



Stressor, Sakit dan Sehat

Adi Prayitno

Bagian Ilmu Penyakit Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret /
Rumah Sakit Umum Daerah dr Muwardi Surakarta

RINGKASAN

Semua organisme akan merespon stres dengan mensintesis sekelompok protein spesifik yang disebut protein heat shock (Hsp) atau protein stres. Protein ini membantu di dalam pelipatan, translokasi, dan perakitan dari protein yang lain. Beberapa tahun yang lalu, kejadian sakit telah diperlihatkan adalah akibat kesalahan melipat suatu protein dan semua itu dikelompokkan dengan sebutan protein conformational disorders (PCDs).

Kata kunci : Stressor, Hsp, Sakit, Sehat.

PENDAHULUAN

Banyak *stressor*, seperti panas, pedas, luka dan infeksi, menimbulkan atau memicu ekspresi gen spesifik. Semua organisme akan merespon panas (*heat shock response*) dengan mensintesis sekelompok protein spesifik yang disebut protein *heat shock* atau protein stres¹. Tubuh mempunyai kemampuan untuk melindungi dari dan melawan ancaman dalam jangka pendek. Stres mengaktifkan respons adaptif. Stres dapat berlangsung cepat dan melemah serta hilang secara kronik atau dapat tertahan. Ketika paparan *stressor* datang dalam bentuk apapun maka tubuh membuat kesetimbangan (*homeostasis*). Bagaimana seseorang dapat menyesuaikan dengan *stressor* merupakan alur bahasan besar².

Kejadian sakit telah diperlihatkan adalah akibat kesalahan melipat suatu protein dan semua itu dikelompokkan dengan sebutan *protein conforma-*

tional disorders (PCDs). Yang termasuk dalam kelompok tersebut adalah : *Alzheimer's disease (AD)*, *transmissible spongiform encephalopathies (TSEs)*, *serpin-deficiency disorders*, *haemolytic anemia*, *Huntington disease (HD)*, *cystic fibrosis*, *diabetes type II*, *amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*, *Parkinson disease (PD)*, *dialysis-related amyloidosis* ; lebih dari 15 penyakit lain masih sangat sedikit informasinya. Proses keseluruhan dalam *PCD* adalah kejadian perubahan bentuk sekunder dan tersier protein normal tanpa perubahan pada bentuk primer. Perubahan konformasi dapat memicu suatu penyakit yaitu dengan aktivitas toksik atau fungsi biologis tidak normal dari protein aktif yang telah melipat (*natively folded protein*) tersebut. Pada sebagian besar *PCDs*, protein yang salah melipat akan mengendap dalam *amyloid-like aggregates* di berbagai organ dan merangsang kerusakan jaringan serta disfungsi organ^{3,4}.

Telah dibuktikan 70-80 % pasien yang datang ke dokter berhubungan dengan stres, yaitu sakit yang dipicu oleh *stressor*, dan tercatat bahwa stres berperan hingga 50% dari semua kesakitan di Amerika Serikat⁵. Ketidak teraturan di negara berkembang dapat merupakan *stressor* sehingga terjadi *distress*, seperti pada kejadian kanker.

STRESSOR

Pengaktifan gen stres penting dalam rangka merespon stres. Stres (biologis, fisik ataupun kimia) juga mengaktifkan atau menekan banyak gen, termasuk berbagai *housekeeping gene*.

Protein stres, yang disandi oleh gen stres, berperan kritis dalam biogenesis fisiologis protein. Protein ini membantu dalam pelipatan, translokasi, dan perakitan protein lain. Sangat banyak protein stres yang merupakan molekul *chaperone*; tidak semua protein stres adalah *chaperone*, dan tidak setiap molekul *chaperone* adalah protein stres^{1,7}.

Secara morfologi sel terdiri dari dua bagian yaitu inti dan sitoplasma yang berisi organela, semua dalam rangka menunjang kinerja menjalankan tugas dan menjaga eksistensi. Dalam sel terjadi proses pembelajaran sehingga dikenal istilah sel memori, misal sel *B* yang sudah mengalami inisiasi oleh epitop dari imunogen. Sel memori tersebut mempunyai ingatan terhadap epitop yang pernah menginisiasi. Ingatan tersebut diperoleh karena terjadi proses pembelajaran pada sel. Dengan demikian pada sel dapat terjadi *stress response* sebagai hasil proses pembelajaran.

Stres terdiri dari tiga tahap, yaitu *activation*, *resistance*, dan *exhaustion* (konsep *general adaptation syndrome - GAS - Selye*). Dengan demikian stres mencakup ketiga keadaan tersebut, yaitu aktivasi, resistensi (*eustress*) dan ekshausi (*distress*). Berdasarkan konsep sel memori dan konsep Selye pada imunologi maka jelas bahwa sel dapat melakukan proses pembelajaran dan dapat mengalami stres⁸.

Psikoneuroimunologi berkonsep *stress cell* adalah pandangan fundamen-



Tabel 1. Daftar stressor sel ⁹.

