BAGAIMANA MEKANISME ADAPTASI SEL TERHADAP LINGKUNGAN

Buku ini berisi informasi yang sangat membantu pembaca baik pelajar, mahasiswa ataupun segenap pembaca untuk memahami peran agen lingkungan terhadap kerusakan sel dan memicu proses adapatsi sel. Adaptasi sel merupakan kemampuan sel untuk menyesuaikan diri terhadap intervensi aneka agen lingkungan. Pemahaman akan kemampuan adaptasi sel ini berperan penting dalam patofisiologi yang mendasari berbagai gangguan masalah kesehatan.

Tentang Penulis

dr. Rachmat Hidayat, M.Sc memulai karir di dunia pendidikan sebagai dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya sejak tahun 2012 yang telah menyelesaikan studi S1 Pendidikan Dokter (2005-2009) dan Profesi Dokter (2009-2011) di Fakultasi Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan menyelesaikan pendidikan S2 IKD Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (2012-2014). Beliau telah memiliki 25 Hak Paten yang telah diakui oleh Kementrian Hukum dan HAM Indonesia, terkait pengembangan modalitas terapi baru dalam bidang kedokteran dengan memanfaatkan teknologi dan bahan alam. Penulis juga memiliki lebih dari 150 publikasi di jurnal internasional Bereputasi terkait penelitian biomolecular dan herbal medicine dan juga sudah memiliki buku ajar 18 buah.

Tentang Penulis

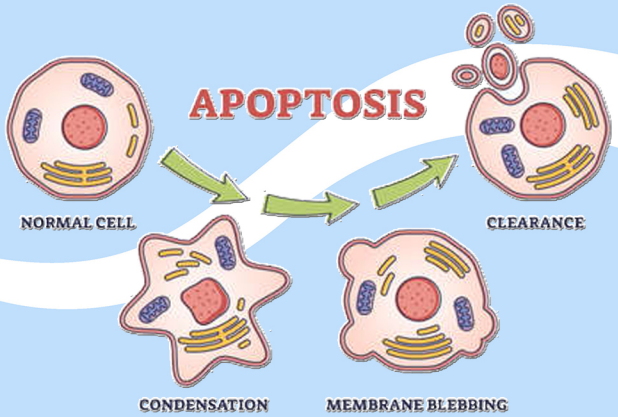
dr. Patricia Wulandari, Sp.KJ menyelesaikan studi pendidikan S1 Pendidikan Dokter (2005-2009) dan Profesi Dokter (2009-2011). Penulis melanjutkan pendidikan Spesialis Kedokteran Jiwa di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada 2013-2017. Saat ini penulis aktif meneliti dan telah menghasilkan lebih dari 50 publikasi di Jurnal Internasional dan juga sudah memiliki buku ajar 10 buah. Beliau merupakan founder dan komite ilmiah dari CMHC-Sains and Research Center

HM Publisher
CV. Hanif Medisiana
Jl Sirna Raga no 99,
Kel. 8 Ilir, Kec. Ilir Timur III,
Palembang, Sumatera Selatan

Bagaimana Mekanisme Adaptasi Sel Terhadap Lingkungan

HM Publisher

BAGAIMANA MEKANISME ADAPTASI SEL TERHADAP LINGKUNGAN



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
dr. Patricia Wulandari, Sp.KJ

Bagaimana Mekanisme Adaptasi Sel Terhadap Lingkungan

Rachmat Hidayat

Patricia Wulandari

Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan, HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

Bagaimana Mekanisme Adaptasi Sel Terhadap Lingkungan

Penulis
Rachmat Hidayat
Patricia Wulandari

ISBN: 978-623-88203-3-7
Hak Penerbit pada CV Hanif Medisiana Palembang
Anggota IKAPI (No. 021/SMS/21)

Editor
Erik Extriada

Cover Desain
Juna Sendri

Cetakan Perdana, Juli 2022
14,8 x 21
X, 242 hlm

Layout
Tim Produksi Hanif Medisiana

Sanksi Pelanggaran Pasal 113
Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014
Tentang Hak Cipta

Pasal 113

Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).

Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Kata Pengantar

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah, penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanawata'ala yang telah memberikan limpahan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan ini. Penulis berharap penulisan buku ajar ini dapat membantu mahasiswa kedokteran dan kesehatan serta pelajar dalam memahami terkait konsep dan pemahaman biologis dan fisiologis tubuh. Penulis berharap juga buku ini dapat bermanfaat bagi pembaca secara luas. Dalam penulisan buku ini, penulis menyadari bahwa materi buku ini masih jauh dari harapan dan kesempurnaan, namun penulis telah berusaha semaksimal mungkin untuk dapat menyelesaikan buku ini dengan sebaik-baiknya.

Palembang, Juli 2022

Penulis

SINOPSIS

Buku ini berisi informasi yang sangat membantu pembaca baik pelajar, mahasiswa ataupun segenap pembaca untuk memahami peran agen lingkungan terhadap kerusakan sel dan memicu proses adapatsi sel. Adaptasi sel merupakan kemampuan sel untuk menyesuaikan diri terhadap intervensi aneka agen lingkungan. Pemahaman akan kemampuan adaptasi sel ini berperan penting dalam patofisiologi yang mendasari berbagai gangguan masalah kesehatan.

DAFTAR ISI

Kata Pengantar 4
Daftar Isi 6
Pendahuluan 7
Agen Lingkungan 10
Adaptasi Seluler 12
Atrofi 14
Hipertrofi 17
Hiperplasia 20
Displasia: Bukan Perubahan Adaptif Nyata 23
Metaplasia 24
Cedera Sel 26
Mekanisme Umum Cedera Sel 30
Cedera Iskemik dan Hipoksik 31
Cedera Reperfusi Iskemia 37
Radikal Bebas dan Spesies Oksigen Reaktif 39
Penyakit dan Kelainan Terkait Radikal
Bebas Turunan Oksigen 53
Efek Mitokondria 55
Cedera Kimia atau Toksik 58
Mekanisme 58
Agen Kimiawi Termasuk Obat 66
Polusi Udara 68
Logam Berat sebagai Polutan Lingkungan 73

Timbal 74
Patofisiologi 79
Manifestasi Klinis 82
Evaluasi, Prevensi, dan Tatalaksana 82
Kadmium dan Arsenik 83
Merkuri 85
Etanol 89
Alkohol: Beban Global, Onset Remaja,
Kronik atau Pesta Minuman Keras 94
Kondisi dan Jenis Kelainan Spektrum
Alkohol pada Janin (FASDs) 97
Obat-obatan Sosial atau Jalanan 101
Cedera Disengaja dan Tidak Disengaja 104
Kematian dan Cedera Akibat Perawatan Medis 105
Cedera Asfiksia 111
Mati lemas 111
Strangulasi 112
Agen asfiksia Kimia 114
Tenggelam 114
Cedera Infeksius 116
Cedera Imunologi dan Inflamasi 117
Faktor Genetik/Epigenetik Penyebab Cedera 117
Cedera Akibat Ketidakseimbangan Nutrisi 118
Fitokimia dan Antiinflamasi 118
Agen Fisik yang Menyebabkan Cedera 122

Perubahan Iklim 122
Temperatur Ekstrem 123
Terendam dalam Air Dingin dan Cold Shock
Response dan Diving Response 125
Perubahan Tekanan Atmosfer 132
Penyakit Dekompresi 132
Penyakit Ketinggian: HAPE, HACE, AMS 135
Radiasi Pengion 138
Definisi Unit Radiasi 140
Iluminasi dan Pencahayaan 151
Tegangan Mekanik 156
Kebisingan 161
Manifestasi Cedera Sel 163
Manifestasi Seluler: Akumulasi 163
Air 166
Lipid dan Karbohidrat 168
Glikogen 171
Protein 171
Pigmen 172
Melanin 173
Hemoprotein 176
Kalsium 179
Urat 183
Manifestasi Sistemik 184
Kematian Sel 185

Nekrosis..... 188
Apoptosis 194
Autofagi 198
Lama Hidup dan Lama Harapan Hidup Normal 210
Lama Harapan Hidup Berbeda Di antara
Orang Amerika..... 211
Penuaan: Perubahan Ekstraseluler Degeneratif 213
Penuaan Seluler..... 216
Penuaan Jaringan dan Sistemik 218
Kerapuhan..... 221
Kematian Somatik 224
Ringkasan..... 226

Agen Lingkungan

Cedera pada sel dan lingkungan sekitarnya, yang disebut *matriks ekstraseluler,* memicu cedera pada jaringan dan organ. Walaupun sel normal dibatasi oleh batasan struktur dan fungsi yang sempit, ia mampu *beradaptasi* terhadap permintaan atau stres biologis untuk mempertahankan kondisi tetap yang disebut *homeostasis.* **Adaptasi** adalah respon yang reversibel, struktural, atau fungsional terhadap kondisi normal atau fisiologis dan kondisi buruk atau patologis. Contohnya, uterus beradaptasi terhadap kehamilan—suatu kondisi fisiologis normal—dengan adanya pembesaran. Pembesaran terjadi karena peningkatan ukuran dan jumlah sel uterus. Pada kondisi buruk, seperti TD tinggi, sel miokard distimulasi untuk membesar dengan meningkatkan kerja pompa. Seperti kebanyakan mekanisme adaptasi tubuh, namun, adaptasi seluler terhadap kondisi buruk biasanya hanya berhasil sementara. Stresor yang buruk atau jangka panjang membanjiri proses adaptif dan cedera seluler atau kematian. Perubahan biologi seluler dan jaringan dapat terjadi dari adaptasi, cedera, neoplasia, akumulasi, penuaan, atau kematian.

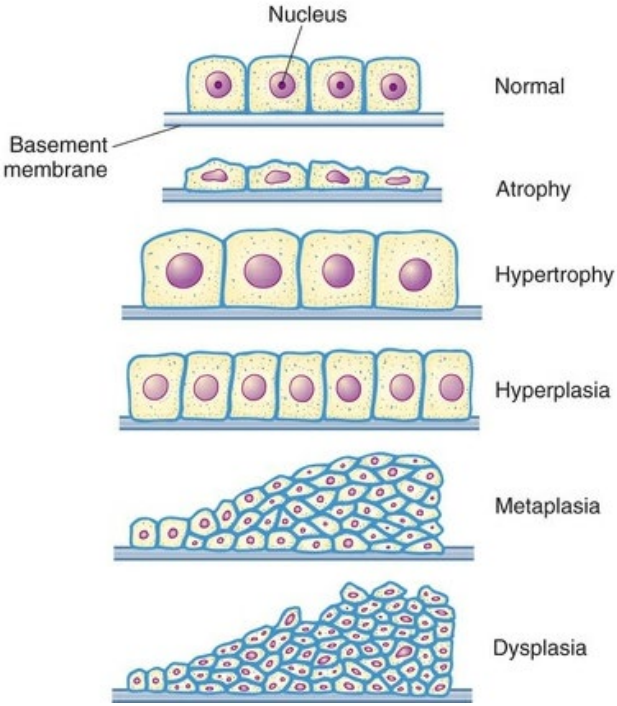
Pengetahuan terhadap reaksi struktural dan fungsional dari sel dan jaringan terhadap agen penyebab luka, termasuk defek genetik, merupakan kunci untuk memahami proses penyakit. Cedera seluler dapat disebabkan oleh faktor apapun yang mengganggu struktur seluler atau mencabut sel dari kebutuhan akan oksigen dan nutrien untuk bertahan hidup. Cedera bisa jadi reversibel *(subletal)* atau ireversibel *(letal)* dan diklasifikasikan secara luas sebagai kimiawi, hipoksik (kekurangan oksigen yang memadai), radikal bebas, disengaja atau tidak disengaja, dan inflamasi atau imunologis. Cedera seluler dari penyebab yang bervariasi memliki manifestasi klinis dan patofisiologi yang berbeda. Stres dari kekacauan metabolik bisa jadi berkaitan dengan akumulasi intraseluler dan meliputi karbohidrat, protein, dan lipid. Sisi kematian sel dapat menyebabkan akumulasi kalsium yang menyebabkan *kalsifikasi patologis.* Kematian sel dikonfirmasi oleh perubahan struktural yang terlihat ketika sel diwarnai dan diamati dengan mikroskop. Perubahan yang paling penting adalah nukleus; jelasnya, tanpa nukleus sehat, sel tidak dapat bertahan. Dua jenis kematian sel utama adalah *nekrosis* dan *apoptosis,* dan kekacauan nutrien dapat menginisiasi *autofagi* yang menyebabkan kematian sel.

Penuaan sel menyebabkan perubahan struktural dan fungsional yang akhirnya memicu kematian sel atau penurunan kapasitas untuk membaik dari cedera. Mekanisme yang menjelaskan bagaimana dan mengapa usia sel tidak diketahui, dan perbedaan antara perubahan patologis dan fisiologis yang terjadi dengan penuaan seringkali sulit dipahami. Penuaan jelas sekali menyebabkan perubahan struktur dan fungsi seluler, namun *penuaan*—bertambah tua—keduanya tidak bisa dihindari dan normal.

Adaptasi Seluler

Sel beradaptasi terhadap lingkungan untuk melarikan diri dan melindungi dari dari cedera. Adaptasi sel baik itu normal atau cedera—kondisi ini terletak di suatu tempat antara kedua kondisi ini. Adaptasi adalah perubahan reversibel ukuran sel, jumlah, fenotipe, aktivitas metabolik, atau fungsi sel. Namun, adaptasi seluler merupakan bagian sentral dan umum dari banyak kondisi penyakit. Pada tahap awal dari respon adaptif yang berhasil, sel bisa jadi meningkatkan fungsinya; sehingga, sulit membedakan respon patologis dari adaptasi ekstrem dengan permintaan fungsional yang berlebihan. Perubahan adaptif yang paling signifikan pada sel meliputi atrofi (penurunan ukuran

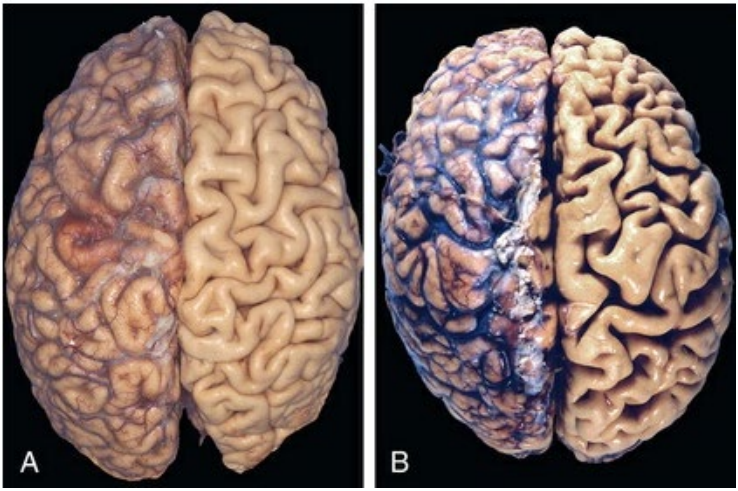
sel), hipertrofi (peningkatan ukuran sel), hiperplasia (peningkatan jumlah sel), dan metaplasia (penggantian reversibel dari satu sel matur menjadi sel kurang matur lainnya atau perubahan fenotipe). Displasia (kekacauan pertumbuhan seluler) tidak dipertimbangkan sebagai adaptasi seluler nyata namun lebih merupakan hiperplasia atipikal. Perubahan ini ditunjukkan pada gambar 1.



GAMBAR 1 Perubahan Adaptif pada Sel Epitel Kuboid Sederhana

Atrofi

Atrofi adalah penurunan atau penyusutan ukuran seluler. Jika atrofi terjadi pada umlah sel organ yang cukup, seluruh organ akan menyusut atau menjadi atrofik. Atrofi dapat mengenai organ mana saja, namun kebanyakan otot skeletal, jantung, organ seks sekunder, dan otak (gambar 2). Atrofi dapat dibagi menjadi *fisiologis* atau *patologis.* **Atrofi fisiologis** terjadi dengan perkembangan awal. Contoh, kelenjar timus mengalami atrofi fisiologis selama masa anak-anak. **Atrofi patologis** terjadi sebagai hasil penurunan beban kerja, penggunaa, tekanan, aliran darah, nutrisi, stimulasi hormonal, dan stimulasi saraf. Individu yang mengalami imobilisasi di kasur untuk waktu lama menunjukkan atrofi otot skeletal yang disebut **disuse atrophy.** Penuaan menyebabkan sel otak menjadi atrofik dan organ bergantung endokrin,s eperti gonad, untuk menyusut sebagaimana stimulasi hormonal berkurang. Apakah atrofi disebabkan oleh kondisi normal fisiologis atau kondisi patologis, sel atrofik menunjukkan dasar perubahan yang sama.



GAMBAR 2 Atrofi. A, Otak normal orang muda. B, Atroi otak pada pria 82 tahun dengan penyakit aterosklerosis. Atrofi otak sebagai hasil penuaan dan penurunan aliran darah. Catat bahwa kehilangan substansi otak mempersempit gyrus dan melebarkan sulkus. Meninges telah dilucuti dari setengah bagian kanan dari masing-masing spesimen untuk menampakkan permukaan otak.

Sel otot yang atrofi mengandung lebih sedikit RE dan lebih sedikit mitokondria dan miofilamen (bagian dari serabut otot yang mengontrol kontraksi) daripada yang dilakukan sel normal. Pada atrofi muskular yang disebabkan oleh kehilangan saraf, konsumsi oksigen dan ambilan asam amino berkurang dengan cepat. Mekanisme atrofi meliputi penurunan sintesis potein atau peningkatan degradasi protein, atau keduanya.

Degradasi protein terjadi terutama oleh jalur ubikuitin-proteosom.

Atrofi sebagia hasil dari malnutrisi bisa mengaktifkan ligase ubikuitin yang menargetkan protein untuk degradasi proteasom. Degradasi protein yang dipercepat bisa menjadi mekanisme yang bertanggungjawab pada kondisi katabolik, meliputi kakeksia aknker. Atrofi seringkali didampingi oleh proses "memakan diri sendiri" yang disebut *autofagi* yang menginduksi **vakuola autofagi.** Vakuola ini merupakan vesikel terikat membran di dalam sel yang mengandung debris seluler—fragmen kecil dari mitrokondria dan RE—dan enzim hidrolitik, yang terisolasi di vakuola autofagi untuk mencegah destruksi sel yang tidak terkontrol. Jadi vakuole berproliferasi sebagaimana diperlukan untuk melindungi organel yang tidak cedera dari organel yang cedera dan yang akhirnya diambil dan dihancurkan oleh lisosom. Kandungan pasti dari vakuola autofagi bisa menolak destruksi oleh enzim lisosom dan bertahan dalam badan sisa terikat membran. Sebagai contoh dari granula ini yang mengandung **lipofuscin,** pigmen penuaan kuning-kecoklatan. Lipofuscin berakumulasi terutama di sel hepar, sel miokard, dan sel atrofi.

Hipertrofi

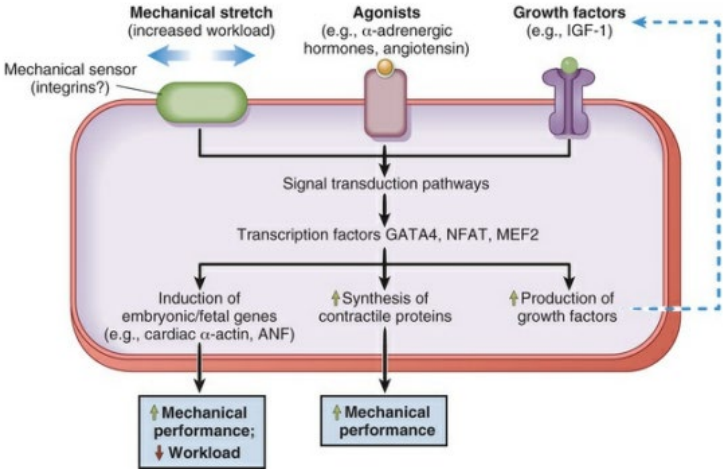
Hipertrofi adalah peningkatan ukuran sel sehingga meningkatkan ukuran organ yang terkena. Banyak pengetahuan mengenai hipertrofi berasal dari penelitian tentang jantung. Sel dari jantung dan ginjal responsif khususnya terhadap pembesaran. Hipertrofi bisa jadi *fisiologis* atau *patologis.* **Hipertrofi fisiologis** adalah hasil yang disebabkan oleh peningkatan permintaan, stimulasi oleh hormon (contoh: hormon atrial natriuretic peptide), dan faktor pertumbuhan (contoh: IGF-1). Hipertrofi fisiologis pada sel skeletal terjadi sebagai respon terhadap kerja berat. Hipertrofi muskular cenderung berkurang jika beban kerja berlebihan juga berkurang. Kehamila adalah contoh hipertrofi fisiologis dan pembesaran uterus yang diinduksi hormon.

Hipertrofi patologis didapat dari kelebihan hemodinamik kronik, contohnya, dari hipertensi atau disfungsi katup jantung. Suatu fokus banyak penelitian adalah dasar molekular dari hipertrofi jantung karena dapat berkembang menjadi kondisi maladaptif, termasuk disritmia, gagal jantung, dan kematian mendadak.

Pemicu hipertrofi jantung meliputi dua jenis sinyal: *sinyal mekanik,* seperti regangan, dan *sinyal trofik,* seperti faktor pertumbuhan dan agen vasoaktif (gambar

3). Sensor regangan mekanik dipicu dari peningkatan beban kerja. Sensor ini, sendirinya dapat meningkatkan produksi faktor pertumbuhan (contoh: IGF-1) dan faktor vasoaktif (contoh: angiotensin II). Sinyal dari sensor membran ini mengaktivasi jalur pensinyalan kompleks, meliputi fosfoinositida 3-kinase (PI3K)/ jalur AKT dan reseptor G-protein berpasangan. Transkripsi faktor diaktivasi dari jalur pensinyalan untuk meningkatkan sintesis protein otot. Pembesaran inisial jantung disebabkan oleh dilatasi ruang jantung, hidup sementara, dan diikuti oleh peningkatan sintesis protein otot jantung yang memampukan serabut otot bekerja lebih. Nukleus juga hipertrofi dan menonjolkan peningkatan sintesis dari DNA. Peningkatan ukuran sel berkaitan dengan akumulasi protein yang meningkat di komponen seluler (membran plasma, RE, miofilamen, mitokondria) dan *tidak* dengan peningkatan jumlah cairan sel. Seiring waktu hipertrofi jantung dicirikan oleh remodeling matriks ekstraseluler dan peningkatan pertumbuhan miosit dewasa. Hipertrofi jantung berkepanjangan mendorng disfungsi kontraktil, dekompensasi, dan akhirnya gagal jantung. Gagal jantung adalah penyebab yang membawa kepada kematian di seluruh dunia. Satu area investigasi adalah mikroRNA (miRNAs) yang meregulasi ekspresi target gen

setelah transkripsi. Pada tikus, miRNA 212-/132 meregulasi hipertrofi jantung dan autofagi kardiomiosit. Remodeling jaringan jantung terjadi setelah stres jantung dan dapat maju menjadi gagal jantung dan kematian. Pengamat sedang mempelajari pembentukan fibrosis kardiak yang disebabkan oleh peningkatan aktivitas fibroblas jantung yang menyebabkan kelebihan produksi matriks ekstrasel. RNA yang tidak dikode (ncRNAs) sebagai regulator gen merupakan satu fokus untuk mempelajari fibrosis jantung dan target terapeutik.



GAMBAR 3 Mekanisme Hipertrofi Miokard. Sensor mekanik tampaknya menjadi stimulator utama untuk hipertrofi fisiologis. Stimulus lainnya mungkin lebih penting untuk hipetrofi patologis meliputi agonis (inisiator) dan faktor pertumbuhan. Faktor ini kemudian menjadi jalur transkripsi sinyal dimana faktor transkripsi kemudian

berikatan dengan rantai DNA, aktivasi protein otot yang bertanggungjawab pada hipertrofi. Jalur ini meliputi induksi gen embrional/fetal, meningkatkan sintesis protein kontraktil, dan produksi faktor pertumbuhan.

Hiperplasia

Hiperplasia adalah peningkatan jumlah sel dalam organ atau jaringan hasil dari peningkatan rasio pembelahan sel. Hiperplasia terjadi sebagai respon terhadap cedera yang terjadi ketika luka atau cedera memberat dan berlangsung lama. Mekanisme utama hiperplasia adalah produksi faktor pertumbuhan, yang menstimulasi sel yang bertahan (setelah kehilangan sel atau cedera) untuk mensintesis komponen sel baru dan, akhirnya, membelah. Mekanisme lain adalah peningkatan keluaran sel baru dari jaringan sel punca. Contohnya, jika sel hepar bisa dikompromikan, sel baru dapat beregenerasi dari sel punca intrahepatik. Walaupun hiperplasia dan hipertrofi memiliki proses yang berbeda, mereka dapat terjadi bersamaan dan mekanisme spesifik tidak diketahui. Hiperplasia bisa jadi fisiologis ataupun patologis.

Dua jenis hiperplasia normal, atau fisiologis adalah hiperplasia kompensatori dan hiperplasia hormonal. **Hiperplasia kompensatori** adalah mekanisme adaptif yang memampukan organ tertentu untuk beregenerasi. Contohnya, pembuangan bagian hepar memicu

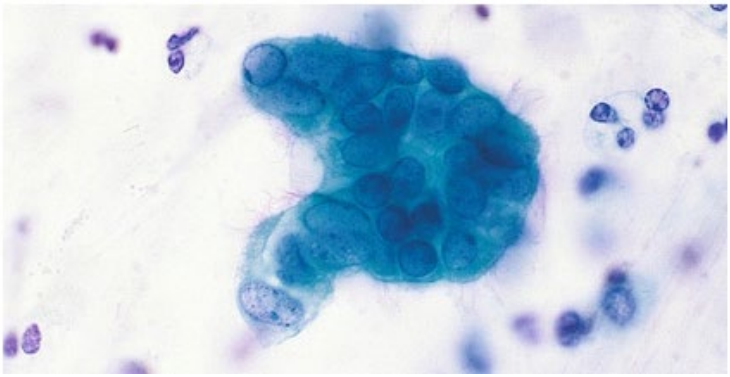
hiperplasia sel hepar yang masih bertahan (hepatosit) untuk mengompensasi kehilangan. Bahkan dengan pembuangan 70% hepar, regenerasi sempurna dapat terjadi dalam sekitar 2 minggu. Hepar dapat memperbarui dirinya sendiri dengan duplikasi sederhana sel yang terdiferensiasi sempurna. Hepatosit biasanya hidup setahun atau lebih; kemudian, melalui rasio pembelahan sel yang sangat lambat, mereka memperbarui dirinya sendiri. Jika sejumlah besar hepatosit hilang dari pembedahan atau cedera, suatu ledakan pembelahan sel terjadi dari hepatosit yang bertahan—dengan cepat mengganti jaringan yang hilang. Kebanyakan tidak diketahui mengenai aktivasi sel punca dan pembaruan hepatosit pada cedera hepar yang berat.

Hiperplasia kompensatori signifikan terjadi pada epitel usus dan epidermal, hepatosit, sel sumsum tulang, dan fibroblast. Contoh hiperplasia kompensatori adalah **kalus,** atau penebalan, dari kulit sebagai hasil hiperplasia sel epidermal dalam merespon stimulu mekanik. Contoh lain adalah respon terhadap penyembuhan luka sebagai bagian dari proses inflamasi.

Hiperplasia hormonal terjadi terutama pada organ tergantung estrogen, seperti uterus dan payudara. Setelah ovulasi, sebagai contoh, estrogen menstimulasi

endometrium untuk bertumbuh dan menebal untuk resepsi dari ovum yang difertilisasi. Jika kehamilan terjadi, hiperplasia hormonal, seperti hipertrofi, memampukan uterus untuk membesar.

Hiperplasia patologis adalah proliferasi abnormal dari sel normal dan dapat terjadi sebagai respon kelebihan stimulus eksternal atau efek dari faktor pertumbuhan pada sel target (gambar 4). Sel hiperplastik dikenali oleh pembesaran nukleus, penggumpalan kromatin, dan keberadaan satu atau lebih nukleolus yang membesar. Kebanyakan contoh yang umum adalah hiperplasia patologis dari endometrium, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara estrogen dan progesteron dengan peningkatan relatif estrogen. Hiperplasie endometrial patologik, yang menyebabkan perdarahan menstruasi berlebihan, berada dibawah pengaruh kontrol hambatan pertumbuhan regular. Jika kontrol ini gagal, sel hiperplasia endometrial dapat mengalami transformasi maligna. Hiperplasia prostat jinak adalah contoh lain dari hiperplasia patologis dan hasil dari perubahan keseimbangan hormon. Pada kedua contoh ini, jika ketidakseimbangan hormonal dikoreksi hiperplasia berkurang.



GAMBAR 4 Hiperplasia Epitelium Bronkus.

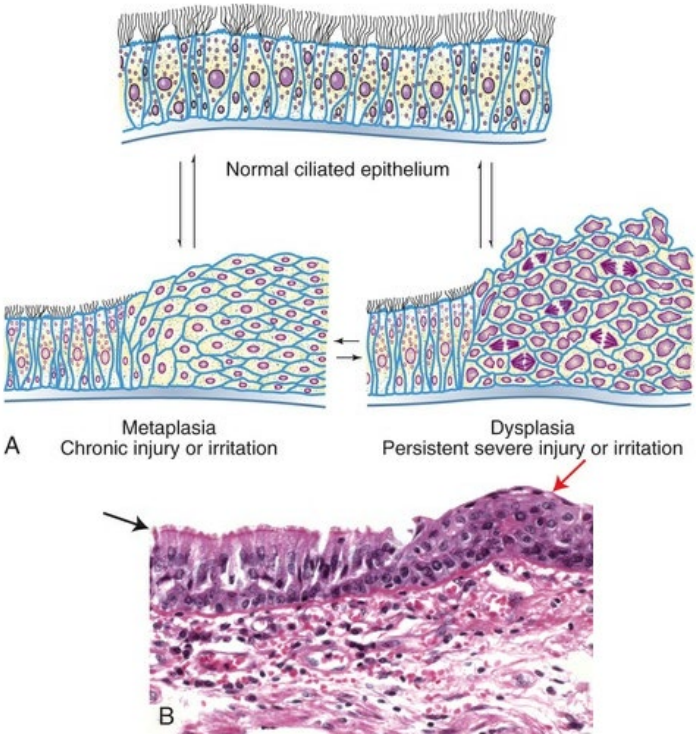
Displasia: Bukan Perubahan Adaptif Nyata

Displasia mengacu pada perubahan abnormal pada ukuran, bentuk, dan susunan sel matur. Displasia tidak dipertimbangkan sebagai proses adaptif nyata namun berkaitan dengan hiperplasia dan seringkali disebut **hiperplasia atipikal**. Perubahan displastik kebanyakan ditemukan di epitel. Arsitektur dari jaringan displastik bisa jadi tidak rapi. Penting juga, istilah *displasia bukanlah* kanker dan bisa jadi tidak berkembang menjadi kanker. Displasia yang tidak melibatkan seluruh ketebalan dari epitel bisa jadi membaik sepenuhnya. Pembuangan stimulus yang merangsang, contohnya, stimulus hormonal tertentu, pada displasia ringan hingga sedang yang tidak melibatkan seluruh epitel bisa jadi membaik. Ketika perubahan displastik penetrasi ke membran basalis, dipertimbangkan sebagai

neoplasma preinvasif dan dikenal sebagai *karsinoma in situ.*

Metaplasia

Metaplasia merupakan pergantian reversibel dari satu sel matur (epitel atau mesenkimal) dengan yang lain, kadangkala kurang terdiferensiasi. Ditemukan berkaitan dengan kerusakan jaringan, perbaikan, dan regenerasi. Pada waktu tertentu, pergantian adaptif sel dapat lebih cocok dengan perubahan lingkungannya. Contohnya, refluks gastroesofageal merusak epitel skuamosa esofagus, dan perubahan adaptif atau pergantian oleh epitel glandular mungkin lebih ditoleransi oleh lingkungan asam. Biasanya, namun, perubahan tidak selalu menguntungkan. Pada perokok jangka panjang, iritasi kronik dari rokok menyebabkan sel epitel kolumnar bersilia trakea dan bronkus digantikan oleh sel epitel skuamosa semu (gambar 5). Sel epitel skuamosa yang beru terbentuk tidak mensekresikan mukus atau memiliki silia, menyebabkan kehilangan mekanisme proteksi yang vital. Metaplasia bronkial bisa jadi reversibel jika stimulus induksi, biasanya merokok, dihilangkan. Jika stimulus induksi tetap ada, dapat menginisiasi transformasi maligna dari epitel metaplasia.



GAMBAR 5 Perubahan Reversibel Batas Sel di Bronkus. A, Epitel bersilia normal, metaplasia, dan displasia. B, Tampilan histologis dengan kiri atas *(panah hitam)* epitel kolumnar normal dan membran basalis, dan kanan atas *(panah merah)* metaplasia skuamosa.

Metaplasia berkembang dari sel punca yang diprogram ulang dan tetap ada di kebanyakan epitel atau **sel mesenkim** yang tidak terdiferensiasi (jaringan dari mesoderm embrionik) yang ada di jaringan ikat. Sel

prekursor ini matang sepanjang jalur baru karena sinyal dihasilkan oleh sitokin dan faktor pertumbuhan di lingkungan sel. Mekanisme metaplasia adalah, *bukan* hasil dari perubahan fenotipe jenis sel yang sudah berdiferensiasi.

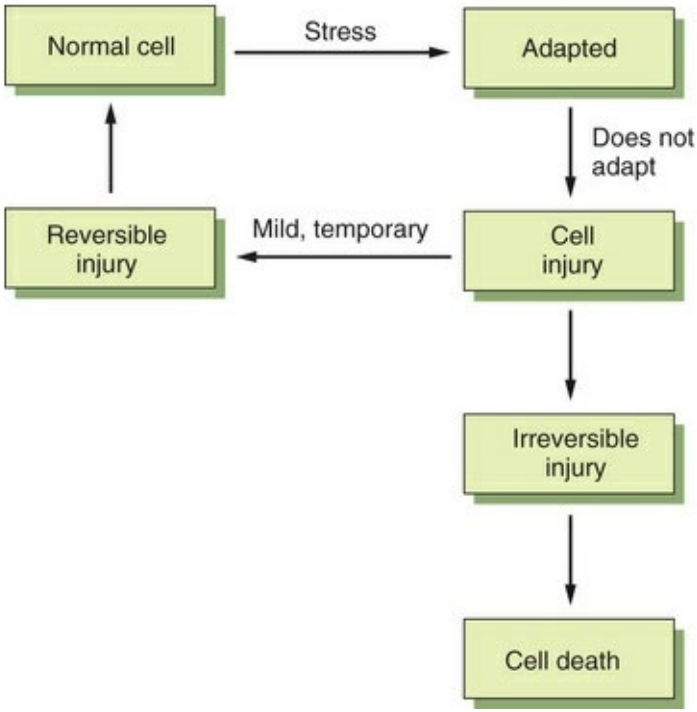
Cedera Sel

Cedera pada sel dan ECM memicu cedera pada jaringan dan organ yang akhirnya menentukan pola struktural dari penyakit. Kehilangan fungsi berasal dari cedera sel dan ECM dan kematian sel. Cedera sel terjadi jika sel "stres" atau tidak mampu mempertahankan homeostasis di hadapan stimulus cedera atau stres sel. Sel yang cedera dapat pulih **(cedera reversibel)** atau mati **(cedera ireversibel).** Stimulus cedera meliputi agen kimia, kekurangan oksigen (hipoksia), radikal bebas, agen infeksius, faktor mekanik dan fisik, reaksi imunologis, faktor genetik, dan ketidakseimbangan nutrisi. Jenis cedera sel dan responnya dirangkum di Tabel 1 dan gambar 6.

TABEL 1

JENIS CEDERA SEL PROGRESIF DAN RESPONNYA

JENIS	RESPON
Aadaptasi	Atrofi, hipertrofi, hiperplasia, metaplasia
Cedera sel aktif	Respon segera seluruh sel
Reversibel	Kehilangan ATP, pembengkakan sel, ribosom lepas, autofagi oleh lisosom
Ireversibel	"Tidak mungkin kembali" ketika vakuolisasi berat mitokondria terjadi dan Ca++ bergerak ke dalam sel, melibatkan kerusakan membran mitokondria
Nekrosis	Jenis kematian sel yang umum dengan pembengkakan sel berat dan pemecahan organel
Apoptosis, jenis kematian sel yang terprogram	Destruksi diri sendiri oleh sel untuk eliminasi populasi sel yang tidak diinginkan
Cedera sel kronik (perubahan subseluler)	Respon stimulus persisten bisa melibatkan hanya organel spesifik atau sitoskeleton (contoh: fagositosis bakteri)
Akumulasi infiltrasi	Air, pigmen, lipid, glikogen, protein
Kalsifikasi patologis	Distrofik dan kalsifikasi metastatik



GAMBAR 6 Tahapan Adaptasi Sel, Cedera, dan Kematian. Respon sel normal terhadap stres fisiologis dan patologis dengan adaptasi (atrofi, hipertrofi, hiperplasia, metaplasia). Cedera sel terjadi jika respon adaptif berlebihan atau dikompromikan oleh agen penyebab cedera, stres, dan mutasi. Cedera reversibel jika ringan atau sementara, namun jika stimulus bertahan maka sel akan mengalami cedera ireversibel dan akhirnya mati.

Cedera sel dan kematian sel seringkali hasil dari paparan zat kimia toksik, infeksi, trauma fisik, dan hipoksia. Mekanisme cedera kimia dan hipoksik mungkin paling mudah dipahami. Keduanya dapat

menyebabkan kerusakan permeabilitas selektif (contoh: mekanisme transpor) membran plasma; pengurangan atau kehilangan metabolisme sel; kekurangan sintesis protein; kerusakan membran lisosomal dengan kebocoran enzim destruktif ke sitoplasma; destruksi enzimatik dari organel sel; kematian sel (diperlihatkan oleh perubahan nukleus); dan fagositosis sel mati oleh komponen sel dari respon inflamasi akut. Perluasan cedera sel bergantung pada jenis, keadaan (termasuk kadar diferensiasi sel dan peningkatan suseptibilitas pada sel yang terdiferensiasi sepenuhnya), dan proses adaptif dari sel, seperti jenis, keparahan, dan durasi stimulus penyebab cedera. Dua individu terpapar stimulus identik bisa jadi mengalami derajat cedera sel yang berbeda. Faktor yang dimodifikasi, seperti status nutrisi, dapat secara mendalam memengaruhi perluasan cedera. Poin "Tidak mungkin kembali" yang meicu kematian sel merupakan potongan biokimia, dan mekanisme pasti bertanggungjawab untuk transisi dari kerusakan sel reversibel ke ireversibel masih diperdebatkan.

Mekanisme Umum Cedera Sel

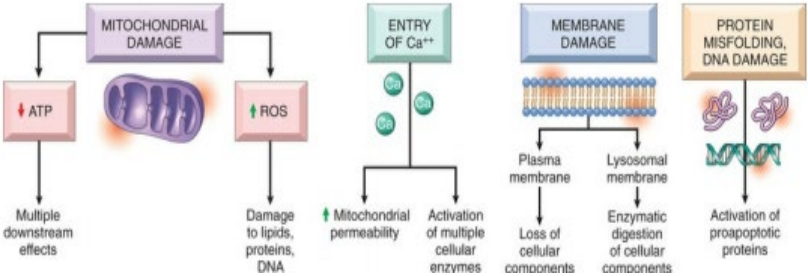
Mekanisme biokimia yang umum penting untuk memahami cedera dan kematian sel tanpa mempertimbangkan agen penyebab cedera (Tabel 2). Mekanisme ini meliputi deplesi ATP, kerusakan mitokondria, akumulasi oksigen dan radikal bebas hasil pemecahan oksigen, kerusakan membran (deplesi ATP), defek pelipatan protein, defek kerusakan DNA, dan perubahan kadar kalsium (gambar 7). Contoh cedera sel antara lain (1) cedera iskemik dan hipoksik, (2) cedera reperfusi iskemia, (3) stres oksidatif atau akumulasi cedera yang diinduksi radikal bebas, dan (4) cedera kimia.

TABEL 2

MEKANISME UMUM CEDERA DAN KEMATIAN SEL

TEMA	PENDAPAT
Deplesi ATP	Kehilangan ATP mitokondrial dan penurunan sintesis ATP; hasilnya meliputi pembengkakan sel, penurunan sintesis protein, penurunan transpor membran, dan lipogenesis, semua perubahan yang berkontribusi pada kehilangan integritas membran plasma
Oksigen dan radikal bebas	Kekurangan oksigen adalah kunci kemajuan cedera sel pada iskemia (pengurangan suplai oksigen); oksigen teraktivasi (radikal bebas, H2O2, O2, NO) menyebabkan kerusakan membran sel dan struktur sel
Kalsium intrasel dan	Normalnya, konsentrasi kalsium sitosolik intrasel sangat rendah; iskemia dan zat

kehilangan kondisi stabil kalsium	kimia tertentu menyebabkan peningkatan konsentrasi Ca++ sitosolik; kadar Ca++ yang tetap berlanjut meningkat dengan kerusakan membran plasma; Ca++ menyebabkan kerusakan intrasel dengan aktivasi sejumlah enzim
Defek permeabilitas membran	Kehilangan awal permeabilitas membran selektif ditemukan pada semua bentuk cedera sel



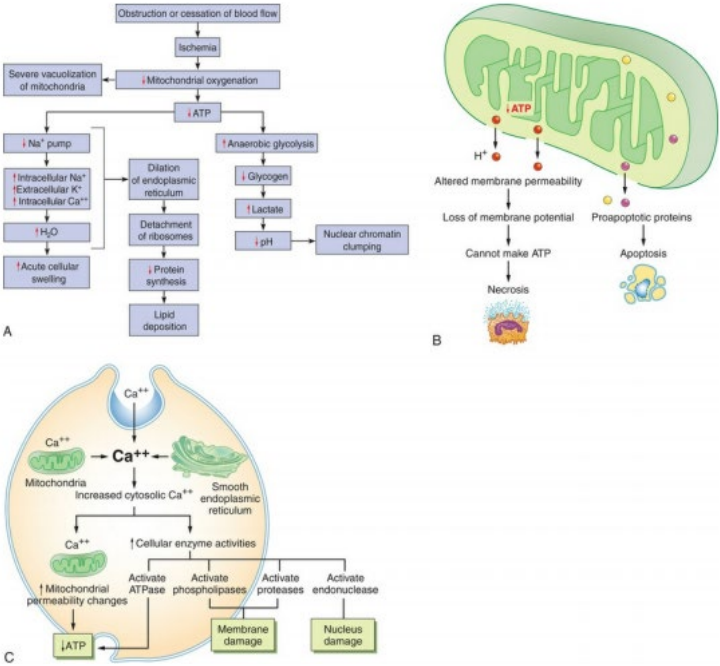
GAMBAR 7 Contoh Mekanisme Biokimia dan Kerusakan pada Cedera Sel.

