

TINJAUAN HISTOLOGI SAWAR DARAH OTAK

Ida Yuliana

Bagian Histologi Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat

Abstract: Blood brain barrier is a membrane which is highly resistant to the diffusion process and separate the blood brain interstitial fluid. The blood brain barrier is a separation between the main compartment nervous system brain, CSF and the third compartment of the blood. Function of the blood brain barrier are protects the central nervous system to maintain homeostasis of blood milieu microenvironment. Blood-brain barrier layer is characterized as a perfect and continuous cell of endothelial cells in the connective by tight junctions. By using electron microscopy showed that the lumen of blood capillaries separated from the extra-cellular space by endothelial cells in the capillary wall (cell cerebral endhothelial), basement membrane outside the cell contains perisit endothelial cells and astrocytes feets are attached to the outer layer of the wall of the capillary. The third component has a specificity in terms of functional morphology and histology.

Keywords: blood-brain barrier, endothelial cell, astrocyte, perisit cell

Abstrak: Sawar darah otak adalah suatu membran yang sangat resisten terhadap proses difusi dan memisahkan cairan intersisial otak darah. Sawar darah otak merupakan pemisah antara kompartmen utama susunan saraf otak, LCS dan kompartmen ketiga yaitu darah. Sawar darah otak memiliki fungsi melindungi susunan saraf pusat dari milieu darah mempertahankan homeostasis lingkungan mikro. Sawar darah otak dicirikan sebagai lapisan seluler yang sempurna dan kontinu dari sel endotel yang di ikat oleh tight junction. Dengan menggunakan mikroskop elektron memperlihatkan bahwa lumen kapiler darah dipisahkan dari ruang ekstra seluler oleh sel endotelial di dinding kapiler (cell cerebral endhothelial), membran basalis di luar sel endotel berisi sel perisit dan kaki-kaki astrosit yang menempel pada lapisan luar dari dinding kapiler. Ketiga komponen tersebut memiliki kekhususan dalam hal morfologi dan fungsional secara histologi.

Kata-kata Kunci: sawar darah otak, sel endotel, astrosit, sel perisit

PENDAHULUAN

Susunan saraf pusat dalam keadaan normal diketahui sangat stabil. Kestabilan ini didapatkan dari suatu struktur pada sistem saraf pusat (SSP) yang dikenal sebagai sawar darah otak. Sawar darah otak memiliki fungsi melindungi susunan saraf pusat dari milieu darah mempertahankan homeostasis lingkungan mikro.^{1,2} Sawar darah otak dicirikan sebagai lapisan seluler yang sempurna dan kontinu dari sel endotel yang diikat oleh *tight junction*. Komunikasi sel ke sel normal antara astrosit, perisit dan sel endotel dan neuropil yang mengelilingi sawar berperan dalam ekspresi sawar darah otak dan mekanisme homeostasisnya. Transport, fungsi yang dimediasi reseptor dan enzim berperan penting dalam regulasi komposisi cairan ekstraseluler otak. Molekul dengan berat molekul (BM) besar yang bersirkulasi dalam darah dapat memperoleh akses masuk dalam ruang interstitial jika mempunyai sistem transport khusus untuk molekul tersebut yang terdapat dalam endotel kapiler otak. Sistem transport dapat digunakan untuk kepentingan klinis seperti memasukkan antibiotika, terapi neurotransmitter (misal dopamin) dan obat yang secara potensial dapat melewati sawar darah otak. Selain dapat dipergunakan untuk kepentingan klinis, adanya sistem transport khusus menjamin SSP secara tetap menerima senyawa yang dibutuhkan seperti asam amino, transferin, insulin, Ig G dan albumin terkationasi.^{3,4}

