

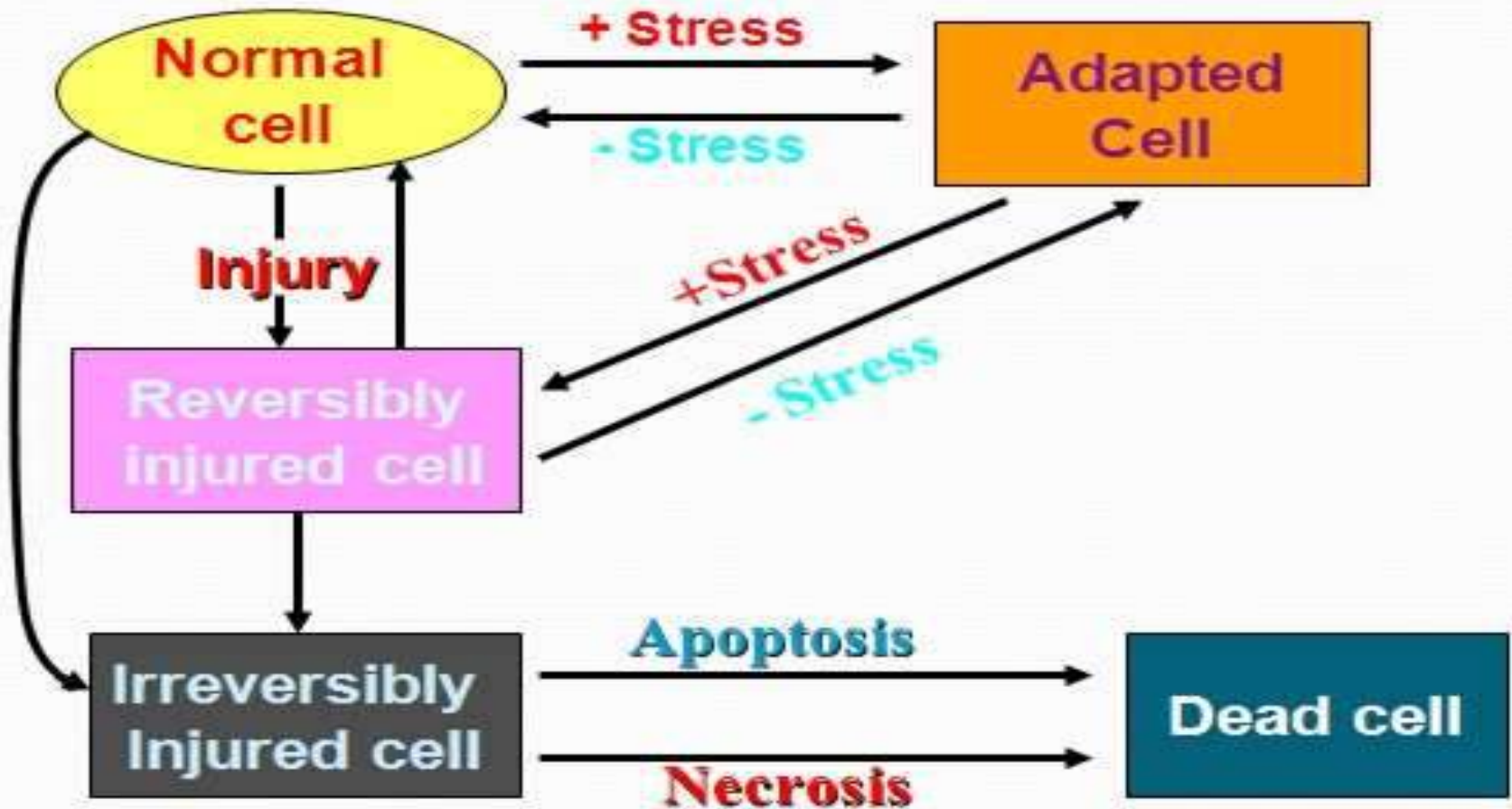
Inflamasi (Radang) dan Mediator Inflamasi dr. Sugiarto, Sp.PA

