

Neuroplastisitas sebagai Mekanisme Adaptif Otak Manusia

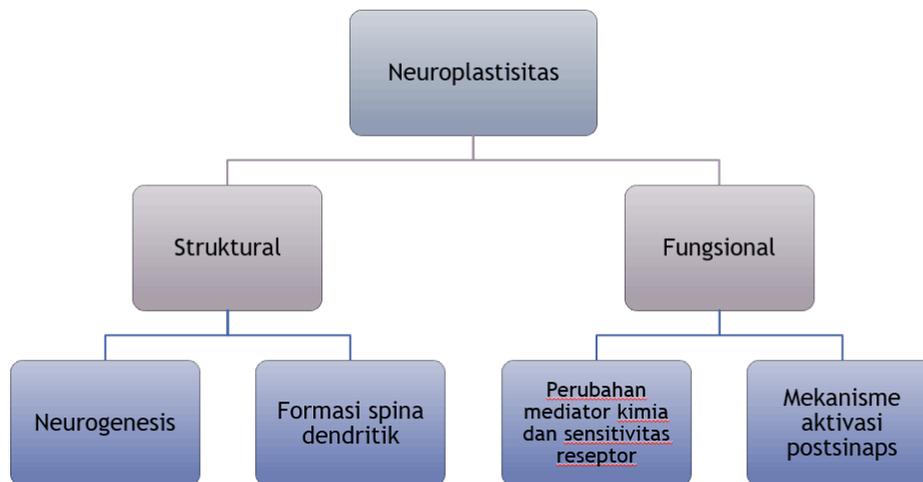
Citra Ariani¹, Riati Sri Hartini¹, Yeni Quinta Mondiani¹

¹Fakultas Kedokteran IPB University

Pendahuluan

Neuroplastisitas merupakan kemampuan otak untuk berubah dan mengalami modifikasi secara terus-menerus selama kehidupan suatu individu. Proses ini dapat diobservasi pada berbagai tingkatan yang pada puncaknya membentuk perilaku adaptif, kemampuan belajar dan memori. Perubahan tersebut juga bersifat bidireksional yang menghubungkan antara perubahan struktural dan fungsional.^{1,3}

Mekanisme neuroplastisitas menunjukkan adanya perubahan baik pada struktur dan fungsi neuron serta otak. Dari literatur, diketahui bahwa perubahan-perubahan tersebut berkaitan dengan neurogenesis terutama pada bagian hipokampus yang penting dalam proses memori. Selain itu, terjadi juga perubahan pada bagian sinaps seperti perubahan formasi spina dendritik, perubahan mediator kimiawi dan reseptor, serta perubahan aktivasi postsinaps.¹



Gambar 1. Perubahan yang Diamati Pada Proses Neuroplastisitas

Neuroplastisitas Struktural

Mekanisme neuroplastisitas struktural melibatkan proses neurogenesis terutama sistem hipokampal. Proses ini terbagi atas 4 fase, yaitu: proliferasi, migrasi, diferensiasi dan

maturasi. Prekursor seluler pada zona subgranular gyrus dentata pada hipokampus adalah jenis astrosit yang mengekspresikan penanda penting proliferasi sel: *Glial Fibrillary Acid Protein (GFAP)*, *Proliferating Cell Nuclear Antigen*, dan Nestin. Setelah proses pembelahan sel, sebagian besar sel mengalami apoptosis atau difagosit oleh mikroglia.¹

Neuroblas yang bertahan akan berhenti mengekspresikan protein terkait proliferasi sel dan mulai mengekspresikan protein struktural *double cortin*, kemudian gabungannya dengan calretinin dan calbindin mengarakterisasi proses diferensiasi seluler. Neuron baru ini matang pada wilayah granular gyrus dentata dan merupakan neuron ekstitatorik glutamatergik. Neurogenesis sel-sel neuron juga diatur oleh kadar neurotropin seperti *Brain-derived Neurotropic Factor (BDNF)*. Oleh karena itu, stimulus yang mengganggu produksi dan aktivitas BDNF juga dapat mempengaruhi neurogenesis hipokampus.²