Cedera Iskemik dan Hipoksik

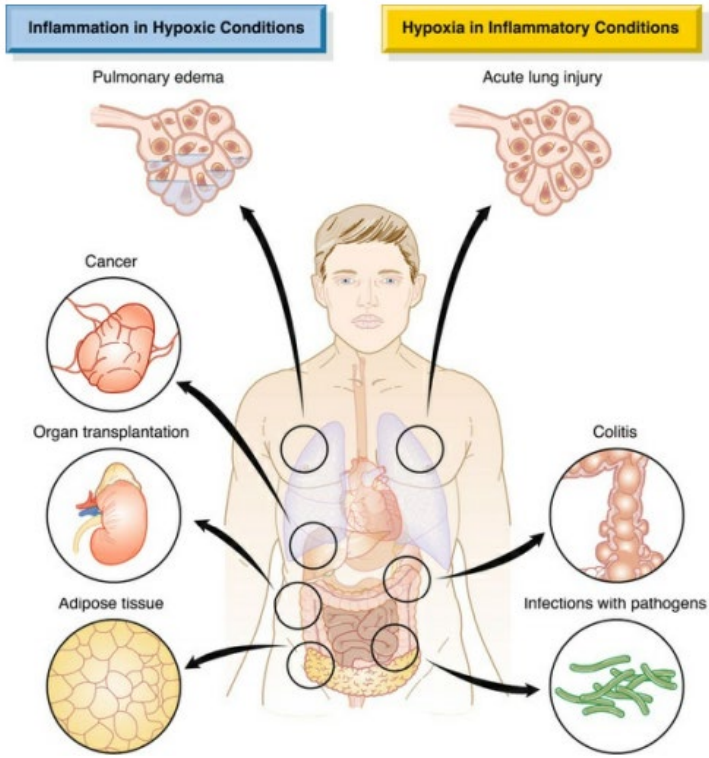
Hipoksia, atau kekurangan oksigen, merupakan penyebab tunggal tersering dan umum cedera sel (gambar 8). Hipoksia bisa terjadi dari penurunan jumlah oksigen di udara, kekurangan hemoglobin atau fungsi hemoglobin, penurunan produksi sel darah merah, konsekuensi penyakit pernapasan dan kardiovaskular, keracunan enzim oksidatif (sitokrom) dalam sel. Penyebab terseing hipoksia adalah **iskemia** (penurunan

suplai darah). Hipoksia dapat menginduksi inflamasi, dan lesi inflamasi dapat menjadi hipoksik (gambar 9).

Cedera iskemik seringkali disebabkan oleh penyempitan bertahap arteri (arteriosklerosis) dan hambatan total gumpalan darah (trombosis). Hipoksia progresif yang disebabkan obstruksi arteri bertahap lebih ditoleransi dengna baik dibandingkan **anoksia** akut mendadak (kekurangan total oksigen) yang disebabkan oleh obstruksi mendadak, seperti yang terjadi pada embolus (gumpalan darah atau plak lain di sirkulasi). Obstruksi akut pada arteri koroner dapat menyebabkan kematian sel miokard (infark) dalam hitungan menit jika suplai darah tidak dipulihkn, dimana onset tahapan iskemia biasanya dihasilkan oleh adaptasi miokard. Infark miokard dan stroke, yang merupakan penyebab umum kematian di US, umumnya dihasilkan dari aterosklerosis (jenis arteriosklerosis) dan cedera iskemik selanjutnya.



GAMBAR 8 Cedera Hipoksik yang diinduksi Iskemia. A, Konsekuensi dari penurunan hantaran oksigen atau iskemia dengan penurunan ATP. Perubahan struktural dan fisiologis bersifat reversibel jika oksigen dihantarkan dengan cepat. Penurunan signifikan konsentrasi ATP menghasilkan kematian sel, kebanyakan oleh nekrosis. B, Kerusakan mitokondria dapat menghasilkan perubahan permeabilitas membran, kehilangan potensial membran, dan penurunan produksi ATP. Antara membran luar dan dalam mitokondria ada protein yang dapat mengaktivasi jalan bunuh diri sel, yang disebut *apoptosis.* C, Ion kalsium merupakan mediator penting dalam cedera sel. Ion kalsium biasanya dipertahankan pada konsentrasi rendah di sitoplasma sel; sehingga iskemia dan toksin tertentu dapat menyebabkan peningkatan pelepasan Ca++ dari penyimpanan dalam sel dan kemudian peningkatan pergerakan (influks) melintasi membran plasma.



GAMBAR 9 Inflamasi dan hipoksia. Gambar diatas menampilkan tampilan sederhana kondisi klinis yang dicirikan oleh hipoksia jaringan yang menyebabkan perubahan inflamatori *(kiri)* dan penyakit inflamatori yang akhirnya memicu hipoksia *(kanan)*. Penyakit dan kondisi ini dibahas lebih detail di bab berikutnya.

Respon sel pada cedera hipoksik di otot jantung sudah dipelajari dengan luas. Dalam 1 menit setelah suplai darah ke miokard terganggu, jantung menjadi

pucat dan sulit berkontraksi normal. Dalam 3 hingga 5 menit bagian iskemik dari miokard sulit berkontraksi. Kekurangan mendadak kontaksi yang disebabkan penurunan cepat fosforilasi mitokondria, yang menghasilkan produksi ATP yang tidak mencukup. Kekurangan ATP memicu peningkatan metabolisme anaerob, yang menghasilkan ATP dari glikogen ketika oksigen tidak mencukupi. Ketika simpanan glikogen dipecah, bahkan metabolisme anaerob berhenti.

Penurunan kadar ATP menyebabkan membran plasma pomp Na+-K+ dan pertukaran natrium-kalsium gagal, yang memicu akumulasi intrasel natrium dan kalsium, menghasilkan pembengkakan sel dan difusi kalium keluar sel. Karena seluruh sel direndalm dalam larutan kaya ion kalsium, kerusakan membran sel memungkinkan pergerakan cepat kalsium intrasel. Pergerakan air dan ion ke dalam sel menyebabkan pelebaran awal dari RE. Pelebaran menyebabkan ribosom terlepas dari RE kasar, menghasilkan penurunan sintesis protein. Dengan hipoksia yang berlanjut, seluruh sel menjadi bengkak, dengna peningkatan konsentrasi sodium, air, dan klorida dan penurunan konsentrasi potasium. Gangguan ini bersifat sementara jika oksigen disimpan kembali. Jika oksigen tidak disimpan kembali, namun, ada **vakuolasi**

(pembentukan vakuola atau kavitas kecil sitoplasmik) dalam sitoplasma, pembengkakan lisosom, dan pembengkakan yang ditandai oleh mitokondria dihasilkan dari kerusakan membran mitokondria. Cedera hipoksia berlanjut dengan akumulasi aktivitas kalsium selanjutnya yang mengaktivasi sistem enzim multipel, termasuk protease, sintase nitrit oksida, fosfolipase, dan endonuklease. Aktivase ini menyebabkan gangguan sitoskeleton, kerusakan membran, inflamasi, degradasi DNA dan kromatin, deplesi ATP, dan akhirnya kematian sel (lihat gambar 2.8 dan 2.30). Secara struktur, dengan kerusakan membran plasma, kalsium ekstrasel siap bergerak ke dalam sel dan penyimpanan kalsium intrasel dilepaskan.

Kalsium intraselyang dihasilkan dari aktivasi enzim kemudian mampu merusak membran, protein, ATP, dan asam nukleat. Peningkatan permeabilitas membran menyebabkan kehilangan berlanjut protein, koenzim esensial, dan asam ribonukleat. Tambahan, substrat penting untuk rekonstitusi ATP juga hilang. Peningkatan kadar kalsium intrasel mengaktivasi enzim sel (kaspase) yang memicu kematian sel dengan apoptosis (lihat gambar 2.36).

Hidrolase adam dari kebocoran lisosom diaktivasi dalam pH yang menurun sel yang cedera dan mereka

mencerna komponen sitoplasmik dan nuklear. Kebocoran enzim intrasel ke dalam sirkulasi perifer menyediakan alat diagnostik untuk deteksi cedera sel spesifik jaringan dan kematian menggunakan sampel darah; contohnya, protein kontraktil troponin dari otot jantung ditemukan setelah cedera miokard dan transaminase hepar ditemukan setelah cedera hepatik.

Cedera Reperfusi Iskemia

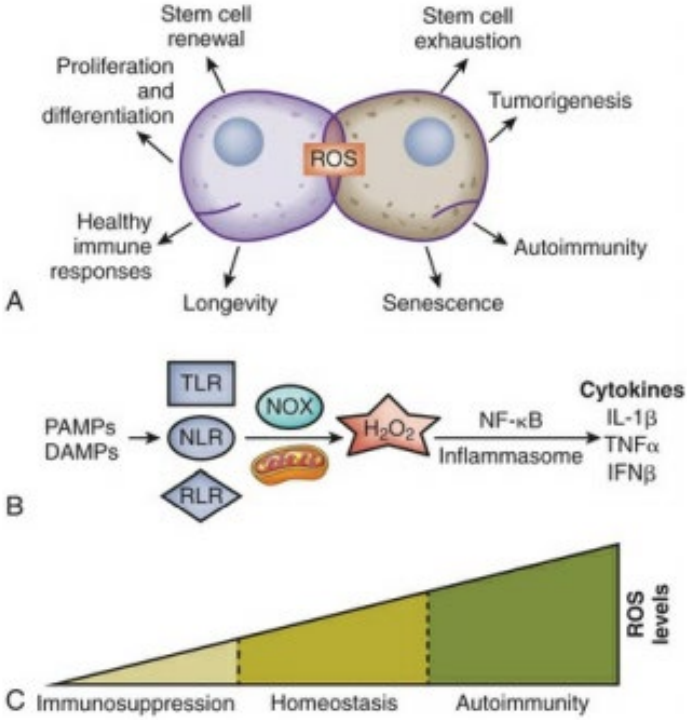
Penyimpanan oksigen, bagaimanapun juga, dapat menyebabkan cedera tambahan yang disebut **cedera reperfusi (reoksigenasi).** Cedera reperfusi dihasilkan dari pembentukan oksigen reaktif tinggi sementara (stres oksidatif), termasuk radikal hidroksil (OH), superoksida, dan hidrogen peroksida (H2O2). Radikal ini dapat menyebabkan kerusakan membran lebih jauh dan kelebihan kalsium mitokondria. Sel darah putih (neutrofil) terutama dipengaruhi oleh cedera reperfusi, termasuk adhesi neutrofil ke endotelium.

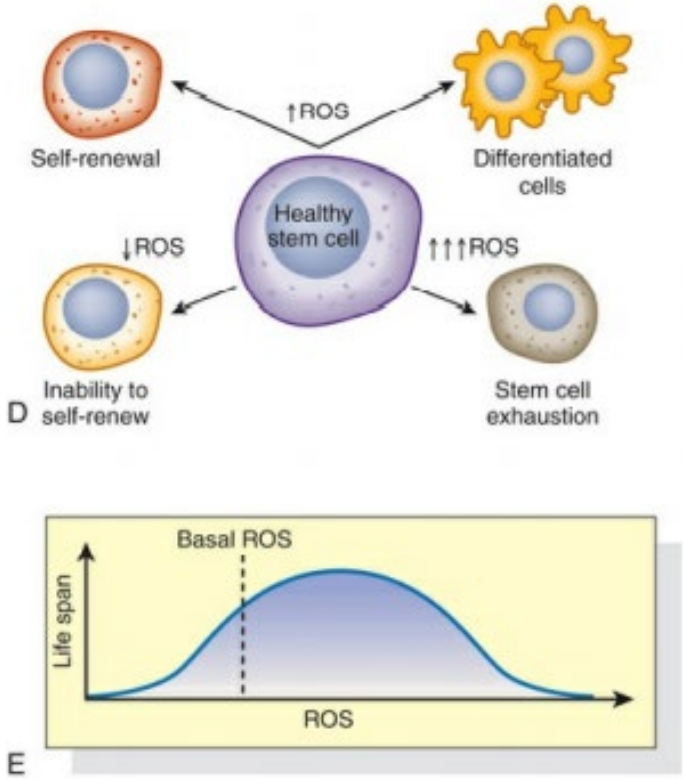
Reperfusi adalah komplikasi serius dan mekanisme penting cedera di waktu dimana transplantasi jaringan dan di mokard, hepatik, usus, otak, ginjal, dan sindrom iskemik lainnya, termasuk stroke. Xantin dehidrogenase, suatu enzim yang normalnya menggunakan NAD+ sebagai penerima elektron, diubah

selama reperfusi dengan oksigen menjadi xantin oksidase. Selama periode iskemik, kelebihan konsumsi ATP memicu akumulasi katabolit purin hipoxantin dan xantin, yang sebelum reperfusi selanjutnya dan influks oksigen dimetabolisme oleh xantin oksidase untuk membuat sejumlah besar superoksida dan hidrogen peroksida. Radikal ini seluruhnya dapat menyebabkan kerusakan membran dan kelebihan kalsium mitokondria. Iskemia kardia dan cedera reperfusi menyebabkan kelebihan spesies oksigen reaktif (ROS), perubahan pH, perubahan osmotik, perubahan sambungan gap, pensinyalan inflamatori, dan kelebihan kalsium dari mitokondria. Perubahan ini, terutama penyimpanan kembali cepat dari pH intrasel, memicu pembukaan celah konduktansi lebar dari membran mitokondria yang disebut *celah transisi permeabilitas mitokondria* (MPTP) dengan pelarian diri ATP yang amsif dan zat terlarut memicu aktivasi kematian sel (apoptosis). Perubahan ini juga memicu hiperkontraktur kardiomiosit ireversibel. Proteksi kardiodari cedera iskemia/ reperfusi merupakan fokus penting dari kebanyakan penelitian. Potensi lain dan tatalaksana saat ini menggunakan antioksidan, hambatan mediator inflamasi, dan hambatan jalur apoptotik.

Radikal Bebas dan Spesies Oksigen Reaktif

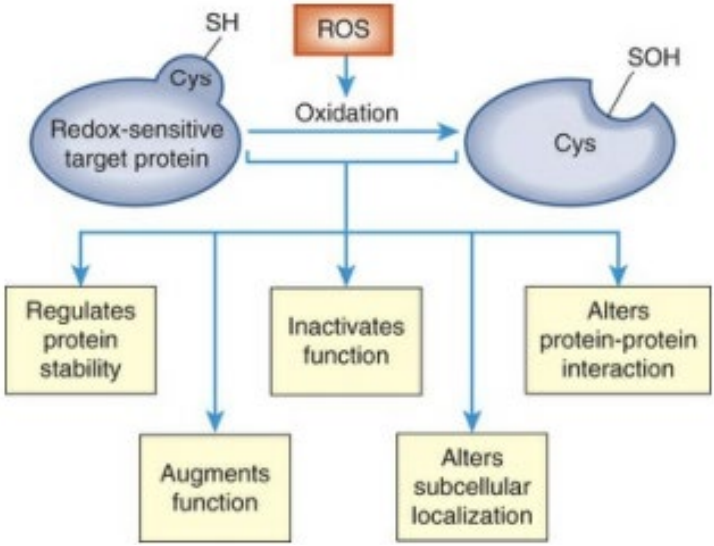
Saat ini sudah diterima dengan luas adanya spesies oksigen reaktif (ROS) dari metabolisme aerob memainkan peran biologis krusial tidak hanya pada beberapa penyakit tapi juga untuk komunikasi sel dan fungsi sel (gambar 10). ROS secara reversibel memodulasi banyak jalur pensinyalan intrasel. ROS semakin terlibat dalam nasib berbagai sel dan jalur transduksi sinyal. Pensinyalan bergantung pada ROS melibatkan oksidasi reversibel dan reduksi asam amino spesifik; sisa sistein reaktif (Cys) paling sering ditargetkan. ROS dapat memengaruhi fungsi protein melalui beberapa mekanisme, termasuk regulasi ekspresi protein, modifikasi pasca translasi, dan perubahan stabilitas protein. Efek yang dihasilkan dari mekanisme ini meliputi stabilitas regulasi protein, peningkatan dan penurunan fungsi protein, perubahan lokasi protein, perubahan interaksi protein-protein (gambar 11).


Stem cell renewal
Stem cell exhaustion
Proliferation and differentiation
Tumorigenesis
ROS
Healthy immune responses
Autoimmunity
A
Longevity
Senescence
TLR
NOX
PAMPs
DAMPs
NLR
H_2O_2
NF-κB
Inflammasome
Cytokines
IL-1β
TNFα
IFNβ
RLR
B
ROS levels
C
Immunosuppression
Homeostasis
Autoimmunity



GAMBAR 10 Peran Fisiologis dan Patologis Biologi Redoks dan Spesies Oksigen Reaktif. A, Ringkasan gambar perluasan peran dari biologi redoks dan ROS. B, Regulasi ROS untuk inflamasi yang memerlukan pensinyalan ROS. ROS dan pensinyalan redoks penting untuk dipahami karena inflamasi berkaitan dengan banyak proses penyakit. Pola umum berkaitan dengan patogen atau kerusakan sel (PAMPS atau DAMPS) mengaktivasi reseptor surveilan imun (TLR, NLR, RLR), yang meningkatkan ROS dari enzim NADPH oksidase (NOX) dan mitokondria. Pelepasan sitokin proinflamasi (IL-1β, TNF-α, IFNβ) bergantung pada ROS. C, Kadar rendah ROS mempertahankan sistem imun normal mengakibatkan

imunosupresi. Peningkatan kadar ROS berkontribusi pada autoimunitas yang meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi dan proliferasi beberapa sel imun adaptif. D, Kadar sedang ROS diperlukan untuk diferensiasi sel punca yang sesuai dan pembaruan melalui aktivasi jalur pensinyalan. Kadar ROS yang meningkat memicu kepada kelelahan sel punca dan penuaan lebih dulu melalui aktivasi jalur pensinyalan. E, Kadar ROS yang meningkat tidak selalu merugikan terhadap lama kehidupan. Sedikit peningkatan ROS dapat mengendarai jalur pensinyalan yang melawan proses penuaan normal; sebaliknya, kadar ROS yang tinggi dapat menyebabkan hiperaktivitas jalur pensinyalan yang memicu inflamasi, kanker dan kematian sel, dan percepatan fenotip penuaan. Peran yang meluas dari biologi redoks dan ROS saat ini cukup menantang untuk memahami penggunaan terapi pro-oksidan untuk menyebabkan respon fisologis ROS atau terapi antioksidan untuk mencegah patologi ROS.



GAMBAR 11 Pensinyalan Bergantung pada Redoks: Mekanisme Biologi dan Konsekuensinya. Oksidasi dan reduksi (redoks) target sensitif atau protein dengan sisa sistein (Cys) menyediakan mekanisme untuk dengan cepat dan reversibel merubah fungsi protein. Residu Cys dapat berfungsi sebagai "penukar" bergantung pada redoks. Oksidasi residu Cys (SH[thiol]) menjadi SOH (asam sulfenat) memicu perubahan target sensitif redoks yang menhasilkan banyak efek pada stabilitas protein, aktivitas, dan interaksi protein-protein.

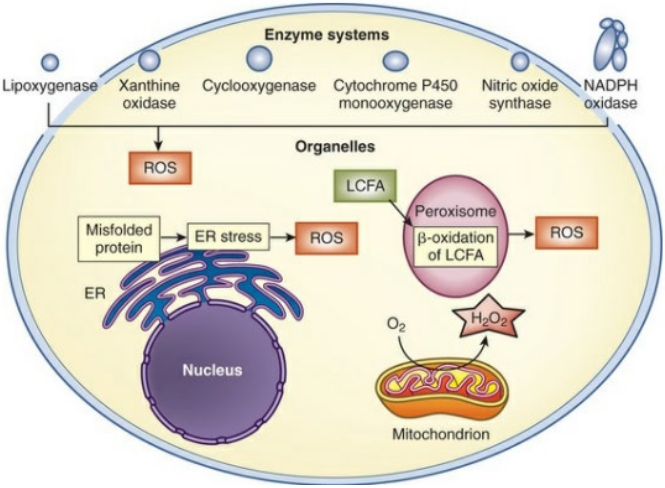
Regulasi yang bergantung pada reduksi-oksidasi (redoks) dan peran ROS mencakup keduanya baik peran fisiologis maupun patologis. Perluasan peran ini meliputi proliferasi dan diferensiasi, fungsi imun, pembaruan diri sendiri sel punca, progresi tumor, autoimunitas, kelelahan sel punca, penuaan, dan umur panjang (lihat gambar 11). Topik ini dibahas pada bagian relevan dalam buku ini, dan beberapa aspek pensinyalan redoks termasuk disini dengan penekanan utama pada cedera sel.

Cedera sel yang disebabkan oleh radikal bebas, terutama ROS, merupakan mekanisme penting kerusakan sel dalam banyak kondisi termasuk cedera kimia dan radiasi, cedera reperfusi iskemia (diinduksi oleh penyimpanan ulang aliran darah pada jaringan iskemik), pembunuhan mikroba oleh fagosit (meledak cepat), dan penuaan sel. **Radikal bebas** adalah suatu spesies molekul yang mampu beridiri sendiri dan

mengandung elektron tidak berpasangan tunggal di orbit luar. Memliki sepasang elektron tidak berpasangan membuat molekul itu tidak stabil; molekul menjadi stabil baik oleh donasi atau penerimaan elektron dari molekul lain. Ketika molekul yang diserang kehilangan elektronnya, ia menjadi radikal bebas. Oleh karena itu mampu membentuk ikatan cedera kimia dengan DNA, RNA, protein, lipid, dan karbohidrat—banyak yang merupakan molekul kunci di membran dan asam nukleat. Radikla bebas sulit dikontrol dan menginisiasi rantai reaksi. Dengan spesifisitas kimia yang rendah dan reaktivitas yang tinggi, radikal bebas dapat bereaksi dengan hampir semua molekul dalam kedekatan mereka.

Spesies Oksigen Reaktif (ROS) merupakan molekul reaktif kimiawi dari oksigen molekuler yang terbentuk sebagai spesies oksidan alami di sel selama respirasi mitokondria dan pembentukan energi. Sumber oksidan intrasel cukup banyak dan meliputi (1) organel sel dengan mitokondria (diperkirakan sebagai kontributor terbesar), RE (terutama selama stres endoplasma), dan peroksisom; (2) oksidase NADPH (enzim NOX); dan (3) enzim lain (gambar 12). Dari fosforilasi oksidatif, mitokondria menggunakan oksigen untuk menghasilkan

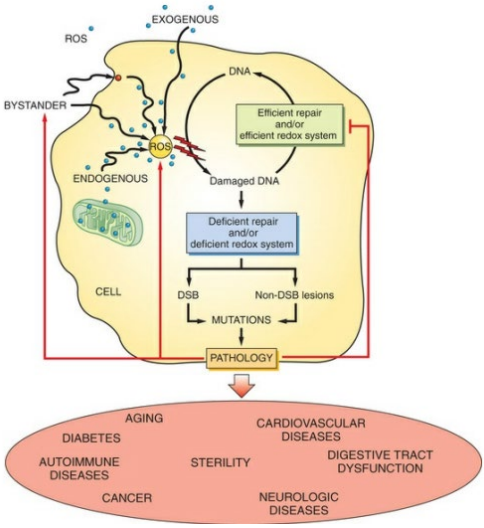
ATP dari molekul bahan bakar organik dan dalam proses memproduksi ROS.



GAMBAR 12 Sumber ROS Intrasel dan Sisi Pembentukan ROS dari Mitokondria. Sumber intrasel dari ROS meliputi beberapa organel: mitokondria, RE (terutama stres RE), dan peroksisom (asam lemak rantai panjang metabolisme [LCFAs]). Sebagai bagian siklus reaksi enzimatik, beberapa enzim menghasilkan ROS, termasuk oksidase dan oksigenasi.

Mekanisme penting kerusakan membran adalah cedera yang diinduksi radikal bebas, terutama gangguan pada keseimbangan antara produksi ROS dan pertahanan antioksidan yang disebut **stres oksidatif** (gambar 13). Stres oksidatif dapat disebabkan oleh peningkatan spesies reaktif berbeda atau deplesi pertahanan antibiotik, atau keduanya, dan menghasilkan oksidasi merugikan dari molekul berbeda termasuk protein, lipid, asam nukleat, dan lain-lain. Stres

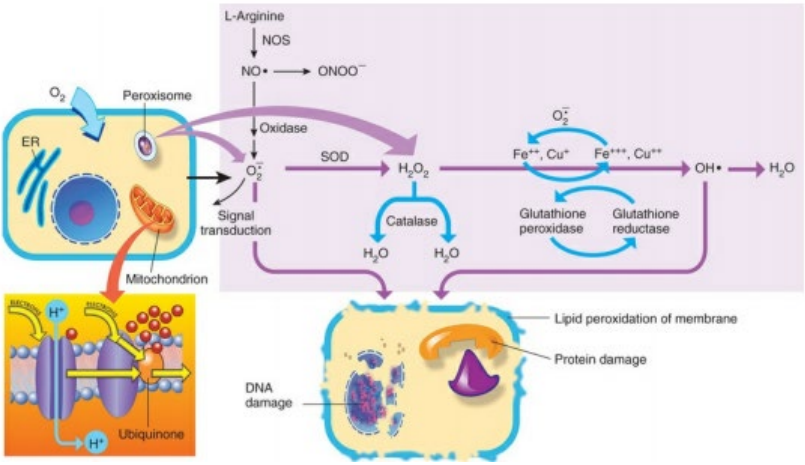
oksidatif dapa mengaktivasi beberapa jalur pensinyalan intrasel karena ROS bisa memodulasi enzim dan faktor transkripsi. Proses ini adalah mekanisme penting kerusakan sel dalam banyak kondisi, termasuk cedera sel, kanker, penyakit degeneratif tertentu (contoh: Alzheimer), dan penuaan. ROS dapat memediasi modifikasi pasca translasi molekul yang terlibat dalam pensinyalan intrasel dan regulasi komponen pensinyalan normal, suatu proses yang disebut **pensinyalan redoks.** Walaupun ROS telah diapresiasi dalam memicu kerusakan, efek merugikan, saat ini ada pemahaman yang lebih besar tentang perannya sebagai molekul pensinyalan.



GAMBAR 13 Stres Oksidatif dalam Patogenesis Manusia. ROS memiliki peran dalam berbagai variasi penyakit dan penyakit terkait usia termasuk kanker, penyakit neurologis, diabetes tipe 2, autoimun dan penyakit kardiovaskular, infertilitas, dan penuaan normal. Paparan

kronik kepada ROS dan penurunan perbaikan DNA menghasilkan mutasi DNA yang terus-menerus. Akumulasi lesi DNA dapat memicu pada kerusakan DNA rantai ganda dan onset/progresi penyakit. Sel yang sakit dapat sebaliknya mengembangkan ROS dan menurunkan efisiensi mekanisme perbaikan DNA.

Radikal bebas dihasilkan dalam sel dalam beberapa cara: (1) reaksi reduksi-oksidasi (reaksi redoks) dalam proses metabolisme normal, seperti respirasi; (2) absorpsi sumber energi yang ekstrem (contoh: sinar UV, radiasi); (3) metabolisme enzimatik dari zat kimia eksogen, obat-obatan, dan pestisida; (4) proses transisi logam (contoh: besi dan tembaga) donasi atau menerima elektron bebas selama reaksi intrasel dan aktivasi pembentukan radikal bebas, seperti reaksi Fenton (gambar 2.14); dan (5) nitrit oksida (NO) bertindak sebagai mediator kimia yang penting dan juga dapat bertindak sebagai radikal bebas. NO merupakan gas tidak berwarna dan suatu perantara pada banyak reaksi yang dihasilkan oleh sel endotel, neuron, makrofag, dan sel jenis lain. Dia bisa diubah menjadi anion peroksinitrit ($ONOO^-$), NO_2, dan NO^{3-} (Tabel 3). Seluruh membran biologis mengandung sistem redoks yang penting untuk pertahanan sel, contohnya, inflamasi.



GAMBAR 14 Pembentukan ROS dan Mekanisme Antioksidan dalam Sistem Biologis. Mitokondria memiliki empat sisi tempat masuk elektron ke sistem transpor elektron: satu untuk NADH dan tiga untuk $FADH_2$. Jalur ini bertemu di molekul ubikuinon kecil, lipofilik (koenzim Q), di permulaan jalur transpor elektron. Ubikuinon mengirimkan elektron di membran dalam, akhirnya memungkinkan interaksi mereka dengan O_2 dan H2 untuk membentuk H2O. Dengan begitu, transpor memungkinkan energi bebas berubah dan sintesis 1 mol ATP. Dengan transpor elektron, radikal bebas terbentuk dalam mitokondria. ROS (H_2O_2, OH, dan O_2-, dan NO) bertindak sebagai modulator fisiologis dari beberapa fungsi mitokondria namun juga menyebabkan kerusakan sel. O_2 diubah menjadi superoksida (O2-) oleh enzim oksidatif di mitokondria, RE, membran plasma, peroksisom, dan sitosol. O_2 diubah menjadi H_2O_2 oleh dismutase superoksida (SOD) dan lebih jauh menjadi OH• oleh reaksi Cu^{++}/Fe^{++} Fenton. Superoksida mengkatalisasi reduksi Fe^{++} menjadi Fe^{+++}, sehingga terbentuk peningkatan OH• oleh reaksi Fenton. H2O2 juga diturunkan dari oksidase di peroksisom. NO• (radikal) diproduksi oleh oksidasi satu atom guanido-nitrogen terminal dari L-arginin. Bergantung pada lingkungan, NO dapat diubah menjadi

spesies nitrogen raktif lain termasuk peroksinitrit santa reaktif (ONOO-). Baik itu OH• dan ONOO- sangat reaktif dan dapat memodifikasi makromolekul sel dan menyebabkan toksisitas. Semakin sedikit molekul reaktif O_2- dan H_2O_2 dapat tersedia sebagai molekul pensinyalan sel. Enzim antioksidan utama meliputi SOD, katalase, glutation peroksidase.

TABEL 3
RADIKAL BEBAS BIOLOGIS YANG RELEVAN

RADIKAL BEBAS	PENDAPAT
Spesies Oksigen Reaktif (ROS) Superoxide O_2^- $O_2 \rightarrow$ oxidase O_2^-	Menghasilkan baik itu (1) secara langsung autooksidasi mitokondria atau (2) secara enzimatik oleh enzim di sitoplasma, seperti xantin oksidase atau sitokrom P450; sekali diproduksi, dapat diaktifkan spontan atau lebih cepat dengan enzim superoksida dismutase (SOD); $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow SOD\ H_2O_2 + O_2^-\ O_2^-$; molekul pensinyalan dalam pertumbuhan atau diferensiasi jaringan, termasuk hipertrofi, dapat mengubah respon sel terhadap faktor pertumbuhan dan hormon vasokonstriktor; meningkatkan kadar O2- dapat memicu apoptosis (lihat gambar 2.11)
Hidrogen Peroksida (H2O2) $O_2^- + O_2^- + 2H \rightarrow SOD\ H_2O_2 + O_2$ *or* Oxidases present in peroxisomes O_2 peroxisome $O_2^- \rightarrow SOD\ H_2O_2$	Dihasilkan oleh SOD atau langsung oleh oksidase di peroksisom intrasel; SOD dipertimbangkan sebagai suatu antioksidan karena merubah superoksida menjadi H2O2; katalase (antioksidan lain) dapat mengurai H2O2 menjadi H2O; H2O2 dapat tersedia sebagai molekul pensinyalan sel.

Radikal Hidroksil (OH•) $H_2O \rightarrow H\bullet + OH\bullet$ *or* $Fe^{++} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+++} + OH\bullet + OH^-$ *or* $H_2O_2 + O_2^- \rightarrow OH\bullet + OH^- + O_2$	Dihasilkan oleh hidrolisis air yang disebabkan radiasi ion atau interaksi dengan logam—terutama besi (Fe) dan tembaga (Cu); besi penting dalam cedera akibat toksin oksigen karena diperlukan untuk kerusakan sel oksidatif maksimal; OH• sangat reaktif dan dapat memodifikasi makromolekul sel dan menyebabkan toksisitas
Nitrit Oksida (NO) $NO\bullet + O_2^- \rightarrow ONOO^- + H^+$ $\uparrow\downarrow$ $OH\bullet + NO_2 \leftrightharpoons ONOOH \rightarrow NO_3^-$	NO sendirinya merupakan mediator penting yang dapat bertindak sebagai radikal bebas; dapat diubah menjadi radikal lain—anion peroksinitrit (ONOO-), seperti $NO_2\bullet$ dan NO^{3-}; NO dibentuk di sel neuron, dimana ia memodulasi neurotransmisi; di sel endotel sebagai modulator relaksasi pembuluh darah; dan di neutrofil dan makrofag sebagai faktor dalam relaksasi pembuluh darah dan inaktivasi patogen

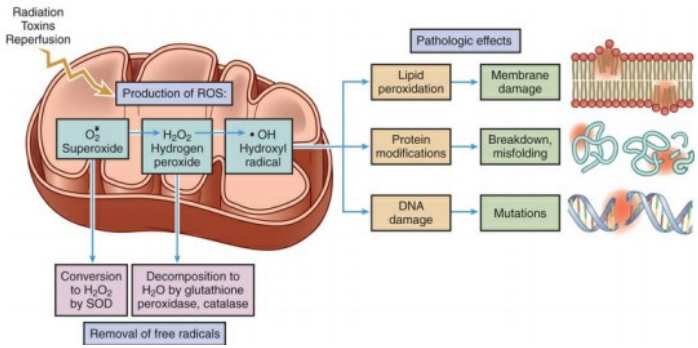
Data yang muncul mengindikasikan bahwa ROS memainkan peran dalam inisiasi dan kemajuan perubahan kardiovaskular berkaitan dengan hipertensi, hiperlipidemia, DM, penyakit jantung iskemik, gagal jantung kronik, dan apnea saat tidur. Pembentukan ROS diperkirakan memicu cedera endotel vaskular dan kemudian aterosklerosis. Peningkatan regulasi dari produksi molekul adhesi di endotelium bisa diselesaikan oleh ROS, yang mengurangi aktivitas sintesis NO dan memecah NO. Gangguan pada lingkungan vaskular ini

agaknya menyebabkan reduksi vasodilatasi endotel. Reduksi demikian telah ditunjukkan melalui infusi intraarterial agen vasoaktif. Mekanisme spesifik dimana ROS mengontrol fungsi endotel dan tonus vaskular dan konsekuensi patofisiologis termasuk inflamasi, hipertrofi, proliferasi, apoptosis, fibrosis, angiogenesis, dan pembentukan kembali vaskular yang menyebabkan disfungsi endotel. Kemunculan merupakan pemahaman yang lebih baik dari peningkatan stres oksidatif dan peningkatan ROS pada diabetes dan hipertensi yang dapat memicu disritmia. Stres oksidatif yang menginduksi aritmia dapat memicu kematian mendadak, dan ringkasan mekanisme ini meliputi efek pada kanal ion, efek pada Ca++ intrasel, efek pada velositas konduksi miosit, dan aktivasi fibrosis dengan efek pada matriks ekstraseluler.

Perkembangan plasenta selama kehamilan saling berhubungan dengan konsentrasi oksigen. ROS dapat meregulasi transkripsi gen dan memengaruhi proliferasi trofoblas, invasi, dan angiogenesis. Stres oksidatif memengaruhi autofagi dan apoptosis, dua proses dimana ketidakseimbangan tampaknya berkaitan dengan penyakit pada kehamilan, seperti keguguran, preeklampsia, dan hambatan pertumbuhan janin intrauterin. Stres oksidatif diamati pada ibu perokok,

obesitas maternal, dan preeklampsia dan diketahui berkaitan dengan angiogenesis yang menyimpang dan disfungsi plasenta dihasilkan pada kehamilan yang lebih buruk.

Walaupun efek yang luas dapat terjadi dari spesies reaktif ini, tiga hal yang penting mengenai cedera sel: (1) peroksidasi lipid; (2) perubahan protein menyebabkan fragmentasi rantai polipeptida yang memicu kehilangan dan pelipatan protein; dan (3) kerusakan DNA menyebabkan mutasi (gambar 15). **Peroksidasi lipid** adalah destruksi asam lemak rantai tidak jenuh. Asam lemak lipid dalam membran memiliki dua ikatan antara beberapa atom karbon. Ikatan serupa sangat rentan terhadap serangan radikal bebas turunan oksigen, terutama OH•. Interaksi lipid radikal sendiri menghasilkan peroksida. Peroksida menghasut suatu reaksi rantai yang dihasilkan membran, organel, dan destruksi sel. Karena pemahaman yang meningkat mengenai radikal bebas, sejumlah perkembangan penyakit dan kelainan diketahui berkaitan baik langsung maupun tidak langsung dengan spesies reaktif ini (Kotak 1).



GAMBAR 15 Peran Reaktif Oksigen Spesies pada Cedera Sel. Produksi ROS dapat diinisiasi oleh banyak stresor sel, seperti radiasi, toksin, dan reperfusi oksigen. Radikal bebas dibuang oleh proses pembusukan normal dan sistem enzimatik. ROS terakumulasi dalam sel karena pembuangan yang tidak cukup atau kelebihan produksi yang memicu cedera sel, termasuk peroksidasi lipid, modifikasi protein, dan kerusakan DNA atau mutasi.

Kotak 1

Penyakit dan Kelainan Terkait Radikal Bebas Turunan Oksigen

- Kemerosotan yang ditandai pada penuaan
- Aterosklerosis
  - Penyakit jantung
  - Stroke
- Kelainan otak
  - Cedera otak iskemik
  - Toksisitas aluminum
  - Penyakit Alzheimer
  - Neurotoksin
- Demensia terkait AIDS
- Kanker
- Miopati jantung
- Penyakit granulomatosa kronik
- Diabetes mellitus

Penyakit mata
Degenerasi makular
Katarak
Penyakit inflamasi
Kelebihan besi
Penyakit paru
Asbestosis
Toksisitas oksigen
Emfisema
Defisiensi nutrisi
Cedera radiasi
Cedera reperfusi
Artritis reumatoid
Apnea tidur
Kelainan kulit
Radiasi cahaya matahari
Luka bakar
Dermatitis kontak
Sindrom Bloom
Kondisi toksik
Xenobiotik (CC_{14}, paraquat, perokok, dll)
Ion logam (Ni, Cu, Fe, dll)
Skerosis lateral amiotropik
Penyakit huntington
Penyakit parkinson
Penyakit alzheimer

Tabel 4 merangkum metode yang berkontribusi pada inaktivasi atau terminasi radikal bebas. Toksisitas dari obat tertentu dan zat kimiawi dapat dikaitkan dengan baik itu konversi zat kimiawi ini menjadi radikal bebas atau pembentukan metabolit turunan oksigen. Proses ini dibahas dibawah Cedera Toksik atau Kimiawi.

TABEL 4

METODE YANG BERKONTRIBUSI PADA INAKTIVASI ATAU TERMINASI RADIKAL BEBAS

METODE	PROSES
Antioksidan	Endogen atau eksogen; keduanya menghalangi sintesis atau inaktivasi (contoh: pemulung) radikal bebas; termasuk vitamin E, vitamin C, sistein, glutation, albumin, seruloplasmin, transferin
Enzim	Superoksida dismutase*, yang mengubah superoksida menjadi H2O2; katalase* (di peroksisom) mengurai H2O2•; glutation peroksidase* mengurai OH• dan H2O2

***Enzim ini penting dalam modulasi efek destruktif sel dari radikal bebas, juga menyebabkan inflamasi.**

Efek Mitokondria

Mitokondria adalah pembangkit tenaga listrik dari sel yang terlibat fungsi penting seperti produksi ATP, regulasi Ca++ intrasel, produksi dan pengumpulan ROS, regulasi kematian sel apoptotik, dan aktivasi protease kaspase. Kemunculan peran mitokondria dengan autofagi (mitofagi), terutama dengan penyakit neurodegeneratif. Mitokondria mengandung DNA mereka sendiri yang disebut **DNA mitokondria (mtDNA)** dan dapat mengkode protein pusat yang terlibat produksi energi. Karena mtDNA mengkode enzim yang terlibat dalam fosforilasi oksidatif, mutasi pada gen ini menggunakan kerusakannya menyerang terutama organ yang banyak tergantung pada fosforilasi oksidatif, seperti sistem saraf pusat, otot skeletal, otot jantun,

hepar, dan ginjal. Kemunculan informasi baru bahwa mitokondria bertindak sebagai sensor lingkungan sentral. Mitokondria dapat rusak oleh ROS dan karena peningkatan Ca++ sitosolik. Selama metabolisme normal, mitokondria merupakan sumber terbesar dan target ROS. Biasanya sejumlah ROS berkurang oleh enzim antioksidan intrasel, termasuk superoksida dismutase (SOD), glutation peroksidase, dan katalase; seperti juga molekul antioksidan, seperti glutation dan vitamin E. ROS, bagaimanapun juga, berkontribusi pada disfungsi mitokondria dan berkaitan dengan banyak penyakit pada manusia dan penuaan. Pada kondisi patologis, sejumlah besar ROS membanjiri keseimbangan oleh antioksidan. Antioksidan yang tidak efisien ini bahkan lebih serius dibandingkan mitokondria karena mitokondria pada kebanyakan sel kekurangan katalase. Selanjutnya, produksi berlebihan hidrogen peroksida dan akhirnya radikal hidroksil di mitokondria akan merusak lipid, protein, dan mtDNA, yang kemudian menyebabkan sel mati. Stres oksidatif mitokondria berkaitan dengan penyakit jantung, penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, penyakit prion, dan ALS, seperti juga penuaan sendiri. Bukti baru menunjukkan ROS penting untuk proliferasi dan umur panjang sel. Disfungsi autofagi dapat menghasilkan

fungsi abnormal mitokondria dan stres oksidatif atau nitratif (contoh: ROS). Pengamat telah menyediakan pemahaman baru tentang bagaimana autofagi mitokondria (uga dikenal sebagai *mitofagi*) dikontrol, dan dampak disfungsi autofagi pada stres oksidatif sel. Fungsi mitokondria yang terganggu, stres oksidatif, akumulasi agregasi protein, dan stres autogagi umum pada banyak penyakit tambahan, pengamat sedang mencoba untuk mengenali polipeptida (contoh: proteosom) secara langsung terlibat pada penyakit yang berkaitan dengan disfungsi mitokondria.

Apa yang Baru?

Mitokondria Bisa Jadi Memliki Peran Penting dalam Mediasi Perubahan Lingkungan dan Respon Genom

Mitokondria bisa jadi merupakan sensor kunci pada perubahan lingkungan. perubahan pada lingkungan akan memengaruhi bioenergetik mitokondria dan meruban produksi molekul mitokondria tinggi energi. Molekul tinggi energi diproduksi oleh mitokondria memodifikasi protein pensinyalan sitoplasma dan protein epigenomik yang meregulasi ekpresi DNA nuklear (nDNA). Perubahan ini bisa memogram ulang ekspresi gen, merubah ekspresi turunan nDNA dan turunan mtDNA yang bertindak di dan pada

mitokondria. Lebih sederhana, kondisi fisiologis mitokondria ditentukan oleh varias mtDNA yang mengenali perubahan lingkungan dan mengirimkan sinyal spesifik ke nukleus untuk produksi respon ekspresi gen ideal. Respon ini memengaruhi fungsi mitokondria, menyerang homeostasis energetik dan akhirnya kesehatan, umur panjang, dan penyakit.

Cedera Kimia atau Toksik

Mekanisme

Manusia terpapar oleh jutaan zat kimia yang memiliki data toksikologi inadekuat. Pertimbangan sosial yang diberikan mengengai waktu, biaya, dan pengurangan penggunaan hewan telah meningkatkan kebutuhan untuk mengembangkan metode baru untuk pengecekan toksisitas. Untuk mampu menemukan kebutuhkan kesehatan masyarakat ini, banyak agensi telah bekerjasama untuk menginvestigasi bagaimana zat kimia berinteraksi dengan sistem biologis. Perkembangan pada sistem biologi dan molekuler, toksikologi komputasional, dan bioinformatika telah meningkatkan perkembangan alat baru yang kuat.

Pendekatan sistem biologi meliputi penggambaran jalur toksisitas yang bisa diartikan sebagai jalur respon

sel yang ketika terganggu diharapkan menghasilkan efek kesehatan yang memburuk. Menggunakan model pengecekan ini, pengamat mengajukan deteksi dini dan senyawa pengklasifikasi menggunakan "jalur respon stres sel". Komponen atau mekanisme jalur ini termasuk stres oksidatif, respon syok terhadap panas tinggi, respon kerusakan DNA, hipoksia, stres RE, stres mental, inflamasi, dan stres osmotik. Banyak zat kimia telah diklasifikasikan dibawah mekanisme ini.