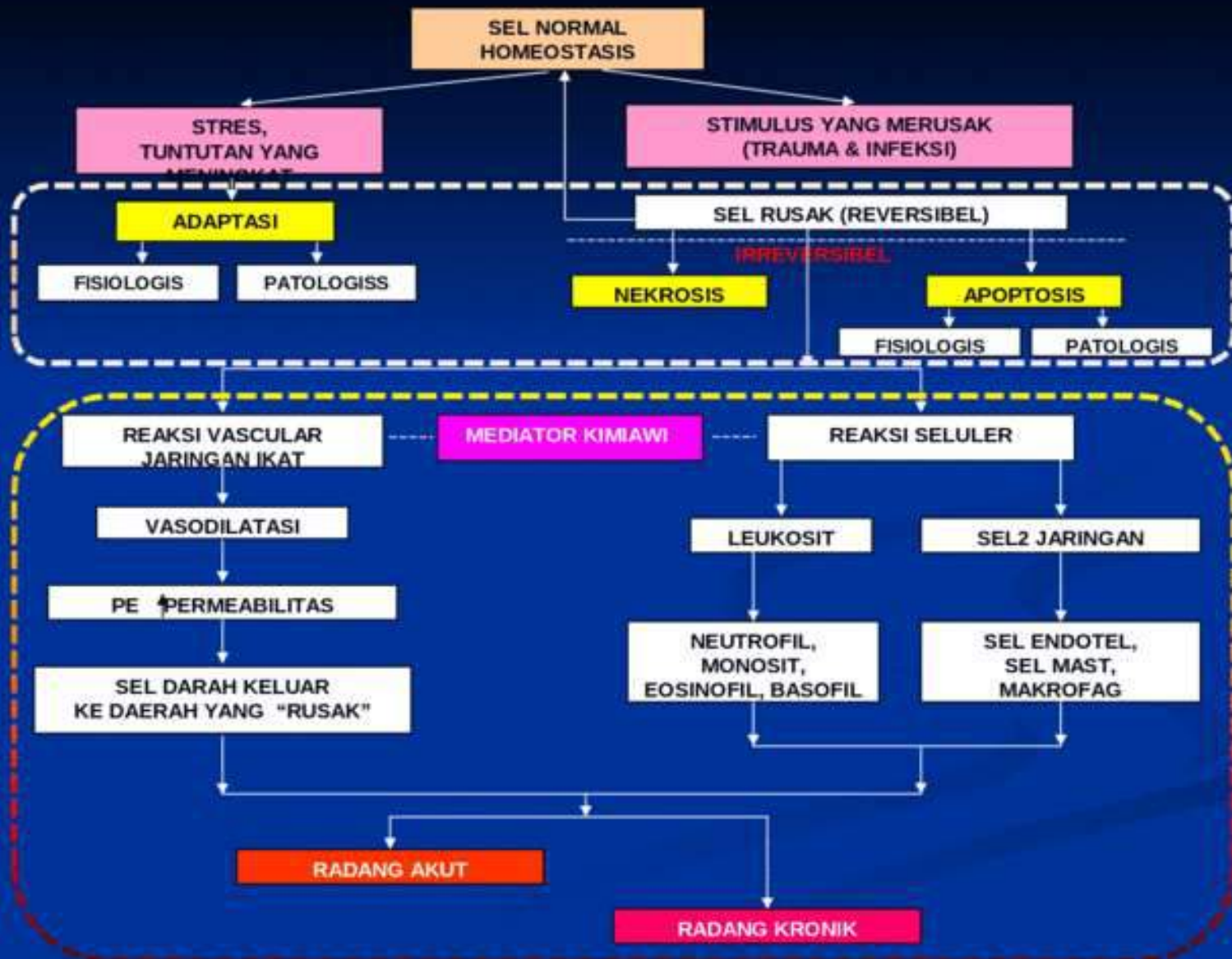
Departemen Patologi Anatomi

Prodi Kedokteran

FKK Universitas Muhammadiyah Jakarta

MEKANISME CEDERA SEL SAMPAI KEMATIAN SEL





KOMPONEN RESPON

•SEL DARAH : LEUKOSIT;
EOSINOFIL, BASOFIL,
LIMFOSIT, MONOSIT DAN
TROMBOSIT

•FAKTOR PEMBEKUAN ,
KININOGEN DAN
KOMPONEN
KOMPLEMEN (HEPAR)

SEL DARAH

PROTEIN
DARAH

SEL DINDING
VASKULER

SEL JARINGAN
IKAT (SENTINEL
UTK
MENGINVASI)
DAN MATRIKS

•SEL ENDOTELL VASKULER
(KONTAK DGN DARAH)
•SEL OTOT POLOS VASKULER
(TONUS VASKULER)

•SEL JARINGAN IKAT
:SEL MAST; SEL
MAKROFAG;; SEL
LIMFOSIT ; SEL
FIBROBLAS;
•MATRIKS
(KOLAGEN/ELASTIN ;
PROTEOGLIKAN DAN
GLIKOPROTEIN
ADHESIF
(FIBRONEKTIN)

STIMULUS
AWAL

MEMICU
PELEPASAN
MEDIATOR
DAN SEL
JARINGAN
IKAT

MEDIATOR
BEKERJASAM
A/MEMPERK
UAT RESPON
AWAL
RADANG

MEMICU
RESPON
VASKULER
DAN
SELULER
BEIKUTNYA

RESPON RADANG
BERAKHIR JIKA
STIMULUS ITU
HILANG DAN
MEDIATOR
RADANG JUGA
HILANG/KATBAO
LISME/DIHAMBA
T

INFLAMASI

RADANG AKUT

WAKTU
SINGKAT /
MENIT-----
-HARI

TANDA-TANDA
– 1.EKSUDASI
CAIRAN DAN
PROTEIN
PLASMA
2. AKUMULASI
NEUTROFIL

RADANG KRONIK

WAKTU : LAMA
(>mggu-tahunan

2MGGU-TAHUNAN
TANDA Khas : sel
limfosit, makrofag dan
proliferasi vaskuler dan
jaringan parut

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 R AKUT : 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**

SEL DAN MEDIATOR RADANG KRONIK

- SEL LIMFOSIT, SEL PLASMA DAN SEL MAST
 - Limfosit B dan T
 - Limfosit di gerakkan melalui pasangan molekul adhesi dan kemokin yang merekrut monosit.
 - Limfosit bergerak jika ; ada rangsang imun spesifik(infeksi)Inflamasi yang diperantarai Non Imun (trauma atau infark)

LIMFOSIT T

- hubungan erat dengan makrofag (R.Kronik).
- Limfosit T aktif (interaksi dengan makrofag yang menyajikan FRAGMENT ANTIGEN “terproses” pada permukaan sel nya (antigen presenting cell).
- Limfosit aktif produksi mediator (**i.eIFN-gama---SITOKIN UTAMA**) utk merekrut makrofag & monosit)
- Makrofag aktif---prod. mediator **sitokin (IL-1 dan TNF)** untuk mengaktifkan limfosit dan sel-sel radang kronik utama lainnya.
- Hasil : FOKUS RADANG KRONIK yaitu makrofag dan limfosit yg menetap yg saling merangsang sp ANTIGEN PEMICU HILANG/PROSES BERIKUTNYA.

