

L-Arginine, Suatu Peluang Neuroproteksi terhadap Pasien Preeklampsia yang mendapat Problem Neurologis

Niken Asri Utami^{*)}, Zafrullah Khany Jasa^{)}**

^{*)}Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Aceh - Indonesia

^{**)}Divisi Neuroanesthesia pada Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Aceh - Indonesia

Abstrak

Preeklampsia mengakibatkan komplikasi pada 3–5% dari seluruh kehamilan. Dihubungkan dengan persalinan prematur, solusio plasenta dan lahir mati serta komplikasi stroke iskemik, stroke perdarahan, edema serebri serta kejang. Pasien dengan preeklampsia menunjukkan peningkatan tekanan perfusi otak pada arteri serebri media, anterior dan posterior, disertai perubahan indeks resistensi arteri serebri. Insiden komplikasi serebrovaskuler menyumbang 40% kematian maternal. Terjadi gangguan autoregulasi dan pembentukan edema. Gangguan autoregulasi dihubungkan dengan penurunan resistensi serebrovaskuler, hipoperfusi otak, disrupsi sawar darah otak serta edema vasogenik. Terjadi peningkatan sitokin pro inflamasi dan aktivasi sel-sel glia otak. L-Arginine adalah kompleks asam amino yang memiliki bentuk aktif dalam bentuk L-Arginine (2 – amino – 5 guanidino – pentanoic acid). Substrat L-Arginine untuk membentuk nitric oxide (NO) memiliki peran penting pada pembuluh darah. Pemberian L-Arginine secara intravena 5 menit setelah terjadinya cedera mengembalikan nilai aliran darah otak, memperbaiki sirkulasi serebral serta secara signifikan mereduksi volume otak yang memar. Efek neuroprotektif yang sama telah diamati terjadi pada percobaan lain model cedera otak traumatik dan pada beberapa model iskemia serebri dengan pemberian dini L-Arginine. L-Arginine dapat menjadi agen neuroproteksi potensial yang sangat menarik untuk memperbaiki serebral setelah cedera otak.

Kata kunci: Neuroproteksi, L-Arginine, Preeklampsia

JNI 2019; 8 (2): 144–52

L-Arginine, a Neuroprotection Chance for Preeclampsia Patients with Neurological Problem

Abstract

Preeclampsia complicates 3 – 5% of all pregnancies. Preeclampsia is associated with premature delivery, placental abruption and stillbirth and can lead to complications, such as ischemic stroke, hemorrhagic stroke, cerebral edema and seizures. Patients with preeclampsia shows an increase in cerebral perfusion pressure (CPP) in anterior, middle and posterior cerebral arteries, with accompanying changes in cerebral artery resistance indices. The incident of cerebrovascular complications contributes to 40% of maternal death. Disturbance in autoregulation and subsequent edema formation. Disturbance in CBF autoregulation also associated with decrease in cerebrovascular resistance, brain hypoperfusion, blood brain barrier (BBB) disruption and vasogenic edema. There is also an increase in release of pro inflammatory cytokines and glial cells activation. L- Arginine is an amino acid complex, with active form in L-Arginine (2 – amino – 5 guanidino – pentanoic acid) found in vegetable and animal origin proteins, such as dairy, meat and most of all in fish and nuts. L-Arginine substrate creating Nitric Oxide (NO) plays important role in vascular. Intravenous administration of L-Arginine 5 minutes after brain injury restores cerebral blood flow (CBF) level, improves cerebral circulation and significantly reduces the contused brain volume. The same neuroprotective effect on another traumatic brain injury (TBI) model was observed and also found in cerebral ischaemia model with early administration of L-Arginine. L-Arginine can be a potential neuroprotective agent to improve of cerebral circulation after brain injury.

Key words: neuroprotection, L-Arginine, preeclampsia

JNI 2019; 8 (2): 144–52

I. Pendahuluan

Sampai saat ini preeklampsia masih menjadi entitas obstetri yang paling penting. Pada dekade terakhir, banyak kemajuan yang dicapai untuk menerangkan patofisiologi preeklampsia. Terdapat banyak pendekatan baru terhadap klasifikasi penyakit hipertensi dalam kehamilan. Penerapan yang lebih luas atas kriteria yang direkomendasikan oleh *American College of Obstetricians and Gynaecologists* (ACOG) dapat membantu studi lebih jauh mengenai etiologi dan patofisiologi preeklampsia, memberikan protokol terapi unik, di samping prediksi dan pencegahan preeklampsia.¹ Preeklampsia adalah endotelopati sistemik dan multiorgan, berdampak pada ginjal, jantung, liver dan otak. Preeklampsia dapat dihubungkan dengan persalinan prematur, solusio plasenta dan *stillbirth*. Komplikasi potensial pada otak termasuk di dalamnya stroke iskemik, stroke perdarahan, edema serebri serta kejang. Preeklampsia dihubungkan dengan *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES) dan *reversible cerebral vasoconstriction syndrome* (RCVS). Diagnosa diferensial pada preeklampsia dengan komplikasi serebral pada umumnya termasuk gangguan metabolik, keracunan, infeksi susunan saraf pusat dan thrombosis sinus-venosus otak.²

