BAHAN KULIAH ENDOKRINOLOGI

PADA MATERI

ASPEK FISIOLOGIS KELENJAR ENDOKRIN

OLEH

HERNAWATI

NIP.132159703

JURUSAN PENDIDIKAN BIOLOGI – FPMIPA

UNIVERSITAS PENDIDIKAN INDONESIA

2007

ASPEK FISIOLOGIS KELENJAR ENDOKRIN

PENDAHULUAN

Unit terkecil dari sebuah organ adalah sel. Sel merupakan unit morfologis dan fungsional dan merupakan organisator utama dalam diri seekor hewan. Dengan organela yang lainnya di dalam sebuah sel, sel merupakan unit yang berdiri sendiri dari suatu kehidupan. Namun demikian di dalam tugas-tugasnya sebagai organisator di dalam suatu kehidupan, sel tidak terlepas dari sel-sel di sekitarnya baik morfologis maupun fungsional.

Ketergantungan suatu sel terhadap sel-sel lainnya akan lebih jelas lagi bila sel-sel itu menjalankan tugas-tugasnya. Tugas atau fungsi sel ini akan tergantung kepada se-sel yang kadang-kadang jauh tempatnya misalnya penghantaran zat-zat makanan dan oksigen, untuk mendapatkan informasi dan rangsangan ataupun untuk membuang hasil-hasil metabolit sebagai hasil dari katabolisme dari sel-sel itu sendiri. Agar sebuah sel dapat melakukan fungsinya dengan baik, maka sel itu harus dapat melakukan keseimbangan, keselarasan dan keserasian bahwa sebuah sel hanya dapat terbentuk dari selainnya : *omnis cellula e cellula*. Sel merupakan target dari beragam jenis rangsangan, tempat di mana obat bekerja dan bila ada perubahan-perubahan keseimbangan juga tempat di mana suatu penyakit mulai timbul.

Diferensiasi sesuatu sel untuk membentuk bentukan baru agar dapat melaksanakan suatu fungsi tertentu merupakan studi yang sangat menarik di dalam pengkajian yang berkaitan dengan evolusi. Di dalam organisme yang multiseluler akan dijumpai diferensiasi sel yang lebih komplek dibandingkan dengan diferensiasi pada organisme yang bersel satu. Bila sekelompok sel berdiferensiasi dengan pola yang sama agar dapat melakukan fungsi yang sama maka kelompok sel-sel ini akan

membentuk suatu tenunan. Bila tenunan ini kemudian berkelompok dan membentuk struktur yang bersifat khusus maka akan terbentuk organ.

HORMON VERTEBRATA

Kelenjar endokrin berasal dari sel-sel epitel yang melakukan proliferasi ke arah tenunan pengikat. Sel-sel epitel yang telah berproliferasi ini akhirnya di dalam diferensiasinya akan membentuk sebuah kelenjar endokrin. Hubungan antara sel-sel epitel yang berproliferasi ke dalam tenunan pengikat ini akan kehilangan hubungannya dengan sel-sel epitel dari mana mereka berasal. Akibat hilangnya hubungan ini, maka kelenjar endokrin tidak mempunyai saluran untuk menyalurkan zat-zat yang dihasilkan ke permukaan. Sebagai kompensasi tidak terbentuknya saluran, maka disekitar kelenjar endokrin tumbuh dan berkembang pembuluh-pembuluh kapiler. Ke dalam pembuluh-pembuluh kapiler ini zat-zat yang dihasilkan kelenjar endokrin dialirkan. Oleh karena itu kelenjar endokrin biasa juga disebut kelenjar tanpa saluran (*ductless gland*). Karena zat-zat yang dihasilkan disekresikan langsung ke dalam pembuluh darah yang melewati sel-sel kelenjar endokrin itu sendiri, maka kelenjar endokrin biasa juga disebut kelenjar yang menghasilkan zat-zatnya ke dalam tubuh (*glands of internal secretion*).

Zat yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin adalah hormon. Hormon yang berasal dari kata *harmao*, yang berarti pembangkit aktivitas, adalah sebuah zat kimia organik. Upaya untuk memberikan definisi tentang hormon yang tepat tidaklah mudah. Oleh karena itu adalah lebih baik dan lebih berarti kalau dikenal sifat-sifat dari zat tersebut. Sifat-sifat dari hormon adalah zat ini merupakan pengaturan fisiologis terhadap kelangsungan hidup sesuatu organ atau suatu sistem. Sistem pengadaan gula di dalam darah misalnya diatur oleh beragam hormon.

Diantaranya hormon insulin dan glukagon. Insulin akan mempertinggi aktivitas dari permeabilitas membran sel terhadap gula darah. Akibatnya produksi insulin yang berlebihan akan mengakibatkan menurunnya kadar gula di dalam darah. Sebaliknya apabila glukagon yang meningkatkan produksi glikogen di dalam hati akan dimobilisir menjadi gula darah dengan konsekuensi bahwa kadar gula di dalam darah akan meningkat. Otot jantung akan melakukan kontraksi meskipun tanpa adanya hormon. Tetapi bila kepada otot jantung ini diberikan adrenalin maka intensitas kontraksi otot jantung ini akan meningkat.

