

Peran Eritropoietin pada Stroke Iskemik Akut

Lisda Amalia, Gilang Nispu Saputra

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Stroke iskemik merupakan salah satu penyebab stroke tersering, disebabkan oleh oklusi pembuluh darah serebral dan penyebab kematian ketiga. Iskemik otak akan menghasilkan penghasilan mediator inflamasi yang dapat berpartisipasi dalam jejas iskemik di otak. Saat awitan stroke iskemik terjadi, area otak yang diperdarahi oleh pembuluh darah akan kekurangan oksigen dan nutrisi sehingga sel otak terutama neuron berada dalam risiko, neuron ini masih dapat berfungsi yang dikenal sebagai penumbra. Hipoksia jaringan dan iskemik serebral mengaktifasi HIF-1 α , yang kemudian mengaktifasi transkripsi gen eritropoietin (EPO) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Eritropoietin (EPO) merupakan peptida yang juga memiliki efek non-hematopoiesis yaitu berperan mendorong neuroproteksi. Eritropoietin (EPO) dikeluarkan dalam hitungan menit dari proses iskemik dan mencapai puncak dalam 24 jam dari awitan stroke iskemik. Efek neuroproteksi dari EPO yaitu sebagai anti apoptosis, anti oksidan, anti inflamasi, anti eksitoksisitas, neurogenesis, angiogenesis dan neurotropik. Dengan kata lain bahwa EPO dapat mengurangi derajat keparahan akibat oklusi pembuluh darah otak.

Kata kunci: eritropoietin, neuroproteksi, stroke iskemik

JNI 2020, 9 (2): 117–25

Role of Eritropoietin in Acute Ischemic Stroke

Abstract

Ischemic stroke is one of the most common causes of stroke, caused by cerebral vascular occlusion and the third cause of death. Ischemic brain will generate income of inflammatory mediators who can participate in ischemic lesions in the brain. When the recitation of an ischemic stroke occurs, areas of the brain that are obscured by blood vessels will lack oxygen and nutrients so that brain cells, especially neurons, are at risk, these neurons can still function known as penumbra. Tissue hypoxia and cerebral ischemic activate HIF-1 α , which then activates the transcription of the Eritropietin (EPO) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) genes. Eritropietin (EPO) is a peptide that also has the effect of non-hematopoiesis which is responsible for encouraging neuroprotection. Eritropietin (EPO) is issued in minutes of an ischemic process and reaches its peak within 24 hours of the onset ischemic stroke. The neuroprotection effect of EPO is as anti-apoptosis, anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-excitation, neurogenesis, angiogenesis and neurotropic. In other words, EPO can reduce the severity due to occlusion of brain blood vessels.

Key words: eritropietin, ischemic stroke, neuroprotection

JNI 2020, 9 (2): 117–25

I. Pendahuluan

Stroke merupakan salah satu penyebab kematian tersering di dunia. Insidensi stroke dikatakan akan meningkat sebanyak 12% pada negara maju dan 20% pada negara berkembang dalam satu dekade yang akan datang.¹ Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) yang dilakukan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2018, prevalensi stroke di Indonesia sekitar 10,9/1000 orang, hal ini mengalami peningkatan dibandingkan tahun 2013 sekitar 7/1000 orang.² Pasien dengan stroke yang bertahan dari kematian akan memiliki kemungkinan kecacatan berat sebesar 30%.² Data di Amerika Serikat menunjukkan kecacatan yang diakibatkan oleh stroke menimbulkan beban terhadap negara sebesar 18,8 Milyar Dolar Amerika per tahun, atau mencapai 2,21 Triliun Dolar Amerika pada tahun 2050.¹ Di Indonesia berdasarkan data Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan (BPJS) tahun 2015, Stroke termasuk kedalam penyakit katastropik (penyakit berbiaya tinggi) yang menghabiskan biaya 16,9 Triliun Rupiah dari anggaran Jaminan Kesehatan Nasional (JKN).³ Stroke adalah kondisi akut yang ditandai penurunan aliran darah ke jaringan otak secara mendadak sehingga menyebabkan gangguan atau hilangnya fungsi neurologi dengan gejala bertahan lebih dari 24 jam.^{1,4} Stroke iskemik merupakan salah satu penyebab stroke tersering sebanyak 87% dari seluruh kasus stroke, disebabkan oleh oklusi pembuluh darah serebral.¹

