

FISIOLOGI DAN FUNGSI MUKOSILIAR BRONKUS

Dionisia Vidya Paramita, Sri Herawati Juniati

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

Pada saat bernapas, partikel seperti debu dan bakteri akan ikut masuk ke dalam jalan napas.¹ Partikel ini dapat menyebabkan infeksi, inflamasi, akumulasi mukus, kerusakan DNA, dan bahkan kanker pada saluran pernapasan. Partikel yang bersifat karsinogenik seperti asap rokok, abu pembakaran, dan debu karet juga bisa terhirup lalu terdeposit di dalam paru. Jalan napas memiliki beberapa mekanisme yang berbeda untuk membersihkan partikel tersebut, yaitu penangkapan partikel oleh makrofag atau epitel, transpor mukosiliar, serta refleksi batuk. Transpor mukosiliar merupakan mekanisme pembersihan utama pada traktus trakeobronkial dalam 24 jam pertama setelah paparan dan dianggap sebagai mekanisme pembersihan yang paling cepat.²

Pembersihan partikel inhalasi yang efektif membutuhkan produksi mukus dan transpor mukus yang terus-menerus dari saluran pernapasan bawah menuju ke orofaring. Jumlah mukus yang diproduksi oleh setiap level bronkus berbeda tergantung pada jumlah sel yang memproduksi mukus pada level tersebut. Mukus adalah sekresi bronkus yang spesifik.

Struktur mukus merupakan suatu oligomer yang terdiri dari polimer musin, air, serta beragam makromolekul glikoprotein sebagai bagian dari struktur gel. Pada kondisi normal, jumlah mukus yang mencapai trakea sebesar 10-20 mL/d. Jika transpor mukosiliar terganggu dan tidak cukup efektif untuk mengeluarkan mukus maka akan menjadi faktor risiko terjadinya infeksi paru.³

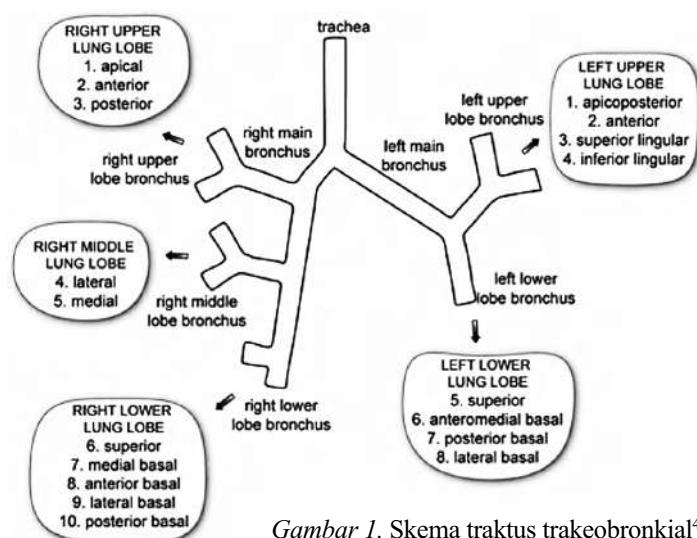
Tujuan dari penulisan referat ini adalah untuk membahas tentang fisiologi dan fungsi mukosiliar pada bronkus.

1. Bronkus

1.1 Anatomi Bronkus

Bronkus merupakan bagian dari traktus trakeobronkial, yaitu suatu struktur yang dimulai dari trakea kemudian berlanjut menjadi bronkus dan bronkiolus. Pada karina, trakea bercabang menjadi bronkus utama kanan dan kiri dengan bronkus kanan lebih lebar, pendek, serta lebih vertikal daripada bronkus kiri. Hal ini menyebabkan partikel asing lebih sering terdeposit pada bronkus kanan.⁴

Bronkus utama kanan akan bercabang menjadi tiga lobus, yaitu lobus kanan atas, lobus kanan tengah, dan lobus kanan bawah. Bronkus utama kiri terbagi menjadi dua lobus, yaitu lobus kiri atas dan lobus kiri bawah. Setiap lobus bronkus akan menghantarkan udara ke lobus paru yang spesifik (Gambar 1).⁴



Gambar 1. Skema traktus trakeobronkial⁴

Ukuran bronkus semakin ke bawah akan semakin mengecil dan strukturnya pun berubah. Cincin kartilago yang mendukung setiap cabang akan berubah menjadi kartilago yang ireguler dan pada akhirnya menghilang saat mencapai bronkiolus. Sel epitel berubah dari sel kolumnar berlapis semu menjadi sel kolumnar dan pada bagian terminal bronkiolus akan menjadi sel kubus. Otot polos jumlahnya akan bertambah. Sel silia ataupun sel yang memproduksi mukus tidak ada lagi pada bronkiolus sehingga partikel asing tidak bisa dikeluarkan melalui sistem mukosiliar melainkan akan difagosit oleh makrofag pada alveoli.⁴

Traktus trakeobronkial mengalirkan udara pernapasan dari dan ke alveoli. Ujung distal dan percabangan trakea mengarah ke bawah selama inhalasi. Hal itu penting untuk mendukung inspirasi. Perubahan epitel pada bronkus menggambarkan fungsi saluran pernapasan. Epitel kolumnar bersilia pada percabangan awal berfungsi untuk menghangatkan dan mengalirkan udara serta melakukan penyaringan melalui peran mukosiliar yang mendorong mukus ke arah atas menuju esofagus. Epitel berubah menjadi kubus pada percabangan bagian distal agar dapat terjadi pertukaran gas.⁴

