

## PERANAN NEUROHORMONAL DALAM NEUROINFLAMASI PADA STROKE ISKEMIK AKUT

### *ROLE OF NEUROHORMONAL IN NEUROINFLAMMATION ACUTE ISCHEMIC STROKE*

Felicia Theddy<sup>1\*</sup>, Fadila Olivia<sup>1</sup>, Rika Fitria<sup>2</sup>, Sang Ayu Nyoman Putri Pradnyasari<sup>2</sup>, Ilsa Hunaifi<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Indonesia

<sup>3</sup>Staf Pengajar Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia

\*Email : [felicia.theddy@gmail.com](mailto:felicia.theddy@gmail.com)

Diterima: 29 September 2022. Disetujui: 25 November 2022. Dipublikasikan: 10 Desember 2022

**Abstrak** : Stroke merupakan penyebab kematian paling umum kedua dan penyebab kecacatan paling umum ketiga di dunia. Secara global, sebesar 68% menderita stroke iskemik. Pasca stroke iskemik terjadi proses neuroinflamasi yang merupakan respon alami dari sistem imunitas terhadap iskemik jaringan. Proses inflamasi berkembang menjadi tiga fase yaitu fase akut yang dimulai beberapa saat setelah terjadinya stroke iskemik, fase subakut yang dimulai setelah beberapa hari pasca serangan stroke iskemik, dan fase akhir terjadi pemulihan astrosit dan mikroglia. Neuroinflamasi merupakan proses kompleks yang melibatkan sel - sel inflamasi, mediator inflamasi, mau pun hormon. Hormon yang berperan dalam proses neuroinflamasi baik meningkatkan mau pun menurunkan respon inflamasi yaitu estrogen, progesteron, testosteron, oksitosin, glukokortikoid, dan kortisol.

**Kata Kunci** : Stroke Iskemik, Neuroinflamasi, Hormon, Neurohormonal

**Abstract** : Stroke is the second most common cause of death and the third most common cause of disability in the world. Globally, 68% suffer from ischemic stroke. Post-ischemic stroke occurs a neuroinflammatory process which is a natural response of the immune system to tissue ischemia. The inflammatory process develops into three phases, namely the acute phase which begins shortly after the ischemic stroke, the subacute phase which begins several days after the ischemic stroke, and the final phase of astrocyte and microglia recovery. Neuroinflammation is a complex process involving inflammatory cells, inflammatory mediators, and hormones. Hormones that play a role in the neuroinflammatory process either increase or decrease the inflammatory response, namely estrogen, progesterone, testosterone, oxytocin, glucocorticoids, and cortisol.

**Keywords** : Ischemic Stroke, Neuroinflammation, Hormonal, Neurohormonal

### PENDAHULUAN

Stroke adalah penyakit serebrovaskular yang kemudian banyak diistilahkan sebagai “serangan otak” [1]. Secara definisi, stroke merupakan sindrom klinis dengan serangkaian tanda dan gejala berupa defisit neurologis fokal maupun global yang dapat memberat dan berlangsung lebih dari 24 jam atau lebih dan atau dapat menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular. Stroke menjadi penyebab kematian paling umum kedua dan penyebab kecacatan paling umum ketiga di dunia. Stroke terjadi apabila pembuluh darah otak mengalami penyumbatan atau pecah sehingga otak tidak mendapatkan pasokan oksigen, nutrisi dan aliran darah yang adekuat. Stroke karena pembuluh darah yang mengalami penyumbatan disebut stroke iskemik, secara global, 68% orang menderita stroke iskemik [2].

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar, prevalensi stroke di Indonesia tahun 2018 sebesar 10,9% pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun dengan prevalensi tertinggi di Provinsi Kalimantan Timur sebesar 14,7%. Sementara itu, Provinsi Papua merupakan prevalensi terendah penderita stroke yaitu sebesar 4,1% [1–3].

Neuroinflamasi merupakan respon inflamasi yang terjadi pada berbagai penyakit di otak yang bersifat akut. Blood Brain Barrier (BBB) mencegah

sel-sel imunitas yang mengalir ke dalam jaringan otak. Otak memiliki sistem kekebalan bawaan yang bersifat independen. Proses neuroinflamasi pada stroke iskemik tidak terlepas dari peran beberapa hormon, hormon ini juga berperan pada regulasi sel-sel yang ikut berperan pada neuroinflamasi, baik meningkatkan maupun menurunkan proses inflamasi pasca stroke iskemik. Hormon-hormon yang berperan dalam proses neuroinflamasi tersebut adalah hormon estrogen, progesteron, testosteron, oksitosin, dan kortisol [4,5].

