juga dapat mencegah penyerapan kalsium. Penyebab paling umum dari osteoporosis akibat obat adalah penggunaan kortikosteroid, dan penggunaan kortikosteroid jangka panjang untuk penanganan kondisi termasuk penyakit paru obstruktif kronik dan artritis

reumatoid dikaitkan dengan tingginya angka patah tulang. Prednison dan obat-obatan yang bekerja dengan kortisol lainnya lebih sering digunakan untuk mengobati penyakit inflamasi dan autoimun, dan sebagai hasilnya, jenis pengeroposan tulang ini telah mendapatkan perhatian klinis yang signifikan. Keropos tulang juga dikaitkan dengan penggunaan obat-obatan jangka panjang yang meningkatkan ekskresi kalsium, seperti antikonvulsan, kortikosteroid, dan antasida yang mengandung aluminium (Bethel et al., 2017)

2. Manifestasi Klinis

Tulang mengalami perubahan osteoporosis pada diafisis dan metafisisnya. Ketika osteoporosis parah, tulang mulai terlihat halus seperti vas porselen halus. Fraktur disebabkan oleh tekanan rendah akibat penipisan korteks dan hilangnya trabekula dari tulang kancellus. Osteoporosis pascamenopause dan pikun adalah dua proses penyakit berbeda yang dikaitkan dengan perubahan yang terkait dengan osteoporosis. Kompartemen kancellus pada badan vertebra dan tulang-tulang lain dengan luas permukaan yang meningkat merupakan target utama peningkatan aktivitas osteoklastik pada wanita pascamenopause. Hilangnya interkoneksi dan penipisan trabekula osteoporosis menyebabkan fraktur mikro dan akhirnya kolaps tulang belakang (Thralls et al., 2016).

Biasanya, osteoporosis adalah penyakit yang tidak terdeteksi. Kondisi ini sering kali muncul dengan gejala yang muncul bersamaan dengan patah tulang. Umumnya, nyeri tulang tidak meluas. Nyeri yang dialami berhubungan dengan patah tulang. Kelemahan dan penurunan berat badan adalah contoh gejala sistemik yang mengindikasikan penyakit mendasar yang mungkin menjadi penyebab osteoporosis (Thralls et al., 2016).



Gambar 10.3. Manifestasi Klinis Osteoporosis
(Sumber : Thralls et al., 2016)

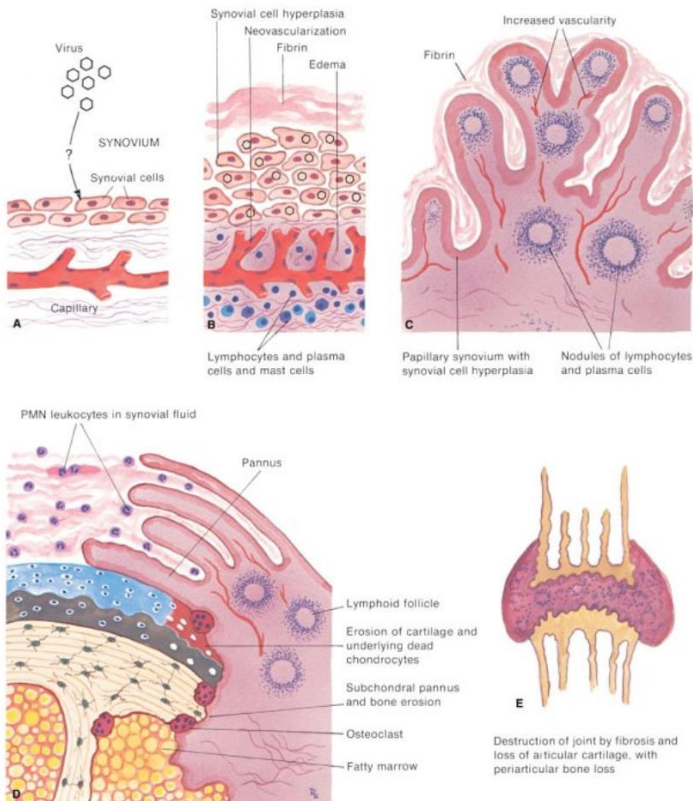
10.8.2 Arthritis Reumatoid (AR)

Pada 1% hingga 2% orang, terdapat penyakit Arthritis reumatoid (AR) (Arthritis Foundation, 2018). Sekitar tiga kali lebih banyak perempuan dibandingkan laki-laki yang terkena dampaknya (Strayer, 2015). Semua kelompok umur terkena dampak dari kondisi ini, namun seiring bertambahnya usia, prevalensinya juga meningkat. Arthritis reumatoid onset lanjut usia adalah AR yang bermanifestasi setelah usia 65,3 tahun (Arthritis Foundation, 2018).

1. Etiologi dan Patofisiologi

Bukti menunjukkan kerentanan genetik dan perkembangan peradangan sendi yang dimediasi secara imunologis, meskipun asal mula AR masih belum diketahui. Menurut teori tertentu, patogen mikroba atau pemicu imunologi lainnya dapat menyebabkan respons yang dimediasi sel T pada individu yang mempunyai kecenderungan genetik, yang pada gilirannya memicu penyakit (Gambar 9.4). Tingginya insiden AR pada kerabat tingkat pertama memberikan bukti mengenai peran variabel genetik dalam etiologi penyakit ini (Strayer, 2015).

Selain itu, telah diterima dengan baik bahwa individu dengan AR menunjukkan ekspresi gen kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) spesifik yang tidak acak. Salah satu lokus genetik utama yang menjadi predisposisi AR ditemukan pada lokus antigen leukosit manusia (HLA) MHC kelas II, yaitu pada lokus DRB1 (Dunphy et al., 2015). Molekul HLA-DR yang terkait dengan AR dapat mengikat berbagai jenis peptida, yang dapat berdampak pada respon imun. Hal ini disebabkan adanya gen HLA-DRB1 yang menghasilkan kantong rheumatoid pada molekul HLA (Strayer, 2015).



Gambar 10.4. Histogenesis artritis reumatoid. (A) Virus atau stres yang tidak diketahui dapat merangsang sel sinovial untuk berkembang biak. (B) Masuknya limfosit, sel plasma, dan sel mast, bersamaan dengan neovaskularisasi dan edema, menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia sinovium. (C) Nodul limfoid menonjol. (D) Sinovium yang berproliferasi meluas ke ruang sendi, masuk ke dalam tulang di bawah tulang rawan artikular, dan menutupi tulang rawan sebagai pannus. Tulang rawan artikular pada akhirnya dihancurkan oleh resorpsi langsung atau kekurangan cairan sinovial. Jaringan sinovial terus berkembang biak di daerah subkondral dan juga di sendi. (E) Akhirnya, sendi tersebut hancur dan menyatu, suatu kondisi yang disebut ankylosis. PMN, polimorfonuklear.
(Sumber : Strayer D., Rubin R., 2015)

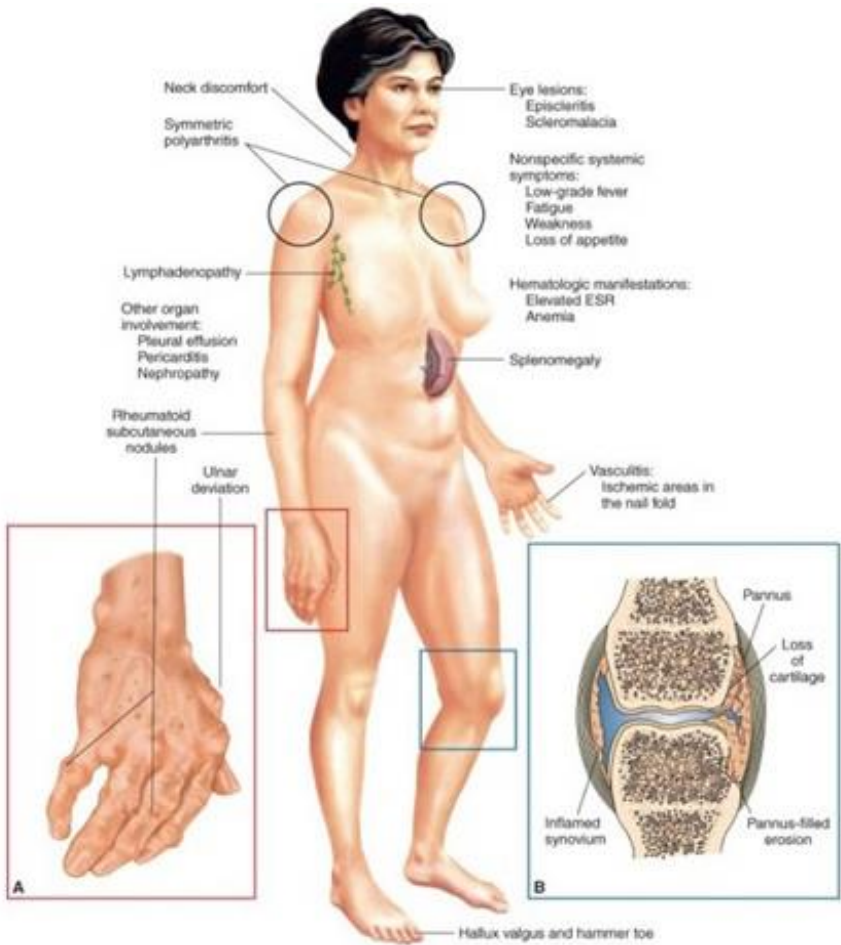
Salah satu cara untuk memahami patofisiologi AR adalah respon imun abnormal yang menyebabkan degradasi arsitektur sendi dan peradangan sinovial. Ada dugaan bahwa penyakit ini disebabkan oleh produksi antibodi, aktivasi sel T pembantu, dan pelepasan sitokin (seperti interleukin [IL]-1 dan tumor necrosis factor [TNF]). Faktor reumatoid (RF), suatu antibodi autologus (yang diproduksi sendiri) (imunoglobulin [Ig] RF) yang bergabung dengan fragmen IgG untuk membentuk kompleks imun, terdapat pada sekitar 70-80% pasien dengan penyakit ini. Pada pasien RA, komponen komplemen dan kompleks imun (Ig RF + IgG) terdeteksi di sinovium, cairan sinovial, dan lesi ekstra-artikular. Meskipun individu dengan AR mungkin tidak memiliki Ig RF dalam serumnya (seronegatif), memiliki titer RF yang tinggi sering kali dikaitkan dengan penyakit parah dan kronis, terutama masalah sistemik. Karena autoantibodi tidak selalu terdapat pada pasien AR, panel multimarker mungkin merupakan alat yang lebih berguna untuk diagnosis dan prediksi respons pengobatan (Schulte-Pelkum et al., 2015).

