



UNIVERSITAS ANDALAS

KONTRIBUSI STRES OKSIDATIF TERHADAP NEUROPATOBIOLOGI DEMENSIA PADA PENYAKIT ALZHEIMER

Oleh :

YANWIRASTI

Pidato Pada Upacara Pengukuhan
Sebagai Guru Besar Anatomi
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Disampaikan pada Rapat Senat Luar Biasa
Universitas Andalas

Padang, 2 November 2006

Orang yang menunggu kesempatan
kalah dengan orang yang meraih
kesempatan, karena itu raihlah
kesempatan sesuai dengan
kemampuan

Bismillahirrahmaanirrahim...

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakaatuh

Bapak Rektor selaku Ketua Senat Universitas Andalas yang saya hormati, Para Guru Besar anggota Senat Universitas Andalas, Pimpinan Universitas Andalas dan Fakultas di lingkungan Universitas Andalas, Bapak-bapak, Ibu-ibu para undangan dan hadirin yang saya muliakan.

Dengan hati yang bersujud kepada Allah SWT seraya mengumandangkan salam shalawat kepada Rasulullah SAW dan keluarganya, saya panjatkan puji syukur yang sedalam-dalamnya kehadiran Allah SWT yang telah memberikan segala-galanya, karunia, taufik dan hidayahNya, sehingga saya mendapat kekuatan, ketabahan serta tuntunanNya untuk mendapatkan kesempatan berdiri dihadapan Bapak-bapak dan Ibu-ibu pada rapat senat terbuka Universitas Andalas ini.

Selanjutnya izinkan saya menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Bapak Rektor Universitas Andalas atas dukungannya, kesempatan dan fasilitas yang beliau berikan, sehingga hari ini saya dapat menyampaikan Pidato Pengukuhan ini.

Saya juga menyampaikan ucapan rasa hormat, terimakasih dan penghargaan yang sangat tinggi kepada Bapak-bapak, Ibu-ibu, saudara-saudari, para mahasiswa yang telah meluangkan waktu untuk menghadiri acara ini.

Hadirin yang saya muliakan,

Pada hari yang berbahagia ini, perkenankanlah saya menyampaikan pidato Pengukuhan saya yang berjudul :

“KONTRIBUSI STRES OKSIDATIF
TERHADAP NEUROPATOBIOLOGI DEMENSIA
PADA PENYAKIT ALZHEIMER”

Hadirin yang saya muliakan,

Stres oksidatif adalah suatu keadaan yang tidak seimbang antara produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)* dengan sistim pertahanan anti oksidan. ROS, seperti namanya berasal dari oksigen (O_2), senyawa yang diperlukan oleh semua organisme aerobik, termasuk manusia. Dalam keadaan aerobik tersebut, oksigen sangat berperan dalam berbagai proses metabolisme. Sebagian kecil dari oksigen ini yaitu sekitar 5-10% akan mengalami reduksi menjadi senyawa oksigen yang reaktif seperti superoksida anion ($O_2^{\bullet-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil (OH^{\bullet}).

Secara prinsip, stres oksidatif disebabkan oleh 2 faktor yaitu:

1. Gangguan pada sistim pertahanan antioksidan tubuh. Gangguan ini dapat berupa induksi atau represi protein yang terlibat di dalam sistim ini ataupun akibat kekurangan diet anti oksidan ataupun bahan-bahan diet esensial lainnya.
2. Peningkatan produksi ROS

Secara berkesinambungan tubuh akan meningkatkan produksi ROS melalui reaksi redok biokimiawi yang melibatkan oksigen, aktivasi yang berlebihan dari sel fagositosis pada penyakit inflamasi yang kronis. Peningkatan produksi ROS dapat pula berasal dari respons terhadap radiasi, sinar ultraviolet, yang banyak terjadi pada nelayan dan petani, polusi lingkungan, merokok, olah raga yang berlebihan, iskemia, serta penggunaan bahan kimia dan industri.

Hadirin yang saya muliakan,

Stres oksidatif akan menimbulkan kerusakan jaringan tubuh yang dinamakan kerusakan oksidatif. ROS dapat menyerang seluruh tipe biomolekul, terutama adalah asam lemak tak jenuh yang merupakan komponen fosfolipid penyusun membran sel, DNA yang merupakan perangkat genetik sel serta protein yang memegang peranan penting seperti enzim, reseptor, anti bodi pembentuk matriks serta sitoskeleton.

Hadirin yang saya muliakan,

Komponen terpenting dari membran lipid adalah fosfolipid dan glikolipid. Kedua asam lemak ini mengandung asam lemak tak jenuh yang sangat rawan terhadap serangan radikal bebas, terutama radikal hidroksil. Bila radikal hidroksil bereaksi dengan asam lemak tak jenuh ini, maka akan terjadi reaksi rantai yang dikenal sebagai peroksidasi lipid.

Secara umum, peroksidasi lipid akan menyebabkan penurunan pengaliran cairan melalui membran. Hal ini akan meningkatkan kebocoran membran *bilayer*, sehingga permeabilitas meningkat. Akibatnya terjadi pembengkakan pasif mitokondria, pembentukan vesikula pada retikulum endoplasma, kebocoran enzim dan ko enzim ke sel yang tersisa. Oksidasi yang berlanjut dari rantai samping asam lemak dan fragmentasi asam lemak akan menyebabkan membran kehilangan integritas, sehingga sel akan mati. Produk dari fragmentasi asam lemak yang berupa aldehid dari hidrokarbon sangat mudah menyerang DNA mitokondria yang tidak dilapisi histon. Disamping itu akan terjadi peningkatan inisiasi sinyal pada jalur kematian sel yang terprogram atau apoptosis.

