

# NEUROPLASTISITAS\_PADA\_STR OKE\_\_TURNITIN\_ULANG\_KESIM PULAN.docx

*by*

---

**Submission date:** 01-Mar-2022 01:56PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1773688122

**File name:** NEUROPLASTISITAS\_PADA\_STROKE\_\_TURNITIN\_ULANG\_KESIMPULAN.docx (965.89K)

**Word count:** 4907

**Character count:** 32333



# SERTIFIKAT

Diberikan kepada



**Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS**

sebagai

**PEMBICARA**

pada kegiatan webinar PERDOSSI

## “NUTRISI PADA STROKE”

Sabtu, 22 Januari 2022

**NO SKP IDI: 005/IDI-WL/SS/II/2022/CPD**

PESERTA 3 SKP | PEMBICARA 8 SKP | MODERATOR 2 SKP | PANITIA 1 SKP

dr. Ummu Atiah, Sp.S(K)

**Ketua PERDOSSI Makassar**

dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA

**Sekretaris PERDOSSI Makassar**

# NEUROPLASTISITAS PADA STROKE\*

Andi Kurnia Bintang

## I. Pendahuluan

Stroke merupakan penyebab kecacatan pertama dan kematian ketiga setelah penyakit jantung dan keganasan. (Rosamond et al, 2007) Angka kejadian stroke iskemik berkisar 80-85% dari kasus stroke dan 15-20% diantaranya akibat perdarahan intraserebral, perdarahan subaraknoid dan oleh karena sinus trombotik. (Soertidewi L, 2011) Penderita stroke yang bertahan hidup dengan kecacatan merupakan beban ekonomi bagi keluarga dan sistem asuransi kesehatan. Biaya pengobatan dan rehabilitasi pasca stroke mencapai US\$ 140.000/ pasien atau sekitar 1,4 miliar rupiah/pasien. (Stephenson, 1998). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan 2013, prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 7,0 per 1000 dan yang terdiagnosis tenaga kesehatan atau gejala sebesar 12,1 per 1000. Jadi, sebanyak 57,9 persen penyakit stroke telah terdiagnosis oleh tenaga kesehatan. Prevalensi stroke berdasarkan gejala tertinggi terdapat di Sulawesi Selatan (17,9%), DI Yogyakarta (16,9%), Sulawesi Tengah (16,6%), diikuti Jawa Timur sebesar 16 per 1000. (Kemenkes, 2013) Sedangkan di Hongkong stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan tertinggi. Berdasarkan *Hospital Authority Statistical Report* tahun 2010, hampir 25000 penderita stroke terdapat di Hongkong *Health Care System*. (Pan LY, 2014)

Stroke iskemik maupun stroke hemoragik dapat menyebabkan kecacatan jangka panjang. Kecacatan jangka panjang adalah penyebab tersering akibat komplikasi dari stroke. Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengembangkan terapi yang efektif untuk mencegah kecacatan, namun berbagai faktor menyebabkan kecacatan tidak dapat dihindari, stroke masih menjadi penyebab kecacatan utama dan masalah kesehatan di dunia. Dibutuhkan pendekatan terapi secara berkelanjutan pada semua fase stroke untuk mencegah atau meminimalkan kecacatan akibat stroke. (Blesneag, 2015) Penemuan *neuroscience* terbaru mendapatkan fakta bahwa proses neuroregenerasi dan neuroplastisitas susunan saraf pusat manusia terus berlangsung sepanjang kehidupan.

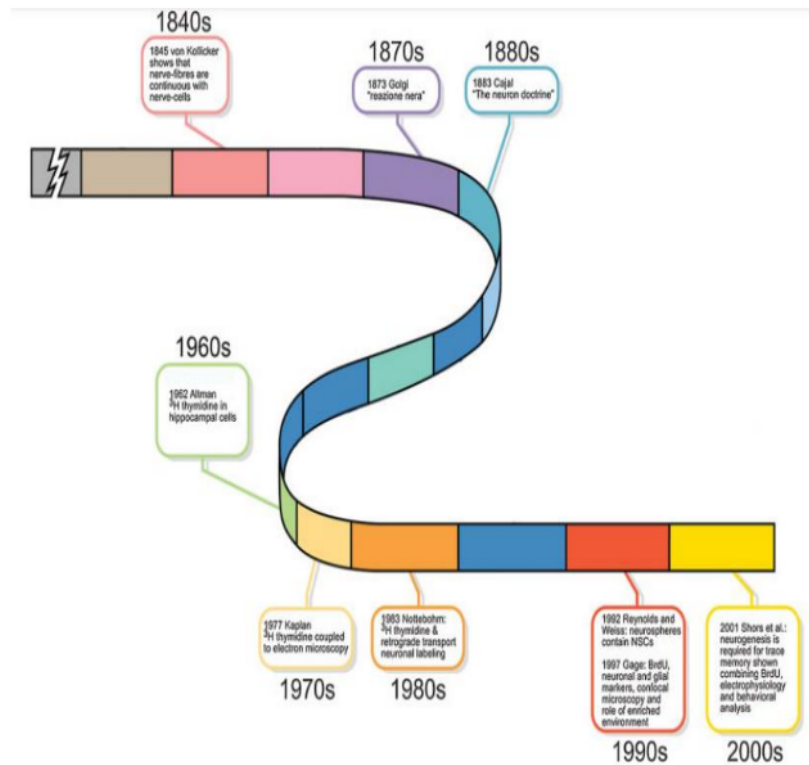
---

\* Makalah dipresentasikan dalam rangka acara Serial Webinar Neurorestorasi; yang diselenggarakan oleh PERDOSSI Cabang Makassar, Sabtu 22 Januari 2022.

<sup>6</sup> Cedera otak, seperti stroke, akan direspons dengan membentuk neuron baru (neurogenesis), vaskularisasi baru (angiogenesis), dan pembentukan hubungan antarneuron baru (sinaptogenesis).<sup>5</sup> (Jin K et al, 2013) Perbaikan motorik setelah stroke berkaitan dengan plastisitas, termasuk berkembangnya interkoneksi neuronal baru, mendapatkan fungsi yang baru, dan kompensasi dari kerusakan yang ada.

