



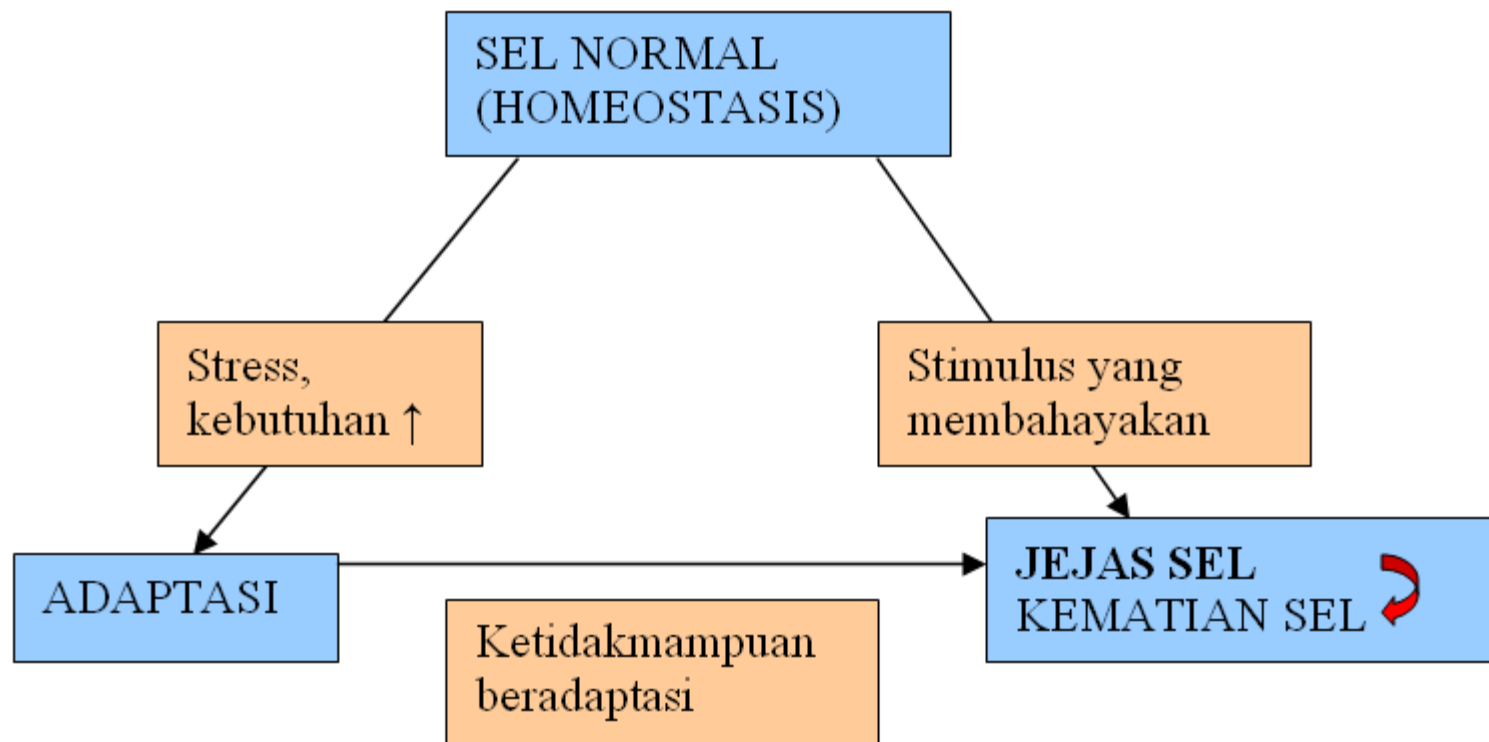
# **PATOBIOLOGI DAN MEKANISME**

**Dr. Bambang  
Widiwanto, MS, SpOT**

# JEJAS SEL

---

- Sel merupakan partisipan aktif di lingkungannya, yg secara tetap menyesuaikan struktur & fungsinya untuk mengakomodasi tuntutan perubahan dan stres ekstrasel.
- Sel cenderung mempertahankan lingkungan segera dan intraselnya dalam rentang parameter fisiologis yang relatif sempit --- sel mempertahankan homeostasis normal.



- 
- Respon adaptasi utama: atrofi, hipertrofi, hiperplasia dan metaplasia.
  - Jika kemampuan adaptif berlebihan, sel mengalami jejas.
  - Dalam batas waktu tertentu, jejas bersifat reversibel & sel kembali ke kondisi stabil.
  - Stres yg berat / menetap, terjadi jejas irreversibel & sel yg terkena mati.

---

● 2 pola dasar kematian sel:

- nekrosis (khususnya nekrosis koagulatif) terjadi setelah suplai darah hilang / setelah terpajan toksin & ditandai dg pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organela → disfungsi berat jaringan.
- apoptosis (fisiologis: embriogenesis; patologis: kerusakan mutasi yg tidak diperbaiki)

## Proses pembentukan energi

---

1. Pd mitokhondria terjadi oksidasi asam lemak yg melepaskan energi.
2. Energi yg dilepaskan dari oksidasi tersebut digunakan untuk pembentukan ATP dg cara  $ADP + P$  (fosforilasi) & kemudian disimpan dlm molekul ATP yg disebut dgn "*cans of energy*".
3. ATP yg dihasilkan dikirim oleh mitokhondria ke berbagai organel sel untuk menggerakkan berbagai proses sel yg memerlukan energi seperti pergerakan, sekresi, memompa sodium, kalsium & air keluar sel.
4. Energi yg tersimpan dlm ATP dilepaskan dg memecahnya kembali  $\rightarrow ADP + P$ .
5. Penghantaran ATP ke berbagai organel sel oleh mitokhondria dg cara mitokhondria secara terus menerus bergerak & menyentuh semua bagian dari selnya, termasuk nukleus ("*mitochondrial dance*").

