

ASPEK IMUNOLOGI PERAN HOMOSISTEIN DALAM PATOGENESIS GANGGUAN KOGNITIF PASCA STROKE

Herpan Syafii Harahap¹

Abstrak

Sekitar 70% pasien stroke iskemik akut mengalami gangguan kognitif dapat terjadi akibat langsung dari stroke iskemik itu sendiri atau merupakan interaksi dari stroke iskemik dan faktor-faktor risiko yang menyertainya. Kondisi hiperhomosisteinemia merupakan salah satu faktor risiko vaskuler yang secara patofisiologik dapat menyebabkan terjadinya gangguan kognitif pasca stroke iskemik. Kondisi tersebut dapat terjadi karena peningkatan rasio SAM/SAH akibat diet tinggi kadar methionin, predisposisi genetik berupa mutasi gen pengkode enzim, dan defisiensi vitamin B6 dan asam folat. Peran homosistein dalam patogenesis terjadinya gangguan kognitif pasca stroke saat ini belum banyak diteliti. Homosistein bersifat toksik dan dapat menginduksi terjadinya respon inflamasi sistemik, disrupsi sawar darah otak, neuroinflamasi, dan kematian sel-sel neuronal yang mengarah pada proses neurodegeneratif. Proses neurodegeneratif pada struktur otak yang mengemban fungsi domain kognitif tertentu akan menyebabkan terganggunya fungsi dari domain kognitif tersebut. Pemahaman aspek imunologi peran homosistein dalam terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik tersebut dapat memberikan celah kemungkinan intervensi terhadap homosistein dan respon imunologis yang ditimbulkannya sebagai bagian dari tatalaksana optimal terhadap gangguan kognitif pasca stroke iskemik.

Kata Kunci: Hiperhomosisteinemia, stroke iskemik, neuroinflamasi, proses neurodegeneratif, gangguan kognitif

¹*Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Univeristas Mataram*

***email:** herpanharahap@gmail.com

PENDAHULUAN

Seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup dari pasien stroke, maka risiko terjadinya komplikasi berupa gangguan kognitif pasca stroke iskemik akan semakin meningkat. Sekitar 70% pasien stroke iskemik akut mengalami gangguan kognitif.¹⁻³ Gangguan kognitif tersebut memiliki spektrum

yang luas, mulai dari gangguan kognitif ringan hingga berat (demensia). Gangguan kognitif pasca stroke iskemik dapat terjadi akibat langsung dari stroke iskemik itu sendiri atau merupakan interaksi dari stroke iskemik dan faktor-faktor risiko yang menyertainya, seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, obesitas, fibrilasi atrium,

penyakit jantung koroner, hiperhomosisteinemia, usia dan predisposisi genetik.⁴ Peran homosistein dalam patogenesis terjadinya gangguan kognitif pasca stroke saat ini belum banyak diteliti. Literatur yang ada saat ini masih terbatas pada peran homosistein dalam patogenesis stroke iskemik akut,^{5,6} gangguan kognitif terkait faktor risiko vaskuler,^{7,8} dan gangguan kognitif akibat proses neurodegeneratif, seperti pada demensia Alzheimer.^{9,10} Tinjauan pustaka ini mencoba menelaah peran homosistein dalam patogenesis gangguan kognitif pasca stroke iskemik. Mengingat banyaknya teori-teori yang bisa digunakan untuk menjelaskan peran homosistein tersebut, maka telaah dalam makalah ini hanya dibatasi pada pendekatan melalui teori imunologi.

DEFINISI GANGGUAN KOGNITIF PASCA STROKE ISKEMIK

Gangguan kognitif pasca stroke iskemik adalah gangguan kognitif dengan spektrum yang luas, mulai dari gangguan kognitif dengan derajat ringan hingga berat yang terjadi dalam kurun waktu 3 bulan pertama dari awitan stroke iskemik.¹¹ Gangguan kognitif tersebut dapat melibatkan satu atau lebih dari domain-domain kognitif, yaitu domain memori, atensi, bahasa, visuospasial, dan fungsi eksekutif. Pada beberapa hari pertama

dari awitan stroke iskemik, pasien dapat mengalami gangguan kognitif yang kemungkinan berkaitan dengan kondisi-kondisi medis yang bisa menjadi faktor perancu yang harus diatasi terlebih dahulu, terutama adalah delirium atau depresi. Oleh karena itu, penilaian gangguan kognitif pada pasien stroke iskemik sebaiknya dilakukan setelah minggu pertama awitan stroke.¹²

