

ADAPTASI , JEJAS DAN KEMATIAN SEL

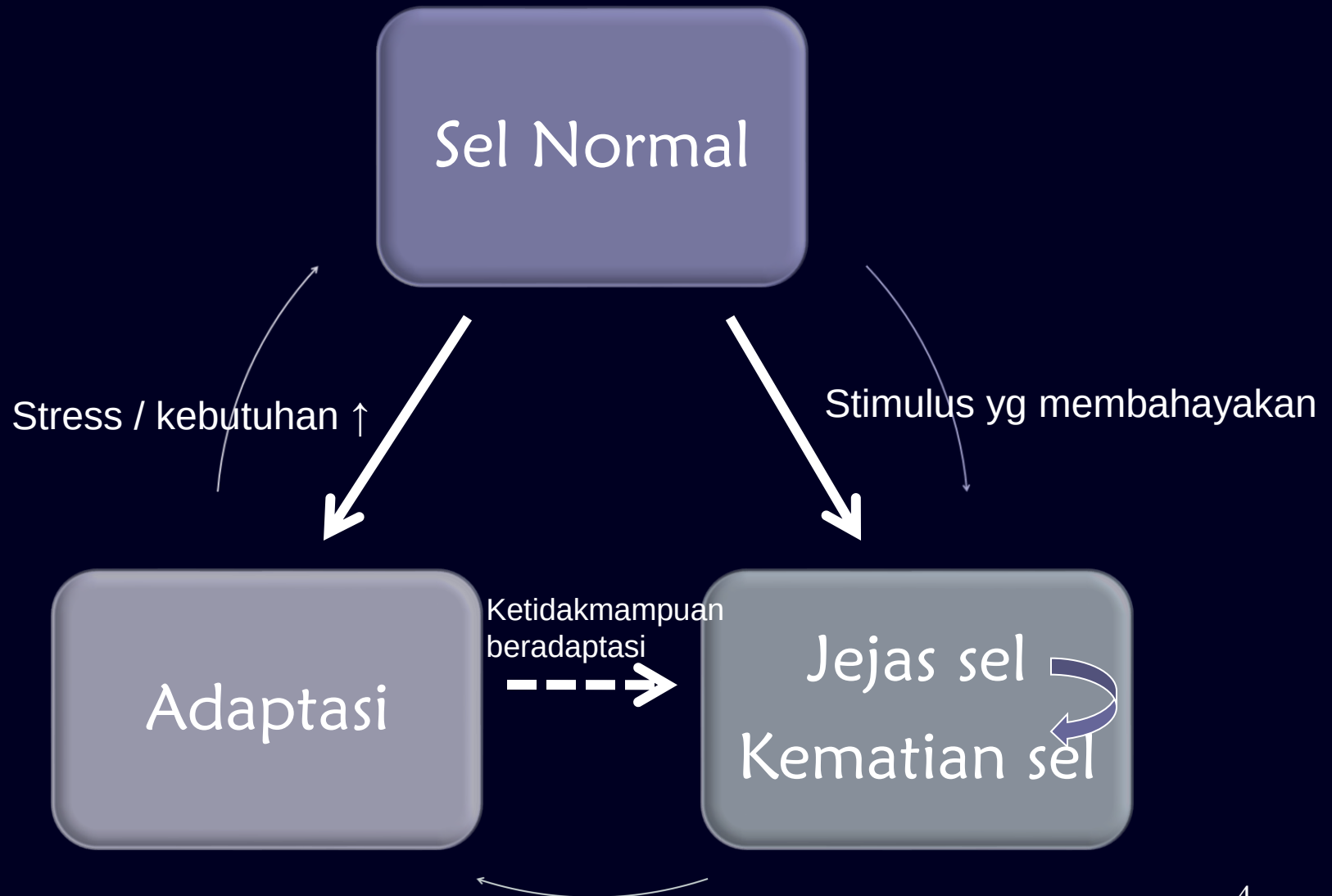
Dr. Wira Daramatasia, M. Biomed

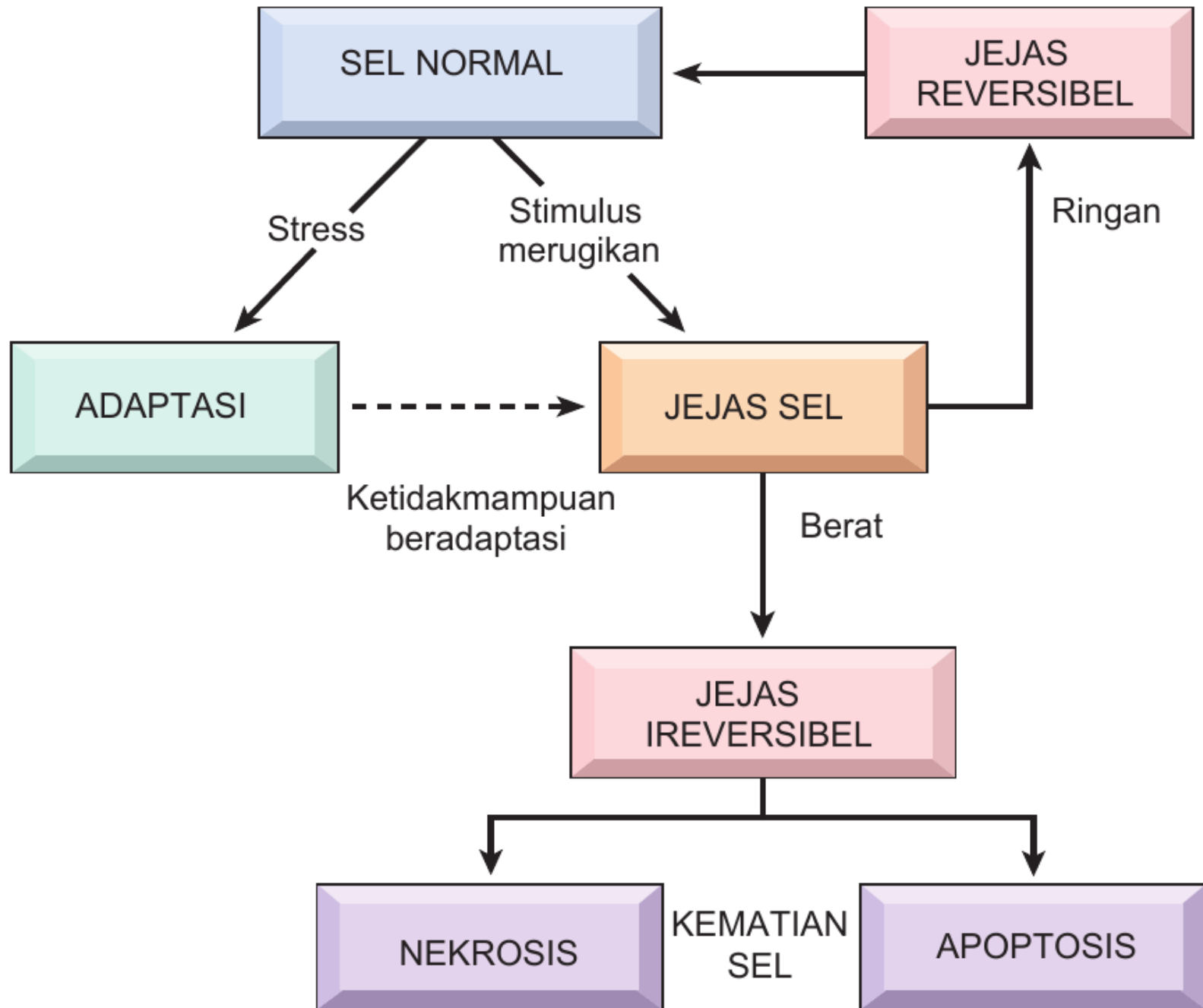
RESPON SEL

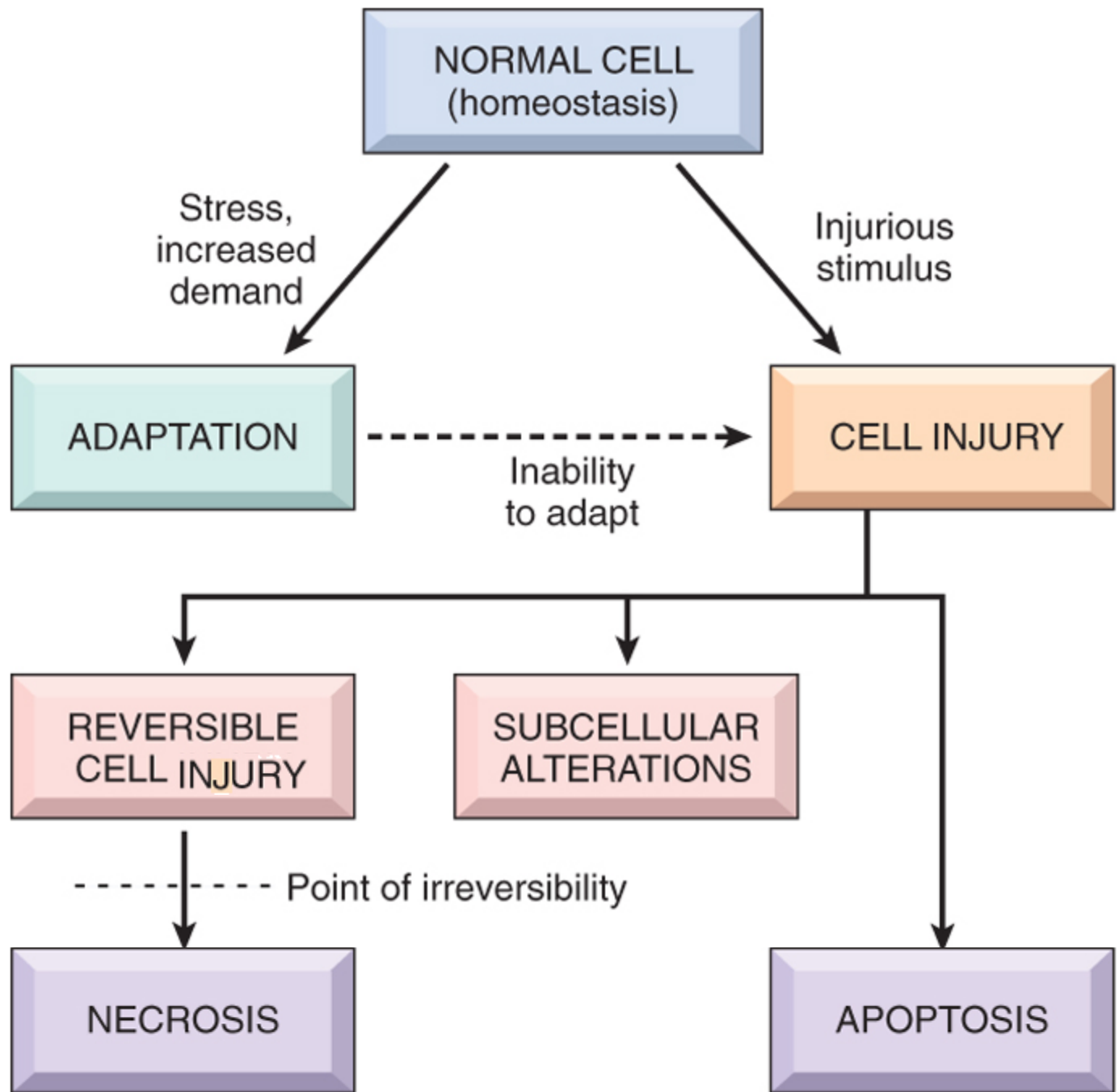
- Sel berkembang dan berubah sesuai perjalanan waktu
- Sel akan selalu berusaha untuk mempertahankan diri dalam kondisi normal atau seimbang (**homeostasis**)
- Bila sel mengalami stress fisiologis atau stimulus patologis, sel akan beradaptasi, dan mencapai kondisi baru yg lebih stabil, mampu untuk hidup dan bertahan.
- Bila kemampuan beradaptasi terlampaui atau stress semakin membahayakan, maka akan terjadi **jejas sel**.

- Sampai batas tertentu jejas sel bersifat **reversibel** (dapat diperbaiki).
- Bila stress makin hebat atau menetap akan mengakibatkan sel mencapai “**point of no return**” dan mengalami jejas **irreversibel** bahkan menimbulkan **kematian sel**.
- ***Adaptasi, Jejas reversibel, dan kematian sel*** merupakan tahap² kemunduran fungsi dan struktur normal sel secara progresif