Hadirin yang saya muliakan,

Kerusakan oksidatif protein bukan saja merusak fungsi protein seperti kerusakan reseptor, enzim, jalur transduksi sinyal, transpor protein dan enzim, juga berkontribusi terhadap kerusakan biomolekul. Protein yang teroksidasi dikenal sebagai benda asing oleh sistim imun, sehingga menjadi pencetus pembentukan antibodi dan kemungkinan menimbulkan reaksi auto imun.

Kerusakan oksidatif dapat terjadi karena serangan langsung ROS ataupun akibat produk akhir peroksidasi lipid, sehingga menimbulkan apa yang disebut AGE (*advanced glycosylated endproducts*) yang dapat merusak fungsi biologis protein.

Hadirin yang saya muliakan,

Akibat kerusakan DNA oleh ROS, maka akan terjadi pemutusan rantai DNA dan modifikasi basa. Pemutusan rantai DNA akan mengaktifkan enzim PARP (*poly ADP-Ribose Polymerase*), sehingga terjadi deplesi NAD⁺/NADP⁺ (*nicotinamide adenine dinucleotide / nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), sehingga sel-sel tidak dapat membuat ATP dan mati. Efek ini disebut sebagai *suicide response*, yang terjadi karena perbaikan DNA tidak efisien dan komplis untuk mencegah terbentuknya sel kanker. Modifikasi basa di dalam DNA akan menyebabkan mutasi, baik secara langsung atau selama usaha sel untuk replikasi atau pada waktu perbaikan kerusakan DNA.

Hadirin yang saya muliakan,

Akibat stres oksidatif, terjadi disregulasi Ca⁺⁺. Hal ini disebabkan kerusakan mitokondria, dimana mitokondria seperti halnya retikulum endoplasma berfungsi sebagai tangki penyimpanan Ca⁺⁺.

Pada keadaan dimana terdapat produksi ROS yang berlebihan dan kurangnya antioksidan dalam mitokondria, akan menyebabkan terbentuknya porus-porus yang terdapat pada membran mitokondria, sehingga matriks mitokondria berhubungan langsung dengan sitoplasma. Terbentuknya porus ini akan menyebabkan isi matriks mitokondria seperti ion kalsium, substrat metabolik yang penting seperti NADH keluar dari mitokondria, sehingga sintesa ATP berhenti.

Disamping itu peroksida juga merusak sistim pengembalian Ca⁺⁺ oleh retikulum endoplasma dan mengintervensi efflux Ca⁺⁺ pada terowongan trans membran. Hambatan *efflux* Ca⁺⁺ akan mengakibatkan akumulasi Ca⁺⁺ dan sebagai tambahan toksin-toksin yang dihasilkan dapat meningkatkan masuknya Ca⁺⁺ dengan cara berinteraksi dengan saluran Ca⁺⁺ ataupun peningkatan permeabilitas membran atas Ca⁺⁺.

Peningkatan Ca⁺⁺ akan menyebabkan disosiasi mikrofilamen aktif dari α -actinin, suatu protein penghubung mikrofilamen dengan protein actin di dalam plasma. Ca⁺⁺ juga akan mengaktifkan protease tertentu yaitu *calpain* yang memecah ikatan *protein actin*, sehingga membran plasma menggelembung. Aktivasi *calpain* juga akan menyebabkan perubahan xantin dehidrogenase menjadi xantin oksidase yang merupakan sumber pembentukan O₂^o. Disamping itu peningkatan Ca⁺⁺ juga akan mengaktifkan Ca⁺⁺ *dependent endonuclease* di dalam inti sel yang menyebabkan fragmentasi DNA, suatu hal yang penting untuk terjadinya apoptosis.

Hadirin yang saya muliakan

Perubahan dan kerusakan oksidatif pada biomolekul ini disepakati berperan dalam perubahan degeneratif yang dianggap normal seperti proses menjadi tua atau mendasari penyakit degeneratif seperti artritis

rematoid, penyakit neurodegeneratif, arteriosklerosis, diabetes dan perubahan neoplastik. Otak merupakan organ tubuh yang sangat sensitif terhadap kerusakan oksidatif. Hal ini disebabkan karena otak mengkonsumsi O_2 yang sangat tinggi yaitu mempunyai kebutuhan basal 20%, sehingga jaringan yang relatif kecil ini menyimpan sejumlah besar O_2 .

Otak orang dewasa mengandung 10^{11} - 10^{12} sel neuron yang disokong dan dilindungi oleh sel glia yang banyaknya dua kali lipat sel neuron. Neuron terdiri dari badan sel, dendrit, axon dan nervus terminal. Seluruh bagian neuron berisi mitokondria (menghasilkan ATP secara lokal). Sejumlah neuron yang khusus didalam korteks serebri menerima input dari sekian ribu sesama neuron dan selanjutnya mengirimkan pesan ke neuron lainnya. Mekanisme komunikasi diantara neuron dilakukan oleh synaps yang dapat berupa eksitator ataupun inhibitor.