1.2 Epitel Bronkus

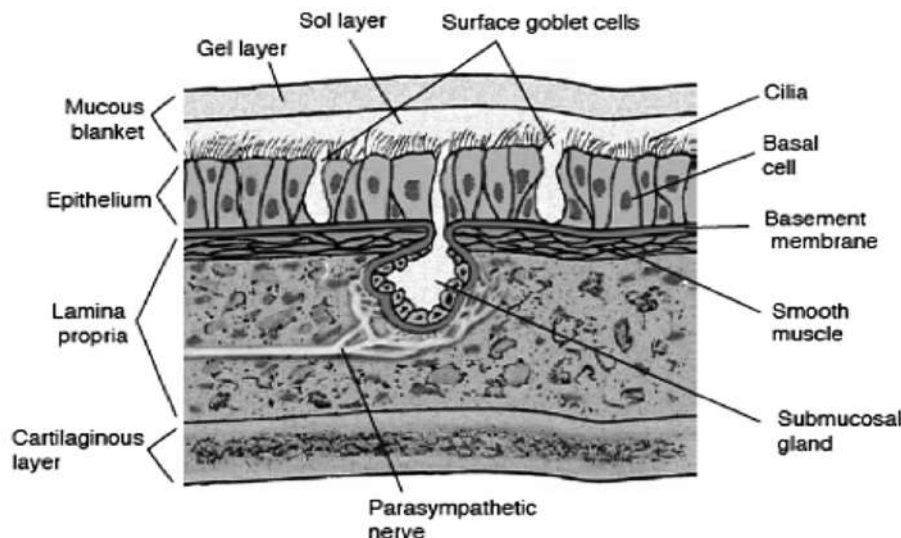
Traktus trakeobronkial secara histologi terdiri dari tiga lapisan, yaitu lapisan epitel, lamina propria, dan lapisan kartilago. Lapisan epitel terutama tersusun dari epitel kolumnar bersilia

berlapis semu yang diselingi oleh kelenjar submukosa. Membran basalis memisahkan lapisan epitel dengan lamina propria (Gambar 2).⁵

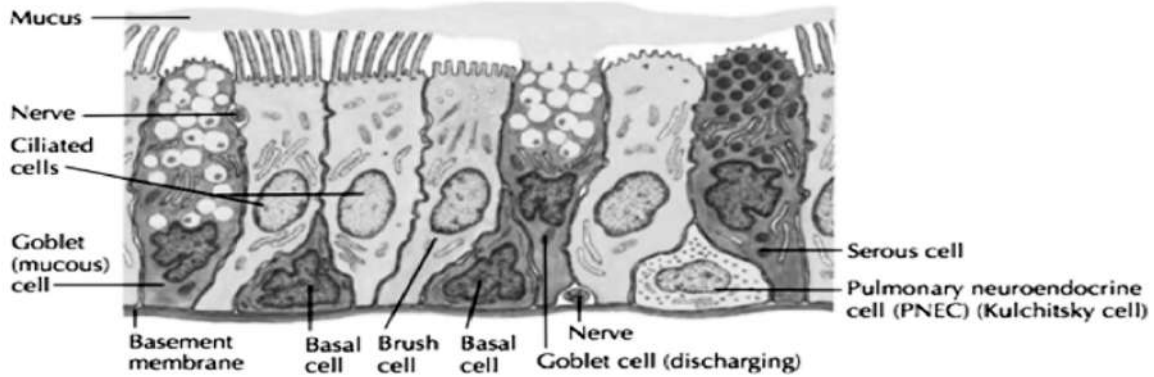
Seluruh traktus pulmonar dilapisi oleh sel epitel yang memiliki fungsi penting untuk menjaga fungsi normal dari sistem respirasi. Sel ini bisa berfungsi sebagai pertahanan terhadap partikel asing, menjalankan transpor mukosiliar, menghasilkan zat-zat seperti mukus, protein surfaktan, ataupun peptida antimikroba, serta merangsang respons komponen saluran pernapasan lainnya seperti sel otot polos dan sel inflamatori.⁶

Sel epitel yang melapisi trakea dan bronkus utama terdiri dari sel bersilia, sel goblet, sel serous, sel Clara, *brush cells*, *pulmonary neuroendocrine cells* (PNECs), dan sel basal (Gambar 3).⁷ Bentuk dari sel bersilia adalah kolumnar dengan permukaan yang diliputi oleh silia. Setiap sel bersilia pada saluran pernapasan bagian proksimal memiliki kurang lebih 200-300 silia yang diameternya ± 250 nm dan panjangnya ± 6 µm. Fungsi utama dari sel bersilia adalah untuk menjalankan transpor mukosiliar.⁶

Setiap kira-kira lima sel bersilia akan diselingi oleh satu sel goblet. Jumlah sel goblet pada bronkiolus akan semakin berkurang. Sel goblet bersama dengan kelenjar submukosa menghasilkan musin yang akan menangkap dan mengeluarkan partikel inhalasi sehingga permukaan epitel tetap terlindungi. Saluran pernapasan dapat berfungsi normal bila terdapat regulasi yang tepat dalam



Gambar 2. Lapisan traktus trakeobronkial



Gambar 3. Epitel trakea dan bronkus utama⁷

produksi musin. Apabila produksi musin terlalu banyak maka akan menyumbat saluran pernapasan, sedangkan jika terlalu sedikit akan mengganggu transpor mukosiliar.⁶

