

PERANAN EKSKRESI AMMONIA OLEH GINJAL DALAM PENGATURAN KESEIMBANGAN ASAM-BASA TUBUH¹⁾

Oleh: Hartono

Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

PENDAHULUAN

Ammonia- (NH_3) termasuk senyawa *Non-Protein Nitrogen* (NPN), yang merupakan salah satu hasil akhir pemecahan protein di dalam tubuh, dan dikeluarkan lewat urine dalam bentuk garam ammonium. Hasil akhir lain pemecahan protein yang mengandung nitrogen adalah ureum, asam urat, kreatinin dan senyawa nitrogen lain. Urea dan kreatinin, dengan sifat-sifatnya yang khusus, biasa dipakai untuk mengukur fungsi ginjal, dengan mengukur urea dan *clearance* kreatinin.

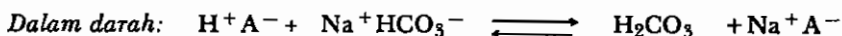
Berlainan dengan senyawa nitrogen lain, ekskresi ammonia mempunyai peranan tersendiri dalam ikut mengatur keseimbangan asam-basa tubuh. Peranan ini tidak dimiliki oleh senyawa-senyawa nitrogen lain, meskipun dalam keadaan normal kadar ammonium dalam urine relatif kecil, hanya 2,5 — 4,5% dari nitrogen total (Kleiner *et al.*, 1962).

TABEL 1. — Pengeluaran urine dan NPN dalam 24 jam pada berbagai tingkat diet protein (Harper, 1973).

| Yang Diukur | Tingkat Diet Protein | | |
|---------------------------|----------------------|---------|--------|
| | Biasa | Tinggi | Rendah |
| Volume urine | 1260 ml | 1550 ml | 960 ml |
| Titer asiditas (ml 0,1 N) | 284 ml | 655 ml | 160 ml |
| Nitrogen total | 13,2 g | 23,28 g | 4,2 g |
| Nitrogen urea | 11,36 g | 20,45 g | 2,9 g |
| Nitrogen ammonia | 0,40 g | 0,82 g | 0,17 g |
| Nitrogen kreatinin | 0,61 g | 0,64 g | 0,60 g |
| Nitrogen asam urat | 0,21 g | 0,30 g | 0,11 g |
| Nitrogen lain-lain | 0,62 g | 1,07 g | 0,52 g |

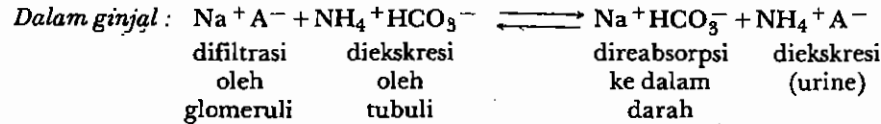
PENGATURAN MILIEU INTERNA

Peranan ginjal adalah mengatur *milieu* interna, terutama bersama-sama paru. Contoh kerja sama misalnya pada adanya asam-asam di dalam darah sebagai berikut (Kleiner *et al.*, 1962).



1) Dibacakan pada Pertemuan Ilmiah Preklinik ke-V Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada tanggal 7-8-1976.

H₂CO₃ dikeluarkan lewat paru-paru dalam bentuk H₂O dan CO₂. Penggantian dari NaHCO₃ yang hilang terjadi di ginjal sebagai berikut:



Pengaturan *milieu* interna oleh ginjal melalui 4 kejadian (Harper, 1973), yaitu:

1. Filtrasi plasma oleh glomeruli.
2. Reabsorpsi selektif senyawa-senyawa untuk mempertahankan *milieu* interna oleh sel tubuli.
3. Sekresi senyawa-senyawa dari darah yang ditambahkan ke dalam urine oleh sel tubuli.
4. Pertukaran ion hidrogen (H⁺) dan penghasilan ammonia oleh sel tubuli untuk reabsorpsi basa *fixed*.

