

MEMBRAN SEL NEURON DAN SAWAR DARAH OTAK SEBAGAI STRUKTUR PROTEKSI OTAK

MEMBRANE NEURONAL CELL AND BLOOD BRAIN BARRIER AS STRUCTURE BRAIN PROTECTION

Rose Mafiana*), Tatang Bisri**)

*) Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif RSMH/ FK UNSRI Palembang

***) Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif RSHS/ FK UNPAD Bandung

Abstract

The brain is the body's vital organs are susceptible to damage. Have a high oxygen demand, is highly dependent on glucose, has a high metabolic rate, but have low adaptability of the injury and it is very difficult to regeneration. Injury on brain cells (neurons) is a serious condition because of risk for dysfunction and cells death.

The brain needs for oxygen and glycogen constantly to produce the body's energy in the form of adenosine-5'-triphosphate (ATP) which is useful for maintaining life. Injury can interfere with the metabolism of these cells, reducing the production of ATP, reducing ATP reserves and cause glycolysis process in the body and the use of lactate as an energy source metabolism.

This pathological condition for the occurrence of damage cell and trigger to cell death through necrosis or apoptosis process. Therefore, the protective structure cell membran and cerebral vascular system such as special, the vascular structure is blood brain barrier.

Keywords: brain, neurons, cell membrane, blood brain barrier

JNI 2012;1(3):209-216

Abstrak

Otak adalah organ vital tubuh yang rentan untuk rusak. Mempunyai kebutuhan oksigen yang tinggi, sangat tergantung terhadap glukosa, mempunyai kecepatan metabolisme yang tinggi, tetapi mempunyai daya adaptasi yang rendah terhadap cedera serta sangat sulit beregenerasi. Cedera pada sel otak (neuron) adalah suatu kondisi yang serius yang dapat menyebabkan disfungsi dan kematian sel otak.

Kebutuhan otak yang tinggi akan oksigen dan glikogen secara konstan adalah untuk memproduksi energi tubuh berupa *adenosine-5'-triphosphate* (ATP) yang berguna untuk mempertahankan kehidupannya. Injuri sel dapat mengganggu metabolisme tersebut, mengurangi produksi ATP, menurunkan cadangan ATP dan menyebabkan proses glikolisis dan penggunaan laktat tubuh sebagai sumber energi metabolisme. Kondisi patologis ini memicu untuk terjadinya kerusakan sampai kematian sel melalui jalur nekrosis maupun apoptosis. Oleh karena itu otak dilindungi oleh membran sel dan sistem pembuluh darah otak yang bersifat spesifik, yang disebut sawar darah otak.

Kata kunci: otak, neuron, membran sel, sawar darah otak

JNI 2012;1(3):209-216

I. Pendahuluan

Otak sebagai salah satu organ vital tubuh, adalah organ yang paling rentan untuk terjadi kerusakan. Secara anatomis otak dilindungi oleh tulang tengkorak yang rigid, proteksi metabolisme spesifik yang ditunjang sistem pembuluh darah dan membran sel yang istimewa.¹⁻³

Sel adalah unit terkecil dari tubuh yang dilapisi membran, terdapat dalam sitoplasma yang mengandung melindungi organela-organela sel yaitu nukleus, lisosome, badan golgi, mitokondria, ribosom, dan retikulum endoplasmik. Organela-

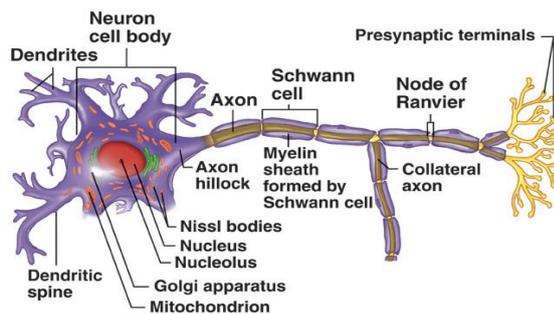
organela inilah yang berfungsi untuk memelihara kehidupan sel.⁴⁻⁶

Komposisi utama membran adalah fosfolipid, kolesterol, protein dan rantai oligosakarida kovalen yang melekat pada molekul fosfolipid dan protein. Struktur komposisi lipid membran membuat permukaannya cukup lentur dan mampu bersifat sebagai partahanan yang selektif terhadap regulasi material yang keluar dan masuk sel, struktur protein berfungsi memfasilitasi transport molekul yang spesifik.⁵⁻⁶