Struktur axon dipelihara oleh neuronal sitoskeleton yang berisi mikrotubulus, neurofilamen dan aktin mikrofilamen. Neuronal sitoskeleton ini memfasilitasi komunikasi diantara badan sel dan saraf terminal yang dapat menempuh jarak jauh. Neuron dengan axon yang panjang memelihara permukaan membran yang luas dan harus mengangkut sejumlah material dari badan sel menuju axon dan saraf terminalnya ataupun mengangkut sejumlah material dengan berlawanan arah. Neuronal sitoskeleton memainkan peranan penting pada pengangkutan ini, disamping berfungsi sebagai pemelihara struktur neuron. Oleh karena itu kerusakan neurofilamen akan menyebabkan disfungsi neuron, degenerasi axon dan kematian.

Hadirin yang saya muliakan,

Neuron menggunakan lebih banyak O_2 yang diambil untuk membuat ATP yang digunakan untuk memelihara keseimbangan ion-

ion (K^+ intraselular tinggi, Na^+ rendah dan Ca^{++} yang sangat rendah). Otak pada orang normal menggunakan glukosa untuk produksi energi, dimana dibutuhkan 4×10^{21} molekul ATP setiap menit. Kebutuhan ini akan terganggu bila suplai glukosa dipotong, kekurangan O_2 ataupun hambatan yang terjadi pada sintesis ATP pada kerusakan mitokondria.

Neuron juga menggunakan energi untuk sekresi, dimana aksi potensial yang datang pada saraf terminal akan membuka terowongan ion dan membiarkan Ca^{2+} influx, sehingga terjadi pelepasan neurotransmitter ke sinapsis oleh eksositosis. Aksi neurotransmitter selalu melibatkan Ca^{2+} . Ketidaksanggupan neuron untuk memproduksi energi, menyebabkan otak sangat sensitif, sehingga terjadi kehilangan fungsi neuron dan kematian neuron. Neuron yang telah mati tidak dapat digantikan, tetapi untungnya sebagian besar dari otak mempunyai neuron yang berlimpah.

Hadirin yang saya muliakan,

Demensia berasal dari bahasa latin *de* (gangguan), *mens* (mental) dan *ia* (kondisi) berarti keadaan patologis mental. WHO mendefinisikan demensia sebagai kehilangan yang progresif dari fungsi kognitif tanpa kehilangan kesadaran yang disebabkan oleh disfungsi yang progresif dan kematian sel-sel neuron yang bertanggung jawab untuk menyimpan dan memproses informasi. Fungsi-fungsi kognitif yang dapat dipengaruhi oleh demensia adalah membuat keputusan, memori, orientasi spasial, berfikir atau penalaran dan komunikasi verbal. Selain itu, demensia juga dapat menyebabkan perubahan perilaku dan kepribadian. Pada demensia terjadi disintegrasi yang mencakup atensi, kemampuan spasial dan temporal, penggunaan bahasa dan kecerdasan.

Berdasarkan konsep neuroanatomi fungsional, demensia dapat dibedakan atas : demensia kortikal (lesi disubkortikal) dan demensia campuran (lesi dikortikal dan subkortikal). Berdasarkan respon demensia terhadap pengobatan demensia dibagi atas: demensia reversibel (dapat disembuhkan sebagian atau seluruhnya oleh pengobatan) dan demensia irreversibel. Demensia irreversibel ini terutama disebabkan oleh degenerasi neuronal primer yang terbanyak terdapat pada penyakit Alzhemeir.

Hadirin yang saya muliakan,

Penyakit Alzheimer (Alzheimer's Disease = AD) merupakan suatu kelainan neurodegeneratif yang menyerang hampir 2% dari populasi negara industri. Resiko AD meningkat secara eksponensial dengan umur, dan secara dramatis meningkat pada individu berumur 70 tahun. Diprediksi bahwa insiden AD akan meningkat 3 x lipat dalam 50 tahun mendatang. Penyakit ini memperlihatkan gejala klinik yang jelas sebagai kerusakan yang tersembunyi dari fungsi intelek yang tinggi. Peian tapi pasti, penderita AD akan kehilangan memori dan kesanggupan kognitif dan bahkan personaliti mereka dapat berubah secara dramatis. Hal ini disebabkan disfungsi yang progresif dari sel-sel neuron yang bertanggung jawab untuk menyimpan dan memproses informasi.

Kita memang tidak bisa memilih-milih orang tua dan kita dengan pasrah harus menerima warisan gen-gen yang diturunkan pada kita apakah cacat atau tidak sebagai faktor predisposisi suatu penyakit. Penemuan selama 15 tahun terakhir mendapatkan bahwa penyimpangan genetik bertanggung jawab terhadap degenerasi neuronal dan disfungsi kognitif pada AD. Telah diidentifikasi lima gen yang terkait dengan AD yaitu gen-gen APP (*amyloid precursor protein*), presenilin 1, preseinilin 2, Apolipoprotein E (E2, E3 dan E4).

Gen yang mengkode APP berlokasi pada kromosom 21, gen yang mengkode presenilin berlokasi pada kromosom 1 dan 4, sedangkan gen yang mengkode Apo E terletak pada kromosom 19. Analisis molekuler genetik menunjukkan bahwa mutasi pada gen APP akan menimbulkan onset yang dini dan perkembangan yang progresif pada penyakit Alzheimer yang familial. Gen rusak yang mengkode presenilin dan apolipoprotein juga bertanggung jawab dalam mengembangkan AD.