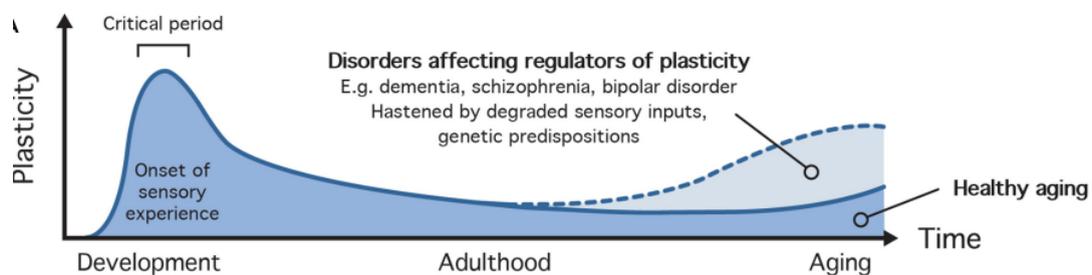
Neuroplastisitas Fungsional

Terdapat 2 mekanisme yang paling berperan pada neuroplastisitas fungsional, yaitu fungsi sinaps neuron glutamatergik dan kolinergik. Neuron glutamatergik postsinaps mengeksperikan reseptor *N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)*, yaitu mediator penting dari plastisitas sinaps yang bergantung pada aktivitas yang terlibat dalam fungsi kognitif seperti pembelajaran dan memori. Selain itu, neuron kolinergik yang mengekspresikan reseptor asetilkolin $\alpha 7$ nAChR berperan dalam pengaturan neurotransmitter lainnya. Pada presinaps, neuron kolinergik akan memodulasi neurotransmitter yang dibutuhkan untuk proses *long-term LTP*, yaitu glutamat. Sedangkan pada postsinaps, $\alpha 7$ nAChR bekerja pada jalur protein kinase yang bergantung pada Ca^{2+} /calmodulin sehingga memfosforilasi CREB yang bertanggung jawab untuk menstabilkan perubahan sinapsis yang dipicu saat terjadinya proses pembelajaran. pCREB meningkatkan transkripsi BDNF sehingga memicu pertumbuhan neuron.¹

Sebagian besar bentuk plastisitas adalah berupa status embrionik atau imatur yang dipertahankan, beberapa di antaranya bertahan hingga usia setelah lahir. Plastisitas dan imaturitas semakin berkurang seiring bertambahnya usia. Perubahan plastik bervariasi menurut wilayah otak, sehingga ada pematangan "diferensial" di seluruh wilayah dan populasi sel. Perubahan struktural mencakup berbagai skala dengan modifikasi mikroskopis yang mempengaruhi sebagian kecil sel yang sudah ada sebelumnya, misalnya neuron dan glia. Selain itu, lebih banyak perubahan makroskopik bervariasi pada tingkat jumlah sel. Selain itu, plastisitas juga dapat terjadi tanpa adanya imaturitas (misalnya, retensi molekuler

cytoskeletal yang memungkinkan modifikasi struktural sel atau keberadaan "niche" sel induk).⁴

Plastisitas otak secara intrinsik terkait dengan periode kritis atau *critical period*, yaitu periode jendela di mana sirkuit saraf dapat dimodifikasi oleh aktivitas dan pembelajaran. Pemanjangan neurogenesis embrionik membutuhkan pembelahan sel induk yang dikelola oleh *niche* sel induk (lingkungan imatur atau *embryo-like*). Oleh karena itu pada individu dewasa, dibutuhkan faktor ketersediaan sel punca aktif dalam lingkungan yang kondusif (*niche*).^{4,5}

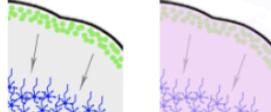
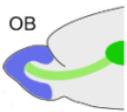