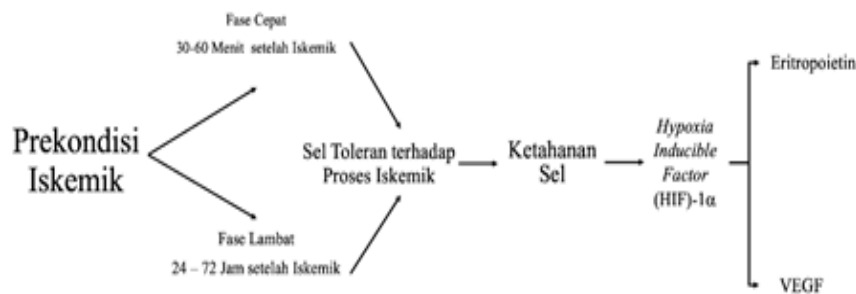
Dalam keadaan normal otak manusia mendapatkan aliran darah sebesar 53ml/100gr/menit, akan tetapi saat awitan stroke iskemik terjadi, area otak yang diperdarahi oleh pembuluh darah akan mengalami kekurangan oksigen dan nutrisi.^{1,5} Semakin lama proses iskemik dan semakin proksimal pembuluh darah arteri yang mengalami oklusi maka jaringan yang mengalami kematian sel yang kita sebut sebagai *necrotic core* akan semakin luas.^{5,6} Area di luar *necrotic core* adalah area penumbra. Area ini mendapatkan aliran yang tidak adekuat 15–25ml/100gr/menit.⁶ Area ini secara fungsional tidak aktif, tetapi dapat kembali ke keadaan normal jika terjadi reperfusi. Luas area penumbra juga dipengaruhi lokasi

dan ukuran pembuluh darah yang mengalami sumbatan, semakin besar pembuluh darah yang mengalami oklusi, semakin besar pula area penumbra yang terbentuk.¹ Hal tersebut tergambar pada stroke iskemik aterotrombotik yang memiliki area *necrotic core* dan penumbra yang lebih kecil dibandingkan pada stroke emboli baik kardioemboli atau tromboemboli.^{1,6} Studi observasi di hewan coba menunjukkan terjadinya peningkatan EPO di sirkulasi bila terjadi oklusi arteri serebri media. Penelitian meta analisis menunjukkan pemberian EPO eksogen memberikan efek protektif pada hewan coba dengan stroke iskemik.^{6,11}

Eritropietin (EPO) merupakan peptida yang juga memiliki efek non-hematopoiesis yaitu berperan mendorong neuroproteksi. Efek neuroproteksi dari EPO yaitu sebagai anti apoptosis, anti oksidan, anti inflamasi, anti eksitoksisitas, neurogenesis, angiogenesis dan neurotropik.¹² Penelitian pada hewan mamalia dewasa, EPO dan EPO-R (EPO Reseptor) dihasilkan secara luas di otak pada keadaan hipoksia. Secara bersamaan akan dihasilkan VEGF yang menyebabkan renggangnya sawar darah otak, sehingga EPO dari sistemik juga dapat masuk ke dalam otak, yang akan meningkatkan peran neuroproteksi. EPO dikeluarkan dalam hitungan menit dari proses iskemik dan mencapai puncak dalam 24 jam dari awitan stroke iskemik.⁶ Dengan kata lain bahwa EPO dapat mengurangi derajat keparahan akibat oklusi pembuluh darah otak.¹¹ Manfaat EPO memang sangat luar biasa, akan tetapi EPO seperti halnya inflamasi sebagai pedang bermata dua. Penelitian multisenter di Jerman, pada pasien stroke infark diberikan kombinasi rtPA dan EPO, namun kemudian EPO gagal menunjukkan manfaat.

II. Prakondisi Iskemik

Prakondisi pada area *necrotic core* terjadi kegagalan bionergi tingkat seluler yang berakhir dengan kematian sel, sedangkan pada area penumbra tubuh melakukan pertahanan endogen untuk menyelamatkan dari kematian sel yang disebut keadaan prakondisi iskemik. Iskemik ini akan menyebabkan diinisiasinya pembentukan



Gambar 1. Proses Prakondisi iskemik.¹⁹

protein toleran iskemik yaitu *hypoxia inducible factor* (HIF)-1 α yang bertindak sebagai protein sinyal yang dapat meregulasi gen protein lain yang dapat meningkatkan ketahanan sel seperti Eritropoietin (EPO), *vascular endothelial growth factor* (VEGF).^{9,10} Iskemik otak akan menghasilkan penghasilan mediator inflamasi yang dapat berpartisipasi dalam jejas iskemik di otak. Faktor ini merupakan salah satu yang penting dipertimbangkan dalam perkembangan pengobatan. Mediator inflamasi ini dalam keadaan tertentu dapat terjadi toleransi terhadap iskemik otak. Studi menunjukkan regulasi neuroproteksi endogen dapat menjadi petunjuk terapi yang efektif untuk stroke.¹⁶

Prakondisi adalah fenomena dengan stimulus yang subletal dapat memberikan stimulus kaskade molekuler dan biokimia sehingga sel, jaringan menjadi toleran terhadap stimulus yang lebih letal di kemudian hari. Kitagawa dkk menunjukkan prakondisi iskemik (2 menit) memberikan perlindungan 5 menit setelahnya setelah oklusi arteri karotis. Toleransi iskemik pada otak dibagi menjadi dua fase yaitu fase cepat dan fase lambat. Fase cepat terjadi dalam 30–60 menit setelah iskemik dan fase lambat terjadi dalam 24–72 jam kemudian. Fase cepat mempengaruhi permeabilitas kanal ion dan modifikasi dari protein, dengan diproduksinya seperti adenosin, nitrit oksida dan bradikinin. Fase lambat bergantung pada ekspresi gen dan pembentukan protein yang berhubungan dengan endotel, homeostasis, respon imun dan metabolisme energi seluler (Gambar 1).^{8,15,16}