# PENYEBAB JEJAS SEL

---

- Deprivasi Oksigen
- Bahan kimia
- Agen infeksius
- Reaksi imunologi
- Defek genetik
- Ketidakseimbangan nutrisi
- Agen fisik
- Penuaan

# Deprivasi Oksigen

---

- Hipoksia / defisiensi oksigen
  - mengganggu respirasi oksidatif aerobik
  - penyebab tersering & terpenting
  - menyebabkan kematian
- Hipoksia  $\neq$  iskemia
- Iskemia: terhentinya suplai darah dalam jaringan akibat gangguan aliran darah arteri / berkurangnya drainase vena.
- Iskemia merupakan penyebab tersering hipoksia
- Defisiensi oksigen juga dapat disebabkan oleh oksigen darah yg tidak adekuat, seperti pada anemia atau keracunan CO



# Efek dari hypoksia:

1. Terhentinya sintesis ATP
2. Terjadi glikolisis anaerobik yg menghasilkan energi (dan ATP) tanpa oksigen, sampai cadangan glikogen habis → ↑ asam laktat dlm sel, granul glikogen berkurang & menghilang dari sel.
3. ↑ konsentrasi asam laktat → DNA tergulung kuat & bergumpal dlm inti (piknotik) → sintesis mRNA terhenti.
4. Kation & pompa air, suatu mesin enzim yg tertanam pd membran plasma & membran organel – organel bersaccus berhenti memompakan sodium, kalsium & air ke luar, → sodium, air terakumulasi dlm sel & organel, → sel membengkak.  
Organel sel yg paling akhir membengkak: mitokhondria karena mitokhondria merupakan penghasil utama ATP & memiliki simpanan energi yg terbanyak.
5. Karena mRNA (-), kompleks ribosom dipecah → ribosom tunggal, sintesis protein terhenti

Sampai tahap ini, perubahan yang disebabkan oleh anoksia masih bersifat reversibel, dan jika oksigen pada titik ini dikembalikan ke sel, semua akan pulih.

# Bahan Kimia

---

- Semua bahan kimia
- Zat tak berbahaya (glukosa atau garam), jika konsentrasinya cukup banyak → merusak keseimbangan osmotik → mencederai/kematian sel
- O<sub>2</sub> tekanan tinggi bersifat toksik
- Racun → kerusakan serius pd tingkat selular dg merubah permeabilitas membran, homeostasis osmotik, / keutuhan enzim atau ko faktor → kematian organ
- Bahan berpotensi toksik di lingkungan: polusi udara, insektisida CO<sub>2</sub>, asbestos, etanol
- Obat terapeutik pd pasien yg rentan / pd pemakaian yg tidak tepat

# Agen Infeksius

---

- Virus
- Riketsia
- Bakteri
- Fungi
- Protozoa
- Cacing

# Reaksi Immunologi

---

- Walaupun sistem imun melindungi tubuh dalam melawan benda asing, reaksi imun yg disengaja/ tidak disengaja dapat menyebabkan jejas sel & jaringan.
- Contoh: reaksi anafilaksis terhadap protein asing atau suatu obat.
- Penyakit autoimun disebabkan: hilangnya toleransi dg respons terhadap antigen sendiri.

# Defek Genetik

---

- Perubahan patologis yg menyolok, seperti malformasi kongenital ok sindroma Down
- Perubahan patologis yg tak kentara, seperti substitusi asam amino tunggal pd hemoglobin S anemia sel sabit.
- Beberapa kesalahan metabolisme saat lahir akibat defisiensi enzimatik kongenital merupakan contoh kerusakan sel & jaringan yg disebabkan oleh perubahan “sepele” yg sering terjadi pada DNA

# Ketidakseimbangan Nutrisi

---

- Insufisiensi kalori-protein
- Defisiensi vitamin
- Nutrisi berlebih, contoh: obesitas ↑ risiko DM tipe 2; diet kaya lemak hewani berpengaruh pd perkembangan aterosklerosis, kerentanan terhadap banyak gangguan, termasuk kanker

# Agen Fisik

---

- Trauma
- Temperatur yg ekstrim
- Radiasi
- Syok elektrik
- Perubahan mendadak pada tekanan atmosfer

# Penuaan

---

- Proses penuaan sel (senescence) intrinsik menimbulkan perubahan kemampuan perbaikan dan replikasi sel & jaringan
- Perubahan tersebut menyebabkan penurunan kemampuan berespon terhadap rangsang & cedera eksogen → kematian organisme



# MEKANISME JEJAS SEL

---

## Prinsip Umum:

1. Respons selular terhadap stimulus yg berbahaya tergantung pd tipe jejas, durasi & keparahannya.
- Toksin berdosisi rendah / iskemia berdurasi singkat bisa menimbulkan jejas sel yg reversibel, sedangkan toksin berdosisi lebih tinggi / iskemia dalam waktu yg lebih lama akan menyebabkan jejas sel yg irreversibel dan kematian sel.

