

PERANAN KURVA DISOSIASI KARBON DIOKSIDA PADA PROF : KAJIAN PUSTAKA

Hetti Rusmini^{1,2*}, Apri Lyanda¹, Gatot Sudiro Hendarto¹, Adityo Wibowo¹, Tetra Arya Saputa¹, Chicy Widia Morfi¹, Laisa Azka¹

¹Departemen Pulmonologi Dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung - RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Lampung

²Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati, Lampung

*)Email Korespondensi:hettirusmini@gmail.com

Abstract : Carbon Dioxide Dissociation Curve: Literature Review. Carbon dioxide (CO₂) is the final product of aerobic metabolism and plays a vital role in respiratory physiology and the body's acid-base balance. This review article explores the mechanisms of CO₂ exchange, beginning with alveolar diffusion, its transport in the blood (dissolved, as bicarbonate, and bound to hemoglobin), and the CO₂ dissociation curve. The Bohr and Haldane effects are discussed as adaptive physiological mechanisms that enhance the efficiency of gas exchange. Beyond normal physiology, this review also addresses pathological conditions that impair CO₂ exchange, such as hypoventilation, ventilation-perfusion mismatch, and diffusion limitations. A comprehensive understanding of CO₂ dynamics holds significant clinical implications, particularly in managing conditions like COPD, asthma, and ARDS. Through a scientific yet human-centered approach, this article aims to deepen the understanding of both healthcare professionals and the broader audience regarding the essential role of CO₂ in maintaining homeostasis and sustaining life.

Keywords: Carbon dioxide, Respiratory Physiology, Dissociation Curve, Bohr Effect, Haldane Effect, Hypercapnia.

Abstrak : Kurva Disosiasi Karbon Dioksida : Kajian Pustaka. Karbon dioksida (CO₂) merupakan produk akhir metabolisme aerobik yang memiliki peran vital dalam fisiologi pernapasan dan keseimbangan asam-basa tubuh. Artikel tinjauan ini membahas mekanisme pertukaran CO₂ mulai dari difusi alveolar, transportasi dalam darah (terlarut, sebagai bikarbonat, dan terikat hemoglobin), hingga kurva disosiasi CO₂. Efek Bohr dan Haldane dijelaskan sebagai mekanisme adaptif yang mendukung efisiensi pengangkutan gas respirasi. Selain proses fisiologis normal, artikel ini juga mengulas kondisi patologis yang mengganggu pertukaran CO₂, seperti hypoventilasi, gangguan ventilasi-perfusi, dan difusi terbatas. Pemahaman yang mendalam mengenai dinamika CO₂ memiliki implikasi klinis penting, khususnya dalam penatalaksanaan penyakit seperti PPOK, asma, dan ARDS. Dengan pendekatan ilmiah yang humanis, artikel ini bertujuan memperkuat pemahaman tenaga medis dan pembaca umum terhadap peran esensial CO₂ dalam menjaga homeostasis dan kehidupan.

Kata Kunci: Karbon dioksida, fisiologi respirasi, kurva disosiasi, efek Bohr, efek Haldane, hiperkapnia.

PENDAHULUAN

Karbon dioksida (CO₂) merupakan produk akhir dari metabolisme aerobik dan diproduksi di dalam mitokondria karena memiliki tekanan CO₂ tinggi. Karbon dioksida melewati sitoplasma dan cairan ekstrasel menuju darah akibat tekanan parsial.

Tekanan CO₂ darah yang masuk ke kapiler pulmonal lebih tinggi dari tekanan CO₂ alveolus, oleh karena itu CO₂ berdifusi dari darah menuju alveolus sehingga terjadi keseimbangan dinamis. (Arthurs and Sudhakar, 2005) Karbon dioksida yang beredar di dalam tubuh terdiri dari tiga bentuk yaitu CO₂

terlarut dalam plasma sebagai gas sebanyak 8%, berikatan bersama haemoglobin membentuk senyawa karbamat sebanyak 20% dan 72% sisanya sebagai asam karbonat (H_2CO_3^-) (Ganong, 2003; Lindsey, 2019).

Karbon dioksida berperan dalam pertukaran gas Oksigen (O_2) dan CO_2 dalam tubuh manusia melalui mekanisme ventilasi dan perfusi di paru. Beberapa penyakit paru dapat menyebabkan gangguan pada pertukaran gas CO_2 sehingga terjadi kelainan komposisi gas darah. Gangguan pertukaran gas yang terjadi yaitu hipoventilasi, *shunt* paru, ketidakseimbangan ventilasi-perfusi dan keterbatasan difusi. Gangguan pertukaran gas tersebut dapat menimbulkan kondisi hiperkapnia yang merupakan penanda prognosis buruk pada pasien penyakit paru obstruksi kronis, pneumonia dan fibrosis kistik. Hiperkapnia juga dapat menghambat pembersihan cairan alveolar, proliferasi sel, fungsi otot, respons imun alamiah dan bawaan. Kurva disosiasi CO_2 merupakan alat penting untuk memahami bagaimana darah membawa dan melepaskan CO_2 . Karbon dioksida mempengaruhi kurva dengan dua cara, yaitu mempengaruhi pH intraseluler (efek bohr) dan pembentukan senyawa karbamat (efek haldane). Rendahnya tingkat senyawa karbamat memiliki efek menggeser kurva ke kanan, sementara tingkat yang lebih tinggi menyebabkan pergeseran ke kiri. Karbon dioksida memiliki berbagai peran dalam tubuh manusia termasuk pengaturan pH darah, penggerak pernapasan dan afinitas hemoglobin untuk O_2 (Ganong, 2003).