Kekhususan yang lalin-lainya yang dikaitkan dengan hormon adalah bahwa hormon merupakan zat kimia organik. Zat ini mempunyai efektifitas yang tinggi meskipun hanya diberikan dalam jumlah yang sangat sedikit. Selanjutnya hormon dihasilkan oleh sel hidup yang sehat dari sebuah kelenjar endokrin. Kelenjar endokrin tidak mempunyai saluran, maka hormon yang dihasilkannya langsung disekresikan ke dalam pembuluh darah. Setelah masuk ke dalam pembuluh darah maka hormon akan dihantar melalui sistem peredaran daran ke suatu organ tujuan (target organ) tertentu yang relatif jauh dari kelenjar penghasil hormonnya. Setibanya di tempat organ tujuan maka hormon tersebut akan melakukan kegiatan yang spesifik yang pada umumnya sebagai pengatur atau integrator proses metabolisme dari organ tujuannya.

Karbondioksida (CO_2) adalah suatu zat yang dihasilkan oleh sel-sel yang sehat. Dengan jumlah yang sedikit setelah memasuki peredaran darah, CO_2 akan bekerja pula pada pusat pernapasan di medula oblongata dan akan merangsang pernapasan. Meskipun CO_2 memenuhi sebagian besar kriteria dari hormon, CO_2 bukan zat organik dan tidak pula dihasilkan oleh sebuah kelenjar endokrin. Oleh karenanya CO_2 tidak dapat dikatagorikan ke dalam hormon. Zat-zat pengatur

seperti ini biasa disebut parahormon. Zat-zat yang dapat dimasukkan ke dalam parahormon misalnya beberapa macam kinin, histamine dan juga prostaglandin.

Kriteria lainnya yang harus dipenuhi bagi suatu zat untuk dapt dikatagorikan sebagai hormon, adalah zat tersebut dalam jumlah yang sangat sedikit harus sudah efektif dalam melaksanakan tugasnya sebagai pengatur fisiologis. Jumlah yang sangat sedikit ini tidaklah sama antara satu macam hormon dengan hormon yang lainnya. Ada hormon yang efektif jika jumlahnya mencapai miligram ataupun microgram. Hormon yang lainnya seperti hormon perangsang kelenjar thyroid yang dihasilkan oleh hipofisa (*thyroid stimulating hormone*; TSH) akan efektif kalau mendapat rangsangan dari hormon yang dihasilkan oleh hipothalamus (*thyroid stimulating hormone releasing hormone*; TSHRH atau *thyrotropic releasing factor*; TRF) yang mencapai tingkat picogram. Angiotensin II telah cukup untuk menjadi efektif kalat zat ini mencapai peringkat femtogram dalam tugasnya untuk merangsang pusat haus yang terdapat di daerah hipothalamus.

Hormon haruslah dihasilkan oleh sel-sel yang hidup dan juga sehat. Leucotaxin misalnya dihasilkan oleh sel-sel yang mengalami kerusakan. Zat ini berkemampuan untuk menghimpun butir-butir darah putih disekitar sel-sel yang luka dengan tujuan untuk membasmi mikroorganisme yang mungkin masuk di daerah sel-sel yang mengalami perlukaan. Leucotaxin oleh karenanya tidak dikatagorikan sebagai hormon, meskipun zat ini termasuk zat organik dan langsung dihantar masuk ke dalam pembuluh darah. Leucotaxin termasuk katagori parahormon atau biasa juga disebut pseudo-hormon. Ada juga kelenjar yang menghasilkan prohormon yang kemudian zat ini diaktifkan menjadi zat yang aktif di luar kelenjar tersebut. Renin yang dihasilkan oleh ginjal merupakan salah satu

prohormon yang dimaksud, yang kemudian menjadi aktif setelah mengalami konversi di dalam plasma darah menjadi Angiotensin.

Hormon haruslah dihasilkan oleh kelenjar endokrin. Mungkin dalam tahun-tahun mendatang batasan ini akan menjadi kabur karena pada kenyataannya ada alat-alat tubuh yang tidak termasuk kelenjar endokrin menghasilkan beberapa macam zat yang secara fungsional dapat dikualifikasikan sebagai hormon. Ginjal, misalnya menghasilkan erythropoietin dan 1,25-dihydroxycholecalciferol. Sebagai beberapa kumpulan sel-sel lainnya, usus misalnya, ginjal juga menghasilkan prostaglandin.

Batasan bahwa hormon setelah disekresikan oleh kelenjar endokrin langsung masuk ke dalam pembuluh darah untuk membedakan dengan zat-zat lainnya yang mempunyai fungsi untuk merangsang sesuatu kegiatan atau sesuatu proses dan secara kimiawi juga merupakan zat yang dikatagorikan dalam zat kimia organik. Acethylcholine, misalnya dihasilkan oleh sebuah neuron. Zat ini tidak perlu masuk ke dalam peredran darah untuk mencapai target tujuannya. Acethylcholine merupakan zat penghantar saraf (neurotransmitter). Pheromone (telehormone; ectohormone) adalah juga semacam hormon yang tidak disekresikan ke dalam pembuluh darah, tetapi keluar tubuh species yang menghasilkan zat tersebut. Pheromon adalah suatu zat yang bersifat penarik perhatian dari jenis seks yang berlawanan (*sex attractants*). Hormon ini dihasilkan oleh hewan insect betina yang melalui mekanisme neurologis akan mempunyai daya tarik terhadap dirinya oleh insect jantan. Neuron dari hipothalamus juga menghasilkan hormon. Karena secara histologis-morfologis neuron dari hipothalamus tidak sama dengan kelenjar endokrin pada umumnya, maka hormon yang dihasilkan oleh neuron hipothalamus ini diberi nama hormon neuron (*neurohormone* atau *neurosecretion*).

