

MINI REVIEW: PATOFISIOLOGI ACUTE MOUNTAIN SICKNESS

Muhammad Orri Baskoro

Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas
Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: *Acute mountain sickness* (AMS) adalah kelainan neurologis yang biasanya menyerang pendaki gunung yang berada di ketinggian akibat hipoksia kronis pada tekanan parsial oksigen rendah. Walaupun seringkali bersifat *self-limiting*, AMS dapat menyebabkan edema pulmonal dan serebral yang dapat bersifat fatal. Popularitas pendakian gunung yang meningkat dan mudahnya akses beberapa tahun terakhir menyebabkan peningkatan jumlah pendaki yang berisiko mengalami bahaya AMS.

Pembahasan: Rendahnya tekanan oksigen pada ketinggian akan memicu 4 mekanisme refleks: respons ventilasi hipoksia, respons ventilasi hiperkapnia, vasodilatasi pembuluh otak terhadap hipoksia, dan vasokonstriksi pembuluh darah otak terhadap hipokapnia. Kejadian ini akan memicu pembengkakan astrosit dan aktivasi sistem trigeminovaskular sehingga menyebabkan gejala neurologis pendaki.

Kesimpulan: Berada pada ketinggian dapat menyebabkan *acute mountain sickness* melalui proses penurunan tekanan parsial O₂, kegagalan autoregulasi aliran darah otak, dan peningkatan tekanan kranial sehingga menyebabkan perpindahan dan peregangan serabut saraf sensitif pada sistem trigeminovaskular.

Kata Kunci: Acute Mountain Sickness, Hipoksia, Regulasi aliran darah serebral, Sistem Trigemino-vaskular

ABSTRACT

Introduction: *Acute mountain sickness* (AMS) is a neurological disorder that usually affects mountaineers at high altitudes due to chronic hypoxia at low oxygen partial pressure. Although often self-limiting, AMS can cause pulmonary and cerebral edema which can be fatal. The increasing popularity of mountaineering and easy access in recent years has led to an increase in the number of climbers who are at risk of experiencing the dangers of AMS.

Discussion: Low oxygen pressure at altitude triggers 4 reflex mechanisms: hypoxic ventilatory response, hypercapnia ventilatory response, cerebral vessel vasodilation to hypoxia, and cerebral vascular vasoconstriction against hypocapnia. This event will trigger astrocyte swelling and activation of the trigeminovascular system, causing neurological symptoms of the climber.

Conclusion: Being at high altitude can cause acute mountain sickness through a process of decreased O₂ partial pressure, failure to autoregulate cerebral blood flow, and increased cranial pressure, causing displacement and stretching of sensitive nerve fibers in the trigeminovascular system.

Keywords: Acute Mountain Sickness, Hypoxia, Regulation of cerebral blood flow, Trigemino-vascular System

1. PENDAHULUAN

Acute mountain sickness (AMS) adalah kelainan neurologis yang biasanya menyerang pendaki gunung yang berada di ketinggian akibat hipoksia kronis pada tekanan parsial oksigen rendah.¹ Permasalahan yang pertama muncul pada pasien AMS adalah

hipoksemia yang menyebabkan berbagai kejadian molekuler, seluler, dan respon fisiologis pada otak. Gejala yang paling sering muncul adalah sakit kepala, pusing, anoreksia, insomnia, kelelahan, muntah, dan ketidakseimbangan tubuh.² Walaupun seringkali bersifat *self-limiting*, AMS dapat menyebabkan edema



pulmonal dan serebral yang dapat bersifat fatal. Pada kasus AMS yang mengancam nyawa, penurunan ke ketinggian yang lebih rendah wajib dilakukan segera untuk mencegah komplikasi yang lebih berat pada sistem pernapasan maupun otak.³

Setiap sel dalam tubuh membutuhkan oksigen secara kontinu untuk bisa menjalankan reaksi kimia yang menghasilkan energi. Sistem respirasi berfungsi untuk menyeimbangkan kebutuhan O₂ dan produksi CO₂ tubuh sehingga energi dapat dihasilkan tanpa adanya fluktuasi pH. Maka dari itu, gangguan proses sistem respirasi pada ketinggian dapat menyebabkan kebutuhan oksigen jaringan yang tidak tercukupi dan ketidakseimbangan asam basa tubuh. Hal ini akan menyebabkan gangguan pada berbagai jaringan khususnya di otak sehingga menyebabkan berbagai gejala neurologis muncul.^{4,5}