## II. Sejarah Perkembangan Neurogenesis

<sup>1</sup> Pada abad kesembilan belas, seorang professor dibidang neuroanatomi asal dari Spanyol bernama Santiago Ramon y Cajal, mengemukakan teori Dogma central yang menyatakan bahwa sistem saraf pusat manusia dewasa adalah sesuatu yang permanen, berakhir, dan tidak dapat diubah. Neuron yang mengalami kematian, tidak dapat beregenerasi. (Marler, 1995) Sebelumnya, Allen (1912) telah menunjukkan bahwa tikus dewasa terdapat sel mitosis pada area *subventricular zone* (SVZ), akan tetapi hal ini tidak mendapat perhatian. Kemudian Joseph Altman pada tahun 1962 menunjukkan kemampuan proliferasi di hipokampus oleh marker penggabungan timidin. Namun, laporan ini diabaikan oleh ilmuwan kontemporer dan dogma sentral tetap berlaku. Pada tahun 1970, Jacobson melalui textbook “Developmental Neurobiology” menyatakan bahwa tidak ada temuan menyakinkan dari pembentukan neuron pada otak mamalia dewasa. Kemudian Michael S. Kaplan tahun 1977 memasang penandaan sel yang membelah dengan timidin [3H] dengan mikroskop elektron. (Gambar 1) Fernando Nottebohm (1983) menggunakan autoradiografi timidin [3H] dan pelabelan neuron dengan transpor retrograde untuk menunjukkan bahwa neuron baru lahir di otak *canary* dewasa. Brent A. Reynolds dan Samuel Weiss menggunakan kultur sel dalam kombinasi dengan faktor pertumbuhan menunjukkan bahwa neurosfer dapat dibentuk dari otak orang dewasa dan mengandung *neural stem cells* pada tahun 1992. Kemudian tahun 1997, Fred Gage dan kolaborator menggunakan BrdU, pengganti thymidine, penanda neuronal dan glial, confocal mikroskop menunjukkan bahwa saraf baru terbentuk di otak orang dewasa. Tracey J. Shors, Elisabeth Gould dan rekan kerja (2001) menunjukkan bahwa neuron baru lahir (BrdU-positif) yang memasuki hipokampus terintegrasi ke dalam sirkuit lokal (elektrofisiologi) dan diperlukan untuk pembentukan setidaknya memori di tikus. (Colucci-D’Amato, 2008; Munnik W.A., 2011)



**Gambar 1.** Perkembangan dalam neurogenesis dan penemuan *neural stem cells*. Garis waktu digambarkan pada pita menunjukkan perkembangan dalam penelitian neurogenesis. (Colucci-D'Amato, 2008)

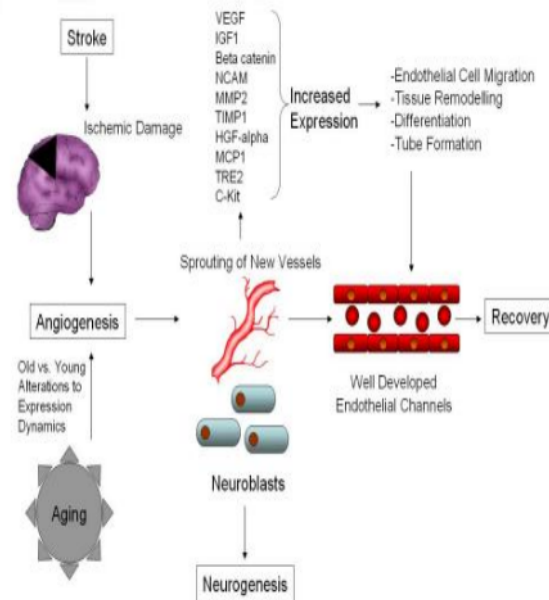
### III. Proses Perbaikan Neuron Pasca Cedera

Pada kasus pasien dengan stroke iskemik, meskipun pemulihan tergantung pada lokasi dan luas kerusakan, perbaikan neuron dapat dipercepat jika perawatan diberikan selama 3 bulan awal setelah stroke dan terhenti setelah 1 tahun. (Murphy et al, 2009) Terdapat tiga proses yang mendasari perbaikan neuron, yaitu angiogenesis, neurogenesis, dan plastisitas sinaptik. (Font et al, 2010)

#### A. Angiogenesis

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru yang tumbuh dari sel endotel pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Sel endotel selama proses pertumbuhan akan menurunkan membran dasar yang mendasari, bermigrasi ke jaringan sekitar, terjadi proliferasi, dan membentuk lumen pembuluh darah yang saling berkoneksi dan terjadi aliran darah. Angiogenesis bertujuan untuk meningkatkan sirkulasi kolateral dan

memungkinkan terjadinya angiogenesis. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan salah satu faktor angiogenik yang berperan dalam regulator spesifik dari pertumbuhan dan diferensiasi sel endotel. (Marti et al, 2000)

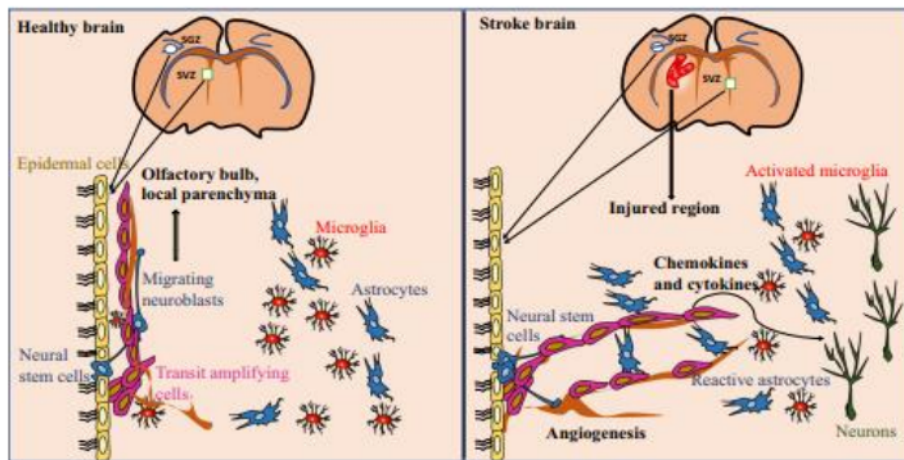


**Gambar 2.** Mekanisme molekuler dan peran angiogenesis setelah stroke. Stroke menyebabkan kerusakan iskemik pada otak dan mengaktifkan mekanisme angiogenik sebagai respons. Tingkat respons dimodulasi oleh perubahan pada respons neuron dan vaskular. Faktor pertumbuhan, remodeling jaringan, dan protein inflamasi dilepaskan, yang menyebabkan pembentukan endotel baru yang berkembang dengan baik dan membantu pemulihan. (Petcu et al, 2010)

## B. Neurogenesis

Neurogenesis, atau kelahiran neuron baru, diinduksi sebagai respons terhadap iskemia di daerah infark dan sekitarnya. *Neural stem cell* yang berasal dari zona sub-ventrikular (SVZ) dan zona subgranular (SGZ) dari girus dentatus dianggap memunculkan neuron baru ini. Proses neurogenesis secara umum dapat dikategorikan menjadi tiga tahap, yaitu (1) proliferasi *neural stem cell*, (2) migrasi neuroblas dan neuron imatur, dan (3) diferensiasi menjadi neuron matur dan neurit, yang akhirnya mengarah pada sinaptogenesis dan stabilisasi sinapsis. Ada sejumlah molekul yang mempengaruhi satu atau lebih tahapan ini, dan mereka berbeda antara neurogenesis embrionik dan neurogenesis dewasa. (Rahman et al, 2020)