Gambar 2. *Critical Period* untuk Neuroplastisitas Dipengaruhi oleh Usia.⁵

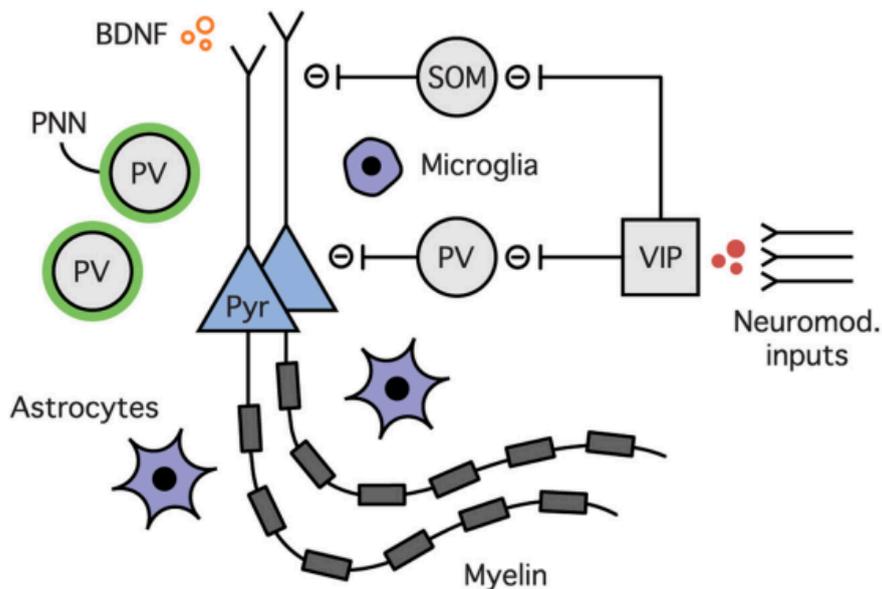
Meskipun biasanya terikat dengan tahap perkembangan awal, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa *critical period* dapat dibuka kembali pada kemudian hari karena berbagai faktor yang masih terus diteliti. Faktor-faktor tersebut termasuk adanya kerusakan pada organ sensorik perifer dan perubahan lingkungan sensorik. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa terdapat perubahan plastis pada korteks pendengaran yang dipicu oleh lingkungan sensorik yang diperkaya, bahkan dapat diamati pada manusia dan golongan pengerat yang menua. Ini menunjukkan bahwa unsur-unsur yang mengatur plastisitas berubah sepanjang umur dan tidak hanya beroperasi di sekitar tahap perkembangan.⁵

Regulator plastisitas pada korteks auditorik membatasi plastisitas pada otak yang matur dengan cara memodulasi aktivitas sel-sel eksitatorik, misalnya *pyramidal (Pyr) neurons*. Sel-sel regulator terdiri atas sel-sel interneuron inhibitorik dan glia, molekul struktural seperti *peri-neuronal nets (PNN)* dan *myelin associated proteins*, kontrol neuromodulatorik dari regio otak yang lain serta faktor neurotropik. Mekanisme distabilkannya representasi sensorik terjadi saat berakhirnya *critical period* dan membutuhkan

pematangan jaringan seluler GABAergik. Setiap modifikasi lebih lanjut dari jaringan ini dan plastisitas kortikal terkait diatur oleh serangkaian inhibitor plastisitas dan penghambat molekuler, yang berperan mereka dalam membatasi plastisitas di otak dewasa.⁵

Region	Type of plasticity	Features of immaturity ()	
 Cerebellum	Postnatal genesis of an entire neuronal population		Germinal layer (progenitors) Long distance migration Occurring within an <i>Embryonic-like environment</i>
 Olfactory bulb	Postnatal/adult neurogenesis (implementing a pre-existing neuronal population)		
 Hippocampus			Stem cell niche Long distance migration (OB) Short distance migration (DG) Occurring within a <i>Modified embryonic-like environment (niche)</i>
 Cerebral cortex	Persistence of immaturity (without division)		nng - "Immature" neurons No migration Occurring within a <i>Mature environment</i>
 Brain parenchyma	Synaptic plasticity Neuro-glial plasticity		Plasticity affecting part of the cell No migration Occurring within a <i>Mature environment</i>

Gambar 3. Jenis Plastisitas pada Mamalia dan Lokasinya pada Regio Otak³



Gambar 4. Gambaran Skematik Neuroplastisitas pada Neuron Akustik⁵

Unsur fungsional dan struktural yang mempromosikan dan membatasi plastisitas pada neuron akustik, di antaranya adalah:⁵

