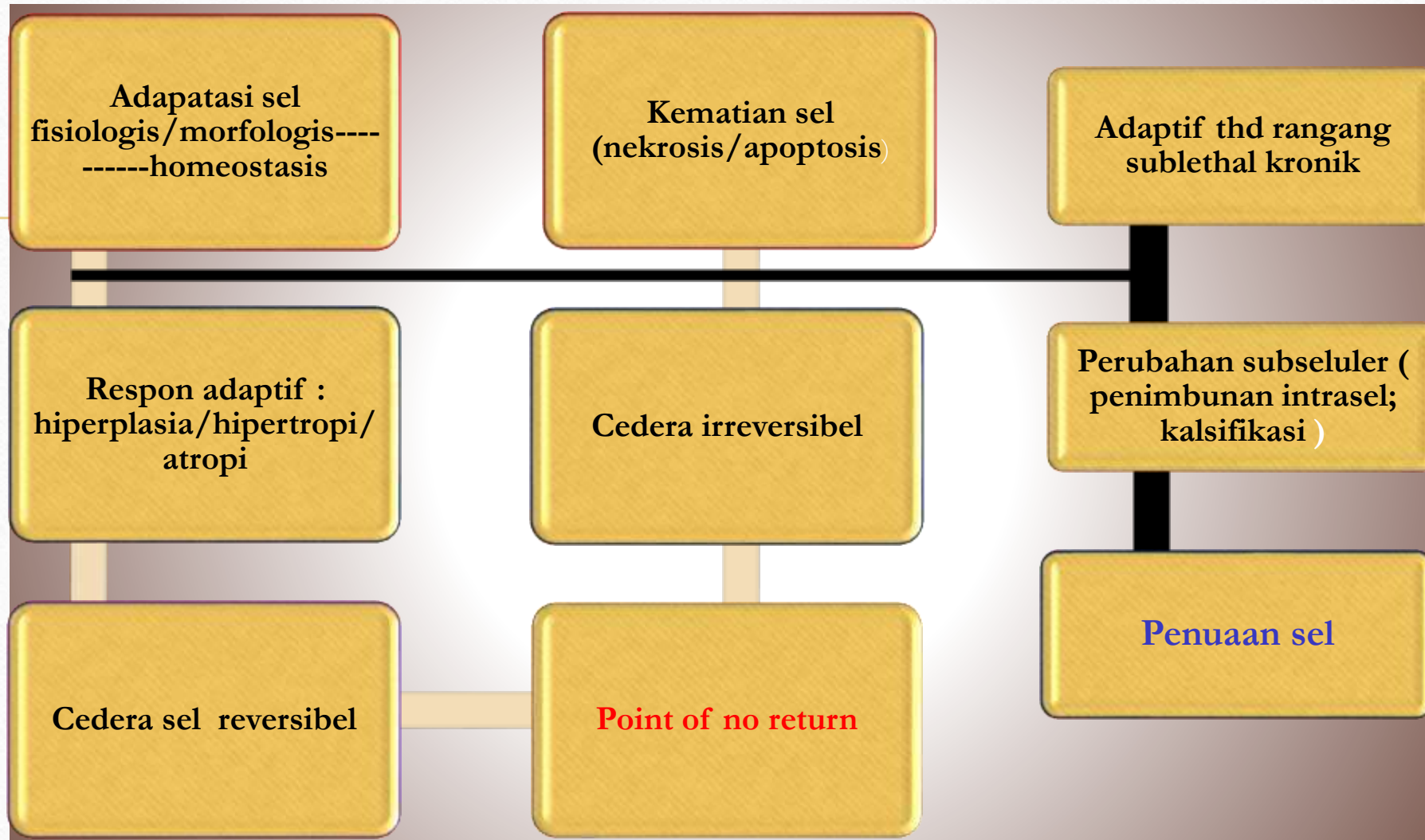


LANJUTAN ADAPTASI DAN JEJAS SEL /
JARINGAN

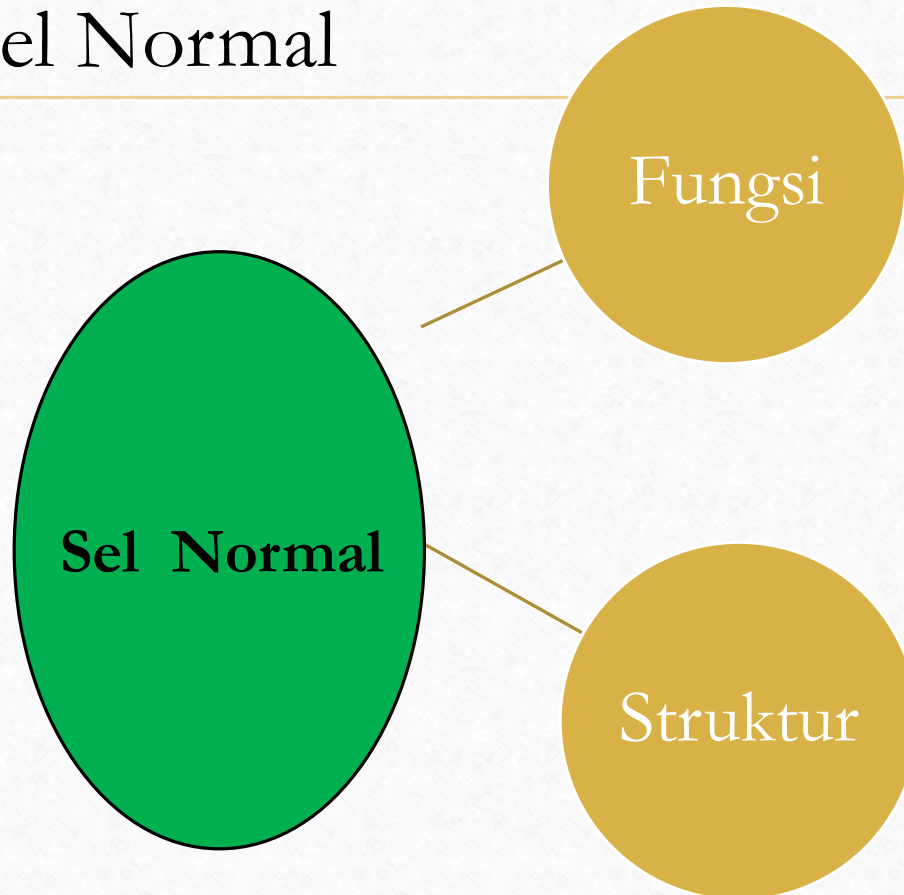
**DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA
TAHUN AJARAN 2022/ 2023**

Tahap2 Homeostasis Sel → Kematian Sel



Dasar mekanisme penyakit

Sel Normal



Stimulus patologik

Homeostasis

Reaksi adaptasi:
Hipertrofi, atrofi, hiperplasia,
metaplasia, induksi

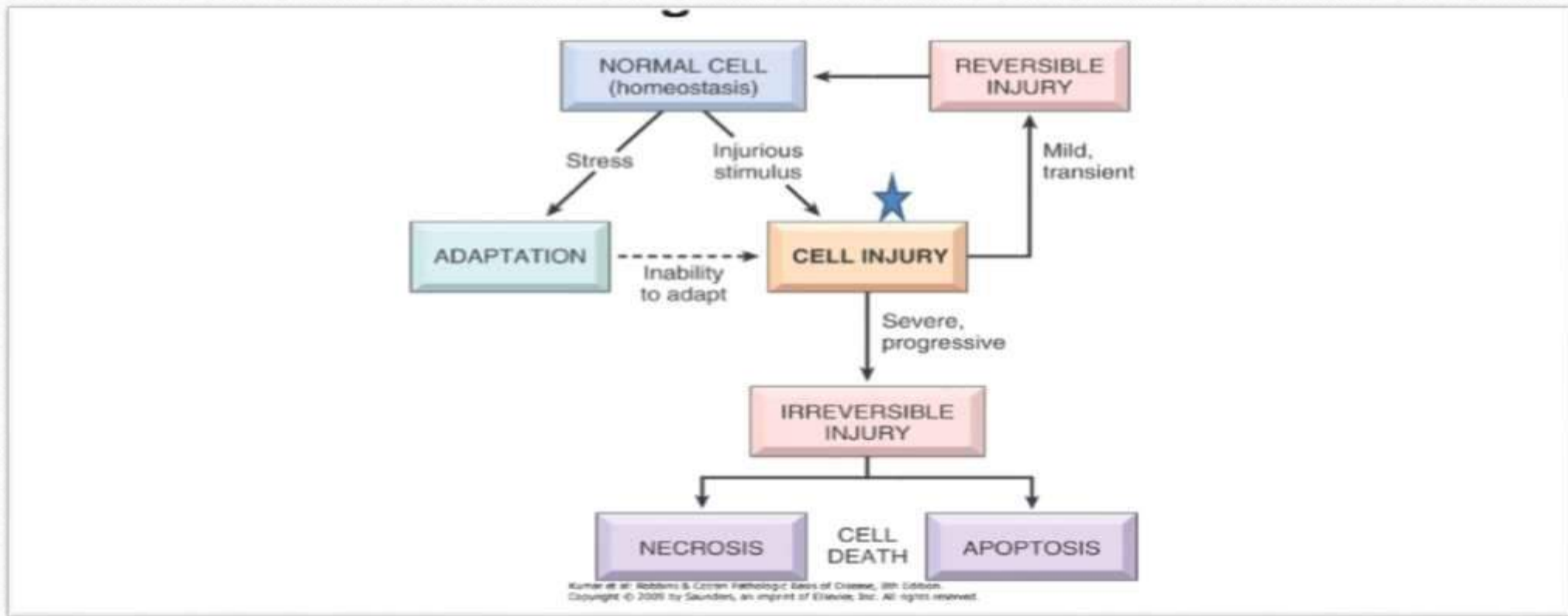
Cell injury (jejas)
reversible: sementara
Irreversible → nekrosis

Konsep

- **Penyakit** dapat dianggap sebagai **reaksi sel** atau **sekelompok sel** terhadap **cedera**

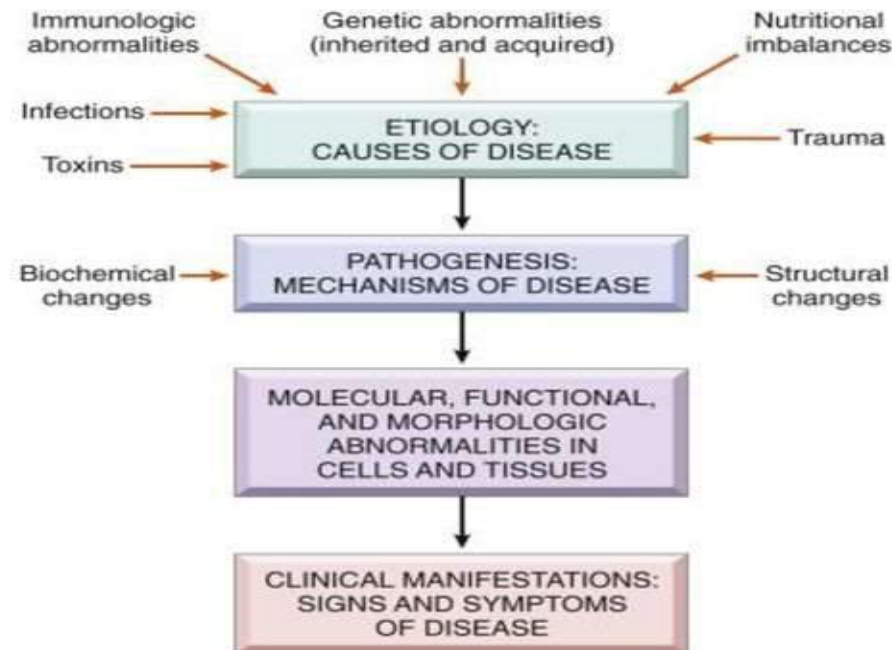
- Cedera dapat menyebabkan
 - Mengganggu proses **biokimia sel**
 - Merusak secara langsung **komponen sel** yaitu **inti membran** atau **organel intrasitoplasma**
- **Reaksi sel terhadap cedera**
 - Sel hidup akan berubah, terhadap struktur dan fungsi jika terkena cedera /stress
 - Pada penyakit, perubahan2 ini akan tampak secara klinis sebagai gejala dan tanda

Jenis Reaksi Sel Secara Garis Besar

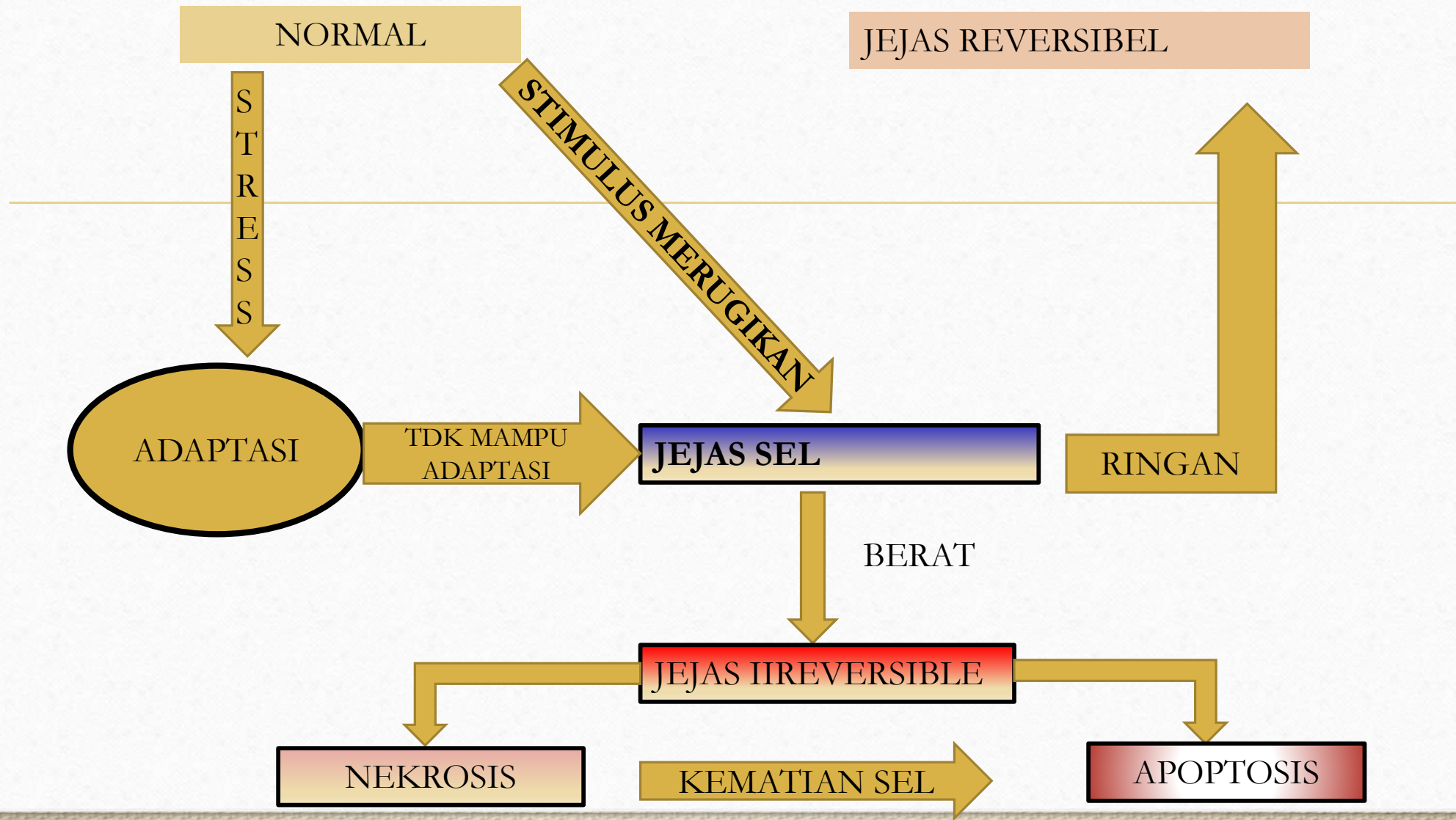


Tahap perjalanan timbulnya penyakit

Steps in the Evolution of Disease



TAHAPAN RESPONSI SEL TERHADAP STRESS DAN JEJAS



TABEL.1-1 RESPONSI SEL TERHADAP JEJAS/ CEDERA

SIFAT & KEPARAHAN RANGSANGAN YG MENCEDERAI	RESPON SEL
Perubahan rangsangan fisiologis : <ul style="list-style-type: none"> - Kebutuhan naik, rangsang trofik - Berkurangnya nutrient, rangsangan - Iritasi kronik (kimia, fisik) 	Adaptasi sel <ul style="list-style-type: none"> - hiperplasia, hipertrofi - atrofi, metaplasia
Penurunan pasokan oksigen ; cedera kimiawi, infect mikroba <ul style="list-style-type: none"> - akuta, swasirna - Progressif, berat (+ DNA) - Cedera kronik ringan 	Cedera sel (cell injury): <ul style="list-style-type: none"> - cedera reversibel akuta - cedera ireversibel–kematian sel nekrosis; apoptosis - perubahan subseluler / organel
Perubahan metabolik, genetik , atau didapat	Penimbunan intrasel/kalsifikasi
Pemanjangan rentang hidup disertai cedera sublethal kumulatif	Penuaan sel

Sambungan adaptasi sel

Jenis adaptasi	Definisi	Contoh
Hipertropi	Pertambahan ukuran sel --- -organ/jaringan bertambah besar	Efek hormonal estrogen thd miometrium, endometrium
- Hipertropi fisiologis	-Peningkatan beban otot rangka -Akibat hormonal	- Otot bisep/trisep binaraga RVH/ LVH otot lurik jantung - Hipertropi mioemtrium selama hamil.
- Hipertropi patologis.	Hipertropi yang terjadi akibat suatu penyakit	Jantung hipertensi atau penyakit katup jantung
Hipertropi jantung	Hipertropi akibat rangsangan mekanik ex peregangan.	
	Hipertropi akibat rangsangan tropic.	