8 **Stem cell** merupakan sel yang belum berdiferensiasi (*undifferentiated*) yang menjadi awal mula pertumbuhan sel lain yang menyusun keseluruhan tubuh organisme. Sel ini bersifat multipoten/pluripoten dan mampu memperbanyak diri (*self-renewal*). **Neuronal stem cell** berperan dalam diferensiasi menjadi lebih dari satu sel yang menghasilkan neuron astrosit dan oligodendrosit pada susunan saraf. Sel neuron progenitor dan *stem cell* telah diisolasi dan dikultur *in vitro* baik dari area neurogenik maupun non-neurogenik dengan adanya faktor tropik. Faktor mitogenik terhadap neuron progenitor dan *stem cells in vitro* terdiri dari *Epidermal growth factors*, *basic fibroblast growth factors*, dan juga terdapat faktor lain seperti *glycosylate* dari *protease inhibitor cystatin C* (CC) yang dibutuhkan untuk proliferasi *self-renewing, multipotent neural stem cells* dari sel tunggal *in vitro*. (Taupin, 2008; Halim D. et al, 2010)



**Gambar 3.** Skema menampilkan neurogenesis dewasa pada hewan pengerat. Kiri (Otak yang sehat): *Neural stem cells* berkembang dari SVZ dan SGZ membentuk neuroblas yang bermigrasi ke bulbus olfaktorius dan parenkim lokal. Kanan (Otak yang terkena stroke): Terjadi kehilangan neuron striatal dan kortikal yang nyata, sehingga meningkatkan proliferasi progenitor. Neuroblas yang terbentuk sebelum dan sesudah stroke bermigrasi ke tempat cedera, dipengaruhi oleh kemokin dan sitokin yang disekresikan oleh mikroglia yang menetap dan teraktivasi, astrosit reaktif, dll. Neuroblas kemudian berdiferensiasi menjadi neuron baru lahir ditambah dengan angiogenesis di tempat cedera, sehingga menjadi neuron dewasa. (Rahman et al, 2020)

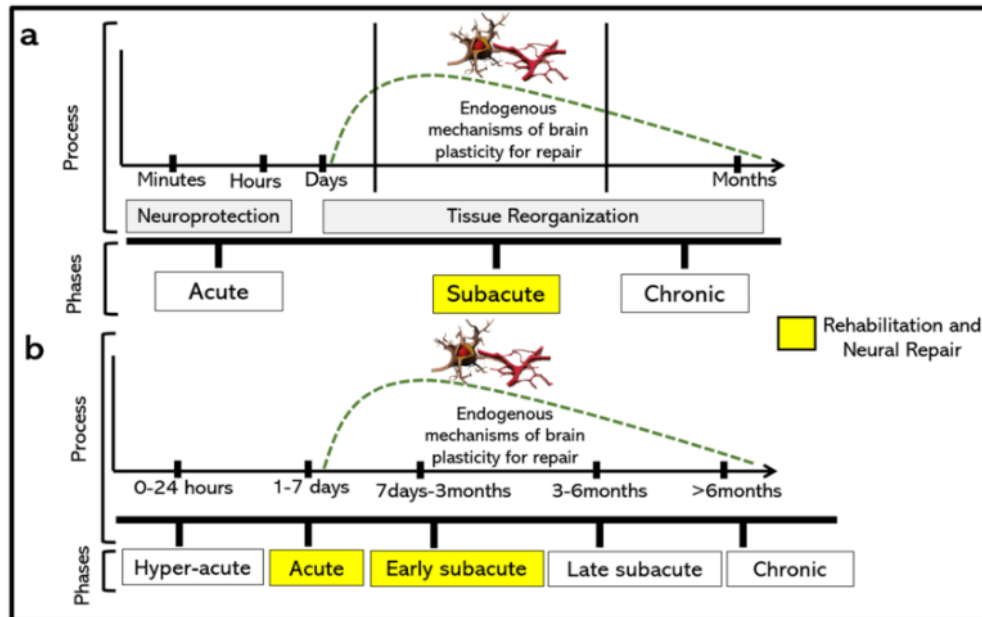
### C. **Plastisitas Otak**

Plastisitas otak didefinisikan sebagai kemampuan otak untuk mengatur kembali fungsi dan strukturnya sebagai respons terhadap situasi baru atau perubahan yang terjadi termasuk cedera. Setelah stroke, proses plastisitas dimulai dalam upaya untuk mengkompensasi lesi dan efek jarak jauhnya. Beberapa serabut yang masih sehat atau aksonnya tidak rusak, pada ujungnya terjadi *sprouting* dan mengadakan hubungan dengan sel saraf yang tidak rusak, membentuk jalur saraf baru. Perubahan aktivitas saraf dan konektivitas dalam hal fungsi dan struktur dapat dideteksi di daerah perilesional dan bahkan di hemisfer kontralateral telah dianggap berperan dalam mekanisme yang mendasari pemulihan spontan setelah stroke. (Ward, 2005; Fan Su et al, 2020)

### D. **Tahap-tahap Plastisitas**

Reorganisasi dan plastisitas neuron akibat stroke dimulai pada tahap yang sangat awal, berlanjut selama beberapa minggu, dan melibatkan daerah otak yang jauh dari tempat yang terkena. Studi pencitraan (PET, EEG dan fMRI) telah mengungkapkan perubahan luas dalam pola aktivasi otak selama gerakan sederhana tangan yang terganggu akibat stroke dimana perubahan ini membaik selama jangka waktu tertentu yang konsisten dengan reorganisasi bertahap dari sistem sensorimotor. (Hara, 2015)

1. Reaksi akut terhadap cedera dan terjadi pada jam-jam awal ketika yang melibatkan perubahan aliran darah, edema, metabolisme, dan peradangan.
2. Perbaikan dimulai pada hari-hari pertama pasca stroke dan berlangsung selama beberapa minggu. Selama tahap ini, pemulihan spontan terlihat dan peristiwa terkait perbaikan endogen mencapai tingkat puncaknya.
3. Tahap ketiga dimulai berminggu-minggu hingga berbulan-bulan setelah stroke ketika pemulihan spontan telah mencapai *plateau* dan merupakan fase kronis yang stabil tetapi masih dapat dimodifikasi.