Fungsi otak sebagai pusat integrasi, kontrol tubuh dan penerus informasi memerlukan energi yang tinggi untuk selalu dapat “berkomunikasi” yaitu menerima signal, mengintegrasikan dan mengirim informasi melalui impuls elektriknya. Energi itu berasal dari ATP yang dihasilkan mitokondria adidalam sel otak dengan bahan baku nutrisi dan oksigen yang cukup. Injuri sel otak dapat menyebabkan disfungsi pada sel sampai kematian sel bila injuri tidak bersifat reversibel.^{1-2,4}

II. Sel saraf

Sel adalah suatu unit terkecil tubuh. Sel saraf biasa disebut neuron. strukturnya terdiri dari komponen nukleus, sitoplasma, sitoskeleton. Komponen ini dibungkus oleh suatu membran sel yang mempunyai struktur yang kompleks yang disebut *fluid mosaic model*.⁴⁻⁵ Secara umum isi organela sel saraf mirip dengan sel tubuh lain, tetapi lebih kaya akan mitokondria. Sedangkan struktur neuron berbeda, sesuai dengan fungsinya. Neuron mempunyai badan sel beserta komponennya, dendrit, akson dan terminal presinaptik.^{1,6}



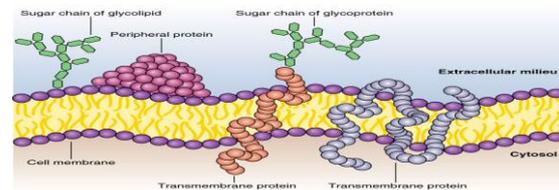
Gambar 1: Sel neuron.

Dikutip dari: Sherwood L.⁴

Sel untuk sistem saraf disebut neuron, dimana tugasnya adalah sebagai pengintegrasi, menstimulus dan mentransmisikan aksi potensial melalui organisasi dari badan sel atau soma, dendrit sebagai penerima (*input*) dan axon sebagai pemberi (*output*). Neuron juga diproteksi dan disokong oleh neuroglia atau sel-sel glia.^{2,4,6}

Didalam sel diproduksi bioenergi ATP oleh organela-organela sel terutama mitokondria melalui siklus *The Citric Acid (Krebs) Cycle* (siklus TCA/Krebs). Sel otak membutuhkan banyak energi untuk aktifitasnya, sehingga selnya sangat kaya dengan mitokondria. Didalam sel terdapat nukleus tempat *deoxyribonucleic acid* (DNA) bereplikasi dan transkripsi. Organela lain yang terdapat dalam sel adalah badan golgi, ribosom, endoplasmik retikulum, lisosom dan sitoplasma. Koordinasi

komponen ini berfungsi memelihara kehidupan sel.^{4,6}

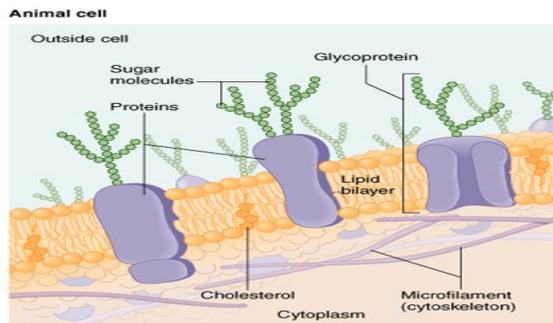


Gambar 2: Membran Sel.

Dikutip dari: Sherwood L.⁵

Membran sel, selain melindungi sitoplasma sel dan isinya, dan membatasi kompartemen intraseluler, membran sel juga berfungsi sebagai: 1) permeabilitas membran yaitu mengontrol substansi yang masuk dan keluar sel, yang mana hanya molekul dengan sifat tertentu yang bisa melalui membran sel dan mempunyai berat molekul < 500 Dalton,⁶ memelihara konsentrasi berbagai substansi, 2) tempat melekatnya protein: dimana terjadi aktifitas enzim, transport protein, tempat melekat reseptor molekul dan marker, 3) tempat terjadinya transduksi sinyal: umumnya untuk hormon. 4) tempat komunikasi antar sel.⁵