Adaptasi sel pada pertumbuhan dan differensiasi

Jenis adaptasi	Definisi	contoh
Hiperplasia	Pertambahan jumlah sel ---- sintesis DNA	Efek hormonal thd miometrium, endometrium
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia fisiologis <ul style="list-style-type: none"> 1. H. hormonal 2. H. kompensatorik 		
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia patologis 	Rangsangan berlebih hormonal/ growth fc.	Hiperplasia endometrium---- h. estrogen; inhibisi oleh hormon progesteron prekanker
		Hiperplasia prostat---androgen
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia jaringan ikat dan vaskuler 	Respon penyembuhan luka	
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia dipicu virus 	Infeksi virus-mutasi DNA	HPV----kutil, kondiloma akuminta

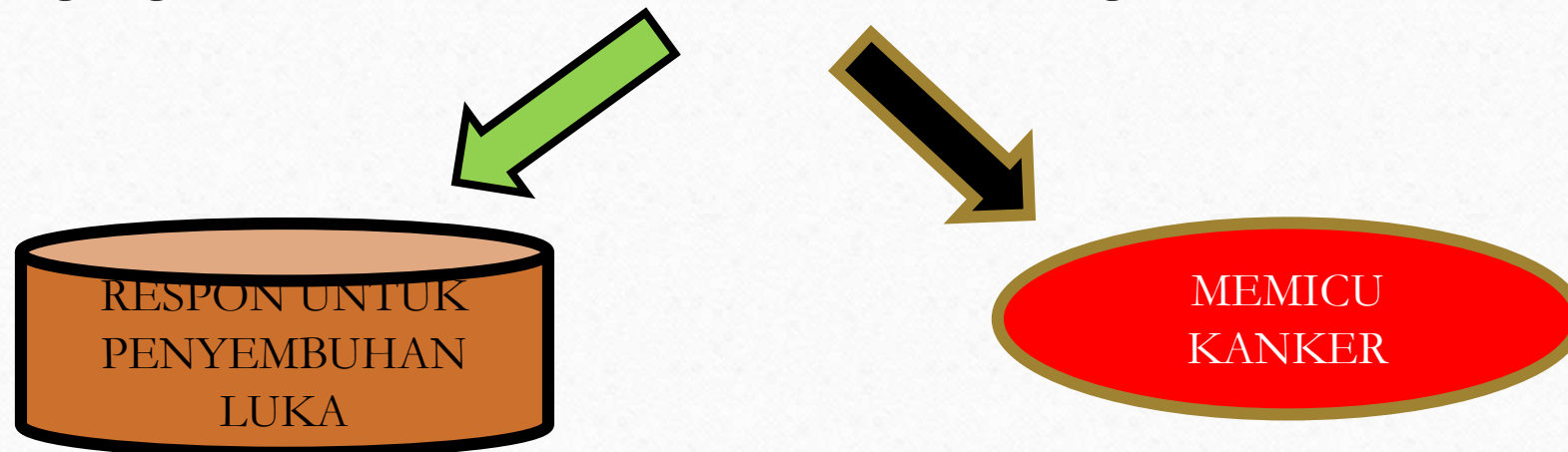
HIPERPLASIA

H.FISIOLOGIS

1. **H. HORMONAL** proliferasi kelenjar payudara saat pubertas dan hamil
2. **H. KOMPENSATORIK** ex jika hati direseksi kan cepat tumbuh dlm wkt 12 jam kmdn.

H. PATOLOGIS

1. Hormon ex ESTROGEN---HYPERPLASIA ENDOMETRIUM
2. Rangsang factor Pertumbuhan berlebihan : berkaitan dgn infeksi virus---PAPILLOMA



HIPERTROPI

HIPERTROPI FISIOLOGIS-PATOLOGI

↑
KEBUTUHAN FUNGSIONAL

RANGSANGAN HORMON
SPESIFIK

**PENINGKATAN BEBAN
KERJA**
- OTOT JANTUNG----
HEMODINAKIM KRONIK
- OTOT RANGKA---
BINARAGA

**PENINGKATAN
KEBUTUHAN
METABOLIK**

H. ESTROGEN -----
KEHAMILAN-----UTERUS
H. PROLAKTIN &
ESTROGEN----MAMMAE

MEKANISME HIPERTROPI

□ PADA OTOT JANTUNG :

1. PEMICU MEKANIK (EX Peregangan)
2. PEMICU TROFIK (fc pertumbuhan polipeptida (IGF-I) dan vasoaktif(Angiotensin II; Agonis α Adrenergik).---dihasilkan oleh sel otot jantung -----akibat stress hemodinamik

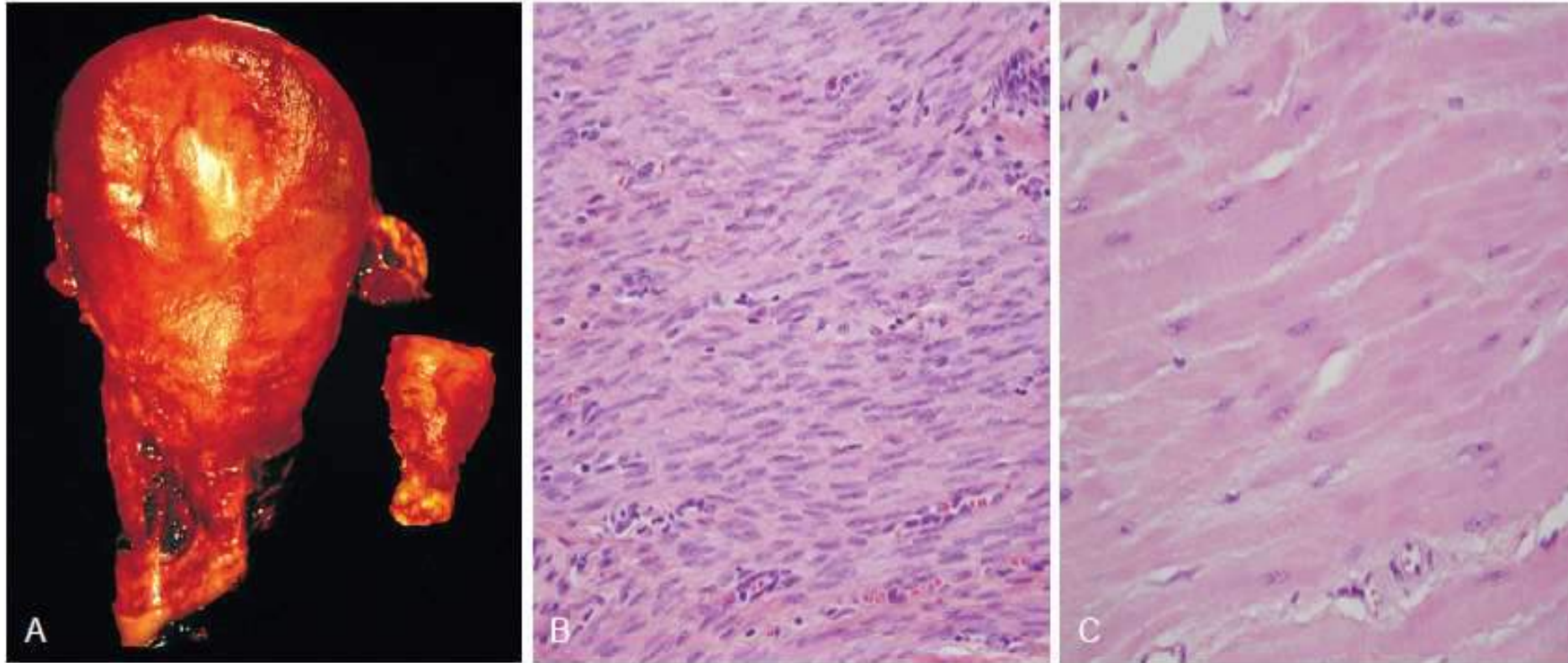
□ Ukuran sel dipengaruhi fc nutrient dan fc lingkungan yang melibatkan multipel pathway transduksi.

□ Kompensasi adaptif otot jantung sebelum tahap dekompensasi -----melalui tahap perubahan degeneratif berupa lisis dan hilangnya elemen kontraktile miofibril dan nekrosis/apoptosis sel miosit.

□ PEMBESARAN OTOT JANTUNG DAN OTOT RANGKA ----- pandangan tradisional hanya disebabkan hipertropi,

- pandangan modern ---- pembesaran otot lurik/jantung karena hipertropi dan hiperplasia. (terbatas)

ADAPTASI HIPERTROPI



Gambar 1-3 Hipertrofia fisiologis pada uterus selama kehamilan. A, Gambaran makroskopik uterus normal (kanan) dan uterus gravid (kiri) yang diangkat setelah perdarahan postpartum. B, Sel otot polos uterus bentuk spindel kecil dari sebuah uterus normal. C, Sel otot polos uterus besar, hipertrofia dari uterus gravid; bandingkan dengan B. (B dan C, Pembesaran yang sama.)

ATROFI

❑ DEFINISI : Penyusutan ukuran sel akibat hilangnya substansi sel

❑ ATROFI ADA 2 JENIS :

I. Atrofi fisiologis ----tahap perkembangan awal ex notochord , duktus thyroglossus, uterus saat postpartus

II. Atrofi patologik

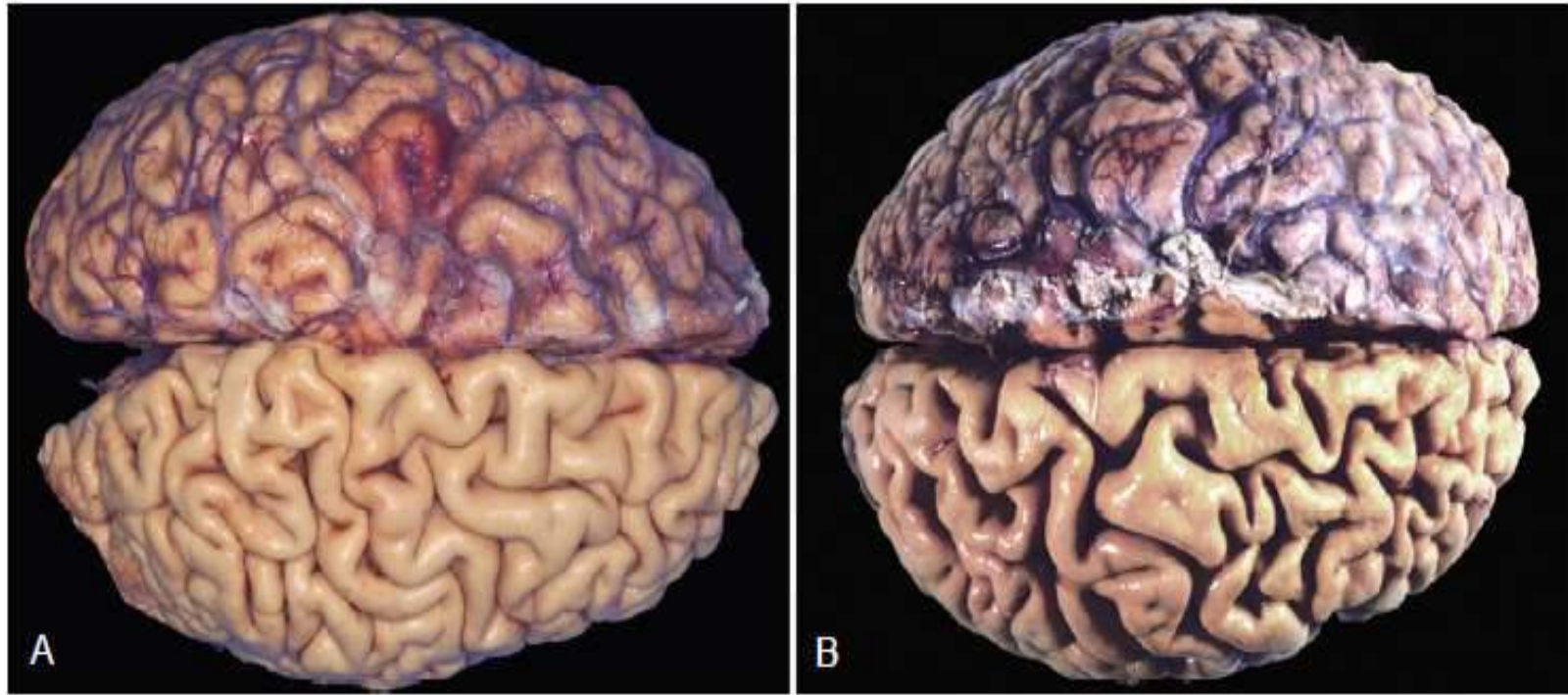
❑ KAUSA ATROFI :

1. Berkurangnya beban kerja ex tirah baring total –disertai peningkatan resorpsi tulang (osteoporesis).
2. Hilangnya persyarafan (atrofi denervasi)
3. Berkurangnya aliran darah (iskemia) ex usia lanjut
4. Kurangnya nutrisi (malnutrisi protein-kalori berat) ---kakeksia/wasting
5. Hilang stimulus endokrin (efek ke kel. endokrin, payudara dan organ reproduksi)
6. Senilis / penuaan (hilangnya sel , terutama sel permanen dari otak dan otot.
7. Tekanan (ex tumor)

Mekanisme atrofi

- Meningkatnya penguraian protein---melalui jalur ubiquitin proteasom---akselerasi
 - **proteolisis ----katabolik proses di kakeksia pasien kanker**
-
- Hormonal , terutama glukokortikoid dan hormon tiroksin----
proteolisis ml jalur
 - Proteasom.
 - Sitokin (ex TNF-)
 - Vakuol autofagi yang meningkat.

ATROPI OTAK



Gambar 1-4 Atrofia otak. A, Otak normal dewasa muda. B, Atrofia otak pada seorang laki-laki usia 82 tahun dengan penyakit aterosklerosis. Atrofia otak terjadi karena proses penuaan dan menurunnya suplai darah. Perhatikan bahwa berkurangnya jaringan otak akan menyempitkan girus dan melebarnya sulkus. Jaringan meningen telah dilepas dari dasar pada tiap sediaan untuk menunjukkan permukaan otak.

METAPLASIA

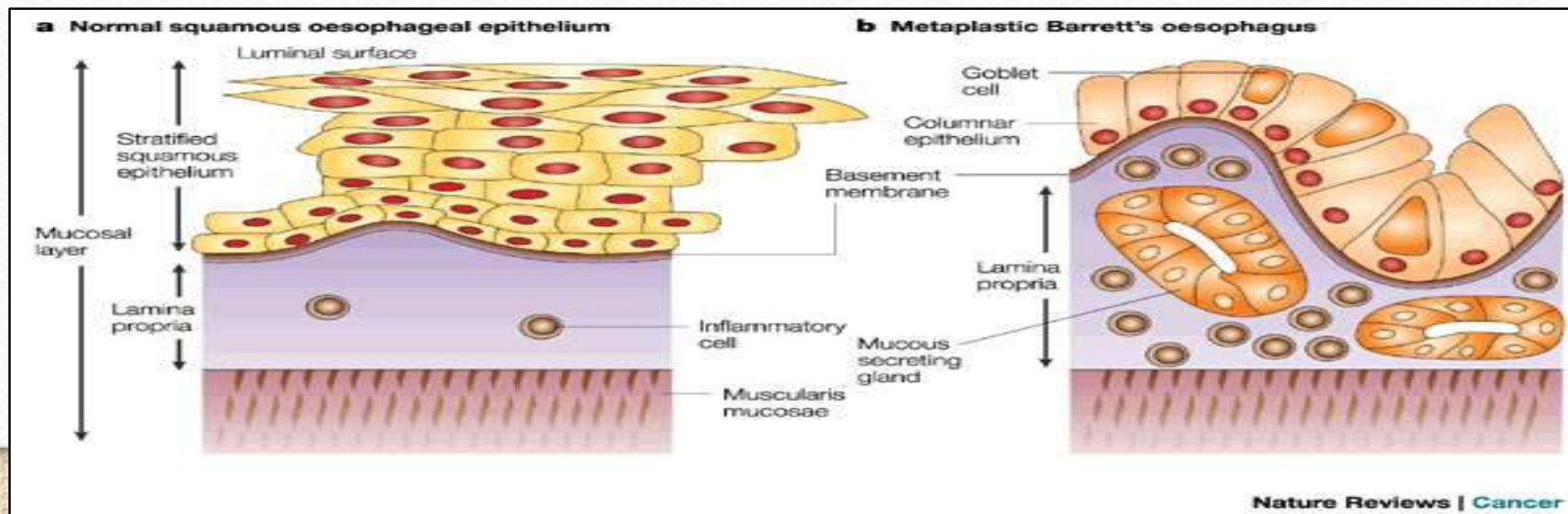
□ Perubahan reversibel menjadi sel dewasa lain