SEL DAN MEDIATOR

MAKROFAG

- Asal : monosit darah—emigrasi ke jaringan.
- Lokasi : jaringan ikat , hepar (sel kupfer), limfa dan KGB (histiosit), sistem saraf pusat (mikroglia), dan paru (makrofag alveolus).
- Penyaring partikel, mikroba, dan sel-sel senescent (sistem fagosit mononuklear)
- Sebagian sentinel ---menggerakkan imun spesifik (limfosit T dan B) terhadap rangsang berbahaya.
- Waktu paruh monosit 1 hari; emigrasi ke tempat jejas (24-48 jam postonset)
- Teraktifasi oleh sitokin (disekresi oleh limfosit T) tersensitisasi (tFN-V>>>- γ , *endotoksin bakteri*, berbagai mediator radang akut dan matriks ekstrasel seperti fibronektin.

- **Produk Makrofag setelah teraktivasi:**
 - 1. Asam protease dan protease netral—diperkuat kerjanya oleh aktivator plasminogen**
 - 2. Komponen komplemen dan faktor koagulasi (C1-C5; faktor koagulasi V-VIII)**
 - 3. Spesies oksigen reaktif dan NO**
 - 4. Metabolit AA (eikosanoid)**
 - 5. Sitokin (IL₁ dan TNF serta fc.pertumbuhan sel otot, fibroblas dan matriks ekstraseluler**
- **makrofag mati dan masuk ke dalam pembuluh limfe.**
- **Induksi IL-4 dan IFN- γ ----makrofag menjadi sel Datia (Giant cell)**

SEL LIMFOSIT B

- Hasil diferensiasi akhir menjadi sel plasma---memproduksi Antibodi.
 - Antibodi berfungsi berikatan/melawan antigen.
-

EOSINOFIL

- khusus ditemukan di tempat radang akibat infeksi parasit atau sebagai bagian reaksi imun yang diperantarai IgE—berkaitan dengan reaksi alergi.
- Emigrasi eosinofil dikendalikan oleh molekul adhesi yg serupa neutrofil dan oleh kemokin spesifik (yaitu eotoksin) yg berasal dari Leukosit/ atau sel epitel.
- Granula spesifik eosinofil mengandung protein dasar utama (MBP=major basic protein) yaitu suatu protein kationik bermuatan besar, toksik terhadap parasit tetapi juga menyebabkan LISIS Epitel.

• SEL MAST

- ❑ Sel sentinel, (jaringan ikat >>>)
- ❑ peran : radang akut dan radang kronik.
- ❑ Dipersenjatai **IgE** terhadap Antigen (Ag) tertentu.
- ❑ Teraktivasinya **sel Mast—prod.Histamin dan metabolit AA (vaskuler dini --radang akuta.**
- ❑ Saat reaksi syok anafilaktik (bahaya >>>) dipersenjatai IgE

■ Lanjutan Sel Mast

- Sel mast sangat menguntungkan saat infeksi terutama infeksi parasit krn sel dipersenjata IgE
- Sel Mast juga mengelaborasi Sitokin-----seperti TNF----- berperan penting saat radang kronik.

• NEUTROFIL

- Masih bisa ditemukan pada saat radang kronik akibat:
 - Antigen Mikroba yang meluas atau menetap atau
 - Mdiator yg dielaborasi oleh makrofag atau sel nekrotik
- Inflammation Acut e on Chronik (radang kronik eksaserbasi akuta)

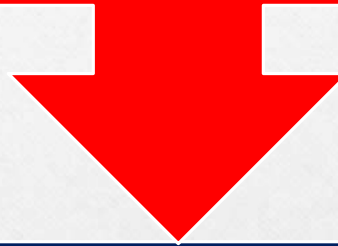
PERUBAHAN VASKULAR

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 plasma 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 pertambahan 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 R. AKUT:
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
KIMIAWI
DAN

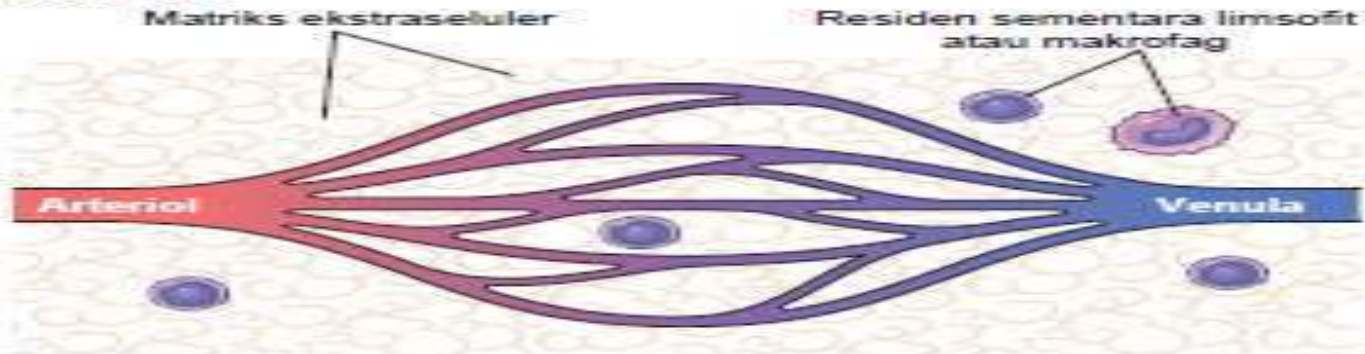
DILANJUTKAN
DGN
PERLUASAN
MEDIATOR
DAN
GANGGUAN/
KERUSAKAN

- **Reaksi Vaskular pada Radang Akut** ;