Edema serebri dan perdarahan intraserebral merupakan temuan yang sering didapatkan pada otopsi wanita yang meninggal karena eklampsia. Bagaimanapun, edema serebri pada eklampsia tidak berkorelasi dengan tingginya derajat hipertensi, serta menunjukkan bahwa edema adalah sekunder oleh karena disfungsi endotel daripada akibat langsung dari peningkatan tekanan darah.³ L-Arginine, sebuah asam amino dasar, merupakan prekursor NO yang menunjukkan sifat-sifat relaksan vaskular yang potensial. Pemberian intravena arginine atau donor NO telah menunjukkan berkurangnya infark iskemik, sementara pemberian inhibitor NOS memperburuk kerusakan otak. Meskipun demikian, harus dicatat bahwa terdapat juga bukti-bukti lain yang menunjukkan bahwa arginine dapat bersifat memperburuk sedangkan inhibitor NOS bersifat memperbaiki infark iskemia.⁴

II. Preeklampsia

Preeklampsia adalah sindroma spesifik kehamilan yang mengakibatkan komplikasi pada 3 – 5% dari seluruh kehamilan. Penyakit ini ditandai dengan onset hipertensi (>140 mmHg) dan proteinuria atau bukti kerusakan organ. Di seluruh dunia kehamilan dengan gangguan tekanan darah tinggi menyumbang 62.000–77.000 kematian maternal setiap tahunnya, dengan kenaikan risiko kematian di negara berkembang.⁵

Etiologi preeklampsia sangat kompleks dan belum dapat sepenuhnya dijelaskan. Penyebab primernya diperkirakan sebagai proses plasentasi yang inadekuat. Kegagalan invasi trofoblas dan remodeling arteri uterine mengakibatkan tingginya resistensi sirkulasi uterus, sehingga menyebabkan reduksi aliran darah dan iskemia plasenta. Reperfusi yang dihasilkan menyebabkan kenaikan stress oksidatif, yang berujung pada respon inflamasi sistemik luas dan perubahan faktor sinyal angiogenik. Hal ini kemudian berakibat pada disfungsi endotel yang menyeluruh yang dianggap sebagai pusat segala manifestasi maternal dari preeklampsia dan berkontribusi pada bermacam spektrum komplikasi klinis, meskipun bukti langsung pada manusia masih terbatas.⁶ Preeklampsia bermanifestasi sebagai *early* dan *late onset*. Bentuk tersebut dianggap sebagai variasi berbagai kesatuan atau subgroup dari preeklampsia. *Early preeclampsia* bermanifestasi sebelum 34 minggu kehamilan, sedangkan *late preeclampsia* bermanifestasi setelah 34 minggu. Morbiditas dan mortalitas fetal maupun maternal lebih sering terjadi pada subgroup preeklampsia dini. Yang terpenting dari klasifikasi terkini dari preeklampsia adalah proteinuria tidak lagi menjadi dasar dan kriteria yang diperlukan untuk diagnosis dengan peningkatan tekanan darah >140/90 mmHg. Fakta penting lainnya adalah pengenalan indikator disfungsi endotelial multi sistem sebagai kriteria untuk mendiagnosa preeklampsia.⁷

Pada tahun 2014, *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) menyetujui sebuah definisi baru tentang preeklampsia. Menurut definisi tersebut, diagnosa dapat dibuat jika terdapat onset hipertensi baru

dengan kombinasi satu atau lebih hal-hal berikut ini:^{1,5}

Proteinuria (≥ 300 mg/24 jam atau kadar sewaktu protein/creatinine ratio urin ≥ 30 mg/mmol or ≥ 1 g/L (2+) pada tes dipstick.