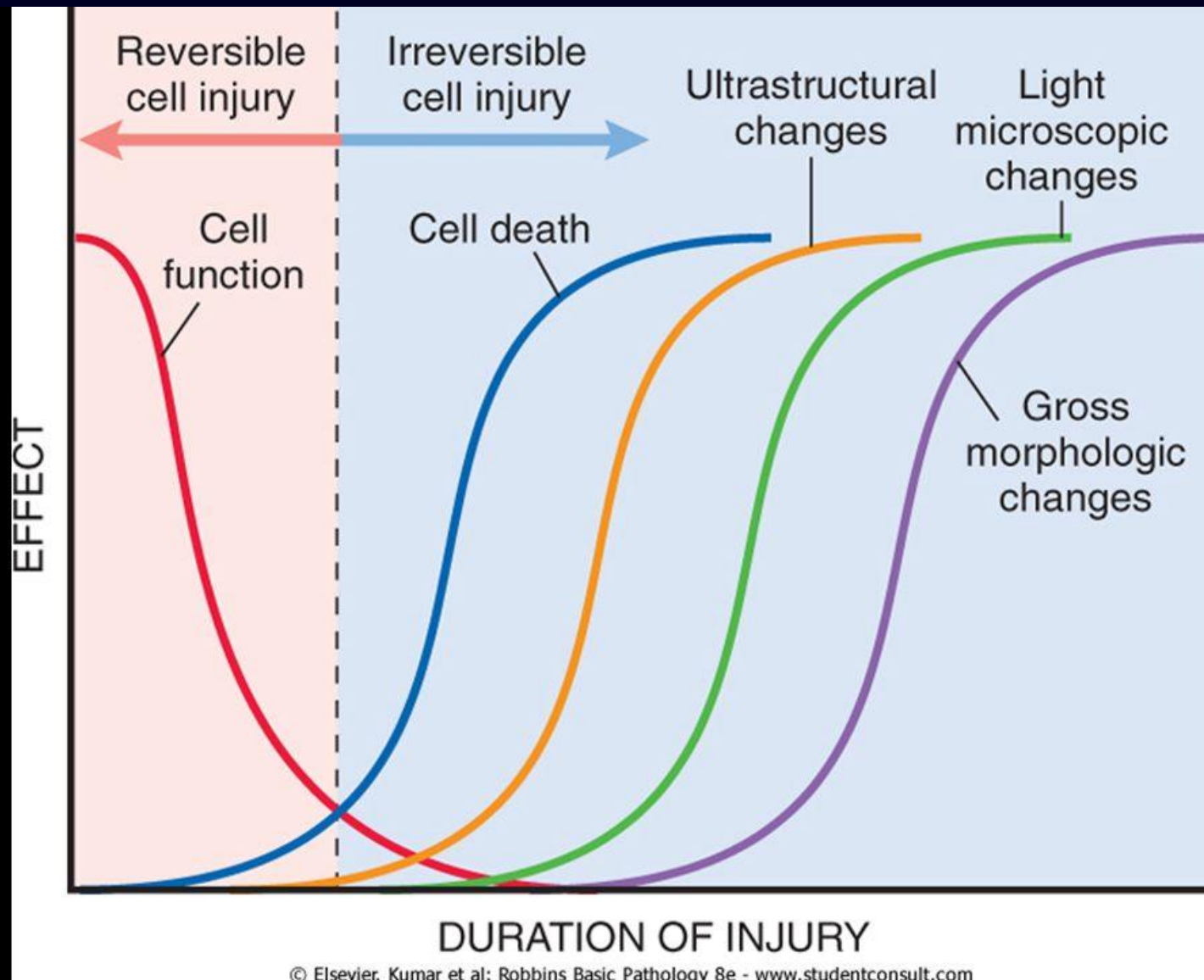
Respon sel terhadap Stress







Hubungan Antar Efek Dan Durasi Jejas Pada Sel



ADAPTASI SEL

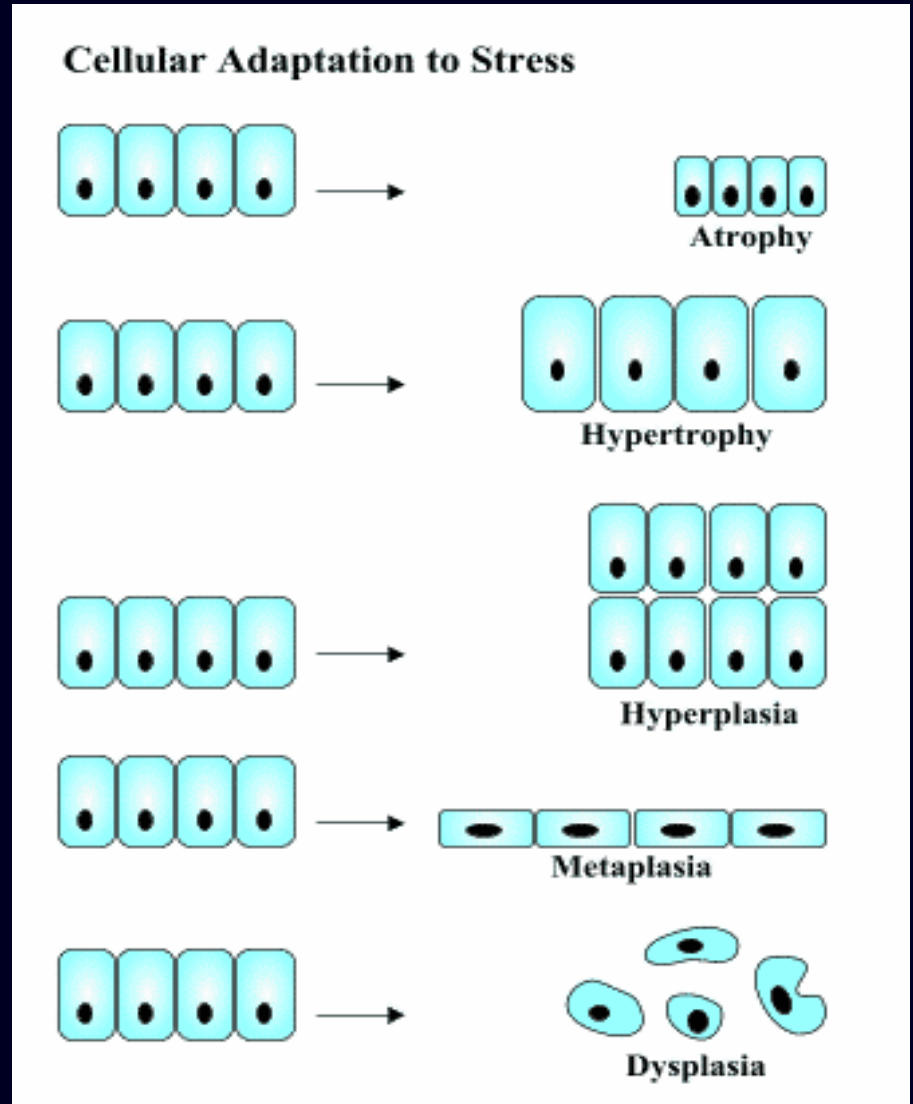
- Adaptasi sel adalah kemampuan sel untuk **menyesuaikan diri** pd perubahan lingkungan dengan melakukan beberapa perubahan *morfologi* dan *fisiologi* sehingga mampu bertahan pada perubahan lingkungan tsb.
- Perubahan lingkungan yg bisa menyebabkan adaptasi sel bisa berupa **stress fisiologis** maupun **stimulus patologis**.
- Adaptasi pd kedua kondisi tersebut menyebabkan terjadinya adaptasi fisiologis dan patologis

ADAPTASI SEL

- **Adaptasi fisiologis:** respon sel terhadap stimulasi normal dari hormon atau mediator kimiawi endogen.
- **Adaptasi patologis:** respon sel terhadap stress yang mengakibatkan sel merubah struktur dan fungsinya sehingga bisa terhindar dari jejas.
- Mekanisme adaptasi sel terjadi melalui stimulasi sel secara langsung oleh faktor yg dihasilkan oleh sel ybs, atau oleh sel lain yg ada di sekitar sel ybs.
- Pada kondisi lain bisa terjadi melalui aktivasi reseptor permukaan sel atau melalui peningkatan sintesis protein sel

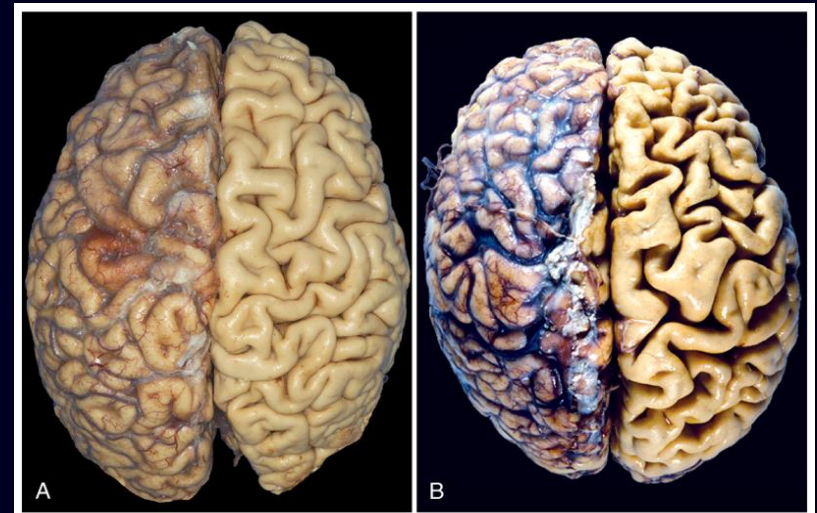
ADAPTASI SEL

- Atrofi
- Hipertrofi
- Hiperplasia
- Metaplasia
- Displasia



ATROFI

- Berkurangnya ukuran sel akibat hilangnya sebagian komponen sel.
- Merupakan suatu respon adaptif sel yg bisa berakibat pada kematian sel.



ATROFI

- Atrofi sejumlah besar sel organ
- Atrofi fisiologis

Contoh: saat perkembangan embrio, involusi uterus

- Atrofi patologis

Contoh: ekstremitas yg tak digunakan dlm waktu lama, denervasi otot, tekanan terus menerus

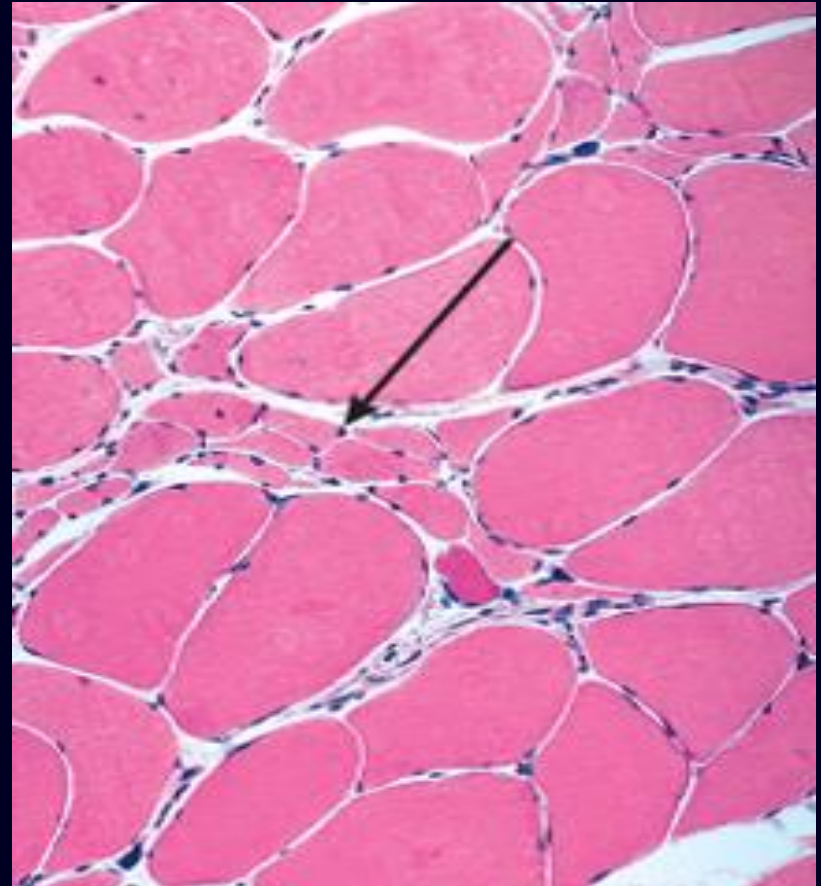
ATROFI

Penyebab atrofi:

- Pengurangan beban kerja → pd otot akan terjadi pengurangan serat & ukuran otot, kadang disertai resorpsi kalsium osteoporosis
- Kehilangan persarafan / denervasi → gangguan persarafan mengakibatkan otot yg dipersarafi mjd atrofi

ATROFI

Atrofi otot rangka pd
bagian yg
mengalami denervasi



ATROFI

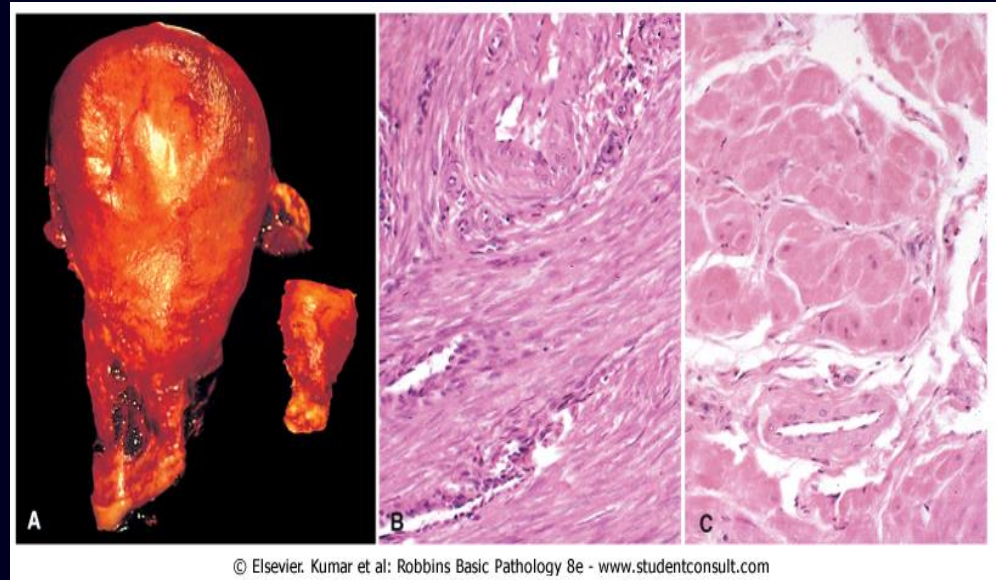
- Berkurangnya pasokan sirkulasi/ iskemia → atrofi senilis pd otak
- Kekurangan Nutrisi → marasmus, cachexia
- Hilang stimulus endokrin → atrofi organ genital pd postmenopause
- Atrofi senilis
- Tekanan terus menerus
- Sel yg atrofi mengalami pengurangan komponen sel agar mampu bertahan dan tidak mengalami kematian.
- Namun atrofi dapat mengalami progresi ke arah jejas dan kematian sel

HIPERTROFI

- **Peningkatan ukuran sel** yang berakibat pd peningkatan ukuran organ.
- Organ yg mengalami hipertrofi **tidak mengalami penambahan sel baru.**
- Peningkatan ukuran sel terjadi akibat peningkatan komponen sel.
- Hipertrofi **terjadi pd sel yg tidak mampu membelah** (sel permanen: neuron, otot rangka & otot jantung)
- Pd sel yg mengalami hipertrofi kandungan DNA sel lebih tinggi daripada sel normal, karena sel terhenti pd siklus sel tanpa mengalami mitosis

HIPERTROFI

- Hipertrofi fisiologis : Sel otot uterus pd kehamilan (tjd hipertrofi & hiperplasia akibat stimulus hormonal)
- Hipertrofi patologis : sel otot jantung akibat *overload* hemodinamik kronis



HIPERTROFI

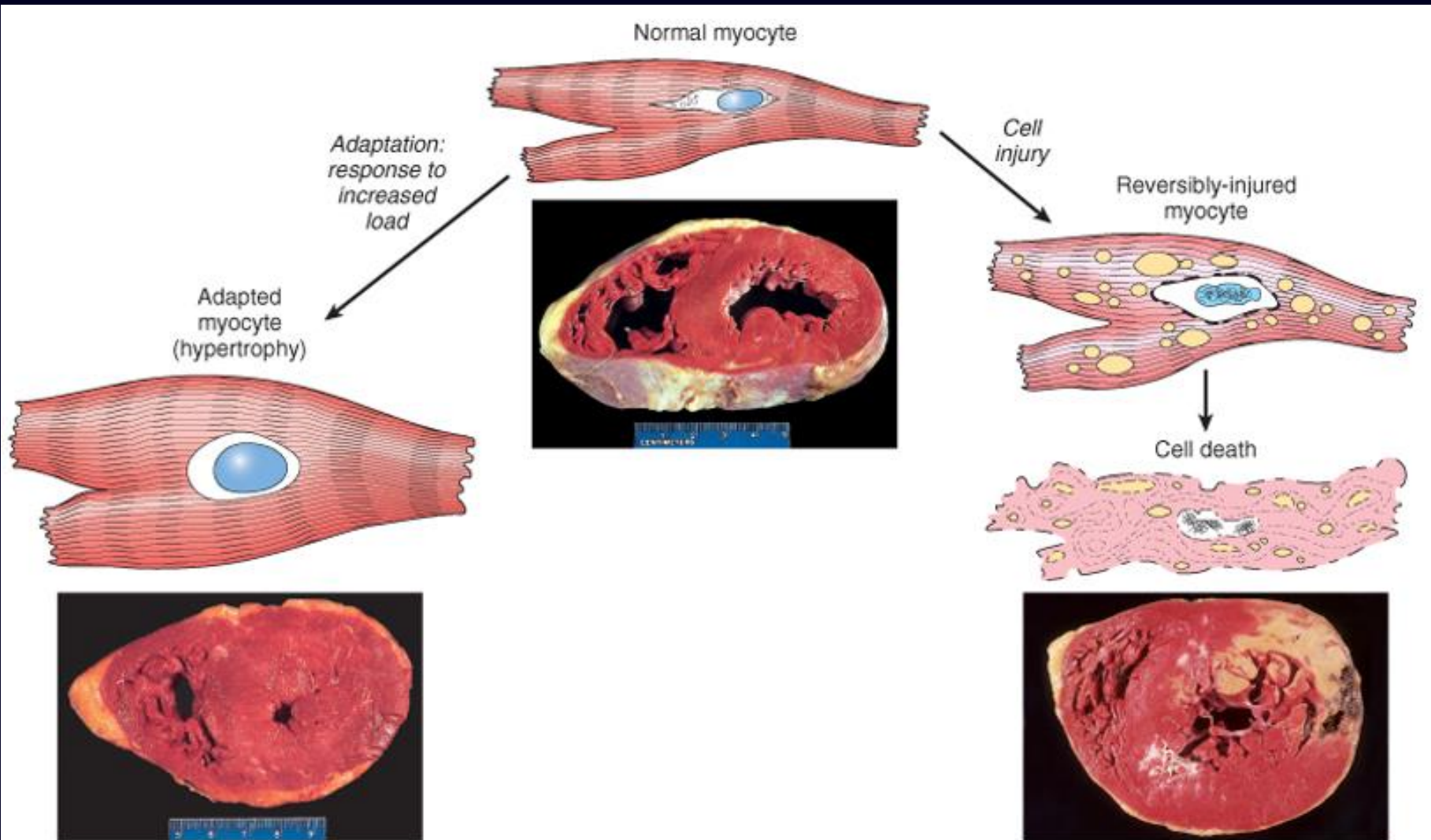
Mekanisme hipertrofi otot jantung:

- melibatkan beberapa jalur transduksi sinyal memicu $\rightarrow$ sejumlah gen shg merangsang sintesis berbagai protein sel.
- Gen: transcription factors, growth factors, insulin like factors, fibroblast growth factors, vasoactive agents
- Serta adanya perubahan $\alpha \rightarrow \beta$ myosin heavy chain

HIPERTROFI

- Pemicu: mekanik (regangan) & trofik (polypeptida growth factors & vasoactive agents)
- Bila kemampuan hipertrofi mencapai limit, dan tak lagi mampu menahan beban yg terus meningkat → *cardiac failure*

HIPERTROFI



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

HIPERPLASIA

- **Peningkatan jumlah sel** pd suatu jaringan sehingga tjd peningkatan volume jaringan tsb.
- Dpt tjd bersamaan dg hipertrofi
- Tjd pd sel yg mampu untuk membelah
- **Hiperplasia fisiologis**

Hormonal: proliferasi epitel kelenjar payudara pd pubertas, kehamilan

- **Hiperplasia Kompensatori**: proliferasi sel hepar / ginjal stlh pemotongan/ pembuangan sebagian jaringan hepar/ ginjal.