Kajian ini membahas proses neuroinflamasi pada stroke dan peran neurohormonal pada neuroinflamasi tersebut

### METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan review yang dilakukan pada beberapa artikel jurnal yang dicari pada google scholar maupun NCBI. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian antara lain neuroinflamasi, neurohormonal, dan stroke iskemik akut

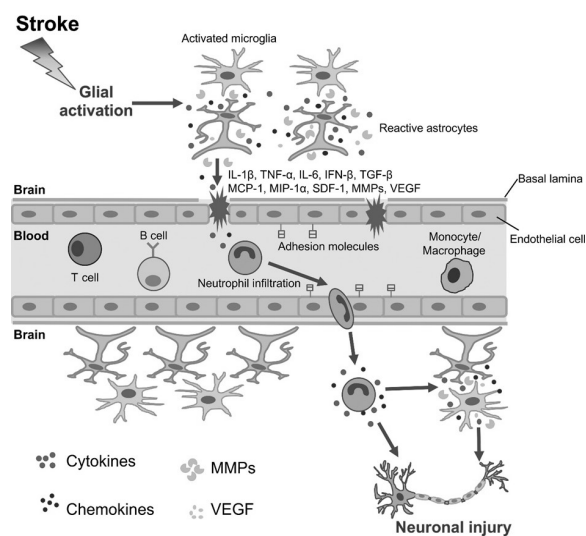
### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Neuroinflamasi pada Stroke Iskemik Akut

Otak manusia terdapat sawar darah otak atau *Blood Brain Barrier* (BBB) yang memisahkan jaringan otak dari daerah perifer. Peran BBB dalam

neuroinflamasi mencegah sel-sel imunitas yang mengalir di dalam darah memasuki jaringan otak. Otak memiliki sistem kekebalan bawaan yang bersifat independen. Proses neuroinflamasi diatur oleh *reactive oxygen species* (ROS), sitokin, dan kemokin. Pada proses neuroinflamasi, terjadi peningkatan sekresi sitokin di otak, proses ini melibatkan sel imun yaitu mikroglia di parenkim, infiltrasi sel myeloid dan limfosit. Imunitas bawaan yang berada di otak tidak lepas dari peran mikroglia, astrosit, ekspresi TLRs pada glia, serta pelepasan interleukin. Pada stroke iskemik akut, proses inflamasi berkembang menjadi tiga fase yaitu fase akut yang dimulai beberapa saat setelah terjadinya stroke iskemik, fase subakut yang dimulai setelah beberapa hari pasca serangan stroke iskemik, dan fase akhir terjadi pemulihan astrosit dan mikroglia [6][7].

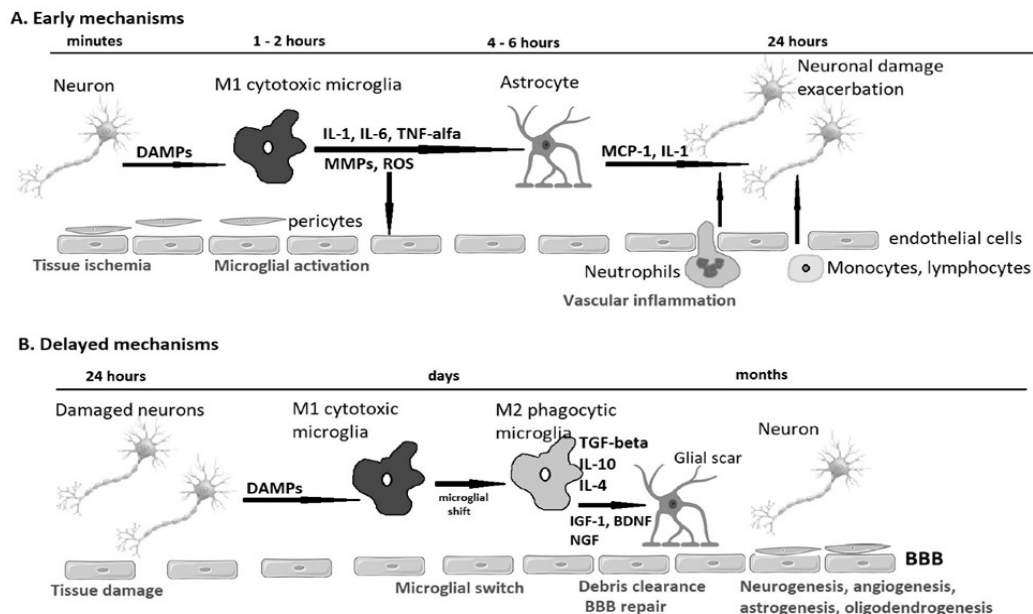
Mikroglia adalah sel imun bawaan dari SSP yang merupakan modulator kunci dari respon imun di otak. Mikroglia dianggap sebagai makrofag pada sistem imunitas di tak karena memiliki respon yang sama dengan makrofag pada proses awal kerusakan jaringan. Mikroglia yang teraktivasi memiliki dua fenotipe yaitu teraktivasi secara klasik (M1) dan secara alternatif (M2). Mikroglia M1 merupakan sel pro-inflamasi yang mensekresikan sitokin dan metabolit oksidatif seperti IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6 dan nitrat oksida, sedangkan M2 berperan setelah terjadi cedera otak. Mikroglia M2 mensekresikan mediator anti-inflamasi seperti IL-10, IL-4, dan berbagai factor neurotropik yang dapat mencegah keberlanjutan proses inflamasi dan memperbaiki cedera jaringan. Pada stroke iskemik, mikroglia dengan fenotipe M2 lebih dominan [8].



