

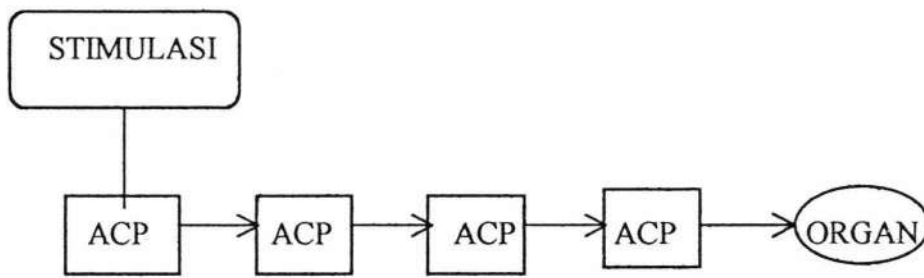
B A B 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Tradisional Akupunktur

Akupunktur merupakan suatu cara pengobatan yang memanfaatkan rangsangan pada titik akupunktur untuk mempengaruhi aliran bioenergi tubuh berdasar pada filosofi keseimbangan hubungan antara permukaan tubuh dan organ melalui sistem meridian yang spesifik.

Sistem meridian adalah jalur hubungan antara permukaan tubuh dengan organ dalam tubuh. Dalam satu meridian terdapat beberapa titik akupunktur yang dimanfaatkan sebagai pintu masuk rangsangan ke dalam meridian (Mann, 1974).



ACP = Titik Akupunktur

Gambar 2.1
Hipotesis cara kerja akupunktur tradisional

2.2 Pemanfaatan Klinis Akupunktur

Pemanfaatan klinis akupunktur disesuaikan dengan nomenklatur WHO (1984, 1991). Pada dokumen tersebut tercantum indikasi pengobatan akupunktur sebagai berikut :

- 2.2.1 Saluran nafas : berbagai radang yang ditujukan untuk mengatasi kondisi alergi dan meningkatkan daya tahan tubuh.
- 2.2.2 Mata : kelainan mata yang bersifat radang dan fungsi otot serta refraksi
- 2.2.3 Mulut : penanggulangan nyeri dalam pencabutan gigi dan peradangan
- 2.2.4 Saluran makanan dan lambung : berbagai kelainan fungsi otot, ekskresi asam lambung, nyeri dan peradangan.
- 2.2.5 Saraf, otot dan tulang : problem nyeri kelemahan dan kelumpuhan serta peradangan persendian.

Kontraindikasi dan larangan pengobatan akupunktur yaitu : penderita hamil, pemakai alat pacu jantung, penusukan jarum akupunktur dekat tumor ganas atau kulit yang mengalami peradangan.

2.3 Penelitian Akupunktur

2.3.1 Penelitian Faal Akupunktur

Penelitian akupunktur berdasarkan teori tradisional terdiri dari 2 aspek, yaitu aspek mekanisme fungsional akupunktur dan aspek meridian dan titik akupunktur (Xuetai, 1997)

Banyak studi yang menerangkan mekanisme fungsional akupunktur terutama regulasi fungsi organ tubuh, cara kerja analgesik, proses imunologik dan fungsi penyembuhan jaringan yang dicoba untuk diterangkan dengan sistem saraf, sistem neurohumoral dan neuroendokrin. Penjelasan di atas dihubungkan dengan saraf perifer, sumsum tulang belakang dan pusat-pusat di otak. Tusukan jarum dihubungkan dengan

nerotransmitter khususnya opiat endogen yang sangat populer dari mekanisme faal akupunktur.

Pada penelitian meridian yang diutamakan adalah rasa aliran rangsangan setelah tusukan pada jarum. Hal ini juga belum dapat dijelaskan secara faali. Studi histologis belum menemukan beda nyata antara titik akupunktur dengan jaringan di luar titik akupunktur.

Han (1997) mengatakan efek rangsang spesifik titik akupunktur yang tidak melalui struktur syaraf kemungkinan berasal dari transmitter humoral yang belum dapat diterangkan dengan jelas, tetapi reaksi morfofungsional organ atau jaringan yang dapat mensekresi zat nerokimia dalam akupunktur dapat dibuktikan dengan berbagai cara, baik pada hewan coba maupun relawan. Secara umum, meskipun diketahui bahwa beberapa titik akupunktur dapat meningkatkan kadar endorfin dalam darah maupun sistemik, tetapi mempunyai daerah tangkapnya berbeda, antara lain :

1. Titik usus besar no. 4, untuk daerah kepala dan leher
2. Titik perikardium no. 6, untuk daerah dada
3. Titik lambung no. 36, untuk daerah atas abdomen
4. Titik limpa no. 6, untuk daerah pelvis

Dengan demikian penggunaan titik akupunktur pun berbeda sesuai dengan kebutuhan daerah organ sasaran yang dituju, modulasi rangsangan titik akupunktur juga menentukan reaksi faal dari organ sasaran (Han dan Terrenius, 1982).

Dalam bidang Endokrinologi, Adikara (1992) dapat membuktikan adanya peningkatan kadar testosteron kelinci jantan dan kadar estrogen kelinci betina setelah mengalami stimulasi elektrik titik akupunktur spesifik di punggung.

Penelitian insulin setelah rangsangan titik akupunktur no. 49 dan 51 kelinci menunjukkan penurunan gula darah secara bermakna pada hewan coba yang sama.

Hardijanto (1994) juga memberikan kesimpulan tentang peningkatan antibodi ayam *Strain Hubbard* terhadap *New Castle Disease* setelah perangsangan laser pada titik akupunktur dekat bursa fabrikus.

Guillemin, Cohen dan Melnechuk tahun 1996 dalam Saputra, 1997 berpendapat bahwa pemberian rangsangan melalui titik-titik akupunktur tertentu akan memberi modulasi sistem imun yang diduga merupakan neromodulasi yang meliputi pembentukan interlekin sel.

Peningkatan jumlah sel T karena peningkatan *metenkefalin* yang merupakan mediator antara susunan saraf pusat dan sistem imun; substansi P yang mempunyai fungsi parasimpatis sistem imun juga peranan kelenjar pituitari dan hipotalamus anterior yang memproduksi hormon perangsang faktor kortikotropin.

Penelitian faal pada akupunktur berdasarkan fenomena morfo fungsional organ setelah rangsangan pada titik akupunktur dan jaringan yang spesifik (Han,1997) yaitu stimulasi dengan modulasi tertentu pada titik tertentu pula akan meningkatkan opioid peptida endogenus di susunan saraf pusat dan mengakibatkan terjadinya fenomena analgesik. Perubahan faal organ visera juga terjadi setelah stimulasi pada titik spesifik organ seperti sistem gastrointestinal, urinaria, genitalia, sirkulasi; dengan mengubah pola modulasi rangsangan, juga akan menimbulkan perubahan faal organ. Rangsangan titik akupunktur tertentu juga mempengaruhi sistem imun tubuh antara lain sistem humoral dan seluler pada manusia maupun hewan (Mori, 1997). Dari fenomena perubahan

fungsional organ meskipun jelas terjadi perubahan morfofungsional, tetapi jalur rangsangan fisiologisnya belum jelas dan masih diterangkan dengan berbagai teori.

2.3.2 Penelitian Ilmu Dasar Akupunktur

Penelitian Ilmu Dasar pada akupunktur banyak dilakukan berdasarkan teori meridian yaitu hubungan antara permukaan tubuh dengan organ sasaran, dan rasa yang menjalar pada hipotesis meridian tradisional berupa penyampaian rangsangan sepanjang jalur meridian menuju ke arah organ sasaran setelah rangsangan jarum di titik akupunktur (*propagation of sensations along the channels*) (Yan et al, 1997) ; yaitu dengan dihubungkan antara saraf sensoris, konduksi aktif, saraf perifer dan substansi bioaktif seperti histamin, substansi P maupun Nerokinin A.