1. **Perineural nets (PNN)** yaitu komponen matriks ekstraselular yang secara rapat mengelilingi neuron, terutama pada sel-sel parvalbumin (PV+). Fungsinya menyediakan pembatas fisik untuk menstabilkan sinaps. Kerusakan pada PNN mengakibatkan gejala klinis skizofrenia, gangguan bipolar, depresi mayor, autism dan kecanduan.
2. **Neurotrophin** BDNF mempromosikan plastisitas selama masa dewasa dengan cara memediasi sintesis protein lokal, arborisasi/percabangan dendritik dan pertumbuhan sinaps. Defisiensi neurotrophin mengakibatkan defisit transmisi sinaps yang biasanya terjadi pada kasus demensia.
3. **Myelin dan myelin-associated protein** memiliki peran penting pada konektivitas neuronal dan membatasi plastisitas dengan cara membatasi pertumbuhan aksonal dan regenerasi. Studi dengan *neuroimaging* DTI menunjukkan adanya perubahan pada komposisi white matter pada otak berhubungan dengan berbagai macam gangguan seperti multiple sclerosis, skizofrenia, bipolar, dan depresi.
4. **Sel-sel glia** termasuk astrosit dan mikroglia semakin banyak diteliti dan dipahami kontribusinya pada proses plastisitas sinaps dengan cara menjaga keseimbangan ekstraselular milieu dan menyerap molekul sinaps aktif. Astrosit berkomunikasi dengan neuron dengan merilis gliotransmitter terutama glutamat. Sementara mikroglia terlibat dalam respons neuroimun setelah cedera pada otak. Gangguan fungsi astrosit dan mikroglia mencetuskan berbagai penyakit neurodegeneratif, misalnya Huntington's disease, dan *amyotrophic lateral sclerosis*.

Selain melalui stimulasi sensori, neuroplastisitas juga dapat dipicu dengan molekul tertentu yang menyerupai neurotransmitter. **De Vos** et al. menuliskan *systematic review* yang meneliti asosiasi pemberian molekul psikedelik terhadap neuroplastisitas terhadap mekanisme neuroplastisitas pada tingkat molekular baik in vitro maupun in vivo pada hewan coba dan manusia.⁷

Psychedelic atau psikedelik adalah halusinogen serotonergik klasik, merupakan kelas senyawa psikoaktif yang menghasilkan efek mengubah pikiran melalui agonis reseptor serotonergik (5-HT), terutama reseptor 5-HT_{2A}. Zat-zat ini menginduksi efek kognitif, antidepressan, anxiolisis, dan antiadiktif yang diperkirakan muncul dari perubahan biologis

yang mirip dengan antidepresan konvensional atau ketamin. Ekspresi gen dan protein terkait plastisitas mengalami modifikasi setelah satu pemberian psikedelik, yang mengakibatkan neuroplastisitas juga akan berubah. Pemberian berulang psikedelik akan merangsang neurogenesis dan meningkatkan kadar mRNA BDNF hingga satu bulan setelah perawatan.⁷

Penilaian Neuroplastisitas dengan *Neuroimaging*

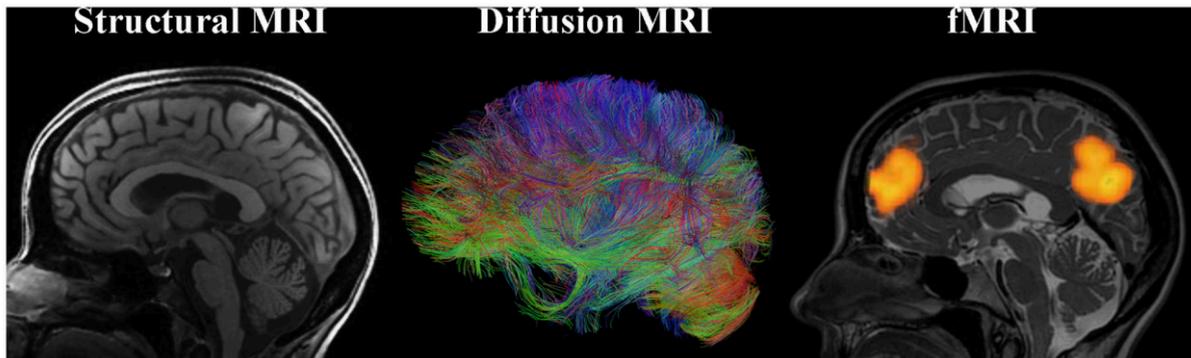
Sebagian besar penelitian mengenai neuroplastisitas saat ini masih menggunakan imunohistokimia sebagai penanda (*biomarker*). Akan tetapi, penanda tersebut tidak cukup spesifik untuk mengidentifikasi status plastisitas atau pematangan sel. Selain itu ekspresi dari berbagai biomarker ini juga dipengaruhi dan beragam pada berbagai usia dan spesies yang berbeda. Saat ini, terdapat 2 jenis penanda yang paling sering digunakan untuk menilai neuroplastisitas, yaitu *doublecortin* dan PSA-NCAM.⁴