Prakondisi iskemik mencetuskan respon adaptif terhadap sel neuron otak. Prakondisi iskemik terbagi menjadi prakondisi cepat dan lambat. Proses protektif cepat dapat diinduksi dalam hitungan menit dari pajanan awal proses iskemik disebut stimulus prakondisi, ini terjadi sebagai akibat dari perubahan permeabilitas saluran ion, fosforilasi protein dan modifikasi protein lain. Mekanisme ini dikenal sebagai prakondisi iskemik fase cepat. Akan tetapi, toleransi iskemik merupakan mekanisme yang paling diharapkan, mekanisme ini membutuhkan aktivasi gen dan sintesis protein yaitu *hypoxic inducible factor* 1 alfa (HIF-1). Mekanisme ini dikenal sebagai “prakondisi klasik” dan membutuhkan waktu yang lebih lama (dari beberapa jam sampai beberapa hari). Implikasi klinis dari prakondisi iskemik adalah terbentuknya gen pro survival yang dapat mengkode protein yang meningkatkan ketahanan otak terhadap iskemik. Proteksi ditandai dengan meningkatnya mekanisme *survival innate* dan proses perbaikan endogen (seperti proliferasi dan mobilisasi sumsum tulang dan sel punca) yang memfasilitasi pemulihan fungsi otak.^{10,19}

Proses pemulihan di otak berhubungan dengan plastisitas vaskuler. Plastisitas vaskuler berupa proses angiogenesis dan arteriogenesis. Angiogenesis berhubungan dengan hipoksia dan sebagai akibatnya timbul pembuluh kapiler baru. Arteriogenesis diinduksi oleh peningkatan shear stress sehingga menghasilkan pembentukan pembuluh darah. Angiogenesis memiliki peran penting dalam regenerasi setelah iskemia karena peningkatan suplai darah berhubungan langsung

peningkatan ketahanan sel dan proses regenerasi. Pembuluh darah tidak hanya memberikan dukungan metabolik akan tetapi juga dalam neurogenesis melalui sel progenitor ke tempat jejas. Terdapat bukti neovaskularisasi (baik angiogenesis maupun arterogenesis) diinduksi oleh iskemia otak akut maupun kronik.^{4,16,19}

III. Eritropoietin

Molekul eritropoietin secara utuh adalah suatu sitokin 165 amino glikoprotein yang diidentifikasi pertama kali sebagai *hematopoietic growth factor*. EPO bersifat memiliki peran penting dalam eritropoiesis dan bertanggung jawab maturasi sel progenitor eritroid (CFU-E), yang kemudian berdiferensiasi menjadi normoblas dan eritrosit. Hormon EPO pada dewasa dihasilkan utamanya di ginjal dan sebagian di liver dan otak, diinduksi oleh hipoksia, dan juga di uterus yang diinduksi sebagian besar oleh estradiol (Tabel 1). Sel fibroblast interstitial dan sel tubular proksimal ginjal menjadi sumber EPO. Sumsu tulang bukan satu-satunya target dari EPO, dikatakan juga ditemukan pada sel non eritroid seperti sel mielosit, limfosit dan megakariosit serta sel non hematopoietik seperti sel endotel, mesangial, miokardial, sel otot polos dan sel neuron.¹⁸⁻²⁰

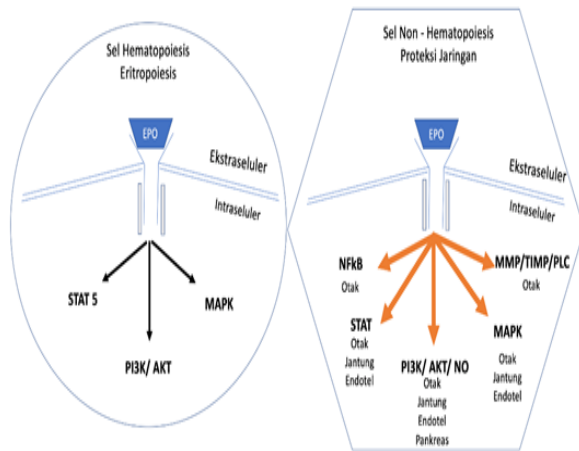
IV. Regulasi EPO/EPO-R di Otak

Pengeluaran EPO dan reseptornya secara endogen di otak dan liver diinduksi oleh hipoksia, ini juga akan meningkatkan kapasitas sel darah merah sebagai transport oksigen yang melibatkan proses eritropoiesis.¹⁹ HIF memegang peranan penting dalam regulasi pada sel yang hipoksia (Gambar 2). Subunit