Sel serous pada permukaan epitel secara morfologi menyerupai sel serous yang terdapat pada kelenjar submukosa. Sel ini mengandung granula sekretori berukuran kecil. Sel Clara juga mengandung granula sekretori, tetapi sel ini lebih banyak ditemukan pada saluran pernapasan bagian distal. Granula pada sel serous dan sel Clara bersifat *electron-dense*.⁷ *Brush cells* memiliki mikrovili yang menonjol dari permukaannya sehingga tampak seperti sikat. Fungsi *brush cells* masih belum jelas, tetapi mungkin berperan pada absorpsi cairan perisiliar, kemoreseptor, dan siliogenesis.⁶

Pulmonary neuroendocrine cells mengandung granula neurosekretori. Granula ini terdiri dari serotonin dan peptida bioaktif lainnya seperti *gastrin-releasing peptide* (GRP). Jumlah PNECs pada saat lahir lebih banyak dan mungkin berperan dalam sistem pertahanan alami.⁷ Lapisan epitel di sepanjang membran basalis memiliki sel basal yang berfungsi sebagai pasokan cadangan dan mengganti sel silia serta sel mukus apabila diperlukan.⁵ Sel basal dan PNECs melekat pada membran basalis tetapi tidak pernah mencapai lumen saluran pernapasan.⁶

Kelenjar submukosa dapat ditemukan pada saluran pernapasan atas dan semakin ke distal jumlahnya akan semakin berkurang. Terdapat sekitar satu kelenjar submukosa pada setiap 1 mm²

bronkus. Diameter kelenjar ini pada bronkus utama sekitar 0,2 mm dengan kedalaman sepertiga dinding saluran pernapasan (dihitung dari permukaan lumen hingga ke lapisan kartilago).

Kelenjar submukosa mengandung sel mukus dan sel serous. Fungsi utama dari sel mukus adalah menghasilkan MUC5B, sedangkan sel goblet pada permukaan epitel menghasilkan MUC5AC.

MUC5B dan MUC5AC merupakan musin utama pembentuk gel mukus di dalam traktus respiratorius baik pada kondisi sehat maupun pada pasien dengan penyakit pernapasan. Sel serous disebut juga sebagai neutrofil yang tidak bergerak karena kemampuannya memproduksi air, elektrolit, antimikroba, antiinflamasi, dan antioksidan.^{6,8}

2. Sistem Mukosiliar

Perangkat mukosiliar memegang peranan penting pada jalan napas, yaitu sebagai pertahanan mekanis dengan cara menangkap partikel pada permukaan epitel jalan napas dan membersihkannya dari traktus trakeobronkial melalui pergerakan silia. Mekanisme ini disebut transpor mukosiliar.⁶ Transpor mukosiliar mengandung komponen penting, yaitu lapisan mukus yang menangkap partikel inhalasi dan mengeluarkannya dari saluran pernapasan dengan adanya pergerakan silia, serta *periciliary layer* (PCL) yang menyediakan lingkungan yang baik bagi silia untuk bergerak.⁹

2.1 Mukus

Mukus merupakan suatu gel viskoelastis yang mengandung bahan padat elastis serta cairan dengan kekentalan seperti air.⁹ Komponen utama dari mukus adalah air, yaitu sebesar 97%, sedangkan 3% sisanya merupakan bahan padat (musin, protein *non-mucin*, garam, lemak, dan *cell debris*).⁸ Mukus akan berinteraksi secara optimal dengan silia bila terdapat kombinasi yang tepat antara viskositas dan elastisitas dari mukus. Viskositas adalah suatu karakteristik dari cairan yang menggambarkan ketahanan internal dari cairan tersebut serta kapasitasnya dalam menyerap energi pada saat bergerak. Elastisitas merupakan karakteristik bahan padat yang menunjukkan kapasitas energi yang diperlukan untuk mencapai perubahan tertentu atau untuk berpindah tempat.⁶

Karakteristik penting yang dimiliki oleh mukus adalah *non-Newtonian*, yaitu viskositasnya menurun apabila gaya yang bekerja padanya meningkat sehingga bila pergerakan silia semakin meningkat maka mukus semakin mudah berpindah.⁶ Salah satu bahan padat utama penyusun mukus adalah musin. Kandungan musin di dalam mukus sebesar 30%.⁸ Musin merupakan kompleks glikoprotein berukuran besar ($2-20 \times 10^5$ Da) dengan kandungan karbohidrat yang tinggi (50-90%).¹⁰

Musin diklasifikasikan berdasarkan gen MUC yang terletak pada kromosom 1, 3, 4, 7, dan 19.¹⁰ Terdapat dua puluh gen MUC yang telah diidentifikasi. Hanya musin yang dihasilkan oleh gen MUC2, MUC5AC, dan MUC5B yang ditemukan di dalam saluran pernapasan.⁶ MUC5AC dan MUC5B membentuk gel mukus dengan saling membelit membentuk jala dan dengan membentuk ikatan *noncovalent calcium-dependent* antar polimer yang saling berdekatan. Sisi *glycan* pada rantai musin akan mengikat air dalam jumlah besar (ratusan kali lebih besar dari berat mereka) yang membuat mukus bisa berfungsi sebagai pelumas dan menyediakan cadangan air bagi PCL. Mukus yang sehat mengandung 3% bagian padat. Konsentrasi bagian solid dari mukus bisa meningkat hingga 15% dalam kondisi hipersekresi sehingga menyebabkan sulit untuk dilakukan pembersihan.⁸

Lapisan mukus bisa berperan sebagai

pertahanan fisik terhadap banyak patogen. Namun, ukuran pori jala mukus cukup besar (sekitar 500nm) sehingga virus kecil dengan kapsul yang hidrofilik akan dengan mudah menembus masuk.⁸