A. Ex metaplasia sel kolumnar menjadi sel skuamosa

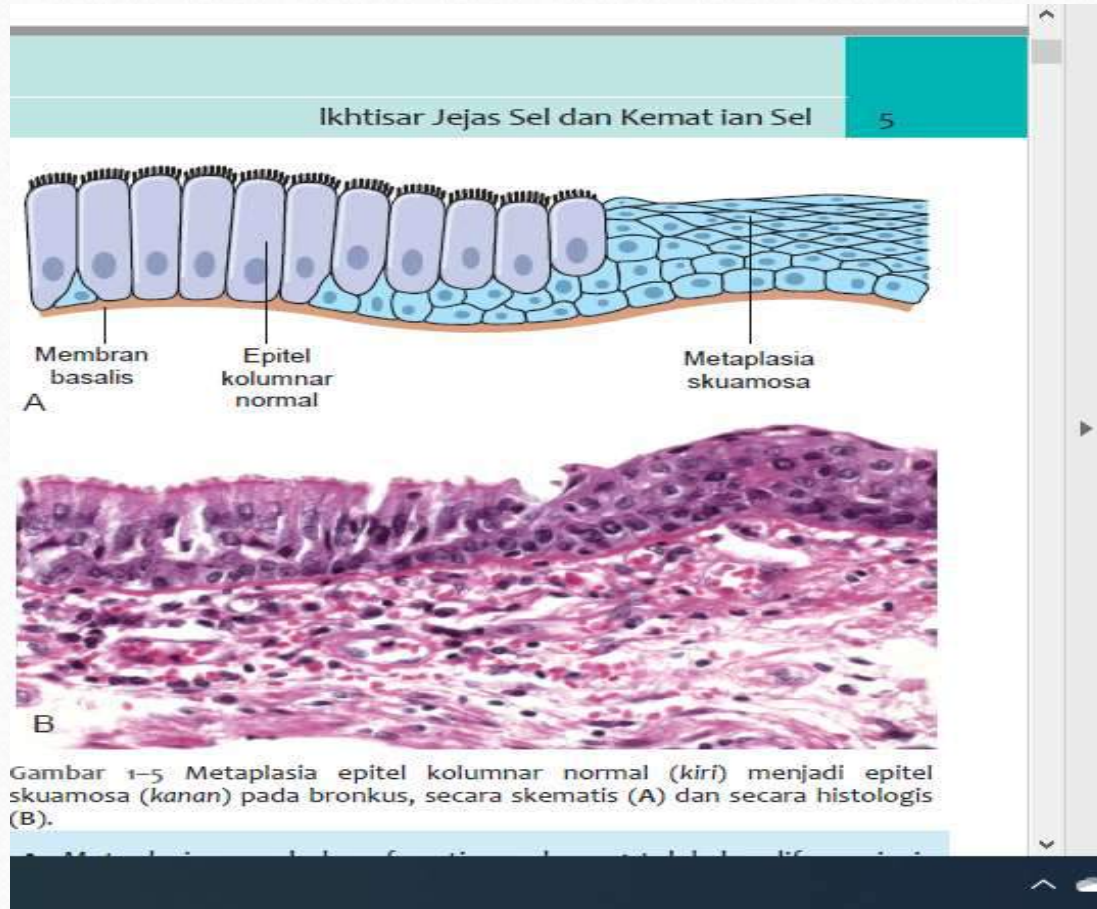
- Contoh perokok ---epitel kolumnar cilia di trakea/ bronkus
- Batu di duktus ekskretorius kelenjar liur, pankreas dan kandung empedu
- Defisiensi vitamin A di epitel pernafasan

□ Pemicu2 metaplasia yang menetap bisa memicu transformasi maligna/ kanker

B. Metaplasia tipe skuamosa menjadi epitel kolumnar—Barret esofagitis



METAPLASIA LAPISAN EPITEL



- Metaplasia: perubahan fenotipe sel yang telah berdiferensiasi,
- sering akibat iritasi kronik, sehingga sel lebih mampu menghadapi stres;
- biasanya diinduksi melalui jalur diferensiasi sel stem yang berubah;
- dapat mengakibatkan fungsi yang menurun atau peningkatan kecenderungan transformasi menjadi ganas.

Mekanisme metaplasia

- Tidak merubah fenotif jenis sel
 - “reprogramming sel-sel induk di jaringan normal
-
- Sel-sel prekursor berdiferensiasi melalui jalur baru
 - FAKTOR PEMICU :
 1. Sitokin
 2. Faktor pertumbuhan
 3. Komponen matriks ekstrasel di lingkungan sel
 4. Gen-gen spesifik jaringan dan gen differensiasi , ex gen morfogenetik tulang anggota superfamili TGF- β yg memicu ekspresi kondrogenik /osteogenik di sel-sel induk. Tetapi menekan diferensiasi ke arah otot / lemak.

Gambaran Umum Cedera dan Kematian sel

- Pemicu cedera : Stress berat-----Sel-sel tidak mampu adaptasi atau sel-sel terpajan oleh agen2 perusak.
- Penyebab cedera sel

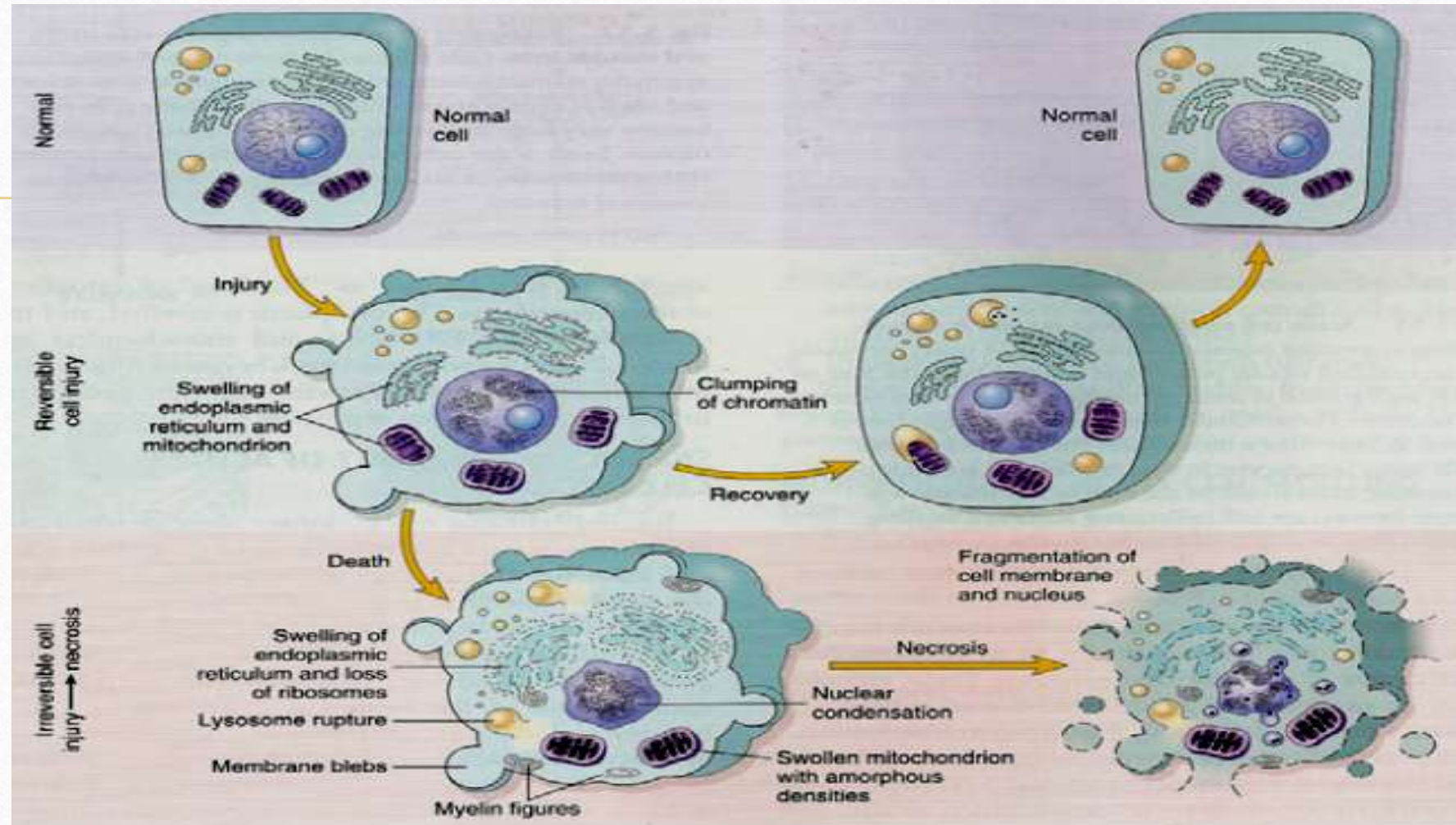
Type	Examples
Genetic	Gene defects, chromosomal defects
Nutritional	Deficiency or excess of dietary substances, e.g. iron, vitamins
Immune	Damage caused by the immune system, e.g. autoimmunity
Endocrine	Deficient or excessive hormone activity
Physical agents	Mechanical trauma, thermal damage, irradiation
Chemical agents	Toxicity due to many agents, e.g. heavy metals, solvents, drugs
Infective	Infection by viruses, bacteria, parasites, fungi and other organisms
Anoxia	Most commonly due to abnormal respiratory or circulatory function

MEKANISME CEDERA SEL

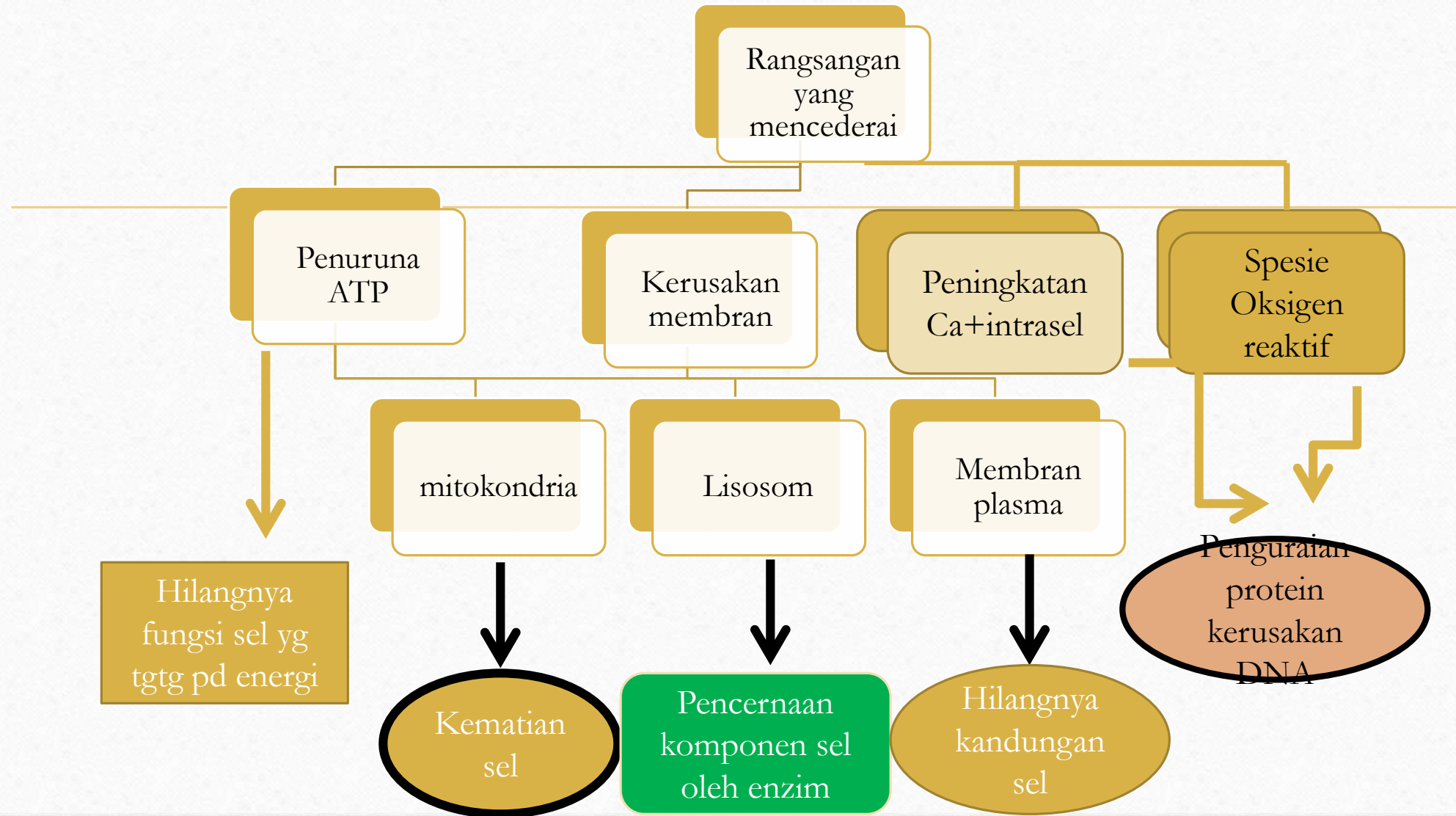
- Prinsip relevan :

-
1. Respon sel terhadap rangsangan (tgg jenis cedera, durasi serta keparahan)
 2. Konsekwensi cedera sel (jenis, keadaan dan kemampuan adaptasi sel cedera)
 3. Cedera sel terjadi akibat kelainan fungsional dan biokimiawi pada satu atau lebih komponen sel yg esensial.