Struktur membran sel terdiri dari dua lapisan dengan komponen penyusunnya adalah fosfolipid, kolesterol, protein dan rantai oligosakarida kovalen yang melekat pada fosfolipid dan molekul protein. Dibanding komponen membran yang lain fosfolipid adalah struktur yang paling stabil, terhadap pergerakan dinding membran yang mempunyai lapisan hidropobik dan hidrofilik. Fosfolipid pembentuk membran terutama adalah fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilserine, fosfatidiletinolamin (sefalin) dan fosfatidilinositol. Pada membran sel fosfolipid selalu mengandung *fatty acid* (asam lemak), kepala fosfat pada fosfolipid bersifat hidrofilik dan ekor asam lemak bersifat hidrofobik. Kolesterol pada membran berfungsi menetralkan fosfolipid rantai panjang pada plasma membran menjadi lebih cair. Protein yang membentuk komponen membran adalah integral protein yang dapat melekat langsung pada kedua lapis membran lipid dan protein periferall yang melapisi permukaan membran.⁵



Gambar 3: Sel membran.

Dikutip dari: Sherwood L.⁵

Neuron menerima pasokan substansi baik nutrisi maupun oksigen melalui sawar darah otak (*blood brain barrier* /BBB), yaitu suatu struktur spesifik diantara pembuluh darah yang terdapat diotak.^{2-4,6,11-13.}

Proses transport substansi yang melintasi membran sel dan BBB bersifat spesifik. Umumnya proses transportasi tersebut melalui metode^{2,4}:

1. Difusi simpel (pasif)
2. Difusi difasilitasi (pasif)
3. Transport aktif (aktif)
4. Kotransport
5. Eksositosis, endositosis dan transitosis

Simpel difusi (pasif)

Adalah metode transport melintasi membran fosfolipid dari area yang mempunyai konsentrasi tinggi ke area yang lebih rendah konsentrasinya, sampai *dynamic equilibrium*nya tercapai. Proses ini tidak menggunakan energi, karena substansi hanya bergerak berdasarkan konsentrasi gradien. Substansi yang bergerak melintasi membran dengan cara ini adalah oksigen dan karbondioksida.

Pergerakan air (H₂O) melintasi membran juga melalui cara simpel difusi, tetapi lazim disebut osmosis. Tonisitas cairan adalah perbedaan konsentrasi cairan yang melintasi membran semi permeabel. Dikatakan isotonik bila kedua cairan mempunyai konsentrasi yang sama, hipotonik bila konsentrasinya lebih rendah dan hipertonic bila lebih tinggi.

Difusi difasilitasi (pasif)

Adalah metode transport melintasi membran melalui transport protein tanpa menggunakan energi, karena substansi bergerak dari area dengan konsentrasi gradien yang tinggi ke area yang lebih rendah konsentrasinya. Contoh substansi yang bergerak seperti ini adalah larutan glukosa yang mempunyai konsentrasi tinggi masuk kedalam sel yang mempunyai konsentrasi yang lebih rendah.

Transport aktif (aktif)

Adalah suatu metode dimana suatu substansi melintasi membran dari area dengan gradient konsentrasi rendah ke area yang lebih tinggi konsentrasinya dengan menggunakan transport protein. Contohnya adalah transport ion Na⁺ dan K⁺ melintasi membran dengan menggunakan fasilitas pompa aktif Na⁺ dan K⁺, yang merupakan pompa protein. Energi pompa berasal dari ATP.

Cotransport

Adalah suatu metode transport suatu substansi melintasi membran secara berpasangan, dimana satu substansi melintasi membran transport secara aktif sedangkan substansi yang lain menyertainya secara pasif. Contoh pergerakan ini terjadi pada sel tanaman, dimana masuknya sukrose ke sitoplasma sel dibarengi dengan satu gugus H⁺ yang dihasilkan oleh pompa proton.

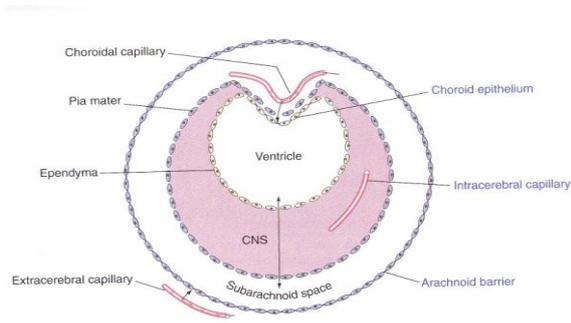
Eksositosis, endositosis dan transitosis.