Disfungsi organ maternal yang lain:

- Insufisiensi ginjal (kreatinin serum > 90 μ mol/L)
 - Keterlibatan liver (peningkatan serum transaminase – paling tidak dua kali nilai batas atas normal, dengan atau tanpa nyeri kuadran kanan atas atau epigastrium)
 - Komplikasi neurologis (contohnya termasuk eklampsia, perubahan status mental, kebutaan, stroke, atau lebih seringnya hiperrefleksia bersamaan dengan klonus, nyeri kepala hebat disertai hiperreflexia and skotoma visual persisten)
 - Komplikasi hematologis (thrombositopenia – hitung jumlah platelet di kurang dari 150.000/dL, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), hemolisis)
 - Disfungsi uteroplacental
- Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT)

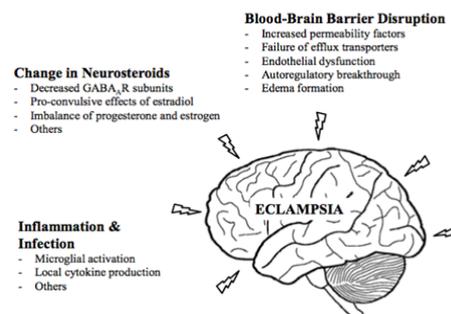
III. Problem Neurologis pada Preeklampsia

Pada individu dengan normotensi, aliran darah otak atau *cerebral blood flow* (CBF) dipertahankan pada kisaran 50 mL per 100 g jaringan otak per menit, dengan tekanan perfusi otak atau cerebral perfusion pressure (CPP) berkisar 60 to 150 mm Hg. Bila CPP melebihi 150 mmHg, autoregulasi tidak dapat lagi dipertahankan dan terjadi “*breakthrough*”, sehingga terjadi penurunan *cerebrovascular resistance* (CVR) mengakibatkan hipoperfusi, disrupsi sawar darah otak dan edema vasogenik yang kemudian membuat komplikasi neurologis yang dihubungkan dengan hipertensi ensefalopati dan eklampsia.^{1,5}

Perubahan signifikan pada hemodinamika serebral telah diamati baik pada studi preeklampsia klinis maupun model hewan coba. Dibandingkan dengan wanita hamil normotensi, pasien preeklampsia menunjukkan peningkatan CPP pada arteri serebri media, anterior dan

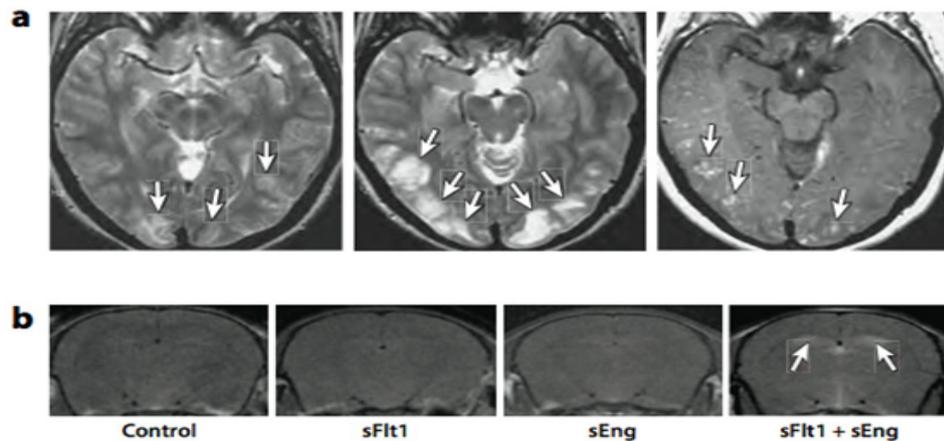
posterior, disertai perubahan indeks resistensi arteri serebri. Sebuah studi dengan animal model memberi bukti bahwa iskemia plasenta merupakan pencetus patologi CBF dan bahwa peningkatan kandungan air otak adalah hasil dari peningkatan permeabilitas sawar darah otak dan pembuluh darah serebri berdiameter lebih kecil yang terbebani akibat peningkatan tekanan ini. Kemungkinan CVR yang menurun pada preeklampsia menimbulkan hipoperfusi otak sehingga suseptibel terhadap edema vasogenik akibat timbulnya perbedaan tekanan hidrostatik yang tidak menguntungkan ketika tekanan mulai meningkat.⁷

Sirkulasi serebral memiliki peran sentral dalam komplikasi neurologis preeklampsia. Faktanya, insiden kejadian serebrovaskuler menyumbang 40% kematian maternal. Patofisiologi yang mendasari komplikasi neurologis pada preeklampsia, seperti kejang, adalah gangguan autoregulasi CBF dan pembentukan edema yang menyertainya (Gambar 1). Gangguan autoregulasi CBF juga dihubungkan dengan penurunan resistensi serebrovaskuler, hipoperfusi otak, disrupsi sawar darah otak serta edema vasogenik.⁸ Hipoperfusi karena penurunan *cerebrovascular resistance* (CVR) dapat menyebabkan disrupsi sawar darah



