

Kerusakan Barrier Pertahanan Alamiah: Sawar Darah Otak

Ardana Tri Arianto, MH Soedjito

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Abstrak

Sawar Darah Otak (SDO) adalah struktur membran yang secara primer memisahkan serta memfiltrasi darah ataupun zat dari sirkulasi sistemik yang masuk ke dalam sirkulasi otak. Sawar Darah Otak merupakan penghalang fisik antara pembuluh darah lokal dan sebagian besar dari sistem saraf pusat itu sendiri, dan tempat berhentinya zat makromolekul. Konsep Sawar Darah Otak pertama kali diperkenalkan oleh Paul Ehrlich. Paul Ehrlich menemukan bahwa injeksi intravena perwarna ke dalam aliran darah meninggalkan noda pada seluruh jaringan di sebagian besar organ kecuali otak. Pada trauma kerusakan sawar darah otak banyak diakibatkan oleh rusaknya integritas membrane sawar darah otak dan pada tumor disebabkan oleh peningkatan permeabilitas sawar darah otak akibat invasi sel tumor. Pada keadaan trauma, disfungsi sawar darah otak dapat terjadi secara cepat ataupun lambat, gangguan dari kompleks *tight junction* dan integritas membran menghasilkan peningkatan permeabilitas seluler. Sedangkan tumor otak dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas sawar darah otak, pembengkakan jaringan sekitar tumor, dan terjadi absorpsi serta pengeluaran cairan dan protein dengan cairan serebrospinal di ventrikel. Terapi kortikosteroid menurunkan ekspresi dari *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang diproduksi edema yang terikat dengan sel endotel. Pengelolaan perioperatif penting untuk mengetahui hal-hal yang berkaitan tentang sawar darah otak dikarenakan kompleksitas dari anatomi, fisiologi, fungsi transpor sampai hubungan antara sawar darah otak dengan gangguan neurologis seperti yang terdapat pada kasus cedera otak traumatik dan tumor otak.

Kata kunci: sawar darah otak, gangguan neurologis

JNI 2015;4 (1): 50–60

Disruption of Natural Defense Barrier: Blood-Brain Barriere

Abstract

The blood brain Barrier (BBB) is a structural membrane that separates and filters blood and substances that enters the cntral nervous system from systemic circulation. It is a physical barrier between the local blood vessels and most parts of the central nervous system itself, and the flow of macro substances. The concept of the blood brain barrier was first introduced by Paul Ehrlich. He found that intravenous injection of dyes into the bloodstream stained all the tissues in most organs except the brain. In traumatic brain injury, vascular disruption causes damage to integrity of the membrane BBB while in case of tumor, there's an increase of permeability due to tumor cell invasion. In traumatic brain injury , the onset of BBB dysfunction can be immediate or delayed, increased cellular permeability is the result of thr damage of the tight junction complex and membrane integrity. Brain tumor can increase the permeability of BBB edema in the surrounding area, and cause absorption and excretion of cerebrospinal fluid and protein in to the ventricel. Corticosteroid therapy can reduce the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the edematous endothelial cells. Perioperative mamagemrnt requires comprehensive knowledge of the complexity of blood brain barrier's anatomy, physiology, transport function, and the relation between BBB with neurologic dysfunctions which are commonly seen in traumatic brain injury and tumor.

Key words: blood–brain barrier, neurologic disfunction

JNI 2015;4 (1): 50–60

I. Pendahuluan

Sawar Darah Otak (SDO) secara definisi adalah struktur membran yang secara primer memisahkan serta memfiltrasi darah ataupun zat dari sirkulasi sistemik yang masuk kedalam sirkulasi otak. Sawar darah otak berfungsi untuk melindungi otak dari bahan-bahan kimia dalam darah, dimana fungsi metabolik masih dapat dilakukan. Sawar darah otak ini terdiri dari sel-sel endotelial, yang tersusun sangat rapat di kapiler otak. Kepadatan yang tinggi lebih banyak membatasi lewatnya substansi-substansi dari aliran darah dibandingkan sel-sel endotelial kapiler tubuh lainnya. Proyeksi sel-sel astrocit mengelilingi sel endotelial SDO, menyediakan dukungan biokimia untuk sel tersebut. SDO berbeda dengan *blood-cerebrospinal fluid barrier* yang menyerupainya, suatu sel-sel koroid pada pleksus koroideus, dan dari *blood-retinal barrier*, yang dapat dimasukkan sebagai bagian dari SDO.¹

Neuron-neuron, sel-sel glia, cairan ekstraseluler otak dipisahkan dari darah oleh sawar darah otak. Sawar darah otak dicirikan sebagai lapisan seluler yang sempurna dan kontiniu dan sel-sel endotel yang disegel oleh *tight junction*. Komunikasi sel-sel normal antara astrocit, perisite, endotel dan neuropil yang mengelilingi penting bagi ekspresi fenomena sawar darah-otak dan mekanisme homeostatisnya. Transpor, fungsi yang dimediasi reseptor dan enzim, memainkan peran penting dalam regulasi komposisi cairan ekstraseluler otak. Molekul, diatas ukuran yang dibatasi, yang bersirkulasi dalam darah dapat memperoleh akses menuju jaringan interstisial hanya jika terdapat sistem transpor khusus untuk molekul tersebut yang terdapat dalam endotel kapiler otak. Sistem demikian untuk asam amino, transferin, insulin, Ig G, dan albumin terkationasi menjamin bahwa susunan saraf pusat (SSP) secara tetap menerima senyawa yang dibutuhkan.²

Penulisan tinjauan pustaka ini penting untuk mengetahui hal-hal yang berkaitan tentang SDO dikarenakan kompleksitas dari anatomi, fisiologi, fungsi transpor sampai hubungan antara SDO dengan gangguan neurologis, serta dalam bagian anesthesiologi dan bedah yang banyak terkait

dengan gangguan fungsi SDO yang menyertai gangguan neurologis seperti yang terdapat pada kasus cedera otak traumatik dan tumor otak.

