

SEKRESI, RESINTESIS PROTEIN DAN KOMPOSISI SALIVA

DIDIN ERMA INDAHYANI
FKG UNIVERSITAS JEMBER

Glandula saliva

- Terdiri dari unit-unit secretori yang multipel dihubungkan ke rongga mulut oleh sistem duktus
- Masing-masing unit terdiri dari sekelompok sel yaitu sel asinar, intercalated duct, striated duct dan duktus ekskresi utama, berfungsi untuk sekresi dan modifikasi sekresi
- Dua tipe sel nonsecretori yang lain dalam sel asinar yaitu sel myoepitel dan sel syaraf, berfungsi untuk pergerakan saliva dari asini ke duktus. Sel syaraf berfungsi untuk memberikan stimulasi pada proses sekresi saliva

Tipe sel asinar

Sel sekretori saliva (sel asinar) ada 3

1. Sel serous, menghasilkan produk yang hampir seluruhnya protein (parotis)
2. Sel mukous menghasilkan produk yang jumlah proteinnya sedikit tetapi kandungan karbohidratnya banyak (sub lingualis)
3. Sel-sel serous, tetapi menghasilkan karbohidrat, disebut seromukous (sub mandibularis)
4. Sekresi dari glandula kecil lainnya kebanyakan mukus

Struktur dasar

Sel serous

1. besar, nukleusnya bulat terletak di tengah sel
2. Banyak dijumpai secretory granular
3. Daerah intranuklearnya basofilik dan ditutupi oleh rough endoplasmic reticulum (RER)
4. Golgi aparatus terletak mendekati nukleus, kadang-kadang disembunyikan oleh secretory granula yang jumlahnya banyak
5. Tepi lateralnya tidak jelas oleh karena ada digitasi dengan mikrovili dalam space interselular lateral
6. Sel-sel serous mensekresi faktor-faktor antimikroba

Sel mucous

bervariasi, tergantung dari tahap siklus sekretori

a. Sel yang dalam keadaan kosong

- nukleus meluas dan terletak di tengah sel
- RER dan golgi kompleks membesar bila mempersiapkan untuk sintesis dan mengepak saliva yang baru
- Sel ini dapat dikelirukan dengan sel serous

b. Matur

- Sel mucous tidak distimulasi, penuh mengandung secretory granula
- Bentuk kolumnar, 2/3 apikal terlihat kosong

c. Resting mucous cell

- Flat, nampak padat, RER terletak mendekati nukleus

Sel asinar mucous mensekresi musin terutama yang menyerupai jel, sehingga berfungsi untuk lubrikasi, dll

Intercalated duct

- Saluran untuk sekresi dari asinar ke rongga mulut.
- Panjangnya bervariasi tergantung glandulanya
- Kemungkinan juga bergabung dengan intercalated duct yang lain dari acini
- Terdiri dari sel epitel kolumnar dan kuboidal, sedikit struktur yang berfungsi untuk transport elektrolit (kandungan elektrolit, mungkin tidak berasal dari saluran ini)
- Sel epitel sering mengandung granula zimogen, (berperan pada komposisi makromolekul)

Striated duct

- Terdiri dari lapisan tunggal epitel kolumnar yang panjang, ada sejumlah mitokondria, sehingga konsisten dengan fungsi transport elektrolit
- Terlihat aktif untuk resorpsi sodium

Excretory duct

- Striated duct yang berperan untuk saluran ekskresi
- Terdiri dari sel epitel kolumnar stratified, biasanya ketebalannya 2 sel
- Ada mitokondria, tetapi sel basal seperti yang terdapat di dalam sel striated duct tidak ditemukan
- Meresorpsi sodium dan potasium, dalam jumlah sedikit dibandingkan striated duct
- Saluran ekskresi utama di dalam glandula parotis, submandibula dan sublingualis mayor disebut Stensen's, Wharton's dan Bartholin's ducts

Myoepithelial cell

- Mengkerut /kontraksi, bila ada stimulus dari substansi yang menyebabkan otot polos berkontraksi
- Fungsinya untuk menyempitkan sel acini, menguatkan akumulasi cairan dari lumen asinar dalam sistem duktus, sehingga memfasilitasi pergerakan sekresi saliva dari asini ke kavitas mulut
- Mempunyai alpha-adrenergik receptor

Innervasi glandula saliva

Inisiasi terjadinya sekresi:

- Neural
- Hormonal
- Stimulus (rasa, penciuman melalui gustatory receptor dalam rongga mulut)

Sekresi saliva

1. Fase protein

- Sintesis protein di poliribosom
- Di transfer dalam kavitas sisterna rough endoplasmic retikulum (RER)
- Berdifusi ke bagian transisional RER
- Ke vesikel golgi yang kecil atau sakula (membrannya mengandung glikosil transferase)
- Terjadi kondensasi
- Membentuk mature granula zimogen, yang terdapat pada regio apikal asinar
- Granula zimogen mengandung protein juga kalsium yang berikatan dengan protein
- Selama proses transport salivary secretory protein mengalami glikosilasi dan sulfasi
- Protein akan mengikuti satu dari dua jalur ke lingkungan luar