Seperti penyakit-penyakit yang berhubungan dengan umur kelihatannya faktor kebiasaan, diet dan lingkungan juga menjadi faktor resiko pada AD. Penemuan epidemiologi menduga, bahwa aktivitas intelektual yang rendah, riwayat trauma kepala, diet yang tinggi lemak dan cara hidup yang statis (*sedentary life style*) dapat meningkatkan resiko AD.

Hadirin yang saya muliakan,

Sirkuit neuronal dengan morfologi yang berbelit-belit dan sinap yang merupakan tempat komunikasi, menyebabkan otak dengan cepat memproses dan menyimpan sejumlah informasi. Axon dan dendrit yang memanjang jauh dari badan sel neuron terpapar oleh berbagai perbedaan kondisi lingkungan dan sinyal molekul. Untuk bertahan dan melakukan tugas dengan baik, sinap dan axon mempunyai mekanisme homeostasis lokal yang melindungi mereka dari kondisi yang tidak menguntungkan. Beberapa faktor dapat membuat sinap dan axon mudah diserang pada AD, seperti axon-axon yang berhubungan dengan APP, presinilis dan tau.

Hadirin yang saya muliakan,

Kelainan yang mendasar yang amat penting pada neuropatobiologi kematian dan disfungsi neuron pada AD adalah kerusakan proses

proteolitik APP yang menghasilkan dan akumulasi β amyloid ($A\beta$) yang berupa plak senilis yang terdapat ekstra seluler dan pembentukan neurofibrillary tangles (NFT).

APP merupakan protein transmembran yang terdapat di semua sel, dengan rantai C terminal terletak intraseluler dan rantai N yang panjang ekstraseluler yang mempunyai asam amino 695-770. Di dalam otak, APP yang terbanyak mengandung 695 asam amino yang diproduksi oleh neuron.

Fungsi APP pada saat ini belum jelas benar, tetapi bukti-bukti yang didapatkan, ternyata APP memainkan peranan penting di dalam regulasi kehidupan neuron, pertumbuhan neurit, kelenturan sinaps dan adhesi sel. Satu kemungkinan lain dari fungsi APP adalah sebagai reseptor pada sel permukaan yang mentransduksi sinyal didalam sel sebagai respons terhadap ligan ekstraseluler.

APP diangkut sepanjang axon menuju sinap yang akan mengatur pembelahan APP. Enzim yang terlibat di dalam pembelahan APP adalah α , β dan γ secretase. Pembelahan APP yang normal dilakukan oleh α secretase menghasilkan α APP dari permukaan sel, dimana produksi α APP ini akan meningkatkan aktivitas listrik dan aktivitas reseptor muskarinik asetil kolin, sehingga diduga aktivitas neuron akan meningkatkan aktivitas α secretase pada pembelahan APP. Sebaliknya aktifitas β secretase atau (BACE) dan γ secretase akan menghasilkan amyloid β peptida ($A\beta$) pada rantai N dan C terminal. Disregulasi pembentukan APP akan meningkatkan pembentukan $A\beta$. Hal ini telah dibuktikan pada mutasi APP, dimana terjadi perubahan 1-2 asam amino akan meningkatkan pembelahan APP oleh BACE dan γ secretase. Penyebab kerusakan metabolisme APP ini belum sepenuhnya dimengerti, tetapi stres oksidatif yang menimbulkan kerusakan oksidatif DNA harus dipertimbangkan.

β peptida sendiri tidak toksik, tetapi akan menjadi toksik bila terjadi agregasi dan presipitasi yang akan membentuk plak senilis. Beberapa mekanisme yang menyebabkan agregasi dan presipitasi $A\beta$ adalah :

1. Oksidasi oleh ROS yang difasilitasi oleh Fe^{2+}

Tidak seperti plasma darah, liquor cerebrospinal tidak mempunyai kemampuan untuk mengikat setiap pelepasan Fe pada kerusakan otak. Melalui reaksi Fenton, Fe^{2+} akan beraksi dengan H_2O_2 yang dihasilkan oleh metabolisme otak, sehingga terbentuk OH^\bullet yang merupakan ROS yang sangat jahat.

2. Glikasi atau oksidasi melalui *AGE formation*.

Kerusakan oksidatif protein dapat terjadi akibat pengikatan hasil peroksidasi lipid dengan protein, sehingga menyebabkan protein kehilangan fungsi biologisnya. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa pengikatan protein dengan MDA (end product dari peroksidasi lipid) akan menimbulkan ikatan silang intermolekuler dan menimbulkan sitotoksis.

3. Interaksi dengan protein-protein lain

4. Stres oksidatif seluler dan gangguan metabolisme energi akan meng-induksi amiloidogenesis.

5. Presipitasi ion logam seperti, aluminium

Walaupun belum diyakini sepenuhnya, tetapi plak senilis pada AD kaya akan aluminium.

Akumulasi $A\beta$ yang luas pada serebrum merupakan stadium permulaan AD yang menyebabkan kerusakan neurofibril, defek neurotransmitter dan kematian sel yang menyebabkan kehilangan fungsi kognitif. Akumulasi ini terutama bertumpuk pada sinap.

Hadirin yang saya muliakan

Seperti lingkaran setan, A β juga merupakan sumber radikal bebas. Dengan pemeriksaan ESR (*electron spin resonance*), ternyata A β menghasilkan radikal bebas. Selama proses agregasi, A β akan menghasilkan H₂O₂ yang akan membentuk ROS bila bertemu dengan Fe²⁺ atau Cu⁺. Bila agregasi A β terdapat pada membran sel, maka membran yang berhubungan dengan stres oksidatif akan menghasilkan peroksidasi lipid yang akan mengganggu fungsi transpor membran seperti transportasi glukosa, ion dan glutamat.

