

TINJAUAN PUSTAKA

FENOMENA "PIKUN" PADA STRES PSIKOLOGIS DAN ALZHEIMERS ?

Ibnu Mas'ud

Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang
Fakultas Psikologi Universitas Muhammadiyah Malang

ABSTRACT

Disturbance of memory or loss of memory could be done by the stress. The mechanism of loss of memories occurs through the induction of incline activity of the hypothalamic-hypophyseal-adrenocortical system in which the cortisol plays role in the stimulating a phenomenon of the stress oxidative on the neuronal cells in the area of the hippocampal and causes the increase amount of the substances "ROS" (Reactive Oxygen Species) and fails in function of the "antioxidant defence system" to counteract the "ROS". The latest development of the phenomenon above to make destruction and causes neuronal death cells in the area of the hippocampal and the loss of memories. We have known that the area of the hippocampal is located to point out centre of the memories in the brain. The loss of the memories (pikun) of old people probably is caused by declined of the capability to eliminate the psychological stress and easily increase the activity of the hypothalamic-hypophyseal-adrenocortical system by following the oxidative metabolism of the neuronal cells in the area of the hippocampal. The same phenomenon will be carried out in the case of the "PTSD" (Post Traumatic Stress Disorder). In the Alzheimer disease, phenomenon the lossing memory (pikun) is caused by neuronal degeneration of the course area limited in the brain and triggered by neuronal lipid peroxidation until to grow in to the "oxidative stress" and then produce neurotoxicity to the neuronal cells in the brain. The phenomenon is done because the nitrite oxide interacts with the receptor of the N-Methyl-d-aspartate and results damage and neuronal death cells in the area of the hippocampal.

ABSTRAK

Gangguan memori atau hilangnya kemampuan mengingat kembali (pikun) dapat terjadi karena stres. Adapun mekanismenya diduga melalui induksi peningkatan aktivitas hypothalamic-hypophyseal-adrenocortical system dimana kortisol berperan dalam menstimulasi fenomena stress oksidatif di dalam neuronal wilayah hipokampal dan menyebabkan meningkatnya jumlah ROS dan gagalnya fungsi "antioxidant defense system" dalam menanggulangnya. Akhirnya, terjadilah kerusakan dan kematian sel neuronal di wilayah hipokampal dan mengakibatkan hilangnya kemampuan untuk mengingat kembali. Hilangnya memori pada usia lanjut mungkin disebabkan karena kemampuan menanggulangi stres psikologis menurun sehingga lebih mudah terjadi peningkatan aktivitas hypothalamic-hypophyseal-adrenocortical system dengan segala akibatnya pada metabolisme oksidatif sel neuronal di wilayah hipokampal. Hal yang sama dapat terjadi pada "PTSD" (Post Traumatic Stress Disorder). Pada penyakit Alzheimers, fenomena hilangnya memori dapat dikarenakan oleh adanya degenerasi saraf otak yang dipicu oleh lipid peroksidasi neuronal sehingga menginduksi terjadinya stres oksidatif dengan akibat terbentuknya neurotoxicity yang diperankan oleh nitrite oxide ketika berinteraksi dengan reseptor N-Methyl-d-aspartate dan menyebabkan kerusakan dan kematian sel neuronal wilayah hipokampal.

PENDAHULUAN

Otak manusia memang penuh dengan misteri dan keunikan! Mengapa? karena tidak ada orang yang bisa menerka dan menerangkan dengan jelas bagaimana mekanisme yang pasti tentang kerja otak yang sebenarnya. Bagaimana menerangkan mekanisme tentang munculnya akal dan perilaku psikologis? Itupun semakin sulit untuk menerangkannya!

Otak adalah organ tubuh manusia yang paling kompleks walaupun beratnya hanya kurang lebih 1,5 kg dan terdiri dari 100 milyar sel neuron (1,2,3) yang terangkai sedemikian rupa sehingga membentuk suatu jaringan saraf yang demikian banyaknya dengan fungsinya sendiri-sendiri tetapi memiliki keterpaduan fungsional yang satu yaitu melahirkan akal dan

perilaku psikologis tertentu dan masih banyak produk otak yang lainnya.

