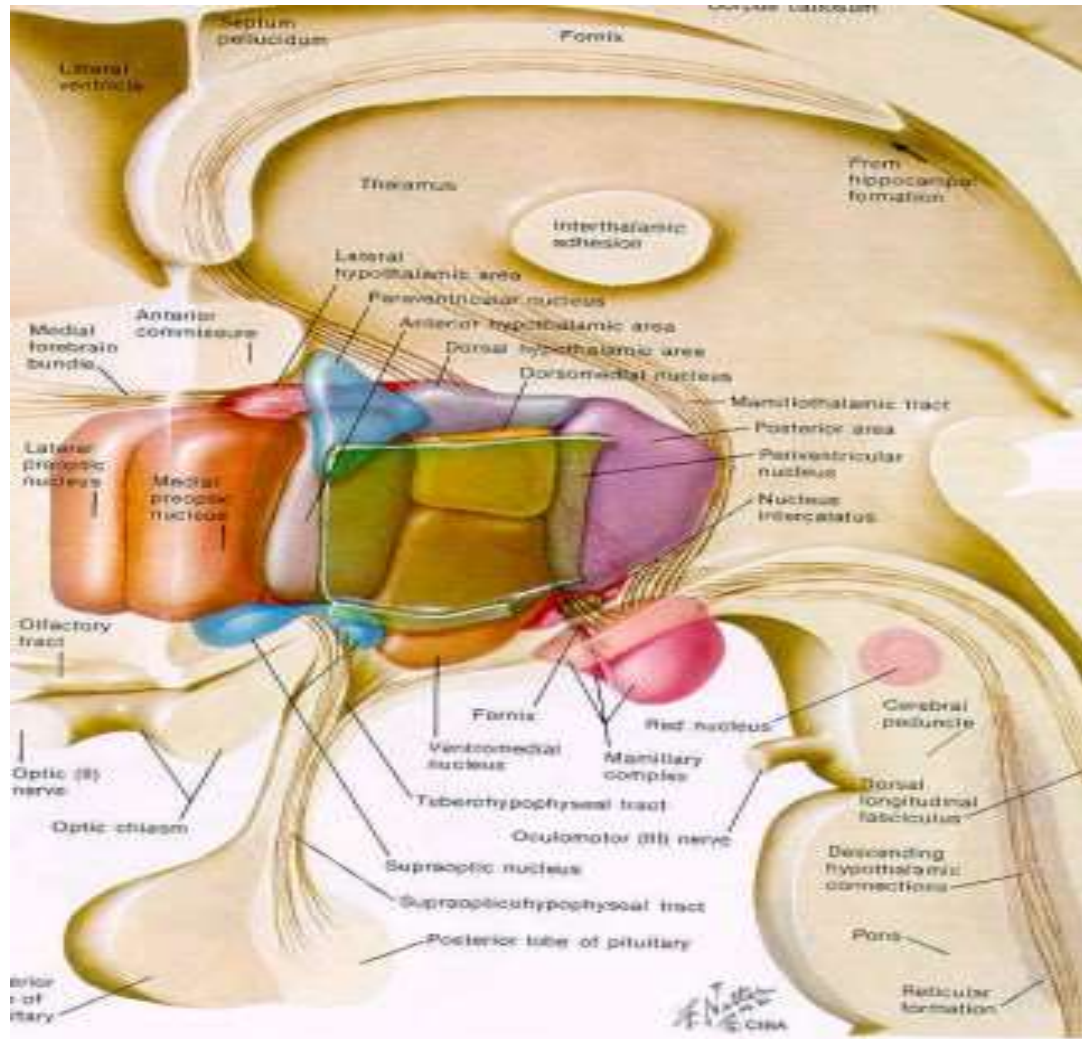


SISTEM NEUROENDOKRIN

PERTEMUAN 7

HIPOTALAMUS



Penting dalam pengaturan :
homeostasis dan aktifitas
terintegrasi organ tubuh
terhadap pengaruh luar.
Letak : dibawah talamus diatas
kelenjar hipofisis (pituitari),
sehingga mudah mengatur
sistem otonom & endokrin
kearah bawah serta diawasi
oleh pusat-pusat forebrain
dari atas.

MASUKAN DAN KELUARAN DI HIPOTALAMUS

Hipotalamus menerima masukan :

→ hampir semua sistem sensori (secara langsung) dan formasi retikular (secara tidak langsung).

→ sistem limbik, emosi & hasrat

→ sistem hormon dan zat terlarut dalam darah (glukosa, sodium dll) tentang situasi energi, elektrolit & air.

Keluaran :

→ sistem limbik, emosi & hasrat, lanjut ke pusat motorik midbrain untuk pengendali respon motorik somatik perilaku manusia saat dikuasai emosi

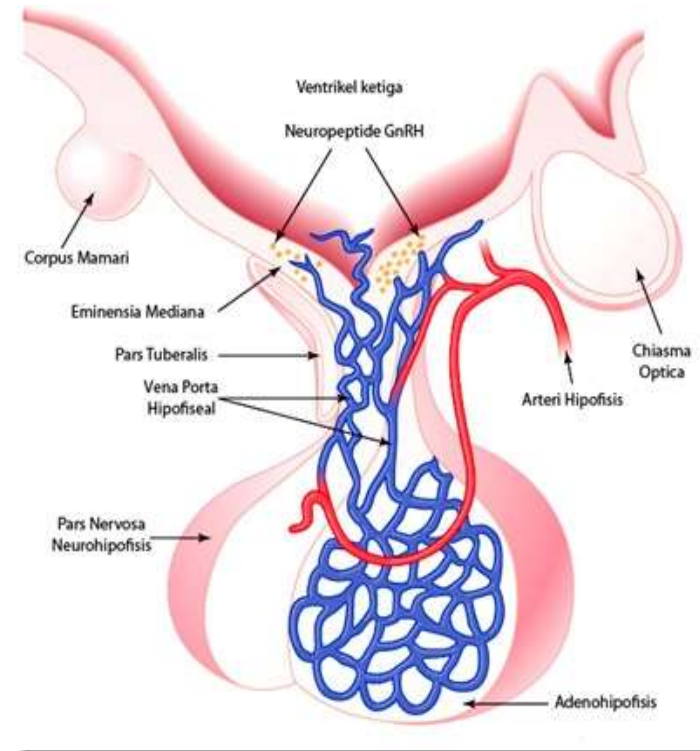
→ dilanjutkan ke pusat otonom simpatis-parasimpatis dalam medulla dan korda spinalis, mengatur gerakan organ visera dan hormonal.

Fungsi hipotalamus

- Lateral hipotalamus : aktifitas jantung meningkat, vasokonstriksi perifer, vasodilatasi pembuluh skelet (saat melakukan aktifitas fisik OR, respon fight & flight), mempengaruhi sistem saraf parasimpatis melalui pusat parasimpatis medulla.
- Area lateral hipotalamus dirangsang : meningkatkan nafsu makan dan menginduksi perilaku makan (pusat makan). → Stimulasi berkepanjangan : obesitas, hiperfagia Bila mengalami destruksi : kelaparan / hilang nafsu makan, anoreksia.
- Ventromedial hipotalamus bila distimulasi : membuat orang tidak ingin makan (pusat kenyang) bila mengalami lesi : makan berlebihan, hiperfagia, obesitas.
- Paraventrikular dan dorsal hipotalamus : pengontrol air, rasa haus dan garam.
- Suprachiasmatic : ritmedurnal, panjangnya siang & cahaya → retina → nukleus suprachiasmatic → kelenjar pineal → ritme kadar ACTH/kortisol yang tinggi di pagi hari, rendah di malam hari.
- Anterior dan preoptik : pengaturan hormon seks & perilaku seksual.
- Anterior & posterior pusat termostat hipotalamus.
- → Anterior : bila distimulasi membuat tubuh kehilangan panas (pusat dingin).
- → Posterior : bila distimulasi membuat badan memproduksi panas (pusat pemanasan).
- Penonjolan medial hipotalamus berperan utk sekresi hormon.

