

Montelukas: Neuroprotektif pada Stroke

Osy Lu'lu Alfarossi¹, Fidha Rahmayani², Rizqa Atina Mira Hamzah³

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Prevalensi stroke di Indonesia sebesar 12,1% dengan rasio laki-laki dan wanita yang sama. Peningkatan ini berbanding lurus dengan peningkatan usia. Stroke adalah gangguan aliran darah otak yang disebabkan oleh penurunan suplai oksigen (O_2) di jaringan otak baik karena sumbatan atau pendarahan. Iskemik dan nekrosis yang terjadi mampu merusak kerja mitokondria sehingga membentuk radikal bebas yang dapat merusak membran dan fungsi sel otak. Otak memiliki komponen lemak yang kompleks salah satunya yaitu *gliserofosfolipid*. *Gliserofosfolipid* dipecah menjadi *poly-unsaturated fatty acid* (PUFA) berupa asam arakidonat dan DHA yang dihubungkan dengan neuroinflamasi (cedera otak). Pada saat terjadinya inflamasi asam arakidonat melalui jalur 5-LOX akan menghasilkan leukotrien dan banyak ditemukan pada stroke. Jika leukotrien berikatan dengan reseptor ($cysLT_1$ dan $cysLT_2$) akan terjadi peningkatan neuroinflamasi. Reseptor $cysLT_1$ banyak ditemukan pada sistem pernapasan dan gastrointestinal sedangkan reseptor $cysLT_2$ banyak ditemukan pada sistem kardiovaskular dan otak. Efek neuroinflamasi yang terjadi berupa aktivasi sel *mast*, pelepasan sitokin dan kemokin, pembentukan radikal oksigen, vasokonstriksi, dan peningkatan permeabilitas endotel yang menyebabkan edem otak. Montelukas yang digunakan pada pengobatan asma sebagai antagonis reseptor leukotrien mampu menurunkan inflamasi. Obat ini dimetabolisme di hati oleh enzim CYP450 dengan distribusi luas hingga mencapai sawar darah otak (SDO). Akibat kemampuan obat untuk mencapai ke SDO, montelukas mampu menurunkan edem otak dengan mengurangi radikal bebas dan mediator pro-inflamasi serta meningkatkan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan TGF- β 1. Penelitian pengobatan montelukas pada tikus menunjukkan aktivasi mikroglia dalam meningkatkan neurogenesis, refungsi sawar darah otak, dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi. Sehingga didapatkan bahwa montelukas sebagai anti-inflamasi dapat digunakan sebagai neuroprotektif pada stroke.

Kata kunci: Antagonis Reseptor Leukotrien, Montelukas, Stroke

Montelukast: Neuroprotective for Stroke

Abstract

The prevalence of stroke in Indonesia is 12,1% with the same ratio between men and women. The increasing of age will increase the prevalence. Stroke is obstruction of brain blood vessels caused by decreasing oxygen (O_2) supply in brain tissue due to occlusion or hemorrhagic. The ischemic and necrosis that occur can damage the function of mitochondria leads to free radical forming which destruct the brain membrane and cell function. The brain consists of complex fat component one of which is glycerophospholipid. Glycerophospholipid broken down into *poly-unsaturated fatty acid* (PUFA) such as arakidonat acid and DHA which associated with neuroinflammation (brain injury). Inflammation occurs when arakidonat acid through 5-LOX pathway forms leukotrienes and mostly found in stroke. If leukotrienes bind to the receptors ($cysLT_1$ and $cysLT_2$) thus increasing neuroinflammation. $cysLT_1$ receptor mostly found on respiratory and gastrointestinal system whereas $cysLT_2$ found on cardiovascular system and the brain. The effects of neuroinflammation are mast cell activation, releasing of cytokine and chemokine, forming free radical ions, vasoconstriction, and increasing permeability of endothelial brain blood barrier (BBB) that lead brain edema. Montelukast used to treat asthma as antagonist leukotriene receptor that decreasing inflammation. This drug is metabolized in liver by CYP450 enzyme with broad distribution into BBB. This ability to enter the BBB leads to reducing the brain edema by decreasing free radical ions and pro-inflammatory mediators also increasing anti-inflammation cytokine such as IL-10 and TGF- β 1. The study of this treatment on rat leads microglia activation due to neurogenesis, re-functioning of brain blood barrier, and increasing of cytokines pro-inflammation. Thus, montelukast as anti-inflammation can be used as neuroprotective on stroke.