Perjalanan klinis gangguan kognitif pasca stroke iskemik sendiri bervariasi, yaitu stabil dalam beberapa tahun pertama, mengalami progresivitas menjadi lebih berat, dan mengalami perbaikan. Secara umum, dalam kurun waktu 3 bulan pertama, gangguan kognitif terkait stroke iskemik dapat mengalami perbaikan, terutama bila terdeteksi lebih dini dan diberikan penanganan yang memadai.¹³ Oleh karena itu, deteksi dini adanya gangguan kognitif pada pasien stroke iskemik yang diikuti dengan pemberian tatalaksana yang optimal, baik secara farmakologis maupun non-farmakologis, dapat memberikan luaran klinis optimal pada pasien stroke iskemik. Salah satu luaran klinis yang harus dicapai secara optimal pada penatalaksanaan gangguan kognitif pada pasien stroke iskemik adalah masih terjaganya kemampuan fungsional dan sosial pasien, sedemikian rupa sehingga pasien tersebut

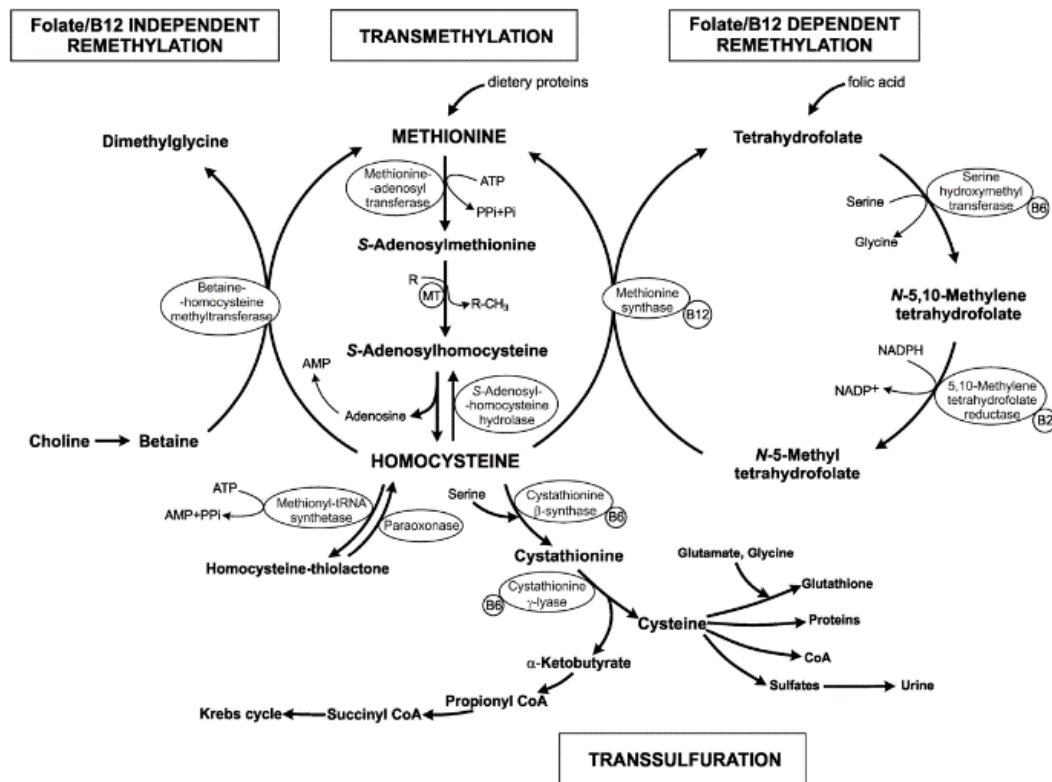
masih dapat melakukan aktivitas rutin sehari-hari.¹⁴

