

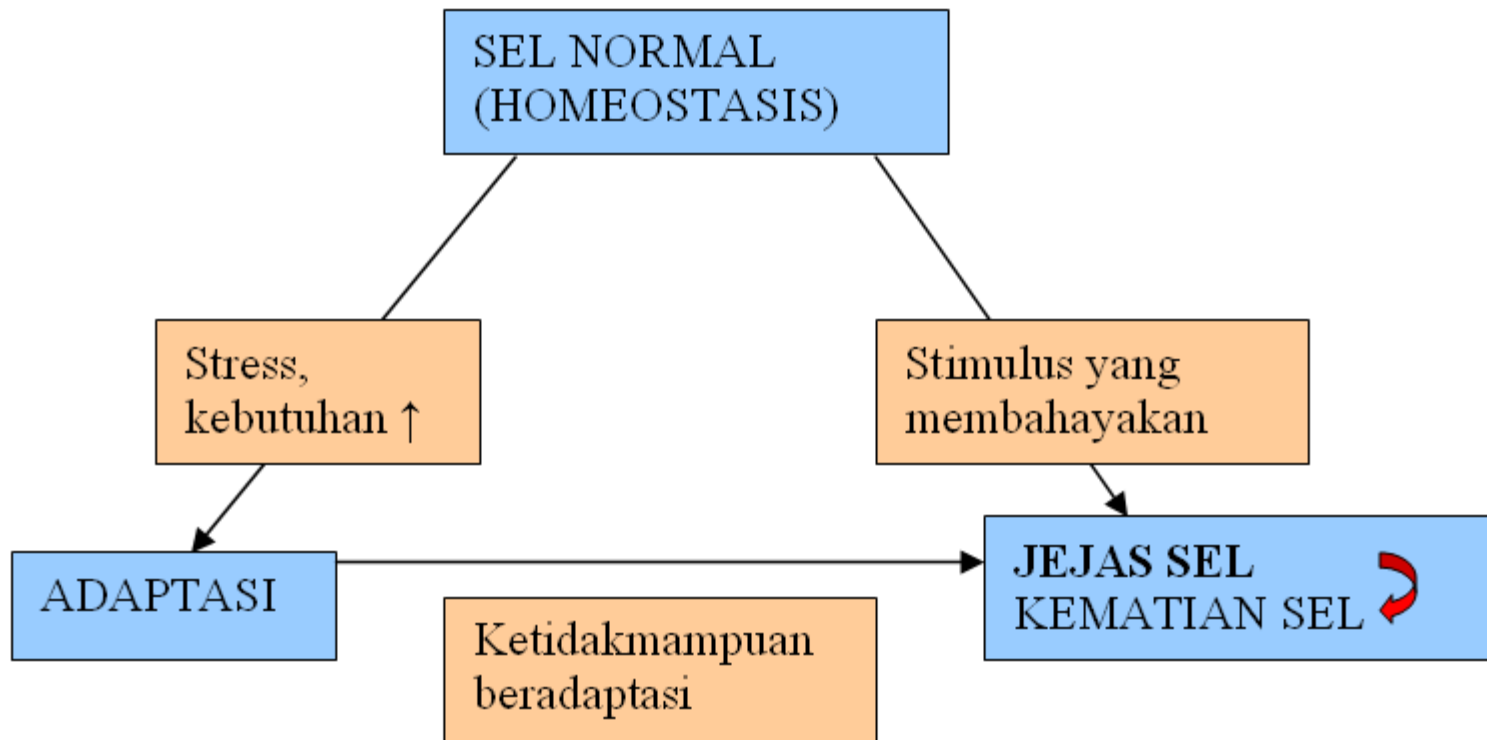


PATOBIOLOGI DAN MEKANISME

**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
- O₂ 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 CO₂, 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

