



SAWAR OTAK

I Gusti Ngurah Ketut Budiarsa, Ni Made Susilawathi, Faldi Yaputra,
I Putu Eka Widyadharna

Departemen Neurologi FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 07 Februari 2019
Disetujui 25 Februari 2019
Publikasi 28 Maret 2019
Korespondensi: faldiyap@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Ketut Budiarsa (et al). 2019.
Sawar Otak. Callosum Neurology Journal 2(1): 16-21.
DOI: 10.29342/cnj.v2i1.54

ABSTRAK

Sawar otak merupakan jembatan antara sirkulasi darah dan otak. Mekanisme pertahanan yang mengatur pertukaran molekul-molekul dari darah menuju ke otak. Terdapat tiga jenis sawar otak yaitu sawar darah-otak, sawar darah-cairan serebrospinal dan sawar darah-araknoid. Tulisan ini akan membahas

ketiga jenis sawar otak, mekanisme sawar otak, maupun pengantaran obat-obat sangat penting dengan berfokus pada sawar darah-otak yang merupakan sawar otak terluas permukaannya di otak.

Kata Kunci: sawar otak, sawar darah otak, neurovaskular

ABSTRACT

Brain barrier is a bridge between circulation and the brain. It selected the molecular changes and movements towards the brain. There are three types of brain barrier, the blood-brain barrier, the cerebrospinal- blood barrier, and the blood-arachnoid barrier. In this paper, we will discuss these three types of brain barrier,

focusing on the blood-brain barrier which is the broadest brain barrier. This paper aims to discuss further about the brain barriers which play an important role in physiological relationships and drug delivery

Keywords: brain barrier, blood-brain barrier, neurovascular

Latar Belakang

Pembuluh darah adalah komponen penting dalam sistem sirkulasi yang mampu menghantarkan darah ke seluruh tubuh untuk menjaga fungsi homeostasis organ dan jaringan. Mengatur pengantaran oksigen dan nutrisi, mengangkut sisa pembuangan metabolisme, dan memediasi signal kelenjar endokrin. Struktur vaskular dibentuk oleh beberapa segmen, arteri, arteriol, kapiler, vena, dan vena yang struktur penyusunnya berbeda-beda.^{1,2} Jaringan Otak juga membutuhkan suplai nutrisi untuk dapat menjalankan fungsinya dalam transmisi signal kimiawi dan elektrik. Fungsi otak diatur oleh homeostasis ion disekitar sinaps, yang merupakan elemen utama transmisi signal antar neuron. Pengantaran material diatur oleh sawar khusus baik secara anatomi maupun fisiologi, yang disebut sawar otak. Sawar otak ini sangat ketat dalam mengatur perpindahan material dari darah menuju struktur otak.³ Percobaan pertama untuk membuktikan adanya sawar darah-otak dan sawar darah - cairan serebrospinal dilakukan pertama kali oleh Paul Ehrlich pada akhir abad ke 19. Dia menyuntikkan zat pewarna ke dalam darah pada hewan coba dan menyadari zat pewarna menyebar ke seluruh organ, kecuali otak.^{1,2}

Dalam penelusuran lebih dalam, diketahui bahwa ada 3 sawar otak^{3,4}, yaitu:

1. Sawar darah otak
2. Sawar darah-cairan serebrospinal, pada epitel pleksus koroideus
3. Sawar darah-epitel araknoid, memisahkan darah dan cairan serebrospinal

Namun dalam sawar darah-cairan serebrospinal dan sawar darah-epitel araknoid ternyata tidak memiliki permukaan yang luas dibandingkan dengan sawar darah-otak. Oleh karena itu banyak penelitian yang hanya berfokus pada sawar darah - otak saja karena menjadi target utama untuk penghantaran obat ke jaringan otak.³