Otak hampir selalu menerima sinyal rangsangan, baik yang berasal dari dalam maupun luar tubuhnya dan sebaliknya otak juga melakukan fungsi kontrol terhadap produk yang dihasilkannya seperti kontrol terhadap fungsi jiwa dan alam pikirannya maupun terhadap aktivitas fungsional sel, organ dan sistem di dalam tubuhnya. Di sisi lain otak juga berperan dalam membangun fungsi memori pada suatu proses yang berkaitan dengan fungsi belajar seseorang (1,2,4). Aktivitas belajar dan memori itu akan melibatkan fungsi bagian-bagian otak seperti fungsi korteks serebri, fungsi sistem limbik, fungsi subkorteks dan RAS atau *reticular activating system* secara terpadu (2,3,5,6,7). Adapun pusat aktivitas memori terletak di daerah formasi

hippokampal (1,3,7) yaitu suatu daerah yang menjadi bagian dari lobus temporalis yang melipat kebagian dalam (*medial temporal lobe*) dan terdiri dari hipokampus, gyrus dentata dan subikulum (2,5).

Teoritis fungsi memori terbagi dalam beberapa tahapan, yaitu (I) Fungsi memori yang langsung terjadi. Fungsinya berlangsung hanya dalam waktu beberapa detik saja. (II) Fungsi memori jangka pendek, artinya fungsi memori dapat berlangsung untuk beberapa menit, jam dan hari, (III) Fungsi memori jangka panjang, artinya fungsi memori dapat berlangsung relatif lebih lama yaitu dalam beberapa minggu sampai dengan tahunan dan dapat dimunculkan kembali setiap saat, (IV) Konsolidasi memori, artinya fungsi memorinya menyebabkan proses perubahan memori dari fenomena satu ke fenomena kedua atau langsung fenomena ketiga (2,5).

Pada umumnya kerusakan hipokampal akan ditandai oleh adanya gejala hilangnya memori atau pikun, seperti halnya yang terjadi pada penyakit Alzheimers dimana gangguan memorinya disebabkan oleh adanya proses degeneratif neuronal otak (8,9,10). Akhir-akhir ini banyak literatur yang menguraikan proses hilangnya memori yang disebabkan oleh stres psikologis yang berkepanjangan misalnya pada *Post Traumatic Stress Disorder* (11,12,13) yang mungkin keadaan stres yang dimaksud dapat menyebabkan fenomena *stress oxidative intraselluler* pada sel neuronal di otak, khususnya daerah hipokampal, sehingga terjadilah proses degeneratif dan mengakibatkan terjadinya atrofi hipokampal (14,15). Adapun faktor resiko yang mungkin menunjang proses hilangnya memori tersebut adalah bertambahnya usia, faktor keturunan, penyakit Alzheimer, Parkinson dan PTSD (9,11,12).

FENOMENA PIKUN PADA STRES PSIKOLOGIS

Sistem saraf, khususnya di otak telah mendapat perlindungan sedemikian rupa sehingga sukar untuk mendapat cedera. Perlindungan itu tidak hanya tulang batok kepala yang keras tetapi di dalam sel neuronalnya juga mendapat perlindungan dari gangguan dari bahan yang bersifat racun dan merusak seperti halnya radikal bebas. Bahan yang dapat melindungi sel neuronal otak dari kerusakan itu dikenal sebagai antioksidan yang sangat efektif dalam menangkal radikal bebas yang muncul pada fenomena stres oksidatif (1,9,15). Adapun radikal bebas, bukanlah bahan yang asing di dalam sel neuronal otak karena bahan itu juga diproduksi secara normal pada proses metabolisme aerobik (2,6,15,16) seperti misalnya superoksida ($O_2^{\cdot-}$) dan hidroksil ($OH^{\cdot}$) dan bentuk lainnya adalah hidrogen peroksida (H_2O_2) maupun peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$) yang terbentuk dari reaksi superoksida dengan nitrit oksida ($NO^{\cdot}$) dan kesemua bahan tersebut dikenal sebagai kelompok "*Reactive Oxygen Species*" (15) atau "*ROS*" atau "*Reactive Oxidant Species*" (17). Untuk mengimbangi keberadaan radikal bebas ini maka di dalam sel neuronal juga dibentuk antioksidan yang berfungsi untuk menurunkan jumlah "*ROS*" dan memperbaiki kelainan oksidasi seluler dan dikenal sebagai *superoxide dismutase* (SOD) yang berwujud Cu/ZnSOD yang terdapat di dalam maupun di luar sel neuronal, MnSOD yang terdapat di dalam mitokondria (15,18), *glutathione peroxidase* dan *catalase* (19) dengan mekanisme

yang dikenal sebagai "*cellular defense systems*" (15) atau "*antioxidant defense system*" (19).