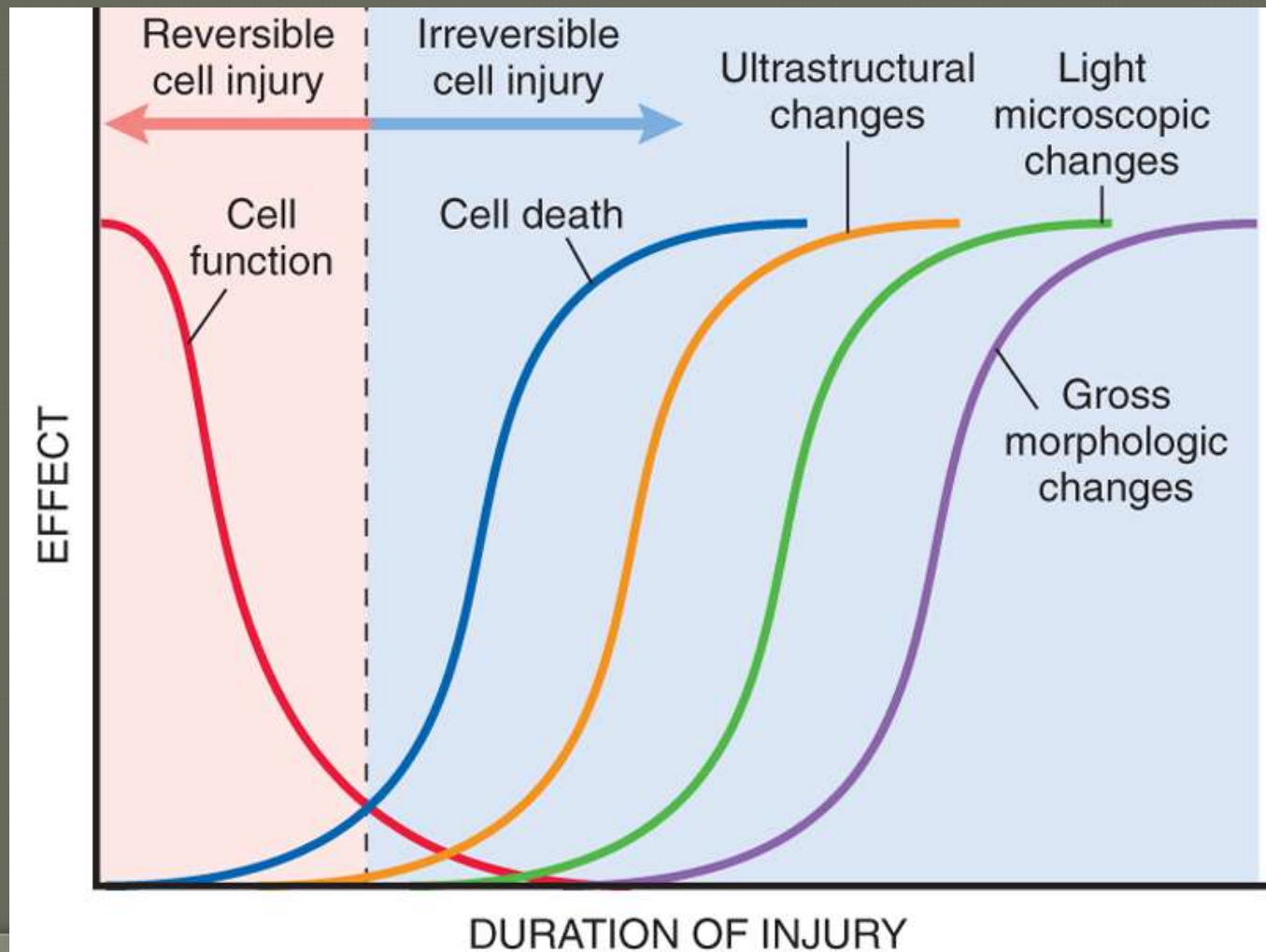
- Jejas yg sama mempunyai dampak yg sangat berbeda, bergantung pd tipe sel; otot lurik skelet di tungkai mengakomodasi iskemia komplit selama 2-3 jam tanpa terjadi jejas irreversibel, sedangkan otot jantung akan mati hanya setelah 20-30 menit