SEJARAH

Penelitian mengenai sawar darah otak sudah dilakukan pada tahun 1885 oleh Paul Ehrlich dan Erwin Goldman tahun 1909 berupa penyuntikan *vital dyes intra vena - trypan blue* yang memberikan warna pada semua jaringan hewan, kecuali otak dan CSF (cerebrospinal fluid) namun pada daerah SSP berikut justru terwarnai yaitu daerah glandula pineal, lobus posterior dari glandula pituitary, tuber cinereum, dinding resesus optikus, dan area postrema di ventrikel empat bagian bawah. Kemudian dilakukan percobaan selanjutnya dengan menginjeksikan zat pewarna pada ruang subaraknoid bukan pada jaringan perifer ternyata didapatkan hasil terwarnainya otak dan CSF sedangkan jaringan perifer tidak.^{4,5} Penelitian Ehrlich menunjukkan permeabilitas sawar darah otak berhubungan dengan ukuran molekul dan secara langsung berhubungan dengan daya larut dalam lemak. Gas dan air dapat melalui sawar dengan cepat, tetapi glukosa dan elektrolit lebih lambat. Sawar darah otak tidak permeabel untuk protein plasma dan molekul organik yang berukuran besar. Hal ini menerangkan mengapa trypan blue yang terikat oleh protein albumin tidak dapat melalui sawar darah otak.^{6,7}

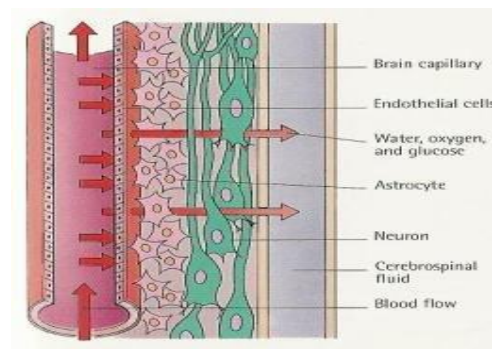
Lewandowsky (1900) adalah orang pertama yang menemukan istilah sawar darah otak dengan penyebutan *bluthirshranke* setelah meneliti tentang penetrasi *potassium ferrocyanide* ke otak, ditemukan konsep sawar darah dan otak.⁸

Penelitian dilanjutkan oleh Friedmann tahun 1942 dengan menggunakan zat warna bersifat basa yang larut dalam lemak dan mampu

melintasi sawar darah otak, menunjukkan bahwa otak terwarnai dengan transport langsung zat warna melintasi *mikrovaskulator cerebral*. Brown (1941) berpendapat bahwa fungsi sawar darah otak berlangsung melalui sel-sel endotel kapiler dan bukan pada kaki-kaki astrosit. Perdebatan antara kaki astrosit atau sel endotel kapiler yang berperan pada sawar darah otak dihentikan oleh studi sitokimia elektron mikroskopis oleh Reese dan Karnovsky (1967) dan Brigtmann et al (1969) yang menemukan beberapa fakta yang berharga tentang lokasi anatomi sawar yang sesungguhnya dan mekanisme fungsi menggunakan pemberian *peroksidase horseradish* (HRP, BM =43000) Diketahui tidak ada HRP yang ditemukan pada celah ekstraselular yang mengelilingi kapiler-kapiler otak setelah di injeksi intravaskuler. Ketika pemberian secara langsung ke dalam ventrikel otak, HRP melintasi ujung *processus* astrosit dan berakhir pada membran plasma endotel.^{3,4,5}

ANATOMI SAWAR DARAH OTAK

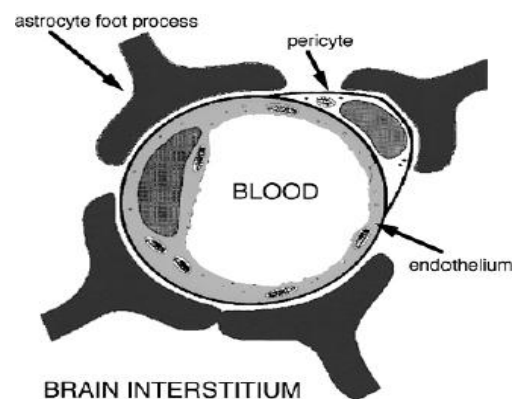
Sawar darah otak adalah suatu membran yang sangat resisten terhadap proses difusi dan memisahkan cairan intersisial otak darah.⁶ Merupakan pemisah antara kompartmen utama dari susunan saraf (otak dan LCS), dan kompartmen ketiga yaitu darah.