Fenomena stres oksidatif merupakan konsekuensi akibat tidak adanya keseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan neuronal sel untuk menetralkannya. Dengan kata lain bahwa pada stres oksidatif maka terjadi kenaikan produksi radikal bebas sedangkan produksi *scavenging free radicals* menurun sehingga terjadi ketidakseimbangan tersebut dan keadaan itu dikenal sebagai kegagalan fungsi *antioxidant defense system* sehingga memicu perubahan proses oksidasi di dalam sel neuron yang menyebabkan disfungsi neuronal (11,14,15,19). Jika proses tersebut dibiarkan terus berlanjut maka akan diikuti degenerasi neuronal di otak. Fenomena stres oksidatif tersebut terjadi sedemikian rupa, khususnya pada keadaan stress psikologis. Mengapa demikian? Karena pada keadaan stres biasanya diikuti oleh peningkatan aktivitas *hypothalamic-hypophyseal-adrenocortical system* sehingga terjadilah kenaikan jumlah kadar kortikosteroid (kortisol) yang menuju ke otak dan terjadilah interaksi kortisol dengan reseptornya yang banyak terdapat di daerah hipokampal (13,14,20) dan interaksi itulah yang mengakibatkan stress oksidatif berlanjut dan berakhir dengan kerusakan neuronal hipokampal yang diikuti oleh hilangnya memori (9,12,13,15).

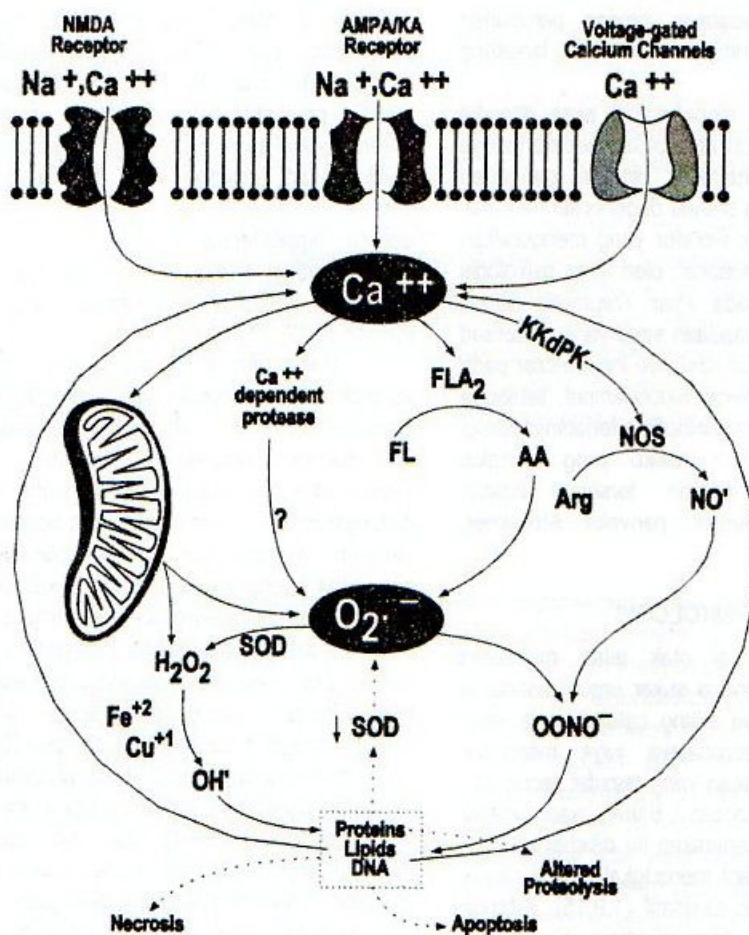
Pada *chronic stress*, terjadi pelepasan kortisol oleh kelenjar korteks adrenal secara kontinyu melalui aktivasi yang terus menerus *hypothalamic-hypophyseal-adrenocortical system* dan efeknya mengakibatkan hambatan pada proses belajar dan memori (4,9,20). Adapun efek langsung kortisol pada fenomena disfungsi memori pada waktu stres adalah melalui tiga jalur ialah pertama menghambat *uptake glucosa* dan menyebabkan gangguan pengiriman bahan baku pembuatan energi ke mitokondria sel neuronal hipokampus, kedua menghambat transmisi sinaptik dan ketiga menyebabkan *neuronal injury* dan *cellular brain death*. Berdasarkan mekanisme tiga jalur tersebut maka kortisol dapat mengganggu dan merusak aktivitas elektrofisiologis di daerah hipokampus (9,18). Selain itu, kortisol dapat memodulasi reseptor asam glutamat (14), seperti: NMDA (*N-methyl-D-Aspartate*), AMPA (*alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) dan KA atau *kainic acid* (15). Sehubungan dengan hal di atas, maka reseptor glutamat dan reseptor kortisol di otak dapat dirangsang secara bersama-sama pada keadaan stres psikologis sehingga mengakibatkan semua sel neuron di otak mengadakan reaksi abnormal dan menyebabkan semua neuron di otak kebanjiran ion kalsium, khususnya daerah hipokampal. Keadaan inilah yang membuat produksi radikal bebas di daerah hipokampus meningkat (9,11,12) karena dipicu oleh adanya stres oksidatif (9,15) sehingga menyebabkan kerusakan pada mitokondria, mikrotubul dan bahkan inti selnya dan berakhir dengan atrofi pada dendrit dan kematian sel neuronalnya (9,11,12,15) yang berakibat pada hilangnya fungsi memori (9,14). Adapun bentuk kematian sel neuronal otak ini dapat melalui proses apoptosis yang dipicu oleh proses oksidasi DNA terlebih dahulu maupun langsung melalui proses nekrosis yang disebabkan oleh pecahnya membran sel neuronal (15). Mekanisme aktivasi stres oksidatif pada