METABOLISME HOMOSISTEIN

Homosistein merupakan produk demetilasi dari asam amino methionin, melalui pembentukan dua produk antara, yaitu *S-adenosylmethione* (SAM) dan *S-adenosylhomocysteine* (SAH).¹⁵ Dalam siklus metabolisme homosistein, SAM mampu mengaktivasi enzim *cysteine-beta synthase* (CBS), namun disisi lain menghambat enzim *methyltetrahydrofolate reductase* (MTHFR), dua enzim yang penting dalam proses metabolisme homosistein yang akan dijelaskan kemudian. Homosistein yang terbentuk

selanjutnya akan dimetabolisme menjadi methionin kembali atau menjadi asam amino sistein. Proses remetilasi homosistein menjadi methionin membutuhkan peran asam folat dan enzim *methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR), sedangkan remetilasi menjadi sistein membutuhkan peran vitamin B6 dan enzim *cystathione-beta-synthase* (CBS).¹⁶ Methionin hasil remetilasi tersebut akan mengalami proses demetilasi kembali seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, sedangkan sistein yang terbentuk merupakan prekursor untuk pembentukan antioksidan glutathione (GSH) (**Gambar 1**).¹⁷

Kadar homosistein dalam darah tidak boleh melebihi kadar normalnya, yaitu sekitar



Gambar 1. Metabolisme homosistein.¹⁷

<15 μ mol/l, mengingat homosistein bersifat toksik dan berkaitan dengan kejadian penyakit kardiovaskuler, seperti penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer, dan stroke iskemik.¹⁵ Peningkatan kadar homosistein dalam darah melebihi nilai normalnya, disebut dengan hiperhomosisteinemia, dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, antara lain peningkatan rasio SAM/SAH akibat diet tinggi kadar methionin yang menyebabkan metabolisme homosistein oleh MTHFR terhambat,¹⁸ predisposisi genetik berupa mutasi gen pengkode enzim MTHFR,¹⁹ dan defisiensi vitamin B6 dan asam folat.²⁰

HOMOSISTEIN DAN AKTIVASI SEL-SEL KEKEBALAN

Homosistein dapat mengaktifasi sistem kekebalan tubuh, baik sistem kekebalan alami (*innate immunity*) maupun adaptif (*adaptive immunity*). Homosistein memiliki kemampuan untuk menginduksi ekspresi gen dan produksi dari IL-8, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-12 β , *chemokine (C-C motif) receptor 2* (CCR2) dan *cluster of differentiation 36* (CD36) dalam monosit, komponen seluler dari sistem kekebalan alami, yang akan digunakan untuk memediasi respon inflamasi dan diferensiasi dari monosit itu sendiri.²¹ Induksi oleh homosistein tersebut tidak terjadi secara

langsung, tetapi melalui pembangkitan *reactive oxygen species* (ROS) dan/atau PPAR- γ , yang juga diketahui sebagai modulator inflamasi.²² Peningkatan produksi sitokin, yaitu IL-1 dan IL-6 akan menginduksi liver untuk memproduksi *C-reactive protein* (*pentraxin*), protein darah yang juga berperan dalam sistem kekebalan alami.²³ Hasil penelitian yang ada menunjukkan adanya korelasi antara hiperhomosisteinemia dan peningkatan kadar CRP tersebut.^{24,25} Kondisi hiperhomosisteinemia dan peningkatan kadar CRP tersebut akan berperan dalam kerusakan sawar darah-otak, seperti yang terjadi pada stroke iskemik, yang akan dijelaskan kemudian.

Pada sistem kekebalan alami, homosistein mampu menginduksi perekrutan, proliferasi, dan aktivasi dari limfosit T. Suatu penelitian menunjukkan bahwa kondisi hiperhomosistein menyebabkan peningkatan populasi sel T sitotoksik (TCD8) dan konsentrasi TNF- α , IFN- γ , dan IL-17 α .²⁶ Interleukin-17 yang dihasilkan sel limfosit T sitotoksik (dan juga sel Th17) berperan penting dalam menjembatani antara respon kekebalan alami dan adaptif, yaitu dengan cara menstimulasi produksi berbagai sitokin proinflamasi untuk perekrutan neutrofil dan monosit ke tempat dimana sel limfosit T teraktivasi.²³ Interferon γ yang dihasilkan oleh

sel Th1 berfungsi untuk menstimulasi ekspresi beberapa enzim fagolisosom didalam makrofag, termasuk iNOS dan enzim lisosomal, melalui aktivasi faktor transkripsi STAT-1.²³ Homosistein juga memiliki kemampuan untuk mengaktivasi sel B dan menginduksi produksi immunoglobulin, baik secara in vivo maupun in vitro, melalui jalur aktivasi faktor transkripsi NF-kB.^{27,28}