Hormon setelah disekresikan ke dalam pembuluh darah, maka zat ini akan dihantar kepada target tujuan melewat suatu jarak tertentu. Jarak yang ditempuh oleh setiap hormon tidak selalu sama. Ada yang jauh, misalnya hormon perangsang folikel (*follicle stimulating hormone*; FSH) yang dihasilkan oleh hipofisa akan mencapai ovarium atau testes. Sebaliknya hormon yang dihasilkan oleh hipothalamus hanya menempuh jarak yang sangat pendek, yaitu hipofisa yang terletak hanya beberapa milimeter saja dari pusat penghasilnya.

Hormon bekerja pada organ tujuan yang spesifik, beberapa waktu yang lalu dianggap mungkin masih tepat. Tetapi waktu sekarang ini banyak data menunjukkan bahwa beragam hormon mempunyai organ tujuan lebih dari satu. *Thyrotropic releasing factor* (TRF) mempunyai organ tujuan yang spesifik yaitu kelenjar thyroid. Meskipun beberapa data hasil penelitian menunjukkan bahwa TRF juga menybebakan sekresi hormon prolaktin. Hormon corticotropin (*Adrenocorticotropin hormone*; ACTH) mempunyai organ tujuan korteks dari adrenal. Tetapi data menunjukkan bahwa pada hewan percobaan yang mengalami pembuangan adrenalnya (adrenalectomia) corticotropin mempengaruhi pula metabolisme lemak. Demikian pula testosteron. Hormon ini tidak saja mempunyai efek terhadap testes, tetapi juga berpengaruh terhadap kelenjar prostat, kantong sperma, dan juga larynx.

Dari data yang terkumpul nampak bahwa ada hormon yang hanya mempunyai satu organ tujuan (specific target organ) seperti *corticotropic releasing factor* (CRF atau disebut juga *corticotropic releasing hormone*; CRH) dan ada pula yang mempunyai lebih dari satu organ tujuan. FSH, misalnya akan bekerja pada ovarium untuk mematangkan folikel dengan suatu proses yang akhirnya mendewasakan folikel menjadi sebuah telur. TSH akan bekerja pada kelenjar thyroid untuk merangsang produksi thyroxin. Kerja atau efek kedua macam hormon

itu tidak akan dapat dikerjakan oleh hormon lainnya. Jadi kerja hormon adalah spesifik.

Namun kalau kita kaji lebih dalam lagi, kita jumpai bahwa bermacam hormon peptida mempunyai kerja yang sama yaitu meningkatkan produksi cyclic 3',5' adenosine monophosphate (cAMP) di dalam sel tujuan yang menjadi terget hormon peptida itu. Dalam proses selanjutnya akan terjadi tahp-tahap yang akhirnya akan terealisasikan kehendak dari hormon yang merangsang sel atau organ tujuannya. Dalam hal ini cAMP disebut pembawa berita kedua (*second messenger*) sedangkan hormonnya merupakan pembawa berita pertama (*first messenger*).

KLASIFIKASI HORMON

Tergantung dari pandangan seseorang hormon dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok atau kelas, yaitu dari sudut susunan atau struktur kimia alamiahnya dan yang kedua dari segi fungsi atau kerjanya. Bila ditilik dari struktur kimianya maka hormon dapat kita katagorikan sebagai berikut :

Protein. Hormon tumbuh atau grwoth hormone termasuk hormon protein yang terbesar yang mengandung 191 asam amnio (pada manusia). Jumlah adam amino pada hormon tumbuh bervariasi tergantung pada species. Hormon parathyroid mempunyai sekitar 80-85 asam amino, sedangkan insulin yang terdiri dari rantai A dan rantai B mengandung asam amino sebanyak 49-52. Susunan asam amino pada insulin ini adalah 20-21 asam amino pada rantai A dan sejumlah 29-31 asam amino pada rantai B.

Peptida. Yang termasuk peptida antaranya adalah beberapa hormon yang dihasilkan oleh hipothalamus yaitu TRF dalam bentuk tripeptida, vasopressin dan oxytocin yang secara struktur kimianya termasuk octapeptida. Hormon gastrin

mempunyai komponen asam amino sebanyak 17 buah. Hormon perangsang alpha-melanosit (Alpha-melanocyte-stimulating hormone) mempunyai komponen asam amino sejumlah 13 buah, sedangkan yang beta (Beta- melanocyte-stimulating hormone) mengandung 18 atau 22 asam amino. Glucagon mempunyai komponen asam amino sebanyak 29 buah, calcitonin 32 buah dan ACTH 39 buah.

Asam amino. Yang termasuk kelompok ini adalah hormon-hormon amine, yaitu yang berasal dari asam amino yang mengalami modifikasi. Di antara yang termasuk ke dalam hormon amine adalah epinephrine dan norepinephrine yang merupakan hasil modifikasi dari asam amino tyrosine. Modifikasi dari asam amino tryptophan dapat menghasilkan serotonin dan melatonin. Hormon thyroxin (T4) juga termasuk hormon amine, sebagai hasil yodanisasi dan kondensasi dari dua molekul asam amino tyrosine.

Steroid. Hormon steroid dihasilkan dari metabolisme dan proses konversi dari kolesterol yang mengandung 27 buah atom karbon (C-27). Hormon steroid larut dalam lemak dan dihasilkan oleh kelenjar adrenal, testes, ovarium, dan plasenta. Hormon-hormon itu diantaranya adalan estrogen (C-18), androgen (C-19), corticoid (C-12) dan progesteron (C-21).