Popularitas pendakian gunung yang meningkat dan mudahnya akses beberapa tahun terakhir menyebabkan peningkatan jumlah pendaki yang berisiko mengalami bahaya AMS. Berdasarkan penelitian dari beberapa negara, 22% pendaki mengalami kejadian AMS pada ketinggian 1850 m dan 43% pendaki mengalami gejala AMS pada ketinggian 4343 m di atas permukaan laut.⁶ Meningkatnya kejadian AMS ini masih belum diiringi dengan pemahaman mengenai AMS di kalangan klinisi maupun mahasiswa kedokteran. Pada tinjauan pustaka ini, penulis akan menjabarkan mekanisme patofisiologi dari terjadinya *acute mountain sickness* pada pendaki.

2. PEMBAHASAN

2.1 Hipoksemia pada *Acute Mountain Sickness*

Teori konservatif menjelaskan bahwa gejala klinis pasien AMS berhubungan dengan hipertensi intrakranial akibat disrupsi sawar darah-otak pada keadaan hipoksia.² Hipoksemia akibat tekanan parsial oksigen yang rendah akan menstimulasi respon molekular dan selular yang mengubah: (1) permeabilitas endotel melalui pelepasan VEGF atau (2) respons proteksi sel terhadap radikal bebas yang dapat merusak endotel.

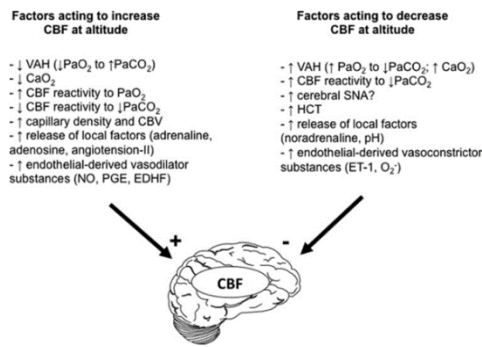
Hipoksemia juga menyebabkan peningkatan regulasi dari nitrit oksida sintase otak yang akan meningkatkan produksi nitrit oksida. Peningkatan nitrit oksida ini akan menyebabkan perubahan permeabilitas sawar darah-otak sehingga menimbulkan gejala sakit kepala. Melalui aktivasi kemoreseptor perifer, hipoksemia juga akan meningkatkan kadar arginin vasopresin pada darah sehingga terjadi anti-diuresis dan peningkatan jumlah cairan tubuh. Kumpulan dari respon perifer terhadap hipoksia ini akan menyebabkan gangguan permeabilitas sawar darah-otak dan meningkatkan volume darah otak. Peningkatan tekanan intrakranial ini yang memicu gejala AMS. Gangguan ini meningkatkan tekanan intrakranial secara ekstrem pada orang dengan kapasitansi cairan serebrospinal yang rendah sehingga dapat memicu terjadinya edema otak yang bersifat fatal.^{1,7}

2.2 Pengaturan Aliran Darah Otak

Faktor penentu perubahan aliran darah otak diatur oleh 4 mekanisme refleksi: respons ventilasi hipoksia, respons ventilasi hiperkapnia, vasodilatasi pembuluh otak terhadap hipoksia, dan vasokonstriksi pembuluh darah otak terhadap hipokapnia.⁸ Variabilitas antar individu pada faktor-faktor ini yang menyebabkan perbedaan variasi perubahan aliran darah otak sebagai respons terhadap ketinggian.⁹