Adalah proses suatu partikel melintasi membran dengan bantuan vesikel. Dikatakan exotoksis bila vesikel mengeluarkan partikel keluar dari sel, misalnya pada pelepasan neurotransmitter. Endositosis adalah gerakan vesikel memasukkan partikel ke dalam sel. Transitosis adalah kombinasi endositosis dan eksotosis.

Sawar Darah Otak

Sawar darah otak adalah suatu struktur khusus pembuluh darah otak yang berguna untuk melindungi kerusakan neuron, merupakan suatu mekanisme proteksi tubuh terhadap neuron.⁶⁻¹²

Dimulai dari penemuan Paul Enrich (1885), seorang ahli bakteriologi ketika menyuntikkan cairan pewarna melalui intravena untuk mewarnai organ-organ binatang pada percobaannya, ternyata otak tidak ikut diwarnai. Disimpulkannya bahwa otak adalah penerima pewarnaan yang buruk. Kemudian Edwin Gilman menginjeksikan trypan blue secara intravena, didapatkan pewarnaan dipleksus koroidalis dan meningen, tetapi tidak terdapat diotak. Tahun 1920 Stren and Gautier menemukan blood-CSF barrier. Tahun 1960 diketahui bahwa suatu substansi memerlukan fasilitas transport untuk melintasi BBB. Antara tahun 1965-1967 para peneliti memperkenalkan struktur BBB.⁶



Gambar 4: Area BBB pada otak. Dikutip dari Nolte J.¹³

Tabel 1: Gambaran BBB. Ruang antara BBB dan sistem transportnya.

1. Area Darah-Otak: lokasi BBB pada sel endotel kapiler.

Sistem transportasi substansi melintasi BBB adalah dengan transport aktif, dengan pompa Na^+ dan K^+ -ATP-ase pada permukaan membran endotel kapiler. *Tight junction* akan menahan substansi yang hidrofilik dengan berat molekul yang besar.

2. Area Darah – cairan serebrospinalis: lokasi pada pleksus koroidalis

Sistem transportasi dengan ultrafiltrasi plasma menyertai sekresi aktif cairan serebrospinalis, dan proses ini membutuhkan energi tinggi dari ATP, melalui komponen ATP-ase dan karbonik anhidrase.

3. Area cairan serebrospinalis dan darah vena: lokasi granulasi araknoid.

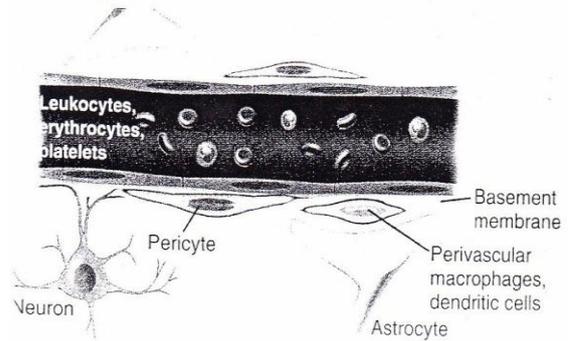
Granulasi araknoid mentransmisikan cairan serebrospinalis kedalam sinus venosus serebri berdasarkan perbedaan tekanan.

Untuk transportasi aktif, energi ATP sangat dibutuhkan.

Dikutip: Weil RJ, et al.⁸

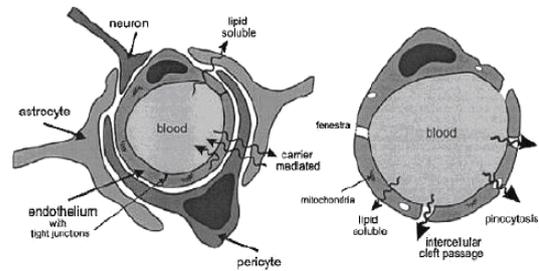
a. Struktur anatomi sawar darah otak.

