



International Symposium & Workshop **HONEUROIMMUNOLOGY IN DERMATOLOGY**

Juli, 30-31 Juli 2016
Pusat Widya Sabha
Dokteran Universitas Udayana



Diselenggarakan oleh
Grup Pokok Studi Imunodermatologi Indonesia
bekerja sama dengan:
PERDOSKI Cabang Bali, dan
SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan kelamin
FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

**Perpustakaan Nasional RI:
Katalog dalam Terbitan (KDT)**

"Psychoneuroimmunology in Dermatology"

Denpasar, 2016
14,8x21 cm
vi, 209, illus

- Penulis : Suhartono Taat, Prof., Dr., dr., MS; Cita Rosita Sigit Prakoewa, DR., dr., Sp.KK(K); A.A. Raka Sudewi, Prof., DR., Dr., Sp.S(K); Made Wardhana, DR., Dr., Sp.KK(K); Endang Sutedja, Prof., DR., Dr., Sp.KK(K); Luh Made Mas Rusyati, DR., Dr., Sp.KK; Made Diah Lestari, S.Psi, M.Psi.; Retno IG Kusuma, Dra, Psi; Cokorda Bagus Jaya Lesmana, DR., Dr., Sp.KJ(K); Robby K.T.Ko, MD; Made Swastika Adiguna, Prof., Dr., Sp.KK(K); IGAA Elis Indira, Dr., Sp.KK; Nyoman Suryawati, Dr., M.Kes, Sp.KK; IGAA Praharsini, DR., Dr., Sp.KK
- Tim Editor :
- Ketua : Made Wardhana
- Anggota : Made Swastika Adiguna, Luh Made Mas Rusyati, Made Sudarjana
- Setting : I Gde Nengah Adhilaksman S.W.
- Desain Cover : I Gde Nengah Adhilaksman S.W.
- Cetakan : 2016
- ISBN : 978-602-294-117-0
- Dicetak oleh : Mulya Print

Diterbitkan atas kerjasama antara Kelompok Studi Imunodermatologi Indonesia, Kelompok Studi Imunodermatologi Komisariat Denpasar, PERDOSKI (Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia) Cabang Bali, Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah, dan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar-Bali.

©Hak cipta yang dilindungi oleh undang-undang

Dilarang keras mengutip, menjiplak, atau mengkopii, memperbanyak, atau menyebarkan dalam bentuk apapun baik sebagian maupun seluruh isi serta memperjualbelikannya tanpa mendapat izin tertulis dari penulis dan penerbit.

PSIKONEUROIMUNOLOGI BERBASIS NEUROSAINS

Prof. Dr. dr. A.A. Raka Sudewi, Sp.S(K)

Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran

Universitas Udayana

Abstrak

Otak mengatur seluruh aktivitas kehidupan manusia antara lain melalui mekanisme interaksi yang melibatkan sistem neuroseluler, neuromolekuler, neuroendokrin dan neuroimun, merupakan basis penelitian yang terus berkembang di bidang neurosains. Semua sistem tersebut akan berespons pada kondisi stres psikis yang melibatkan sistem limbik, sebagai pusat pengaturan emosi dan hipotalamus sebagai pusat pengaturan sistem saraf otonom. Respons seluler terutama diperankan oleh sel neuron dengan aktivitas neurotransmiter yang dihasilkan merupakan zat komunikasi penghubung dalam berinteraksi dengan sistem neuroendokrin yang dikendalikan oleh hipotalamus. Berbeda dengan neurotransmiter, hormon yang dikendalikan oleh sistem neuroendokrin merupakan molekul organik yang sangat khusus dalam mengerahkan aksi terhadap sel target tertentu dan memodulasi respons sistemik dan seluler. Psikoneuroimunologi adalah studi yang mempelajari tentang hubungan/interaksi antara stres psikis dengan sistem saraf dan sistem imun yang dimodulasi oleh sistem neuroendokrin.

Kata kunci: Psikoneuroimun, neuron, neurotransmiter dan neuroendokrin

Pendahuluan

Neurosains adalah ilmu yang memfokuskan studi/penelitian tentang sistem saraf. Keberadaan sistem saraf dikaitkan dengan keberadaan jenis sel khusus, yang disebut neuron dan sel glia. Neuron memiliki struktur khusus berupa tonjolan

protoplasma yang dikenal sebagai akson untuk mengirim sinyal secara cepat dan tepat. Melalui akson, neuron mengirimkan sinyal dalam bentuk gelombang elektrokimia untuk merealisasikan pembentukan bahan kimia yang disebut neurotransmitter dan dituangkan ke dalam sinaps. Sel yang menerima sinyal sinaptik dari sebuah neuron dapat tereksitasi terhambat, atau termodulasi. Hubungan antara neuron membentuk sirkuit neural. Konsep modern memandang fungsi sistem saraf sebagian dalam kerangka rangkaian interaksi stimulus-respons, dalam kerangka pola aktivitas yang dihasilkan secara intrinsik untuk menggenerasikan tingkah laku berulang-ulang. Aktivitas stimulus respons pada sistem saraf pada makalah ini difokuskan pada sudut pandang sistem neuroseluler, neuromolekuler, neuroendokrin serta kaitannya dengan psikoneuroimunologi.