Mengenai kejadian ke 4, yaitu pertukaran ion hidrogen dan penghasilan ammonia dengan jalan sebagai berikut (Harper, 1973):

1. Pada tubulus proximalis, berupa pertukaran ion hidrogen dan ion natrium, di mana ion H⁺ disekresi oleh sel tubulus, sedang ion natrium berasal dari lumen tubulus. Ion Na⁺ selanjutnya masuk ke dalam darah, diikuti pembentukan bikarbonat segar (Lihat SKEMA 1).
2. Pada tubulus distalis, kecuali ada kejadian seperti di atas, di dalam lumen tubulus distalis banyak terdapat *buffer fosfat*, yaitu Na₂HPO₄. Di sini terjadi pertukaran antara H⁺ dan Na⁺ diikuti pembentukan bikarbonat segar. Dengan demikian di dalam lumen tubuli terbentuk NaH₂PO₄, yang menyebabkan urine menjadi lebih asam (Lihat SKEMA 1).
3. Cara ketiga dalam pembuangan H⁺ dan penyerapan Na⁺ kembali ialah dengan pembentukan ammonia oleh sel tubuli. Ammonia dengan H⁺ membentuk ion ammonium (NH₄⁺) yang akan menggantikan Na⁺, diikuti pembentukan ion bikarbonat segar. Garam ammonium yang terjadi diekskresi lewat urine.

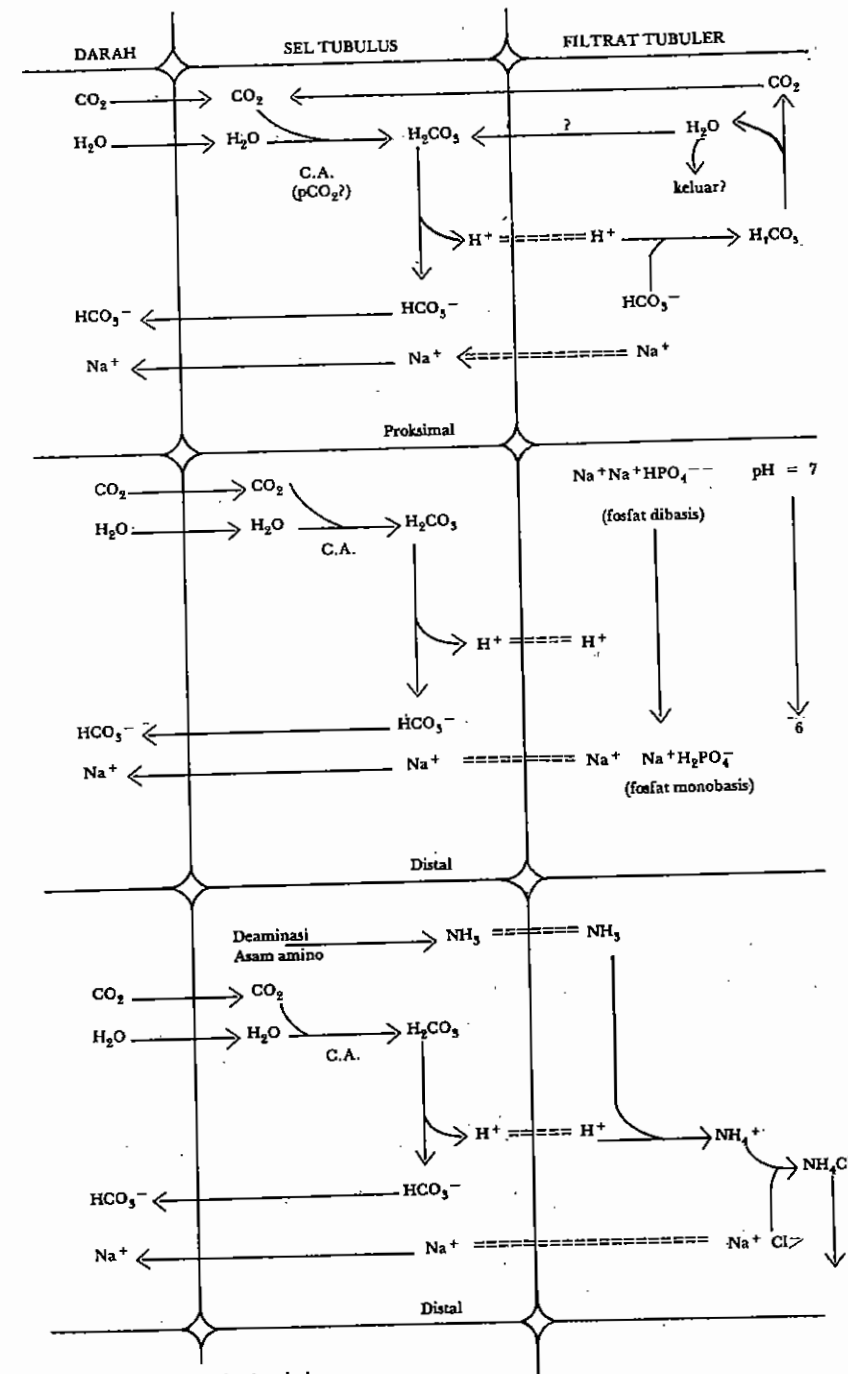
Maksimum pengeluaran H⁺ bebas hanya mencapai pH urine 4,5, sehingga pada pH tersebut sekresi H⁺ akan terhenti. Seperti pada SKEMA di atas, di sini ada 3 cara pokok agar H⁺ tetap dapat disekresi, yaitu dengan jalan mereaksikan H⁺ tadi dengan (Ganong, 1973):