HIF-1 α mengontrol gen EPO dan gen lain yang diregulasi oleh oksigen. Sel yang hipoksia akan menunjukkan ekspresi dari HIF-1 α dalam waktu 30 menit sejak paparan. HIF-1 α adalah protein labil oksigen yang terstabilisasi secara cepat saat keadaan hipoksia.¹⁶ Model yang diusulkan untuk menjelaskan mekanisme konsentrasi oksigen sel menginduksi peningkatan level HIF-1 α . Suatu penelitian menunjukkan bahwa penurunan kadar O₂ mendorong pengeluaran HIF-1 α , sehingga keadaan deoksigenasi akan mengarah pada ekspresi gen EPO.²⁰ Sel-sel pada mamalia dibentuk dengan sistem adaptasi terhadap kondisi hipoksia moderat bahkan berat. Sebagai contoh, kehilangan oksigen dapat mengaktifasi HIF-1 α , yang berfungsi sebagai regulator transkripsi terhadap respons adaptif hipoksia. HIF-1 α juga mendorong proses transkripsi gen yang membantu sel beradaptasi dengan hipoksia, termasuk VEGF dan EPO, beberapa enzim glikolisis, transporter glukosa, regulator siklus sel, transferrin, heme oksigenase-1 dan nitrit oksida sintase, yang dari gen-gen tersebut, VEGF dan EPO dapat secara langsung memberikan perlindungan terhadap neuron dari gangguan iskemik.^{13,16} Gambar 4 menunjukkan dua jalur hidroksilasi yang mengatur aktivitas HIF-1 α sebagai respons terhadap kadar oksigen jaringan. Pada keadaan hipoksia, *enzim prolyl hydroxylase domain* (PHD) dan *factor inhibiting HIF* (FIH) tidak aktif, sehingga tidak terjadi hidroksilase (reaksi pemisah) menyebabkan HIF-1 α stabil dan aktifnya *C-terminal transactivation domain* (CTAD), sehingga terbentuk DNA binding heterodimer yang menghasilkan HIF-beta dan ko-aktivator p300.^{15,16} Protein HIF-1 α terakumulasi selama hipoksia, namun kemudian segera tergradasi

Tabel 1. Tempat Produksi, Fungsi dan Regulasi EPO²⁰

| Tempat Produksi | Fungsi | Faktor yang Mempengaruhi Produksi | |
|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| | | Hipoksia | Estradiol |
| Ginjal (dewasa) | Eritropoietik | +++++ | |
| Liver (fetus) | Eritropoietik | +++++ | |
| Otak (fetus/dewasa) | Perkembangan neuronal, neurotropik | +++++ | |
| Uterus (dewasa) | Angiogenesis | + | +++++ |

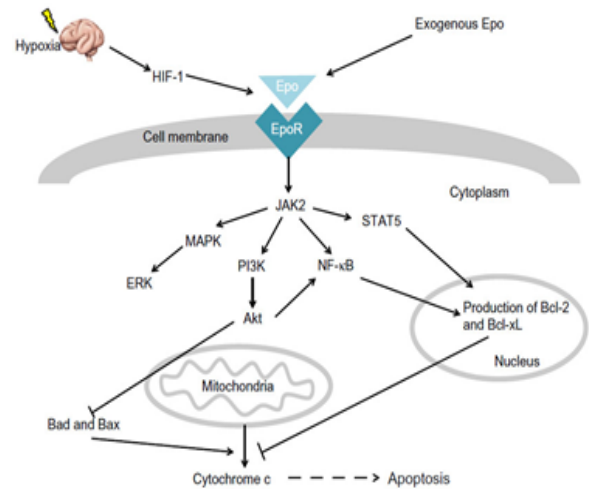


Gambar 2. Jalur EPO pada hematopoiesis dan non hematopoiesis.¹⁷

oleh sistem proteasom setelah reoksigenasi atau kondisi normoksia. HIF-1 α juga sebagai regulator utama homeostasis oksigen, yang dibutuhkan sel untuk bertahan secara fundamental.^{13,14}

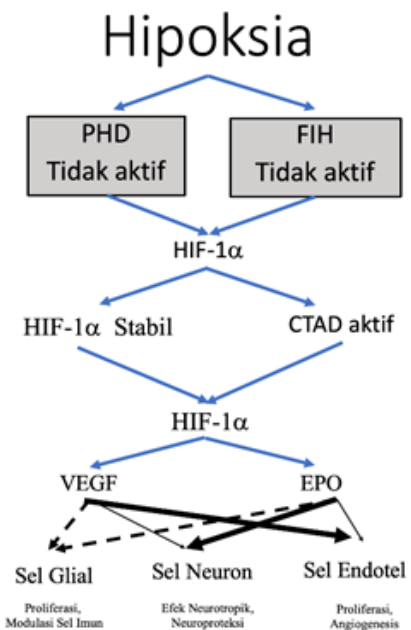
Hipoksia jaringan dan iskemik serebral mengaktifasi HIF-1 α , yang kemudian mengaktifasi transkripsi gen EPO dan VEGF. Target utama dari EPO dengan panah tebal yaitu neuron (Gambar 4), sementara VEGF mencegah apoptosis dan induksi proliferasi sel endotel sehingga terjadi angiogenesis dan perbaikan oksigenisasi jaringan. EPO juga berkontribusi untuk proliferasi sel endotel, dan VEGF juga memiliki efek neuroproteksi secara langsung (panah tipis). Reseptor EPO dan VEGF juga dihasilkan pada sel mikroglia dan astrosit, yang targetnya adalah sel glia, namun efek terhadap ketahanan sel neuron masih belum jelas.^{14,15}