Keywords: Antagonist Leukotriene Receptor, Montelukast, Stroke

Korespondensi: Osy Lu'lu Alfarossi, Jl. Abdul Muis VIII No.47, 082123666716, osylulu.3596@gmail.com

Pendahuluan

Stroke merupakan penyakit iskemik pada otak yang disebabkan oleh penurunan suplai darah pada daerah otak.¹ Prevalensi di Indonesia menurut Risesdas (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2013 adalah sebesar 12,1% dengan rasio yang sama pada laki-laki dan wanita. Penyakit ini memiliki prevalensi yang meningkat sesuai dengan peningkatan usia yaitu 16,7% pada usia 45-54 tahun, 33% pada usia 55-64 tahun, 46,1% pada usia 65-74 tahun, dan 67% pada usia >75 tahun.²

Neuroinflamasi dihubungkan dengan cedera neurologis dan penyakit neurologis. Cedera neurologis didapatkan melalui cedera invasif pada jaringan saraf, neurotoksin, infiltrasi mikroorganisme, atau cedera iskemik-reperfusi. Contoh penyakit neurologis adalah Alzheimer dan epilepsi.³

Penelitian Klein *et al.*, Zhao *et al.*, dan Biber *et al.* menemukan bahwa montelukas memiliki efek neuroprotektif pada tikus dengan cedera saraf pusat dan stroke serta mengurangi degenerasi saraf pasca trauma otak durasi 48 jam.⁴⁻⁶ Montelukas mengurangi defisit neurologi, volume infark, edem otak, kehilangan sel-sel saraf, dan disintegritas sawar darah otak (SDO).⁴ Penelitian X menyatakan bahwa penggunaan montelukas pada orang dewasa dapat menurunkan faktor resiko stroke berulang.⁷

Isi

Iskemik serebral disebabkan oleh penurunan aliran darah yang berlangsung lebih dari beberapa detik. Jika dibiarkan terus-menerus akan menyebabkan infark serebral atau kematian jaringan otak.¹

Sumbatan pada arteri otak dapat menyebabkan iskemik dan memicu nekrosis jaringan sehingga sel saraf membutuhkan energi yang besar untuk mengkompensasi. Namun jika berlebihan akan membuat mitokondria kelelahan dan energi (ATP) yang dihasilkan sedikit. Akibatnya pompa ion di membran berhenti bekerja dan menyebabkan depolarisasi sel saraf (influks berlebih ion kalsium). Selain itu radikal bebas, diproduksi akibat kegagalan mitokondria, menyebabkan kerusakan membran dan fungsi sel otak lainnya.¹

Otak memiliki komponen lemak yang kompleks dan banyak diantaranya yaitu *gliserofosfolipid*, *sphingolipid*, *gangliosid*, dan kolesterol tanpa trigliserida. *Gliserofosfolipid*