HIPERPLASIA

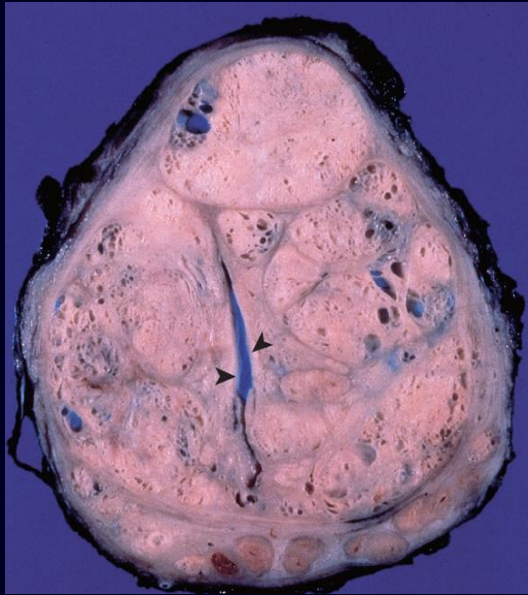
- **Hiperplasia Patologis**

Endometrial / prostat hiperplasia akibat pengaruh hormonal → berpotensi sbg lokasi tjd proliferasi ganas

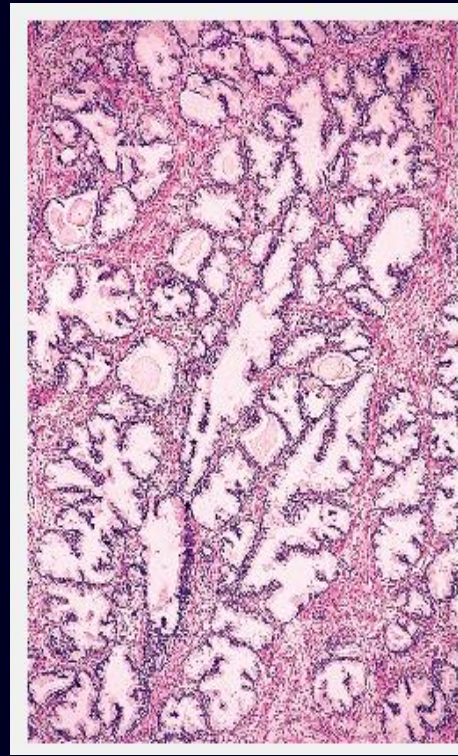
Hiperplasia fibroblas dan pembuluh darah pd proses penyembuhan luka

Hiperplasia epitel gepeng pd infeksi virus HPV

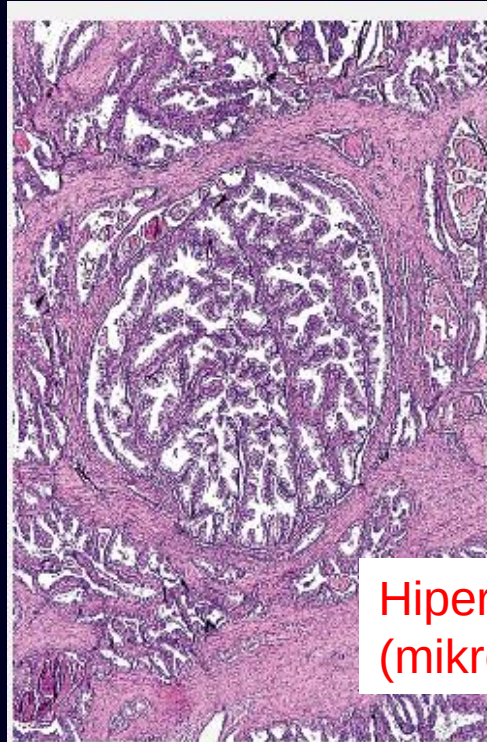
Hiperplasia



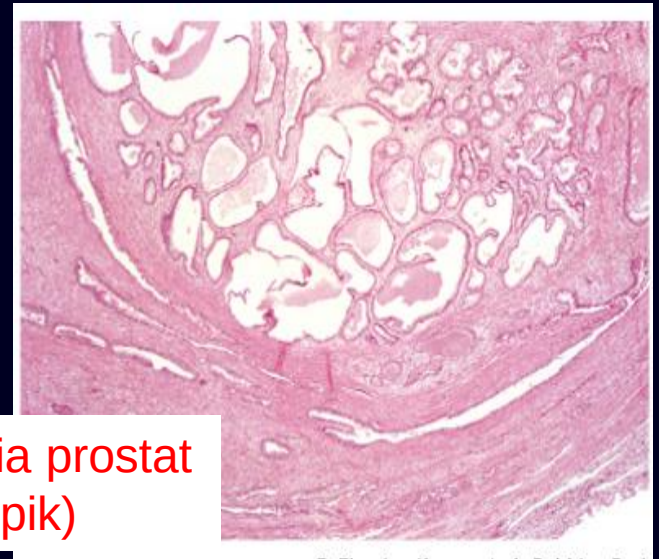
Hiperplasia prostat
(makroskopik)



Prostat normal
(mikroskopik)



Hiperplasia prostat
(mikroskopik)

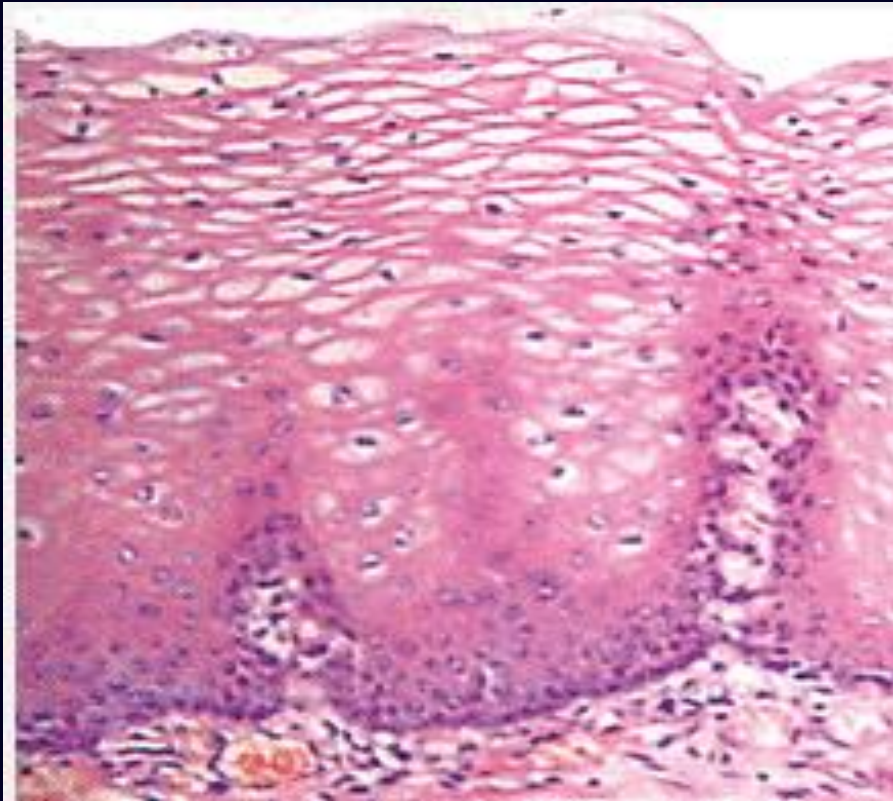


Metaplasia

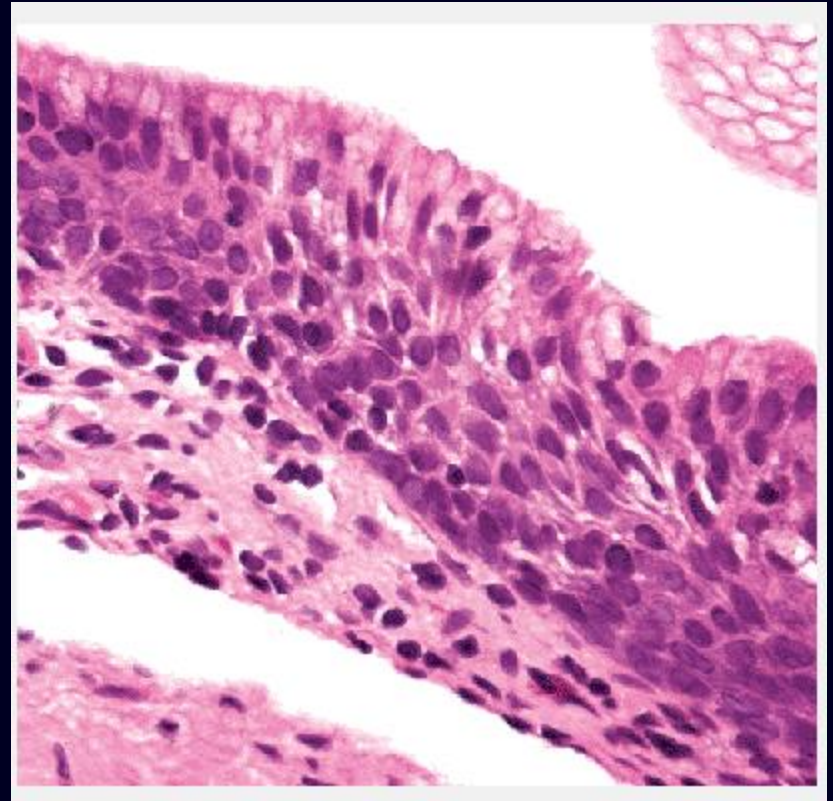
- Perubahan reversibel suatu jenis sel menjadi jenis sel lainnya.
- Biasanya perubahan sel menjadi sel yg lbh tahan thd perubahan lingkungan/ stress

Kolumnar → squamous : traktus respiratorius ;
squamous → kolumnar : Barrett esofagus

METAPLASIA



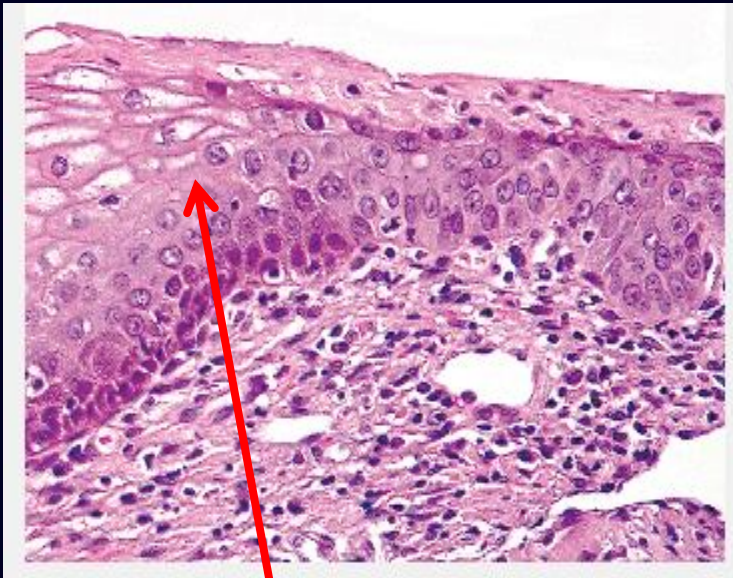
Esófagus normal



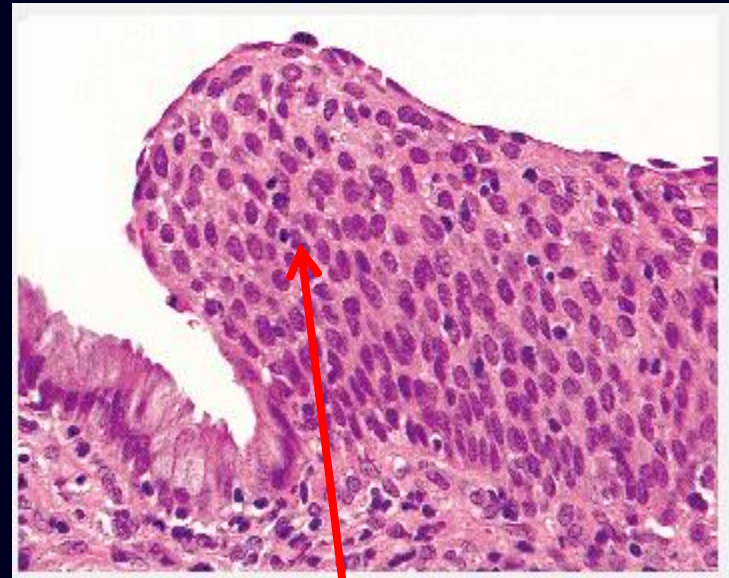
Esófagus Barrett

Metaplasia

Metaplasia skuamosa pd serviks uteri



Metaplasia matur



Metaplasia immatur

Mekanisme Metaplasia

- Metaplasia tidak tjd lgs dari sel yg matur menjadi sel matur lain, tp perubahan tsb bermula dari sel yg lbh muda (*stem cell*). Pd epitel terletak pd lapisan basal, pd sel mesenkim berupa *undifferentiated cell* yg terletak di antara sel matur.
- Perubahan tsb adlh *reprogramming* thd *stem cell* akibat sinyal dari sitokin, growth factors dan komponen matriks ekstraselular lingkungan.
- Jika pengaruh yg menyebabkan terjadinya metaplasia bersifat persisten, hal tsb memicu tjdnya transformasi maligna pd epitel yg metaplastik **displasia**

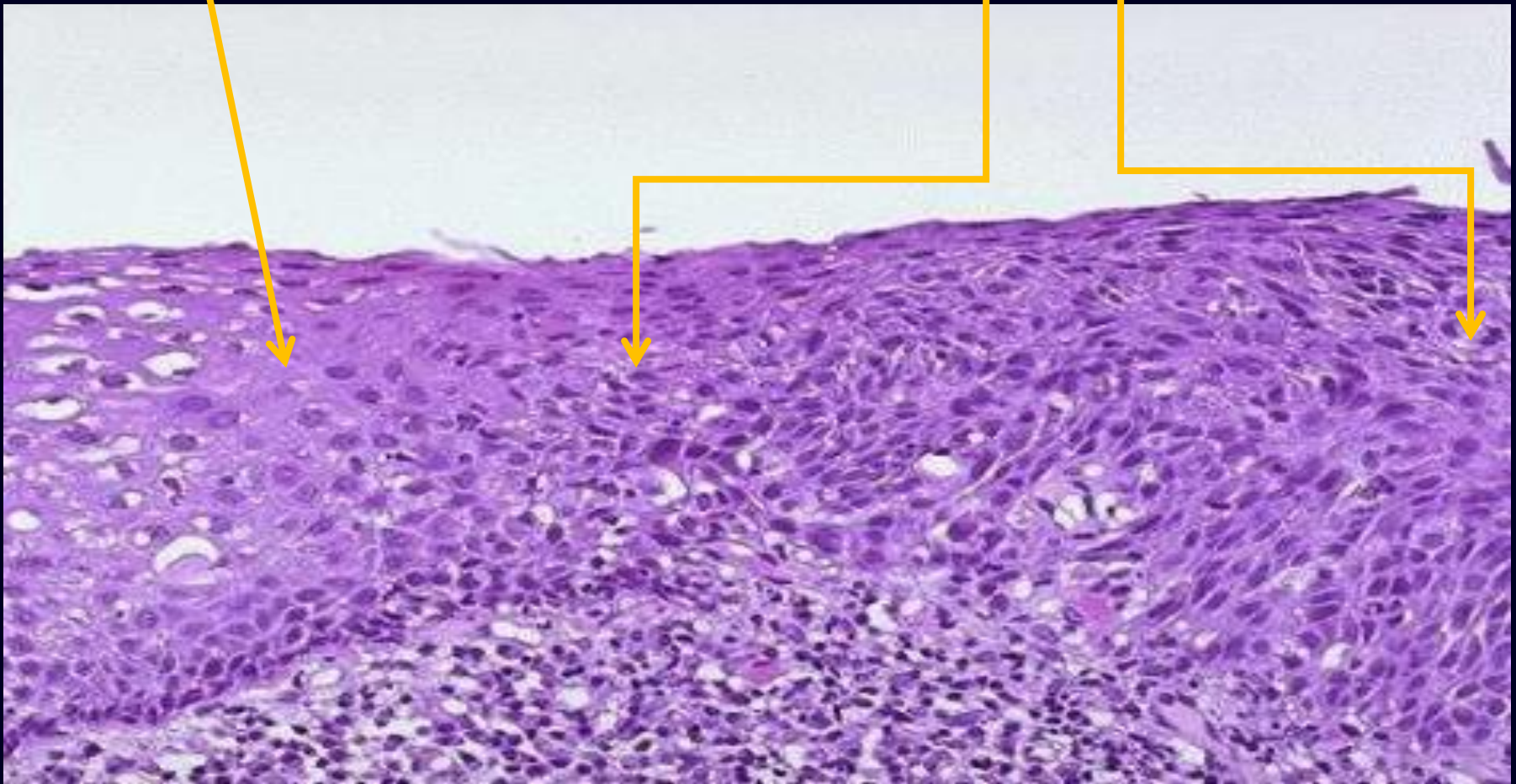
Displasia

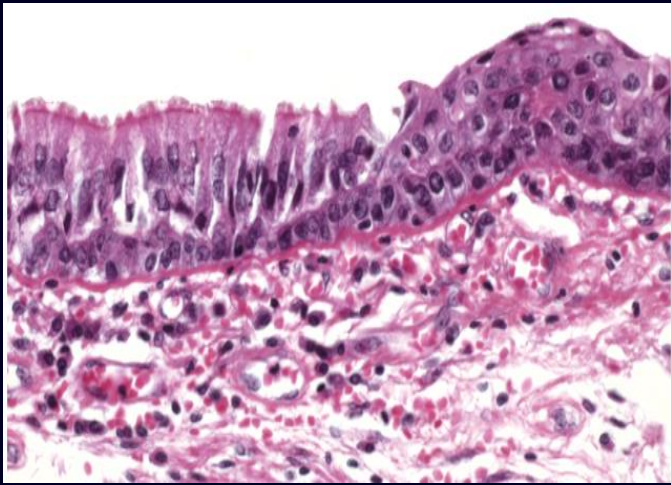
- perubahan pertumbuhan sel jaringan tertentu dalam ukuran, bentuk dan penampilan sel
- Walaupun bersifat adaptasi dan mampu untuk reversibel, namun seringkali sebagai awal perubahan menjadi tumor ganas.
- Bila stress berlangsung lebih berat atau sel terpajan pada bahan yang dapat merusak sel, maka sel tak mampu lagi beradaptasi sehingga sel mengalami jejas.
- Berbagai rangsangan penyebab jejas akan mempengaruhi jalur metabolik dan komponen sel.
- Jelas dapat berlanjut pada tahap reversibel dan dapat pula irreversibel yang bermuara pada kematian sel.