DEFINISI KARBON DIOKSIDA (CO_2)

Karbon dioksida (CO_2) adalah gas tidak berwarna, tidak berbau, tidak beracun yang ada dalam jumlah sedikit (kurang dari 400 bagian per juta) di udara sekitar (Lindsey, 2019). Karbon dioksida dihasilkan oleh metabolisme sel dalam mitokondria. Karbon dioksida terdiri dari satu atom C dan dua atom O. Jumlah CO_2 yang dihasilkan tergantung pada jumlah karbohidrat, lemak dan protein yang dimetabolisme, yaitu

sekitar 200 ml/menit ketika istirahat dan mengkonsumsi makanan campuran. Karbon dioksida (CO_2) bersama dengan bikarbonat (HCO_3^-) membentuk sistem penyangga (pH) darah yang penting di dalam tubuh manusia. Peningkatan tekanan parsial CO_2 dalam darah memperkuat ikatan oksigen terhadap hemoglobin (Arthurs and Sudhakar, 2005; KIRILLOV, 2003).

Karbon dioksida berperan secara langsung dan tidak langsung dalam pengaturan respirasi dan sirkulasi darah pada pusat medula oblongata. Karbon dioksida memainkan berbagai peran dalam tubuh manusia termasuk pengaturan pH darah, penggerak pernapasan, dan afinitas hemoglobin untuk O_2 . Karbon dioksida konsentrasi tinggi sangat beracun sehingga dapat menyebabkan hipoksia. Menghirup CO_2 dengan konsentrasi 1,5–3 persen selama beberapa hari dapat menyebabkan sakit kepala, vertigo dan mual. Konsentrasi CO_2 melebihi 6 persen dapat menyebabkan seseorang menjadi mengantuk, tidak dapat bekerja, dan melemahnya aktivitas pernapasan dan jantung yang mengancam jiwa (KIRILLOV, 2003; Lindsey, 2019).

PERTUKARAN GAS CO_2 DALAM TUBUH Ventilasi

Ventilasi bertujuan agar CO_2 dapat keluar dari alveolus menuju atmosfer. Proses ventilasi melibatkan saluran pernapasan mulai dari hidung sampai bronkiolus terminalis, organ pernapasan dan pembuluh darah paru. Pusat pengaturan pernapasan terbagi menjadi dua, yaitu mekanisme pernapasan berpusat pada kendali volunter dan mekanisme pengaturan pernapasan oleh kendali napas otomatis. Pusat pernapasan kendali volunter terletak di korteks serebri, sedangkan kendali otomatis terletak di pons dan medulla oblongata. Pengaturan pernapasan oleh medulla oblongata melalui pengiriman sinyal dari nukleus pusat pernapasan ke otot-otot pernapasan untuk melakukan inspirasi dan ekspirasi. Peningkatan ventilasi

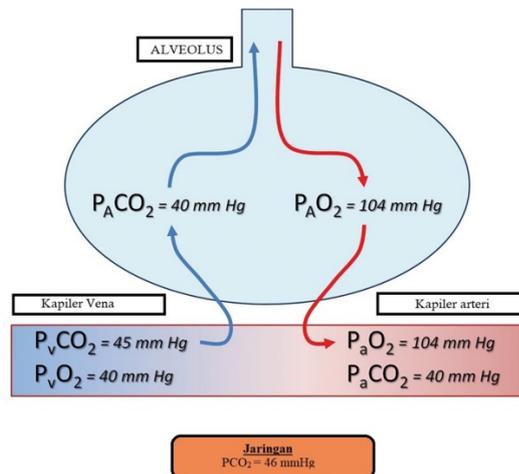
akan menyebabkan pengiriman sinyal dari kelompok pernapasan dorsal ke kelompok pernapasan ventral sehingga kelompok pernapasan ventral akan merangsang pernapasan ekstra melalui kontraksi otot-otot bantu pernapasan seperti otot interkostalis interna (Vries et al., 2018).

Difusi

Karbon dioksida (CO_2) bergerak dari satu tempat ke tempat lain dengan cara difusi. Karbon dioksida berdifusi dari kapiler darah paru ke alveolus karena perbedaan tekanan parsial yang dijelaskan pada gambar 3. Tekanan tersebut antara lain (Guyton JE, 2011, 2001):

1. Tekanan CO_2 (PCO_2) intraseluler yaitu 46 mmHg.

2. Tekanan CO_2 (PCO_2) arteri yang masuk ke jaringan yaitu 40 mmHg, PCO_2 darah vena yang meninggalkan jaringan yaitu 45 mmHg. PCO_2 darah kapiler jaringan yang datang hampir sama dengan PCO_2 intersitium yaitu 45 mmHg.
3. Tekanan CO_2 (PCO_2) darah vena yang masuk kapiler paru yaitu 45 mmHg, PCO_2 udara alveolus yaitu 40 mmHg, sehingga perbedaan tekanan yang dibutuhkan untuk difusi CO_2 dari kapiler darah paru ke dalam alveoli hanya 5 mmHg. Tekanan CO_2 (PCO_2) darah kapiler paru turun hampir melewati lebih dari sepertiga jarak kapiler.



Gambar 1. Perpindahan gas CO_2 melalui cara difusi dari kapiler menuju alveolus.

Tekanan CO_2 (PCO_2) juga dipengaruhi oleh aliran darah kapiler dan metabolisme jaringan, yaitu: (Guyton JE, 2011, 2001)

1. Penurunan aliran darah akan meningkatkan seperempat PCO_2 jaringan dari nilai normal, yaitu 45 mmHg menjadi 60 mmHg. Peningkatan aliran darah akan menurunkan PCO_2 dari nilai normal, yaitu 45 mmHg menjadi 41 mmHg, turun hampir mendekati PCO_2 darah arteri yang memasuki kapiler jaringan, yaitu 40 mmHg.
2. Peningkatan kecepatan metabolisme 10 kali lipat akan

menyebabkan peningkatan PCO_2 aliran darah. Penurunan metabolisme menyebabkan PCO_2 intersitium menurun sampai 41 mmHg, hampir mendekati PCO_2 arteri yaitu 40 mmHg.