**Gambar 1.** Proses Perubahan Permeabilitas BBB pada Stroke Iskemik [8]

Neuroinflamasi dapat terjadi pada berbagai jenis cedera otak termasuk stroke iskemik. Cedera otak yang dimediasi oleh stroke iskemik menyebabkan terjadinya nekrosis dan apoptosis. Sel-sel yang rusak dan puing-puing jaringan menginduksi terjadinya fase akut neuroinflamasi (*early mechanisms*) di sekitar cedera iskemik. Pada proses neuroinflamasi terjadi pelepasan molekul *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang mengaktifkan mikroglia dan astrosit yang menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi sitokin, kemokin, matriks metalloproteinase (MMPs), dan

*vascular endothelial growth factor* (VEGF) di jaringan otak yang mengalami iskemik. Setelah aktivasi mikroglia, terjadi pelepasan mediator pro-inflamasi dari mikroglia yang melemahkan permeabilitas BBB. Proses ini mendorong masuknya leukosit sistemik seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit. Neutrofil yang teraktivasi berhasil masuk melalui BBB kemudian mensekresikan sitokin dan/atau kemokin yang menyebabkan aktivasi sel glial lebih lanjut. Kaskade yang saling berhubungan ini dapat mengakibatkan kematian sel saraf setelah terjadinya stroke [9].



Gambar 2. Neuroinflamasi Pasca Stroke Iskemik [9]

### Peranan Neurohormonal dalam Neuroinflamasi Pada Stroke Iskemik Akut

#### Perbedaan Astrosit Berdasarkan Jenis Kelamin

Astrosit berperan pada neuroinflamasi yang disebabkan oleh stroke yang dapat diregulasi dengan hormone seks. Dimorfisme seksual pada astrosit pada saat stroke iskemik dipengaruhi oleh hormon gonad. Astrosit mengekspresikan reseptor hormon seks dan merupakan sumber utama hormon steroid di sistem saraf pusat, memproduksi estradiol, progesteron, dan testosteron. Astrosit pada kedua jenis kelamin bereaksi dengan berbeda pada hormon gonad. Pada astrosit wanita, estrogen atau agonis reseptor estrogen dapat menyebabkan ekspresi reseptor estrogen dan progesteron yang lebih tinggi dengan feedback positif [5].

Astrosit pada wanita juga lebih tahan terhadap kekurangan oksigen dan glukosa dan stres oksidatif yang diakibatkan oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> daripada laki-laki. Hal ini dapat dikaitkan dengan aktivitas enzim P450 dan aromatase yang berperan dalam memproduksi estradiol. Glutamate transporter-1 (GLT-1) dan glutamate-aspartate transporter (GLAST) dapat menghilangkan/mengambil glutamat yang dilepaskan akibat neuron yang mengalami cedera untuk meredakan eksitotoksisitas. Estrogen menyebabkan ekspresi GLT-1 dan GLAST yang lebih tinggi [5].