Pembahasan

Sawar Darah-Otak

Pada pembuluh kapiler otak, sel endotel membentuk struktur penghalang, di mana bagian permukaan luar dilapisi oleh membran basal yang terbentuk dari matriks ekstraseluler. Kapiler endotel ini dikelilingi oleh perisit, perpanjangan kaki astrosit, sel neuron, yang membentuk unit vaskularneurovaskular.^{1,4,5} Sawar darah otak terdiri dari selapis endotel tanpa fenestrasi dan vesikel sitoplasma. Struktur penghalang pada endotel ini mengontrol integritas sawar darah-otak, melalui transporter yang memediasi influks

dan efluks molekul spesifik pada sawar darah-otak.⁴ Selain sel endotel, struktur lain pembentuk neurovaskular unit ini seperti membran basal dan sel lainnya juga ikut berperan penting dalam mempertahankan fungsi sawar darah-otak. Luas permukaan sel endotel pembentuk sawar darah-otak mencapai 150-200cm²/g jaringan otak.⁶

Unit Neurovaskular

Selama perkembangan otak, kapiler berdiferensiasi menjadi sawar darah-otak. Permeabilitas sawar darah-otak dikendalikan oleh sifat biokimia endotel pembuluh darah mikrovaskular. Struktur biologis mikrovaskular otak merupakan hasil interaksi sel-sel endotel dengan membran basal dan sel glia (mikroglia dan astrosit), neuron dan perisit perivaskular. Keseluruhan struktur ini termasuk dalam unit neurovaskular.^{4,7}

Sel Endotel

Sel endotel berasal dari sel epitel selapis gepeng yang membentuk dinding pembuluh darah. Diameter arteri besar dan vena dapat terbentuk dari lusinan sel endotel, sedangkan kapiler yang paling kecil terbentuk oleh selapis sel endotel. Sel endotel akan melengkung untuk membentuk lumen pembuluh darah. Sel endotel sistem saraf pusat memiliki sifat yang unik dibandingkan dengan sel endotel di jaringan lain yaitu memiliki sifat mengatur ketat transportasi ion dan molekul antara darah dan otak. Sel endotel sistem saraf pusat memiliki *tight junction* (TJ) dan *adherence junction* (AJ), yang mengatur transportasi paraseluler. Sel endotel sistem saraf pusat diikat satu sama lain dengan TJ, yang membentuk pertahanan paraseluler yang kokoh terhadap molekul-molekul dan ion-ion. TJ bekerja dengan meningkatkan adhesi antar sel endotel pada bagian apikal membran sel.⁸

Sel Mural

Sel mural adalah sel yang menyelubungi pembuluh darah yang seluruhnya menyelimuti sel endotel mikrovaskular. Perisit adalah sel yang berada pada permukaan abluminal mikrovaskular dan melekat pada membran basal. Terdapat kesulitan dalam mempelajari perisit karena tidak adanya biomarker spesifik yang diekspresi oleh perisit, akibatnya perisit sering membingungkan dengan sel lain yang terdapat di permukaan mikrovaskular. Perisit memiliki perpanjangan membran sel menyelubungi permukaan abluminal endotel yang memiliki protein kontraktile, sehingga mampu berkontraksi untuk mengatur diameter kapiler. Walaupun membran perisit memanjang menyelubungi seluruh dinding endotel, namun badan sel tidak menyentuh sel endotel, tapi

dipisahkan oleh membran basal tempat mereka melekat.^{7,9}

Membran Basal

Membran basal adalah bagian penting dalam struktur sawar darah-otak. Mengelilingi sel endotel dan perisit. Sel endotel, perisit, dan membran basal berkontribusi dalam pembentukan lapisan ekstraseluler membran basal. Protein struktural (kolagen dan elastin), protein khusus (fibronektin dan laminin) dan proteoglikan. Membran basal juga mencakup matriks reseptor adhesi, yang disebut cell adhesion molecule (CAM), termasuk protein pemberi signal, yang membentuk matriks yang kompleks. Molekul ini diekspresikan pada sel vaskular, neuron, dan sel glia yang penting dalam menjaga fungsi sawar darah-otak.