Gambar 1. Patofisiologi Gangguan Serebral pada Preeklampsia yang mendasari Eklampsia

otak dan edema vasogenik dengan resultan gejala neurologis, seperti yang dijumpai pada kasus-kasus preeklampsia dan eklampsia. Mekanisme primer yang terjadi pada regulasi CBF adalah melalui perubahan CVR yang secara berlawanan



Gambar 2. Edema serebri pada subjek eklampsia dan pada model hewan coba preeklampsia dan eklampsia. (a) Serial gambar dari MRI diperoleh dalam otak pasien dengan eklampsia yang berkembang 2 hari setelah persalinan. Panel kiri (diperoleh dari MRI yang dilakukan ketika pasien datang) dan tengah (diperoleh pada saat gejala maksimal) menunjukkan edema serebri di korteks serebri posterior. Panel kanan menunjukkan MRI yang diperoleh dari subjek yang sama setelah pemberian intravena kontras gadolinium menunjukkan disrupsi sawar darah otak. (b) Gambar MRI otak tikus yang overekspresi soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) atau soluble endoglin (sEng) atau keduanya. Hewan coba yang terpapar dengan sFlt1 dan sEng menunjukkan edema pada korteks serebri posterior.

dengan aliran pembuluh darah penyuplai otak maternal. Perubahan pada CVR adalah proporsional dengan seperempat radius lumen, sehingga perubahan kecil pada diameter arteri dan arteriol termasuk otak maternal dapat secara langsung dan secara substansial mempengaruhi CBF. Pada individu dewasa sehat, CBF global dipertahankan pada kisaran 50 mL/100g jaringan otak per menit pada *cerebral perfusion pressures* (CPP) berkisar 60–160 mmHg. Pada kedua ujung batas ini, autoregulasi CBF hilang dan CBF menjadi bergantung langsung pada *mean arterial pressure* (MAP) secara linear. Dalam kondisi hipertensi akut ketika tekanan arterial meningkat di atas nilai autoregulasi CBF, seperti pada beberapa kasus preeklampsia, peningkatan tekanan intravaskuler dapat membatasi vasokonstriksi myogenic pada arteri dan arteriol, menyebabkan hilangnya kemampuan mereka untuk menyediakan resistensi vaskuler. Hilangnya autoregulasi dan hipoperfusi dapat menimbulkan kerusakan endotel, edema dan risiko cedera otak.^{5,6} Pada wanita dengan preeklampsia dan wanita dengan hipertensi sistemik, CPP diketahui dapat lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan wanita hamil dengan normotensi. Disamping itu,

kecepatan CBF menunjukkan peningkatan pada masa preeklampsia dibandingkan kehamilan normal. Satu penelitian menstaratifikasikan populasi wanita hamil dengan hipertensi dalam grup-grup yang merupakan hipertensi gestasional, hipertensi kronis atau preeklampsia dan mengukur kecepatan CBF dengan TCD.⁶ Meskipun dalam jumlah yang kecil di beberapa grup, ditemukan bahwa wanita hamil dengan hipertensi kronis dan preeklampsia memiliki indeks autoregulatori yang berkurang signifikan dibandingkan dengan normal dan hipertensi gestasional, dan diinterpretasikan sebagai autoregulasi yang kurang efektif. Di samping fakta bahwa mayoritas wanita dengan preeklampsia memiliki autoregulasi CBF yang efektif, terdapat juga beberapa penelitian dengan wanita preeklampsia atau eklampsia diketahui memiliki CVR yang menurun. Lebih lanjut, penurunan CVR ini diketahui merupakan kombinasi dengan timbulnya edema serebri pada CT-Scan atau MRI. Data tersebut menunjukkan bahwa mayoritas wanita dengan preeklampsia memiliki autoregulasi CBF yang adekuat, namun kejadian penurunan CVR serta terobosan (*breakthrough*) autoregulatori, over perfusion

injury, pembentukan edema dan gejala neurologis juga ditemukan.⁶

Edema serebri dan perdarahan parenkim intracranial adalah temuan yang umum dijumpai pada otopsi wanita yang meninggal karena eklampsia. Bagaimanapun, edema serebri pada eklampsia tidak berkorelasi dengan beratnya hipertensi, menunjukkan bahwa edema adalah sekunder lebih karena disfungsi endotel daripada akibat langsung dari peningkatan tekanan darah. Temuan dari pemeriksaan *computed tomography scans* dan *magnetic resonance imaging* (MRI) serupa dengan temuan yang dijumpai pada ensefalopati hipertensi, dengan edema vasogenik dan infark pada *white matter* subkortikal dan *gray matter* yang bersebelahan, dominan pada korteks parietal dan oksipital (Gambar 2).³