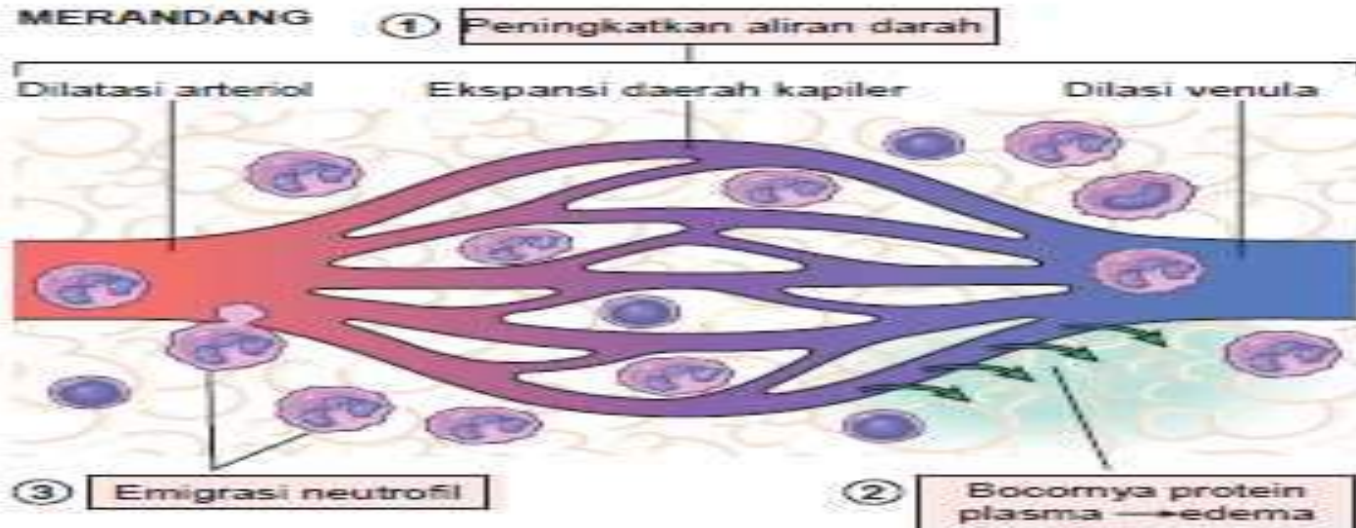
1. **Vasodilatasi** dipicu mediator kimia seperti histamin merupakan penyebab eritema dan berhentinya aliran darah.

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.