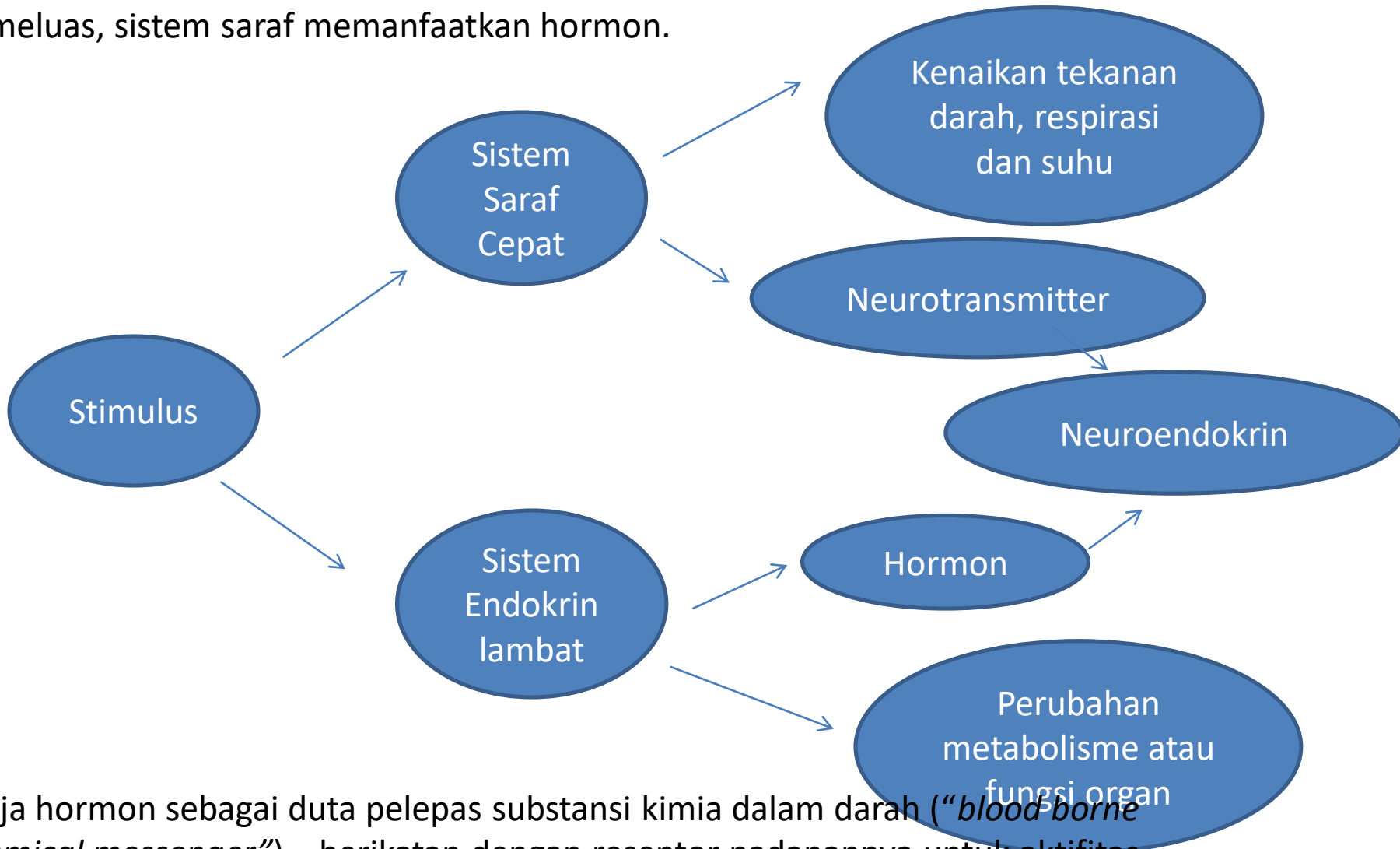
Hipotalamus

- Letaknya dibawah talamus, salah satu fungsinya adalah mengontrol kerja kelenjar endokrin dan metabolisme tubuh.
- Memiliki beberapa jenis hormon hipotalamik yang mengontrol hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pituitari



Sistem neuroendokrin

Sistem saraf berkomunikasi langsung dgn sinaps. Untuk menyampaikan pesan secara meluas, sistem saraf memanfaatkan hormon.

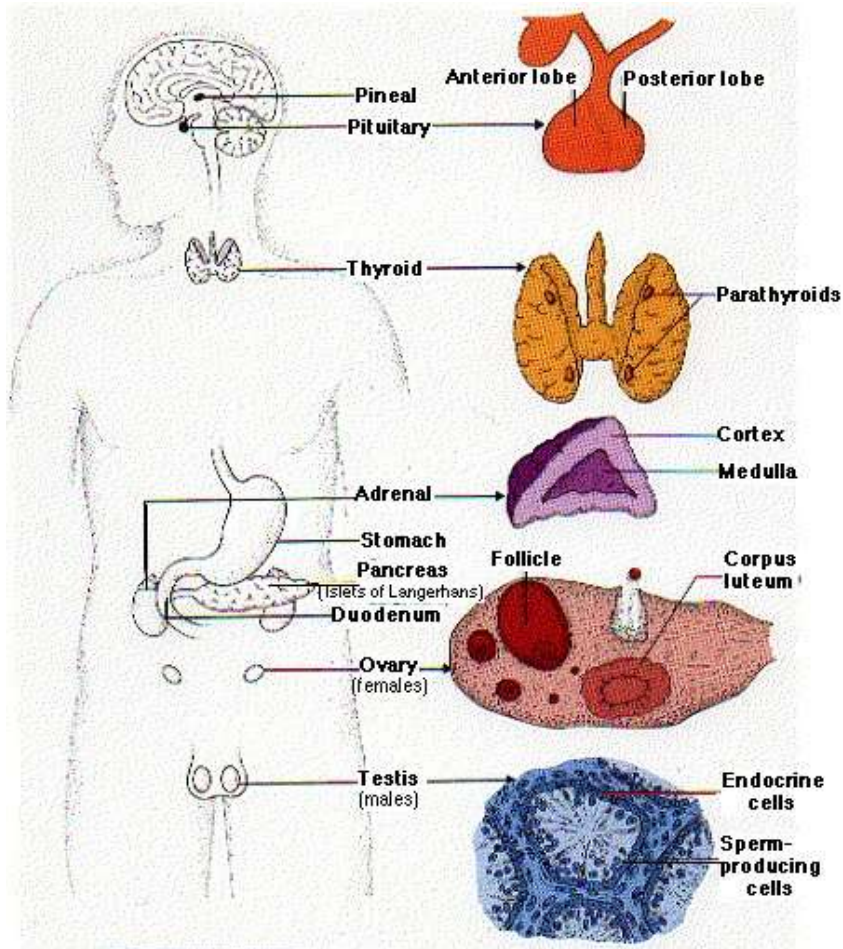


Kerja hormon sebagai duta pelepas substansi kimia dalam darah ("*blood borne chemical messenger*"), berikatan dengan reseptor padanannya untuk aktifitas spesifik sel dan organ, mengatur pertumbuhan dan proses metabolik.