Eritropoietin merupakan komponen penting dalam prakondisi iskemik dan toleransi diaktivasi oleh HIF-1 α melalui jalur Janus kinase-2 (JAK2), Fosfoinositida-3 kinase, jalur Akt, jalur extracellular signal-regulated kinase (ERK) dan jalur *signal transducer & activators of transcription* (STAT), *Rasmitogen activated protein kinase* (MAPK) dan *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), sel progenitor eritroid menyebabkan peningkatan protein anti apoptosis seperti Bcl-xl (Gambar 2).¹⁰ EPO dianggap dapat menghentikan sinyal untuk kematian sel sehingga mengurangi volume infark. EPO dan EPO-R dihasilkan secara luas di otak mamalia. Pada otak primata EPO dan reseptornya dideteksi pada

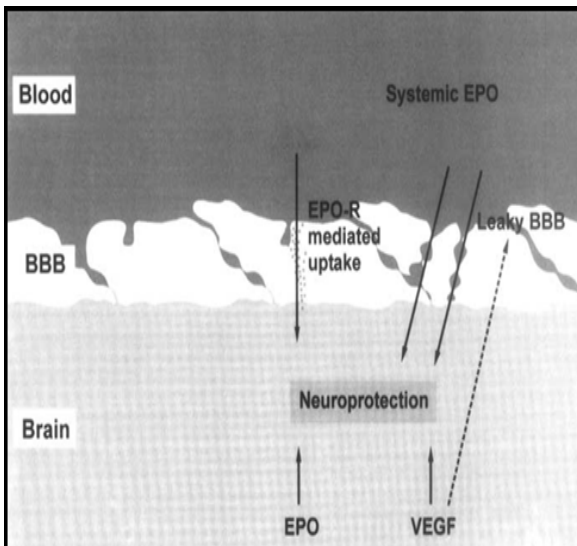


Gambar 3. Efek hipoksia terhadap pengeluaran EPO.¹⁶

korteks, hipokampus dan amigdala, serebelum, hipotalamus, nukleus kaudatus. Kultur saraf manusia menunjukkan neuron, astrosit dan mikroglia mengeluarkan mRNA EPO-R.^{15,17} Sel spesifik akan menghasilkan EPO dengan masing-masing waktunya, sel endotel menghasilkan EPO pada hari ke 1, sedangkan mikroglia/monosit pada hari ke 3. Sebagai tambahan terdapat reaktivitas immunologi yang kuat dari EPO-R berhubungan dengan sel endotel vaskuler otak. Penemuan ini mengimplikasi spektrum luas

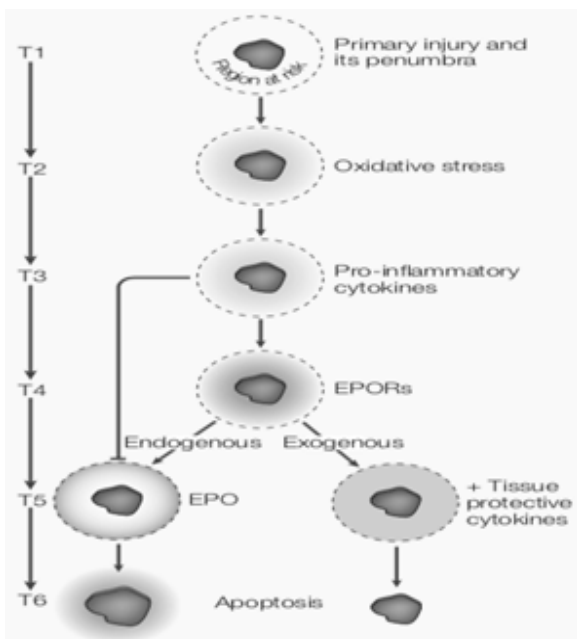


Gambar 4. Regulasi HIF-1 α sebagai respons terhadap kadar oksigen seluler.¹⁷



Gambar 5. Skema EPO Sistemik melewati Sawar Darah Otak Masuk dalam Otak.¹⁹

dari potensi EPO di otak.^{17,19} Proses fisiologi bagaimana EPO dapat melewati sawar darah otak belum secara penuh dipahami, namun Brines dkk pada penelitiannya menemukan adanya reseptor spesifik yang memediasi translokasi EPO ke otak. Data yang ada menunjukkan terdapat *cross talk* antara sistem EPO di otak dan perifer, sehingga memungkinkan EPO perifer masuk ke otak untuk