Pada potongan memanjang struktur BBB akan terlihat sebagai berikut:



Gambar 5: Struktur potongan memanjang BBB. Dikutip dari: Nimjee SM.³

Potongan melintang BBB juga berbeda dengan pembuluh darah dari jaringan tubuh lain.



Blood brain barrier pembuluh darah somatik

Gambar 6: Beda pembuluh darah otak dan somatik. Dikutip dari: Schwartz JH.⁶

Secara anatomis pembuluh darah otak mempunyai: 1) sel endotelial yang utuh dan padat. 2) membran basalis endotelial yang kuat dan mengandung proteoglikan, sulfat heparin, laminin, entactin dan kolagen. 3) *tight junction* interseluler rapat hampir tanpa celah diantara sel membran yang memungkinkan komunikasi diantara kompartemen. Struktur *tight junction* ini bersifat kontinyu, anastomosing dan mengandung komponen protein *claudin*, *occludin*, *junction adhesion molecules* dan *accessory proteins*. Fungsi protein *claudin* dan *occludin* ini pada *tight junction* adalah mengatur regulasi protein dengan merubah permeabilitas paraseluler, mengatur difusi secara selektif ion-ion dan molekul hidrofilik. Fungsi *junction adhesion molecules* adalah mengatur permeabilitas parseluler dan migrasi leukosit, termasuk adesi antar sel dan transmigrasi monosit melalui BBB, sirkulasi leukosit, platelet dan organ limfoid. *Junction adhesion molecules* memiliki superfamili imunoglobulin. Struktur endotelial mikrovaskuler seperti ini disebut *Brain Microvascular Endothelial Cell* (BMEC) 4) kaya akan mitokondria 5) Perisit dengan otot polos yang menyelimuti pembuluh darah sebagai penyokong membran. Perisit bersifat

menunjang kapasitas vasodinamik pembuluh darah yang dilindunginya dan membuat struktur tersebut lebih stabil, lebih resisten terhadap apoptosis dan juga bersifat sebagai fagosit, 6) *processus Astroglia*, yaitu ujung kaki astroglia yang mempunyai kandungan lipid tinggi, melingkupi 85% permukaan BBB.⁶⁻¹² Membran neuron lebih bersifat lipofilik, lebih mudah dilintasi substansi yang larut dalam lemak, sulit untuk substansi kompleks atau yang mempunyai berat molekul tinggi.⁶⁻¹¹

Fungsi lain astrosit pada glia adalah sebagai penyokong biokimia terhadap BMEC, termasuk mempengaruhi morfologis dan mengorganisasi struktur dinding pembuluh darah dibawahnya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa astrosit bertanggung jawab terhadap maturasi dan generasi BBB. Astrosit juga berfungsi sebagai ko-regulasi beberapa sekresi sitokin seperti *Leukemia inhibiting factor* (LIF), *Ca²⁺ dependent signal* pada IP3 intraseluler dan *gap junction dependent pathway* termasuk difusi ekstraseluler dari *purigenic messenger*.⁶

Struktur pembuluh darah otak ini secara anatomis sangat berbeda dengan struktur pembuluh darah jaringan tubuh yang lain. Struktur pembuluh darah diluar otak cenderung berpori, tanpa perlindungan berlapis, mudah dilintasi air dan tidak kaya mitokondria.^{4-6,11-13}

Tabel 2: Perbedaan karakteristik BBB dan kapiler pembuluh darah lain.

Karakteristik struktur	BBB	Kapiler
Resistensi <i>tight junction</i>	5-10 ohm/sq.cm	2000 ohm/sq.cm
Pori	tidak ada	ada
Vesikel pinositik	kurang	banyak
Mitokondria	banyak	jarang
<i>Tight junction</i>	+++++	+
Transport selektif	+++++	-
Astroglia	+++++	-

Dikutip dari:

b. Fungsi Sawar Darah Otak

Secara anatomi pertahanan BBB ini akan memproteksi otak terhadap substansi asing didalam darah yang bersifat patogen dan dapat menyebabkan injuri sel otak, juga memproteksi otak terhadap hormon dan neurotransmitter yang didesain untuk bekerja dibagian tubuh yang lain serta memelihara kondisi lingkungan neuron yang sesuai karena otak termasuk organ yang rentan terhadap kondisi kritis.⁶