PERAN IMUNOLOGI HOMOSISTEIN DALAM PATOGENESIS STROKE ISKEMIK

Respon inflamasi sistemik pada dasarnya sulit untuk mencapai sistem saraf pusat karena disebabkan karena terdapat beberapa faktor penghambat, terutama adalah terdapatnya sawar darah-otak. Namun pada kondisi stroke iskemik akut, dimana terjadi oklusi pembuluh darah otak, terdapat suatu fenomena dimana terjadi peningkatan konsentrasi berbagai sitokin, baik didalam cairan serebrospinal maupun darah sirkulasi.²⁹ Hal ini menunjukkan bahwa pada kondisi tersebut terdapat serangkaian peristiwa kompleks yang terjadi antara sistem saraf pusat dan sistem kekebalan. Kondisi hiperhomosisteinemia berpotensi untuk menjadi salah satu mata rantai penting dari rangkaian peristiwa kompleks tersebut. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, homosistein mampu menginduksi terjadinya

respon inflamasi sistemik, baik yang melibatkan sistem kekebalan alami maupun adaptif.^{21,26} Ternyata, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa homosistein, bersama-sama dengan mediator inflamasi dan kondisi stres oksidatif yang disebabkan, juga memiliki kemampuan untuk menyebabkan terjadinya disrupsi sawar darah otak,^{30,31} induksi respon inflamasi di sistem saraf pusat,^{32,33} dan kematian sel-sel neuronal pada kondisi stroke iskemik akut.³⁴

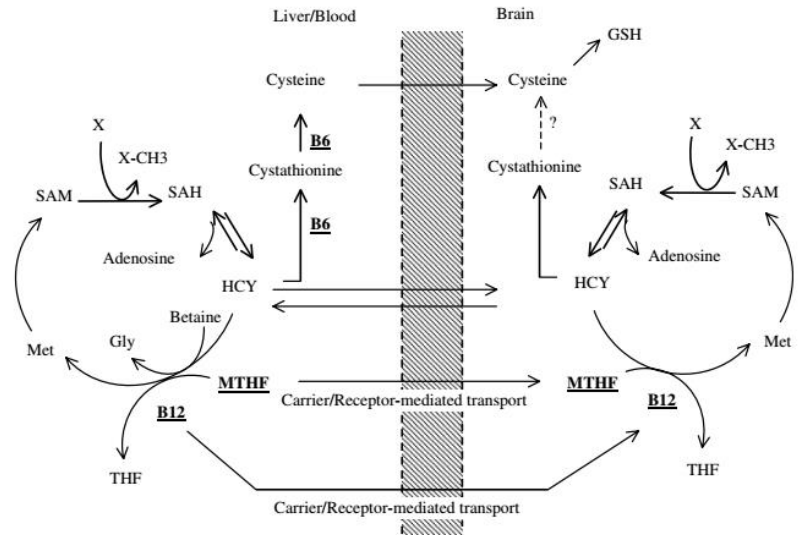
Interaksi antara kondisi hiperhomosisteinemia dan peningkatan produksi mediator inflamasi dan stress oksidatif yang diinduksinya, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, secara simultan menyebabkan meningkatnya aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP), terutama MMP-9 dan MMP-2, dan menurunkan aktivitas *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP). Kondisi tersebut selanjutnya akan menyebabkan terjadinya matriks ekstraseluler dari dinding pembuluh darah otak dan disrupsi sawar darah-otak.³⁵