---

## 2. Akibat suatu jejas sel bergantung pada tipe, status dan kemampuan adaptasi sel yg mengalami jejas

- Jejas yg sama mempunyai dampak yg sangat berbeda, bergantung pd tipe sel; otot lurik skelet di tungkai mengakomodasi iskemia komplit selama 2-3 jam tanpa terjadi jejas irreversibel, sedangkan otot jantung akan mati hanya setelah 20-30 menit

---

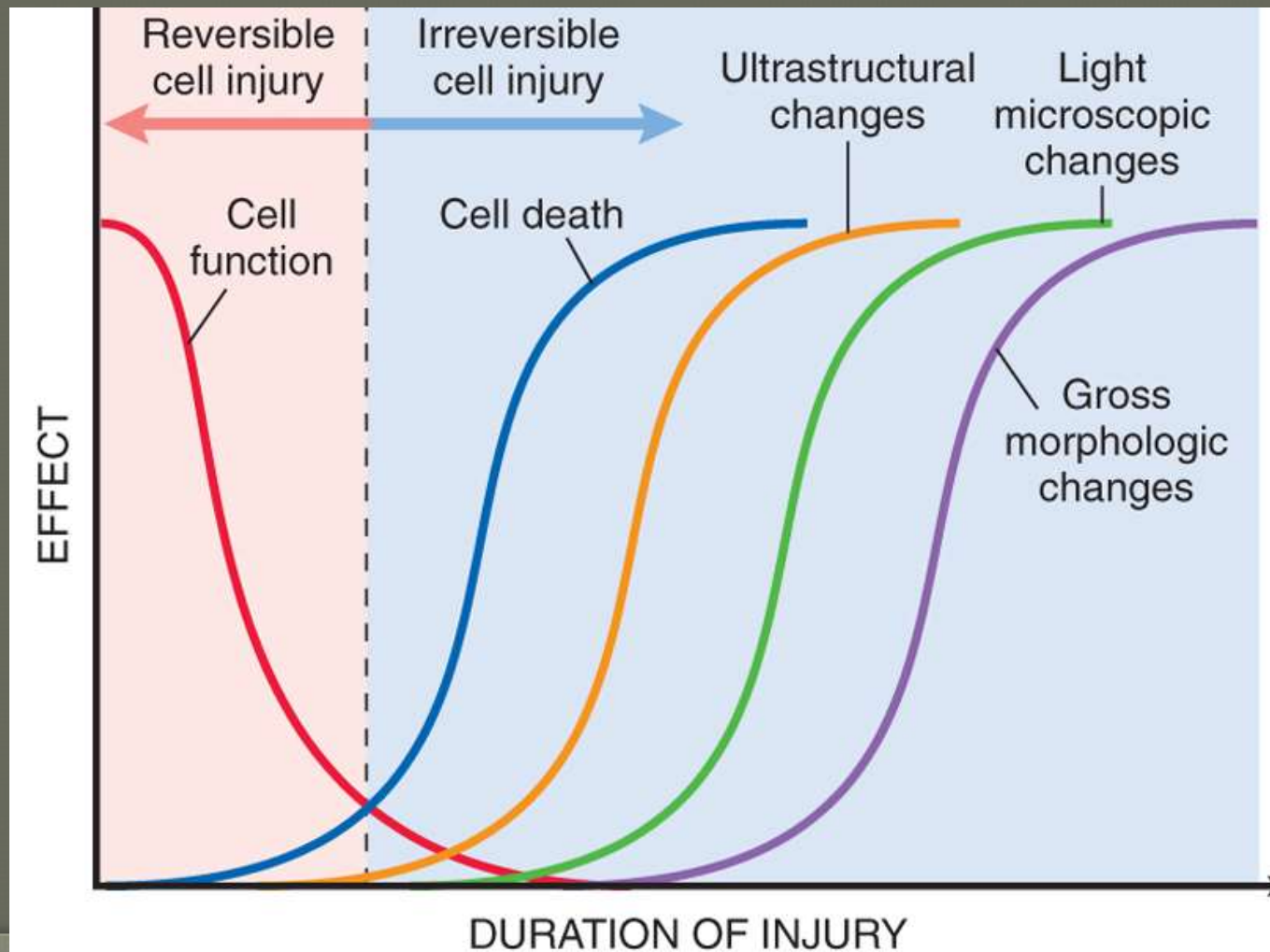
3. Jejas sel dihasilkan oleh abnormalitas fungsional & biokimia pd satu atau beberapa komponen seluler yg esensial.

---

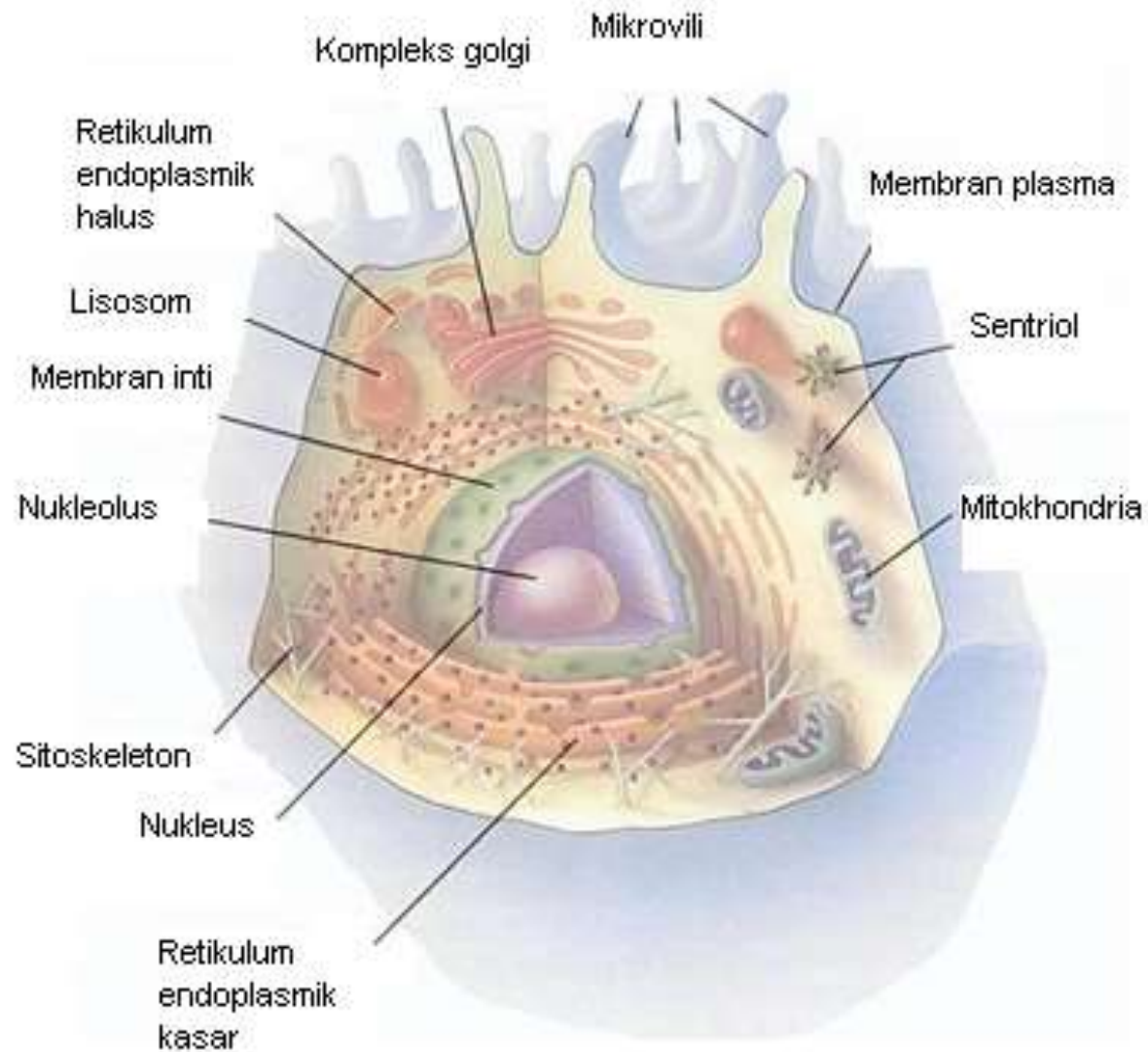
## 4. Target dari rangsangan jejas yg penting:

- Respirasi aerobik yg melibatkan fosforilasi oksidatif mitokondria dan produksi ATP
- Integritas membran sel yg sgt penting untuk homeostasis osmotik dan ionik
- Sintesis protein
- Sitoskeleton
- Integritas perangkat genetik dari sel

## 5. Fungsi sel hilang, jauh sebelum terjadi kematian sel & perubahan morfologi jejas sel (mati)



## 6. Semua komponen struktural sel dapat menjadi target jejas



# Mekanisme Biokimia pada Jejas Sel

---

## 1. Deplesi ATP

Deplesi ATP dan berkurangnya sintesis ATP sering ditemukan pada jejas hipoksia dan kimia (toksik).

Deplesi ATP hingga <5-10% dari kadar normal berefek

- a. Berkurangnya aktivitas pompa natrium pd membran plasma yg sgt tergantung kepada energi → akumulasi natrium intrasel dan kalium keluar sel  
→ pembengkakan sel dan dilatasi retikulum endoplasmik.

---

**b. Berubahnya metabolisme energi seluler**

Suplay oksigen ke sel ↓ → fosforilasi oksidatif berhenti dan sel mengandalkan glikolisis untuk menghasilkan energi (metabolisme aerobik → anaerobik). Glikolisis menghasilkan akumulasi asam laktat dan fosfat inorganik → menurunkan pH intrasel, mengakibatkan penurunan aktivitas berbagai enzim seluler



- 
- c. Kegagalan pompa  $\text{Ca}^{2+}$  → masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam sel → merusak beberapa komponen seluler.
- d. Depleksi ATP lama → sintesis protein ↓ (okrusaknya struktur organel pensintesis protein: lepasnya ribosom dari RER, disosiasi polisom menjadi monosom)
- e. ↓ Oksigen, glukosa → *Misfolded protein* → *memicu respon unfolded protein* → jejas sel