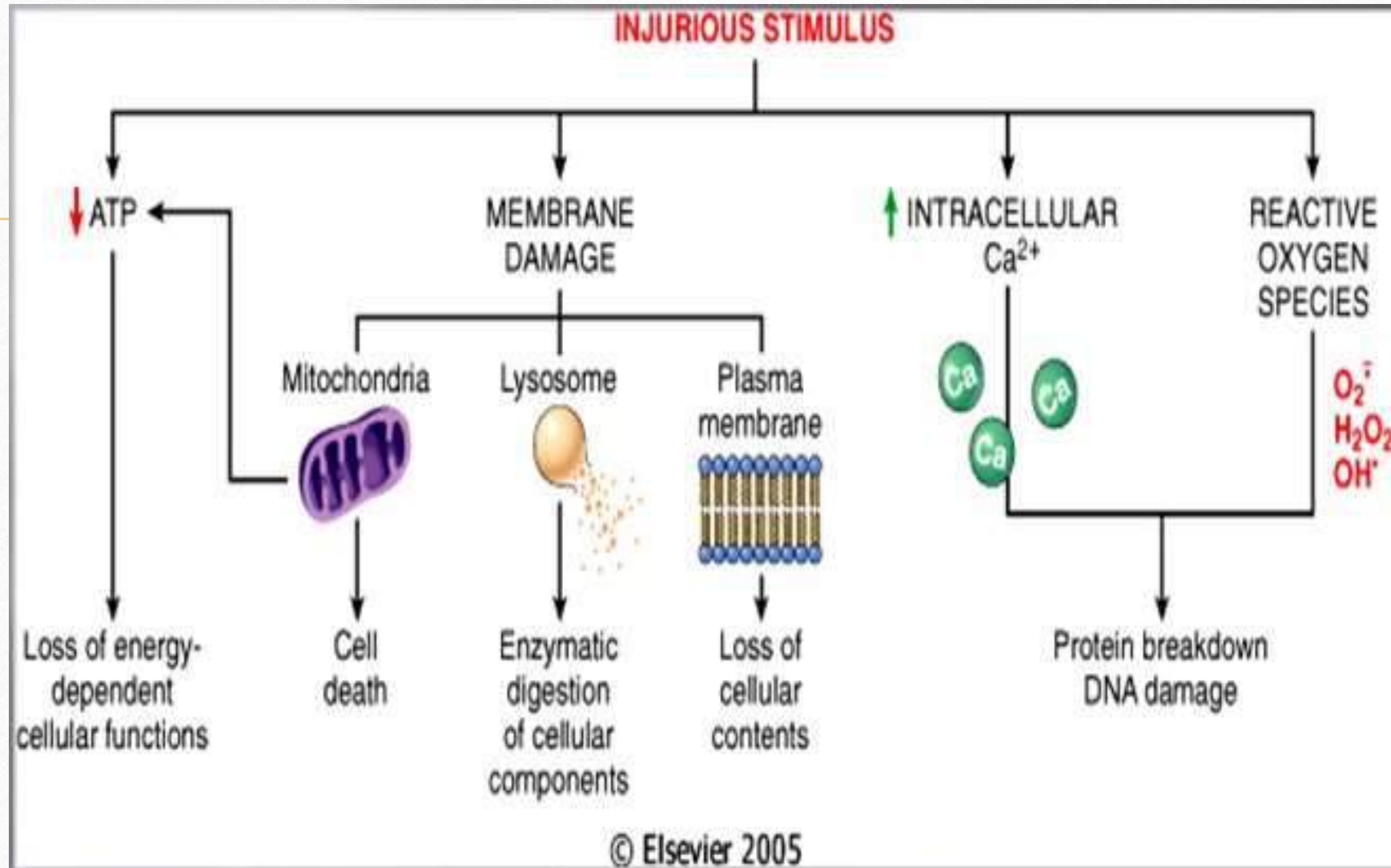
TAHAP-TAHAP MEKANISME CEDERA INTRASEL



TEMPAT-TEMPAT KERUSAKAN DI TINGKAT BIOKIMIAWI DAN TINGKAT SEL PADA CEDERA SEL

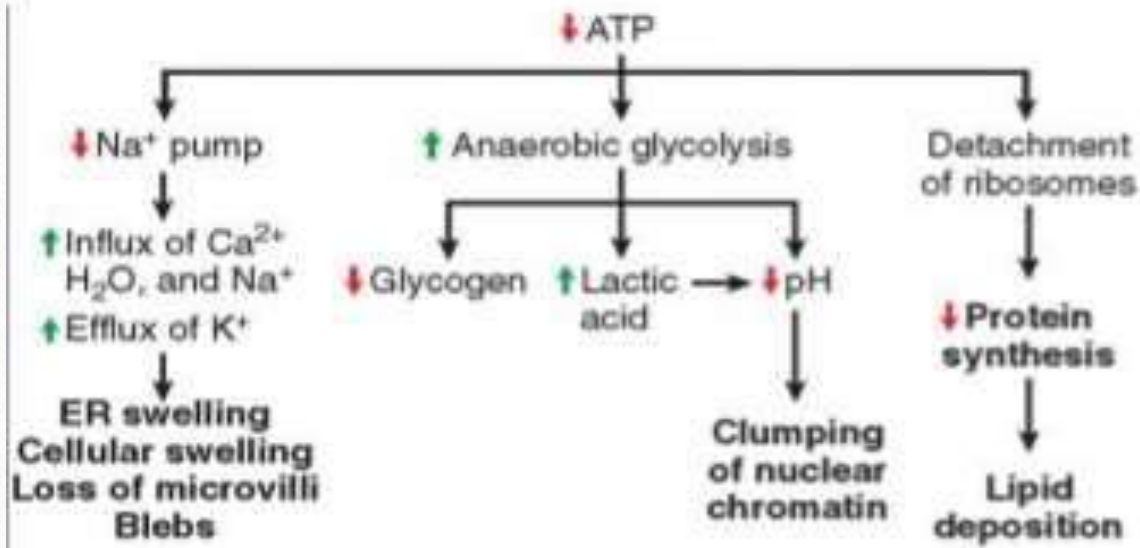


TAHAP STIMULUS INJURY PADA CEDERA SEL S/D KEMATIAN SEL

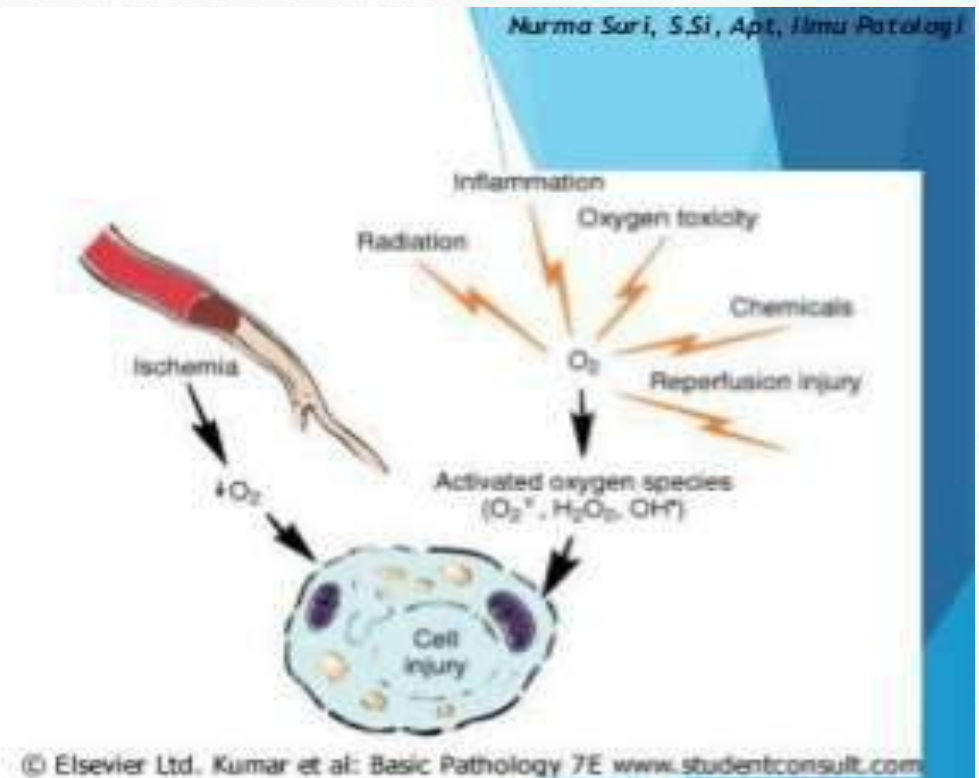


KONSEKWENSI FUNGSIONAL DAN MORFOLOGI AKIBAT BERKURANGNYA ATP INTRASEL PADA CEDERA SEL

MEKANISME JEJAS SEL



(1)

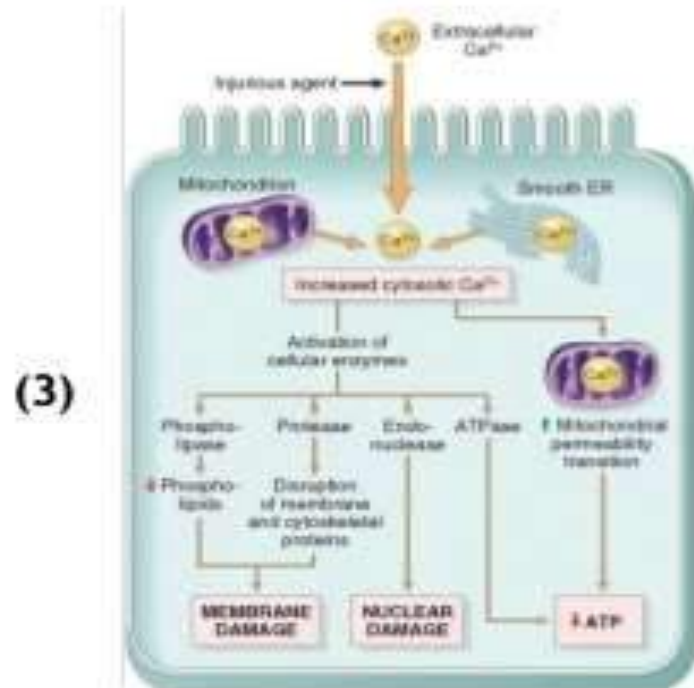


(2)

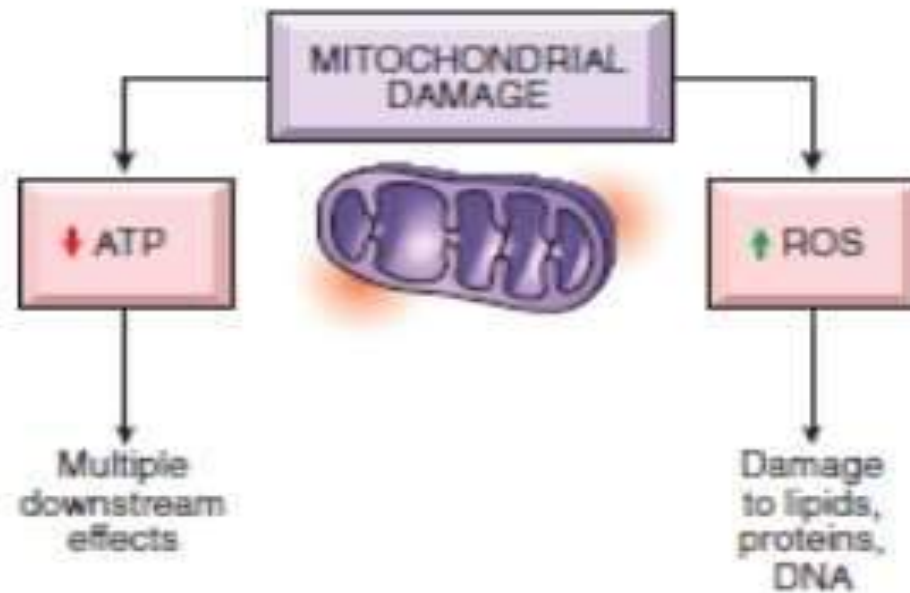
1. Depleksi ATP
2. Deprivasi oksigen atau pembentukan oksigen reaktif

MEKANISME JEJAS SEL

MEKANISME JEJAS SEL



(4)