1. ion HCO₃ membentuk CO₂ dan H₂O.
2. ion HPO₄ membentuk H₂PO₄⁻.
3. ammonia membentuk ion ammonium (NH₄⁺).

EKSKRESI AMMONIA

Tidak seperti NPN yang lain, ammonia yang dikeluarkan ke dalam lumen tubuh berasal langsung dari deaminasi asam amino di dalam sel tubuli dan bukan berasal dari ammonia (NH₃) darah, dengan adanya beberapa bukti di antaranya:

SKEMA 1. — Sekresi ion H⁺ dan sekresi ammonia (Harper, 1973)

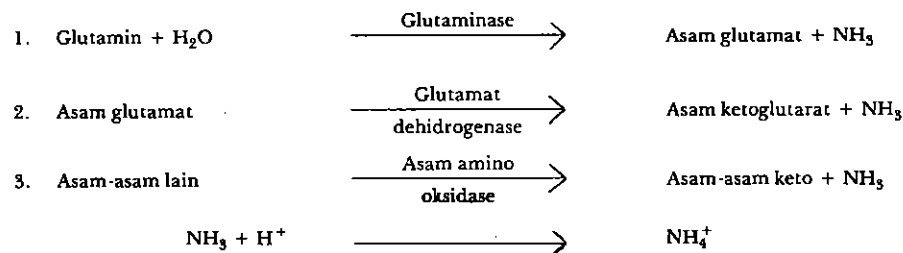


Keterangan: C. A.: Carbonic anhydrase.

1. Pemberian garam ammonium yang dapat dioksidasi di dalam tubuh, misalnya asetat ammonium atau laktat ammonium. Di dalam darah asetat dan laktat dioksidasi dan dibebaskan ammonia (NH_3). Di sini tidak ada perubahan ekskresi ammonia dalam urine. Ternyata ammonia tersebut diubah menjadi urea dan diekskresi dalam bentuk urea ini.
2. Hepatektomi menyebabkan kenaikan kadar ammonia dalam darah, karena sebagian tersebar ammonia tidak dapat diubah menjadi urea, tetapi jumlah ammonia di dalam urine tetap. Ini menunjukkan bahwa ammonia dalam urine tidak berasal dari ammonia darah.
3. Darah vena renalis lebih banyak mengandung garam-garam ammonium dibanding dengan bagian lain. Ini menunjukkan bahwa ginjal membuat ammonia. Sebagian ammonia berdifusi ke dalam darah vena dan sebagian diekskresi lewat urine secara berbanding terbalik (Wardener, 1969).
4. Dengan pemberian ammonia radioisotop ternyata didapatkan urea radioisotop di dalam urine, sedangkan dengan pemberian urea radioisotop didapatkan urea radioisotop dalam urine. Jadi ammonia urine bukan berasal dari ammonia darah maupun dari urea (Kleiner *et al.*, 1962).

