

1ST NATIONAL CONFERENCE of NEUROSCIENCE

INDONESIA



PRE CONFERENCE

September 12th -13th, 2013

Surya University, Summarecon Serpong Tangerang

2 Days Workshop - Hand on Practice

Stroke Model and TTC Staining Techniques

Neural Tracer and Immunohistochemistry Techniques

CONFERENCE & EXHIBITION

September 14th -15th, 2013

JS Luwansa Hotel and Convention Center, Jakarta

Update in Neuroscience 2013: In Search of

Novel Therapy in Neurodegenerative Diseases



SURYA
UNIVERSITY



Indonesia Brain Research Center
SURYA UNIVERSITY

in cooperation with



CONFERENCE MODULE

Daftar Isi

KATA SAMBUTAN.....	1
▪ Ketua Panitia.....	1
▪ Ketua Umum PP PERDOSSI.....	2
▪ Ketua Umum MNI.....	3
▪ Ketua PDSKJI cabang DKI Jakarta.....	4
JADWAL ACARA.....	5
▪ Hari 1.....	5
▪ Hari 2.....	7
PELAKSANA KEGIATAN.....	8
SUSUNAN KEPANITIAAN.....	10
PLENARY LECTURE: Prof. Jun Takahashi, MD, Ph.D.....	11
SYMPOSIUM I: NEUROBIOLOGY OF DISEASE.....	13
▪ Prof. Dr. dr. Moh. Hasan Machfoed, Sp.S(K), MS	13
▪ dr. Diatri Nari Lastri, Sp.S(K)	25
▪ dr. Irawan Satriotomo, PhD.....	26
▪ dr. Silvia Francina Lumempouw, Sp.S(K)	27
SYMPOSIUM II: BEHAVIORAL NEUROSCIENCE.....	27
▪ Dr. dr. Nurmiati Amir, Sp.KJ (K).....	27
▪ Dr. dr. Paulus Anam Ong, Sp.S(K)	29
▪ Reza Indragiri Amriel, M.Crim (For.Psych), Psi.	30
▪ Dr. dr. Yuda Turana, Sp.S.....	30
SYMPOSIUM III: CELULAR AND MOLLECULAR NEUROSCIENCE.....	31
▪ Prof. Dr. dr. Suhartono Taat Putra, MS.....	31
▪ Prof. dr. Sofia Mubarika Haryana, M.Med.Sc., Ph.D.....	33
▪ dr. Jan Sudir Purba, Ph.D.....	34
▪ Lies Dwiarti, Ph.D.....	38
BREAKFAST SYMPOSIUM.....	37
▪ Prof. dr. Zainal Muttaqin, Ph.D, Sp.BS(K)	39
▪ dr. Salim Harris, Sp.S(K), FICA.....	51
▪ Dr. dr. Martina Wiwie Setiawan Nasrun, Sp.KJ (K)	52
▪ dr. Abdul Gofir, Sp.S(K)	55
FORUM GROUP DISCUSSION I.....	56
▪ dr. Rina Susilowati, Ph.D	56
▪ dr. Ahmad Aulia Jusuf AHK, Ph.D.....	60
FORUM GROUP DISCUSSION II.....	56
▪ dr. Ginus Partadiredja, M.Sc., Ph.D, AIFM	56
▪ dr. Hardhi Pranata, Sp.S, MARS.....	68

FORUM GROUP DISCUSSION I : PERIPHERAL NERVE SYSTEM DISORDERS AND REGENERATION

dr. Rina Susilowati, Ph.D



dr. Rina memperoleh gelar doktor dari *Kobe University* pada tahun 2001. dr, Rina merupakan dosen aktif serta menjabat sebagai Kepala Bagian Histologi dan Biologi Sel di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. dr. Rina aktif dalam mengikuti berbagai pelatihan baik di nasional maupun di tingkat internasional. dr. Rina juga aktif melakukan penelitian dan publikasi ilmiah di tingkat nasional maupun internasional, serta aktif dalam memberikan presentasi di forum-forum ilmiah di tingkat nasional. Pada Konferensi Nasional Neurosains Indonesia 2013, dr. Rina akan berbicara dalam Kelompok Diskusi dengan tema "**Gangguan Sistem Saraf Perifer dan Regenerasi**" bersama dengan dr. Ahmad Aulia Jusuf AHK, PhD yang merupakan rekan dr. Rina pada waktu pendidikan doktor di *Kobe University*.