II. Tinjauan Pustaka

Sawar darah otak adalah suatu istilah yang menunjukkan suatu sistem kompleks dari filter metabolik, fisik dan transport atau suatu sawar (barier) yang mengontrol masuknya kandungan bahan kimiawi dari darah ke otak. Sawar ini mempertahankan lingkungan fisikokimia yang optimal dan stabil untuk berkerjanya sistem saraf pusat.³

Sejarah dan Riwat

Otak berfungsi dalam suatu lingkungan yang terkontrol-baik, terpisah dan milieu perifer. Mekanisme yang mengontrol lingkungan unik otak adalah sawar darah otak. Zat pewarna yang larut air diinjeksikan ke sirkulasi perifer, tidak mewarnai otak ataupun cairan *cerebro spinal fluid* (CSF), meskipun plexus choroid terwarnai. Eksperimen lanjutan menunjukkan bahwa zat warna yang sama yang disuntikkan ke ruang subaraknoid mewarnai otak dan CSF, tetapi tidak mewarnai jaringan perifer. Pengamatan yang diambil dan studi zat warna membawa kepada konsep sawar antara darah dan otak.²

Peneliti selanjutnya menggunakan zat warna bersifat basa yang sangat larut dalam lemak dan mampu melintasi sawar darah otak (Friedemann, 1942), menunjukkan bahwa otak terwarnai dengan transpor langsung zat warna melintasi mikrovaskulatur cerebral. Broman (1941) berpendapat bahwa fungsi sawar pada sawar darah otak berlangsung melalui sel-sel endotel kapiler dan bukan pada astrocyte end feet. Debat apakah *astrocytic end feet* atau endotel kapiler yang berperan pada sawar darah otak dihentikan oleh studi sitokimia elektron mikroskop oleh Reese dan Karnovsky (1967), dan selanjutnya oleh Brightmann dkk (1969). Peroksidase horseradish (BM=43.000) digunakan untuk memvisualisasikan sawar darah otak. Tidak semua pembuluh darah cerebral sepenuhnya kedap. Daerah bocor, kurang memiliki SDO endotel, terletak di posisi strategis di garis tengah

dari sistem ventrikel, dan secara kolektif disebut sebagai organ circumventricular (C Vos). Paling sering, daerah ini tidak dilindungi oleh SDO untuk alasan yang berhubungan dengan fungsi fisiologis.^{4,5}

Dua fitur pada endotel serebral yang penting dalam membentuk sawar darah otak adalah *tight junctions* dan frekuensi rendah vesikel yang dihubungkan dengan transpor transendotel. Keberadaan sawar tersebut pertama kali oleh Paul Ehrlich pada akhir abad ke-19. Erhlich adalah seorang bakteriologis yang sedang mempelajari pewarnaan, yang digunakan pada beberapa penelitian untuk membuat struktur yang kecil dapat terlihat. Ketika disuntikkan, beberapa zat warna akan mewarnai seluruh organ hewan kecuali otak. Saat itu, Ehrlich menyatakan hal ini yaitu otak tidak menyerap cukup zat warna. Untuk memahami mekanisme pembentukan SDO, harus diteliti juga urutan generasi sel dan pembentukan SDO dalam SSP berkembang.⁶

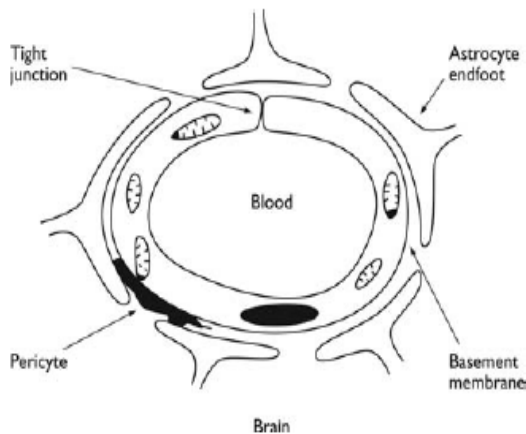
Selanjutnya, pada percobaan berikutnya tahun 1913, Edwin Goldmann (salah satu murid Ehrlich) menyuntikkan zat warna ke cairan spinal otak secara langsung. Ia menemukan bahwa pada kasus ini otak menjadi berwarna, tetapi tidak pada bagian tubuh. Ini dengan jelas mendemonstrasikan adanya sawar di antara keduanya. Saat itu, dinyatakan bahwa pembuluh darah itu sendiri berfungsi sebagai barrier, karena

membran sebelumnya tidak dapat ditemukan. Konsep mengenai sawar darah otak/*blood brain barrier* (istilahnya *hematoencephalic barrier*) diajukan oleh Lisa Stern tahun 1921. Ini tidak disetujui hingga ditemukannya mikroskop elektron pada riset medis tahun 1960an dimana membran tersebut dapat dilihat. Selain fungsi penghalang telanjang endotel, SDO matang terdiri dari sistem selular kompleks dengan morfologi yang sangat khusus. Otak kapiler dibentuk oleh sel endotel yang terhubung ke dirinya sendiri dan juga terhubung ke sel endotel tetangga.⁵

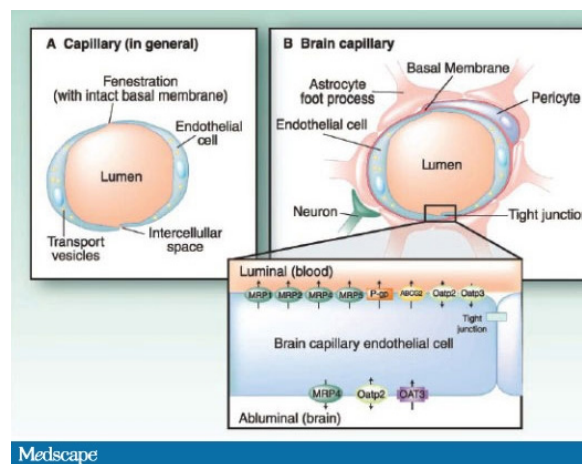
Anatomi Sawar Darah Otak

Sawar darah otak adalah suatu membran yang sangat resisten terhadap proses difusi dan memisahkan cairan intersisial otak darah. Pemeriksaan susunan saraf pusat dengan menggunakan mikroskop elektron memperlihatkan bahwa lumen kapiler darah dipisahkan dari ruang ekstra seluler oleh:² sel endotelial di dinding kapiler, membran basalis di luar sel endotel, dan kaki-kaki astrosit yang menempel pada lapisan luar dari dinding kapiler.