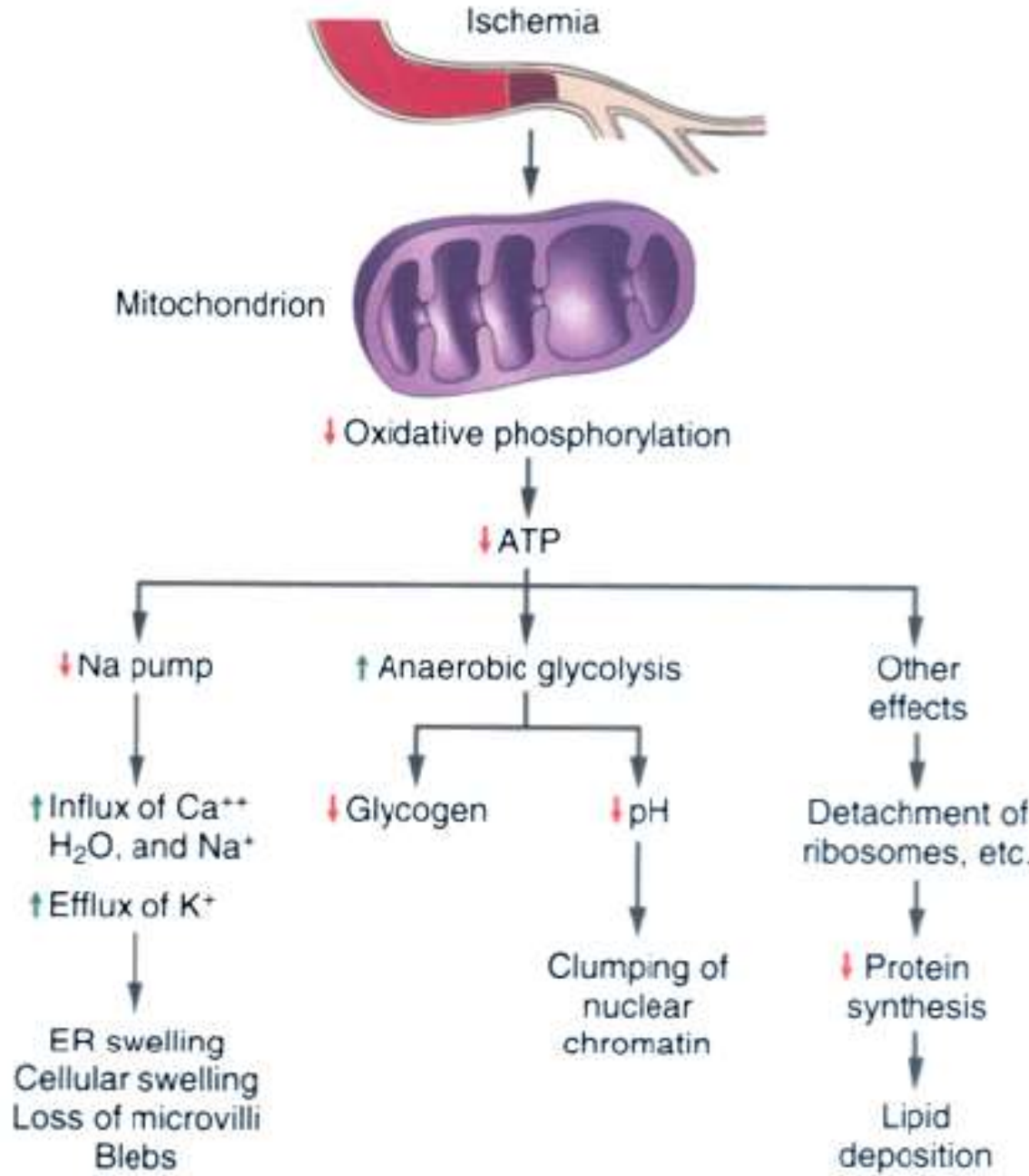
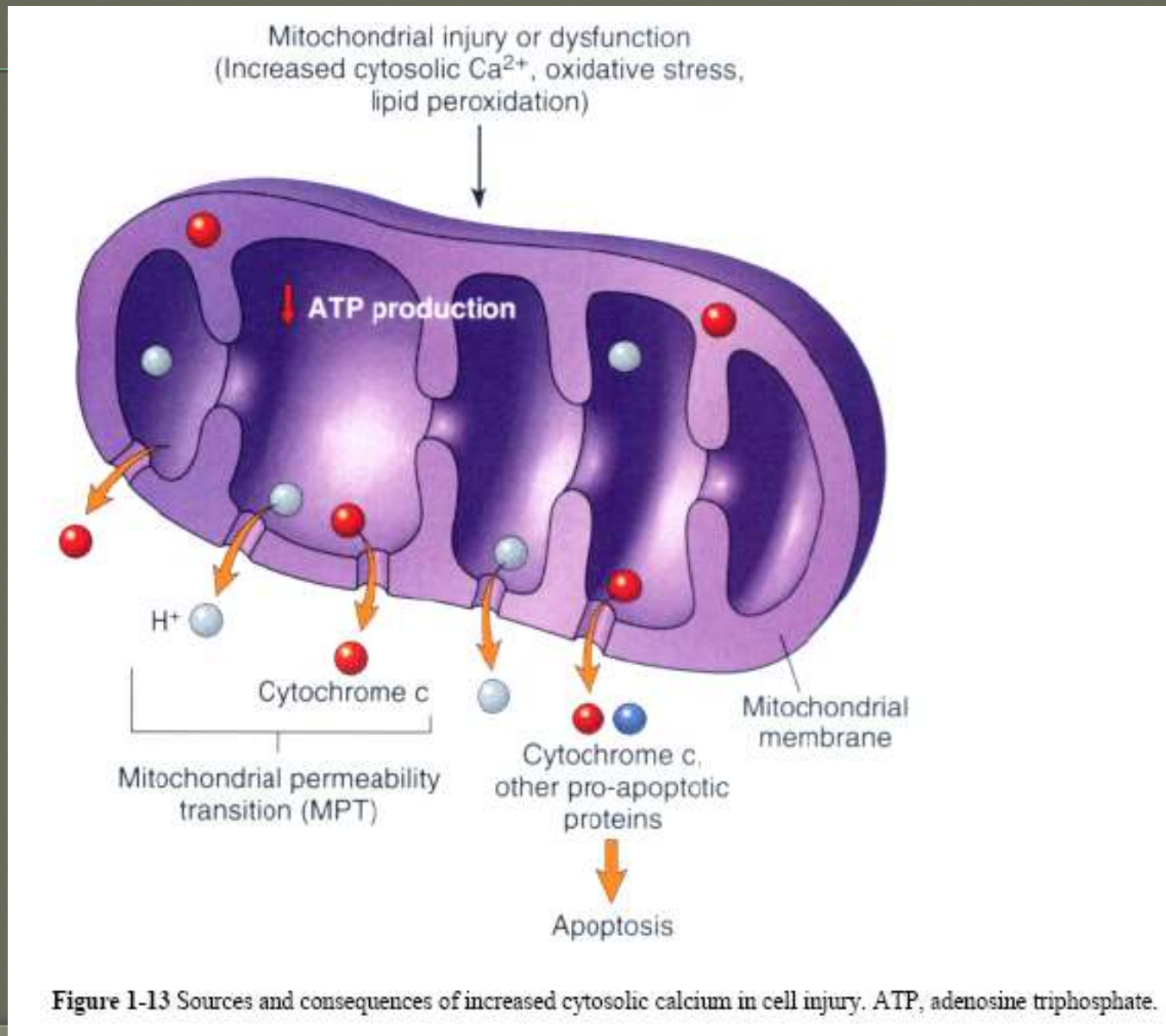


Figure 1-12 Mitochondrial dysfunction in cell injury.