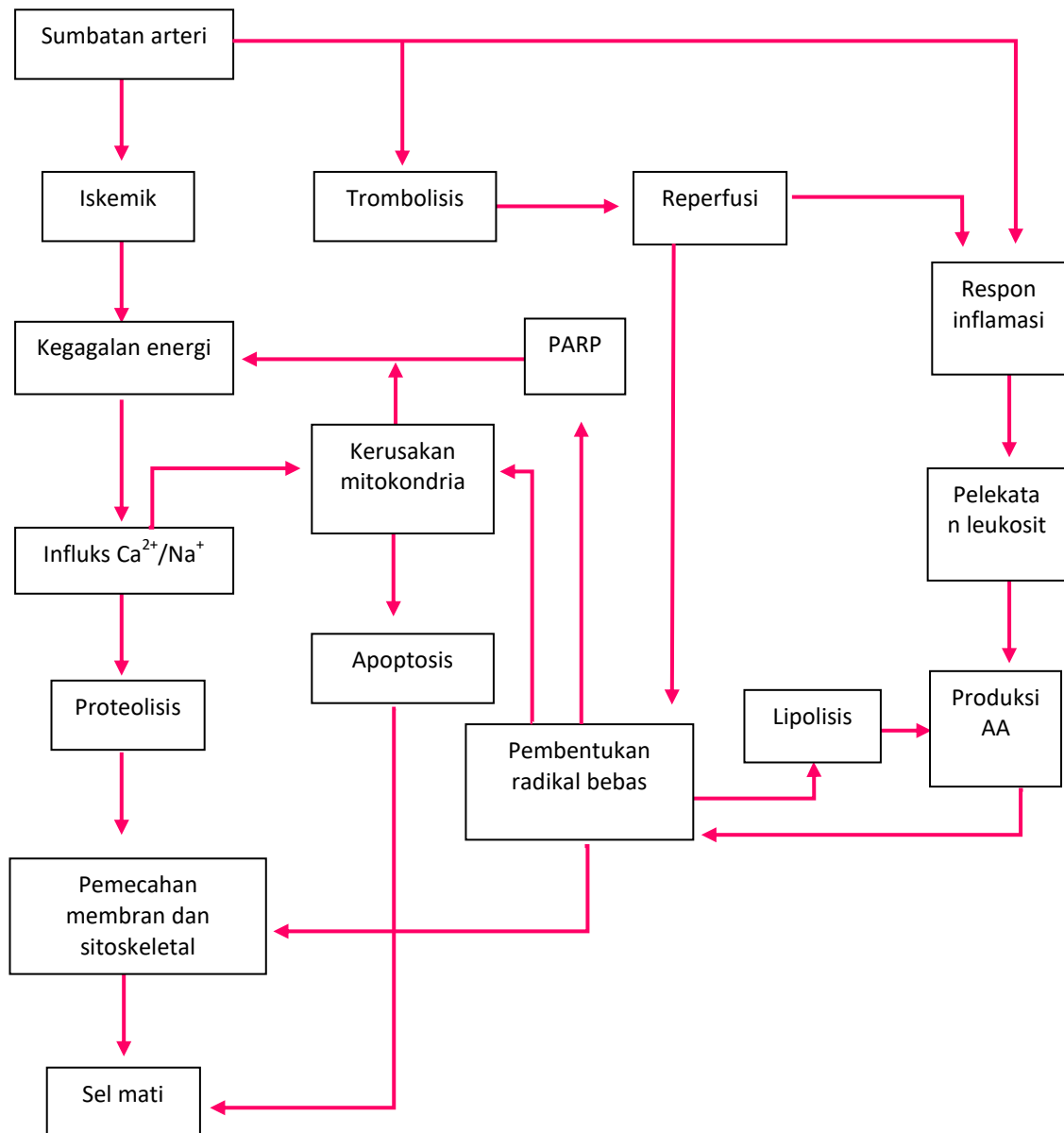
dengan bantuan fosfolipase akan menjadi *polyunsaturated fatty acid gliserofosfolipid* (PUFA) yang dihubungkan dengan neuroinflamasi. Komponen PUFA adalah asam arakidonat dan DHA dengan komposisi asam arakidonat banyak ditemukan pada substansi alba dan DHA di substansi grisea.³

Inflamasi dimulai dari migrasi sel mikroglia dan penempelan leukosit pada daerah inflamasi.⁴ Mikroglia sebagai fagositosis mengeluarkan sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 dan kemokin VCAM-1, asam arakidonat dan DHA.^{3,4} Asam arakidonat akan teroksidasi melalui 4 jalur, yaitu siklooksigenase (COX), lipooksigenase (LOX), P450 epoksigenase, dan jalur isoeikosanoid. Jalur COX menghasilkan prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan; jalur LOX menghasilkan turunan hidroksil, leukotrien, dan lipoksin; jalur P450 epoksigenase menghasilkan asam epoksi *eikosatrienoik* (EET); dan jalur isoeikosanoid menghasilkan isoprostan.^{8,9}

Leukotrien banyak ditemukan pada leukosit dan sel anti-inflamasi (sel mast dan sel dendritik). Protein 5-LOX-*activating* (FLAP) membantu terbentuknya LTA₄ yang merupakan epoksid leukotrien tidak stabil. LTA₄ dihidrolisis oleh enzim LTA₄ *hidrolase* akan membentuk LTB₄ dan disintesis oleh enzim LTC₄ sintase akan membentuk LTC₄ dan LTE₄. LTC₄, LTD₄, dan LTE₄ disebut *cystenil leukotriene* (cysLT).^{8,9}