Investigasi selama beberapa dekade telah menunjukkan bahwa astrosit dapat memproduksi beberapa molekul pro inflamasi, termasuk berbagai sitokin, kemokin, *growth factor* dan molekul kecil seperti prostaglandin (PGE) dan NO. Teknologi terbaru yang memungkinkan analisa *cell type specific transcriptome* telah mulai mendefinisikan konteks spesifik di mana astrosit menghasilkan sebuah repertoire luas molekul-molekul pro inflamasi in vivo dan untuk mengidentifikasi kombinasi dari pencetus molekular yang meregulasi produksinya in vitro. Sebagai contoh, analisa profil transkriptom astrosit mengindikasikan bahwa paparan astrosit baik in vivo maupun in vitro terhadap *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) seperti *lipopolysaccharide* (LPS) dan sitokin yang menyertainya menunjukkan kecenderungan transkriptom astrosit kearah proinflamasi dan profil potensial sitotoksiknya. Kontras dengan itu, iskemia yang disebabkan percobaan stroke in vivo mengubah transkriptom astrosit kearah mekanisme neuroprotektif.⁹ Inflamasi perifer telah menunjukkan kemampuannya meningkatkan eksitabilitas neuron melalui mikroglia yang diaktivasi tumor *necrosis factor alpha* (TNF- α). Hal ini juga ditemukan pada model preeklampsia tikus. Disini hipereksitabilitas diturunkan kembali dengan pemberian MgSO₄, yang dapat menurunkan jumlah mikroglia pada status aktif. Pemeliharaan sifat-sifat sawar

darah otak dan adaptasi efluks transporter dalam menghadapi kenaikan permeabilitas faktor-faktor dalam sirkulasi selama kehamilan tampak sangat protektif serta dapat berperan sentral dalam mencegah kejang.⁹

Komponen serum yang dapat memprovokasi kejang juga ditemukan pada kehamilan lanjut. Untuk kehamilan lanjut, tetapi tidak untuk tikus yang tidak hamil menyebabkan hipereksitabilitas jaringan neuron hippocampus pada potongan jaringan kultur yang diukur dengan *evoked field potentials*. Peningkatan eksitabilitas ini disebabkan oleh faktor di dalam serum yang menyebabkan neuroinflamasi melalui aktivasi mikroglia dan sekresi TNF- α . Bagaimanapun, pada kondisi normal otak tidak mudah mengalami kontak dengan faktor serum yang bersirkulasi karena efek proteksi sawar darah otak. Hal ini sekaligus menekankan pentingnya peran sawar darah otak pada pencegahan kejang di masa kehamilan.^{8,10}

TNF- α adalah sitokin pro inflamasi dan aktivitas biologisnya adalah inflamasi dan aktivasi sel endotelial. Sumber produksi TNF- α pada eklampsia adalah neutrophil, monosit dan plaenta. Salah satu kemungkinan mekanisme terjadinya preeklampsia adalah faktor yang berasal dari plasenta yang menstimulasi monosit dan neutrofil untuk menghasilkan TNF- α yang pada akhirnya menyebabkan gangguan endotel. Peningkatan TNF- α serum dapat menjadi bagian patologis preeklampsia. TNF- α mungkin terlibat dalam pathogenesis preeklampsia dan dapat membantu mengidentifikasi pasien dalam risiko preeklampsia serta dapat menjadi marker potensial atas tingkat keparahan sindroma preeklampsia. TNF- α dapat memodifikasi pertumbuhan dan invasi trofoblas pada arteri spiralis. Lebih jauh lagi, TNF- α dapat berkontribusi pada plasentasi abnormal, stress oksidatif dan gangguan endotel.¹⁰

IV. L-Arginin dan Peran pada Kehamilan

Arginine adalah kompleks asam amino yang memiliki bentuk aktif dalam bentuk L-Arginine (2 – amino – 5 guanidino – pentanoic acid). Memiliki berat molekul 174.204g/mol, asam

amino ini sering ditemukan pada lokasi aktif dari protein dan enzim karena bentuk rantainya yang memiliki amine. Absorpsi asam amino ini melalui lumen usus halus dengan cara transport aktif. Metabolisme L-Arginine dilakukan di enterosit dan juga liver. Arginine dapat mencegah atau menjaga penyakit kardiovaskuler dan menstimulasi sistem imun. Arginine juga dapat meningkatkan NO, merelaksasikan pembuluh darah sehingga berperan dalam mengobati angina dan beberapa masalah kardiovaskuler lainnya.¹¹ Arginine bersifat semiesensial atau kondisional yang sangat bergantung kondisi kesehatan individu.