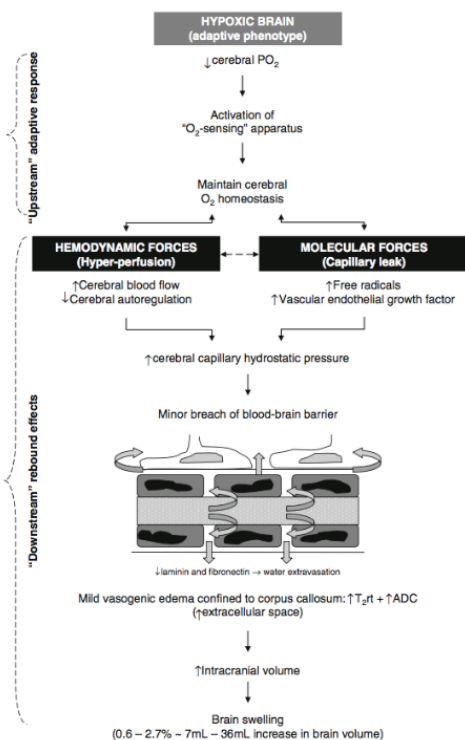
Selain respons refleksi, aliran darah otak juga dipengaruhi oleh respons tubuh lainnya pada keadaan hipoksia; angiogenesis, adenosin, nitrit oksida, hematokrit, faktor hipoksia, VEGF, dan radikal bebas. Namun, pengaruh langsung faktor-faktor ini terhadap aliran darah otak manusia pada ketinggian masih perlu penelitian lebih lanjut.¹⁰ Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan dan penurunan aliran darah otak dapat dilihat pada gambar 1.





Gambar 1. Rangkuman faktor-faktor yang meningkatkan maupun menurunkan aliran darah otak pada keadaan hipoksia.⁹

Gambar 2 merangkum respon yang normal terjadi pada otak manusia pada kondisi hipoksia. Stimulus “upstream” dianggap bertanggung jawab terhadap aktivasi respon adaptif molekular yang berfungsi untuk menjaga homeostasis oksigen di otak. Namun, terdapat konsekuensi “rebound” yang meningkatkan potensi hiperperfusi otak (gaya mekanik) dan kebocoran kapiler (gaya kimia) yang berakhir pada edema serebral ekstraselular.²



Gambar 2. Respon normal sirkulasi otak terhadap keadaan hipoksia²

Aliran darah serebral (CBF) yang diukur menggunakan Kety-Schmidt,

Xenon-133, atau Doppler sonografi pada arteri serebral media juga menunjukkan peningkatan dan kegagalan autoregulasi otak pada keadaan hipoksia di ketinggian. Selain itu, konsentrasi radikal bebas dan VEGF bebas juga meningkat pada keadaan hipoksia sehingga mempengaruhi permeabilitas BBB pula. Respon ini akan menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatis kapiler otak sehingga terjadi edema otak yang diperparah juga oleh disrupsi BBB.²

2.3 Pembengkakan Astrosit dan Aktivasi Redoks pada TVS

Hipotesis ini dilandaskan atas sistem aktivasi redoks pada sistem trigeminovaskular (TVS), khususnya pada bagian input nosiseptifnya dari pembuluh meninges saat sakit kepala.¹³ Hipoksia menyebabkan katalisis dari superoksida di mitokondria dan pembentukan gugus hidroksil yang merupakan radikal bebas melalui reaksi kimia Fenton dan Haber-Weiss. Pembentukan radikal bebas ini dapat menyebabkan disfungsi endotel pada neurovaskular, menurunkan kontrol ventilasi pada keadaan hipoksia, dan menurunkan pertukaran gas pada paru. Hal ini menyebabkan basis molekular penyebab AMS terjadi pada pasien dengan hipoksemia walaupun dengan fraksi inspirasi oksigen yang tinggi.^{13,14}

Radikal bebas kemungkinan besar bertanggung jawab terhadap kegagalan pompa karena senyawa ini dapat mengurangi aktivitas dari Na/K-ATPase sehingga terjadi redistribusi cairan ekstraselular dan ekspansi dari ruang astrosit tanpa perubahan volume dari otak. Disfungsi kanal ion akibat radikal bebas ini yang diperkirakan menjadi penyebab terjadinya gejala klinis pada pasien. Selain itu, pembengkakan astrosit juga dapat mengaktifasi *p47phox-dependent NADPH oxidase* dan memperparah stress oksidatif dari otak pasien. Hal ini akan memicu peningkatan pembentukan nitrit oksida yang jika digabung dengan peningkatan peroksidasi lipid akibat radikal bebas akan menyebabkan destabilisasi membran melalui HIF-1a, aktivasi VEGF, dan inflamasi. Berbagai kejadian ini yang akan mengaktifasi jalur TVS.²



