

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Stres

Istilah “stres” pertama dijelaskan oleh Hans Seyle pada tahun 1956 sebagai efek dari segala hal yang mengancam homeostasis. Ancaman tersebut diberi istilah “stresor”, sedangkan respon terhadap stresor disebut dengan “respon stres” (Schneiderman et al., 2005). Respon stres merupakan perubahan fisiologis yang berfungsi untuk membantu individu mengatasi stres (Padgett & Glaser, 2003).

Berdasarkan pemaparannya, secara garis besar stres dibedakan menjadi akut dan kronik (Marković et al., 2011). Stres akut merupakan pemaparan stresor yang berdurasi selama periode menit hingga jam sedangkan pada stres kronik, stresor dipaparkan beberapa jam setiap hari selama beberapa minggu atau bulan (Dhabhar, 2008). Variasi stresor yang berbeda dapat mengakibatkan respon stres yang berbeda (Morilak et al., 2005). Respon stres yang berlebihan atau tidak adekuat dapat berkontribusi pada timbulnya patologi (Smith & Vale, 2006)

*Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis* merupakan salah satu respon neuroendocrine untuk menjaga homeostasis saat terpapar stres (Smith & Vale, 2006; Juruena, 2013; Marković et al., 2011). HPA axis merupakan siklus yang diawali pelepasan *corticotropin releasing hormone (CRH)* oleh nukleus paraventricular hipotalamus ke sistem porta hipotalamus – hipofisis dimana CRH menstimulasi sintesis proopiomelanocortin, yaitu prekursor *adrenocorticotropic hormone (ACTH)* dari sel pituitari anterior (Juruena, 2013). Sekresi ACTH akan mengakibatkan stimulasi sekresi glukokortikoid oleh korteks adrenal (Smith & Vale 2006). Sekresi glukokortikoid akan mengakibatkan *negative feedback* berupa penurunan sintesis CRH oleh hipotalamus (Majzoub, 2006).

Dalam penelitian Nishioka et al, walau terdapat kecenderungan peningkatan kadar CRH plasma pada tikus yang diukur pada durasi yang berbeda (30 menit dan 120 menit) pasca induksi *water immersion-restraint stress*, konsentrasi CRH di hipotalamus menurun dengan berjalannya waktu yang menandakan sintesanya menurun (Nishioka et al. 1993). Hal serupa terjadi juga pada dampak peningkatan durasi paparan stresor akut, dimana sintesa CRH menurun 71% pada induksi stres 90 menit dibanding induksi stres 15 dan 60 menit (Ghisleni et al., 2012). Sementara, pada penelitian oleh Daeng et al (2016) didapatkan peningkatan kadar CRH yang signifikan pada tiap peningkatan durasi paparan stresor akut yaitu 30, 60, dan 90 menit.

Hingga saat ini, stres sering dikaitkan dengan perburukan suatu keadaan penyakit, terutama pada kondisi-kondisi neuroinflamasi (McEwen, 2007). Stres dapat mengganggu sistem imun dengan meningkatkan sintesa sitokin *proinflammatory* yang memperburuk inflamasi dan melambatkan proses *wound healing* (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005). Selain itu, stres dapat mempengaruhi jumlah dan aktivasi sel mast melalui sekresi CRH, *Substance P* dan neurotensin (Li et al., 2012; Theoharides et al., 1995; Alysandratos et al., 2012).

## 2.2. Sel Mast Otak

Sel mast merupakan sel imun jaringan yang dinamai oleh Paul Ehrlich pada tahun 1887 karena sel tersebut mengandung banyak metachromatic granules yang mirip dengan "*well-fed cell*" yang dalam bahasa Jerman disebut "*Mastzellen*" (Krishnaswamy et al., 2005). Peran sel mast sering diasosiasikan dengan reaksi alergi dan anafilaksis, serta perannya pada *acquired* dan *innate immunity* (Theoharides, 2002). Sel mast ditemukan sebagai sel residen pada jaringan-jaringan di seluruh tubuh, khususnya dengan struktur tertentu seperti pembuluh

darah, saraf serta struktur yang berhadapan dengan lingkungan eksternal atau berresiko (da Silva et al., 2014).

Sel mast ditemukan pada otak mamalia dan aves (Silver et al., 1996). Sel mast otak dapat diidentifikasi secara morfologinya menggunakan pewarnaan *toluidine blue*, *histamine fluorescence* menggunakan *o-phthaldialdehyde* serta *histamine immunohistochemistry* (Pang et al., 1996). Distribusi sel mast otak pada setiap mamalia memiliki perbedaan yang dapat dilihat di tabel 2.1.

**Tabel 2.1 Distribusi Sel Mast Berdasarkan Spesies (Khalil et al., 2007; Silver & Curley, 2013)**

Spesies	Distribusi sel mast otak
Rat/tikus	Sel mast menginfiltrasi parenkim otak termasuk talamus, hipokampus, dan secara kurang ekstensif di hipotalamus. Sel mast otak berkumpul terbanyak pada talamus. Perkiraan jumlah tertinggi sel mast otak 35.000-45.000 sel, pada penelitian lain didapatkan 1.566 sel di talamus
Mouse/mencit	Sel mast pada umumnya terletak di meningen di sisi otak pada BBB, serta hipokampus dan thalamus. Jumlah sel mast intrakranial pada mencit tergantung pada strain mencit, namun jumlah tertinggi diperkirakan kurang lebih 600 sel.
Manusia	Terbanyak pada remaja dengan usia dibawah 19 tahun, terbanyak ditemukan di pituitary stalk, glandula pinealis, area postrema, pleksus koroid, area sekitar ventrikel ke-3, hipotalamus dan talamus. Belum ada penelitian yang mewakili jumlah sel mast di otak manusia.