Mekanisme kerja hormon

- Beraksi cepat → Peptida, katekolamin
- Peptida & katekolamin berikatan dengan reseptor khusus di permukaan membran plasma sel target → cAMP (second messenger) → protein kinase aktif → mengaktifkan enzim melalui fosforilasi dengan ATP → perubahan fisiologik pada hormon. Atau Peptida dan katekolamin berikatan dengan reseptor permukaan khusus → meningkatkan Calcium → Ca berikatan dg calmodulin (second messenger) → proses fosforilasi enzim → hormon aktif
- Bereaksi lambat → steroid & tiroid
- Steroid & tiroid ($T_4 \rightarrow T_3$) → kedalam darah diikat protein plasma → sel target, berikatan dengan reseptor di sitoplasma → masuk ke dalam nukleus mempengaruhi transkrip DNA → membentuk mRNA → masuk sitoplasma → sintesis protein di retikulum dan ribosom dalam endoplasma → protein bekerja secara fisiologik sebagai hormon → selesai dideaktivasi di hati → diekskresi oleh ginjal

Kelenjar endokrin



ACTH	A	ADRENAL korteks
FSH	n	Gonad; oogenesis dan spermatogenesis
GH	t	Sel soma/tubuh
LH	e	Gonad; Ovulasi & korpus luteum
TSH	r	TIROID → Tiroksin
PRL	o	Gl. Mamae, progesteron, Cor. Lut
MSH	r	Kulit, Pigmen warna
ADH	P	Kidney; reabsorpsi air
Oksitosin	s	Gl. Mamae dan uterus
	t	Seks wanita & pria
		Hipofisi anterior

Organ dengan sebagian fungsi endokrin:

- Hipotalamus (hormon hipotalamik)
- Hati (somatomedin)
- Ginjal (rennin, erythropoietin, calcitriol)
- Timus (timosin)
- Jantung (peptida natriuretik)
- Lambung (gastrin)
- Duodenum (sekretin)

KOMUNIKASI DAN REGULASI HORMON

- Komunikasi Hormonal :
 1. Komunikasi hormonal sederhana
 2. Komunikasi antar dua kelenjar endokrin
 3. Komunikasi antara otak dan kelenjar endokrin (neurohormonal) :

- Tingkat regulasi hormon
 1. Hormon sederhana
 2. Hormon kompleks
 3. Neurohormonal kompleks

Regulasi hormon

Hormon merupakan komponen biologik aktif yang mempengaruhi fungsi banyak sel dan metabolisme.

Sekresi hormon secara umum diatur oleh umpan balik (UB). Kontrol ini memungkinkan sistem endokrin bekerja secara otomatis meregulasi sekresinya (otonom)

Ada 2 jenis umpan balik (UB)

1. UB negatif → ekuilibrium → (homeostasis)

Masukan sesuai dengan keluaran

2. UB positif → disequilibrium → siklus tak berujung pangkal. Keluaran semakin meningkatkan masukan

Kelenjar pituitari / hipofisis

Letak : dibawah hipotalamus

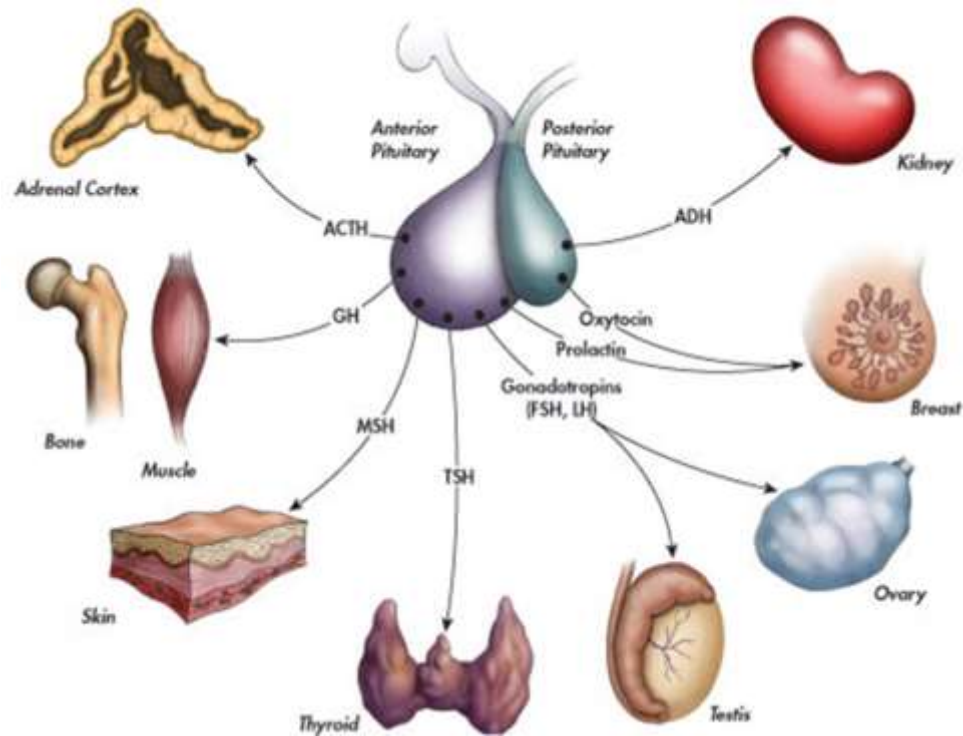
Efek hormon yang dihasilkan

1. langsung ke target organ tubuh (ex : ADH → ginjal)
2. target kelenjar endokrin (ex:TSH→tiroid).

Pusat pengaturan : otak (hipotalamus) → ssp

Ada dua lobus pituitari yang mensekresi hormon :

1. Lobus posterior (neurohipofisis):
2. Lobus anterior (adenohipofisis).



Pituitari posterior (neuro hipofisis)

Pituitari posterior bukanlah kelenjar endokrin, karena kelenjarnya merupakan perluasan hipotalamus otak yang badan sel neuronnya ada di hipotalamus, akson-nya di pituitari.

Ada 2 nuklei yang menghasilkan hormon:

1. Nuklei supra optik yang menyintesis dan menyekresi hormon Antidiuretik / ADH / vasopresin. Target organ : ginjal

Fungsinya : pengaturan air dalam tubuh.

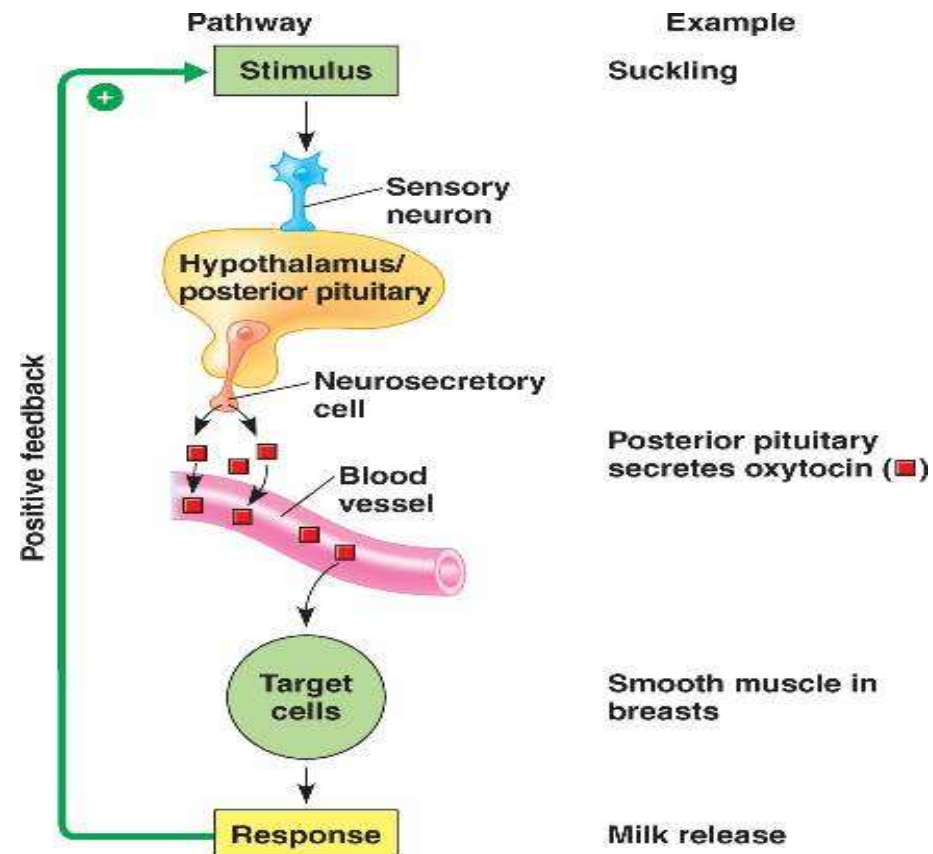
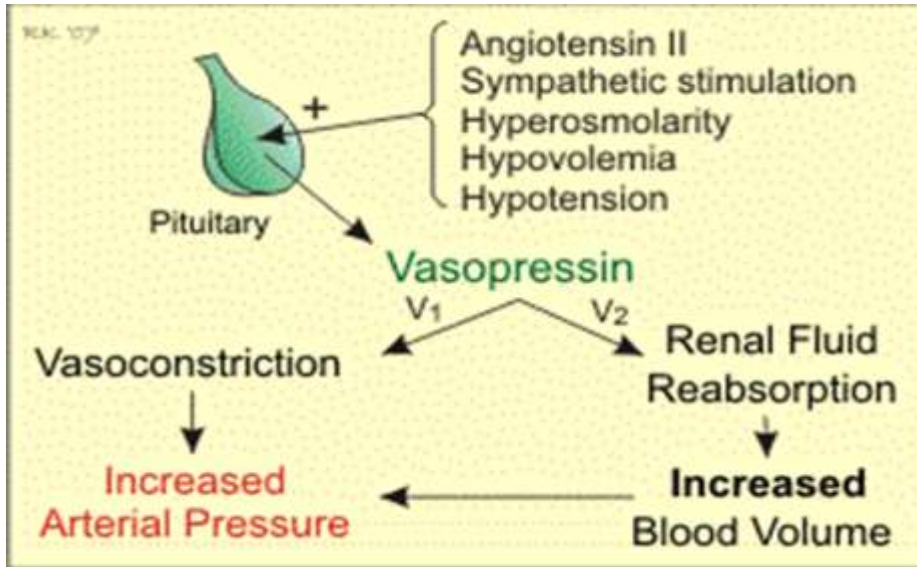
Sekresi ADH terjadi karena osmolaritas darah meningkat & terjadi peningkatan sodium pada saat tubuh kehilangan banyak cairan saat berkeringat, diuresis ataupun pendarahan.