CysLT akan mengikat reseptor sebelum menimbulkan inflamasi. Reseptor cysLT dibagi menjadi dua yaitu cysLT₁ dan cysLT₂. Reseptor cysLT₁ banyak ditemukan pada system respirasi dan gastrointestinal, sedangkan reseptor cysLT₂ banyak ditemukan pada sistem kardiovaskular dan otak.^(6,10) Reseptor cysLT₁ banyak ditemukan pada endotel tikus dengan iskemik dan manusia dengan trauma jaringan otak. CysLT dapat memicu gangguan sawar darah otak (SDO) dan menyebabkan edem otak akibat kebocoran SDO.^{3,11}

Pada stroke terjadi peningkatan aktivitas 5-LOX dan kadar leukotrien sehingga memicu aktivasi sel *mast*, pelepasan sitokin dan kemokin, pembentukan radikal oksigen, dan vasokonstriksi.^{4,6,8,12} Efek anti-inflamasi lainnya yaitu peningkatan permeabilitas endotel sehingga menyebabkan migrasi sel inflamasi ke lokasi inflamasi.⁸ Sehingga adanya reseptor cysLT₁ akan mempengaruhi neurogenesis sel otak dan disfungsi SDO.^{12,13}

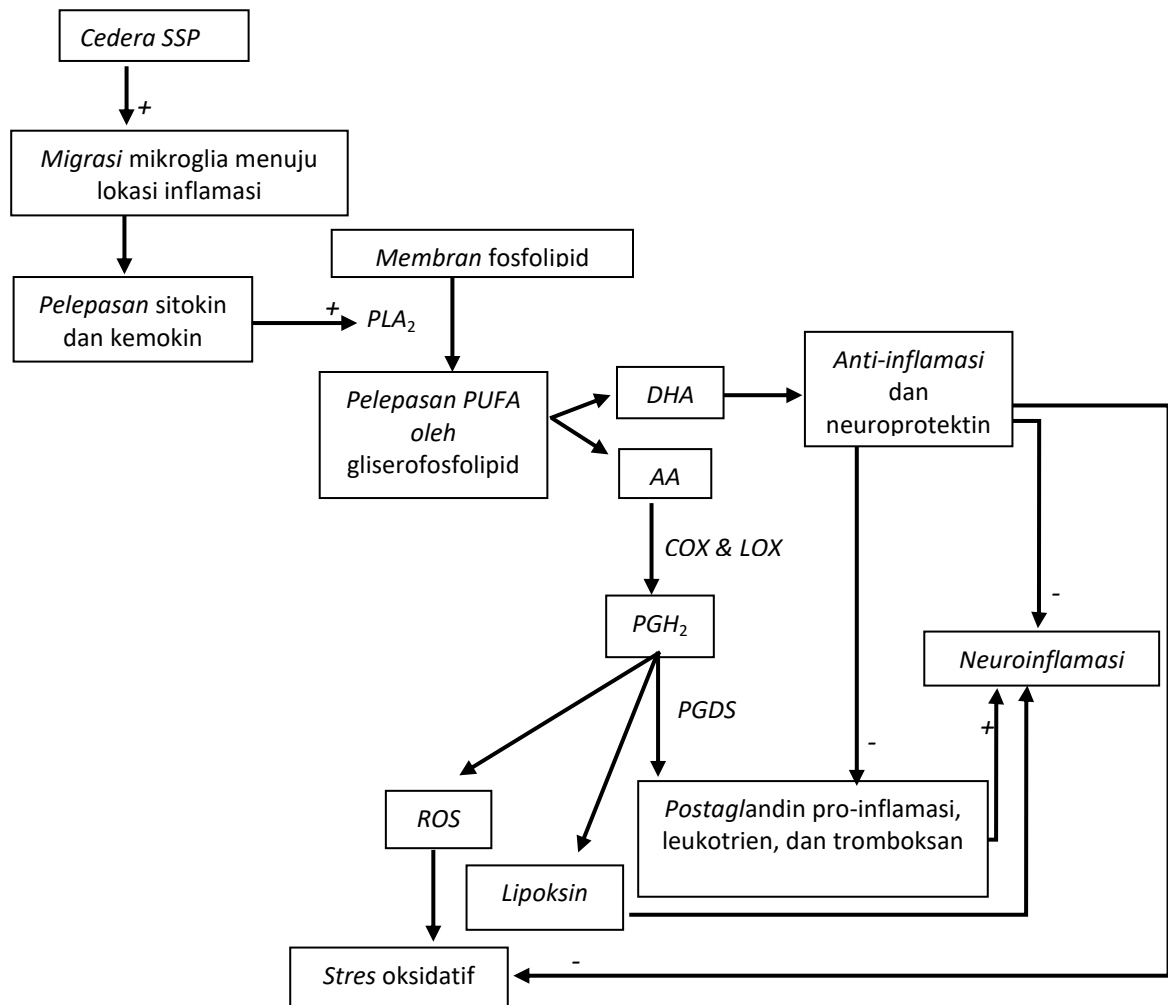