Yikuan, 1997 juga memaparkan analisis nerobiologik untuk menerangkan teori meridian (Xianglong, 1997) yang mengatakan bahwa tidak cukup teori meridian diterangkan hanya dengan teori neral, karena itu penelitian molekuler diperlukan untuk menjelaskan perjalanan isotop dan sinar infra merah melalui jalur meridian (Saputra,1990; Darras,1992; Jingbi,1997; dan Ruiwu,1997).

Radio isotop teknesium perteknetat digunakan untuk melacak jalur meridian akupunktur dengan menyuntikkan dosis kecil isotop yang diteruskan dengan pemeriksaan di bawah kamera gamma dan SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*).

Penggunaan gelombang suara ultra dalam penelitian meridian akupunktur juga dilakukan oleh Ping Sheng et al (1997) dan Liquan et al (1997), untuk mencari korelasi antara titik akupunktur tertentu dengan organ visera.

Saputra (1998) melakukan penelitian rangsangan gelombang suara ultra pada titik akupunktur LI.1 distal digiti II tangan dan pengukuran profil tegangan listrik titik akupunktur LI.4 dekat dengan pangkal ibu jari menyebabkan peningkatan tegangan listrik.

Pengukuran PO₂ dan temperatur pada titik akupunktur dilakukan oleh Hua et al (1997), Fan et al (1997) dan oleh Cohen et al (1997). Saputra (1998) juga melakukan penelitian pengaruh temperatur pada titik akupunktur terhadap perubahan tegangan jaringan, menampakkan peningkatan profil tegangan jaringan pada titik akupunktur usus besar no. 4 di pangkal ibu jari setelah pemberian rangsangan panas 45⁰ pada titik akupunktur usus besar no. 1 di ujung jari telunjuk.

Saputra (1992) telah melakukan penelitian pendahuluan pengaruh antagonis ion kalsium (verapamil) pada profil tegangan listrik titik akupunktur hewan coba untuk menerangkan peranan ion kalsium pada sel aktif listrik pada titik akupunktur. Yi et al (1997) juga melakukan penelitian konsentrasi ion kalsium pada titik akupunktur setelah rangsangan listrik, penelitian ini diperkuat oleh Yan et al (1997) dengan peningkatan konsentrasi kalsium dalam serum setelah perangsangan beberapa titik akupunktur.

Pengaruh ion kalsium pada titik akupunktur diteliti oleh Xiuyun et al (1997) yaitu adanya peningkatan konsentrasi ion kalsium di titik akupunktur dan meridian setelah tusukan jarum. Ding Sheng et al (1997) menemukan peningkatan aktivitas sodium potasium ATP-ase pada titik akupunktur setelah rangsangan listrik pada tikus diabetes melitus akibat pemberian streptozotosin.

Saputra (1994), Adikara dan Suyanto (1997) juga melakukan penelitian tentang efek LASER terhadap titik akupunktur dengan pendekatan biofisik, pengukuran

perubahan profil tegangan listrik titik akupunktur sampai aplikasi pada penderita dan ternak.

2.4 Sifat Kelistrikan Sel

Pada hakikatnya kelistrikan terdapat di seluruh tubuh yang terdiri dari 70 % cairan dan merupakan larutan elektrolit, sehingga dapat menghantarkan impuls listrik; hantaran listrik terutama disebabkan karena adanya membran sel dan berbagai macam ion di dalam dan di luar sel. (Heinz, 1981).

	Cairan Ekstra Seluler	c_o/c_i
$[Na^+] = 15$	$[Na^+] = 145$	9.7
$[K^+] = 150$	$[K^+] = 5$.03
$[Cl^-] = 9$	$[Cl^-] = 125$	13.9
$[Misc^-] = 156$	$[Misc^-] = 30$.2
$v = -70mV$	$v = 0$	

Gambar 2.2

Konsentrasi ion pada cairan di dalam dan di luar sel (Russel, 1988)

Membran sel bersifat semi permeabel dan sangat bergantung pada kegiatan sel maupun keadaan lingkungan. Dalam keadaan istirahat konsentrasi ion natrium dan klorida di luar sel lebih besar dari pada di dalam sel. Sebaliknya konsentrasi ion kalium dan protein di dalam sel lebih besar dibandingkan dengan di luar sel.

Gambar 2.2, menunjukkan bahwa muatan listrik total (jumlah muatan negatif dan muatan positif) di dalam sel maupun di luar sel adalah netral; sedangkan konsentrasi tiap muatan listrik di dalam sel dan di luar sel berbeda. Persamaan keseimbangan ion di

luar dan di dalam membran diberikan oleh Heinz *The general flux equations* (Heinz, 1981).

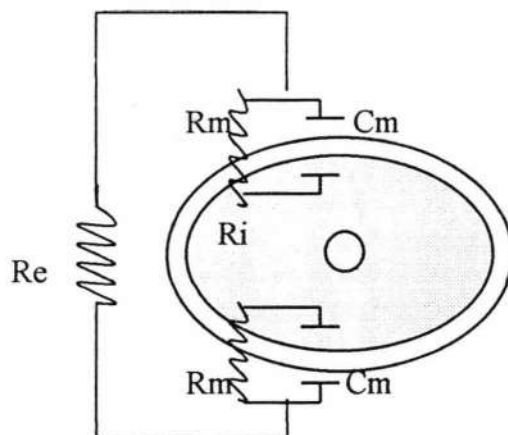
$$\frac{C_i}{C_o} = \frac{e^{-zeV_i/kT}}{e^{-zeV_o/kT}} = e^{-ze(V_i-V_o)/kT}$$

dengan

- z = valensi ion
- e = muatan elektron (coulomb, C)
- V = potensial (volt, V)
- k = konstante boltzman ($1.38 \times 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$)
- T = suhu (K)
- C_i = konsentrasi ion di dalam sel
- C_o = konsentrasi ion di luar sel

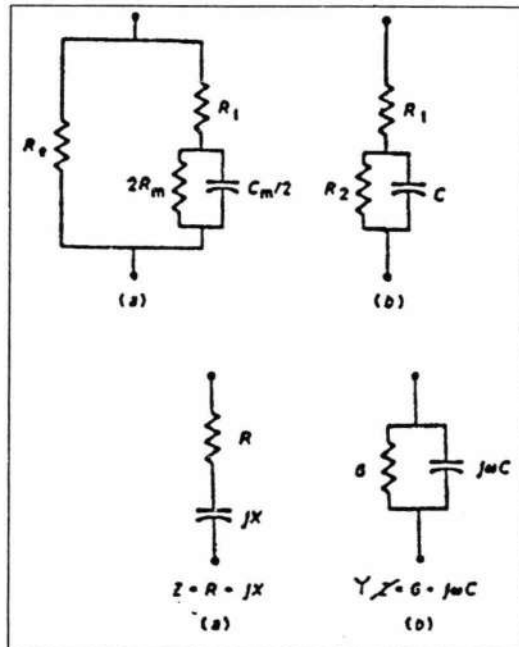
Beda konsentrasi ion di permukaan membran menyebabkan difusi ion melalui membran, sehingga menimbulkan membran potensial yang besarnya ditentukan persamaan di atas.

Model impedansi listrik sel dapat digambarkan sebagai berikut : membran yang sangat tipis dan merupakan lapisan hambatan tinggi dapat dimodelkan sebagai kapasitor (C_m) yang paralel dengan hambatan (R_m). Cairan intraseluler dapat dibuat model sebagai hambatan R_i dan cairan ekstraseluler sebagai hambatan R_e .