Fungsi sel mast otak berbeda dari sel mast pada umumnya. Otak tidak dapat mengalami reaksi alergi karena IgE tidak bisa melalui *blood brain barrier* (BBB) (Theoharides, 2002). Lokasi sel mast yang terletak di hippocampus dan sekitarnya, regio yang diketahui berperan dalam mediasi emosi dan kognisi mengindikasikan perannya dalam mekanisme stress. (Nautiyal & Silver, 2010). Sel mast otak berperan penting dalam menyumbang serotonin dan histamin yang merupakan neurotransmitter sistem saraf pusat (Ringvall et al., 2008; Nautiyal 2011).

Seperti yang diketahui, sel mast dapat mensintesis dan mensekresikan serotonin dan histamin dengan sendirinya (Ringvall et al., 2008). Pada penelitian Nautiyal bersama koleganya, tikus hasil rekayasa genetika yang tidak memiliki sel mast memiliki volume hipokampus yang ukurannya lebih kecil 12.9% dan memiliki tingkah laku cemas dibanding tikus kontrol. Namun hal ini dapat dikembalikan normal dengan pemberian *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) jangka panjang (Nautiyal et al., 2012; Silver & Curley, 2013). Hal tersebut bila dikaitkan dengan pernyataan bahwa serotonin mendukung *hippocampal neurogenesis* mengindikasikan bahwa peran sel mast berperan besar dalam menjaga homeostasis serotonin di hippocampus (Gould 1999). Histamin dan serotonin yang diproduksi sel mast otak berperan penting dalam regulasi tidur dan tingkah laku (Chikahisa et al., 2013; Portas et al., 2000).

Selain oleh sel mast di otak, histamin juga diproduksi oleh *histamine cells* yang terletak di bagian posterior basal dari hipotalamus. Sel-sel ini memiliki proyeksi yang ekstensif pada aksis neural yang analog dengan sistem norepinefrin dan sistem 5-HT. Reseptor histamin pada sistem saraf pusat (SSP) terdiri atas reseptor H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> dan H<sub>3</sub>. Aktivasi reseptor H<sub>1</sub> berperan pada *arousal system*, sedangkan reseptor H<sub>3</sub> berperan pada regulasi pelepasan histamin (Chikahisa et al., 2013). 5-HT *cells*, yang memproduksi serotonin, terletak pada 2 kelompok yaitu

sistem kaudal di medula dan sistem rostral di otak tengah. Serotonin memiliki banyak reseptor, dimana setiap reseptor memiliki agonis dan antagonis yang berbeda, serta dihubungkan oleh *second mesengger* yang berbeda-beda sehingga tiap reseptor memiliki efek aktivasi yang berbeda (Nestler et al., 2009)

Jumlah sel mast otak dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti jenis kelamin, kadar hormon, aktivitas seks, usia, kondisi lingkungan, stres dan tingkah laku (Silver et al., 1996). Estradiol pada merpati betina dan testosterone pada merpati jantan dapat mengakibatkan peningkatan jumlah sel mast di habenula, sedangkan pada merpati yang sejak lama mengalami kastrasi, sel mast nyaris tidak ditemukan. Walau demikian, jumlah sel mast intrakranial pada merpati jantan dua kali lebih tinggi dari merpati betina pada semua tahap reproduktif (Wilhelm et al., 2000).

Stres dapat memiliki efek yang bervariasi pada sel mast otak (Nautiyal, 2011). Stres kronik yang berbeda dapat memiliki efek yang berbeda pada sel mast otak. Stres subordinasi kronis dapat meningkatkan jumlah sel mast otak, sedangkan stres isolasi sosial kronik dapat menurunkan jumlah sel mast otak (Cirulli et al., 1998; Bugajski et al., 1994). Pada stres akut, tidak terjadi peningkatan jumlah sel mast di otak, namun terjadi aktivasi sel mast (Daeng et al., 2016; Cirulli et al., 1998).

CRH diketahui memiliki pengaruh terbesar dalam aktivasi sel mast otak pada respon stres akut. Tikus yang diberi *anti-CRH polyclonal serum* sebelum diinduksi stres akut akan memiliki persentase aktivasi sel mast lebih rendah 50% dibanding tikus kontrol yang tidak diinduksi stres sama sekali (Theoharides et al., 1995).

CRH diketahui juga dapat meningkatkan ekspresi reseptor neurotensin pada sel mast dan sebaliknya, neurotensin dapat meningkatkan ekspresi reseptor CRH, dimana keduanya dapat mengakibatkan sensitisasi sel mast (Alysandratos et al., 2012).

Dalam banyak patofisiologi penyakit neuronal, sel mast otak memiliki peran penting. Aktivasi sel mast saat perinatal baik oleh stres, infeksi, lingkungan dan alergen dapat mengakibatkan pelepasan molekul pro-inflamasi dan neurotoksik yang berperan pada inflamasi otak dan kelainan-kelainan pada spektrum autisme (Theoharides et al., 2012; Skaper et al., 2014). Mediator yang dilepaskan oleh sel mast otak juga dapat mempengaruhi permeabilitas BBB, tingkah laku, neurogenesis hipokampus, proses belajar yang bergantung pada hipokampus, rekrutmen neutrofil ke otak saat inflamasi, dan memiliki efek neuroprotektif (Silver & Curley 2013).