Sawar darah otak merupakan suatu membran yang tidak permeabel, yang secara anatomi histologi terdiri atas dua elemen. Elemen pertama berupa endotelium sel kapiler otak yang saling berhubungan erat sehingga dapat menahan pergerakan molekul yang mempunyai diameter 20Å atau lebih. Elemen kedua berupa astrosit



Gambar 1. Kapiler pembuluh darah otak⁷



Medscape

Gambar 2. Pembuluh darah kapiler susunan saraf pusat dan kapiler sistemik⁵

yang masuk melingkari endotelial sel tersebut. Bentuk ini terdapat di seluruh otak kecuali plexus koroideus.³

Dengan menggunakan electron dense-marker seperti lanthanum dan horseradish peroksidase terlihat bahwa substansi tersebut tidak dapat menembus sel endotel kapiler karena adanya *tight junction* diantara sel tersebut, sehingga *tight junction* sangat berperan di dalam sawar darah otak. Beberapa bagian otak tidak mempunyai sawar darah otak dan mempunyai struktur sel yang berbeda. (Gambar 2) Pada daerah tersebut protein dan molekul-molekul organik yang kecil dalam darah dapat masuk ke susunan saraf pusat.

Fisiologi

Diseluruh tubuh selain otak, dinding-dinding kapiler (pembuluh darah terkecil) dibuat dari sel-sel endotel yang fenestrata, berarti mereka memiliki celah kecil yang disebut fenestrasi. Bahan kimia yang larut dapat melewati celah ini, dari darah ke jaringan atau dari jaringan ke darah. Selanjutnya di otak, sel-sel endotel ini tersusun lebih rapat disebut dengan *tight junction*. Ini membuat SDO menghambat gerakan seluruh molekul kecuali yang mampu melewati membran sel dengan kelarutan dalam lemak (misalnya: oksigen, karbondioksida, etanol, dan hormon-hormon steroid) dan yang dapat melewati sistem transpor spesifik (misalnya: gula dan asam amino). Substansi dengan berat molekul lebih dari 500 dalton (500 u) biasanya tidak dapat melewati SDO, dimana molekul yang lebih kecil dapat melewatinya. Sebagai tambahan, sel-sel endotel memetabolisme molekul-molekul tertentu untuk mencegah mereka masuk ke SSP. Contohnya: L-DOPA, prekursor dopamin, dapat menembus SDO, dimana dopamin sendiri tidak dapat menembusnya.⁵

Dalam kimia, berat dihitung tidak dalam kg tetapi dalam Dalton. Faktanya, terungkap bahwa hanya molekul yang berat molekulnya kurang dari 500 dalton yang dapat menembus SDO. Sekarang berat molekul 500 dalton tidak sangat besar. Air memiliki berat molekul 18 dalton, insulin juga tidak begitu besar. Virus-virus (dengan berat molekul dalam hitungan juta) jauh lebih besar daripada ini, dan bakteri sangat jauh lebih besar

lagi. Jadi jarang untuk bahan kimia, virus, dan bakteri dapat menembus SDO dan masuk ke otak.⁸

Sebagai tambahan dari *tight junction* yang berfungsi mencegah transpor antara sel-sel endotel, ada 2 mekanisme untuk mencegah difusi pasif melalui membran sel. Sel-sel glia yang mengelilingi kapiler otak menyediakan rintangan kedua untuk molekul-molekul yang hidrofilik, dan konsentrasi yang rendah dari protein interstitial di otak mencegah akses molekul hidrofilik. SDO melindungi otak dari aliran bahan-bahan kimia dalam darah. Banyak fungsi tubuh dikendalikan oleh hormon dalam dalam darah, dan ketika sekresi hormon-hormon tersebut dikendalikan oleh otak, hormon-hormon ini umumnya tidak memasuki otak dari darah. Ini akan mencegah otak untuk langsung memonitor tingkat hormon. Dalam tujuan untuk mengendalikan sekresi hormon secara efektif, ada tempat khusus dimana neuron dapat “mencontohkan” komposisi sirkulasi darah. Di tempat ini, SDO lemah; tempat ini termasuk tiga “organ sirkumventrikular”, yaitu organ subfornikal, area postrema, dan organum vasculosum dari lamina terminalis (OVLT).⁶

Fungsi Sawar Darah Otak

Pada keadaan normal terdapat sawar yang semipermeabel dan berfungsi untuk melindungi otak dan medula spinalis dari substansi yang membahayakan. Fungsi sawar darah otak adalah melindungi otak dari berbagai variasi substansi darah, terutama senyawa toksik.⁵

Ada tiga fungsi penting sawar darah otak adalah: fungsi anatomi, fungsi biokimika, fungsi regulasi. Berikut ini akan dijelaskan masing masing fungsi tersebut secara lebih mendalam.^{5,9}