Plak merupakan benda asing bagi tubuh sehingga kehadirannya akan mengaktifkan mikroglia dengan memproduksi sitokin seperti IL-1 (interleukin-1). Seiaama beraktifitas, seperti makrofag yang lainnya, mikroglia ini akan menghasilkan (O₂^o) dan H₂O₂ yang merupakan bagian dari ROS.

Hadirin yang saya muliakan,

Neurofibrillary tangles (NFT) merupakan fibril-fibril tebal terpilin yang dijumpai di dalam sel neuron. Fibril-fibril ini berupa filamen-filamen lurus berpasangan yang terpilin. Komponen utama NFT ialah mikrotubulus berasosiasi dengan protein tau yang mengalami hiperfosforilasi dan modifikasi oksidatif. Dalam keadaan normal protein tau berfungsi menjaga mikrotubulus. Akibat kerusakan oksidatif yang terjadi pada protein tau dan pengikatan oleh HNE dan lain-lain produk dari peroksidasi lipid akan terjadi penumpukan sehingga terjadi agregasi filamen. Kelainan dari protein tau ini memberikan kontribusi pada gangguan transport pada axon yang memainkan peranan pada proses terjadinya neuro degeneratif, sehingga akan menyebabkan kematian neuron pada penderita AD.

Otak yang normal menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Perubahan patologis yang terjadi pada sinap dan axon menyebabkan gangguan transportasi glukosa, glutamat, fungsi ATPase dan juga ikatan protein GTP sebagai hasil ikatan kovalen protein oleh HNE. Studi imaging otak pada penderita AD menunjukkan defisit penggunaan glukosa. Aktivasi sitokrom C oksidase, kompleks piruvat dehidrogenase, kompleks α ketoglutarat dehidrogenase, enzim yang penting pada metabolisme energi juga menurun. Hal ini menimbulkan krisis energi sel yang menyebabkan kematian sel. Keadaan ini diperparah lagi oleh karena mitokondria sebagai penghasil ATP mengalami kerusakan oksidatif akibat stres oksidatif, sehingga ATP akan tumpah kedalam sitoplasma sel melalui porus-porus yang terbentuk pada membran mitokondria akibat serangan ROS.

Gangguan homeostatis Ca²⁺ juga terganggu pada penderita AD. Hal ini disebabkan oleh karena peningkatan lalu lintas Ca²⁺ melalui membran sel akibat stres oksidatif. Disamping itu kerusakan oksidatif pada membran mitokondria dan retikulum endoplasma sebagai tangki Ca²⁺ akan mengaktifkan Ca²⁺ intra seluler. Peningkatan ini akan meningkatkan sejumlah enzim protease yang akan menyebabkan kematian sel.

Gangguan transpor sel juga melanda transportasi glutamat sebagai *chemical messenger*. Disamping itu pelepasan glutamat yang berlebihan pada sel-sel yang mati akan meningkatkan pelepasan glutamat ekstraseluler yang berlimpah ruah. Hal ini akan menyebabkan kematian neuron yang lain (eksotoksisitas).

Hadirin yang saya muliakan.

Gangguan-gangguan yang disebutkan diatas seperti pembentukan A β , NFT, peningkatan Ca²⁺ intraseluler, aktivasi reseptor glutamat u-

menyebabkan kematian sel. Kematian sel pada penderita AD yang terbanyak melalui jalur apoptosis, walaupun ini bukan satu-satunya bentuk kematian sel pada AD. Terdapat bukti-bukti yang menyatakan bahwa kematian sel pada AD melalui apoptosis, seperti terdapatnya peningkatan protein pengaktif apoptosis, (*caspase 3* dan *bax*) pada neuron yang mengalami NFT. Bukti yang lain ditemukannya kerusakan DNA pada AD dan meningkatnya ekspresi pengaturan *pro-apoptotic* p53 dari *bax* pada neuron yang mengalami jejas. Disamping itu A β yang berupa neurotoksik dapat menginduksi apoptosis pada kultur sel.

Kajian anatomis otak pada penderita AD, menunjukkan terjadinya kehilangan neuron yang sangat mencolok yaitu lebih dari 50%. Atrofi otak tersebar luas, dimana beberapa regio otak lebih menderita dibanding regio-regio lain. Pada umumnya volume korteks serebri penderita AD menurun, dimana terjadi pelebaran sulkus serebri terutama dilobus frontalis, temporalis dan parietalis. Ini berhubungan dengan hilangnya dan degenerasi neuron-neuron korteks serebri pada regio-regio tersebut yang terlibat dalam proses pembelajaran dan memori.

Korteks singuli yang terlibat dalam fungsi-fungsi atensi dan emosional juga cenderung rusak pada AD. Banyak kajian menunjukkan bahwa otak depan basal penderita AD kehilangan neuron atau mengalami degenerasi yang sangat ekstensif. Regio ini berperan penting dalam proses pembelajaran dalam memori spasial serta atensi, sehingga akan menimbulkan gangguan tersebut. Hipokampus sangat rentan terhadap pembentukan plak A β dan NFT. Di amigdala terdapat kehilangan neuron 50%-70%. Kerusakan pada hipokampus akan menyebabkan defisit belajar, memori dan orientasi spasial, sedangkan terputusnya hubungan dengan amigdala dapat membantu menerangkan terjadinya perubahan emosional dan

belajar. Terdapatnya NFT pada lokus sereleus akan mengganggu fungsi arosal (terjaga) dari tidur pada penderita AD.