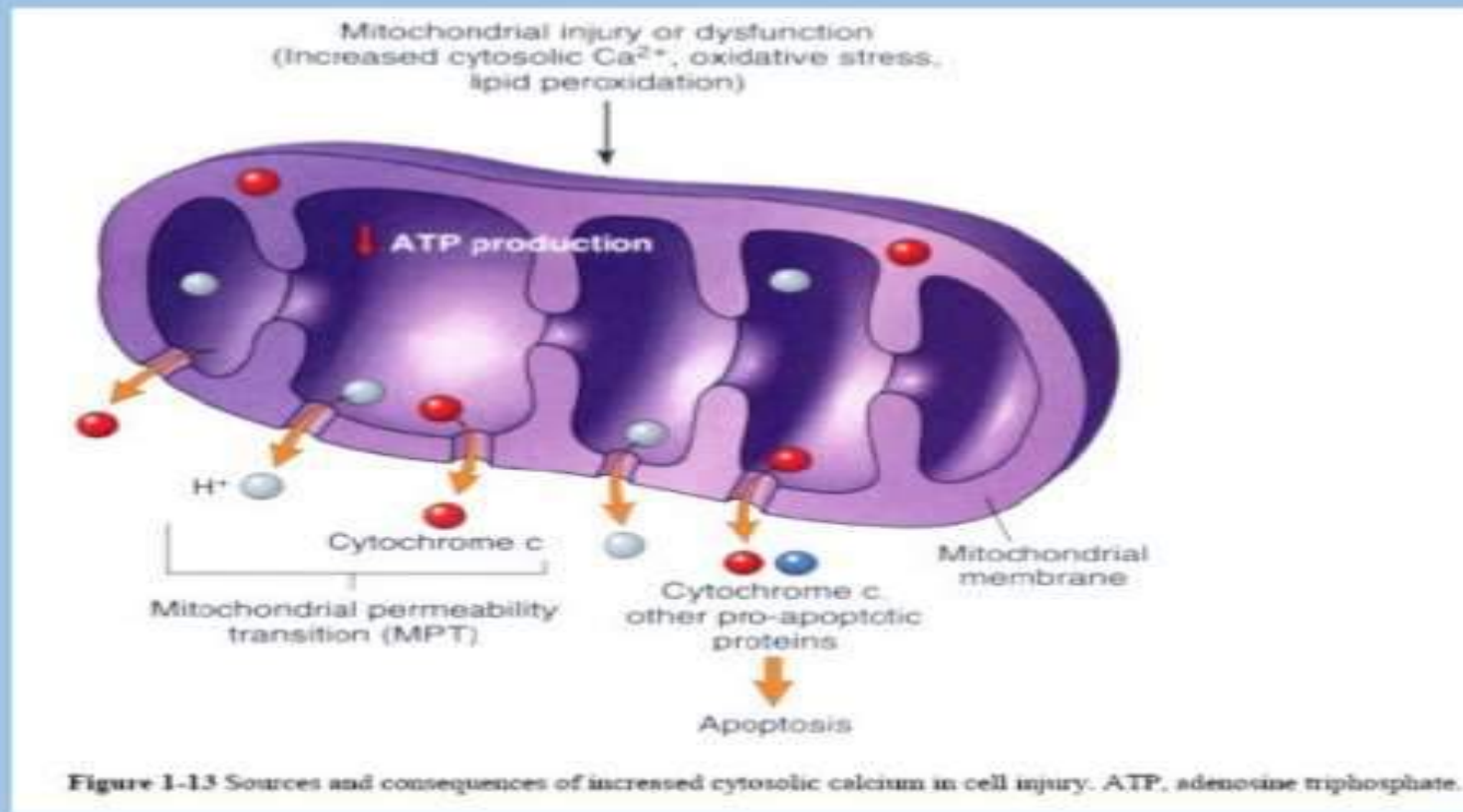


Murma Sari, S.Si, Apt, Ilmu Patologi

3. Hilangnya homeostasis kalsium
4. Kerusakan Mitokondria
5. Kerusakan membran plasma

DISFUNGSI MITOKONDRIA PADA CEDERA SEL

2. Kerusakan mitokondria



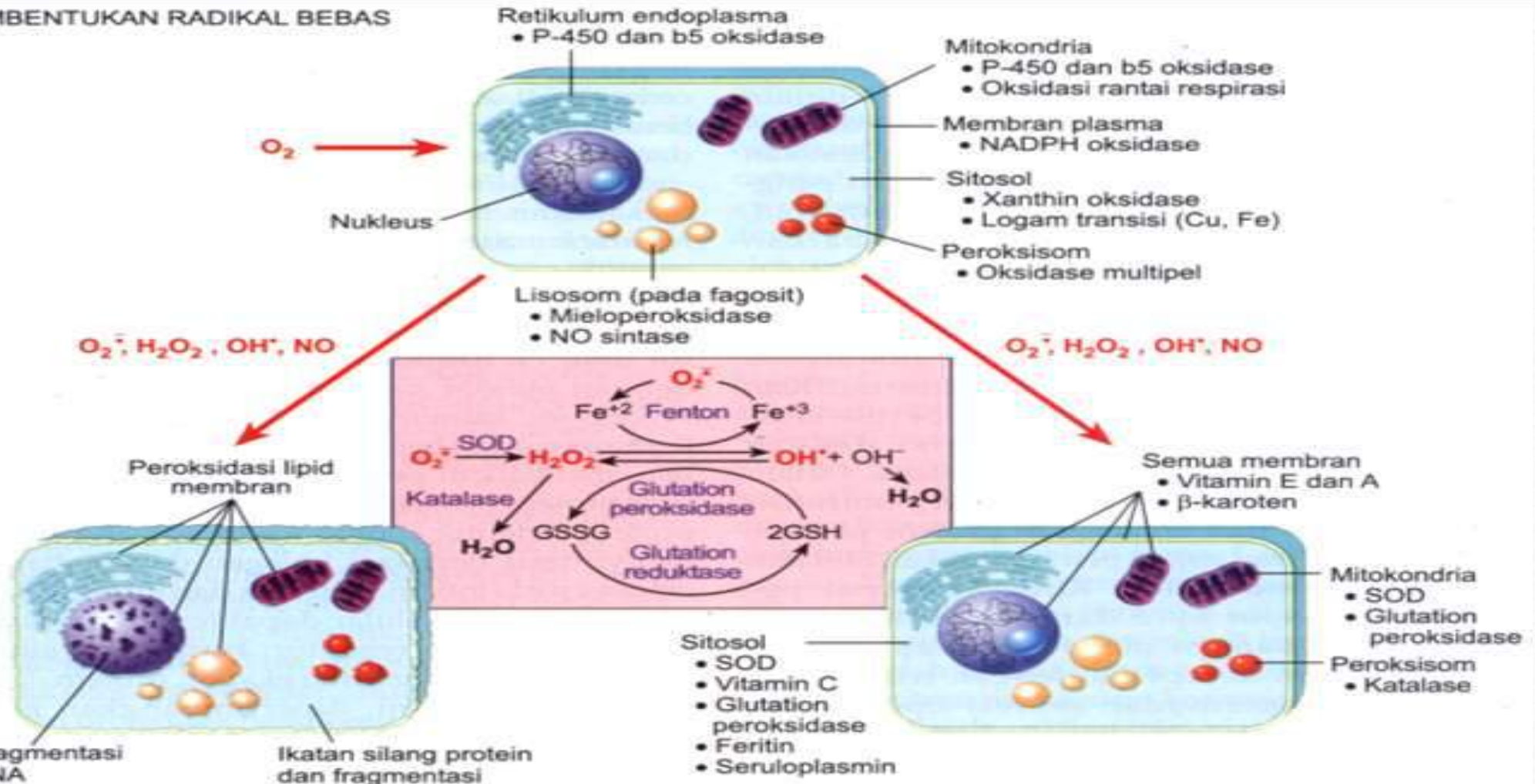
MEKANISME KERUSAKAN SEL

1. NFLUKS KALSIUM INTRASEL DAN HILANGNYA HOMEOSTASIS KALSIUM
2. AKUMULASI RADIKAL BEBAS DARI OKSIGEN (STRESS OKSIDATIF).



PERAN SPESIES OKSIGEN REAKTIF DALAM CEDERA SEL

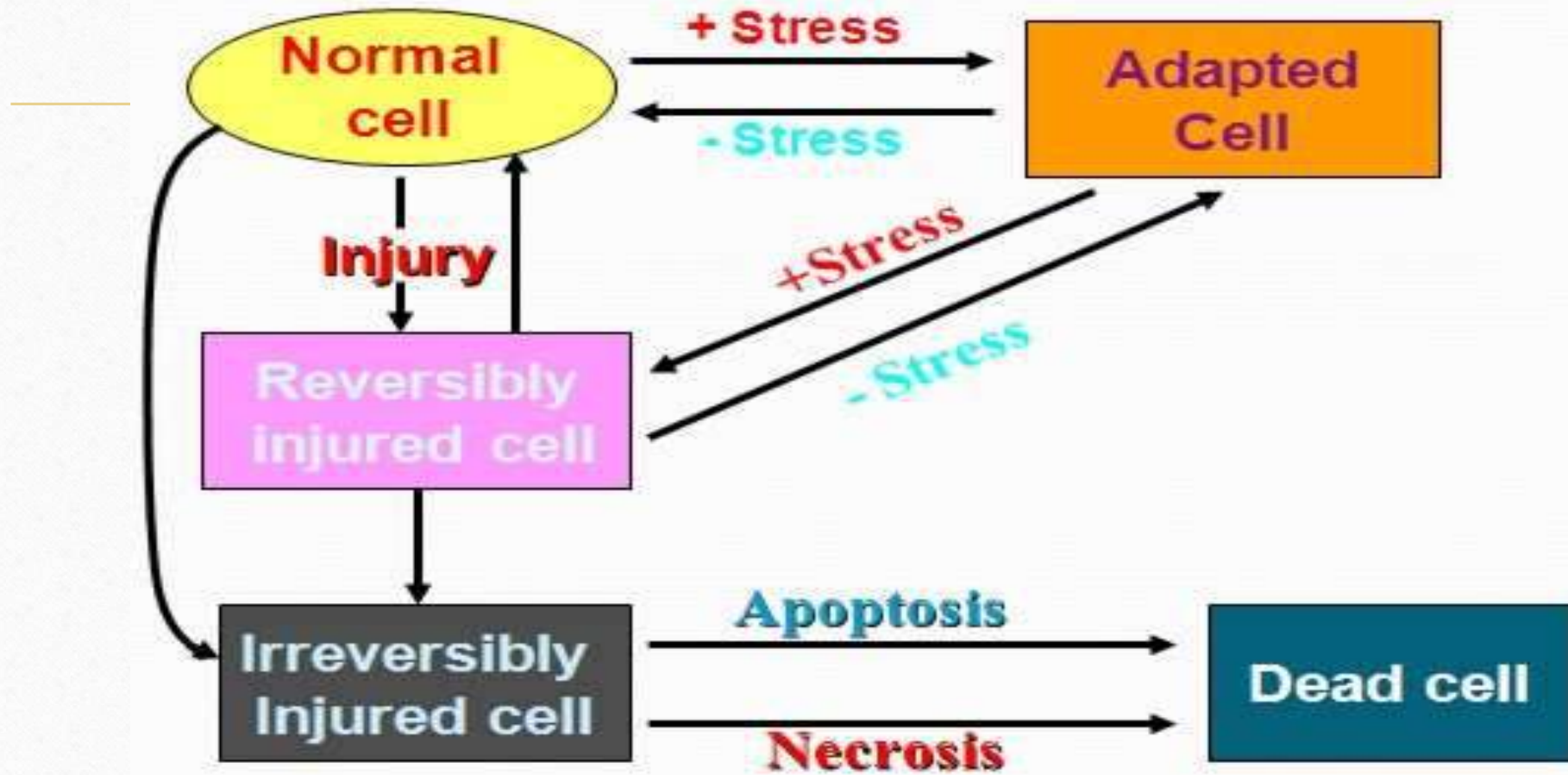
A. PEMBENTUKAN RADIKAL BEBAS

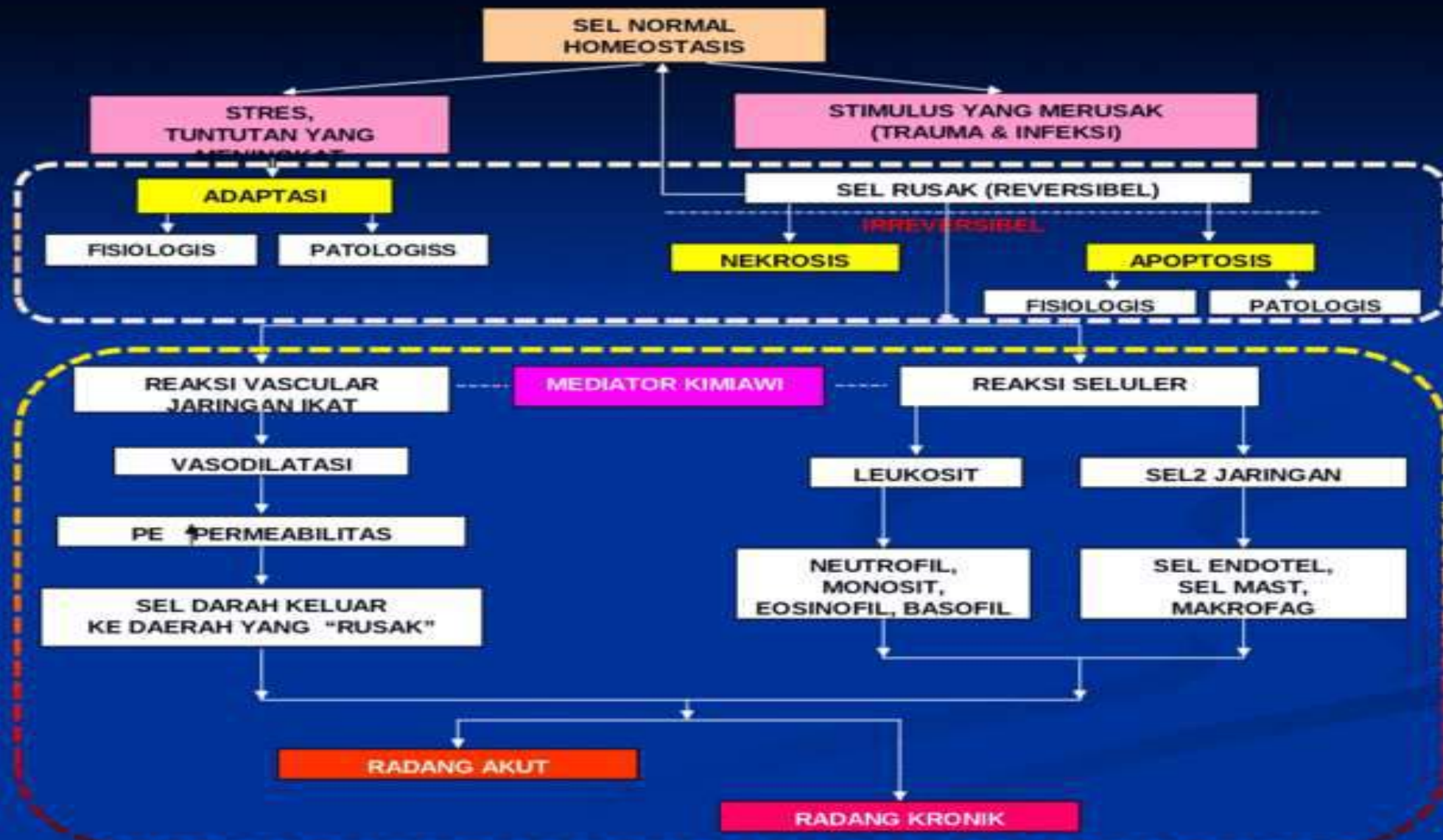


DEPEK PERMEABELITAS MEMBRAN

- ❑ DISFUNGSI MITOKONDRIA
- ❑ HILANGNYA FOSFOLIPID MEMBRAN
- ❑ KELAINAN SITOKSKELETON
- ❑ SPESIES OKSIGEN REAKTIF
- ❑ PRODUK PENGURAIAN LEMAK

MEKANISME CEDERA SEL SAMPAI KEMATIAN SEL





GARIS BESAR INFLAMASI

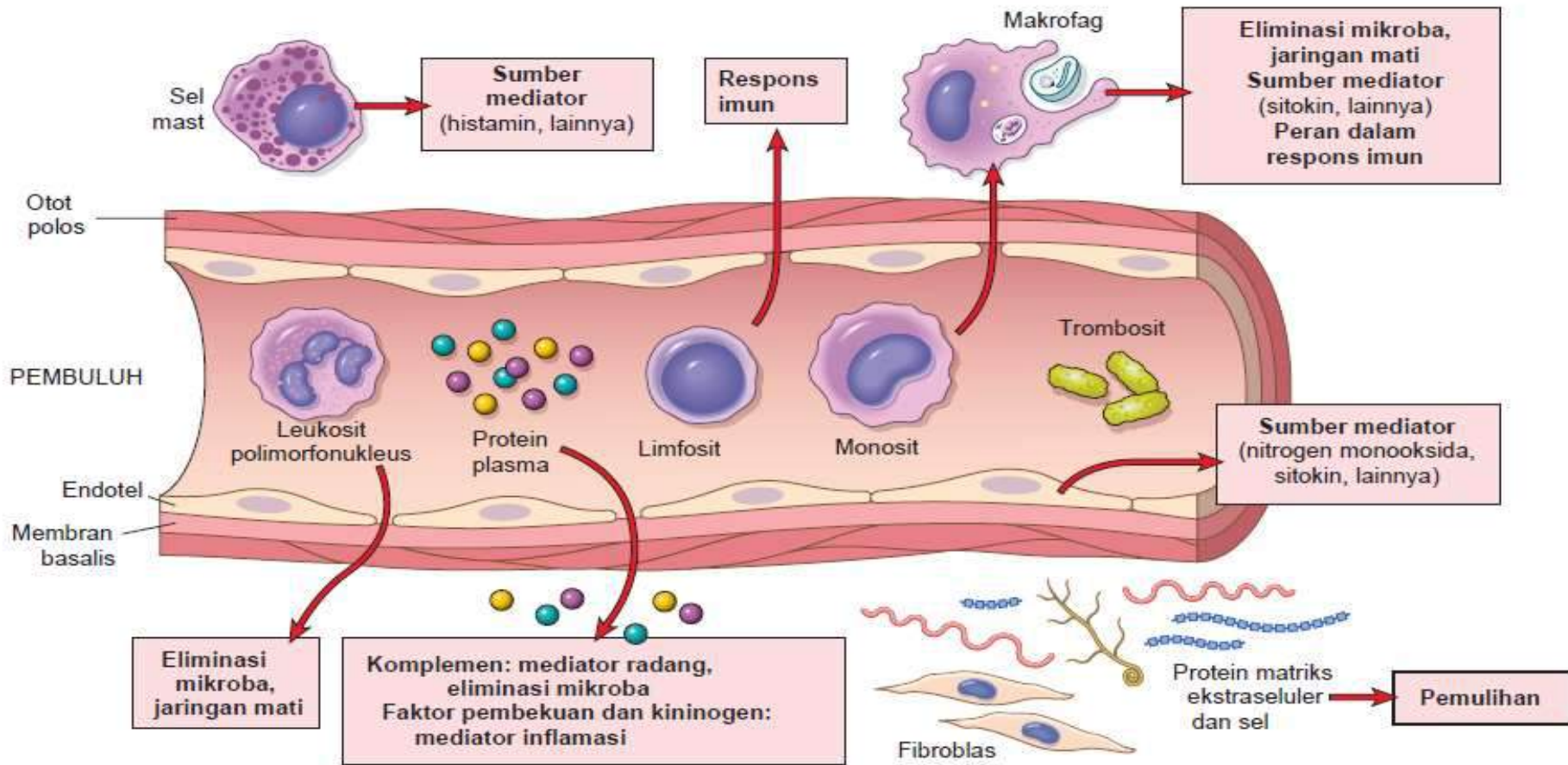


Radang :

-
- *merupakan suatu respons perlindungan yang melibatkan sel tubuh, pembuluh darah, serta protein dan mediator lain dengan tujuan mengeliminasi penyebab utama jejas sel, demikian pula sel nekrotik dan jaringan sebagai akibat pengaruh awal, dan memulai proses pemulihan jaringan.*
 - *proteksi dengan mengencerkan, merusak, atau menetralkan agen berbahaya (misalnya mikroba, toksin). → akan terjadi mekanisme untuk penyembuhan dan pemulihan daerah yang terkena jejas*

- *Reaksi radang dan proses penyembuhan jaringan dapat pula mengakibatkan kerugian.*
 - Komponen reaksi radang yang **merusak** dan mengeliminasi mikroba dan jaringan mati dapat juga mengakibatkan **jejas** pada jaringan normal dan menjadi gambaran **dominan** apabila

- reaksi berlebihan (misalnya, infeksi yang berat),
- berkepanjangan (misalnya, agen yang kebal eradikasi), atau
- tidak tepat (misalnya, apabila tertuju pada antigen diri sendiri pada penyakit autoimun, atau melawan antigen lingkungan yang biasanya tidak berbahaya (misalnya, kelainan alergi).
- *Sel dan molekul untuk pertahanan diri, termasuk leukosit dan protein plasma, biasanya beredar di dalam darah, dan tujuan reaksi radang adalah agar sel dan molekul tersebut dialirkan ke tempat infeksi atau jaringan yang mengalami cedera.*



Gambar 2-1 Komponen respons radang akut dan kronik serta fungsi utamanya. Peran sel tersebut dan molekul radang dibahas pada bab ini.

PERUBAHAN VASKULAR

VASODILATASI ARTERIOL

(DIDAHULUI OLEH VASOKONTRIKSI VASKULER BEBERAPA DETIK SEBELUMNYA)

1. PENINGKATAN ALIRAN DARAH

2. PENYUMBATAN LOKAL (HIPEREMIA) PADA ALIRAN KE KAPILER SELANJUTNYA

VASKULER LEBIH PERMEABEL (PENINGKATAN PERMEABILITAS VASKULER)

KONSENTRASI SEL ERITROSIT MENINGKAT/ VISKOSITAS DARAH MENINGKAT

SIRKULASI DIPERLAMBAT----- VASODILATASI VASKULER KECIL YANG DIPADATI SEL-SEL ERITROSIT (STASIS VASKULER)

MIGRASI LEUKOSIT)

ROLLING LEUKOSIT DAN ADHESI DI DINDING SEL-SEL ENDOTEL VASKULER (MARGINASI)

EMIGRASI LEUKOSIT KE JARINGAN INTERSTISIAL (EKSTRAVASKULER)

- *Radang diinduksi oleh mediator kimia yang dihasilkan oleh sel tubuh untuk merespons stimulus yang merugikan.*
 - *Mediator radang juga diproduksi dari protein plasma yang bereaksi dengan mikroba atau terhadap jaringan yang cedera.*
-
- *Beberapa mediator akan menyebabkan aliran plasma dan pengumpulan leukosit yang beredar menuju tempat di mana agen yang mengganggu berada.*
 - *Manifestasi eksternal dari radang, seringkali disebut tanda kardinal, adalah*
 - 1. panas (kalor),*
 - 2. warna kemerahan (rubor),*
 - 3. bengkak (tumor),*
 - 4. nyeri (dolor), dan*
 - 5. hilangnya fungsi (functio laesa)..*

Tabel 2-1 Gambaran Radang Akut dan Radang Kronik

Gambaran	Akut	Kronik
Saat timbul	Cepat: hitungan menit atau jam	Lambat: berhari-hari
Infiltrat seluler	Terutama neutrofil	Monosit/makrofag dan limfosit
Jejas jaringan, fibrosis	Biasanya ringan dan terbatas	Sering berat dan progresif
Gejala lokal dan sistemik	Mencolok	Kurang mencolok, bisa tidak dirasakan

- **RINGKASAN**

- Radang merupakan respons pertahanan tubuh terhadap benda asing dan jaringan nekrotik, tetapi radang itu sendiri bisa mengakibatkan kerusakan jaringan.
-

- Komponen utama radang adalah reaksi vaskular dan respons sel, keduanya diaktifkan oleh mediator yang berasal dari protein plasma dan berbagai sel.
- Respons radang dapat diingat sebagai 5 langkah:
- (1) pengenalan agen merugikan, (2) pengumpulan leukosit, (3) pembuangan agen penyebab, (4) regulasi (kontrol) respons, dan (5) resolusi (pemulihan jaringan).
- Hasil radang akut ialah eliminasi stimulus yang merugikan, diikuti penurunan reaksi dan pemulihan jaringan nekrotik, atau jejas menetap yang mengakibatkan radang kronik.

RADANG AKUTA

- Respons radang akut ialah terkumpulnya leukosit dan protein plasm di tempat jejas. Leukosit akan memusnahkan agen penyebab dan memulai proses pencernaan dan pembersihan jaringan nekrotik.
 - Radang akut mempunyai dua komponen utama :
-

1. *Perubahan vaskular:*

1. kaliber mengakibatkan penambahan aliran darah (vasodilatasi) dan
2. perubahan pada dinding pembuluh yang memungkinkan protein plasma keluar dari pembuluh darah (peningkatan permeabilitas vascular

2. *Akibat pada sel:* terjadi emigrasi leukosit keluar dari dan sirkulasi akumulasi di tempat cedera (pengumpulan sel), diikuti oleh pengaktifan leukosit, untuk mengeliminasi agen yang merugikan.

INFLAMASI AKUTA

PRINSIP UTAMA :

- RESPON SEGERA DAN DINI TERHADAP JEJAS
- MENGGERAKKAN LEUKOSIT KE TEMPAT JEJAS

FUNGSI CEPAT LEUKOSIT DI TEMPAT JEJAS

- MEMBERSIHKAN MIKROBA
- MEMULAI PROSES PENGURAIAN JARINGAN NEKROTIK

REAKSI VASKULER DAN REAKSI SELULER

- PERUBAHAN VASKULER : VASODILATASI DAN PENINGKATAN PERMIABELITAS VASKULER
- REAKSI SELULER : EMIGRASI LEUKOSIT DAN AKUMULASI LEUKOSIT DI FOKUS JEJAS (REKRUITMEN DAN AKTIFASI SELULER)

TIMBUL GEJALA KLINIS RAKUT : KALOR, RUBOR DAN TUMOR

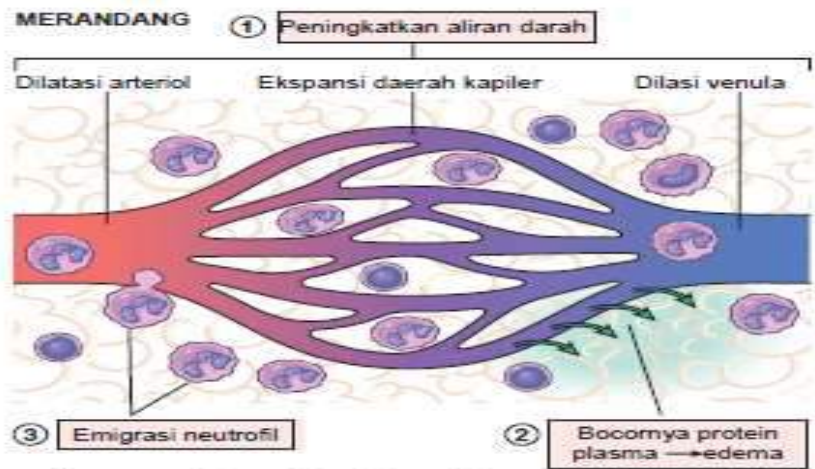
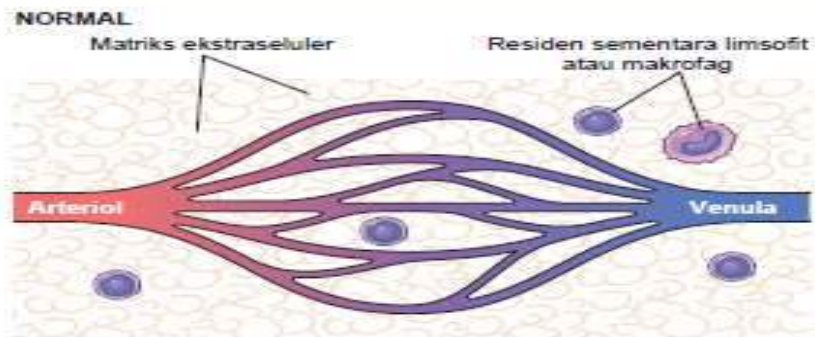
- PANAS (KALOR) ----PENINGKATAN ALIRAN DAN JUMLAH DARAH
- MERAH (RUMOR)---JUMLAH DARAH DI TEMPAT JEJAS MENINGKAT
- BENGGAK----PLASMA DARAH KELUAR DARI VASKULER KE JARINGAN EKSTRAVASKULER.