Gambar 2.3
Model rangkaian listrik sel (Webster, 1990)

Model pada Gambar 2.3 dapat disederhanakan menjadi 4 elemen dan selanjutnya menjadi 3 elemen seperti ditunjukkan pada Gambar 2.4



Gambar 2.4

Penyederhanaan model rangkaian listrik sel (Webster, 1990)

Model rangkaian pada Gambar 2.4 menunjukkan impedansi jaringan kompleks. Dengan asumsi bahwa sel berbentuk kubus yang mempunyai dimensi $10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$ dan dikelilingi oleh $100\mu\text{m}$ film cairan ekstraseluler dengan hambatan $100\ \Omega$, diperoleh nilai setiap komponen sebagai berikut :

$$R_m = 100\ \Omega\text{cm}^2 / 100\ \mu\text{m}^2 = 100\ \text{M}\Omega$$

$$C_m = 1\ \mu\text{F}/\text{cm}^2 \times 100\ \mu\text{m}^2 = 1 \times 10^{-18}\ \text{F}$$

$$R_i = 60\ \Omega\text{cm} \times 10\ \mu\text{m} / 100\ \mu\text{m}^2 = 60\ \text{k}\Omega$$

$$R_e = 100\ \Omega\text{cm} \times 10\ \mu\text{m} / (10\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m} \times 4) = 2500\ \Omega$$

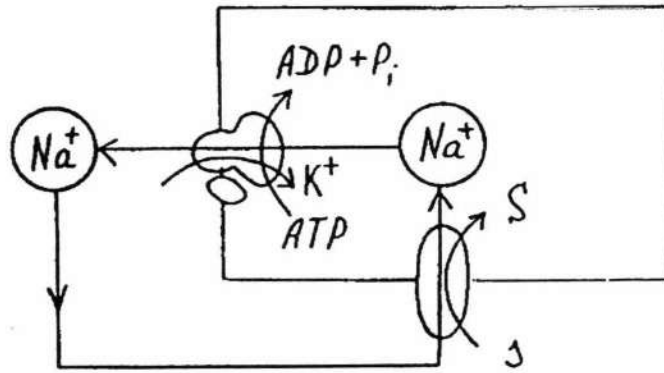
2.5 Sel Aktif Listrik

2.5.1 Sel Aktif Listrik dalam Tubuh

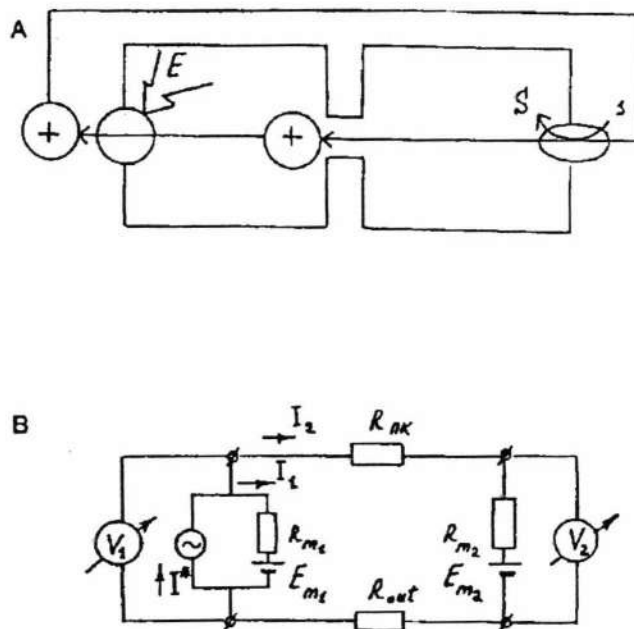
Lieberstein (1973) mengatakan bahwa dalam tubuh banyak didapatkan sel yang bereaksi lebih cepat dibandingkan dengan sekitarnya, juga mempunyai perilaku listrik yang karakteristik dan disebut sebagai sel aktif listrik. Pengertian secara elektro kimiawi adalah kondisi membran sel yang mudah terpolarisasi sehingga perubahan muatan transmembran mudah terjadi dan meningkatkan beda tegangan listrik. Sel aktif listrik mempunyai sifat sebagai reseptor atau modulator dan juga sebagai sel “pace maker”.

Sel aktif listrik lebih mudah bereaksi dengan stimulus yang relatif rendah dibanding dengan sel lainnya, dimana pembentukan energi dalam sel aktif yang mendapatkan stimulus akan menimbulkan energi potensial karena proses elektro kimiawi dalam sel (Harris, 1995).

Kumpulan sel aktif selain mempunyai karakteristik aliran cepat elektron, ternyata juga dapat dialiri materi seperti bahan radioaktif (Lieberstein, 1973). Potapova (1991) mengatakan bahwa sel dari hewan multiseluler mempunyai interkoneksi antar sel yang disebut sebagai “**jembatan antar sel**” (gap junction) pada mamalia yang menghubungkan antar sel yang berdekatan. Interaksi antar sel aktif melalui jembatan antar sel menganut prinsip kopling energi dan aliran ion; dengan materi ukuran molekul kecil seperti glukosa dapat melewati jembatan antar sel ini. Proses transportasi antar sel yang mengikuti pembentukan energi hampir selalu disertai Na^+ , K^+ - ATPase.



Gambar 2.5
Kopling energi dalam membran plasma dengan reaksi Na^+ , K^+ - ATPase (Potapova, 1991)



Gambar 2.6
Aliran ion dalam hubungannya dengan pembentukan energi antar sel (Potapova, 1991)

Pada hamster Aslanidi dan Boitsova (1991) menunjukkan bahwa kopling energi dan pompa ion Na^+ , K^+ - ATPase mampu mentransfer molekul kecil sebanyak 10^7 ion per detik antara lain ATP, fluoresein. Pada penelitian lain, yaitu kultur campuran sel

hewan coba hamster dan manusia terjadi juga transmisi yang sama sebanyak 10^7 ion per detik. Dari 2 percobaan tersebut dapat memberi gambaran adanya kopling energi antar sel lewat jembatan antar sel yang merupakan karakteristik evolusi sistem multi seluler yang mempunyai transpor aktif independen.

Hubungan antar sel aktif tersebut juga dapat mengalirkan hasil metabolik yang heterogen dan juga ion lain H^+ , Ca^{2+} dan c-AMP. Pendekatan secara elektro fisiologis pada jembatan antar sel aktif dengan metode mikro spektral menjelaskan adanya kemungkinan lewatnya zat warna dan isotop pelacak melalui jembatan antar sel tersebut. Orlov (1991) menemukan adanya jembatan antar sel fusi dengan ukuran diameter 60-65 nm dan tebal 20 - 25 nm

2.5.2 Titik Akupunktur sebagai Sel Aktif Listrik

Titik akupunktur yang diduga pada fasia otot dan pembuktiannya secara anatomi mikroskopis belum diketahui perbedaannya dengan sel lain. Pendekatan biofisik dan biomolekuler dengan dasar penelitian Kedokteran Nuklir, serta profil kelistrikan membuktikan eksistensi titik akupunktur tersebut (Saputra, 1997). Pemberian bahan radioaktif teknesium perteknetat menampakkan migrasi isotop yang berbeda dengan daerah kontrol merupakan salah satu fenomena karakteristik dari titik akupunktur.

Dari penelitian dengan pendekatan biomolekuler dan biofisik telah diketahui bahwa titik akupunktur terdiri dari kumpulan sel yang relatif lebih mudah berubah pola kelistrikannya dengan pemberian rangsangan yang relatif minimal sedangkan area di luar titik akupunktur belum berubah.

Chen (1996) sukses menata sebuah model respon elektrik dari titik akupunktur antara lain konduksi elektrik, polarisasi seluler dan regulasi ion, yang secara umum dikatakan bahwa dalam titik akupunktur terjadi perubahan energi kimia menjadi energi listrik. Distribusi energi interseluler menyebabkan perubahan potensial sel aktif lainnya disebut sebagai bioinformasi dalam titik dan meridian akupunktur.