Gambar 1. Patogenesis stroke.¹

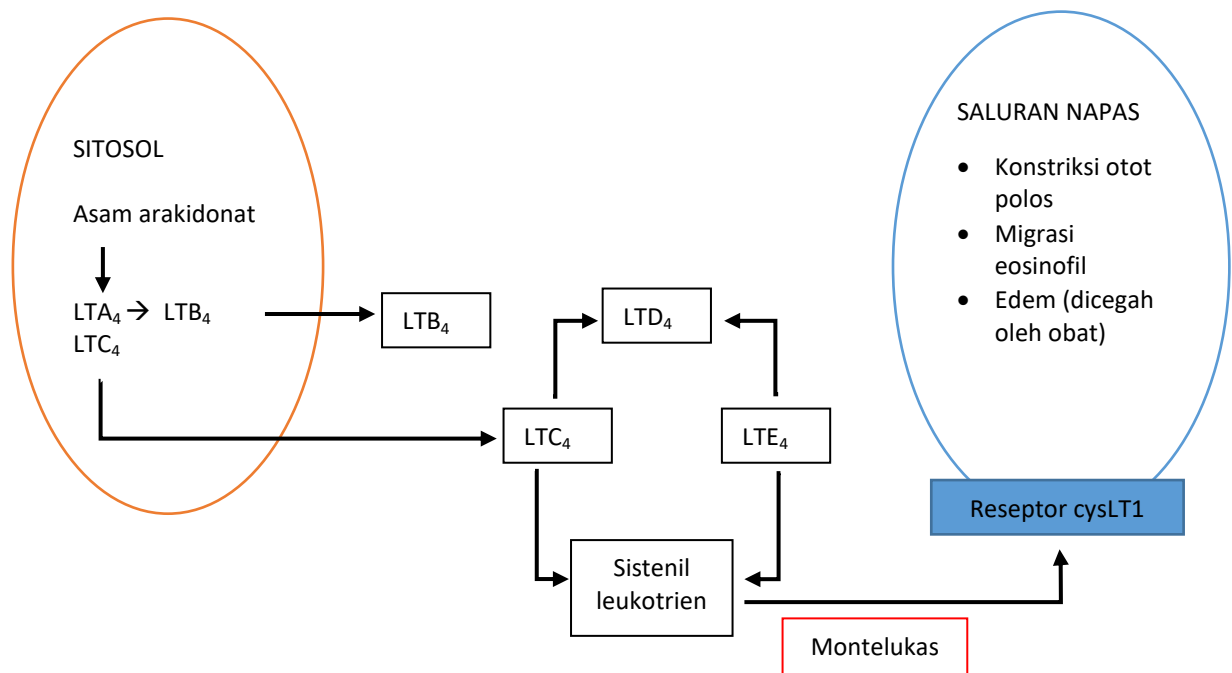
Montelukas adalah selektif antagonis reseptor $cysLT_1$ yang sering digunakan pada anak-anak untuk mengurangi frekuensi eksaserbasi asma ringan-sedang.⁹ Obat ini dimetabolisme di hati oleh enzim CYP450 dengan distribusi luas hingga SDO.⁸ Hasil absorpsi obat di usus akan dibawa menuju pembuluh darah oleh polipeptida organik anion-transporter (POAT)2B1. Di pembuluh darah obat ini mengikat albumin sebesar 99%. Target montelukas yaitu aktivasi mikroglia, integritas SDO, dan neurogenesis.¹¹ Akibat kemampuan obat untuk mencapai ke SDO, montelukas mampu menurunkan permeabilitas sawar darah otak dengan mengurangi radikal bebas dan mediator pro-inflamasi, serta menaikkan kadar

serum anti-inflamasi IL-10 dan TGF- $\beta 1$.^{4,6,11,13} Namun karena selektif terhadap reseptor $cysLT_1$, montelukas tidak efektif dalam mengurangi edem otak sitotoksik yang disebabkan oleh $cysLT_2$.⁶