Ammonia dibentuk dan diekskresi oleh sel-sel tubuli distales (Harper, 1973; Kleiner *et al.*, 1962). Mungkin juga oleh sel-sel tubuli proximales dan tubuli collectivi (West *et al.*, 1961; Ganong, 1973; Wardener, 1969). Ammonia ini berasal dari deaminasi asam-asam amino, terutama deaminasi glutamin menjadi asam glutamat oleh enzima glutaminase, sebanyak 60% dari seluruh ammonia di dalam urine. Sisanya berasal dari deaminasi asam-asam amino yang lain.

SKEMA 2. — Pemberian ammonia oleh sel tubuli ginjal (Ganong, 1973)



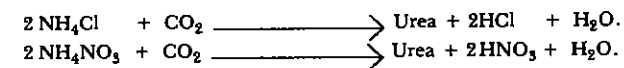
NH_3 merupakan basa lemah yang tidak bermuatan, larut dalam lemak, sehingga mudah berdifusi dari sel tubulus ke dalam lumen tubulus, kemudian bergabung dengan H^+ , yang juga disekresi oleh sel tubulus, membentuk ion ammonium (NH_4^+). Ion ammonium ini relatif tidak larut di dalam lemak, sehingga tidak dapat masuk lagi ke dalam sel-sel tubuli. Ion-ion NH_4^+ ini terutama akan menggantikan Na^+ , juga K^+ dan Ca^{++} , sehingga terjadi reabsorpsi basa *fixed* yang penting sebagai *buffer* dalam darah.

Pembentukan ion NH_4^+ tergantung dari ekskresi NH_3 dan sekresi H^+ . Ekskresi NH_3 sendiri tergantung dari sekresi H^+ , karena apabila sekresi H^+ turun, maka NH_4^+ yang terbentuk akan turun, sehingga terjadi akumulasi

NH_3 di dalam lumen tubuli. Akumulasi NH_3 ini akan menghambat difusi NH_3 ke dalam lumen tubuli selanjutnya.

Semua kejadian yang menaikkan sekresi H^+ akan menaikkan ekskresi NH_3 , misalnya pada asidosis. Pada asidosis (kecuali *renal tubular acidosis*), sekresi H^+ akan naik, sehingga ekskresi NH_3 juga naik.

Dapat pula diperlihatkan dengan pemberian garam ammonium yang tidak dapat dioksidasi di dalam tubuh, misalnya NH_4Cl atau NH_4NO_3 . Di sini NH_3 yang dibebaskan akan diubah menjadi urea dan akan dibebaskan pula HCl atau HNO_3 di dalam darah.



Bila basa *fixed* darah tidak cukup untuk menetralkan asam yang dibebaskan, maka pengeluaran NaCl atau KCl/NaNO_3 atau KNO_3 akan menyebabkan kekurangan basa *fixed* di dalam tubuh. Untuk mereabsorpsi kembali basa *fixed* ini, maka pertukaran ion H^+ dan ekskresi NH_3 lebih aktif.

Ekskresi NH_3 juga naik dengan adanya asam-asam yang lain di dalam darah, misalnya fosfat-fosfat (dari metabolisme fosfolipid) dan sulfat-sulfat (dari metabolisme protein). Pembentukan NH_3 juga dipacu oleh adanya penurunan kadar NH_3 di dalam sel, dan defisiensi kalium (K) karena asidosis intraseluler.

Dalam keadaan normal, ekskresi NH_4^+ dan H^+ bebas kira-kira sama, masing-masing 20 — 30 mEq/hari. Keduanya dapat naik apabila dibutuhkan, misalnya pada ketosis diabetes. Pada ketosis diabetes yang lama, ekskresi NH_4^+ akan lebih besar dari pada ion H^+ bebas. NH_4^+ dapat mencapai 400 mEq/hari, sedangkan ion H^+ bebas hanya dapat mencapai 70 — 100 mEq/hari. Pada keadaan asidosis diabetes yang lama dan berat, ekskresi ammonia dapat mencapai 10 g/hari.