Mukus tidak hanya mengandung musin, melainkan juga mengandung protein *non-mucin* seperti Imunoglobulin A sekretori, lisozim, laktoferin, lipid, *cell debris*, dan garam. Imunoglobulin A sekretori merupakan penghalang imunologi dan memiliki fungsi penting untuk meningkatkan ketahanan terhadap infeksi paru. Lisozim dan laktoferin merupakan suatu bakterisidal. Lipid di dalam mukus dapat memberikan pengaruh pada sifat perekat mukus. Lipid ini dihasilkan oleh sel goblet dan kelenjar submukosa. *Cell debris* bisa berasal dari puing DNA, bakteri, leukosit, dan epitel. Garam merupakan 0,9% dari total masa mukus.⁹

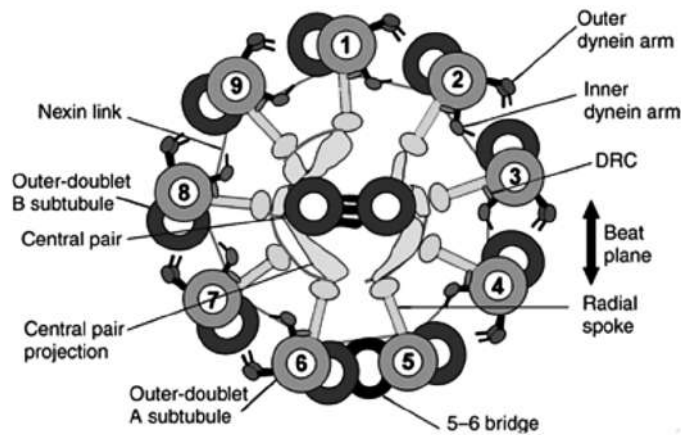
2.2 Silia

Silia merupakan struktur silinder yang memiliki panjang $\pm 7 \mu\text{m}$ dengan diameter $\pm 200 \text{ nm}$.⁹ Jumlah silia di saluran pernapasan berkisar 10^9 silia per cm^2 . Saluran pernapasan besar biasanya memiliki ukuran silia yang lebih panjang dengan kerapatan yang lebih tinggi.¹ Silia menempel pada sel kolumnar bersilia dengan setiap sel memiliki ± 200 silia yang kerapatannya $\pm 8 \text{ silia}/\mu\text{m}^2$. Jarak antara silia pada satu sel dengan silia sel tetangga adalah sekitar 200 nm. Sel kolumnar bersilia juga memiliki mikrovili yang panjangnya $\pm 1 \mu\text{m}$ dengan diameter $\pm 100 \text{ nm}$. Mikrovili melapisi baik sel kolumnar bersilia maupun yang tidak bersilia.⁹

Terdapat dua macam silia, yaitu *motile cilia* dan *non-motile cilia*. *Motile cilia* dapat bergerak di dalam PCL dengan kecepatan $\pm 15 \text{ Hz}$, sedangkan *non-motile cilia* tidak dapat bergerak. Silia dibagi menjadi enam bagian, yaitu membran silia, aksonema, matriks di antara membran dan aksonema, puncak silia, zona transisi, serta korpus basal.⁹

Aksonema merupakan suatu struktur berupa *microtubules-citoskeleton* yang terdapat pada bagian tengah silia. Aksonema dari *motile cilia* berupa *outer microtubules* yang memiliki susunan 9+2 mikrotubulus atau sembilan *doublet-microtubules*.¹¹ *Outer microtubules* mengitari

central pair single-microtubule. Setiap *outer microtubules* memiliki *outer dynein arm* dan *inner dynein arm* yang berperan dalam pergerakan silia. Mikrotubulus yang satu dengan mikrotubulus lainnya pada *outer microtubules* dihubungkan dengan nexsin, sedangkan antara *outer microtubules* dengan *central pair* dihubungkan oleh *radial spokes* yang berfungsi sebagai pengatur jarak antara *outer microtubules* dengan *central pair*. Sisi lain dari *radial spokes* akan menempel pada *outer microtubules* pada suatu kompleks protein yang disebut *dynein regulatory complex* (Gambar 4).¹²



Gambar 4. Struktur dari aksonema

Gerakan dasar dari silia adalah gerakan saling menggeser antara mikrotubulus di *outer microtubules* yang merupakan hasil kerja *dynein* dengan adanya ATP. Arah dari gerakan saling menggeser ini sama di sepanjang aksonema. *Dynein* pada salah satu sisi dari aksonema akan membengkokkan silia ke salah satu arah dan *dynein* pada sisi yang lain akan menggerakkan silia ke arah sebaliknya. *Dynein* dari mikrotubulus nomor 1-4 akan membengkokkan silia ke salah satu sisi, sedangkan *dynein* nomor 6-9 akan membengkokkan silia ke sisi sebaliknya. Ada pergantian episode dalam pengaktifan grup mikrotubulus 1-4 dengan grup 6-9. Bila salah satu grup

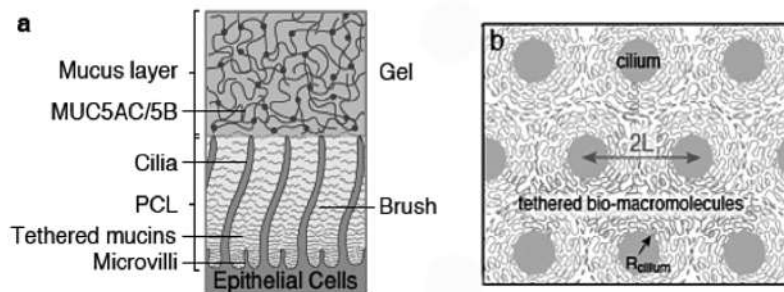
'on', maka grup yang lain akan 'off'. Pengaturan ini disebut juga 'switch-point hypothesis'.¹²