Sistem Neuroseluler

Neuron merupakan sel otak dengan sifat yang paling mendasar adalah neuron dapat berkomunikasi, interaksi dengan sel lain melalui sinaps, yaitu pertautan membran-ke-membran yang mengandung mesin molekular dan mengizinkan transmisi sinyal cepat, baik elektrik maupun kimiawi. Neuron dan tonjolan protoplasma semuanya terbenam di dalam suatu matriks jaringan ikat neuroglia. Neuroglia terdiri dari sel astrosit, oligodendroglia dan mikroglia yang menyediakan dukungan struktural menyangga, mengatur nutrisi dan proses kimiawinya. Astrosit dan juga neuron menghasilkan neurotropin seperti BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) yang memegang peran dalam plastisitas otak (neuroplastisitas)². Setiap neuron terdiri dari satu badan sel yang di dalamnya terdapat sitoplasma dan inti sel. Dari badan

sel keluar dua macam serabut saraf, yaitu dendrit dan akson. Dendrit berfungsi mengirimkan impuls ke badan sel saraf, sedangkan akson berfungsi mengirimkan impuls dari badan sel ke sel saraf yang lain atau ke jaringan lain. Pada bagian luar akson terdapat lapisan lemak disebut mielin yang berfungsi melindungi akson dan memberi nutrisi. Bagian dari akson yang tidak terbungkus mielin disebut nodus Ranvier, yang dapat mempercepat penghantaran impuls. Sinaps dapat berupa elektrik atau kimia. Sinaps elektrik membuat hubungan elektrik langsung di antara neuron-neuron. Sinaps kimia, sel mengirimkan sinyal dari presinaps ke postsinaps. Presinaps dan postsinaps penuh dengan mesin molekular yang membawa proses sinyal. Daerah presinaps mengandung vesikel yang terdiri dari bahan kimia neurotransmitter. Ketika terminal presinaps terstimulasi secara elektrik, sebuah susunan molekul yang melekat pada membran teraktivasi, dan menyebabkan isi dari vesikel/neurotrnsmitter dilepaskan ke dalam celah sinaps. Neurotransmitter kemudian berikatan dengan reseptor yang melekat pada membran postsinaps, menyebabkan neurotransmitter masuk ke dalam status teraktivasi. Tergantung pada tipe reseptor, efek yang dihasilkan pada sel postsinaps dapat bersifat eksitasi, inhibisi atau modulasi. Konektivitas yang terintegrasi dari neuron membentuk jaringan yang mampu menjalankan berbagai fungsi. Kemampuan interkoneksi saraf dapat menimbulkan perubahan interneural, reorganisasi sinaps yang merupakan perkembangan intrinsik agar otak tetap berkembang melalui rangsangan/stimuli.

Sistem Neuromolekuler

Neurotransmitter merupakan molekul kimia endogen yang mengirimkan sinyal dari neuron ke sel target di sinaps. Ketika rangsang tiba di sinaps, ujung akson dari neuron prasinaps akan membuat vesikula sinaps mendekat dan melebur ke membrannya kemudian neurotransmitter dilepaskan melalui proses eksositosis. Pada ujung akson neuron postsinaps protein reseptor mengikat molekul neurotransmitter dan merespons dengan membuka saluran ion pada membran akson yang kemudian mengubah potensial membran (depolarisasi atau hiperpolarisasi) dan menimbulkan potensial aksi pada neuron postsinaps⁷. Penelitian elektrofisiologi menunjukkan bahwa sistem saraf mengandung berbagai mekanisme untuk menghasilkan pola aktivitas secara intrinsik dengan/tanpa memerlukan stimulus eksternal. Neuron-neuron ditemukan mampu memproduksi rangkaian potensial aksi reguler, atau rangkaian ledakan (*sequences of bursts*). Stimulus akan menyebabkan terjadinya depolarisasi dan hiperpolarisasi pada membran sel, yang menyebabkan terjadinya potensial aksi. Ketika impuls dari neuron prasinaps berhenti neurotransmitter yang telah ada akan didegradasi masuk kembali ke ujung akson neuron prasinaps melalui proses endositosis. Beberapa jenis neurotransmitter adalah Norepinefrin berperan dalam kontrol/adaptasi stres mental/psikologis. Adrenalin berperan dalam sistem kardiovaskular dan metabolisme yang terkait dengan stres. Dopamin berfungsi pada fungsi kognitif, motoris dan endokrin. Serotonin (5-HT) berperan pada gangguan *mood*, penurunan serotonin dapat beakibat terjadinya depresi. Glutamat mempunyai efek eksitasi sedangkan GABA (*Gamma Amino Butyric Acid*) dengan efek inhibisi.