5 KARDINAL SIGN LENGKAP AKIBAT PERLUASAN MEDIATOR DAN KERUSAKAN

- NYERI (DOLOR) DAN
- GANGGUAN FUNGSI (FUNCTIO LAESA)

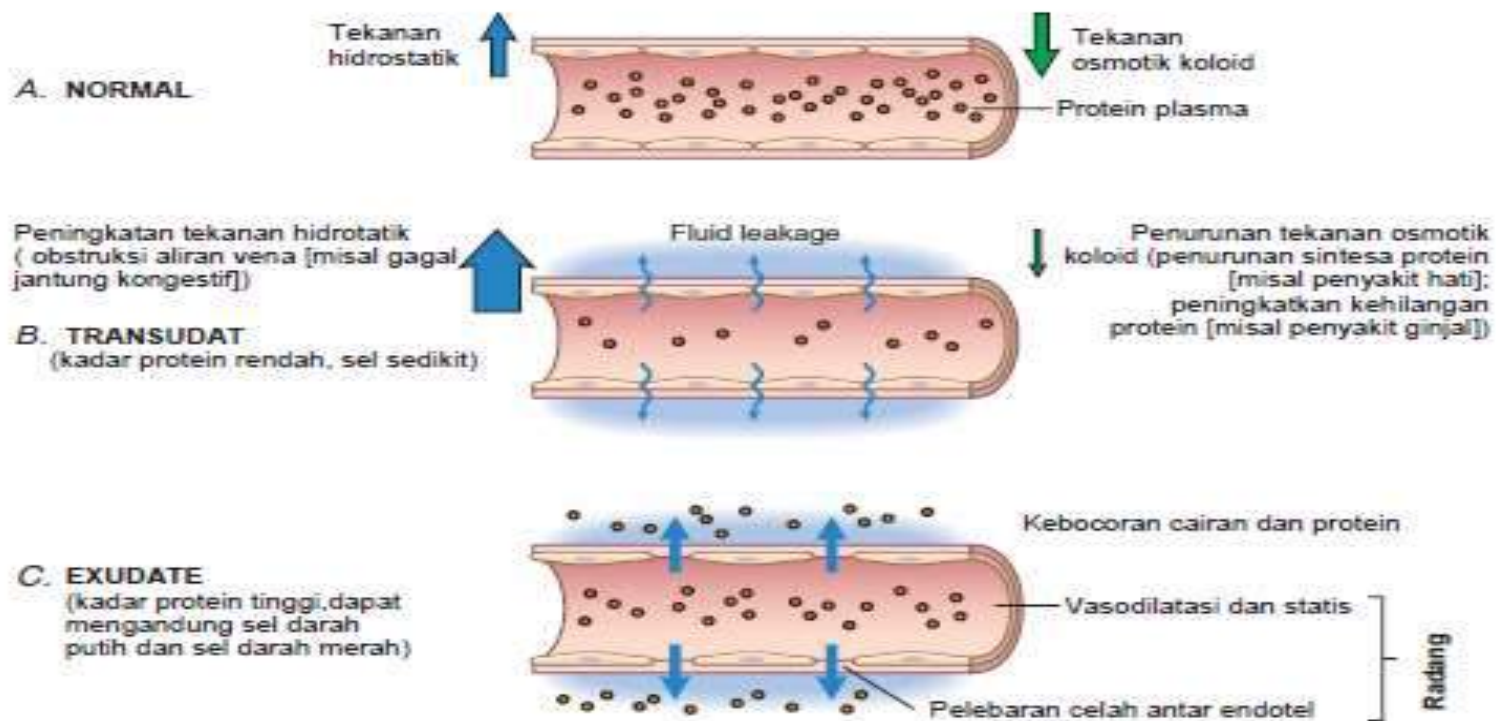
KASKADE :
DIINTEGRASIKAN OLEH PELEPASAN MEDIATOR KIMIWI DAN

DILANJUTKAN DGN PERLUASAN MEDIATOR DAN GANGGUAN/ KERUSAKAN



Gambar 2-2 Reaksi vaskular dan seluler radang akut. Manifestasi lokal utama pada radang akut dibanding keadaan normal, adalah: (1) dilatasi vaskular dan peningkatan aliran darah (mengakibatkan eritema dan panas), (2) ekstravasasi cairan plasma dan protein (edema), dan (3) emigrasi dan akumulasi leukosit (terutama neutrofil).

- **Reaksi Vaskular pada Radang Akut** ;
- 1. **Vasodilatasi** dipicu mediator kimia seperti histamin merupakan penyebab eritema dan berhentinya aliran darah.
- 2. **Permeabilitas vaskular yang meningkat** dipicu oleh histamin, kinin, dan mediator lain akan mengakibatkan terbentuknya celah di antara sel endotel; melalui jejas langsung atau jejas endotel akibat leukosit; dan terjadi peningkatan aliran cairan melalui endotel. Permeabilitas yang meningkat ini akan memungkinkan protein plasma dan leukosit memasuki daerah infeksi atau jaringan yang rusak; cairan yang bocor dari pembuluh darah ini akan mengakibatkan edema.



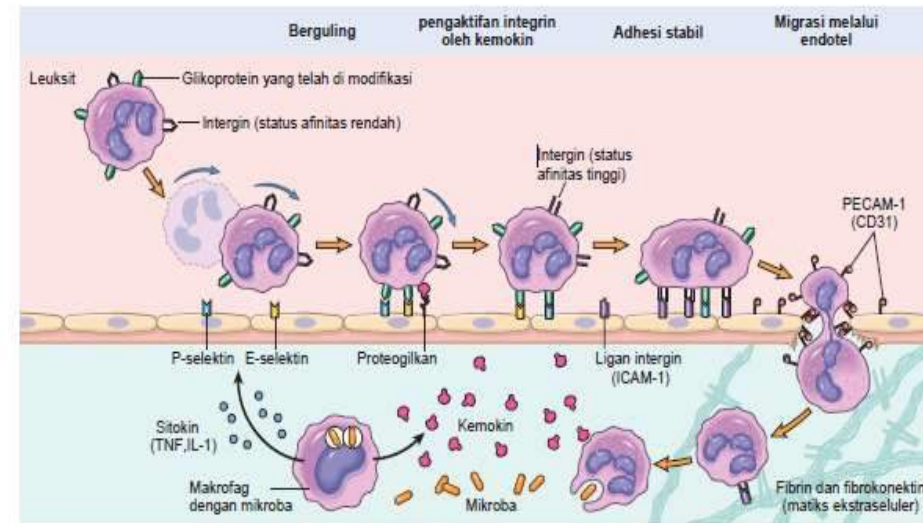
Gambar 2-4 Pembentukan transudat dan eksudat. A, Tekanan hidrostatis normal (panah biru) adalah sekitar 32 mm Hg pada ujung arteri di daerah kapiler dan 12 mm Hg pada ujung vena; tekanan osmotik koloid jaringan sekitar 25 mm Hg (panah hijau), yang hampir sesuai dengan rata-rata tekanan kapiler. Sehingga aliran cairan yang melintas daerah vaskular hampir nol. B, Transudat dibentuk apabila cairan bocor keluar karena tekanan hidrostatis yang meningkat atau tekanan osmotik menurun. C, Eksudat dibentuk pada radang karena meningkatnya permeabilitas vaskular sebagai akibat pelebaran celah inter endotel.

- Stimulus Radang Akut :

1. *Infeksi* (bakteri, virus, jamur, parasit) merupakan penyebab radang tersering dan terpenting dalam klinis.
2. *Trauma* (tumpul atau tajam) dan berbagai agen fisis an kimia (misalnya jejas termal, seperti luka bakar atau luka pembekuan; radiasi; toksisitas akibat pengaruh kimia lingkungan) akan mencederai sel tubuh dan memicu reaksi radang.
3. *Nekrosis jaringan* (akibat semua sebab), termasuk iskemia (seperti pada infark miokardium) dan jejas fisis dan kimia.
4. *Benda asing* (serpihan, kotoran, jahitan, deposit kristal).
5. *Reaksi imun* (juga disebut *reaksi hipersensitif*) terhadap substansi lingkungan atau terhadap jaringan "sendiri".

Kejadian Seluler: Pengumpulan dan Pengaktifan Leukosit

- *Leukosit biasanya akan mengalir lancar di darah, dan pada radang, leukosit perlu dibentakan dan dibawa ke agen perusak atau tempat kerusakan jaringan, yang biasanya terletak di luar pembuluh. Urutan kejadian pengumpulan leukosit dari rongga vaskular menuju rongga ekstrasvaskular terdiri atas:*
- (1) marginasi dan berguling-guling sepanjang dinding pembuluh;
- (2) adhesi kuat pada endotel;
- (3) keluar di antara sel-sel endotel; dan
- (4) migrasi di jaringan interstisium menuju stimulus kemotaksis



Gambar 2-5 Mekanisme migrasi leukosit melalui pembuluh darah. Leukosit (di sini dipertunjukkan neutrofil) mula-mula berguling, kemudian teraktifkan dan melekat pada endotel, lalu bertransmigrasi meliwati endotel, menembus membran basalis, migrasi menuju kemoatraktan yang dikeluarkan sumber jejas. Berbagai molekul berperan pada berbagai langkah proses ini: selektin untuk berguling; kemokin (biasanya terikat dengan proteoglikan) dalam mengaktifkan neutrofil untuk meningkatkan aviditas dengan integrin; integrin dalam adhesi kuat; dan CD31 (PECAM-1) dalam transmigrasi. ICAM-1, molekul adhesi interseluler-1; IL-1, interleukin-1; PECAM-1, molekul adhesi sel endotel trombosit-1; TNF, faktor nekrosis tumor.

Tabel 2-2 Molekul Endotel dan Molekul Adhesi Leukosit

Molekul Endotel	Molekul Leukosit	Peran Utama
Selektin dan Ligan Selektin		
P-selektin	Protein modifikasi Sialyl-Lewis X	Berguling
E-selectin	Protein modifikasi Sialyl-Lewis X	Berguling dan adhesi
GlyCAM-1, CD34	L-selektin*	Berguling (neutrofil, monosit)
Integrin dan Ligan Integrin		
ICAM-1 (kelompok immunoglobulin)	Integrin CD11/CD18 (LFA-1, Mac-1)	Adhesi erat, berhari, transmigrasi
VCAM-1 (kelompok immunoglobulin)	Integrin VLA-4	Adhesi
Lainnya		
CD31	CD31 (interaksi homotipik)	Transmigrasi leukosit melalui endotel

* ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; LFA-1, leukocyte function-associated antigen-1; Mac-1, macrophage antigen; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; VLA-4, very late antigen-4.

*L-selektin juga terlibat pada pengikatan limfosit yang beredar dengan endotel vena di kelenjar getah bening dan mukosa jaringan limfoid, dan kembalinya limfosit ke jaringan tersebut.

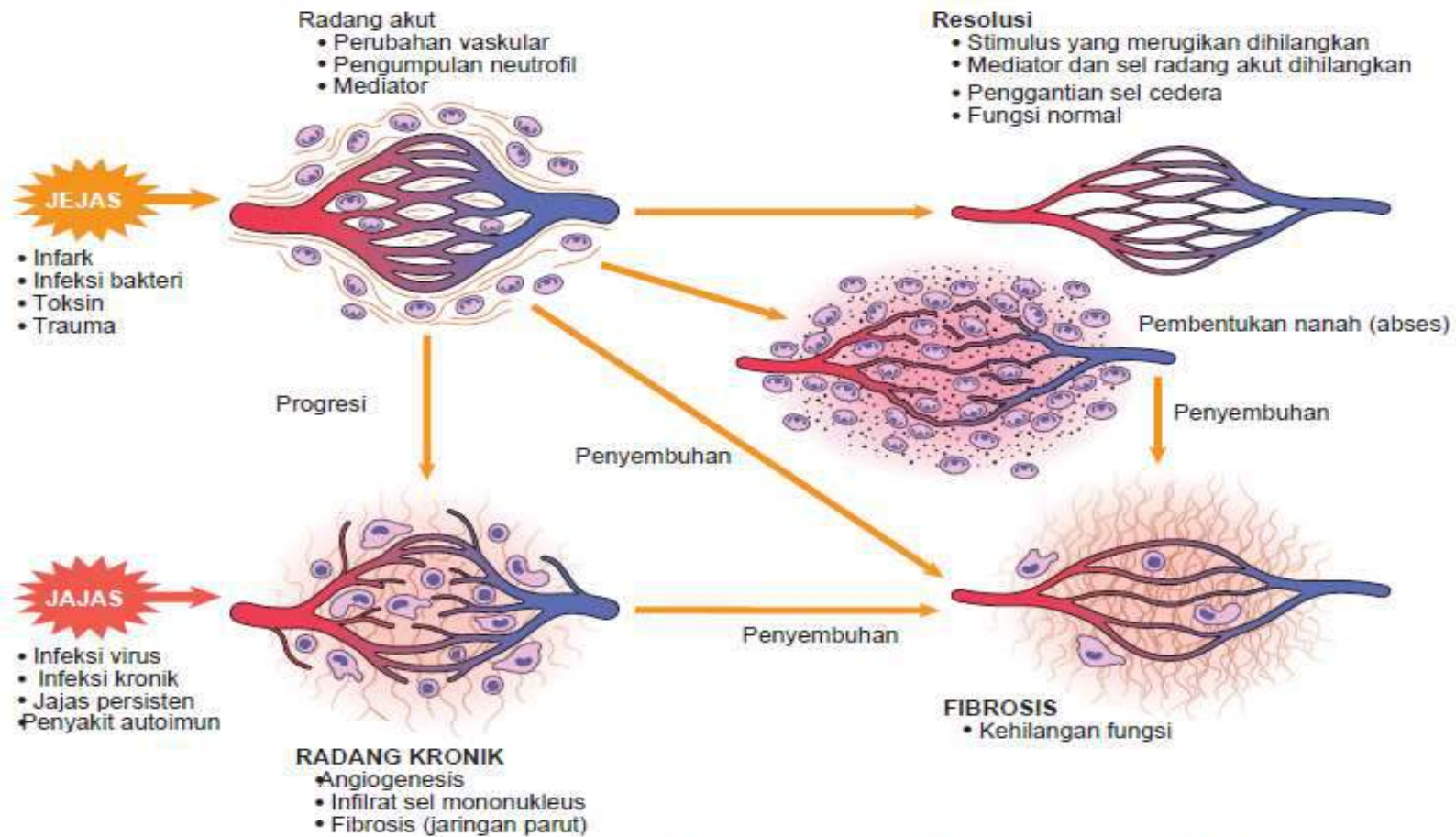
• **RINGKASAN** Pengumpulan Leukosit pada Daerah Radang

- ❑ Leukosit akan dikumpulkan dari darah menuju jaringan ekstrasvaskular di tempat terjadinya infeksi patogen atau jaringan yang rusak dan diaktifkan untuk melakukan fungsinya.
- ❑ Pengumpulan leukosit merupakan proses bertahap terdiri atas perlekatan longgar dan penggulingan di endotel (dipicu oleh selektin); perlekatan erat pada endotel (dipicu oleh integrin); dan migrasi melalui rongga antar endotel.
- ❑ Berbagai sitokin mengekspresikan selektin dan ligan integrin pada endotel (TNF, IL-1), meningkatkan daya tarik integrin kepada ligan-nya (kemokin) dan mengatur arah migrasi Leukosit (juga kemokin); berbagai jenis sitokin diproduksi oleh makrofag jaringan dan sel lain yang merespons zat patogen atau jaringan rusak.
- ❑ Neutrofil mendominasi infiltrat radang awal & kemudian akan diganti oleh makrofag

AKIBAT RADANG AKUTA

- ***Resolusi: Regenerasi dan Pemulihan Jaringan.***
- Apabila jejas terbatas dan berumur pendek, kerusakan jaringan minimal atau tidak ada yang rusak, dan jaringan yang cedera mampu mengadakan regenerasi, maka hasil akhir biasanya struktur dan fungsi kembali normal.
- Sebelum proses resolusi dapat dimulai, respons radang akut harus dihentikan. Kegiatan ini meliputi netralisasi, menghentikan perusakan, atau degradasi enzimatik berbagai mediator kimia; normalisasi permeabilitas vaskular; penghentian emigrasi leukosit, dengan akibat kematian (melalui mulai memproduksi mediator yang mencegah radang, sehingga reaksi radang akan terbatas).
- Sampah nekrosis, cairan edema, dan sel radang akan dibersihkan oleh fagosit dan aliran limfe, mengurangi sisa-sisa akibat radang. Leukosit mensekresi sitokin yang akan memulai proses pemulihan jaringan, dengan pembentukan pembuluh darah baru di antara jaringan cedera untuk memberikan nutrisi, faktor pertumbuhan menstimulasi proliferasi fibroblas dan pengisian defek dengan kolagen, dan sisa sel jaringan akan berproliferasi untuk memulihkan integritas struktur.

- ***Radang kronik*** dapat terjadi setelah radang akut apabila agen penyebab tidak dapat dihilangkan, atau bisa juga dijumpai pada awal timbulnya jejas (misalnya infeksi virus atau respons imun terhadap antigen diri sendiri). Tergantung pada luas cedera jaringan awal dan lanjut, dan juga pada kemampuan jaringan yang terkena untuk tumbuh kembali, radang kronik dapat diikuti dengan restorasi struktur dan fungsi normal, atau menimbulkan jaringan parut.
- ***Jaringan parut*** merupakan jenis pemulihan akibat kerusakan jaringan yang cukup besar (seperti pada pembentukan abses, dibicarakan kemudian) atau apabila radang terjadi pada jaringan yang tidak dapat beregenerasi, di mana jaringan cedera akan diisi jaringan ikat. Pada organ di mana dijumpai deposisi luas jaringan ikat sebagai upaya untuk menghilangkan kerusakan atau sebagai akibat radang kronik, hasil akhir ialah pembentukan *fibrosis*, suatu proses yang dapat mengganggu fungsi secara signifikan



Gambar 2-10 Hasil radang akut: resolusi, penyembuhan melalui jaringan parut (fibrosis), atau radang kronik (lihat teks).