2.4 Respon Sistem Respirasi Terhadap Keadaan Hipoksia

Pada manusia, peningkatan tekanan arteri pulmonal terjadi pada ketinggian. peningkatan dari tekanan arteri pulmonal ini disebabkan oleh mekanisme vasokonstriksi arteri pulmonal pada keadaan hipoksia (HPV). Jika hipoksia terjadi secara kronik, mekanisme lainnya berperan terhadap remodeling dari pembuluh paru sehingga tekanan arteri paru juga akan semakin meningkat.¹⁵

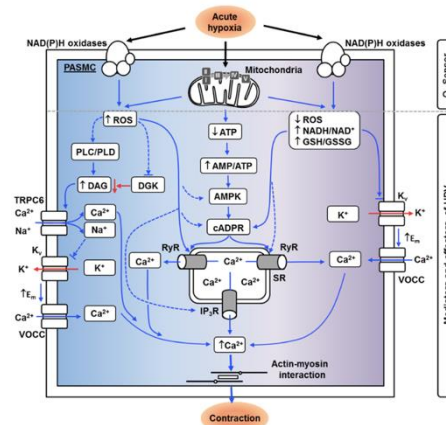
Keberadaan oksigen merupakan regulator utama dari tonus vaskular dan mekanisme sinergisme antara perfusi dan ventilasi. Jika terjadi penurunan tekanan parsial pada alveolus, vena, maupun bronkus, pembuluh darah paru akan mengalami vasokonstriksi.¹⁶ Vasokonstriksi ini terjadi pada seluruh pembuluh darah paru secara akut, khususnya di arteri pulmonal kecil namun juga bisa mempengaruhi vena, kapiler, dan arteriol yang nonmuskular. Hal ini menyebabkan vasokonstriksi yang terjadi tidak terdistribusi secara merata sehingga perfusi paru menjadi tidak homogen pada keadaan hipoksia.¹⁷

Vasokonstriksi yang terjadi pada paru terdiri atas 2 fase. Respons konstriksi pertama terjadi pada hitungan detik dan mencapai titik maksimum dalam hitungan menit, lalu dilanjutkan fase konstan selama 30 hingga 120 menit.¹⁶ Vasodilatasi sementara dapat ditemukan antara fase vasokonstriksi. Fase ini diregulasi menggunakan berbagai jalur persinyalan. Faktor seperti mediator neurohormonal, sel darah merah, dan invasi paru dianggap berperan pada respons ini.¹⁸

Kapiler alveolus memiliki fungsi sebagai sensor oksigen dengan propagasi dari sinyal hipoksia melalui depolarisasi membran endotel yang bergerak menuju arteriol dengan connexin 40.¹⁹ Namun, kumpulan dari kontraksi terhadap hipoksia pada sel otot polos arteri pulmonal menandakan kemampuan intrinsik sel ini dalam menentukan kadar oksigen. Mitokondria dan nikotinamid adenin dinukleotida oksidase dianggap sebagai sensor oksigen utama.²⁰

Fase kedua dari vasokonstriksi pembuluh darah paru terjadi melalui fungsi sel endotel. Sel endotel

melepaskan berbagai mediator vasoaktif seperti endotelin 1, prostasiklin, dan nitrit oksida. Produksi mediator-mediator ini terganggu pada keadaan hipoksia di pembuluh darah paru.¹⁸ Contohnya, oksigen merupakan substrat dari nitrit oksida sintase, dan bioavailabilitas NO berkurang pada keadaan hipoksia. Selain itu, vasokonstriksi paru juga bergantung terhadap kadar glukosa seseorang.²¹



Gambar 4. Mekanisme persinyalan vasokonstriksi arteri pulmonal paru.¹⁵

Pada saat vasokonstriksi, kadar kalsium intraseluler akan meningkat. Selain itu, perubahan sensitivitas miofilamen sel otot polos arteri pulmonal terhadap kalsium akan meningkat akibat inhibisi *myosin light chain phosphatase* melalui RhoA/Rho kinase atau protein kinase C. Selain itu *hypoxia-inducible factor* (HIF-1 alpha) pada pembuluh pulmonal menjaga tonus pembuluh pulmonal tetap rendah melalui penurunan fosforilasi rantai ringan miosin. Inhibitor Rho kinase sangat efektif terhadap pencegahan dan penundaan vasokonstriksi pada pembuluh darah paru sehingga enzim ini memiliki peran penting terhadap tonus pembuluh paru.²⁰