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

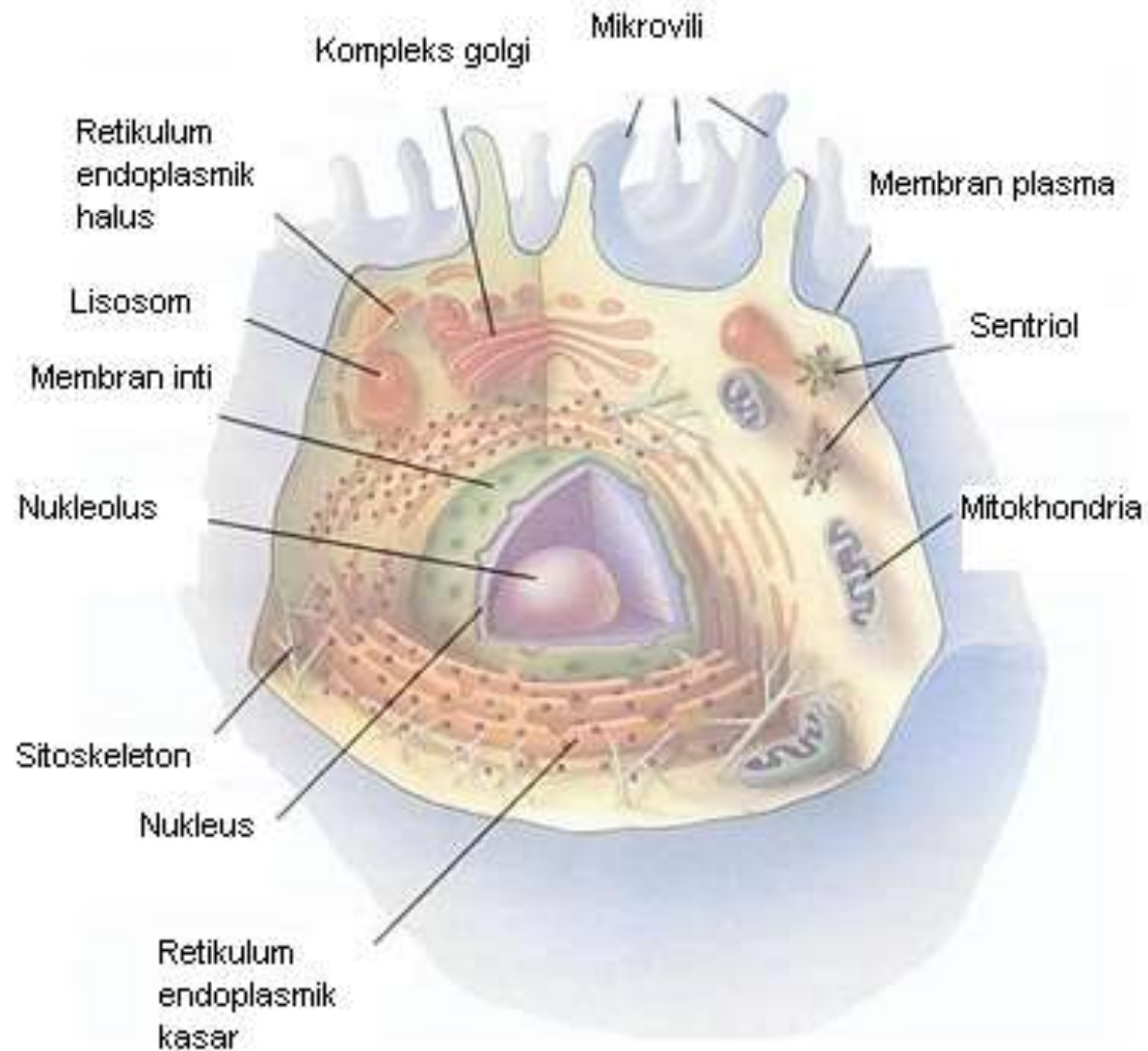
4. Target dari rangsangan jejas yg penting:

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

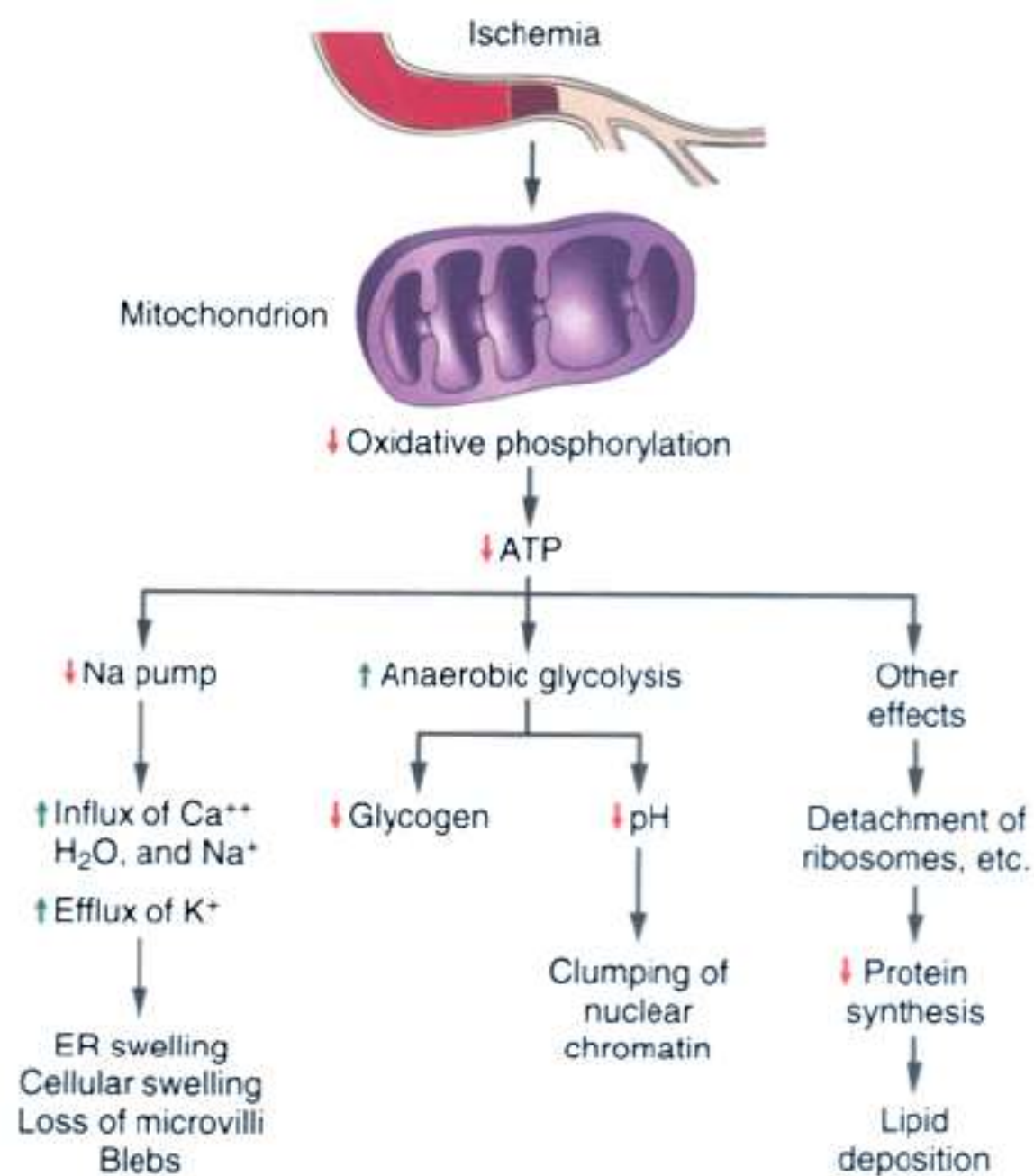
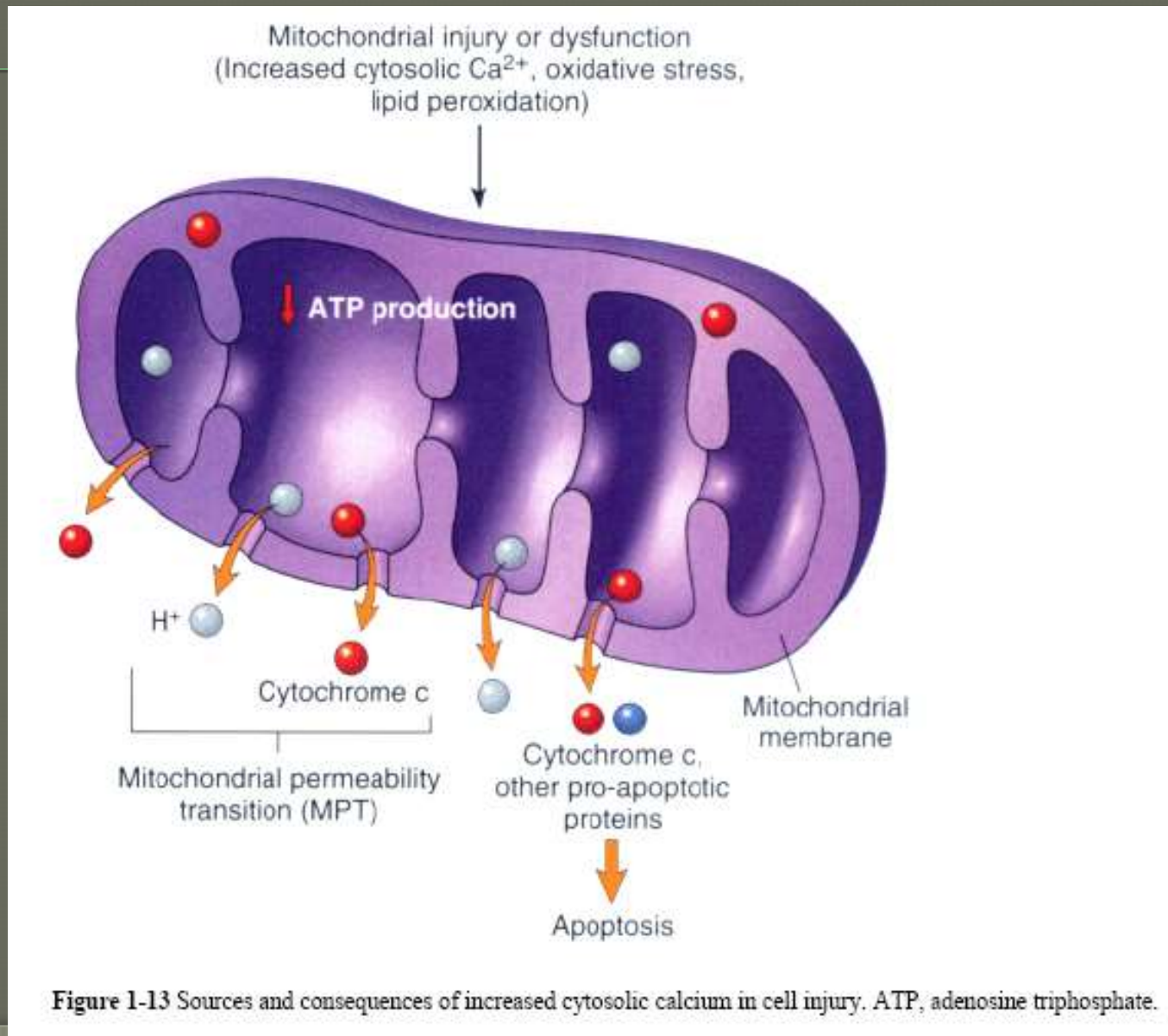