Asam lemak. Hormon prostaglandin adalah satu-satunya hormon yang masuk katagori ini. Prostaglandin dihasilkan oleh beragam sel hewan yang merupakan biosintesis dari dua asam lemak yaitu asam lemak arachidonic dan di-homo-gamma-linolenic (arachidonic acid; di-homo-γ-linolenic acid).

Sebagai dikemukakan di atas hormon-hormon dapat pula dibeda-bedakan berdasarkan kerja mereka (klasifikasi secara fungsional). Berdasarkan klasifikasi ini, hormon-hormon dapat dikelompokk sebagai berikut :

Hormon perkembangan (Development hormone). Yang dimasukkan ke dalam kelompok ini adalah hormon-hormon yang memegang peranan di dalam perkembangan dan pertumbuhan serta peranannya dalam biologi reproduksi, baik ketika individu masih dalam kandungan (intrauterine) maupun setelah berada di luar kandungan (extrauterine) sampai mencapai usia remaja (pubertas) pada manusia atau dewasa kelamin pada hewan. Termasuk dalam kelompok hormon ini adalah hormon-hormon yang dihasilkan oleh kelenjar gonad.

Hormon metabolisme (Metabolic hormone). Konservasi atau proses homeostasis gula (glukosa) dalam tubuh diatur oleh beragam hormon, diantaranya glucocorticoid, glucagon, dan catecholamine. Sebaliknya insulin, somatomedin dan *nonsuppressible insuline-like activity* (NSILA) mempunyai efek yang berlawanan dengan glucocorticoid maupun dengan glucagon ataupun catecholamine. Hormon tumbuh (Growth Hormone) dan thyroxin memegang peranan pula di dalam metabolisme, di samping peranan kedua macam hormon dalam proses pertumbuhan. Hormon-hormon androgen, estrogen, dan progesteron meskipun mempunyai peranan utama dalam perkembangan indiividu atau hewan, ketiga macam hormon ini juga mempunyai peranan dalam proses metabolisme dan pertumbuhan.

Hormon trofik (Tropic hormone). Di dalam prose evolusi dan perkembangan species sampai mencapai peringkat vertebrata terbentuklah suatu struktur dari organ tubuh yang mempunyai peranan yang khusus. Di dalam pengaturan fungsi kelenjar endokrin terbentuk suatu sistem yang menghasilkan hormon yang merangsang kelenjar endokrin agar pada gilirannya kelenjar endokrin ini menghasilkan hormon pula. Hormon yang dihasilkan oleh struktur yang khusus ini, yaitu hipofisa adalah hormon-hormon yang dikatagorikan sebagai hormon trofik. Hormon-hormon tersebut adalah hormon perangsang kelenjar thyroid (TSH),

hormon perangsang folikel (FSH) yang merangsang pertumbuhan folikel pada ovarium dan proses spermatogenesis; hormon penguning (Luteinizing hormone;LH) yang mengatur produksi progesteron pada hewan betina dan testosteron pada hewan jantan; hormon adrenocortikotrofik (ACTH) yang merangsang korteks kelenjar adrenal untuk menghasilkan hormon glucocorticoid dan hormon-hormon yang dihasilkan oleh hipothalamus *(hypothalamic releasing hormone atau hypothalamic releasing factor*).

Dua hormon lain yang bersifat trofik tetapi dihasilkan diluar hipofisa adalah chorionic gonadotropin manusia (*human chorionic gonadotropin*; HCG) dan chorionic thyrotropin manusia (*human chorionic thyrotropin*) yang dihasilkan oleh placenta. HCG mempunyai fungsi atau efek yang sama dengan LH sedangan HCT mempunyai peranan yang mirip dengan TSH dari hipofisa. Meskipun belum umum diterima, telah sejak tahun 1975 disarankan bahwa placenta juga menghasilkan hormon ACTH (*human chorionic corticotrophin*; HCC).

Renin, meskipun zat ini tidak dapat dikategorikan sebagai hormon berdasarkan batasan yang dipakai, mampu menghasilkan Angiotensin dan selanjutnya Angiotensin berperan dalam produksi hormon mineralocorticoid yang mengatur metabolisme mineral. Di dalam perkembangan species selanjutnya dijumpai pembentukan hormon-hormon dengan fungsi dan peranan yang spesifik. Hormon-hormon tersebut adalah hormon perangsang pigmen (*melanocyte stimulating hormone*; MSH) dan oxytocin yang berperan pada proses kelahiran dan ekskresi air susu.