Hadirin yang saya hormati,

Walaupun belum terbukti sepenuhnya tetapi kajian epidemiologi dan percobaan pada binatang menunjukkan lingkungan yang selalu menstimulasi aktivitas kognisi, latihan fisik yang teratur dan diet yang rendah kolestrol, meningkatkan daya tahan neuron terhadap degenerasi, meningkatkan neurogenesis, dan memperbaiki pembelajaran dan memori. Lingkungan yang merangsang pengumpulan pengetahuan akan meningkatkan kecerdasan padat (*crystallized intelligence*) cenderung meningkat dan tetapi stabil pada umur 70 tahun. Ini akan meningkatkan faktor neurotropik melalui production of brain-derived neurothropic factor (BDNF).

Percobaan pada hewan menunjukkan, bila tikus dipertahankan pada lingkungan yang selalu menstimulasi kognisi atau pada pemberian diet yang dibatasi, neuron hipokampus akan lebih resisten terhadap kematian dan juga akan meningkatkan neurogenesis. Latihan fisik yang teratur akan menambah kekenyalan sinap hipokampus yang merupakan perlindungan terhadap neuron.

Kajian-kajian epidemiologi juga menunjukkan bahwa individu-individu yang mengkonsumsi rendah kolesterol mengurangi faktor resiko AD. Suplemen vitamin juga dapat mengurangi faktor resiko, seperti kajian prospektif yang menunjukkan penurunan prevalensi dan insidens AD pada individu yang selalu memakan vitamin C dan E.

Hadirin yang saya muliakan,

Dari orasi ilmiah ini dapat disimpulkan bahwa kelainan mendasar pada neuropatobiologi AD adalah terbentuknya plak senilis yang

berupa agregasi dari β amyloid peptida dan pembentukan NFT. Stres oksidatif berkontribusi pada kelainan ini dengan menimbulkan kerusakan oksidatif protein, lemak dan DNA baik pada pembentukan agregasi $A\beta$ maupun NFT. Disamping itu, $A\beta$ juga merupakan sumber ROS yang dapat meningkatkan stres oksidatif. Stres oksidatif juga akan menyebabkan disregulasi homeostasis Ca^{2+} , kerusakan mitokondria yang akan menimbulkan kematian neuron.

Akibat dari terbentuknya plak senilis dan NFT akan menimbulkan kematian neuron, gangguan sinap yang mengakibatkan terputusnya koneksi antar neuron dan antar kelompok neuron. Gangguan ini terutama mengenai regio otak yang berhubungan dengan proses kognisi dan memori.

Dengan mengetahui kelainan-kelainan yang mendasar, maka diharapkan pada masa mendatang para ilmuwan akan dapat mengembangkan obat-obat yang dapat menghambat terbentuknya $A\beta$ dan NFT. Lingkungan yang selalu menstimulus kognisi, diet yang rendah kolesterol serta latihan fisik yang teratur mengurangi faktor resiko AD.

Hadirin yang saya muliakan,

Sebelum sampai pada penghujung acara ini, maka izinkanlah sekali lagi saya mengucapkan syukur yang sedalam-dalamnya kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karuniaNya kepada saya dalam mencapai jenjang jabatan akademik yang tertinggi ini. Alhamdulillah robbil 'alamin, terimakasih Ya Allah atas curahan rahmat yang sedemikian besar yang Engkau turunkan pada hambaMu ini. Mudah-mudahan semua rahmatMu ini akan menuntun saya selalu menuju jalan yang Engkau ridhoi dan semua ilmu yang Engkau berikan kepada saya dapat saya tebarkan kepada orang-orang yang membutuhkannya dengan baik.

Kepada Pemerintah Republik Indonesia, melalui Menteri Pendidikan Nasional terimakasih saya ucapkan atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk memangku jabatan Guru Besar tetap dalam bidang Ilmu Anatomi. Semoga jabatan ini akan dapat saya pikul sebaik-baiknya atas Ridho Allah SWT dan mendorong saya untuk bekerja lebih giat lagi

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Ir. H. Musliar Kasim, MS, selaku Rektor dan Ketua Senat Universitas Andalas, serta para anggota senat Universitas Andalas, saya ucapkan terima kasih atas persetujuan pengusulan saya sebagai Guru Besar.

Kepada Prof. dr. H. Fadil Oenzil, PhD, SpGK, selaku Dekan dan Ketua Senat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan anggota Senat Fakultas Kedokteran, saya ucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya atas pengusulan saya sebagai Guru Besar.

Penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada dr. H. M. Setia Budi Zain, PA selaku Ketua Bagian Anatomi beserta segenap dosen dan karyawan bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang sangat membantu saya secara moral dan penuh kekeluargaan dalam menjalankan tugas-tugas sehari-hari sehingga saya bisa mencapai jenjang akademik yang tertinggi ini.

Para guru saya mulai dari Sekolah Rakyat, SMP, SMA, Fakultas Kedokteran Unand, Pascasarjana Universitas Airlangga, saya sampaikan banyak terima kasih atas pendidikan dan pengajaran yang diberikan mulai dari tidak tahu menjadi tahu sehingga saya bisa berada di mimbar ini.