Cedera dan Regenerasi Saraf Tepi

Rina Susilowati

Bagian Histologi dan Biologi Sel Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Ketika saraf tepi yang mengalami cedera, maka akan ada reaksi tubuh baik reaksi neuron itu sendiri maupun sel-sel yang ada di sekitarnya. Neuron yang cedera harus berupaya untuk bertahan hidup dengan mendapatkan sinyal faktor pertumbuhan. Prioritas fungsi neuron yang cedera tentunya berubah dari sel yang menyalurkan informasi melalui penjalaran impuls menjadi sel yang mementingkan pertumbuhan aksonnya dengan cara memproduksi berbagai protein untuk memanjangkan akson seperti GAP-43 dan sitoskeleton serta berbagai molekul sinyal. Untuk itu, terjadi perubahan ekspresi gen dan peningkatan sintesis protein (Kiryu-Seo & Kiyama 2011) yang dapat terlihat secara struktural pada badan sel neuron berupa nukleus akan terdesak ke tepi dan sitoplasma lebih pucat (kromatolisis). Keadaan tersebut dapat kembali ke kondisi normal bila regenerasi sudah terjadi. Penelitian cedera dan regenerasi saraf tepi banyak dilakukan dengan model hewan coba.

Akson di bagian distal cedera akan mengalami degenerasi Wallerian. Myelin yang menyelubungi akson akan mengalami degradasi. Adanya kerusakan sel akan mengaktifkan *Damage-associated Molecular Pattern* (DAMP) yang akan memicu pengaktifan inflamasi pada makrofag yang telah ada di saraf tepi yang akan memulai terjadinya inflamasi dengan sekresi IL-1 dan reseptornya. Sel Schwann pada daerah yang cedera akan mengalami dediferensiasi dan proliferasi. Sel Schwann juga akan mensekresikan sitokin proinflamatori seperti IL-6 dan TNF- α dan kemokin seperti *Monocyte-chemoattractant Protein* (MCP)1 yang akan memicu infiltrasi monosit dari aliran darah ke jaringan saraf yang cedera. Monosit akan

berdiferensiasi menjadi makrofag yang bersama dengan sel Schwann memfagositosis debris akson dan myelin.

Pada saraf yang mengalami regenerasi, membrana basalis sel Schwann yang antara lain mengandung laminin membentuk jalur bagi akson di daerah proksimal untuk memanjang dan mencapai sel targetnya kembali. Berbagai molekul adhesi yang diekspresikan oleh sel Schwann juga membantu mengarahkan akson yang memanjang untuk bergerak ke arah sel target. Fibroblast epineurium ditengarai juga memberikan faktor yang mendukung fungsi proregenerasi sel Schwann (van Neerven et al., 2013). Epineurium dapat terhubung langsung dengan endoneurium karena sawar saraf jaringan yang terbentuk oleh perineurium terganggu saat cedera melalui penurunan ekspresi protein pembentuk zonula occludens yang akan kembali normal ketika regenerasi terjadi. Faktor-faktor tersebut diatas akan membantu pemanjangan akson sehingga dapat kembali menginervasi sel targetnya.

Namun demikian, ada beberapa faktor yang dapat menghambat pemanjangan akson mencapai sel target. Misalnya, *matrix metalloproteinase* (MMP) yang dihasilkan oleh makrofag proinflamatori dapat merusak membrana basalis sel Schwann dan menghambat pemanjangan akson. Selain itu *myelin-associated glycoprotein* (MAG) pada myelin juga dapat berikatan dengan reseptor neurotrofin p75 pada akson yang akan memicu sinyal untuk menghambat pembentukan filamen sitoskeleton yang diperlukan untuk pemanjangan akson (Uesugi et al., 2013). Myelin yang mengalami degenerasi dapat mengaktifkan komplemen yang akan menghancurkan myelin lain serta akson yang masih sehat. Adanya sisa debris myelin juga akan menutupi jalan akson yang tumbuh sehingga tidak dapat mencapai sel target. Karena itu pembersihan debris myelin oleh makrofag dan sel Schwann amatlah penting sebagai tahap awal regenerasi saraf tepi. Pada myelin sendiri terdapat protein permukaan CD47 yang akan berikatan dengan SIRP- α pada permukaan makrofag – suatu sinyal yang dapat menghambat fagositosis myelin oleh makrofag. Namun demikian penghambatan infiltrasi makrofag juga dapat memicu regenerasi saraf (Liu et al., 2010). Hal ini mungkin terjadi karena makrofag ada dua jenis yaitu M1 dan M2. M1 merupakan makrofag proinflamatorik yang sangat diperlukan pada awal terjadinya cedera untuk membersihkan debris myelin. Infiltrasi makrofag ini memerlukan pengaktifan sinyal TLR4 dan TLR 2 (Wu et al., 2013). Setelah semua debris sel difagositosis, M2 merupakan makrofag antiinflamatorik yang diperlukan untuk menghambat inflamasi dan memicu regenerasi jaringan. Makrofag M2 dilaporkan meningkat jumlahnya pada ganglia radix dorsalis pasca cedera saraf tepi (Komori et al., 2011).