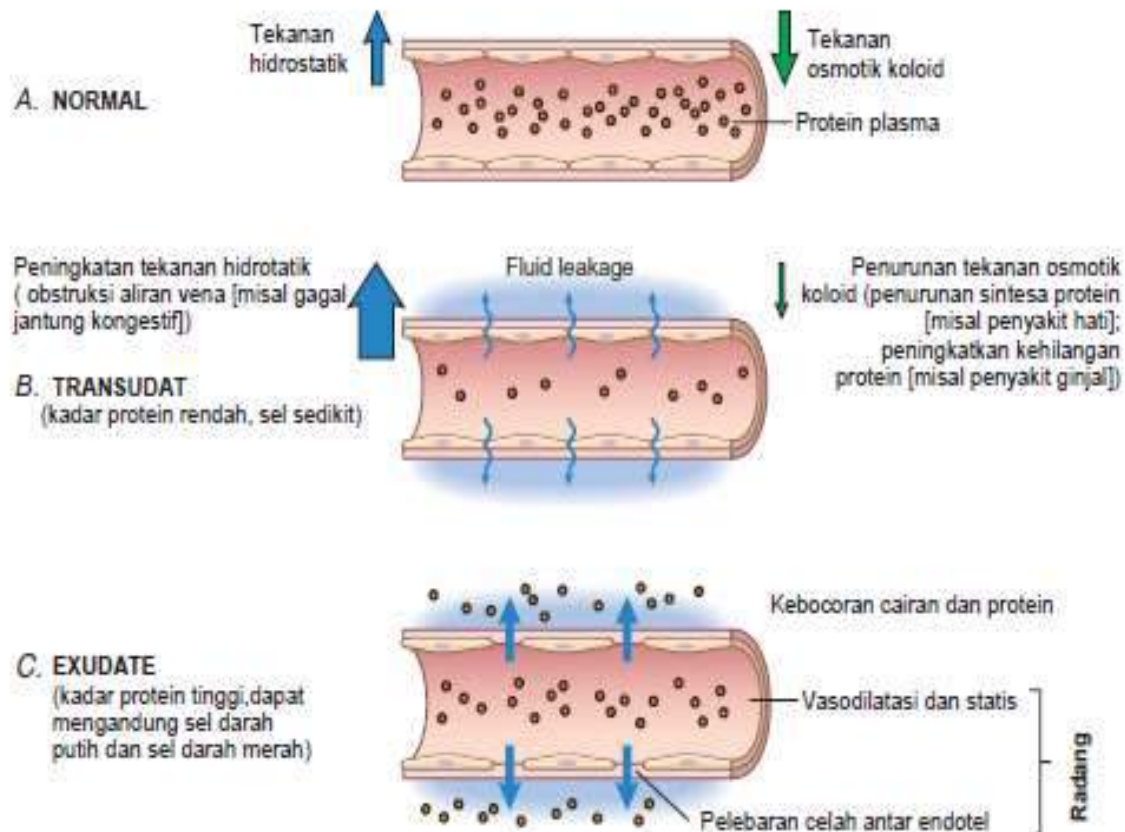
NORMAL



MERANDANG



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).



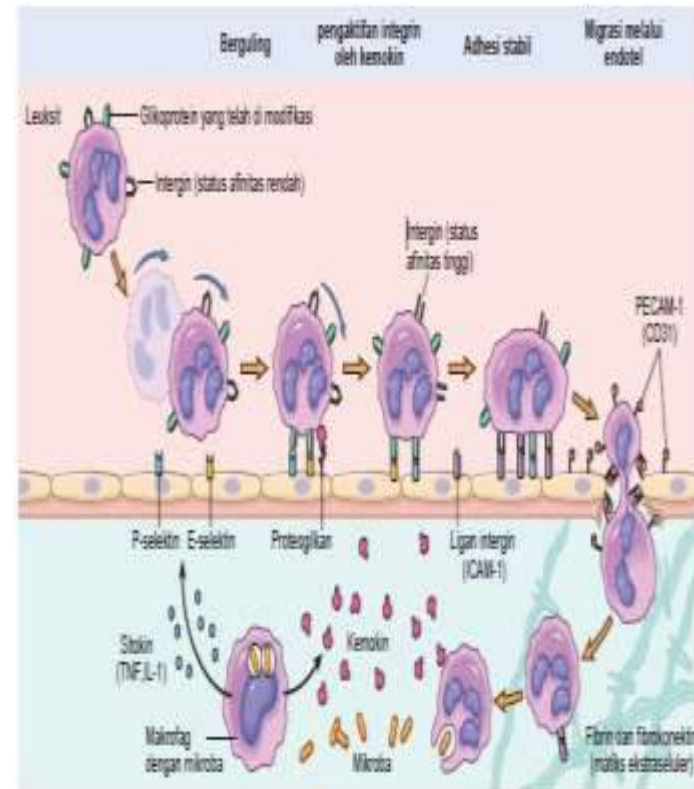
Gambar 2-4 Pembentukan transudat dan eksudat. A, Tekanan hidrostatik normal (panah biru) adalah sekitar 32 mm Hg pada ujung arteri di daerah kapiler dan 12 mm Hg pada ujung vena; tekanan osmotik koloid jaringan sekitar 25 mm Hg (panah hijau), yang hampir sesuai dengan rata-rata tekanan kapiler. Sehingga aliran cairan yang melintas daerah vaskular hampir nol. B, Transudat dibentuk apabila cairan bocor keluar karena tekanan hidrostatik 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 dan 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 dihentikan 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 terakutkan dan melekat pada endotel, lalu bertransmigrasi melewati endotel, menembus membran basalis, migrasi menuju kemotaktan 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 ICAM-1 (PECAM-1) dalam transmigrasi. ICAM-1, molekul adhesi interseleuler-1; IL-1, interleukin-1; PECAM-1, molekul adhesi sel endotel trombosit-1; TNF, faktor nekrosis tumor.

Tabel 2.1 Molekul Endotel dan Molekul Adhesi Leukosit

Molekul Endotel	Molekul Leukosit	Peran Utama
Selektin dan Ligan Selektin		
P-selektin	Protein modifikasi Sialyl-Lewis ^x	Berputing
E-selektin	Protein modifikasi Sialyl-Lewis ^x	Berputing dan adhesi
Glycanex, CD34	Lelektin ^a	Berputing (neutrofil/monosit)
Integrin dan Ligan Integrin		
ICAM-1 (kelompok immunoglobulin)	Integrin CD11/CD18 (LFA-1, Mac-1)	Adhesi erat, bertahan, transmigrasi
VCAM-1 (kelompok immunoglobulin)	Integrin VLA-4	Adhesi
Lainnya		
CD34	CD34 (interaksi homotipik)	Transmigrasi leukosit melalui endotel

^aICAM-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.