Gambar 6. Evolusi injuri jaringan dan modulasi dengan endogen EPO maupun eksogen EPO/ sitokin proteksi.¹⁵

memberikan perlindungan terhadap jaringan otak. Gambar 5 menunjukkan EPO sistemik melewati sawar darah otak melalui reseptor transport transeluler, penyebab bocornya sawar ini adalah VEGF bekerja sebagai faktor penjaga neuron.^{14,17} Setelah kerusakan jaringan primer (seperti infark vaskuler) terjadi, akan terbentuk penumbra (Gambar 6) di sekitar jaringan nekrosis seiring menurunnya kadar oksigen dibawah titik kritis (T1). Sel di sekitar inti membentuk daerah stress oksidatif dan nitrosatif akibat metabolisme tanpa oksigen yang cukup, berisiko terjadi apoptosis dan penumbra (T2). Sel-sel dalam penumbra dan sel-sel imun akan diinduksi oleh produk nekrosis sehingga terjadi keadaan proinflamasi dengan dihasilkan sitokin. Sitokin ini kemudian menginduksi EPO-R di dalam penumbra dengan aktivitas tertinggi pada pusat lesi (T3) dan ekspresi EPO-R tertinggi (T4).¹⁹ Keadaan hipoksia pada penumbra juga menginduksi diproduksinya HIF pada beberapa tipe sel seperti astrosit yang menginisiasi peningkatan produksi EPO, walaupun keadaan pro inflamasi ini dapat secara langsung menghambat eritropoietin sehingga berkurangnya penumbra (T5). EPO eksogen yang ditambahkan ataupun dari EPO jaringan lain yang masuk ke daerah injuri dapat mensubstitusi fungsi EPO endogen dan melindungi dari apoptosis sehingga mengurangi kehilangan jaringan (T6).^{16,17}

V. Regulasi Pengeluaran EPO

Hipoksia merupakan stimulus yang paling fundamental untuk mendorong produksi EPO, hal ini jelas berhubungan dengan dengan peningkatan mRNA EPO di sel ginjal pada saat hipoksia.¹⁹ Pada dekade terakhir EPO diterima sebagai neuroproteksi dan neuroregeneratif pada jejas di sistem saraf pusat seperti oklusi arteri serebri media, perdarahan subaraknoid, iskemik fokal, trauma kepala.^{18,19} Eritropoietin dalam darah dapat menurun pada pasien dengan anemia kronik gangguan ginjal, kelainan fungsi hepar, usia tua, demensia dan dapat meningkat pada keadaan hipoglikemia, trauma kepala atau pembedahan dalam 3 bulan, penyakit kelainan darah, keganasan, atrial fibrilasi, kegagalan jantung kongestif.¹⁷

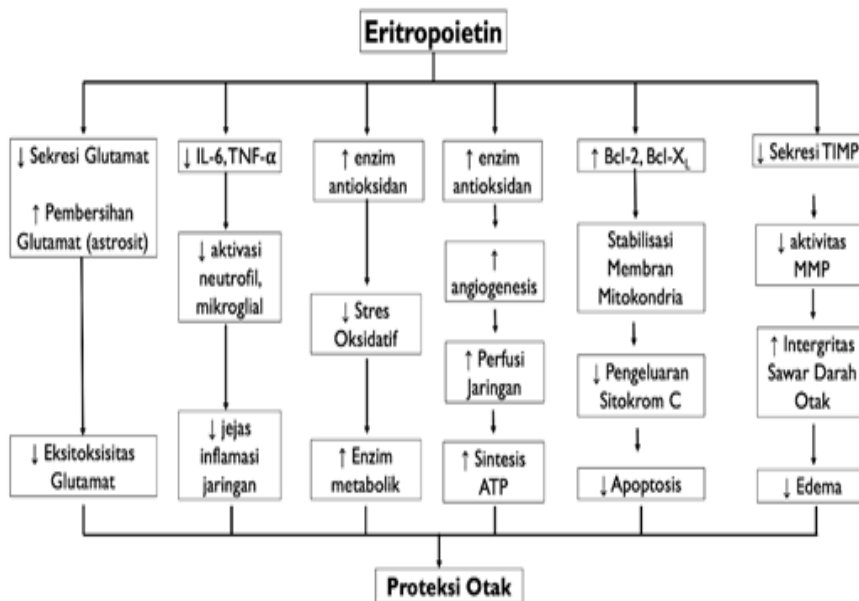
VI. Peran EPO pada Stroke Iskemik

Satu dekade terakhir banyak penelitian yang menunjukkan manfaat dan efek proteksi EPO dan derivatnya pada hewan coba. Dalam keadaan fisiologi EPO tidak dapat memasuki sawar darah otak, namun pada saat stroke iskemik akut terjadi perubahan permeabilitas sawar darah otak.²⁰ EPO memberikan efek seluler dengan menempel pada reseptor EPO yang dihasilkan oleh sel progenitor eritroid, juga pada jaringan saraf. Sebuah laporan menyebutkan reseptor EPO tidak hanya ditemukan di jaringan saraf, namun juga di oligodendrosit dan sel endotel sawar darah otak.^{17,20} EPO dikatakan mengatur pembentukan, diferensiasi dan migrasi sel progenitor pada hewan pengerat. Pada hewan coba tikus, penekanan pengeluaran EPO dan reseptor EPO menyebabkan penurunan proliferasi sel pada zona subventrikuler sebagai penyuplai utama sel progenitor yang dibutuhkan untuk neurogenesis dan neurorestorasi.¹⁷ Peran EPO sebagai neuroprotektan melalui antagonis glutamat, peningkatan pengeluaran enzim antioksidan, pengurangan nitrit oksida, normalisasi aliran darah otak, inhibisi pengeluaran neurotransmitter, angiogenesis, induksi neuroglobin (Gambar 7).⁵ Eritropoietin (EPO) dapat mendorong fagositosis