Pembentukan jaringan pembuluh darah baru yang luas di membran sinovial, yang membantu perkembangan sinovitis reumatoid, merupakan karakteristik AR. Jaringan granulasi pembuluh darah yang merusak ini, yang dikenal sebagai pannus, melibatkan area tulang terbuka pada antarmuka tulang rawan dan tulang subkondral, yang memanjang dari sinovium. Salah satu karakteristik AR yang membedakannya dari jenis arthritis inflamasi lainnya adalah pannus (Gambar 50-2B). Tulang dan tulang rawan di sekitarnya rusak parah oleh sel-sel inflamasi yang ada di pannus. Pannus akhirnya muncul di antara batas sendi, mengakibatkan terbatasnya rentang gerak pada sendi dan bahkan mungkin ankilosis. Terdapat bukti bahwa pannus membutuhkan MMP tipe 1, salah satu matriks metalloproteinase (MMPs) pendegradasi kolagen, untuk masuk dan merusak sendi di RA (Liu Q et al., 2015). Seiring dengan perkembangan kondisi, peradangan pada sendi dan perubahan struktural yang diakibatkannya menyebabkan ketidakstabilan sendi, atrofi karena kurangnya aktivitas otot, peregangan

ligamen, dan keterlibatan tendon dan otot. Tingkat aktivitas penyakit merupakan penentu dampak perubahan patologis pada struktur dan fungsi sendi, dan hal ini dapat bervariasi dari waktu ke waktu. Sayangnya, perubahan yang merugikan tidak dapat dibatalkan.

2. Manifestasi Klinis

Gejala ekstra-artikular dan artikular sering dikaitkan dengan AR (lihat Gambar 9.5). Gejala sistemik seperti kelelahan, anoreksia, penurunan berat badan, serta nyeri dan kekakuan yang meluas biasanya merupakan permulaan yang tidak kentara. Penyakit ini, yang ditandai dengan gejala kambuh dan remisi, dapat mempengaruhi sejumlah kecil sendi dalam waktu singkat atau dapat semakin memburuk dan melumpuhkan.



Gambar 10.5. Manifestasi klinis arthritis reumatoid berupa (A) manifestasi tangan dan jari dan (B) perubahan sendi yang rusak.

DAFTAR PUSTAKA

- Arthritis Foundation. (2018). Rheumatoid arthritis treatment. [Online]. Available: <https://www.arthritis.org/aboutarthritis/types/rheumatoid-arthritis/treatment.php>. Accessed May 25, 2024.
- Bethel M., Carbone L., Lohr K., et al. (2017). Osteoporosis. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/330598-overview>. Accessed May 25, 2024.
- Chan K. Y., Mason A., Cooper C., et al. (2016). Novel advances in the treatment of osteoporosis. *British Medical Bulletin* 119(1), 129–142.
- Cosman F., de Beur S., LeBoff M., et al. (2014). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International* 25(10), 2359–2381.
- Dunphy L. M., Winland-Brown J. E., Porter B. O., et al. (2015). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing* (4th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Frontera WR, Ochala J. 2015. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int.* Mar;96(3):183-95.
- Liu Q., Zhao J., Zhou H., et al. (2015). Parthenolide inhibits pro inflammatory cytokine production and exhibits protective effects on progression of collagen-induced arthritis in a rat model. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 44(3), 182–191.
- Martin T. J., Sims N. A. (2016). RANKL/OPG: Critical role in bone physiology. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 16(2), 131–139.
- McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- National Institutes of Health, 2012. Complete Medical Guide for Disease Volume V: Ankylosing Spondylitis. Online: MedHealth.

- Naylor K. (2016). Response of bone turnover markers to raloxifene treatment in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporosis International* 27(8), 2585–2592.
- Ross M. H., Pawlina W. (2016). *Histology: A text and atlas: With correlated cell and molecular biology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Saladin K. S. (2015). *Anatomy & physiology: The unity of form and function* (7th ed.). New York, NY: McGraw Hill Education.
- Schulte-Pelkum J. S., Schulz-Knappe P. S. (2015). A multi-marker approach to diagnosing autoimmune diseases. *MLO: Medical Laboratory Observer* 47(10), 44–46.
- Selitz I. A., Teven C. M., Reid R. R. (2018). *Repair and grafting of bone*. In Gurtner G. C., Neligan P. C. (Eds.), *Plastic surgery, Vol. 1: Principles* (4th ed., pp. 18, 284–314.e.10). London/New York/Philadelphia/St. Louis/Sydney: Elsevier.
- Strayer D., Rubin R. (Eds.), 2015. Patologi Rubin: Landasan Klinikopatologi Kedokteran (edisi ke-7, Gambar 30-55, hal. 1363). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.)
- Thralls K., Nichols J., Barrack M., et al. (2016). Body mass-related predictors of the female athlete triad among adolescent athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 26(1), 17–25.
- TRC Healthcare, 2022. Pathophysiology: Muscles, Joints, and Connective Tissues: #38950. Online: Netce.com.
- Willson T., Nelson S., Newbold J., et al. (2015). The clinical epidemiology of male osteoporosis: A review of the recent literature. *Clinical Epidemiology* 7, 65–76.

BAB 11

PATOFISIOLOGI KANKER DAN TERAPI ANTIKANKER

Oleh Tita Nofianti

11.1 Pendahuluan

Kanker adalah sekelompok penyakit yang dapat menyerang hampir semua bagian tubuh. Hal ini disebabkan oleh pertumbuhan dan pembelahan sel yang tidak terkendali, sehingga menyebabkan terbentuknya massa sel abnormal, yang dikenal sebagai tumor. Kanker dapat digolongkan menjadi beberapa jenis, antara lain karsinoma, sarkoma, limfoma, dan leukemia. Memahami patologi kanker sangat penting untuk diagnosis, pengobatan, dan pencegahan penyakit yang efektif.

Kanker melibatkan pertumbuhan sel abnormal yang berpotensi menyerang atau menyebar ke bagian tubuh lain. Hal ini berbeda dengan tumor jinak yang tidak menyebar. Tanda dan gejala yang mungkin terjadi antara lain benjolan, pendarahan tidak normal, batuk berkepanjangan, penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas, dan perubahan buang air besar. Meskipun gejala-gejala ini mungkin mengindikasikan kanker, gejala-gejala tersebut juga dapat disebabkan oleh penyebab lain. Lebih dari 100 jenis kanker menyerang manusia.

Kanker disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengendalikan sel pertumbuhan dan perpecahan. Mutasi ini dapat diwariskan atau diperoleh selama hidup seseorang karena paparan faktor lingkungan seperti asap tembakau, radiasi, dan bahan kimia tertentu. Beberapa jenis kanker, seperti kanker payudara, juga mungkin terjadi berhubungan dengan ketidakseimbangan hormonal.

Meskipun kanker bisa menjadi diagnosis yang menghancurkan, kemajuan telah terjadi penelitian dan teknologi medis telah membawa hasil yang signifikan perbaikan dalam

pengobatan dan hasil kanker. Dengan menjaga pola hidup sehat, menghindari paparan karsinogen, dan menjalani pemeriksaan kanker secara rutin, kita bisa mengurangi risiko terkena kanker dan meningkatkan peluang kita untuk deteksi terkena kanker sejak dini dan pengobatan yang berhasil.

11.2 Patofisiologi kanker

Terlepas dari perbedaan jenis kanker secara histologis dan fisiologis, terdapat proses patofisiologi umum tumor ganas atau perkembangan kanker dalam organisme. Dasar patogenesis kanker yang diterima secara umum adalah kerusakan pada peralatan genetik sel (seperti mutasi, gangguan ekspresi gen, aktivasi gen promotor tumor, inaktivasi gen penekan tumor, dll.). Kerusakan pada peralatan genetik sel terjadi bersamaan dengan inaktivasi gen antitumor dan sangat penting untuk perkembangan tumor ganas. Namun perlu dicatat bahwa inaktivasi gen penekan tumor merupakan salah satu reaksi fisiologis alami organisme, dan ketika reaksi ini menjadi kondisi patofisiologi suatu organisme maka akan mengakibatkan berkembangnya kanker.

Patofisiologi kanker melibatkan beberapa tahap. Pada tingkat sel, perkembangan kanker dipandang sebagai proses yang melibatkan mutasi dan seleksi sel dengan kapasitas proliferasi, kelangsungan hidup, invasi, dan metastasis yang semakin meningkat.