Transpor CO_2

Secara umum terdapat 2 rangkaian transpor CO_2 di dalam tubuh yaitu transpor CO_2 dari jaringan menuju pembuluh darah dan eritrosit menuju paru. Karbon dioksida yang dihasilkan dari metabolisme jaringan berdifusi masuk ke dalam kapiler pembuluh darah untuk selanjutnya masuk ke eritrosit.

Karbon dioksida di dalam eritrosit akan mengalami dua peristiwa yaitu berikatan dengan air untuk membentuk asam karbonat (H_2CO_3) atau berikatan dengan Hb. Asam karbonat yang telah terbentuk selanjutnya mengalami disosiasi dengan bantuan enzim karbonat anhidrase menjadi ion Hidrogen (H^+) dan bikarbonat (HCO_3^-), sehingga konsentrasi H^+ dan HCO_3^- meningkat dalam eritrosit. Ion HCO_3^- yang berlebih akan berdifusi dari eritrosit menuju plasma, sedangkan ion H^+ berikatan kembali dengan Hb. Ion klorida berdifusi dari plasma menuju eritrosit sebagai kompensasi dari penambahan ion HCO_3^- di jaringan agar keseimbangan listrik di jaringan tetap terjaga (Jhon B West, 2016).

Mekanisme transpor CO_2 yang kedua yaitu dari sel darah merah menuju paru melewati kapiler paru. Ion HCO_3^- yang berada di plasma berdifusi kembali ke dalam eritrosit dan berikatan dengan ion H^+ yang dilepaskan oleh Hb. Ion HCO_3^- dan H^+ selanjutnya membentuk H_2CO_3 yang kemudian terurai menjadi air dan CO_2 dengan bantuan oleh enzim karbonat anhidrase, selanjutnya CO_2 keluar dari eritrosit dan berdifusi dari kapiler pembuluh darah menuju alveolus untuk dikeluarkan dari dalam tubuh melalui proses pernapasan ekspirasi (Jhon B West, 2016; Lumb, 2010).

BENTUK CO_2 DALAM TUBUH

Karbon Dioksida (CO_2) terlarut

Karbon dioksida memiliki sifat 20 kali lebih mudah larut dalam air daripada oksigen (O_2). Hal ini sesuai dengan hukum Henry yang menyatakan bahwa jumlah molekul dalam larutan sebanding dengan tekanan parsial dan suhu pada cairan permukaan. Koefisien kelarutan CO_2 adalah $0,0308 \text{ mmol/L mm Hg}^{-1}$ atau $0,231 \text{ mmol/L/kPa}$ pada suhu 37°C . Kelarutan CO_2 dapat meningkat jika suhu turun, sehingga CO_2 menjadi $1,7 \text{ mmol/L/kPa}$ pada suhu 25°C . Tekanan parsial CO_2 adalah $5,3 \text{ pKa}$ dalam darah arteri dan $6,1 \text{ kPa}$ dalam darah vena campuran, sehingga darah arteri akan mengandung sekitar $2,5 \text{ ml}$ per 100 ml CO_2 terlarut dan darah vena mengandung 3 ml per 100 ml . Curah

jantung sebesar 5 liter min^{-1} akan membawa 150 ml CO_2 terlarut ke paru, dan 25 ml akan dihembuskan melalui proses pernapasan ekspirasi. Kelarutan yang tinggi dan kapasitas difusi menyebabkan tekanan parsial CO_2 ujung kapiler alveolus dan pulmonal darah hampir sama (Ganong, 2003; Jhon B West, 2016; Lumb, 2010).

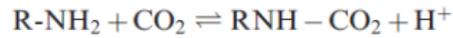
Asam Karbonat

Karbon dioksida bergabung dengan air untuk membentuk asam karbonat (H_2CO_3) dengan dua cara yaitu, secara spontan tanpa dikatalisasi dan melalui reaksi yang dipercepat oleh enzim karbonat anhidrase (Gambar 5). Enzim karbonat anhidrase terdapat di beberapa organ tubuh seperti mata, ginjal dan otak, namun yang berkaitan dengan CO_2 adalah ketersediaannya di eritrosit. Asam karbonat yang telah terbentuk selanjutnya terdisosiasi menjadi ion HCO_3^- , ion H^+ , dan senyawa H_2CO_3 . Ketiga bentuk tersebut yang selanjutnya berperan dalam transpor CO_2 dalam eritrosit (Arthurs and Sudhakar, 2005; Jhon B West, 2016; Lumb, 2010). Karbon dioksida lebih mudah melewati membran sel dibandingkan ion hidrogen. Hal ini menyebabkan osmolaritas intraseluler dan ukuran sel meningkat sehingga ion bikarbonat berdifusi keluar menuju plasma bertukar dengan ion klorida. Peristiwa ini dikenal sebagai pergeseran klorida atau keseimbangan *Gibbs-Donnan* atau efek Hamburger. (Boron, 2009; Jhon B West, 2016; Lumb, 2010) Penumpukan ion hidrogen dalam eritrosit akan mencegah konversi lebih lanjut dan produksi ion HCO_3^- . Ion H^+ mudah berikatan dengan hemoglobin tereduksi ketika oksigen dilepaskan. (Jhon B West, 2016) Dampak dari perpindahan ion klorida ke dalam eritrosit dan ion H^+ ke hemoglobin tereduksi, maka osmolaritas antar sel sedikit meningkat. (Lumb, 2010)

Ikatan protein Haemoglobin

Karbon dioksida bergabung secara spontan pada terminal gugus amino tanpa muatan (R-NH_2) untuk

membentuk senyawa karbamat seperti yang terlihat pada persamaan berikut:



Eritrosit merupakan sumber senyawa karbamat terbesar karena hemoglobin terdeoksigenasi memiliki afinitas tinggi untuk berikatan dengan CO₂. Sekitar 30% CO₂ yang dihembuskan pada saat ekspirasi berikatan dengan protein hemoglobin. Hemoglobin tereduksi merupakan protein penyangga paling efektif dari ion H⁺ yang mendukung pH fisiologis karena kandungan asam amino histidin yang tinggi. Ion H⁺ menempel pada grup imidazol histidin. Jumlah CO₂ yang dipertahankan di darah dalam bentuk karbamat sangat sedikit namun jumlahnya sepertiga dari rasio kandungan CO₂ vena dan arteri. Efek Haldane menggambarkan perbedaan kandungan antara karbon dioksida teroksigenasi dan hemoglobin tereduksi pada PCO₂ yang sama. Efek ini sebagian disebabkan oleh kemampuan hemoglobin untuk menyangga ion H⁺ dan sebagian karena hemoglobin tereduksi 3,5 kali lebih efektif dalam berikatan dengan CO₂ daripada oksihemoglobin (Jhon B West, 2016).

Variasi afinitas hemoglobin berbeda pada CO₂, karbon monoksida (CO) dan O₂. Karbon dioksida mudah berikatan dengan hemoglobin untuk membentuk senyawa karbamat pada tekanan parsial yang lebih rendah dibandingkan dengan O₂, namun

hemoglobin mengangkut kurang dari seperempat jumlah CO₂ dibandingkan dengan O₂. Sebaliknya, hemoglobin janin berikatan dengan O₂ pada tekanan parsial yang lebih rendah karena terdapat penggantian rantai-β dengan rantai-γ. Karbon monoksida memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap hemoglobin sehingga menggantikan O₂ (Patel and Mohiuddin, 2020).

KOMPOSISI CO₂ DARAH VENA DAN ARTERI

Terdapat beberapa perbedaan antara komposisi CO₂ dalam arteri dan vena. Darah vena campuran memiliki kandungan CO₂ sekitar 22,5 mmol/L (520 mL/L), sedangkan darah arteri mengandung CO₂ sebanyak 20.5 mmol/L (480 mL/L). Perbedaan normal antara PCO₂ arteri dan PCO₂ vena sekitar 2-6 mmHg. Perbedaan ini disebabkan oleh peningkatan konsentrasi bikarbonat (85%) dan efek haldane. Deoksihemoglobin memiliki afinitas 3,5 kali lebih besar dibanding oksihemoglobin sehingga meningkatkan kapasitas vena darah untuk mengikat CO₂. Deoksihemoglobin juga merupakan penyangga yang lebih baik dari oksihemoglobin sehingga meningkatkan kapasitas eritrosit mengangkut ion HCO₃⁻ (Geers and Gros, 2000).

Tabel 1. Kandungan bentuk CO₂ dalam darah arteri dan vena

Bentuk	Darah Arteri (mmol/L)	Darah Vena (mmol/L)	Rasio a/v (%)
Karbon dioksida terlarut	1,08	1,24	0,16 (9,5%)
Asam karbonat	18,53	19,97	1,44 (85,2%)
Senyawa karbamat	1,05	1,14	0,09 (5,3%)
Total	20,66	22,35	1,69 (100%)

Dikutip dari (Geers and Gros, 2000; Klocke, 1987)

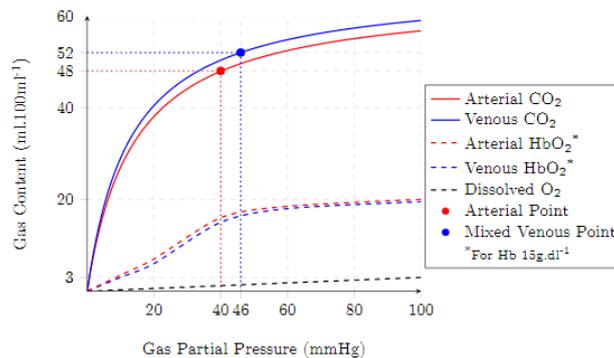
KURVA DISOSIASI CO₂

Kurva disosiasi karbon dioksida menunjukkan hubungan antara PaCO₂ (kPa atau mmHg) dengan jumlah CO₂

(ml) yang dibawa dalam darah. Jumlah CO₂ terlarut dan ion HCO₃⁻ bervariasi terhadap PCO₂, sebagian kecil dipengaruhi oleh hemoglobin. Jumlah

senyawa karbamat hemoglobin banyak dipengaruhi oleh oksigenasi hemoglobin dan sedikit oleh PCO_2 . Gambar 6 menunjukkan bahwa dalam darah vena campuran, nilai PCO_2 adalah 6,1 kPa (46 mm Hg) dan dalam darah arteri PCO_2 adalah 5,3 kPa (40mmHg). Total CO_2 dalam darah vena adalah 52 ml per 100 ml dan dalam darah arteri 48 ml per 100 ml sehingga kurva disosiasi CO_2 lebih linier daripada kurva disosiasi

oksihemoglobin (O_2Hb). Perubahan tekanan parsial menyebabkan perbedaan antara kandungan O_2 dan CO_2 dalam darah. Kandungan CO_2 meningkat secara keseluruhan seiring dengan peningkatan tekanan parsial. Kandungan O_2 meningkat lebih banyak tajam sampai titik dimana hemoglobin sepenuhnya jenuh. Peningkatannya menurun seiring dengan turunnya peningkatan jumlah larutan.