Fungsi Anatomi

Secara anatomis sawar darah otak melindungi otak dari bermacam-macam toksin eksogen yang berasal dari darah. Fungsi ini dapat terjadi karena struktur sawar darah otak yang mempunyai *tight junction* antara sel endotel yang tidak permeabel terhadap molekul berukuran besar. Fenestrasi yang terdapat pada kapiler organ lain tidak terdapat pada kapiler otak, begitu juga vesikel pinositik, yang penting bagi makromolekul pada kapiler jaringan lain. Jika integritas kapiler dalam

keadaan tidak baik, perisit yang terletak pada dinding kapiler akan meningkatkan aktifitas fungsi sawar darah otak. Perisit adalah sel fagosit yang bertanggung jawab untuk mempertahankan homeostasis antara darah dan otak serta sebagai sawar terhadap makromolekul, perisit juga mempunyai kemampuan untuk regulasi dari proliferasi, diferensiasi dan pembentukan endotel tight junction. Astrosit juga berperan dalam fungsi anatomi yang berperan dalam kontrol dinamika mikrosirkulasi, dilatasi arteriol dipicu oleh aktifitas neuron yang tergantung pada respon aktifitas kanal kalsium pada jaringan astrosit dan juga berperan untuk regulasi suplai energi untuk mendukung aktifitas fungsional neuron.⁷

Fungsi Biokimia

Fungsi biokimia sawar darah otak adalah untuk transport selektif dari zat-zat, tersusun oleh enzim-enzim dalam sel endotel pembuluh darah kapiler otak. Plasma borne biogenic dapat dimetabolisme oleh monoamin oksidase sehingga dapat melindungi otak dari pemecahan epinefrin sistemik. Transport oleh asam amino secara signifikan dapat menyebabkan penetrasi prodrug levodopa pada sawar darah otak sehingga dopamin dapat dimetabolisme untuk pengobatan pasien parkinson.

Fungsi Regulasi

Agar dapat mencapai otak, cairan ekstraseluler dari darah harus melewati/menembus epitel koroid atau endotel kapiler. Zat dapat segera masuk apabila molekul dapat larut dalam air (plasma) dan membran lipid serta berukuran kecil jadi semakin larut lemak dan berukuran kecil maka akan semakin mudah menembus SDO. Molekul yang lain ada yang memerlukan protein pembawa agar dapat menembus sawar darah otak.

Transport Glukosa

Glukosa adalah sumber energi terbesar yang diperlukan oleh otak. Lebih 98% energi yang dipergunakan untuk menunjang fungsi saraf dapat dari pembakaran glukosa dalam darah. Transport aktif glukosa dibantu oleh protein pembawa yang spesifik. Di dalam cairan serebrospinal, konsentrasi glukosa hanya 2/3 dari konsentrasi

dalam darah. Hal ini disebabkan karena glukosa secara konstan dipergunakan oleh otak. Kadar glukosa otak relatif lebih stabil dibandingkan dengan kadar glukosa dalam darah, sebab sistem transport akan berhenti/jenuh pada saat terjadi peningkatan glukosa dan akan aktif bila kadar glukosa plasma menurun (pada keadaan hipoglikemi).

Keadaan glukosa ini sangat penting untuk menjaga agar fungsi saraf tetapi normal. Pada keadaan hiperglikemi yang berat dengan kadar glukosa dalam plasma darah meningkat tiga kali, benda keton dan asam laktat akan terakumulasi dalam otak dan akan menekan fungsi saraf sehingga terjadi koma diabetik. Pada keadaan hipoglikemi yang berat susunan saraf pusat menjadi overaktif, pasien akan mengalami mental confusion, berkeringat dengan nadi yang cepat. Hipoglikemi akan menyebabkan kerusakan neuron-neuron otak jika energi utama yang dibutuhkan oleh otak tidak terpenuhi (insulin koma).

Transport ion

Kadar ion kalium dalam cairan ekstraselular otak dan cairan serebrospinal adalah 3 mmol/l, sedangkan kadar ion kalium dalam darah antara 4-5 mmol/l. Kadar ion kalium dan natrium dalam otak diatur oleh natrium-kalium-ATPase yang terletak pada endotel membran sel pembuluh darah kapiler otak. Neurotransmisi yang optimal memerlukan kadar kalium yang konstan di dalam otak. Hal ini dapat dicapai dengan menghentikan difusi ion kalium ke otak melalui transport yang spesifik di endotel yang secara aktif mengatur kadar ion kalium. Na⁺/K⁺ ATPase banyak terdapat di kapiler otak.¹⁰

Mikrovaskuler otak mengandung 500 kali Na⁺/K⁺ ATPase dan 1,6 kali di pleksus koroid. Na⁺/K⁺ ATPase secara aktif mengubah dan mengatur kadar ion kalium dalam otak. Pada glioma maligna kemungkinan terdapat peningkatan Na⁺/K⁺ ATPase yang akan menyebabkan peningkatan Na dan air yang akan menyebabkan terjadinya edema vasogenik. Kortikosteroid dapat menghambat aktivitas Na⁺/K⁺ ATPase pada glioma, sehingga beberapa penulis memperkirakan bahwa efek terapi kortikosteroid adalah berkurangnya Na⁺/K⁺ ATPase. Selain transport kalium dan ion natrium, ion bikarbonat juga dapat menembus

sawar darah otak walaupun sistem transport spesifiknya belum diketahui.¹¹

Transport Asam Amino

Sebagian besar asam amino netral dapat melalui sawar darah otak melalui sistem transport berbeda, yaitu sistem L, sistem A dan sistem ASC. Sistem L cenderung berkaitan dengan asam amino netral yang bercabang atau rantai dengan bentuk cincin (leusin, valin), merupakan asam amino yang tergantung dengan ion natrium dan secara kompetitif dihambat oleh asam 2-aminobisikloheptan-2-karboksilat. Sistem A cenderung berkaitan dengan asam amina netral dengan pendek (alanin, serin), tergantung pada natrium dan dihambat oleh asam alfametilaminisobutirat. Sistem ASC cenderung berkaitan alanin, serin dan sistein, tergantung dengan natrium dan tidak sensitif terhadap asam 2-aminosikloheptan-2-karboksilat dan sama affametilaminisobutirat.¹²

Transport vitamin dan mineral

Otak memerlukan semua vitamin, kecuali vitamin K dan vitamin D. Hampir semua vitamin dapat menembus sawar darah otak melalui sistem transport yang berbeda. Proses transport vitamin diatur sebagai berikut:

Pada saat kadar vitamin dalam darah tinggi, sedangkan dalam otak sudah cukup, maka mediator transport akan menghalangi masuknya vitamin ke otak. Pelepasan vitamin yang lambat melalui sawar darah otak bertujuan untuk mencegah kehilangan vitamin yang tiba-tiba di otak. Hal ini terjadi pada keadaan defisiensi. Untuk mengembangkan dan mempertahankan fungsinya otak juga memerlukan trace metals seperti Zn, Fe, Cu dan Meningioma.⁵

Transport elemen-elemen tersebut bergantung pada adanya ion bebas, organomolekule atau metalloprotein. Besi dapat masuk ke otak melalui ikatan kompleks transferin dengan reseptor endotel spesifik dan melalui endositosis.⁵

Neurotransmitter

Sawar darah otak impermeabel terhadap epinefrin, norepinefrin, asetilkolin, dopamin. Sehingga apabila sistem sawar darah otak ini tidak ada, maka efek dari neurotransmitter tersebut dapat

mengganggu fungsi normal otak, seperti epinefrin yang terdapat banyak di dalam sirkulasi sebagai respon terhadap stress fisik ataupun emosional akan dapat mengganggu fungsi otak bila dapat mencapai otak dengan mudah.

Sawar Darah Otak dan Gangguan Neurologis

Terdapat hubungan antara sawar darah otak dengan gangguan neurologis, dimana SDO sendiri dapat rusak dalam beberapa penyakit penyimpanan lisosom yang berperan pada gejala-gejala neurologis, masalah secara langsung disebabkan oleh terkumpulnya produk-produk yang tersimpan dalam sel-sel otak. Karena adanya SDO, terapi penggantian enzim sekarang digunakan untuk mengobati beberapa penyakit penyimpanan lisosom yang tidak dapat mencapai sel otak. Beberapa hubungannya antara lain:

*Kelainan anatomi*¹¹

Kernicterus adalah suatu kondisi pada neonatus dengan otak (terutama striatum) tampak berwarna kuning. Hal ini terjadi karena penyakit hemolitik pada bayi baru lahir, karena terdapat rhesus inkompatibilitas antara kedua orang tuanya. Dahulu diperkirakan hal ini terjadi karena imaturitas dari sawar darah otak, tetapi pada kenyataannya maturitas *tight junction* telah terjadi pada usia kehamilan 12 minggu. Dalam keadaan normal bilirubin dengan protein plasma tidak dapat melewati sawar darah otak. Fungsi tersebut belum sempurna pada beberapa bayi baru lahir sehingga sebagian besar bilirubin dalam keadaan bebas dan dapat menembus sawar darah otak.

Pendapat lain mengatakan bahwa imaturitas dari sawar darah otak pada bayi baru lahir berdasarkan pada: a) terdapat peningkatan protein dalam cairan serebrospinal pada bayi baru lahir, b) terdapat bilirubin didalam otak pada beberapa bayi imatur yang disebut kernicterus, c) terdapat perbedaan penetrasi beberapa substansi di dalam otak, pada bayi lebih cepat dibandingkan dengan orang dewasa.

Edema otak

Definisi dari edem otak adalah peningkatan kandungan air di dalam jaringan otak. Edema otak dibedakan menjadi 3 tipe, yaitu: 1) edema otak sitotoksik, 2) edema otak interstisial, 3)

edema otak vasogenik

Edema otak sitotoksik disebabkan karena akumulasi cairan intraseluler, yang biasanya terjadi pada hipoksia otak. Hipoksia berpengaruh terhadap mekanisme pompa Na^+ ATP pada membran sel, menyebabkan akumulasi Na^+ intraseluler, kemudian air akan masuk ke sel untuk mempertahankan tekanan osmotik. Dengan demikian edema yang terjadi adalah edem intraseluler primer dan akan berpengaruh terhadap sel endotel, astrosit dan neuron. Pembengkakan sel tersebut mengakibatkan ruang interstisial akan menyempit.¹³

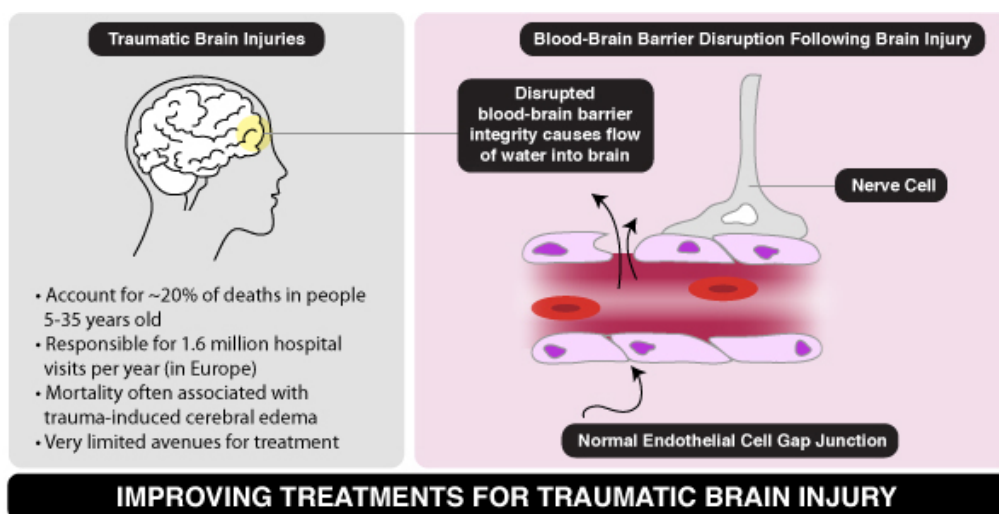
Edema otak interstisial merupakan akibat dari peningkatan tekanan intraventrikuler dan hidrosefalus, sehingga menyebabkan transudasi cairan serebrospinal. Edema otak vasogenik merupakan akibat dari peningkatan permeabilitas sawar darah otak, dapat terjadi pada tumor otak dan abses otak. *Tight junction* menjadi tidak kompeten, sehingga menyebabkan cairan plasma masuk ke ruang interstisial. Edema vasogenik ini banyak dijumpai pada trauma, tumor, dan abses. Pada keadaan normal mekanisme autoregulasi akan bekerja keras jika terjadi hiperkapnia berat atau hipertensi berat. Bila aliran darah kapiler meningkat cukup besar dapat terjadi kerusakan *tight junction*. Penelitian pada hewan memperlihatkan bahwa hal tersebut menyebabkan

terjadinya aktivitas pinositosis, akibatnya timbul peningkatan cairan di ekstraseluler dan edema otak.¹³