Displasia

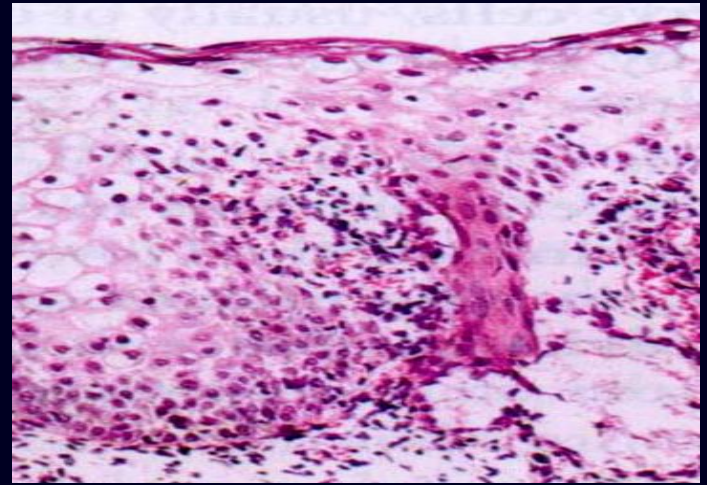
Epitel skuamosa normal

Epitel skuamosa yg mengalami displasia

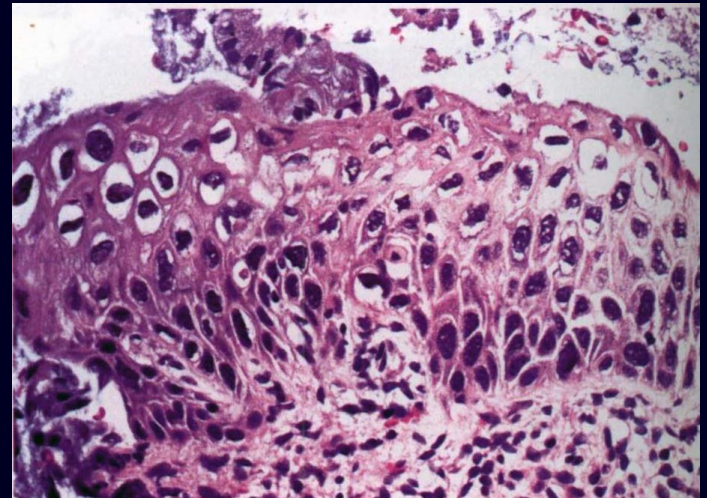




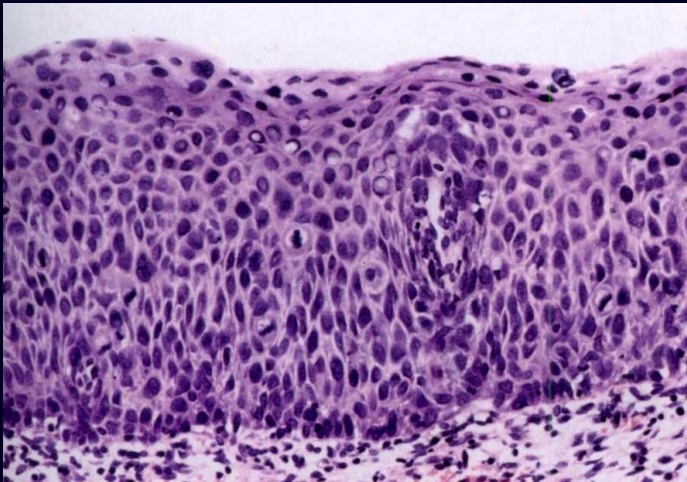
Epitel serviks uteri normal



CIN I / displasia ringan

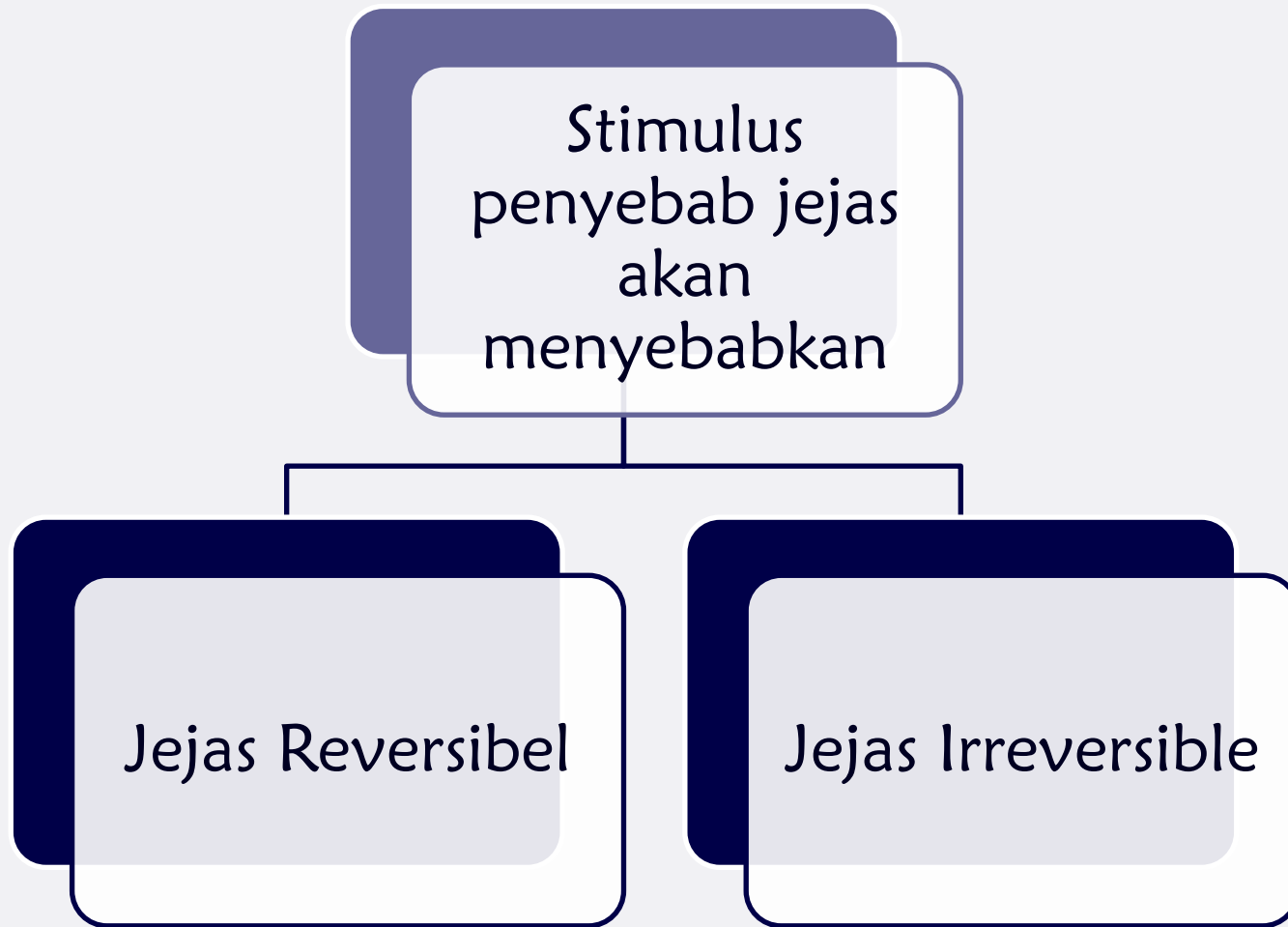


CIN II / displasia sedang



CIN III / displasia berat

Akibat Jejas Sel

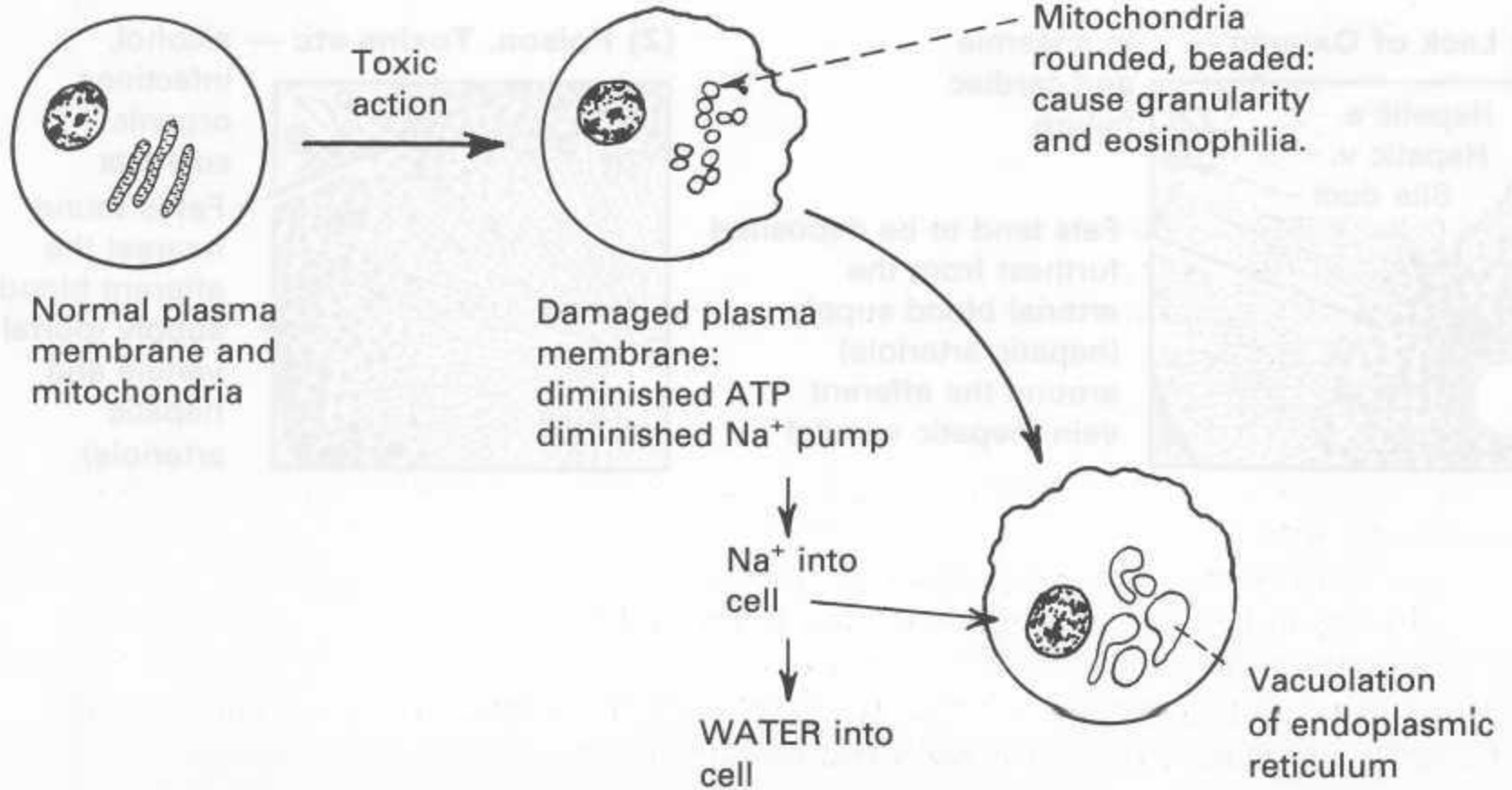


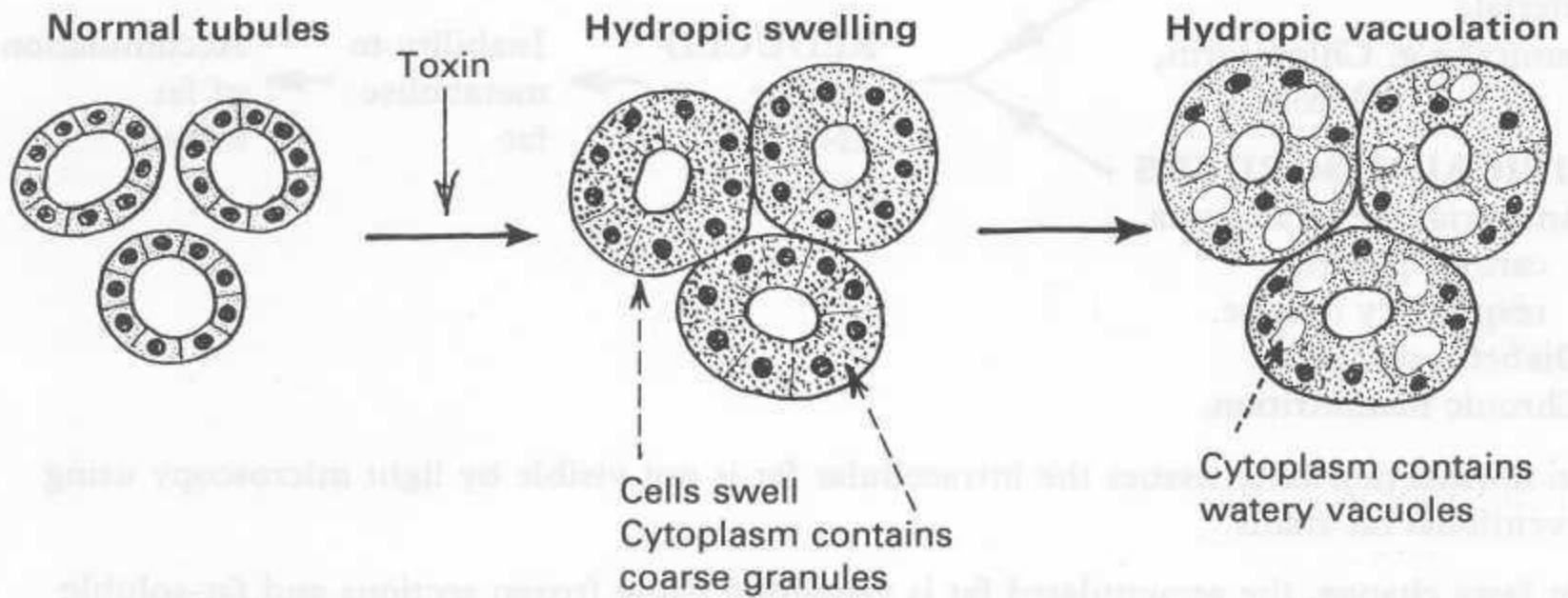
Jejas sel reversibel

- Jejas sel reversibel: terjadi pada tahap awal atau bentuk jejas ringan, perubahan fungsi dan bentuk sel bisa reversibel bila rangsangan dihilangkan.
- Pada tahap ini, walaupun terjadi kelainan struktur dan fungsi, jejas tak dapat berlanjut menjadi kerusakan membran atau pecahnya inti sel.