Langkah pertama: Mutasi dan inisiasi tumor. tahap inisiasi, dimana terjadi mutasi pada DNA sel, mengarah pada aktivasi onkogen (gen yang mempromosikan sel pertumbuhan) atau inaktivasi gen penekan tumor (gen yang menghambat pertumbuhan sel). Perubahan genetik menyebabkan mutasi pada satu sel yang mengakibatkan proliferasi abnormal sel yang dikenal sebagai sel tumor.

Langkah kedua: Proliferasi sel dan perkembangan Tumor. Promosi, dimana sel-sel yang bermutasi dirangsang untuk membelah dan tumbuh dengan cepat, membentuk sekelompok kecil sel abnormal. Perkembangan, di mana sel-sel abnormal terus membelah dan tumbuh, membentuk tumor yang dapat menyerang jaringan di sekitarnya dan menyebar ke bagian tubuh lain melalui

aliran darah atau Sistem limfatik. Perkembangan tumor berlanjut ketika mutasi tambahan terjadi di dalam sel-sel populasi tumor. Sel-sel yang bermutasi memiliki beberapa keunggulan selektif dibandingkan sel normal karena sel-sel tersebut menunjukkan pertumbuhan dan pembelahan yang cepat. Keturunan sel yang mengalami mutasi tambahan tersebut akan menjadi dominan dalam populasi tumor.

Langkah ketiga: Seleksi klonal dan keganasan. Proliferasi sel tumor kemudian menghasilkan klon sel tumor baru dengan peningkatan laju pertumbuhan atau sifat lain (seperti kelangsungan hidup, invasi, atau metastasis) yang memberikan keuntungan selektif. Prosesnya disebut seleksi klonal. Seleksi klonal terus berlanjut sepanjang perkembangan tumor, sehingga tumor terus tumbuh lebih cepat dan semakin ganas. Misalnya: Pada kanker usus besar, tahap paling awal perkembangan tumor adalah peningkatan proliferasi sel epitel usus besar. Seleksi klonal terjadi dimana, satu sel dalam populasi sel proliferasi ini menimbulkan neoplasma jinak kecil. Seleksi klonal selanjutnya menyebabkan pertumbuhan neoplasma jinak dengan peningkatan ukuran dan potensi proliferasi yang menghasilkan karsinoma ganas. Sel kanker kemudian terus berkembang biak dan menyebar melalui jaringan ikat dinding usus besar. Akhirnya sel kanker menembus dinding usus besar dan menyerang organ perut lainnya, seperti kandung kemih atau usus kecil. Selain itu, sel-sel kanker menyerang pembuluh darah dan limfatik, memungkinkan mereka bermetastasis ke seluruh tubuh.

Langkah keempat: Metastasis. Metastasis adalah proses kompleks di mana sel-sel kanker melepaskan diri dari tumor primer dan bersirkulasi melalui aliran darah atau sistem limfatik ke tempat lain di tubuh. Di tempat baru, sel terus berkembang biak dan akhirnya membentuk tumor tambahan yang terdiri dari sel-sel yang mencerminkan jaringan asal. Kemampuan tumor, seperti kanker pankreas dan kanker uveal (iris, badan siliaris, atau koroid mata), untuk bermetastasis berkontribusi besar terhadap tingkat kematiannya. Masih banyak pertanyaan mendasar mengenai struktur klonal tumor metastatik, hubungan filogenetik antar metastasis, skala evolusi paralel yang sedang berlangsung di situs

metastatik dan primer, bagaimana tumor menyebar, dan peran lingkungan mikro tumor dalam menentukan lokasi metastasis.

11.3 Diagnosis kanker

Diagnosis kanker melibatkan beberapa tes, termasuk pencitraan pemeriksaan seperti rontgen, CT scan, dan MRI scan, serta pemeriksaan laboratorium seperti biopsi dan tes darah. Biopsi melibatkan mengambil sampel kecil jaringan dari tumor dan memeriksanya di bawah mikroskop untuk menentukan apakah itu kanker atau jinak (non-kanker). Tes darah dapat mendeteksi zat tertentu di dalam darah yang berhubungan dengan kanker, seperti penanda tumor.

11.4 Pengobatan kanker

Pengobatan kanker bergantung pada beberapa faktor, antara lain jenis dan stadium kanker, kesehatan pasien secara keseluruhan, dan preferensi pasien. Pilihan pengobatan mungkin termasuk pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, terapi target, imunoterapi, atau kombinasi dari pendekatan ini. Operasi melibatkan pengangkatan tumor dan jaringan di sekitarnya, sementara terapi radiasi menggunakan sinar berenergi tinggi untuk membunuh sel kanker.

Kemoterapi didefinisikan dengan pemberian berbagai obat dan bahan kimia baik sendiri atau dalam kombinasi untuk membunuh sel kanker. Obat kemoterapi membunuh sel kanker atau mengendalikan perkembangannya di seluruh tubuh pasien, sedangkan pengobatan berbasis radiasi dan pembedahan diarahkan ke lokasi tertentu. Penyembuhan, pengendalian, dan paliasi adalah tiga tujuan kemoterapi. Membunuh sel kanker dengan menerapkan obat kemoterapi berarti “Menyembuhkan”, sedangkan “Kontrol” mendefinisikan situasi di mana remisi penuh tampaknya tidak mungkin dilakukan; oleh karena itu, tujuan terapi ini adalah untuk mengurangi ukuran tumor atau mengurangi laju pertumbuhan dan angiogenesis. Paliasi bertujuan untuk meringankan rasa sakit, gejala, dan kondisi medis yang timbul akibat kanker. Hal ini sebagian besar tercapai ketika kanker berada pada stadium lanjut dan tidak dapat

diberantas; oleh karena itu, tujuan kami adalah meningkatkan kualitas hidup.

Pendekatan peresepan kemoterapi bergantung pada berbagai elemen, termasuk jenis kanker, stadium kanker, usia pasien, status kesehatan umum pasien, masalah kesehatan lain yang terjadi bersamaan, dan riwayat menerima kemoterapi. Karena obat kemoterapi tidak dapat membedakan sel normal dan sel kanker, dosis yang ditentukan merupakan aspek penting lainnya untuk mencapai respons terbaik. Dosis pemberian tergantung pada berat badan pasien, luas permukaan tubuh, usia, status gizi, riwayat terapi radiasi, dan jumlah sel darah. Selain itu, jadwal pemberian obat yang sesuai dapat membantu memperoleh aktivitas antikanker yang paling efisien dan efek samping yang minimal.

Agan kemoterapi menargetkan berbagai tahap siklus sel. Agen tersebut diklasifikasikan ke dalam kelompok berbeda berdasarkan mekanisme kerjanya, termasuk substrat alkilasi yang merusak DNA dan mengganggu reproduksi sel dalam berbagai fase siklus sel. Unsur-unsur ini berdampak pada sel induk sumsum tulang dan sel somatik, menjadikannya pilihan yang disukai untuk tumor padat dan leukemia. Di sisi lain, agen antimetabolit menggantikan struktur khas RNA dan DNA dan dikenal sebagai penghambat RNA dan DNA. Proses yang disebut menghambat penggandaan kromosom membuat obat ini cocok melawan kanker leukemia, payudara, dan ovarium. Sedangkan antibiotik anti tumor, tidak seperti antibiotik tradisional, menghambat aktivitas enzim terkait duplikasi DNA. Obat ini dikenal sebagai Antrasiklin, yang telah diresepkan untuk berbagai penyakit ganas. Namun, karena gagal jantung permanen adalah salah satu efek samping yang serius, obat non-Antrasiklin telah dikembangkan untuk mengurangi efek samping ini. Selain itu, Inhibitor topoisomerase I dan II menghambat aktivitas topoisomerase, sehingga menghambat replikasi DNA. Namun demikian, penghambat topoisomerase II meningkatkan faktor risiko kanker sekunder, seperti leukemia myeloid akut (AML). Selain itu, penghambat mitosis adalah senyawa yang berasal dari tanaman yang mengganggu berbagai fase fase siklus sel yang mengakibatkan penyumbatan proliferasi sel; namun kerusakan yang tidak disengaja pada sistem saraf termasuk di antara

kerugiannya. Terakhir, kortikosteroid telah diresepkan untuk meringankan efek samping obat kemoterapi, seperti mual, muntah, dan reaksi alergi.

Tabel 11.1. Kategori obat kemoterapi.