perangsangan reseptor asam glutamat dapat dipelajari melalui skema pada halaman berikutnya.

ROS yang terbentuk pada proses stres oksidatif akan merusak sejumlah protein, enzim, menghancurkan *strand* DNA, merobek membran sel neuron, meningkatkan lipid peroksidasi, produksi energi sel menurun dan akhirnya terjadi kematian sel neuron di daerah hippocampus (9,15,21). Fenomena stres oksidatif dapat terjadi pada *Post Traumatic Stress Disorder*

(PTSD), *Aging process*, *Depressive Schizophrenia* dan *Cushing syndrome* yang diinduksi oleh adanya stres yang berkepanjangan (12, 13,14,15) dan fenomena itu dapat mengenai semua bagian otak tetapi wilayah hippocampus terkena lebih parah dibandingkan neuron lainnya karena hippocampus banyak mengandung reseptor yang sangat sensitif untuk kortisol (20).

Skema : Stress Oksidatif dan Sintesa Radikal Bebas



Keterangan:

FL= fosfolipid; AA= asam arakhidonik; FLA2=fosfolipaseA2; KKdPK= Kalsium-Kalmodulin-dependent protein kinase; NO'=nitrite oxide; O2'=superoxide; NOS= nitric oxide synthase; H2O2= hidrogen peeroxidase; OH'= hidroxil radikal; ONOO'= peroxynitrite; SOD= superoxide Dismutase; Arg= Arginine (9,13,14,15,17,18,19,21)

FENOMENA PIKUN PADA ALZHEIMERS

Gejala umum yang khas pada penyakit Alzheimers adalah menurunnya fungsi kognitif yang progresif dan melemahnya fungsi memori pada fase akhir kelainan tersebut sedangkan fungsi sensor dan motorik tidak terganggu (8,22). Biopatologi neuron pada Alzheimer ditandai adanya protein A-beta amyloid di dalam sel neuron di otak (22) yang memberikan kesan bahwa di dalam sel neuron di otak pernah terjadi stres oksidatif (15,21,22).