Gambar 2. Kurva disosiasi karbon Dioksida

EFEK BOHR, HALDANE, DAN ROOT Efek Bohr

Efek Bohr pertama kali dikenalkan oleh ilmuwan Denmark bernama Christian Bohr. Efek Bohr menggambarkan penurunan kapasitas pengikatan oksigen hemoglobin akibat peningkatan konsentrasi CO_2 atau penurunan pH. Karbon dioksida dan pH keduanya memiliki efek pada tetramer hemoglobin sehingga berperan dalam menjaga kestabilan molekul deoksihemoglobin dan mengurangi afinitasnya terhadap O_2 yang menyebabkan pelepasan O_2 di jaringan perifer. Secara kuantitatif perubahan pH memiliki peranan besar dalam mengubah bentuk kurva disosiasi oksigen hemoglobin daripada perubahan CO_2 . Efek Bohr terjadi akibat mekanisme berikut:(Jensen, 2004; Riggs, 2003; Tyuma, 1984)

- a. Pengaruh pH terhadap pengikatan oksigen-hemoglobin
Lingkungan asam mendukung pembentukan ikatan antara gugus karboksil histidin 146 dan residu lisin subunit α dari dimer $\alpha\beta$. Ikatan

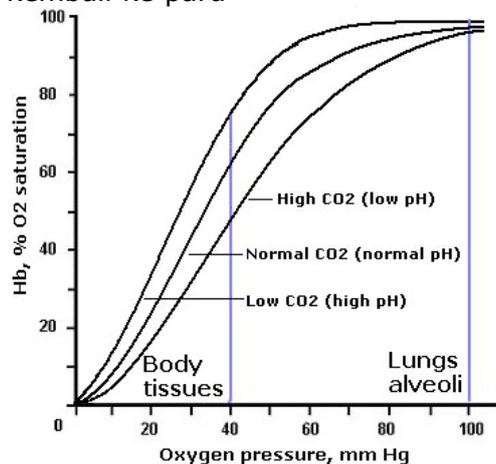
ini menyebabkan residu histidin pada satu dimer hemoglobin menjadi bermuatan positif dan berpartisipasi membentuk *salt bridge* dengan aspartat 94 bermuatan negatif pada subunit β , pembentukan ikatan ini menstabilkan hemoglobin terdeoksigenasi seperti yang dijelaskan pada gambar 7. Pembentukan *salt bridge* dipengaruhi oleh protonisasi rantai subunit. Protonisasi subunit diatur oleh pH dengan pKa sekitar 7,0 sehingga tidak terjadi protonisasi pada pH fisiologis (Jensen, 2004).

- b. Pengaruh CO_2 terhadap pengikatan oksigen-hemoglobin
Produksi CO_2 akan meningkat ketika jaringan mengalami peningkatan metabolisme. Gambar 8 menunjukkan bahwa CO_2 meningkatkan stabilitas deoksihemoglobin dengan mengikat kelompok asam amino terminal membentuk kelompok karbamat bermuatan negatif. Kelompok karbamat ini terbentuk pada antar muka dimer $\alpha\beta$ yang selanjutnya membentuk ikatan *salt*

bridge dengan gugus amino subunit bermuatan positif sehingga menstabilkan hemoglobin terdeoksigenasi dan mendukung pelepasan O₂. Hal ini menyebabkan pH jaringan menurun dan meningkatkan O₂ terlarut dari hemoglobin, sehingga jaringan tersebut memperoleh oksigen yang cukup sesuai kebutuhannya ("Bohr effect- Oxygen dissociation curve and effects of CO₂ - Online Biology Notes," 2017; Jensen, 2004).

dan menyumbang 14% dari total transport CO₂. Gambar 9 menjelaskan bahwa peningkatan CO₂ akan mempengaruhi kurva disosiasi oksigen dalam darah. Kurva Disosiasi akan bergeser ke kanan ketika afinitas hemoglobin terhadap oksigen berkurang akibat dari peningkatan CO₂ atau konsentrasi ion H⁺. Hal ini berarti peningkatan CO₂ menyebabkan HbO₂ melepaskan O₂ dan selanjutnya mengikat ion H⁺ untuk menjaga kestabilan pH darah. ("Bohr effect- Oxygen dissociation curve and effects of CO₂ - Online Biology Notes," 2017; Jensen, 2004).

Pembentukan karbamat berperan untuk mengangkut CO₂ kembali ke paru



Gambar 3. Peranan CO₂ terhadap kurva disosiasi O₂.

Efek Haldane

Efek Haldane pertama kali diperkenalkan oleh John Scott Haldane. Efek Haldane adalah fenomena fisikokimia yang menggambarkan penurunan kapasitas pengikatan CO₂ hemoglobin akibat kenaikan konsentrasi O₂. Paru adalah organ pernapasan tempat pertukaran gas CO₂ dan O₂. Tujuan dari efek haldane adalah memfasilitasi pelepasan kadar CO₂ di paru. Darah mengambil O₂ dari paru untuk membentuk oksihemoglobin. Dasar dari efek Haldane adalah afinitas oksihemoglobin CO₂ lebih rendah dari hemoglobin terdeoksigenasi. Ada dua mekanisme efek haldane, yaitu:

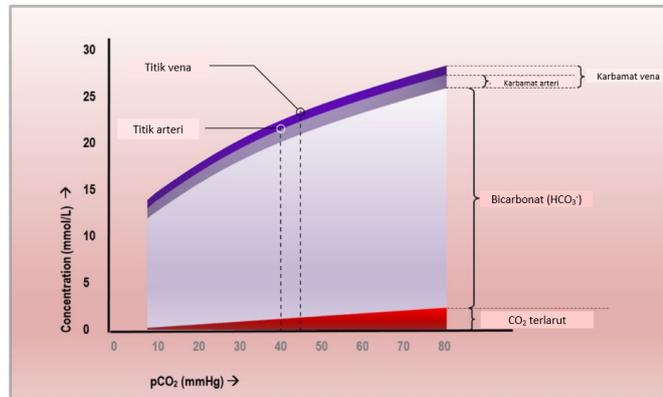
- Transport CO₂ oleh hemoglobin terdeoksigenasi
Karbon dioksida berikatan dengan gugus asam amino α terminal N yang tidak bermuatan pada

subunit hemoglobin α dan β menyebabkan CO₂ memiliki afinitas lebih tinggi pada hemoglobin terdeoksigenasi, sehingga hemoglobin terdeoksigenasi dapat mengikat CO₂ untuk dibawa dan dilepaskan di alveolus kemudian mengikat O₂ dan berdifusi kembali ke pembuluh darah. Mekanisme ini berkontribusi 10-15% terhadap total transportasi CO₂ dalam darah. Pengikatan CO₂ dengan hemoglobin berhubungan dengan tekanan parsial CO₂ dan O₂. (Christiansen et al., 1914)