Pada kondisi penyakit yang mengalami katabolisme yang berlebihan seperti sepsis, trauma dan kanker dapat meningkatkan penggunaan arginine melebihi produksi normal tubuh sehingga terjadi kondisi kekurangan arginine. Hal ini yang menyebabkan sebagai obat-obatan, arginine sering diindikasikan sebagai suplementasi nutrisi pada kasus kekurangan diet atau ketidakseimbangan diet arginine. Secara umum, arginine dapat ditemukan pada protein nabati dan hewani seperti produksi susu, daging dan terutama terbanyak pada ikan (7% dari total protein) dan kacang – kacangan (15% dari total protein). *Food Drug Administration* (FDA) menggolongkan penggunaannya sebagai *Generally Recognized as Safe* (GRAS).¹²

Didapatkan 3 jalur metabolisme L-Arginine, yang pertama adalah metabolisme L-Arginine menjadi L-Ornithine oleh arginase, menjadi agmatine akibat arginine decarboxylase dan menjadi NO, citrulline akibat dari NOS. Namun diantara 3 peran ini yang paling penting adalah peran substrat L-Arginine untuk membentuk NO yang memiliki peran penting pada pembuluh darah. NO diproduksi seluruh jaringan tubuh dan memiliki peranan penting dalam sistem kardiovaskuler, sistem imun dan sistem saraf. NO dibentuk dari L-Arginine melalui perantara enzim NOS. Dalam kondisi fisiologis, NOS akan selalu tersaturasi oleh L-Arginine. Namun dalam kondisi tertentu, suplementasi L-Arginine dapat meningkatkan vasodilatasi endotel dan produksi NO. Pada sistem kardiovaskuler, NO

yang dibentuk dari eNOS sangat penting untuk menjaga homeostasis tonus vaskuler. Gangguan pembentukan atau fungsi NO akan menjadi faktor penting beberapa masalah patologis seperti atherosklerosis, hipertensi dan angiopati diabetik. Oleh karena itu L-Arginine di plasma selalu diregulasi untuk menjaga berbagai jalur metabolik yang menjadi salah satu faktor penentu berbagai kondisi patogenik.¹²⁻¹⁴

Konsentrasi L-Arginine diketahui menurun signifikan pada preeklampsia dibandingkan wanita hamil normal yang menunjukkan potensi terjadinya gangguan produksi NO. Penelitian pada tikus menunjukkan adanya penurunan hipertensi pada pemberian L-Arginine yang semakin baik dengan dosis yang semakin tinggi dari kontrol (171,13 ± 9,39 mmHg), 25mg (132,38 ± 4,57 mmHg), 50mg (121,00 ± 2,78 mmHg) hingga 75mg (110,50 ± 2,45 mmHg) pada tikus model preeklampsia melalui stimulasi sonic.¹⁴

V. Efek Potensial L-Arginin sebagai Neuroproteksi pada Preeklampsia

Beberapa uji klinik menunjukkan bahwa pemberian L-Arginine dapat memperbaiki sirkulasi uteroplasenta dan menyebabkan penurunan tekanan darah maternal maupun stres oksidatif yang merupakan faktor penting disfungsi endotel pada preeklampsia, sehingga L-Arginine dapat menjadi pilihan terapi terhadap gangguan hipertensi dalam kehamilan. Metaanalisis yang dilakukan oleh Gui menunjukkan L-Arginine secara efektif menurunkan insiden preeklampsia-eklampsia (OR 0.384), memperlama usia kehamilan dan tekanan darah. Tidak didapatkan efek samping, efek teratogenik yang dilaporkan. Hal ini menunjukkan peran dari L-Arginine yang protektif terhadap preeklampsia.¹⁵