## 2. Kerusakan mitokondria



---

### 3. Influx calcium intraseluler & hilangnya homeostasis calcium

Normal:

- konsentrasi calcium sitosol sangat rendah ( $<0,1 \mu\text{mol}$ ) dibandingkan dg kadar ekstrasel ( $1,3 \text{mmol}$ )
- kebanyakan calcium intrasel diasingkan dlm mitokhondria dan RE

Iskemia dan toksin tertentu dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi calcium sitosol

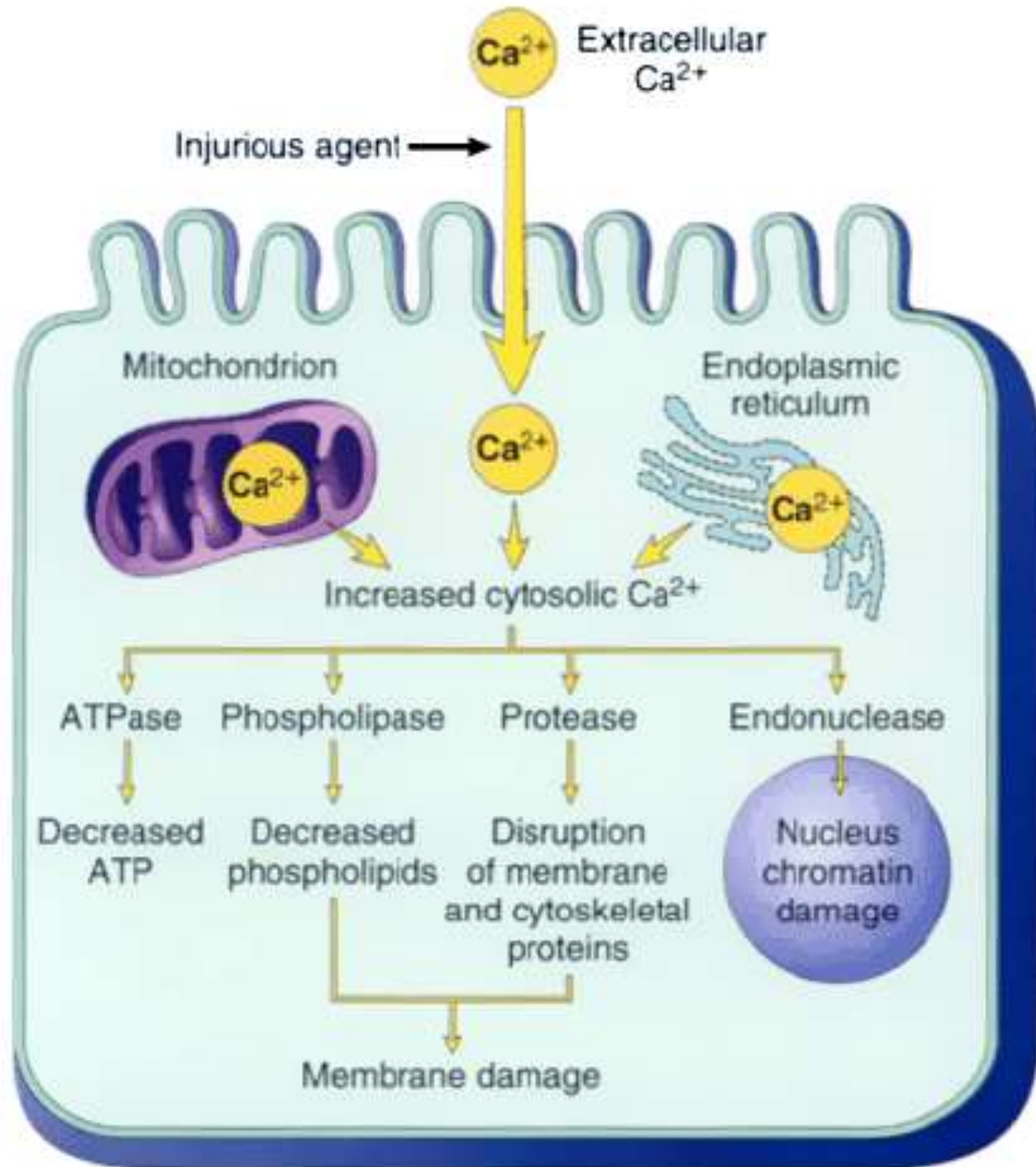


Figure I-14 The role of reactive oxygen species in cell injury.  $\text{O}_2$  is converted to superoxide