Estrogen dapat mempolarisasi estrogen ke fenotipe A2 anti-inflamasi. Kekurangan oksigen dan glukosa pada astrosit dapat menyebabkan disfungsi mitokondria dan pelepasan ROS, yang dapat menyebabkan inflamasi. Estrogen dapat menghambat proses tersebut. Lipopolisakarida dapat menyebabkan inflamasi sel dan estrogen dapat menghambat kenaikan IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , MMP-9, IL-6, IP-10, dan transkripsi NF- $\kappa$ B di astrosit akibat lipopolisakarida. Hormon estrogen dan progesterone juga menghambat aktivasi astrosit. Tingkat GFAP lebih rendah pada

percobaan pada tikus betina dan tidak bergantung pada fluktuasi siklus estrus. Estrogen meningkatkan ekspresi gen penghambat proliferasi seperti Ndr2 pada astrosit sehingga dapat dikatakan bahwa estrogen menghambat astrogliosis setelah stroke [5].

Stroke iskemik juga dikaitkan dengan peningkatan aktivitas pada aksis hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) yang merupakan sistem neuroendokrin tubuh melibatkan hipotalamus, kelenjar hormon pituitari, dan kelenjar adrenal salah satunya mengatur respons terhadap stress. Peningkatan aktivitas aksis HPA pada pasien dengan stroke iskemik mengakibatkan peningkatan pelepasan hormon glukokortikoid salah satunya yaitu hormon kortisol serta aktivasi simpatis patologis dengan peningkatan kadar katekolamin. Durasi dan tingkat aktivasi aksis HPA diatur oleh banyak faktor neurohormonal seperti corticotropin-releasing hormone, hormon adrenokortikotropik (ACTH), kortisol (pada manusia), atau kortikosteron (pada hewan). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa aktivasi hormon tersebut yang signifikan dikaitkan dengan buruknya prognosis jangka panjang dan mortalitas jangka pendek setelah serangan stroke iskemik [10].

### Peranan Hormon Dalam Stroke Iskemik

#### 1. Estrogen

Sistem saraf pusat reaktif ke estrogen. Estrogen mensupresi neuroinflamasi dengan menginhibisi transkripsi NF- $\kappa$ B dan meningkatkan aktivitas transkripsi STAT3 dan PPAR $\gamma$ . Estrogen juga dapat menyebabkan efek toksik yang memperparah neuroinflamasi. Estrogen secara berkebalikan dapat menyebabkan efek pro-inflamasi dengan melepaskan sitokin dan menyebabkan infiltrasi leukosit pada model cedera otak seperti model MCAO. Estrogen yang tinggi dapat

menyebabkan inflamasi. Selain itu estrogen juga meregulasi faktor neurotropik, mengaktifasi jalur anti-apoptosis, dan menghambat jalur pro-apoptosis, dan meregulasi transkripsi faktor neurotropik [5].

2. Progesteron

Progesteron dapat mengurangi volume infark, meredakan defisit neurologis, dan meningkatkan hasil yang baik pada stroke pada model hewan. Progesteron meregulasi fungsi reseptor GABA, yang menunjukkan bahwa progesteron dapat melawan eksitotoksitas. Progesteron juga dapat mengurangi kerusakan oksidatif, apoptosis seluler, rusaknya Blood-Brain Barrier, dan transformasi hemoragik. Progesteron dapat meredakan inflamasi dan memodulasi aktivitas mikroglial dan astrosit [5].

3. Testosteron

Pada sistem saraf pusat, testosteron mengenali reseptor androgen untuk memediasi transkripsi genetik atau meregulasi jalur persinyalan intrasitoplasmik untuk mempengaruhi apoptosis seluler, integritas Blood-Brain Barrier, CBF, dan neuroinflamasi. Peran hormon laki-laki pada stroke masih ambigu. Tingkat testosteron yang lebih tinggi di laki-laki menyebabkan risiko stroke yang lebih tinggi, namun pada laki-laki yang lebih tua, testosteron yang menurun juga meningkatkan kemungkinan terjadinya stroke. Testosteron menunjukkan efek neurotoksik dan neuroprotektif pada model hewan yang diinduksi MCAO. Androgen dosis rendah bersifat protektif, dan androgen dosis tinggi bersifat toksik. Testosteron juga dapat diubah menjadi estrogen dengan aromatase, yang memiliki efek protektif [5].

4. Oksitosin

Reseptor oksitosin banyak di sistem imun dan sistem saraf pusat. Oksitosin dapat meredakan proses inflamasi pasca stroke iskemik [5].

5. Glukokortikoid

Aksis hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) adalah sistem penting dalam respons stres, yang dapat berganti antara respons stres akut dan mekanisme adaptasi jangka panjang. Glukokortikoid dilepaskan dari korteks adrenal akibat stres adalah messenger penting pada regulasi plastisitas adaptif otak. Durasi aktivasi aksis HPA diregulasi oleh banyak faktor, yang menyebabkan aktivasi aktivasi hormon aksis HPA: corticotropin-releasing hormone, ACTH, dan kortisol [4].