ADH bekerja pada duktus kolektivus ginjal → meningkatkan permeabilitas duktus terhadap air, sehingga air mengalir secara osmosis dari duktus ke plasma, dan menurunkan osmolaritas plasma. ADH memiliki efek vasokonstriksi pada pembuluh darah kecil dan meningkatkan tekanan darah yang dapat menimbulkan gangguan jantung koroner. Mempengaruhi perilaku agresif

2. Nuklei paraventrikular yang menyintesis dan menyekresi oksitosin.

Fungsi oksitosin :

- a. Stimulasi mekanoreseptor puting susu ibu → oksitosin → ASI keluar
- b. Kontraksi uterus → oksitosin → kontraksi meningkat → mendorong janin keluar
- c. Pada pria mempengaruhi ereksi dan mendorong kontraksi otot untuk ejakulasi.
- d. Mempengaruhi perilaku intimasi (kedekatan relasi)



Pituitari anterior (adenohipofisis)

- Kelenjar pituitari anterior mensekresi beberapa hormon protein yang meregulasi aktivitas kelenjar endokrin lain atau langsung mengawasi aktivitas organ target tertentu.
- Hormon dari pituitari anterior bersifat membuat pertumbuhan pada sel target dan meningkatkan aktifitas umum mereka, karena itu disebut juga hormon tropik/tropin pituitari.
- Pituitari anterior berisi berbagai jenis sel yang berbeda, setiap jenis mengeluarkan hormon tropik : Tirotropik → TSH. Kortikotropik → ACTH. Somatotropik → GH. Mammotropik → prolaktin. Gonadotropik → FSH & LH.
- Pengecatan histologik : menyerap cat asam (asidofil) → mammotropik. Menyerap cat basa (basofil) → tirotropik, gonadotropik. Sedikit basa → kortikotropik.

Tropic effects only:

FSH

LH

TSH

ACTH

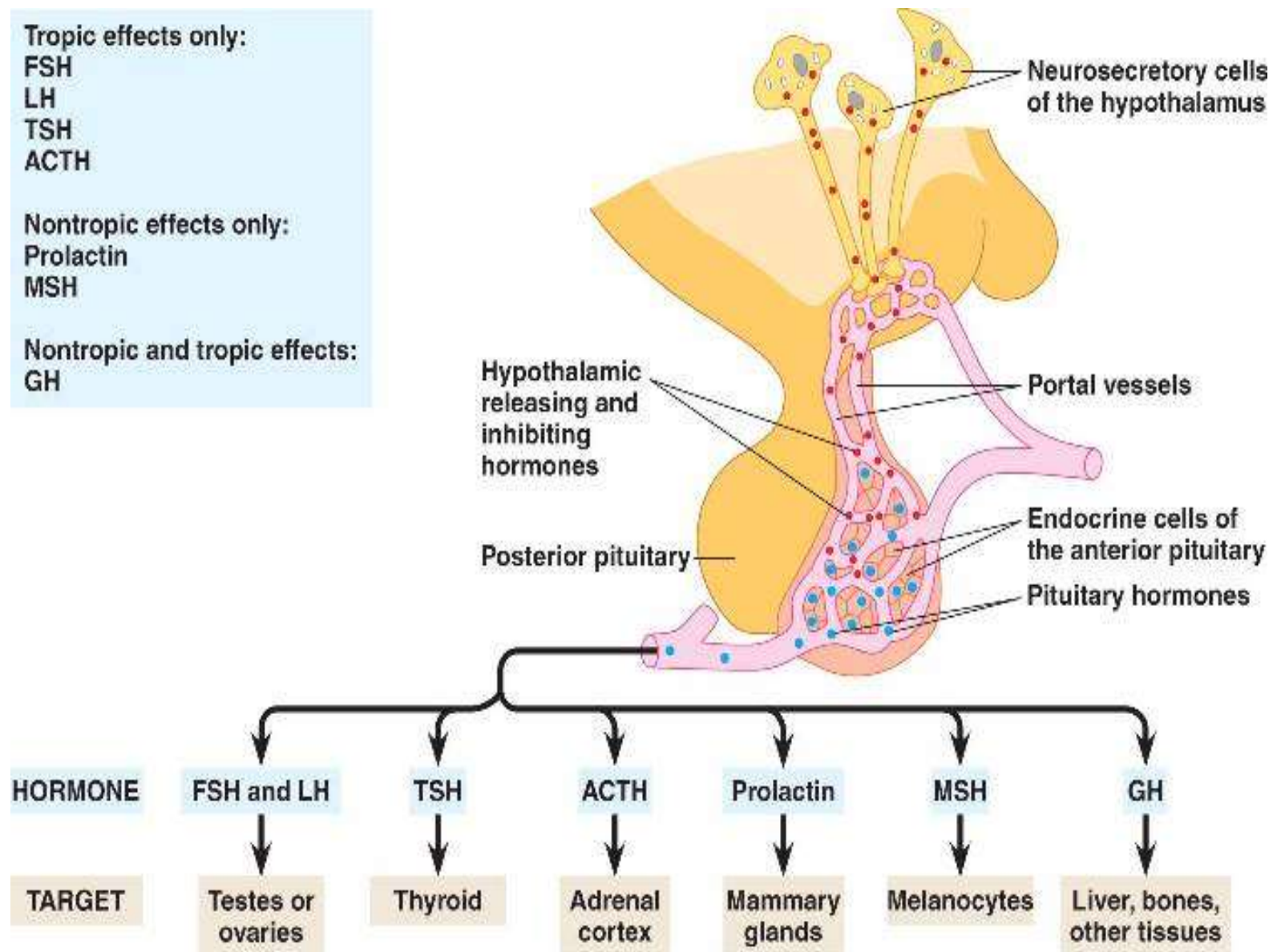
Nontropic effects only:

Prolactin

MSH

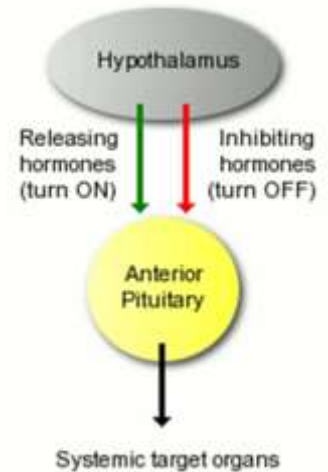
Nontropic and tropic effects:

GH

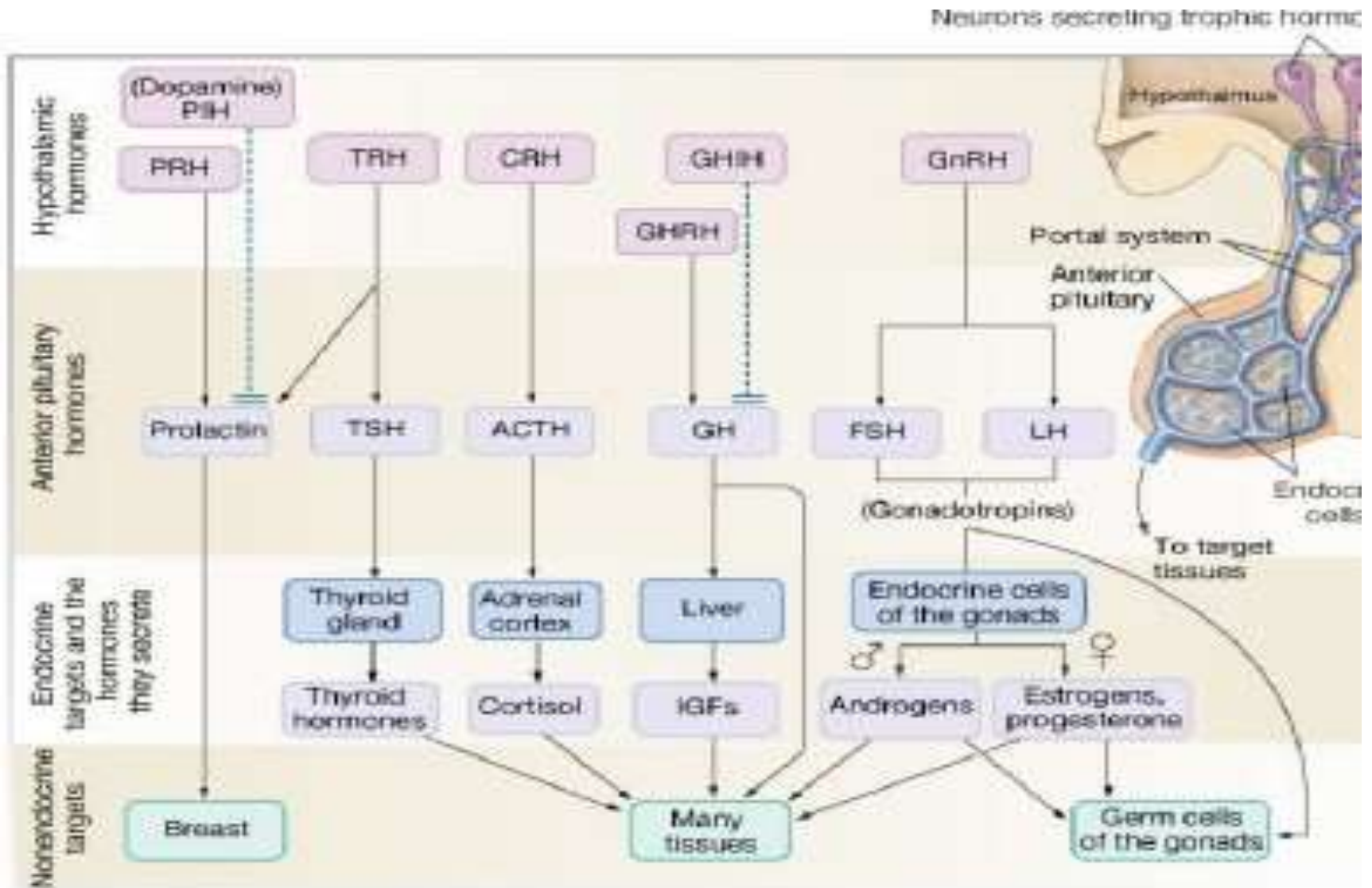


Kontrol oleh otak (hipotalamik)

- Kapiler portal hipofise yang membawa neuron hormon ke sel pituitari anterior, hormon ini disebut Hypothalamic Releasing Hormone atau Inhibiting Hormone (-RH,-IH).
- Tujuan utama pengeluaran (sekresi) dan penghambatan (inhibisi) oleh hormon adalah agar otak dapat mengontrol sistem endokrin secara dinamis menyesuaikan kebutuhan tubuh.
- Pelepasan hormon di pituitari dilakukan dengan cara berdenyut secara berkala, seperti ritme dan puncak sekresi dalam masa interval yang teratur. Ritme ini yang melepas hormon hypothalamic-releasing yang dipicu oleh sinyal otak.



Kontrol Hipotalamik



Growth hormon

- GH merupakan rantai tunggal polipeptida dari 191 asam amino.
- GH disekresi oleh sel Somatotrop yang menempati bagian terbesar dari pituitari
- Fungsinya: membuat pertumbuhan jaringan (lunak :otot, padat : tulang) dan mempengaruhi metabolisme
- GH merangsang pertumbuhan sel epifise tulang untuk bertambah panjang dan merangsang jaringan lunak.

Pertumbuhan Abnormal

- Gigantisme → GH berlebih saat anak-anak
- Akromegali → GH berlebih saat telah dewasa
- Dwarfisme → GH kurang krn kelainan pituitari, miskin gen untuk GH, memiliki GH tetapi tidak ada reseptor GH



Efek GH melalui somatomedin

- Somatomedin adalah reseptor GH yang dikeluarkan oleh hati. Struktur molekulnya mirip insulin
- Mendorong proliferasi sel dengan meningkatkan mitosis pada sel target.
- Meningkatkan pengambilan asam amino dan mendorong sintesa protein dalam ribosom sel target shg sel tumbuh.
- Pertumbuhan rangka



Efek metabolik GH

- GH meningkat selama stress, kerja fisik atau puasa.
- GH merangsang lemak dari jaringan adiposa, menstimulasi lipolisis dan memobilisasi asam lemak & gliserol. GH bekerjasama dg kortisol
- Asam lemak → darah dikonsumsi oleh jantung & otot rangka sebagai energi untuk oksidasi sel dan pembentukan ATP. Metabolisme lemak sbg ganti glukosa yang digunakan oleh otak.
- GH langsung bekerja pada otot mendorong pengambilan asam amino dengan melawan kerja insulin, sehingga kadar gula darah naik → hiperglikemi.
- Memobilisasi cadangan glukosa pada hati, suatu keadaan yang penting saat stress, kerja fisik dan puasa karena otak perlu energi dari glukosa bukan dari asam lemak

Kontrol hipotalamik

- Sekresi GH secara berkala setiap 4 jam sekali.
- Sesudah orang tertidur GH disekresi dalam jumlah besar.
- Sekresi GH diatur oleh dua hormon dari hipotalamus
 - 1. GRH(Growth Hormone Releasing Hormone)→ merangsang sekresi GH dan
 - 2. GIH (growth hormone Inhibiting Hormone) → menghambat pelepasan GH.
- Pengaturannya melalui UB neuron hipotalamik.