Hormon pengatur metabolisme air dan mineral. Calcitonin yang dihasilkan oleh kelenjar thyroid (sel C atau sel-sel parafolikuler) mempunyai peranan untuk mengatur metabolisme calcium dan fosfor. Meningkatnya produksi calcitonin akan

menyebabkan menurunnya calsium dan fosfor dalam darah dan meningkatkan ekskresi calsium, fosfor, natrium, kalium dan magnesium melalui ginjal. Hormon parathyroid yang dihasilkan oleh kelenjar parathyroid mengatur homeostasi mineral terutama calcium dan fosfor. Peningkatan produksi hormon parathyroid akan berakibat meningkatnya calcium di dalamserum dan meningkatnya ekskresi fosfor melalui air seni. Aldosteron adalah mineralocorticoid yang dihasilkan oleh zona glomerulosa dari kelenjar adrenal. Hormon ini berperan di dalam pengaturan metabolisme natrium dan kalium. Peningkatan produksi aldosteron akan meningkatkan reabsorbsi natrium dan sekresi kalium dan hydrogen (dalam bentuk ammonium) di kawasan tubuli pengumpul bagian kortikal (*cortical collecting tubules*) pada ginjal. Vasopressin dihasilkan oleh sel-sel dari nucleus supraoptik dan paraventrikuler (*supraoptic and paraventricular nuclei*) yang kemudian disimpan di dalam hipofisa pars nervosa (neurohypophysis) menunggu sampai diperlukan oleh tubuh untuk disekresikan ke dalam aliran darah. Peranan vasopressin (ADH; antidiuretic hormone) adalah melakukan konservasi air tubuh dengan jalan mengurangi ekskresi air seni.

Hormon pengatur sistem kardiovaskuler. Epinephrine dihasilkan oleh bagian medula dari kelenjar adrenal. Efek dari hormon ini tergantung dari reseptor dari setiap organ tujuan (target organ), yaitu adregenic receptor (alpha atau beta). Pada jantung yang mempunyai beta receptor epinephrine akan mengakibatkan peningkatan konduksi dan kontraksi dari jantung. Pada arteriol yang mempunyai reseptor beta epinephrine akan menyebabkan vasokontriksi. Dengan jalan demikian keseimbangan hemodinamika oleh epinephrine disesuaikan. Selain terhadap sistem kardiovaskuler, epinephrine juga mempunyai peranan terhadap sistem pernapasan yaitu menyebabkan dilatasi pada saluran pernapasan (bronchus) dan menyebabkan

menurunnya gerakan atau kontraksi usus. Namun demikian kerja ketiga sistem tersebut (kardiovaskuler, pernapasan, dan usus) lebih didominasi oleh catecholamin dan acetylkolin (catecholamine, acetylcholine) yang dihasilkan oleh ujung-ujung saraf simpatis dan parasimpatis.

SEKRESI HORMON DAN PENGATURANNYA

Transpor hormon-hormon protein keluar dari tempat dimana hormon itu disintesis, beragam struktur subseluler (organela) yaitu endoplasma retikulum, badan Golgi, dan butir-butir yang berfungsi untuk melepaskan hormon protein keluar sel dan masuk ke dalam cairan ekstraseluler ikut memegang peranan. Protein disintesis di dalam retikulum endoplasma yang kasar (*rough endoplasmic reticulum*; RER) yang terdiri dari polyribosoma dan melekat pada rongga atau kantung (Sacculus). Ditempat kantung ini terdapat suatu rongga yang disebut sisterne (cisternae). Di dalam sisterne dari retikulum endoplasma, protein dihantar ke dalam badan Golgi. Penghantaran protein ke dalam badan Golgi ini dapat terjadi dengan cara langsung menembus membran dari badan Golgi yang berhubungan dengan atau berlekatan dengan sisterne dari retikulum endoplasma. Cara yang lain adalah dengan pembentukan vesikel yang disebut elemen transisi (*transition element).* Elemen transisi yang terbentuk dari retikulum endoplasma ini kemudian masuk ke dalam badan Golgi.

Selanjutnya badan Golgi akan menyiapkan protein ini untuk dihantar keluar badan Golgi. Pada tahap ini akan terbentuklah butir-butir sekretoris yang kemudian akan terlihat membusung pada membran badan Golgi untuk kemudian terlepas dan masuk ke dalam sitoplasma. Butir-butir sekretoris (*secretory granule*) ini mula-mula nampak mengandung protein yang tidak begitu banyak, tetapi dalam

perjalanan prosesnya protein yang dikandungnya meningkat jumlahnya. Pada fase ini butir-butir sekretoris dikatakan dalam keadaan dewasa. Butir-butir sekretoris ini kemudian dihantar ke arah membran dari sel yang bersangkutan (membran plasma). Fusi antara membran plasma dan butir-butir sekretoris akan terjadi dan akhirnya akan terjadiah sekresi dari protein yang terdapat di dalam butir-butir sekretoris dengan jalan eksositosis ke dalam cairan ekstraseluler. Meskipun belum terdpat bukti-bukti yang konklusif, diperkirakan bahwa sekresi pretein yang disintesis di dalam retikulum endoplasma yang kasar dapat disekresikan ke dalam cairan ekstraseluler dengan jalan transpor intraseluler dalam betuk vesikel sekretoris tanpa melalui badan Golgi.

Sama halnya dengan sekresi hormon protein, sekresi norepinephrine dari saraf simpatis juga dilakukan dengan jalan eksositosis. Perbedaan yang khas dari kedua cara eksositosis ini adalah butir sekretoris pada hormon protein akan melepaskan hanya isinya saja ke dalam cairan ekstraseluler sedangkan butir-butir sekretoris pada norepinephrine akan disekresikan dalam keseluruhannya yaitu tidak sekedar isinya saja tetapi bersama dengan butir-butir sekretorisnya dikeluarkan dari ujung-ujung axon dari saraf simpatis. Namun demikian tidak selamanya sekresi norepinephrine terjadi dengan proses eksositosis. Dalam bebrapa keadaan norepinephrine disekresikan dengan jalan perembesan melalui membran ujung-ujung saraf ke dalam peredaran darah.