Karakteristik substansi yang dapat melintasi BBB adalah substansi lemak yang mempunyai molekul yang kecil dan mudah menembus fosfolipid dengan ukuran kurang dari 500 dalton. Sebagai contoh adalah H₂O 18 Dalton, insulin 3000 Dalton, virus berukuran jutaan Dalton sedangkan bakteri berukuran lebih berat dari virus. Sebagian besar dari obat-obat medis berukuran lebih dari 500 Dalton.⁶⁻⁹

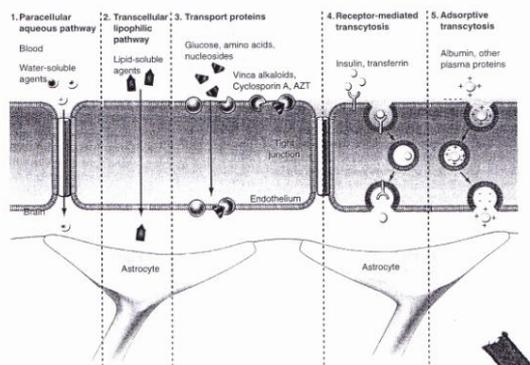
Karena karakteristik BBB ini maka jarang sekali ada infeksi yang bisa menembus sawar otak, bila infeksi itu terjadi maka akan sangat sulit untuk disembuhkan, karena antibodi terlalu besar ukurannya untuk menembus BBB.⁶

Beberapa metode untuk transport obat melintasi BBB adalah melalui injeksi langsung pada tempatnya, merubah sifat osmosis permeabilisasi *tight junction* atau mengubah sifat secara biokimia misalnya pada *vasoactive compound histamin*. Cara lain yang sedang dikembangkan adalah dengan meningkatkan transitosis yang akan meningkatkan kemampuan endositosis membran pada sel otak melalui tehnik nanotehnologi.^{6-9,14}

Beberapa penyakit infeksi yang dapat terjadi diotak adalah: meningitis, yaitu penyakit inflamasi yang dapat merusak BBB dan dapat meningkatkan penetrasi beberapa substansi untuk masuk ke otak, Multipel Sclerosis yaitu penyakit autoimun, *Late-stage neurological trypanosomiasis (sleeping sickness)* yang disebabkan protozoa dan *Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)*.⁶⁻⁹

Secara normal transport substansi secara selektif yang dapat melalui BBB secara difusi, yaitu melintasi *bilayer fosfolipid* (fosfolipid 2 lapis), adalah substansi yang bersifat lipofilik, termasuk barbiturat, librium, opium, heroin, morfin, cocain, nikotin, mariyuana, alkohol, amfetamin, metamfetamin dan lain-lain serta beberapa obat yang mampu mempengaruhi sistem saraf pusat seperti obat pereda nyeri yang spesifik, penurun panas, obat tidur dan sedasi, pencegah muntah, pengurang nafsu makan dan beberapa obat yang bersifat mengurangi ansietas dan obat yang digunakan untuk terapi depresi, parkinson, alzheimer, migren, epilepsi dsb.^{5-6,9}

Fasilitas transport substansi yang difasilitasi oleh sistem *carier*, terutama untuk transportasi asam amino yang bekerja untuk prekursor neurotransmitter, glukosa, glisin dan beberapa reseptor yang bekerja sebagai mediasi endositosis, seperti leptin dan insulin.^{4-6,11-13}



Gambar 7: Sistem transportasi substansi melintasi BBB.
Dikutip: Well RJ, et al.⁸

Pada otak ada area dimana struktur BBB lebih longgar dan memungkinkan beberapa substansi dapat melintas lebih mudah dibandingkan pada area dimana struktur BBB nya lebih rapat. Area ini dikenal sebagai organ sirkumventrikular. Area ini diisolasi dari otak oleh sel endotelial khusus yang disebut *tanyocytes* yang berlokasi menutupi sepanjang permukaan ventrikel sampai *area midline*.⁶⁻⁷

c. Organ sirkumventrikular

Organ sirkumventrikular ini terdiri dari:

1. *Pineal body*
Adalah organ yang mensekresikan melatonin dan peptida neuroaktif.
2. *Neurohypophysis (pituitary posterior)*
Adalah organ yang melepaskan neurohormon seperti oksitosin dan vasopresin.
3. *Postrema area (area postrema)*
Adalah organ pusat muntah
4. *Subfornical organ-chemoreceptive*
Adalah organ yang berperan untuk memonitor level angiotensin darah. Organ ini penting pada regulasi cairan tubuh dan balans elektrolit.
5. *Organum vasculosum (organ vaskulosa) dari lamina terminalis*
Adalah organ *Chemosensory* untuk mendeteksi peptida dan molekul-molekul lain.
6. *Median eminence*
Adalah organ yang mengatur regulasi pituitari anterior yang melepaskan neurohormon.
7. *Pleksus koroidal*
Pleksus koroidal adalah tempat dibentuknya cairan serebrospinalis (CSF) dan tempat konsentrasi molekul CSF diatur, untuk didistribusikan ke ventrikel IV pada dasar otak dan ventrikel lateralis yang terletak pada sisi kanan dan kiri hemisperium serebri. Pleksus koroidal mengandung banyak pembuluh

darah dan dipisahkan dari ruang subarachnoid oleh membran araknoid .

Fungsi area yang mengelilingi sirkumventrikular organ ini lebih terbuka dibanding BBB adalah untuk menerima respon terhadap faktor-faktor yang terjadi pada pembuluh darah sistemik.⁸

Walaupun struktur BBB sangat spesifik dan ketat, BBB dapat rusak karena berbagai sebab seperti:^{6,8}

- 1) Hipertensi, tekanan darah yang tinggi menyebabkan jaringan endotelial rusak dan membuka struktur BBB,
- 2) Hiperosmolaritas, tingginya gradien suatu substansi dalam darah dapat menyebabkan kerusakan pada struktur pendukung BBB. Manitol dapat meningkatkan permeabilitas BBB, tetapi bersifat sementara,
- 3) Gelombang mikro dan radiasi, paparan gelombang mikro dan radiasi dapat menyebabkan kerusakan struktur BBB,
- 4) Infeksi, proses infeksi yang terjadi pada jaringan otak atau meningen misalnya meningitis, penyakit autoimun MS, trypanosomiasis suatu infeksi yang disebabkan trypanosoma protozoa,
- 5) Trauma, iskemia dan inflamasi, proses cedera sel baik secara langsung ataupun tidak langsung akan merusak BBB. Trauma kepala, inflamasi dan kaskade iskemia merupakan salah satu rangkaian proses yang dapat merusak BBB,
- 6) Genetik, disebabkan karena perkembangan BBB yang tidak lengkap pada masa pertumbuhan.¹¹

Mekanisme neurotoksisitas, dapat terjadi secara nonspesifik misalnya hipoksia: baik anoksia akibat paralisis respiratori dan kegagalan hemoglobin darah mengangkut oksigen, iskemia yang disebabkan hipotensi, perdarahan atau trombosis, henti jantung atau proses sitoksis yang disebabkan inhibisi oksidatif sitokrom, inhibisi metabolik dan hipoksia yang berulang. Sedangkan neurotoksik yang bersifat spesifik akan langsung menyerang target misalnya akson, mielin dan sinap.⁹

Tumor otak, kebanyakan tumor otak mempunyai vaskularisasi yang abnormal yang merusak BBB, menyebabkan akumulasi cairan interstitial (edema vasogenik), sedangkan pertumbuhan yang agresif dari astrositoma menyebabkan BBB ditutupi oleh tumor tersebut dan merubah vaskularisasinya. Adanya mediator kimia yang dilepaskan sel tumor seperti sitokin, mediator inflamasi, *growth factor* menyebabkan kerusakan struktur BBB. Kejang akan meningkatkan permeabilitas membran, menyebabkan edema sitotoksik.^{3,6,8-15.}

Tabel 2. Beberapa kondisi yang merubah permeabilitas BBB.