---

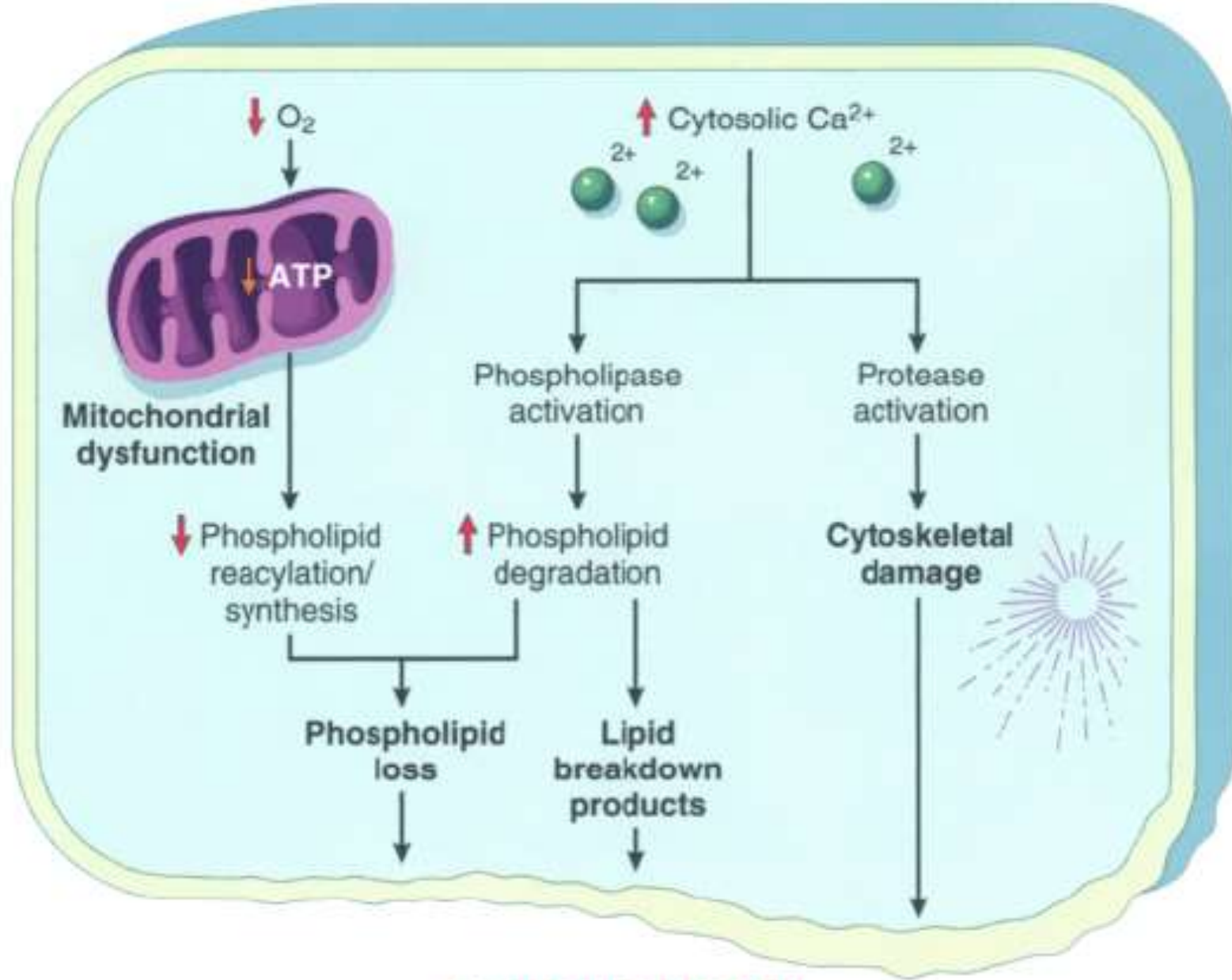
#### 4. Akumulasi radikal bebas yg berasal dari oksigen (stress oksidatif)

Radikal bebas dapat merusak lipid, protein & asam nukleat

---

## 5. Defek pd permeabilitas membran

melalui mekanisme : disfungsi mitokondria, hilangnya fosfolipid membran, abnormalitas sitoskeletal, spesies oksigen reaktif, produk dari pemecahan lemak.



**MEMBRANE DAMAGE**



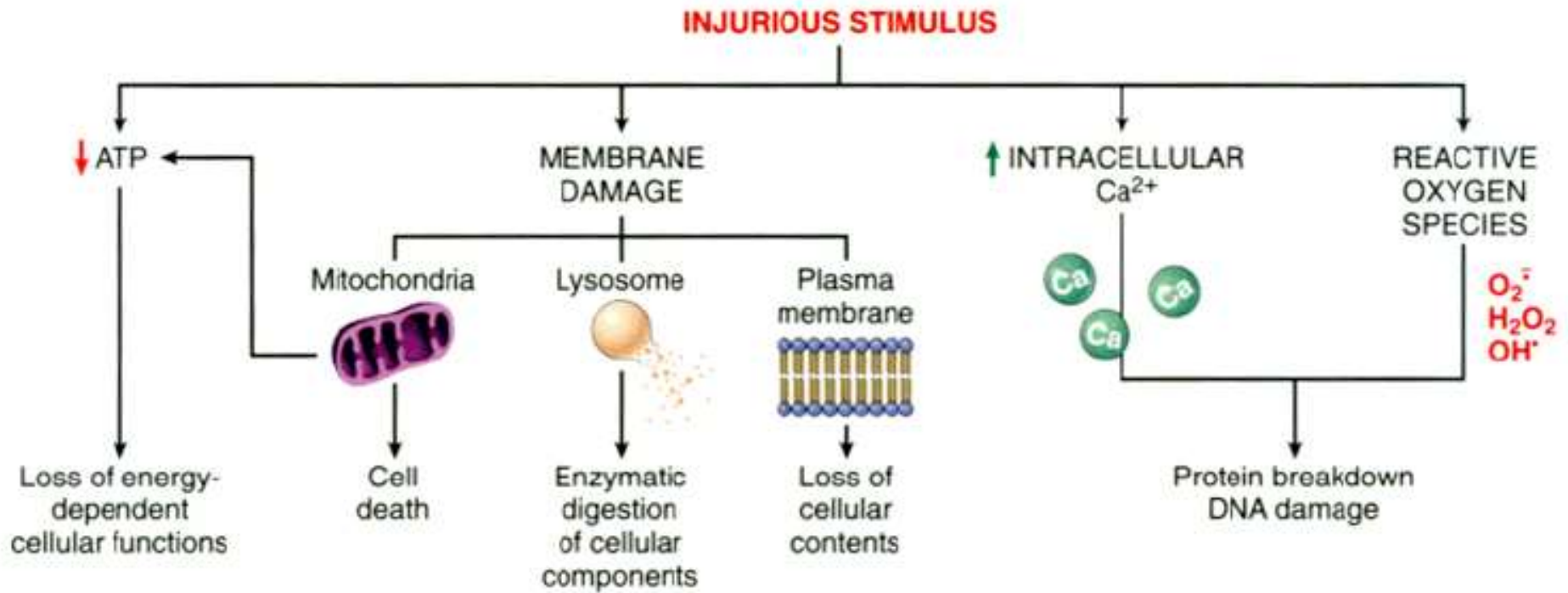
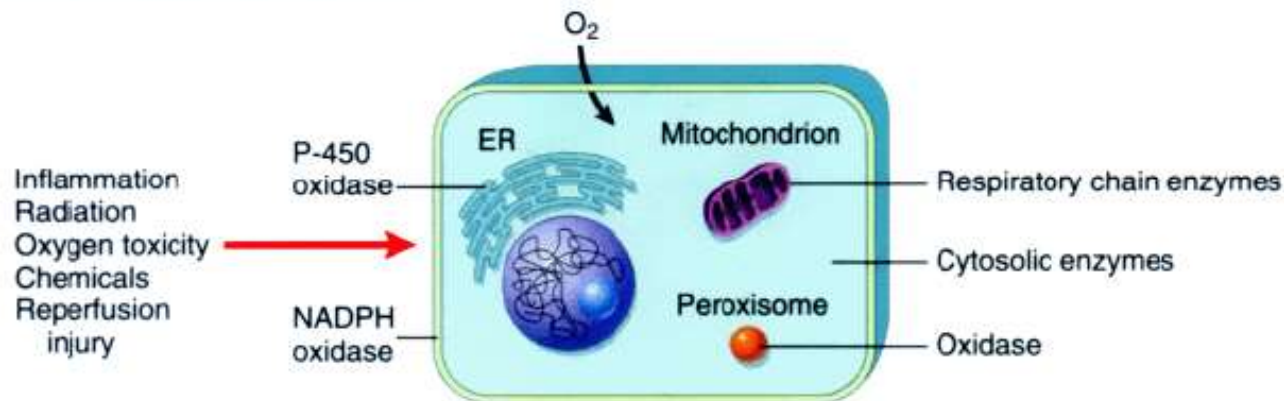