2.3 *Periciliary Layer*

Silia bergerak di dalam suatu lapisan cairan encer yang disebut PCL. Mekanisme ini disebut juga model "Gel-on-Liquid". Model "Gel-on-Liquid" tidak dapat menjelaskan mengapa makromolekul besar di dalam mukus yang memiliki diameter 150-200 nm tidak dapat menembus daerah di antara silia di dalam PCL yang memiliki diameter 200 nm. Sifat PCL adalah tidak dapat ditembus oleh objek yang bahkan berukuran lebih kecil daripada musin. Oleh karena itu kini model "Gel-on-Liquid" berganti menjadi model "Gel-on-Brush".⁹

Pada model "Gel-on-Brush", PCL mengandung *membrane-spanning mucins* (MUC1, MUC4, MUC16) dan mukopolisakarida besar (heparin sulfat) yang tertambat pada silia, mikrovili, serta permukaan epitel. Tambatan glikoprotein ini akan membentuk *brush* ekstraseluler dengan konsentrasi yang cukup tinggi untuk membentuk sebuah jala yang akan mencegah MUC5AC maupun MUC5B pada lapisan mukus serta partikel inhalasi menembus masuk ke dalam PCL dan mencapai permukaan epitel. Ukuran maksimum dari jala ini adalah 40 nm sehingga mencegah objek dengan ukuran lebih besar dari 40 nm menembus PCL.

Ukuran jala ini semakin mendekati permukaan sel akan semakin kecil hingga mencapai ukuran 10-20 nm (Gambar 5).



Gambar 5. Model "Gel-on-Brush" pada PCL.

(a) Gambar skematik dari hipotesis "Gel-on-Brush" pada PCL, makromolekul yang tertambat membentuk struktur seperti brush pada PCL, (b) Penampang melintang PCL⁹

Gradasi dari ukuran jala ini berfungsi untuk melindungi permukaan sel dari agen infeksi berukuran kecil seperti *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) yang berdiameter 120-300 nm, Influenza A yang berdiameter 80-120 nm, ataupun *Adeno-associated Virus* (AAV) yang memiliki diameter 20-30 nm.⁹

Fungsi dari struktur *brush* PCL selain sebagai pelindung adalah untuk membuat PCL stabil dari tekanan osmotik lapisan mukus. Gaya saling tolak antara makromolekul di dalam PCL menyebabkan PCL juga memiliki tekanan osmotik. Gaya ini akan semakin besar saat mendekati permukaan sel. Tekanan osmotik akan meningkat bila konsentrasi meningkat. Nilai tekanan osmotik yang dipengaruhi oleh perubahan konsentrasi disebut modulus osmotik. Nilai modulus osmotik akan semakin tinggi bila konsentrasi meningkat.⁹

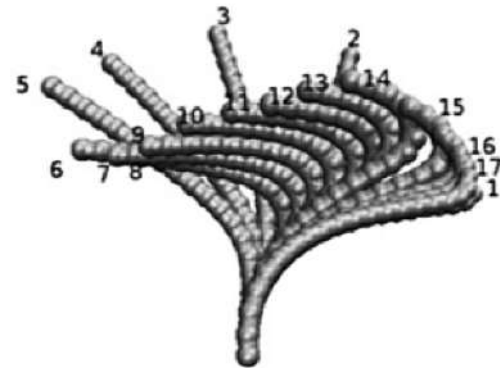
Besar modulus osmotik dari lapisan mukus pada saluran napas normal adalah 200 Pa, sedangkan modulus osmotik dari PCL sebesar 300 Pa. *Periciliary layer* akan mulai tertekan bila modulus osmotik dari lapisan mukus lebih besar dari 300 Pa dan akan kolaps pada modulus osmotik 4000 Pa. Modulus osmotik dari PCL harus lebih besar daripada lapisan mukus agar saluran napas tetap sehat.⁹

Air di dalam saluran napas akan tersebar pada lapisan mukus dan PCL berdasarkan modulus osmotiknya. Lapisan dengan modulus osmotik lebih rendah lebih mudah mengalami perubahan konsentrasi daripada lapisan dengan modulus osmotik yang tinggi. Konsentrasi PCL memiliki batas minimal atau titik konsentrasi jenuh meski mengalami rehidrasi karena PCL adalah struktur yang tertambat, sedangkan lapisan mukus tidak tertambat sehingga bila terjadi rehidrasi konsentrasinya bisa terus mengecil. Oleh karena itu air akan memasuki lapisan mukus bila saluran napas mengalami rehidrasi, sedangkan PCL tidak berubah. Sebaliknya ketika saluran napas mengalami dehidrasi, pertama-tama air akan diambil dari lapisan mukus baru kemudian diambil dari PCL. Modulus osmotik lapisan mukus akan meningkat dan menyebabkan PCL tertekan.⁹

Transpor mukosiliar adalah suatu pertahanan mekanis untuk menangkap partikel pada permukaan mukus yang melapisi epitel saluran pernapasan dan membersihkannya dari traktus trakeobronkial melalui pergerakan silia.⁶

Transpor mukosiliar akan berjalan baik bila terdapat koordinasi dari tiga elemen, yaitu *motile cilia* sebagai penggerak utama, PCL yang merupakan lapisan encer sehingga silia bisa bergerak efektif, dan lapisan mukus kental yang menangkap partikel inhalasi.¹³