Jika sekresi norepinephrine terjadi dengan proses eksositosis yang menyeluruh, maka diperlukan sintesis enzim baru dan juga pembentukan membran baru bagi terbentuknya butir-butir sekretoris unuk menggantikan kehilangan enzim dan struktur sebseluler akibat proses eksositosis sebelumnya. Produksi norepinephrine dengan sendirinya akan bergantung kepada sintesis protein bagi

pembentukan enzim -hydroxylase. Kadar –hydroxylase di dalam peredaran darah dapat dipakai sebagai indikator untuk menentukan aktivitas dari saraf yangbersangkutan dengan metoda radioimunoassay (RIA). Metoda ini mempunyai keuntungan karena penentuan kadar norepinephrine di dalam peredaran darah terkadang terlalu rendah untuk dapat dideteksidengan metoda yang ada.

Bila saraf menerima rangsangan maka butir-butir sekreoris bersama isinya akan disekresikan keluar ujung-ujung saraf. Ini berarti bahwa sekresi butir-butir sekretoris bergantung kepada rangsangan listrik. Untuk dapat terjadiya sekresi norepinephrine ini diperlukan energi yang dipasok dari proses glicolysis. Ion-ion kalsium juga diperlukan di dalam usaha mensekresikan norepinephrine ke dalam cairan ekstraseluler. Beberapa macam zat simpatomimetika seperti tyramin dan emphetamin dapat meningkatkan sekresi norepinephrine yang berakibat menurunnya cadangan katekolamin ini dalam sel saraf. Cadangan katekolamin di dalam sel saraf dapat pula dikurangi dengan jalan menghambat ikatan katekolamin (norepinephrine) dengan membran butir-butir sekretoris. Bila hal ini terjadi maka norepinephrine akan keluar dari butir-butir sekretoris dan masuk ke dalam sitoplasma. Disini norepinephrine akan mengalami metabolisme oleh enzim monoamin oksidasi (MAO) yang terdapat di dalam sel saraf itu sendiri. Zat yang dapat menghambat terjadinya ikatan antara norepinephrine dengan membran dari butir-butir sekretoris adalah reserpin.

Di dalam medula kelenjar adrenal sekresi dari zat yang disintesis didalam sel kromafin ke dalam cairan ekstraseluler berlangsung dengan proses eksositosis. Proses eksositosis di sini terjadi sama dengan eksositosis pada hormon protein. Membran dari butir-butir sekretoris akan berfusi dengan membran plasma dari sel dan kemudian melepaskan isinya ke dalam cairan ekstraseluler. Membran butir-butir

sekretoris yang telah melepaskan isinya akan masuk kembali ke dalam sel (sitoplasma) dengan cara invaginasi dan kemudian membran ini akan mengalami degradasi oleh struktur subseluler lisosom (lysosome). Sekresi kaekolamin kedalam cairan ekstraseluler dirangsang oleh acetylcholin. Acetylcholin ini dihasilkan oleh saraf preganglion dari saraf splanknik.

Beberapa perubahan keadaan di dalam tubuh dapat pula menyebabkan sekresi norepinephrine ataupun epinephrine. Keadaan kadar gula yang redah (hipoglycemia) misalnya akan dapat mengakibatkan meningkatkan sekresi epinephrine yang pada gilirannya zat ini akan mampu melakukan mobilisasi glicogen di dalam hati untuk meningkatkan kembali kadar gula di dalam darah. Nikotin dapat pula meningkatkan sekresi epinephrine dengan akibat terjadinya efek epinephrine terhadap beberapa proses fisiologis di dalam tubuh, diataranya terhadap sistem kardiovaskuler. Bagian yang mana dari katekolamin ini akan disekresikan lebih dominan tergantung kepada keadaan dan kondisi tubuh yang memerlukannya. Di dalam sistem tertentu epinephrine dan norepinephrine mempunyai efek yang berbeda. Pada pembuluh darah otot kerangka, misalnya, epinephrine mempunyai efek vasodilatasi sedangkan norinephrine mempunyai efek vasokontriksi.

Sebagaimana dikemukakan sebelumnya kelenjar adrenal bagian korteks menghasilkan hormon kortikoid, yang terdiri dari glucocorticoid dan mineralocorticoid. Sekresi glucocorticoid diatur oleh hormon ACTH dari hipofisa. Sebaliknya intensitas sekresi ACTH akan dipengaruhi oleh kadar glucocorticoid (kortisol) di dalam darah melalui mekanisme umpan balik negatif terhadap kelenjar hipofisa pars anterior (adenohypophysis). Kortisol dapat pula menghambat hipothalamus sehingga produksi corticotropin releasing factor (CRF), yang merangsang produksi ACTH, akan berkurang. Beberapa keadaan tubuh yang

berkaitan dengan menurunnya kadar kortisol di dalam peredaran darah seperti hipoglikemia, trauma atau menderita sesuatu penyakit yang parah serta beberapa cekaman (stress) yang emosional akan dapat merangsang sekresi ACTH.