HORMON TIROID

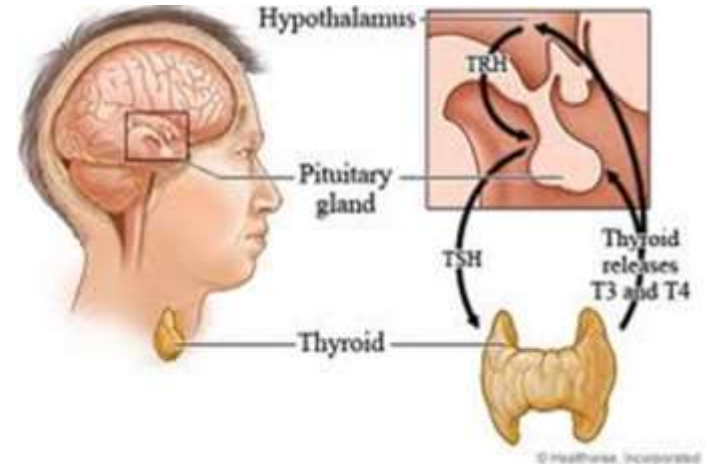
Bentuk seperti kupu-kupu

Letak : di leher di depan dan samping larinx

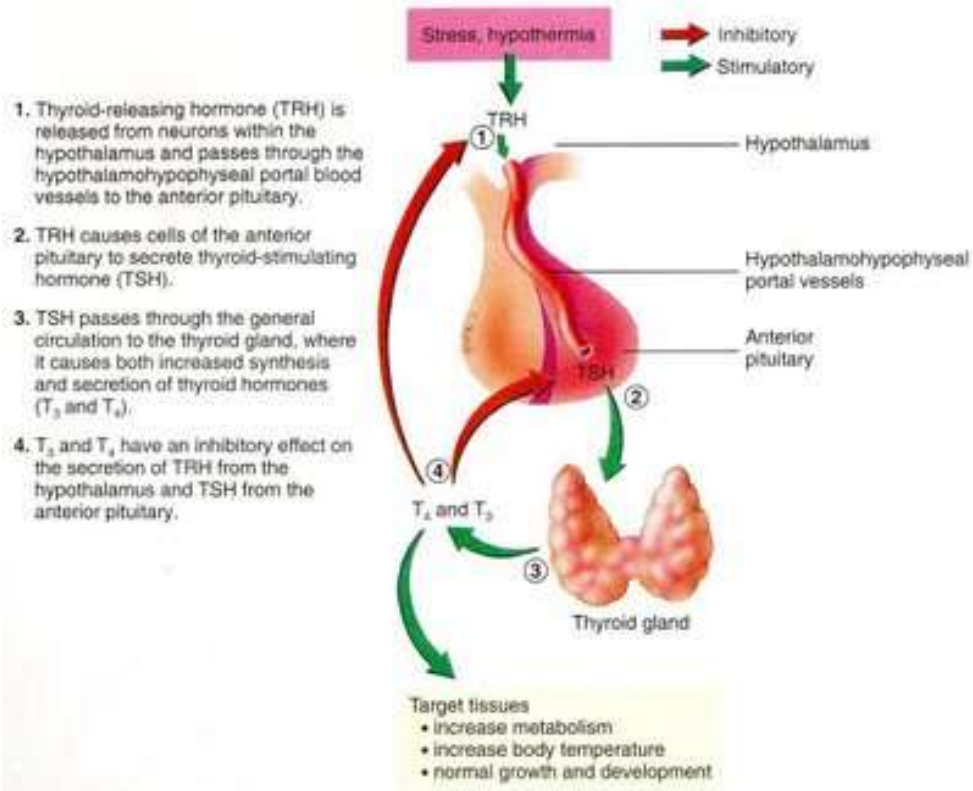
Mensekresi dan mensintesis 2 hormon yang berhubungan erat dan mengandung yodium yaitu : T3 (triiodotironin) dan T4 (tiroksin)

Kerja T3 & T4 :

1. Mengatur metabolisme basal
2. Aksi kalori genik (produksi panas)
3. Pertumbuhan dan perkembangan tubuh
4. Mendorong sintesis protein
5. Mempengaruhi diferensiasi sel dan pertumbuhan
6. Penting untuk sintesis GH dalam pituitari
7. Mempengaruhi fungsi jantung dan pembuluh darah
8. Berpengaruh terhadap fungsi otak dan perilaku

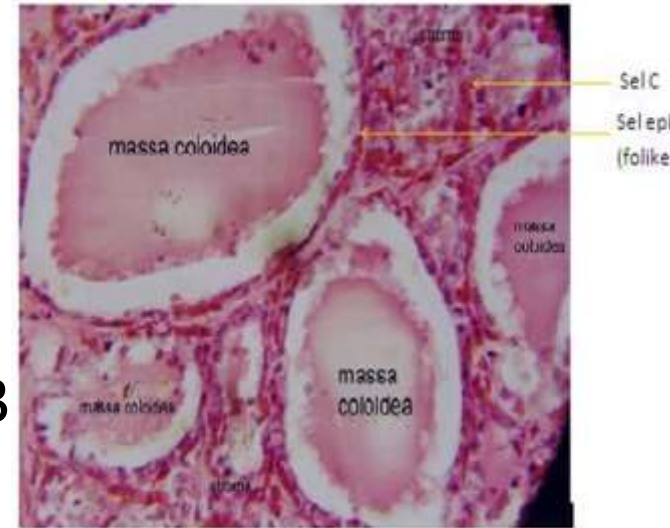


Kontrol tiroid



Sintesis dan sekresi

- Iod dipompa darah → sel tiroid → koloid → dikatalisa oleh enzim, mengoksidasi iod → iodin. Iodin terikat residu tirosin dalam tiroglobulin membentuk hormon tiroid (tironin teriodosasi).
- TSH menstimulasi, tiroglobulin berisi T3 & T4 Hormon T3 & T4 dibawa masuk secara endositosis.
- Hormon dibebaskan dari protein dalam lisosom disekresi ke dalam darah dan diikat pengangkut protein (Tiroid Binding Globulin-TBG) di bawa ke seluruh jaringan.



Histologi Kelenjar Tiroid

Hipertiroidisme

- Sekresi tiroid berlebihan, sering disertai penyakit autoimun (Grave's disease), antibodi melawan reseptor TSH di sel tiroid.
- Patologi : menstimulasi sel tiroid
- BMR (basal metabolisme rate) tinggi
- Produksi panas meningkat cadangan energi (glikogen hati & lemak tubuh) menipis.
- Individu mudah tersinggung (irritable).
- Gugup (nervous)
- Aktivitas jantung meningkat
- Mata menonjol keluar (exophthalmos)
- Goiter (bbrp individu)

Hipertiroidisme/ grave's disease



hipotiroidisme

- Pada bayi dan anak defisiensi tiroid karena abnormalitas tiroid atau congenital tanpa tiroid atau defisiensi yodium ekstrim pada ibu hamil menimbulkan sindroma Kretinisme
- Kretin adalah dwarfis dengan retardasi mental.
- Cirinya : perut buncit, mandibula kecil, lidah besar, leher pendek.
- Preventif : pemberian hormon tiroid sejak lahir atau segera sesudah lahir.
- Pada orang dewasa hipotiroid mengakibatkan sindrom Myxedema.
- BMR individu rendah ($<40\%$)
- Kulit tebal
- Muka bengkak (edema)
- Suara berat
- Rambut kasar
- Aktifitas mental dan fisik lambat
- Sulit beradaptasi pada suhu yang dingin.
- Gangguan perilaku : penampilan “jorok”

Iodine Deficiency Disorders



Control



Cretinism



Perbedaan dwarfisme & kretinisme

Dwarfism

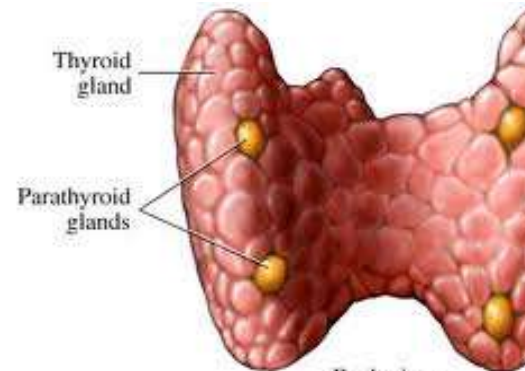
- I. Hypopituitarism
- II. ↓↓ GH
- III. Short stature, smart look
Proportionate body parts
- IV. Mentally normal
(IQ normal)
- V. Sexual infantilism

Cretinism

- Hypothyroidism
- ↓↓ T₄, T₃
- Short stature, ugly look
- Disproportionately
small body parts
- Mentally retarded
(low IQ)
- Sexual infantilism
small gonads

Kelenjar paratiroid

- Kelenjar paratiroid terdiri atas 4 bangunan kecil yang melekat pada ujung atas dan bawah jaringan tiroid, tetapi secara anatomi fisiologi keduanya tidak ada kaitannya.
- Ada 2 sel pokok : *chief cell* & *oxyphil cell*.
- Fungsi kelenjar paratiroid : meningkatkan kadar kalsium di dalam plasma. Bekerja secara langsung pada tulang & ginjal, tdk langsung pada mukosa intestinum untuk meningkatkan Ca.