Jejas Reversibel

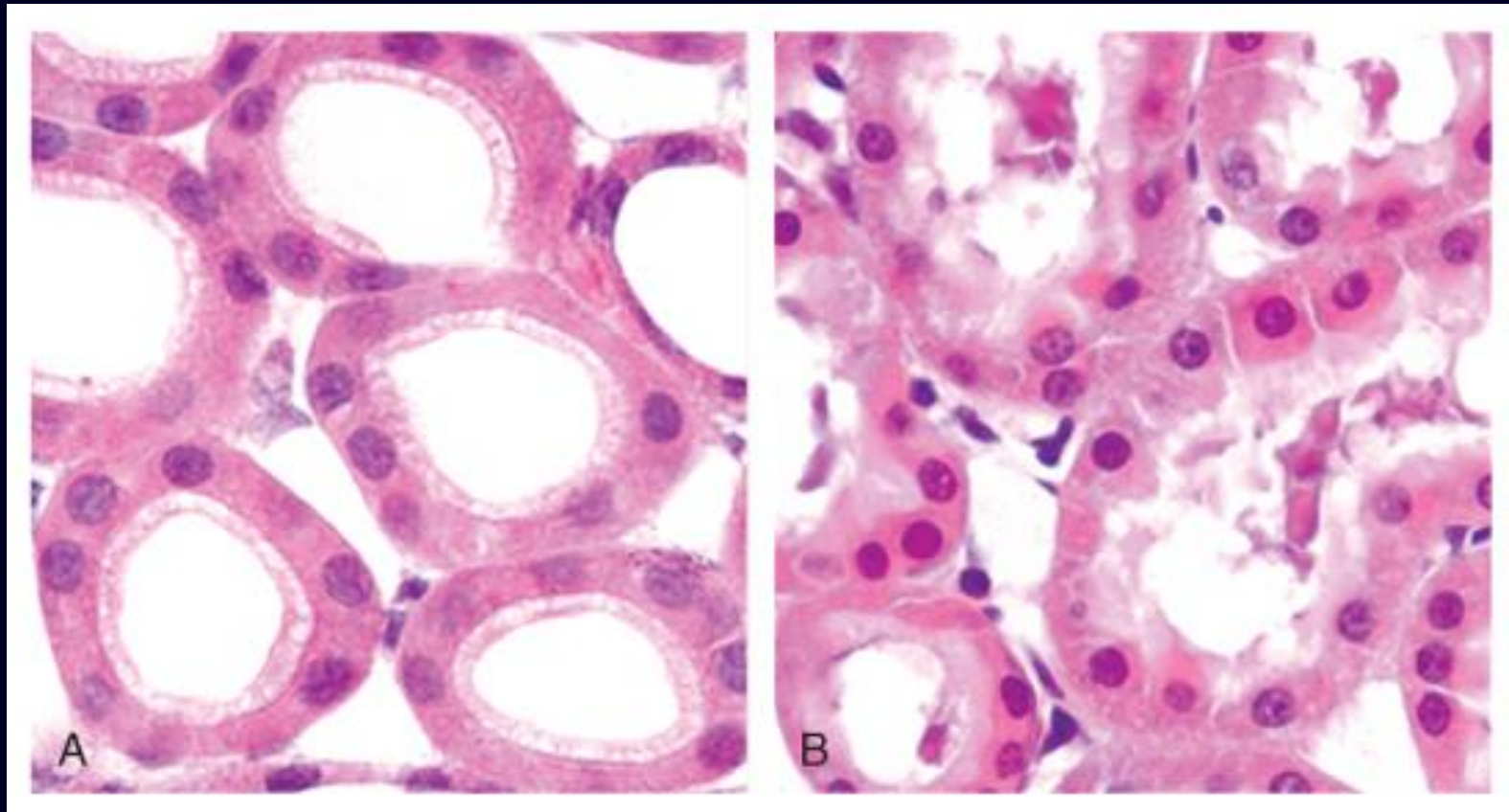
- Terdapat dua bentuk perubahan sel pada jejas reversibel, yaitu **degenerasi hidropik** (disebut jg degenerasi vakuolar atau bengkak keruh (sembab)) dan **degenerasi lemak**
- Pd degenerasi hidropik terjadi kegagalan sel untuk mengeluarkan cairan dr dlm sel, sehingga organ yg dikenai akan terlihat lebih besar.





Degenerasi hidropik

- Degenerasi hidropik pd sel tubulus ginjal

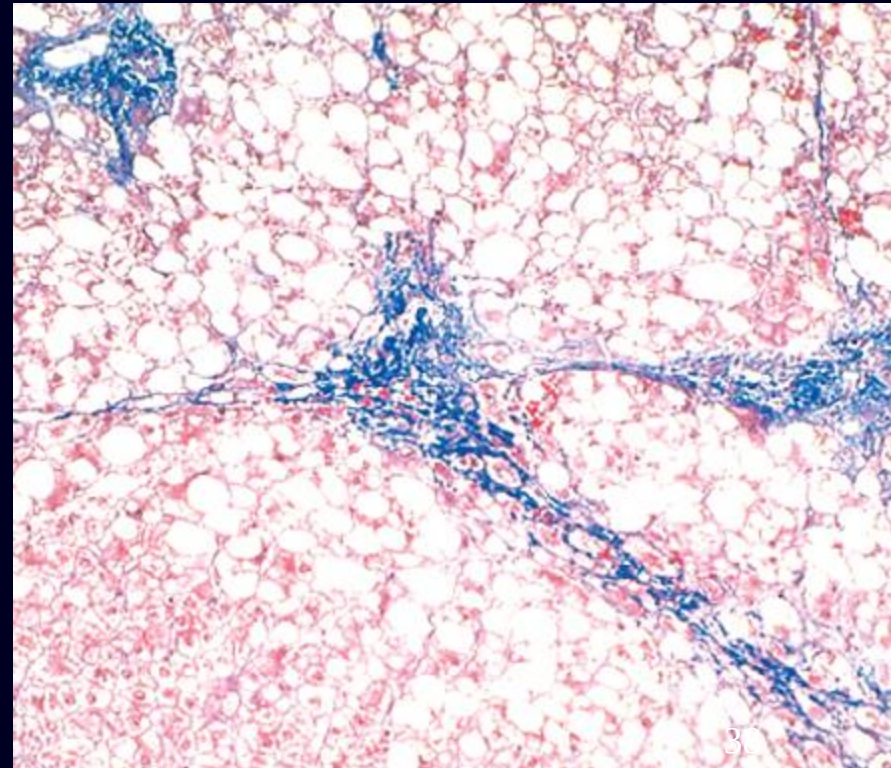
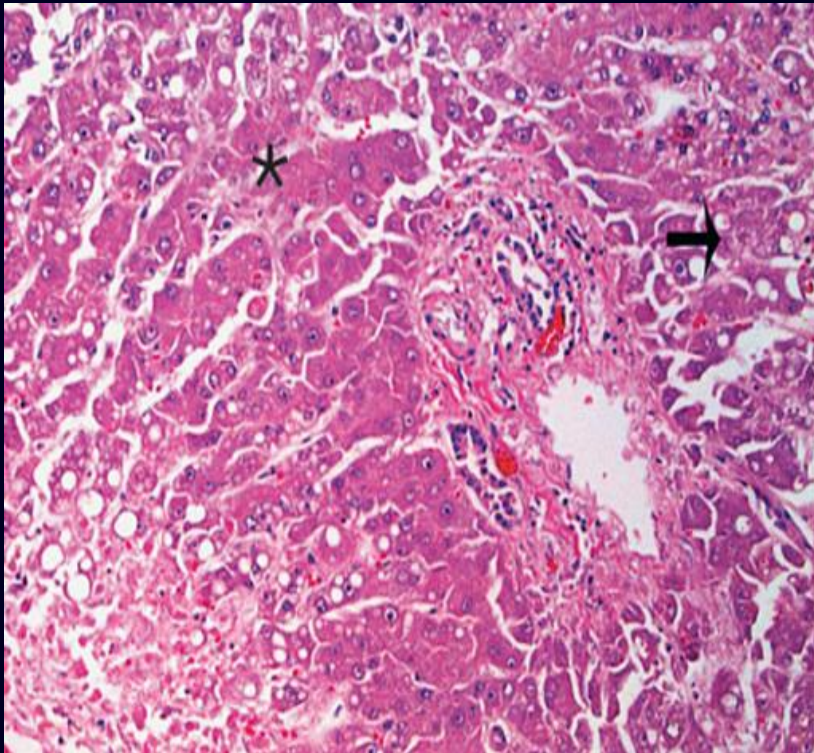


Degenerasi lemak = fatty change = steatosis

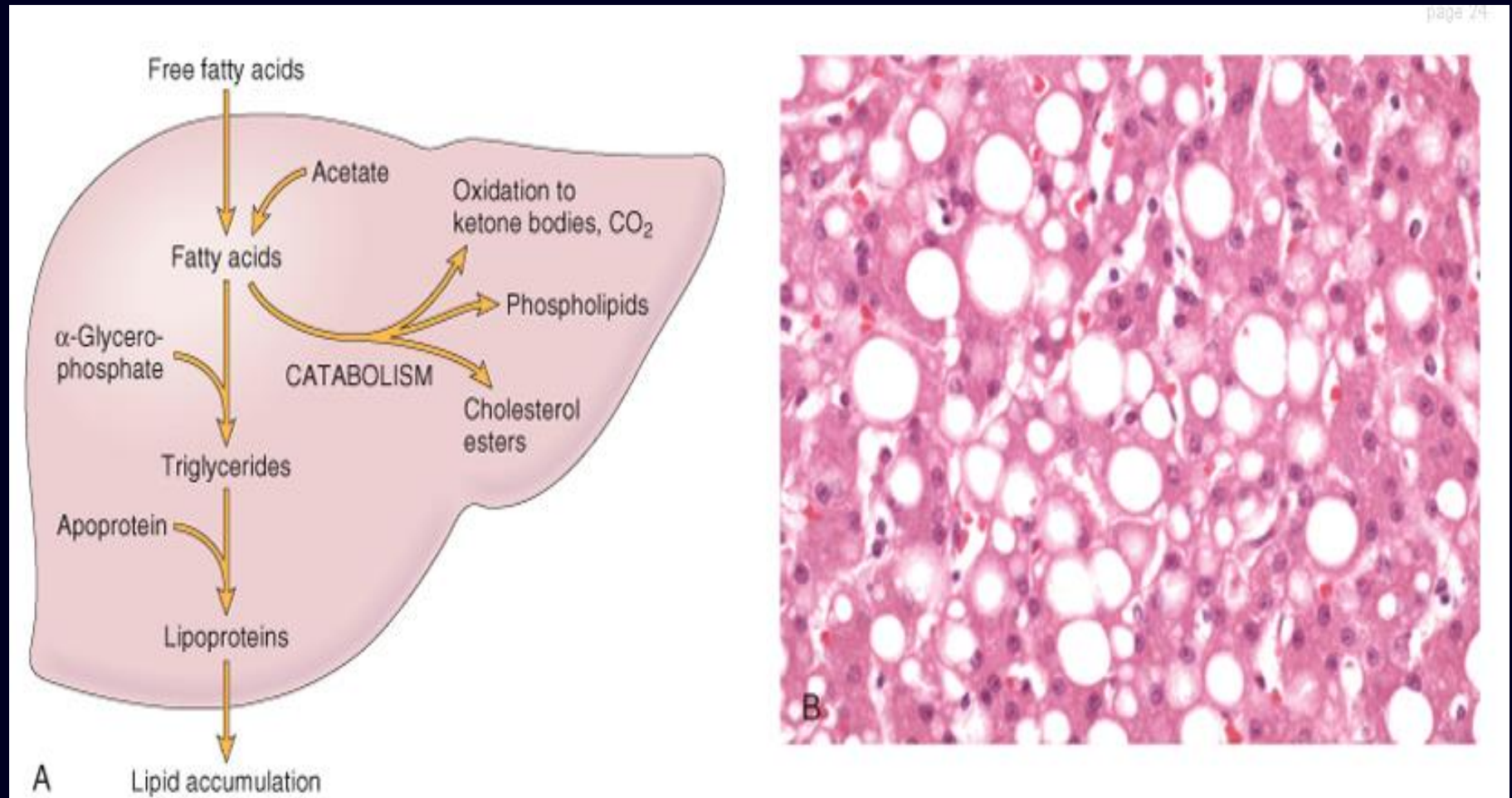
- Terkumpulnya trigliserida secara abnormal dlm sel
- Paling sering dlm hepar, krn tempat utama metabolisme lemak
- Selain itu: jantung, otot rangka, ginjal
- Akibat: toksin, malnutrisi protein, diabetes, obesitas, anoksia

Degenerasi lemak

- Pd degenerasi lemak, terdapat vakuola lemak pd sitoplasma sel yg dikenai.
- Degenerasi vakuola pd sel hepar

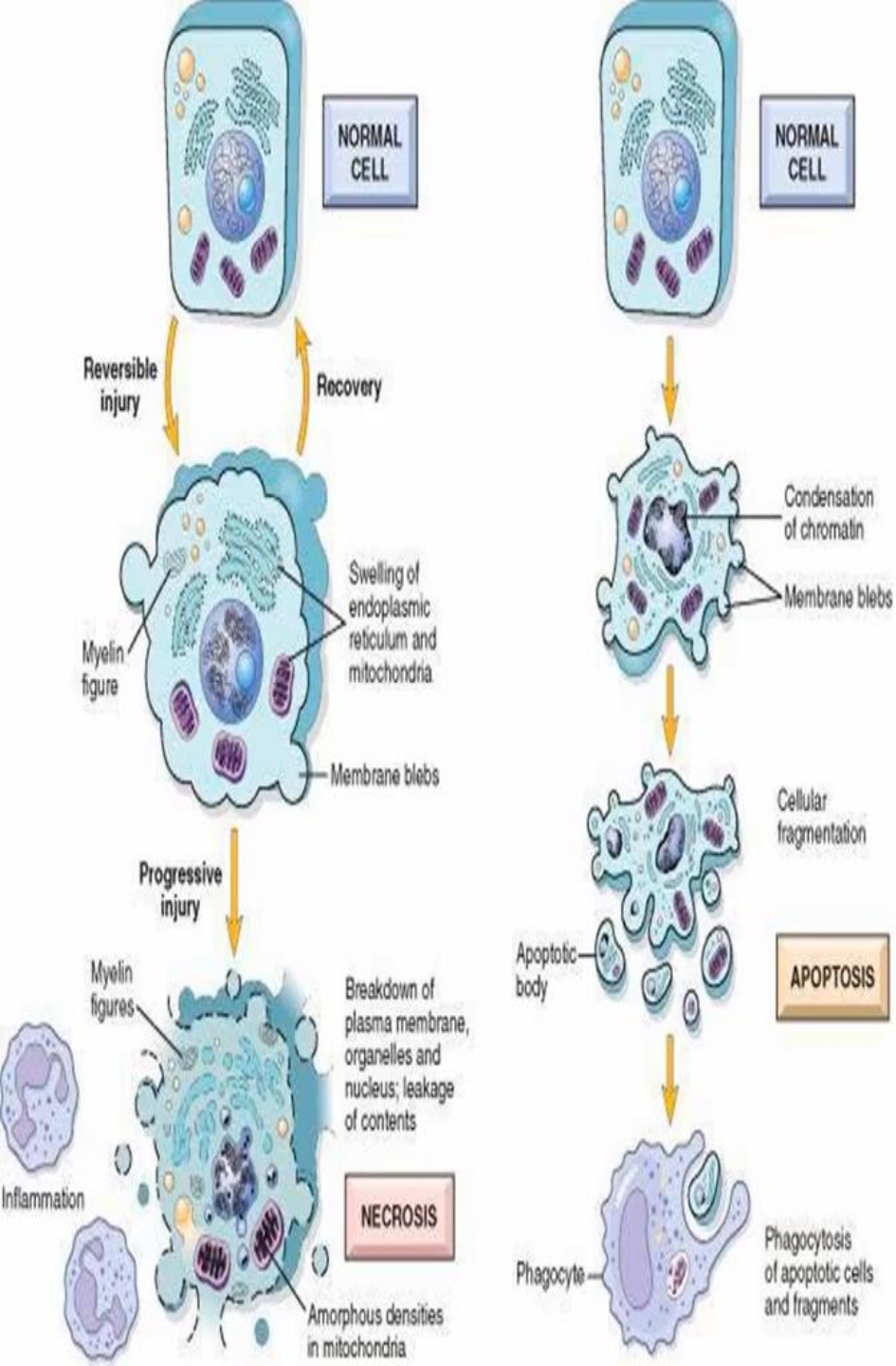


Degenerasi Lemak = fatty change = steatosis



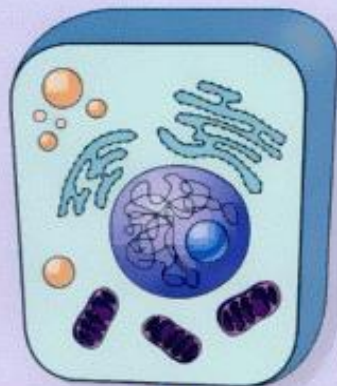
Jejas irreversibel dan Kematian Sel

- Bila kerusakan terus berlanjut, jejas akan menjadi irreversibel, di mana sel takkan mampu memperbaiki diri dan terjadilah kematian sel.
- Ada dua tipe kematian sel, yaitu *nekrosis* dan *apoptosis*.
- Kedua kematian ini berbeda dalam morfologi, mekanisme, serta perannya dalam fisiologis dan penyakit.