Beberapa data menunjukkan bahwa jam biologis (biologic clock) mengatur produksi ACTH dan krotisol di dalam tubuh melalui siklus terang gelap dan siklus tidur. Jam biologis yang berpusat di otak ini memberikan pola atau ritme sehari-hari (diurnal rhythm), dimana didapati sekresi maksimum dari ACTH dan kortisol diantara tengah malam dan pagi hari dan sekresi kedua hormon yang paling rendah akan didapati pada waktu tengah hari dan petang. Pola ini akan dijumpai pada individu yang normal yaitu yang tidur pada malam hari dan terjaga pada siang hari. Sekresi ACTH tidaklah berkepanjangan tetapi dalam bentuk interal. Sekresi ACTH dan kortisol yang intensif akan diikuti oleh waktu-waktu dimana sama seali tidak terjadi sekresi kedua hormon tersebut. Efek ACTH terhadap sekresi cortisol dapat dikatakan cepat sekali. Percobaan yang dilakukan terhadap manusia atau hewan dengan menyuntikkan ACTH akan mengakibatkan peningkatan kadar kortisol dalam darah dalam waktu 2 sampai 3 menit.

Pengatur utama di dalam sekresi mineralocorticoid (aldosteron) adalah sistem renin-angiotensin dan kadar kalium yang ada di dalam peredaran darah. Namun demikian ternyata ACTH dan natrium ikut pula memegang peranan dalam pengaturan aldosteron. Angiotensin II yang didapat dengan cara mengubah Angiotensin I (dari decapeptida menjadi octapeptida) mampu meningkatkan produksi aldosteron oleh zona glomerulosa. Kalium akan meningkatkan produksi aldosteron, sebaliknya bila kadar kalium di dalam darah menurun akan membawa akibat dengan menurunnya produksi aldosteron. Pendapat bahwa ACTH ikut memegang peranan di dalam produksi aldosteron diperoleh dari gejala-gejala adanya

hipo atau hiperfungsi dari kelenjar hipofisa yang berakibat menurunnya atau meningkatnya produksi aldosteron. Defisiensi ACTH atau hipofungsi dari kelenjar hipofisa yang menahun menyebabkan tidak mampu meningkatkan produksi aldosteron meskipun dalam keadaan kekurangan natrium. Pemberian ACTH pada manusia baik dalam keadaan konsumsi natrium yang normal maupun yang rendah dapat merangsang atau meningkatkan produksi aldosteron

TRANSPOR DAN METABOLISME HORMON

Hormon yang dibebaskan ke dalam cairan ekstraseluler dan kemudian masuk ke dalam peredaran darah akan terikat pada protein di dalam plasma darah. Dengan terikatnya hormon pada plasma darah maka transpor hormon itu akan dipercepat. Di samping itu hormon-hormon dengan berat molekul yang rendah akan dapat terhindar untuk lolos ke dalam ginjal sebelum fungsnya selesai. Terikatnya hormon-hormon pada protein akan menyebabkan degradasi hormon-hormon itu akan lebih banyak tertunda dan dengan jalan demikian maka peranan dan tugas yang dibebankan kepada hormon-hormon itu dapat dilaksanakan sebagai mestinya. Namun demikian hormon-hormon itu baru aktif bila ia telah terlepas dari ikatannya dengan protein di dalam plasma. Beberapa contoh dari ikatan antara protein plasma dengan hormon adalah globulin yang mengikat thyroxin (*thyroxin binding globulin*; TBG) dan prealbumin yang mengikat hormon thyroid (*thyroid hormone binding prealbumin*;TBPA). Hormon kortikosteroid juga diikat pada globulin (*corticoid binding globulin;* CBG atau transcortin). Protein yang mengikat hormon-hormon itu disintesis di dalam hati.

Hormon-hormon ini akan segera menghilang dari sirkulasi begitu ia disekresikan oleh sel-sel yang menghasilkan hormon itu. Waktu paruh biologis

(tB1/2) berbeda antara satu hormon dengan hormon lainnya. Katekolamin dan polypeptida misalnya mempunyai (tB1/2) sekitar beberapa menit sedangkan hormon thyroxin dan steroid mempunyai (tB1/2) antara 30 menit sampai beberapa hari.

Hormon yang keluar dari peredaran darah akan diserap oleh organ tujuan, hati, paru-paru, ginjal dan beragam organ lainnya. Di daam hati hormon-hormon itu akan mengalami degradasi yang dilakukan oleh enzim-enzim yang terdapat di dalam hati dengan jalan oksidasi, deaminasi, dan methylasi. Untuk meningkatkan daya larut di dalam air dan memudahkan proses ekskresi melalui ginjal maka hormon yang mengalami degradasi di dalam hati juga diikatkan pada asam glukoronik atau pada sulfatnya. Baik hormon yang bebas maupun yang mengalami konjugasi yang terjadi dalam hati akan ditranspor ke dalam kantung empedu. Dari sana hormon-hormon akan dibuang melalui feces atau ada pula yang diserap kembali oleh darah dan masuk ke dalam sirkulasi darah.

KERJA HORMON

Traf akhir dari kerja hormon adalah merupakan integrator di dalam proses metabolisme di dalam organ tujuan. Jika respon yang diberikan oleh target organ kita ikuti, maka akibat pemberian dari suatu hormon, respons yang diperoleh adalah makin jelas terlihat pada setiap tahap berikutnya. Fenomena ini dikenal degan fenomena undakan (*cascade phenomena*).

Pada umumnya respons yang terlihat atau terukur dengan metoda yang ada setelah suatu hormon diberikan atau berada dalam organ tujuan memerlukan waktu beberapa saat tergantung pada jenis hormonnya. Waktu yang diperlukan sejak hormon berada atau bereaksi dengan organ tujuan sampai responnya dapat diukur

disebut periode laten. Selama periode laten ini sesuatu sedang terjadi di dalam sel dari organ tujuan.