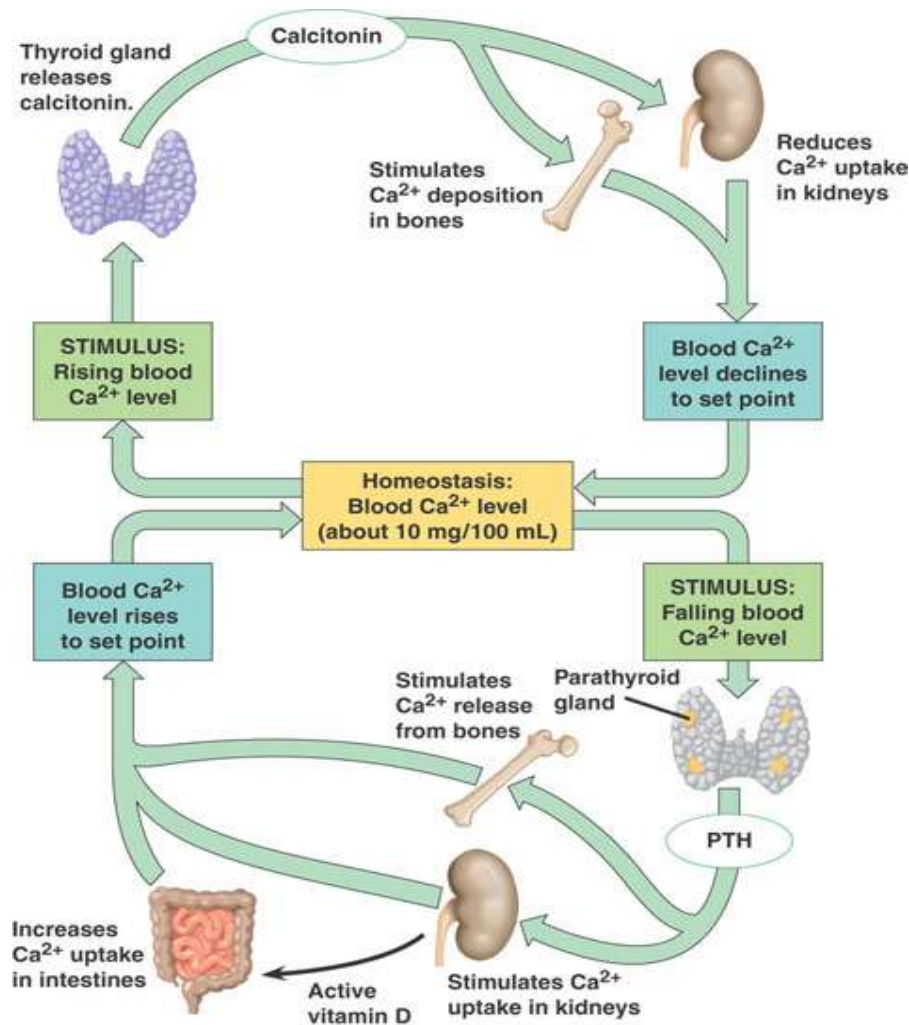


ION kalsium

- Fungsi kalsium :
- Kepekaan seks (saraf & otot)
- Kontraksi jantung
- Penjendalan darah dll
- Kadar ion kalsium normal dalam plasma mamalia termasuk manusia 10 mg/100cc plasma.
- Bila kadar kalsium menurun dibawah limit (hypokalsemia), jaringan saraf & otot meningkat kepekaannya tp pelepasan neurotransmitter oleh sinap & neuromuscular junction menurun.
- Hypokalsemia mengakibatkan tetani (kejang) otot. Spasme otot ekstremitas atas menyebabkan gejala Trousseau.
- 3 Hormon yang berperan mengatur ion kalsium adalah : Parathormon, Calcitonin dan Calcitriol.



Regulasi hormonal terhadap kalsium

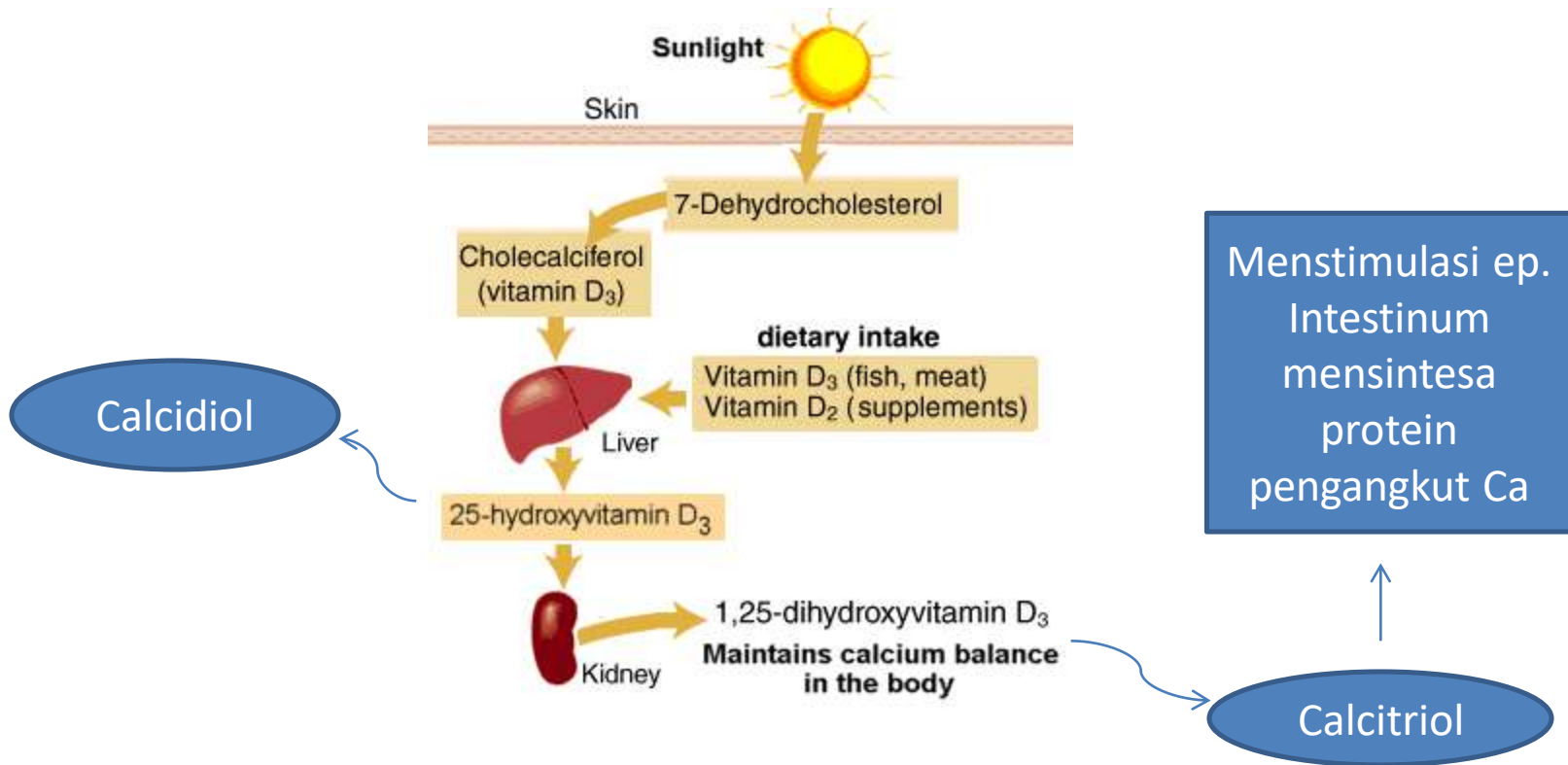


Calcitonin disekresi oleh sel C parafolikular tiroid. Sekresi calcitonin distimulasi oleh kenaikan kadar kalsium plasma. Mereduksi kalsium plasma dengan menurunkan reabsorpsi tulang dengan cara menghambat osteoklas, menstimulasi osteoblast. Kerja calcitonin penting utk pertumbuhan tulang anak dan selama kehamilan dan laktasi pada ibu, karena mencegah osteoporosis