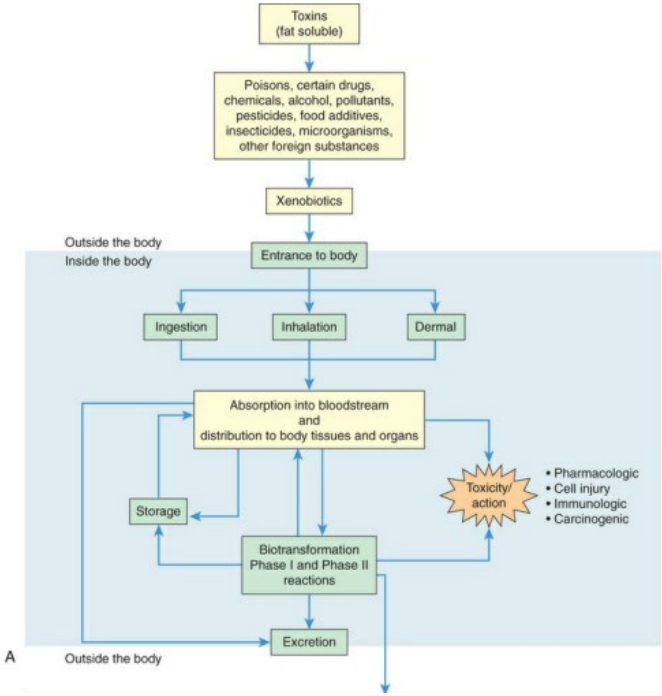
Manusia konstan terpapar pada banyak senyawa yang disebut **xenobiotik** (Yunani *xenos,* "asing"; *bios,* "kehidupan") yang meliputi bahan kimiawi toksik, mutagenik, dan karsinogenik (gambar 16 dan 17). Beberapa zat kimia ini ditemukan pada makanan manusia. Banyak xenobiotik bersifak toksik pada hepar (hepatotoksik). Hepar merupakan titik awal kontak untuk banyak xenobiotik yang ditelan, obat, dan alkohol, menjadikannya sangat rentan terhadap cedera yan diindukasi kimiawi. Toksisitas banyak zat kimia dihasilkan dari penyerapan melalui traktus gastrointestinal setelah ditelan mulut. Penyebab utama penarikan obat dari pemasaran adalah hepatotoksisitas. Suplemen makanan, contohnya, chaparral dan ma huang, berpotensi menjadi hepatotoksin. Rute umum lainnya mengenai paparan xenobiotik adalah

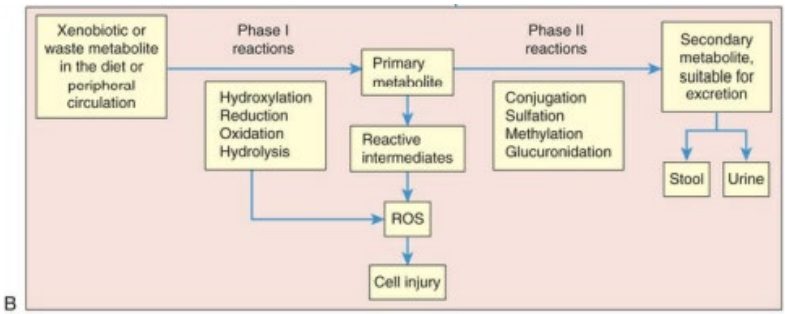
penyerapan melalui kulit dan inhalasi. Keparahan cedera hepar yang diinduksi zat kimia bervariasi dari cedera hepar minor menjadi gagal hepar, sirosis, dan kanker hepar.

Hepar sebagai tempat utama untuk metabolisme xenobiotik, disebut *biotransformasi,* mengubah xenobiotik lipofilik menjadi bentuk yang lebih hidrofilik untuk ekskresi yang efisien. Biotransformasi juga dapat memproduksi zat kimia perantara yang hidup singkat dan sangat reaktif serta tidak stabil yang dapat memicu efek yang lebih buruk. Perantara yang membahayakan ini disebut **toksikofor.** Perantara ini meliputi elektrofil, nukleofil, radikal bebas, dan reaktan aktif redoks. **Elektrofil** (pecinta elektron) adalah suatu atom atau molekul yang tertarik ke elektron dan menerima sepasang elektron untuk membuat ikatan kovalen. Proses ini menghasilkan sebagian atau sepenuhnya pusat bermuatan di molekul elektrofilik. **Nukleofil** adalah atom atau molekul yang mendonasikan sepasang elektron ke elektrofil untuk membuat ikatan kimia. Seluruh spesies kimiawi dengan pasangan bebas elektron dapat bertindak sebagai nukleofil. Nukleofil terikat kuat ke regio muatan positif di zat kimia lain dan bisa dioksidasi menjadi radikal bebas dan elektrofil. Pada umumnya, mayoritas spesies kimia *reaktif* adalah

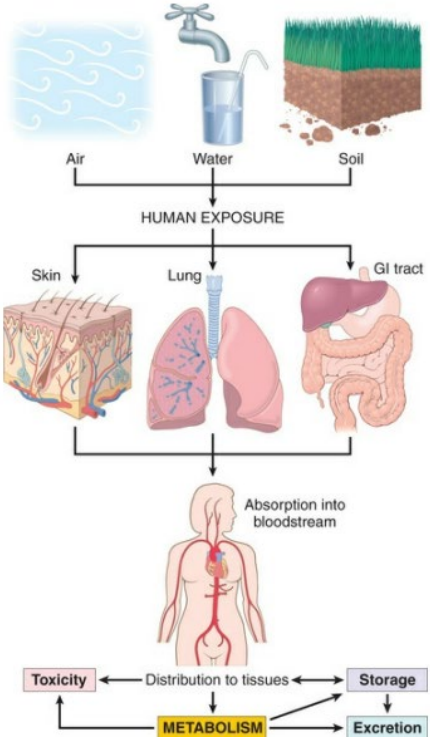
elektrofil karena pembentukan nukleofil jarang. Pembentukan spesies kimia reaktif yang berlebihan ini memicu kerusakan molekuler di sel hepar. Perantara reaktif ini dapat berinteraksi dengan makromolekul sel, seperti protein dan DNA, membentuk produk tambahan protein dan DNA, atau dapat bereaksi langsung dengan struktur sel yang menyebabkan kerusakan sel. Pembentukan zat tambahan dapat memicu kondisi lebih buruk termasuk gangguan fungsi protein, kelebihan pembentukan jaringan ikat fibrosa (fibrogenesis), dan aktivasi respon imun. Identitas protein yang dimodifikasi oleh xenobiotik dapat ditemukan dai sumber yang dikenal sebagai *database protein target metabolit reaktif*. Tubuh memilikidua sistem pertahanan utama untuk menetralkan efek ini: (1) detoksifikasi enzim termasuk enzim Fase 1, seperti sitokrom P-450 (CYP) oksidase, yang merupakan reaksi oksidase terpenting (lihat gambar 16, *B*). Enzim detoksifikasi Fase 1 lain meliputi mereka yang terlibat dalam reduksi dan hidrolisis. Pada detoksifikasi Fase 2, enzim konjugasi, seperti glutaion (GSH), mendetoks elektrofil reaktif dan memproduksi metabolit polar yang tidak bisa berdifusi melintasi membran. Kebanyakan enzim konjugasi berlokasi di sitosol. Detoksifikasi Fase 3 disebut *sistem transporter efluks* karena enzim membuang obat utama, metabolit,

dan xenobiotik dari sel. Hepar memiliki pasokan tertinggi untuk enzim biotransformasi dari seluruh organ, oleh karena itu, memiliki peran kunci untuk proteksi toksisitas kimia. Gambar 18 merupakan rangkuman cedera hepar yang diinduksi zat kimia.

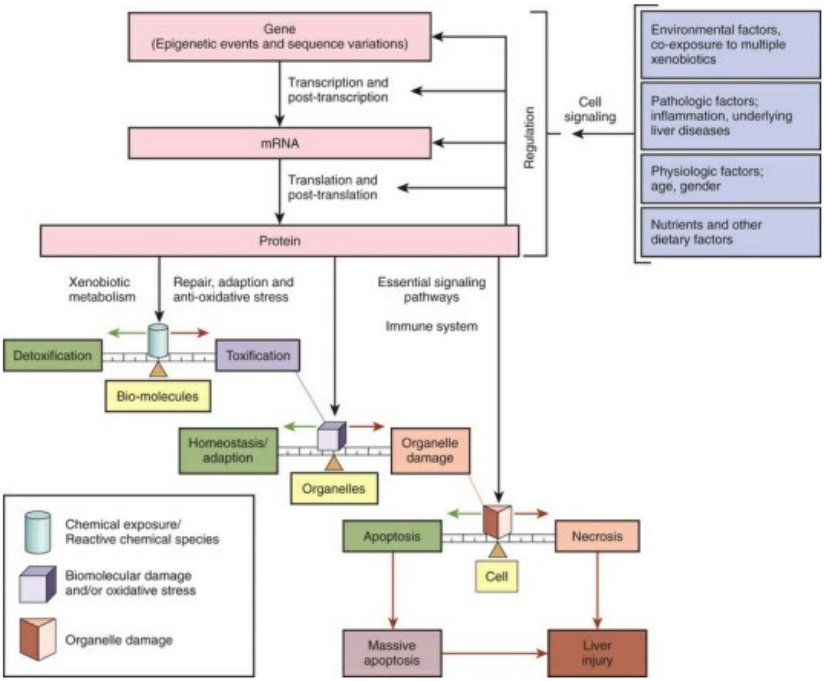




GAMBAR 16 Nasib Xenobiotik. A, Nasib xenobiotik dalam tubuh. B, Fase 1 dan 2 reaksi detoksifikasi



GAMBAR 17 Paparan manusia terhadap Polutan. Polutan yang terkandung di udara, air, dan tanah diserap melalui paru-paru, traktus gastrointestinal, dan kulit. Dalam tubuh, mereka bisa bertindak di sisi penyerapan namun umumnya ditransportasikan melalui aliran darah ke berbagai organ dimana mereka dapat disimpan atau dimetabolisme. Metabolisme xenobiotik bisa dihasilkan dari pembentukan senyawa larut air yang dieksresikan, atau metabolit toksik yang bisa dibuat dengan aktivasi agen.



GAMBAR 18 Cedera Hepar Kimiawi. Cedera hepar merupakan hasil dari faktor genetik, lingkungan, biologi, dan makanan. Zat kimia tertentu dapat membentuk metabolit toksik atau aktif kimiawi. Risiko cedera hepar juga dapat meningkat dengan peningkatan dosis toksikan. Induksi enzim xenobiotik dapat memicu perubahan

metabolisme zat kimia, dan obat dapat baik itu menghambat atau menginduksi enzim metabolisme obat. Perubahan ini dapat memicu toksisitas yang lebih besar. Dosis pada tempat kerja dikontrol oleh Fase 1 hingga 3 metabolit xenobiotik, dan enzim metabolisme dikode oleh sejumlah gen berbeda. Oleh karena itu, metabolisme dan toksisitas yang dihasilkan dapat bervariasi sangat besar antar individu. Tambahan juga, seluruh aspek metabolisme xenobiotik diregulasi oleh faktor transkripsi tertentu (mediator sel dari regulasi gen). Secara keseluruhan, perluasan dari kerusakan sel bergantung pada keseimbangan antara zat kimia reaktif dan respon protektif yang didapat saat stres oksidatif menurun, memperbaiki ulang kerusakan makromolekul, atau mempertahankan kesehatan sel dengan induksi apoptosis atau kematian sel. Hasil klinis yang signifikan dari cedera hepar yang diinduksi zat kimia terjadi dengan nekrosis dan respon imun. Ikatan kovalen dari metabolit reaktif dengan protein sel dapat memproduksi antigen baru (hapten) yang memulai produksi autoantibodi dan respon sel T sitotoksik. Nekrosis, bentuk kematian sel, dapat dihasilkan dari perluasan kerusakan ke membran plasma dengan peerubahan transpor ion, perubahan potensial membran, pembengkakan sel, dan bahkan disolusi. Bersamaan, patogenesis cedera hepar yang diinduksi zat kimia ditentukan oleh faktor genetik, lingkungan, kondisi patologis lain yang mendasar. Panah hijau merupakan jalur yang memicu pemulihan sel; panah merah mengindikasikan jalur kerusakan sel atau kematian; panah hitam adalah jalur yang mengarahkan kepada cedera hepar yang diinduksi zat kimia.

Cedera kimiawi dimulai dengan interaksi biokimia antara substansi racun dan membran sel plasma, yang akhirnya rusak, memicu peningkatan permeabilitas. Tidak semua mekanisme yang menyebabkan destruksi

membran yang diinduksi zat kimia diketahui; namun, dua mekanisme umum meliputi (1) *toksisitas langsung* oleh kombinasi antara komponen molekuler dari sel membran atau organel dan (2) *konversi menjadi perantara racun atau metabolit,* seperti radikal bebas reaktif dan peroksidasi membran lipid. Peroksidasi lipid adalah degradasi oksidatif lipid. Pada prose ini, radikal bebas "mencuri" elektron dari lipid di membran sel menghasilkan kerusakan sel.

Agen Kimiawi Termasuk Obat

Sejumlah agen kimiawi menyebabkan cedera sel. Beberapa meni, seperti asam arsenat dan sianida, dapat dengan cepat menghancurkan sel yang cukup untuk menyebbakan kematian individu. Paparan jangka panjang terhadap polutan udara, insektisid, dan herbisida dapat menyebabkan cedera sel (lihat gambar 17). Karbon monoksida, karbon tetraklorida, dan obat-obatan sosial, seperti alkohol, dapat mengubah fungsi sel dan struktur cedera sel dengan signifikan. Obat-obatan yang diresepkan dan dengan mudah didapatkan dapat menyebabkan cedera sel, kadangkala hingga kematian. Penyalahgunaan dan kecanduan opioid, seperti heroin, morfin, dan pereda nyeri yang diresepkan, merupakan masalah global serius yang

memengaruhi kesehatan, sosial, dan ekonomi di seluruh dunia. Diperkirakan antara 26,4 juta dan 36 juta orang kecanduan opioid di seluruh dunia. Pada 2012, diperkirakan sekitar 2.1 juta orang di US menderita kelainan obat-obatan yang berkaitan dengan peresepan pereda nyeri opioid, dan sekitar 467.000 kecanduan heroin. Penyebab keracunan pada anak adalah pengobatan. Asetaminofen (dikenal sebagai *parasetamol* diluar US), umumnya digunakan sebagia analgesik, merupakan satu dari penyebab umum keracunan di seluruh dunia. Obat yang menginduksi gagal hepar akut bertanggungjawab sekita 20% dari gagal hepar pada anak dan lebih tinggi persentasenya pada orang dewasa.

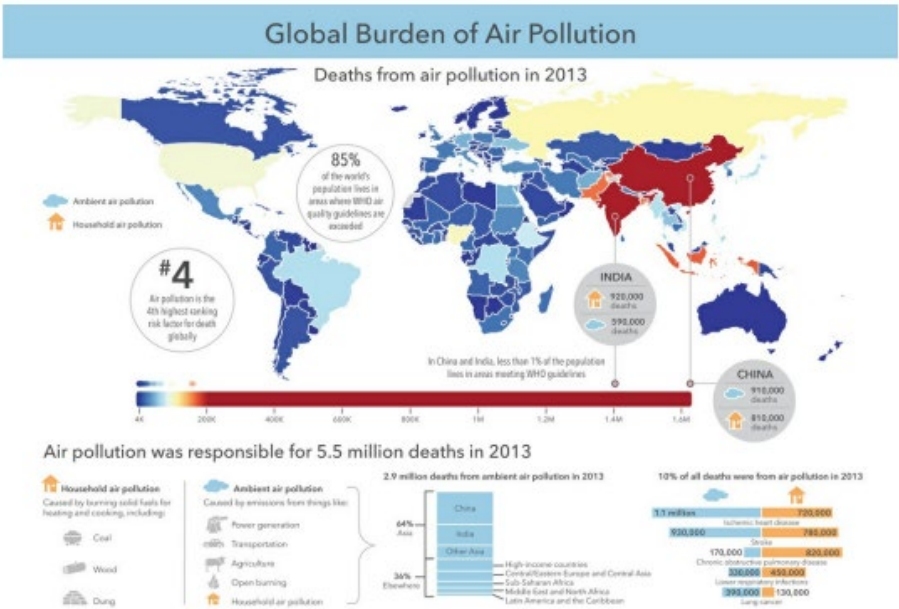
Penggunaan beberapa tanaman dan konsumsi buah-buahan yang berbeda bisa jadi memainkan peran dasar pada perawatan kesehatan manusia, dan investigasi sains yang sangat beragam telah mengindikasikan bahwa efek yang menguntungkan bisa dikaitkan dengan keberadaan senyawa kimia yang disebut *fitokimia.* Contoh produk alami yang sedang diinvestigasi meliputi beberapa buah-buahan (jeruk bali, cranberry, schisandra, dan anggur) dan tanaman (pear [nopal] dan buah kaktus pear, kamomil, silymarin, dan spirulina), resin (propolis), wortel, akar eleuthero (ginseng Siberian), akar jahe, daun ginkgo, biji anggur/kulit, akar

kudzu, biji susu thistle (silymarin), daun rosemary, dan turmeric. Keracunan mendadak atau bunuh diri karena agen kimiawi menyebabkan sejumlah kematian. Efek mencederakan dari beberapa agen ini—memicu, karbonmonoksida, etil alkohol, dan merkuri—memberikan contoh cedera sel yang umum terjadi.

Polusi Udara

Risiko kesehatan lingkungan terbesar di dunia adalah polusi udara. Polusi udara rumah tangga dan udara sekitar bertanggungjawab pada 5,5 juta kematian di seluruh dunia pada 2013 (gambar 19). Dari data WOHO, setiap tahunnya 4,3 juta kematian terjadi dari paparan polusi udara dalam ruangan dan 3,7 juta kematian dari polusi udara luar ruangan. **Polusi udara** adalah kontaminasi lingkungan dalam ruangan ataupun luar ruangan oleh zat kimia apapun, fisik, atau agen biologis yang memodifikasi karakteristik alami dari atmosfer. Polusi udara dalam ruangan (rumah tangga) terjadi ketika orang memasak, dan memanaskan rumah mereka menggunakan bahan bakar solid (contoh: kayu, arang, batubara, kotoran, limbah tanaman) pada pembakaran terbuka atau kompor tradisional. Kerja yang tidak efisien ini menghasilkan polusi udara rumah

tangga yang tinggi dengan partikel halus dan karbon monoksida. Pada rumah dengan ventilasi yang buruk, merokok di dalam dan sekitar rumah dapat sangat melebihi kadar yang dapat diterima oleh partikel halus. Paparan ini terutama tinggi untuk wanita dan anak muda.



GAMBAR 19 Kematian Global akibat Polusi Udara.

Dengan mengurangi kadar polusi udara, negara dapat menurunkan beban penyakit akibat stroke, sakit jantung, kankerparu, dan penyakit pernapasan kronik dan akut, termasuk asma. Sebagai penyebab utama

morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, beberapa penelitian telah menemukan bahwa partikulat jangka panjang yang mempermasalahkan paparan polusi udara berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular (CVD). Sekitar 88% kematian dini terjadi pada negara dengan pemasukan rendah dan menengah; jumlah terbesar terjadi di WHO Pasifik Barat dan Asia Tenggara. Mengurangi emisi luar ruangan dari batubara rumah tangga dan sistem energi biomassa, pembakaran buangan agrikultural, kebakaran hitan, dan aktivitas wanatani tertentu (contoh: produksi arang) dapat mengurangi polusi udara kunci di pedesaan dan pinggir kota di negara berkembang. Mengurangi polusi udara luar ruangan menurunkan emisi CO_2 dan polutan iklim jangka pendek, contohnya, partikel karbon hitam dan metan. Aktivitas ini akan berkontribusi pada mitigasi perubahan iklim.

Jenis variasi dari penelitian yang mendukung penemuan keuntungan kesehatan yang cepat dan berkelanjutan bisa datang dari peningkatan kualitas udara. The Environmental Protenction Agency (EPA) telah mengidentifikasi enam polutan berikut sebagai "kriteria" polutan udara: karbon monoksida, timah, nitrogen oksida, oksidan fotokimiawi, partikel ozon di

tanah yang dikenal sebagai *partikel,* dan sulfur oksida. Tabel 5 mengartikan masing-masing kriteria polutan.

TABEL 2.5
KRITERIA EPA UNTUK POLUTAN UDARA

POLUTAN	KRITERIA
Karbonmonoksida	Tidak berwarna, tidak berbau, gas yang dihasilkan dari proses pembakaran. Walaupun mayoritas emisi CO datang dari energi mobil, mereka yang (1) menghirup udara tercemar dari mesin bensin atau tungku dan peralatan rusak; (2) bekerja di tambang batubara, pemadam kebakaran, pengelasan, atau perbaikan mesin; dan (3) perokok, cerutu atau pipa berada dalam risiko untuk paparan CO. Pada risiko tertinggi untuk keracunan CO adalah bayi belum lahir, balita, dan orang dengan penyakit jantung kronik, penyakit respirasi, dan anemia. Bahaya dari CO adalah dari reduksi hantaran oksigen ke organ, seperti jantung dan otak, an pada kadar tinggi dapat menyebabkan kematian. CO dapat mengurangi kapasitas pembawa oksigen di darah. Beberapa menit CO mampu menghasilkan presentase signifikan karboksihemoglobin (ikatan CO dengan Hb [COHb]). Mekanisme lain bisa jadi gangguan proses oksidatif sel, ikatan mioglobin dengan sitokrom hepatik, dan peroksidasi lipid dari lipid di otak. Individu dengan beberapa jenis penyakit jantung berada dalam risiko tinggi

	efek dari CO dan dapat menyebabkan iskemia dan angina ketika beraktivitas dibawah stres yang meningkat.
Polusi partikel/partikulat (PM)	PM adalah campuran kompleks dari partikel sangat kecil dan droplet likuid yang masuk ke udara. Inhalasi partikel ini dapat menyerang jantung dan paru-paru dan menyebabkan pengaruh kesehatan serius. Partikel yang diameternya kurang dari 10 mm memainkan masalah kesehatan terbesar. Partikel halus (PM2.5) merupakan penyabab utama bahaya dan penurunan visbilitas. Kebanyakan partikel yang terbentuk di atmosfer sebagai hasil dari reaksi kimia dari tanaman, industri, dan kendaraan pribadi.
Ozon	Ozon di permukaan tanah tidak dikirimkan langsung ke udara namun dibuat oleh reaksi kimia antara oksida dan nitrogen (NOX) dan senyawa organik volatil (VOCs) akibat keberadaan cahaya matahari. Sumber utama NOX dan VOC adalah dari emisi fasilitas industri dan penggunaan listrik, kendaraan bermotor, uap bensin, dan pelarut kimia. Ozon yang terhirup dapat memicu efek kesehatan, terutama pada anak-anak, orang tua, dan orang dengan penyakit paru-paru, seperti asma. Ozon di permukaan tanah dapat memiliki efek berbahaya pada vegetasi dan ekosistem.
Sulfur dioksida (SO2)	SO2 merupakan kelompok gas yang disebut *sulfur dioksida* (Sox). Seluruh kelompok gas bersifat berbahaya namun paling penting adalah SO2. Paparan jangka pendek terhadap SO2 dapat menyebabkan disfungsi

	sistem pernapasan dan kesulitan bernapas. Anak-anak, orang tua, dan mereka yang menderita asma yang paling sensitif. Konsentrasi tinggi SO2 dapat memicu pada SOx yang dapat membentuk partikel kecil. Partikel ini dapat berkontribusi pada polusi PM, tanaman berbahaya, dan bisa penetrasi dalam ke paru-paru menyebabkan kekhawatiran kesehatan yang lebih berat.
Nitrogen dioksida (NO2)	NO2 adalah salah satu kelompok gas reaktif yang dikenal sebagai *nitrogen oksida* (NOX). Nox dibentuk dengan cepat dari emisi mobil, truk, dan bus, tanaman, dan peralatan off-road. Tambahan pada pembentukan ozon di permukaan tanah, NO2 terkait dengan beberapa efek buruk pernapasan, termasuk inflamasi jalan napas. NPX dapat bereaksi dengan amonia dan senyawa lain untuk membentuk partikel halus. Partikel ini dapat penetrasi dalam di paru-paru dan memperburuk penyakit traktus respiratoriu, seperti emfisema dan bronkitis, penyakit jantung yang berat, dan memicu rawat inat serta kematian dini. Mereka yang berada dalam risiko tinggi dari ozon adalah individu yang bekerja atau beraktivitas di luar ruangan.

Logam Berat sebagai Polutan Lingkungan

Logam berat umumnya berkaitan dengan efek membahayakan pada manusia termasuk timbal, merkuri, arsenik, dan kadmium. Pengamat sedang mempelajari keterlibatan logam pada mekanisme

perbaikan DNA, fungsi supresi tumor, dan gangguan pada jalur transduksi sinyal.

Timbal

Timbal (Pb) merupakan logam berat beracun ubikuitos pada rumah tua (dibangun sebelum 1978), lingkungan, dan tempat kerja. Timbal bisa jadi ditemukan dama konsentrasi berbahaya di makanan, air, dan udara dan ini merupakan satu dari paparan berlebihan paling umum yang ditemukan di industri. Meskipun ada upaya mengurangi paparan melalui regulasi pemerintah, paparan timbal masih bertahan di rumah, lingkungan, dan tempat kerja bagi banyak orang, dan memicu toksisitas masih merupakan bahaya utama bagi anak-anak.

Apa yang Baru?

Pembaruan CDC: Pencegahan Primer dari Paparan Timbal pada Anak-anak

Pada 2012, CDC memperbarui rekomendasi pada kadar timbal di darah anak-anak. Pertukaran adalah untuk fokus pada pencegahan primer dari paparan timbal untuk mengurangi atau mengeliminasi seumber beracun dan berbahaya pada lingkungan anak-anak. Sedikitnya 4 juta rumah tangga memiliki anak-anak

yang tinggal dengan mereka dimana mereka mungkin terpapar kadar timbal yang tinggi. Para ahli saat ini menggunakan level referensi dari 5 mikrogram per desiliter untuk identifikasi anak-anak dengan kadar timbal dalam darah yang santa tinggi dibandingkan kadar anak-anak kebanyakan. (Kadar baru ini berdasarkan pada populasi anak-anak usia 105 tahun di US dengan persentil tertinggi [2,5% anak-anak] ketika dicek untuk timbal). CDC akan memperbarui nilai referensi setiap 4 tahun menggunakan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) terbaru berdasarkan presentase distribusi timbah dalah 97,5 pada anak-anak.

Yang masih sama adalah rekomendasi ketika pengobatan medis disarankan pada anak-anak dengan kadar timbal darah tinggi. Terapi kelasi direkomendasikan ketika anak memiliki tes timbal darh lebih dari atau sama dengan 45 mikrogram/dL. Walaupun Pb dihilangkan dari cat di US pada 1978, banyak rumah di US masih mengandung cat bertimbal, dan cat yang terkelupas merupakan sumber utama paparan pada anak-anak. Cat yang terkelupas dapat disintegrasi dari permukaan kasar untuk membentuk debu Pb. Sumber kontaminasi Pb lain adalah debu Pb yang tersebar sepanjang jalan dari emisi gas Pb

sebelumnya. Ketika Pb dihilangkan dari gas, kadar timbal darah (BLLs) turun signifikan. Emisi sebelumnya dari bahan bakar timbal menghasilkan sebaran luas dari sebu timbal di lingkungan. timbal partikulat (2 hingga 10 mikrometer) tidak terurai dan bertahan di lingkungan, menjadikannya sumber yang dikenali dari paparan manusia. Sumber udara lainnya meliputi mesin peleburan dan pesawat dengan mesin piston. Meminum air yang terpapar Pb terjadi dari peralatan usang, pipa tanpa kontrol korosi, dan pateri. Karena air bersih tidak termasuk subjek regulasi EPA, ia mungkin tidak dicek untuk Pb. Walaupun rata-rata kadar Pb di darah pada anak-anak di US menurun sejak 1970an, ada populasi berisiko dengan kadar BLLs lebih tinggi dari rata-rata. anak-anak yang tinggal di bawah garis kemiskinan di rumah tua berada dalam risiko terbesar. Penting juga, CDC melaporkan "tidak ada kadar timbal darah yang aman pada anak-anak yang telah teridentifikasi". Jutaan anak-anak terpapar timbal di rumah mereka, meningkatkan risiko kerusakan otak dan sistem saraf pusat, hambatan pertumbuhan dan perkembangan, masalah pembelajaran dan tingkah laku (contoh: penuruan IO, kelainan pemusatan perhatian/ hiperaktivitas [ADHD], kenakalan remaja, dan perilaku

kriminal), dan masalah bicara dan pendengaran. Sumber utama Pb diliput dalam Tabel 6.

TABEL 6
SUMBER UTAMA TIMBAL

PAPARAN	SUMBER
Lingkungan	Cat timbal, tanah, atau debu sekitar jalanan atau rumah dengan cat timbal; kaca dinding; material timbal (dari pipa atau pateri); tembikar dan keramik; lilin inti timah; gas timbal; air (pipa)
Pekerjaan	Penambangan dan pemurnian timbah, pipa ledeng dan pemasangan pipa, perbaikan otomatis, pembuatan kaca, pembuatan dan daur ulang baterai, percetakan, pekerjaan konstruksi, pabrik plastik, petugas pom bensin, petugas pemadam kebakaran
Hobi	Pembuatan tembikar, latihan menembak jarak jauh, pateri timbal, persiapan alat pancing, pembuatan kaca patri, mengecat mobil atau perbaikan kapal
Lain-lain	Mengendus bensin, perhiasan kostum, kosmetik, produk terkontaminasi herbal

Paparan timbal juga masih menjadi perhatian penting publik di seluruh dunia. Permasalahannya adalah paparan timbal terhadap janin selama kehamilan karena perkembangan sistem saraf sangat rentan. Dibandingkan orang dewasa, perkembangan janin dan anak muda menyerap timbal dengan mudah; semakin tinggi penyerapan usus dan lebih permeabel sawar darah otak dari anak-anak menciptakan kerentanan tinggi terhadap kerusakan otak. Paparan kerja

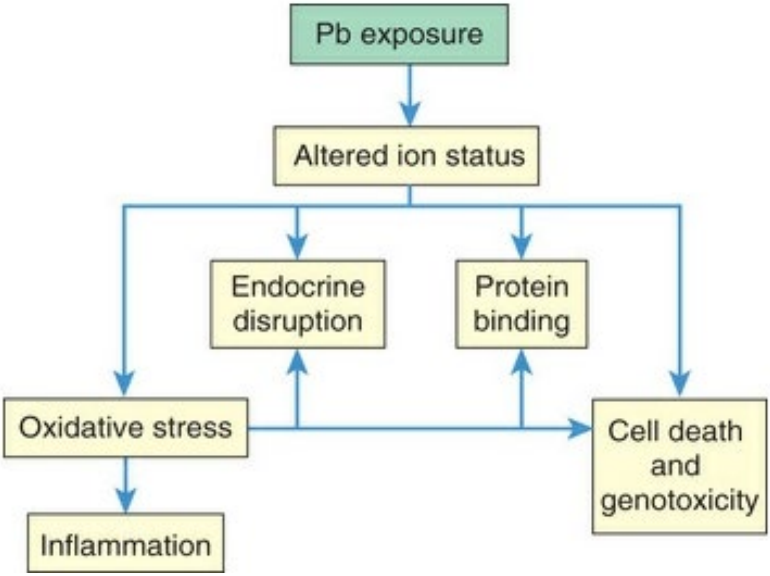
merupakan penyebab umum keracunan timbal orang dewasa. hampir 95% dari kenaikan BLLs yang dilaporkan pada orang dewasa di US berkaitan dengan kerja. Industri dengan jumlah pekerja terpapar timbal tertinggi adalah pabrik baterai, pertambahan timbal dan zink, amunisi, dan konstruksi dan manufaktur. Paparan bukan akibat pekerjaan yang paling sering adalah latihan tembak, pembangunan gedung, renovasi, pengecatan, ada peluru di tubh (luka tembak, terutama peluru di persendian), dan pengecoran timah.

Sistem organ yang paling dipengaruhi oleh timbal meliputi sistem saraf, hematopoietik, reproduksi, gastrointestinal, kardiovaskular, dan muskuloskeletal begitu pula ginjal. Paparan terjadi melalui inhalasi, ingesti, dan jarang sekali kontak kulit. Timbal diserap melalui kontak langsung dengan mulut, hidung, dan mata (contoh: membran mukosa); dan melalui luka di kulit. Timbal tetraetil, masih digunakan pada bahan bakar penerbangan, dapat melintasi kulit; namun timbal inorganik, ditemukan di kebanyakan sumber cat, makanan, dan produk yang dikonsumsi, sedikit diserap melalui kulit. Penyerapan timbal inorganik utamanya dari ingesti dan inhalasi. Kebanyakan timbal yang diserap (80 hingga 85%) tergabung di tulang dan gigi dimana mereka berkompetisi dengan kalsium; waktu

paruh tulang adalah 20 hingga 30 tahun. Timbal dapat berpindah dari tulang ke aliran darah bertahun-tahun setelah paparan awal. Anak-anak menyimpan sekitar 70% timbal yang diserap di tulang dan gigi; kemudian, jaringan lain anak-anak lebih dipengaruhi dibandingkan orang dewasa. timbal dapat diperkenalkan ulang berkelanjutkan ke darah dari remodeling tulang. Jaringan lain tidak dapat menyimpan timbal, termasuk otak, limpa, ginjal, hepar, dan paru-paru; namun, tidak semua kadarnya ditemukan di darah, tulang, dan gigi.

Patofisiologi

Efek patogenik dari timbal bersifat multifaktorial dan kompleks. Kunci akhir yang mendasari efek paparan timbal pada manusia adalah perubahan status ion sel (gangguan kation divalen, perubahan mekanisme transpor ion, dan gangguan fungsi protein dari pertukaran kofaktor enzim logam) (gambar 20).



GAMBAR 20 Patofisiologi Kunci dari Paparan Timbal. Lihat teks untuk diskusi perjalanan ini dan efek kesehatannya.

Gangguan status ion yang penting adalah keseimbangan kalsium. Ca++ adalah pembawa sinyal sel yang krusial dan meregulasi fungsi sel kritis. Paparan Pb merubah konsentrasi intrasel dari Ca++ pada banyak jenis sel, termasuk tulang, otak, dan sel darah merah dan putih. Perubahan konsentrasi Ca++ intraseluler mungkin dari perubahan mekanisme transpor ion dan, yang penting, inhibisi protein transpor seperti Na+-K+ ATPase dan kanal Ca++. Pb mengganggu protein ini dengan pergantuan atau kompetisi dengan kofaktor

logam normal (contoh: timbal berikatan dengan protein teraktivasi oleh kalsium dengan afinitas lebih tinggi dari kalsium) atau melalui protein penting di pensinyalan sel bergantung Ca++ (protein kinase C atau kalmodulin). Pb mengganggu logam divalen lain, termasuk zink dan magnesium, memicu perubahan fungsi neurotransmitter, menghambat sintesis heme, dan, dari fungsi mitokondria yang terganggu, menurunkan energi sel. Timbal berisfat toksik pada beberapa sistem enzim. Pb menyebabkan perubahan konformasi abnormal pada struktur protein menghasilkan perubahan fungsi protein. Antagonisem dari fungsi ion logam normal oleh Pb memicu stres oksidati. Pb yang menginduksi stres oksidatif mungkin merupakan hasil dari proses perjalan panjang. Stres oksidatif yang diinduksi Pb dihasilkan dari ikatan ke dan selanjutnya inhibisi fungsi delta aminolevulinic acid dedydratase (ALAD) karena kompetisi Pb dengan zink normal memicu akumulasi delta ALA di darah dan urin. Dengan akumulasi delta ALA, ia menjalani perubahan konformasi protein dan autooksidasi hasil dari pembentukan ROS. Sumber lain stres oksidatif yang diinduksi Pb adalah oksidasi membran lipid, oksidasi NADPH, dan pemecahan antioksidan. Baik itu abnormalitas dari status ion sel dan stres oksidatif dapat menghasilkan perubahan

inflamasi, ganggaun endokrin, kematian sel (apoptosis), ikatan protein, dan genotoksisitas. *Kunci* kejadian ini dari paparan Pb memengaruhi sistem saraf, sistem imun, dan sistem reproduksi dan memiliki efek terhadap perkembangan, contohnya, hambatan onset pubertas, seperti kanker. Hubungan biasa ditentukan untuk Pb dan efek kardiovaskular dan hubungan antara Pb dan disfungsi ginjal.

Manifestasi Klinis

Timbal memengaruhi seluruh sistem tubuh dan terutama sistem saraf, kardiovaskular, reproduksi, endokrin, muskuloskeletal, dan imun, seperti juga ginjal dan gigi. National Toxicology Progam (NTP) baru-baru ini telah membuktikan *NTP Monograph: Health Effects of Low-Level Lead.*

Evaluasi, Prevensi, dan Tatalaksana

Diagnosis meliputi riwayat penyakit an tanda klinis dan penentuan rute paparan. Metode utama dari evaluasi adalah analisis laboratorium dari BLL. Berdasarkan CDC, para ahli sekarang menggunakan level 5 mikrogram/dL untuk mengidentifikasi anak-anak dengan kadar timbal darah yang cukup tinggi dibandingkan kadar anak-anak umumnya.

Strategi yang paling penting untuk menurunkan paparan timbal adalah pencegahan. Metode pencegahan meliputi pencegahan individu dan keluarga, pencegahan medis, dan kesehatan publik. Ada kebutuhan mendesak untuk fokus pada strategi pencegaha, terutama untuk perkembangan janin dan anak. Kunci untuk pencegahan orang dewasa adalah pencegahan paparan di tempat kerja dan rumah. Metode utama pengobatan adalah pembuangan sumber paparan dan, untuk mereka dengan kadar darah tinggi, terapi kelasi. Tambahan juga, pengobatan bisa meliputi koreksi defisiensi besi, kalsium, dan zink; irigasi usus; menghapus strategi peluru atau pecahannya; dan pemberian pengobatan untuk mengontrol kejang.

Kadmium dan Arsenik

Tabel 7 merangkum efek toksik dari kadmium dan arsenik

TABEL 7

RINGKASAN EFEK TOKSIK KADMIUM DAN ARSENIK

LOGAM	KONSEP KUNCI
Arsenik	Garam arsenik adalah pilihan racun selama Renaisance di Italia
	Keracunan yang disengaja oleh arsenik jarang saat ini; namun, paparannya penting menjadi perhatian kesehatan di banyak tempat di dunia
	Arsenik ditemukan alami di tanah dan air dan digunakan dalam produk (dari kayu, herbisida, produk agrikultural)

	Dapat dilepaskan dari tambang dan industri peleburan dan bisa ada di pengobatan herbal Cina dan India
	Arsenik inorganik bisa ada di air tanah dengan konsentrasi besar ditemukan di Bangladesh, Chile, dan Cina
	Kebanyakan bentuk toksik adalah senyawa trivalen dari arsenik trioksida, sodium arsenit, dan arsenik triklorida
	Arsenik trioksida digunakan sebagai terapi untuk leukemia promielositik akut; ingesti arsenik dalam jumlah besar menyebabkan toksisitas gastrointestinal, kardiovaskular, dan CNS yang sering fatal
	Efek ini sebagian terkait dengan pergantian fosfat di ATP dan gangguan fosforilasi oksidatif mitokondria dan fungsi beberapa protein
	Paparan kronik menyebabkan lesi kulit (hiperpigmentasi, hiperkeratosis) dan perkembangan kanker (paru, kandung kemih, kulit)
	Mekanisme karsinogenesis arsenik belum sepenuhnya diartikan
	Arsenik ada di minuman yang telah berkoeralsi dengan penyakit pernapasan tidak ganas
Kadmium	Dibandingkan logam lain yang didiskusikan, kadmium lebih merupakan masalah modern
	Polusi lingkungan dan tempat kerja berasal dari tambang, pembuatan piring, dan produksi baterai nikel-kadmium, yang sering kali terbuang di sampah rumah tangga
	Makanan adalah sumber penting kadmium karena kadmium dapat mengontaminasi tanah dan tumbuhan langsung atau dari alat saring dan air irigasi
	Mekanisme paling mungkin dari toksisitas adalah pembentukan ROS
	Efek toksik utama dari kelebihan kadmium adalah penyakit paru obstruktif dan kerusakan tubular ginjal
	Ia juga mampu menyebabkan abnormalitas skeletal terkait kehilangan kadmium

	Di Jepang, air mengandung kadmium digunakan untuk irigasi sawah yang menyebabkan penyakit pasca menopause wanita yang dikenal sebagai "Itai-itai" (ouch-ouch), yang merupakan kombinasi dari osteoporosis dan osteomalasia terkait penyakit ginjal
	Kadmium berkaitan dengan risiko tinggi kanker paru di populasi yang tinggal dekat dengan peleburan zink

Merkuri

Merkuri (quicksilver) adalah logam berat, putih keperakan yang berbentuk cair di suhu ruangan dan mudah menguap. Merkuri adalah ancaman global pada manusia dan kesehatan lingkungan. di alam, merkuri ditemukan dalam bentuk cinnabar, mineral merah dalam di masa lalu sebagai suatu pigmen. Simpanan cinnabar telah ditambang berabad-abad. Merkuri juga tersimpan dalam simpanan logam lain, seperti timbal dan zink, dan ditemukan dalam jumlah kecil di batu yang berbeda termasuk batubara dan batu kapur dimana tidak ada cinnabar. Merkuri dapat dilepaskan ke udara, air, dan tanah melalui proses industrial termasuk tambang, logam, dan produksi semen, ekstrasi bahan bakar, dan pembakaran bahan bakar fosil. Penyebab dari aktivitas manusia, disebut **antropogenik,** bertanggungjawab untuk sekitar 30% emisi tahunan dari merkuri ke udara, 10% lainnya dari sumber geologis

alami, dan sisa (60%) dari emisi ulang atau pelepasan merkuri dini yang telah meningkat selama dekade dan abat di permukaan tanah dan air. Sumbe utama emisi merkuri antropogenik ke udara adalha artisanal dan tambang emas skala kecil 9ASGM) dan pembakaran batubara. Sumber utama selanjutnya adalah produksi logam besi dan non besi dan produksi semen. Penting juga, pengamat melaporkan bahwa emisi dari sektor industri telah meningkat sejak 2005. Jenis pelepasan akuatik dari merkuri termasuk bagian industri (tanaman, pabrik), tambang emas, TPA, dan lokasi pembuangan sampah.Tambang ASGM bersifat signifikan untuk pelepasan akuatik. Diperkirakan lebihd ari 90% merkuri di peternakan hewan dari emisi antropogenik. Perubahan iklim, dengan pencairan area yan sangat besar lahan beku, dapat melepaskan bahkan simpanan jangka panjang merkuri lebih lagi dan bahan organik ke danau, sungai, dan lautan.

Merkuri masih sering ditemukan di kehidupan sehari-hari. Barang habis pakai yang digunakan di seluruh dunia mengandung merkuri, termasuk peralatan listrik dan elektronik, sakelar (termasuk termostat) dan sambungan, pengukuran dan pengontrolan peralatan, bola lampu fluoresein, baterai, maskara, krim pencerah kulit dan kosmetik lain, dan

amalgam gigi. Merkuri ditemukan di produk makanan yang mengandung ikan, mamalia darat, dan produk lain, seperti nasi. Masih sering digunakan secara luas juga di peralatan kesehatan, yang banyak digunakan untuk mengukur tekanan darah serta termometer, walaupun penggunaannya menurun. Ada bahan pengganti merkuri yang aman dan lebih efektif untuk penerapan kesehatan dan farmasi; tujuan akhir sudah diatur untuk menghentikan penggunaan peralatan yang mengandung merkuri bersamaan. Sejak 2001, tidak ada vaksin yang mengandung **thimerosal** (suatu pengawet dalam dosis vial ganda dari vaksin yang mengandung merkuri etil) kecuali vaksin influenzia inaktif.