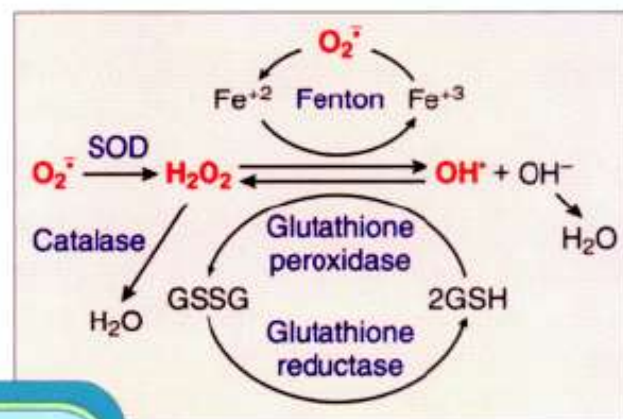
Figure 1-11 Functional and morphologic consequences of decreased intracellular ATP during cell injury.

# A. FREE RADICAL GENERATION



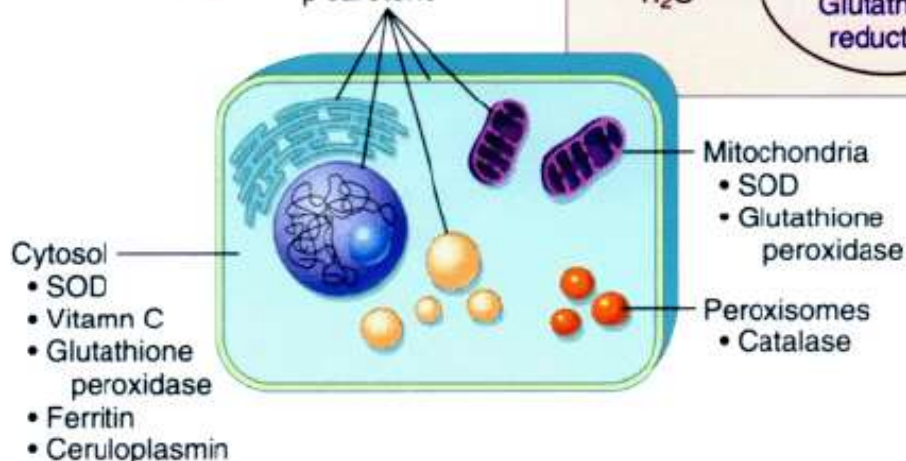
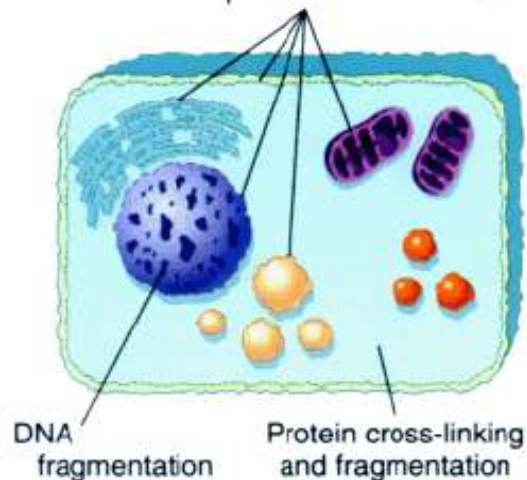
**Reactive oxygen species:**  
O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>•</sup>

**Reactive oxygen species:**  
O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>•</sup>



Membrane lipid peroxidation

All membranes  
• Vitamins E and A  
• β-carotene



## B. CELL INJURY BY FREE RADICALS

## C. NEUTRALIZATION OF FREE RADICALS – NO CELL INJURY



**Thank you for  
your attention!**  
**Any Questions?**