Depressi kadar kalsium kronik / rickets

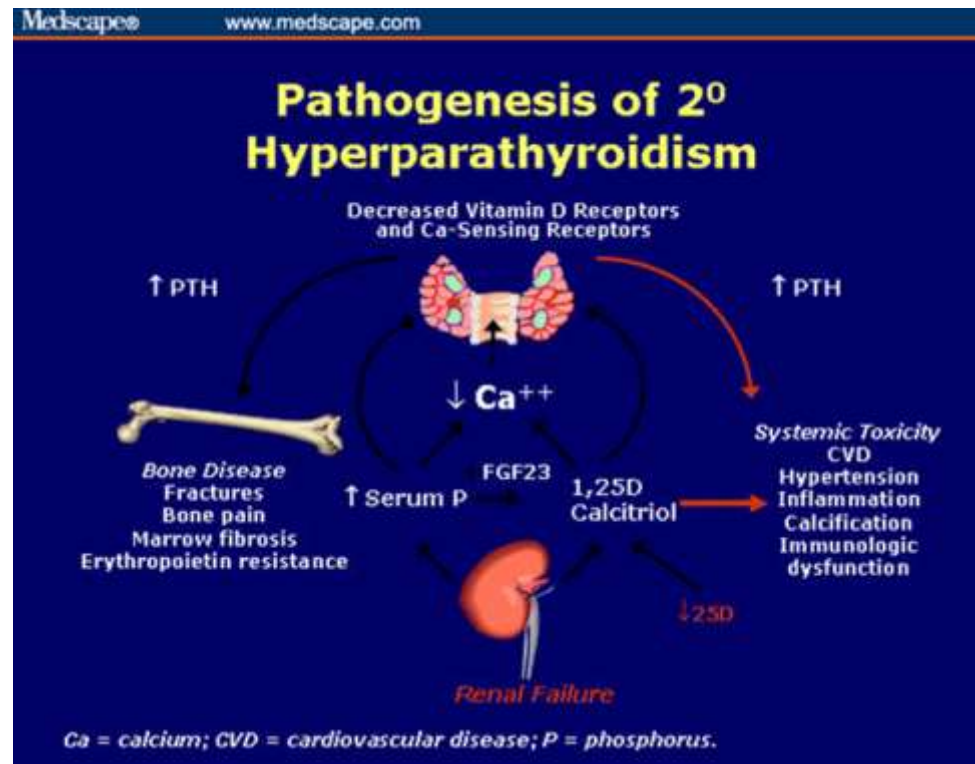


Calcitriol dan vitamin D3



Hyperparatiroidisme

- Produksi Parathormon (PTH) yang berlebihan akan meningkatkan jumlah osteoklas, kalsium menjadi hilang di tulang, tulang menjadi rapuh



Hypoparatiroid

- Produksi parathormon berkurang, osteoklas tidak aktif, tulang kehilangan kelenturannya dan meningkat kekerasannya sehingga tulang mudah patah

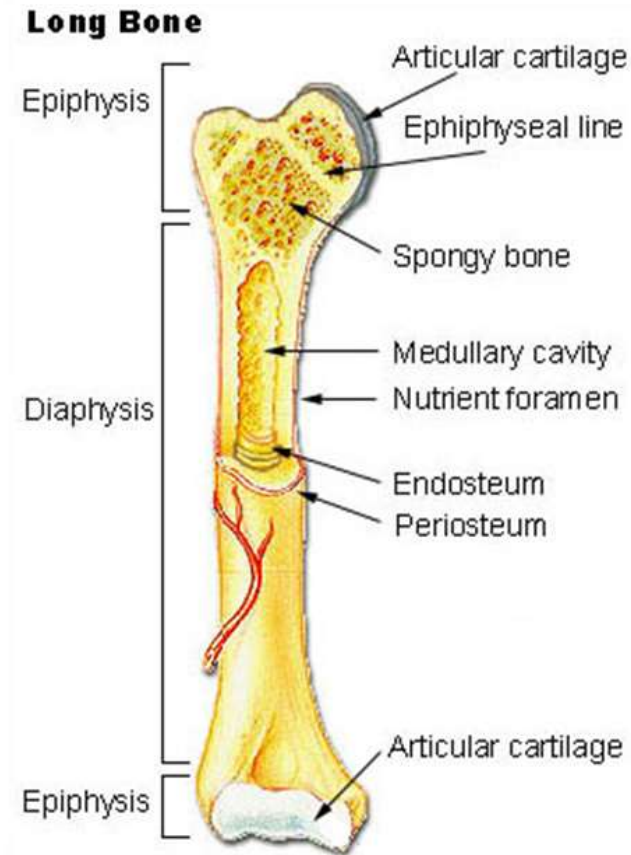
Struktur dan pertumbuhan tulang

Fungsi tulang

- Tulang adalah kerangka, pembentuk, penyangga tubuh dan pelekatan otot sehingga tubuh dapat bergerak.
- Tulang pelindung jaringan yang lunak, penyedia sum-sum merah, tempat cadangan kalsium.
- Tulang walaupun keras dan padat juga merupakan jaringan yang aktif dipasok oleh saraf & vasa darah.
- Selalu ada pembangunan pembongkaran, perbaikan & pembentukan kembali sebagai respon terhadap tekanan, stress dan fraktur.

Struktur tulang

- Struktur tulang panjang (spt tibia) memiliki 2 bagian :
 1. ujung tulang (epifise) → tl kompak
 2. batang (diafise) → kompak & spons.
- Bila dipotong melintang terdiri atas :
 1. Bagian luar : padat, tl kompak
 2. Bagian ruang : berongga, tulang spons



- Secara mikroskopis : tl kompak diafise, mempunyai bagian silindris yang disebut sistem Haversi (osteon) → lamela, berisi pembuluh darah dan saraf dan lapisan konsentris sepanjang sistem Haversi → lakuna (kanalikuli)
- Secara fisiologi : ada 2 kompartemen, yaitu:
 1. Sel aktif utk membentuk tulang
 2. Kompartemen ekstra seluler, matriks tulang.

Campuran materi:

Organik (kolagen, protein, jaringan dasar (glikoprotein & mukopolisakarida)) dan

Inorganik (kalsium, fosfat- kristal hidroksi apatit).

Untuk membentuk tulang menjadi keras & kuat melalui proses kalsifikasi, yaitu kristal hidroksi apatit dideposit pd serabut kolagen & glikoprotein membentuk matriks tulang.

Sel tulang

- Ada 3 sel :
- Osteoblas : dijumpai dekat permukaan tulang merupakan sel tulang muda yang mengeluarkan sekret zat organik dari matriks.
- Osteosit : dijumpai di dalam atau dekat lakuna, osteosit membuat jonjot (filopodia), masuk melalui kanalikuli berhubungan osteosit lain, utk memfasilitasi perpindahan nutrien antara tulang dan darah terutama kalsium.
- Osteoklas : seperti makrofag darah. osteoklas berperan penting dalam refarasi tulang sesudah fraktur, dan remodelling tlg baru. mesekresi enzim lisosom (mis. protease kolagenase) yang membebaskan kalsium dan fosfat

Pertumbuhan tulang

- Dimulai dengan pembentukan kartilago (tl rawan).
- Pd tulang panjang pertumbuhan dan perpanjangan tulang terjadi sesudah kelahiran sampai remaja.
- Perpanjangan tulang tanggung jawab lempeng epifise di kepala dan badan tulang, sel germinal dalam lempeng ini yang akan terus menghasilkan sel tl rawan baru dan pindah ke batang tulang membentuk lempeng, sel tulang lain menempel pada lempeng ini shg tl bertambah panjang.
- Pada proses maturitas, lempeng epifisis akan menutup dan pertumbuhan longitudinal berhenti.

Pengaturan hormonal terhadap pertumbuhan tulang

- Masa kanak-kanak : GH dan tiroid merangsang lempeng pertumbuhan.
- Masa remaja : Androgen merangsang *adolescent growth spurt*
- Pada remaja akhir : androgen mempercepat penutupan lempeng epifise dan pertumbuhan panjang (longitudinal) berakhir.
- Pada orang dewasa : GH berlebihan melebarkan tulang, seperti pada Akromegali.

Reparasi fraktur

- Pada ujung patahan tulang, kartilago memperbanyak diri membentuk kalus.
- Kalus akan membentuk tulang kembali dan melindungi tulang selama masa penyembuhan agar tidak terkena tekanan.
- Saat infiltrasi tulang, akan membentuk kalus menjadi tulang dan di remodel seperti tulang aslinya, hal ini dilakukan oleh sel osteoklas dengan mencerna kelebihan tulang pada kalus.

Fracture types



Oblique



Comminuted



Spiral



Compound