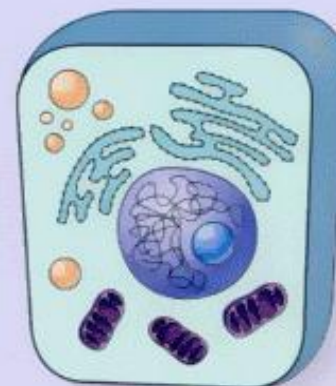
Feature	Necrosis	Apoptosis
Cell size	Enlarged (swelling)	Reduced (shrinkage)
Nucleus	Pyknosis → karyorrhexis → karyolysis	Fragmentation into nucleosome-size fragments
Plasma membrane	Disrupted	Intact; altered structure, especially orientation of lipids
Cellular contents	Enzymatic digestion; may leak out of cell	Intact; may be released in apoptotic bodies
Adjacent inflammation	Frequent	No
Physiologic or pathologic role	Invariably pathologic (culmination of irreversible cell injury)	Often physiologic; means of eliminating unwanted cells; may be pathologic after some forms of cell injury, especially DNA damage

NORMAL



Normal cell

Normal cell



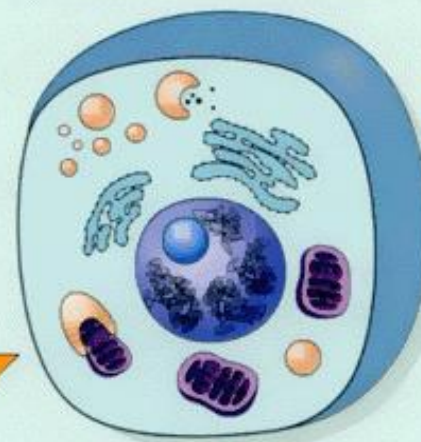
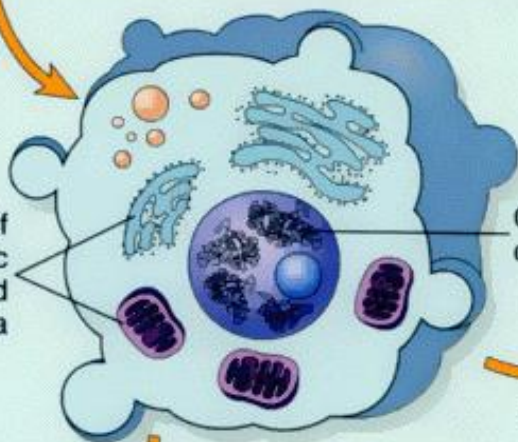
REVERSIBLE
CELL INJURY

Injury

Swelling of
endoplasmic
reticulum and
mitochondria

Clumping
of chromatin

Recovery



IRREVERSIBLE CELL
INJURY → NECROSIS

Death

Swelling of
endoplasmic
reticulum and loss
of ribosomes

Lysosome rupture

Membrane blebs

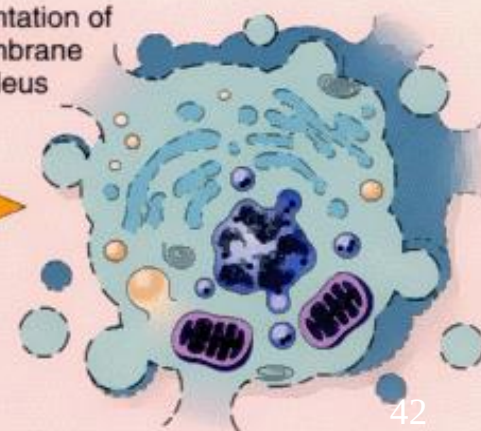
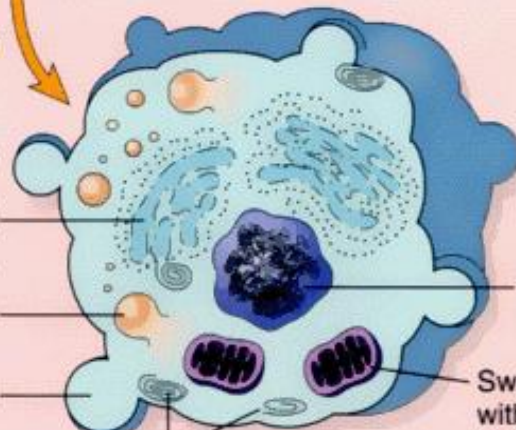
Myelin figures

Nuclear
condensation

Swollen mitochondria
with amorphous
densities

Necrosis

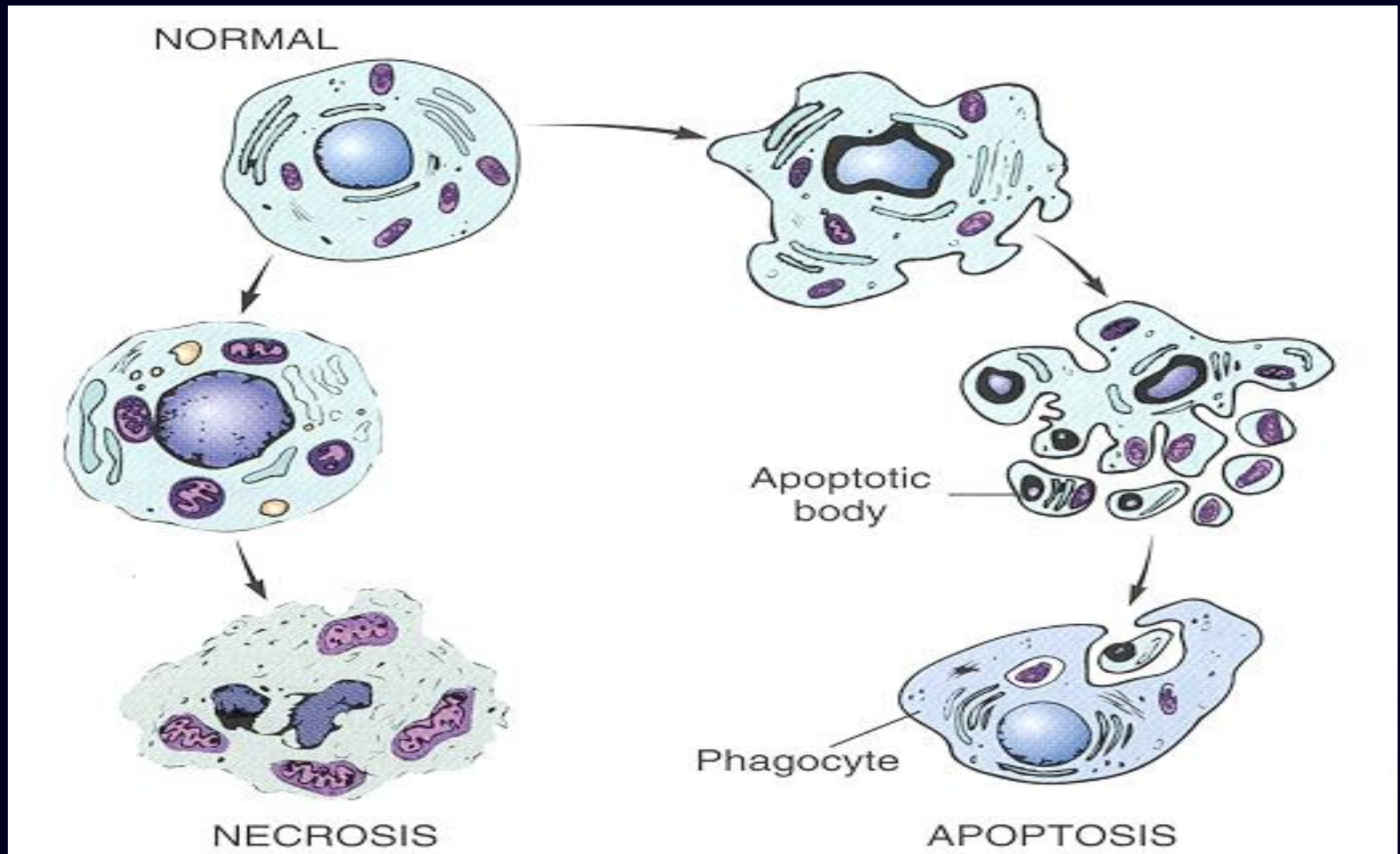
Fragmentation of
cell membrane
and nucleus



JEJAS SEL

- Kematian sel merupakan akibat berbagai penyebab berbeda, di antaranya **iskemia** (kurangnya aliran darah), **infeksi**, **toksin**, dan **reaksi imun**
- Kematian sel juga merupakan proses normal dan penting dalam embriogenesis, perkembangan organ dan mempertahankan homeostasis.

Jejas irreversible



Nekrosis

- Ditujukan pada keadaan perubahan morfologis akibat kematian sel pd jaringan hidup, terutama akibat proses degradasi progresif yg dilakukan oleh enzim dari sel yg terkena jejas letal.
- Berhubungan dengan penyebab jejas eksogen yg irreversibel.
- Bila tjd kerusakan berat pada membran, enzim akan keluar dari lisosom memasuki sitoplasma dan melarutkan sel, menyebabkan nekrosis.
- Isi sel lainnya juga keluar melalui membran yg rusak dan memicu terjadinya reaksi (inflamasi) pd tubuh pejamu

Nekrosis

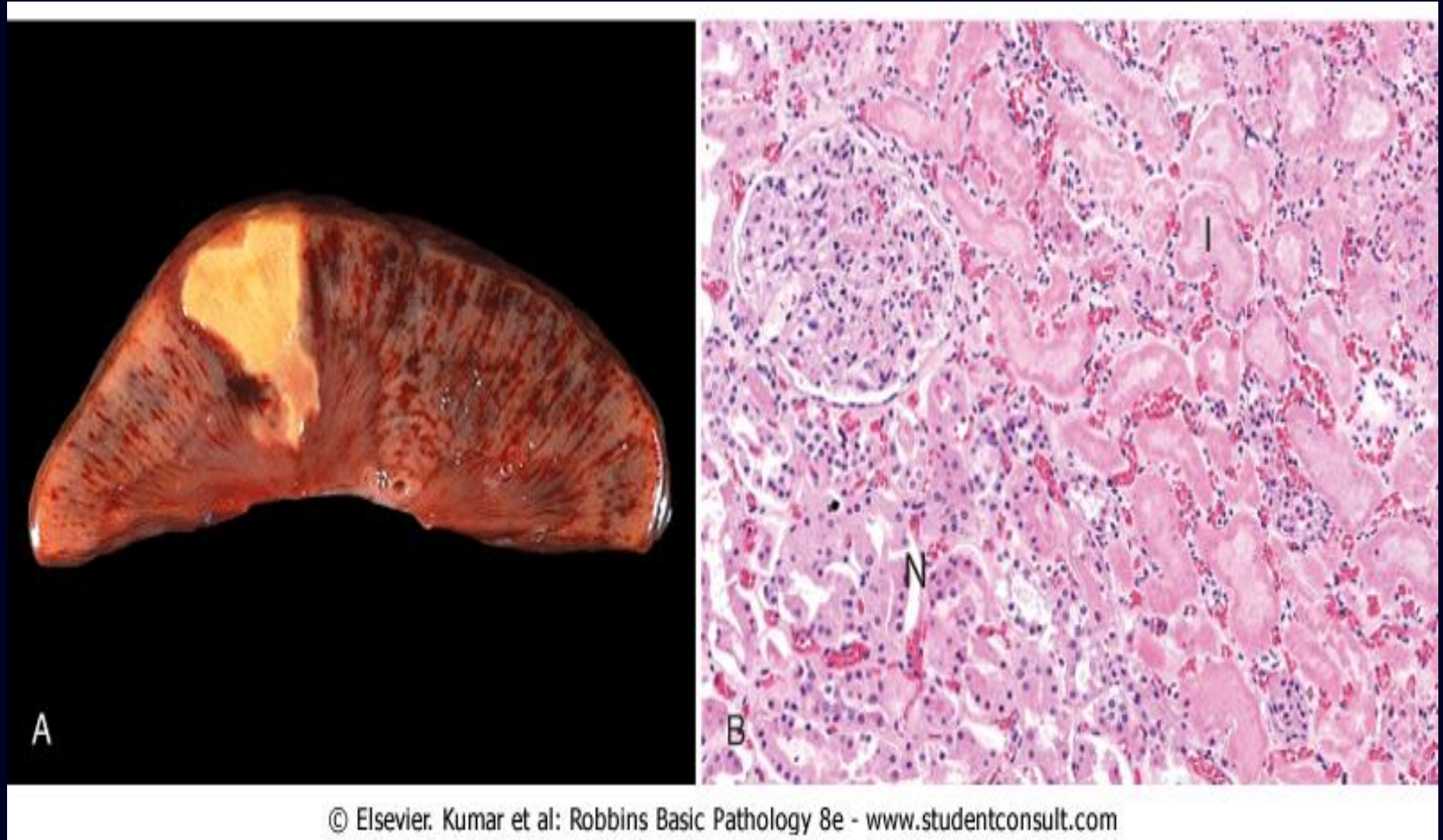
- Sel yang mengalami nekrosis akan mengalami kerusakan inti dalam 3 tahap, yg kesemuanya diakibatkan pecahnya DNA.
- **Tahap kerusakan inti** tersebut:
 - **Karyolisis**, aktifitas enzim pemecah DNA
 - **Piknotik**, inti menciut, basofilik
 - **Karyoreksis**, inti yang piknotik mengalami fragmentasi, 1-2 hr kemudian inti benar² menghilang.

Nekrosis

Setelah melalui perubahan menjadi nekrosis, maka massa sel yg nekrotik mempunyai beberapa bentuk yaitu:

- **Nekrosis koagulativa**, tjd akibat denaturasi protein dan blok enzim sehingga bentuk jaringan masih spt utuh sampai beberapa hari kemudian.
- Terjadi pd daerah infark

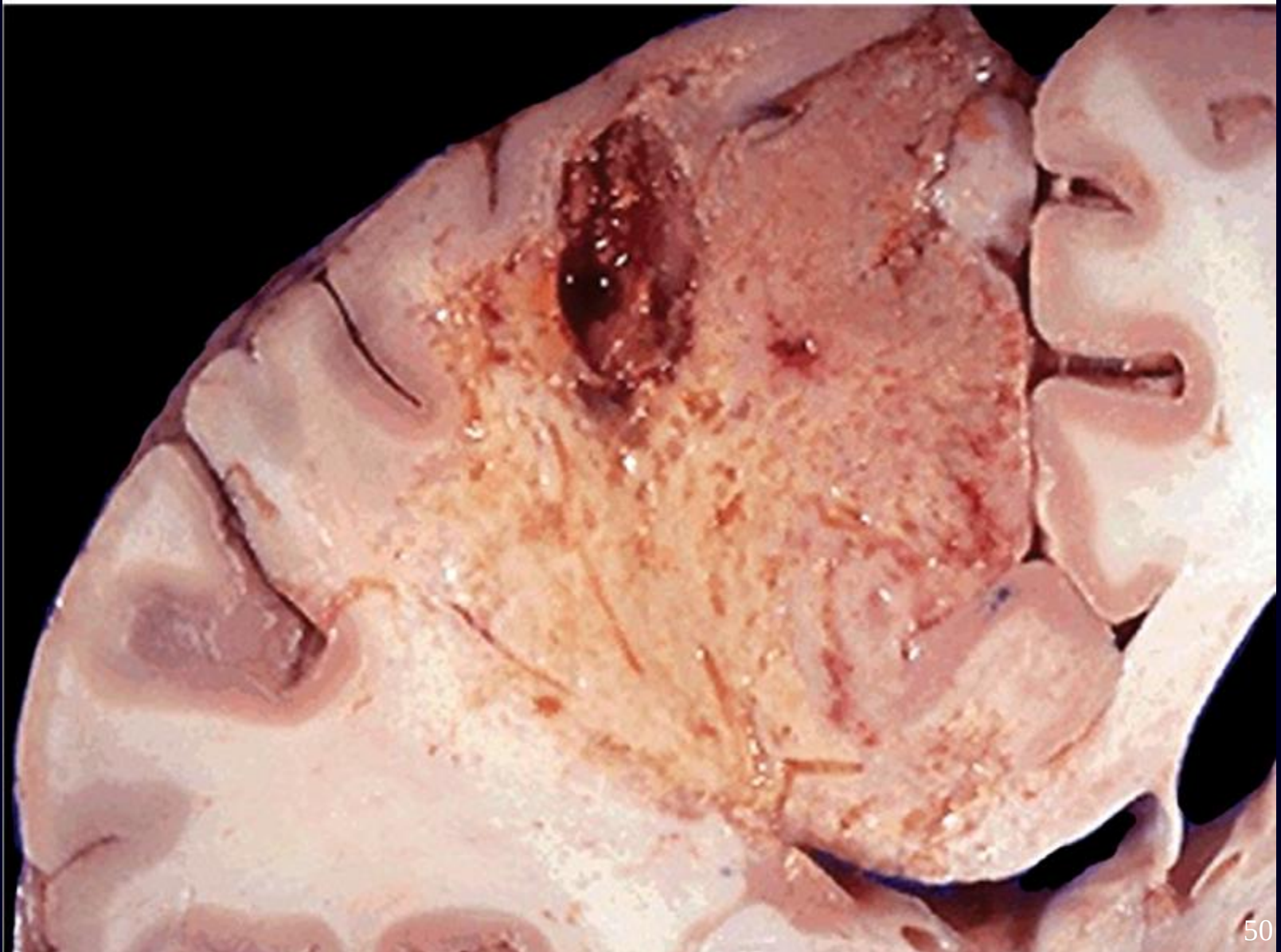
Nekrosis koagulativa



Nekrosis

- **Nekrosis liquefaktif**, tjd akibat infeksi bakteri atau jamur.
- Bakteri atau jamur mengakibatkan berkumpulnya leukosit, leukosit mengeluarkan enzim yang menyebabkan jaringan mencair, contoh: pus.