Neuron

Neuron dapat meregulasi fungsi sawar darah-otak sebagai respon terhadap kebutuhan metabolik dengan menginduksi enzim-enzim khusus terhadap endotel sawar-otak. Endotel dan prosesus astrosit yang secara langsung dipersyarafi oleh neuron noradrenergik, serotonergik, kolinergik, dan GABA.⁷

Mikroglia

Mikroglia berperan sangat penting dalam mengatur respon imun di sistem saraf pusat. Ada 2 bentuk mikroglia: istirahat dan aktif. Saat istirahat, sel ini memiliki badan yang kecil dan panjang dan prosesus yang halus; sedangkan saat teraktifasi, mikroglia berada dalam bentuk yang siap untuk fagositosis.⁷

Fisiologi Sawar Darah-Otak

Seluruh sawar otak termasuk sawar darah-otak, sawar darah-carian serebrospinal, dan sawar darah-araknoid berperan sebagai penghalang fisik, metabolik dan imunologik. Sifatnya dinamis sesuai respon terhadap signal-signal baik dari darah maupun dari otak. Tight junction yang berada di dinding antar sel menghalangi proses difusi terhadap zat-zat yang bersifat polar melalui celah interseluler (jalur paraseluler). Sawar ini mampu ditembus oleh O₂ dan CO₂ dan molekul gas lainnya seperti helium, xenon, N₂ dan banyak gas anestetik lainnya. Sifat permeabel terhadap xenon dapat membantu pencitraan high resolution magnetic resonance menjadi lebih jelas. Larutan larut lemak dapat melewati sawar otak secara difusi. Pada prinsipnya, sawar darah-otak juga mampu dilewati oleh air, namun terdapat penghalang pada bagian apikal dan basal membran yang bersama dengan ektoenzim dan endoenzim mengatur hanya molekul terlarut yang dapat berdifusi dan sisanya akan diefluks.¹⁰

Molekul besar (peptida dan protein) dengan peran tertentu pada sistem saraf pusat masuk ke dalam otak dengan regulasi tertentu secara transitoris adsorptif dan mediasi reseptor (ART dan RMT). Peptide yang lebih kecil dapat melewati sawar darah-otak secara endositosis atau mekanisme RMT. Hampir 98% molekul tidak ditransportasi secara bebas melewati sawar darah-otak. Sawar darah-otak juga mengatur masuknya leukosit dan sistem imun yang berfungsi untuk imunitas sistem saraf pusat. Migrasi leukosit termasuk kompleks yaitu adhesi molekul pada permukaan leukosit dan sel endotel vaskular. Perlekatan leukosit dimediasi oleh integrins VLA-4 dan adhesi molekul seperti ICAM-1, VCAM -1 dan PECAM-1, yang berkontribusi dalam adhesi, dan migrasi leukosit di sistem saraf pusat.¹⁰

Transportasi melewati sawar darah-otak

Transfer molekul pada sawar darah-otak sangat penting dalam mengatur fungsi otak, berbeda dengan sel endotel di perifer, sel endotel memiliki kapasitas transitoris yang terbatas (transportasi dengan mediasi vesikel), yang menjadi pembatas dalam transportasi molekul ke otak. Ada 4 mekanisme transportasi molekul ke otak secara fisiologis³:

1. Transfer pasif atau difusi
2. Mediasi protein karier
3. Transporter efluks dengan ikatan ATP
4. Sistem transportasi untuk makromolekul

Transfer pasif atau difusi. Difusi pasif pada sawar darah-otak melalui difusi hidrofilik paraseluler atau difusi lipofilik paraseluler. Kebanyakan faktor penting penentu difusi adalah kelarutan dalam lemak, jumlah ikatan hidrogen, dan berat molekul. Secara umum ada 5 syarat yang dapat menentukan transportasi aktif dapat terjadi menuju jaringan otak.