Ada tiga bentuk merkuri: merkuri metalik (merkuri elemental), merkuri inorganik (kebanyakan merkuri klorida), dan merkuri organik. Sumber utama merkuri adalah ikan yang terkontaminasi (kebanyakan metil merkuri). Merkuri inorganik diubah menjadimerkuri organik, seperti metil merkuri, oleh bakteri. Metil merkuri memasuki rantai makanan dan, pada ikan karnivora (terutama ikan todak dan paus), bisa dikonsentrasikan menjadi kadar selangit lebih tinggi dari air sekitar. Paparan akut dari pelepasan metil merkuri dari sumber industri menyebabkan bencana di Minamata Bay dan Sungai Agano di Jepang dan memicu

mortalitas dan morbiditas secara luas. Dikenal sebagai *Penyakit Minamata,* kelainannya meliputi ketulian, kebutaan, disabilitas intelektual, cerebral palsy, dan defek sistem saraf pusat pada anak-anak yang terpapar dalam janin. Untuk mekanisme yang tidak jelas ini, perkembangan otak sangat sensitif terhadap metil merkuri. Merkuri ditemukan di spesies ikan, termasuk tuna, kerapu, ikan bass, marlin, ikan pecak, ikan ubin, ikat todak, paus, dan raja makerel. FDA telah merekomendasikan bahwa wanita yang berencana hamil, wanita hamil, ibu menyusui, dan anak muda sebaiknya menghindari memakan ikan dengan kandungan merkuri tinggi (>1 bagian per juta [ppm], seperti paus, ikan todak, ikan ubin, dan raja makerel. Ikan yang memiliki merkuri lebih rendah termasuk udang, tuna kalengan, salmon, pollock, dan catfish. Seperti Pb, merkuri berikatan dengan kelompok sulfihidril afinitas tinggi di beberapa protein, memicu kerusakan jaringan di SSP dan ginjal. Solubilitas lipid dari metil merkuri dan merkuri metalik meningkatkan akumulasi mereka di otak, mengubah fungsi neuromotor, kognitif, dan perilaku. Suatu antioksidan, glutation intrasel bertindak sebagai donor sulfihidril, merupakan mekanisme perlindungan utama dari kerusakan SSP dan ginjal yang diinduksi merkuri.

Etanol

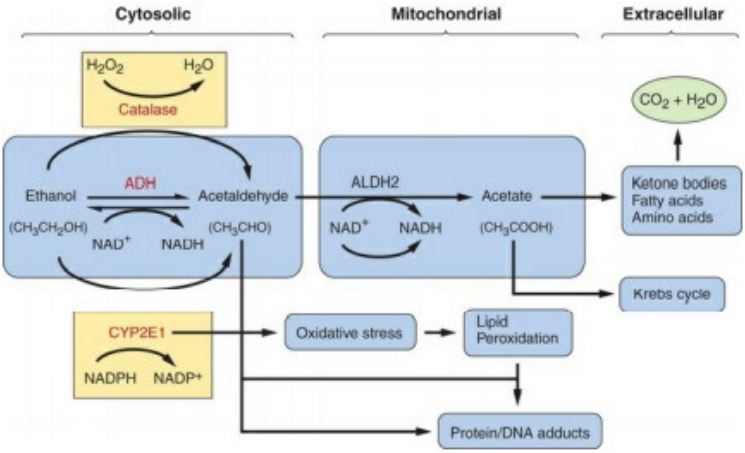
Alkohol (etanol) merupakan obat pengubah mood nomor satu yang digunakan di US. Diperkirakan adalah lebih dari 10 juta pecandu alkohol kronik di US. Alkohol berkontribusi terhadap lebih dari 100.000 kematian setiap tahunnya dengan 50% dari kematian ini akibat kecelakaan kendaraan saat mabuk, pembunuhan terkait alkohol, dan bunuh diri. Konsentrasi alkohol 80 mg/dL di darah merpakan pengertian sah dari mabuk saat berkendara di US. Kada alkohol ini pada orang umumnya bisa dicapai setelah konsumsi 3 gelas (12 ons bir, 15 ons anggur, dan 4 hingga 5 on minuman keras distilasi). Efek alkohol bervariasi tergantung usia, jenis kelamin, dan persentase lemak tubuh; rasio metabolisme memengaruhi kadar alkohol di darah. Penting juga, masalah terkait alkohol termasuk kekerasan di rumah dan disabilitas di tempat kerja. Karena alkohol tidak hanya obat psikoaktif namun juga makanan, dipertimbangkan sebagai bagian dari asupan makanan dasar di banyak masyarakat.

Asupan alkohol yang besar memiliki efek buruk pada status nutrisi. Hepar dan kelainan nutrisi merupakan konsekuensi serius dari kecanduan alkohol. Defisiensi nutrisi utama termasuk magnesium, vitamin B6, tiamin, dan fosfor. Asupan alkohol kronik dan defisiensi vitamin

bisa memengaruhi otak dan saraf tepi engan buruk (contoh: ensefalopati Ernicke, neuropati perifer, psikosis Korsakoff). Defisiensi asam folat merupakan masalah umum di populasi kecanduan alkohol kronik. Etanol merubah keseimbangan asam folat dengan menurunkan penyeparan folat di usus, meningkatkan retensi folat di hepar, dan meningkatkan kehilangan folat melalui urin dan ekskresi feses. Defisiensi asam folat menjadi serius pada wanita hamil yang mengonsumsi alkohol dan bisa jadi berkontribusi pada sindrom fetal alkohol.

Banyak dari alkohol di darah dimetabolisme menjadi *asetaldehid* di hepar dengan sistme 3 enzim: alkohol dehidgrogenase (ADH), sistem oksididasi etanol mikrosomal (MEOS; CYP2E1), dan katalase (gambar 21). Jalur utama meliputi ADH, suatu enzim berlokasi di sitosol hepatosit. MEOS bergantung pada sitokrom P-450 (CYP2E1), suatu enzim yang diperlukan untuk oksidasi sel. Aktivasi CYP2E1 membutuhkan konsentrasi tinggi etanol dan kemudian diperkirakan penting dalam percepatan metabolisme etanol (contoh: toleransi) tercatat pada orang dengan alkoholisme kronik. Asetaldehid memliki banyak efek toksik pada jaringan dan bertanggungjawab pada beberapa efek akut dari alkohol dan perkembangan kanker mulut. Studi baru-baru ini menunjukkan kanker kepala dan leher

bisa jadi dipengaruhi oleh gen metabolisme alkohol *(ADH1B* dan A*LDH2)* dan kebersihan oral. Polimorfisme pada ADH1B dan ALDH2 memliki efek tidak langsung signifikan pada risiko karsinoma hepatoseluler.



GAMBAR 21 Metabolisme Etanol. Etanol dimetabolisme menjadi asetaldehid melalui enzim sitosolik akohol dehidrogenase (ADH), enzim mikrosomal sitokrom P-450 (CYP2E1), dan enzim katalase peroksismal. Reaksi enzim ADH merpuakan jalur metabolik etanol yang utama melibatkan pembawa intermediet elektron, yang disebut nikotinamida adenin dinukleotida (NAD+), yang terurai oleh dua elektron dari NADH. Asetaldehid dimetabolisme terutama oleh aldehid dehidrogenase 2 (ALDH2) di mitokondria menjadi asetat dan NADH sebelum masuk dalam sirkulasi sistemik.

Setelah ditelan, alkohol diserap, tidak berubah, ke dalam abdomen dan usus halus dari mana ia

ditransportasikan ke hepar. Makanan berlemak dan susu memperlambat penyerapannya. Alkohol kemudian didistribusikan ke seluruh jaringan dan cairan di tubuh dalam proporsi langsung ke konsentrasi darah. Individu berbeda dalam kemampuan memetabolisme alkohol. Efek mayor dari alkoholisme akut melibatkan sistem saraf pusat (CNS; lihat dibawah). Perbedaan genetik dalam metabolisme alkohol di hepar, meliputi aldehid dehidrogenase, telah diidentifikasi. Orang dengan alkoholisme kronik mengembangkan kadar toleransi tertentu karena induksi enzim, memicu peningkatan rasio metabolisme (contoh: P-450).

Beberapa studi telah memvalidasi hubungan kebalikan yang disebut *j-* atau *u-shaped* antara alkohol dan mortalitas kardiovaskular, seperti dari infark miokardial dan stroke iskemik. Studi ini telah menemukan bahwa peminum sedikit hingga sedang (yang tidak makan berlebihan) cenderung memiliki mortalitas lebih rendah dibandingkan bukan peminum, dan peminum berat memiliki mortalitas lebih tinggi. Untuk wanita dan pria, peminum pemula dan peminum berat yan sudah biasa memiliki mortalitas lebih tinggi. Peminum sedikit hingga sedang di US bisa jadi sudah berkurang mortalitasnya, namun ini bisa jadi diikuti oleh perawatan medis dan hubungan sosial, terutama

antara wanita. Hubungan ini membutuhkan penelitian lebih lanjut. Mekanisme yang diperkirakan untk kardioproteksi untuk peminum sedikit hingga sedang meliputi peningkatan kadar kolesterol-lipoprotein densitas tinggi (HDL-C; studi acak baru-baru ini dan kegagalan HDL-C untuk memodifikasi penyakit kardiovaskular menjadi kontroversial), penurunan kadar lipoprotein densitas rendah (LDL), pencegah pembentukan gumpalan, peningkatan vasodilatasi pembuluh darah koroner, peningkatan aliran darah koroner, penurunan inflamasi koroner, penurunan aterosklerosis, batasan dalam cedera iskemia reperfusi (cedera I/R), dan penurunan patologi pembuluh darah diabetes. American Heart Association merekomendasikan tidak lebih dari 2 kali minum per hari untuk pria dan satu kali minum per hari untuk wanita (12 oz bir, 4 oz anggur, 1.5 oz dari 80-proof spirits, atau 1 ox dari 100-proof spirits).

Alkoholisme akut (mabuk) memengaruhi CNS (Kotak 2). Intoksikasi alkohol menyebabkan depresi CNS. Bergantung pada jumlah yang dikonsumsi, depresi berkaitan dengan sedasi, rasa kantuk, kehilangan koordinasi motorik, delirium, perubahan perilaku, dan kehilangan kesadaran. Jumlah toksisk (300 – 400 mg/dL) menghasilkan koma yang mematikan atau

kemungkinan gagal napas karena depresi medula pusat. Penelitian sedang dalam perjalanan untuk menentukan perluasan hubungan antara kadar alkohol dan mendengkur dan hambatan apnea saat tidur (kehilangan napas). Alkoholisme akut bisa jadi menginduksi perubahan hepatik dan gaster yang reversibel. Asetaldehid memiliki banyak efek toksik dari oksidasi alkohol, termasuk efek akut dari alkohol dan perkembangan kanker mulut.

Kotak 2

Alkohol: Beban Global, Onset Remaja, Kronik atau Pesta Minuman Keras

Alkohol dikonsumsi luas di seluruh dunia, dan di US 50% populasi orang dewasa (18 tahun keatas) mengonsumsi alkohol rutin. Alkohol berlanjut menjadi pilihan obat antara muda-mudi dan dewasa muda dengna 1/3 dari siswa kelas 12 dan 40% dari mahasiswa melaporkan "pesta minuman keras" (empat standar minum alkohol di satu kondisi pada perempuan dan lima pada laki-laki). Kecanduan alkohol merupakan pemicu penyebab morbiditas dan mortalitas hepar. Pesta minuman keras menyebabkan penyakit hepar alkoholik (ALD) dengan spektrum dari steatosis hepatik (perubahan lemak) hingga steatohepatitis (perubahan lemak dan inflamasi) dan sirosis. Perubahan ini akhirnya dapat memicu karsinoma hepatoseluler. Patogenesis ALD tidak sepenuhnya

berkarakter, dan studi baru-baru ini menunjukkan peran utama keterlibatan mitokondria. Studi pada hewan telah menunjukkan bahwa alkohol menyebabkan kerusakan DNA mitokondria, akumulasi lipid, dan stres oksidatif. Memahami peran dari mitokondria dapat membantu identifikasi target terapeutik.

Investigasi perilaku minum pada remaja, terutama pesta minuman keras, menyediakan bukti perubahan neurokognitif, termasuk perubahan substansi abu dan putih. Studi ini menguji perilaku berisiko yang mulai saat remaja dan bertepatan dengan perubahan perkembangan neuro yang rentan dan signifikan.

Alkoholisme kronik menyebabkan perubahan struktural di semua organ tertentu dan jaringan tubuh karena kebanyakan jaringan mengandung enzim yang mampu oksidasi etanol atau metabolisme nonoksidatif. Aktivitas paling signifikan terjadi di hepar, dan alkohol merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas terkait hepar. Perubahan hepatik diinisiasi oleh asetaldehid termasuk inflamasi, deposisi lemak, pembesaran hepar, gangguan transpor protein mikrotubular dan sekresinya, peningkatan air intrasel, penurunan oksidasi asam lemak di mitokondria, peningkatan rigiditas membran, dan perkembangan nekrosis hepar akut. Konsumsi alkohol kronik atau

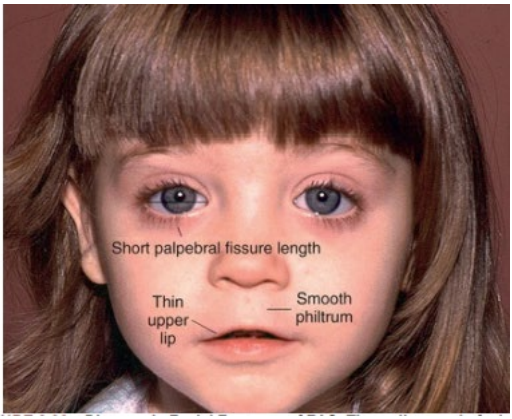
binge menyebabkan penyakit hepar alkoholik (ALD) dengan rentang dari perubahan asam lemak sederhana di hepar (steatosis), menjadi steatohepatitis (lemak dengan inflamasi), menjadi sirosis. Sirosis berkaitan dengan hipertensi portal dan peningkatan risiko untuk karsinoma hepatoseluerl. Hipotesis lebih baru untuk perkembangan ALD adalah disfungsi jaringan adiposa, termasuk kematian sel, inflamasi, dan resistensi insulin. Inflamasi memainkan peran krusial dalam ALD, dan etanol terlibat dalam onset variasi defek imun, termasuk produksi sitokin yang terlibat dalam respon inflamasi. Oksigen dan nitrogen reaktif (ROS/RNS) dan jalur pensinyalan redoks yang tidak teregulasi berkaitan dengan konsumsi alkohol dan menyediakan pandangan terhadap dasar molekuler disfungsi sel hepatik, destruksi, dan jaringan yang diperbarui atua fibrosis. Alkohol dapat mengindunsi variasi epigenetik dalam jalur perkembangan dari banyak jenis sel imun yang mempromosikan peningkatan inflamasi. Alkoholisme kronik adalah risiko terbesar untuk kanker kavitas oral, laring, dan esofagus. Risiko ini bahkan lebih besar dengan kondisi perokok saat ini atau penggunaan tembakau tanpa asap. Alkoholisme kronik dapat memicu perdarahan masif dari gastritis, ulkus gaster, dan varises esofagus (berkaitan dengan sirosis).

Beberapa efek dapat terjadi pada sistem kardiovaskular, termasuk kardiomiopati kongestif dilatasi dan hipertensi. Kelebihan alkohol meningkatkan risiko pankreatitis akut dan kronik.

Istilah **kelainan spektrum alkohol janin (FASDs)** adalah cakupan dari efek kesehatan atau kelainan dari paparan alkohol semasa prenatal, dengan **sindrom alkohol janin (FAS)** pada spektrum akhir yang lebih berat (Kotak 2.3). Diagnosis FAS membutuhkan dokumentasi dari tiga kelainan wajah (filtrum halus, batas vermilion yang tipis, dan fisura palpebra yang kecil [gambar 2.22]), dokumentasi defisit pertumbuhan, dan abnormalitas CNS.

Kotak 3 **Kondisi dan Jenis Kelainan Spektrum Alkohol pada Janin (FASDs)** Kondisi FASDs meliputi
Tampilan wajah yang abnormal (contoh: filtrum halus dan lainnya)`
Ukuran kepala kecil Tinggi lebih kecil dari rerata Berat badan rendah Koordinasi yang buruk Perilaku hiperaktif Kesulitan dengan perhatian Memori yang buruk Kesulitan di sekolah (terutama matematika) Kesulitan belajar Keterlambatan bicara dan bahasa

Disabilitas intelektual atau IQ rendah Kemampuan rasionalisasi dan penuduhan yang buruk Masalah tidur dan menghisap pada bayi Masalah penglihatan atau pendengaran Masalah jantung, ginjal, atau tulang Jenis FASDs
Sindrom Alkohol pada Janin (FAS). Ini merupakan bentuk akhir yang paling terlibat dari spektrum FASD. Individu dengan FAS bisa jadi memliki tampilan wajah abnormal, masalah pertumbuhan, dan masalah CNS; bisa memliki masalah belajar, memori, ruang lingkup perhatian, komunikasi, penglihatan, atau pendengaran; bisa memiliki waktu yang sulit di sekolah dan msalah yang didapat dengan orang lain. *Kelainan Perkembangan Neuron Terkait Alkohol (ARND).* Individu dengan ARND bisa jadi memiliki diasbilitas intelektual dan masalah dengan perilaku dan pembelajaran; kesulitan di sekolah dan kesulitan dengna matematika, memori, perhatian, dan pengambilan keputusan, dan kontrol impuls yang buruk. *Defek Lahir Terkait Alkohol (ARBDs).* Orang dengan ARBDs mungkin memiliki masalah dengan jantung, ginjal, atau tulang, atau dengan pendengaran; dan mungkin memiliki campuran masalah ini.



GAMBAR 22 Tampilan Diagnostik pada Wajah dengan FAS. Tiga tampilan diagnostik pada wajah FAS: (1) panjang fisura palpebra yang pendek, (2) filtrum halus, dan (3) bibir atas tipis

Ketika seorang ibu menjadi peminum maka anaknya akan menjadi demikian karena pergerakan dua arah yang tidak leluasa dari alkohol antara janin dan ibu. Alkohol melintasi plasenta, mencapai janin dengan cepat. Tidak ada jumlah aman yang diketahui untuk alkohol bagi ibu sebelum mereka hamil, ketika mereka hamil, atau selama kehamilan. Peningkatan rasio minum alkohol berlebihan sebelum ekhamilan mungkin bisa memperkirakan penggunaan alkohol selama masa gestasi sangat awal. Fetus bisa jadi sangat bergantung mada detoksifikasi hepatik maternal karena aktivitas alkohol dehidrogenase (ADH) di hepar janin kurang dari 10% dari hepar orang dewasa. Tambahan, cairan

amnion bisa bertindak sebagai waduk untuk alkohol, memperpanjang paparan janin. Etanol memengaruhi seluruh sistem organ yang terlihat dan terutama orang dewasa dan perkembangan otak. Sejumlah mekanisme telah diajukan untuk kerusakan otak yang diinduksi etanol dan meliputi promosi inflamasi neuron, gangguan pensinyalan oleh faktor neurotropik, stres oksidatif, perubahan pensinyalan asam retinoat, defisiensi tiamin, stres RE dan gagal melipat atau protein salah melipat, dan perubahan pada autofagi. Asetaldehid dapat merubah perkembangan janin dengna mengganggu diferensiasi dan pertumbuhan; DNA, dan sintesis protein; modifikasi karbohidrat, protein, dan lemak; dan aliran nutrien melintasi plasenta. Tambahan, alkohol mungkin menyebabkan gangguan pada janin, bahkan efek sebelum konsepsi, secara epigenetik. Data baru-baru ini mengidentifikasi pengaruh kuat alkohol pada metilasi dan asetilasi.

Autopsi anak dengan FAS telah memperlihatkan sebaran luas kerusakan berat, termasuk gagal pada area otak tertentu untuk berkembang, malformasi jaringan otak, dan gagal pada sel tertentu untuk migrasi ke lokasi penting mereka selama perkembangan. Studi pencitraan menunjukkan bahwa pada tambahan ke keseluruhan pengurangan ukuran otak, korpus kalosum berkurang

dalam ukurannya atau menghilang, serebelum berkurang signifikan dalam ukuran, dan ganglia basalis dan nukleus kaudatus berkurang signifikan.

Obat-obatan Sosial atau Jalanan

Penggunaan sosial atau untuk keperluan "rekreasi" dari obati psikoaktif telah tersebar luas di seluruh bagian dunia. Yang paling terkenal dan berbahaya adalah obat metamfetamin ("meth"), marijuana, kokain, dan heroin. Penggunaan obat yang dilarang merupakan prevalensi risiko dari perilaku antar remaja. Tabel 9 merangkum efek dari obat ini.

TABEL 8
OBAT-OBATAN SOSIAL ATAU JALANAN DAN EFEKNYA

JENIS OBAT	DESKRIPSI DAN EFEK
Marijuana (pot)	*Substansi aktif:* ^9-Tetrahydrocannabinol (THC), ditemukan di damar tanaman *Cannabis sativa*
	Dengan merokok (contoh: "sendi"), sekitar 5-10% diserap melalui paru-paru; dengan penggunaan berlebihan efek merugikan berikut telah dilaporkan: perubahan persepsi sensori; gangguan pertimbangan kognitif dan psikomotor (contoh: ketidakmampuan menentukan waktu, kecepatan, jarak); detak jantung dan tekanan darah meningkat; peningkatan suseptibilitas terhadap laringitis, faringitis, bronkitis; penyebab batuk dan suara serak; berkontribusi terhadap kanker paru (kadar dosisnya tidak ditentukan);

	mengandung sejumlah bersar karsinogen; data dari studi hewan hanya mengindikasikan perubahan reproduktif yang meliputi penurunan fertilitas, penurunan motilitas sperma, dan penurunan kadar testosteron di sirulasi; abnormalitas janin termasuk berat lahir rendah; peningkatan frekuensi penyakit infeksi diperkirakan sebagia hasil dari depresi imunitas humoral dan diperantarai sel; efek menguntungkan termasuk penurunan mual setelah kemoterapi kanker dan penurunan rasa nyeri pada kondisi kronik tertentu
Metamfetamin (meth)	Turunan amin dari amfetamin (C10H15N) digunakan sebagai hidroklorida kristalin
	Stimulan CNS; pada dosis bersar menyebabkan iritabilitas, perilaku agresif (kasar), kecemasan, kegembiraan, halusinasi auditori, dan paranoia (delusi dan psikosis); perubahan mood umum terjadi dan pelaku dan dengan cepat berubah dari perilaku ramah hingga menunjukkan pemusukan; ayunan paranoid bisa menghasilkan kecurigaan, perilaku hiperaktivitas, dan perubahan mood yang dramatis
	Menarik bagi pelaku karena metabolisme tubuh meningkat dan menghasilkan euforia, kewaaspadaan, dan persepsi terhadap energi yang meningkat
	Tahapan: *Intensitas rendah:* Pengguna tidak kecanduan secara psikologis dan menggunakan metamfetamin dengan menelan atau mendengus *Binge dan intensitas tinggi:* Pengguna kecanduan secara psikologis dan merokok atau menginjeksi untuk mencapai kecaduan yang lebih cepat dan tinggi *Utak-atik:* Tahapan paling berbahaya; pengguna secara kontinyu dibawah

	pengaruh, tidak tidur selama 3-15 hari, sangat iritabel, dan paranoid
Kokain dan crack	Diekstrak dari daun tanaman kelapa dan dijual sebagai serbuk larut air (kokain hidroklorida) diencerkan secara bebas dengan bedak talkum atau bedak putih lainnya; ekstraksi alkaloid murni dari kokain hidroklorida merupakan dasar bebas yang disebut *crack* karena ia "hancur" ketikda dipanaskan
	Crack lebih poten dibandingkan kokain; kokain digunakan secara luas sebagai anestetik, biasanya pada prosedur yang melibatkan kavitas oral; poten sebagai stimulan CNS, menghambat ambilan kembali neurotransmiter norepinefrin, dopamin, dan serotonin; juga meningkatkan sintesis norepinefrin dan dopamin; dopamin menginduksi rasa gembira, dan norepinefrin menyebabkan potensiasi adrenergik, termasuk hipertensi, takikardia, dan vasokonstriksi; kokain kemudian dapat menyebabkan penyempitan arteri koroner yang berat dan iskemia; alasan kokain meningkatkan pembentukan trombus masih belum jelas; efek kardiovaskular lain termasuk disritmia, kematian mendadak, kardiomiopati dilatasi, kerusakan aorta desendes (contoh: karena hipertensi); efek pada janin termasuk kelahiran prematur, perkembangan janin terhambat, lahir mati, dan hiperiritabilitas
Heroin	Opiat berkaitan dengan morfin, metadon, dan kodein
	Sangat adiktif, dan penghentian menyebabkan ketakuan intens ("Aku akan mati tanpanya"); terjual dipotong dengan tampilan mirip serbuk; dilarutkan dalam air bisa sangat terkontaminasi; rasa tenang dan sedasi berlangsung hanya beberapa jam dan kemudian menginduksi injeksi

	intravena dan subkutan ulangan; bertindak pada reseptor enkephalins, endorfin, dan dinorfin, yang secara luas didistribusikan melalui tubuh dengan afinitas tinggi terhadap CND; efek bisa meliputi komplikasi injeksi, terutama *Staphylococcus aureus,* granuloma paru, embolisme septik, dan edem pulmonal—sebagai tambahan, infeksi virus dari pertukaran umum jarum dan HIV; kematian mendadak sering berkaitan dengan dosis berlebihan setelah depresi napas, cardiac output menurun, dan edem pulmonal berat
Fentanyl	Analgesik opioid sintetik mirip dengan morfin namun 50-100 kali lebih poten. Fentanyl opioid sintetik dan analognya telah berkembang di seluruh US dalam beberapa bentuk. Saat ini, didokumentasikan dalam hubungannya dengan peningkatan jumlah kelebihan dosis dan kematian akibat kelebihan dosis

Cedera Disengaja dan Tidak Disengaja

Sekitar 199.800 orang meninggal akibat cedera (tidak termasuk disini adalah kesalahan medis) setiap tahunnya, dan jutaan orang terluka dan menderita. Yang signifikan adalah jumlah orang yang menghadapi masalah mental, fisik, dan keuangan seumur hidup. Pada 2014, 2,5 juta orang dirawat karena cedera dan 26,9 juta ditangani di UGD. Cedera tidak disengaja datanga meliputi kecelakaan kendaraan bermotor sebagai penyebab utama kematian di US dengan sekitar 35.647 kematian pada 2014 saja. Kelebihan dosis opioid

telah meningkat empat kali lipat seak 1999, dengan lebih dari 14.800 kematian dari kelebihan dosis opioid yang diresepkan pada 2014. Sekitar 48.545 orang mengalami kematian akibat keracunan. Dewasa yanb lebih tua bertanggungjawab pada 2,7 juta kematian orang yang ditangani di UGD. Pada 2012, sekitar 325.000 anak ditangani di UGD untuk cedera yang berkaitan dengan olahraga dan rekreasi, termasuk diagnosis geger otak dan cedera otak traumatik. Seluruh kematian dari senjata api ada sekitra 33.636 orang. Berdasarkan CDC, cedera tidak disengaja berada di urutan keempat di US, perubahan dari 2012 lalu dimana berada di peringkat 5. Kematian dan cedera dari perawatan medis sendiri ditunjukkan di Kotak 4.

Kotak 4

Kematian dan Cedera Akibat Perawatan Medis

Baru-baru ini, banyak perhatian diberikan pada kematian dan cedera akibat perawatan medis. Perhatian utamanya adalah kurangnya sistem komprehensif dan meluas untuk estimasi kematian prematur dan cedera tidak disengaja berkaitan dengan bahaya yang dapat dicegah pada orang-orang. Fokus untuk kematian yang dapat dicegah sangat penting untuk keamanan dan mendampingi pendidik, dokter, pengirim, dan dewan pengawas untuk menjamin budaya yang aman untuk

individu. Penelitian pada rasio kematian di US dari kesalahan medis sejak 1999 disajikan di tabel berikut.

ULASAN TANGGAL	SUMBER INFORMASI	PENERIMAAN PASIEN	RASIO KEJADIAN MERUGIKAN (%)	RASIO KEJADIAN MERUGIKAN LETAL (%)	% KEJADIAN YANG DIANGGAP DAPAT DICEGAH	JUMLAH KEMATIAN AKIBAT EFEK MERUGIKAN YANG DAPAT DICEGAH	% PENERIMAAN DENGAN KEJADIAN MERUGIKAN LETAL YANG DAPAT DICEGAH	EKSTRAPOLASI KE PENERIMAAN US PADA 2013
2000 - 02	Pasien dengan perawatan medis	37.000.000	3,1	0,7	NR	389.576	0,71	251.454
2008	Pasien dengan perawatan medis	838	13,5	1,4	44	12	0,6	2219.579
2004	3 Perawatan rumah sakit tersier	795	33,2	1,1	100	9	1,13	400.201
2002 - 07	10 RS di Carolina Utara	2341	18,2	0,6	63	14	0,38	134.581
2000 - 08	-	-	-	-	-	-	0,71	251.454

TABEL 9
CEDERA DISENGAJA DAN TIDAK DISENGAJA

JENIS CEDERA	DESKRIPSI
FIGURE A Blunt-force injuries.	Cedera mekanis pada tubuh menghasilkan robekan, cukuran, atau pecahan; bentuk paling umum dari cedera terlihat pada pengaturan tenaga kesehatan; menyebabkan pukulan atau serangan; kecelakaan kendaraan bermotor dan jatuh dari ketinggian merupakan penyebab paling umum (gambar A)
	Kontusi (memar): Perdarahan ke kulit atau jaringan dasarnya; warna awalnya bisa jadi merah keunguan, kemudian biru kehitaman, kemudian kuning kecoklatan atau

	hijau; durasi memar bergantung pada perluasan, lokasi, dan derajat vaskularisasi; memar di jaringan ikat bisa jadi terbatas pada struktur lebihd alam; *hematoma* merupakan kumpulan darah di jaringan ikat; *hematoma subdural* adalah adanya darah antara permukaan dalam duramater dan permukaan otak; dapat dihasilkan dari benturan, jatuh, atau percepatan/perlambatan mendadak kepala seperti yang terjadi pada *shaken baby syndrome; hematoma epidural* merupakan kumpulan darah antara permukaan dalam tengkorak dan dura; paling sering berkaitan dengan fraktur tengkorak
	Laserasi: Robekan atau koyakan yang dihasilkan ketika kekuatan tensile dari kulit atau jaringan berlebihan; compang-camping dan iregular dengan batas terkelupas; suatu contoh ekstrem adalah *avulsi,* dimana area luas dari jaringan ditarik menjauh; laserasi dari organ dalam yang umum adalah cedera benda tumpul; laserasi hepar, lien, ginjal, dan usus terjadi dari benturan abdomen; aorta torachic bisa jadi robek pada kecelakaan akibat perlambatan mendadak; benturan berat atau tabraka pada dada dapat merusak jantung dengan laserasi atrium atau ventrikel *Fraktur:* Dorongan atau benturan kekuatan benda tumpul dapat menyebabkan tulang hancur atau terpecah-pecah
	Luka terpotong atau tertusuk bertanggungjawab pada 2609 kematian pada 2014; pria memiliki rasio lebih tinggi (1,37/100.000) dibandingkan wanita (0,44/100.000)

 FIGURE B Sharp-force injuries.	
	Luka insisi: Luka yang *lebih panjang* dibandingkan *kedalamannya;* luka dapat lurus atau bergerigi tajam, batas yang berbeda tanpa mengelupas; biasanya memproduksi perdarahan eksternal yang signifikan dengan perdarahan internal yang sedikit; luka ini tercatat dalam cedera bunuh diri akibat benda tajam; sebagai tambahan pada kedalaman, potongan letal, akan ada insisi permukaan pada area yang sama yang disebut *hesitation marks* (gambar B)
	Luka tusuk: Penetrasi cedera akibat benda tajam yang *lebih dalam* dibandingkan *panjangnya;* jika benda tajam digunakan, kedalaman luka akan bersih dan berjarak namun bisa terkelupas jika objek dimasukkan lebih dalam dan lebih lebar (contoh: gagang pisau) mengenai kulit; bergantung pada uuran dan lokasi luka, perdarahan eksternal bisa jadi sedikit mengejutkan; setelah semburan darah awal, bahkan jika pembuluh darah besar atau jantung terkena, luka bisa jadi hampir seluruhnya tertutup oleh tekanan jaringan, kemudian memungkinan hanya sedikit darah menetes dibandingkan perdarahan internal yang sangat banyak
	Luka tusukan: Instrumen atau objek dengan titik tajam namun tanpa batas tajam menghasilkan luka tusukan; contoh klasik adalah kaki setelah menginjak jarun; luka rentan terhadap infeksi, memiliki batas yang terkelupas, dan bisa jadi sangat dalam
	Luka terpotong: Instrumen berat, berbatas (kapak, bilah baling-baling) menghasilkan luka dengan

	kombinasi karakteristik luka akibat benda tajam dan tumpul
	Seluruh kematian akibat senjata api bertanggungjawab pada 33.599 kematian di US pada 2014; laki-laki lebih besar kemungkinan mati dibandingkan wanita (18,16 vs 2,73/100.000)
	Luka tembak masuk: Semua luka memiliki beberapa tampilan yang umum; keseluruhan tampilan paling dipengaruhi oleh jarak senjata
	Luka tembak masuk kontak langsung: Jenis berbeda dari luka ketika senjata dipegang sehingga moncong senjata berada di posisi kontak dengan permukaan kulit atau tidak; ada tepi yang gosong dari luka terbakar dan jelaga atau asap pada tepi luka di sekitar lubang; kontak keras luka dari kepala menyebabkan robekan berang dan kehancuran jaringan (karena lapisan tipis kulit dan otot membawahi tulang); luka menganga dan bergerigi, dikenal sebagai *blow back;* bisa menghasilkan pola pengelupasan yang mencerminkan senjata yang digunakan (gambar C)
	Luka tembak masuk jarak menengah: Dikelilingi oleh tato bubuk mesiu atau titik-titik; *tato* dihasilkan dari fragmen yang terbakar atau tidak terbakar dari mesiu yang keluar dari barel dan dengan paksa mengenai kulit: *titik-titik* dihasilkan ketika bubuk mesiu menyebar tapi tidak penetrasi ke kulit (gambar D)
	Luka tembak masuk jarak tak tentu: Terjadi ketika api, jelaga, atau bubuk mesiu tidak mengenai permukaan kulit namun peluru mengenainya; *indeterminate* digunakan dibandingkan *distant*

	karena tampilan mungkin sama tidak bergantung pada jarak; contohnya, jika individu ditembak pada jarak dekat melalui lapisan multipel pakaian luka mungkin terlihat sama seperti dilakukan pada tempat berjarak
	Luka tembak keluar: Memiliki tampilan yang sama tidak berdasarkan jarak tembakan; faktor yang laing penting adalah kecepatan pantulan dan derajat deformasi; ukuran tidak bisa digunakan untuk menentukan apakah lubang adalah tempat masuk atau kelaru; biasanya batas yang bersih yang bisa sering di perkirakan ulang untuk menutupi defek; kulit merupakan satu struktur yang paling keras untuk peluru penetrasi; jadi, tidak umum untuk peluru melewati seluruh tubuh namun berhenti antara kulit dan pintu "keluar"
	Peluru yang berpotensi menyebabkan luka: Kerusakan yang paling sering terjadi oleh peluru adalah hasil dari sejumlah energi yang dikirimkan ke jaringan yang terkena; kecepatan peluru memiliki efek yang jauh lebih besar dibandingkan ukuran yang meningkat; beberapa peluru didesain untuk meluas atau menjadi fragmen ketika mengenai objek, contohnya, amunisi *hollow-point;* letalitas dari luka bergantung pada struktur apa yang rusak; luka di otak mungkin tidak letal, namun mereka biasanya segera berkurang kapasitasnya dan memicu disabilitas jangka panjang; orang dengan cedera letal (luka jantung atau aorta) juga mungkin segera berkurang kapasitasnya

Cedera Asfiksia

Cedera asfiksia disebabkan oleh kegagalan sel untuk menerima atau menggunakan oksigen. Kekurangan oksigen bisa jadi parsial (hipoksia) atau total (anoksia). Cedera asfiksia bisa dikelompokkan menjadi 4 kategori umum: mati lemas, strangulasi, agen asfiksia kimia, dan tenggelam.

Mati lemas

Mati lemas, atau oksigen gagal mencapai darah, bisa dihasilkan dari kekurangan oksigen di lingkungan (terjebak di ruang tertutup atau berada di lingkungan yang dipenuhi gas beracun) atau hambatan jalan napas eksternal. Contoh sederhana dari jenis ini adalah adank yang terperangkan dalam kulkas yang tidak terpakai atau seseorang yang mencoba bunuh diri dengan kantong plastik menutupi kepalanya. Penurunan oksigen lingkungan menjadi 16% (normalnya 21%) akan segera menjadi berbahaya. Jika kadanya kuran dari 5% akan terjadi kematian dalam hitungan menit. Diagnosis jenis cedera asfiksia ini bergantung pada riwayat edera, karena tidak akan ditemukan temuan fisik spesifik.

Diagnosis dan tatalaksana pada **asfiksia akibat tersedak** (hambatan jalan napas internal) bergantung pada lokasi dan pembuangan dari material yang

menyebabkan hambatan. Cedera atau penyakit juga mungkin menyebabkan pembengkakan jaringan ikat jalan napas, memicu obstruksi parsial atau total dan kemudian asfiksia. Mati lemas juga bisa dihasilkan dari kompresi leher atau abdomen (asfiksia mekanik atau kompresional), mencegah pergerakan respirasi normal. Tanda dan gejala yang umum meliputi kongesti wajah florid dan ptekie (perdarahan pinpoint) di mata dan wajah.

Strangulasi

Strangulasi disebabkan oleh kompresi dan penutupan pembuluh darah dan aliran udara yang dihasilkan oleh tekanan eksternal pada leher. Hal ini menyebabkan hipoksia serebral atau anoksia sekunder terhadap perubahan atau penghentian aliran darah menuju dan dari otak. Penting untuk mengingat bahwa jumlah tekanan yang diperlukan untuk menutup vena jugularis (2 kg [4,5 lb]) atau arteri karotid (5 kg [11 lb]) secara signifikan kurang dari yang diperlukan untuk menyerang trakea (15 kg [33 lb]). Ini adalah perubahan dari aliran darah otak pada jenis strangulasi tersering yang menyebabkan cedera aau kematian—bukan kekurangan aliran udara. Dengan hambatan total dari

arteri kartoid, ketidaksadaran dapat terjadi dalam 10 hingga 15 detik.

Jerat diletakkan di sekitar leher, dan berat tubuh digunakan untuk menyebabkan konstriksi jeratan dan kompresi leher pada **strangulasi gantung diri.** Tubuh tidak perlu sepenuhnya ditahan untuk menghasilkan cedera atau kematian yang berat. Bergantung pada jenis atau ligasi yang digunakan, biasanya ada tanda berjarak di leher, huruf V terbalik dengan daras titik V menuju titik beban tubuh.

Pada **strangulasi terikat,** tanda di leher horizontal, tanpa huruf V terbalik di jerata. Ptekie lebih sering terjadi karena pergantian buka tutup dari pembuluh darah bisa terjadi sebagai hasil dari perjuangan korban. Cedera internal leher jarang terjadi.

Sejumlah variasi trauma eksternal leher dengan kontusi dan abrasi dicatat dalam **strangulasi manual** yang disebabkan oleh baik itu pembunuhan atau oleh korban mencakar lehernya sendiri untuk melawan jeratan dari pembunuh. Kerusakan internal bisa sedikit berat, dengan memar di struktur dalam dan bahkan faktur tulang hioid dan trakea dan kartilage krikoid. Ptekie umum terjadi.

Agen asfiksia Kimia

Agen asfiksia kimia baik itu mencegah hantaran oksigen ke jaringan atau menghambat penggunaannya. **Karbon monoksida (CO)** adalah asfiksia kimia yang paling umum. **Sianida** bertindak sebagai agen agen asfiksia dengan berkombinasi dengan ion besi di sitrokrom oksidase, kemudian menghambat penggunaan oksigen intrasel. Korban dengan keracunan sianida memilki tampilan merah ceri yang sama dengan intoksikasi karbon monoksida karena sianida menghambat penggunaan sirkulasi oksihemoglobin. Baru almon juga bisa terdeteksi. (Kemampuan untuk mencium sianida adalah kelainan genetik yang tidak ada pada bagian signifikan populasi umum). **Hidrogen sulfida (gas saluran pembuangan)** adalah agen asfiksia kimia dimana korban yang keracunan hidrogen sianida darahnya tampak kecoklatan sebagai tambahan tanda tidak spesifik asfiksia.

Tenggelam

Tenggelam adalah perubahan hantaran oksigen ke jaringan yang dihasilkan oleh masuknya air ke saluran napas. Setiap tahun ada ribuan kematian akibat tenggelam di US. Mekasnime utama dari cedera adalah hipoksemia (kadar oksigen darah yang rendah). Bahkan

tenggelam pada air bersih, dimana sejumlah besar air dapat masuk melalui permukaan alveolar-kapiler, tidak ada bukti penignkatan volume darah menyebabkan gangguan elektrolit signifikan atau hemolisis, atau jumlah cairan yang ada diatas kemampuan kompensasi ginjal dan jantung. Obstruksi jalan napas merupakan abnormalitas patologis yang lebih penting, dinilai oleh fakta bahwa hingga 15% kasus tenggelam, lebih sedikit atau tidak ada air memasuki paru-paru karena laringospasme yang dimediasi nervus vagus. Fenomena ini disebut **tenggelam paru-kering.**

Tidak peduli mekanisme apa yang terlibat, hipoksia serebral memicu ketidaksadaran dalam beberapa menit. Apakah ini meningkatkan kematian bergantung pada sejumlah faktor, termasuk usia dan kesehatan dari individu. Satu dari faktor pentin adalah temperatur air. Cedera yang ireversibel berkembang sangat cepat di air hangat dibandingkan air dingin. Waktu perendaman hingga 1 jam dengan kemampuan bertahan hidup kemudian dilaporkan pada anak-anak dari air yang sangat dingin. Suatu inkapasitas atau individu yang tidak tertolong (seperti pada orang dengan epilepsi atau alkoholisme, atau bayi) mungkin tenggelam hanya beberapa inci di air.

Penting untuk mengingat bahwa tidak ada temuan spesifik atau diagnostik untuk membuktikan bahwa seseorang pulih dari air adalah korban tenggelam. Pada kasus dimana air telah masuk ke paru-paru, akan ada sejumlah besar busa datang dari hidung dan mulu, walaupun ini juga bisa terlihat pada jenis tertentu keracunan obat. Tubuh yang pulih dari air dengan tanda dari perendaman berkepanjangan bisa jadi sesederhana korban dari beberapa jenis cedera lainnya yang telah di air untuk mengaburkan peyebab sebenarnya dari kematian. Ketika bekerja dengan korban hidup yang pulih dari air, penting untuk menjaga di pikiran bahwa kondisi yang mendasari mungkin sudah memicu inkapasitas dari seseorang dan tenggelam—kondisi yang mungkin juga perlu untuk menatalaksana atau mengarahkan sementara koreksi hipoksemia dan berdamai dengan sekuelenya.

Cedera Infeksius

Patogenisitas (virulensi) dari mikroorganisme bergantung pada kemampuan mereka untuk bertahan dan proliferasi di tubuh manusia, dimana mereka mencederai sel dan jaringan. Penyakit yang berpotensi meningkatkan kerja mikroorganisme bergantung pada kemampuannya untuk (1) invasi dan menghancurkan

sel, (2) menghasilkan toksin, dan (3) menghasilkan hipersensitivitas yang merusak (lihat Bab 9 untuk diskusi lebih lanjut)

Cedera Imunologi dan Inflamasi

Membran sel bisa terluka akibat kontak langsung dengan sel dan komponen kimia dari respon imun dan inflamasi, seperti sel fagositik (limfosi, makrofag) dan substansi seperti histamin, antibodi, limfokin, komplemen, dan protease. Komplemen bertanggungjawab untuk banyak perubahan membran yang terjadi selama cedera imunologi. Perubahan membran berkaitan dengan kebocoran cepat dari potassium (K+) keluar sel dan influks cepat air. Antibodi dapat mengganggu fungsi membran dengan berikatan pada dan menempati molekel reseptor di membran plasma. Jenis cedera ini ditemukan dalam bentuk tertentu DM dan miastenia gravis. Antibodi juga dapat menghalangi atau menghancurkan sambungan sel, mengganggu komunikasi intersel.