Kategori	Obat-obatan	Mekanisme Kerja
Agen alkilasi	Altertamin	Merusak DNA
	Busulfan	
	Carboplatin	
	Carmustin	
	Chlorambucil	
	Cisplatin	
	Cislophosphamid	
	Dacarbazin	
	Lomustin	
	Melphalan	
	Oxaliplatin	
	Temozolomid	
	Thiotepa	
Antimetabolit	5-fluorouracil (5-FU)	Substitusi blok RNA dan DNA
	6-mercaptopurin (6-MP)	
	Capecitabin (Xeloda)	
	Cytarabin (Ara-C)	
	Floxuridin	
	Fludarabin	
	Gemcitabin (Gemzar)	

Kategori		Obat-obatan	Mekanisme Kerja
		Hydroxyurea	
		Methotrexat	
		Pemetrexed (Alimta)	
Anti-tumor Antibiok	Antrasiklin	Epirubicin	Mengganggu reflikasi aktivitas enzim DNA
		Idarubicin	
		Daunorubicin	
		Doxorubicin (Adriamycin)	
	Non Antrasiklin	Actinomycin-D	
		Bleomycin	
		Mitomycin-C	
		Mitoxantron	
Inhibitor Topoisomerase	Inhibitor Topoisomerase I	Topotecan	Mengganggu enzim topoisomerase dan menggabungkan DNA yang tidak berliku dalam replikasi dan transkripsi
		Irinotecan (CPT-11)	
	Inhibitor Topoisomerase II	Etoposide (VP-16)	
		Teniposid	
		Mitoxantron	
Inhibitor Mitotik		Docetaxel	Menghambat proliferasi dan pembelahan sel
		Estramustin	
		Ixabepilon	
		Paclitaxel	
		Vinblastin	
		Vincristin	
		Vinorelbin	

Kategori	Obat-obatan	Mekanisme Kerja
Kortikosteroid	Prednison	Meringankan efek samping kemoterapi
	Methylprednison (Solumedrol)	
	Dexamethason (Decadron)	
Inhibitor EGFR	Tarceva (Erlotinib)	Memblokir reseptor faktor pertumbuhan epidermis pada sel tumor
	Erbitux (Cetuximab)	
	Iressa (Gefitinib)	

(<http://www.drugs.com>) (<http://www.cancer.org>).

Meskipun demikian, dua komplikasi yang signifikan dan parah selama kemoterapi adalah kemoresistensi dan kekambuhan tumor. Perlawanan bersifat intrinsik atau ekstrinsik (didapat); Di satu sisi, sel kanker menjadi resisten terhadap obat kemoterapi yang berbeda melalui mekanisme resistensi yang umum, yang disebut resistensi multi-obat. Dengan cara lain, sel kanker mengembangkan resistensi melalui peningkatan penghabisan obat, pengurangan apoptosis, peningkatan detoksifikasi obat, perubahan ekspresi target obat, dan peningkatan mekanisme perbaikan DNA (10).

11.5 Obat kemoterapi terkini dan mekanisme kerjanya

11.5.1 Cisplatin

Mekanisme kerja cisplatin. Cis-diamminedichloroplatinum, yang dikenal sebagai cisplatin, adalah salah satu obat kemoterapi paling bermanfaat yang diresepkan untuk setengah dari keganasan. Cisplatin diberikan secara intravena, dimana berikatan dengan protein plasma seperti albumin dan dibawa melalui aliran darah, dan akhirnya memasuki sel target melalui transporter tembaga. Menariknya, hanya sekitar 1 persen dari obat yang diberikan berdampak pada DNA. Cisplatin mengandung kombinasi berbasis

platinum yang membangun hasil tambahan antar dan intra-untai dalam untai DNA antara guanin dan adenin yang terletak di untai berlawanan, menghasilkan penghentian siklus sel dan penyalan apoptosis. Untuk menggambarkan hal ini, cisplatin membentuk hasil tambahan ini dalam dua langkah. Awalnya, membangun ikatan dengan N7 guanin; setelah itu membentuk ikatan kedua dengan guanin atau adenin pada untai yang berlawanan atau sama. Karena atom N7 dalam adenin dan guanin mudah diakses, cisplatin membentuk banyak hasil tambahan dan ikatan silang dalam struktur DNA, yang menyebabkan distorsi umum dalam kerangka DNA.

Mekanisme cisplatin dalam kematian sel melalui signaling cascades. Saat cisplatin berikatan dengan DNA, hal itu menyebabkan pembengkokan pada struktur DNA. Berbagai protein, seperti kelompok mobilitas tinggi (HMG), yang merupakan sejenis protein struktural non-histon dan kromosom, mengidentifikasi pembengkokan ini dan secara selektif berikatan dengan hasil tambahan cisplatin dalam DNA. Protein HMG menutupi DNA yang terkena agar tidak dikenali oleh perbaikan eksisi nukleotida (NER) dan perbaikan ketidakcocokan (MMR); oleh karena itu, p53, penjaga keamanan genom, diaktifkan, yang meningkatkan aktivitas waf1, p21, dan MDM2, yang menyebabkan penghentian siklus sel.

Lebih lanjut, cisplatin memicu stres oksidatif di dalam sel. Spesies oksigen reaktif (ROS) melumpuhkan DNA, protein, dan lipid sel. Jika kerusakannya parah atau tidak dapat diperbaiki, jalur intrinsik apoptosis dipicu melalui penghambatan BCL2 dan aktivasi caspase. Penghambatan BCL2 juga berdampak pada integritas membran mitokondria. Selain itu, cisplatin menurunkan glutathione mitokondria yang menyebabkan radikal hidroksil dan stres oksidatif, yang merusak integritas membran mitokondria. Akibatnya, sitokrom C dilepaskan, yang selanjutnya berinteraksi dengan Apaf-1. Interaksi ini mengaktifkan pro-caspase 9, yang mengaktifkan caspase 3 dan 7, yang mengarah pada pembelahan dan aktivasi poli ADP-ribosa polimerase (PARP). PARP memulai kematian sel karena hilangnya fungsi dan degradasi sejumlah protein penting dan fragmentasi DNA.

Selain itu, cisplatin dianggap sebagai elemen penargetan DNA mitokondria. Karena DNA mitokondria (mtDNA) memiliki banyak regangan kaya guanin, cisplatin membentuk lebih banyak hasil tambahan dalam struktur mtDNA daripada DNA seluler. Oleh karena itu, dapat diduga bahwa fungsi mitokondria juga akan terganggu.

Selain itu, telah dilaporkan bahwa cisplatin menghentikan siklus sel pada fase G2 melalui fosforilasi Chk1 dan Chk2. Ini juga merangsang aktivasi Cdc25C dan perdagangannya ke sitoplasma, yang menghambat transisi siklus sel ke fase M.

Mekanisme resistensi cisplatin melalui signaling cascades dan cara mengatasinya. Kemoresistensi adalah fenomena yang tidak diinginkan pada sel kanker. Ini telah membatasi penerapan obat yang berbeda untuk melawan berbagai jenis kanker. Tepatnya, kemoresistensi disubkategorikan ke dalam dua kategori utama:

1. Resistensi bawaan, yang mana obat yang diberikan tidak mempunyai dampak apa pun,
2. Resistensi didapat, yang meskipun obat kemoterapi bereaksi pada awalnya, obat tersebut kehilangan efeknya. dampaknya bagi penerima manfaat.

Kondisi yang disebut muncul karena perubahan pola penyerapan obat seluler, perubahan pola masuk dan keluar obat, konjugasi menjadi glutathione atau metallothionein, peningkatan detoksifikasi obat, stimulasi mekanisme perbaikan DNA, dan penghambatan jalur apoptosis .

Ada perdebatan tentang resistensi cisplatin pada pasien yang menderita kanker kolorektal, paru-paru, dan ovarium. Banyak mekanisme yang telah dibuktikan dalam konteks resistensi cisplatin; termasuk

1. Sel tumor meningkatkan penghabisan obat, sehingga mengurangi akumulasi cisplatin intraseluler,
2. Peningkatan kadar glutathione dan metallothionein intraseluler, yang merupakan pemulung intraseluler, meningkatkan detoksifikasi obat,
3. Stimulasi mesin perbaikan DNA seperti, perbaikan eksisi nukleotida (NER), perbaikan ikatan antar-untai dan

- perbaikan ketidakcocokan (MMR) yang melemahkan dampak cisplatin, dan akhirnya
4. Penyesuaian dalam pendekatan kematian sel berbasis apoptosis. Peristiwa di atas menimbulkan inaktivasi cisplatin dan mencegah pembentukan hasil tambahan cisplatin-DNA.

11.5.2 Mekanisme Kerja Paclitaxel

Paclitaxel merupakan obat kemoterapi yang dikenal sebagai taxan, yang mengganggu polimerisasi tubulin. Semua taxan menstabilkan mikrotubulus, kecuali vinblastin, yang menumpuk tubulin dan mendepolimerisasi mikrotubulus. Dengan menghambat polimerisasi mikrotubulus, taxan dapat memblokir pembelahan sel dalam metafase dan anafase. Tak perlu disebutkan lagi, mikrotubulus adalah kerangka penting dalam berbagai aktivitas sel, termasuk mitosis, transportasi, keberlanjutan bentuk sel, sekresi sel, dan fagositosis. Paclitaxel menargetkan mikrotubulus ini dan pada spindle selama fase G2 dan M, terutama selama profase. Paclitaxel mencegah pembelahan dan replikasi sel melalui peningkatan polimerisasi mikrotubulus β -tubulin dan mencegah depolimerisasinya; oleh karena itu, sel-sel yang keracunan akan ditahan pada fase G2/M dan mengalami apoptosis. Bukti terbaru menunjukkan bahwa konsentrasi rendah, kira-kira kurang dari nanomolar, menghambat depolimerisasi mikrotubulus, sedangkan pemberian paclitaxel dosis tinggi merangsang polimerisasi mikrotubulus yang berlebihan, yang menjadikannya tidak berfungsi karena peningkatan stabilitasnya. Tepatnya, paclitaxel berpasangan secara langsung dan spesifik ke terminal-N unit β -tubulin secara reversibel dan bukan berikatan dengan dimer tubulin. Paclitaxel mempunyai potensi untuk merangsang polimerisasi tubulin bahkan dalam kondisi suhu 4 derajat celsius yang tidak tergantung pada GTP.

