

Peranan Neurohormonal dalam neuroinflamasi pada stroke iskemik akut

by Felicia Teddy

Submission date: 19-Jan-2023 07:31AM (UTC-0600)

Submission ID: 1995349486

File name: OHORMONAL_DALAM_NEUROINFLAMASI_PADA_STROKE_ISKEMIK_AKUT_S5.docx (252.72K)

Word count: 1627

Character count: 11170

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 focal 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 2018 prevalensi stroke di Indonesia tahun 2018 sebesar 10,9% pada penduduk umur ≥ 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

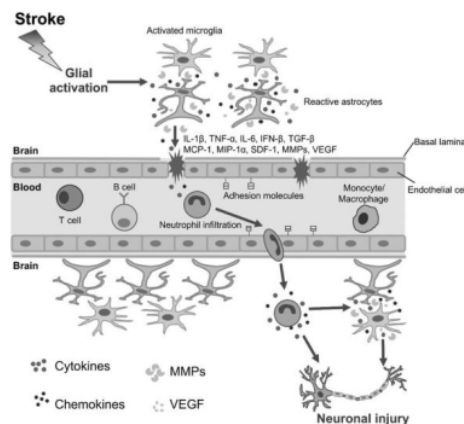
HASIL DAN PEMBAHASAN

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].

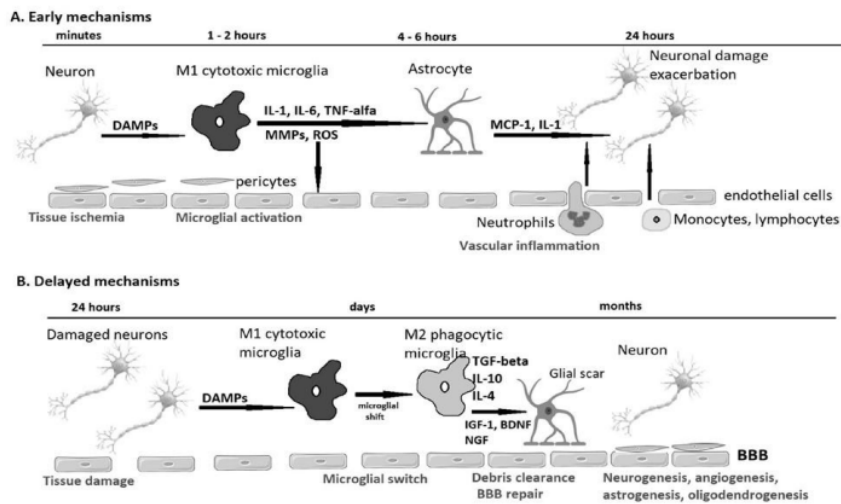
Mikroglia adalah sel imun bawaan dari SSP yang merupakan modulator kunci dari respon imun di otak. Mikroglia dianggap sebagai makrofag pada sistem imunitas di otak karena memiliki respon yang sama dengan makrofag pada proses awal kerusakan jaringan. Mikroglia yang teraktivasi memiliki dua fenotipe yaitu teraktivasi secara klasik (M1) dan secara alternatif (M2). Mikroglia M1 merupakan sel pro-inflamasi yang mensekresikan sitokin dan metabolit oksidatif seperti IL-1 β , 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 Astrofit Berdasarkan Jenis Kelamin
Astrofit berperan pada neuroinflamasi yang disebabkan oleh stroke yang dapat diregulasi dengan hormone seks. Dimorfisme seksual pada astrofit pada saat stroke iskemik dipengaruhi oleh hormon gonad. Astrofit mengekspresikan reseptor hormon seks dan merupakan sumber utama hormon steroid di sistem saraf pusat, memproduksi estradiol, progesteron, dan testosteron. Astrofit pada kedua jenis kelamin bereaksi dengan berbeda pada hormon gonad. Pada astrofit wanita, estrogen atau agonis reseptor estrogen dapat menyebabkan ekspresi reseptor estrogen dan progesteron yang lebih tinggi dengan feedback positif [5].

Astrofit pada wanita juga lebih tahan terhadap kekurangan oksigen dan glukosa dan stres oksidatif yang diakibatkan oleh H₂O₂ 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 eksitotoksitas. 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 astrofit 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 β , TNF α , MMP-9, IL-6, IP-10, dan transkripsi NF- κ B di astrofit akibat lipopolisakarida. Hormon estrogen dan progesterone juga menghambat aktivasi astrofit. 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 astrofit 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 menghambat transkripsi NF- κ B dan meningkatkan aktivitas transkripsi STAT3 dan PPAR γ . 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 microglial dan astrosit [5].

3. Testosteron

Pada sistem saraf pusat, testosteron mengenali receptor 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- α , IL-1 β , 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.

Peranan Neurohormonal dalam neuroinflamasi pada stroke iskemik akut

ORIGINALITY REPORT

7 %	7 %	2 %	%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.kemkes.go.id Internet Source	2 %
2	academicjournal.yarsi.ac.id Internet Source	1 %
3	rskasihibu.com Internet Source	1 %
4	eprints.ukmc.ac.id Internet Source	1 %
5	pdfcoffee.com Internet Source	1 %
6	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	1 %
7	journal.lasigo.org Internet Source	<1 %
8	repository.dinamika.ac.id Internet Source	<1 %
9	qdoc.tips Internet Source	<1 %

10

doku.pub
Internet Source

<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off