Faktor Genetik/Epigenetik Penyebab Cedera

Kelainan genetik bisa jadi hasil dari faktor geneik yang merubah nukleus sel dan struktur membran plasma, bentuk, reseptor, atau mekanisme transpor. Contohnya,

defek genetik enzimatik bisa memicu abnormalitas transpor membran. Kelainan genetik dapat menyebabkan perubahan struktural sel darah (contoh: anemia sickle sel). Penyakit manusia tertentu, contohnya, kanker, dapat terjadi karena kesalahan regulasi dari ekspresi gen tertaut pada perubahan dari pola epigeneik.

Cedera Akibat Ketidakseimbangan Nutrisi

Nutrisi pentin—**mikronutrien** (vitamin, mineral, elemen jejak, fitokimiawi, dan antioksidan) dan **makronutrien** (protein, karbohidrat, lemak)—diperlukan untuk sel berfungsi normal. Jika nutrien ini tidak dikonsumsi dan ditransportasikan ke sel butuh, atau jika kelebihan jumlah nutrien dikonsumsi dan ditransportasikan, efek sel patofisiologi berkembang.

Apa yang Baru?

Fitokimia dan Antiinflamasi

Peningkatan jumlah studi mengindikasikan bahwa diet tinggi antiinflamasi fitokimia mungkin memiliki efek menguntungkan dalam mengurangi risiko peningkatan penyakit kronis. Mekanisme spesifik dimana efek menguntungkan ini dimediasi tidak dipahami dengan baik dan meliputi topik seperti penggunaan pengobatan

antiinflamasi, modulasi ekspresi gen, dan implementasi pencegahan kemoterapi dan strategi kardioproteksi. Satu area sedang diinvestigasi adalah bahwa fitokimia tertentu menghambat pola pengenalan reseptor (PRRS), termasuk Toll-like receptors (TLRs)dan nucleotide-binding oligomerization domain proteins (NODs), yang mendeteksi patogen yang menginvasi dengan pengenalan pathogen-associated moleculer patterns (PAMPs) dan aktivasi respon imun bawaan untuk pertahanan inang. Sekarang didokumentasikan bahwa PRRs ini juga dapat diaktivasi oleh molekul endogen lain turunan dari cedera jaringan dan menyebabkan steril (contoh: induksi oleh kematian sel atau cedera) inflamasi untuk menginisiasi proses penyembuhan luka. Bukti terbaru dan baru muncul mencurigai bahwa PRRs dapat mendeteksi perubahan metabolik dan jembatan respon imun untuk mempertahankan homeostasis metabolik. Disregulasi sistem respon ini dapat memicu kerentanan PRRs untuk inflamasi kronik, yang pada gilirannya dapat memicu perkembangan dan progresi penyakit kronik. Contoh dari fitokimia yang sedang diinvestigasi meliputi curcumin, helenalin, cinnamaldehyde, sulforaphane (contoh: mustard, brokoli), flavonoid (contoh: blueberry), silymarin, parthenolide, allicin

(bawang), indole-3-carbinol (cruciferous vegeTABELs), lycopene (tomat), dan resveratrol.

Protein yang mengandung rantai asam amino, merupakan unit strukturla utama dari sel dan berpartisipasi dalam banyak fungsi hormonal dan enzimatik. Defisiensi protein menyebabkan reduksi massa mukosa usus, penurunan fungsi absorpsi. Integritas pankreas juga dipengaruhi, menghasilkan sekresi eksokrin yang menurun. Dengan kelaparan atau malnutrisi, kadar plasma protein yang menurun, terutama albumin, menyebabkan cairan bergerak ke insterstitium (edema). Malnutrisi kalori protein (PCM) adalah jenis malnutrisi yang paling dominan di seluruh dunia. Anak yang malnutrisi sangat rentan terhadap penyakit dan sering mati akibat penyakit infeksi. Bahkan dengan asupan protein yang adekuat, cedera sel dapat terjadi jika mekanisme transpor asam amino gagal atau kekurangan. Pada sindrom Falconi, contohnya, sel tubular ginjal mungkin mengandung akumulasi droplet protein yang telah diserap namun tidak bisa ditransportasikan.

Glukosa adalah karbohidrat utama yang berasal dari pemecahan pati. **Hiperglikemia** (kelebihan glukosa di darah) disebabkan oleh kelebihan asupan karbohidrat

yang bisa memicu obesitas. Defisiensi glukosa hasil dari kepalaran atau kekurangan penggunaannya, seperti pada diabetes. Pada kedua kondisi diatas tubuh mengompensasi dengan memetabolisme lemak (lipid).

Pada kekurangan lipid, atau **hipolipidemia,** tubuh mengompensasi dengan mobilisasi asam lemak dari jaringan adiposa. Hal ini menyebabkan peningkatan produk sampingan dari metabolisme lipid. Ekskresi badan keton menghasilkan kehilangan air dan elektrolit dan menyebabkan dehidrasi dan rasa haus. Peningkatan berlebihan konsenstrasi badan keton menyebabkan ketoasidosis, koma, dan kematian. **Hiperlipidemia,** atau peningkatan kadar lipoprotein di darah, menghasilkan deposit lemak di jantung, hepar, dan otot.

Vitamin bukanlah sumber energi namun penting untuk mempertahankan fungsi sel normal. Asupan vitamin adekuat penting karena kebanyakan vitamin tidak disintesis oleh tubuh. Penelitian dari 1990an menghasilkan identifikasi terhadap 13 vitamin yang penting bagi manusia. Meliputi 8 vitamin B (tiamin, niasin, riboflavin, folat, vitamin B6, vitamin B12, biotin, dan asam pantotenat), vitamin C atau asam askorbat, dan vitamin larut dalam lemak A, D, E, dan K. (Mineral didiskusikan di Bab 3). Vitamin terlibat dalam beberapa

reaksi, termasuk metabolisme pigmen penglihatan (vitamin A), metabolisme kalsium dan fosfat (vitamin D), pembentukan protrombin (vitamin K), dan reaksi antioksidasi (vitamin E dan C). Piridoksin (vitamin B6) memengaruhi reaksi transfer asam amino; flavin adenine dinucleotide (FAD), flavin monomucleotide (FMN), dan nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) membantu transfer elektron pada berbagai reaksi.

Agen Fisik yang Menyebabkan Cedera

Agen fisiko yang menyebabkan cedera meliputi temperatur ekstrem, perubahan tekanan atmosfer, iluminasi, faktor mekanik, kebisingan, dan vibrasi berkepanjangan. Cedera fisiko dapat dihasilkand ari paparan berlebih terhadap agen lingkungan, sebagaimana terhadap agen yang digunakan untuk diagnosis dan tatalaksana penyakit.

Perubahan Iklim

Iklim sedang berubah diatas rentang era geologis baru-baru ini karena kadar karbon dioksida dan gas rumah kaca lainnya (contoh: metan) di atmosfer bumi berada dalam level berlebihan terekam pada jutaan tahun belakangan ini. Sangat kuat berkorelasi dengan

pemanasan bumi adalah gas rumah kaca, terutama CO2, dihasilkan oleh pembakaran hidrokarbon dalam mobil otomatis, perjalana n udara, transportasi laut, kereta api, dan energi dari tanaman (batubara, gas alam, dan minyak). Perubahan iklim memegaruhi penentuan sosial dan lingkugan terhadap kesehatan meliputi air bersih, minuman aman untuk diminum, makanan yang cukup, dan penampungan yang aman. Perubahan iklim akan berdampak serius pada kesehatan manusia dengan meningkatkan beberapa penyakit termasuk (1) kardiovaskular, serebrovaskular, dan pernapasan dari polusi udara dan gelombang panas; (2) gastroenteritis dan penyakit infeksi epidemi yang disebabkan oleh air dan kontaminasi makanan dari kebanjiran, gangguan simpanan air besih, dan pengelolaan limbah; (3) penyakit diperantarai vektor, termasuk dengue, malaria, hantavirus, dan kolera, dan (4) malnutrisi dari gangguan tanaman.

Temperatur Ekstrem

Kedinginan atau pembekuan sel menyebabkan **cedera hipotermik.** Hipotermia telah dibuktikan menyebabkan cedera kuat terhadpa beberapa sel. *Accidental hypothermia* adalah penurunan tidak disengaja dari suhu inti tubuh dibawah 35°C (95°F). Pada temperatur

ini, mekanisme kompensasi yang mengatur temperatur mulai gagal. **Primary accidental hypothermia** adalah hasil fisiologis dari orang yang sebelumnya sehat kepada perubahan yang terjadi dengan rasa dingin. Rasio mortalitas lebih tinggi pada mereka yang berkembang menjadi **secondary hypothermia** sebagai konsekuensi dari penyakit sistemik serius, contohnya, kelainan endokrin. Primary accidental hypothermia adalah masalah di seluruh dunia dengan bukti kasus terbanyak ada pada bulan musim dingin. Mengejutkan, namun, umumnya terjadi di regio yang lebih hangat. Risiko tertinggi adalah pada neonatus dan orang tua. Orang tua telah kehilangan persepsi thermal dan regulasinya dan rentan karena peningkatan semacam imobilitas, status nutrisi terganggu, dan keberadaan penyakit penyerta, dan dampak faktor ekonomik. Neonatus memliki rasio tinggi kehilangan panas karena peningkatannya terhadap rasio permukaan ke massa dan kekurangan refleks menggigil dan respon perilaku lainnya. Individu yang berada dalam risiko tinggi untuk hipotermia termasuk mereka yang bekerja atau memiliki hobi yang memiliki paparan tinggi terhadap cuaca dingin, seperti orang di militer, pemburu, pelaut, pendaki es, perenang, dan pendaki gunung. Paparan berkepanjangan terhadap temperatur lingkungan adalah faktor risiko umum yang

ditemukan pada orang yang tidak punya tempat tinggal. Beberapa penyebab secondary hypothermia adalah hipotiroidisme, hipoglikemia, kekurangan adrenal, perubahan metabolik yang berkaitan dengan uremia, cedera neurologi, luka bakar berlebihan, infark miokard akut (bisa kembali dengan resusitasi), penyakit kulit, dan gagal hepar.

Terendam pada air dingin dapat menginduksi insidensi tinggi dari disritmia kardiak pada relawan yang sehat. Terendam di air dingin adalah penyebab umum kematian pada anak dan orang dewasa.kematian akibat air dingin telah diketahui berasal dari hipotermia; namun, laporan dari dua respon antagonis baru-baru ini mulai muncul—mereka disebut *cold shock response* dan *diving response* (Kotak 5).

Kotak 5

Terendam dalam Air Dingin dan Cold Shock Response dan Diving Response

Terendam dan menahan napas dalam air dingin dapat mengaktivasi dua respon antagonis yang disebut *cold-shock respones* dan *diving respones*. Cold-shock response memicu takikardia dari aktivasi sistem saraf simpatetik. Aktivasi simpatetik memengaruhi nodus sinoatrial (SA) dan atrioventricular (AV) dari jantung dan miokardium. Pelepasan dari menahan napas bisa jadi terlibat, dengan banyak disritmia terjadi dalam 10 detik penghentian napas. Berkebalikan, diving respones memicu bradikardia yang dimediasi oleh parasimpatetik. Aktivasi simultan dari kedua cabang simpatetik dan parasimpatetik dari sistem saraf otonom kadang disebut sebagai “konflik otonomik”.

Individu tertentu mungkin memiliki faktor risiko yang rentan termasuk penyakit jantung iskemik, hipertrofi miokard, sindrom QT panjang yang didapat (diinduksi obat), ketidaksesuaian interval QT dengan detak jantung, aterosklerosis, dan konduksi patologis (contoh: LQTS). Ada hubungan yang kuat antara henti jantung mendadak dan berenang pada adank dengan LQTS. Obat tertentu juga dapat memperpanjang interval QT (contoh: antihistamin, antibiotik, antiaritmia kelas Ia, prokinetik gastrointestinal, dan antipsikotik). Jumlah yang tepat dari kematian akibat terendam karena "konflik otonomik" masih belum diketahui dan bisa jadi tidak terdiagnosis karena tenggelam.

Cedera hipotermik telah banyak diatribusikan terhadap gangguan keseimbangan atau homeostasis ion sel, terutama keseimbangan sodium (contoh: peningkatan kadar sodium intrasel). Hipotermia meningkatkan kadar Ca++ intrasel dengan menurunkan aktivitas pompa Na+-K+-ATPase, memicu akumulasi Na+ intrasel. Pada dekade terakhir, namun, peran ROS telah mencapai kepentingan sendiri. Perfusi hipotermik dari jantung meningkatkan konsentrasi superoksida (lihat Tabel 3); pada gilirannga, superoksida bereaksi dengan nitrit oksida (NO) untuk membentuk anion peroksinitrit radikal lainnya (ONOO-). Pada beberapa jenis sel, seperti hepatosit dan sel endotel hepar, hipotermia dapat menyebabkan cedera sel jelas yang dimediasi oleh ROS. Selama paparan tubuh terhadap

dingin, cedera dihambat oleh hipoksia dan oleh sejumlah antiokasidan, terutama kelator ion.

Bentuk tidak langsung dari cedera terjadi karena perubahan pada pembuluh darah kecil (mikrosirkulasi). Pendinginan lambat dapat menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas membran menyebabkan pembengkakan sel dan jaringan. Dengan penurunan temperatur mendadak, vasokonstriksi dan peningkatan viskositas dari darah menyebabkan cedera iskemik—infark dan nekrosis (kematian sel)—pada jaringan yang terkena. Dengan paparan berkelanjutan terhadap temperatur beku, vasodilatasi menghasilkan pembengkakan yang berat dan menyebabkan perubahan degeneratif pada selubung mielin yangn mengelilingi saraf perifer, menghasilkan gangguan motoris dan sensoris. Trombosis juga dapat terjadi dan bisa memicu gangrene dari bagian yang terkena. Kondisi ini seringkali disebut *frostbite.*

Untuk terapeutik, hipotermia digunakan secara luas untuk melindungi sel dan jaringan melawan proses cedera. Therapeutic hypothermia (TH) telah digunakan secara klinis untuk mempertahankan jantung selama pembedahan dan untuk mempertahankan organ sebelum transplantasi. TH pada hewan untuk

melindungi jantung melawan infark akut telah memiliki hasil positif: namun, penelitian pada manusia terbatas.

Hipertermia adalah peningkatan tidak terkontrol pada temperatur tubuh yang melebihi kemampuan tubuh untuk menghilangkan panas. **Cedera hipertermik** (cedera yang disebabkan oleh kelebihan panas) umum terjadi dan bervariasi bergantung pada alam, intensitas, dan perluasan cedera. Tiga jenis cedera hipertermik meliputi *heat cramp, heat exhaustion* (penyakit), dan *heat stroke.*

Heat cramps (keram otot yang disadari) biasanya hasil dari latihan kuat yang menyebabkan kehilangan garam dan air sebagai konsekuensi berkeringat. Tatalaksananya adalah penggantian garam.

Heat exhaustion terjadi ketika garam yang cukup dan kehilangan air menghasilkan hemokonsentrasi. Hipotensi terjadi setelah kehilangan cairan (hipovolemia), dan individu merasa lemah, mual, dan tiba-tiba pingsan. Pingsan merupakan hasil dari kegagalan sistem kardiovaskular untuk mengompensasi hipovolemia. *Heat exhaustion* mungkin merupakan cedera terkait panas yang paling umum.

Heat stroke adalah kondisi mengancam nyawa yang berkaitan dengan temperatur lingkungan yang tinggi dan kelembapan. Temperatur inti tubuh meningkat

sebagai hasil kegagalan termoregulasi. Secara klinis, temperatur rektal 41°C (106°F) dipertimbangkan sebagai tanda yang mengancam nyawa. Vasodilatasi perifer umum dan penurunan sirkulasi volume darah cukup signifikan. Yang berisiko adalah orang dewasa tua, atlet, orang yang hendak masuk militer, dan orang dengan kelainan kardiovaskular.

Hipertermia maligna terjadi pada individu dengan kelainan yang diturunkan (contoh: kanal pelepasan kalsium intrasel reseptor ryanodine) dari retikulum sarkoplasmik otot skeletal sebagai respon terhadap anestesi inhalasi atau suksinilkolin. Kondisi yang jarang ini seringkali fatal. Kondisi ini meliputi peningkatan temperatur, peningkatan metabolisme otot, rigiditas otot, rabdomiolisis, asidosis, dan perubahan kardiovaskular.

Hipertermia diinduksi obat telah meningkat secara umum karena peningkatan pada penyalahgunaan obat psikotropika dan obat terlarang. Contoh obatnya meliputi amfetamin, kokain, fenisiklidin (PCP), dan metilendioksimetamfetamin (MDMA; ekstasi). Asam lisergik dietilamid (LSD), salisilat, litium, antikolinergik, dan simpatomimetik juga telah diketahui terlibat.

Sindrom neuroleptik maligna adalah hipertermia yang disebabkan oleh pemberian obat neuroleptik

(antipsikotik, fenotiazin, haloperidol, proklorperazin, metoklopramid) atau penghentian obat dopaminergik dan ditandai oleh rigiditas otot tulang panjang, disregulasi otonomik, hipertermia, dan efek samping ekstrapiramidal.

Luka bakar disebabkan oleh cedera panas lokal. Luka bakar total adalah luka terbuka yang melibatkan lapisan kulit—epidermis, dermis, dan subkutan—dan menyebabkan kehiilangan ekstensif dari cairan dan protein plasma. Regenerasi sel tidak mungkin terjadi; oleh karena itu, kulit dari donor atau inang harus dicangkok ke sisinya. Luka bakar sebagian menghasilkan area kemerahan sebagai hasil dilatasi pembuluh darah kecil dan peningkatan permeabilitas membran sel, dengan kehilangan cairan kaya protein pada jenis luka bakar lepuh. Pada sel epitel permukaan, permeabilitas membran meningkat, menyebabkan pembengkakan sel dan sitoplasmik. Enzim yang sensitif terhadap suuhu dengan sel tertentu merespon terhadap panas dengan meningkatkan metabolisme sel, dengan efek merugikan. Panas intens juga merusak endotel vaskular dan menyebabkan koagulasi pembuluh darah.

Epidemiologi telah melaporkan hubungan positif antara kelebihan panas pada bayi (bayi yang berpakaian terlalu tebal saat musin dingin) dan prevalensi kematian

bayi mendadak. **Sudden infant death syndrome (SIDS),** atau kematian ranjang, adalah kematian mendadak dan tidak diharapkan dari bayi kurang dari 1 tahun, dengan onset episode letal tampaknya terjadi selama tidur, yang tetap tidak bisa dijelaskan setelah investigasi menyeluruh. Satu hipotesis untuk SIDS adalah respon kardiorespirasi yang tidak mencukupi untuk stresor lingkungan multipel (seperti tidur tengkurang, dibungkus berlebihan, dan infeksi) selama fase perkembangan kritis pada bayi yang rentan. Pengamat yang menggunakan neonatus tikus tidak menemukan tiga cara interaksi antara infeksi, hipertermia, dan hipoksida namun menemukan secara mandiri bahwa stres panas meningkatkan respon ventilator hipoksik. Mereka juga menemukan bahwa pemberian lipopolisakarida (LPD, ditemukan normalnya di membran luar bakteri gram negatif) menurunkan takikardia yang diinduksi oleh hipoksia. Secara keseluruhan, pengamat ini menemukan bahwa respon kardiovaskular neonatal secara buruk dipengaruhi oleh interaksi ganda (stres panas dan LPS atau infeksi) dari faktor stres lingkungan. Rekomendasi baru-baru ini untuk mengurangi risiko kematian bayi akibat tidur meliputi posisi bayi untuk telentang, menggunakan permukaan lembut, menyusui, menerapkan pembagian

ruangan tanpa pembagian kasur, imunisasi rutin, mempertimbangkan penggunaan dot, dan menghindari kasur lembut, kelebihan panas, dan paparan terhada tobako rokok, alkohol, dan obat terlarang.

Perubahan Tekanan Atmosfer

Peningkatan mendadak atau penurunan pada tekanan atmosfer menyebabkan **cedera ledakan,** yang bisa ditransmisikan baik itu oleh udara (cedera udara) atau air (cedera akibat tenggelam). Dengan peningkatan mendadak pada tekanan, cedera jaringan disebabkan oleh gelombang kompresi dari udara yang menimpa tubuh, diikuti oleh gelombang dadakan dari tekanan yang menurun. Perubahan tekanan bisa menghentikan toraks, ruptur organ padat internal, dan menyebabkan perdarahan yang menyebar. Pada tekanan yang meningkat yang disebabkan oleh cedera akibat tenggelam, tekanan air diterapkan mendadak ke seluruh sisi tubuh, memaksa tubuh keluar dari air. Tekanan positif menekan abdomen dan ruptur organ berongga internal, seperti lien, ginjal, dan hepar.

Penyakit Dekompresi

Penyakit dekompresi (DCS) (penyakit penyelam, tikungan, atau penyakit caisson) adalah kondisi yang

meningkat dengan penurunan mendadak tekanan; karbondioksida dan nitrogen yang normalnya terurai di darah keluar dari larugan dan membentuk gelembung kecil yang disebut *emboli gas.* Penyelam lautan, penyelam scuba, dan pekerja konstruksi bawah laut yang kembali ke permukaan terlalu cepat bisa mengembangkan penyakit dekompresi. Oksigen dengan cepat terurai, namun gelembung nitrogen dapat bertahan dan menghambat pembuluh darah. Iskemia dihasilkan dari emboli gas menyebabkan hipoksie sel, terutama pada otot, persendian, dan tendon. Emboli dan gas interstitial berakkumulasi disekitar persendian dan otot skeletal, menyebabkan individu merasa nyeri. Jaringan jantung dan otak juga bisa dipengaruhi oleh emboli, menyebabkan nekrosis. Dehidrasi meningkatkan risiko penyakit dekompresi karena tenggelamnya tubuh di air meningkatkan aliran balik vena ke jantung. Sebagai ukuran kontra regulasi, atrium jantung mensekresikan atrial natriuretic peptide (ANP), menyebabkan diuresis (refleks Gauer-Henry). Pada waktu bersamaan, dengan penurunan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dari hipotalamus, ginjal ekskresi air. Hasilnya adalah reduksi volume darah. Selama pendakian, cairan hilang pada air yan kadaluarsa. Total kekurangan volume merubah reologikal (aliran dari

permasalahan) dinamis di darah dan memicu onset penyakit dekompresi. Gas dapat segera dilarutkan di darah oleh peningkatan tekanan atmosfer, yang diselesaikan oleh penempatan individu pada ruang dekompresi dan peningkatan tekanan hingga mencapai tekanan pada kedalaman dimana penyela bisa menyesuaikan. Hal ini melarutkan kembali gelembung gas di darah. Tekanan kemudian menurunkan secara bertahap hingga menyamai tekanan dari permukaan air. Hal ini memperlambat pelepasan gelembung gas keluar dari larutan.

Konsentrasi nitrogen bisa memiliki efek melumpuhkan anestetik pada otak. Narkosis ini telah mengacu pada “kegairahan yang dalam”, dimana baik itu kemampua fisik dan kognitif bisa jadi terganggu serius. Jadi, ketika menyelam pada kedalaman yang hebat, baik itu volume nitrogen dan volume oksigen pasti berkurang. Hal ini diselesaikan oleh penambahan gas “inert” (satu yang tidak memiliki aktivitas metabolik di tubuh). Telah dicurigai bahwa masalah berkaitan dengan menyelam dalam, durasi lama bisa dihindari dengan penggantian nitrogen pada simpanan gas penyelam dengan helium, suatu gas inert dan gas teringan kedua di alam. Keuntungan besar dari helium

adalah ia tidak memicu narkosis nitrogen—kurang larut dalam darah dan lemak dibandingkan nitrogen.

Penyakit dekompresi dapat terjadi dengan peningkatan sangat cepat menuju altitude tinggi pada pesawat yang tidak bertekanan dengan baik. Walaupun penyakit dekompresi bukan merupakan perhatian ketika orang mendaki perlahan (contoh pada kaki) ke tekanna atmosfer rendah di lingkungan, seperti altitude lebih tinggi dibandingkan 10.000 kaki, ada penurunan signifikan pada ketersediaan oksigen karena penurunan tekanan parsiol dari gas yang dihirup. Hipksemia yang terjadi bisa mengahasilkan kondisi patologis unik terhadap lingkungan hipoksik pada altitude tinggi.

Penyakit Ketinggian: HAPE, HACE, AMS

Penyakit ketinggian, dalam bentuk **high altitude pulmonaru edema (HAPE)** atau **high altitude cerebral edema (HACE),** berpotensi fatal. Kedua kondisi tersebut, tambahan terhadap kondisi yang kurang serius, bentuk yang lebih umum, dikenal sebagai *acute mountain sickness* (AMS). Beberapa faktor, termasuk rasio pendakian ke ketinggian, ketinggian akhir dicapai, ketinggian dimana orang tidur, dan perbedaan fisiologis individu, dipercaya memengaruhi perkembangan kondisi ini. Faktor risiko tambahan termasuk kondisi

kardiopulmonar tertentu yang sudah ada sebelumnya, tempat tinggal dataran rendah, dan bisa jadi meliputi nyeri kepala, kehilangan napsu makan, mual, muntah, kelemahan, lesu, pusing, dan kesulitan tidur. Gejala biasanya bisa dikenali selama beberapa hari pertama di ketinggian, namun muncul kembali pada pendakian lebih lanjut ke ketinggian berikutnya. AMS biasanya relatif jinak, kondisi yang sembu sendiri dan tidak melibatkan tanda dan gejala neurologis yang abnormal. Suatu peningkatkan pada keparahan dari tanda atau gejala disfungsi neurologis, seperti ataksia atau perubahan kesadaran (termasuk kebingungan, gangguan mental, stupor, dan koma), dan lesu berat. Nyeri kepala berat, mual, dan muntah seringkali muncul. Pada AMS dan HACE, nyeri kepala tampaknya dihasilkan lebih dulu oleh vasodilatasi yang diinduksi hipoksemia dan peningkatan signifikan aliran darah. Tambahan, respon MRI baru-baru ini mencurigai bahwa orang yang mendaki ke ketinggian tertentu dan menderita AMS sedang hingga berat, beberapa derajat edema serebri bisa terjadi. Namun, dalam bentuk lebih ringan dari AMS (perbedaan subjek), edema otak muncul pada beberapa penelitian MRI, tapi tidak seluruhnya. Edema serebri bisa jadi sitotoksik atau vasogenik di alam.

Berpotensi letal seperti HACE, HAPE sebenarnya diperkirakan bertanggung jawab pada banyak kematian dari penyakit ketinggian. HAPE adalah edema pulmonal nonkardiogenik dengan hipertensi pulmonal dan peningkatan tekanan kapiler. Insidensi HAPE juga berkaitan dengan rasio pendakian, ketinggian akhir yang dicapai, dan kerentanan individu. Korban HAPE memiliki kecenderungan relatif respon hipertensi pulmonal pada pendakian ke ketinggian sebagai hasil penambahan vasokonstriksi hipoksik pulmonal. Aktivitas sistem simpatetik pada ketinggian, disfungsi endotel vaskular, dan hipoksemia dihasilkan dari respon ventilatori suboptimal pada hipoksia bertanggungjawab pada vasokonstriksi pulmonal dan hipertensi pulmonal selanjutnya. Bukt terbatu mencurigai HAPE-proten pada individu yang ditandai oleh defek genetik pada natrium transepitel dan transpor air yang bisa mengganggu pembersihan cairan alveolar. Orang dengan abnormalitas sirkulasi pulmonal kongenital atau didapat lebih rentan terhadap HAPE, mendukung sugesti bahwa edema dihasilkan dari perfusi berlebih pada vaskular pulmonal yang dibatasi. Penjelasan lainnya yang diajukan untuk peningkatan tekanan kapiler pulmonal adalah vasokonstriksi hipoksik pulmonal yang tidak merata. Sekarang sudah diterima

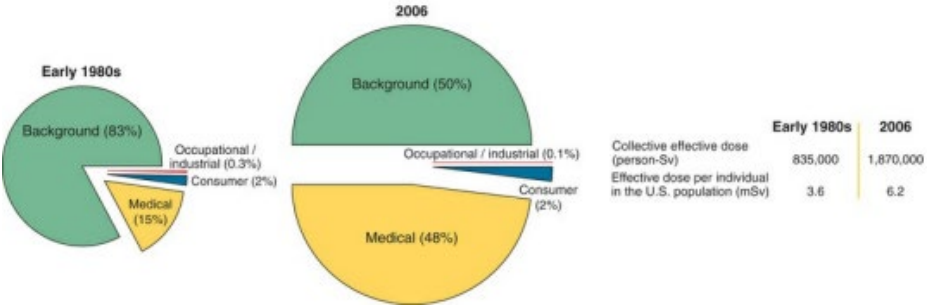
secara luas bahwa HAPE diinisiasi sebagai disfungsi noninflamasi tidak langsung dari sawar alveolar kapiler yang secara esensial benuk dari edema pulmonal hidrostatik (contoh: ada peningkatan pada tekanan kapiler pulmonal, namun tidak ada peningkatan pada tekanan atrium kiri).

Radiasi Pengion

Radiasi pengion (IR) adalah bentuk apa saja dari radiasi yang mampu membuang orbit elektron dari atom, menghasilkan produksi elektron bebas bermuatan negatif dan atom terionisasi bermuatan positif. Radiasi pengion dihasilkan oleh x-ray, γ-ray, dan partikel alfa dan beta (yang dihasilkan dari nukleus atom dalam proses peluruhan radioaktif) dan dari partikel subatomik seperti neutron, deutron, proton, dan pion. Radiasi pengion dari 3 jenis (radiasi x, radiasi gamma, dan neutron) diklasifikasikan menjadi karsinogen pada 2004.

Sumber penting terhadap paparan radiasi pengion adalah lingkungan. Sumber ini meliputi emisi dari material radioaktif di dalam tubuh, sinar kosmik dari ruang luar, dan radiasi yang berasal dari substansi seperti tanah dan material bangunan. Radioaktivitas lingkungan berasal terutama dari uranium, thorium,

dan potassium. Sumber lain adalah dari prosedur medis (contoh: z-rays, CT scan) yang digunakan untuk diagnosis medis dan terapi, uranium dan thorium, senjata nuklir, dan reaktor nuklir yang menghasilkan listrik. Radiasi medis sekarang terdiri dari sekitar 48% hingga 50% per kapita dosis radiasi dibandingkan 15% pada 1980an; sejak 1980 paparan radiasi medis telah meningkat 600% di populasi US (gamar 23). Tabel 10 meliputi jenis radiasi pengion dan magnitudo mereka terhadap penetrasi jaringan. (Kotak 6 mengartikan unit radiasi).



GAMBAR 2.23 Paparan Radiasi Pengion pada Populasi US.

TABEL 2.10
JENIS RADIASI PENGION DAN PENETRASINYA KE JARINGAN

JENIS	PENETRASI JARINGAN
x-rays	Tinggi
Gamma (γ) rays	Tinggi
Partikel beta (β)	Rendah
Partikel alfa (α)	Sangat rendah
Proton	Diantara alfa dan beta
Neutron	Tinggi

Kotak 6

Definisi Unit Radiasi

Curie (Ci) adalah disintegrasi per detik dari radionuclida (radioisotop). Ia mewakili jumlah radiasi yang diemisikan oleh sumber.

Gray (gy) adalah unit yang mengekspresikan energi yang diserap oleh jaringan target per unit massa. Satu gray sama dengan penyerapan dari 104 erg/g jaringan. *Centigray (cGy)* adalah penyerapan dari 100 erg/g jaringan dan setara dengan istilah lebih dulu yaitu 100 rad (dosis radiasi yang diserap). cGy telah menggantikan istilah *rad* dalam praktik medis.

Sievert (Sv) adalah unit dosis ekivalen yang bergantung pada biologis daripada efek fisik dari radiasi dan menggantikan istilah lama *rem.* Dosis ekivaln mengontrol variasi kerusakan yang diproduksi untuk dosis absorbsi yang sama dari jenis radiasi yang berbeda. Ini adalah ukuran seragam dari dosis biologis. Dosis efektif dari x-ray dalam radiografi dan tomografi komputasi biasanya digambarkan dalam milliSieverts (mSv). Untuk radiasi, 1 mSv = 1 mGy.

Penentu utama dari efek biologis radiasi pengion bergantung pada beberapa faktor dan meliputi di bawah ini:

1. *Rasio penghantaran.* Karena efek energi radian bersifat kumultaif, dosis terbagi bisa memampukan sel untuk perbaikan diantara paparan, disebut *dosis fraksinasi.*
2. *Ukuran lapangan.* Dosis radiasi dihantar ke lapangan lebih kecil bertopeng akan lebih aman dibandingkan dosis yang dihantarkan ke lapangan lebih luas, yang bisa jadi letal.
3. *Proliferasi sel.* Pembelahan sel dengan cepat lebih rentan terhadap cedera karena radiasi pengion merusak DNA. Jaringan yang rentan memiliki rasio tinggi pembelahan sel termasuk *gonad, sumsum tulang, jaringan limfoid,* dan *mukosa traktus gastrointestinal.* Cedera dimanifestasikan lebih dulu setelah paparan.
4. *Efek oksigen dan hipoksia.* Mekanisme utama kerusakan DNA oleh radiasi pengion adalah dari pembentukan spesies oksigen reaktif dari reaksi dengan radikal bebas oleh radiolisis air. Jaringan dengan oksigenasi rendah (hipoksia) kurang sensitif terhadap radiasi, contohnya, pusat dari pertumbuhan tumor dengan cepat.

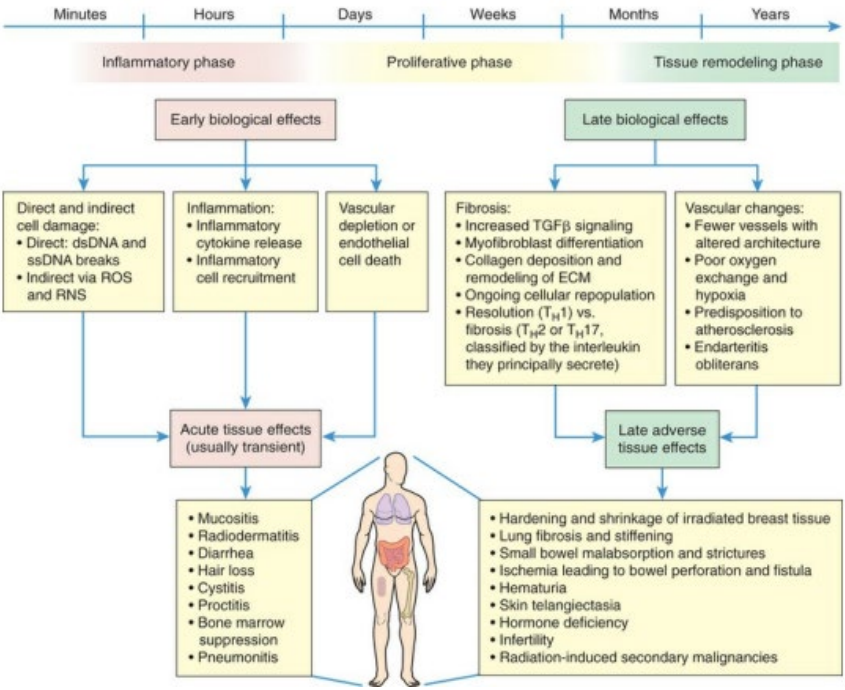
5. *Kerusakan vaskular.* Kerusakan sel endotel adalah efek penting dari radioterapi dan dapat menghasilkan penyempitan atau oklusi pembuluh darah, memicu pemulihan yang terganggu, fibrosis, dan atrofi iskemik kronik. Perubahan ini dapat terjadi bulanan atau tahunan setelah paparan.

Efek lama pada jaringan dengan rasio rendah proliferasi sel (otak, ginjal, hepar, otot, jaringan subkutan) bisa meliputi kematian sel, atrofi, dan fibrosis. Efek ini berkaitan dengan kerusakan vaskular dari pelepasan mediator proinflamasi pada jaringan mengalami penyinaran.

Kerusakan sel dari IR akibat ketiadaan perbaikan efektif melibatkan dua jenis kerusakan: (1) reaksi jaringan cepat atau lambat (sebelumnya disebut *deterministik)* dan (2) efek acak atau stokastik. Dosis tinggi radiasi menyebabkan sel subtansial membunuh dan menghasilkan reaksi jaringan yang bisa terdeteksi. Reaksi ini terjadi cepat (harian) atau lambat (bulan hingga tahun) setelah penyinaran (gambar 2.24).

The International Commission on Radiological Protection (ICRP) menekankan bahwa proteksi sebaiknya dioptimalisasikan untuk paparan seluruh

tubuh dan jaringan spesifik, terutama lensa mata, jantung, dan sistem serebrovaskular. Ambang batas untuk dosis yang diserap lensa mata sekarang lebih rendah dan dipertimbangkan sekitar 0.5 Gray. Dosis ambang batas yang diserap untuk penyakit sirkulasi bisa jadi serendah 0.5 Gy untuk jantung dan otak. Ilmu sains yang muncul pada radiasi dosis rendah dan efek jaringan sangat kompleks; contohnya, untuk paparan kurang dari 0.5 Gy, keseimbangan penanda inflamasi bisa jadi bergeser menjadi efek antiinflamasi. *Efek stokastik* dihasilkan acak, tanpa kadar dosis ambang batas, dan efek utamanya meliputi karsinogenesis dan mutasi genetik. Keparahan hasilnya tidak berkaitan dengan dosis namun lebih ke seluruh jaringan dan respon stres (lihat dibawah).



GAMBAR 24 Efek Jaringan terhadap Radiasi Cepat dan Lambat. Kejadian biologis cepat dapat menyebabkan efek akut yang normalnya sementara dan membaik dalam 3 bulan setelah terapi diselesaikan. Kejadian ini dapat memicu efek biologis sepanjang waktu, contohnya, fibrosis, perubahan vaskular, dan kemudian keganasan. Keparahan meningkat untuk efek biologisini dengan dosis radiasi lebih tinggi per fraksi.

Lebih sederhana, radiasi pengion menyebabkan kerusakan yang menginisiasi mekanisme perbaikan DNA, perubahan ekspresi gen, dan respon stres bervariasi.

Secara historis, risiko kanker yang berkaitan dengan dosis radiasi pada dosis rendah diperkirakan dari data bom atomik yang bertahan dan individu yang diobati dengan radiasi dosis sedang hingga tinggi. Efek dari dosis rendah diekstrapolasikan secara matematis dari dosis tinggi. Setelah ulasan dari komite ahli nasional dan internasional dan publikasi dari 2005 hingga 2008, data biologis dan biofisika mendukung model risiko linear tanpa ambang batas untuk kanker. Tambahan, pengertian ini mengombinasikan dengan dosis tidak tentu dan rasio dosis faktor efektif untuk ekstrapolasi dari dosis tinggi dipertimbangkan sebagai perkiraan konservatif untuk proteksi radiasi dari dosis rendah dan rasio dosis rendah. Komplikasi standar ini, namun, telah menjadi data yang muncul dari dugaan radiobiologis yang cukup kompleks untuk dipahami berdasarkan dosis rendah dan rasio dosis rendah karena permainan kompleks dari jalur respon stres dan efek yang bukan target (NTEs) dari radiasi dosis rendah (contoh: efek dari sel yanpa penyinaran baik itu dekat dan berjarak dari sel penyinaran). **Efek bukan target** dari radiasi pengion meliputi efek pengamat dan instabilitasi genomik. **Efek pengamat,** atau efek pada sel tidak secara langsung di lapangan radiasi, dipengaruhi oleh radiasi dan menunjukkan level tinggi mutasi, aberasi kromosom,

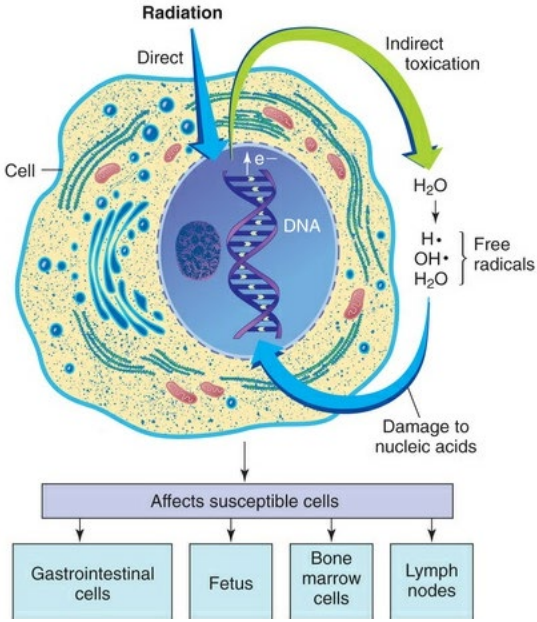
dan perubahan pensinyalan membran memicu kepada yang disebut “transmisi horizontal”. **Instabilitas genomik** adalah ketika pembentukan sel diturunkan dari sel progenitor penyinaran tampaknya normal namun letal karena waktu (contoh: ireversibel) dan mutasi nonletal tampaknya dalam jarak progeni, kadang disebut “transmisi vertikal”. Penting juga, suatu pergeseran paradigma dari efek IR atau radiobiologi sedang terjadi. Efek ini mewakili respon jaringan atau respon stres sel dari IR. Teori saat ini bahwa seluruh radiasi merusak dihasilkan dari deposisi energi di sel DNA tersebut yang ditantang oleh empat garis kunci dari bukti yang dilaporkan dari 1986 hingga 1996 meliputi berikut: (1) mutasi letal baru dapat terjadi di sel dan telah pulih dari penyinaran dan berlanjut membelah untuk beberapa generasi, (2) tampilan terlambat dari aberasi kromosom baru didemonstrasikan di sumsum tulang sel punca dari sel punca penyinaran, (3) paparan sangat rendah radiasi alfa menghasilkan lebih banyak sel dengan kerusakan kromosom yang mungkin telah diprediksi secara matematis, dan (4) sel medium dari sel penyinaran ditemukan menyebabkan kadar serupa dari instabilitas genomik klonogenik dan kematian sel sebagai sel yang disinari langsung. Jadi, dari bukti terbaru yan adalah pemahaman radiobiologis untuk

radiasi dosis rendah, namun banyak pertanyaan biologis masih tetap ada. Penting juga, banyak tim pengamat mempelajari efek radiasi telah terdiri dari baik itu ahli fisika dan ahli biologi. Tambahan, banyak peneliti sekarang terlibat memerhatikan efek radiasi pada epigenetik, seluruh jaringan dan respon stres organismik, dan peran dari lingkungan kecil. Radiasi merubah komponen lingkungan kecil, memengaruhi fenotipe sel, komposisi jaringan, dan interaksi fisik dan pensinyalan antara sel. Perubahan ini dapat berkontribusi pada karsinogenesis dan resistensi terapi.

Radiasi pengion (IR; radiasi x dan radiasi gamma) menyebabkan perubahan genetik spektrum luas termasuk mutasi gen, mutasi satelit-mini (perubahan jumalh pengulanan sekuens DNA), pembentukan mikronukleus (tanda kerusakan atau kehilangan kromosom), penyimpangan kromosomal (struktur atau jumlah), perubahan ploidi (jumlah set kromosom), untai DNA putus, dan instabilitas kromosomal. DNA bisa jadi rusak langsung atau tidak langsung oleh interaksi dengan produk reaktif (contoh: elektron bebas, radikal hidroksil, hidrogen radikal bebas) dari degradasi air (gambar 2.25).

Semua fase siklus sel dapat dipengaruhi oleh radiasi pengion. Sensitivitas dari sel tampaknya paling besar di

G2, celah dari sel tepat sebelum mitosis; penyinaran selama fase ini memperlambat onset pembelahan sel. Resistensi radio paling besar pada bagian selanjutnya dari fase S. Pada waktu penyinaran terapeutik sel tersebut berada dalam bagian paling sensitif dari siklus sel akan terbunuh. Sel tersebut dalam bagian resisten dari siklus sel akan lanjut berproliferasi dan repopulasi tumor—membutuhkan radiasi lebih untuk efek terapeutik atau membunuh sel. penyinaran selama mitosis menginduksi penyimpangan kromosomal. Molekul membran dan enzim juga rusak oleh penyinaran.