- **Sekuens Kejadian pada Radang Akut :**

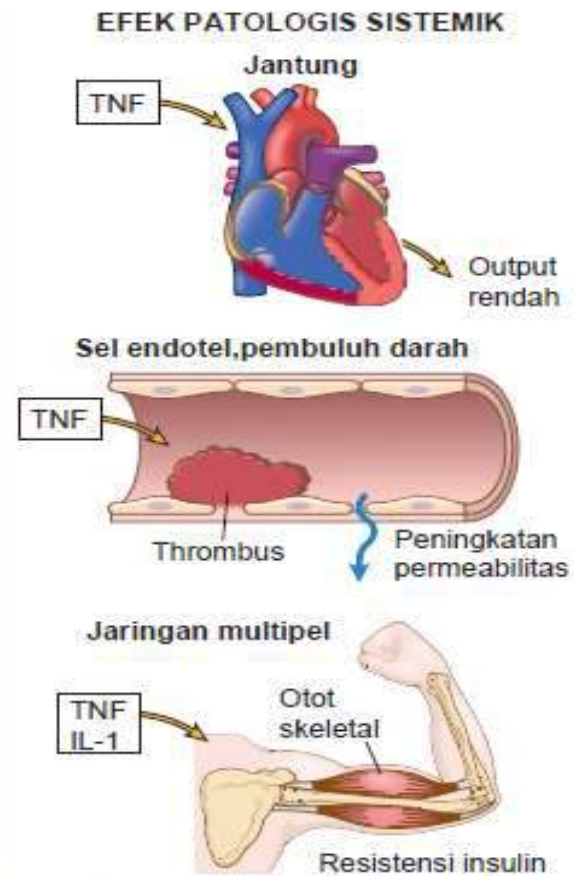
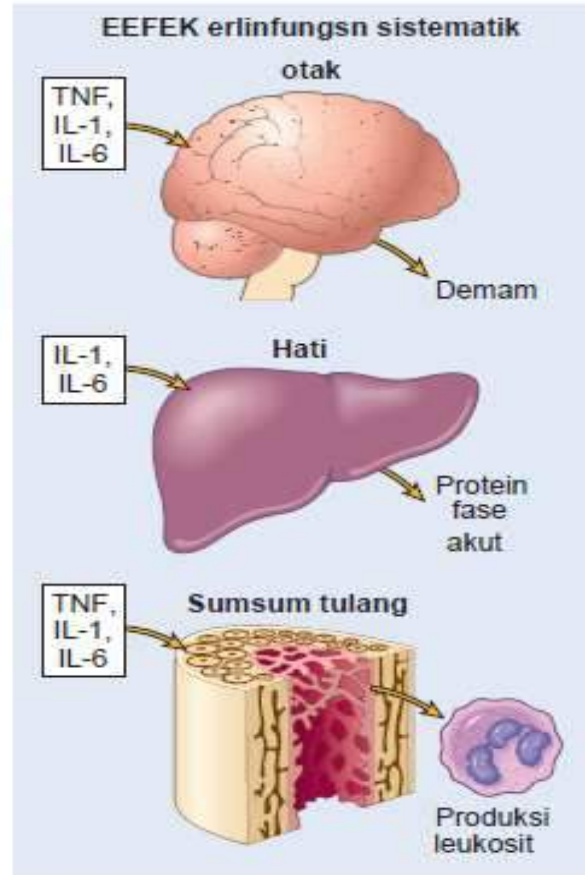
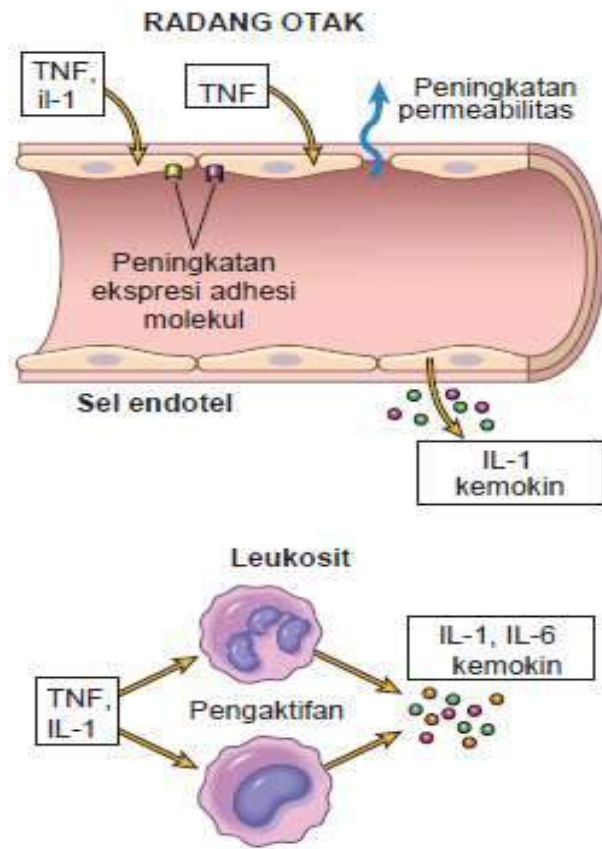
1. Perubahan vaskular pada radang akut ditandai dengan peningkatan aliran darah sekunder setelah dilatasi arterioler dan dasar kapiler (eritema dan panas). Peningkatan permeabilitas vaskular, akibat pelebaran perbatasan antar sel endotel dari venula atau jejas langsung pada sel endotel, yang mengakibatkan terjadinya eksudatekstravaskular yang kaya protein (edema jaringan).
2. melekat pada endotel melalui molekul adhesi dan keluar dari vaskular mikro untuk migrasi ke tempat cedera di bawah pengaruh agen kemotaksis
3. Selanjutnya terjadi fagositosis, pemusnahan, dan degradasi agen perusak.
4. Defek turunan atau yang didapat pada fungsi leukosit akan menimbulkan infeksi berulang.
5. Kemungkinan hasil akhir radang akut ialah pembuangan eksudat disertai restorasi arsitektur jaringan normal (resolusi); transisi ke radang kronik; atau destruksi jaringan secara ekstensif yang menimbulkan jaringan parut.

POLA MORFOLOGIK RADANG AKUT

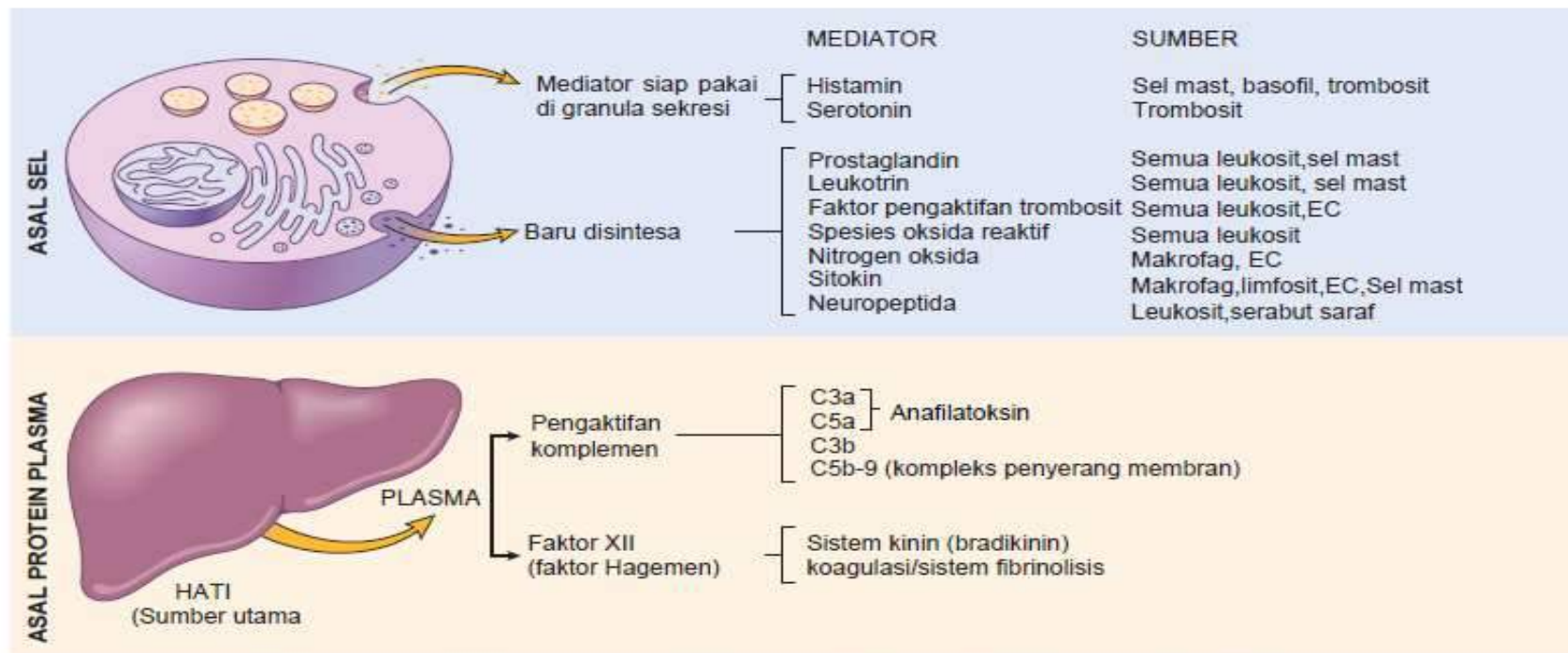
- **Radang serosum** → ditandai dengan pembentukan cairan seperti air, yang miskin protein, yang bergantung dari tempat asal jejas, terbentuk dari plasma atau sekresi sel mesotel yang melapisi rongga peritoneum, pleura dan perikardium.
- **Radang fibrinosa** → terjadi karena jejas yang lebih berat, mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular yang lebih parah sehingga molekul besar (seperti fibrinogen) dapat melalui pembatas endotel. Secara histologis, akumulasi fibrin ekstrasvaskular tampak sebagai jaringan benang eosinofil atau kadang-kadang sebagai koagulasi amorfik
- **Radang supuratif (purulen) dan pembentukan abses.**
- **Ulkus** merupakan defek lokal, atau ekskavasi, di permukaan organ atau jaringan yang disebabkan oleh nekrosis sel dan pelepasan jaringan nekrotik dan radang

Mediator radang

- *Mediator radang diproduksi lokal oleh sel pada daerah radang, atau dapat berasal dari prekursor inaktif (biasanya disintesa di hati) yang beredar di darah dan akan teraktifkan di tempat radang*
- Mediator asal protein plasma (komplemen protein, kinin) bersirkulasi dalam bentuk inaktif dan akan mengalami pemecahan proteolitik agar memperoleh aktivitas biologis.
- Mediator umumnya berperan melalui ikatan dengan reseptor spesifik pada sel target yang berbeda.
- Aktivitas mediator umumnya diatur ketat dan berumur pendek. Segera setelah diaktifkan dan dilepaskan dari sel, mediator segera mulai hilang.



Gambar 2-17 Peran sitokin dalam radang akut. Sitokin TNF, IL-1, dan IL-6 merupakan mediator kunci untuk mengumpulkan leukosit pada respons radang lokal dan berperan penting dalam reaksi sistemik radang.



Gambar 2-15 Mediator radang. Mediator utama asal sel dan protein plasma dipertunjukkan EC, sel endotel

dan sel lain). Mediator asal protein plasma (komplemen protein, kinin) bersirkulasi dalam bentuk inaktif dan akan mengalami pemecahan proteolitik agar memperoleh aktivitas biologis.

terkena. Mediator lain (misalnya protease lisosom, ROS) mempunyai aktivitas enzim langsung dan atau/ aktivitas toksik dan tidak memerlukan ikatan dengan reseptor spesifik.

Tabel 2-5 Kerja Mediator Utama pada Radang

Mediator	Sumber	Kerja
Berasal dari		
Histamin	Sel mast,basofil,trombosit	Vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular,pengaktifkan endotel
Serotonin	Trombosit	Vasokonstriksi
Prostaglandin	Sel mast,leukosit	Vasodilatasi, nyeri, demam
Leukotrin	Sel mast, leukosit	Peningkatan permeabilitas vaskular,kemotaksis,adhesi dan pengaktifan leukosit
Faktor pengaktifan trombosit	Leukosit, mast cells	Vasodilatasi,peningkatan permeabilitas vaskular,adhesi leukosit, kemotaksis, degranulasi, letupan oksidatif
Spesies oksigen reaktif	Leukosit	Mematikan mikroba, kerusakan jaringan
Nitrogen monoksida	Endotel,makrofag	Relaksasi otot polos vaskular; mematikan mikroba
Sitokin (TNF, IL-1, IL-6)	Makrofag,sel endotel, sel mast	Lokal:pengaktifan endotel (ekspresi molekul adhesi). Sistemik: demam. Abnormalitas metabolisme, hipotensi (syok)
Kemokin	Leukosit, makrofag yang teraktifkan	Kemotaksis, pengaktifan leukosit
Asal Protein Plasma		
Komplemen	Plasma (diproduksi di hati)	Kemotaksis leukosit dan pengaktifan,mematikan target langsung (MAC) vasodilatasi (stimulasi sel mast)
Kinin	Plasma (diproduksi di hati)	Peningkatan permeabilitas vaskular, kontraksi otot polos, vasodilatasi, nyeri
Protease yang telah diaktifkan selama koagulasi	Plasma (diproduksi di hati)	Pengaktifan endotel,pengumpulan leukosit

IL-1, IL-6, interleukin-1 dan -6; MAC, membrane attack complex;TNF, tumor necrosis factor,

RINGKASAN MEDIATOR RADANG

TABLE 2-5 Summary of Mediators of Acute Inflammation

Mediator	Source	Action		
		Vascular Leakage	Chemotaxis	Other
Histamine and serotonin	Mast cells, platelets	+	-	
Bradykinin	Plasma substrate	+	-	Pain
C3a	Plasma protein via liver	+	-	Opsonic fragment (C3b)
C5a	Macrophages	+	+	Leukocyte adhesion, activation
Prostaglandins	Mast cells, from membrane phospholipids	Potentiate other mediators	-	Vasodilation, pain, fever
Leukotriene B ₄	Leukocytes	-	+	Leukocyte adhesion, activation
Leukotriene C ₄ , D ₄ , E ₄	Leukocytes, mast cells	+	-	Bronchoconstriction, vasoconstriction
Oxygen metabolites	Leukocytes	+	-	Endothelial damage, tissue damage
PAF	Leukocytes, mast cells	+	+	Bronchoconstriction, leukocyte priming
IL-1 and TNF	Macrophages, other	-	+	Acute-phase reactions, endothelial activation
Chemokines	Leukocytes, others	-	+	Leukocyte activation
Nitric oxide	Macrophages, endothelium	+	+	Vasodilation, cytotoxicity

- **Amin Vasoaktif**

- • **Histamin** diproduksi oleh berbagai jenis sel, terutama sel mast dekat pembuluh, juga basofil dan trombosit. Histamin siap pakai dilepaskan dari granula sel mast untuk merespons kepada berbagai stimulus: (1) jejas fisis seperti trauma atau panas; (2) reaksi imun pada pengikatan antibodi IgE kepada reseptor Fc di sel mast ; (3) fragmen komplemen C3a dan C5a, disebut anafilatoksin (4) protein asal-leukosit yang mengeluarkan histamin; (5) neuropeptida (misal substansi P); dan (6) beberapa sitokin (misal IL-1, IL-8). Pada manusia, histamin menyebabkan dilatasi arteriol dan segera meningkatkan permeabilitas vaskular dengan menginduksi kontraksi endotel vena dan pembentukan celah antar endotel. Segera setelah dikeluarkan, histamin diinaktifkan oleh histaminase.
- • **Serotonin (5-hidroksitriptamin)** merupakan mediator vasoaktif siap pakai yang dijumpai pada granula trombosit yang akan dilepas saat agregrasi trombosit (Bab 3). Akan menginduksi vasokonstriksi selama terjadinya pembekuan. Terutama diproduksi di beberapa neuron dan sel enterokromafin, dan merupakan neurotransmitter dan mengatur motilitas usus.

- **Metabolit Asam Arakidonik:**

- Prostaglandin,
- Leukotrin, dan
- Lipoksin

- Produk hasil metabolisme AA mempengaruhi berbagai proses biologis, termasuk radang dan hemostasis. Metabolit AA, disebut juga *eicosanoids* (karena terbentuk dari asam lemak 20-carbon Yunani arti eicosa, "dua puluh"), dapat terlibat dalam tiap tahap proses radang (Tabel 2-6); sintesa akan ditingkatkan pada tempat terjadi respons radang, dan agen yang mencegah sintesa juga akan mengurangi proses radang. Leukosit, sel mast, sel endotel, dan trombosit merupakan unsur utama metabolit AA pada radang.

Tabel 2-6 Kerja Utama Metabolit Asam Arakidonat (Eikosanoid)

Kerja	Eikosanoid
Vasodilatasi	Prostagin PGI ₂ (prostasikilin), PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂
Vasokonstriksi	Tromboksan A ₂ , leukotrin C ₄ , D ₄ , E ₄
Permeabilitas vaskular meningkat	Leukotrin C ₄ , D ₄ , E ₄
Kemotaksisi, adhesi leukosit	Leukotrin B ₄ , HETE

HETE, *hydroxyeicosatetraenoic acid*.

Sitokin

Sitokin merupakan produk polipeptida berbagai sel yang berfungsi sebagai mediator radang dan respons imun

- *Sitokin utama pada radang akut ialah TNF, IL-1, IL-6, dan suatu kelompok sitokin kemoatraktan yang disebut kemokin.*
- ***Faktor Nekrosis Tumor dan Interleukin-1.*** TNF dan IL-1 diproduksi oleh sel yang teraktifkan termasuk makrofag, sel mast, sel endotel, dan beberapa jenis sel

- ***Kemokin.***

- Kemokin merupakan kelompok protein kecil (8 sampai 10 kDa) yang strukturnya berhubungan bekerja terutama sebagai kemoatraktan untuk berbagai subset leukosit yang berbeda. Dua fungsi utama kemokin adalah
-

1. mengerahkan leukosit ke tempat radang dan
2. mengatur organisasi sel agar secara anatomik normal di jaringan limfoid dan jaringan lain

- **Spesies Oksigen Reaktif (ROS)**

- disintesa melalui jalur NADPH oksidase (fagosit oxidase) dan dilepaskan dari neutrofil dan makrofag yang diaktifkan oleh mikroba, kompleks imun, sitokin, dan berbagai stimulus radang lain. Jika disekresi dalam kadar rendah, ROS akan meningkatkan kemokin, sitokin, dan ekspresi molekul adhesi, sehingga memperbesar kaskade mediator radang.