Mekanisme paclitaxel dalam kematian sel melalui signaling cascades. Konsumsi paclitaxel setiap minggu memiliki dampak apoptosis yang bergantung pada dosis pada sel-sel tumor yang tidak bergantung pada potensi stabilisasi mikrotubulusnya. Paclitaxel 10nM dalam 12 jam menghasilkan apoptosis pada fase S tanpa henti

mitosis. Selain itu, konsentrasi pemberian $\geq 9\text{nM}$ menstimulasi aktivasi Raf-1, yang mendorong mekanisme apoptosis lebih lanjut, sedangkan pemberian $\leq 9\text{nM}$ menginduksi p53 dan p21, melanjutkan apoptosis yang tidak bergantung pada aktivasi Raf-1. Selain itu, paclitaxel mampu menginduksi jalur pro-apoptosis lainnya. Jalur terkait reseptor-4- (TLR-4), JNK, MAPK, NF-KB, JAK, dan STAT, dikaitkan dengan aktivitas kematian sel paclitaxel. Aktivasi MAPK menyebabkan defosforilasi Bad dan Bax serta fosforilasi Bcl2, yang pada akhirnya memicu kaskade apoptosis. Pemberian paclitaxel setiap minggu juga menunjukkan aktivitas antiangiogenik. Dengan kata lain, bukti-bukti telah mendukung fakta bahwa pemberian paclitaxel dosis rendah menghambat ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF).

Mekanisme kerja paclitaxel lainnya dilakukan melalui peningkatan pembentukan ROS. Proses ini dipicu oleh induksi nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) oksidase yang menghasilkan stres oksidatif dan jalur kematian sel selanjutnya.

Paclitaxel juga berdampak pada sistem kekebalan tubuh. Ini menekan sistem kekebalan tubuh dengan cara yang bergantung pada dosis. Jika diberikan dalam dosis standar, obat ini akan mengurangi fungsi makrofag, sel pembunuh alami (NK), dan sel T efektor.

Mekanisme resistensi paclitaxel melalui signaling cascades dan cara mengatasinya. Pendekatan multifaktor dan banyak gen berkorelasi dengan resistensi paclitaxel, namun tidak semuanya dapat dijelaskan dengan baik. Telah diusulkan bahwa sel-sel yang resisten terhadap paclitaxel terutama mengandung perubahan pada mRNA dan tingkat sintesis proteinnya, termasuk banyak gen ribosom dan faktor transkripsi. Hal ini juga mewakili pergeseran gen yang berhubungan dengan stres oksidatif seperti UGT1A6, MAOA, dan CYBA, serta glikolisis, termasuk ADH1A, HK1, dan ENO3, dan jalur metabolisme glutathione. Temuan penelitian, di mana sel tumor diobati dengan paclitaxel dan obat kemoterapi lainnya, mendukung usulan ini. Dengan kata lain, tingkat ekspresi 337 gen dari total 845 gen diubah. Perubahan profil ekspresi gen mengganggu dampak obat, lingkungan mikro tumor, struktur

seluler, dan perubahan metabolisme yang dapat menyebabkan sel tumor menuju resistensi.

Selain itu, karena proliferasi kanker yang agresif, pembuluh darah baru yang cacat dibangun untuk memenuhi kebutuhan oksigen; meskipun demikian, laju pertumbuhannya menyebabkan penipisan oksigen dan hipoksia. Sel tumor berevolusi dan beradaptasi dengan kondisi lingkungan mikro. Oleh karena itu, tumor tersebut tetap hidup dengan potensi untuk meningkatkan laju proliferasi, penyebaran, invasi, perkembangan, dan mengurangi kemosisensitivitas.

11.5.3 Mekanisme Kerja Gefitinib dan Erlotinib

Inhibitor tirosin kinase (TKI) adalah kombinasi non-peptida yang diresepkan secara oral dan secara struktural identik dengan adenosin trifosfat (ATP). Bersaing untuk domain pengikatan ATP dalam kinase, sehingga menghentikan transduksi sinyal berikutnya, yang pada akhirnya mengarah pada apoptosis dan pencegahan proliferasi sel. Lapatinib, gefitinib, dan erlotinib merupakan perwakilan TKI. Tingkat ekspresi reseptor tirosin kinase faktor pertumbuhan epidermal meningkat pada sel kanker; oleh karena itu, gefitinib, misalnya, diberikan untuk memblokirnya. EGFR-gefitinib melarang proliferasi dan kelangsungan hidup sel dengan menghentikan sinyal pertumbuhan melalui EGFR. Gefitinib telah menurunkan ukuran tumor tiroid, dan juga memiliki dampak menguntungkan pada kanker paru-paru non-sel kecil, namun kemoresisten tidak dapat dihindari. Erlotinib bertindak melalui pendekatan serupa; namun, biayanya mahal, dan kemoresistensi membatasi penerapannya. Waktu paruh erlotinib adalah sekitar 36 jam, dan memiliki afinitas tinggi terhadap protein plasma seperti albumin dan glikoprotein asam α -1. Erlotinib terutama dimetabolisme oleh sitokrom P450 (CYP) 3A4, namun sedikit dapat dimetabolisme oleh CYP1A2. Telah dilaporkan bahwa pemberian erlotinib dan inhibitor CYP3A4, yaitu ketoconazole, telah meningkatkan kadar erlotinib dalam plasma.

Mekanisme gefitinib dan erlotinib dalam kematian sel melalui kaskade pensinyalan. EGFR diekspresikan secara berlebihan pada berbagai jenis keganasan termasuk kanker paru-paru non-sel

kecil (40–80%), kanker kolorektal (72–82%), kanker kepala dan leher (95–100%), kanker payudara (14–91%).), dan kanker sel ginjal (50-90%). Selain itu, banyak penelitian mengusulkan pembicaraan silang antara jalur EGFR dan VEGF.

Seperti disebutkan sebelumnya, gefitinib dan erlotinib adalah penghambat EGFR-tirosin kinase, yang berarti bahwa mereka bertindak sebagai antagonis ATP dan bersaing untuk mendapatkan situs pengikatan intraseluler pada domain tirosin kinase EGFR, sehingga mengurangi aktivitas tirosin kinase. EGFR adalah glikoprotein transmembran 170-kDa dan merupakan anggota keluarga ErbB, termasuk ErbB-2/Neu/HER2, ErbB-3/HER3, dan ErbB-4/HER4. Reseptor permukaan sel ini berkontribusi terhadap regulasi pertumbuhan sel, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. EGFR mengalami dimerisasi secara hetero atau homo pada saat domain ekstraseluler berikatan dengan ligan. Dimerisasi ini memungkinkan domain intraseluler untuk melakukan aktivitas tirosin kinase, yang mengarah pada autofosforilasi residu tirosin sitoplasma. Residu tirosin selanjutnya menyediakan platform docking, tempat berbagai protein pemberi sinyal intraseluler berikatan dan menjadi aktif, yang pada akhirnya berdampak pada tingkat ekspresi beberapa gen.

Berbagai kaskade pensinyalan hilir pusat berhubungan dengan aktivasi EGFR. Kaskade ini termasuk PI3/Akt, Jak2/STAT3, kinase yang diatur sinyal ekstraseluler (ERK1,2), fosfolipase C (PLC γ), protein yang diaktifkan mitogen Ras/Raf, dan modulasi saluran kalsium yang menghambat apoptosis, namun demikian, mendorong proliferasi sel, angiogenesis, metastasis, dan invasi. Oleh karena itu, menghambat EGFR dan kaskade sinyal hilirnya akan mengurangi proliferasi sel, metastasis, invasi, dan angiogenesis, serta induksi apoptosis dan membantu perawatan radioterapi secara bersamaan.

Penemuan mutasi somatik baru-baru ini dalam domain pengikatan ATP pada gen EGFR telah menjelaskan pencapaian respon yang diinginkan pada EGFR-TKI seperti gefitinib dan erlotinib. Tepatnya, mutasi penghapusan bingkai pada ekson 19, kodon 746–750, yang memiliki frekuensi 45–50% di antara semua mutasi EGFR, dan mutasi missense pada kodon 858, yang mengarah

pada substitusi leusin dengan arginin pada ekson 21 dengan frekuensi 35-45%, merupakan mutasi yang paling menarik. Populasi kanker paru-paru non-sel kecil yang mengandung mutasi somatik yang disebutkan di atas menunjukkan respons yang lebih baik setelah pemberian EGFR-TKI. Penelitian terbaru memberikan dukungan bahwa responden erlotinib/gefitinib membawa setidaknya satu dari mutasi gen EFGR ini.

11.5.4 Mekanisme Kerja Gemcitabin

2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine (dFdCTP), yang dikenal sebagai gemcitabine, bertindak sebagai analog deoxycytidine selama proses yang disebut "penghentian rantai bertopeng". Penerapan dFdCTP memungkinkan substitusinya dengan nukleosida biasa, sehingga menghentikan pergerakan DNA polimerase dan duplikasi DNA. Meskipun demikian, mekanisme perbaikan DNA gagal melepaskan gemcitabine dari untai DNA.

Mekanisme kedua yang dilakukan gemcitabine adalah dengan memberdayakan kemampuannya untuk menghambat enzim penting dalam metabolisme deoksinukleotida. Deoxycytidylate deaminase (dCTD), salah satu anggota enzim ini, dihambat secara langsung dan tidak langsung oleh dFdCTP dan dFdCDP. Tepatnya, dFdCDP berikatan secara kovalen dengan situs aktif ribonukleotida reduktase (RR), menghambat konversi ribonukleotida menjadi deoksinukleotida, yang mengakibatkan kekurangan kumpulan dNTP. Kekurangan ini akibatnya menyebabkan berkurangnya aktivitas dCTD. Selain itu, deoxycytidine kinase (dCK) dimodulasi oleh dCTP; oleh karena itu, kumpulan dNTP yang berkurang merangsang fosforilasi dFdC melalui aktivasi dCK, yang pada akhirnya meningkatkan tingkat dFdCTP dan gangguannya dalam struktur DNA.