Gambar 1. Potongan melintang sawar darah otak

Dengan menggunakan mikroskop elektron memperlihatkan bahwa lumen kapiler darah dipisahkan dari ruang ekstra seluler oleh⁷:

1. sel endotelial di dinding kapiler (cell cerebral endothelial)
2. membran basalis di luar sel endotel berisi sel perisit
3. kaki-kaki astrosit yang menempel pada lapisan luar dari dinding kapiler



Gambar 2. Anatomi sawar darah otak

Dengan menggunakan *electron dense-marker* seperti *lanthanum* dan *horseradish peroksidase* terlihat bahwa substansi tersebut tidak dapat menembus sel endotel kapiler karena adanya *tight junction* diantara sel tersebut, sehingga *tight junction* sangat

berperan di dalam sawar darah otak . Beberapa bagian otak yang tidak mempunyai sawar darah otak dan mempunyai struktur sel yang berbeda. Pada daerah tersebut protein dan molekul-molekul organik yang kecil dalam darah dapat masuk ke susunan saraf pusat.⁷

Astrosit

Menempatkan akhiran kakinya secara erat pada CEC yang mempengaruhi fungsi sawar sel. Astrosit merupakan neuroglia terbesar dengan ciri histologis inti bulat, terletak ditengah dan warnanya agak pucat, terdapat prosesus panjang dan banyak mempunyai pedikel yang melebar pada ujung-ujungnya, yang melekat pada dinding pembuluh darah kapiler. Pedikel-pedikel ini disebut “kaki vaskuler” (*vascular feet*). Pedikel berfungsi melindungi dan menyelubungi semua pembuluh darah yang memberi nutrisi kepada jaringan saraf. Terdapat 2 macam astrosit : (1) Astrosit protoplasmik yang terdapat dalam substantia grisea otak dan medula spinalis dengan ciri mikroskopis sitoplasma tampak butir-butir dengan prosesus bercabang-cabang yang lebih pendek daripada prosesus fibrous dan relatif lebih tebal. Prosesus menutupi permukaan perikarion daerah sinaptik dan pembuluh darah dan (2) Astrosit fibrous yang terutama terdapat dalam substantia alba bercirikan prosesus panjang, tipis, halus, yang jarang bercabang. Didalam preparat yang khusus diwarnai dengan perak, sitoplasma menunjukkan fibril-fibril yang mungkin dibentuk oleh pengendapan filamen-filamen yang sangat halus yang terdapat dalam jumlah besar

didalam badan sel dan prosesus astrosit fibrous.⁸

CEC (*cerebral endothelial cell*)

Menutupi lumen kapiler serebral dan melekat pada lamina basalis bersama perisit dan makrofag perivaskuler. CEC mempunyai celah intraselular pada *tight junction* berfungsi menghalangi transport paraseluler komponen hidrofilik yang melintasi endotel cerebral. Pada potongan melintang, lumen kapiler kecil dikelilingi satu sel endotel, lumen yang lebih besar dibentuk 2 atau 3 sel endotel. Ukuran kapiler bervariasi antara 9 sampai 12 μm . Dalam otak kapiler berkelok-kelok dan kapiler yang sama bisa muncul 2 kali atau lebih pada daerah pengukuran pada *histological section*. Nukleus pada endotel berbentuk gepeng dan tampak lonjong pada irisan. Bagian inti lebih tebal menonjol ke dalam perifer yang tipis dari sel. Dalam lumen sedangkan bagian perifer sangat pipih dengan membran adluminal dan abluminal dipisahkan sitoplasma setebal 0,2 – 0,4 μm . Unsur tubul dari retikulum endoplasmik meluas ke dalam perifer yang tipis dari sel. Sedikit atau sama sekali tidak ditemukan vesikel pinositotik pada endotel kapiler maupun terowongan transendotel sehingga tidak ada aktivitas vesikuler pinositik pada membran plasma endotel yang membatasi uptake fasa cairan. Tidak ada *fenestra* (tingkap) pada endotel kapiler sehingga disebut kapiler kontinu. Namun tidak semua kapiler otak merupakan kapiler kontinu. Hal ini berhubungan dengan fungsi fisiologis organ tersebut. Pada organ seperti *sub fornical*, *pituitary neural lobe* memiliki kapiler bertingkap dengan permeabilitas tinggi.