Dua jalur yang membawa saliva keluar yaitu

a. constitutive (vesicular) pathway

- disebut juga protein non granula, protein di angkut dalam vesikel kecil yang berasal dari trans-golgi network
- protein yang dikeluarkan sedikit, terjadi secara konstan, tidak memerlukan aktivasi oleh neurotransmitter
- bila mobilisasi kalsium rendah dan ada stimulasi syaraf simpatik menimbulkan peningkatan transport vesikule
- protein yang tidak di simpan meninggalkan vesikula-vesikula kecil golgi dan di angkut ke permukaan sel.

b. regulated (storage granule pathway)

- Disebut juga dengan protein granula
- Sejumlah kecil dilepaskan dari immature secretion granula atau karena terjadinya fusi dari secretion granula
- Stimuli dari beta-adrenoreceptor mengaktifkan jalur regulatory utama, sehingga terjadi pelepasan granula dengan cepat
- Granula zimogen melepaskan kandungannya dari sel asini ke dalam lumen dengan proses exositosis

- Jika glandula saliva tidak distimulasi dalam waktu yang lama (puasa 48 jam), granula zimogen akan dirusak
- Destruksi terjadi melalui berfusnya dengan lisosom, kandungannya akan dilepas di basal atau membran lateral sel dan difagosit oleh makrofag

Mekanisme sintesis glikoprotein

- Sintesis protein di kavitas sisterne RER, diantar ke regio golgi,
- Dilakukan modifikasi dengan menambahkan karbohidrat membentuk glikoprotein dengan ikatan kovalen
- Dengan demikian akan terkumpul glikoprotein yang menghasilkan mukous.

2. Fase cairan

- Air mengalir melalui dan diantara sel-sel asinar untuk merespon gradien osmotik yang timbulkan oleh transport NaCl melalui epitel
- Air menyeberangi sel asinar melalui specific water chanel yang disebut dengan aquaporin
- Peningkatan kalsium intraseluler, menstimulasi 5 aquaporin dari sitoplasma ke membran plasma luminal

Resintesis protein

- Sekresi saliva diikuti dengan sintesis protein baru untuk memenuhi suplay protein granula
- Resintesis diatur oleh stimulasi neurotransmitter
- B-adrenoreceptor agonist isoproterenol meningkatkan uptake asam amino dan sintesis protein dalam sel asinar
- Isoproterenol menstimulasi sintesis DNA dan proliferasi sel asinar
- Kalsium dan cholimimetik menghambat sekresi dan sintesis protein dalam sel asinar
- Stimulasi refleksi syaraf pada glandula selama mastikasi, memperkuat fase sintesis pembentukan protein baru

Komposisi saliva

1. Protein saliva

- Campuran protein, untuk memulai pencernaan makanan dan mencegah jaringan mulut dari infeksi mikroba dan virus
 - amilase
 - cystatine
 - sIgA
 - lysosim, lactoferrin, peroksidase, merusak dinding sel bakteri
 - staterin dan protein yang kaya prolin, menyebabkan remineralisasi enamel dan meminimalisasi endapan kalsium fosfat dalam duktus

2. faktor-faktor pertumbuhan

- Vascular endothelial growth factors, ada di sel asinar glandula parotis dan sub mandibula, sebagai pemicu terjadi wound healing dalam rongga mulut
- Faktor-faktor pertumbuhan untuk proliferasi sel T dan B
- Epidermal growth factor dan transforming growth factor alpha, meningkatkan proliferasi fibroblas dan angiogenesis
- Sitokin proinflamatori, IL-1 β dan IL-6 disimpan dalam salivary secretory granules
- Komponen regulasi neuroendocrine dalam glandula submandibula, bisa terlihat adanya otomatis modulation produksi saliva, bila terjadi luka dan proses penyembuhan

2. Elektrolit

- Elektrolit utama yaitu sodium, potasium, klorida, kalsium fosfat, bikarbonat
- Elektrolit minor yaitu florida, thiocyanate, magnesium, sulfat, iodin, konsentrasinya $< 1\text{mM}$.
- Dalam duktus, saliva berubah menjadi hypotonik, karena sel duktus aktif dalam reabsorpsi sodium, kemudian terjadi reabsorpsi ion klorida secara pasif dan ada sekresi aktif bikarbonat dan potasium, serta air

- Sodium, potasium dan klorida

flow rendah menyebabkan saliva mempunyai kesempatan berkontak dengan sel duktus menjadi lama, sehingga reabsorpsi sodium dan klorida tinggi, akibatnya kandungannya rendah dalam saliva, sedangkan potasium tinggi