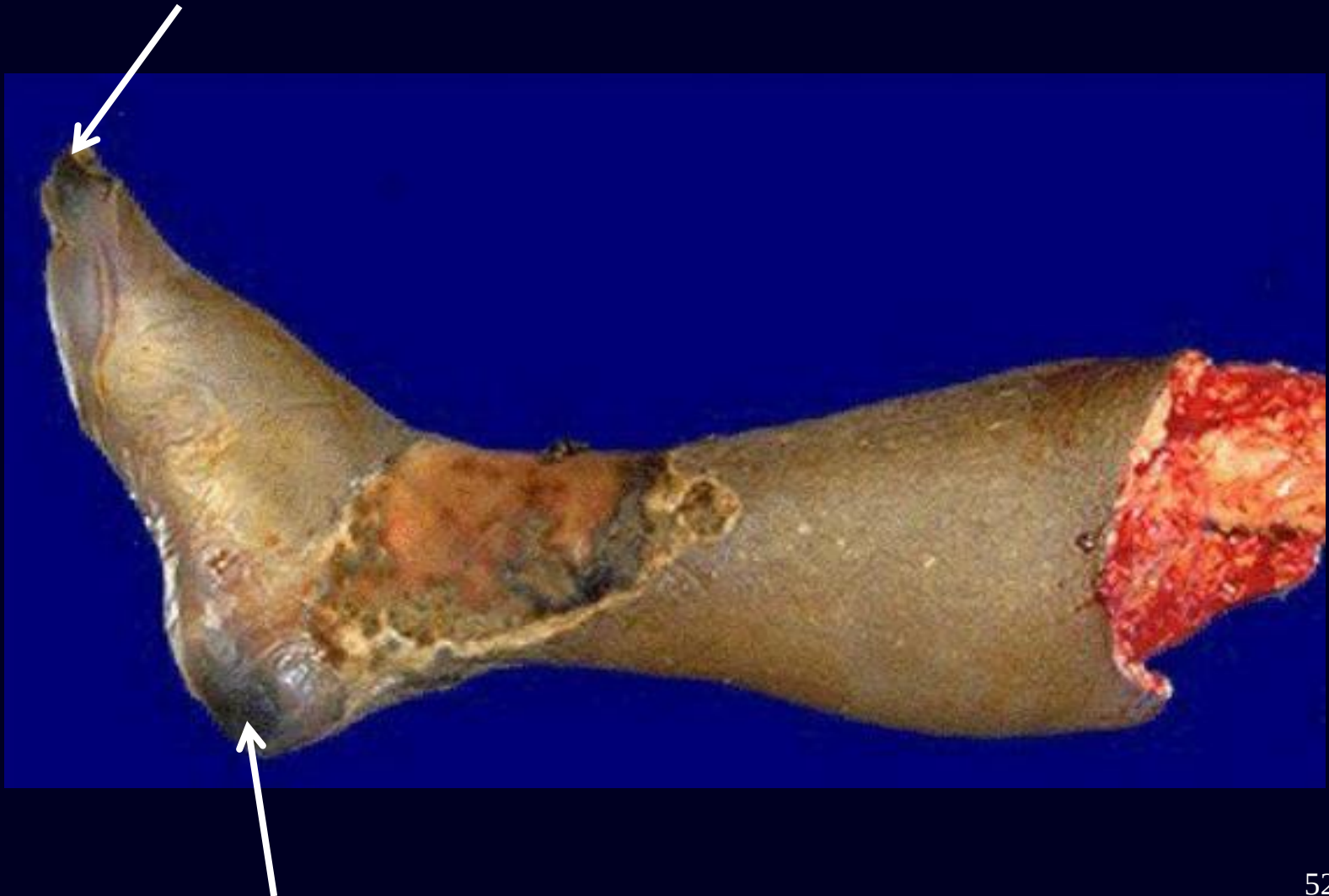
Nekrosis liquefaktif



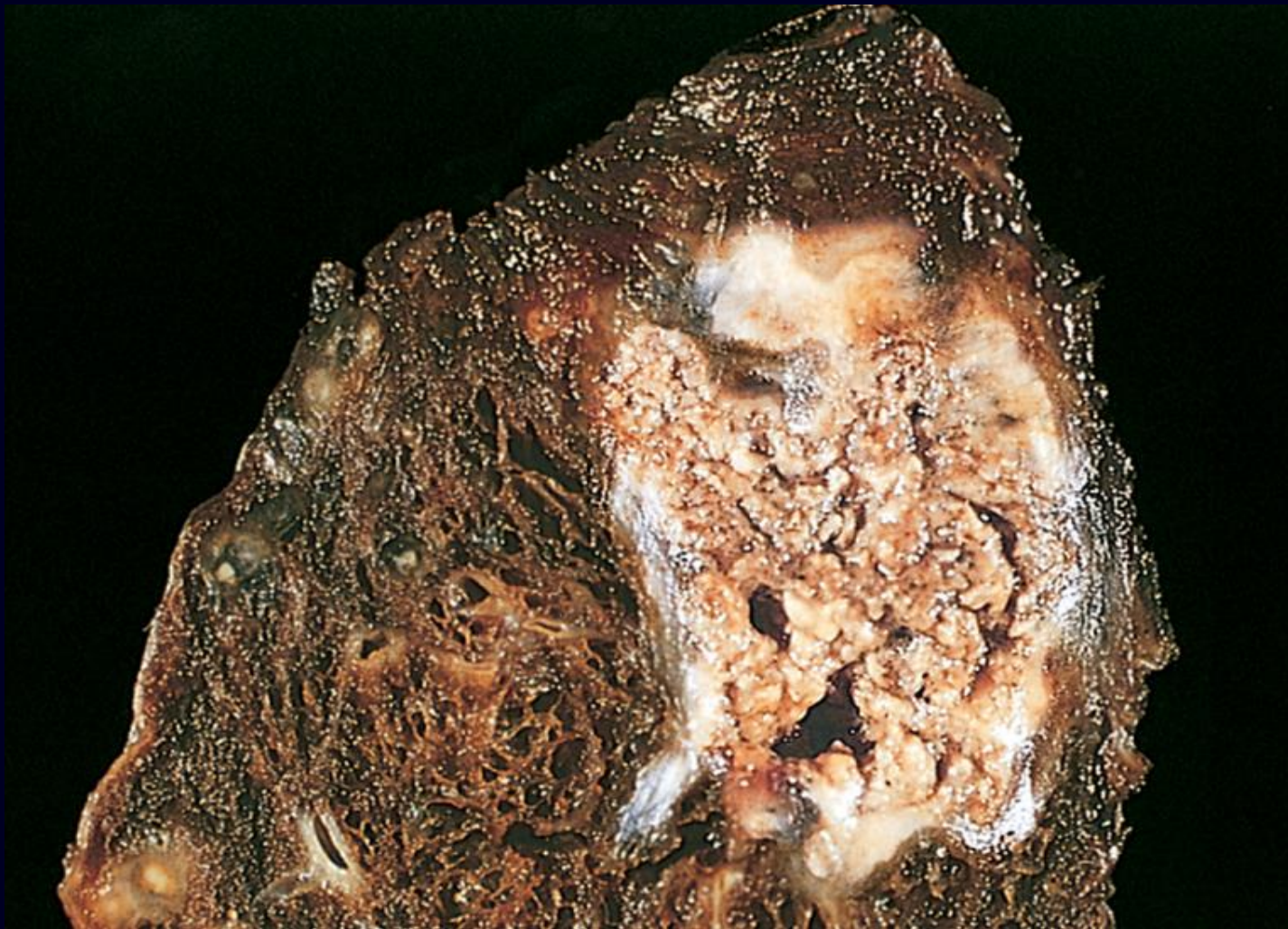
Nekrosis

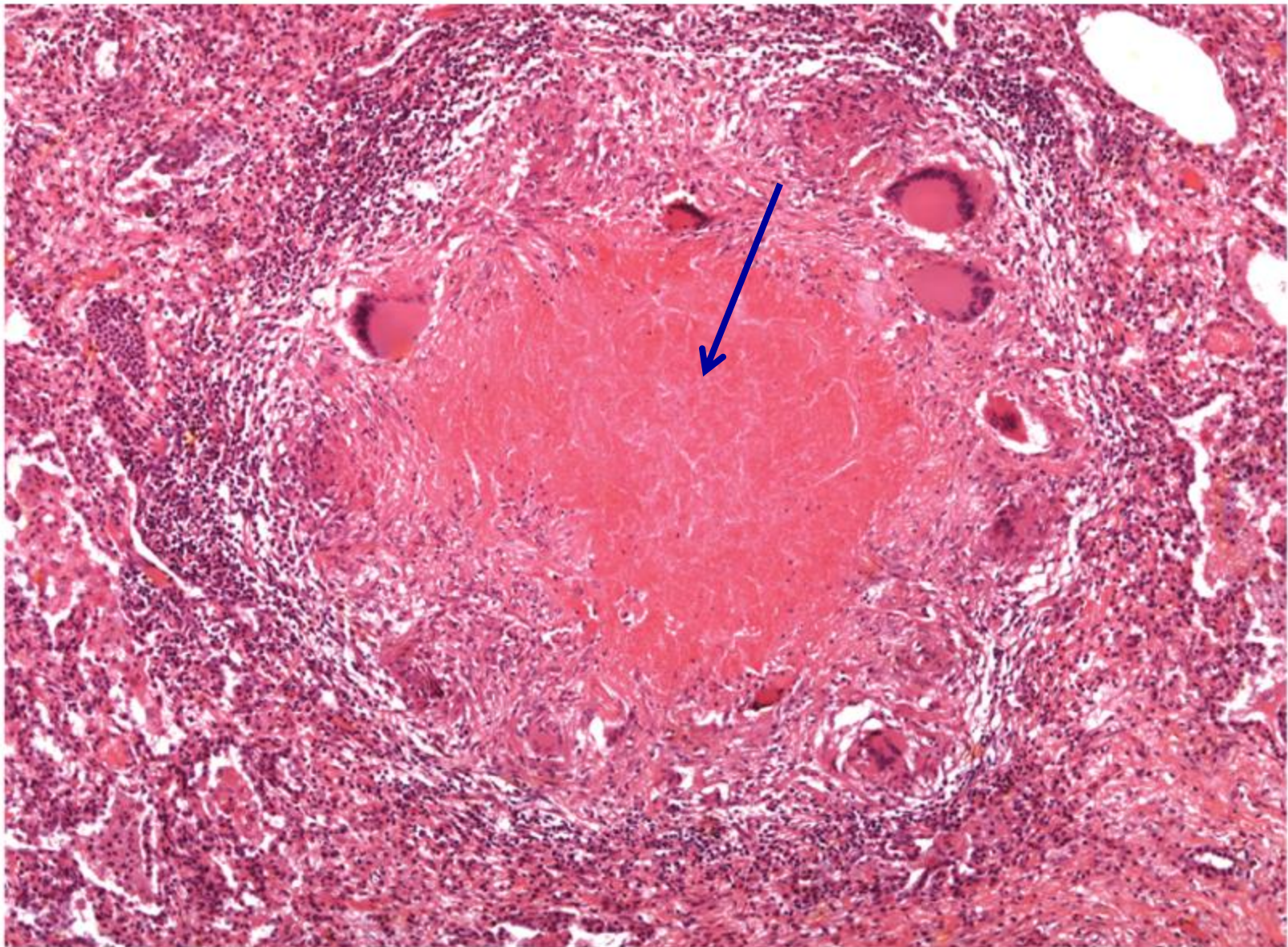
- **Nekrosis gangrenosa**, tjd nekrosis koagulativa pd jaringan yg kehilangan aliran darah, bila disertai infeksi bakteri maka terjadi liquefaktif nekrosis sehingga disebut gangren basah.
- Sering terjadi pd DM

Nekrosis gangrenosa



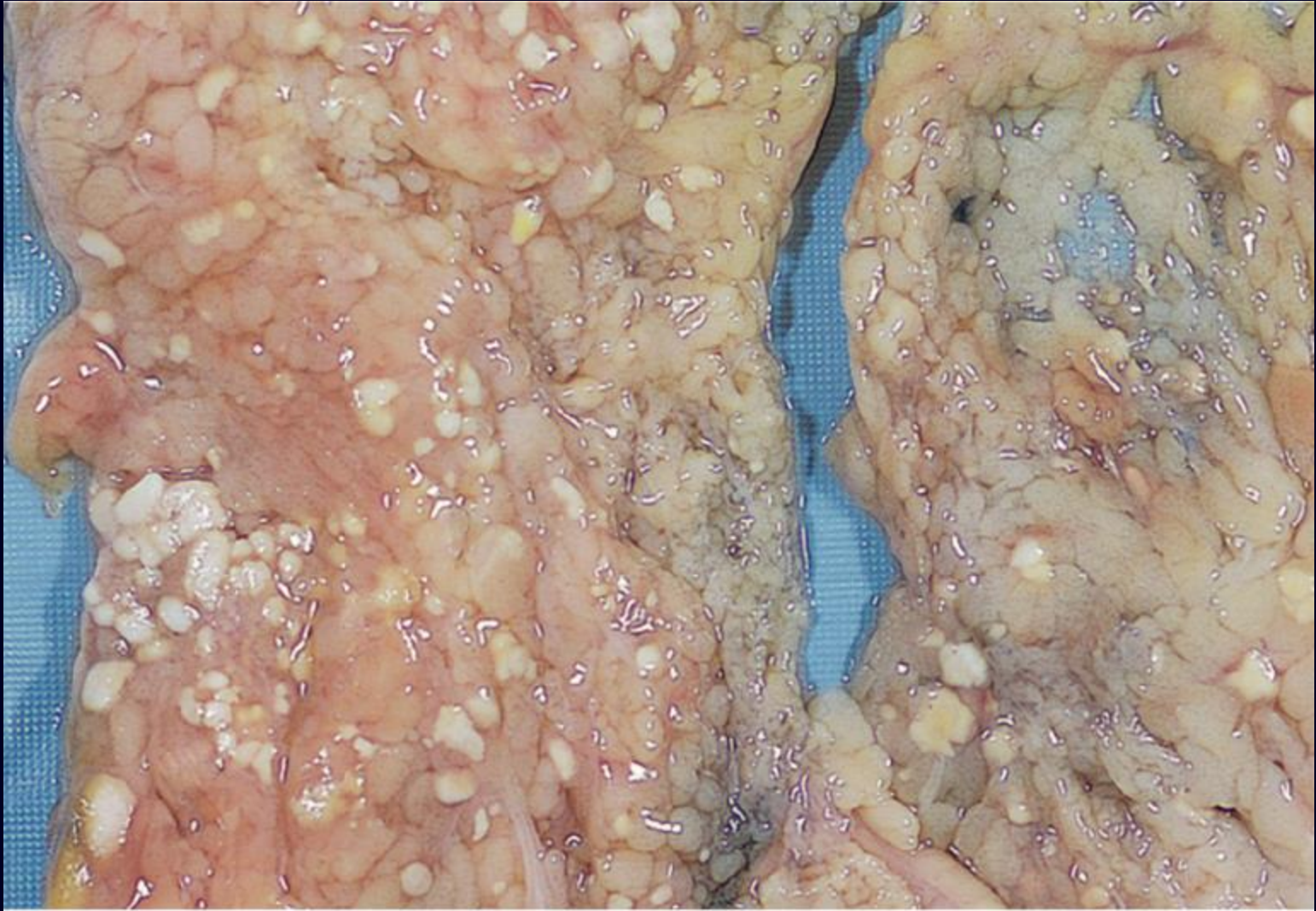
- **Nekrosis kaseosa**, tjd pd tuberkulosis, massa seperti keju