Penyakit Alzheimers termasuk dalam kelompok penyakit degenerasi saraf pada daerah yang spesifik yaitu di otak dan gejala-gejala yang nampak berupa suatu syndroma yang ada

hubungannya dengan meningkatnya usia (10,16) dan gejala utamanya adalah penurunan secara drastis fungsi kognitif (22) dan memori (4,10). Apakah yang menjadi penyebab munculnya penyakit Alzheimers? *No Body Knows!* Kebanyakan para ahli menghubungkan dengan proses "Aging" (9,23,10,24) dan penyakitnya dikenal sebagai "*Dementia Senilis Alzheimer's type*". Di sisi lain ada juga yang mengkaitkan penyakit tersebut dengan faktor genetik, *head injury*, *angiotensin converting enzyme*, *atherosclerosis*, tumor otak, kekurangan vitamin, anoxia dan keracunan logam berat dan *ethnis*?! Ada dugaan bahwa degenerasi saraf di otak pada penyakit Alzheimers disebabkan

oleh lipid peroksidasi dan dugaan ini berarti bahwa fenomena lipid peroksidasi inilah yang menyebabkan ketidakstabilan membran potensial neuron sehingga terjadi penurunan potensial membran dan meningkatnya permeabilitas membran terhadap ions, misalnya ion kalsium dan akhirnya neuron kebanjiran kalsium dengan akibat terjadinya stres oksidatif (15,21). Selanjutnya stres oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara ROS dan anti oksidannya sehingga menyebabkan gagalnya fungsi "cellular defense system". Ada dugaan bahwa nitrite oxide (NO) yang terbentuk pada stres oksidatif itulah yang berperan sebagai neurotoksikan ketika bergabung dengan reseptor *N-methyl-d-aspartate* sehingga menyebabkan kerusakan sel neuronal dan kematian neuronal (21). Jika kerusakan dan kematian neuronal mengenai wilayah hippocampus maka sudah tentu penyakit Alzheimers ini akan disertai dengan hilangnya fungsi memori (8,22).

Pada orang tua yang banyak mengalami stres akan lebih mudah mendapat gangguan memori yang mungkin disebabkan karena mulai ada proses degenerasi saraf otak dan tingginya kadar kortisol dan meningkatnya rangsangan fenomena stres oksidatif (9,14,15,21) di sisi lain mungkin disertai kekurangan vitamin E dan C didalam makanan yang dikonsumsi (19,20). Oleh karena itu, dengan mengingat fenomena di atas maka hilangnya memori pada usia lanjut adalah suatu fenomena hidup yang wajar terjadi. Walaupun demikian usaha-usaha untuk mencegahnya masih terbuka secara luas dengan menghindari segala faktor resiko yang mungkin dapat menginduksi "Dementia Senilis Alzheimer's type" dan mengkonsumsi makanan yang banyak mengandung antioksidan, memodifikasi *lifestyle* dan mengobati stres dengan solusi yang terbaik.

KESIMPULAN

Telah diuraikan fenomena gangguan memori atau hilangnya kemampuan mengingat kembali (pikun) pada stres psikologis dan Alzheimers. Adapun mekanismenya diduga melalui induksi peningkatan aktivitas *hypothalamic-hypophyseal-adrenocortical system* dimana kortisol berperan dalam menstimulasi fenomena stres oksidatif di dalam neuronal wilayah hippocampal dan menyebabkan meningkatnya jumlah ROS dan gagalnya fungsi "antioxidant defense system" dalam menangkalnya. Akhirnya, terjadilah kerusakan dan kematian sel neuronal di wilayah hippocampal dan mengakibatkan hilangnya kemampuan untuk mengingat kembali.

Hilangnya memori pada usia lanjut mungkin disebabkan karena kemampuan menangkal stres psikologis menurun sehingga lebih mudah terjadi peningkatan aktivitas *hypothalamic-hypophyseal-adrenocortical system* dengan segala akibatnya pada metabolisme oksidatif sel neuronal di wilayah hippocampal.

Pada penyakit Alzheimers, fenomena hilangnya memori dapat dikarenakan oleh adanya degenerasi sel saraf otak yang dipicu oleh lipid peroksidasi neuronal sehingga menginduksi terjadinya stres oksidatif dengan akibat terbentuknya bahan neurotoksik yang diperankan oleh nitrite oxide ketika berinteraksi dengan reseptor *N-Methyl-d-aspartate* dan menyebabkan kerusakan dan kematian sel neuronal wilayah hippocampal. Akhirnya berhati-hatilah dalam menghadapi stres dengan segala bentuknya karena keadaan itu akan mengurangi kemampuan untuk mengingat kembali dan perlu dipikirkan untuk mulai mengkonsumsi bahan antioksidan dari luar untuk membantu fenomena "cellular defense system" yang ada di dalam sel neuronal saraf secara alami dan mengurangi mengkonsumsi makanan yang menunjang produksi radikal bebasnya. Saya yakin bahwa cara tersebut dapat membantunya! Mungkinkah zikir, meditasi dan puasa mampu mencegah ataupun memperlambat proses pikun! Hanya Allah yang Maha Mengetahui!