2.6 Peranan Ion Kalsium Dalam Sel

2.6.1 Transportasi ion kalsium melalui membran sel.

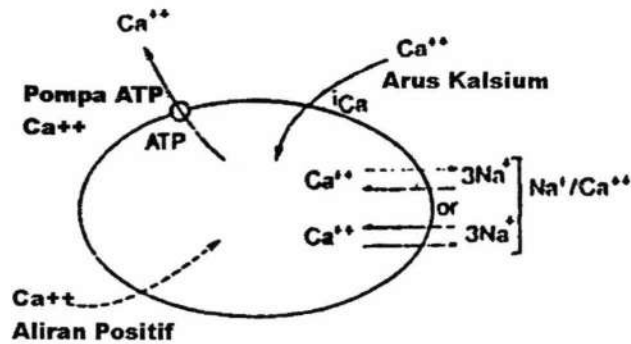
Konsentrasi ion kalsium bebas di luar sel kurang lebih 10.000 kali lebih banyak dibandingkan dengan di dalam sel ; peranan ion kalsium dalam sel diketahui sebagai mediator kimiawi untuk fungsi fisiologis sel (Carafoli dan Longoni, 1986). Mekanisme ion kalsium sel terutama pada membran untuk melakukan regulasi kalsium sitosolik yang meliputi :

I. Influks kalsium

- a. aliran ion kalsium secara elektrik
- b. mekanisme pertukaran ion natrium dan kalsium
- c. masuknya ion kalsium secara pasif ke dalam sel.

II. Efluks kalsium

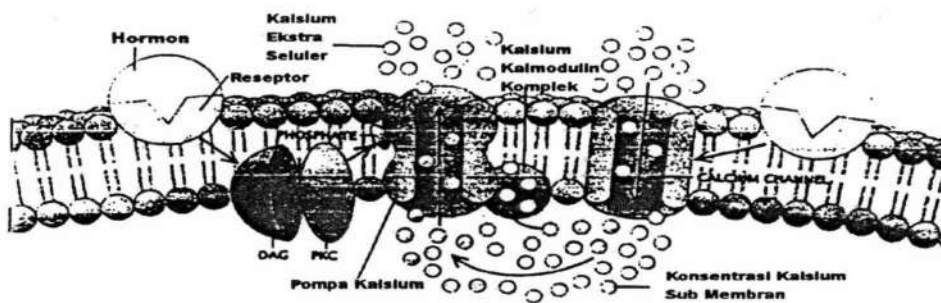
- a. melalui pertukaran ion natrium dan kalsium
- b. transpor aktif dengan ATP yang disebut sebagai pompa kalsium



Gambar 2.7

Skematik kemungkinan ion kalsium melalui membran sel (Opie, 1989)

Keluarnya ion kalsium melalui membran yang tidak permeabel membuktikan adanya proses pompa aktif untuk melawan konsentrasi ion kalsium di luar sel (Rasmussen, 1989). Bila ada stimuli di luar sel yang akan menimbulkan peningkatan mediator kimiawi asetilkoline dan pintu kalsium akan membuka untuk masuknya ion kalsium ke dalam sel, atau sekresi ion kalsium dari sarkoplasmik retikulum. Peningkatan konsentrasi ion kalsium dalam sel akan menimbulkan ikatan dengan protein dan membentuk kalsium protein kompleks yang berinteraksi dengan protein lain dalam fungsi sel.



Gambar 2.8

Regulasi kalsium melalui membran sel (Rasmussen, 1989)

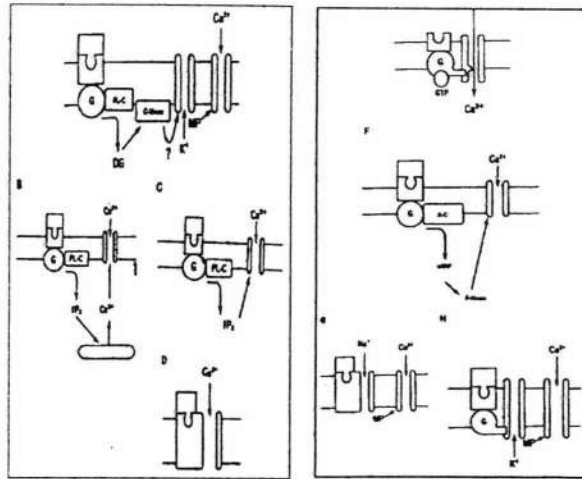
Siklik AMP (c-AMP) mengatur mekanisme sitosolik untuk sekresi ion kalsium dalam sel, dengan konsentrasi ion kalsium dalam plasma juga mengalir produksi c-AMP sedangkan enzim yang mengatur regulasi c-AMP dan konsentrasi ion kalsium dalam plasma adalah protein - kinase.

Protein kinase merupakan katalisis grup fosfat dengan protein yang disebut sebagai ATPase. Dasar molekuler ini merupakan kemampuan plasma untuk melakukan pompa kalsium, dengan efisiensi pompa tergantung pada peristiwa forforilasi aktivasi ion kalsium dengan protein kinase, yang disebut sebagai protein kinase C (Rassmusen, 1989).

Pelepasan ion kalsium dari kalsisom dan migrasi protein kinase C dari sitosol ke dalam membran merupakan respon awal sel terhadap hantaran rangsang ekstra seluler. Ion kalsium sebagai regulator aktivitas sel karena secara umum stimulus dari luar sel diterima oleh reseptor pada membran yang dilengkapi oleh protein G. Protein G melanjutkan informasi dari reseptor pada molekul efektor yang disebut sebagai mediator kedua (*second messenger*) dalam sel yaitu ion kalsium (Kojima, 1990).

Reseptor ion kalsium ada 2 macam, yaitu :

- a Tidak berhubungan dengan fosfolipase C antara lain aktivasi reseptor oleh agonis, regulasi oleh protein G, regulasi oleh mediator kedua dan regulasi oleh potensial membran.
- b Bergantung pada aktivitas fosfolipase C, menyebabkan pelepasan ion kalsium dari tempat bukan mitokondria, dan mekanisme ini melalui sistem pintu kalsium spesifik pada membran.



Gambar 2.9

Regulasi ion kalsium pada membran sel (Iyegar & Brinbaumer, 1990)

2.6.2 Pertukaran ion sodiium dan kalsium dalam sel

Peranan pertukaran ion sodiium dan kalsium dalam sel terjadi terutama pada sel otot jantung, sel otot bergaris dan sel otot polos (Hidalgo et al, 1991).

Proses pertukaran ion sodiium dan kalsium ini lebih dominan terjadi pada otot jantung karena termasuk sel aktif, terutama dalam pengaturan keseimbangan ion kalsium dalam aktivitas sel untuk kontraksi. Dengan cara imunohistokimia dapat ditampakkkan bahwa pertukaran ion sodiium dan kalsium ini sangat berpengaruh pada proses Na^+ , K^+ -ATPase dipermukaan membran sel dan mempengaruhi proses transportasi antar sel (Potapova, 1991).

Aktivitas permukaan ion sodiium dan kalsium melalui membran sel sangat menentukan kelistrikan sel dan berhubungan dengan kondisi ion potasium di dalam maupun di luar sel (Hidalgo et al, 1991). Oleh karena itu gangguan transportasi ion kalsium melalui membran sel juga berpengaruh pada transportasi sodiium dan potasium melalui membran sel.