Dengan tidak mengurangi rasa hormat saya kepada guru-guru saya yang lain, dengan tulus dan ikhlas saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pembimbing disertasi saya Prof. dr. H. Ari Gunawan, MS, PhD, Prof. Dr. dr. Hj. Joelianti Hoed, PA (K), MS, FIAC, Prof. dr. Soecipto, MS, PhD, atas segala bimbingan dan

keteladanan yang tidak dapat dinilai, sehingga menghantarkan saya memperoleh gelar terhormat di bidang akademik. Mudah-mudahan Allah SWT akan selalu memberkahi kita semuanya.

Kepada dr. Erkadius, MSc, DR. dr. Adnil Edwin Nurdin, SpKJ dan Muhammad Yunus, S.Kom, terima kasih atas bantuannya dalam mempersiapkan orasi ilmiah ini semoga Allah SWT selalu memberkahi kita semua dan selalu menuntun kita mendapatkan ilmu yang berguna baik untuk didunia maupun di akhirat.

Kepada Ketua Penerimaan Jabatan Guru Besar dari Universitas Andalas beserta seluruh anggota yang telah membantu saya untuk kelancaran acara ini, saya sampaikan terima kasih yang setinggi-tingginya.

DR. dr. Eryati Darwin, sahabat saya dalam perjuangan dalam menanggapi cita-cita dan bersama-sama dengan teman-teman lain sebagai panitia kecil yang telah membantu persiapan sampai terlaksananya acara ini, saya ucapkan banyak-banyak terima kasih. Semoga segala jerih payah akan diberi pahala yang setimpal oleh Allah SWT.

Kepada saudara Alimurdi, BSc yang selalu mengulurkan tangan memberikan bantuan untuk terlaksananya acara ini, saya ucapkan terima kasih.

Kepada mahasiswa saya yang saya cintai. Terima kasih atas kerja sama yang diberikan selama ini, karena tanpa kalian saya tidak mungkin berada di mimbar ini.

Ibu saya, almarhumah Sawiyah Sofyan. Entah kata-kata apa yang bisa saya ucapkan untuk ibunda atas segala jerih payah, pengorbanan dan semangat juang ibunda dalam membesarkan dan menyekolahkan kami. Semangat juang tersebutlah yang menjadi daya dorong bagi saya dalam mendapatkan gelar jenjang akademis tertinggi ini.

Mudah-mudahan ibunda akan tersenyum saat ini di alam sana menyaksikan kebahagiaan yang dilimpahkan Allah SWT. Ini semua adalah hasil pengorbanan, perjuangan ibunda untuk saya. Saat ini ananda hanya bisa berdoa memohon ampunan kepada Allah SWT untuk ibunda atas segala dosa.

Papa saya, H. Sofyan Jamil. Merupakan satu karunia yang tiada taranya bagi kami dari Allah SWT, karena papa masih bisa menghadiri dan melihat sedikit keberhasilan ananda dalam memperjuangkan cita-cita papa dan ibunda. Terima kasih yang tiada taranya atas segala perjuangan, pengorbanan dan kasih sayang yang telah diberikan selama ini.

Kakak-kakak dan adik-adikku serta seluruh ipar-iparku yang selalu bergandengan tangan dalam suka maupun duka serta selalu memberikan dorongan, semangat yang tiada hentinya untuk melangkah lebih maju saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya. Semoga Allah SWT akan selalu memberkahi kita.

Suamiku dr. Encep Kusnandar, SpKK (K) yang tercinta. Cinta kasih yang dalam, perasaan yang mau berkorban dan pengertian yang mendalam yang diberikan selama ini kepada saya, itulah yang menjadi landasan untuk saya bisa melangkah dalam menanggapi cita-cita ini. Terima kasih atas segala yang telah diberikan pada saya selama ini, karena keberhasilan seseorang menunjukkan siapa orang yang mendukung dibelakangnya. Mudah-mudahan Allah SWT akan selalu memadukan kita untuk mengarungi kehidupan ini sesuai dengan petunjukNya.

Anak-anakku Vanda dan Oki, menantuku Philipp dan Desi serta seluruh keponakanku yang saya cintai. Inilah langkah awal yang baru saya lakukan untuk mengangkat nama keluarga kita. Saya berharap kalian akan terus melangkah maju untuk mengharumkan nama keluarga kita, bangsa dan agama.

Kepada Yenti, Sarti, Masril dan Ragil. Saya ucapkan banyak terima kasih atas pengabdian kalian selama ini kepada keluarga kami. Saya tidak bisa membayangkan apakah saya akan bisa hadir di mimbar ini tanpa bantuan kalian.

Hadirin yang saya muliakan,

Jabatan Guru Besar ini bagi saya merupakan kehormatan yang mulia, namun memberikan tanggung jawab yang besar. Semoga Allah SWT akan selalu memberikan kekuatan dan kesehatan bagi saya dalam mengemban tugas-tugas saya sebagai Guru Besar di lingkungan Universitas Andalas.

Akhirnya kepada segenap hadirin yang saya muliakan, yang berkenan bersabar mengikuti orasi ilmiah ini, saya ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya, semoga Allah selalu melimpahkan taufiq, rahmat dan hidayahNya kepada kita semua. Amin ya Robbal 'alamin.