- Peningkatan sistem penyangga oleh Hemoglobin
Setiap molekul tetramer hemoglobin memiliki 38 residu histidin bermuatan 38 dengan 4 diantaranya melekat pada gugus

hemoglobin. Konstanta masing-masing residu dipengaruhi oleh oksigenasi hemoglobin, akibatnya ketika hemoglobin kehilangan oksigen maka tetramer hemoglobin akan terurai ke bentuk dasar dan melepaskan ion H^+ ,

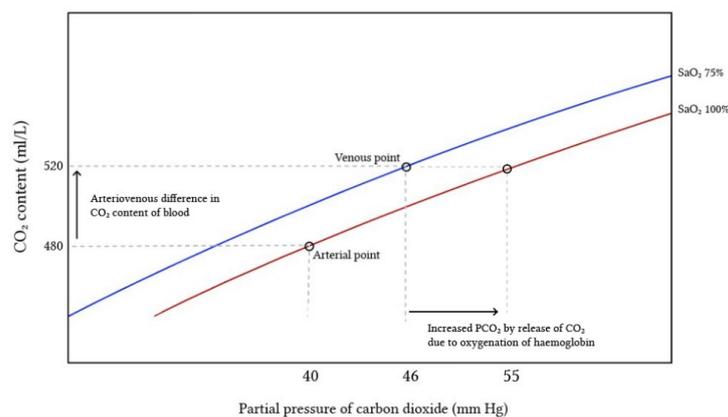
sehingga terjadi konversi asam karbonat. Hilangnya oksigen dari tetramer hemoglobin melalui sistem penyangga dapat meningkatkan jumlah transport CO_2 dalam bentuk bikarbonat.



Gambar 4. Kurva disosiasi karbon dioksida: Dampak efek haldane terhadap total transportasi CO_2 .

Gambar di atas menjelaskan bahwa terdapat perbedaan antara kandungan senyawa karbamat pada arteri dan vena, namun perbedaan itu cukup stabil mulai dari 10 mmHg sampai 80 mmHg CO_2 . Hal ini memperlihatkan PCO_2 tidak mengalami gangguan, padahal terdapat perbedaan antara transpor senyawa karbamat arteri dan

CO_2 vena murni akibat perbedaan tingkat oksigenasi hemoglobin. Konsentrasi ion $H_2CO_3^-$ meningkat sebagai bentuk kompensasi menjaga konsentrasi karbamat arteri dan vena (Christiansen et al., 1914; Klocke, 1973; Malte and Lykkeboe, 2018; Teboul and Scheeren, 2017). Perbedaan tersebut dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 5. Kurva disosiasi karbon dioksida: Perbedaan CO_2 darah arteri dan vena berdasarkan oksigenasi hemoglobin.

Gambar diatas menjelaskan ketika saturasi oksigen meningkat maka tekanan parsial CO_2 juga meningkat akibat dari pelepasan CO_2 . PCO_2 akan meningkat dari 46 menjadi 55 mmHg ketika SPO_2 darah vena beroksigen

campuran 75%, namun total kandungan CO_2 dalam darah akan tetap sama. Hal ini disebabkan karena efek haldane, jika oksigenasi vena meningkat maka PCO_2 vena juga akan meningkat. Efek Haldane ini terjadi dalam 1/10 detik agar

kesimbangan sirkulasi darah arteri terjaga (Klocke, 1973).

Efek Root

Efek Root adalah penurunan kadar O₂ pada saat pH darah menurun. Efek Root terjadi karena peningkatan konsentrasi ion H⁺ atau CO₂ yang tidak hanya menyebabkan penurunan afinitas hemoglobin terhadap O₂ tetapi juga menurunkan kapasitas O₂. Efek Root berbeda dengan efek Bohr. Hemoglobin yang mengalami efek Root menunjukkan hilangnya kooperativitas pada pH rendah, sehingga kurva disosiasi HbO₂ bergeser ke kanan dan bawah. Efek Root menyebabkan hemoglobin terdeoksigenasi dengan PO₂ hingga 20 kPa. Efek Root hanya terjadi pada hemoglobin ikan teleost. Hal ini memungkinkan ikan untuk berenang pada daerah dengan gradien O₂ yang tinggi.

GANGGUAN PERTUKARAN GAS CO₂

Hipoventilasi

Hipoventilasi atau deperesi pernapasan adalah retensi abnormal CO₂ dalam darah akibat berkurangnya jumlah udara inspirasi yang masuk ke paru untuk mempertahankan pertukaran CO₂ dan O₂ sehingga terjadi peningkatan CO₂ atau hiperkapnia. Ciri khas dari gangguan pernapasan ini adalah pernapasan lambat dan dangkal. Hipoventilasi disebabkan oleh gangguan pada otak, neuromuskular, dan kelainan pleura. Penyakit yang dapat menyebabkan hipoventilasi yaitu, cedera kepala, infeksi intrakranial, tumor intrakranial, cedera medulla spinalis servikal (C3-C5), sindrom *Guillain-Bare*, *Amyotrophic lateral sclerosis* (ALS), *Myasthenic crisis*, intoksikasi organofosfat, *Kyphoscoliosis*, *fail chest*, distensi abdomen karena ascites masif, pneumotoraks, efusi pleura masif, emfisema dan emboli paru (Patel and Mohiuddin, 2020).