Prognosis kembalinya fungsi saraf yang optimal sangat tergantung tingkat keparahan cedera saraf. Tentunya cedera yang lebih ringan seperti penghambatan fungsi penjalaran impuls saraf (neuropraxia) akan lebih mudah mengalami regenerasi dibandingkan cedera akson hingga perineurium (axonotmesis) dan saraf yang terputusnya seluruh (neurotmesis). Cedera yang dekat dengan sel targetnya akan lebih mudah mengalami pengembalian fungsi sedangkan cedera pada akson yang dekat dengan badan sel saraf dan jauh dari sel target akan sangat sulit untuk mengalami regenerasi. Bila neuron kehilangan sinyal faktor pertumbuhan yang biasanya didapatkan dari sel target, maka neuron dapat mengalami apoptosis sehingga terjadi gangguan fungsi sensorik atau motorik yang permanen.

in cooperation with



Degenerasi tidak hanya terjadi pada neuron yang cedera namun juga dapat memicu degenerasi pada neuron yang membentuk sinapsis dengan neuron yang cedera (degenerasi transneural). Kesalahan inervasi sel target juga dapat terjadi karena neuron memilih sel target baru yang salah sehingga bisa terjadi kontraksi otot yang tidak diinginkan. Regenerasi juga tidak terjadi bila jaringan target mengalami atrofi terlebih dahulu sebelum akson mampu menginervasi sel-selnya lagi. Pemanjangan akson yang terhambat akan membentuk neuroma yang dapat memicu impuls saraf ektopik dengan gejala nyeri.

Upaya memicu regenerasi saraf tepi untuk memaksimalkan pengembalian fungsi telah banyak dilakukan. Berbagai faktor pertumbuhan misalnya faktor pertumbuhan rekombinan seperti *Epidermal growth factor* (EGF), telah dicoba untuk memicu kemampuan intrinsik neuron memanjangkan aksonnya. Terapi sel seperti pemberian sel Schwann dan sel punca serta transplantasi neuron fetus pada daerah yang cedera telah diteliti sebagai upaya meningkatkan regenerasi saraf tepi. Terapi sel tersebut selain untuk menambah sel yang diperlukan untuk regenerasi seperti sel Schwann, juga dimaksudkan untuk meningkatkan sekresi faktor pertumbuhan di daerah cedera. *Platelet-Rich Plasma* (PRP) yang mengandung berbagai macam faktor pertumbuhan seperti *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor β* (TGF β), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan EGF (Roussy et al., 2007) telah banyak dicoba untuk memicu regenerasi saraf tepi (Elgazar et al., 2007, Sariguney et al., 2008, Ardhani et al., 2013). PRP memiliki keunggulan dibandingkan protein rekombinan karena relatif murah dan mudah didapatkan. Selain itu, PRP bisa diperoleh dari sumber autolog sehingga meminimalkan penolakan sistem imun dan penularan patogen yang dapat terjadi bila menggunakan sumber dari donor (Marx, 2004). Namun demikian berbagai laporan pengembangan PRP untuk memicu regenerasi saraf belum mendapatkan hasil yang sama. Beberapa laporan menyebutkan bahwa PRP dapat memicu regenerasi saraf sedangkan laporan lain kebalikannya. Hal tersebut dimungkinkan karena metode penyiapan PRP yang berbeda, dan metode evaluasi yang berbeda pula. Selain itu PRP juga dapat mengandung komponen sel darah yang bila masuk ke jaringan saraf yang cedera justru akan memicu reaksi inflamasi yang berlebihan. Inflamasi yang berlebihan dapat juga dihambat dengan olahraga sehingga terapi fisik telah juga dikembangkan sebagai upaya memicu regenerasi saraf tepi dan mencegah nyeri pasca cedera (Chen et al., 2012).