Obat-obat lipofilik lebih kecil dari 400-600 Da dapat melewati endotel secara bebas, molekul yang memiliki ikatan hidrogen <10 dapat masuk ke otak melalui rute transeluler. Basa yang membawa ion positif lebih mudah untuk menembus darah-otak karena sifat alamiah kation. Adanya TJ dan AJ adalah penyebab utama adanya tahanan pada sawar darah-otak.³

Mediasi protin karier. Adanya TJ sebagai molekul adhesi, membatasi difusi paraseluler lebih ketat, sehingga glukosa dan asam amino tidak dapat lewat. Transporter yang terletak di sel endotel menjadi solusi untuk hal ini. Terdapat beberapa protein di sel endotel yang membantu molekul tertentu seperti glukosa, asam amino, asam monokarboksilat, hormon, asam lemak,

nukleotida, anion organik, amin, kolin, dan vitamin. Salah satu yang telah banyak dipelajari adalah GLUT 1, yang membantu transportasi glukosa dari sirkulasi darah ke otak. Selain untuk transportasi glukosa, GLUT1 juga penting untuk otak dapat berfungsi normal. Jika terjadi defisiensi GLUT1 pada manusia dapat mengakibatkan kejang infantile dan retardasi mental, dan penelitian juga menunjukkan GLUT1 sangat penting untuk integritas sawar darah-otak dan transportasi glukosa di otak.^{3,10} Konsentrasi glukosa, terutama keadaan hipoglikemia menginduksi upregulation GLUT1, sedangkan keadaan hiperglikemia tidak memicu efek apapun.¹⁰ Contoh lain protein karier adalah LAT1 untuk asam amino yang besar. Beberapa obat yang menyerupai asam amino menggunakan jalur ini untuk mencapai jaringan otak. Walaupun mekanisme protein karier ini merupakan jalur yang paling baik untuk penghantaran obat ke otak, sifat ikatan dengan protein spesifik dan ikatan kinetiknya, menjadi batasan pada jalur ini.³ Transporter efluks dengan ikatan ATP. Selain sistem protein karier, ada juga sistem efluks aktif pada sawar darah-otak, yang paling penting adalah P-glycoprotein (Pggs), multidrug resistance-associated proteins (MRPs), dan breast cancer resistance protein (BCRP). Ekspresi Pggs sangat tinggi pada pasien dengan tumor dan epilepsi, yang membatasi obat-obatan ke jaringan otak yang dikarenakan tidak cukupnya konsentrasi obat pada ruang ekstraseluler karena efluks obat-obatan kembali ke sirkulasi. Sebaliknya penghambatan transporter ini akan meningkatkan penetrasi obat yang ditargetkan ke otak.³ Transport makromolekul. Molekul besar seperti hormon pertumbuhan dan protein lainnya menggunakan jalur pinositosis dan transistosis melewati sel endotel untuk mencapai otak. Pinositosis adalah endositosis, molekul akan diambil dan melewati membran sel endotel. Ada 3 jenis endositosis: fluid - phase endocytosis, adsorptive endocytosis (AMT), dan receptor - mediated endocytosis (RMT). Muatan negatif pada permukaan sel endotel akan berinteraksi dengan muatan positif pada protein atau molekul di darah, sehingga terjadi mekanisme AMT. Contoh molekul yang menggunakan transportasi ini adalah albumin. Transistosis adalah jalur transportasi yang khusus. Fungsi utama transistosis adalah transfer molekul berukuran besar dari apikal atau lumen sel endotel ke sisi abluminal sel endotel menggunakan membran-bound vesicle.^{3,8,10}

Sawar Darah-Cairan Serebrospinal

Serupa dengan sawar darah-otak struktur dari sawar darah-cairan serebrospinal juga terdiri atas selapis endotel yang membentuk pleksus koroideus, yang memisahkan molekul-molekul di darah dengan cairan serebrospinal. Kapiler pleksus koroideus ini memiliki diameter (50 μ m) yang lebih lebar dibandingkan dengan mikrovaskular (8 μ m). Permukaan sel endotelnya meningkat karena adanya mikrovili.¹¹ Permukaan sel epitel pleksus koroid pembentuk sawar darah-cairan serebrospinal merupakan sawar kedua terluas setelah sawar darah-otak.⁶ Namun, sawar darah - cairan serebrospinal ini memiliki fenestrasi pada sel endotelnya yang memungkinkan perpindahan molekul-molekul di darah ke cairan serebrospinal.^{5,11}