Hiperkapnia didefinisikan sebagai kenaikan PaCO₂ di atas 42 mmHg, jika PaCO₂ lebih besar dari 45 mm Hg dan PaO₂ kurang dari 60 mm Hg maka pasien dikatakan mengalami gagal

napas hiperkapnik atau gagal napas tipe II, sehingga pemeriksaan analisa gas darah dibutuhkan untuk mengevaluasi pasien dengan hiperkapnia. (Patel and Mohiuddin, 2020) Hiperkapnia muncul dengan gejala takikardia, dispnea, kulit memerah, *confussion*, sakit kepala dan pusing. Kasus hiperkapnia yang berat dapat menyebabkan gagal napas dengan gejala kejang, papilledema, depresi dan *muscle tighness*. Pasien PPOK yang menunjukkan gejala hiperkapnia harus segera diatasi penyebab yang mendasarinya. Pemakaian ventilator tekanan positif non invasif dapat diberikan pada pasien dengan dorongan pernapasan tidak memadai, jika tidak tersedia ventilator non invasif maka dapat dilakukan intubasi. Obat bronkodilator dapat digunakan pada pasien dengan penyakit saluran napas obstruktif (Berbenetz et al., 2019).

Ketidakseimbangan ventilasi-perfusi

Ketidakseimbangan ventilasi perfusi merupakan penyebab umum terjadinya penurunan tekanan parsial O₂ dalam darah. Normalnya udara terinspirasi dan didistribusikan secara seragam dan alveolus menerima jumlah yang sama dari keduanya, sehingga rasio ventilasi perfusi yang tercapai adalah 1:1. Ketidakseimbangan ventilasi-perfusi disebabkan oleh dua kondisi. Pertama akibat dari ventilasi alveolus yang buruk karena adanya sumbatan pada saluran pernapasan. Hal ini dapat terjadi pada penyakit obstruksi saluran napas dan penyakit paru interstitial. Kedua akibat perfusi alveolus yang buruk karena adanya sumbatan atau gangguan pada pembuluh darah pulmonalis, contohnya pada penyakit emboli paru dan penyakit vaskuler paru (Klocke, 2022).

Keterbatasan difusi

Difusi merupakan proses pertukaran CO₂ dan O₂ melintasi membran tipis yang memisahkan alveoli dan kapiler paru. Berbagai proses dapat mengganggu difusi seperti peningkatan ketebalan membran alveolar-kapiler, penurunan tekanan parsial oksigen

alveolar, dan peningkatan kecepatan aliran darah. Keterbatasan difusi tidak terjadi pada pertukaran gas CO₂ karena gas CO₂ bersifat lebih larut dari O₂ dalam membran alveolar-kapiler. Selain itu, reaksi kompleks pada pengangkutan CO₂ berlangsung dengan kecepatan yang cukup untuk menghindari keterbatasan difusi (Klocke, 2022).

Shunt Paru

Shunt paru merupakan kondisi patologis karena alveolus tidak menjalankan fungsi ventilasi sehingga tidak terjadi pertukaran gas CO₂ dan O₂ meskipun masih terjadi proses perfusi. *Shunt* dibagi menjadi dua macam yaitu (Klocke, 2022):

- *Shunt* anatomis (ekstrapulmonal) yaitu tidak ada kontak antara pembuluh darah dengan alveolus. *Shunt* anatomis terjadi pada paru normal karena sirkulasi bronkial dan *thebesian* serta anomali jantung seperti *atrial septal defect*, *ventricular septal defect*, *patent ductus arteriosus*, atau *arteriovenous malformation* pada paru. Gambar 15 dibawah ini menjelaskan bahwa *Shunt* anatomis atau ekstrapulmoner terjadi ketika darah terdeoksigenasi langsung menuju jantung kiri tanpa terjadi proses pertukaran gas di alveolus, sedangkan pada *shunt* fisiologis atau intrapulmoner darah dari arteri pulmonalis mengalami perfusi namun tidak ada ventilasi pada alveolus sehingga menyebabkan penurunan oksigenasi darah arteri.
- *Shunt* fisiologis (intrapulmoner) yaitu masih terjadi proses ventilasi namun tidak tercapai keseimbangan antar gas alveolar dan perfusi. *Shunt* intrapulmoner merupakan penyebab utama hipoksemia pada edema paru dan pneumonia karena terjadi konsolidasi pada paru yang mengakibatkan alveolus berisi cairan atau bahan inflamasi sehingga tidak dapat menjalankan proses ventilasi dengan baik, menyebabkan hipoksia lokal dan

memicu vasokonstriksi sebagai konsekuensi dari konsentrasi O₂ yang rendah. Rasio ventilasi perfusi pada *shunt* adalah nol (<0,005).