Figure 1-12 Mitochondrial dysfunction in cell injury.

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

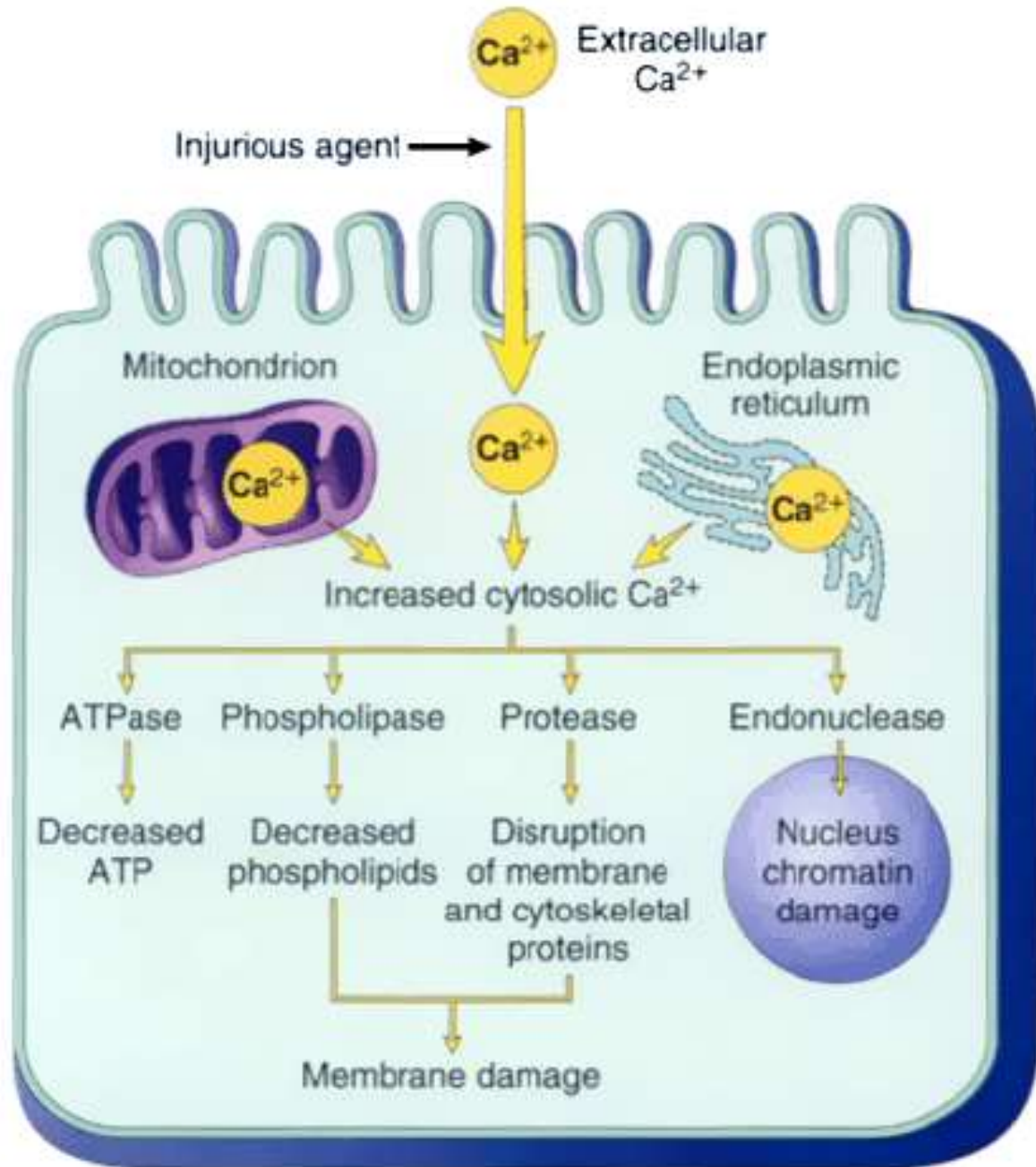