Oleh karena itu, sel epitel pleksus koroideus yang diikat oleh *tight junctions* berperan penting dalam menjaga integritas pertahanan sawar darah-cairan serebrospinal.¹¹

Ada penelitian terakhir yang melaporkan bahwa jembatan penghubung antar sel ependimal yang melapisi ventrikel otak, terbuka.⁵

Pleksus koroid terdapat pada sepanjang ventrikel empat dekat dengan dasar otak dan pada ventrikel lateral. Fungsi pleksus koroid adalah membentuk cairan serebrospinal dan mengatur konsentrasi molekul dalam cairan serebrospinal dengan beberapa mekanisme transportasi.¹¹ Cairan ekstraseluler lainnya, cairan interstitial, berasal dari sekresi pada endotel sawar-darah otak. Cairan interstitial ini juga berperan dalam pembentukan cairan serebrospinal sekitar 10-60%. Sekresinya dipicu oleh perbedaan gradien ion dan osmotik oleh pompa Na⁺/K⁺ yang terdapat pada permukaan luminal endotel sawar darah-otak dan pada bagian apikal epitel pleksus koroid, mengakibatkan aliran cairan.⁶

Sawar darah-araknoid

Sawar darah-araknoid merupakan sawar ketiga yang terdiri dari epitel avaskular, melapisi dura, dan menutupi seluruh sistem saraf pusat. Sawar darah-araknoid ini juga membentuk lapisan penghalang, namun karena area permukaannya sempit dan avaskular, kemampuannya sebagai sawar otak sering diabaikan dalam pertukaran darah ke sistem saraf pusat.⁶

Simpulan

Sawar otak dibentuk oleh 3 struktur, yaitu sawar darah-otak, sawar darah-araknoid, dan sawar darah-cairan serebrospinal. Namun, struktur yang terpenting adalah sawar darah-otak yang permukaannya paling luas dan sebagai target

dalam pengobatan terhadap kelainan struktur otak.

Daftar Rujukan

1. Yamazaki Y, Kanekiyo T. Blood-brain barrier dysfunction and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(9):1965.
2. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 Oktober 2010;23(4):858–83.
3. Gürsoy-Özdemir Y, Tas YC. Anatomy and Physiology of the Blood–Brain Barrier. Dalam: *Nanotechnology Methods for Neurological Diseases and Brain Tumors*. Elsevier; 2017. hlm.3–13.
4. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature reviews neuroscience*. 2006;7(1):41.
5. Ueno M, Chiba Y, Murakami R, Matsumoto K, Kawauchi M, Fujihara R. Blood–brain barrier and blood–cerebrospinal fluid barrier in normal and pathological conditions. *Brain tumor pathology*. 2016;33(2):89–96.
6. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of disease*. 2010;37(1):13–25.
7. Cardoso FL, Brites D, Brito MA. Looking at the blood–brain barrier: molecular anatomy and possible investigation approaches. *Brain research reviews*. 2010;64(2):328–363.
8. Daneman R, Prat A. The blood–brain barrier. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2015;7(1):a020412.
9. Mills SJ, Cowin AJ, Kaur P. Pericytes, mesenchymal stem cells and the wound healing process. *Cells*. 2013;2(3):621–634.
10. Serlin Y, Shelef I, Knyazer B, Friedman A. Anatomy and physiology of the blood–brain barrier. Dalam: *Seminars in cell & developmental biology*. Elsevier; 2015. hlm. 2–6.
11. Adam R, Kim KS, Schrotten H. Role of the blood-brain barrier and blood-CSF barrier in the pathogenesis of bacterial meningitis. Dalam: *Pediatric Infectious Diseases Revisited*. Springer; 2007. hlm.199–237.