**Gambar 4.** a) definisi *critical timepoint* pasca stroke terkait dengan pemulihan yang diketahui sebelumnya, b) definisi *critical timepoint* pasca stroke terkait dengan pemulihan yang diketahui saat ini. Minggu pertama sampai bulan pertama setelah stroke (yaitu, fase akut dan subakut) merupakan waktu kritis untuk plastisitas neuron (mekanisme endogen plastisitas otak untuk perbaikan). Warna kuning menunjukkan tahapan di mana teknik rehabilitasi dapat dilakukan. (Noguera et al, 2020)

## E. Mekanisme Plastisitas

### 1) Regenerasi Neuronal / Collateral Sprouting

#### a. Plastisitas sinaptik

Plastisitas sinaptik adalah kemampuan untuk membuat perubahan yang bergantung pada pengalaman dalam kekuatan koneksi neuron. Konsep *long term potentiation* (LTP) mendasari konsep tersebut. Konsep ini pertama kali ditemukan pada tahun 1973 oleh Bliss dan Lomo saat mempelajari hippocampus kelinci dengan stimulasi berulang dari serabut prasinaps yang menghasilkan respons yang tinggi dari sel granula neuron pascasinaps. Karena potensi pascasinaps berlanjut untuk waktu yang jauh lebih lama dari yang diharapkan, maka disebut *long term potentiation* (LTP). Ketika neuron prasinaps

merangsang neuron pascasinaps, neuron pascasinaps merespons dengan menambahkan lebih banyak reseptor neurotransmitter, yang menurunkan ambang batas yang diperlukan untuk dirangsang oleh neuron prasinaps. Hal ini meningkatkan sinapsis dari waktu ke waktu sesuai dengan teori Konorski dan Hebb. Plastisitas sinaptik dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu olahraga, lingkungan, tugas berulang, motivasi, neuromodulator (seperti dopamin), dan obat-obatan. Penuaan dan penyakit neurodegeneratif telah dikaitkan dengan penurunan neuromodulator dan dapat berkontribusi pada penurunan kemampuan plastisitas sinaptik. Teori plastisitas sinaptik juga telah berkembang dengan lebih banyak kompleksitas yang berkembang dari komunikasi sinaptik. (Puderbaugh, 2021)

*b. Adult Neurogenesis*

*Adult Neurogenesis* adalah konsep bahwa otak terus membuat neuron baru. Ada dua tempat yang diusulkan untuk neurogenesis dewasa pada manusia, satu di bulbus olfaktorius dan yang lainnya di hipokampus. Studi menggunakan biomarker spesifik yang terkait dengan perkembangan neuron telah digunakan untuk mendukung gagasan neurogenesis dewasa pada manusia. Biomarker ini rumit karena juga ditemukan di neuron yang belum matang, sel yang dapat ditemukan di otak manusia yang bukan sel baru lahir atau sel yang bermigrasi. Biomarker yang lebih spesifik kemungkinan besar perlu dikembangkan untuk mengidentifikasi neuron yang baru lahir dari neuron yang belum matang untuk menjelaskan perannya dalam plastisitas otak. (Puderbaugh, 2021)

*c. Functional Reorganization*

Terdapat tiga proses utama dalam reorganisasi, yaitu: (Hara, 2015)

1. Peningkatan aktivitas fungsional terjadi pada beberapa area korteks yang meliputi fungsi motorik, bahasa, atensi dan visual. Area hiperaktivitas kortikal yang luas muncul beberapa hari setelah stroke dan berkurang dalam beberapa bulan setelah stroke.
2. Pengurangan aktivasi lateralisasi mencerminkan peningkatan aktivitas di hemisfer kontralesi, yang mengurangi tingkat keseimbangan antar hemisfer seperti yang ditunjukkan dalam banyak studi stroke. Peningkatan rangsangan kortikal dan penurunan lateralisasi berhubungan dengan pemulihan fungsional spontan. Keduanya bergantung pada waktu, meningkat pada minggu-minggu awal setelah stroke dan menurun selama beberapa bulan setelahnya. Penurunan yang lebih besar

pada pasien stroke dihubungkan dengan pemulihan fungsional yang lebih baik. Sedangkan, peningkatan aktivitas yang terus-menerus di kedua belahan otak terjadi pada pasien dengan hasil yang lebih buruk.

3. Reorganisasi somatotopik memperlihatkan bahwa daerah kortikal yang utuh, khususnya di daerah perinfark, menyusun kembali fungsi yang mereka miliki sebelum stroke dan mengambil alih fungsi yang telah terpengaruh atau hilang akibat iskemik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat terbesar reorganisasi somatotopik dikaitkan dengan cedera stroke yang sangat besar.

## **F. Marker Biologi pada Angiogenesis, Neurogenesis dan Neuroplastisitas**

### *1. Neurotrophic factor*

Neurotrophin adalah mediator utama kelangsungan hidup dan regenerasi neuron di seluruh SSP, membuat mereka menjadi perhatian khusus dalam penelitian neuroregeneratif. Keluarga neurotrophin terdiri dari beberapa GF utama, termasuk NGF, BDNF, dan NT-3. Semua neurotrophin awalnya disintesis sebagai protein prekursor, yang dikenal sebagai pro-neurotrophin. Pro-neurotrophin ini kemudian dapat dipecah secara intraseluler oleh furin atau proconvertases, atau secara ekstraseluler oleh metalloprotease dan plasmin, untuk membentuk neurotrophin matur yang stabil. Sementara neurotrophin dewasa secara selektif mengikat Trk masing-masing untuk memberikan efek neurotropik. (Houlton, 2019; Liu W et al, 2020)

### *2. Brain derived neurotrophic factor (BDNF)*

Di antara neurotrophin, BDNF merupakan neurotrophin yang paling melimpah di otak orang dewasa, dan beberapa penelitian telah melaporkan efek neuroprotektifnya pada berbagai kelainan neurologis, termasuk penyakit neurodegeneratif dan cedera otak akut. BDNF, dengan mengikat reseptor tirosin kinase B (TrkB) dan mengaktifkan beberapa jalur sinyal: Akt/PKB, phosphoinositide 3 kinase (PI3K), serta Insulin Receptor Substrate 1 atau 2 (IRS1/2). (Houlton, 2019; Liu W et al, 2020)

BDNF berperan dalam melindungi neuron dari apoptosis yang secara langsung menyebabkan kematian sel saraf dan kerusakan otak selama stroke. BDNF juga memainkan peran dalam memediasi pemeliharaan *long term potentiation (LTP)* sinapsis glutamatergik, terutama dengan sinapsis hipokampus yang berperan dalam memori

episodik, tetapi juga area otak lainnya, termasuk korteks motorik primer. BDNF dapat menjadi penanda pemulihan pasca stroke karena aktivitas neurotropiknya yang luas, serta perubahan konsentrasi plasmanya selama pemulihan. Korelasi antara kadar BDNF serum yang rendah pada hari pertama setelah stroke dan prognosis fungsional jangka panjang yang lebih buruk telah dilaporkan. Navarro-Martínez dkk. mengamati bahwa konsentrasi plasma BDNF berkorelasi positif dengan status fungsional (diukur dengan skala Barthel) serta dengan fungsi kognitif (dinilai oleh Mini Mental State Examination (skala MMSE)) pada pasien pasca stroke. Lasek-Bal menunjukkan bahwa pasien dengan kadar BDNF pada fase akut di bawah status fungsional rata-rata ( $9,96 \text{ ng/mL} \pm 5,21 \text{ ng/mL}$ ) (menurut National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) dan mRS) 90 hari setelah iskemik memiliki hasil yang jauh lebih buruk daripada kelompok pasien dengan tingkat BDNF yang lebih tinggi. Di sisi lain, Stanne et al. menemukan bahwa penurunan tingkat BDNF setelah masuk rumah sakit dikaitkan dengan hasil fungsional yang buruk dalam dua tahun (skor 3–6 pada skala mRS) dan tujuh tahun (3–5 mRS) setelah stroke. Selain itu, telah ditunjukkan bahwa tingkat BDNF meningkat secara signifikan setelah rehabilitasi fisik, terlepas dari jenis terapinya. Koroleva dkk. menunjukkan bahwa rehabilitasi aktif mendukung peningkatan BDNF dan perbaikan fungsional pasien; sedangkan pada pasien tanpa rehabilitasi, konsentrasi BDNF cenderung menurun. (Liu W et al, 2020)