2.6.3 Peranan ion kalsium dalam kelistrikan sel

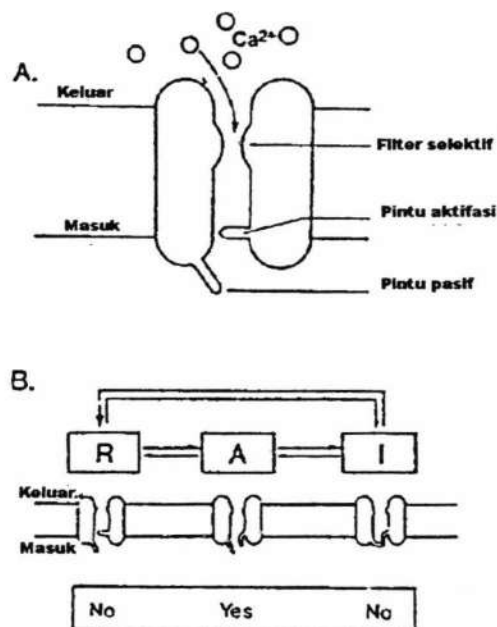
Seperti sudah diketahui bahwa konsentrasi ion kalsium dalam sel keadaannya rendah, yaitu 3×10^{-7} M dibanding dengan luar sel yaitu $1,5^{-2} \times 10^{-3}$ M sehingga sebagian besar ion kalsium berdifusi ke dalam sel (Opie, 1989).

Membran sel relatif tidak permeabel terhadap ion kalsium sehingga masuknya ion kalsium ke dalam sel hanya kalau pintu pada membran sel membuka (Rassmusen, 1989). Sedangkan pintu kalsium pada membran sangat selektif membuka dan menutup menurut model Hodgkin – Huxley (Opie, 1989), terdapat 2 kondisi yang disebut sebagai kontrol pintu kalsium yaitu tegangan membran dan waktu.

Sedangkan pengaturan pintu tersebut terdiri dari :

1. pintu tidak aktif (f) yang selalu terbuka pada tegangan membran waktu istirahat
2. pintu aktif (d) selalu tertutup pada tegangan membran waktu istirahat.

A = pintu aktif – membuka
 B = kondisi istirahat
 I = pintu tidak aktif - menutup

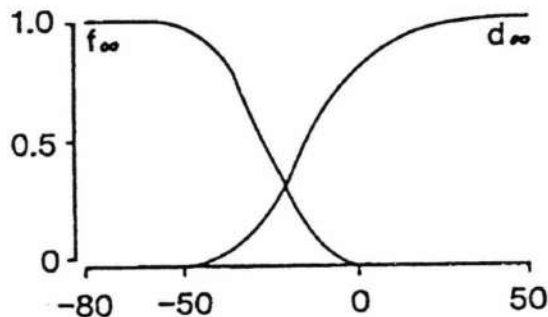


Gambar 2.10

Pintu kalsium pada membran sel sesuai model Hodgkin – Huxley (Opie 1989)

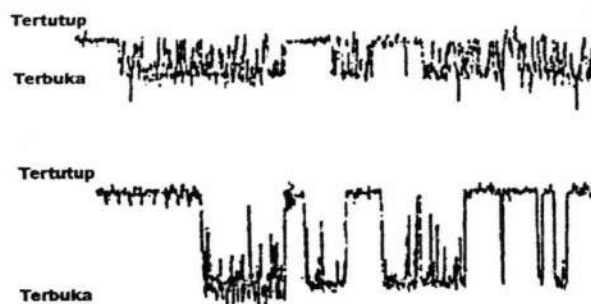
Untuk ion kalsium dapat masuk pintu yang sedang membuka dan potensial membran dengan cepat berubah menjadi positif, maka kedua pintu (f dan d) membuka. Mekanisme ini disebut sebagai ketergantungan pada potensial (*voltage dependent*) yang mengakibatkan 2 hal, yaitu :

- a. pintu d membuka dengan cepat menimbulkan aktivasi ion kalsium
- b. pintu f menutup dengan lambat, menimbulkan tidak aktifnya pintu dan arus ion kalsium berhenti.



Gambar 2.11
Mekanisme membukanya pintu ion kalsium (Opie, 1989)

Pintu ion kalsium mulai aktif kurang lebih pada tegangan 50mV



Gambar 2.12
Hubungan fungsi potensial membran sel dengan arus ion kalsium dan mekanisme buka/tutup pintu ion kalsium (Opie, 1989)

Hantaran rangsang ion kalsium dalam sel antara lain berasal dari mitokondria untuk metabolisme energi (Mc Cormack & Denton, 1994). Fungsi peningkatan konsentrasi ion kalsium sitosolik antara lain untuk menjaga produksi energi, yaitu ATP untuk metabolisme dan respirasi sel. Sedangkan gambaran peningkatan kalsium sitosolik ke dalam mitokondria meningkatkan aktivitas enzim dihidrogenase dalam rangkaian oksidasi fosforilase.

Regulasi enzim dehidrogenase oleh ion kalsium didapat pada golongan vertebrata termasuk manusia dan tidak didapat pada golongan invertebrata.

2.6.4 Macam pintu ion kalsium

Pintu kalsium sangat selektif terhadap arus ion kalsium sehingga berfungsi sebagai filter, yaitu terbuka pada saat depolarisasi potensial membran dan mulai menutup saat membran tidak aktif dari membran (Opie, 1989 & Cheung, 1986). Kondisi di atas disebut sebagai pintu yang tergantung pada potensial membran *voltage gated*. Ada 4 macam dari pintu kalsium, yaitu L, T, N dan P yang memberi karakteristik elektro fisiologik dan farmakologik.

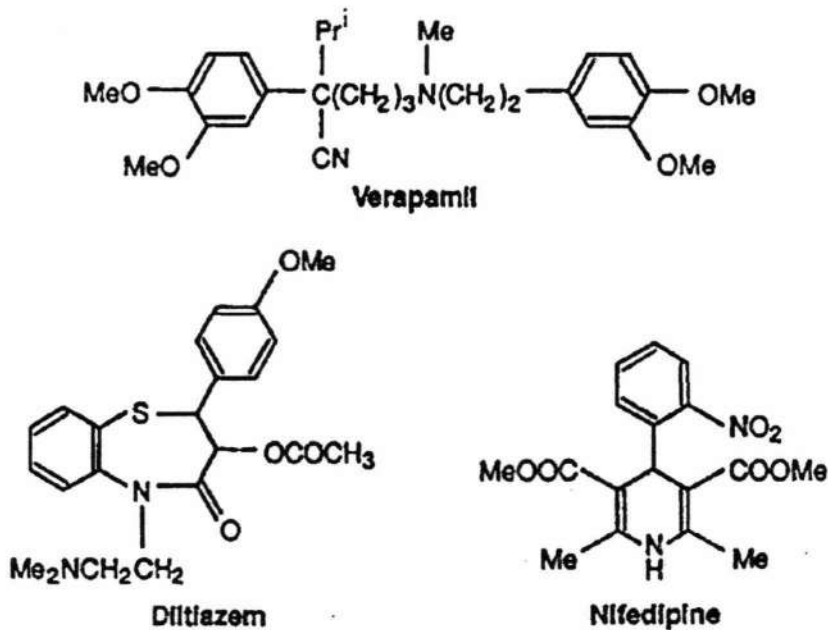
Pintu kalsium tipe L berfungsi untuk gerakan lambat disebut juga pintu kalsium konvensional, dapat bereaksi terhadap zat antagonis kalsium dan fungsinya meningkat karena pengaruh katekolamin (Opie, 1989). Pintu kalsium merupakan reseptor farmakologik dan mempunyai sifat (Epstein, 1992) :

- a tempat spesifik untuk tujuan aktifator dan antagonis
- b berhubungan dengan pengaturan ikatan protein dan nukleotida guanin
- c regulasi pengaruh homolog dan heterolog

- d alterasi fungsi dan ekspresi pada kondisi sakit
- e tempat ikatan pasangan untuk permeabilitas

2.6.5 Verapamil sebagai antagonis ion kalsium

Ada beberapa antagonis ion kalsium pada sel yang mempunyai efek menahan mobilisasi ion kalsium dan melakukan kontrol terhadap masuknya ion kalsium dalam sel antara lain verapamil.