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Eichenbaum, H., How Does The Brain Organize Memories. Science. 1997: 277: 330 -331.
2. Guyton, A.C., Textbook Of Medical Physiology. 9th ed. W.B Saunders Co. London. 1996.
3. Sheperd, G.M., Neurobiology. 2nd ed. Oxford University Press. Oxford. 1988: 584 -610.
4. Mas'ud, I., Fisiologi Persepsi Kerja Otak Manusia. Edisi 1 Universitas Brawijaya. UM Press. Malang. 2001.
5. Bern, R.M., Levy, M.N., Physiology. 3rd ed. Mosby Year Book. London. 1993: 274 -277.
6. Ganong, W.F., Review Of Medical Physiology. 17th ed. Appleton & Lange. Connecticut. 1995.
7. Rugg, M.D., Memories Are Made of This. Science. 1998: 281: 1151 -1152.
8. Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L., Basic Pathology. 6th ed. W.B. Saunders Co. London. 1997: 731 -744
9. Khalsa, D.S., Integrated Medicine and the Prevention an Reversal of Memory Loss. Alternative Therapies. 1998: 4 : 38-43.
10. Smith, G.S., Alzheimer's Disease. Medicine Digest Asia. 1989: 7: 17 -19.
11. Herbert, J., Stress, The Brain, and Mental Illness. BMJ. 1997: 315: 530 -535.
12. King, N.S., Post Traumatic Stress Disorder and Head Injury as a dual Diagnosis: "Islands" of Memory as a Mechanism. J.O. Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1997: 62: 82-84.
13. Sapolsky, R.M., Why Stress Is Bad for Your Brain. Science. 273: 749 -750.
14. McEwen, B.S., Stress and Hypocampal Plasticity. Ann. Rev. Neurosci. 1999: 22: 105 -122.
15. Simonian, N.A., Coyle, J.T., Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. Ann. Review Pharmacol. Toxicol. 1996: 36: 83 -106.
16. Strand, F.L., Physiology. A Regulatory Systems Approach. 2nd ed. Macmillan Publishing Co. New York. 1978.
17. Layton, M.E., Pazdemik, T.L: Reactive Oxidant Species in Rat Brain Extracellular Fluid, dalam Merrill Tar & Fred Samson: Oxygen Free Radicals in Tissue Damage. Birkhauser. Boston. 1993: 105 -131.
18. Beckman, J.S. dkk., Nitric Oxide as a Mediator of Cerebral Blood-Flow, Synaptic Plasticity and Superoxide -Mediated Brain Injury dalam Merrill Tarr & Fred Samson: Oxygen Free Radicals in Tissue Damage. Birkhauser. Boston. 1993: 174 -195.

19. Rock, C.L. dkk., Update on the Biological Characteristics of the Antioxidant Micronutrient: Vitamin C, Vitamin E, and the Carotenoids. *Journal of the American Dietetic Association*. 1996: 96: 693-702.
20. Ainsah, O. dkk., Does Vitamin E Have a Role in the Management of Stress. *Medical Progress*. 2001: 28: 29-31.
21. Miranda, M.D. dkk., Lipid Peroxidation and Nitrite plus Nitrate Levels in Brain Tissue from Patients with Alzheimer's Disease. *Gerontology*. 2000: 46: 179-184.
22. Huang, X. dkk., Zinc And Health: Current Status and Future Directions. *Alzheimer's Disease, Beta-Amyloid Protein and Zinc*. American Society for Nutritional Sciences. 2000: 1488S-1492S.
23. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jeasel, T.M., *Principles of Neural Science*. 3rd ed. Apple & Lange. Connecticut. 1991: 975-982.
24. Selkoe, D.J., Aging Brain, Aging Mind. *Scientific American*. 1992: 267: 97-103