

## RINGKASAN

### **Pengaruh Pemberian Eritropoietin Terhadap $\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone Pada Mencit Stroke Iskemik**

**Tuhfatul Ulya**

Stroke merupakan kegawatdaruratan yang terjadi pada otak, dimana terjadi gangguan aliran darah karena sumbatan atau pecahnya pembuluh darah tertentu di otak. Stroke menjadi penyebab utama kecacatan di seluruh dunia dan penyebab paling umum kedua dari demensia. Selain itu, stroke juga dilaporkan menjadi penyebab utama ketiga dari kematian. Pada seluruh kejadian stroke duapertiganya adalah stroke iskemik dan sepertiganya merupakan stroke hemoragik. Stroke iskemik disebabkan adanya sumbatan (trombus atau emboli) pada pembuluh darah arteri yang menuju otak, mengakibatkan terhambatnya pasokan oksigen dan nutrisi ke otak sehingga mengakibatkan kematian neuron dan penurunan fungsi neurologis.

Patofisiologi stroke iskemik sangat kompleks dan melibatkan berbagai proses, termasuk kegagalan pembentukan energi tanpa oksigen dan glukosa neuron tidak dapat membuat ATP yang menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan ion, eksitoksisitas, toksisitas dengan radikal bebas, sitotoksitas dengan sitokin, aktivitas komplemen, terjadi gangguan pada *blood brain barrier*, aktivasi sel glial dan infiltrasi leukosit. Mekanisme tersebut saling terkait dan selaras untuk mengakibatkan nekrosis di area *core*. Wilayah yang berbatasan dengan *infarct core* dikenal sebagai *penumbra*, terdiri dari setengah total volume lesi pada tahap awal iskemia, dan merupakan wilayah untuk target pengobatan pasca stroke.

Pada 10 tahun terakhir, kemajuan luar biasa dalam pemahaman patofisiologi stroke telah dibuat, terutama pada stroke iskemik, yang merupakan 80% dari semua kasus stroke. Kemajuan ini telah mengarah pada identifikasi lebih dari 1000 molekul dengan efek perlindungan terhadap otak dari model eksperimental dan diimplementasikan lebih dari 250 untuk uji klinis. Terlepas dari semua upaya ini, tidak ada strategi terapi yang efektif untuk mencegah kerusakan saraf yang terjadi setelah serangan stroke. Reperfusi stroke yang diinduksi oleh trombolisis, termasuk aktivator plasminogen jaringan (IV) intravena (tPA) dan intervensi endovaskular seperti mechanical thrombectomy (MT) adalah satu-satunya pengobatan farmakologis akut yang disetujui di seluruh dunia. Kedua perawatan ini menargetkan reperfusi vaskular dan terbatas pada periode emas setelah serangan stroke iskemik.

Alpha - Melanocyte Stimulating Hormone ( $\alpha$ -MSH) merupakan keluarga peptida endogen yang berasal dari Pro-opiomelanocortin (POMC). Melalui ikatan dengan lima reseptor melanokortin (MCR), peptida ini memiliki efek, termasuk efek anti-inflamasi, imunomodulator dan neuroprotektan. Terdapat penurunan  $\alpha$ -

MSH pada plasma pasien dengan kondisi stroke berat. Selanjutnya adanya peningkatan plasma  $\alpha$ -MSH pada kondisi stroke ternyata menunjukkan peningkatan perbaikan hasil. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa plasma  $\alpha$ -MSH dapat digunakan untuk memprediksi perbaikan hasil dalam stroke iskemik. Eritropoietin (EPO) adalah molekul multifungsi yang dihasilkan dan digunakan oleh berbagai jaringan. Selain eritropoiesis, EPO juga terlibat pada respon biologis memperbaiki kerusakan jaringan akut dan subakut. Penelitian sebelumnya menunjukkan EPO ternyata dapat meregulasi ekspresi POMC di hipotalamus melalui aktivasi pensinyalan STAT3, yang pada akhirnya dapat mempengaruhi stimulasi  $\alpha$ -MSH.

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh pemberian EPO terhadap perbaikan fungsi kognitif, penurunan luas area infark otak, perubahan seluler jaringan otak, dan peningkatan konsentrasi  $\alpha$ -MSH dalam plasma pada mencit yang diinduksi stroke menggunakan metode *right unilateral common carotid artery occlusion* (RUCCAO). Perbaikan fungsi kognitif diukur menggunakan metode *Y-maze plus cues*, pengamatan luas infark dengan pewarnaan *2,3,5-triphenyltetrazolium chloride* (TTC), pengukuran konsentrasi plasma  $\alpha$ -MSH dengan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan pengamatan seluler jaringan otak dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin* (HE).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian EPO efektif dalam memperbaiki fungsi kognitif mencit yang diinduksi stroke iskemik. Lebih lanjut, EPO juga dapat mengurangi luas area infark otak dan pengamatan seluler yang diamati pada jaringan otak menunjukkan jumlah sel neuron normal di hippocampus ditemukan lebih banyak pada kelompok pemberian EPO dibandingkan kelompok model stroke. Selanjutnya, pada penelitian ini ditemukan bahwa pemberian EPO dapat meningkatkan konsentrasi  $\alpha$ -MSH dalam plasma yang ditemukan pada hari ke-7 setelah induksi stroke, dimana konsentrasi  $\alpha$ -MSH ditemukan menurun pada kelompok model stroke dengan pemberian saline.

Berdasarkan hasil penelitian ini ditemukan EPO efektif dalam memperbaiki kondisi stroke iskemik dengan memperbaiki fungsi kognitif, mengurangi luas area infark, dan mempertahankan jumlah sel neuron normal di hippocampus melalui peningkatan konsentrasi  $\alpha$ -MSH. Pemberian EPO sejalan dengan upaya yang terus dikembangkan sebagai strategi dalam pengobatan penyakit stroke iskemik. Perlu pula dipelajari lebih lanjut mekanisme dan marker lain yang berhubungan dengan perbaikan kondisi akibat pemberian EPO pada kondisi patologi stroke iskemik.

**ABSTRACT**

**Effect of Erythropoietin on the  $\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone in Mice with Ischemic Stroke Model**

**Tuhfatul Ulya**

**Background:** Stroke is one of the common causes of disability and death in worldwide. Ischemic stroke comprises more than 70% of all type of stroke. The present study was designed to investigate the effect of erythropoietin (EPO) on cognitive function, infarct lesion, histopathological changes, and the level of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) in plasma after stroke induced by right unilateral common carotid artery occlusion (RUCCAO) method.

**Materials and Methods:** Male *balb/c* mice were divided into five groups (n=6) i.e. sham, stroke, stroke with EPO 2,000, 5,000, and 10,000 IU/kg groups. The stroke model was performed by blocking the right common carotid artery for 2 hours. EPO-treated groups received a single intraperitoneal injection of recombinant human EPO one hour after surgery. Cognitive impairment by Y-maze plus cues method and level of  $\alpha$ -MSH were evaluated on days 1, 3, and 7. Infarct area and histological change were measured on day-7 after stroke induction.

**Results:** In this study, the treatment of EPO has shown an improvement in cognitive function on days 1, 3, and 7. Furthermore, EPO reduced infarct lesion and the neuronal damage in the CA1 of the hippocampus. Moreover, the plasma level of  $\alpha$ -MSH on the EPO treatment groups was significantly higher than the stroke group on day-7 after stroke induction.

**Conclusion:** EPO may have a neuroprotective effect on ischemic stroke condition, possibly through the  $\alpha$ -MSH upregulation.

**Keywords:**  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone, cognitive, erythropoietin, ischemic stroke