Gambar 2.13
Bentuk molekul verapamil (Epstein, 1992)

Verapamil mempunyai kerja karakteristik terhadap reseptor farmakologik antara lain (Opie, 1989).

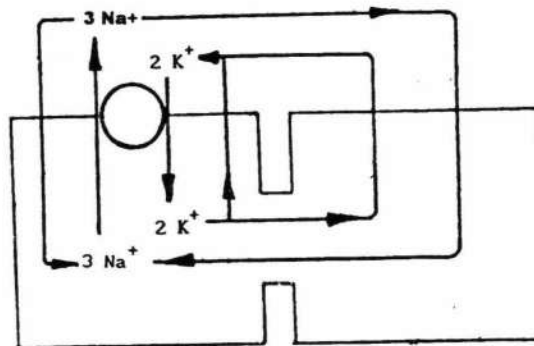
- a spesifik antagonis untuk regulasi pintu yang bergantung pada potensial membran semua jaringan
- b modulasi kalmodulin dan regulasi kalsium dalam sel

- c. regulasi tidak langsung pada reseptor beta adrenergik
- d. ikatan spesifik pada bagian dalam pintu kalsium tipe L
- e. dapat menahan arus cepat aliran ion Natrium

2.6.6 Permiabilitas ion antar sel

Gerakan elektro kimia pada ion anorganik menyertai produksi energi dalam sel melalui hubungan antar sel yang disebut sebagai jembatan antar sel yang permiabel.

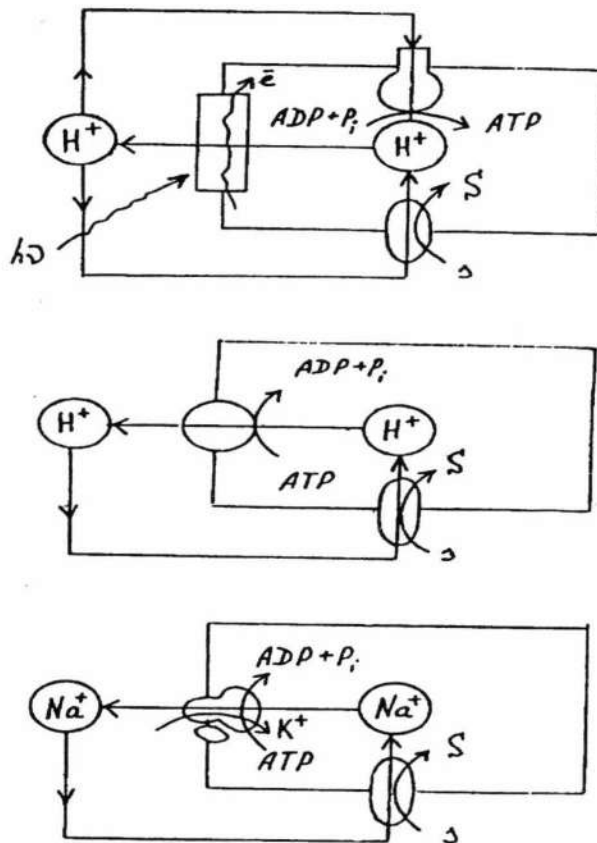
Gerakan ion antar sel melalui jembatan antar sel ini menyebabkan terjadinya keseimbangan osmotik ion dan diterangkan melalui model Boyle dan Conway (Aslanidi dan Boitsova, 1991) pada ion K^+ , Na^+ dan Cl^- antara lain $Na^+ - K^+$ ATPase dimulai dari hidroksi ATP dan menunjang konsentrasi ion menembus membran.



Gambar 2.14
Model Boyle dan Conway pada permiabilitas ion antar sel
(Aslanidi dan Boitsova, 1991)

Potensial membran sangat berpengaruh pada pembentukan energi dalam sel dan tidak bergantung pada koefisien kopleng ataupun aktivitas pompa dinding sel. Sedangkan pembentukan jembatan antar sel pada potensial membran yang berbeda menyebabkan juga kondisi depolarisasi dan hiperpolarisasi. Proses transpor interkoneksi

dalam sel, elektroforosis membran dan metabolisme energetik dapat ditemukan pada semua bentuk sel.



Gambar 2.15

Skema siklus kopling energi dalam membran (Potapova,1991)

Bahan-bahan kimia juga dapat masuk antar sel dan dibuktikan dalam eksperimen menginjeksikan zat warna fluoresin dan sekaligus mengukur potensial sel. Kopling energi antar sel dengan sistem aliran ion atau materi melalui jembatan antar sel merupakan evolusi dari sistem interseluler yang independen dari transpor aktif. Kopling energi melalui jembatan antar sel merupakan proses dasar pembentukan energi dan dapat dilakukan estimasi kuantitatif terutama pada ion kalsium dan hidrogen (lihat tabel 2.1)

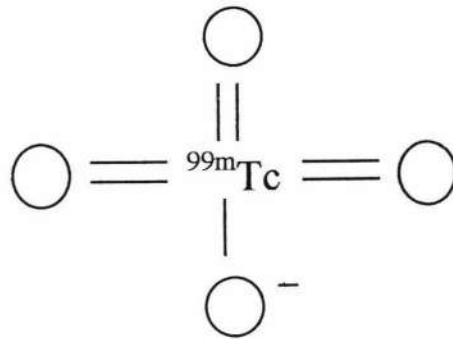
Tabel 2.1 Parameter dari membran plasma dan gambaran antar sel pada sistem multi seluler (Potapova, 1991)

	Cyanobacteria	Fungi	Animals
Tipe membran plasma	Kopling energi	Non-kopling energi	Non kopling energi
Sistem transpor aktif	Rantai fotosintesis	H ⁺ -ATPase	Na ⁺ , K ⁺ , ATPase
Ion yang aktif ditranspor	H ⁺	H ⁺	3Na ⁺ : 2K ⁺
Struktur PJ	Mikroplamadesma	Lubang septor	<i>Gap junction</i>
Jumlah jalur tunggal pada PJ	50-200	1	sampai 10 ⁴
Daerah kontrol hidrofilik antara sel (μm^2)	0,0004 – 0,015	0,030 – 0,060	0,001 – 0,030
Dimensi sel tunggal, μm	2 x 5	15 x 100	10 x 30
Tipe hantaran listrik	Dimensi tunggal	Dua dimensi dengan cabang cabang	Dua (atau)tiga dimensi
Ruang hantaran konstan, λ , μm	600 – 800	600 – 800	40 – 2500
Kecepatan fluorensi menyebar ke sistem ($\mu\text{m/s}$)	1,0 – 3,0	1,0 – 2,0	0,07 – 1,5

2.7 Isotop Teknesium Perteknetat (ITP)

2.7.1 Bentuk molekuler ITP

ITP (Isotop Teknesium Perteknetat) berasal dari molibdenum bersifat oksidan lemah bervaleksi 7, volume 42 \AA^3 dengan konfigurasi kimia panjang ikatan Tc = 0 adalah 1,68 - 1,71 \AA , rerata 1,70 \AA panjang ikatan Tc - 0 adalah 2,01- 2,03 \AA rerata 2.02 \AA (Bandoli et al, 1981; Freeman, 1984 ; Schwochau, 1983).



Gambar 2.16
Rumus bangun isotop teknesium perteknetat

Satu tangan O merupakan pengikat lemah yang mudah terikat dengan protein secara longgar. ITP dalam bentuk metastabil hasil pirahan. Mo^{99m} tersedia berikatan sodium (Baldas dan Bonnyman, 1985).