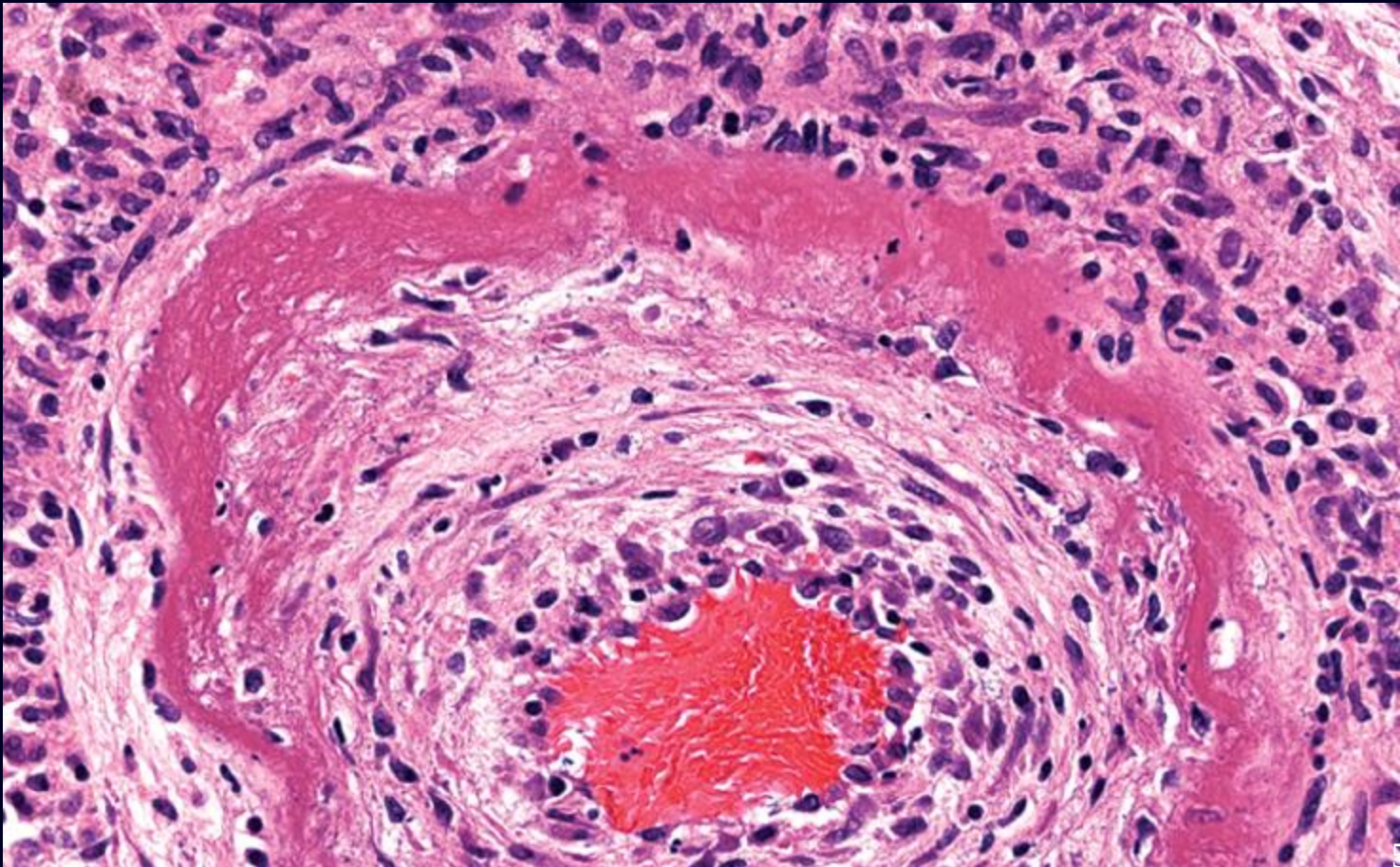


© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

- **Nekrosis lemak**, area kerusakan lemak pd jaringan lemak – trauma, pancreatitis



- **Nekrosis fibrinoid**, terjadi pada dinding pembuluh darah. Tampak dinding pembuluh digantikan massa merah spt fibrin.

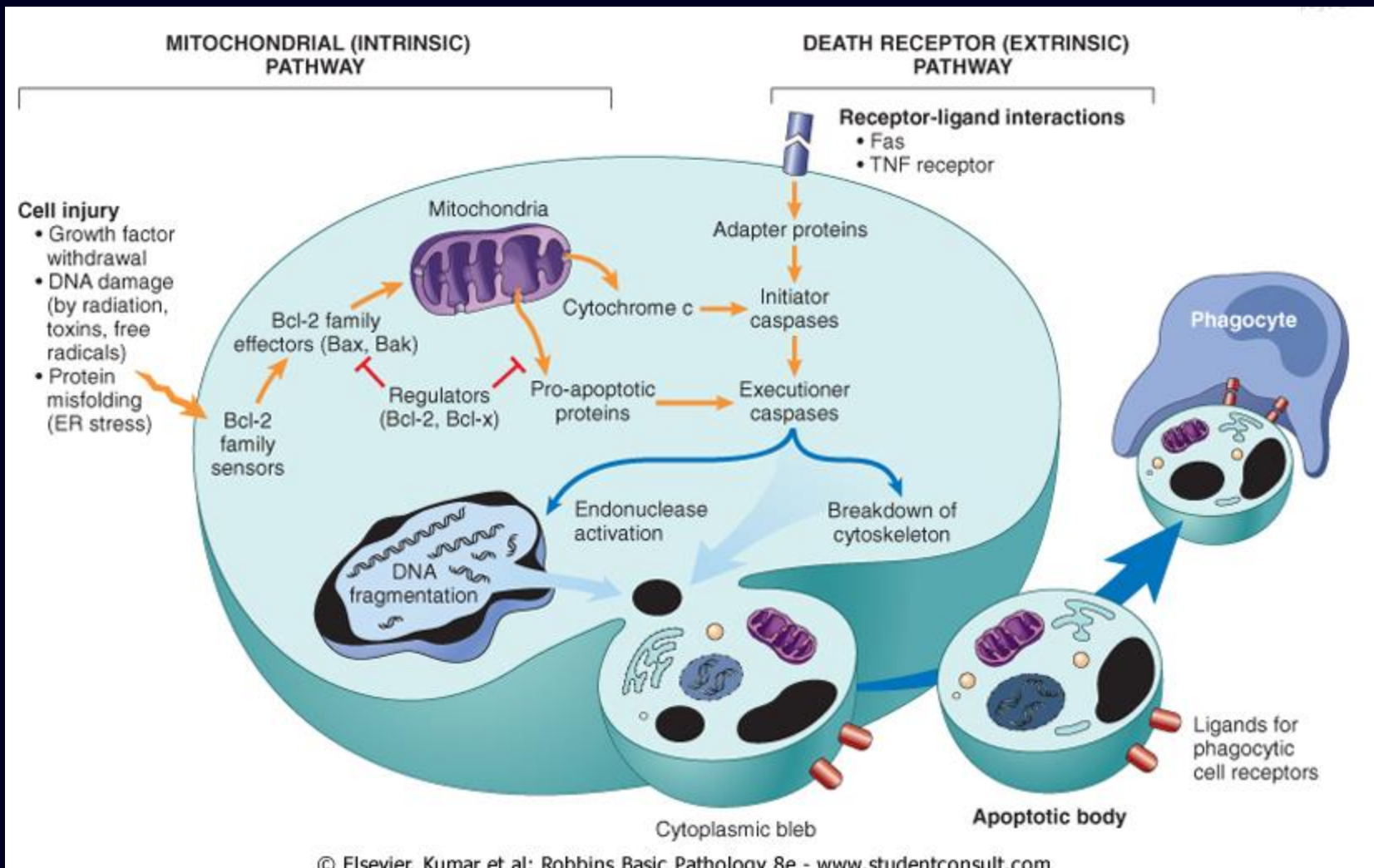


Apoptosis

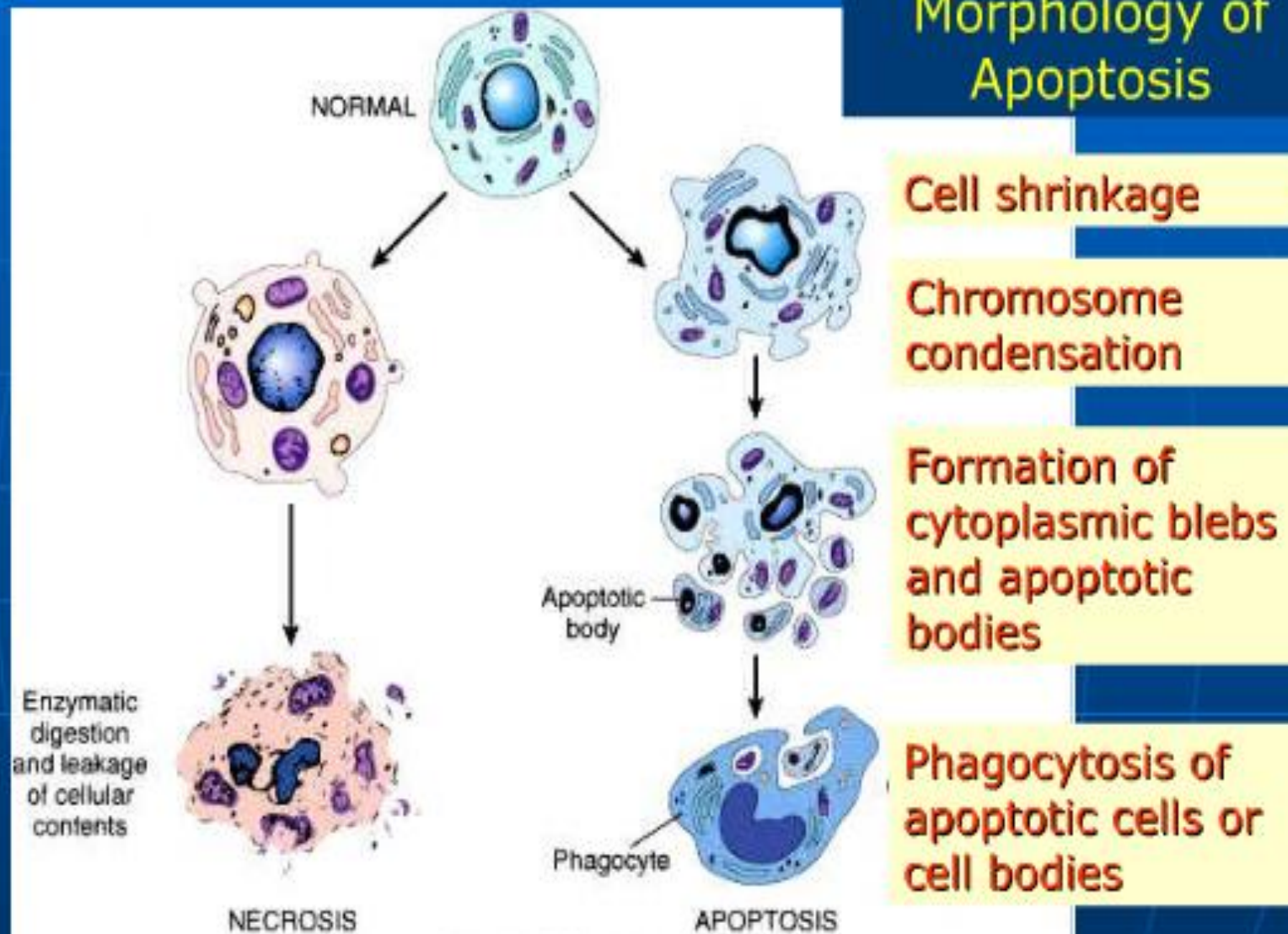
- Bila sel tidak mampu untuk memperbaiki dirinya sendiri akibat jejas atau penuaan, maka sel akan mengatur kematiannya.
- Kematian sel dengan pengaturan tersendiri yg ketat ini, disebut dengan **apoptosis**.
- Proses ini ditandai dengan larutnya inti tanpa kehilangan kekuatan membran.
- Pecahan sel hasil apoptosis difagosit oleh makrofag.

Proses apoptosis

Apoptosis tjd melalui jalur intrinsik & ekstrinsik



Morphology of Apoptosis



Perbedaan Apoptosis dan Nekrosis

NO	KET	APOPTOSIS	NEKROSIS
1	Definisi	Kematian sel yang 'terprogram'.	Kematian sel 'prematur
2	Proses	Terjadi melalui penyusutan sitoplasma diikuti oleh kondensasi nukleus	Terjadi melalui pembengkakan sitoplasma bersama dengan mitokondria diikuti oleh lisis sel.
3	Sebab	Proses fisiologis alami.	proses patologis, yang disebabkan oleh agen eksternal seperti racun, trauma, dan infeksi.
4	Integritas Membran	Blebbing dari membran plasma diamati tanpa kehilangan integritasnya.	Integritas membran longgar
5	Kromatin	Kromatin diagregasi selama apoptosis	Tidak ada perubahan struktural yang diamati pada kromatin selama nekrosis.
6	Organel	mitokondria menjadi bocor dengan membentuk pori-pori pada membran. Organel dalam sel apoptosis masih berfungsi bahkan setelah kematian sel.	organel mengalami disintegrasi dengan pembengkakan. Organel dalam sel nekrotik tidak berfungsi setelah kematian sel.
7	Mitokondria dan Lisosom	Mitokondria menjadi bocor sementara integritas lisosom dijaga selama apoptosis	Lisosom menjadi bocor sementara integritas mitokondria disimpan seperti selama nekrosis.

Perbedaan Apoptosis dan Nekrosis

NO	KET	APOPTOSIS	NEKROSIS
8	Formasi Vesikel	Vesikula yang terikat-membran, yang disebut badan apoptosis dibentuk oleh apoptosis, memecah sel menjadi tubuh-tubuh kecil.	Tidak ada vesikel yang terbentuk tetapi lisis sel lengkap terjadi, melepaskan isi sel menjadi cairan ekstraselular selama nekrosis.
9	Pengaturan	diatur secara ketat oleh aktivasi jalur oleh enzim	proses yang tidak diatur
10	Caspase	jalur tergantung caspase.	jalur independen caspase
11	Kebutuhan Energi	proses aktif, membutuhkan energi ATP	proses tidak aktif, sehingga tidak ada energi yang diperlukan untuk proses tersebut.
12	Terjadi pada 4 °C	proses aktif, tidak terjadi pada 4 °C.	terjadi pada 4 °C.
13	Pencernaan DNA	Fragmentasi panjang mono dan oligonukleosomal non-acak dari DNA terjadi selama apoptosis. Fragmen-fragmen DNA ini menunjukkan pola pita dalam elektroforesis gel agarosa.	DNA dalam sel dicerna secara acak selama nekrosis. DNA yang dicerna secara acak menunjukkan apusan pada elektroforesis gel agarosa.

Perbedaan Apoptosis dan Nekrosis

NO	KET	APOPTOSIS	NEKROSIS
14	Waktu untuk Pencernaan DNA	fragmentasi DNA Prelytic terjadi pada apoptosis.	Pencernaan DNA secara rutin terjadi pada nekrosis
15	Melepaskan Faktor ke dalam Sitoplasma	berbagai faktor seperti sitokrom C dan AIF dilepaskan ke sitoplasma sel yang mati oleh mitokondria.	Tidak ada faktor yang dilepaskan ke sitoplasma.
16	Kejadian	proses lokal, yang melibatkan menghancurkan sel-sel individual.	mempengaruhi kelompok sel yang berdekatan
17	Fagositosis	Sel apoptosis fagosit baik oleh fagosit atau sel yang berdekatan.	Sel nekrotik hanya difagosit oleh fagosit.
18	Gejala	Baik peradangan maupun kerusakan jaringan disebabkan oleh apoptosis.	Respons inflamasi yang signifikan dihasilkan oleh sistem kekebalan tubuh selama nekrosis. Nekrosis dapat menyebabkan kerusakan jaringan
19	Mempengaruhi	Apoptosis sering bermanfaat. Tapi, aktivitas abnormal bisa menyebabkan penyakit.	Nekrosis selalu berbahaya bagi organisme, nekrosis yg tidak diobati bisa vberakibat fatal
20	Fungsi	Apoptosis terlibat dalam mengendalikan jumlah sel dalam tubuh organisme multisel	Nekrosis terlibat dalam kerusakan jaringan dan induksi sistem kekebalan tubuh, melindungi tubuh dari patogen juga.

- **apoptosis** adalah proses fisiologis dan **Nekrosis** merupakan proses patologis (oleh agen eksternal ex.: trauma, infeksi dan racun)
- Apoptosis terlibat dalam mengendalikan jumlah sel dalam tubuh, sementara nekrosis terlibat dalam induksi sistem kekebalan tubuh, melindungi tubuh dari patogen





TERIMAKASIH

SEMOGA BERMANFAAT