Gerakan silia untuk mendorong lapisan mukus atau disebut juga *ciliary stroke* terdiri dari tiga fase, yaitu *effective stroke*, *recovery stroke*, dan *resting state*.¹⁴ Silia saat mengalami *effective stroke* akan bergerak ke depan, menjadi tegak lurus dengan permukaan sel, mencapai kecepatan maksimum 1 mm/detik pada bagian puncak, dan membentuk suatu busur panah dengan sudut sekitar 110°. Puncak silia akan menembus lapisan mukus sedalam $\pm 0,5 \mu\text{m}$ dan mendorong mukus ke depan. Selanjutnya silia akan mengalami *resting state* sebelum memasuki *recovery stroke*. Silia akan berayun hampir 180° ke belakang mendekati permukaan sel pada saat mengalami *recovery stroke*. Setelah itu silia akan memasuki *effective stroke* kembali (Gambar 6).^{14,15}



Gambar 6. *Ciliary stroke*. *Effective stroke* ditunjukkan oleh nomor 1-5. *Recovery stroke* ditunjukkan oleh nomor 6-17¹⁶

Effective stroke kira-kira dua hingga tiga kali lebih cepat daripada *recovery stroke*. Durasi dari ketiga fase *ciliary stroke* akan memendek pada saat *ciliary beat frequency* (CBF) meningkat dan *resting state* adalah yang terkena dampak paling besar.¹⁴ Nilai CBF berkisar antara 11-15 Hz dalam kondisi normal.¹⁵

Epitel saluran napas secara dinamis akan menyesuaikan diri terhadap penambahan beban mukus dengan mengubah CBF. Jika beban mukus meningkat, maka PCL akan tertekan. Respons dari epitel terhadap peningkatan beban mukus adalah dengan mempercepat CBF secara autoregulasi. Peningkatan nilai CBF ini terjadi pada saat PCL tertekan sedalam 0-1 μm . *Ciliary beat frequency* bisa mengalami peningkatan hingga maksimal 126% dari nilai dasar pada saat PCL tertekan sedalam 1 μm . Respons autoregulasi ini akan menurun bila PCL tertekan lebih dalam dari 1 μm dan tidak akan bisa lagi melakukan kompensasi pada saat PCL tertekan lebih dari 2 μm .¹³

Faktor yang memegang peranan paling penting dalam regulasi CBF adalah kalsium intraseluler (Ca^{2+})_i. Peningkatan pada (Ca^{2+})_i akan menyebabkan peningkatan CBF, sedangkan penurunan (Ca^{2+})_i mengakibatkan berkurangnya CBF.¹⁴

Faktor lain yang memberi pengaruh pada CBF adalah pH ekstrasel dan pH intrasel. *Ciliary beat frequency* tidak akan mengalami perubahan yang berarti bila pH ekstrasel berada pada nilai 7,5 – 10,5. Jika pH ekstrasel pada bronkus kurang dari 7, CBF sudah mulai berkurang. Siliostasis akan terjadi dalam beberapa menit bila terjadi perubahan ekstrim dari pH ekstrasel (>11 atau <3). Perubahan kecil pada pH intrasel sudah akan menimbulkan efek pada CBF. Perubahan pH intrasel ini tampaknya memberikan pengaruh secara langsung terhadap CBF. Kondisi intrasel yang basa akan mempercepat CBF, sedangkan kondisi asam akan menurunkan CBF pada epitel trakeobronkial.¹⁴

Silia akan bergerak bersama secara terkoordinasi dan membentuk gelombang metakronal. Mekanisme koordinasi dari pergerakan silia untuk membuat gelombang masih berupa spekulasi. Silia pada satu sel akan bergerak bersama. Hal ini tidak selalu terjadi pada silia di sel

yang berbeda bila sel tersebut tidak saling bersebelahan sehingga tampak bahwa hubungan jarak pada silia merupakan hal penting untuk koordinasi.¹⁴

Lingkungan tempat silia bergerak mengandung cairan sehingga gaya hidrodinamik pasti muncul di antara pergerakan silia. Interaksi hidrodinamik ini dipercaya sebagai faktor paling penting dalam koordinasi silia pada permukaan epitel dan mungkin menjelaskan mengapa panjang gelombang metakronal terbatas.¹⁴ Panjang gelombang metakronal berkisar antara 5-9 μm .⁶

3. Refleks Batuk

Refleks batuk merupakan suatu mekanisme pertahanan untuk menjaga kebersihan saluran pernapasan pada saat transpor mukosiliar sudah tidak efektif lagi. Transpor mukosiliar menjadi tidak efektif bila terdapat peningkatan sekresi mukus, inflamasi, infeksi, ataupun gangguan fungsi silia.¹⁷ Refleks batuk penting untuk meningkatkan pembersihan terhadap hasil sekresi dan partikel asing serta melindungi dari aspirasi.¹⁸ Pada kondisi normal, batuk akan melindungi saluran napas dan paru. Namun pada penyakit seperti asma, penyakit paru obstruksi kronis, refluks laringoesofageal, dan rinosinusitis, batuk akan menjadi berlebihan dan dapat membahayakan mukosa saluran napas.¹⁹

3.1 Komponen Refleks Batuk

Refleks batuk terdiri dari lima komponen utama, yaitu reseptor batuk, serabut saraf aferen, pusat batuk, serabut saraf eferen, dan efektor.²⁰ Reseptor batuk merupakan ujung terminal dari serabut aferen nervus vagus yang banyak ditemukan pada mukosa saluran pernapasan mulai dari saluran pernapasan atas hingga bronkiolus dan parenkim paru.