- **Nitrogen Oksida**

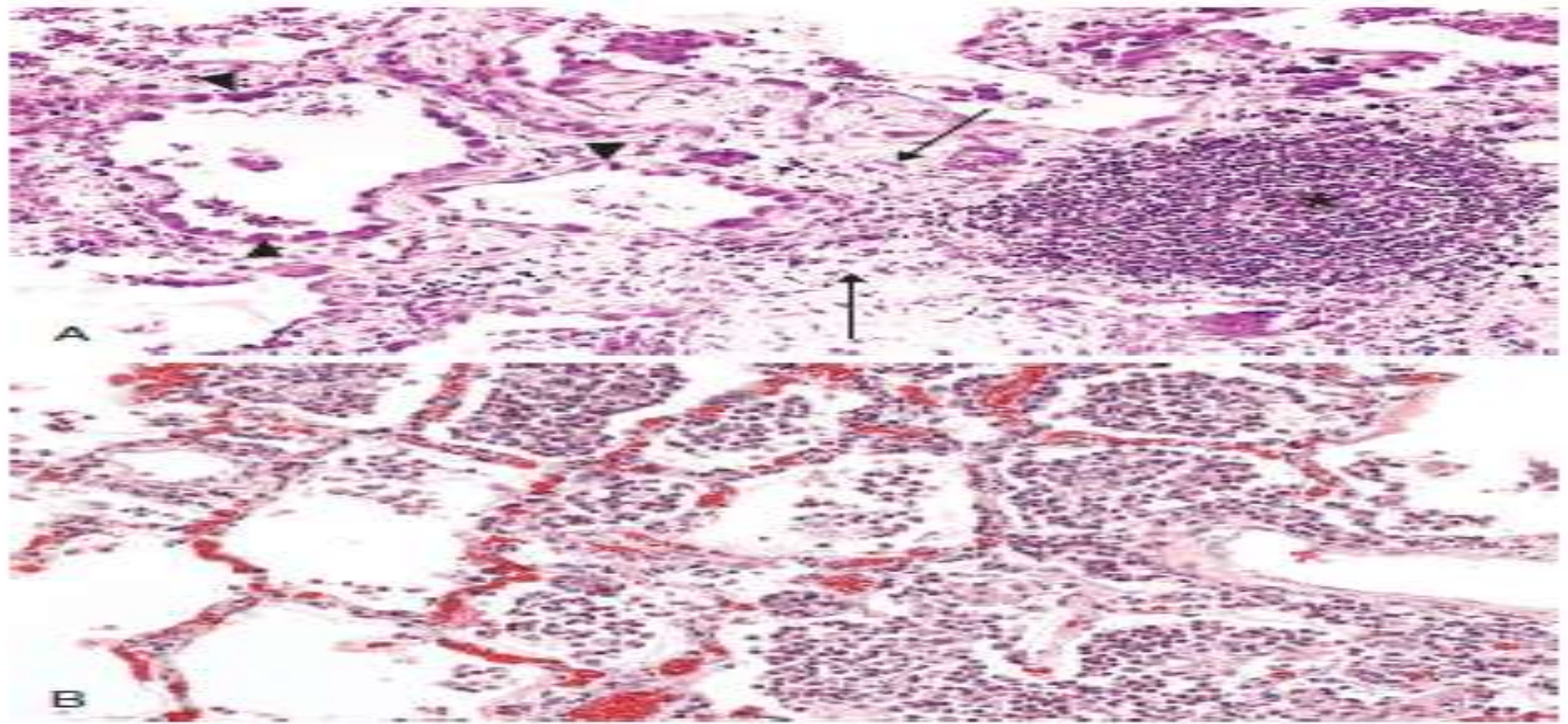
- NO merupakan radikal bebas gas, yang berumur singkat, larut air, diproduksi berbagai jenis sel dan mampu melakukan berbagai fungsi. Di sistem saraf pusat mengatur pengeluaran neurotransmitter dan juga aliran darah.

- **Neuropeptida.**

- Seperti amine vasoaktif, neuropeptida dapat menginisiasi respons radang; merupakan protein kecil, seperti zat P, yang menyalurkan sinyal nyeri, mengatur tonus dan permeabilitas pembuluh darah. Serabut saraf yang mengeluarkan neuropeptida terutama ditemukan di paru dan saluran cerna

RADANG KRONIK

- *Radang kronik ialah radang yang berlangsung lama (minggu hingga tahun) di mana radang berkelanjutan, kerusakan jaringan, dan proses pemulihan, sering melalui fibrosis, terjadi bersamaan.*
- Berbeda dengan radang akut, yang ditandai dengan perubahan vaskular, edema, dan infiltrat neutrofil yang predominan, radang kronik ditandai dengan kelompok reaksi yang berbeda.
 - ❑ ***Infiltrasi sel mononukleus***, termasuk makrofag, limfosit, dan sel plasma
 - ❑ ***Perusakan jaringan***, terutama diinduksi oleh produk sel radang
 - ❑ ***Pemulihan***, melibatkan proliferasi pembuluh darah baru (angiogenesis) dan fibrosis



Gambar 2-20 A, Radang menahun di paru, menunjukkan gambar histologis karakteristik: kumpulan sel radang kronik (tanda bintang); kerusakan parenkim, di mana alveoli normal diganti oleh rongga dilapisi epitel kubik (kepala panah); dan penggantian oleh jaringan ikat, menimbulkan fibrosis (panah). B, Sebagai kontras, pada radang akut paru (bronkopneumonia akut), neutrofil mengisi rongga alveoli dan pembuluh darah yang kongestif.

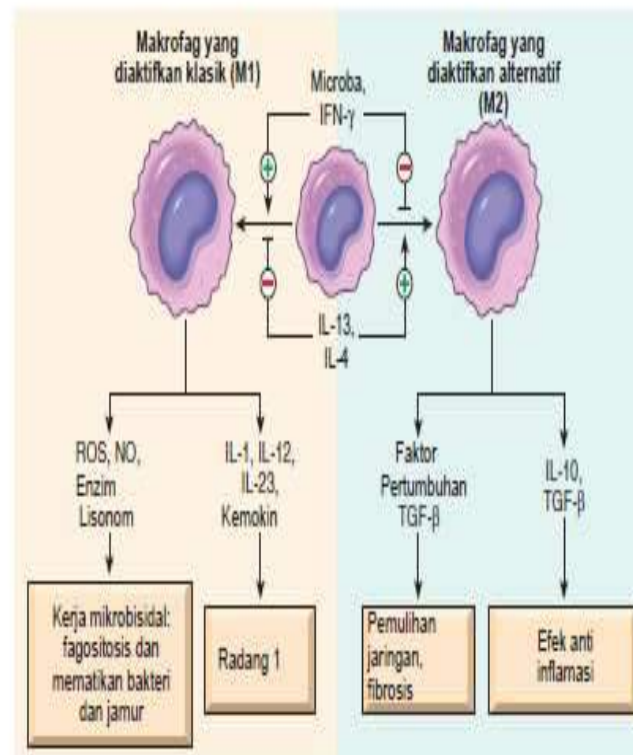
Radang kronik dapat timbul dari keadaan berikut:

1. ***Infeksi persisten*** mikroba yang sulit dibasmi. Termasuk *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* (organisme penyebab sifilis) dan beberapa virus dan jamur, semuanya cenderung mengakibatkan infeksi persisten & mengundang respons imun yang dimediasi oleh limfosit T dan disebut *delayed type hypersensitivity*
2. ***Immune-mediated inflammatory diseases*** (*penyakit hipersensitif*) Penyakit yang disebabkan pengaktifan berlebihan dan tidak tepat dari sistem imun dan menjadi masalah kesehatan penting yang sekarang meningkat
3. **Paparan berkepanjangan** terhadap agen toksik. Contoh adalah eksogen yang tidak dapat didegradasi misalnya partikel silika.
4. **Bentuk ringan radang kronik** penting pada patogenesis berbagai penyakit yang tadinya tidak dikira termasuk kelainan radang.

Sel dan Mediator Radang Kronik

- **Makrofag**, sel yang dominan pada radang kronik, merupakan sel jaringan yang berasal dari monosit darah yang beredar dan kemudian keluar dari aliran darah. Makrofag berada tersebar di jaringan ikat dan juga dijumpai pada organ seperti hati (disebut sel Kupffer), limpa dan kelenjar limfe (disebut histiosit sinus), sistem saraf pusat (sel mikroglia), dan paru (makrofag alveoli). Secara bersama sel ini membentuk sistem fagosit mononukleus.

- Makrofag mempunyai peran kritis pada pertahanan tubuh dan respons radang. Makrofag seperti fagosit lainnya, *neutrofil*, akan mencerna dan mengeliminasi mikroba dan jaringan mati. Karena makrofag merespons terhadap sinyal yang mengaktifkan dari limfosit T, makrofag merupakan fagosit terpenting di bagian respons imun adaptif asal sel.
- Makrofag akan menginisiasi proses pemulihan jaringan dan terlibat dalam pembentukan jaringan parut dan fibrosis. Makrofag, mensekresi mediator radang, seperti sitokin (TNF, IL-1, kemokin, dan lainnya) dan eikosanoid. Sel-sel ini merupakan unsur utama untuk memulai dan melakukan semua reaksi radang.
- Makrofag akan menunjukkan antigen kepada limfosit T dan merespons sinyal dari sel T.



Gambar 2-21 Jalur pengaktifan makrofag. Stimulus yang berbeda-beda akan mengaktifkan monosit/makrofag untuk membentuk populasi fungsional tertentu. Pengaktifan klasik makrofag diinduksi oleh produk mikrobakteri dan sitokin, terutama IFN- γ , dan bersifat mikrobakterisidal dan terlibat pada radang yang merugikan. Pengaktifan makrofag alternatif diinduksi oleh IL-4 dan IL-13, diproduksi oleh sel TH2 (helper subset sel T) dan leukosit lain, dan penting untuk pemulihan jaringan dan fibrosis interferon- γ ; IL-4; IL-13, interleukin-4, -13

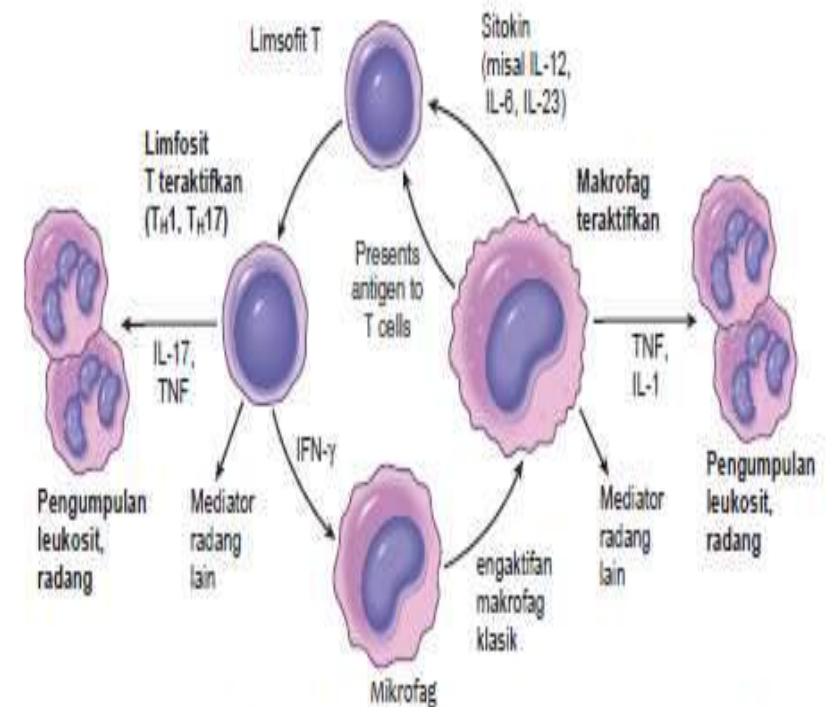
- **Limfosit**

- dimobilisasi pada stimulus imun spesifik (misal infeksi) dan juga pada stimulus bukan imun (misal nekrosis iskemi atau trauma), dan merupakan pemicu utama pada penyakit autoimun dan penyakit radang kronik lain.

-
- *Akibat sekresi sitokin, CD4+ limfosit T menimbulkan radang dan mempengaruhi timbulnya reaksi radang.* Ada tiga subset dari CD4+ helper sel T yang mensekresi berbagai sitokin dan mengakibatkan berbagai jenis radang:

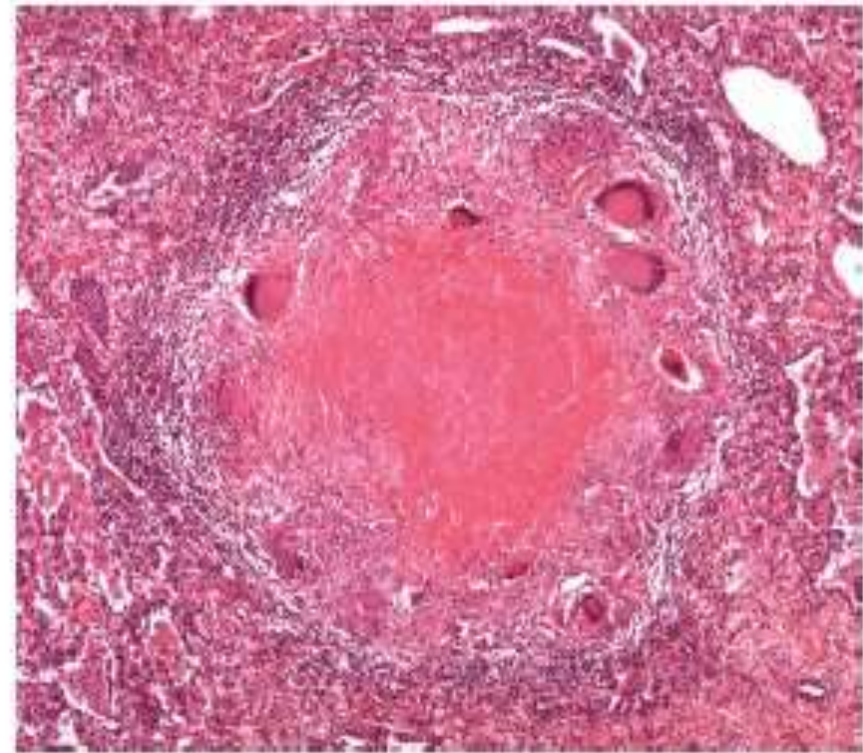
- Sel TH1 akan menghasilkan sitokin IFN- γ , yang mengaktifkan makrofag melalui jalur klasik.
- Sel TH2 mensekresi IL-4, IL-5, dan IL-13, yang akan mengumpulkan dan mengaktifkan eosinofil yang berperan pada jalur alternative untuk pengaktifan makrofag.
- Sel TH17 mensekresi IL-17 dan sitokin lain yang menginduksi sekresi kemokin yang berperan untuk pengumpulan neutrofil dan monosit ke dalam reaksi radang.

- **Eosinofil** merupakan sel khas yang dijumpai disekitar radang akibat infeksi parasit dan merupakan bagian reaksi imun dimediasi oleh IgE, khusus dikaitkan dengan alergi.
- **Sel Mast** merupakan sel sentinel yang didistribusi secara luas di jaringan ikat seluruh tubuh, dan dapat berpartisipasi pada kedua respons radang akut dan kronik.
- **walaupun keberadaan neutrophil merupakan tanda utama radang akut**, banyak jenis radang kronik masih mengandung infiltrat neutrofil, sebagai akibat adanya mikroba persisten atau sel nekrotik atau mediator yang dihasilkan oleh makrofag. Lesi radang tersebut kadang-kadang disebut "radang akut pada radang kronik" contoh inflamasi pada tulang (osteomielitis).



Gambar 2-22 Interaksi makrofag—limfosit pada radang kronik. Limfosit yang teraktifkan dan makrofag akan saling menstimulasi, dan kedua sel tersebut melepaskan mediator radang yang mempengaruhi sel lain. IFN- γ , interferon- γ ; IL-1, interleukin-1; TNF, faktor nekrosis tumor.

- **Radang Granulomatosa**
- ditandai oleh agregasi makrofag yang teraktifkan dan dijumpai limfosit di antaranya.
- Granuloma merupakan gambaran khas pada beberapa keadaan patologis tertentu, sehingga pengenalan gambaran granuloma penting hanya akibat beberapa kondisi tertentu (kadang-kadang membahayakan jiwa) yang menyebabkannya



Gambar 2-23 Granuloma yang khas akibat infeksi *Mycobacterium tuberculosis* menunjukkan nekrosis perkijuan daerah sentral, makrofag epiteloid yang teraktifkan, sel datia, dan akumulasi perifer limfosit.

- **RINGKASAN Gambaran Radang Kronik**

- ❑ Respons tubuh yang berkepanjangan terhadap stimulus yang persisten.
- ❑ Disebabkan oleh mikroba yang tidak dapat dieliminasi, respons imun terhadap diri sendiri dan antigen lingkungan, dan beberapa substansi toksik (misal silika); mendasari berbagai penyakit penting.
- ❑ Ditandai dengan radang yang menetap, jejas pada jaringan, upaya pemulihan dengan pembentukan jaringan parut, dan respons imun.
- ❑ Infiltrat seluler terdiri atas makrofag yang diaktifkan, limfosit, dan sel plasma, sering disertai fibrosis luas.
- ❑ Dipicu oleh sitokin yang dibentuk oleh makrofag dan limfosit (khususnya limfosit T) dengan kecenderungan menjadi respons radang yang meningkat dan berkepanjangan karena terjadinya interaksi dua arah antar sel tersebut.