Peran penting BDNF dalam neuroplastisitas diungkapkan oleh penelitian yang berfokus pada pengobatan afasia pasca stroke dan kehilangan fungsi motorik, yang sebagian besar dimediasi oleh proses neuroplastisitas. Selain itu, BDNF menginduksi pertumbuhan neurit dan neurogenesis pada rehabilitasi pasca stroke. Dalam penelitian sebelumnya yang menggunakan tikus, ditemukan bahwa ketika sintesis BDNF diblokir, efek menguntungkan pada pemulihan tidak terjadi, sementara pemberian BDNF intravena secara signifikan meningkatkan pemulihan motorik fungsional dari tikus yang dirawat, dibandingkan dengan kontrol yang tidak diberi perlakuan. Terapi perilaku dan fisik, seperti aerobik/latihan fisik, *transcranial direct current stimulation* (tDCS), dan terapi *low frequency electromagnetic field therapy* (ELF-EMF), semuanya ditemukan meningkatkan kadar BDNF dalam darah dan/atau otak. Selain itu, *learning memory*

yang dimediasi BDNF juga sebagian melibatkan rehabilitasi fungsi motorik dan pembelajaran ulang bahasa pasca stroke. (Liu W et al, 2020; Wlodarczyk et al., 2021)

### 3. *Nerve growth factor* (NGF)

Levi-Montalcini (1987) pertama kali menemukan NGF dan menunjukkan kemampuannya untuk mengatur kelangsungan hidup dan pematangan neuron yang sedang berkembang. NGF merupakan salah satu famili neurotropin yang bekerja pada banyak populasi sel saraf dan glial di seluruh sistem saraf untuk mendorong pertumbuhan aksonal, arborisasi dendritik, dan pertumbuhan badan sel. Berbagai cedera SSP seperti iskemia, aktivitas kejang dan trauma menginduksi upregulasi yang cepat dalam ekspresi NGF dan reseptor TrkA. Meskipun fungsi dari upregulasi yang diinduksi cedera ini tidak sepenuhnya dipahami, beberapa bukti menunjukkan peningkatan pensinyalan NGF dapat memfasilitasi perbaikan jaringan saraf yang rusak. Misalnya, implantasi fibroblas, yang dimodifikasi secara genetik untuk mensekresi NGF mengurangi kematian sel kolinergik dan mendorong pertumbuhan aksonal pada tikus tua dan primata non-manusia yang mengalami degenerasi akibat lesi.

### 4. *Neurotrophin-3* (NT-3)

Neurotrophin-3 merupakan famili neurotrofik yang berbagi homologi asam amino 55 persen dengan BDNF dan NGF. Berbeda dengan keluarga neurotropin lainnya, ekspresi NT-3 dalam SSP mencapai puncak pada saat perkembangan janin dan selama waktu itu NT-3 memainkan peran dalam kelangsungan hidup neuron dan diferensiasi sel. NT-3 melakukan sebagian besar efek trofiknya melalui interaksi afinitas tinggi dengan reseptor TrkC. Maisonpierre dkk. (1990) pertama kali melaporkan pada tahun 1990 bahwa induksi gen NT-3 memfasilitasi pertumbuhan neurit pada *dorsal root ganglion*. Ekspresi mRNA NT-3 berkurang secara signifikan dalam 12-24 jam pertama setelah cedera pada SSP. Hal ini mungkin merupakan mekanisme intrinsik untuk membantu meminimalkan kerusakan karena NT-3 menunjukkan peran yang tidak menguntungkan pada fase akut cedera. Namun, penelitian berbeda menunjukkan pemberian NT-3 intratekal dan intraventrikular meningkatkan ekstensi neurit, pertumbuhan aksonal, dan kelangsungan hidup neuron ketika diberikan segera setelah trauma. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi hipotesis ini. (Wlodarczyk et al., 2021)

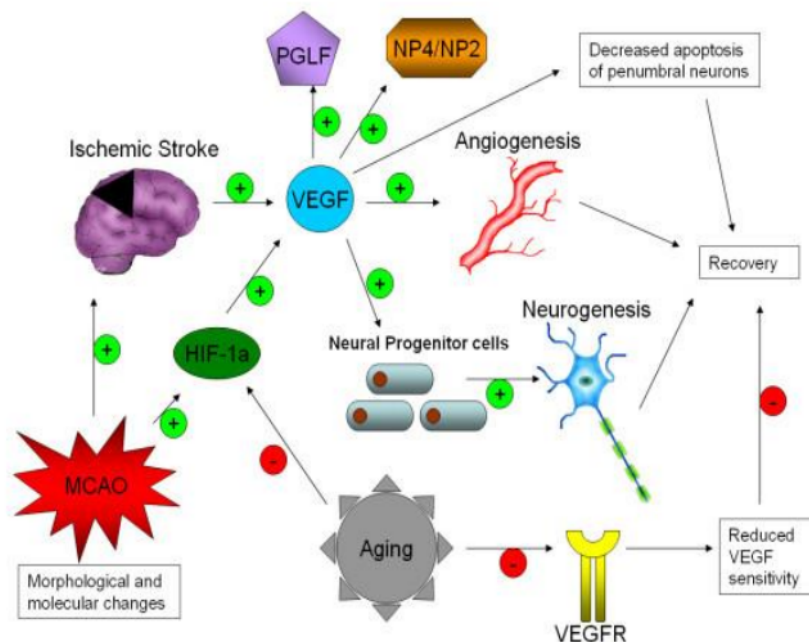
Bertentangan dengan temuan sebelumnya, pemberian NT-3 (onset >3 hari) setelah stroke tampaknya meningkatkan perlindungan dan perbaikan (Zhang et al., 1999). *Neural stem cell* yang direkayasa untuk mengekspresikan NT-3 secara berlebihan telah ditemukan dapat meningkatkan diferensiasi neuron di penumbra dan infark ketika diberikan pada tikus onset 3 hari setelah cedera hipoksia-iskemik (Park et al., 2006). Selanjutnya, Duricki et al. (2015, 2018) menunjukkan bahwa injeksi intramuskular atau infus subkutan berkepanjangan dari NT-3 rekombinan manusia, yang diberikan 24 jam setelah stroke yang diinduksi endotelin-1 dan MCAO, dapat meningkatkan pemulihan sensorimotor pada tikus tua. Penelitian lain mengungkapkan neuroplastisitas yang diinduksi NT-3 di kortikospinal menyebabkan peningkatan jumlah serabut yang memanjang dari sisi yang sehat ke sisi yang terkena. Perubahan plastisitas ini juga telah dilaporkan oleh Weishaupt et al. (2014) terhadap model tikus dengan cedera medula spinalis yang memperlihatkan peningkatan pertumbuhan aksonal kortikospinalis.