Beberapa upaya yang telah dilakukan untuk mencoba menyimak apa yang terjadi di dalam organ tujuan selama periode laten. Salah satu diantaranya adalah mencoba menghambat sintesis RNA yang diatur oleh DNA. Upaya ini dilakukan dengan memberikan actinomycin D yang merupakan zat penghambat yang spesifik terhadap sintesis RNA. Jika ternyata produksi RNA ini terhambat, dapat disimpulkan bahwa hormon tersebut yang kerjanya dihambat oleh actinomycin D, adalah untuk merangsang produksi RNA. RNA ini pada langkah berikutnya akan menghasilkan protein yang spesifik untuk dapat digunakan sebagai mediator kerja hormon yang bersangkutan.

Bila ternyata kerja hormon ini tidak dihambat oleh actinomycin D, tetapi dihambat oleh puromycin atau cycloheximide misalnya, maka dapat diperkirakan bahwa hormon yang bersangkutan mengatur sintesis protein tidak melalui sintesis RNA tetapi melalui jalur lain. Puromycin dan cycloheximide adalah dua macam zat yang mamapu menghambat sintesis protein di dalam sel. Puromycin zat yang dapat mempengaruhi metabolisme cAMP sedangkan actinomycin D berpengaruh terhadap penyerapan yodida oleh kelenjar thyroid untuk digunakan di dalam sinteis hormonn thyroxin.

Di dalam melaksanakan kerja, hormon-hormon dapat saling kerja sama. Tergantung dari intensitas kerja masing-masing hormon, cara kerja di antara hormon-hormon itu dan tergantung pula pada organ tujuannya. Kerja sama hormon dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori. Kategori pertama adalah efek permisif (*permissive effect, permissive action*), yaitu kalau suatu hormon tidak ikut aktif

secara langsung terhadap organ tujuan, tetapi menciptakan suatu keadaan yang kondusif bagi kerja hormon lainnya.

Contoh lain kerja sama antara hormon-hormon yang termasuk kategori efek permisif adalah hormon estrogen dengan progesteron. Didalam pertumbuhan kelenjar mammae, misalnya, pertumbuhan alveolinya akan lebih baik dan sempurna bila terlebih dahulu diberikan estrogen. Estrogen akan memberikan suasana yang kondusif bagi kerja hormon progesteron unuk menumbuhkan alveoli sampai mencapai bentuk yang sempurma. Thyroxin mempunyai kerja sama seperti estrogen. Thyroxin mempunyai kemampuan untuk mempertinggi efesiensi kerja epinephrine terhadap jantung. Demikin pula glucocorticoid akan dapat meningkatkan sensitivitas otot halus dari arteriol terhadap pengaruh nerepinephrine.

Kategori yang kedua yaitu sinergisme (*synergism*), efek kerja dua hormon adalah jumlah dari efek kerja masing-masing hormon itu. Jika hormon X mempunyai efek x terhadapsuatu organ tujuan Z, dan hormon Y mempunyai efek y terhadap organ tujuan yang sama, maka kedua macam hormon tersebut bekerjasama. Efek dari kerjasama hormon tersebut adalah x + y. Bila efek kedua macam hormon itu bersama menjadi lebih besar dari x + y maka kerja kedua macam hormon tersebut itu adalah secara potensiasi (*potentiation*).

Di dalam keadaan fisiologis yang normal maka keadaan hormon di dalam peredaran darah mempunyai mekanisme pengaturan olehnya sendiri, sehingga kadarnya akan selalu dalam keadaan yang optimum dalam menjaga keseimbangan keadaan organ tujuan yang berada di bahwa pengaruhnya. Mekanisme pengaturan ini disebut mekanisme atau umpan baik negatif *(negative feedback mechanism, sybernetics atau servo mechanism)*. Sistem ini dapat dijelaskan dengan contoh pengaturan hipofisa terhadap hormon seks yang dihasilkan oleh gonad.

Dengan mekanisme atau sistem umpan balik negatif, maka keseimbangan-keseimbangan hormonal di dalam tubuh akan terjamin, sehingga keseimbangan metabolisme dan keseimbangan fisiologis juga akan dipertahankan selama tubuh masih dapat dan mampu untuk melakukannya. Keseimbangan di dalam konteks fisiologis adalah keseimbangan yang dinamis, jadi bukan keseimbangan yang statis. Pada dasarnya umpan balik negatif dalam biologi dapat disamakan dengan sebuah sistem pembesaran (amplifier) dengan umpan balik negatif.

BAHAN RUJUKAN

- Cambell dan Reece-Mitchel. (2002). Biologi. Terjemahan : Jilid 3. Jakarta : Erlangga.
- Djojosoebagio, S. (1996). Fisiologi Kelenjar Endokrin. Jakarta : UI Press.
- Efendi, H. (1981). Fisiologi Sitem Hormonal dan Reproduksi dengan Pathofisiologinya. Bandung : PT. Alumni
- Guyton, A.C. dan Hall, J.E. (1997). Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Ed. 9. Jakarta : EGC.
- Haznam, M.W. (1991). Endokrinologi. Bandung : PT. Angkasa.
- Lehninger. (1994). Dasar-dasar Biokimia. Terjemahan : Jilid 3. Jakarta : Erlangga.
- Mac. E. Hadley (1992). Endocrinology. London : Prentice-Hall International. Inc.
- Turner C.D dan Bagnara J.T. (1976) Endokrinologi Umum. Yogyakarta: Airlangga University Press.