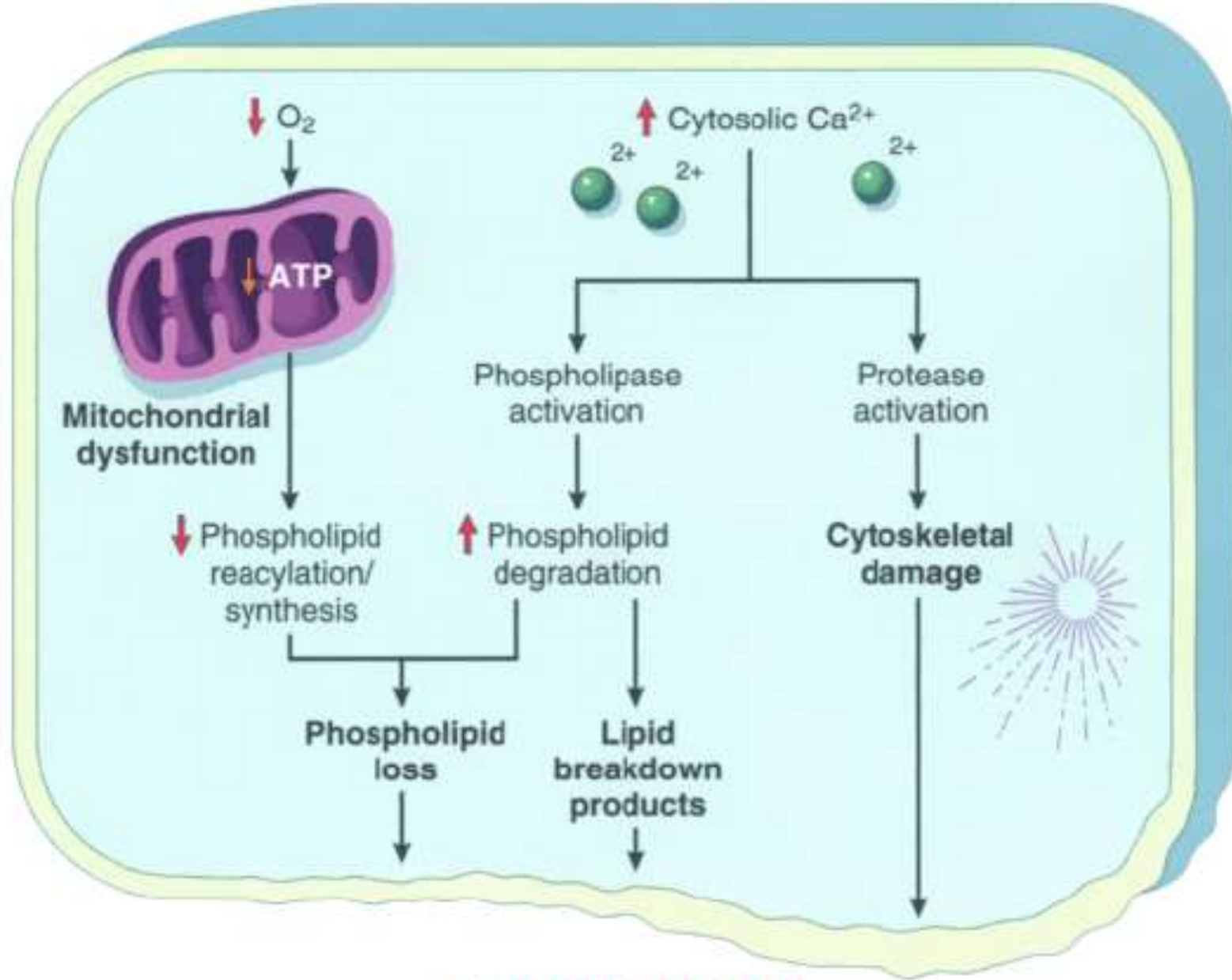
Figure I-14 The role of reactive oxygen species in cell injury. O_2 is converted to superoxide