Mekanisme gemcitabine dalam kematian sel melalui signaling cascades. Gemcitabine mengaktifkan p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), yang memicu apoptosis pada sel kanker, sehingga sel normal tetap utuh. Selain itu, gemcitabine mengaktifkan protein kinase teraktivasi MAPK (MK2), yang menginduksi fosforilasi heat-shock protein-27 (HSP-27), menghasilkan penekanan pertumbuhan sel tumor.

Ada bukti yang menunjukkan bahwa pos pemeriksaan fase S diaktifkan dan diperlambat karena kerusakan dan lesi pada replikasi DNA setelah pengobatan gemcitabin. Ketika replikasi terhenti, mungkin karena kerusakan DNA, ataxia-telangiectasia mutated kinase (ATM) dan checkpoint kinase 2 (Chk2) diaktifkan, yang mengatur penghentian siklus sel, apoptosis, dan perbaikan DNA. Selain itu, ketika ada lesi DNA, mutasi ataksia-telangiektasis dan Rad3-related kinase (ATR), checkpoint kinase 1 (Chk1), dan Rad9-Hus1-Rad1 (kompleks 9-1-1) diaktifkan sehingga menghambat siklus sel. Perkembangan, menstabilkan garpu replikasi, dan menginduksi mekanisme perbaikan DNA dengan bantuan Rad17 dan faktor replikasi C. Kriteria yang disebutkan di atas menyatakan bahwa pemberian gemcitabine pada awalnya menyebabkan terhentinya siklus sel; namun, ATM memfasilitasi perkembangan siklus sel yang tidak bergantung pada p53.

11.5.5 Mekanisme Kerja Doksorubisin

Doxorubicin merupakan obat kemoterapi antrasiklin kelas I non selektif yang mengandung komponen aglikon dan gula. Berikatan dengan pembawa protein plasma dan memasuki sel targetnya melalui difusi pasif setelah pemberiannya, di mana ia selanjutnya terakumulasi secara intraseluler. Setelah itu, sebagian besar berpindah ke dalam nukleus dengan konsentrasi yang melebihi konsentrasi sitosolnya. Obat ini terutama diresepkan untuk kanker payudara, kandung kemih, lambung, paru-paru, ovarium, tiroid, dan sarkoma jaringan lunak.

Meskipun mekanisme kerjanya rumit, bertindak sebagai agen anti kanker melalui dua mekanisme utama.

1. Doksorubisin mengganggu DNA, dan dalam proses yang dikenal sebagai interkalasi, menghambat biosintesis banyak makromolekul serta mengganggu perkembangan topoisomerase II. Dengan kata lain, doksorubisin menstabilkan DNA setelah kerusakan DNA yang diciptakan oleh topoisomerase II, oleh karena itu menghentikan pelepasan heliks ganda DNA, yang selanjutnya melarang replikasi DNA.

2. Doxorubicin merangsang radikal bebas yang selanjutnya memicu kerusakan pada DNA, protein, dan membran.

Mekanisme doxorubicin dalam kematian sel melalui signaling cascades. Doxorubicin dioksidasi menjadi metabolit yang tidak stabil, yaitu semiquinon, suatu proses yang menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS). ROS setidaknya merusak membran organel, DNA, dan protein. Hal ini juga menyebabkan stres oksidatif, meningkatkan alkilasi dan peroksidasi lipid, dan menginduksi jalur apoptosis. Misalnya, jalur apoptosis dipicu ketika sel gagal memperbaiki DNA yang rusak, yang menyebabkan terhentinya siklus sel pada fase G1 dan G2.

Selain itu, doxorubicin menginduksi autophagy sebagai respons terhadap kerusakan DNA. Aktivasi enzim inti yaitu poli (ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1) diketahui sangat penting untuk menentukan apakah sel mengalami autophagy atau tidak. Tekanan DNA dapat merangsang hiperaktivasi PARP-1, yang selanjutnya mengakibatkan kekurangan sumber daya NAD⁺ dan ATP. Akibatnya, sel akan mengalami penipisan sumber energi, yang mengarahkan menuju apoptosis, asalkan hal tersebut tidak dapat diubah. Temuan ini memperkuat bahwa pemberian doxorubicin dosis normal, tetapi tidak dalam dosis tinggi, mengarahkan sel menuju autophagy dan nekrosis akibat energi seluler setelah hiperaktivasi PARP-1.

Mekanisme resistensi doxorubicin melalui signaling cascades dan cara mengatasinya. Autophagy dapat menstimulasi atau mengurangi kemoresistensi, tergantung pada sifat tumor, sifat obat, durasi pengobatan, dan bagaimana obat mempengaruhi stres metabolik. *High mobility group box 1 protein* (HMGB1) adalah pengatur penting autophagy selektif dan non-selektif. Ini juga memainkan peran penting dalam replikasi DNA dan mekanisme perbaikan DNA. Penelitian yang berbeda menunjukkan bahwa sel-sel tumor menjadi sensitif terhadap doxorubicin pada saat autophagy dan HMGB1 diblokir, yang berarti bahwa HMGB1 berkontribusi terhadap resistensi doxorubicin selama perkembangan tumor. Dengan kata lain, setelah pemberian doxorubicin, tingkat mRNA dan protein HMGB1 ditingkatkan. Selain

itu, HMGB1 bersaing dengan Bcl-2 dalam mengikat BECN1; oleh karena itu, pembentukan kompleks BECN1-PtdIns3KC3 menginduksi pembentukan autophagosome dan memicu autophagy. Selain itu, sinyal upstream yaitu ULK1-mATG12-FIP200 diperlukan untuk interaksi antara HMGB1 dan BECN1.

11.5.6 Mekanisme Kerja Etoposid

Secara umum, etoposid adalah anti-topoisomerase II dan agen turunan podophyllotoxin semi-sintetik yang mengganggu replikasi DNA dan mekanisme lain, yang memerlukan topoisomerase II termasuk, remodeling kromatin, transkripsi DNA, dan perbaikan DNA. Dua reaksi transesterifikasi penting memungkinkan topoisomerase menciptakan pemutusan sementara dalam strain heliks ganda. Motif tirosin di lokasi aktif enzim membentuk ikatan kovalen dengan satu residu fosfat di dalam DNA, mengakibatkan gangguan sementara pada integritas strain DNA pada langkah pertama. Reaksi kedua terjadi untuk mengikat kembali heliks ganda dengan melepaskan pemutusan DNA. DNA heliks ganda yang terpecah akibat reaksi pertama bersifat sementara; namun, hal ini dapat distabilkan dengan menggunakan agen beracun.

Etoposide merupakan salah satu agen yang direkomendasikan, yang meracuni kompleks pembelahan topoisomerase-II (TopoIIcc) dan mencegah reaksi transesterifikasi kedua, yaitu religasi. Tepatnya, etoposide memiliki afinitas rendah terhadap DNA, sedangkan etoposide menunjukkan afinitas tinggi terhadap kompleks Topo-II-DNA dengan menstabilkan DNA yang dibelah topoisomerase jangka pendek. Topoisomerase II memiliki dua isotype yaitu Topo-II α dan Topo-II β . Topo-II α melayani peristiwa siklus sel seperti replikasi DNA, perbaikan DNA, dan segregasi kromosom; meskipun demikian, Topo-II β terutama terlibat dalam transkripsi dan perkembangannya. Etoposide mengganggu residu asam amino spesifik dalam struktur kedua isotype topoisomerase untuk memasuki kompleks Topo-II-DNA sebagai inhibitor Topo. Selain itu, etoposide memiliki afinitas tinggi terhadap histon dan kromatin, yang menyebabkan kemungkinan mekanisme aksi lain.

Mekanisme etoposide dalam kematian sel melalui kaskade pensinyalan. 5'-fosfodiesterase telah diidentifikasi yang dapat memotong ikatan Topo-II-DNA dan memperbaiki kerusakan DNA yang dimediasi topoisomerase. Untuk menggambarkan hal ini, TRAF dan TNF receptor-associated protein (TTRAP), yang baru-baru ini diubah namanya menjadi TDP2 (tyrosine fosfodiesterase 2), fosfodiesterase yang bergantung pada Mg^{2+}/Mn^{2+} , memungkinkan religasi residu 5'-fosfat dalam strain heliks ganda yang dibelah. Telah dibuktikan bahwa penipisan TDP2 menyebabkan peningkatan sensitivitas seluler terhadap pemutusan untai ganda yang diinduksi etoposide, oleh karena itu, menunjukkan kemungkinan kontribusi TTRAP/TDP2 dalam respon kemoterapi etoposide.

11.5.7 Peran Jalur Pensinyalan mTOR/Akt/PI3K Pada Kanker Manusia

Target mamalia dari kaskade pensinyalan rapamycin (mTOR) dan fosfatidylinositol-3-kinase/Akt bertindak sebagai pedang bermata dua yang penting dalam jalur pensinyalan intraseluler baik dalam kondisi fisiologis maupun patologis, termasuk kelangsungan hidup sel, proliferasi sel, apoptosis, dan invasi. Jalur-jalur ini saling berhubungan erat dengan banyak jalur pensinyalan sel seperti HIF dan NF-KB, setidaknya.