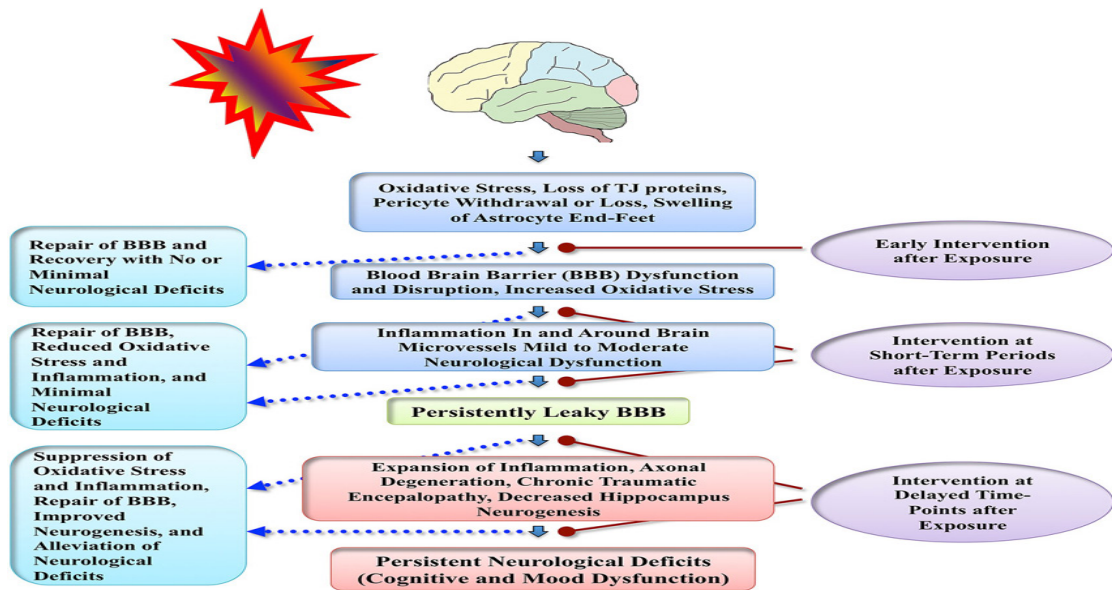
Trauma otak

Pada keadaan trauma, disfungsi SDO dapat terjadi secara cepat ataupun lambat, gangguan dari kompleks *tight junction* dan integritas membran menghasilkan peningkatan permeabilitas seluler. Cedera menyebabkan stres oksidatif dan peningkatan produksi mediator proinflamasi dan meningkatkan regulasi dari ekspresi adhesi molekul sel pada permukaan endotel otak yang memicu influx dari sel proinflamasi menuju parenkim otak yang terkena trauma.¹⁴

Terdapat juga bukti yang mengacu bahwa cedera otak dapat mengubah ekspresi ataupun aktifitas dari SDO yang terkait transport. Proses patofisiologi gangguan ini mengacu pada interaksi fungsional normal antara sel glia dengan endotel serebrovaskuler, dimana mungkin berkontribusi terhadap disfungsi dari SDO. Terdapat kesepakatan yang berkembang dimana pada posttrauma terjadi perubahan fungsi dari SDO adalah salah satu faktor utama yang menentukan progresivitas dari cedera. Pengamatan terhadap disfungsi SDO pascacedera berimplikasi pada rusaknya sel saraf, gangguan fungsi otak (gangguan kesadaran, memori dan gangguan motorik). Struktur pembuluh darah serebral dan



Gambar 3. Sawar Darah Otak dan Trauma Kepala



Gambar 4. Mekanisme dan Respon SDO terhadap Trauma

endotelnya dapat rusak karena trauma, dengan demikian terjadi kerusakan pula pada tight junction. Kerusakan mikrovaskuler posttrauma, berhubungan dengan proses terjadinya edema otak vasogenik yang terjadi akibat kerusakan integritas sawar darah otak, akibatnya terjadi akumulasi natrium dan protein didalam parenkim otak dan ekspansi cairan osmoler ke ekstraseluler.¹⁴

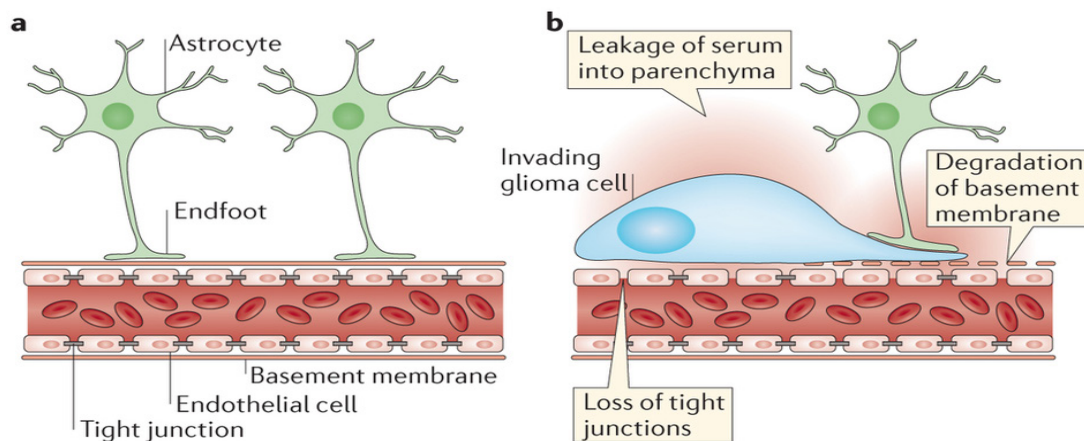
Disrupsi dari integritas dinding pembuluh darah mikro di otak yang disebabkan oleh benturan secara cepat mengaktifasi kaskade koagulasi. Pembentukan dari trombosit dan lekosit-agregasi trombosit terlihat pada daerah pial dan parekim vena. Koagulasi intravaskuler pascatrauma ini dinamakan fenomena “No-reflow” setelah iskemia serebral yang mengakibatkan penurunan signifikan aliran darah pada jaringan perikontusional otak. Meskipun disrupsi mekanik dari integritas vaskuler dan peningkatan permeabilitas dari SDO berhubungan dengan gangguan fungsi dari SDO yang muncul pascatrauma menyebabkan faktor darah seperti albumin dan fibrinogen masuk kedalam otak secara non selektif.¹⁴