Pembentukan NH_3 , yang lebih banyak pada asidosis, mungkin disebabkan karena pemacuan enzima glutaminase. Kenaikan NH_3 ini terjadi setelah 3 — 5 hari dan berlangsung lama, serta tidak tergantung dari pH urine maupun pH plasma yang telah mendekati normal (Cantarow, 1962; Ganong, 1973). Mekanisme pemacuan enzima glutaminase sendiri belum diketahui.

Pembentukan ammonia (NH_3) dihambat oleh kenaikan kadar NH_3 di dalam sel. Pada asidosis respiratoir, pCO_2 darah yang melebihi 60 mm Hg menyebabkan toksis, dan menghambat pembentukan NH_3 (Everet, 1948; Wardener, 1969). Kenaikan K di dalam sel akan menaikkan sekresi K dalam tubulus distalis, sehingga sekresi ion H^+ berkurang (kompetisi), menyebabkan ekskresi NH_3 juga berkurang. Kenaikan sintesa ureum ternyata juga menurunkan ekskresi NH_3 .

Ekskresi NH_3 berbanding terbalik dengan pH urine (kecuali pada asidosis kronis), dengan perkataan lain ekskresi NH_3 akan turun dengan turunnya sekresi ion H^+ . Pada alkalosis di mana sekresi ion H^+ turun sampai nol, maka

ekskresi NH_3 juga turun sampai nol, sehingga pada alkalosis, kation-kation akan dibebaskan ke luar. Pemberian acetazolamide (suatu *carbonic anhydrase inhibitor*) pada binatang dengan asidosis berat, menyebabkan urine yang tadinya asam menjadi relatif alkalis. Ternyata NH_4^+ yang diekskresi turun dengan nyata.

Pengukuran kapasitas sel tubuli untuk mengekskresikan ion H^+ dan NH_4^+ adalah dengan jalan mengukur responsi pemberian NH_4Cl per oral. Senyawa ini akan diubah menjadi urea dan dibebaskan HCl . Penambahan ion H^+ cairan ekstraseluler cenderung menyebabkan asidosis. Untuk kompensasi, ginjal cenderung mengekskresikan ion H^+ lebih banyak, baik sebagai asam yang dapat dititrasi maupun yang bergabung dengan ammonia. *Test* semacam ini tidak boleh dilakukan pada asidosis berat.

NH_4Cl ini dapat diberikan dalam dosis tunggal atau dosis terbagi dalam beberapa hari. Bila keadaan ginjal baik, akan terjadi kenaikan sekresi ion H^+ baik sebagai asam yang dapat dititrasi maupun sebagai ammonium.

Jumlah titer asiditas dan kadar ammonium di dalam urine merupakan ukuran kemampuan ginjal untuk mengekskresi ion hidrogen (H^+).

KESIMPULAN

Telah dibicarakan tentang peranan ekskresi ammonia oleh ginjal dalam pengaturan keseimbangan asam-basa tubuh. Telah dibicarakan tentang perbedaan antara ammonia dengan senyawa *non-protein nitrogen* (NPN) lain-lain di dalam urine. Diuraikan tentang asal ammonia di dalam urine, mekanisme pembentukannya serta hal-hal yang mempengaruhi ekskresi ammonia di dalam urine. Akhirnya telah dijelaskan tentang pengukuran kapasitas sel tubuli untuk mengekskresi ion H^+ dan NH_4^+ .

KEPUSTAKAAN

- Cantarow, A., & Schepartz, B. 1962 *Biochemistry*, 3rd. ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London.
- Everet, Mark R. 1946 *Medical Biochemistry*, 2nd ed. Paul B. Hoeber, Inc., London.
- Ganong, W.F. 1973 *Review of Medical Physiology*, 6th ed. Lange Medical Publication, Los Altos, California.
- Harper, H.A. 1973 *Review of Physiological Chemistry*. Lange Medical Publication, Los Altos, California.
- Kleiner, S.I., & Orten, M.J. 1962 *Biochemistry*, 6th ed. C.V. Mosby Company, St. Louis.
- Wardener, H.F. de 1969 *The Kidney: An Outline of Normal and Abnormal Structure and Function*, 3rd ed. ELBS Book Society and J. & A. Churchill Ltd., London.
- West, E.S., & Tood, W.R. 1961 *Textbook of Biochemistry*, 3rd ed. MacMillan Company, New York.