Kaskade pensinyalan PI3K/Akt dianggap sebagai modulator penting yang mendukung kelangsungan hidup sel dalam keadaan stres. Untuk menggambarkan hal ini, PI3K terbentuk dari keluarga lipid kinase yang dapat memfosforilasi cincin inositol 3'-OH dalam fosfolipid inositol. PI3K kelas-I terbentuk dari subunit katalitik (CAT) yaitu p110 dan domain pengatur adaptor yang dikenal dengan p85. Dalam hal ini, kaskade pensinyalan dimulai dengan stimulasi dan fosforilasi tirosin kinase pada reseptor faktor pertumbuhan. Setelah itu, PI3K direkrut ke membran sel, di mana berikatan dengan residu tirosin di reseptor melalui domain SH2 dalam subunit adaptor. Hal ini menyebabkan stimulasi residu CAT, yang selanjutnya mengarah pada pembentukan fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfat (PI3,4,5-P3), yaitu pembawa pesan kedua. Kemudian, PI3,4,5-P3 merekrut protein pemberi sinyal lain termasuk, protein

serin/treonin kinase-3'-fosfoinositida-dependent kinase 1 (PDK1) dan Akt/protein kinase B (PKB), yang kemudian mengatur kelangsungan hidup sel dan siklus sel.

DAFTAR PUSTAKA

- Mollaei M, Hassan ZM, Khorshidi F, Langroudi L. Chemotherapeutic drugs: Cell death- and resistance-related signaling pathways. Are they really as smart as the tumor cells? *Transl Oncol.* 2021 May;14(5):101056. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101056. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33684837; PMCID: PMC7938256.
- Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, De Falco V, Upadhyay A, Kandimalla R, Chaudhary A, Dhanjal JK, Dewanjee S, Vallamkondu J, Pérez de la Lastra JM. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis.* 2022 Mar 18;10(4):1367-1401. doi: 10.1016/j.gendis.2022.02.007. Erratum in: *Genes Dis.* 2024 Jan 20;11(4):101211. PMID: 37397557; PMCID: PMC10310991.
- Midha S., Chawla S., Garg P.K. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: a review. *Cancer Lett.* 2016;381:269–277.
- Anand P., Kunnumakara A.B., Sundaram C., Harikumar K.B., Tharakan S.T., Lai O.S., Sung B., Aggarwal B.B. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm. Res.* 2008;25:2097–2116.
- Kushi L.H., Doyle C., McCullough M., Rock C.L., Demark-Wahnefried W., Bandera E.V., Gapstur S., Patel A.V., Andrews K., Gansler T. American cancer society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA: Cancer J. Clin.* 2012;62:30–67.
- Mentella M.C., Scaldaferri F., Ricci C., Gasbarrini A., Miggiano G.A.D. Cancer and Mediterranean diet: a review. *Nutrients.* 2019;11:2059.
- Tacar O., Sriamornsak P., Dass C.R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J. Pharm. Pharmacol.* 2013;65:157–170.

- McKenna M.T., Weis J.A., Brock A., Quaranta V., Yankeelov T.E. Precision medicine with imprecise therapy: computational modeling for chemotherapy in breast cancer. *Transl. Oncol.* 2018;11:732–742.
- Huang C.-Y., Ju D.-T., Chang C.-F., Reddy P.M., Velmurugan B.K. A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer. *Biomedicine.* 2017;7.
- Gillet J.-P., Gottesman M.M. Springer; 2010. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer, Multi-drug Resistance in Cancer; pp. 47–76.
- Galanski M., Jakupec M.A., Keppler B.K. Update of the preclinical situation of anticancer platinum complexes: novel design strategies and innovative analytical approaches. *Curr. Med. Chem.* 2005;12:2075–2094.
- Nagai N., Okuda R., Kinoshita M., Ogata H. Decomposition kinetics of cisplatin in human biological fluids. *J. Pharm. Pharmacol.* 1996;48:918–924.
- Ishida S., Lee J., Thiele D.J., Herskowitz I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002;99:14298–14302.
- S.M. Cohen, S.J. Lippard, Cisplatin: from DNA damage to cancer chemotherapy, (2001).
- Yen H.C., Tang Y.C., Chen F.Y., Chen S.W., Majima H.J. Vol. 1042. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 2005. pp. 516–522. (Enhancement of Cisplatin-Induced Apoptosis and Caspase 3 Activation by Depletion of Mitochondrial DNA in a Human Osteosarcoma Cell Line).
- Imamura T., Izumi H., Nagatani G., Ise T., Nomoto M., Iwamoto Y., Kohno K. Interaction with p53 enhances binding of cisplatin-modified DNA by high mobility group 1 protein. *J. Biol. Chem.* 2001;276:7534–7540.
- Zamble D.B., Mikata Y., Eng C.H., Sandman K.E., Lippard S.J. Testis-specific HMG-domain protein alters the responses of cells to cisplatin. *J. Inorg. Biochem.* 2002;91:451–462.

- Siddik Z.H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 2003;22:7265–7279.
- Petrović M., Todorović D. Biochemical and molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer cells. *Facta Univ., Ser.: Med. Biol.* 2016;18
- Vaisman A., Varchenko M., Umar A., Kunkel T.A., Risinger J.I., Barrett J.C., Hamilton T.C., Chaney S.G. The role of hMLH1, hMSH3, and hMSH6 defects in cisplatin and oxaliplatin resistance: correlation with replicative bypass of platinum-DNA adducts. *Cancer Res.* 1998;58:3579–3585.
- Saad S.Y., Najjar T.A., Alashari M. Role of non-selective adenosine receptor blockade and phosphodiesterase inhibition in cisplatin-induced nephrogonadal toxicity in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004;31:862–867.
- Núñez G., Benedict M.A., Hu Y., Inohara N. Caspases: the proteases of the apoptotic pathway. *Oncogene*. 1998;17:3237–3245.
- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 2007;35:495–516.
- Chang L., Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*. 2001;410:37–40.
- Johnson G.L., Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*. 2002;298:1911–1912.
- Bogoyevitch M.A., Court N.W. Counting on mitogen-activated protein kinases—ERKs 3, 4, 5, 6, 7 and 8. *Cell. Signal.* 2004;16:1345–1354.
- DeHaan R.D., Yazlovitskaya E.M., Persons D.L. Regulation of p53 target gene expression by cisplatin-induced extracellular signal-regulated kinase. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2001;48:383–388.
- Basu A., Tu H. Activation of ERK during DNA damage-induced apoptosis involves protein kinase Cδ *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;334:1068–1073.
- Winograd-Katz S., Levitzki A. Cisplatin induces PKB/Akt activation and p38 MAPK phosphorylation of the EGF receptor. *Oncogene*. 2006;25:7381–7390.

- Jamieson E.R., Lippard S.J. Structure, recognition, and processing of cisplatin– DNA adducts. *Chem. Rev.* 1999;99:2467–2498.
- Rabik C.A., Dolan M.E. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat. Rev.* 2007;33:9–23.
- Wu X., Obata T., Khan Q., Highshaw R., White R.D.V., Sweeney C. The phosphatidylinositol-3 kinase pathway regulates bladder cancer cell invasion. *BJU Int.* 2004;93:143–150.
- Rowinsky E.K., Onetto N., Canetta R., Arbusk S. Taxol: the first of the taxanes, an important new class of antitumor agents. *Sem. Oncol.* 1992:646–662.
- Eckardt J.R. Antitumor activity of docetaxel. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 1997;54:S2–S6.
- Gligorov J., Lotz J.P. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *Oncologist.* 2004;9:3–8.
92. Hadzic T., Aykin-Burns N., Zhu Y., Coleman M.C., Leick K., Jacobson G.M., Spitz D.R. Paclitaxel combined with inhibitors of glucose and hydroperoxide metabolism enhances breast cancer cell killing via H₂O₂-mediated oxidative stress. *Free Radical Biol. Med.* 2010;48:1024–1033.
- Anderson N.G., Ahmad T., Chan K., Dobson R., Bundred N.J. ZD1839 (Iressa), a novel epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor, potently inhibits the growth of EGFR-positive cancer cell lines with or without erbB2 overexpression. *Int. J. Cancer.* 2001;94:774–782.
- Lee S.J., Lee H.S., Choi J.S., Na J.O., Seo K.H., Oh M.H., Jou S.S. Remarkable effect of gefitinib retreatment in a lung cancer patient with lepidic predominant adenocarcinoma who had experienced favorable results from initial treatment with gefitinib: a case report. *J. Clin. Med. Res.* 2012;4:216.
- Han S.-Y., Zhao M.-B., Zhuang G.-B., Li P.-P. Marsdenia tenacissima extract restored gefitinib sensitivity in resistant non-small cell lung cancer cells. *Lung Cancer.* 2012;75:30–37.
- Paez J.G., Jänne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J. EGFR mutations in lung

cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497–1500.

Zhang W., Lin J., Wang P., Sun J. miR-17-5p down-regulation contributes to erlotinib resistance in non-small cell lung cancer cells. *J. Drug Target*. 2017;25:125–131. [PubMed] [Google Scholar]

BIODATA PENULIS



apt. Nur Saadah Daud, S.Farm., M.Sc

Dosen Program Studi D3 Farmasi,
Politeknik Bina Husada Kendari

Penulis lahir di Kendari ini telah menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Apoteker pada Jurusan Farmasi di Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta dan melanjutkan S2 pada Jurusan Ilmu Farmasi di Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi, Politeknik Bina Husada Kendari sejak tahun 2009 hingga sekarang. Mata kuliah yang diampu penulis adalah Farmasetika Dasar, Teknologi Sediaan Farmasi dan Kosmetologi.