- Kalsium dan fosfor

konsentrasi kalsium di glandula submandibula lebih tinggi, daripada dalam parotis, sedangkan fosfat anorganik dalam parotis lebih tinggi daripada di submandibula, keduanya akan menurun dengan adanya stimulasi

protein saliva lebih efektif dalam mengikat kalsium dibandingkan plasma. Pada pH yang rendah ikatan protein dengan kalsium berkurang, karena ikatan kalsium pada protein terjadi pada gugus karboksil, pH yang rendah menyebabkan karboksil tidak mampu mengikat kalsium

kelompok amino bebas dalam asam amino, bermuatan positif, sehingga akan secara aktif mengikat fosfat, sehingga membentuk HPO_4^- , pH yang rendah menyebabkan terjadinya protonasi, sehingga menjadi H_2PO_4^- yang menurunkan ikatan fosfat.

Bentuk kalsium fosfat dalam saliva sebagai kompleks anorganik yaitu CaHPO_4^0 dan CaHCO_3^+

- Bikarbonat

flow saliva meningkatkan bikarbonat dalam glandula parotis dan submandibula, mengakibatkan peningkatan pH

pH saliva parotis istirahat : 5,5, yang distimulasi 7,4

pH saliva submandibula istirahat : 6,4, meningkat 7,1 bila distimulasi

Pagi pH lebih rendah dibandingkan sore hari, setelah makan pH lebih tinggi setelah makan

Mekanisme sekresi elektrolit

- Hasil sekresi asinar (dari stimulasi neural) mengandung protein, glikoprotein, dan musin yang osmolalitasnya sama dengan atau sangat mendekati plasma (sedikit hypotonik)
- Konsentrasi ion-ion sebagian besar berasal proses transpor
- Hasil sekresi asini banyak mengandung sodium dan klorit, potasium, bikarbonat, kalsium dan ion lain dalam konsentrasi yang rendah
- Protein yang ditemukan dalam saliva, berikatan dengan kalsium, dilepaskan dari zymogen granule

- Dalam Intercalated duct, saliva mempunyai komposisi ionik dan osmolalitas yang sama dengan plasma
- Striated dan excretory duct, menyebabkan konsentrasi sodium dan klorid menurun, sedangkan potasium meningkat
- Dengan adanya penurunan tersebut menyebabkan saliva bersifat hypotonik, khususnya bila flownya rendah
- Pada flow yang tinggi rata-rata konsentrasi bikarbonat dalam saliva 2x lebih besar daripada di plasma
- Ion sodium dihilangkan dari sekresi asinar utama melalui proses aktif dan pasif

Kapasitas bufer saliva

Kapasitas buffer saliva yaitu kemampuan saliva untuk menetralisasi asam yang diproduksi oleh bakteri

- lebih penting dari sifat asam saliva itu sendiri
- Yang mempengaruhi kapasitas bufer adalah protein, fosfat, urea, amonia, dan konsentrasi pasangan asam basa, karbonat, asam-bikarbonat
- Pada glandula saliva minor kandungan fosfat dan bikarbonatnya rendah, oleh karena itu kapasitas bufernya lebih rendah

Faktor-faktor yang mempengaruhi komposisi saliva

1. Flow rate

- Selama tidur flow rate saliva adalah nol (parotis), sub mandibula, sedikit sekali
- Bila tidak mengunyah atau makan, flow saliva 0,03 – 0,05 ml/menit/glandula
- Bila ada stimulasi, flow rate bervariasi
- Musim mempengaruhi flow rate saliva, pada musim panas, flow saliva akan menurun, dan meningkat lagi pada musim dingin terutama glandula parotis, dikaitkan dengan dehidrasi
- Posisi tubuh, flow saliva yang paling tinggi pada posisi berdiri (100%), duduk (60%), berbaring (25%), ini semua dikaitkan dengan penurunan tekanan darah
- Perokok, mempunyai flow rate lebih tinggi
- Ruangan yang terang menyebabkan flow rate lebih tinggi dibandingkan tempat yang gelap
- Rasa (masam paling tinggi meningkatkan flow rate)
- penciuman

2. Tipe glandula

- Masing-masing glandula mempunyai jumlah maupun kandungan yang berbeda
- Sekresi parotis, 50% dari total whole saliva yang distimulasi, yang tidak distimulasi 33%

3. Diet

- Efek lokal dan sistemik
- Makanan yang memerlukan pengunyahan dan juga mempunyai rasa yang cukup tinggi, menyebabkan peningkatan flow saliva dan perubahan pada komposisi saliva
- Secara sistemik, kandungan makanan dari diet mempengaruhi komposisi saliva karena adanya perubahan konsentrasi komponen plasma

4. Genetik

5. umur, sek dan spesies

- Flow rate anak-anak dan dewasa muda lebih tinggi, 25% pada umur dewasa volume glandula parotis hilang