Pemberian L-Arginine secara intravena dengan dosis 300 mg/kg pada waktu 5 menit setelah terjadinya cedera mengembalikan kadar CBF menjadi seperti sesaat sebelum cedera serta secara signifikan mereduksi volume otak yang memar. Efek neuroprotektif yang sama pada percobaan lain model *traumatic brain injury* (TBI) dan telah diamati pada beberapa model iskemia serebri

dengan pemberian dini L-Arginine. Tidak seperti hipertensi yang diinduksi, di mana perawatan klinis biasa untuk hipoperfusi serebri pasca trauma, pemberian L-Arginine tidak berpotensi meningkatkan edema otak dan menurunkan tekanan intracranial secara signifikan seperti yang telah diamati pada percobaan-percobaan tersebut. Sebagai hasil dari pengamatan ini, L-Arginine telah menjadi agen terapeutik potensial yang sangat menarik untuk memperbaiki sirkulasi serebral setelah cedera otak. Sebelum L-Arginine dapat dipertimbangkan pada percobaan pada pasien cedera otak traumatis, dua hal penting harus diklarifikasi: pertama adalah dosis obat optimal, yang kedua adalah jendela waktu.^{9,16}

L-Arginine telah diberikan pada subjek normal dan memberikan efek menaikkan CBF basal. L-Arginine juga meningkatkan kecepatan aliran darah arteri serebri media pada subjek normal. Tidak didapatkan efek yang tidak diinginkan dari infus L-Arginine secara signifikan pada subjek normal, meskipun secara umum diamati adanya sedikit reduksi pada tekanan darah. Hipotensi pada pasien dengan cedera otak traumatis, bagaimanapun, dapat menjadi efek serius yang tidak diinginkan dari terapi, karena obat ini dapat menurunkan perfusi serebral.^{4,17} Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pada tikus, dosis 300 mg/kg L-Arginine memberikan keseimbangan terbaik bagi neuroproteksi dan efek hipotensi minimal. Kemungkinan juga L-Arginine dapat menurunkan pembentukan edema pada jaringan yang memar, meski ketika kadungan air otak telah diukur setelah pemberian L-Arginine, hal ini tidak ditemukan menurun secara signifikan.⁹ Pada tikus coba, pemberian NO menghasilkan reduksi signifikan 55% dari volume infark yang diukur 72 jam setelah oklusi permanen arteri cerebri media dan berkorelasi dengan hambatan pemulihan oleh karena penurunan plasma L-Arginine karena induksi iskemia pada 6 sampai 24 jam setelah onset iskemia. Bersama itu, data-data tersebut mengindikasikan bahwa penentuan kadar L-Arginine dalam darah dapat bermanfaat untuk mengevaluasi efek neuroproteksi terhadap NO. Penemuan menunjukkan manfaat strategi neuroproteksi terhadap pasien dengan stroke iskemia di masa mendatang.¹⁸

Penelitian terbaru yang bertujuan untuk mengevaluasi efek neuroproteksi dari pemberian oral lysine arginine dan kombinasi keduanya pada kejadian iskemia (edema serebri dan infark serebri) dan edema hemisfer otak yang diinduksi oleh oklusi/reperfusi transien arteri serebri media pada tikus dengan hewan kontrol, dilakukan pengamatan area edema luas di korteks serebri dan striatum. Volume ini dihubungkan dengan edema korteks menurun secara signifikan oleh lysine (2,0 g/kg), arginine (0,6 g/kg), atau pemberian kombinasi keduanya (masing-masing 0,6 g/kg). Efek proteksi dari kedua asam amino tersebut pada infark dapat berhubungan dengan efek hambatan pada pembentukan edema. Menariknya, kedua asam amino ini, bahkan pada dosis rendah (0,6 g/kg), efektif menurunkan pembengkakan hemisfer otak. Hasil penelitian ini menunjukkan efek neuroproteksi pemberian oral lysine dan arginine terhadap kejadian iskemia (edema serebri dan infark), terutama pada korteks serebri, serta menunjukkan bahwa supresi aktivitas neuron yang diinduksi glutamate dapat menjadi mekanisme primer yang dihubungkan dengan efek neuroproteksi tersebut.¹⁹

NO yang berasal dari nitrit telah menunjukkan manfaatnya sebagai neuroproteksi terhadap cedera otak iskemia-reperfusi. Penelitian terbaru telah didesain untuk memeriksa efek dan mekanisme NO yang berasal dari nitrit pada volume infark serebri pada tikus model kronis. Nitrit menurunkan secara signifikan area infark serebri secara dose-dependent. Nitrit menginduksi reduksi area infark serebri. NO yang berasal dari nitrit memproteksi otak terhadap cedera iskemia reperfusi melalui jalur NOS-independent tetapi GC/COX/xanthine oxidase/PGIS-dependent.²⁰