PERAN IMUNOLOGI HOMOSISTEIN DALAM KEMATIAN NEURON

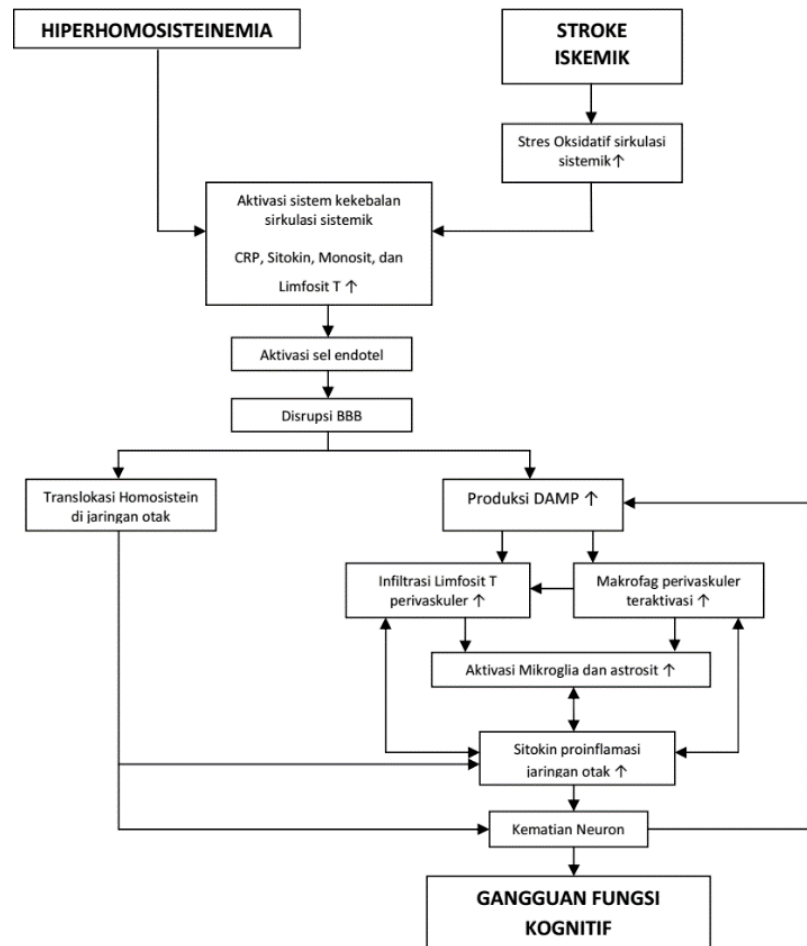
Perlu diketahui, homosistein yang terdapat didalam jaringan otak bisa berasal darah sirkulasi yang melewati sawar darah-otak yang mengalami disrupsi atau merupakan

hasil metabolisme methionin didalam jaringan otak (**Gambar 2**). Homosistein yang berada dalam jaringan otak bersifat toksik dan menyebabkan kematian neuron melalui serangkaian peristiwa yang kompleks dan bersifat terus-menerus (*self-sustaining*).³⁶

Dari aspek imunologi, peningkatan kadar homosistein dalam jaringan otak pada kondisi stroke iskemik akut akan menyebabkan kerusakan sawar darah-otak dan terjadinya peningkatan konsentrasi *damage associated molecular pattern* (DAMP) yang mampu untuk mengaktivasi mikroglia dan makrofag perivaskuler dan peningkatan produksi sitokin-sitokin proinflamasi. Kondisi ini selanjutnya menyebabkan terjadinya infiltrasi dan aktivasi sel limfosit ke area otak tersebut dan menghasilkan sitokin proinflamasi yang semakin memperberat kondisi inflamasi di otak. Serangkaian proses diatas menyebabkan terjadinya apoptosis neuron, peningkatan produksi



Gambar 2. Transfer homosistein antara darah sirkulasi dan jaringan otak dalam dua arah.³⁶



Gambar 3. Kaskade kematian neuron melalui mekanisme imunologi dari hiperhomosisteinemia pada kondisi stroke iskemik dengan akibat gangguan fungsi kognitif.