Wabil্লাhi taufik walhidayah,

Walhamdulillahirabbil 'alamin

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Daftar Pustaka

- Artika IM, 2003. Struktur, Fungsi dan I (Suryadi H, Malik S, Gusti Ananda ed) Mitochondrional Medicine. Lei 44.
- Asikin N, 2001. Antioksidan Endogen dan Kursus Penyegar 2001. Radikal dan Kesehatan. Dasar, Aplikasi dan Per FKUI : 1-17.
- Aswin S, 2006. Demansia Aspek neuro Indonesia 1(1):1-10.
- Bast A, Guido RMM, Haenen C and Doe antioxidant State of Art. The Ame 2s.
- Comporti M, 1993. Lipid peroxidation. An Ov Dianzani, eds) Free radicals, Scien Birkhanser Verley Basel, pp 65-79.
- Dikot J, 2006. Diagnosis dan Penatalaksanaan Nasional Perhimpunan Ahli Anatomi
- Freisleben HJ, 1999. Free Radicals and (Freisleben HJ and Deisinger, eds) Free antioxidants in Indonesia, St Agusti.
- Freisleben HJ, 2001. Free Radicals and ROS Biological System. Kursus penyegar Bebas dan Antioksidan : Dasar, Ap Alam. Bagian Biokimia. FKUI.
- Guyton AC, Hall JE, 1996. The Liver as an o Physiology. Philadelphia. WB. Sander
- Halliwell B and Gutteridge JMC, 1999. Oxidative repair and death. In Free radical in York : Oxford University pp 267-276.

Halliwell B, Gutteridge JMC, 1999. Free radicals, other reactive species and disease. In *Free Radicals in Biology Medicine*. New York : Oxford University pp 701-706.

Halliwell B, Gutteridge JMC, 1999. The chemistry of free radicals and related reactive species. In *Free Radicals in Biology Medicine*. New York : Oxford University pp 48-95.

Hamel B, 2006. Neurodegenerative disease. *Pertemuan Ilmiah Nasional Perhimpunan Ahli Anatomi Indonesia*, Semarang

Mattson MP, 2004. Pathways toward and away from Alzheimer's disease. *Nature*; 430;631-638

Orrenius S, 1993. Mechanism of oxidative cell damage. In (Polly G, Albano E and Dianzani MU eds) *Free radicals : From Basic Science to Medicine*, Switzerland : Birkhäuser Verlag, pp 47-64.

Parton M, Dowsett M and Smith I, 2001. Studies of apoptosis in breast cancer. *BMJ*. 22; 528-152.

Ramelan, 2003. Antioksidan : Perannannya dalam kedokteran. *Medika* : 6 (29) : 370-372.

Renehan AG, Booth C and Potten CD, 2001. What is apoptosis, and why is it important. *BMJ*. 322; 1536-1538.

Setiati S, 2003. Radikal bebas, antioksidan dan Proses Menua, *Medika* 6 (24) : 366-369.

Sherlock S, 1989. Anatomy and Functional. In *Disease of the liver and biliary system*. Blackwell Scientific Publication, pp 1-17.

Siow RCM, Jay MT, Sato H, Pearson JD and Mann GE, 1999. Low Density Lipoproteins modulate nitric oxide and heme oxygenase signal transduction Pathways in vascular endothelium and smooth muscle In (Montagner L, Oliver R and Pasqueter C, eds). *Oxidative stress in Cancer, AIDS and neuro degenerative diseases*. New York. Basel. Hongkong : Marcel Dekker, Inc, pp 127-138.

Sisternans E, 2006. The Role of mitochondrial DNA in Aging. *Pertemuan Ilmiah Nasional Perhimpunan Ahli Anatomi Indonesia*, Semarang.

Sitompul B, 2003. Antioksidan dan pengikat aterosklerosis. *Medika* ; 6(29) : 344-346.

Sjöström J and Bergh J, 2001. How apoptosis regulated, and what goes wrong in cancer. *BMJ*. 332 :1538-1539.

Smith MA, Perry G and Sayre LM, 1998. Protein oxidation and Glycation in Neurodegenerative Disease In (L Montagner L, Oliver R and Pasqueter C, eds)). *Oxidative stress in Cancer, AIDS and neuro degenerative diseases*. New York. Basel. Hongkong : Marcel Dekker, Inc, pp 485-491.

Soerjodibroto, W.S, 1978. Pelbagai mikotoksin dalam makanan dan penyakit hati. *Kumpulan Naskah Ilmiah Simposium Nasional Penyakit Hati Menahun*. Jakarta. 71-74.

Soewoto H, 2001. Antioksidan Eksogen sebagai lini pertahanan kedua dalam menanggulangi peran radikal bebas. *Kursus Penyegar dan Pelatihan 2001*. Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran UI.

Suryohudoyo, P, 2000. Oksidan, Antioksidan dan radikal bebas. *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler*. Info Medika. Jakarta : 31-47

Takashi M and Niki E, 1998. The effect of oxidative stress on cell by oxygen radical and its inhibition by antioxidants. In (Montagner L, Oliver R and Pasqueter C, eds. *Oxidative stress in cancer, AIDS and neuro degenerative disease*). New York. Basel. Hongkong. Marcel Dekker, Inc, pp 9-15.

Widodo MA, 2003. Calcium dan Generasi Spesies Oksigen Reaktif pada fungsi mitokondria. *Basic molecular Biology course on mitochondrial medicine*. 1-2 Agustus : 15-31.