Sementara kapiler pada *inferior colliculus, sensory motor cortex genu of corpus callosum, ventromedial nucleus of hypothalamus, supraoptic nucleus of hypothalamus, paraventricular nucleus of hypothalamus, globus pallidus, central part of caudate putamen dan ventricular surface of caudatus putamen* dan densitas tinggi pada sitosol mitokondria memiliki jenis kapiler tidak bertingkap. Secara fungsional, *sub fornical organ median eminence*, dan *pituitary neural lobe* merupakan bagian sistem neuroendokrin dan termasuk struktur otak *circumventricular organs (CVO)* sehingga mengeluarkan sekresi produk neurologi harus melalui sel endotel agar dapat masuk ke sirkulasi. Organ-organ tersebut terisolasi dari bagian otak lain oleh sel ependimal spesial yang dikenal dengan *tanyocytes* (terletak sepanjang permukaan ventrikuler hingga daerah midline) yang dihubungkan oleh ikatan kuat dan menjaga pertukaran bebas antara organ CVO dan CSF.^{8,9}

Oldendorf et al (1977) mengamati bahwa kapiler otak berisi sejumlah besar mitokondria dan kapasitas kerja potensial ini dilaksanakan dalam bentuk transfer molekuler dan ionik melintasi sawar darah otak. Analisis ultrastruktur menunjukkan bahwa frekuensi profil mitokondria sangat serupa pada sel-sel endotel dari 5 daerah otak dengan dinding kapiler yang rapat. Pada CVO (*neural lobe dan subfornical organ*) diketahui frekuensi profil mitokondria jauh lebih rendah dibandingkan tempat lain di otak. Ini menunjukkan bahwa aktifitas CEC membutuhkan supply energi atau kemampuan kerja yang lebih besar pada daerah-daerah otak seperti hipotalamus dibandingkan *neural*

lobe dan organ subfornical. Sejak ditemukan mekanisme *little carrier-mediated transfer* dari zat terlarut seperti D-glucosa dan L-phenylalanine dan pompa ion seperti potassium melintasi dinding kapiler pada dinding neural lobe dan organ subfornical. Perbedaan pada frekuensi mitokondria dan kapasitas kerja nyata antara kapiler CVO dan non-CVO bisa dihubungkan terhadap perbedaan-perbedaan pada fungsi transport ini.⁹

Perisit

Perisit adalah sel perivaskuler yang bersifat sel kontraktil mengelilingi kapiler otak dengan prosesus panjang mempunyai peran mengontrol pertumbuhan sel endotel, berpengaruh pada kesatuan kapiler dan melindungi sawar darah otak serta membatasi transport dengan kemampuan fagosit komponen sawar.¹⁰



Gambar 3. Segmen normal dinding kapiler korteks serebral berisi endotelium (e) dan perisit (p) yang dipisahkan membran basalis. Tikus diinjeksikan lanthanum, yang berpenetrasi melalui ruangan interendotelial diatas *tight junction*

Adanya *gap junction* membuat komunikasi antara perisit

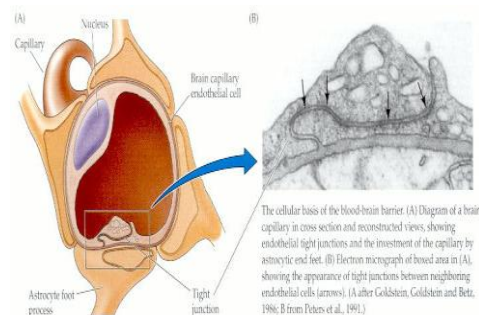
dengan CEC melalui pertukaran ion dan molekul berukuran kecil. Kontak *peg-and-socket* perisit berpenetrasi melewati lamina basalis membuat kontak antar sel dan pembuluh darah. Kompleks junction-adhesion plaques juga membantu transmisi kontraksi perisit ke CEC. *Gap junction* perisit berisi N-cadherin, variasi molekul adhesi β -catenin, molekul ekstraseluler matrix (ECM) seperti fibronectin, dan integrins. Perisit terlibat dalam signal cascade kompleks yang membuat sel dapat berespon pada perubahan lingkungan mikro. Komunikasi perisit dan CEC melalui *gap junction* adalah dasar respon adaptif pada kondisi homeostasis, kondisi hipoksia dan kontraksi kapiler lokal. Perisit mensintesis sebagian besar komponen matriks ekstraseluler karena memproduksi laminin dan fibronectin. Dari studi invitro diketahui perisit menginduksi sintesis occludin dan claudin melalui pelepasan angiopoietin-1. Ekspresi ZO-1 diaugmentasikan oleh astrosit.