6. Kortisol

Kortisol merupakan hormon penting dalam aksis hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) yang memiliki efek penting pada metabolisme glukosa, protein dan lipid. Respons stress dapat meningkatkan kadar

hormon kortisol dan katekolamin pada minggu pertama setelah stroke akut. Aktivasi aksis HPA pada penyakit akut dan parah menyebabkan peningkatan kadar kortisol. Kortisol juga berkorelasi positif dengan jumlah sel darah putih, fibrinogen, dan biomarker inflamasi lainnya setelah serangan stroke [11]. Pada pasien dengan stroke iskemik akut, IL-6 memprediksikan pelepasan kortisol dan hal ini menunjukkan bahwa IL-6 memodulasi aksis HPA [4].

7. Mikroglia

Ada perbedaan mikroglia sesuai jenis kelamin. Mikroglia mengekspresikan reseptor hormon gonadal yang menunjukkan hormone seks dapat meregulasi aktivitas mikroglia dan fenotipe. Selama stroke iskemik, mikroglia perempuan memiliki fenotipe M2 yang lebih tinggi, sedangkan pada laki-laki fenotipe M1 lebih tinggi. Mikroglia perempuan lebih sensitif terhadap IL-4 dan IL-10 dan memiliki ekspresi marker anti-inflamasi yang lebih tinggi (IL-4 dan CD206). Mikroglia di laki-laki mengekspresi Iba1, TLR2, dan TLR4 yang lebih tinggi, sehingga menunjukkan fenotipe proinflamatori yang lebih tinggi. Mikroglia dari perempuan yang lebih tua memproduksi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CXCL10, and kdm5c/6a yang lebih tinggi sehingga memberi efek pro-inflamasi [5].

## KESIMPULAN

Neuroinflamasi merupakan rangkaian proses yang secara alami terjadi akibat adanya kerusakan jaringan pasca stroke iskemik. Berbagai sel imunitas berperan dalam proses neuroinflamasi untuk memperbaiki jaringan yang rusak akibat iskemik jaringan. Selain sel imunitas, terdapat peran hormon yang mengatur proses neuroinflamasi. Proses neuroinflamasi yang berkelanjutan dapat menyebabkan kematian sel saraf dan jaringan, sehingga terdapat hormon yang berperan untuk meredakan proses neuroinflamasi seperti estrogen, progesteron, dan oksitosin. Hormon yang dapat memiliki efek pro-inflamasi adalah estrogen, testosteron, glukokortikoid, dan kortisol.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Hui C, Tadi P, Patti L. Ischemic Stroke - StatPearls - NCBI Bookshelf. StatPearls 2021:1-14.
- [2] Chugh C. Acute Ischemic Stroke: Management Approach. Indian J Crit Care Med 2019;23:S140. <https://doi.org/10.5005/JP-JOURNALS-10071-23192>.
- [3] Kemenkes RI. Stroke Dont Be The One 2018:10.
- [4] Gulyaeva N V., Onufriev M V., Moiseeva Y V. Ischemic Stroke, Glucocorticoids, and Remote Hippocampal Damage: A Translational Outlook and Implications for Modeling. Front Neurosci

- 2021;15.  
<https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.781964>.
- [5] Tang T, Hu L, Liu Y, Fu X, Li J, Yan F, et al. Sex-Associated Differences in Neurovascular Dysfunction During Ischemic Stroke. *Front Mol Neurosci* 2022;15:1–15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.860959>.
- [6] Liu R, Pan M-X, Tang J-C, Zhang Y, Liao H-B, Zhuang Y, et al. Role of neuroinflammation in ischemic stroke. *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2017;4:158–66. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2017.09>.
- [7] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation* 2019 161 2019;16:1–24. <https://doi.org/10.1186/S12974-019-1516-2>.
- [8] Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Physiol* 2019;316:C135–53. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>.
- [9] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* 2022, Vol 23, Page 14 2021;23:14. <https://doi.org/10.3390/IJMS23010014>.
- [10] Anne M, Juha K, Makikallio T, Mikko T, Olli V, Kyosti S, et al. Neurohormonal activation in ischemic stroke: effects of acute phase disturbances on long-term mortality. *Curr Neurovasc Res* 2007;4:170–5. <https://doi.org/10.2174/156720207781387169>.
- [11] Agarwal A, Iqbaal H. SERUM-CORTISOL LEVELS IN SEVERITY OF STROKE. *Int J Med Biomed Stud* 2020;4:202–5. <https://doi.org/10.32553/ijmbs.v4i2.970>.