VI. Simpulan

Preeklampsia masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas utama pada kehamilan. Autoregulasi otak yang terganggu disertai kerusakan sawar darah otak, peningkatan aktivitas sel glia, dan peningkatan mediator neuroinflamasi dan edema otak ditunjukkan pada sebagian besar pasien yang mengalami problem neurologis akibat preeklampsia. L-Arginine yang

merupakan suplemen tambahan pada ibu hamil terbukti melalui substrat NO yang dihasilkan dapat menekan luas daerah iskemik dan infark pada penelitian hewan coba, serta mengurangi timbulnya edema otak dan menekan kerusakan sawar darah otak. Efek neuroprotektif dari L-Arginine ini menjadi peluang strategi terapi terhadap preeklampsia di masa mendatang, meskipun dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mendapat bukti yang lebih kuat dan spesifik terhadap manfaat pada otak pasien preeklampsia.

Daftar Pustaka

1. Mirkovic L, Nejkovic L, Micic J. A New pathophysiological concept and new classification of preeclampsia. University of Belgrade Serbia 2018; 75(1): 83–94.
2. McDermott M, Miller EC, Rundek T, Hurn PD. Preeclampsia association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. *Stroke*. 2017; 49: 524–30.
3. Young BC., Levine RJ., Karumachi SA. 2010. Pathogenesis of preeclampsia. *Annual Review Pathological Mechanism Diseases*. 2010; 5: 173–92.
4. Reutens DC, McHugh MD, Toussaint PJ, Evans AC, Gjedde A, Meyer E, Stewart DJ. L-Arginine infusion increases basal but not activated blood flow in humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1997; 17:309–15.
5. Hammer ES M.D, Cipolla JM. Cerebrovascular dysfunction in preeclamptic pregnancies. *Current Hypertension Report*. 2015; 17(8): 64.
6. Logue OC, George EM, Gene L, Bidwell I. Preeclampsia and the brain: neural control of cardiovascular changes during pregnancy and neurological outcomes of preeclampsia. *Clinical Science* 2016; 130(16): 1417–34.
7. Nelander M. Preeclampsia and the brain. *Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine Acta Universita Tis Upsaliensis Uppsala*: 2018.
8. Johnson AC, Nagle KJ, Tremble SM, Cipolla MJ. Mechanisms of seizure during pregnancy and preeclampsia. *Graduate College Dissertations and Theses. University of Vermont*. 2015. Paper 336.
9. Cherian L, Chacko G, Goodman C, Robertson CS. Neuroprotective effects of L- arginine administration after cortical impact injury in rats: dose response and time window. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002; 304: 617–23.
10. Hosomi N. Tumor necrosis factor-alpha neutralization reduced cerebral edema through inhibition of matrix metalloproteinase production after transient focal cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2005; 25(8):959–67.
11. Patigaroo AF. Tumor necrosis factor alpha in preeclampsia. *International Journal of Basic and Applied Physiology*. 2013; 2(1): 224–7.
12. Ebadi B. The effect of L-arginine on the brain tissue of stressed rats. *Basics and Clinical Neuroscience* 2009; 1(2): 33–6.
13. Jaramillo PL, Arenas WD, Garcia RG, Lopez M. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2008. 2(4): 261–75.
14. Kusumawati R, Jusup R, Sulastomo H. L-arginine decreases hypertension in preeclampsia model of rats. *Journal of Hypertension*, 2015; 33: 28.
15. Hegde CV. The Use of L-arginine in the management of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2012; 62(1):1–2.
16. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, Westbrook

- J, Pattinson KT. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment from bench to bedside. *Experimental Neurology*. 2015; 263: 235–43
17. Oda N. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide. Recent advances the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics *Pharmacol Rev*. 2009; 61(1): 62-97
18. Armengou A, Hurtado O, Leira R, Obon M, Pascual C, Moro MA, Lizasoain C, Castillo J, Davalos A. L-arginine levels in blood as a marker of nitric oxide-mediated brain damage in acute stroke: a clinical and experimental study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2003; 23: 978–84.
19. Kondoh H. Lysine and arginine reduce the effects of cerebral ischemic insults and inhibit glutamate-induced neuronal activity in rats integrative. *Neuroscience* June 2010; 4 (18):1–10.
20. Ando H, Nara Y, Kosaka Y, Arai M, Okamoto H. Neuroprotective effect of nitrite-derived NO in brain injury mediated through the NOS-independent but not the GC/COX/xanthine oxidase/PGIS-dependent pathways *Kitasato Medical Journal* 2016; 46: 67–72.