Selain itu, montelukas mampu meningkatkan proliferasi sel progenitor neuron sehingga meningkatkan neurogenesis.^{4,12} Mikroglia berperan dalam neuroprotektif dalam memfagosit sel-sel mati dan berkontribusi dalam angiogenesis, neurogenesis, dan *remodeling axon*. Namun jika teraktivasi berlebihan dapat mengeluarkan faktor berbahaya seperti sitokin dan nitritoksida (NO) sebagai pro-inflamasi.¹¹



Gambar 2. Patofisiologi neuroinflamasi.³



Gambar 3. Mekanisme kerja montelukas sebagai anti-inflamasi pada asma.^{14,15}

Ringkasan

Pada stroke peningkatan 5-LOX dalam kaskade inflamasi dapat memicu terjadinya iskemik akibat neuroinflamasi. Inflamasi yang disebabkan oleh ikatan cysLT dengan reseptor akan dihambat oleh montelukas sebagai antagonis reseptor cysLT. Akibatnya adalah penurunan reaksi inflamasi yang disebabkan oleh aktivasi sel mast, vasokonstriksi pembuluh darah, peningkatan permeabilitas SDO, dan pembentukan radikal bebas. Sehingga target

pengobatan montelukas adalah aktivasi microglia dalam neurogenesis, mengembalikan fungsi SDO untuk mengurangi edem, dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi.

Simpulan

Montelukas sebagai anti-inflamasi dapat digunakan sebagai neuroprotektif pada iskemik serebral, namun dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk pemakaian di manusia.

DaftarPustaka

1. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Dkk. Harrison's principle of internal medicine. Edisi Ke-17. USA: The McGraw-Hill. 2009.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Kemenkes. 2013.
3. Tassoni D, Kaur G, Weisinger RS, Sinclair AJ. The role of eicosanoids in the brain. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17(1):220-8.
4. Klein B, Gelfert R, Rivera FJ, Illes S, Marschallinger J, Scha I, Dkk. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. Nat Commun. 2015;6(1):1-16.
5. Zhao R, Shi W, Zhang Y, Fang S, Wei E. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, attenuates chronic brain injury after focal cerebral ischaemia. J Pharm Pharmacol. 2011;63(4):550-7.
6. Biber N, Toklu H, Solakoglu S, Gultomruk M, Hakan T, Berkman Z, Dkk. Cysteinyl-leukotriene receptor antagonist montelukast decreases blood-brain barrier permeability but does not prevent oedema formation in traumatic brain injury. Brain Inj. 2009;23(6):577-84.
7. Ingelsson E, Yin L, Back M. Nationwide cohort study of the leukotriene receptor antagonist montelukast and incident or recurrent cardiovascular disease. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(3):702-7.
8. Smyth E, FitzGerald G. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, & related compounds. In: Katzung B, Masters S, Trevor A, editor. Basic & clinical pharmacology. Edisi Ke-12. USA: The McGraw-Hill. 2012.
9. Riccioni G, Magnus B. Leukotrienes as modifiers of preclinical atherosclerosis? Sci World J. 2012;12(1):1-6.
10. Singh RK, Gupta S, Dastidar S, Ray A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics. Pharmacology. 2010;85(6):336-49.
11. Gelosa P, Colazzo F, Tremoli E, Sironi L, Castiglioni L. Cysteinyl leukotrienes as potential pharmacological targets for cerebral diseases. Hindawi Mediat Inflammation. 2017;17(1):1-15.
12. Huber C, Marschallinger J, Tempfer H, Couillard-Despres S, Bauer H, Rivera F, Dkk. Inhibition of leukotriene receptors boosts neural progenitor proliferation. Cell Physiol Biochem. 2011;28(1):793-804.
13. Saad M, Abdelsalam R, Kenawy S, Attia A. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist protects against hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in rats. Neurochem Res. 2014;40(1):139-50.
14. Melin K. Drugs for disorder of the respiratory system. In: Whalen K, Finkel R, Panavelil T, editor. Lippincott Illustrated Reviews Pharmacology. Edisi Ke-6. USA: Wolters Kluwer. 2015.
15. Riccioni G, Zanasi A, Vitulano N, Mancini B, D'Orazio N. Leukotrienes in atherosclerosis: new target insights and future therapy perspectives. Hindawi Mediat Inflammation. 2009;10(1):1-6.