2.7.2 Pemanfaatan ITP (Melnik, 1987 dan Saputra, 1994)

Keuntungan pemanfaatan ITP adalah :

- non invasif, sangat sensitif dan paparan radiasi terhadap petugas maupun penderita sangat rendah
- dapat dipakai pemeriksaan dinamik maupun statik dan dapat berupa studi morfologis maupun fungsional
- dapat dipakai secara kualitatif maupun kuantitatif
- waktu paruh cukup pendek yaitu 6 jam dan energi yang dimiliki 140 KeV untuk visualisasi eksternal yang optimal
- memancarkan sinar gamma murni

f mempunyai sifat fisik yang sesuai dengan tujuan pemeriksaan dan memenuhi persyaratan farmasitikal seperti bebas kontaminasi, baik kimia pirogen maupun biologik, tidak toksis dan relatif murah.

Oleh karenanya pemanfaatan teknesium perteknetat sebagai pelacak dalam bidang diagnostik cukup luas. Pada penelitian akupunktur dengan ITP tanpa label dengan jalan menyuntikkan dosis kecil dalam titik akupunktur, dan gambaran yang terjadi setelah suntikan diamati di bawah SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*) saat dinamik

2.7.3 Transpor ITP Seluler

Bila ITP disuntikkan dengan dosis kecil pada jaringan dan memasuki ruang interstitial, maka terjadi difusi ke dalam ruang intraseluler melalui membran mengikuti

hukum Fick. : $\text{Rate of diffusion} = K (C_1 - C_2) - KC_r$

K = konstante difusi, yang tergantung pada :

- koefisien difusi pelacak radiasi
- luas permukaan membran
- ketebalan membran

$C_1 - C_2 =$ konsentrasi isotop di luar dan di dalam membran

Farmakokinetik non linier yang di deskripsi oleh Sweenberg, Conklin (1988) sangat tergantung pada proses enzimatis proses karier dan disebut sebagai biotransformasi.

Dalam hal ini kehadiran ITP dalam cairan ekstra selular akan terjadi reaksi



Produk kompleks bermuatan positif lemah dan dapat memasuki ruang intra seluler menembus membran sel, mengubah polarisasi dinding sel. Oleh karena itu proses elektro kimia setelah isotop kompleks masuk dalam sel terjadi perubahan muatan sel dan menimbulkan proses energi dalam sel

2.8 Hantaran Rangsang dari Titik Akupunktur

Titik akupunktur pada jaringan permukaan tubuh dalam terminologi tradisional terdapat dalam jalur meridian yang menghubungkan organ secara spesifik (Plumer, 1980). Menurut Nakatani, Voll dan Motoyama diambil dari (Jingyu et al, 1990) ternyata titik akupunktur mempunyai sifat listrik “hambatan rendah dan tegangan tinggi” dengan pola tegangan listrik pada manusia antara -25mV sampai -350mV, pada orang sehat -150mV sampai -250mV (Ionescu et al, 1987).

Hambatan listrik titik akupunktur lebih rendah dari pada jaringan sekitarnya dihubungkan oleh Schimell dengan aliran ion melalui stratum korneum ke lapisan dermis disadur dari (Tiller, 1987).

Owen 1986, mempunyai konsep tentang rangsangan pada titik akupunktur diteruskan secara mekanis dan kimiawi melalui serabut saraf dan memberi informasi tentang sekresi mediator kimia antara lain prostaglandin, substansi P dan substansi aktif lain (Lester, 1977).

Nakatani (1950) dalam Jingyu et al (1990) menamakan titik akupunktur sebagai “Low Resistance Point” dan jalur meridian sebagai “Low Resistance Line” dengan pengukuran hambatan kulit dibanding jaringan sekitarnya, dan dikatakan bahwa “gap junction” merupakan salah satu bentuk hubungan antar sel yang dapat dilalui ion,

molekul kecil termasuk nukleotida, vitamin dan metabolik lain. Hal yang dikemukakan Nakatani di atas, mendekati hipotesis meridian untuk menerangkan fenomena rangsangan melalui titik akupunktur dan memenuhi salah satu sifat meridian yaitu hambatan listrik lebih rendah dari jaringan sekitar.

Menurut Kanai, Haeno, Sakamoto (1987) distribusi cairan sangat penting untuk menentukan kondisi fisiologis jaringan hidup impedansi listrik dapat ditunjukkan dengan parameter intra dan ekstra selular membuat hambatan 380 - 400 Ω , yaitu hambatan akan menurun bila terjadi peningkatan volume cairan dari sel. Tentu hal ini bila dipadukan dengan pembakaran dari rantai respirasi dengan menghasilkan H₂O dan elektron, membuat kondisi sel yang mempunyai konsentrasi elektron tinggi dan hambatan menjadi rendah memungkinkan terjadinya aliran elektron dari sel-sel aktif tersebut.

Hubungan antar sel yang ditampakkan oleh peneliti Farquar dan Palade mempunyai panjang $\pm 250 \text{ \AA}$ dan lebar $\pm 30 \text{ \AA}$ disebut sebagai desmosom (dalam Andrew, 1978) dengan pengecatan fluoresen ternyata dapat dilalui oleh molekul lebih 1000 dalton secara aktif, antara lain ion, beberapa macam hidrat arang, asam amino, nukleotida, vitamin, steroid, dan permeabilitasnya diatur oleh keseimbangan ion kalsium dan magnesium.

Transpor aktif partikel termasuk ATP juga dapat dilakukan melalui saluran kecil yang disebut tubulin untuk menyampaikan rangsangan melalui pelepasan energi (Allen, 1987).

Potapova (1991), menyatakan bahwa jembatan antar sel pada binatang merupakan struktur pentalaminar dengan lebar variatif antara 25nm sampai 200-300 nm.

Sehingga dapat dilewati oleh gelembung berukuran 100 -250nm. Penelitian titik dan meridian akupunktur juga dilakukan dengan teknologi Kedokteran Nuklir melalui “penyuntikan isotop teknesium” pada titik akupunktur dilanjutkan dengan pelacakan di bawah kamera gamma (Saputra, 1991; Vernejoul, 1991).

Migrasi isotop dari titik akupunktur melalui jalur spesifik menuju organ menampakkan gambaran karakteristik yang tidak sesuai dengan pembuluh darah, getah bening, maupun saraf dan diduga sebagai fenomena transpor aktif melalui jembatan antar sel, tentunya karena teknesium perteknetat adalah isotop yang mempunyai molekul relatif kecil, mudah berikatan langsung dengan protein dan mudah masuk dalam sel (Rayuda, 1980).

Larson (1990), mempunyai konsep tentang dasar penyampaian rangsang akupunktur melalui jaringan ikat yang secara nyata terdapat pada semua jaringan tubuh terutama dalam otot. Sel jaringan ikat mempunyai protoplasma yang berupa jeli dan bersifat sebagai kristal *piezo electric* dan secara biofisik dapat saling berkomunikasi antar sel untuk menyampaikan informasi dalam bentuk energi.

Wirya (1988) dan Chen (1996) menerangkan bahwa mekanisme penyampaian rangsang dari titik akupunktur yang disebut sebagai pusat aktif secara mekanisme bio kuantum, yaitu energi bio listrik pada membran sel karena adanya ion sodium dan ion kalium yang mengadakan transpor aktif dan berpolarisasi 2 kutub, kemudian dilanjutkan secara berurutan dan beresonansi pada sel aktif lain yang merupakan suatu jalur fungsional dalam tubuh.

Seperti telah diketahui bahwa konsep umum mekanisme transpor aktif proton dan elektron adalah proses rantai respirasi mitokondria dengan terjadi reaksi reduksi

oksidasi *ubiquinone - reductase* dan *cytochrome C* yang menghasilkan beda potensial dari membran sel lebih dari satu volt akan menimbulkan konservasi energi dari sel (Link, 1992).