Ekspresi *doublecortin* dimulai saat pembelahan sel prekursor neuronal dan kemudian diregulasi ke tingkat yang tidak terdeteksi ketika neuron mulai berdiferensiasi. PSA-NCAM (*polysialylated form of N-CAM*; "embrionik" N-CAM), anggota superfamili immunoglobulin dari molekul adhesi, adalah bentuk anti-perekat N-CAM. Asam polisialik (PSA) adalah karbohidrat besar yang ditambahkan pasca-translasi ke domain ekstraseluler protein transmembran N-CAM; dengan demikian, yang mengarah ke pengurangan interaksi antara sel yang mengekspresikan PSA-NCAM dan neurofil di sekitarnya.⁴

Dalam sistem saraf yang sedang berkembang, PSA-NCAM mempromosikan interaksi sel dinamis, seperti pada sel-sel yang bertanggung jawab untuk migrasi sel, pertumbuhan aksonal, pertumbuhan terminal, dan invasi target. Dalam sistem saraf orang dewasa, ekspresinya terbatas pada daerah yang menampilkan berbagai bentuk plastisitas dan neurogenesis. PSA-NCAM dapat ditemukan baik di neuron yang baru dihasilkan dan di neuron imatur yang tidak membelah. Meskipun penanda ini dapat digunakan untuk mendeteksi keadaan imatur, mereka tidak dapat secara selektif terkait dengan proses biologis tertentu. Penggunaan beberapa penanda dapat meningkatkan spesivitas. Misalnya, koekspresi co-expression DCX / PSA-NCAM dengan penanda proliferasi sel untuk mengidentifikasi atau mengecualikan neurogenesis, serta menggunakan kontrol positif internal.⁴

Perkembangan *neuroimaging* telah memberikan gambaran yang jelas terhadap adanya perubahan struktural terutama pada korteks otak. Dengan berbagai macam modalitas,

misalnya T1 *weighted Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan *Positron Emission Tomography Scan* (PET-scan), saat ini kita dapat mengamati perubahan struktur pada otak dengan lebih jelas. Sedangkan perubahan fungsional dapat diamati dengan perubahan aliran darah pada otak saat melakukan suatu tugas tertentu. Perubahan pada fungsional ini biasanya terjadi lebih awal, bahkan pada saat perubahan struktural belum dapat teramati.⁶



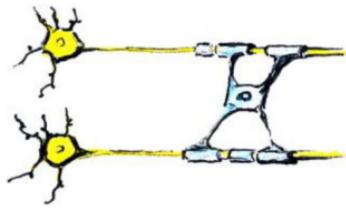
Gambar 5. Modalitas MRI Utama untuk Mengukur Plastisitas Otak.⁶

Secara umum, beberapa perubahan struktural otak yang dapat diamati dengan penggunaan MRI dijelaskan dalam tabel di bawah ini.⁶

Tabel 1. Perubahan pada MRI akibat Perubahan Struktural Neuron

Perubahan Biologis	Gambaran Skematik	Perubahan yang Diamati pada MRI
Perubahan pada sinaps dan remodeling prosesus neuron (percabangan dendritik)		Peningkatan yang nyata pada volume atau ketebalan GM dan mengakibatkan perubahan pada aktivasi dan konektivitas pada fMRI
Perubahan pada astrosit		Peningkatan pada ketebalan/volume GM dan WM dan mengakibatkan perubahan pada aktivasi dan konektivitas pada fMRI

Perubahan myelinisasi



Perubahan metrik pada *diffusion MRI*; peningkatan ketebalan/volume WM; perubahan pada aktivasi dan konektivitas pada fMRI; perubahan batas WM/GM pada pencitraan dengan T1 atau T2 dan volume GM yang jelas

Perubahan kepadatan kapiler



Perubahan metrik pada *diffusion MRI*; peningkatan ketebalan/volume WM; perubahan pada aktivasi dan konektivitas pada fMRI

Tymoviyeva et al. mengusulkan gagasan bahwa terdapat perubahan sinyal pada MRI yang terjadi setelah subjek penelitian manusia diberikan sebuah latihan tertentu. Beberapa faktor yang diperkirakan dapat menimbulkan perubahan itu di antaranya:⁶