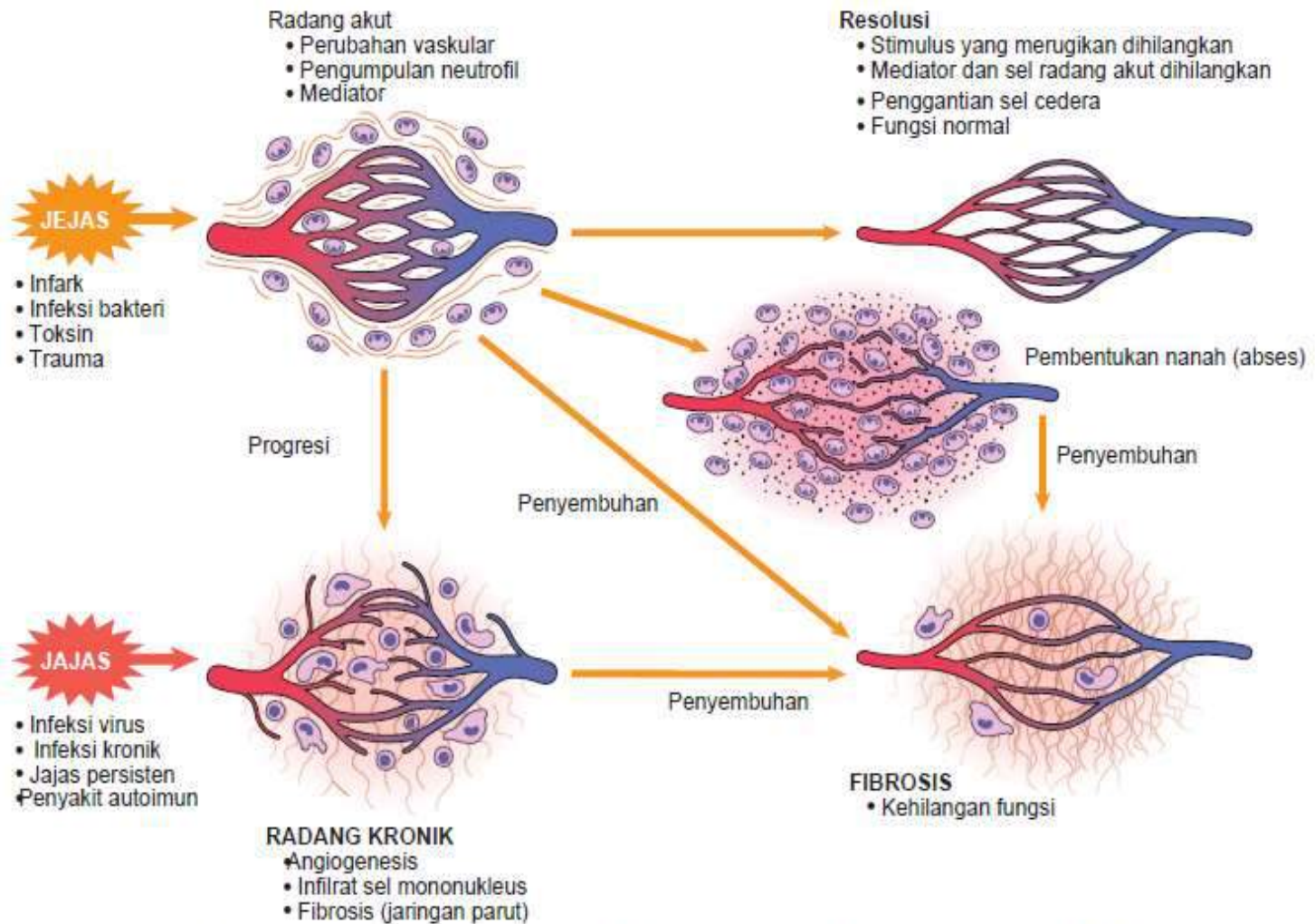
^bLelektin juga terlibat pada perlekatan limfosit perbesar dengan endotel serta di lelektin gerak berputing dan mukosa jaringan limfoid, dan membantu limfosit ke jaringan beresit.

- **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

• *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 nasib 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 :