GAMBAR 25 Kerusakan Sel Akibat Radiasi Pengion. Radiasi dapat merusak makromolekul dengan dua cara: (1) langsung, dimana mikromolekul terionisasi dan (2) tidak langsung, dimana air diionisasi dan menghasilkan radikal bebas yang pada gilirannya merusak makromolekul. Sel yang terutama rentan terhadap kerusakan adalah traktus gastrointestinal, sumsum tulang, nodus limfe, dan folikel ovarium.

Tidak semua sel dan jaringan memiliki sensitivitas yang sama terhadap radiasi, walaupun seluruh sel bisa dipengaruhi. Radiosensitivitas bergantung sebagian pada rasio mitosis dan maturitas sel. karena sel janin imatur dan sedang menjalani siklus yang cepat, janin berada dalam risiko besar terkena cedera karena radiasi pengion. Terutama yang rentan adalah sel germ embrionik, yang merupakan prekursor ovarium dan sperma. Selama hidup, sel dari sumsum tulang, mukosa usus, epitel seminiferous testis, dan folikel ovarium rentan terkena cedera karena mereka selalu melakukan mitosis, yang memastikan keberadaan sel anak yang rentan, dan imatur. Paparan terharap radiasi x dan gamma paling kurang berkorelasi dengan leukimia dan kanker tiroid, payudara, dan paru-paru; korelasi ini telah dilaporkan pada dosis serap yang rendah, kurang dari 0.2 Gy. Risiko perkembangan kanker ini bisa jadi meluas bergantung pada usia saat terpapar. Penelitian Waktu Hidup, yang memilki rentang luas usia saat

paparan dan rentang dosis luas (dari kurang dari 0.005 Gy hingga 2—4 Gy), merupakan bukti dari respon linear dosis untuk seluruh tumor solid, dengna radiasi signifikan berkaitan dengan risiko kelebihan yang diamati pada kebanyakan, namun tidak seluruhnya, jenis tumor solid. Pada paparan radiasi uterus di Jepang, bom yang bertahan berkaitan dengan peningkatan risiko onset tumor solid pada dewasa. Studi diagnostik x-ray di uterus dan risiko leukimia pediatrik dan kanker lain dikarakteristikkan oleh ketidakpastian, terutama kekurangan data pengukuran dosis. Ultrasound menggantikan x-ray abdomen dan pengukuran beberapa pelvis beberapa dekade lalu pada wanita hamil; namun, baru-baru ini telah dilaporkan peninkatan kadar pencitraan radiologis pada wanita hamil. Pada waktau pemeriksaan radiologis, seluruh wanita yang berpotensi melahirkan sebaiknya ditanyakan jika mereka dapat hamil. Jika ada keraguan sedikit saja, hasil dari tes kehamilan sebaiknya didapatkan sebelum proses. Banyak organisasi memiliki surat spesifik mengenai keamanan dan pencitraan wanita hamil, termasuk American College of Radiology, the American Congress of Obstetricians dan Gynecologists, dan secara internasional, contohnya Health & Safety Executive from Great Britain and the

International Commission on Radiological Protection Publication (ICRP). Paparan radiasi pada anak bisa meningkatkan insidensi limfoma, leukimia, melanoma, kanker payudara, dan lainnya. peningkatan frekuensi pemeriksaan CT pada anak di US terutama karena peningkatan penggunaan CT heliks cepat, yang mengurangi keperluan terhadap sedasi.

Kanker yang diinduksi radiasi ditemukan pada usia "rawan kanker" (biasanya 50 – 80 tahun), paparan yang tidak bergantung pada usia, oleh karena itu, periode laten antara paparan radiasi dan tampilan potensial dari kanker menurun signifikan dengan peningkatan usia saat paparan. Dari efek ini, lebih banyak analisis terbaru dari insidensi kanker antara bom atomik yang bertahan mencurigasi bahwa risiko waktu hidup dari kanker yang diinduksi radiasi tidak terlalu berbeda dengan paparan pada usia 5 tahun vs paparan pada usia 55 tahun. Penelitian yang tercata sedang dikerjakan mengenai kanker sekunder yang diinduksi radiasi.

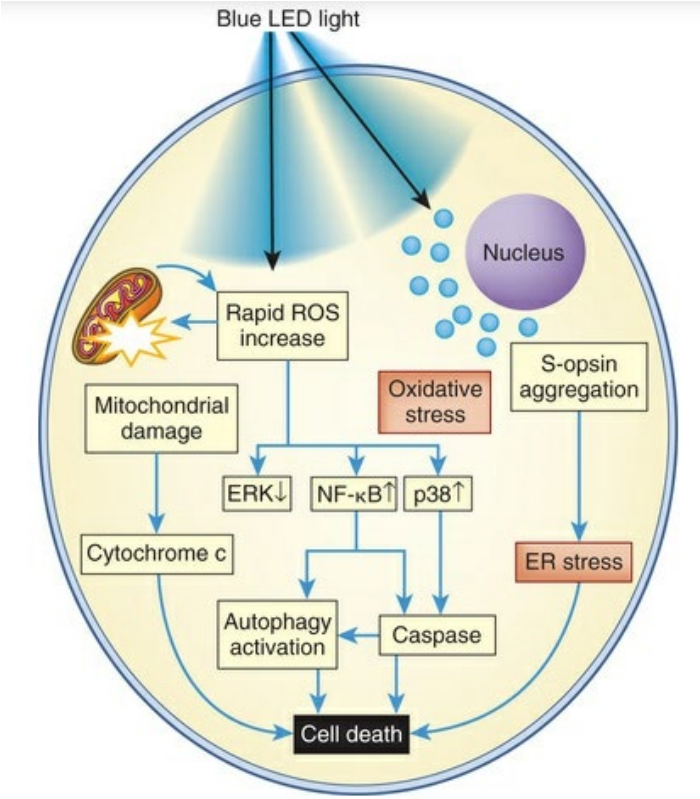
Iluminasi dan Pencahayaan: Cahaya adalah Radiasi Elektromagnet

Cahaya adalah radiasi elektromagnet, dan bagian dari spektrum elektromagnet yang berinteraksi dengan mata disebut **radiasi optikal** dan meliputi panjang gelombang

dari sinar UV (100—400 nm), hingga cahaya yang bisa dilihat (400—760 nm), hingga cahaya infrared (760—10,000+nm). Seluruh radiasi menyukai energi pembawa yang ringan, dengan panjang gelombang lebih pendek menjadi yang paling energetik. Hasilnya, makin kecil permukaan emisi makin terkonsentrasi aliran dari arah ulasan dan semakin tinggi pencahayaan. Sistem optikal menggambarkan seluruhnya di retina, organ perasa yang sangat terspesialisasi, dan paling relevan untuk pencahayaan retina adalah pencahyaan dari objek yang dilihat. Mekanisme kerusakan diinduksi cahaya termasuk (1) panas atau kerusakan termal, disebut *kerusakan fototermal;* (2) *kerusakan fotokimia,* dimana sumber kerusakan meliputi cahaya biru, cahaya UV, dan pantulan laser yang diperkirakan hasil dari terutama stres oksidatif dengan membentuk ROS dan stres endoplasmik (gambar 26); dan (3) *kerusakan fotomekanik,* yang merupakan hasil dari kompresi mekanik atau tarikan tensil hasil dari pengenalan energi yang cepat. Kerusakan termal terjadi dari penyerapan panas dan kerusakan termal yang tidak bisa balik kembali biasanya terjadi setelah suhu lingkungan di retina mencapai setidaknya 10°C (50°F). Kedalaman penetrasi energi radian bergantung pada kejadian panjang gelombang dan zat serapan primer—melanin

dan hemoglobin atau oksihemoglobin. Kerusakan fotokimia terjadi pada panjang gelombang pendek yang bisa terlihat; dan untuk paparan lebih dari =1 ns, diperkirakan hasil dari penyerapan cahaya ke kromofor, molekul yang paling sensitif yang menyerap radiasi (cahaya memicu produksi ROS dan stres oksidatif; retina sangat sensitif terhadap stres oksidatif). Pengamat menunjukkan cahaya dioda yang memancarkan cahaya biru (LED) merusakan paling parah dibandingkan dengan cahaya LED putih dan hijau, dan N-asetilsistein (NAC), suatu antioksidan, merupakan fotoreseptor spesifik dan melindungi dari kerusakan seluler. Kerusakan fotomekanik terjadi dengan pulsasi cahaya kurang dari =1 ns dan ketika energi cahaya disimpan lebih cepat daripada mekanis relaksasi dapat terjadi. Jaringan terganggu oleh kekuatan robekan atau kavitasi (contoh: produksi kavitas). Aplikasi klinis yang paling umum dari kerusakan fotomekanik dalam oftalmologi adalah penggunaan radiasi dari Nd:Yg laser. Laser umumnya digunakan untuk menciptakan iridotomi (pembukaan seperti goresan melalui iris tanpa membuang jaringan iris) pada individu dengan glaukoma sudut tertutup atau menyebabkan retraksi dari kapsul lensa posterior opasifikasi pada individu setelah operasi katarak. Laser pulsasi jarang digunakan

pada pembedahan vitreoretina karena potensi terjadinya kerusakan regina kolateral, terutama defek retina ketebalan penuh dan perdarahan.



GAMBAR 26 Kerusakan Fotokimia dari Cahaya Biru. Dari percobaan in vitro, cahaya biru menginduksi produksi ROS dan agregasi S-opsin (protein sensitif cahaya). Peningkatan ROS terjadi cepat dan memicu kerusakan oksidatif, aktivasi jalur pensinyalan sel protein kinase diaktivasi mitogen (MAPK), atau translokasi nuklear dari NF-kb. MAPK dan NF-kb yang teraktivasi menginduksi aktivasi kaspase dan menghasilkan kematian sel

apoptotik. NF-kb mengaktivasi autofagi dan autofagi berlebihan memicu kematian sel. Agregasi S-opsin menyebabkan stres ER. Cahaya biru LED menginduksi kerusakan fotokimia retina dan kematian sel bisa jadi berkaitan dengan stres oksidatif dan stres RE.

Paparan okular terjadi tidak disengaja dan disengaja (contohnya, pada aplikasi oftalmik). Ketaatan pada standar untuk keamanan okular merupakan perhatian utama untuk proteksi mata dari paparan laser dan paparan sinar dari instrumen oftalmik. Tambahan, untuk meningkatkan kemampuan energi dari sumber cahaya buatan dan untuk melindungi lingkungan, sumber cahaya baru tersedia, seperti lampu fluoresen padat atau dioda emisi cahaya (LEDs). Risiko potensial dari sumber cahaya baru ini membutuhkan evaluasi keamanan untuk menentukan risiko kesehatan, terutama bahaya pada mata.

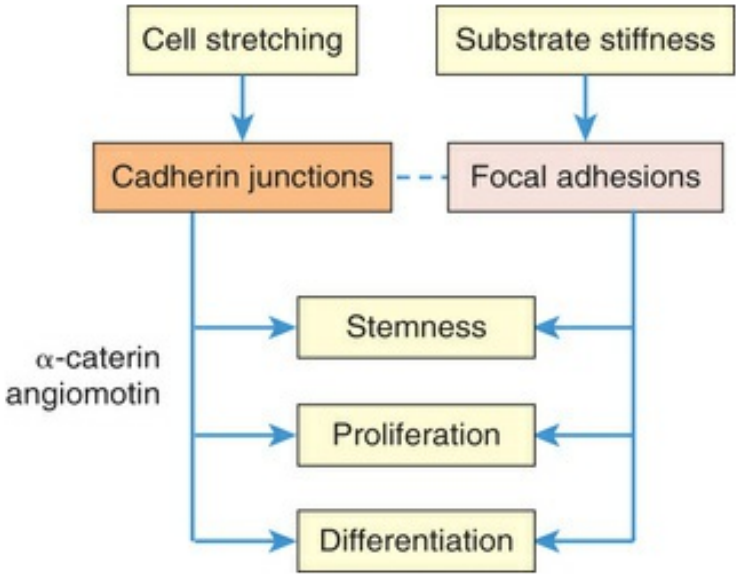
Memfokuskan sinar cahaya dapat meningkatkan stres oksidatif, yang bisa dicegah oleh beragam mekanisme antioksidan retina. Mekanisme antioksidan bisa, namun, menjadi kewalahan oleh paparan sinar berlebihan, terutama panjang gelombang pendek, cahaya biru frekuensi tinggi, dan sinar UV. Sejak pencahayaan fluoresen diperkenalkan ke tempat kerja, keluhan nyeri kepala, mata perih, dan ketidaknyamanan mata telah meningkat. Modulasi cepat cahaya dari

lampu fluoresen bertanggungjawab untuk mata tegang dan nyeri kepala. Modulasi dapat berkurang dengan menggunakan kacamata berwarna.

Tegangan Mekanik

Stimulasi mekanis dari jaringan tubuh dan sel bersifat tetap. Tegangan dan regangan ini berasal dari lingkungan eksternal dan kondisi fisiologis internal. Gravitasi sebagai dorongan eksternal dan pompa jantung sebagai dorongan internal bersifat kontinyu. Stimulus mekanik dapat menyebabkan sel merespon dalam berbagai cara; **kompresi** adalah gaya kerja tegak lurus, **tension** atau gaya regangan, dan **torsion** adalah gaya memutar. **Gaya gesekan** cairan atau lapisan bergesekan melawan satu sama lain, contohnya, sel endotel, dapat mengaktivasi pelepasan hormon dan pensinyalan intrasel, seperti kekakuan pada sel oleh induksi pengaturan kembali sitoskeleton. Kompresi mekanis dari kondrosit dapat memodulasi sintesis proteoglikan, dan tarikan regangan dari struktur sel dapat merubah motilitas dan orientasi sel. Pensinyalan atau sinyal mekanis, disebut **mekanotransduksi,** akhirnya diubah menjadi respon biologi dan kimia di sel. Memahami mekanisme molekuler yang mengendarai perubahan bentuk sel penting menjadi topik dalam

struktur dalam sel dan jaringan. Khususnya, gaya mekanis dirasakan oleh kompleks protein terspesialisasi pada integrin dan adhesi cadherin dan ditransformasikan menjadi sinyal biokimia yang memodulasi bentuk sel dan fungsi pada perkembangan dan penyakit. Gaya mekanis pada sisi adhesi memengaruhi transkripsi gen dan proses protein, seperti proliferasi sel, batang tubuh, dan diferensiasi (gambar 27). Pengamat sedang mengidentifikasi bagaimana jalur adhesi dan mekanotransduksi memengaruhi perkembangan dan homeostasis jaringan.



GAMBAR 27 Regulasi Mekanotransduksi Transkripsi Gen.

Secara akut gaya mekanis memperoleh respon adaptif (untuk merubah fungsi dengan dengan cepat) secara kronik; namun, respon bisa jadi menginduksi pembentukan kembali jaringan untuk akomodiasi kapabilitas menyimpan beban. Ketika gaya mekanis melebihi ambang batas yang tidak diketahui, cedera terjadi. Cedera dapat menginisiasi respon reparatif lebih banyak, disfungsi sementara atau berkelanjutan, atau perubahan degeneratif progresif yang menggabungkan berdekatan dan mengelilingi jaringan. Secara seluler, respon struktural untuk deformasi dan regangan (contoh: biomekanis) menyebabkan pengamat fokus pada membran sel. terganggunya membran sel, atau *mekanoporasi,* adalah pusat progresi biologis. Pengamat sedang mengartikan mekanoporasi sebagai hal penting untuk cedera traumatik otak karena merupakan sumber primer dari kalsium intraakson setelah kontusi. Memahami fisiologi ini penting karena cedera otak tidak hanya suatu kejadian namun lebih ke proses gangguan, dan keadaan yang bisa pulih kembali dari cedera akson berlangsung selama berjam-jam. Cedera mekanis dapat berkembang menjadi kematian sel melibatkan baik itu nekrosis sel dan apoptosis yang terhambat. Distribusi heterogen dari aterosklerosis di vaskulatur mungkin berkaitan dengan faktor biomekanis dan aliran

hemodinamik yang terganggu; yang mana, arteri tertentu (contoh: arteri koroner dan karotid) dan lokasinya (contoh: bifurkasi) lebih rentan untuk terbentuknya plak dibandingkan yang lain. Gaya biomekanis mungkin tidak sistemik dan bervariasi lokasinya. Stimulus mekanis meliputi *gaya robekan* karena aliran darah, **regangan** dari distensi tekanan dari dinding pembuluh darah, dan reganngan dari **tarikan** ke lingkungan area jaringan (contoh: jantung).

Fokus utama untuk biomekanis okupasi adalah respon jaringan terhadap tegangan mekanis, terutama pencegahan kelainan eksersi berlebihan dari punggung dan ekstremitas atas. Banyak tegangan mekanis dapat menyebabkan cedera terbuka (contoh: cedera kepala ketika pekerja dipukul di kepala dengan benda terjatuh). Banyak tegangan, namun, halus dan dapat menyebabkan cedera *akumulatif* dan kelainan. Tabel 11 merangkum jenis umum dari tegangan mekanis okupasi dan jenis cedera yang berkaitan. Model mekanis yang lebih realistik dari sel hidup akan berkontribusi besar terhadap studi mekanotransduksi pada manusia.

TABEL 11
JENIS UMUM TEGANGAN MEKANIS OKUPASI DAN JENIS CEDERA YANG BERKAITAN

TEGANGAN MEKANIS	JENIS CEDERA
Pengerahan tenaga penuh (contoh: mengangkat, mendorong, menarik beban berat)	Nyeri punggung belakang
Postur tubuh canggung (contoh: fleksi, pembengkokan lateral, pemutaran aksial, dan duduk lama)	Nyeri punggung belakang
Getaran seluruh tubuh (contoh: getaran tempat duduk atau peron)	Nyeri punggung belakang; deformitas tulang; perubahan konduksi saraf (carpal tunnel syndrome)
Paparan berulang atau jangka panjang (contoh: pada apa saja diatas)	Nyeri punggung belakang, kesemutan dan mati rasa dari pergelangan tangan dan tangan
Temperatur sangat rendah (contoh: paparan air dingin, peralatan, material)	Kelainan trauma dari lengan atas (sinovitis, Raynaud phenomenon, bursitis, dan tendinitis)
Getaran (segmental atau seluruh tubuh)	Carpal tunnel syndrome, rotator cuff syndrome, tendinitis, atau Raynaud phenomenon
Pengerahan tenaga penuh (contoh: friksi, keseimbangan, postur, pucat, penggunaan beban berat)	Deviasi ulnar dari pergelangan tangan
Fungsi berulang (contoh: berjalan, menaiki tangga, membawa, menyekop, mendorong, mengangkat objek, menggunakan komputer)	Kelelahan tubuh lokal dan/atau seluruh tubuh (sesak napas, kelemahan seluruh tubuh, cedera hipoksik)

Kebisingan

Kebisingan adalah suara yang berpotensi merugikan tubuh. Efek patofisiologis paling umum dari kebisingan adalah gangguan pendengaran. Trauma bising dapat disebabkan oleh suara keras akut, seperti efek kumulatif dari berbagai intensitas, frekuensi, dan durasi kebisingan. Kebisingan yang mengganggu disebabkan oleh sejumlah sumber, termasuk mesin perawatan rumput; pekerjaan kayu dan logam dengan peralatan listrik; latihan menembak jarak jauh; berburu; kendaraan bersalju; motor tempel; gergaji; dan suara desibel tinggi, frekuensi rendah. Berdasarkan National Institutes of Health, lebih dari 10 juga orang Amerika menderita kehilangan pendengarah permanen terkait kebisingan, dan 20 juta terpapar pada kebisingan berbahaya di lingkungan kerja. Peningkatan terbesar pada kehilangan pendengaran dari kebisingan terjadi pada orang berusia 45 – 64 tahun. Polusi suara sekarang dipertimbangkan sebagai ancaman kesehatan masyarakat. Beberapa bukti ada bahwa kebisingan di rumah sakit berkaitan dengan kondisi pasien yang buruk, baik itu psikologis maupun fisiologis.

Dua jenis kehilangan pendengaran terkait kebisingan: (1) trauma akustik, atau kerusakan instan akibat gelombang tinggi tunggal yang menigkat tajam

(contoh: tembakan); dan (2) noise-induced hearing loss (NIHL), jenis yang lebih umum, yang merupakan hasil dari paparan berkepanjangan terhadap suara intens (contoh: suara yang berkaitan dengan tempat kerja dan waktu luang). Trauma akustik dapat merusak gendang telinga, menggantikan tulang osikus telinga tengah, dan merusak organ Corti telinga dalam.

Jika suara tersebut tidak terlalu berisik atau paparan terhadap suara tidak terlalu lama, pendengaran akan kembali ke level asal, jenis kehilangan pendengaran yang disebut *temporary treshold shift* (TTS). Jika suara lebih keras dari nilai tertentu atau paparannya lama, ambang batas pendengaran tidak akan kembali ke level asal, disebut *permanent treshold shift* (PTS). Perubahan struktural berkaitan dengan TTS, walaupun tidak sepenuhnya diketahui, termasuk perubahan intrasel di sel sensoris (sel rambut) dan pembengkakan ujung saraf auditori. Dengan PTS, aliran darah ke koklea bisa terganggu dan sel rambut rusak dengan masing-masing paparan. NIHL sifatnya bertahap dan tidak nyeri. Pengamat melaporkan bahwa siklooksigenase-2 (Cox-2) terlibat dalam patogenesis NIHL. Gejala dari NIHL meliputi berdenging dan suka kebisingan. Pada suka kebisingan, suara lembut tidak terdengar tapi suara keras didengar normal. Dengingan adalah deringan

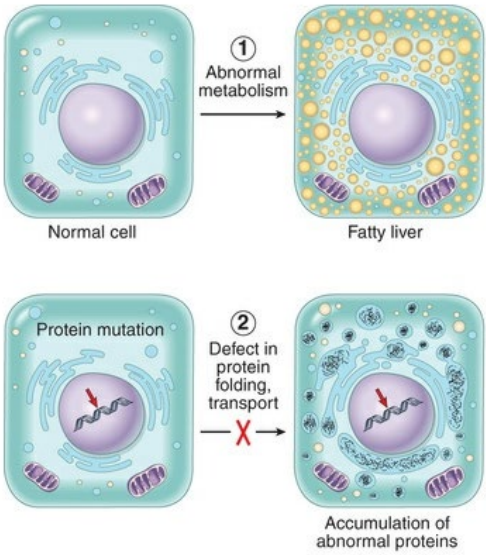
dengan nada tinggi konstan yang mengganggu individu dan berkontribusi pada kekurangan tidur. The Occupational Safety and Health Administration (OSHA) mewajibkan perusahaan untuk melindungi pekerja ketika paparannya lebih dari 8 jam dan rata-rata 85 dB.

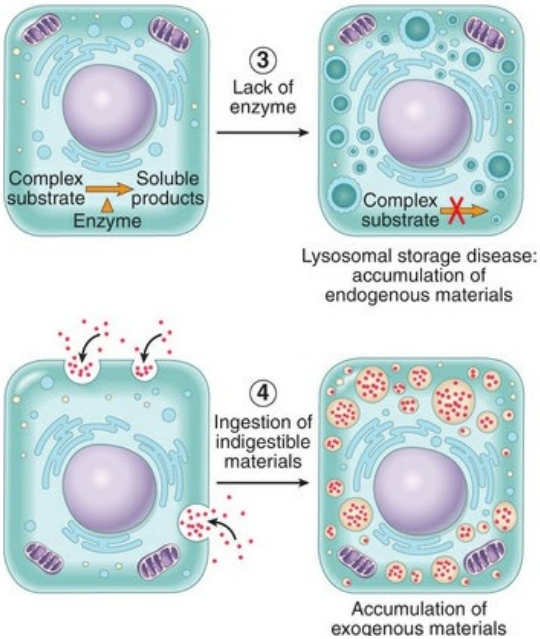
Manifestasi Cedera Sel

Manifestasi Seluler: Akumulasi

Manifestasi penting dari cedera sel adalah hasil gangguan metabolik dari akumulasi intrasel dari jumlah abnormal dari berbagai substansi. **Akumulasi sel,** juga dikenal sebagai **infiltrasi,** terjadi sebagai hasil dari tidak hanya cedera subletal berkelanjutan oleh sel namun juga fungsi sel normal (namun tidak efisien). Dua kategori substansi yang dapat menyebabkan akumulasi: (1) *substansi sel normal* (seperti air, protein, lipid, dan kelebihan karbohidrat); atau (2) *substansi abnormal,* baik itu endogen (seperti produk abnormal metabolisme atau sintesis) atau eksogen (contoh: agen infeksi atau mineral). Produk ini dapat berakumulasi sementara atau permanen dan bisa bersifat toksik atau beracun. Kebanyakan akumulasi dikaitkan dengan empa jenis mekanisme, semuanya abnormal (gambar 28). Akumulasi abnormal dari substansi ini dapat terjadi di sitoplasma (lebih sering di lisosom) atau di nukleus jika

(1) ada pembuangan tidak cukup dari substansi normal karena kemasan yang berubah dan transpor (contoh: asam lemak di hepar yang disebut *steatosis*); (2) suatu substansi abnormal, seringkali hasil dari gen mutasi, terakumulasi karena defek lipatan protein, transpor, atau degradasi abnormal (3) substansi endogen (normal atau abnormal) tidak dikatabolisme secara efektif, biasanya karena kekurangan enzim lisosom penting yang disebut *penyakit penyimpanan;* atau (4) material eksogen berbahaya, seperti logam berat, debu mineral, atau mikroorganisme, terakumulasi karena inhalasi, penelanan, atau infeksi.





GAMBAR 28 Mekanisme Akumulasi Intraseluler

Pada semua penyakit akibat gangguan penyimpanan, sel mencoba untuk mencerna, atau katabolisme, substansi "tersimpan". Hasilnya, jumlah berlebihan dari metabolit (produk katabolisme) terakumulasi di sel dan dikelaurkan ke matriks ekstrasel, dimana mereka diambil kembali oleh sel fagositik, yang disebut *makrofag*. Beberapa sel ini bersirkulasi melalui tubuh, dimana yang lainnya tetap dipertahankan di jaringan tertentu, seperti hepar atau limpa. Semakin banyak makrofag dan fagosit lain bermigrasi ke jaringan yang

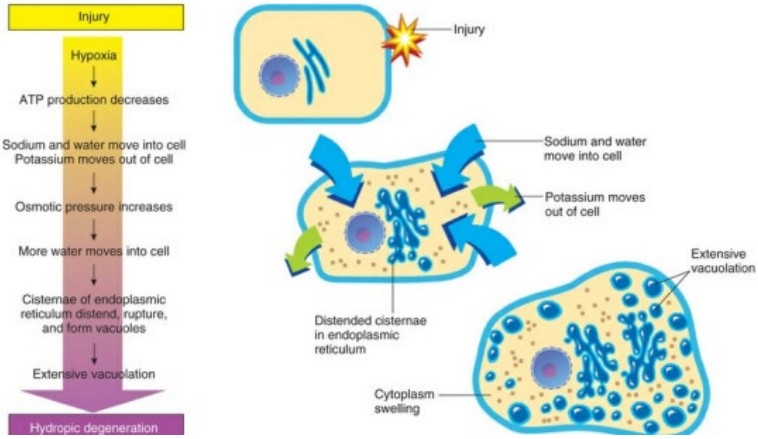
memproduksi metabolit berlebih, jaringan yang terkena akan membengkak. Mekanisme ini yang menyebabkan pembesaran hepar (hepatomegali) atau limpa (splenomegali). Pembesaran satu dari organ ini adalah manifestasi klinis dari banyak penyakit akibat gangguan penyimpanan.

Air

Sel yang membengkak, perubahan degeneratif yang paling umum, disebabkan oleh pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel. Pada cedera hipoksik, pergerakan air dan ion ke dalam sel berkaitan dengan kegagalan akut metabolisme dan kehilangan produksi ATP. Normalnya, pompa yang mengirimkan ion sodium (Na+) keluar sel dipertahankan oleh keberadaan ATP dan ATPase, enzim transpor aktif. Pada kegagalan metabolik yang disebabkan oleh hipoksia, kadar yang berkurang dari ATP dan ATPase mengizinkan sodium berakumulasi dalam sel, dimana potassium (K+) berdifusi keluar. Peningkatan konsentrasi sodium intrasel meningkatkan tekanan osmotik, yang menarik lebih banyak air ke dalam sel. sisterna dari RE membesar, robek, dan bersatu untuk membentuk vakuola besar yang menyimpan air dari sitoplasma, suatu proses yang disebut *vakuolasi.* Vakuolasi progresif di sitoplasma

menghasilkan pembengkakan sitoplasma yang disebut **oncosis** (yang telah menggantikan istilah lama *hidrofik [air] degenerasi)* atau **degenerasi vakuolar** (gambar 29). Jika pembengkakan sel memengaruhi seluruh sel dalam organ, organ akan bertambah berat dan semakin besar juga pucat.

Pembengkakan sel bersifat reversibel dan mungkin besifat subletal. Faktanya, manifestasi dini dari hampir seluruh jenis cedera sel, termasuk cedera sel letal atau berat. Hal ini juga berkaitan dengan demam tinggi, hipokalemia (konsentrasi potasium rendah yang abnormal di darah), dan infeksi tertentu.



GAMBAR 29 Proses Oncosis (Sebelumnya dikenal sebagai Degenerasi Hidrofik)

Lipid dan Karbohidrat

Kelainan metabolik tertentu hasil dari akumulasi intrasel abnormal dari karbohidrat dan lipid. Akumulasi disebabkan oleh kelainan yang diturunkan dengan enzim yang tidak mencukup atau bentuk enzim yang tidak efektif. Kelainan kelebihan karbohidrat disebut **mukopolisakarida (MPSs),** dan akumulasi dari karbohidrat dan lipid disebut **mukolipidosis (MLs).** MPSs dan MLs diklasifikasikan sebagai **penyakit gangguan penyimpanan lisosomal** karena mereka terlibat dalam meningkatkan penyimpanan karbohidrat atau lipid, atau keduanya, di lisosom. Akumulasi substrat memicu distorsi lisosomal dengna konsekuensi patologis signifikan. Substansi ini bisa terakumulasi melalui tubuh namun ditemukan utamanya di sel hepar, limpa, dan CNS. Beberapa kelainan yang paling umum meliputi penyakit Tay-Sachs, penyakit Fabry, penyakit Gaucher, penyakit Niemann-Pick, mukopolisakaridosis, dan penyakit Pompe. Akumulasi dalam sel dari CNS dapat menyebabkan disfungsi neurologis dan disabilitas intelektual. Mukopolisakaridosis adalah kelainan progresif yang biasanya melibatkan organ multipel, termasuk hepas, limpa, jantung, dan pembuluh darah. Mukopolisakarida yang terakumulasi ditemukan di sel retikuloendotelial, sel endotel, seo otot polos intima, dan

fibroblast di sepanjang tubuh. Akumulasi karbohidrat ini dapat menyebabkan kornea tampak berawan, kekakuan sendi, dan disabilitas intelektual.

Walaupun lipid kadangkala terakumulasi di jantung, otot, dan sel ginjal, bagian paling umum akumulasi lipid intraseluler, atau **asam lemak (steatosis),** adalah sel hepar. Karena metabolisme hepatik dan sekresi lipid penting untuk fungsi tubuh yang tepat, ketidakseimbangan dan defisiensi proses ini memicu perubahan patologis utama. Penyebab paling umum perubahan lemak di hepar pada negara berkembang adalah penyalahgunaan alkohol. Penyebab lain perubahan lemak meliputi DM, malnutrisi protein, toksin, anoksia, dan obesitas. Sebagaimana lipid mengisi sel, vakuolasi mendorong nukleus dan organel lain ke samping. Hepar akan terlihat kekuningan dan kasar, sedikit kotor.

Akumulasi lipid di sel hepar terjadi setelah cedera sel mengatur satu atau lebih mekanisme berikut:

1. Peningkatan pergerakan asam lemak bebas ke hepar (kelaparan, contohnya, meningkatkan pemecahan trigliserida di jaringan adiposa, melepaskan asam lemak yang selanjutnya memasuki sel hepar)

2. Kegagalan proses metabolik yang mengubah asam lemak menjadi fosfolipid, menghasilkan konversi terutama dari asam lemak menjadi trigliserida
3. Peningkatan sintesis trigliserida dari asam lemak (meningkatkan jumlah enzim alfa gliserofosfatase, yang mampu mempercepat sintesis trigliserida)
4. Penurunan sintesis **apoprotein (protein penerima lipid)**
5. Kegagalan lipid berikatan dengan apoprotein dan membentuk lipoprotein
6. Kegagalan mekanisme yang mengirimkan lipoprotein keluar dari sel
7. Kerusakan langsung pada RE oleh radikal bebas yang dilepaskan oleh efek beracun alkohol

Kolesterol dan kolesterol ester dapat terakumulasi dan dicatat dalam banyak keadaan patologis. Kondisi ini meliputi aterosklerosis, dimana plak aterosklerotik, sel otot polos, dan makrofag dalam lapisan intimal aorta dan arteri besar terisi vakuola kaya lipid dari kolesterol dan kolesterol ester. Kondisi lain meliputi deposit kaya kolesterol di kandung empedu dan penyakit Niemann-Pick (tipe C), yang melibatkan mutasi genetik dari enzim yang memengaruhi transpor kolesterol.

Glikogen

Penyimpanan glikogen penting sebagai sumber energi siap sedia di sitoplasma sel. Akumulasi glikogen intrasel terlihat dalam kelainan genetik yang disebut *penyakit penyimpanan glikogen* dan pada kelainan metabolisme glukosa dan glikogen. Seperti air dan akumulasi lipid, akumulasi glikogen menghasilkan kelebihan vakuola di sitoplasma. Penyebab paling umum dari akumulasi glikogen adalah DM, kelainan metabolisme glukosa.

Protein

Protein menyediakan struktur sel dan merupakan sebagian besar berat kering dari sel. Protein disintesis oleh ribosom di sitoplasma dari asam amino esensial lysine, threonine, leucine, isoleucine, methionine, tryptophan, valine, phenylalanine, dan histidine. Akumulasi protein mungkin merusak sel dalam 2 cara. Pertama, metabolit (enzim) dihasilkan ketika sel berusaha mencerna beberapa protein yang dapat menghancurkan organel seluler ketika dilepaskan dari lisosom. Kedua, jumlah berlebihan dari protein di sitoplasma mendorong melawan organel sel, merusak fungsi organel dan komunikasi intrasel.

Kelebihan protein terakumulasi terutama di sel epitel dari tubulus berlipat ginjal di unit nefron dan di sel

plasma yang membentuk antibodi (limfosit B) dari sistem imun. Beberapa jenis kelainan ginjal menyebabkan ekskresi berlebihan molekul protein di urin (proteinuria). Normalnya, sedikit atau tidak ada protein yang muncul di urin, dan keberadannya dalam jumlah signifikan mengindikasikan cedera pada sel dan merubah fungsi sel di membran glomerulus.

Akumulasi protein di limfosit B dapat terjadi selama sintesis aktif antibodi dalam respon imun. Kelebihan agregasi protein disebut *badan Russell.* Badan Russell telah diidentifikasi pada multiple mieloma (tumor sel plasma).

Mutasi pada sel dapat memperlambat pelipatan protein, menghasilkan akumulasi sebagian lipatan perantara. Contohya adalah defisiensi alfa 1 antitripsin, yang dapat menyebabkan emfisema. Jenis tertentu cedera sel berkaitan dengan akumulasi protein sitoskeletal. Contohnya, *jerat neurofibrilari* ditemukan di otak pada penyakit Alzheimer mengandung protein fibril sitoskeletal.

Pigmen

Akumulasi pigmen bisa jadi normal ataupun tidak, endogen (diproduksi dalam tubuh) atau eksogen (diproduksi diluar tubuh). Pigmen endogen diturunkan,

contohnya, dari asam amino (contoh: tirosin, triptofan). Mereka meliputi melanin dan protein darah—porfirin, hemoglobin, dan hemosiderin (feritin). Pigmen kaya lipid seperti lipofuscin (pigmen penuaan atau spot) memberikan warna kuning-kecoklatan ke sel yang mengalami perubahan lambat, regresif, dan seringkali atrofik. Pigmen eksogen palin gumum adalah karbon (debu batubara), polutan udara menetap di area perdesaan. Karbon yang terhirup berinteraksi dengan makrofag paru-paru dan ditransportasikan oleh pembuluh darah limfe ke nodus limfe regional. Akumulasi ini menghitamkan jaringan paru dan melibatkan nodus limfe. Pigmen eksogen lainnya meliputi debu mineral termasuk silika dan partikel besi, timah, garam silver, dan pewarna tato.

Melanin

Melanin terakumulasi di sel epitel (keratinosit) kulit dan retina. Merupakan pigmen yang sangat penting karena melindungi kulit melawan paparan lama terhadap sinar matahari dan dipertimbangkan sebagai faktor penting dalam pencegahan kanker kulit. Sinar UV (contoh: sinar matahari) menstimulasi sintesis melanin, yang mungkin menyerap gelombang ultraviolet selama paparan selanjutnya. Melanin juga bisa melindungi kulit dengan

menjebak radikal bebas penyebab cedera yang diproduksi oleh kerja sinar UV terhadap kuluit.

Melanin adalah pigmen coklat-kehitaman yang diturunkan dari asam amino tirosin. Dihasilkan oleh sel epidermal yang disebut *melanosit* dan disimpan di vesikel sitoplasmik yang terikat pada membran yang disebut *melanosom.* Melanosom terutama kaya akan projeksi sitoplasma melanositik, yang disebut *dendrit,* dari mana mereka ditransmisikan ke keratinosit tetangga, dimana akumulasi melanin terjadi. (keratinosit, yang merupakan 95% sel epidermal, dibahas dengan komponen kulit lainnya di Bab 47). Melanosit dendritik membentuk jembatan antara keratinosit tetangga dan memasukkan melanosom kedalam keratinosit dengan mekanisme yang tidak diketahui.

Melanin juga dapat terakumulasi dalam melanofor (sel pigmen yang mengandung melanin), makrofag, atau sel fagositik lainnya di dermis. Diperkirakan sel ini membutuhkan melanin dari melanosit terdekat atau dari pigmen yang telah dikeluarkan dari sel epidermal yang sekarat. Ini adalah mekanisme yang menyebabkan freckles.

Walau jarang, akumulasi melanin terjadi di kulit pada individu dengan penyakit Addison (insufisiensi

adrenokortikal dihasilkan dari kelainan korteks adrenal). Peningkatan melanogenesis (produksi melanin) terlihat pada Addison disebabkan oleh kehilangan kontrol umpan balik dari hormon ACTH. Penurunan sekresi hormonal dari kelenjar adrenal menyebabkan pelepasan ACTH dari kelenjar pituitari. Pada penyakit Addison peningkatan produksi melanin terjadi diperkirakan karena bagian dari molekul ACTH mengandung melanin-stimulating hormone (MSH).

Peningkatan konsentrasi melanin juga terjadi pada bentuk jinak dari "pigmen tahi lalat" yang disebut *nevi.* Melanoma maligna adalah kanker tumor kulit yang mengandung melanin dan menyerang jaringan normal lebih dulu dan secara luas dan menyebabkan kematian.

Penurunan produksi melanin terjadi pada kelainan yang diturunkan dari metabolisme melanin yang disebut *albinisme.* Albinisme seringkali menyebar, melibatkan seluruh kulit, mata, dan rambut. Albinisme juga berkaitan dengan metabolisme phenylalanine. Pada bentuk klasik penyakit ini, orang dengan albinisme tidak mampu mengubah tirosin menjadi dopa (3,4-dihidroksiphenylalanine), suatu perantara dalam biosintesis melanin. Sel yang memproduksi melanin ada dalam jumlah normal, namun mereka tidak mampu menghasilkan melanin. Individu dengan albinisme

sangat sensitif pada cahaya matahari dan cepat terbakar kulitnya. Mereka juga berisiko tinggi terkena kanker kulit.

Hemoprotein

Hemoprotein berada antara pigmen endogen normal paling esensial. Termasuk hemoglobin dan enzim oksidatif—sitokrom. Pengetahuan tentang ambilan besi, metabolisme, ekskresi, dan penyimpanan penting terhadap pemahaman kelainan yang melibatkan pigmen ini. Akumulasi hemoprotein di sel disebabkan oleh kelebihan penyimpanan besi, yang dikirimkan ke sel dari aliran darah. Besi memasukai darah dari tiga sumber utama: (1) penyimpanan jaringan, (2) mukosa usus, dan (3) makrofag yang membuang dan menghancurkan sel darah merah yang mati atau defektif. Jumlah besi dalam plasma darah juga bergantung pada metabolisme protein transpor besi utama, *transferrin.*

Besi disimpan di sel jaringan dalam 2 bentuk: ferritin dan, ketika kadar lebih besar besi tersedia, sebagai hemosiderin. **Hemosiderin** adalah pigmen kuning kecoklatan turunan hemoglobin. Dengan kondisi patologis, kelebihan besi mengakibatkan hemosiderin terakumulasi dalam sel. Akumulasi hemosiderin sering terjadi di area memar dan perdarahan di paru dan limpa

setelah kongesti akibat gagal jantung. Dengan perdarahan lokal, kulit pertama kali tampak merah kebiruan kemudian lisis sel darah merah terjadi, menyebabkan hemoglobin ditransformasikan menjadi hemosiderin. Perubahan warna tercatat pada reflek memar transformasi ini.

Hemosiderosis adalah kondisi dimana kelebihan besi disimpan sebagai hemosiderin di sel dan banyak jaringan dan organ. Kondisi ini umum pada individu yang sering menerima transfusi darah atau pemberian zat besi parenteral jangka panjang. Hemosiderosis juga berkaitan dengan peningkatan penyerapan zat besi yang dimakan, kondisi dimana penyimpanan besi dan transpor terganggu, dan anemia hemolitik. Asupan alkohol berlebihan juga dapat memicu hemosiderosis. Normalnya, penyerapan zat besi yang dimakan berlebihan dicegah oleh penyerapan besi di usus. Kegagalan proses ini dapat memicu akumulasi besi total di tubuh dalam rentang 60 hingga 80 gram, dibandingkan simpanan besi normal 4,5 hingga 5 gram. Akumulasi besi berlebihan, seperti yang terjadi pada hemokromatosis (kelainan genetik dari metabolisme besi dan contoh paling parah dari kelebihan besi), berakitan dengan hepar dan kerusakan sel pankreatik.

Bilirubin adalah pigmen normal kuning kehijauan dari empedu yang diturunkan dari struktur porfirin hemoglobin. Kelebihan bilirubin dalam sel dan jaringan menyebabkan jaundice (ikterus), atau kuning pada kulit. Jaundice terjadi ketika kadar bilirubin melebihi 1,5 hingga 2 mg/dL dari plasma, dibandingkan dengan nilai normal 0,4 hingga 1 mg/dL. Hiperbilirubinemmia terjadi dengan (1) penyakit yang menyebabkan destruksi dari sel darah merah (eritrosit), seperti jaundice hemolitik; (2) penyakit yang memengaruhi metabolisme dan ekskresi bilirubin di hepar; dan (3) penyakit yang menyebabkan obstruksi *common bile duct,* seperti batu empedu atau tumor pankreatik.

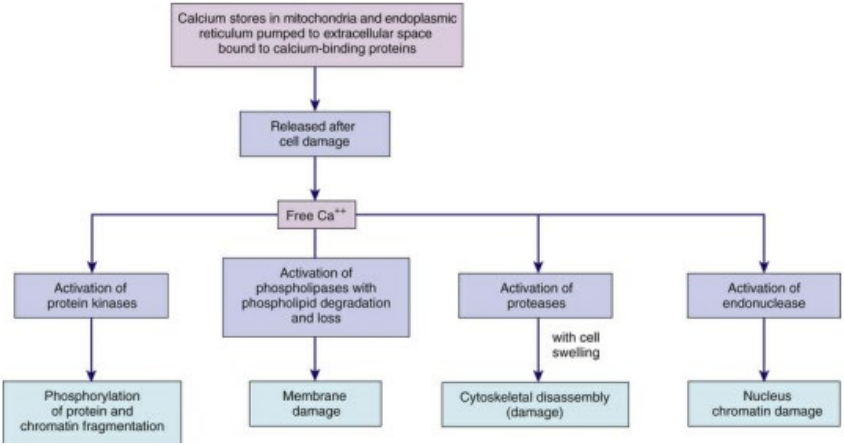
Obat tertentu, terutama klorpromazin dan turunan fenotiazin lainnya, hormon estrogen, dan halotan (suatu anestetik), dapat menyebabkan obstruksi aliran normal empedu melalui hepar.