BIODATA PENULIS



apt. Ayu Rahmawati, M.Farm

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA dan Kesehatan

Penulis lahir pada tanggal 09 Juni 1990 di Kota Duri, Provinsi Riau. Penulis menyelesaikan sekolah jenjang SD, SMP, dan SMA di Kota Pekanbaru. Penulis memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Riau tahun 2011. Penulis menyelesaikan Profesi Apoteker tahun 2013 dan Magister Farmasi tahun 2014. Pada tahun yang sama, 2014 sampai dengan sekarang, penulis berkesempatan bekerja pada salah satu klinik pratama di Kota Pekanbaru. Tahun 2015 sampai dengan 2019, penulis bekerja menjadi guru farmasi di SMK Kesehatan Farmasi Kota Pekanbaru. Pada tahun 2019 sampai dengan sekarang, penulis berkesempatan menjadi dosen tetap Program Studi Farmasi di Universitas Muhammadiyah Riau di Kota Pekanbaru. Penulis memiliki kepakaran di bidang Farmasi Klinis dan aktif melakukan penelitian. Sekarang, penulis sedang melakukan riset yang didanai oleh Muhammadiyah Pusat. Penulis aktif sebagai pengurus di organisasi profesi Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) Kota Pekanbaru dan *Indonesian Young Pharmacists Group (IYPG)*.

BIODATA PENULIS



apt. Novtafia Endri, M.Farm
Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA dan Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Riau

Penulis lahir di Perawang tanggal 07 Desember 1991. Penulis adalah dosen bidang Farmasi Klinis pada Program Studi Farmasi Fakultas MIPA dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Riau, Pekanbaru. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru tahun 2014, Profesi Apoteker di Universitas Andalas, Padang tahun 2016 dan S2 Farmasi Klinis di Universitas Andalas, Padang tahun 2023. Sebelum melanjutkan pendidikan S2, penulis bekerja di Rumah Sakit Islam Ibnu Sina Pekanbaru dari tahun 2016-2021.

BIODATA PENULIS



apt. Lusi Indriani, M. Farm.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau

Penulis lahir di Duri tanggal 22 September 1980. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi, Profesi Apoteker, dan melanjutkan S2 pada bidang Farmasi Klinis. Penulis menekuni bidang Farmakologi dan Farmasi Klinis.

BIODATA PENULIS



apt. Herda Ariyani, M.Farm.

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

Penulis lahir di Banjarmasin tanggal 29 Oktober 1990. Sejak tahun 2016, penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Penulis juga merupakan Sekretaris Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Penulis menyelesaikan pendidikan SMK Farmasi di SMF-ISFI Banjarmasin Angkatan 41 pada tahun 2008, kemudian melanjutkan S1 pada Jurusan Farmasi Universitas Lambung Mangkurat dan melanjutkan profesi apoteker dan S2 pada Jurusan Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Penulis menekuni bidang Menulis Farmasi Klinis dan Komunitas. Hingga saat ini penulis aktif dalam forum Perkumpulan Relawan Jurnal Indonesia Korwil Kalimantan, Forum Jurnal Asosiasi Perguruan Tinggi Muhammadiyah Aisiyyah, Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi (APPTI) Kalimantan dan Pengurus Daerah Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) Kalimantan Selatan serta komunitas PERIISAI. Penulis telah mempublikasikan lebih dari 59 artikel dengan *h-index* = 9 baik di jurnal dan prosiding nasional maupun terindeks Scopus seperti Taylor and Francis. Menulis buku sebanyak 12 buku dan 20 buah HKI. Saat ini penulis tercatat sebagai Managing Editor *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, Editor *Borneo Community Development Journal* dan Editor *Healthy-Mu Journal*.

Reviewer Jurnal *Health Media*, reviewer Jurnal Kajian Ilmiah Kesehatan dan Teknologi serta reviewer *Pharmaceutical and Traditional Medicine Journal*.

BIODATA PENULIS



apt. Ifora, S.Farm., M.Farm

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

Penulis lahir di Tanjung Pauh Mudik tanggal 03 Januari 1990. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi pada Tahun 2012 dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Klinis. Sekarang sedang melanjutkan studi program Doktorat Farmasi di Universitas Andalas. Penulis merupakan Dosen Pengampu matakuliah Patofisiologi dan Farmakologi sejak tahun 2015.

BIODATA PENULIS



apt. Rahmawati, M. Farm

Dosen Program Studi Pendidikan Farmasi dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

Penulis, yang lahir di Serang pada tanggal 23 Desember 1988, adalah seorang dosen tetap di Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada. Penulis mengajar di Program Studi Pendidikan Farmasi dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker.

Pendidikan adalah landasan utama dalam perjalanan akademis penulis. Setelah meraih gelar Sarjana Farmasi (S1), penulis melanjutkan pendidikan profesi sebagai Apoteker, memperdalam ilmu dan keterampilan praktis yang diperoleh. Keinginan untuk terus berkembang membawa penulis melanjutkan studi hingga meraih gelar Magister Farmasi dengan fokus pada Farmasi Klinik. Pendidikan ini memberikan fondasi yang kuat dalam pemahaman dan pengalaman klinis yang mendalam.

Tidak hanya berperan sebagai pendidik, penulis juga aktif dalam dunia praktik apoteker. Pengalaman berharga yang diperoleh sebagai praktisi apoteker di rumah sakit, terutama dalam bidang farmasi klinik dan sebagai kepala instalasi farmasi, memberikan wawasan yang sangat berharga. Saat ini, penulis juga menjalani peran sebagai praktisi apoteker di apotek, menjembatani dunia akademis dengan kebutuhan praktis masyarakat. Dalam dunia literasi, penulis tidak hanya membagikan pengetahuan melalui

pengajaran di kelas, tetapi juga melalui tulisan-tulisan ilmiah. Penulis aktif terlibat dalam penulisan dan kolaborasi berbagai buku ilmiah, terus berkontribusi pada pengembangan ilmu farmasi dan meningkatkan pemahaman masyarakat luas terhadap bidang ini.

BIODATA PENULIS



apt. Citra Dewi Salasanti, M.Si.

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi – Universitas Bakti Tunas Husada

Penulis lahir di Bandung tanggal 12 Agustus 1987. Penulis adalah dosen tetap pada Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada. Menyelesaikan pendidikan S1 Sains & Teknologi Farmasi, Profesi Apoteker dan S2 Farmasi dengan peminatan farmakologi dan toksikologi. Penulis memiliki peminatan dalam dunia pendidikan, penelitian, dan pengabdian masyarakat dalam bidang farmasi khususnya terkait dengan farmakologi, toksikologi, dan farmasi klinik. Pengalaman praktek profesi apoteker di RS Santosa Kebon Jati Bandung, Apotek Trias Farma, dan Klinik Mediska Tasikmalaya.

BIODATA PENULIS



apt. Adrul Fauzan, M.Farm.

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi Sains dan Teknologi Universitas Dharma Andalas

Penulis lahir di Panyakalan tanggal 04 November 1993. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Sains dan Teknologi Universitas Dharma Andalas.

Penulis menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang tahun 2015 dan Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang tahun 2017. Selanjutnya Penulis melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Sains Fakultas Farmasi di Universitas Andalas, Padang Tahun 2023. Sebelum melanjutkan pendidikan S2, penulis pernah bekerja di beberapa tempat sebagai seorang farmasis, diantaranya : PT. Pyridam Farma Plant Cipanas (2017), PT. Kimia Farma Apotek UB Depok (2018-2019) dan PT. Wahana Karya Biotek (2019-2021).

BIODATA PENULIS



Dr. apt. Tita Nofianti, M.Si.

Dosen Program Studi S1 Farmasi dan
Dosen Program Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada

Penulis lahir di Tasikmalaya tanggal 29 November 1985. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada. Pendidikan formal ditempuh oleh penulis di Kota Tasikmalaya dan Bandung. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi pada tahun 2008 di Jurusan Farmasi STIKes Bakti Tunas Husada, di tahun yang sama penulis melanjutkan program profesi apoteker di Universitas Jenderal Achmad Yani dan lulus pada tahun 2009 memperoleh gelar Apoteker (Apt), kemudian di tahun 2010 penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang S2 farmasi pada bidang Farmakologi dan Toksikologi di Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, lulus pada tahun 2012 dengan mendapatkan gelar Magister Science (M.Si) dan Pada tahun 2018 penulis melanjutkan ke jenjang S3 di Universitas Padjadjaran dan mendapatkan gelar Doktor (Dr) di bidang Farmakologi dan Farmasi Klinik. Saat ini jabatan akademik penulis Lektor Kepala 700 dengan Golongan IVa dan Pangkat Pembina. Selain sebagai seorang dosen penulis juga merupakan praktisi di Klinik Berdikari Medika. Adapun kegiatan yang dilakukan oleh penulis selain seorang ibu, mengajar, juga aktif menulis book chapter diantaranya Imunologi dan Serologi,

Farmasi Kesehatan Masyarakat, Farmakologi Dasar, Bunga Rampai Pemikiran Para Doktor untuk Kemajuan Perguruan Tinggi, Manajemen Terapi Obat, serta aktif melakukan penelitian dan menulis artikel di berbagai jurnal baik nasional maupun internasional. Penulis berkeinginan untuk terus mengembangkan diri dan dapat berkontribusi pada perkembangan ilmu farmasi dalam meningkatkan kualitas pendidikan dan penelitian dibidang kefarmasian.