Selain faktor pertumbuhan beberapa obat telah juga dicoba untuk memicu regenerasi sistem saraf termasuk terapi gen (de Winter et al., 2013) dan perubahan status epigenetik (Liu et al., 2013). Karena inflamasi yang berlebihan juga akan menghambat pertumbuhan akson, maka upaya penekanan sitokin proinflamatorik seperti TNF α telah dilaporkan dapat mengurangi kejadian nyeri pasca cedera (Iwatsuki et al., 2013). Menghambat faktor penghambat pemanjangan akson seperti reseptor neurotrofin p75 (Uesuki et al., 2013) dan MMP-9 (Liu et al., 2010) juga dilaporkan memicu regenerasi saraf tepi. Antibodi terhadap penghambat pertumbuhan akson seperti antibodi terhadap *galactocerebroside* dilaporkan meningkatkan demyelinisasi pada daerah yang cedera dan meningkatkan regenerasi saraf (Kosins et al., 2012). Beberapa senyawa yang telah digunakan secara klinik untuk berbagai kondisi lain seperti sitikolin, vitamin B12, vitamin D3 juga telah dicoba untuk memicu regenerasi saraf tepi. Sitikolin dilaporkan memicu regenerasi saraf dan

in cooperation with



mengurangi kejadian nyeri pasca cedera saraf (Emril et al., 2013) serta meningkatkan pengembalian fungsi motorik (Caner et al., 2012).

Saraf yang terputus memerlukan penyambungan kedua ujung saraf yang bisa dilakukan dengan penjahitan. Bila sebagian segmen rusak atau hilang maka dibutuhkan material untuk menghubungkan kedua ujung yang terpisah. *Autograft* baik untuk menyambung saraf namun akan menimbulkan gangguan pada bagian tubuh yang lain. *Allograft* membutuhkan donor manusia yang tidak selalu mudah didapatkan. *Xenograft* dari hewan berupa saraf yang telah dideselularisasi dapat digunakan juga sebagai material penyambung saraf tepi yang terputus. Saat ini saraf babi telah digunakan secara komersial sebagai bahan penyambung saraf. Namun hewan lain seperti domba juga memiliki karakteristik yang sama dan bahkan mungkin lebih baik untuk dikembangkan (Permata et al., 2013). Selain itu berbagai material sintetik seperti tabung silikon, dan hidrogel gelatin telah banyak dikembangkan sebagai pipa penyambung saraf yang juga dapat difungsikan sebagai perancah terapi senyawa obat, faktor pertumbuhan, molekul sinyal, antibodi dan sel.

Daftar Pustaka

1. Ardhani R, Rina-Susilowati, Ana ID, 2013. - submitted
2. Caner B, Kafa MI, Bekar A, Kurt MA, Karli N, Cansev M, Ulus IH. 2012. *Neurol Res.* 34(3):238-45.
3. Chen YW, Li YT, Chen YC, Li ZY, Hung CH. 2012. *Anesth Analg.* 114(6):1330-7.
4. de Winter F, Hoyng S, Tannemaat M, Eggers R, Mason M, Malessy M, Verhaagen J. 2013 *Eur J Pharmacol.* S0014-2999(13)00534-7.
5. Emril DR, Wibowo S, Meliala L., Rina-Susilowati 2013. Manuscript in preparation
6. Elgazzar RF, Mutabagani MA, Abdelaal SE, Sadakah AA. 2008. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 37(8):748-55.
7. Iwatsuki K, Arai T, Ota H, Kato S, Natsume T, Kurimoto S, Yamamoto M, Hirata H. 2013. *PLoS One.* 8(2):e57721.
8. Kiryu-Seo S & Kiyama H. 2011. *Front Mol Neurosci.* 4:53.
9. Komori T, Morikawa Y, Inada T, Hisaoka T, Senba E. 2011. *Neuroreport.* 2011 22(17): 911-7.
10. Kosins AM, Scholz T, Lin M, Evans GR, Keirstead HS. 2012. *Ann Plast Surg.* 68(3):290-4.
11. Liu CM, Wang RY, Saijilafu, Jiao ZX, Zhang BY, Zhou FQ. 2013. *Genes Dev.* 27(13):1473-83.
12. Liu H, Kim Y, Chattopadhyay S, Shubayev I, Dolkas J, Shubayev VI. 2010. *J Neuropathol Exp Neurol.* 69(4):386-95
13. Marx RE 2004. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Apr;62(4):489-96.
14. Permata FS, Dharmastiti R., Rina-Susilowati 2013. Manuscript in preparation
15. Sariguney Y, Yavuzer R, Elmas C, Yenicesu I, Bolay H, Atabay K. 2008. *J Reconstr Microsurg.* 24(3):159-67
16. Uesugi N, Kimura Y, Yamashita T. 2013. *Cell Death Dis.* 4:e557.
17. van Neerven S, Pannay P, Bozkurt A, Van Nieuwenhoven F, Joosten E, Hermans E, Taccola G, Deumens R. 2013. *Neuroscience* S0306-4522(13)00687-8.
18. Wu SC, Rau CS, Lu TH, Wu CJ, Wu YC, Tzeng SL, Chen YC, Hsieh CH. 2013. *J Biomed Sci.* 20(1):6