Karena bilirubin tidak terkonjugasi larut dalam lipid, dapat mencederai komponen lipid di membran plasma. Albumin, suatu protein plasma, menyediakan perlindungan signifikan dengan ikatan bilirubin tidak terkonjugasi di plasma. Bilirubin tidak terkonjugasi menyebabkan dua efek seluler: fosforilasi oksidatif tidak berpasangan dan kehilangan protein sel. Dua efek ini

menyebabken cedera struktural pada berbagai membran sel.

Kalsium

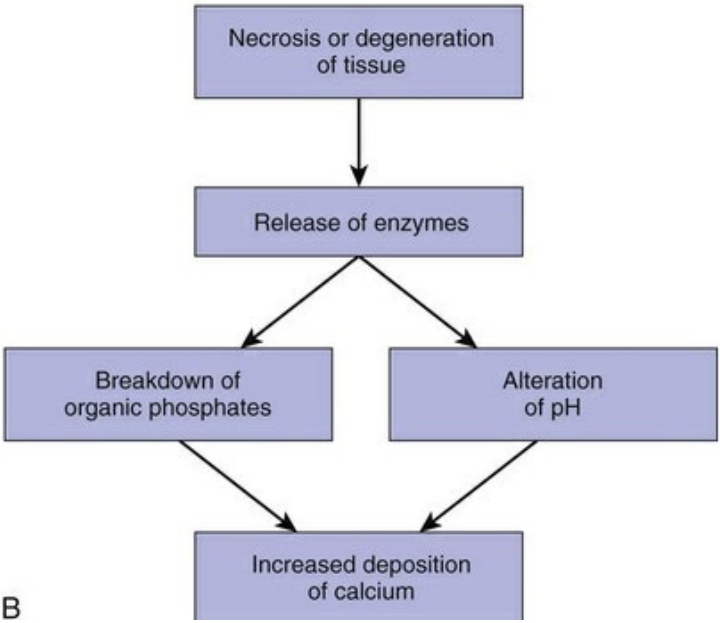
Garam kalsium terakumulais pada jaringan cedera dan mati (gambar 2.30). Mekanisme penting kalsifikasi seluler adalah influks dari kalsium ekstrasel pada mitokondria yang terluka. Mekanisme lainnya yang menyebabkan akumulasi kalsiuim dalam alveoli (jalur pertukaran gas di paru), epitel gaster, dan tubulus ginja adalah ekskresi dari asam pada sisi ini, memicu produksi lokal ion hidroksil. Ion hidroksil dihasilkan dari presipitasi kalsium hidroksida (Ca[OH]2) dan hidroksiapatit (3Ca3[PO4]2Ca[OH]2), suatu campuran garam. Kerusakan terjadi ketika garam kalsium menggumpal dan mengeras, menginterupsi struktur dan fungsi sel normal.



GAMBAR 30 Kalsium Sitosolik Bebas: Agen Destruktif. Kalsium normalnya dibuang dari sitosol oleh pompa kalsium yang bergantung pada ATP. Pada sel normal, kalsium terikat dengan protein buffer, seperti calbinidin atau paralbumin, dan terkandung di RE dan mitokondria. Jikga ada permeabilitas abnormal dai kanal ion kalsium, kerusakan langsung pada membran, atau pemecahan ATP (contoh: cedera hipoksik), kadar kalsium meningkat di sitosol. Jika kalsium bebas tidak bisa ditawarkan atau dipompa keluar sel, aktivasi enzim tidak terkontrol mengambil tempatnya, menyebabkan kerusakan lebih jauh. Kalsium masuk yang tidak terkontrol ke sitosol adalah jalur akhir penting pada banyak penyebab kematian sel.

Kalsifikasi patologis bisa jadi distrofik atau metastaik. **Kalsifikasi distrofik** terjadi pada jaringan sekarat dan mati di area nekrosis (jenis nekrosi: koagulatif, kaseosa, likuefaktif, lemak). Mereka ada dalam tuberkulosis kronik di paru dan nodus limfe, di arteri dengan

aterosklerosis yang lebih berat (penyempitan sebagai hasil dari akumulasi plak), dan sering pada katup jantung yang cedera (gambar 31). Kalsifikasi katup jantung terganggu dengan pembukaan atau penutupan dari katup, menyebabkan murmur jantung. Kalsifikasi arteri koroner membuat mereka menyempit lebih parah dan mengalami trombosis, yang dapat memicu infark miokard. Sisi lain kalsifikasi distrofik adalah pusat tumor. Seiring waktu, pusat ini diturunkan dari suplai oksigen, mati, dan terkalsifikasi. Garam kalsium tampak sebagai granul seperti pasir mengeras yang dapat menjadi keras seperti batu. Ketika beberapa lapisan menebal bersama, mereka menyerupai butir pasir dan disebut **badan psammoma.**



GAMBAR 31 Kalsifikasi Katup Aorta. A, Katup aorta yang terkalsifikasi. Perubahan ini adalah contoh kalsifikasi distrofik. B, Algoritma menunjukkan mekanisme kalsifikasi distrofik.

Mekanisme patogenik pasti yang bertanggungjawab untuk kalsifikasi distrofik tidak diketahui. Hipotesis terkenal adalha bahwa dengna deteriorasi progresif dari sel mati, paparannya mendenaturasikan (berubah) protein terutama secara istimewa berikatan dengan ion fosfat. Ion fosfat kemudian bereaksi dengan ion kalsium membentuk deposit fosfat karbonat presipitasi dan, kadangkala, pembentukan kristalin dari kalsium fosfat.

Kalsiifkasi distrofik berkembang lambat dan merupakan penanda eksplisit untuk sisi sel yang mati.

Kalsifikasi metastatik mengandung deposit mineral yang terjadi di jaringan normal yang tidak rusak sebagai hasil dari hiperkalsemia (**kelebihan** kalsium di darah). Kondisi yang menyebabkan hiperkalsemia termasuk hiperparatiroidisme, kadar beracun vitamin D, hipertiroidisme, hiperkalsemia idiopatik pada janin, dan penyakit Addison (insufisiensi adrenokortikal). Sebagai tambahan, hiperkalsemia terkait dengan sarkoidosis sistemik, sindrom milk-alkali, dan peningkatan demineralisasi tulang yang dihasilkan dari tumor tulang, leukemia, dan kanker yang tersebar luas. Hiperkalsemia juga dapat terjadi pada beberapa instansi dari gagal ginjal lanjut dengan retensi fosfat, menghasilkan hiperparatiroidisme. Sebagaiman fosfat meningkat, aktivitas kelenjar paratiroid juga meningkat, menyebabkan kadar lebih tinggi dari sirkulasi kalsium.

Urat

Pada manusia, asam urat **(urat)** adalah produk akhir utama dari katabolisme purin karena ketiadaan enzim urat oksidase. Konsentrasi serum urat, umumnya, stabil: mendekati 5 mg/dL pada pria pasca pubertas dan 4,1 mg/dL pada wanita pasca pubertas. Gangguan

dalam mempertahankan level serum urat menghasilkan hiperurisemia dan deposisi kristal sodium urat di jaringan, memicu kelainan nyeri yang disebut *gout.* Kelainan ini meliputi artritis, artritis gout kronik, tofus (deposit kristal urat nodular subkutan lembut dikelilingi oleh fibrosis), dan nefritis (inflamasi nefron). Hiperurisemia kronik menghasilkan deposisi urat di jaringan, cedera sel, dan inflamasi. Karena kristal urat tidak terdegradasi oleh enzim lisosomal, mereka tetap ada dalam sel mati.

Manifestasi Sistemik

Manifestasi sistemik cedera sel meliputi rasa lelah dan malaise, tidak enak badan, dan perubahan napsu makan. Demam seringkali ada karena hasil biokimiawi selama respon inflamasi. Tabel 12 merangkum manifestasi sistemik paling signifikan pada cedera sel.

TABEL 12
MANIFESTASI SISTEMIK CEDERA SEL

MANIFESTASI	PENYEBAB
Demam	Pelepasan endogen pirogen (interleukin-1, TNF-alfa, prostaglandin) dari bakteri atau makrofag; respon inflamasi akut
Peningkatan denyut jantung	Peingkatan proses metabolik oksidatif menyebabkan demam
Peningkatan jumlah leukosit (leukositosis)	Peningkatan jumlah total sel darah putih karena infeksi; normalnya 5000—10.000/mm^3 (meningkatnya secara

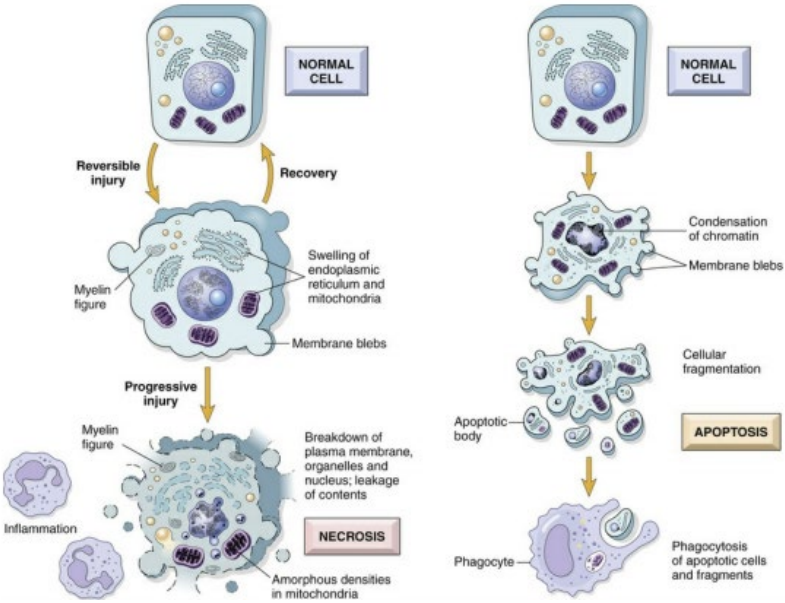
	langsung berkaitan dengan derajat keparahan infeksi)
Nyeri	Mekanisme beragam, seperti pelepasan bradikinin, obstruksi, tekanan
Adanya enzim seluler di cairan ekstraseluler	Pelepasan enzim dari sel ke jaringan*
Laktat Dehidrogenase (LDH) (LDH isoenzim)	Dilepaskan dari sel darah merah, hepar, ginjal, dan otot skeletal
Kreatin kinase (CK) (CK isoenzim)	Dilepaskan dari otot skeletal, otak, jantung
Aspartat aminotransferase (AST)	Dilepaskan dari hepar, jantung, otot skeletal, ginjal, pankreas
Alanin aminotransferase (ALT)	Dilepaskan dari hepar, ginjal, jantung
Alkalin fosfatase (ALP)	Dilepaskan dari hepar, tulang
Amilase	Dilepaskan dari pankreas
Aldolase	Dilepaskan dari otot skeletal, jantung
Troponin	Dilepaskan dari jantung

*Kecepatan transfer enzim adalah fungsi dari berat enzim dan konsentrasi gradien melintasi membran seluler. Rasio metabolik dan ekskretori spesifik dari enzim menentukan seberapa lama kadar enzim tetap meningkat.

Kematian Sel

Sebagai respon stimulus eksternal signifikan, cedera sel menjadi tidak bisa kembali lagi dan sel dipaksa untuk mati. Kematian sel telah diklasifikasikan menjadi nekrosis dan apoptosis. **Nekrosis** ditandai oleh kehilangan cepat struktur membran plasma,

pembengkakan organel, disfungsi mitokondria, dan kekurangan sifat umum dari apoptosis. Apoptosis dikenal sebagai proses sel terprogram atau teregulasi yang ditandai dengan "penurunan" dari fragmen sel yang disebut *badan apoptotik.* Hingga baru-baru ini, hanya nekrosis yang diamati pasif atau mendadak, terjadi setelah cedera berat dan mendadak. Merupakan hasil utama dari beberapa cedera umum termasuk iskemia, paparan toksin, infeksi tertentu, dan trauma. Sekarang dipahami bahwa dibawah kondisi tertentu, seperti aktivasi protease kematian, nekrosis juga dapat dikendarai oleh jalur molekuler *teregulasi* atau *terprogram.* Oleh karena itu, istilah baru yang digunakan oleh **nekrosis terprogram,** atau **nekroptosis.** Secara historis, kematian sel terprogram hanya mengacu kepada apoptosis; sekarang kematian sel nekrotik diketahui bergantung pada pengertian genetik jalur pensinyalan yang telah dipelajari dalam patofisiologi penyakit hanya baru-baru ini. Gambar 32 mengilustrasikan perubahan struktural pada cedera sel yang menyebabkan nekrosis atau apoptosis. Tabel 13 membandingkan sifat unik dari nekrosis dan apoptosis. Benuk lain dari kehilangan sel meliputi autofagi.



GAMBAR 32 Ilustrasi Skematik dari Perubahan Morfologi Cedera Sel Berpuncak pada Nekrosis atau Apoptosis. Gambar mielin datang dari degenerasi membran sel dan dicatat dalam sitoplasma atau ekstraseluler.

TABEL 13

SIFAT NEKROSIS DAN APOPTOSIS

SIFAT	NEKROSIS	APOPTOSIS
Ukuran sel	Membesar (membengkak)	Berkurang (menyusut)
Nukleus	Pyknosis → karyorrhexis → karyolysis	Fragmentasi menjadi fragmen ukuran nukleosom
Membran plasma	Rusak	Utuh; struktur berubah, terutama orientasi lipid
Isi seluler	Pencernaan enzimatik; bisa bocor keluar sel	Utuh; bisa dilepaskan dalam badan apoptotik

Inflamasi lanjutan	Sering	Tidak ada
Peran fisiologis atau patologis	Patologis tidak bervarias (puncaknya pada cedera sel yang ireversibel)	Seringkali fisiologis, artinya ada eliminasi sel yang tidak diinginkan; bisa jadi patologis setelah membentuk cedera sel, terutama kerusakan DNA

Nekrosis

Kematian sel akhirnya memicu penguraian sel, atau nekrosis. Nekrosis adalah penjumlahan dari perubahan sel setelah kematian sel lokal dan proses dari pencernaan sel itu sendiri, yang dikenal *autodigesti* atau **autolisis.** Sel mati jauh sebelum ada perubahan nekrotik dicatat oleh mikroskop sederhana. Tanda struktural yang mengindikasikan cedera ireversibel dan progresi menjadi nekrosis adalah pengerasan padat dan gangguan progresif pada material genetik dan gangguan pada plasma dan membran organel. Karena integritas membran hilang, sel nekrotik isinya keluar dan bisa menyebabkan pensinyalan inflamasi di sekitar jaringan. Pada tahap berikutnya, banyak organel rusak, dan **karyolysis** (pembubaran nukleus dan lisis dari kromatin membentuk kerja enzim hidrolitik) terjadi. Pada beberapa sel, nukleus menyusut dan menjadi kecil, massa padat dari material genetik **(pyknosis).** Nukelus

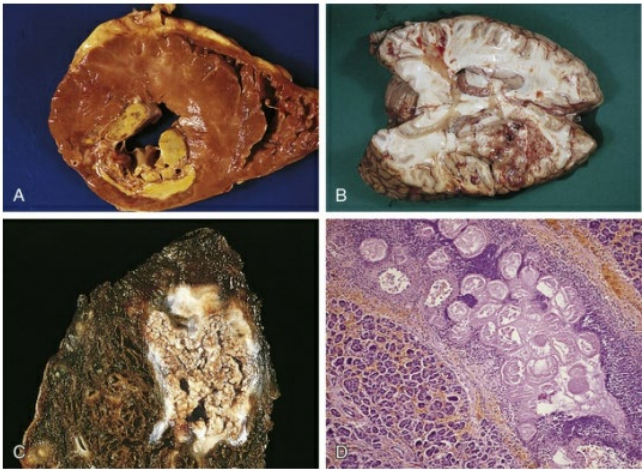
pyknotik akhirnya dibubarkan (oleh karyolysis) sebagai hasil kerja enzim lisosomal DNA hidrolitik.

Cedera eksternal yang dapat menyebabkan nekrosis melibatkan kerusakan pada mitokondria dengan pembentukan celah transisi permeabilitas mitokondria di membran luar. Kanal ini (celah) memampukan penyebaran proton potensial, menghasilkan kegagalan dari pembentukan ATP dan kematian sel. Bukti yang muncul menunjukkan bahwa nekrosis terprogram terkait dengan perkembangan, kerusakan jaringan selama pankreatitis akut, dan retina yang lepas; dan menyediakan respon imun bawaan terhadap infeksi virus, kemudian menantang ulasan dulu bahwa nekrosis sebagai kematian sel pasif terjadi dalam perihal yang tidak terorganisasi atau tidak teregulasi.

Jenis berbeda nekrosis cenderung terjadi pada organ berbeda atau jaringan berbeda dan kadang dapat mengindikasikan mekanisme atau penyebab cedera sel. Empat jenis utama nekrosis adalah koagulatif, likuefaktif, kaseosa, dan lemak. Jenis lainnya, nekrosis gangren, *bukan* merupakan jenis berbeda kematian sel namun mengacu kepada area lebih luas dari kematian sel.

Nekrosis koagulatif, yang terjadi utamanya di ginjal, jantung, dan kelenjar adrenal, umumnya merupakan

hasil dari hipoksia yang disebabkan oleh iskemia berat atau hipoksia akibatcedera kimia, terutama menelan klorida merkuri (gambar 2.33, *A*). Koagulasi disebabkan oleh denaturasi protein, yang menyebabkan albumin protein berubah dari gelatin, keadaan lembut transparan, keadaan opak, mirip dengan telur putih masak. Jaringan nekrotik tampaknya lembut dan sedikit membengkak. Area nekrosis koagulatif disebut **infark.**



GAMBAR 33 Jenis Nekrosis. A, Nekrosis koagulatif dari miokardium dinding posterior ventrikel kiri jantung. Infark anemik luas sangat jelas terlihat; catat juga nekrosis dari otot papiler. B, Nekrosis likuefaktif dari otak. Area infark terlihat halus hasil dari nekrosis likuefaktif. C, Nekrosis kaseosa. Tuberkulosis paru, dengan area luas nekrosis kaseosa mengandung kotoran kuning keputihan dan seperti keju. D, Nekrosis lemak dari pankreas. Adiposit intralobular mengalami nekrotik; ia dikelilingi oleh sel inflamasi akut.

Nekrosis likuefaktif umumnya hasil dari cedera iskemik neuron dan sel glia di otak (gambar 33, *B*). Jaringan otak yang mati sangat dipengaruhi oleh nekrosis likuefaktif karena sel otak kaya akan enzim pencernaan hidrolitik dan lipid, dan otak mengandung jaringan ikat sedikit. Sebagaiman sel dicerna oleh hidrolase mereka sendiri, jaringan menjadi lembut, cair, dan ditutup oleh dinding dari jaringan sehat, membentuk kista.

Nekrosis likuefaktif juga bisa hasil dari infeksi bakteri, terutama stafilokokus, streptokokus, dan *Eschericia coli.* Pada kasus ini hidrolase dilepaskan dari lisosom neutrofil (fagosit ditarik ke area terinfeksi untuk membunuh bakteri). Likuefaksi dari sel bakteri dan sel jaringan tetangga oleh hidrolase neutrofilik menghasilkan akumulasi pus.

Nekrosis kaseosa, yang umumnya hasil dari infeksi pulmonar tuberkkulosis, terutama *mycobacterium tuberculosis,* adalah kombinasi nekrosis koagulatif dan likuefaktif (gambar 33, *C*). Sel mati tidak berintegrasi, namun debrisnya tidak dicerna sempurna oleh hidrolase. Jaringan tampaknya lembut dan bergranular dan berkelompok menyerupai keju, lalu dinamakan

demikian. Dinding inflamasi granulomatosa menutup area nekrosis kaseosa.

Nekrosis lemak, yang terjadi di payudara, pankreas, dan struktur abdominal lainnya, adalah pembubaran sel akibat enzim yang kuat yang disebut *lipase* (gambar 33, *D*). Lipase memecah trigliserida, melepaskan asam lemak bebas, yang kemudian mengombinasikan dengan kalsium, magnesium, dan ion kalsium, membentuk sabun (proses yang dikenal sebagai *saponifikasi*). Jaringan nekrotik tampaknya opak dan seperti kapur putih.

Nekrosis gangren, istilah yang umum digunakan dalam praktek pembedahan klinis, mengacu pada kematian jaringan dan dihasilkan dari cedera hipoksia berat, umumnya terjadi karena arteriosklerosis, atau hambatan, dari arteri besar, terutama di kaki. Dengan hipoksia dan invasi bakteri kemudian, jaringan bisa mengalami nekrosis. **Gangren kering** biasanya hasil dari nekrosis koagulatif. Kulit menjadi sangat kering dan bersisik, menghasilkan kelupasan, dan warnanya berubah menjadi coklat gelap atau hitam (gambar 34). **Gangren basah** berkembang ketika neutrofil mengincasi ke sisinya, menyebabkan nekrosis likuefaktif. Biasanya terjadi pada organ dalam, menyebabkan sisinya menjadi dingin, membengkak, dan menghitam. Bau bisa muncul,

akibat pus, dan jika gejala sistemik menjadi lebih berat, kematian dapat terjadi.

GAMBAR 34 Gangren Jari Kaki. Gangren kering

Gas gangren, jenis khusus dari gangren, disebabkan oleh infeksi pada jaringan yang terluka oleh satu atau lebih spesies *Clostridium.* Bakteri anaerobik ini menproduksi enzim hidrolitik dan toksin yang menghancurkan jaringan ikat dan membran sel dan menyebabkan gelembung gas terbentuk di otot. Gas gangren bisa fatal jika enzim melisisiskan membran dari sel darah merah, menghancurkan kapasitas pembawa oksigen mereka. Kematian adalah hasil dari syok. Kondisi ini ditangani dengan antitoksin dan pemberian suplemen oksigen pada ruang hiperbarik (bertekanan).

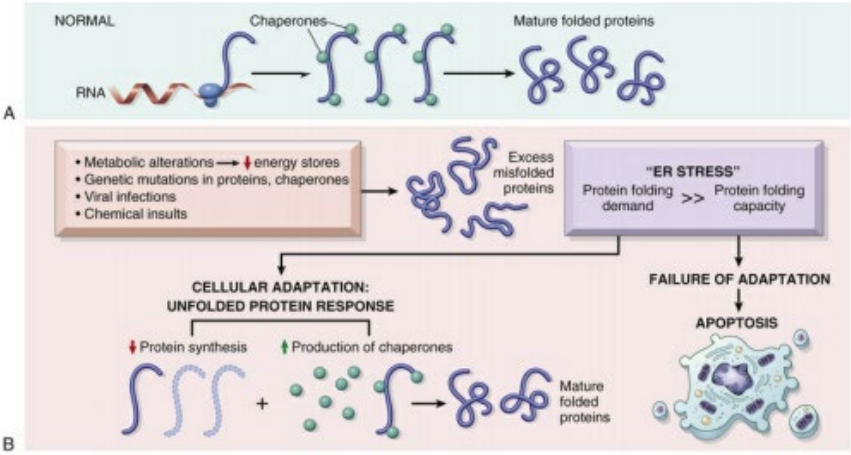
Apoptosis

Apoptosis adalah jenis kematian sel penting yang berbeda dari nekrosis dalam beberapa cara. Apoptosis adalah proses aktif destruksi diri sel sendiri yang disebut *kematian sel terprogram (tipe I)*—pada jaringan normal ataupun patologis. Bergantung pada program sel yang sangat kuat diatur untuk inisiasi dan eksekusi. Rata-rata orang dewasa menghasilkan 10 miliar sel baru setiap harinya dan menghancurkannya dalam jumlah sama. Kematian sel normal oleh apoptosis terjadi selama embriogenesis; involusi jaringan bergantung hormon setelah penghentian hormon, seperti involusi payudara ibu menyusui setelah penyapihan; kehilangan sel dalam proliferasi populasi sel, seperti limfosit imatur di sumsum tulang atau timus yang tidak mengekspresikan reseptor yang tepat; dan eliminasi limfosit yang mungkin berbahaya yang bisa reaktif dan menyebabkan kematian sel setelah mengerjakan fungsi yang berguna (contoh: neutrofil setelah reaksi inflamasi akut). Kematian oleh apoptosis menyebabkan kehilangan sel dalam banyak kondisi patologis termasuk berikut:

- *Cedera sel berat.* Ketika cedera sel melebihi mekanisme perbaikan, sel memicu apoptosis. Kerusakan DNA dapat menghasilkan baik itu

langsung ataupun tidak langsung dari produksi radikal bebas.

- *Akumulasi protein yang salah melipat.* Hal ini bisa jadi hasil dari mutasi genetik atau radikal bebas. Akumulasi berlebihan protein yang salah melipat dalam RE memicu kondisi yang dikenal sebagai **stres RE.** Stres RE menyebabkan kematian sel apoptotik. Mekanisme ini telah terkait dengan beberapa penyakit degeneratif di SSP dan organ lain (gambar 35).



GAMBAR 35 Respon Protein yang Tidak Melipat. Stres RE, dan Apoptosis. A, Pada sel normal atau sel sehat protein yang baru dibuat dilipat untuk membantu dari pendampingan dan kemudian menyatu ke dalam sel atau disekresikan. B, Berbagai stresor dapat menyebabkan stres RE dimana sel ditantang untuk mengatasi peningkatan beban protein yang salah melipat. Akumulasi dari beban protein menginisiasi *respon protein yang*

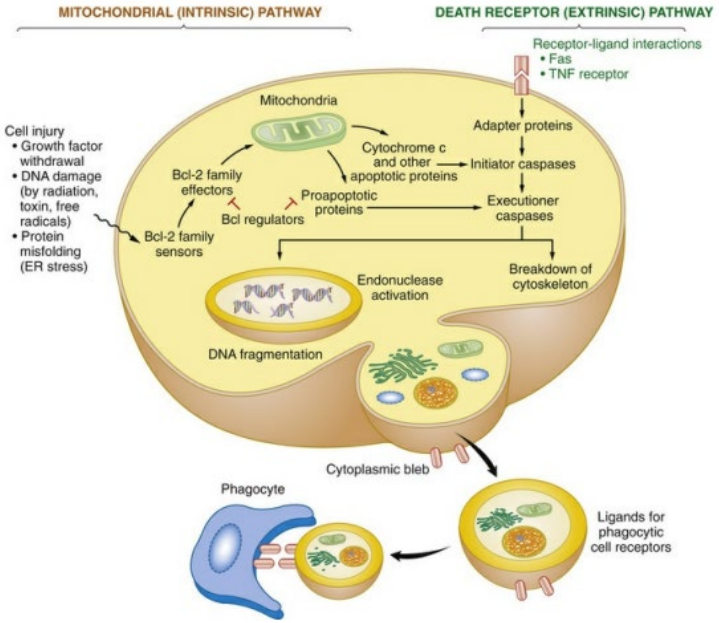
***tidak meliat* oleh RE; jika penyimpanan protein gagal, sel mati oleh apoptosis. Contohnya, penyakit yang disebabkan oleh protein yang salah melipat adalah Alzheimer.**

- *Infeksi (terutama virus).* Apoptosis bisa jadi hasil dari virus baik langsung ataupun tidak langsung oleh respon imun inang. Limfosit T sitotoksik merespon infeksi virus dengan induksi apoptosis dan, kemudian, mengeliminasi sel terinfeksi. Proses ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan hal yang sama berlaku untuk kematian sel pada tumor dan penolakan jaringan transplantasi.
- *Obstruksi duktus jaringan.* Pada organ dengan obstruksi duktus, termasuk pankreas, ginjal, dan kelenjar parotid, apoptosis menyebabkan atrofi patologis.

Apoptosis berlebihan atau tidak cukup dikenal sebagai *apoptosis disregulasi.* Rasio rendah apoptosis dapat mengizinkan ketahanan hidup dari sel abnormal, contohnya, sel mutasi yag dapat meningkatkan risiko kanker. Apoptosis defektif bisa jadi tidak mengeliminasi limfosit yang bereaksi melawan jaringan inang (antigen diri sendiri), memicu kelainan autoimun. Peningkatan apoptosis diketahui terjadi dalam beberapa penyakit

neurodegeneratif, cedera iskemik (seperti infark miokard dan stroke), dan kematian sel yang terinfeksi virus dalam banyak infeksi virus.

Apoptosis bergantung pada program sel yang diatur ketat untuk inisiasi dan eksekusi. Program kematian ini melibatkan enzim yan membelah protein lain—protease, yang diaktivasi oleh aktivitas proteolitik sebagai respon terhadap sinyal yang menginduksi apoptosis. Protease ini disebut **kaspase,** keluarga asam aspartat—protease spesifik. Kaspase yang aktif akibat bunuh diri membelah, kemudian, mengaktifkan anggota keluarga lain, menghasilkan percepatan kaskade "bunuh diri". Kaspase yang aktif kemudian membelah protein kunci lain di sel, membunuh sel dengan cepat. Dua jalur berbeda yang bertemu pada aktivasi kaspase disebut *jalur mitokondrial (intrinsik)* dan *kematian reseptor (ekstrinsik)* (gambar 2.36). Sel yang mati akibat apoptosis melepaskan faktor kimia yang merekruit fagosit yang dengan cepat menelan sel mati yang masih menetap, kemudian mengurangi kesempatan inflamasi. Dengan nekrosis, kematian sel menjadi tidak rapi karena sel yang mati akibat cedera akut membengkak, menyembur, dan mengeluarkan isinya di seluruh sel tetangga, menyebabkan respon inflamasi yang mirip.

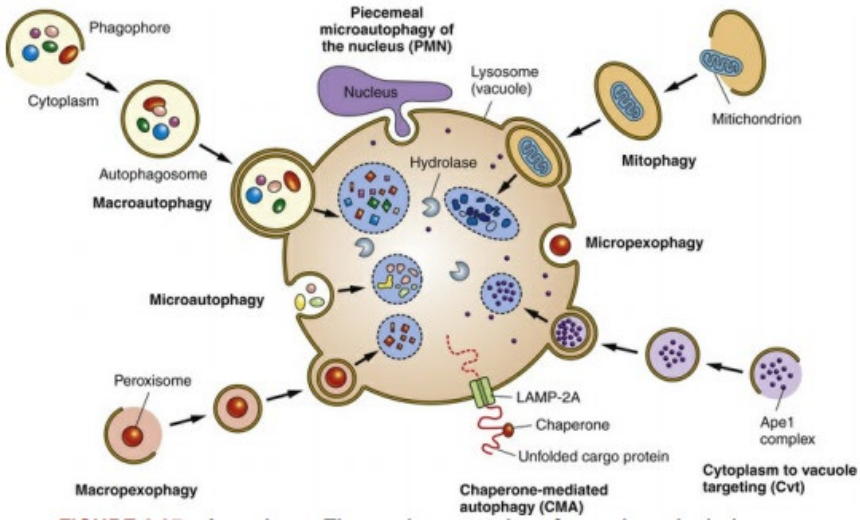


GAMBAR 36 Mekanisme Apoptosis. Dua jalur apoptosis berbeda dalam induksi dan regulasinya, dan keduanya berpuncak di aktivasi kaspase pengeksekusi. Induksi apoptosis oleh jalur mitokondria melibatkan keluarga Bcl-2, yang menyebabkan kebocoran protein mitokondria. Regulator jalur reseptor kematian melibatkan protease, yang disebut kaspase.

Autofagi

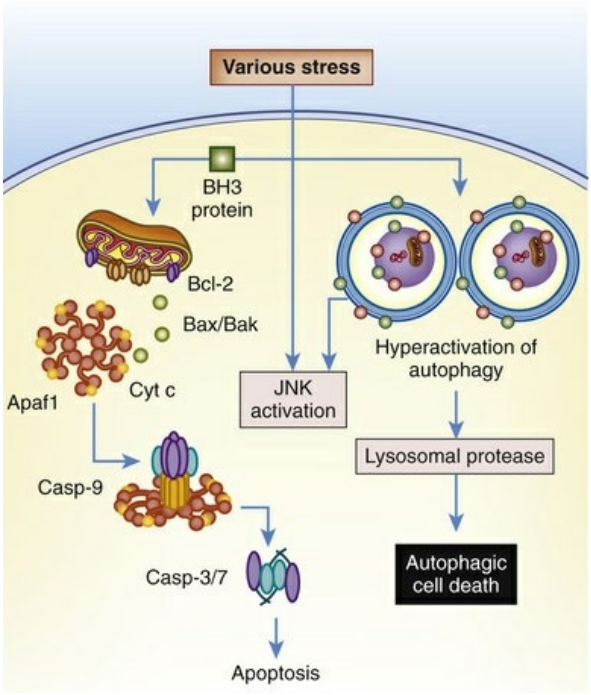
Autofagi berarti memakan diri sendiri dalam bahasa Yunani (gambar 37). autofagi, sebagai "pabrik daur ulang," adalah proses menghancurkan diri sendiri dan mekanisme bertahan hidup. Ia mendegradasi komponen sitoplasmik dan organel di lisosom (fungsi katabolik) dan

perjalanan kunci metabolit untuk memigu homeostasis metabolik dan nutrien (suatu fungsi anabolik). Autofagi dengan peran sentralnya dalam homeostasis sel dirasa penting dalam proses seperti perkembangan, proliferasi sel, remodeling, penuaan, kanker, penyakit jantung, penyakit neurodegenerasi, presentasi antigen, inflamasi, infeksi, penyakit metabolik, dan kematian sel. Autofagi sangat kompleks dan bergantung pada jaringan. Ketika sel kelaparan atau kekurangan nutrisi, proses autofagi membentuk kanibalisasi dan daur ulang konten yang dimakan. Autofagi dapat mempertahankan metabolisme sel dibawah kondisi kelaparan dan membuang organel rusak dan protein yang salah melipat dibawah tekanan, meningkatkan kemampuan bertahan hidup sel.



GAMBAR 37 Autofagi. Tiga mode primer autofagi meliputi makrofagi, mikrofagi, dan autofagi diperantarai pendamping. Makrofagi adalah pembentukan autofagosom, vakuola yang berasal bukan dari lisosom; mikrofagi melibatkan ambilan langsung inklusi sitosol (contoh: glikogen), dan organel (contoh: ribosom, peroksisom di vakuola lisosom); dan autofagi diperantarai pendamping (CMA) adalah proses translokasi yang difasilitasi oleh protein tertentu yang ditransportasikan melintasi membran lisosomal dan dipecah. Bergantung pada angkutan, autofagi bisa jadi selektif atau tidak selektif. Selama autofagi tidak selektif, bagian sitoplasma disita menjadi membran ganda autofagosom; kemudian menyatu dengan lisosom/vakuola. Degradasi spesifik dari peroksisom dapat dicapai baik itu dengan makroautofagi (makropeksofagi) atau mikroautofagi (mikropeksofagi). Potongan-potongan mikroautofagi dari nukleus menyebabkan degradasi bagian dari nukleus. Mitofagi, atau degradasi mitokondria, juga terjadi.

Dengan stres metabolik, autofagi menyediakan ATP dan makromolekul lain sebagai sumber energi untuk memampukan sel bertahan hidup; jika, namun, stres itu berlebihan, sel bisa jadi berkembang menjadi kematian sel terprogram autofagi, yang berbeda dari apoptosis (gambar 38).



GAMBAR 38 Mekanisme Molekuler Apoptosis dan Kematian Sel Autofagi. Penting untuk apoptosis terjadi adalah peningkatan membran mitokondria luar. Proses ini diatur oleh anggota proapoptotik dari keluarga Bcl-2 (Bax dan Bak) memicu pelepasan sitokrom c ke sitoplasma. Sitokrom c kemudian berhubungan dengan faktor-1 aktivasi protease apoptotik (Apaf1), yang mengaktivasi kaskade kaspase untuk mengeksekusi kematian sel apoptotik. Ketika apoptosis terhambat, stimulus apoptotik tertentu mengaktivasi autofagi dan c-Jun *N*-terminal kinase (JNK), menghasilkan induksi kematian sel autofagi. Autofagi jua memediasi kematian sel terprogram seperti proses fisiologis dan patologis lain.

Kematian sel autofagi **(kematian sel terprogram tipe II)** ditandai oleh vesikel yang ditelan oleh membran sitoplasma ganda atau multipel dalam jumlah besar organel sitoplasmik, seperti mitokondria dan RE. Namun, pada **kematian terprogram tipe I** apoptosis merupakan bagian besar hasil dari aktivasi kaspase dan penghancuran komponen seluler.

Autofagi telah ditandai pada kanker. Pada beberapa konteks, autofagi menekan perkembangan tumor; pada banyak konteks, autofagi memfasilitasi perkembangan tumor. Kanker bisa menggunakan autofagi untuk bertahan dalam stres lingkungan mikro dan meningkatkan pertumbuhan dan agresivitas. Mekanisme autofagi yang memicu kanker meliputi induksi supresi protein tumor supresor p53 dan mempertahankan fungsi mitokondria. Penelitian berusaha juga secara langsung untuk menghambat autofagi untuk mengembangkan pengobatan terapi.

Autofagi secara luas telah ditandai dalam kardiomiosit, fibroblas kardiak, sel endotel, sel otot polos vskular, dan makrofag. Aktivitas autofagi optimal bisa jadi penting untuk mempertahankan homeostasis kardiovaskular dan fungsinya, dan kelebihan atau ketidakcukupan kadar fluks autofagi dapat berkontribusi pada penyakit kardiak.

Sebagai proses pengumpulan sampah dan daur ulang peting dalam sel sehat, proses autofagi memperlambat dan bisa menjadi sedikit mengancam ketikda sel menua. Konsekuensinya, agen berbahaya berakumulasi dalam sel, merusak dan memicu penuaan. Contohnya, kegagalan untuk membersihkan produk protein di neuron dan SSP karena demensia, dan kegagalan untuk membersihkan mitokondria yang memproduksi ROS memicu mutasi DNA nuklear dan kanker. Kemudian, proses ini bahkan bisa sebagian mengartikan penuaan. Oleh karena itu, autofagi normal bisa berpotensi meremajakan organisme dan mencegah perkembangan kanker sebagaimana penyakit degeneratif lainnya. Autofagi juga bisa menjadi pertahanan imun terakhir melawan mikroorganisme infeksius yang masuk ke dalam sel.

Penuaan dan Perubahan Sel dan Jaringan Biologis

Istilah penuaan dan masa hidup cenderung digunakan bergantian; namun, mereka tidak sama. *Penuaan* biasanya diartikan sebagai proses fisiologis normal yang universal dan tidak bisa dihindari, dimana *waktu hidup* adalah waktu dari lahir hingga kematian dan telah digunakan untuk mempelajari proses penuaan. **Penuaan** adalah kehilangan progresif jaringan dan organ seiring waktu. Penuaan juga adalah faktor risiko

untuk berbagai macam variasi penyakit kronik. Pengamat fokus pada penuaan yang berasal dari genetik, epigenetik, inflamasi, stres oksidatif, dan metabolik. Yang menarik adalah penelitian genetik menandai manusia dengan umur panjang tertentu dan identifikasi mekanisme epigenetik yang memodulasi ekspresi gen. Area lain yang sedang diamati meliputi peran lingkungan intrauterin dan pola umur panjang dari kesehatan; kepribadian, perilaku, dan dukungan sosial; faktor hormonal dan sirkulasi, seperti insulin/IGF-1; disfungsi mitokondria; dan kontribusi disfungsi sel yang memicu penyakit kronik, kerauhan, dan penurunan waktu hidup. Tantangan utama dari penelitian penuaan telah dipisahkan untuk menentukan penyebab penuaan sel dan jaringan dari perubahan besar yang mendampinginya.

Pengamat mengajukan dari data preklinik suatu kebutuhan untuk "hipotesis penuaan pemersatu" sebagai jalur umum atau jalur yang meregulasi proses penuaan dan berkaitan dengan risiko penyakit. Contoh jalur ini meliputi penuaan, proteostasis, dan perubahan metabolisme. Namun, tema yang berulang dalam penuaan adalah sifatnya heterogen. Seperti yang dicatat oleh laporan WHO, orang tidak menua pada rasio sama dengan prevalensi sama dari penyakit yang berkaitan

dengan usia. Studi baru-baru ini mengenai faktor imun pada kembar identik menemukan peningkatan perbedaan antara kembar identik, dengan peningkatan usia memperkirakan penanda yang berpengaruh dari faktor yang tidak diturunkan atau faktor lingkungan.

Penuaan adalah proses proliferatif permanen yang berhenti pada sel sebagai respon pada stresor dan bisa menjadi kontributor penting untuk usia tua dan penyakit terkait usia. Sel yang menua terakumulasi dalam jaringa sel seiring waktu dan bisa berkontribusi pada disfungsi sel. Pengamat menghapus sel menua pada tikus yang menua, meningkatkan waktu hidup mereka dan mengurangi abnormalitas terkait penyakit terkait usia.

Pemahaman biologis akan penuaan pada manusia terbatas, namun telrihat signifikan karena dua faktor: (1) penuaan menyebabkan kehilangan kapasitas perbaikan jaringan karena siklus sel berhenti pada sel progenitor dan (2) memproduksi molekul proinflamasi dan matriks degradasi yang dikenal sebagai *senescence-associated secretory phenotype (SASP).* Satu dari penanda penuaan adalah akumulasi molekul rusak dari erosi telomer, kerusakan DNA, stres epigenetik, akumulasi ROS, stres RE, dan faktor lain. Se yang menua yang terakumulasi kronik akhirnya mencapai

ambang batas stres sel yang mendorong penghentian permanen dari siklus sel. Penuaan seluler adalah mekanisme antikanker poten karena sel tua berhenti permanen dan dibersihkan oleh sel imun yang direkruit karena faktor proinflamasi, kemotatik disekresikan sebagai bagian dari SASP. Fungsi keuntungan lain dari penuaan meliputi penyembuhan luka (membatasi fibrosis jaringan) dan embriogenesis.

Penuaan berkaitan dengan peningkatan kadar sitokin dan penanda proinflamasi dalam sirkulasi. Perubahan sistem imun dengan penuaan, dikenal sebagai *inflamasi,* meliputi penuaan imun dan peningkatan sekresi sitokin oleh jaringan adiposa dan mewakili penyebab utama inflamasi kronik. Kadar IL-6, IL-1, TNS-alfa, dan CRP yang tinggi berkaitan dengan individu tua dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas. Penelitian telah mengindikasika TNF-alfa dan IL-6 kadarnya sebagai penanda kerapuhan. Inflamasi derajat rendah mendasari sarkopenia, dan sitokin proinflamasi dari banyak mekanisme, termasuk aktivasi platelet dan aktivasi endotel, bisa memainkan peran penting dalam kejadian kardiovaskular. Disregulasi dari jalur inflamasi memengaruhi SSP dan berkaitan dengan banyak penyakit neurodegeneratif (contoH: Alzheimer, Parkinson, ALS, dan multiple sklerosis). Selain penuaan

imun, jaringan adiposa, melalui makrofag, memproduksi IL-6, TNF-alfa, dan adipokin. Sejumlah besar jaringan visceral atau diet tinggi lemak berkaitan dengan peningkatan CRP dan IL-6 pada individu obes, dan pada beberapa yang tidak obes. Mekanisme lain inflamasiadalah peran dari mitokondria dan aktivasi Nirp3 inflammasome. Nirp3 inflammasome adalah kompleks multiprotein dan, sebagai respon terhadap bahaya pada sel, dapat mengaktivasi prokaspase-1, menghasilkan proses dan sekresi sitokin proinflamasi IL-1beta dan IL-18. Banyak aktivator dari Nirp3 inflammasome menghasilkan ROS mitokondria. Mekanisme lain yang mampu meningkatkan inflamasi adalah peningkatan aktivasi dari sistem koagulasi dengan usia. Koagulasi adalah bagian dari respon inflamasi dengan komponen terbagi dan interaksi yang kuat. Peningkatan keadaan hiperkoagulabel tampak pada penuaan bisa bertanggungjawab terhadap insidensi lebih tinggi dari trombosis arteri dan vena pada individu dewasa. Mikrobiota memainkan peran fundamental dalam induksi dan fungsi sistem imun. Imunitas adaptif berkurang dengan usia, namun imunitas bawaan bisa menjadi sedikit hiperaktif.