Peningkatan permeabilitas SDO pasca trauma terhadap molekul dengan ukuran besar dapat disebabkan oleh peningkatan permeabilitas

paraseluler dari sawar endothelial yang berhubungan dengan perubahan ekspresi, distribusi dan fungsi dari *tight junction* SDO.¹⁴

Tumor Otak

Tumor otak terbanyak dibagi menjadi dua yaitu glioma dan astrositoma. Pada glioma terutama yang paling ganas yaitu glioblastoma mempunyai karakter hiperseluler tegas, pleomorfik, mitosis jumlah besar, focus nekrosis sentral dan banyak vaskularisasi. Literatur menyebutkan perubahan morfologi pembuluh darah tumor terjadi dalam jumlah sangat banyak tetapi tergantung dari pembentukan dari fenestrasi, perubahan jumlah caveola dan mitokondria, pengecilan dari lamina basal, peningkatan ruang perivaskuler dan perisit. Sawar yang kehilangan fungsi dapat terlihat dengan pemeriksaan MRI dengan memberikan kontras. Pada kontras standar tidak dapat menembus SDO tetapi terjadi sawar yang terkompromasi pada glioblastoma, astrositoma tingkat awal kurang agresif jika dibandingkan dengan glioblastoma. Pembuluh darah astrositoma terlihat masih banyak yang normal dan menunjukkan sedikit gangguan pada SDO, gangguan terhadap SDO semakin bertambah seiring dengan tingkat dari astrositoma tetapi agresifitasnya masih dibawah glioblastoma. Hasilnya derajat edema yang terjadi tergantung dari derajat kerusakan dari SDO.^{1,13}



Nature Reviews | Neuroscience

Gambar 5. SDO dan Tumor Otak¹

Tumor otak dapat menyebabkan: (1). Peningkatan permeabilitas sawar darah otak, sehingga albumin dan protein lain dapat melewati sawar darah otak; (2). Pembengkakan jaringan sekitar tumor; (3) Terjadi absorpsi dan pengeluaran cairan dan protein dengan cairan serebrospinal di ventrikel. Penyebaran air dan protein di jaringan otak tidak hanya menyebabkan terbentuk suatu massa, tetapi juga mengganggu keseimbangan elektrolit yang diperlukan untuk mempertahankan fungsi neuron normal. Gumerloc mengemukakan bahwa tumor otak akan merubah permeabilitas sawar darah otak secara signifikan bila ukuran diameter tumor mencapai lebih dari 3–4 mm, akan menyebabkan peningkatan vesikel pinositosis, *tight junction* dan fenetrasi, kemudian jumlah kapiler akan bertambah, ruangan perivaskuler bertambah dan akhirnya menyebabkan berkurangnya fungsi sawar darah otak.^{1,13}

Kortikosteroid dan Tumor Otak

Penggunaan kortikosteroid pada edema otak terutama berhubungan secara primer ataupun sekunder dengan tuomer otak telah digunakan sejak tahun 1960an. Beberapa mekanisme dari kortikosteroid mengurangi edema telah diperkenalkan diantaranya inhibisi fosfolipase A2 dari kaskade asam arakidonat, stabilisasi membrane lisosom dan peningkatan mikrosirkulasi sekitar tumor. Mekanisme terapi kortikosteroid dalam menurunkan pembentukan edema, dimana pada studi terbaru menunjukkan

bahwa kortikosteroid menurunkan ekspresi dari VEGF yang diproduksi edema yang terikat dengan sel endotel, VEGF merupakan factor permeabilitas vaskuler yang berfungsi sebagai pengatur dari angiogenesis dan permeabilitas vaskuler. VEGF mempunyai permeabilitas vaskuler yang sangat kuat bahkan lebih kuat dibandingkan histamin.¹⁵

Efek penurunan edema oleh kortokosteroid berlangsung cepat, penurunan permeabilitas vaskuler mulai terlihat 1 jam pasca pemberian kortikosteroid. Dexamethason merupakan kortikosteroid yang banyak digunakan, dan dexamethason enam kali lebih poten dibandingkan dengan prednisolon. Dexamethason mempunyai efek mineralokortikoid yang lebih kecil dibandingkan dengan kortikosteroid yang lain sehingga retensi dari natrium lebih sedikit yang menyebabkan pembentukan edema lain juga menurun. Pemberian dexamethason 4, 8, dan 16 mg per hari didapatkan peningkatan yang sama dari fungsi neurologis, tetapi efek samping yang ditimbulkan tetap berbanding dengan dosis.