Sistem Neuroendokrin dan Neuroimun

Sistem neuroendokrin dikendalikan oleh saraf otonom yang bekerja secara reflektorik. Sistem neuroendokrin juga terintegrasi dalam fungsi luhur yang menentukan kehidupan emosional yang dikendalikan oleh sistem limbik. Struktur limbik yang mempunyai peran penting dalam aktivitas perilaku emosional melibatkan neurotransmiter norepinefrin dan serotonin. Struktur limbik sebagai pusat pengaturan emosi terintegrasi dengan aksis hipotalamus_pituitary_adrenal (HPA) yang mengatur hubungan sistem saraf dan hormon. Bagian paraventrikuler dari hipotalamus mensintesa vasopresin dan CRH (*corticotropin releasing hormone*) yang mengatur lobus anterior kelenjar pituitary mensekresi ACTH (*adrenocorticotropic hormone*). ACTH pada gilirannya mempengaruhi korteks adrenal untuk menghasilkan glukokortikoid. Glukokortikoid berperan memberi umpan balik negatif kepada hipotalamus dan hipofisis/pituitary untuk menekan produksi CRH dan ACTH. Glukokortikoid mempunyai kandungan antiinflamasi yang berkaitan dengan efek mikrovaskuler dan menekan sitokin inflamasi. Glukokortikoid memodulasi respons imun via *immune adrenal axis* yang berperan dalam mekanisme peningkatan hormon kortisol pada kondisi stres. HPA aksis dan sistem imun berkomunikasi dua arah melalui mekanisme umpan balik yang kompleks, dan berkontribusi pada terjadinya keseimbangan produk limfosit Th1/*immunoceluler* dan Th2/*immunhumoral*³. Pada kondisi stres terjadi peningkatan kortisol sehingga terjadi penekanan terhadap sitokin Th1 yang berakibat terjadinya penekanan regulasi dari aktivitas inflamasi⁵. Peningkatan kortisol distimulasi oleh sitokin Th1 terhadap HPA aksis yang kemudian mereduksi aktivitas sistem imun pada Th1⁶. Sitokin sebagai

modulator dalam respons imun saling berpengaruh secara timbal balik terhadap kortisol dan CRH. Glukokortikoid menyebabkan penurunan eosinofil yang beredar dari jaringan limfoid terutama sel T menyebabkan redistribusi dari sirkulasi ke dalam kompartemen lain. Kortisol menghambat *cell mediated immunity*, menghambat produksi dan mediator inflamasi seperti limfokin dan prostaglandin. Kerja ini terjadi via reseptor glukokortikoid tipe II dan dihambat oleh inhibitor dan sintesis protein. Glukokortikoid menghambat produksi dan kerja IFN oleh limfosit T dan produksi IL-1 dan IL-6 oleh makrofag. Pada kondisi stres juga terjadi peningkatan kadar sitokin proinflamasi termasuk TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8⁵. Sekret interleukin-6 sebagai sitokin proinflamasi ditekan pengeluarannya oleh glukokortikoid namun distimulasi oleh hormon katekolamin. Sitokin mempunyai kapasitas dalam mempengaruhi sintesa, pelepasan dan *reuptake* neurotransmitter termasuk monoamin⁴. Beberapa penelitian dengan hewan coba menunjukkan pemberian sitokin dapat mempengaruhi metabolisme serotonin, norepineprin dan dopamin¹.

Kesimpulan

Neuron merupakan komponen utama dalam merespon aktivitas sensorik/stres melalui mekanisme yang terstruktur dalam suatu sistem, terintegrasi dan membentuk konektivitas yang kompleks. Komunikasi dan konektivitas antar sistem neuroseluler, neuromolekuler, neuroendokrin dan neuromuscular bekerja melalui mekanisme umpan balik yang saling mempengaruhi dalam usaha menjaga keseimbangan agar tetap sehat, namun pada kondisi stres keseimbangan sistem

neuron neurotransmitter dan sistem imun mengalami perubahan yang dapat berakibat pada kondisi sakit.

Referensi

1. Akerman H., Gibb J., Hayley S. 2008. Influence of continuous infusion of interleukin 1- β on depression-related processes in mice: corticosterone, circulating cytokines, brain monoamines, and cytokine mRNA expression. *Psychopharmacology (Berl)*; 199;233-44.
2. Cutman C.W., Berchtold N.C. 2002. Exercise: Behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *TRENDS in neuroscience* ; 25; 295-301.
3. Gill J.M., Saligan L., Wood S., Page G. 2009. PTSD is associated with an excess of inflammatory immun activities. *Perspect Psychiatr Care*; 45:262-77
4. Miller A.H. 2009. Norman Cousins Lecture. Mechanism of cytokine-induced behavioral changes: psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain Behav Immun*, 23;149-58.
5. Pace T.W., Heim C.M. 2011. A short review on the psychoneuroimmunology of post traumatic stress disorder: from risk factors to medical comorbidities. *Brain Behav Immun*; 25; 6-13.
6. Sternberg E.M. 2006. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol*, 6; 318-28.
7. Turana I. 2015. Ilmu Neurosains Modern. Dalam Dito A, ed. Pustaka Belajar, Yogyakarta. ISBN; 47-75. ISBN : 978-602-229-547-1



ISBN 978-602-294-117-0



9 786022 941170