1. **Perubahan dalam proses kognitif yang terlibat dalam kinerja tugas.** Pada saat menyelesaikan suatu tugas, subjek mengubah strateginya sehingga menimbulkan reorganisasi aktivitas yang dipicu oleh tugas. Demikian pula, redistribusi sinyal fMRI ketika berlatih meningkatkan ketergantungan pada daerah otak khusus yang mengelola tugas dan mengurangi ketergantungan pada daerah yang bertanggung jawab untuk kontrol dan proses perhatian, seperti korteks prefrontal dan korteks *cingulate anterior*.
2. **Domain tugas.** Praktek atau berlatih melakukan suatu tugas memiliki efek yang berbeda pada aktivasi fungsional di daerah otak yang berbeda, tergantung pada domain fungsional mereka: misalnya, tugas motorik dan sensorik atau tugas kognitif pada tingkat yang lebih tinggi.
3. **Timepoint di mana pencitraan dilakukan.** Idealnya, subjek menghasilkan pencitraan dari seluruh lintasan perubahan otak terkait praktik, untuk membuat kesimpulan yang kuat sehubungan dengan mekanisme plastisitas.

Kesimpulan

Neuroplastisitas merupakan kemampuan sel-sel neuron untuk terus berkembang. Perubahan dan perkembangannya dapat diamati secara struktural maupun fungsional. Perubahan struktural berhubungan dengan perubahan gambaran neuron atau otak secara

arsitektur, misalnya berupa penambahan volume *white matter* atau *gray matter*. Sedangkan perubahan secara fungsional biasanya dihubungkan dengan plastisitas sinaps.

Pengetahuan di bidang neuroplastisitas masih memiliki ruang untuk perbaikan. Apabila dipelajari lebih jauh, maka pengetahuan ini dapat diaplikasikan baik pada bidang klinis maupun bidang akademis, terutama pada anak-anak dalam masa pertumbuhan.

Untuk aplikasi di bidang klinis, penelitian di bidang neuroplastisitas dapat memicu perkembangan obat atau terapi baru untuk gangguan pada otak dan perilaku. Neuroplastisitas juga memiliki efek pedang bermata dua sebagai modalitas terapeutik jika diberikan secara normatif dan ringan. Sebaliknya, pada keadaan yang tidak menguntungkan (misalnya kekerasan pada anak) dapat memediasi munculnya kelainan mental.

Aplikasi pengetahuan tentang neuroplastisitas di bidang edukasi dapat membantu untuk merancang latihan terfokus. Latihan untuk menstimulasi regio otak yang spesifik memerlukan level perkembangan otak tertentu. Kurikulum pada sistem pendidikan dapat disesuaikan dengan *milestone* perkembangan dan periode sensitif, yaitu fase periode perkembangan di mana pengalaman dapat memberikan efek yang paling bertahan lama.

Referensi

1. Toricelli M, Pereira AAR, Souza Abrao G, Malerba HN, Maia J, Buck HS, Viel TA. Mechanisms of neuroplasticity and brain degeneration: strategies for protection during the aging process. *Neural Regen Res*. 2021 Jan;16(1):58-67. doi: 10.4103/1673-5374.286952. PMID: 32788448; PMCID: PMC7818866.
2. Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA. *Principles of neural science*. 6th ed. New York City: Mc Graw Hill; 2021. Pp. 1131-41.
3. Stee W, Peigneux P. Post-learning micro- and macro-structural neuroplasticity changes with time and sleep. *Biochem Pharmacol*. 2021 Sep;191:114369. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114369. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33338474.

4. Bonfanti, L.; Charvet, C.J. Brain plasticity in humans and model systems: advances, challenges, and future directions. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22, 9358. <https://doi.org/10.3390/ijms22179358>.
5. Voss P, Thomas ME, Cisneros-Franco JM, de Villers-Sidani É. Dynamic brains and the changing rules of neuroplasticity: implications for learning and recovery. *Front Psychol.* 2017 Oct 4;8:1657. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01657. PMID: 29085312; PMCID: PMC5649212.
6. Tymofiyeva O, Gaschler R. Training-induced neural plasticity in youth: A systematic review of structural and functional MRI studies. *Front Hum Neurosci.* 2021 Jan 18;14:497245. doi: 10.3389/fnhum.2020.497245. PMID: 33536885; PMCID: PMC7848153.
7. de Vos CMH, Mason NL and Kuypers KPC. Psychedelics and neuroplasticity: A systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. *Front. Psychiatry.* 2021; 12:724606. doi: 10.3389/fpsyt.2021.724606.