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

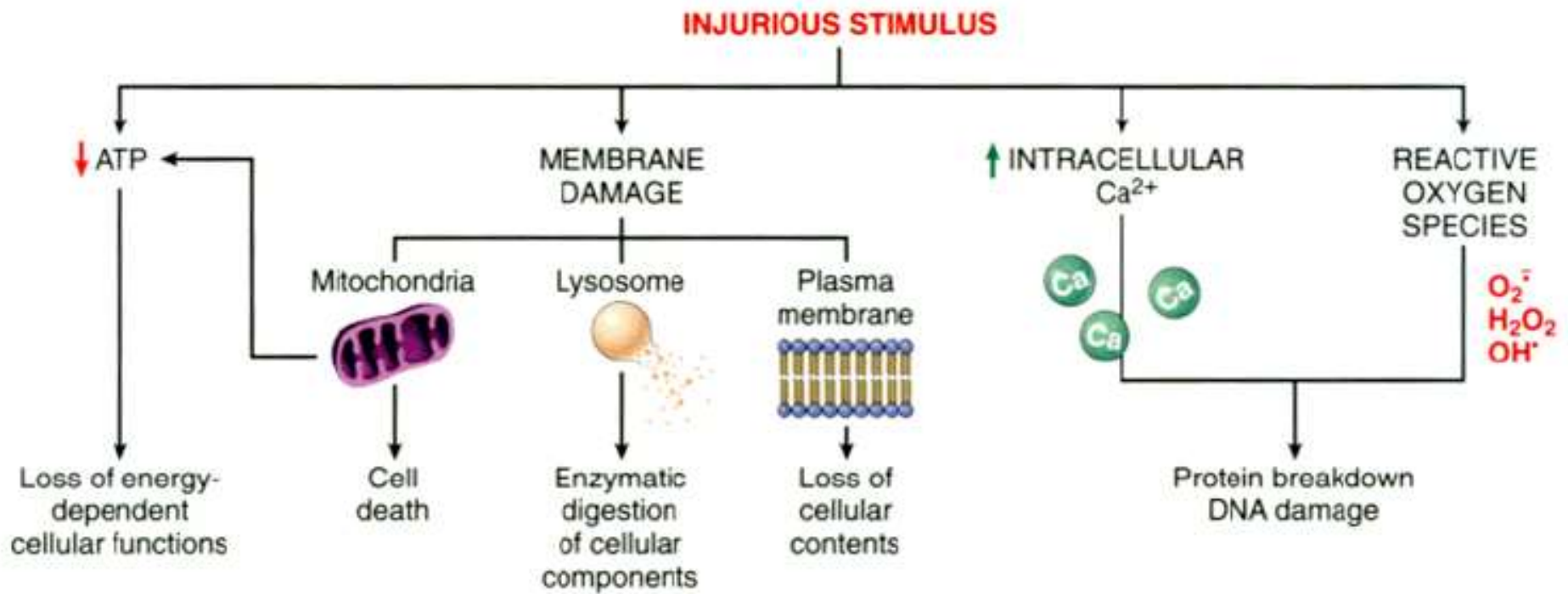
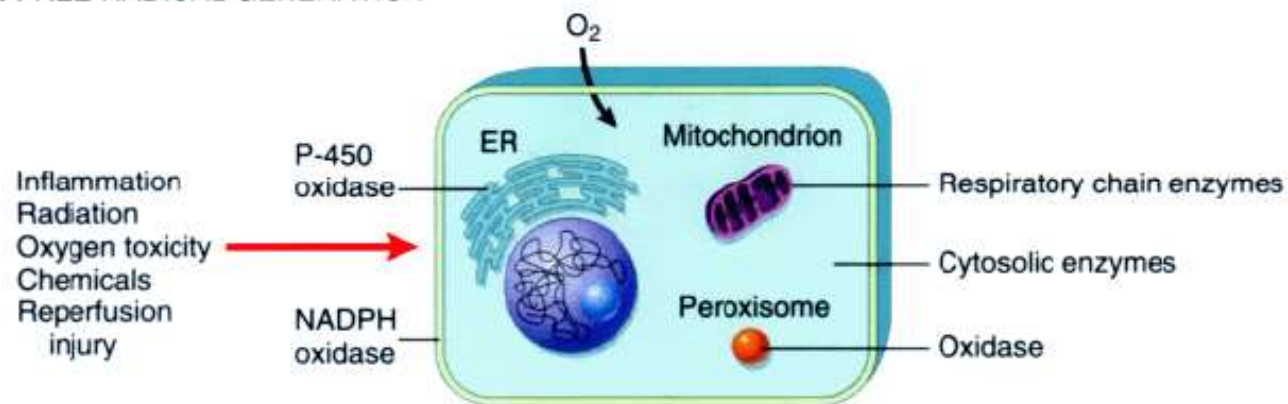