3. SIMPULAN

Pada keadaan ketinggian, *acute mountain sickness* dapat terjadi melalui proses penurunan tekanan parsial O₂, kegagalan autoregulasi aliran darah otak, dan peningkatan tekanan kranial sehingga menyebabkan perpindahan dan peregangan serabut saraf sensitif pada sistem trigeminovaskular. Pemeriksaan riwayat gangguan

neurologis maupun aliran darah otak disarankan bagi para pendaki untuk mencegah kejadian *acute mountain sickness* yang fatal. Para pendaki juga disarankan untuk menjaga dan melatih kebugaran untuk mencegah terjadinya *acute mountain sickness* selama proses mendaki.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roach R, Hackett P. Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. *J Exp Biol.* 2011; 204:3161-3.
2. Bailey D, Bartsch P, Knauth M. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological. *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66:3583-8.
3. Clarke C. Acute mountain sickness: medical problems associated with acute and subacute exposure to hypobaric hypoxia. *Postgrad Med J.* 2006; 82(973):748-53.
4. Sherwood L. *Human physiology.* 9th ed. Boston: Cengage Learning; 2016. p. 445.
5. Guyton AC, Hall JE. *Guyton and hall textbook of medical physiology.* 13th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2013. p. 539.
6. Elvira D. High-altitude illness. *JKA.* 2015; 4(2):582-5
7. Brown J, Grocott M. Humans at altitude: physiology and pathophysiology. *Brit J Ans.* 2013; 3:20.
8. Severinghaus JW. *Cerebral circulation at altitude.* 2nd ed. New York: Elsevier; 2001. pp. 343–375.
9. Ainslie P, Subudhi A. Cerebral blood flow at high altitude. *High Alt Med Biol.* 2014;15(2):137-8
10. Ainslie P, Wilson M, and Imray C. *Cerebral circulation at brain.* New York: Springer. 2014. pp. 135-7.
11. Sanchez del Rio M, Moskowitz M. High altitude headache: Lessons from headaches at sea level. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 474:145–53.
12. Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, Mohr A, Roukens R, Menold E, Steiner T, Bartsch P, Knauth M. Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27:1064–71.
13. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med.* 2002; 346:257–8.
14. Hildebrandt W, Alexander S, Bartsch P, Droge W. Effect of n-acetyl-cysteine on the hypoxic ventilatory response and erythropoietin production: linkage between plasma thiol redox state and O₂ chemosensitivity. *Blood.* 2002; 99:1552–5.
15. Wilkins M, Ghofrani H, Weissmann N. Pathophysiology and treatment of high pulmonary vascular disease. *Cirr AHA J.* 2015; 131:582-3.
16. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012;92:367.
17. Schwenke DO, Pearson JT, Umetani K, Kangawa K, Shirai M. Imaging of the pulmonary circulation in the closed-chest rat using synchrotron radiation microangiography. *J Appl Physiol (1985).* 2007;102:787–93.
18. Swenson ER. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *High Alt Med Biol.* 2013;14:101–110.
19. Wang L, Yin J, Nickles T, Ranke H, Tabuchi A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction requires connexin 40-mediated endothelial signal conduction. *J Clin Invest.* 2012;122:4218–9.
20. Murray T, Chen L, Marshall B, Macarak E. Hypoxic contraction of cultured pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1990;3:457.
21. Wiener C, Sylvester J. Effects of glucose on hypoxic vasoconstriction in isolated ferret lungs. *J Appl Physiol (1985).* 1991;70:439–446.



22. Kim YM, Barnes EA, Alvira CM, Ying L, Reddy S, Corn eld DN. Hypoxia-inducible factor-1 in pulmonary artery smooth muscle cells lowers vascular tone by decreasing myosin light chain phosphorylation. *Circ Res.* 2013;112:1230–1233.