DAMP, dan berulangnya proses patologis yang ditimbulkan oleh DAMP, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya (**Gambar 3**).³⁷ Kematian neuron pada area otak yang berperan dalam fungsi kognitif akan menyebabkan terjadinya penurunan fungsi kognitif tersebut. Suatu penelitian menunjukkan bahwa homosistein memiliki kemampuan untuk menyebabkan terjadinya kematian neuron dan penurunan volume otak melalui toksisitasnya secara langsung.³⁸

KESIMPULAN

Kondisi hiperhomosisteinemia pada stroke iskemik secara patofisiologik berpotensi untuk menyebabkan terjadinya gangguan kognitif, baik secara independen maupun melalui interaksinya dengan faktor-faktor risiko vaskuler dan kejadian stroke iskemik itu sendiri. Karena bersifat toksik, homosistein yang mengalami translokasi di jaringan otak pada kondisi stroke iskemik mampu menginduksi terjadinya respon inflamasi berlebih dan kematian neuron, suatu proses yang mengarah pada kondisi neurodegenerasi. Proses neurodegeneratif pada struktur otak yang mengemban fungsi domain kognitif tertentu akan menyebabkan terganggunya fungsi dari domain kognitif tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nys GMS, van Zandvoort M, de Kort P, Jansen B, de Haan E, Kappelle L. Cognitive Disorders in Acute Stroke: Prevalence and Clinical Determinants. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:408–16.
2. Lesniak M, Bak T, Czepiel W, Seniow J, Czlonkowska A. Frequency and Prognostic Value of Cognitive Disorders in Stroke Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26:356–63.
3. Renjen PN, Gauba C, Chaudhari D. Cognitive Impairment After Stroke. *Cureus.* 2015;7(9):e335.
4. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2016;1862(5):915–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015>
5. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015;14:6.
6. Lan L, Ali Z. Homocysteine level in stroke patients in the rehabilitation setting: a prospective observational study. *Hosp Palliat Med Int J.* 2018;2(3):204–8.
7. Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, Wilcock DM, Sciences C. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochem J.* 2016;1862(5):1008–17.
8. Ashrafi G, Wu Z, Farrell RJ, Ryan TA. GLUT4 Mobilization Supports Energetic Demands of Active Synapses. *Neuron* [Internet]. 2017;93(3):606–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2016.12.020>
9. Oikonomidi A, Lewczuk P, Kornhuber J, Smulders Y, Linnebank M, Semmler A, et al. Homocysteine metabolism is associated with cerebrospinal fluid levels of soluble amyloid precursor protein and amyloid beta. *J Neurochem.* 2016;139:324–32.
10. Li J-G, Pratico D. High Levels of Homocysteine Results in Cerebral Amyloid Angiopathy in Mice. *J Alzheimer's Dis.* 2015;43(1):29–35.
11. Mijajlovic MD, Pavlovic A, Brainin M, Heiss W, Quinn TJ, Ihle-hansen HB, et al. Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Med.* 2017;15(1):11.
12. Danovska M, Stamenov B, Alexandrova M, Peychinska D. POST-STROKE COGNITIVE IMPAIRMENT - PHENOMENOLOGY AND PROGNOSTIC. *J IMAB.* 2012;18:290–7.
13. del Ser T, Barba R, Morin MM, Domingo J, Cemillan C, Pondal M, et al. Evolution of Cognitive Impairment After Stroke and Risk Factors for Delayed Progression. *Stroke.* 2005;36:2670–5.
14. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke ,