sel polimorfonuklear (PMN) dan mengurangi aktivasi makrofag sehingga memodulasi proses inflamasi. Eritropoietin (EPO) juga penting untuk proses hemodinamik dan vasoaktif. Kemampuan EPO untuk menstimulasi mitosis sel endotel sebagai hal penting pendorong neovaskularisasi.^{5,19}

Peran EPO sebagai Antiapoptosis

EPO menekan proses apoptosis pada hewan coba dengan iskemik otak, melalui penekanan aktivasi caspase pada endotel serebrovaskular. Keseimbangan antara faktor pendorong dan penahan apoptosis seperti protein Bcl sebagai faktor mayor yang menentukan sel bertahan atau apoptosis. EPO meningkatkan jumlah mRNA Bcl-XI dan menurunkan mRNA Bax pada neuron yang mengalami hipoksia di hipokampus sehingga EPO meningkatkan pengeluaran dan sintesis Bcl seperti Bcl-XI dan Bcl-2, dan menurunkan protein pro apoptosis Bax, Bak, dan Bid.⁵ Bax, Bak dan bid merupakan bentuk saluran yang dapat meningkatkan permeabilitas membran mitokondria dan pengeluaran sitokrom C, sedangkan Bcl-XI dan Bcl-2 mencegah pembentukan saluran tersebut. EPO juga menekan degradasi protein claudin dan occludin yang menjaga *tight junction* sawar darah otak. EPO



Gambar 7. Mekanisme Eritropoietin memproteksi Otak⁵

juga dikatakan dapat menekan metalloproteinase (MMP-2, 9), sehingga integritas sawar darah otak terjaga.²⁰

EPO mengaktivasi Mekanisme Neuroproteksi

EPO mengaktivasi jalur sitoproteksi sel neuron terjadi ketika EPO menempel pada reseptor EPO, yang kemudian mendorong terjadinya homodimerisasi dan autofosforilasi yang diikuti aktifnya berbagai jalur kinase termasuk phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K).²⁰ Pada hewan pengerat, penelitian dengan iskemik otak yang diinduksi oklusi pada arteri karotis bilateral, EPO mencegah pengeluaran glutamat yang dimediasi reseptor NMDA hal ini juga yang mencegah terjadinya apoptosis. EPO juga menekan influx kalsium ke dalam sel sehingga aktivasi glutamat juga dapat dicegah. Hal ini dibuktikan pada tikus percobaan, pemberian eritropoietin akan menekan pengeluaran glutamat yang diinduksi oleh hipoksia, eksitoksisitas glutamat yang dimediasi reseptor NMDA dan kematian sel. Pada kultur sel astrosit, EPO menekan pengeluaran glutamat yang diinduksi kalsium intraseluler, sehingga menurunkan insersi aquaporin-4 sebagai saluran air sehingga mengurangi masuknya air ke dalam sel dan menekan edema selular.¹⁷

Pada kultur stem sel neural, glutamat terbukti menekan antioksidan endogen seperti glutathion dan menyebabkan neurotoksisitas, EPO terbukti menjaga glutathion dan mencegah neurotoksisitas. EPO juga dikatakan dapat mengaktifkan pembersihan glutamat oleh astrosit, ini diperkuat dengan penelitian pemberian eritropoietin dapat meningkatkan ambilan glutamat oleh sel astroglia sampai 60%, melalui pengaktifan glutamine synthase yaitu enzim yang mengkonversi glutamat menjadi bentuk tidak aktif.¹⁷

Jalur PI3K-Akt: EPO menekan ketamin yang menginduksi apoptosis pada kultur sel neuron hewan pengerat melalui aktivasi jalur PI3K dan Akt., fosforilasi Akt menyebabkan tidak aktifnya faktor yang menginduksi caspase 3. Hal ini dibuktikan pada hewan coba tikus yang diberikan perlakuan oklusi MCA 30 atau 90 menit dengan sebelumnya diberikan EPO, ditemukan mengalami penurunan jejas di sel otaknya.⁵

Jalur STAT5: STAT 5 terbukti sebagai mediator EPO untuk menginduksi neuroproteksi pada hewan coba dengan iskemik serebri global. Fosforilasi STAT5 akan meningkatkan pengeluaran STAT5 menginduksi gen antiapoptosis seperti Bcl-Xl yang mencegah kematian sel.⁵