#### 5. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

VEGF merupakan protein yang berperan dalam mengatur dan menginduksi angiogenesis dalam berbagai kondisi patologis, termasuk embriogenesis. VEGF merupakan promotor terpenting dari angiogenesis yang disekresikan oleh sel endotel dan perisit. Pertumbuhan, diferensiasi, dan ketahanan sel endotel diperantarai oleh VEGF yang distimulasi oleh *hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$*  (HIF-1 $\alpha$ ). VEGF mengikat kedua endotel reseptor tirosin kinase, VEGF reseptor-1 (VEGFR-1) (*fms-related tyrosine kinase I* (Flt-1)) dan VEGFR-2 (*Fetal liver kinase* (Flk-1)/ Kinase insert Domain Receptor (KDR)). Telah ditunjukkan bahwa hipoksia adalah inducer kuat dari ekspresi mRNA VEGF pada banyak sel secara *in vitro*. Salah satu peran penting VEGF adalah neurogenesis yang terjadi di dekat kapiler serebral di mana terjadi upregulasi VEGF dan angiogenesis. Oleh karena itu, VEGF dipercaya dapat menghubungkan neurogenesis dan angiogenesis. (Marti et al, 2000; Petcu et al, 2010; Amalia et al., 2019; Wlodarczyk et al., 2021)

Selama iskemik, jaringan otak yang rusak mencoba untuk meningkatkan suplai oksigen melalui induksi angiogenesis dengan produksi VEGF. Hal ini tampak dengan ditemukannya peningkatan jumlah pembuluh darah mikro di daerah infark.

Setelah stroke iskemik, VEGF terdeteksi pada sel mikroglia dan makrofag dan juga pada kapiler dalam zona penumbra. Khususnya VEGF mRNA dan salah satu reseptornya (VEGFR-1) meningkat di perifer zona iskemik pada 3 jam setelah stroke mencapai puncaknya setelah 24 jam, dan tetap terdeteksi 7 hari pasca stroke. VEGFR-2 memediasi permeabilitas mikrovaskuler, proliferasi sel endotel, invasi, migrasi, dan kelangsungan hidup. Peningkatan produksi VEGF dan reseptornya merupakan respon fisiologis terhadap iskemia yang bertujuan untuk mempertahankan dan memulihkan jaringan saraf yang rusak, sesuai dengan fungsi sistem VEGF di jaringan lainnya. (Petcu et al, 2010; Yang, 2010; Amalia et al, 2019)



**Gambar 5.** VEGF dan angiogenesis pasca stroke. Perubahan morfologis dan molekuler terjadi setelah stroke iskemik. Hal ini menyebabkan stimulasi pelepasan VEGF oleh sel-sel yang terkena, yang mendorong ekspresi protein efektor tambahan, meningkatkan angiogenesis, meningkatkan *neural progenitor cells* dan neurogenesis, yang bertujuan untuk pemulihan. Penuaan mengurangi aktivasi respons tertentu, termasuk HIF-1a dan kemampuan sel untuk merespons VEGF

melalui penurunan regulasi reseptor dan mengganggu perbaikan dan pemulihan.  
(Petcu et al., 2010)

6. **Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 (FNDC5)**

**FNDC5** atau **Irisin** merupakan salah satu miokin penting yang disekresikan sebagian besar oleh otot rangka dan jaringan adiposa, yang konsentrasinya meningkat karena aktivitas fisik. Peningkatan konsentrasi irisin berkorelasi dengan peningkatan ekspresi BDNF. Selanjutnya, FNDC5 ditemukan dapat mengurangi kerusakan neuron yang disebabkan oleh stres oksidatif dengan mengurangi sekresi sitokin proinflamasi, dan meningkatkan ekspresi superoksida dismutase, glutathione peroksidase, dan katalase 9 untuk mengurangi produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berbahaya selama peradangan. Irisin juga dikaitkan dengan depresi pada pasien pasca stroke. Irisin dapat digunakan sebagai prediktor awal pada stroke. Hasil penelitian Wu dkk. menunjukkan adanya korelasi negatif yang signifikan antara konsentrasi irisin dan NIHSS. Selain itu, pasien yang saat masuk memiliki kadar irisin pada kuartil pertama (Q1; kadar irisin terendah) memiliki 94% peningkatan risiko prognosis buruk tiga bulan setelah episode iskemik. Data prognostik serupa disajikan oleh Tu et al., menunjukkan peningkatan risiko hasil yang buruk sebesar 58% setelah stroke. Oleh karena itu, FNDC5 dapat berguna bagi pasien pasca-stroke sebagai indikator yang ideal untuk memantau kondisi pada pasien pasca-stroke. (Wlodarczyk et al.,2021)

7. **Matrix metalloproteinase 9 (MMP9)**

Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) merupakan famili *zinc-dependent endopeptidases* yang berhubungan dengan remodeling jaringan patologis dan fisiologis, termasuk neovaskularisasi. *Upregulated level* MMP9 tampak selama peradangan, sehingga berkontribusi pada perkembangan penyakit dan stimulasi respons imun, dan sebaliknya, dalam penyembuhan luka. MMP9 sebagian besar dilepaskan oleh neutrofil, makrofag, dan fibroblas dalam berbagai proses biologis, termasuk stimulasi melalui ROS, dan jalur NF-kB (**nuclear factor kappa-light-chain enhancer** dari sel B teraktivasi) yang diaktifkan. Studi menunjukkan bahwa pasien pasca stroke menunjukkan *upregulated level* dari . MMP9 dibandingkan dengan subjek sehat, berkorelasi dengan hasil yang lebih buruk. Abdelnaseer dkk.

mengungkapkan bahwa peningkatan kadar MMP9 (pengukuran dilakukan dalam waktu 24 jam setelah onset stroke) dikaitkan dengan stroke yang lebih berat (menurut skala NIHSS) terlepas dari variabel lain seperti jenis kelamin, usia, dan komorbiditas (hipertensi, diabetes, hiperlipidemia, dll.). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Rodriguez-Yanez et al., MMP9 dikaitkan dengan hasil neurologis yang memburuk pada pasien 3 bulan pasca stroke. Sebuah studi prospektif besar oleh Zhong et al. menunjukkan bahwa kadar MMP9 serum yang tinggi pada fase akut stroke berkorelasi dengan peningkatan risiko kematian atau kecacatan berat. Titik batas optimal untuk MMP9 ditetapkan pada 812,2 ng/mL. Ada hubungan linier yang kuat antara tingkat MMP9 dan status fungsional dalam skala mRS yang dinilai 3 bulan setelah stroke ( $p < 0,001$ ). Transformasi hemoragik merupakan komplikasi serius dari stroke iskemik akut, yang mengakibatkan prognosis yang buruk dan keterlambatan dalam pengobatan anti-mortem. Sebuah meta-analisis dari 1.492 pasien dengan stroke akut menunjukkan nilai prediktif yang tinggi untuk transformasi hemoragik MMP9, dengan spesifisitas 79% (95% CI: 75-91%) dan sensitivitas 85% (95% CI: 75%, 91%). Nilai prediktif MMP9 dikonfirmasi dalam studi kohort terbaru yang dilakukan oleh Mechtouff dkk. Para peneliti menunjukkan bahwa peningkatan tertinggi konsentrasi MMP9 tercatat 6 jam setelah onset stroke, dan peningkatan kadar MMP9 berkorelasi dengan perkembangan infark dan risiko transformasi hemoragik, sehingga menunjukkan bahwa MMP9 mungkin menjadi indikator yang berguna untuk mengetahui prognosis pasien stroke. (Wlodarczyk et al., 2021)