Terlebih lagi ZO-1 seperti juga occludin atau claudin bersama merupakan indikator biologis maturasi sawar. Pada kondisi normal perisit normal dan penting untuk stabilitas vaskular. Saat kondisi patologis perisit mengalami perubahan fenotif dan fungsi termasuk dalam migrasi, proliferasi atau diferensiasi. Hilangnya perisit menyebabkan berkurangnya rasio perisit-CEC menyebabkan keadaan permeabilitas menjadi meningkat berakibat berkembangnya penyakit. Hal yang dapat menyebabkan kehilangan perisit adalah 1) migrasi perisit dari lokasi mikrovaskular karena keadaan patologis atau fisiologi 2) kematian perisit 3) berkurangnya turnover atau

pemeliharaan perisit dan 4) disregulasi angiogenesis and abnormal signal PDGF β (faktor yang berperan dalam mempertahankan fungsi perisit).¹¹

Tight junction

CEC memiliki celah interseluler berupa tight junction. Tight junction adalah taut antar sel yang paling apikal. Ditemukan juga pada epitel dan endotel jantung. Tight junction tersusun secara kompleks seperti zonula occludens yang letaknya berdekatan dengan lumen kapiler. Pada mikroskopis elektron tampak lapis luar membran unit yang bersebelahan terlebur menjadi satu, tampak sebagai gambaran pentalaminar lokal.



Gambar 4. (A) Diagram kapiler otak pada potongan melintang menunjukkan tight junction endotel dan kaki astrosit (B) Mikroskop elektron menunjukkan tight junctions (panah). (Goldstein and Betz, 1986; B from Peters et al., 1991.)

Protein sitoplasmik yang dihubungkan dengan tight junction yaitu protein dengan -PDZ (ZO-1, ZO-2, ZO-3), cingulin, 7H6,, symplekin, dan BG9. Protein -PDZ berlokasi pada permukaan sitoplasma tight junction disekitar membran

plasma. Tiga protein membran integral pada tight junction adalah occludin, junctional adhesion molecules (JAM) dan claudin. Occludin sebagai protein membran integral 65kDa yang berperan dalam pembentukan rabung tight junction (beberapa studi analisis gen KO pembentukan tabung tight junction dapat dibentuk tanpa occludin). JAM secara tidak langsung terlibat dalam pembentukan rabung tight junction, ekspresi JAM mengurangi permeabilitas paraseluler dan meningkatkan adhesi sel serta berhubungan dengan kontrol infiltrasi monosit pada kondisi peradangan. Ujung COOH JAM terikat pada domain -PDZ PAR-3 dan ZO-1. Claudin adalah konstituen utama rabung tight junction yang bertanggungjawab atas variasi permeabilitas. Ujung COOH claudin secara langsung terikat pada domain PDZ1 dari ZO-1, ZO-2, dan ZO-3. Claudin-5 ditemukan pada CEC.

Jumlah rabung dan alur atau tempat peleburan mempunyai kolerasi tinggi dengan bocornya epitel. Tight junction menutup celah interseluler dan secara fisis mencegah molekul-molekul lewat, mencegah transport interseluler dari lumen ke celah interseluler. Permeabilitas rendah untuk larutan yang berlawanan dan tinggi untuk protein, ion-ion, dan asam amino. Tight junction pada endotel serebral lebih kedap daripada jantung.¹²⁻¹⁸

Fungsi Sawar Darah Otak

Pada keadaan normal terdapat dua sawar yang semipermeabel dan berfungsi untuk melindungi otak dan medula spinalis dari substansi yang membahayakan.⁷ Fungsi sawar darah otak adalah melindungi otak dari berbagai variasi substansi darah,

terutama senyawa toksik. Sawar ini jelas tidak mutlak karena otak tergantung pada darah untuk mensuplai substrat metabolit dan untuk mengangkut limbah metabolik. Banyak substansi dapat menerobosnya dalam 2 arah dan dibawah sedikit pengaruh neural. Pemasukan materi dalam vesikel kecil dalam bentuk endositosis atau mikropinositosis. Penggunaan vesikel untuk mengangkut cairan dan larutan melintasi sel sebagian besar terbatas pada endotel. Gerak transendotel dari mukosa, asam amino, nukleosida dan purin tergantung pada transport media pembawa (carrier). Sel-sel menunjukkan polaritas terhadap sistem transport berbeda dalam membran luminal dan basal. Misal Na⁺K⁺ + ATPase ditemukan pada plasma membran dan tidak ditemukan di apikal sel endotel kapiler otak.¹