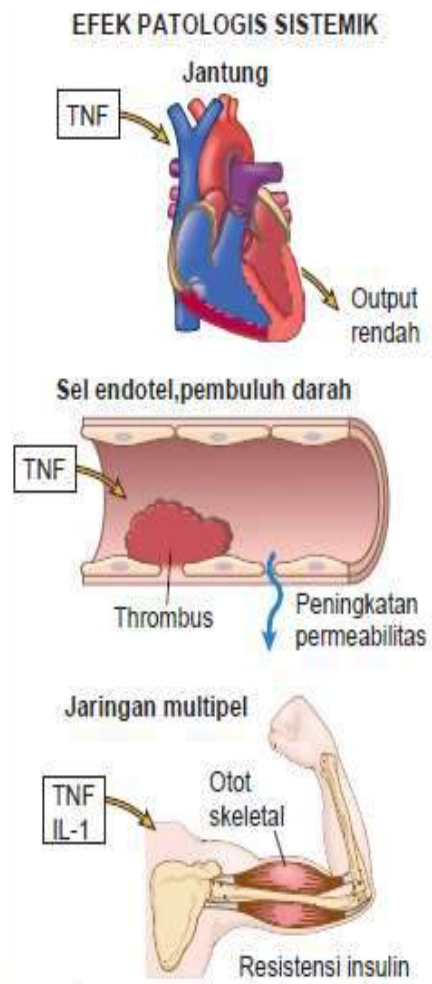
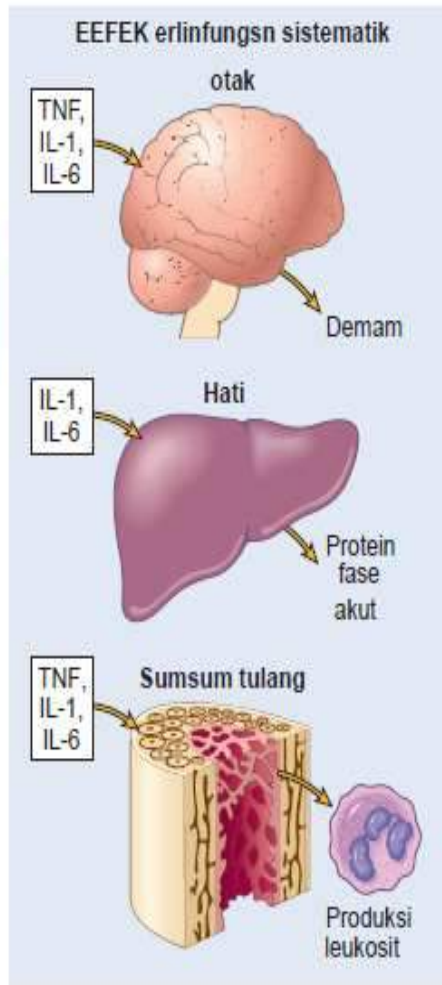
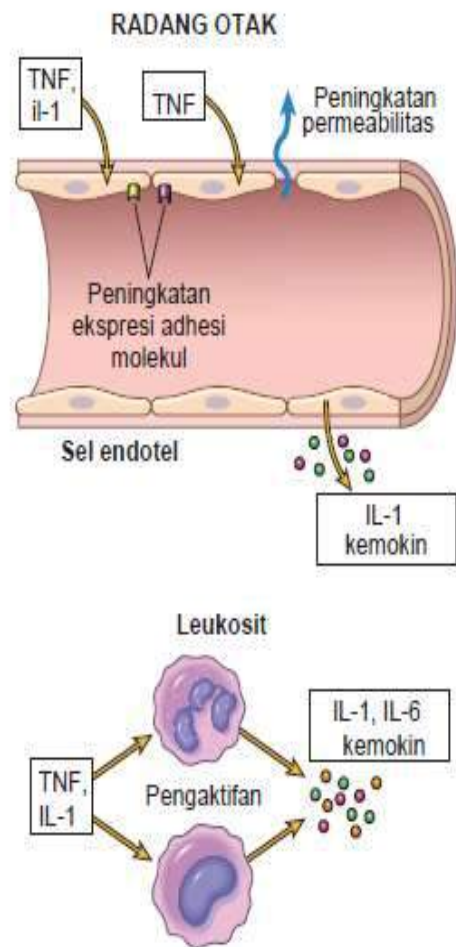
1. Perubahan vaskular pada radang akut ditandai dengan peningkatan aliran darah sekunder setelah dilatasi arteriol dan dasar kapiler (eritema dan panas). Peningkatan permeabilitas vaskular, akibat pelebaran perbatasan antar sel endotel dari venula atau jejas langsung pada sel endotel, yang mengakibatkan 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.

MORFOLOGIK RADANG AKUT

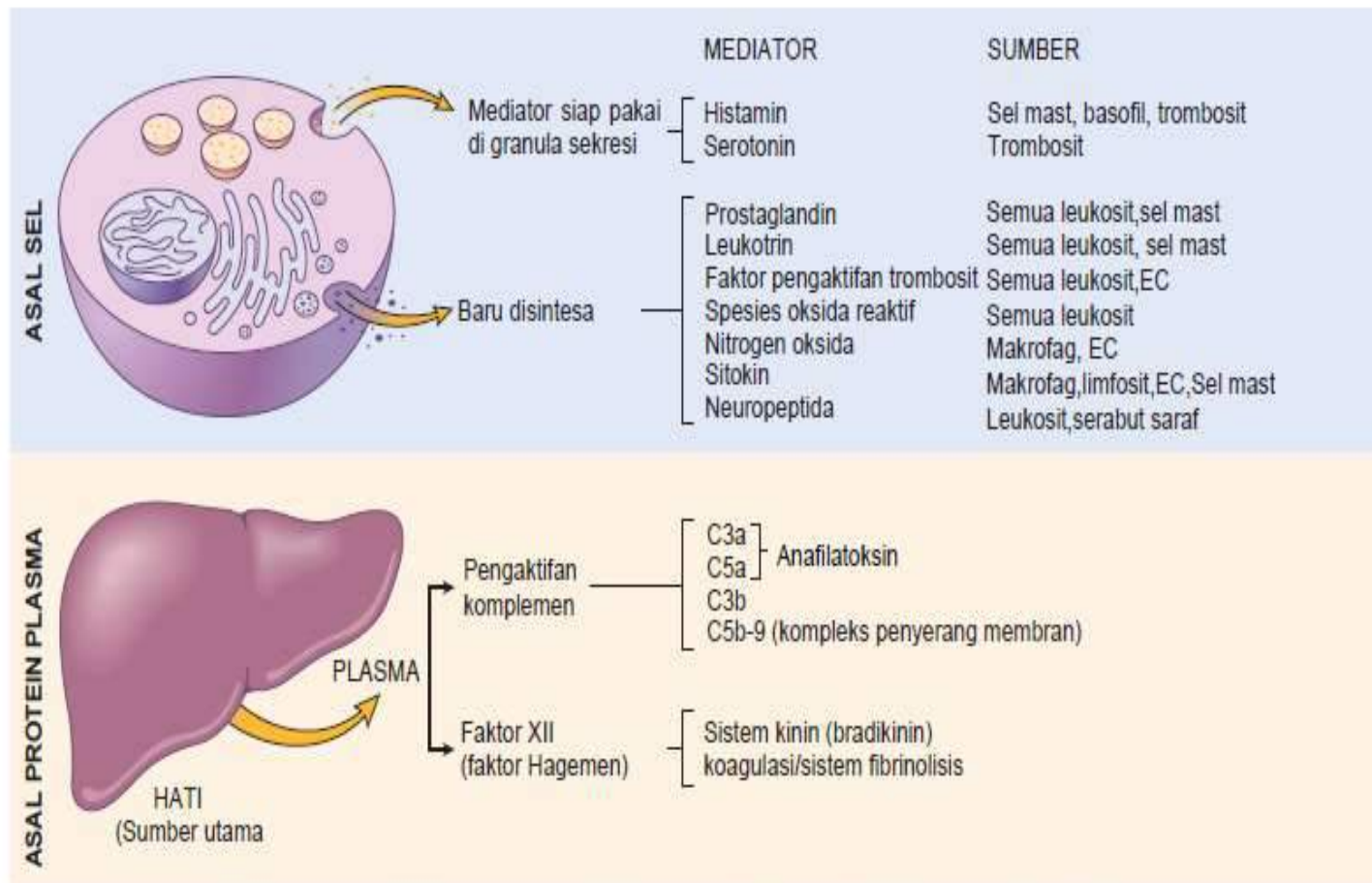
- **Radang serosum** → ditandai dengan pembentukan cairan seperti air, yang miskin protein, yang bergantung dari tempat asal jejas, terbentuk dari plasma atau sekresi sel mesotel yang melapisi rongga peritoneum, pleura dan perikardium.
- **Radang fibrinosa** → terjadi karena jejas yang lebih berat, mengakibatkan 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, pengaktifan 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	+	-	
Brdykinin	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 terutama oleh sel mast dekat pembuluh, basofil dan trombosit. Histamin dilepaskan dari granula sel mast untuk merespons 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).