Jalur ERK 1/2: ERK 1/2 merupakan jalur kinase lainnya yang diinduksi EPO untuk serebroprotektif, fosforilasi ERK1/2 kemudian akan memfosforilasi protein proapoptosis Bad dan Caspase 9, sehingga aktivitas proapoptosis pun akan ditekan. Pada hewan pengerat dengan oklusi MCA, pemberian EPO akan mengaktifkan ERK dan meningkatkan VEGF.¹⁹

Jalur NFkB: Faktor transkripsi NFkB dapat berkontribusi terhadap efek antiapoptosis dari EPO. Pada media kultur sel neuron penambahan EPO dapat menginduksi translokasi NFkB di nukleus dan mencegah apoptosis neuronal. JAK2 akan memfosforilasi IKB (Inhibitory NFkB's subunit) yang menyebabkan dihasilkannya faktor transkripsi dan menyebabkan translokasi gen di nukleus, dan menghasilkan gen neuroproteksi.¹⁷

VII. Simpulan

Eritropoietin (EPO) merupakan peptida yang juga memiliki efek non-hematopoiesis yaitu berperan mendorong neuroproteksi. Eritropoietin (EPO) dikeluarkan dalam hitungan menit dari proses iskemik dan mencapai puncak dalam 24 jam dari awitan stroke iskemik. Efek neuroproteksi dari EPO yaitu sebagai anti apoptosis, anti oksidan, anti inflamasi, anti eksitoksisitas, neurogenesis, angiogenesis dan neurotropik. Dengan kata lain bahwa EPO dapat mengurangi derajat keparahan akibat oklusi pembuluh darah otak.

Daftar Pustaka

1. Mestre H, Minian YC, Fainsod DZ, Ibara A. Pharmacological treatment of acute ischemic stroke. *Intech Open Science*. 2013, 581–614.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. Kementerian Kesehatan. Jakarta 2018, 53.
3. Mahulae JX, Ilyas J. Determinan variasi

- klaim penyakit stroke peserta jaminan kesehatan nasional rumah sakit x sumatera utara. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*. Volume 2 Nomor 2. 2017, 76–81.
4. Wappler EA, Felszeghy K, Varshney M, Mehra RD, Nyakas Csaba N, dkk. Brain plasticity following ischemia. *Rijeka*, 2012, 89–114.
 5. Fann DYW, Lee SY, Manzanero S, Chunduri P, Sobey CG, Arumugam T V. Pathogenesis of acute stroke and the role of inflammasomes. *Ageing Res Rev* 2013;12(4):941–66.
 6. Subirós N, García D, Coro-antich RM. Erythropoietin : still on the neuroprotection road. *Nat Rev Neurosci*.2012;161–73.
 7. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Neurological diseases: mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(5):399–414.
 8. Simats A, García-Berrocoso T, Montaner J. Neuroinflammatory biomarkers: from stroke diagnosis and prognosis to therapy. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2016;1862(3):411–24.
 9. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2014;115(C):157–88.
 10. Liu XQ, Sheng R, Qin ZH. The neuroprotective mechanism of brain ischemic preconditioning. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30(8):1071–80.
 11. Aberg ND, Stanne TM, Jood K, Schioler L, Bloomstrand C, Andreasson U, et al. Serum erythropoietin and outcome after ischemic stroke: a prospective study. *British Medical Journal*; 2015. 1–9
 12. Digicaylioglu M. Erythropoietin in stroke: quo vadis. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(6):937–49.
 13. Sucharew H, Khoury J, Moomaw CJ, Alwell K, Kissela BM, Belagaje S, et al. Profiles of the National Institutes of Health Stroke Scale Items as a Predictor of Patient Outcome. *Stroke*. 2013;44:2182–7.
 14. Carbonell T, Rama R. Iron, oxidative stress and early neurological deterioration in ischemic stroke. *Curr Med Chem*. 2007;14(8):857–74.
 15. Merali Z, Huang K, Mikulis D, Silver F, Kassner A. Evolution of blood-brain-barrier permeability after acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017;12(2):1–11.
 16. Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci*. 2003;26(5):248–54.
 17. Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutierrez R, Matamala J, Carrasco R, Miranda-Merchak A, dkk. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2013;12(5):698–714.
 18. Mohammed MA, Almuitari A, Chen G, Yuexian Xu, Yanzhong C, Honglian S. Factors controlling permeability of the blood brain barrier. *Cellular and Molecular Sciences*. Springer 2015. 57–77.
 19. Gu G, Li Y, Peng Z, Xu J, Kang Z, dkk. Mechanism of ischemic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning involves up regulation of hypoxia inducible factor 1 alpha and eritropoietin in rats. *Journal Application Physiology*. 2008; 104: 1185–91.
 20. Fornage M, Chiang YA, Omeara ES, Psaty BM, Reiner AP, Siscovick DS, dkk. Biomarkers of inflammation and MRI-defined small vessel disease of the brain: The cardiovascular health study. *Stroke*. 2008;39(7):1952–9.