### ***G. Enriched Environment***

*Enriched environment* merupakan manipulasi sederhana yang melibatkan penggunaan lingkungan yang dirancang untuk memperkenalkan stimulasi fisik, kognitif, sensorik, dan sosial. Seringkali, *Enriched environment* yang digunakan dalam penelitian hewan pengerat terdiri dari ruang besar dengan mainan, terowongan, tempat tidur, maupun roda berjalan untuk mencapai stimulasi yang diinginkan. Meskipun tidak ada konsensus tentang bagaimana lingkungan ini harus dirancang, mengekspos hewan ke lingkungan yang lebih besar dan lebih merangsang bermanfaat bagi otak dan memiliki efek penting pada struktur dan fungsi otak (van Praag et al., 2000).

Efek *enriched environment* pertama kali dijelaskan oleh Donald Hebb, yang membuat pengamatan sederhana bahwa tikus penelitian yang dibawa pulang sebagai hewan peliharaan secara kognitif lebih pintar daripada teman sekantornya yang tetap berada di laboratorium. Meskipun bersifat anekdot, ini adalah laporan pertama bahwa lingkungan sekitar dapat memiliki pengaruh besar pada perilaku. Pada 1960-an, manipulasi *enriched environment* dikhususkan secara lebih rinci oleh Mark Rosenzweig dan rekan-rekannya. Kandang hewan dengan mainan, tangga, terowongan, dan roda berjalan menghasilkan perubahan signifikan dalam neurokimia dan anatomi korteks serebral. Hewan yang terpapar pada lingkungan yang lebih kompleks ini memiliki korteks serebral yang lebih berat dan lebih tebal, yang dihubungkan dengan peningkatan jumlah dan panjang glia. Setelah studi awal ini, manipulasi lingkungan ditemukan berdampak pada sejumlah karakteristik molekuler dan perilaku yang berbeda, termasuk kompleksitas dendritik dan sinaptik, gliogenesis, neurogenesis, dan pembelajaran. Meskipun kompleksitas lingkungan mempengaruhi banyak wilayah otak, jelas dari penelitian ini bahwa hal itu memiliki efek yang sangat kompleks pada hipokampus otak. (Clemenson et al, 2018)

Penelitian Janssen et al. (2010) mengungkapkan bahwa *enriched environment* telah terbukti meningkatkan defisit sensorimotor yang terkait dengan stroke pada hewan pengerat. Selain itu, menurut Buchhold et al. pada tahun 2007, *enriched environment* telah terbukti memperbaiki defisit dalam pembelajaran spasial dan memori. Meskipun ada perbaikan keseluruhan umum dalam pemulihan pasca stroke dengan *enriched environment*, ada beberapa variabel, seperti usia, waktu paparan *enriched*, dan jenis stroke, yang dapat menjelaskan perbedaan yang diamati dalam keberhasilan *enriched environment* sebagai terapi untuk stroke. Misalnya, setelah iskemia fokal, beberapa kelompok tikus diberi *enriched rehabilitation therapy* (enam jam sehari) mulai dari 5, 14, atau 30 hari setelah stroke iskemik. *Enriched* yang dimulai pada hari ke-5 menghasilkan peningkatan signifikan dalam pertumbuhan dendritik dan kompleksitas di dalam korteks motorik, yang berkorelasi dengan peningkatan fungsi lokomotor. Meskipun hewan dalam kelompok 14 hari tidak menunjukkan perubahan dalam pertumbuhan atau kompleksitas dendritik, mereka menunjukkan sedikit peningkatan dalam perilaku. Pada penundaan 30 hari sebelum memulai rehabilitasi *enriched*, tikus dengan stroke iskemik tidak berbeda dengan kontrol

stroke. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ada periode kritis setelah stroke di mana otak paling responsif terhadap efek *enriched environment*. (Clemenson et al, 2018)

#### **IV. Kesimpulan**

Dogma sentral Ramon Cajal bahwa pada mahluk dewasa saraf pusat sesuatu yang menetap, berakhir, *immutable*, dan tidak ada kemungkinan regenerasi, dianut sejak lama hingga abad ke 19. Namun kini berbagai penelitian telah membuktikan adanya neuroplastisitas pada orang dewasa terjadi sepanjang hidup dan sebagai respon terhadap cedera seperti pada stroke. Setelah terjadi suatu cedera pada otak terjadi suatu proses perbaikan melalui angiogenesis, neurogenesis, dan plastisitas sinaps (*collateral sprouting*). Setelah kejadian suatu stroke proses ini terjadi pada fase sub-akut (>24 jam) hingga 12 minggu. Setelah itu pemulihan spontan memasuki periode stabil. Kemampuan plastisitas sinaps dipengaruhi oleh latihan, lingkungan, pekerjaan berulang, motivasi, neuromodulator dan obat-obatan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amalia L, Parwati I, et al. (2019). *Hypoxia Inducible Factor (HIF) 1-A dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada Stroke Iskemik Fase Akut*. JN: 8 (3): 226–32.
- Blesneag AV, Popa L, et al. (2015). *Non-invasive Brain Stimulation in Early Rehabilitation after Stroke*. Department of Clinical Neurosciences “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania. 8: 52-56.
- Clemenson, G. D., Gage, F. H., & Stark, C. E. L. (2018). *Environmental Enrichment and Neuronal Plasticity*. *The Oxford Handbook of Developmental Neural Plasticity*.
- Colucci-D'Amato, L., Bonavita, V., & di Porzio, U. (2006). *The end of the central dogma of neurobiology: stem cells and neurogenesis in adult CNS*. *Neurological Sciences*, 27(4), 266–270.
- Font MA, Arboix A, Krupinski J. (2010). *Angiogenesis, neurogenesis, and neuroplasticity in ischemic stroke*. *Current Cardiology Reviews*. 6: 238-244.
- Halim D; Murti Harry et al. (2010). *Stem cell – Dasar Teori & Aplikasi Klinis*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Hara, Y. (2015). *Brain Plasticity and Rehabilitation in Stroke Patients*. *Journal of Nippon Medical School*, 82(1), 4–13.
- Houlton, J., Abumaria, N., Hinkley, S. F. R., & Clarkson, A. N. (2019). *Therapeutic Potential of Neurotrophins for Repair After Brain Injury: A Helping Hand from Biomaterials*. *Frontiers in Neuroscience*, 13.
- Jin K, Wang X, Xie L, Mao XO, Zhu W, Wang Y, et al. 2006. *Evidence for Stroke-Induced Neurogenesis in The Human Brain*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(35):13198-202.
- Kemenkes. 2013. *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI. Jakarta.
- Liu, W., Wang, X., O'Connor, M., Wang, G., & Han, F. (2020). *Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Potential Therapeutic Role in Stroke Comorbidities*. *Neural Plasticity*, 2020, 1–13.
- Lucas, TH; Carey JR, et Al. 2013. *New Modalities of Brain Stimulation for Stroke Rehabilitation*. Department of Neurosurgery; University of Pennsylvania; Philadelphia; USA, (224): 335-358.