Efek histamine : dilatasi arteriol dan segera meningkatkan permeabilitas vaskular dengan menginduksi kontraksi endotel vena dan pembentukan celah antar endotel.

- **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);
- Meningkatkan 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

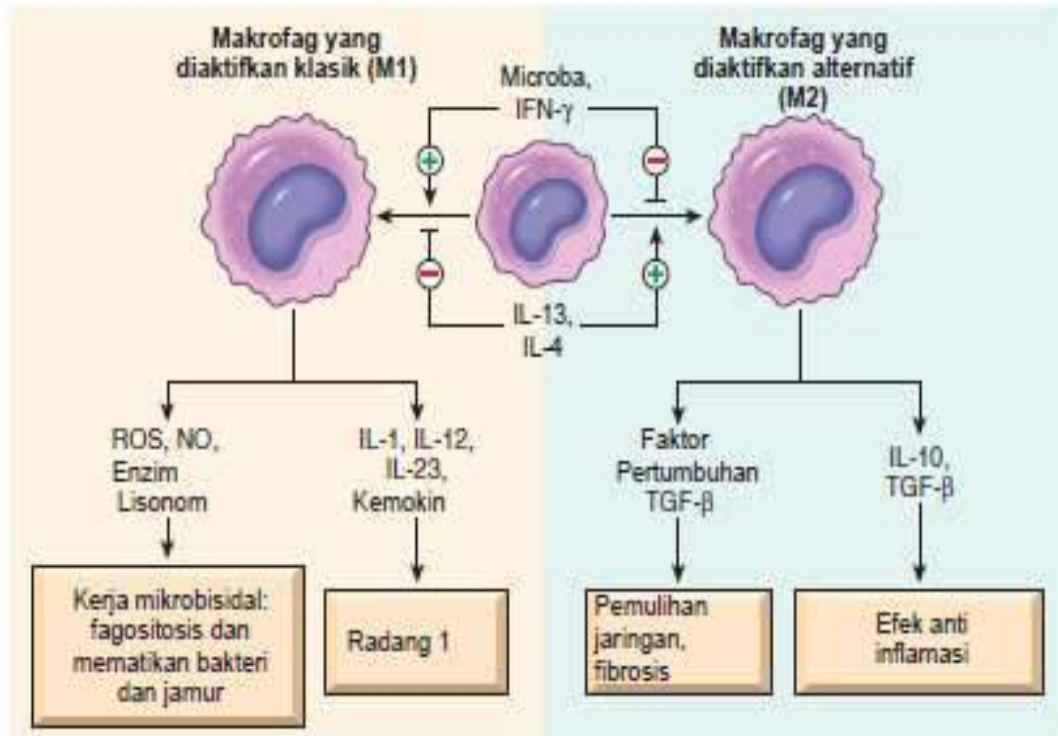
- ***Radang kronik ialah*** radang yang berlangsung lama (minggu hingga tahun) di mana radang berkelanjutan, merusak jaringan, dan proses pemulihan, sering melalui fibrosis, terjadi bersamaan.
- Tanda reaksi radang kronik ditandai oleh ;
 1. ***Infiltrasi sel mononukleus***, termasuk makrofag, limfosit, dan sel plasma
 2. ***Perusakan jaringan***, terutama diinduksi oleh produk sel radang
 3. ***Pemulihan***, melibatkan proliferasi pembuluh darah baru (angiogenesis) dan fibrosis

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 :**
 - **dominan pada radang kronik,**
 - **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).**
 - **membentuk sistem fagosit mononukleus.**



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 nterferon- γ ; IL-4, IL-13, interleukin-4, -13

- Makrofag berperan penting 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*.

Sel-Sel Radang dan Mediator Radang

• **Limfosit**

- Terjadi saat 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.
- **Catatan : keberadaan neutrophil merupakan tanda utama radang akut,**
- Tetapi 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 (osteomyelitis).

• **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.