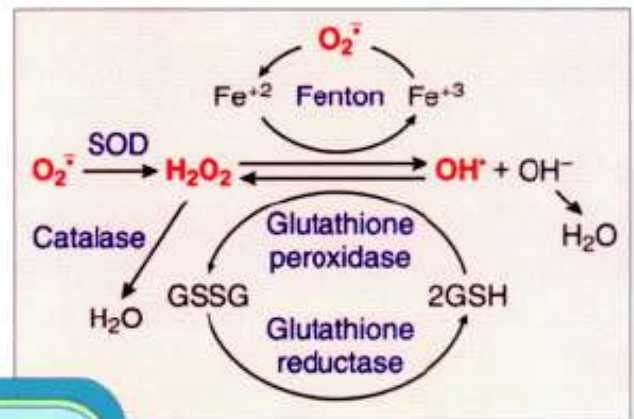
Figure 1-11 Functional and morphologic consequences of decreased intracellular ATP during cell injury.

A. FREE RADICAL GENERATION



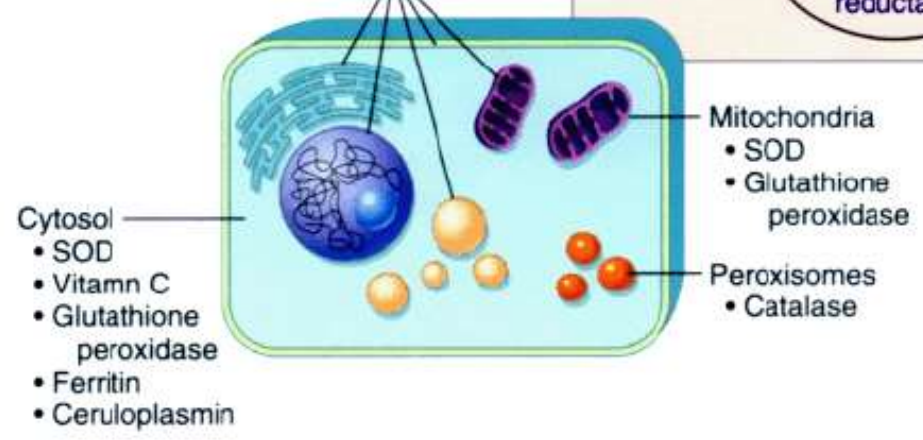
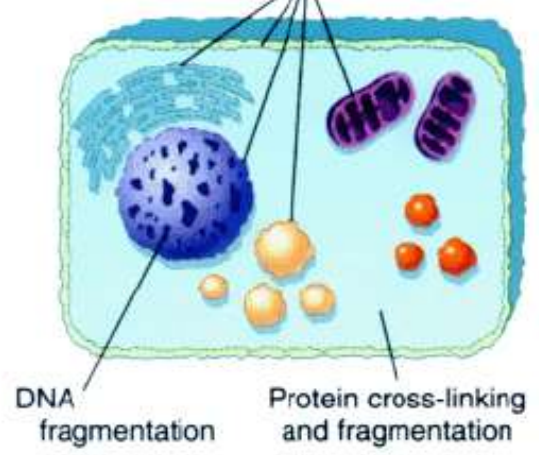
Reactive oxygen species:
O₂⁻, H₂O₂, OH[•]

Reactive oxygen species:
O₂⁻, H₂O₂, OH[•]



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?