Adanya mekanisme pengambilan spesifik untuk sejumlah kecil neuropeptida terdapat pada sisi luminal dari sawar darah otak. Terdapat penghambatan sendiri bergantung dosis. Fakta bahwa neuropeptida kecil dapat lolos dari sawar darah otak tidak mengeyampingkan neuropeptida

PENUTUP

Pengetahuan tentang sawar darah otak sangat diperlukan untuk aplikasi akademis dan klinis. Dengan mengetahui secara mikroskopis karakteristik kelemahan dan kelebihan dari sawar darah otak akan memudahkan dalam pengembangan terapi pada kelainan susunan saraf.

DAFTAR PUSTAKA

1. Japardi, Iskandar. Sawar Darah Otak. *USU digital library* . 2002
2. Fawcett, D.W : BukuAjar Histologi, Edisi12. EGC, Jakarta, 2002 : 325 – 26 dan 342-436
3. Wolburg, H et al: Modulation of tight junction structure in blood –brain barrier endothelial-Effect of tissue culture, second messengers and co-cultured astricytes, *Journal of Cell Science*, vol 107, 1994: 1337-57
4. Zlokovic, B.V, Mcomb J.G., and Segal, M.B., and Davson, H: Blood-brain permeability to peptides and proteins in : *Barriers and fluids of the eye and brain*, Segals, M.B (eds), Macmilan, Cambridge, 1992: 106-115
5. Reese, T.S.,and Karnovsky, M.J,. Fine structure localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase, *The Journal of Cell Bology*, vol 34, 1967: 207-17
6. Youmans, J.R. *Neurosurgical Surgery*. Philadelphia:WS Sounders, 1996:487
7. Snell, R.S. *Clinical neuroanatomy of medical student*. 3 rd ed. Boston: A waverly 1995;341-2
8. Anonim. Jaringan Saraf. ***Kompendium Histologi*** I. Laboratorium Histologi dan Biologi Sel FK Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 1998
9. Fenstermacher, J.,and Nakaat, H,. And Tajima,.A and Yen, M.H,. and Acuff,V and Gruber, K : Structural, ultrastuctural and functional collerations among local capillary systems within the barain. In : *Barrier and Fluids of eye and Brain*, Segals, M.B (eds), Macmillan, Cambridge, 1992:59-71
10. Hartanto, O.S. Perubahan Sawar Darah Otak Pada Proses Inflamasi. *J. BNS*. 2006. Vol 7. No.2, pp.49-58.
11. Drew Bonkowski, Vladimir Katyshev, Roumen D Balabanov, Andre Borisov, and Paula Dore-Duffy The CNS microvascular pericyte: pericyte-astrocyte crosstalk in the regulation of tissue survival. *Fluids Barriers CNS*. Pubmed BioMed Central Ltd
12. Gumerlock, M.K. Blood-brain barrier and cerebral edema in : *the practice of neurosurgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 1-9
13. Citi, S : The molecular organizations of tight junctions. *The journal of cell biology*. Vol `121, May 1993:485-89
14. Padura, L.M et al : Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular and modulates monocyte transmigration, *The journal of cell biology*, vol 142, July 1998: 117-127
15. Balda, M.S,. and Matter, K : Tight junction, *journal of cell science*, 1998:541-47
16. Nitta, T et al : Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient

- mice, the journal of cell biology , vol 161, May 2003:653-60
17. Itoh, M, et al : Junctional adhesions molecule (JAM) binds to PAR-3 : a possible mechanism for recruitment of PAR-3 to tight junctions. The journal of cell biology, vol 154, August 2001: 491-97
 18. Turksen, K and Troy, T.C : Barriers built on claudin. Journal of cell science , vol 117, 2004:2435-447