Cosic dan Fang, 1998 mengatakan dengan teknik pemeriksaan RRM (*Resonant Recognition Model*) berdasar pada MRT (*Molecular Recognition Theory*) lintasan elektron pada protein spesifik aktif dalam sel dapat dihitung kecepatannya dan menurut kecepatannya 8×10^5 m/detik serta Ciblis dan Cosic, 1998 disebut massa eksiton biomolekul. Dengan teknik RRM diketahui dasar korelasi antara spektrum asam amino dalam aktivitas biologik spesifik yaitu sebagai potensial interaksi elektron-ion, dengan frekuensi karakteristik RRM sebagai interaksi fungsi biologis. Dari penelitian terdahulu masih ada kemungkinan penelitian rangkaian protein aktif spesifik dalam titik akupunktur

Gong (1983) melakukan penelitian bahwa rangsangan dengan suntikan zat pewarna pada titik akupunktur yang terdapat pada mata kaki sebelah dalam janin pos mortem dapat memasuki sistem getah bening kaki sebelah dalam. Penelitian serupa dilakukan oleh Cao et al (1987) dengan rangsangan titik akupunktur yang serupa selama 30 menit pada 54 kelinci dan terjadi perubahan morfofungsi kelenjar getah bening popliteal disertai peningkatan jumlah limfosit terutama limfosit T.

Edelman (1989) mendiskripsikan *topobiology* yaitu interaksi penempatan organ-organ tubuh pada pembentukan embrio melalui 3 macam substrat, yaitu : CAM (*Cell Adhesion Molecules*); CJM (*Cell Journeying Molecules*); SAM (*Substrat Adhesion Molecules*) yang merupakan *morphoregulatory molecules* dalam distribusi pembentukan organ melalui migrasi secara geometrik pada mesenkhim untuk konversi ke lapisan



epitel. Proses koordinasi morfogenesis embrio yang berupa gerakan sel, pembedahan sel mempunyai pola tertentu dan memberi model yang pada masa mendatang berupa *chemical signal*.

Perkembangan diferensiasi interaksi antara entoderm dan ektoderm jaringan embrional ke jaringan *mature* menghasilkan protein spesifik dalam jaringan. Gen memberi kode untuk pembentukan protein tersebut, dan hal ini disebut sebagai hipotesis morforegulator yang merupakan dasar hubungan antara berbagai jaringan dalam organ.

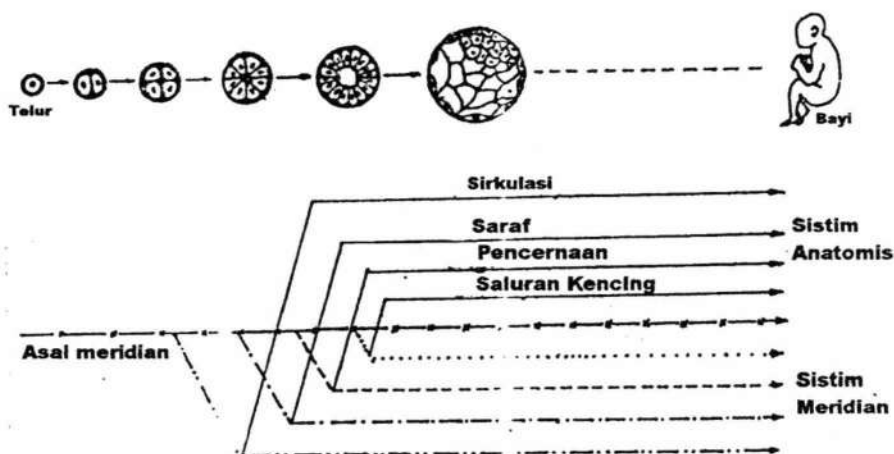
McGinnis dan Kuziora (1994) mengatakan bahwa homogen pada invertebrata dan hoksgen pada vertebrata mempunyai peranan yang sangat penting dalam pembentukan desain tubuh embrio, antara lain pembentukan abdomen, toraks dan letak organ-organ dalam tubuh yang merupakan poros kepala dan ekor. Penelitian membuktikan bahwa protein hoks A7 mengatur letak kepala dan leher, hoks B6 mengatur ekstremitas pada tepi daerah toraks. Secara hipotesis akupunktur tradisional dengan studi Kedokteran Nuklir membuktikan adanya hubungan ekstremitas antara organ tubuh dalam abdomen maupun toraks, maka dapat difikirkan tentang hipotesis dan penelitian morforegulator dari Edelman (1989) dan Mc Ginnis, Kuziora (1994) dengan prediksi bahwa sel-sel dalam titik dan meridian akupunktur adalah sisa atau bekas perjalanan migrasi sel calon organ dalam stadium embrional, sehingga mempunyai perilaku yang spesifik dan berinteraksi dengan organ target.

Nüsslein (1996) menegaskan bahwa morfogenesis embrional terdapat 3 sinyal molekul mengatur poros kepala sampai ekor dan masing-masing mempunyai kreasi pada tipe morfogenetik.

- Sinyal 1 : mengatur perkembangan bagian anterior sel-sel telur mulai kepala sampai toraks
- Sinyal 2 : mengatur perkembangan bagian abdomen
- Sinyal 3 : mengatur bagian posterior sel telur

Ketiga sinyal berasal dari protein yang disebut bikoid RNA sebagai morfogen dan pembentukan aksis kepala sampai ekor membentuk segmentasi embrio yang pada beberapa spesies masih tampak jelas. Gradasi protein yang membuat sinyal membentuk suatu jalur informasi biologi yang diatur oleh mRNA yaitu : Spinal bicoid RNA : membentuk bicoid untuk jalur anterior, Spinal oskar RNA : membentuk nanos untuk jalur posterior, Spinal torso RNA : membentuk protein yang sampai saat ini tidak diketahui untuk jalur termal

Hal yang terdahulu disebut sebagai model informasi dan komunikasi primitif dalam embriogenesis yang sangat mungkin dipertahankan sampai makhluk hidup dewasa menjadi model “meridian” (Chen, 1996).



Gambar 2.17
Hipotesis Chen Tentang Perkembangan Sistem Meridian (Chen, 1996)

2.9 Akupunktur Veteriner

Akupunktur pada hewan mempunyai sejarah yang sangat erat dengan akupunktur pada manusia, karena dimulai dari kuda yang juga erat dengan kehidupan manusia sebagai hewan transportasi (Jaggar, 1992) dan terminologi sistem meridian/titik akupunktur dianalogikan dengan manusia tetapi tidak sama letaknya meskipun dasar fenomena empiriknya sama.

Prinsip penyusunan terminologi akupunktur veteriner adalah sebagai berikut (Chuan 1987).

- a. Nilai ambang batas kepekaan terhadap nyeri
- b. Fungsi regulasi terhadap organ visera termasuk endokrin, insulin dan mediator
- c. Hubungan pengendalian antibodi dan anti inflamasi
- d. Hubungan dengan terapi spesifik terhadap penyakit

Pada pengamatan pakar akupunktur Cina tahun 16 - 11 SM, ternyata semua hewan seperti, kuda, sapi, babi, unta, domba, anjing dan kucing mempunyai susunan pemetaan meridian dan titik akupunktur yang hampir sama dan mulai tersebar praktisi akupunktur veteriner keluar dari Cina sampai ke Eropa dan Amerika. Mulai tahun 70-an secara intensif dibentuk organisasi akupunktur veteriner untuk mamalia yang tidak sama seperti manusia, tetapi cukup mudah diajarkan karena didasari patokan-patokan anatomis. Oleh karena pertimbangan penelitian akupunktur pada manusia banyak keterbatasannya, maka penggunaan hewan coba pada saat ini yang dipakai adalah kelinci, tikus dan marmut.