Penurunan Permeabilitas BBB	Peningkatan Permeabilitas BBB
-----------------------------	-------------------------------

Intraseluler cyclic AMP	Bradikinin
Steroid	Histamin Serotonin (5HT)
Adrenomedulin	Thrombin
Noradrenalin	Glutamat
Glial-driven neurotrophic factor (GDNF)	Purine nucleotides: ATP, ADP, AMP
Basic fibroblast growth factor (bFGF)	Endothelin-1
Polyunsaturated fatty acids (PUFA)	Adenosine
Transforming growth factor- β (TGF- β)	Platelet-activating factor
	Phospholipase A2
	Arachidonic acid
	Prostaglandin
	Leukotriens
	IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α
	Macrophage inhibitory protein: MIP-1 dan MIP-2
	Complement polieptida,
	Radikal bebas, nitric oxida

Dikutip : Well RJ, et al.⁸

Kerusakan BBB dapat meningkatkan permeabilitas membran, menghilangkan proteksi terhadap paparan substansi yang berbahaya bagi otak, meningkatkan tekanan perfusi otak, menurunkan aliran darah otak, menyebabkan iskemia sampai menyebabkan kematian sel.^{6,8-9}

IV. Simpulan

1. Otak adalah organ vital yang sangat rentan terhadap kerusakan, sulit beregenerasi sehingga sangat dilindungi oleh tubuh.
2. Otak terdapat dalam struktur yang rigid, mempunyai struktur membran dan pembuluh darah yang spesifik sebagai salah satu bentuk proteksinya.
3. Struktur pembuluh darah otak itu disebut *blood brain barrier* (BBB), fungsinya untuk melindungi otak terhadap paparan substansi dan penyakit yang membahayakan kehidupan neuron.
4. Meningkatnya permeabilitas BBB oleh sebab apapun akan menyebabkan mudahnya transportasi substansi cair masuk ke sel, terjadinya perubahan koefisiensi gradasi membran dan mudah terjadi edema seluler.

Daftar Pustaka

1. Kass IS. Physiology and metabolism of the brain and spinal cord. Dalam: Newfield P, Cottrell JE, eds. Handbook of neuroanesthesia. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007, 3-35.
2. Werner C, Kochs E, Hoffman WE. Cerebral blood flow and metabolism. Dalam: Albin MS, eds. Textbook of neuroanesthesia with

neurosurgical and neuroscience perspective. New York: The McGraw & Hill; 1997, 21-52.

3. Nimjee SM, Grant GA, Winn HR, Janign D. Blood brain barrier. Dalam: Winn HR, eds. Youmans neurological surgery. Edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011, 147-61.
4. Sheerwood L. Cell physiology. Dalam: Human physiology, from cell to system. Edisi ke -7. Australia: Brooks/ Cole; 2010, 20-51.
5. Sheerwood L. Plasma membran and membran potensial. Dalam: Human physiology, from cell to system. Edisi ke-7. Australia: Brooks/ Cole; 2010, 53-85.
6. Schwartz JH, Westbrook GL. The citology of neurons. Dalam: Kendell ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. Principles of neural science. Edisi ke-4. New York: McGraw- Hill, 2000, 67-87.
7. Mendelov A, Crawford PJ. Primary and secondary brain injury. Dalam: Reilly P, Bullock R, eds. Head injury. London: Chapman & Hall; 1997, 71-87
8. Weil RJ, Oldfield EH. Cerebral edema. Dalam: Winn HR, eds. Youman neurological surgery. Edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011, 162-68.
9. Larterra J, Goldstein GW. Ventricular organization of cerebrospinal fluid: blood brain barrier, brain edema and hydrocephalus. Dalam: Kendell ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. Principles of neural science. Edisi ke-4. New York: McGraw-Hill; 2000. 1288-1301.
10. Bruder N, Ravussin PA. Supratentorial mass: anesthetic consideration. Dalam: Cottrell JE, Young WL, eds. Cotrell and Young's neuroanesthesia. Edisi ke-5. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2011, 184-202.
11. Weyhenmeyer J, Gallman E. Vasculature. Dalam: Rapid review neuroscience. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007, 25-44.
12. Felten DL, Shetty AN. Neurons and their properties. Dalam: Netter's atlas of neuroscience. Edisi ke-2. Philadelphia: Elsevier saunders; 2010, 3-25.
13. Nolte J. Blood supply of the brain. Dalam: Essential of human brain. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010, 37-41.
14. Lange ECM, Ravenstijn PGM, Groenendal D, Steeg TJ. Toward of prediction of CNS drug-effect profiles in physiological and pathological

conditios using microdialysis and mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. The AAPS Journ 2005;7(3)E532-43.

15. Pardrige WM. Blood brain barrier delivery. Drug discovery today 2007;1/2(12): 54-61.