Refleks batuk akan terjadi apabila terdapat iritasi pada reseptor batuk.¹⁸ Terdapat dua neuron sensori primer yang merangsang terjadinya batuk, yaitu *C-fibers nociceptor* dan *mechanoreceptors cough receptor*.¹⁹

C-fibers nociceptor memiliki ujung terminal pada permukaan mukosa saluran napas. Reseptor ini sensitif terhadap zat kimia seperti

mediator inflamasi dan iritan, tetapi tidak sensitif terhadap rangsangan mekanis ataupun inflasi paru. Kecepatan konduksi dari *C-fibers nociceptor* kurang dari 2 meter/detik. Ujung dari *C-fibers nociceptor* tidak memiliki mielin.¹⁹

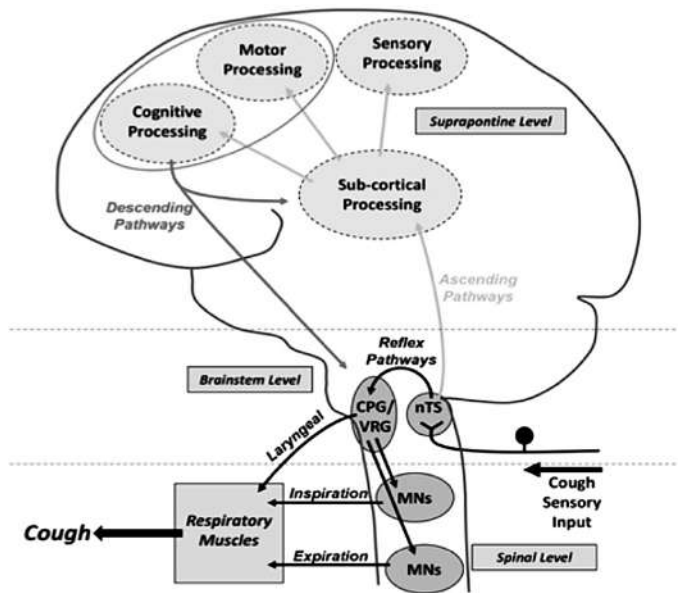
Mechanoreceptors cough receptor terletak pada bagian bawah epitel saluran pernapasan ekstrapulmonar (laring, trakea, dan bronkus utama). Reseptor ini sensitif terhadap rangsangan mekanis, tetapi tidak sensitif terhadap rangsangan kimia. Kecepatan konduksi dari *mechanoreceptors cough receptor* adalah sebesar 5 meter/detik. Ujung dari *mechanoreceptors cough receptor* memiliki mielin.¹⁹

Lung stretch receptors tidak secara langsung merangsang terjadinya batuk, melainkan memodulasi pola batuk. *Lung stretch receptors* terdiri dari *rapidly adapting receptors* (RARs) dan *slowly adapting receptors* (SARs). Ujung terminal dari RARs dan SARs terletak pada saluran pernapasan intrapulmonar.

Rapidly adapting receptors merupakan suatu mekanoreseptor yang dinamis karena sensitif terhadap inflasi paru, bronkokonstriksi, dan paru yang kolaps. Fungsi RARs adalah melakukan regulasi selama fase inspirasi dan ekspirasi saat batuk. *Slowly adapting receptors* sangat sensitif pada usaha mekanis yang terjadi selama bernapas. Aktivitas SARs meningkat tajam selama inspirasi dan mencapai puncaknya pada saat akan memulai ekspirasi.¹⁹

3.2 Jalur Refleks Batuk

Refleks batuk dapat terjadi secara involunter atau tidak disadari dan secara volunter atau secara sadar diinduksi atau ditekan oleh penderita.²⁰ Serat aferen nervus vagus akan masuk ke batang otak melewati *nucleus tractus solitarius* (nTS). Nukleus ini memiliki jalur untuk mengirimkan informasi kepada sekelompok neuron yang berfungsi dalam regulasi pernapasan, yaitu *ventral respiratory group* (VRG). Impuls akan dikirimkan oleh VRG kepada *motor neurons* (MNs) untuk mengontrol durasi dari fase inspirasi, kompresi, dan ekspirasi batuk, serta mengatur regulasi otot pernapasan (Gambar 7).¹⁹



Gambar 7. Mekanisme pusat pengaturan batuk¹⁹

Refleks batuk tidak hanya diatur oleh batang otak, melainkan juga dapat diatur oleh bagian otak (korteks dan subkorteks). Pengaturan batuk oleh otak akan menghasilkan penekanan batuk dan juga batuk yang disadari. Kesadaran akan batuk memerlukan suatu proses pada korteks otak yang mengolah informasi sensori dari saluran pernapasan dan menghasilkan perilaku batuk yang bertujuan untuk membersihkan saluran pernapasan.¹⁹

Rangsangan yang sudah diolah akan dikirim kembali oleh serabut saraf eferen N.vagus, n.frenikus, n.interkostalis dan lumbaris, N.trigeminus, N.fasialis, dan N.hipoglossus menuju ke efektor yang terdiri dari otot-otot laring, trakea, bronkus, diafragma, dan otot pernapasan. Daerah efektor adalah tempat terjadinya mekanisme batuk.²⁰

3.3 Mekanisme Batuk

Refleks batuk terjadi dalam empat fase, yaitu fase iritasi, fase inspirasi, fase kompresi, dan fase ekspirasi.²⁰

1. Fase iritasi

Fase iritasi ditandai dengan terangsangnya reseptor batuk oleh berbagai jenis iritan sampai dengan penyaluran kembali rangsangan yang telah diolah di pusat batuk kepada organ efektor.²⁰