Infeksi

Target kuman patogen yang menyebabkan ensefalitis adalah endotel sawar darah otak, sedangkan kuman patogen yang menyebabkan meningitis adalah efitel pleksus koroideus. Masuknya kuman patogen melalui penetrasi pada paraseluler dan transeuler. Kerusakan

sawar darah otak mungkin disebabkan karena terjadi migrasi leukosit dari darah dalam jumlah besar melalui dinding kapiler otak. Kerusakan sawar darah otak ini secara klinis berguna untuk pemberian antibiotika yang tidak larut dalam lemak. Infeksi susunan saraf pusat, mekanisme terjadinya kerusakan sawar darah otak tidak hanya karena adanya kuman patogen dalam meningen, tetapi juga karena terjadinya fragmentasi dinding sel, endotoksin, dan aktifitas dari sel-sel leukosit.⁷

Penyakit autoimun

Tight junction pada sel endotel pembuluh darah otak dapat dilalui oleh limfosit yang tergolong dalam T-sel. Pada beberapa penyakit saraf yang disebabkan oleh otoimun seperti, Guillain-Barre Syndrome, motoneuron disease, demyelinisasi polineuropati, terjadi serangan imunologi pada sel endotel mikrovaskuler oleh glikolipid. Secara langsung autoantibodi menyebabkan kerusakan selular yang luas, yang berakibat terjadi peningkatan permeabilitas sawar darah otak.^{16,17}

IV. Simpulan

Konsep sawar darah otak telah dijabarkan oleh Ehrlich lebih dan 100 tahun lalu. Sawar darah otak berfungsi melindungi otak dari lingkungan darah dan memelihara homeostasis lingkungan mikro otak dan sawar darah otak merupakan suatu dinding yang impermeable, serta untuk melindungi otak dari berbagai gangguan yang dapat menyebabkan disfungsi otak. Dalam beberapa keadaan, fungsi sawar darah otak ini dapat terganggu, keadaan ini ada yang menguntungkan dan digunakan untuk terapi pada kelainan susunan saraf pusat

Edem otak sitotoksik disebabkan karena akumulasi cairan intra seluler, yang biasanya terjadi pada hipoksia otak. Hipoksia berpengaruh terhadap mekanisme pompa Na⁺ ATP pada membran sel, menyebabkan akumulasi Na intraseluler, kemudian air akan masuk ke sel untuk mempertahankan tekanan osmotik. Dengan demikian edem yang terjadi adalah edem intraseluler primer dan akan berpengaruh terhadap sel endotel, astrosit dan neuron. Pembengkakan sel tersebut mengakibatkan ruang interstisial akan menyempit.

Pada kasus edema otak dapat dibedakan menjadi 3 yaitu edema otak interstitial, edema otak vasogenik dan edema otak sitotoksik. Edema otak interstitial akibat dari peningkatan tekanan intraventrikuler menyebabkan transudasi cairan serebrospinal. Edema otak vasogenik akibat dari peningkatan permeabilitas sawar darah otak, *tight junction* menjadi tidak kompeten, sedangkan edema otak sitotoksik merupakan akibat dari kegagalan fungsi pompa Na-K ATPase.

Pada rusaknya sawar darah otak kasus trauma banyak diakibatkan oleh rusaknya integritas vaskuler, peningkatan aktivitas kaskade koagulasi dan juga peningkatan produksi faktor-faktor proinflamasi. Tumor otak dapat menyebabkan: Peningkatan permeabilitas sawar darah otak, sehingga albumin dan protein lain dapat melewati sawar darah otak dan pembengkakan jaringan sekitar tumor akibat kerusakan *tight junction* SDO. Kortikosteroid dapat digunakan untuk penatalaksanaan edema otak akibat tumor otak dengan cara menurunkan efek VEGF serta menurunkan permeabilitas SDO sehingga edema perifokal sekitar tumor menjadi berkurang dengan dexamethason menjadi pilihan utama karena efek mineralokortikoid yang lebih minimal.

Daftar Pustaka

1. Deeken JF, Loscher W. The Blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and trojan horses. *lin Cancer Res* 2007;13(6): 1663–47.
2. Zuiham. Sawar Darah Otak. *Jurnal Kedokteran Nusantara* 2005;38(2): 199–203.
3. Saleh SC. *Neuroanestesi Klinik*. Surabaya: Airlangga press; 2013
4. Gitau EN, Newton CR. Blood-brain barrier in falciparum malaria. *Tropical Medicine and International Health* 2005; 10 (3): 285–92.
5. Elga de Vries, Alexandre Prat. *The blood-brain barrier and its microenvironment basic physiology to neurological disease*. New York: Taylor & Francis Group, LLC;2005.

6. Richard D, Zhou L, Kebede AA, Barres BA. Pericytes required for blood–brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature* 2010;468: 562 – 68.
7. Lawther BK, Kumar S, Krovvidi H. Blood–brain barrier. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2011;11(4)
8. Hartanto OS. Perubahan sawar darah otak pada proses inflamasi. *Jurnal Berkala Neurosains*. 2006;7(2): 49–57.
9. Van Inge R. Targeted liposomes for drug delivery across the bloodbrain barrier. *Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht Nederland* 2011.
10. Hsuchou H, Kastin AJ, Tu H, Markadakis EN, Stone KP, Wang Y, et al. Effects of cell-type specific leptin receptor mutation on leptin transport across the BBB. *Peptides* 2011;32: 1392–9
11. Nitta T, Hatta M, Gotoh S, Seo Y, Sasaki H, Hashimoto N, et al. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J Cell Biol*, 2003; 161(3):653–60.
12. Hawkins RA, O’Kaney RL, Simpson IA, Vina JR. Structure of the blood–brain barrier and its role in the transport of amino acids. *The journal of nutrition* 2006.
13. Susan N, Wolburg-Buchholz K, Mack AF, Wolburg H, Fallier-Becker P. The Blood-brain barrier in brain tumours. *Department of Neurosurgery, University of Tübingen. Germany*;2012.
14. Adam C, Zink BJ, Szmydynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl Stroke Res*. December 2011; 2(4): 492–516.
15. Kaal ECA, Vecht CJ.. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16:593–600.
16. Su EJ, Fredriksson L, Geyer M. Activation of PDGFCC by tissue plasminogen activator impairs blood-brain barrier integrity during ischemic stroke. *Nature Medicine* 2008;14(7):731–37
17. Praveen B, Braun A, Nedergaard M. The blood–brain barrier: an overview Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of Disease* 2004;16(1): 1–13