- cognitive deficits , and rehabilitation: still an incomplete picture. *Int J Stroke*. 2013;8:38–45.
15. Barroso M, Handy DE, Castro R. The Link Between Hyperhomocysteinemia and Hypomethylation: Implications for Cardiovascular Disease. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017;5:1–15.
 16. Cacciapuoti F. Poor re-Methylation of Homocysteine and Trans- Methylation of Methionine: Cause and Effect of Hyper-Homocysteinemia: Which Role for Folic Acid and Vitamins B- 6-12 Supplementation? *Ann Clin Exp Metab*. 2018;3(1):1026.
 17. Škovierová H, Mahmood S, Blahovcová E, Hatok J, Lehotský J, Murín R. Effect of Homocysteine on Survival of Human Glial Cells. *Physiol Res*. 2015;64:747–54.
 18. Keung W, Lai C, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67:1–12.
 19. Li A, Shi Y, Xu L, Zhang Y, Zhao H, Li Q, et al. A possible synergistic effect of MTHFR C677T polymorphism on homocysteine level variations increased risk for ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9300.
 20. Jiang B, Chen Y, Yao G, Yao C, Zhao H, Jia X, et al. Effects of differences in serum total homocysteine, folate, and vitamin B 12 on cognitive impairment in stroke patients. *BMC Neurol*. 2014;14:217.
 21. Meng S, Ciment S, Jan M, Tran T, Pham H, Cueto R, et al. Homocysteine induces inflammatory transcriptional signaling in monocytes. *Front Biosci*. 2013;18:685–95.
 22. Wang G, Siow YL, Karmin O. Homocysteine stimulates nuclear factor κ B activity and monocyte chemoattractant protein-1 expression in vascular smooth-muscle cells: a possible role for protein kinase C. *Biochem J*. 2000;352:817–25.
 23. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. Ninth. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2018. 80-81 p.
 24. Li T, Chen Y, Li J, Yang X, Zhang H. Serum Homocysteine Concentration Is Significantly Associated with Inflammatory / Immune Factors. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138099.
 25. Salomão RG, Carvalho LM De, Izumi C, Czernisz ÉS, Rosa JC, Roberto S, et al. Homocysteine, folate, hs-C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha and inflammatory proteins: are these biomarkers related to nutritional status and cardiovascular risk in childhood-onset systemic lupus erythematosus? *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1):4.
 26. Fefelova E V, Tereshkov PP, Dutov AA, Tsybikov NN. Lymphocyte Subpopulations and Cytokine Levels in Experimental Hyperhomocysteinemia. *Bull Exp Biol Med*. 2015;159(3):358–60.
 27. Zhang Q, Zeng X, Guo J, Wang X. Effects of homocysteine on murine splenic B lymphocyte proliferation and its signal transduction mechanism. *Cardiovasc Res*. 2001;52:328–36.
 28. Chang L, Zhang Z, Li W, Dai J, Guan Y, Wang X. Liver-X-receptor activator prevents homocysteine-induced production of IgG antibodies from murine B lymphocytes via the ROS – NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357:772–8.
 29. Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, Urra X, Beek D Van De, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol [Internet]*. 2012;8(7):401–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2012.98>
 30. Kamath AF, Chauhan AK, Kisucka J, Dole VS, Loscalzo J, Handy DE, et al. Brief report Elevated levels of homocysteine compromise blood-brain barrier integrity in mice. *Blood*. 2006;107(2):591–4.
 31. Beard RS, Reynolds JJ, Bearden SE. Hyperhomocysteinemia increases permeability of the blood-brain barrier by NMDA receptor-dependent regulation of adherens and tight junctions. *Blood*. 2011;118(7):2007–14.
 32. Chen S, Dong Z, Cheng M, Zhao Y, Wang M, Sai N, et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14:187.
 33. Weekman EM, Woolums AE, Sudduth TL, Wilcock DM. Hyperhomocysteinemia-Induced Gene Expression Changes in the Cell Types of the Brain. *Am Soc Neurochem*. 2017;9(6):1759091417742296.
 34. Zhang J, Yan R, Tang Y, Guo Y, Chang Y, Jing L, et al. Hyperhomocysteinemia-induced autophagy and apoptosis with downregulation of hairy enhancer of split 1 / 5 in cortical neurons in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(4):371–82.
 35. Kamat PK, Vacek JC, Kalani A, Tyagi N. Homocysteine Induced Cerebrovascular Dysfunction: A Link to Alzheimer’s Disease Etiology. *Open Neurol J*. 2015;9:9–14.
 36. Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett*. 2006;580:2994–3005.
 37. Swardfager W, Winer DA, Herrmann N, Winer S, Lanctot KL. Interleukin-17 in post-stroke neurodegeneration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(3):436–47.
 38. Choe YM, Sohn BK, Choi HJ, Byun MS, Seo EH,

Han JY, et al. Neurobiology of Aging Association of homocysteine with hippocampal volume independent of cerebral amyloid and vascular burden. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2014;35(7):1519–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.013>