- Marler JR, Brott T, Broderick J, Kothari R, O'Donoghue M, Barsan, et al. 1995. *Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke*. N Engl J Med. 333(24):1581-7.
- Marti HJH, Bernaudin M, Bellail A et al. 2000. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *AJP*, 156(3): 965-76
- McDonnell M. 2008. *Action Research Arm Test*. Aus J Physis, 54: p220-1.
- Munnik, W.A. (2011). *The role of neurogenesis in stroke recovery*. University of Utrecht. p5.
- Murphy T, Corbett D. 2009. *Plasticity During Stroke Recovery: From Synapse to behavior*. *Nature reviews neuroscience*. Vol 10: 861-871
- Nogueira N; Leão S et al. (2020). *Mirror therapy in upper limb motor recovery and daily life activities, and its neural correlates in stroke individuals: a systematic review and meta-analysis*.
- Pan LY. 2014. "An Evidence-based Guideline of Using Mirror Therapy to Promote Motor Function Recovery of Upper Limb in Stroke Patient". Hongkong. 36(4):847-52.
- Puderbaugh M, Emmady PD. (2021). *Neuroplasticity*. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
- Rahman, A. A., Amruta, N., Pinteaux, E., & Bix, G. J. (2020). *Neurogenesis After Stroke: A Therapeutic Perspective*. *Translational Stroke Research*.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. 2007. *Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update: A Report From The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee* *Circulation*.115(5): e69-e171.
- Soertidewi L, Misbach J. 2011. *Epidemiology Stroke*. Dalam: Misbach J. *Stroke Aspek Diagnosis, Patofisiologi, Manajemen*. Badan Penerbit FKUI. Jakarta. p1-11.
- Stephenson J. 1998. *Rising Stroke Rates Spur Efforts to Identify Risks, Prevent Disease*. J Am Med Assoc. 1998;279(16):1239-40.
- Su, F., & Xu, W. (2020). *Enhancing Brain Plasticity to Promote Stroke Recovery*. *Frontiers in Neurology*, 11.
- Taupin P. (2008). *Stroke-Induced Neurogenesis: Physiopathology and Mechanisms*. In: *Stem Cells and regenerative medicine*. New York: Nova Biomedical Books. Vol.1: p107-114.
- Van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). *Neural consequences of enviromental enrichment*. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(3), 191–198.

Ward, N. S. (2005). *Neural plasticity and recovery of function. The Boundaries of Consciousness: Neurobiology and Neuropathology*, 527–535.

Włodarczyk, L., Szelenberger, R., Cichon, N., Saluk-Bijak, J., Bijak, M., & Miller, E. (2021). *Biomarkers of Angiogenesis and Neuroplasticity as Promising Clinical Tools for Stroke Recovery Evaluation. International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3949.

Yang JP, Liu HJ, Liu XF. 2010. VEGF promotes angiogenesis and functional recovery in stroke rats. *J. Investigative Surgery*, 23: 149-55.

## ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

9%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://www.cdkjournal.com">www.cdkjournal.com</a> Internet Source	2%
2	<a href="http://media.neliti.com">media.neliti.com</a> Internet Source	1%
3	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov">www.ncbi.nlm.nih.gov</a> Internet Source	1%
4	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Internet Source	1%
5	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	<1%
6	<a href="http://journal.ugm.ac.id">journal.ugm.ac.id</a> Internet Source	<1%
7	<a href="http://edoc.hu-berlin.de">edoc.hu-berlin.de</a> Internet Source	<1%
8	<a href="http://herbadanpemakanan.blogspot.com">herbadanpemakanan.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
9	<a href="http://eprints.undip.ac.id">eprints.undip.ac.id</a> Internet Source	<1%

10	<a href="http://id.123dok.com">id.123dok.com</a> Internet Source	<1 %
11	<a href="http://we-didview.com">we-didview.com</a> Internet Source	<1 %
12	<a href="http://www.hindawi.com">www.hindawi.com</a> Internet Source	<1 %
13	<a href="http://ind.legatechnics.com">ind.legatechnics.com</a> Internet Source	<1 %
14	<a href="http://hangtuah.ac.id">hangtuah.ac.id</a> Internet Source	<1 %
15	<a href="http://ind.acousticbiotech.com">ind.acousticbiotech.com</a> Internet Source	<1 %
16	<a href="http://pfam.xfam.org">pfam.xfam.org</a> Internet Source	<1 %
17	Josh Houlton, Nashat Abumaria, Simon F. R. Hinkley, Andrew N. Clarkson. "Therapeutic Potential of Neurotrophins for Repair After Brain Injury: A Helping Hand From Biomaterials", <i>Frontiers in Neuroscience</i> , 2019 Publication	<1 %
18	<a href="http://vdoc.pub">vdoc.pub</a> Internet Source	<1 %
19	Arti Febriyani Hutasuhut, Marisa Anggraini, Reza Angnesti. "ANALISIS FUNGSI KOGNITIF PADA LANSIA DITINJAU DARI JENIS KELAMIN,	<1 %

RIWAYAT PENDIDIKAN, RIWAYAT PENYAKIT,  
AKTIVITAS FISIK, AKTIVITAS KOGNITIF, DAN  
KETERLIBATAN SOSIAL", Jurnal Psikologi  
Malahayati, 2020

Publication

---

20

Haroon Khan, Jia-Ji Pan, Yongfang Li, Zhijun  
Zhang, Guo-Yuan Yang. "Native and  
Bioengineered Exosomes for Ischemic Stroke  
Therapy", Frontiers in Cell and Developmental  
Biology, 2021

Publication

---

<1 %

21

Thalia W. Malingkas, Stefana H. M. Kaligis,  
Murniati Tiho. "Efek Red Wine Terhadap  
Kesehatan Kardiovaskular", Jurnal e-Biomedik,  
2021

Publication

---

<1 %

22

Huang, Qian. "Effects of tumor  
microenviromental factors on VEGF  
expression", Biomedical Reports, 2013.

Publication

---

<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 5 words

Exclude bibliography On