KESIMPULAN

Karbon dioksida (CO₂) adalah produk akhir dari metabolisme aerobik yang diproduksi di mitokondria. Tiga bentuk CO₂ dalam tubuh yaitu CO₂ terlarut, asam karbonat dan ikatan protein bersama haemoglobin. Karbon dioksida berperan dalam pertukaran gas, pengaturan pH darah, penggerak pernapasan dan afinitas hemoglobin untuk O₂. Kurva disosiasi CO₂ menggambarkan hubungan antara PaCO₂ dengan jumlah CO₂ yang dibawa dalam darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Arthurs, G.J., Sudhakar, M., 2005. Carbon dioxide transport. *Contin. Educ. Anaesthesia, Crit. Care Pain* 5, 207–210.
- Belkin, R.A., Henig, N.R., Singer, L.G., Chaparro, C., Rubenstein, R.C., Xie, S.X., Yee, J.Y., Kotloff, R.M., Lipson, D.A., Bunin, G.R., 2006. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173, 659–666.
- Berbenetz, N., Wang, Y., Brown, J., Godfrey, C., Ahmad, M., Vital, F.M., Lambiase, P., Banerjee, A., Bakhai, A., Chong, M., 2019. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019.
- Bohr effect- Oxygen dissociation curve and effects of CO₂ - Online Biology Notes [WWW Document], 2017. URL <https://www.onlinebiologynotes.com/bohr-effect-oxygen-dissociation-curve-and-effects-of-co2/> (accessed 6.26.22).
- Boron, W.F., 2009. Transport of Oxygen and Carbon Dioxide in the Blood. *Med. Physiol.* 672–684.
- Christiansen, J., Douglas, C.G., Haldane,

- J.S., 1914. The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. *J. Physiol.* 48, 244–271.
- Cummins, E.P., Selfridge, A.C., Sporn, P.H., Sznajder, J.I., Taylor, C.T., 2014. Carbon dioxide-sensing in organisms and its implications for human disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 71, 831.
- Defares, J.G., Visser, B.F., 1962. On the Form of the Physiological CO₂ Dissociation Curve, the Physiological O₂ Dissociation Curve, and the Diffusion Curves of O₂ and CO₂ Along the Capillary Path. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 96, 939–955.
- Ganong, W.F., 2003. Review Of Medical Physiology - 21st Ed. (2003). The McGraw-Hill Companies.
- Geers, C., Gros, G., 2000. Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. *Physiol. Rev.* 80, 681–715.
- Guyton JE, H.A., 2001. Physical Principles of Gas Exchange; Diffusion of Oxygen and Carbon Dioxide Through the Respiratory Membrane - Respiration - Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Ed. In: W.B Saunder. pp. 597–682.
- Guyton JE, H.A., 2011. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology, Saunders/Elsevier.
- human respiratory system - Abnormal gas exchange | Britannica [WWW Document], n.d. URL <https://www.britannica.com/science/human-respiratory-system/Abnormal-gas-exchange> (accessed 6.20.22).
- Jensen, F.B., 2004. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport. *Acta Physiol. Scand.* 182, 215–227.
- Jhon B West, A.M.L., 2016. Respiratory Physiology: The Essentials 10th Edition, Physical Therapy.
- KIRILLOV, V.F., 2003. Carbon dioxide dissociation curve | Article about carbon dioxide dissociation curve by The Free Dictionary [WWW Document]. McGraw-Hill Dict. Sci. Tech. Terms, 6E. URL <https://encyclopedia2.thefreedictionary.com/carbon+dioxide+dissociation+curve> (accessed 6.22.22).
- Klocke, R.A., 1973. Mechanism and kinetics of the Haldane effect in human erythrocytes. *J. Appl. Physiol.* 35, 673–681.
- Klocke, R.A., 1987. Carbon Dioxide Transport. *Compr. Physiol.* 173–197.
- Klocke, R.A., 2022. Human respiratory system - Transport of oxygen | Britannica [WWW Document]. Britannica. URL <https://www.britannica.com/science/human-respiratory-system/Transport-of-carbon-dioxide> (accessed 6.19.22).
- Laserna, E., Sibila, O., Aguilar, P.R., Mortensen, E.M., Anzueto, A., Blanquer, J.M., Sanz, F., Rello, J., Marcos, P.J., Velez, M.I., Aziz, N., Restrepo, M.I., 2012. Hypocapnia and hypercapnia are predictors for ICU admission and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 142, 1193–1199.
- Lindsey, J.S., 2019. Carbon dioxide. In: Access Science. McGraw-Hill Education.
- Lumb, A., 2010. Nunn's Applied Respiratory physiology 7th Edition. Churchill Livingstone/Elsevier.
- Malte, H., Lykkeboe, G., 2018. The Bohr/Haldane effect: a model-based uncovering of the full extent of its impact on O₂ delivery to and CO₂ removal from tissues. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00140.2018> 125, 916–922.
- Meade, F., n.d. BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA A FORMULA FOR THE CARBON DIOXIDE DISSOCIATION CURVE. *Br. J. Anaesth.* 44, 630.
- O'Neill, D.P., Robbins, P.A., 2017. A mechanistic physicochemical model of carbon dioxide transport in blood. *J. Appl. Physiol.* 122, 283–295.
- Patel, S., Mohiuddin, S.S., 2020. Physiology, Oxygen Transport And Carbon Dioxide Dissociation Curve. *StatPearls* 1–4.
- Riggs, A.F., 2003. The Bohr Effect.

- <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ph.50.030188.001145> 50, 181–204.
- Shigemura, M., Lecuona, E., Sznajder, J.I., 2017. Effects of hypercapnia on the lung. *J. Physiol.* 595, 2431–2437.
- Shigemura, M., Sznajder, J.I., 2021. Elevated CO₂ modulates airway contractility. *Interface Focus* 11.
- Shigemura, M., Welch, L.C., Sznajder, J.I., 2020. Hypercapnia Regulates Gene Expression and Tissue Function. *Front. Physiol.* 11.
- Sin, D.D., Man, S.F.P., Marrie, T.J., 2005. Arterial carbon dioxide tension on admission as a marker of in-hospital mortality in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 118, 145–150.
- Teboul, J.L., Scheeren, T., 2017. Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med.* 43, 91–93.
- Tyuma, I., 1984. The Bohr Effect and the Haldane Effect in Human Hemoglobin. *Jpn. J. Physiol.* 34, 205–216.
- Vries, H. de, Jonkman, A., Shi, Z.-H., Man, A.S., Heunks, L., 2018. Assessing breathing effort in mechanical ventilation: physiology and clinical implications. *Ann. Transl. Med.* 6, 387–387.