Mikrobiota memainkan peran fundamental dalam induksi dan fungsi sistem imun. Pada negara dengan

pendapatan tinggi, penggunaan antibiotik berlebihan, perubahan diet, dan eliminasi dari rekan yang membantu, seperti nematoda, bisa menyebabkan mikrobiota yang kekurangan ketahanan dan keberagaman untuk menjadai keseimbangan sistem imun. Perubahan ini juga diajukan untuk menghitung peningkatan dramatik dalam autoimun dan kelainan inflamasi pada bagian tertentu di dunia.

Waktu kehidupan bisa berubah pada hewan. Lama hidup yang meningkat, namun, tidak seama dengan perlambatan penuaan. Contohnya, pengobaan infeksi akut dapat mencegah kematian namun rasio fundamental dari penuaan berlanjut. Yang menjadi poin kritis adalah *lama kesehatan* dengan peningkatan lama kehidupan—beberapa eksperimen meningkatkan proporsi dari waktu yang dihabiskan dalam kondisi rapuh. Walaupun jalannya waktu tidak bisa dihentikan *(penuaan kronologis),* bisa jadi mungkin untuk menunda penurunan bersamaan dalam kesehatan atau *penuaan biologis.*

Restorasi keremajaan pada sel tua dan jaringan telah menciptakan yang disebut *pencegahan peremajaan.* Percobaan untuk menguji apakah sel dan jaringan dari hewan tua dapat disimpan kembali pada individu yang lebih muda meliputi pendekatan yang disebut

heterokronik (contoh: muda ke tua atau tua ke muda) transplantasi dan heterokronik parabiosis, ketika sirkulasi sistemik dari dua hewan bersatu. Lingkungan sistemik bisa menjadi lebih muda dengan restorasi komponen protein di darah dan jaringan, terutama kemokin dan sitokin.

Diet dipercaya memiliki pengaruh utama pada perkembangan dan pencegahan penyakit terkait usia. Diet turunan tumbuhan fitokimia dan makro dan mikronutrien memodulasi stres oksidatif dan pensinyalan inflamasi dan regulasi jalur metabolik dan bioenergetik yang bisa diterjemahkan menjadi pola epigenetik stabil dari ekspresi gen. Data yang muncul menunjukkan interaksi kompleks antara komponen makanan dan modifikasi histon, metilasi DNA, ekspresi RNA tanpa kode, dan faktor remodeling kromatin yang memengaruhi inflammagin. Nutrien yang terlibat dalam satu metabolisme karbon, seperti folat, vitamin B12, vitamin B6, riboflavin, metionin, kolin, dan betain, terlibat dalam metilasi DNA oleh regulasi kadar donor metil universal S-adenosylmetionin dan penghambat metiltransferase S-adenosylhomosistein. Nutrien lain dan komponen makanan bioaktif, seperti asam retinoat, resveratrol, kurkumin, sulforaphane, dan teh polyphenols, bisa memodulasi pola epigenetik dengan

mengubah kadar S-adenosylmetionin dan S-adenosylhomosistein atau dengan mengarahkan enzim yang mengkatalis metilasi DNA dan modifikasi histon. Intervensi farmakologis bisa menyimpan kembali kemudaan pada kadar sel dan biokimia. Enzim pada mamalia menargetkan perasa rapamycin (mTOR) kadar nutrien, kemudian meregulasi rasio sintesis protein dan penggunaan energi. Pemberian obat rapamycin, suatu penghambat mTOR, bisa memperluas lama hidup tikus. Beberapa contoh dari obat yang menargetkan jalur molekuler penuaan meliputi metformin, resveratrol, dan antikalsitonin regulasi gen peptida (CGRP).

Lama Hidup dan Lama Harapan Hidup Normal

Lama hidup maksimal dari manusia adalan antara 80 hingga 100 tahun dan tidak bervariasi signifikan antar populasi. Pada lingkungan primitif, beberapa mencapai la ahidup maksimal. Namun, pada individu dengan sanitasi yang meningkat, kebersihan rumah, nutrisi, dan perawatan kesehatan, banyak individu mencapai lama hidup maksimal. **Lama harapan hidup** adalah jumlah rerata tahun dari kehidupan yang tersisa pada usia tertentu.

Lama Harapan Hidup Berbeda Di antara Orang Amerika

Walaupun lama hidup maksimal tidak berubah signifikan seiring waktu, strategi kesehatan masyarakat yang meningkat dan kesehatan yang meningkat di US selama dekade terakhir menambah sekitar 30 tahun lama harapan hidup antara 1900 dan 2000. Peningkatan lama harapan hidup ini tidak memengaruhi seluruh orang Amerika. Pada masing-masing kelompok usia berturut dari 65 tahun dan lebih tua, wanita lebih banyak dari pira; kemudian, wanita memiliki lama harapan hidup lebih besar dibandingkan pria. Perkembangan historikal ini dalam lama harapan hidup menghasilkan populasi orang dewasa tua yang lebih besar dan, untuk beberapa, masalah yang diturunkan mengenai disabilitas, penyakit, dan kesulitan sosioekonomi.

Walaupun US menghabiskan perhatian pada perawatan kesehatan jauh melebihi negara berkembag lain, lama harapan hidup dan kunci pengurkuran kesehatan masih di belakang negara dengan pendapatan tinggi (Tabel 14). Lama harapan hidup US untuk pertama kali dalam lebih dari 20 tahun menurun. The National Center for Health Statistics menemukan orang Amerika (rerata) dengan lama harapan hidup 78,8

tahun, menurun dari 78,9 pada 2014. Penurunan dalam lama harapan hidup ini dikaitkan pada peningkatan fatalitas dari penyakit jantung dan stroke; diabetes; kelebihan dosis obat; kecelakaan, termasuk cedera yang tidak disengaja; dan kondisi lain.

TABEL 14
URUTAN KESEHATAN US UNTUK LAMA HARAPAN HIDUP, MORTALITAS BAYI, DAN MORTALITAS IBU

SUMBER	URUTAN US (US/TOTAL NEGARA LAIN)		
	LAMA HARAPAN HIDUP	MORTALITAS BAYI	MORTALITAS IBU
UN	28/146 (data 2005—2010)	32/146 (data 2005—2010)	n/a
OECD	26/34	30/34 (data 2008	25/34 (data 2007)
CIA	50/221 (data perkiraan 2011; data 2010, peringkat US ke 49)	47/222 (perkiraan data 2011)	52/176 (perkiraan data 2011

Di US, kondisi kesehatan kronik berkaitan dengan risiko yang dapat dimodifikasi, seperti merokok, nutrisi, berat badan, dan aktivitas fisik, mewakili 6 dari 10 kondisi medis paling mahal. Kondisi yang dapat dicegah ini memicu penyakit dan cedera dan menyebabkan biaya medis dan labor melonjak yang menghambat karyawan di US dan keluarga bangkrut. Seluruh kondisi ini sangat

dapat diperbaiki untuk strategi pencegahan berdasarkan populasi, yang telah menjadi lambat dalam perkembangannya; 20% orang dewasa masih merokok dan 50% orang dewada dan 20% anak kelebihan berat badan atau obes. Diperkirakan 1/3 dari orang Amerika dewasa akan mengalami diabetes pada 2050 (naik dari 1/10 hari ini). Generasi muda saat ini di US bisa menjadi generasi pertama yang memiliki lama hidup terpendek, kondisi medis multipel, dan tahun kesehatan yang lebih sedikit dibandingkan orang tua mereka.

Penuaan: Perubahan Ekstraseluler Degeneratif

Faktor ekstraseluler yang memengaruhi proses penuaan meliputi ikatan dengan kolagen; peningkatan efek radikal bebas pada sel; perubahan struktural fascia, tendon, ligamen, tulang, dan sendi; dan perkembangan penyakit vaskular perifer, terutama arteriosklerosis.

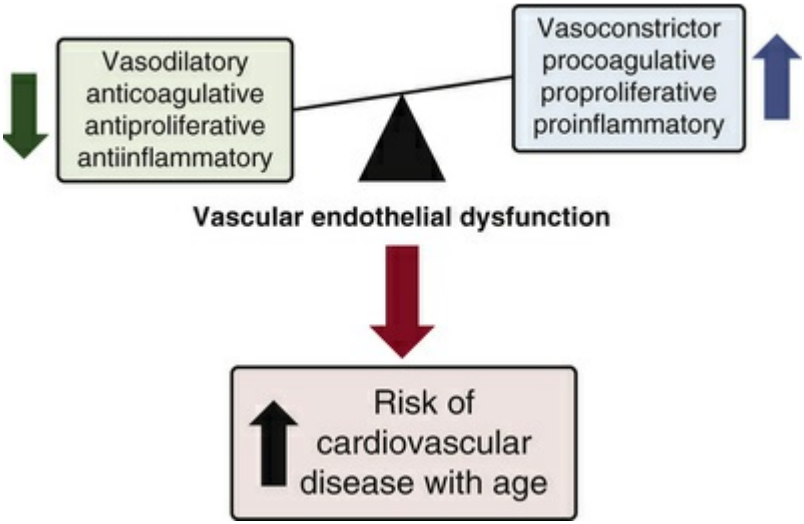
Penuaan memengaruhi ECM dengan peningkatan ikatan silang, menurunkan sintesis, dan peningkatan degradasi kolagen. Perubahan ini, bersamaan dengan menghilangnya elastin dan perubahan proteoglikan dan protein plasma, menyebabkan kelainan yang menghasilkan dehidrasi dan keriput di kulit. Defek terkait usia lainnya pada ECM meliputi perubahan otot skeletal (contoh: atrofi, tonus menurun, kehilangan

kontraktilitas), katarak, divertikula, hernia, dan ruptur diskus intervertebra).

Radikal bebas dari oksigen yang dihasilkan dari stres oksidatif (contoh: rantai respirasi, fagositosis, sintesis prostaglandin) dikenal merusak jaringan selama proses penuaan. Produk oksigen ini sangat reaktif dan dapat merusak asam nukleat, menghancurkan polisakarida, oksidasi protein, peroksidasi asam lemak tidak jenuh, dan membunuh serta melisiskan sel. Efek oksidan pada sel target dapat memicu transformasi ganas, terutama melalui kerusakan DNA. Kerusakan progresif dan kumulatif dari oksigen radikal dapat memicu perubahan berbahaya pada fungsi sel yang konsisten dengan perubahan pada penuaan. Hipotesis ini ditemukan pada teori lepas pasang penuaan, yang menyatakan bahwa kerusakan mengakumulasikan waktu, menurunkan kemampuan organisme untuk mempertahankan kondisi stabil. Karena ROS tidak bisa permanen merusak sel namun juga memicu kematian sel, ada dukungan baru untuk peran mereka dalam proses penuaan.

Yang paling menarik adalah hubungan antara penuaan dan kehilangan atau perubahan substansi ekstraseluler penting untuk integritas pembuluh darah. Perkembangan penuaan merupakan faktor risiko penting untuk perkembangan penyakit kardiovaskular.

Stres oksidatif vaskular meningkat dengan usia tanpa peningkatan kompensasi pada pertahanan antioksidan. Disfungsi endotel vaskular ditandai dengan pergeseran dari keadaan vasodilatasi, antikoagulatif, antiproliferatif, dan antiinflamasi menjadi proinflamasi, proproliferatif, dan prokoagulatif dengan peningkatan risiko selanjutnya terjadi penyakit kardiovaskular (gambar 39).



GAMBAR 39 Fungsi Endotel Vaskular dan Peningkatan Risiko Penyakit Kardiovaskular. Disfungsi endotel ditandai oleh pergeseran dari kondisi vasodilatasi, antikoagulatif, antiproliferatif dan antiinflamasi menajdi proproliferatif dan proinflamasi, memicu peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dengan penuaan.

Stres oksidatif memainkan peran penting dalam pembentukan lesi aterosklerotik awal: progresi dan destabilisasinya. Dengna penuaan, lipid, kalsium, dan protein plasma dideposisikan di dinding pembuluh darah. Deposisi ini menyebabkan penebalan membran basalis dan perubahan fungsi otot polos, menghasilkan arteriosklerosis (penyakit progresif yang menyebabkan masalah sdrius pada usia, termasuk stroke, infark miokard, penyakit ginjal, dan penyakit vaskular perifer).

Penuaan Seluler

Perubahan seluler merupakan tanda dari penuaan yang meliputi atrofi, penurunan fungsi, dan kehilangan sel, kemungkinan oleh apoptosis. Kehilangan fungsi sel dari berbagai penyebab ini menginisiasi mekanisme kompensasi dari hipertrofi dan hiperplasia sel yang masih bertahan, yang dapat memicu metaplasia, displasia, dan neoplasia. Seluruh perubahan ini dapat merubah penempatan reseptor dan fungsinya, jalur nutrien, sekresi produk seluler, dan mekanisme kontrol neuroendokrin. Pada sel yang menua, DNA, RNA, protein sel, dan membran sangat rentan terhadap stimulus cedera. DNA terutama sangat rentan pada cedera seperti istirahat, penghapusan, dan penambahan. Meskipun dapat memperbaiki dirinya

sendiri seiring waktu, kapasitas sel tua untuk perbaikan DNA menurun. Kurangnya perbaikan DNA meningkatkan kerentanan sel terhadap mutasi yang mungkin mematikan atau dapat mendorong perkembangan neoplasia.

Mitokondria adalah organel yang bertanggung jawab untuk menghasilkan sebagian besar energi yang digunakan oleh sel eukariotik. DNA mitokondria (mtDNA) mengkode beberapa protein dari rantai transfer elektron, sistem yang diperlukan untuk konversi adenosin difosfat (ADP) menjadi ATP. Mutasi pada mtDNA dapat menghilangkan ATP sel, dan mutasi berkorelasi dengan proses penuaan. Mutasi mtDNA terkait usia yang paling umum pada manusia adalah penataan ulang besar yang disebut *penghapusan 4977,* atau *penghapusan umum,* dan ditemukan pada manusia berusia lebih dari 40 tahun.

Produksi ROS dalam kondisi fisiologis dikaitkan dengan aktivitas rantai pernapasan dalam produksi ATP aerobik. Oleh karena itu, peningkatan aktivitas mitokondria dengan sendirinya dapat menjadi "stres oksidatif" bagi sel. Produksi ROS meningkat secara nyata pada banyak kondisi patologis di mana rantai pernapasan terganggu. Karena mtDNA, yang penting untuk fosforilasi oksidatif normal, terletak di dekat

rantai respiratorik yang menghasilkan ROS, mtDNA lebih rusak secara oksidatif daripada DNA inti. Kerusakan kumulatif mtDNA terlibat dalam proses penuaan serta dalam perkembangan penyakit umum seperti diabetes, kanker, dan gagal jantung.

Penuaan Jaringan dan Sistemik

Mungkin aman untuk mengatakan bahwa setiap proses fisiologis dapat terbukti berfungsi kurang efisien dengan bertambahnya usia. Perubahan jaringan yang paling khas dengan bertambahnya usia adalah kekakuan atau kekakuan progresif yang mempengaruhi banyak sistem, termasuk sistem arteri, paru, dan muskuloskeletal. Konsekuensi dari kekakuan pembuluh darah dan organ adalah peningkatan progresif resistensi perifer terhadap aliran darah. Pergerakan zat intraseluler dan ekstraseluler juga biasanya menurun seiring bertambahnya usia seperti halnya kapasitas difusi paru-paru.darah

Aliranmelalui organ berkurang; misalnya, aliran plasma ginjal menurun.

Perubahan dalam sistem endokrin dan kekebalan termasuk atrofi timus. Meskipun hal ini terjadi pada masa pubertas, hal ini menyebabkan penurunan respon imun terhadap antigen yang bergantung pada T (protein

asing), peningkatan pembentukan autoantibodi dan kompleks imun (antibodi yang terikat pada antigen), dan penurunan keseluruhan toleransi imunologis untuk sel inang sendiri, yang selanjutnya mengurangi efektivitas sistem kekebalan di kemudian hari. Sistem reproduksi kehilangan sel telur pada wanita, dan spermatogenesis pada pria menurun. Respons terhadap hormon menurun di payudara dan endometrium.

Lambung mengalami penurunan kecepatan pengosongan dan sekresi hormon dan asam klorida. Atrofi otot mengurangi mobilitas dengan menurunkan tonus motorik dan kontraktilitas. **Sarkopenia**, hilangnya massa dan kekuatan otot, dapat terjadi hingga usia tua. Kulit pada individu lanjut usia dipengaruhi oleh atrofi dan kerutan pada epidermis dan oleh perubahan pada dermis, lemak, dan otot di bawahnya.

Perubahan total tubuh meliputi penurunan tinggi badan; pengurangan lingkar leher, paha, dan lengan; pelebaran panggul; dan pemanjangan hidung dan telinga. Beberapa dari perubahan ini adalah akibat dari atrofi jaringan dan penurunan massa tulang yang disebabkan oleh osteoporosis dan osteoartritis. Beberapa perubahan komposisi tubuh antara lain peningkatan berat badan, yang dimulai pada usia paruh

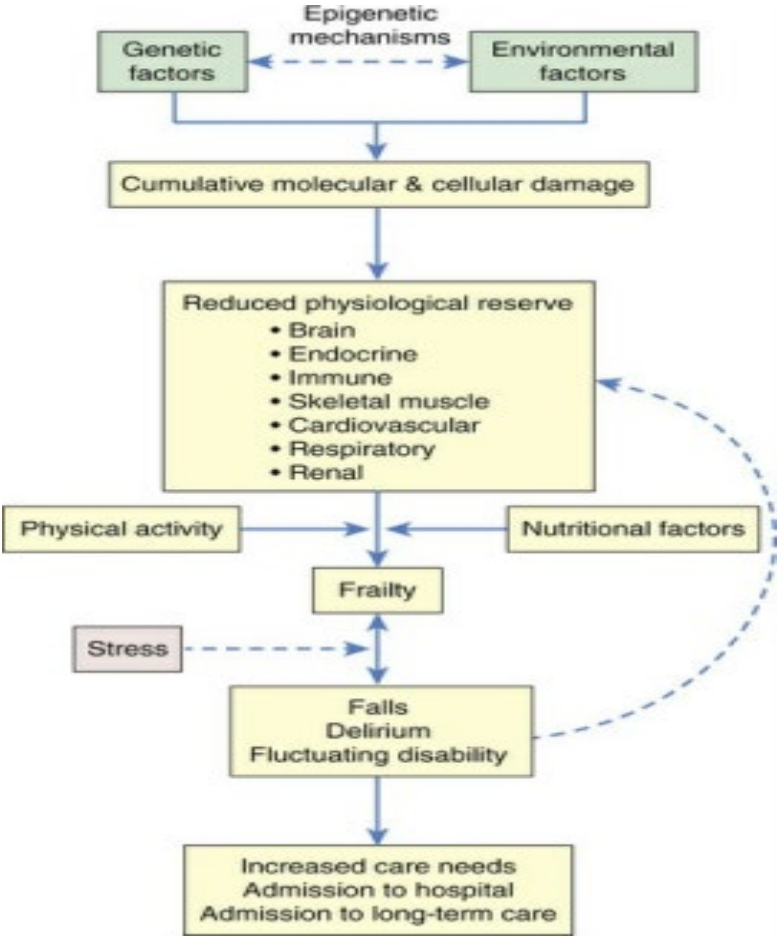
baya (pria bertambah sampai usia 50 tahun dan wanita sampai 70 tahun), dan peningkatan massa lemak diikuti dengan penurunan tinggi badan, berat badan, **massa bebas lemak. (FFM)**, dan massa sel tubuh pada usia yang lebih tua. FFM mencakup semua mineral, protein, dan air ditambah semua konstituen lain kecuali lipid. Ketika jumlah lemak meningkat, persentase total air tubuh menurun. Peningkatan lemak tubuh dan distribusi lemak terpusat (perut) berhubungan dengan diabetes yang tidak tergantung insulin dan penyakit jantung. Konsentrasi total kalium tubuh juga menurun karena penurunan massa seluler. Peningkatan rasio natrium/kalium menunjukkan bahwa penurunan massa seluler disertai dengan peningkatan kompartemen ekstraseluler. Meskipun beberapa dari perubahan ini mungkin melekat pada penuaan, yang lain mewakili konsekuensi dari penuaan. Usia lanjut meningkatkan kerentanan terhadap penyakit, dan kematian terjadi setelah cedera atau cedera karena berkurangnya fungsi seluler, jaringan, dan organik. Untuk menentukan bahwa seseorang "meninggal karena usia tua" akan menjadi tugas yang monumental jika bukan tidak mungkin.

Kerapuhan

Kerapuhan adalah keadaan peningkatan kerentanan terhadap resolusi homeostasis yang buruk setelah stres, yang meningkatkan risiko hasil yang merugikan termasuk jatuh, delirium, kedefekan, perawatan jangka panjang, dan kematian. Di seluruh dunia, penuaan populasi semakin cepat dan ekspresi penuaan populasi yang paling bermasalah adalah kerapuhan. Sebagai konsekuensi dari kerapuhan, peristiwa stres ringan, seperti pengenalan obat baru, infeksi ringan, atau operasi kecil, dapat menyebabkan perubahan status kesehatan yang tiba-tiba, seringkali serius.

Patofisiologi kerapuhan mencakup banyak sistem fisiologis yang saling terkait (gambar 40). Mekanisme penuaan yang kompleks dan multipel dipengaruhi oleh faktor genetik/epigenetik dan lingkungan yang mengatur ekspresi diferensial gen dalam sel dan mungkin sangat penting dalam penuaan.Untuk mempelajari perkembangan kerapuhan, sistem yang paling baik dipelajari adalah otak dan sistem endokrin, kekebalan, dan otot rangka. Kerapuhan juga telah dikaitkan dengan hilangnya cadangan fisiologis dalam sistem pernapasan, kardiovaskular, ginjal, hematopoietik dan pembekuan, dan status gizi sebagai faktor mediasi penting. Beberapa perbedaan gender

fisiologis dapat menjelaskan tingkat kerapuhan yang berbeda: (1) tingkat dasar yang lebih tinggi dari massa otot untuk pria dapat melindungi terhadap kerapuhan, (2) testosteron dan hormon pertumbuhan dapat memberikan keuntungan dalam pemeliharaan massa otot, (3) kortisol lebih mengalami disregulasi pada wanita yang lebih tua daripada pria yang lebih tua, (4) perubahan fungsi kekebalan dan respons imun terhadap steroid seks membuat pria lebih rentan terhadap sepsis dan infeksi dan wanita rentan terhadap kondisi inflamasikronis dan kehilangan massa otot, dan (5) tingkat aktivitas yang lebih rendah dan asupan kalori dapat mempengaruhi kerentanan yang lebih besar terhadap kerapuhan pada wanita.



GAMBAR 40 Kerapuhan. Kerapuhan adalah gangguan dari beberapa sistem fisiologis yang saling berkaitan. Penurunan bertahap berlangsung dengan penuaan, tetapi dalam kerapuhan penurunan ini menjadi dipercepat. Mekanisme homeostatis mulai gagal, dan kerentanan menjadi tidak proporsional terhadap perubahan status kesehatan setelah stresor yang relatif kecil.

Kematian Somatik

Kematian Somatik adalah kematian seluruh orang. Berbeda dengan perubahan yang mengikuti kematian sel pada tubuh yang hidup, **perubahan postmortem** bersifat difus dan tidak melibatkan komponen respon inflamasi. Dalam beberapa menit setelah kematian, manifestasi perubahan postmortem muncul, menghilangkan kesulitan dalam menentukan bahwa kematian telah terjadi. Manifestasi yang paling menonjol adalah penghentian total respirasi dan sirkulasi. Permukaan kulit biasanya menjadi pucat dan kekuningan; namun, warna pipi dan bibir yang seperti aslinya dapat bertahan setelah kematian karena penyebab seperti keracunan karbon monoksida, tenggelam, dan keracunan kloroform.

Suhu tubuh turun secara bertahap segera setelah kematian dan kemudian lebih cepat (sekitar 1,0° hingga 1,5°F (−16,9° hingga °17°C)/jam) hingga, setelah 24 jam, suhu tubuh sama dengan suhu lingkungan. Setelah kematian yang disebabkan oleh penyakit infeksi tertentu, suhu tubuh dapat terus meningkat untuk waktu yang singkat. Penurunan suhu tubuh postmortem disebut **algor mortis**.

Tekanan darah di dalam pembuluh retina menurun, menyebabkan ketegangan otot menurun dan pupil

menjadi melebar. Wajah, hidung, dan dagu mulai terlihat “tajam” atau “berpuncak” saat darah dan cairan mengalir dari area ini. Gravitasi menyebabkan darah mengendap di jaringan yang paling bergantung, atau paling rendah, yang menyebabkan perubahan warna ungu yang disebut **livor mortis**. Insisi pada saat ini biasanya gagal menyebabkan perdarahan. Kulit kehilangan elastisitas dan transparansinya.

Dalam waktu 6 jam setelah kematian, senyawa asam menumpuk di dalam otot karena pemecahan karbohidrat dan penipisan ATP. Ini mengganggu pelepasan miosin yang bergantung pada ATP dari aktin (protein kontraktil), dan pengerasan otot, atau **rigor mortis**, mulai muncul. Otot-otot yang lebih kecil biasanya terpengaruh terlebih dahulu, terutama otot-otot rahang. Dalam 12 sampai 14 jam, rigor mortis biasanya mempengaruhi seluruh tubuh. Rigor mortis berangsur-angsur berkurang dan tubuh menjadi lembek dalam 12 sampai 14 jam.

Tanda-tanda pembusukan—keadaan pembusukan dengan bau busuk—umumnya terlihat jelas sekitar 24 hingga 48 jam setelah kematian. Perubahanpada pembusukan bervariasi tergantung pada suhu lingkungan. Yang paling terlihat adalah perubahan warna kulit menjadi kehijauan, terutama di bagian

perut. Perubahan warna diduga terkait dengan difusi darah hemolisis ke dalam jaringan dan produksi sulfhemoglobin. Tergelincir atau melonggarnya kulit dari jaringan di bawahnya terjadi pada saat yang bersamaan. Setelah ini terjadi pembengkakan atau kembung pada tubuh dan terjadi perubahan likuefaksi, terkadang menyebabkan terbukanya rongga tubuh. Pada tingkat mikroskopis, perubahan pembusukan dikaitkan dengan pelepasan enzim dan pelarutan litik yang disebut **autolisis postmortem**.

Ringkasan

Adaptasi Seluler

1. Cedera pada sel dan lingkungan sekitarnya, yang disebut *matriks ekstraseluler*, menyebabkan cedera jaringan dan organ. Adaptasi seluler adalah perubahan yang memungkinkan sel untuk mempertahankan keadaan tetap meskipun dalam kondisi yang merugikan.
2. Atrofi adalah penurunan ukuran sel dan dapat mengenai semua organ, tetapi paling sering terjadi pada otot rangka, jantung, organ seks sekunder, dan otak. Mekanismenya mungkin termasuk penurunan sintesis protein,

peningkatan katabolisme protein, atau keduanya.

3. Atrofi fisiologis terjadi dengan perkembangan awal; misalnya, kelenjar timus mengalami involusi dan atrofi. Atrofi patologis terjadi sebagai akibat dari penurunan beban kerja, penggunaan, tekanan, suplai darah, nutrisi, stimulasi hormonal, dan stimulasi saraf.
4. Penuaan menyebabkan sel-sel otak dan organ yang bergantung pada endokrin, seperti gonad, menjadi atrofi.
5. Hipertrofi adalah peningkatan ukuran sel yang disebabkan oleh peningkatan tuntutan kerja atau stimulasi hormonal. Hipertrofi dapat bersifat fisiologis atau patologis. Jumlah protein dalam membran plasma, retikulum endoplasma, mikrofilamen, dan mitokondria meningkat.
6. Hiperplasia adalah peningkatan jumlah sel yang disebabkan oleh peningkatan kecepatan pembelahan sel. Hiperplasia kompensasi memungkinkan organ-organ tertentu untuk beregenerasi. Hiperplasia hormonal dirangsang oleh hormon untuk menggantikan jaringan yang hilang atau mendukung pertumbuhan

baru, seperti selama kehamilan.

7. Hiperplasia patologis adalah proliferasi abnormal sel normal sebagai respons terhadap stimulasi hormonal yang berlebihan atau efek faktor pertumbuhan pada sel target.
8. Displasia, atau hiperplasia atipikal, adalah perubahan abnormal dalam ukuran, bentuk, dan organisasi sel-sel jaringan dewasa. Yang penting, istilah displasia bukanlah kanker dan mungkin tidak berkembang menjadi kanker. Displasia yang tidak melibatkan seluruh ketebalan epitel mungkin sepenuhnya reversibel.
9. Metaplasia adalah penggantian reversibel dari satu jenis sel dewasa dengan jenis sel lain, kadang-kadang kurang berdiferensiasi. Hal ini ditemukan dalam hubungan dengan kerusakan jaringan, perbaikan, dan regenerasi. Metaplasia berkembang dari pemrograman ulang sel punca yang ada di sebagian besar epitel atau sel mesenkim yang tidak berdiferensiasi dalam jaringan ikat.

Cedera Sel

1. Cedera pada sel dan matriks ekstraseluler (ECM) menyebabkan cedera jaringan dan organ, yang pada akhirnya menentukan pola struktural penyakit. Sel yang cedera dapat pulih (cedera reversibel) atau mati (cedera ireversibel).
2. Cedera seluler disebabkan oleh kekurangan oksigen (hipoksia), radikal bebas, bahan kimia kaustik atau beracun, agen infeksi, cedera yang tidak disengaja dan disengaja, respons inflamasi dan kekebalan, faktor genetik, nutrisi yang tidak mencukupi, atau trauma fisik dari banyak penyebab. Rangsangan yang merugikan menyebabkan stres sel.
3. Cedera sel bisa akut atau kronis, dan bisa reversibel atau ireversibel. Ini dapat melibatkan nekrosis, apoptosis, autofagi, akumulasi, atau kalsifikasi patologis.
4. Empat tema biokimia penting untuk cedera sel: (a) penipisan ATP, (b) penurunan kadar oksigen dan peningkatan kadar radikal bebas yang diturunkan oksigen, (c) peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler dan hilangnya keadaan kalsium yang stabil, dan

(d) defek pada permeabilitas membran.

5. Urutan kejadian yang menyebabkan kematian sel umumnya adalah penurunan produksi ATP, kegagalan mekanisme transpor aktif (pompa Na^+-K^+), pembengkakan sel, pelepasan ribosom dari retikulum endoplasma, penghentian sintesis protein, pembengkakan mitokondria sebagai akibat akumulasi kalsium, vakuolasi, kebocoran enzim pencernaan dari lisosom, autodigesti struktur intraseluler, lisis membran plasma, dan kematian.
6. Gangguan awal pada cedera hipoksia biasanya iskemia—berhentinya aliran darah ke dalam pembuluh darah yang mensuplai sel dengan oksigen dan nutrisi. Hipoksia dapat menyebabkan inflamasi, dan lesi yang meradang dapat menjadi hipoksia.
7. Pemulihan oksigen setelah cedera iskemik dapat mengakibatkan cedera reperfusi (reoksigenasi). Cedera reperfusi hasil dari pembentukan oksigen perantara yang sangat reaktif atau radikal.
8. Spesies oksigen reaktif (ROS) yang melekat dari metabolisme aerobik memainkan peran

biologis yang penting, tidak hanya dalam berbagai penyakit tetapi juga dari komunikasi seluler dan fungsi sel. ROS secara reversibel memodulasi banyak jalur pensinyalan intraseluler. ROS dapat mempengaruhi fungsi protein melalui beberapa mekanisme, termasuk regulasi ekspresi protein, modifikasi pascatranslasi, dan perubahan stabilitas protein.

9. Regulasi yang bergantung pada reduksi-oksidasi- (redoks) dan peran ROS mencakup peran fisiologis dan patologis normal. Peran yang berkembang ini termasuk proliferasi dan diferensiasi, fungsi kekebalan, pembaruan diri sel induk, perkembangan tumor, autoimunitas, kelelahan sel induk, penuaan, dan umur panjang.
10. Cedera sel yang dihasilkan oleh radikal bebas, khususnya ROS, merupakan mekanisme penting kerusakan sel dalam banyak kondisi termasuk cedera kimia dan radiasi, cedera reperfusi iskemia, pembunuhan mikroba oleh fagosit, dan penuaan sel.
11. Mekanisme kerusakan membran yang signifikan adalah cedera yang disebabkan oleh

radikal bebas, termasuk stres oksidatif. Stres oksidatif dapat mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan intraseluler karena ROS dapat memodulasi enzim dan faktor transkripsi. Radikal bebas sulit dikendalikan dan memulai reaksi berantai.

12. Radikal bebas dapat menyebabkan (a) peroksidasi lipid atau penghancuran asam lemak tak jenuh, (b) perubahan protein, kehilangan protein, dan kesalahan lipatan protein, dan (c) mutasi pada DNA.
13. Mitokondria mengandung DNA mereka sendiri, yang disebut *DNA mitokondria* (mtDNA), dan dapat mengkodekan protein yang terlibat dalam produksi energi. mtDNA mengkodekan enzim-enzim yang terlibat dalam fosforilasi oksidatif, dan mutasi yang mempengaruhi gen-gen ini memberikan efek merusaknya pada organ-organ yang paling bergantung pada fosforilasi oksidatif, seperti SSP, otot rangka, otot jantung, hati, dan ginjal. Yang muncul adalah peran mitokondria dalam memediasi perubahan lingkungan dan respons genomik.
14. Manusia terpapar ribuan bahan kimia yang

memiliki data toksikologi yang tidak memadai. Jalur toksisitas atau jalur respons seluler mengakibatkan efek kesehatan yang merugikan bila terganggu. Komponen dari jalur ini termasuk stres oksidatif, respons sengatan panas, respons kerusakan DNA, hipoksia, stres RE, stres mental, inflamasi, dan stres osmotik.

15. Tindakan awal dalam cedera kimia dan toksik adalah kerusakan atau penghancuran membran plasma. Dua mekanisme umum meliputi toksisitas langsung dan konversi menjadi zat antara atau metabolit toksik. Contoh bahan kimia yang menyebabkan cedera seluler termasuk polutan udara, insektisida, herbisida, alkohol, timbal, karbon monoksida, etanol, merkuri, opioid (heroin, morfin, obat resep untuk nyeri), dan obat-obatan sosial atau jalanan.
16. Yang sedang diselidiki adalah efek menguntungkan dari senyawa kimia yang disebut *fitokimia*. Contoh produk tersebut antara lain buah-buahan dan tanaman tertentu, chamomile, silymarin, wortel, jahe, biji susu thistle, daun rosemary, kunyit, dan

lain-lain.

17. Risiko kesehatan lingkungan tunggal terbesar di dunia adalah polusi udara. Dari data WHO, setiap tahun terjadi 4,3 juta kematian akibat paparan polusi udara dalam ruangan dan 3,7 juta kematian akibat polusi udara luar ruangan. Pencemaran udara adalah pencemaran lingkungan oleh agen kimia, fisik, atau biologis apa pun yang mengubah karakteristik alami atmosfer.
18. Dengan mengurangi tingkat polusi udara, negara-negara dapat menurunkan beban penyakit dari stroke, penyakit jantung, kanker paru-paru, dan penyakit pernapasan kronis dan akut, termasuk asma. Manfaat kesehatan yang cepat dan berkelanjutan dapat berasal dari peningkatan kualitas udara.
19. Logam berat yang umumnya dikaitkan dengan efek berbahaya pada manusia termasuk timbal, merkuri, arsenik, dan kadmium. Studi tentang keterlibatan logam dalam patofisiologi termasuk mekanisme perbaikan DNA, fungsi penekan tumor, dan gangguan pada jalur transduksi sinyal.
20. Cedera yang tidak disengaja dan disengaja

merupakan masalah kesehatan yang penting di Amerika Serikat. Cedera termasuk kecelakaan kendaraan bermotor, overdosis opioid, keracunan, cedera terkait olahraga dan rekreasi, senjata api, jatuh, kekuatan tumpul (robek, pencukuran, penghancuran jaringan), asfiksia (mati lemas, tercekik, sesak napas kimia, tenggelam), dan lainnya termasuk cedera akibat perawatan medis itu sendiri.

21. Cedera dari mikroorganisme terletak pada kemampuannya untuk bertahan hidup dan berkembang biak di dalam tubuh manusia. Cedera tergantung pada kemampuan mikroorganisme untuk menyerang dan menghancurkan sel, menghasilkan racun, dan menghasilkan reaksi hipersensitivitas yang merusak.
22. Aktivasi inflamasidan kekebalan, yang terjadi setelah cedera atau infeksi seluler, melibatkan biokimia dan protein kuat yang mampu merusak sel normal (tidak terluka dan tidak terinfeksi).
23. Kelainan genetik merusak sel dengan mengubah nukleus dan struktur, bentuk, reseptor, atau mekanisme transpor membran

plasma.

24. Deprivasi nutrisi penting (protein, karbohidrat, lipid, vitamin) dapat menyebabkan cedera seluler dengan mengubah struktur dan fungsi seluler, terutama mekanisme transportasi, kromosom, nukleus, dan DNA. Jumlah nutrisi lain yang berlebihan, misalnya karbohidrat, dapat menyebabkan obesitas, perubahan penggunaan insulin, dan diabetes.
25. Agen fisik yang merugikan termasuk suhu ekstrem dan perubahan iklim, perubahan tekanan atmosfer, radiasi pengion, penerangan, tekanan mekanis (misalnya, gerakan tubuh yang berulang), dan kebisingan.

Manifestasi Cedera Sel

1. Manifestasi cedera sel meliputi akumulasi air, lipid, karbohidrat, glikogen, protein, pigmen, hemosiderin, bilirubin, kalsium, dan urat.
2. Akumulasi zat tersebut merusak sel dengan "mendesak" organel dan dengan menyebabkan metabolit yang berlebihan (dan terkadang berbahaya) diproduksi selama

katabolismenya. Metabolit dilepaskan ke dalam sitoplasma atau dikeluarkan ke dalam matriks ekstraseluler.

3. Pembengkakan sel, akumulasi air yang berlebihan di dalam sel, disebabkan oleh kegagalan mekanisme transportasi dan merupakan tanda dari berbagai jenis cedera sel.
4. Akumulasi zat organik—lipid, karbohidrat, glikogen, protein, dan pigmen—disebabkan oleh gangguan di mana (a) penyerapan zat oleh sel melebihi kapasitas sel untuk mengkatabolisme (mencerna) atau menggunakannya atau (b) anabolisme sel (sintesis) dari zat tersebut melebihi kapasitas sel untuk menggunakan atau mengeluarkannya.
5. Kalsifikasi distrofik (akumulasi garam kalsium) selalu merupakan tanda perubahan patologis karena hanya terjadi pada sel yang cedera atau mati. Kalsium bebas dalam sitosol dapat menyebabkan aktivasi protein kinase, aktivasi fosfolipase dan kerusakan membran, serta kerusakan atau pembongkaran sitoskeleton. Kalsifikasi metastatik,

bagaimanapun, dapat terjadi pada sel yang tidak terluka pada individu dengan hiperkalsemia.

6. Gangguan metabolisme urat dapat menyebabkan hiperurisemia dan pengendapan kristal natrium urat di jaringan, yang menyebabkan gangguan nyeri yang disebut *asam urat.*
7. Manifestasi sistemik dari cedera seluler termasuk demam, leukositosis, peningkatan denyut jantung, nyeri, dan peningkatan serum enzim dalam plasma.

Kematian Sel

1. Kematian sel secara historis diklasifikasikan sebagai nekrosis dan apoptosis. Nekrosis ditandai dengan hilangnya struktur membran plasma dengan cepat, pembengkakan organel, disfungsi mitokondria, dan kurangnya ciri khas apoptosis. Apoptosis dikenal sebagai proses sel yang diatur atau diprogram dengan "mengeluarkan" fragmen seluler yang disebut *badan apoptosis*. Dalam kondisi tertentu, nekrosis didorong oleh jalur molekuler yang diatur atau diprogram, maka istilah baru untuk

nekrosis menggunakan kata terprogram atau nekroptosis. Bentuk lain dari kehilangan sel termasuk autofagi.

2. Empat jenis utama nekrosis adalah koagulatif, likuefaktif, kaseosa, dan lemak. Berbagai jenis nekrosis terjadi pada jaringan yang berbeda.
3. Nekrosis gangren, atau gangren, adalah nekrosis jaringan yang disebabkan oleh hipoksia dan invasi bakteri berikutnya.
4. Autofagi adalah pabrik daur ulang, proses penghancuran diri, dan mekanisme bertahan hidup. Ini mendegradasi komponen sitoplasma dan organel dalam lisosom dan menyelamatkan kunci metabolit untuk mempromosikan homeostasis metabolik dan nutrisi. Autofagi memiliki peran sentral dalam homeostasis sel. Ini penting dalam beragam proses dan kondisi seperti perkembangan, proliferasi sel, remodeling, penuaan, kanker, penyakit jantung, penyakit neurodegeneratif, inflamasi, infeksi, penyakit metabolik, dan kematian sel.

Penuaan

1. Penuaan adalah hilangnya jaringan dan organ secara progresif dari waktu ke waktu. Sulit

untuk menentukan fisiologis (normal) dari perubahan patologis penuaan. Salah satu ciri penuaan adalah akumulasi makromolekul yang rusak.

2. Pengamat berfokus pada genetik, epigenetik, inflamasi, stres oksidatif, pembaruan sel oleh sel induk dewasa, dan asal mula metabolisme dan endokrin dari penuaan.
3. Penuaan adalah proses penghentian proliferatif permanen pada sel sebagai respons terhadap berbagai stresor dan dapat menjadi kontributor penting untuk penuaan dan penyakit terkait usia.
4. Penuaan dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin dan penanda proinflamasi yang bersirkulasi. Ada perubahan dalam sistem kekebalan dengan penuaan yang dikenal sebagai *inflamasi*. Mikrobiota memainkan peran mendasar dalam induksi dan fungsi sistem kekebalan tubuh. Diet diyakini memiliki pengaruh besar pada perkembangan dan pencegahan penyakit yang berkaitan dengan usia.
5. Manusia memiliki rentang hidup maksimal yang permanen (80 hingga 100 tahun) yang

ditentukan oleh mekanisme intrinsik yang saat ini tidak diketahui.

6. Meskipun rentang hidup maksimal tidak berubah secara signifikan dari waktu ke waktu, rentang hidup rata-rata, atau harapan hidup, telah menurun untuk pertama kalinya dalam 20 tahun di Amerika Serikat.
7. Kerapuhan adalah sindrom klinis umum pada orang dewasa yang lebih tua, membuat seseorang rentan jatuh, penurunan fungsional, kedefekan, penyakit, dan kematian. Sindrom ini kompleks, melibatkan stres oksidatif, disregulasi sitokin inflamasi dan hormon, malnutrisi, aktivitas fisik, dan perubahan otot. Wanita memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami kerapuhan dibandingkan pria.

Kematian Somatik

1. Kematian somatik adalah kematian seluruh organisme. Perubahan postmortem bersifat difus dan tidak melibatkan respon inflamasi.
2. Manifestasi kematian somatik meliputi berhentinya respirasi dan sirkulasi, penurunan suhu tubuh secara bertahap, dilatasi pupil, hilangnya elastisitas dan transparansi kulit,

kekakuan otot (rigor mortis), dan perubahan warna kulit (livor mortis). Tanda-tanda pembusukan terlihat jelas sekitar 24 hingga 48 jam setelah kematian.