2. Fase inspirasi

Fase inspirasi dimulai pada saat terjadi abduksi aktif dari glotis sehingga glotis terbuka. Abduksi ini disebabkan oleh kontraksi dari muskulus abduktor pada kartilago aritenoid. Volume udara yang diinspirasi bervariasi jumlahnya. Pada orang dewasa, volume pada saat inspirasi berkisar antara 200 – 3500 ml di atas kapasitas residu fungsional. Volume inspirasi yang besar ini menyebabkan tekanan subglotis semakin kuat sehingga ekspirasi dapat terjadi lebih cepat dan kuat.^{20,21}

3. Fase kompresi

Fase kompresi dimulai dengan tertutupnya glotis selama 0,2 detik sehingga mengakibatkan terjebakny udara di dalam paru. Penutupan glotis yang dikombinasi dengan kontraksi muskulus dinding dada, diafragma, dan dinding abdomen menghasilkan peningkatan yang cepat dari tekanan intratorakal. Tekanan pada subglotis dapat mencapai 300 cm H₂O.^{18,20,21}

4. Fase ekspirasi

Udara bertekanan tinggi dari paru akan mendesak terbukanya glotis dan menghasilkan aliran udara ekspirasi yang kuat diiringi timbulnya suara batuk. Arus udara ekspirasi maksimal akan tercapai dalam waktu 30-50 detik setelah terbukanya glotis. Kecepatan udara yang dihasilkan pada fase ini dapat mencapai 800 km/jam. Tekanan intrapleura yang tinggi menyebabkan kompresi dinamis dan kolapsnya saluran pernapasan utama. Tekanan pada saluran pernapasan besar menurun

dengan cepat. Udara yang mengalir dengan cepat biasanya membawa benda asing yang terdapat dalam bronkus dan trakea.^{18,20,21}

Pola batuk tergantung pada tempat dan jenis rangsangan yang diterima. Rangsangan mekanis pada laring menyebabkan fase ekspirasi yang timbul dengan segera. Hal ini mungkin untuk mencegah aspirasi pada saluran pernapasan. Rangsangan pada bagian distal dari laring menyebabkan fase inspirasi yang lebih nyata.¹⁸ Mekanisme batuk membantu pengeluaran benda asing dari saluran pernapasan, baik benda asing dari luar (eksogen) maupun yang diproduksi oleh saluran pernapasan sendiri (endogen).²⁰

RINGKASAN

Partikel yang masuk ke dalam traktus trakeobronkial akan dibersihkan oleh beberapa mekanisme yang berbeda, di antaranya adalah transpor mukosiliar dan refleks batuk.

Transpor mukosiliar berfungsi menangkap partikel pada permukaan epitel jalan napas dan membersihkannya dari traktus trakeobronkial. Transpor mukosiliar akan berjalan baik bila terdapat koordinasi dari tiga elemen, yaitu *motile cilia*, *periciliary layer*, dan lapisan mukus.

Refleks batuk merupakan suatu mekanisme pertahanan untuk menjaga kebersihan saluran pernapasan pada saat transpor mukosiliar sudah tidak efektif lagi. Refleks batuk penting untuk meningkatkan pembersihan terhadap hasil sekresi dan partikel asing serta melindungi dari aspirasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Munkholm M, Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014; 34:171-7.
2. Farkas A, Szoke I. Simulation of bronchial mucociliary clearance of insoluble particles by computational fluid and particle dynamics methods. *Inhal Toxicol* 2013; 25:593-605.
3. Schans CP. Bronchial mucus transport. *Respiratory Care* 2007; 52:1150-8.
4. Tu J, Inthavong K, Ahmadi G. Computational fluid and particle dynamics in the human respiratory system. New York: Springer; 2013. p. 32-7.
5. Jardins TD. *Cardiopulmonary anatomy & physiology: essentials for respiratory care*. 5th ed. New York: Delmar Cengage Learning; 2008. p. 23-32.
6. Proud D, ed. *The pulmonary epithelium in health and disease*. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2008. p. 1-141.
7. Kaminsky DA, ed. *The netter collection of medical illustrations*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 16-27.
8. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363:2233-47.
9. Cai L. Structure and function of airway surface layer of the human lungs & mobility of probe particles in complex fluids. Dissertation. Chapel Hill: University of North Carolina; 2012.p.6-51.
10. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006; 86:245-78.
11. Satir P, Christensen ST. Overview of structure and function of mammalian cilia. *Annu Rev Physiol* 2007; 69:377-400.
12. Lindemann CB, Lesich KA. Flagellar and ciliary beating: the proven and the possible. *J Cell Sci* 2010; 123:519-28.
13. Linbo L, Shastry S, Parker SB, Houser G, Chu KK, Birket SE, et al. An autoregulatory mechanism governing mucociliary transport is sensitive to mucus load. *Am J Respir Cell Biol* 2014; 51:485-93.
14. Salathe M. Regulation of mammalian ciliary beating. *Annu Rev Physiol* 2007; 69:401-22.
15. Smith DJ, Gaffney EA, Blake JR. Modelling mucociliary clearance. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2008; 163:178-88.
16. Elgeti J, Gompper G. Emergence of metachronal waves in cilia arrays. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; 110:4470-5.
17. Rubin BK. The role of mucus in cough research. *Lung* 2010; 188 (suppl 1):69-72.
18. Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Ando F, Alfieri A, Blasio F. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012; 7:1-5.
19. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L. Anatomy and neurophysiology of cough. *CHEST Guideline and Expert Panel Report* 2014; 146:1633-48.
20. Fitriah H, Juniati SH. Peran traktus trakeo-bronkial dalam proteksi paru. *Jurnal THT-KL* 2010; 3:143-60.
21. Chernick V. Physiology of cough. In : Haddad GG, Abman SH, Chernick V, eds. *Basic mechanisms of pediatric respiratory disease* 2nd ed. Ontario: BC Deck