No.	Tipe Stressor	Deskripsi
1.	Fisik	Panas (termasuk demam); keedinginan; beberapa tipe penyinaran (termasuk sinar ultraviolet dan gelombang magnet)
2.	Oksigen	<i>Oxygen-derived free radical (reactive oxygen species)</i> , hidrogen peroksida, pergeseran dari anaerobiosis ke aerobiosis (seperti <i>reperfusion</i>), hipoksia-anoksia (iskemi)
3.	pH	Alkalosis, asidosis, pergeseran pH
4.	Biologis	Infeksi, inflamasi, demam
5.	Psikologis	Emosi, konflik emosional, ketidakseimbangan hormonal (<i>hypothalamus-pituitary-adrenal axis</i> dan sistem saraf otonom)
6.	Osmotik	Perubahan konsentrasi garam, gula dan osmolit lainnya (<i>hyperosmotic</i> atau <i>hypo-osmotic shock</i>)
7.	Nutrisi	<i>Starvation</i> , termasuk komponen multi nutrisi (karbon, glukosa, nitrogen, fosfat, nitrat)
8.	Antibiotik	<i>Puromycin, tetracycline, nalidixic acid</i>
9.	Alkohol	Etanol, metanol, butanol, propanol, oktanol
10.	Metal	<i>Cadmium, copper, chromium, zinc, tin, aluminum, mercury, lead, nickel</i>
11.	Mekanik	<i>Compression, shearing, stretching</i>
12.	Lainnya	<i>Desiccation</i> , bensin dan derivatnya, fenol dan derivatnya, teratogen, karsinogen, mutagen, arsen, arsenat, analog asam amino, nikotin, anestetikum, insektisida, peptida

Catatan : Agent tersebut menyebabkan stress tidak hanya pada sel eukaryote (sel manusia, mencit dan tikus), tetapi juga pada sel prokaryote (seperti bakteri).

tal tentang pokok persoalan dalam psikoneuroimunologi yang didasari oleh pemahaman sel yang mengalami *stress*. Agar tidak menimbulkan salah persepsi perihal pemberlakuan paradigma tersebut, perlu dipahami hubungan otak dengan sistem imun melalui *hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis* dan *autonomic nervous system (ANS)* ^{8,10}. *Stressor* ditangkap oleh sel *PVN* dan sel di *locus cereleus norenergic center* di hipotalamus, kedua sel tersebut mengalami aktivasi atau *stress* tahap 1 sehingga mensekresi *CRH* dan *APV*. Kedua molekul mengirim sinyal ke sel di hipotalamus sehingga mensekresi *POMC*, terutama *ACTH*, sel di hipotalamus mengalami stres tahap 1 (aktivasi). Kemudian *ACTH* ditangkap oleh sel di korteks adrenal, mengeluarkan glukokortikoid dan sel di medula adrenal mengeluarkan epinefrin (*EPI*) – nor epinefrin (*NE*); sel di korteks dan medula adrenal mengalami stres tahap 1 (aktivasi) dan sudah dipahami bahwa limfosit mempunyai reseptor untuk glukokortikoid, *EPI* dan *NE* sehingga dapat memodu-

lasi limfosit, limfosit mengalami *stress* tahap 1 (aktivasi). Sinyal stres ini kemudian memodulasi respons imun melalui rambatan sinyal dari sel yang mengalami *stress*, terutama *stress* tahap 1 (aktivasi) dan berujung pada kejadian perubahan psikoneuroimunologis atau imunitas. Dengan demikian hubungan otak dengan sistem imun terjadi melalui sel di *HPA axis*, yang melibatkan hormon sitokin, dan melalui sel di jalur *ANS*. Dengan demikian konsep stres yang menghubungkan otak dan sistem imun dan terjadi oleh komunikasi antar *stress cell* telah sesuai dengan *Triad GAS* ^{7,10}.

Tubuh mempunyai kemampuan untuk melindungi dan melawan ancaman dalam jangka pendek. Stres mengaktifkan respons adaptif. Stres dapat berlangsung cepat dan melemah serta hilang secara kronik ataupun dapat tertahan. Ketika paparan *stressor* datang dalam bentuk apapun maka tubuh membuat kesetimbangan (*homeostasis*). Bagaimana seseorang dapat menyesuaikan dengan *stressor* merupakan alur

besar pada bahasan akibat *stressor* yang diterima oleh tubuh ².

SAKIT

Seperti telah dipahami, penyakit adalah sebuah proses dan diawali dari kehadiran *stressor*, berkembang menjadi ketidak mampuan, berlanjut menjadi kerusakan dan berakhir dengan kematian. Oleh karena itu penanganan awal penting untuk keberhasilan pengobatan. *Distress* adalah fase pertama sakit, ditandai dengan adanya sejumlah *stressor* yang mempengaruhi dan beradaptasi terhadap sistem kehidupan dan mengakibatkan kehilangan fungsi, baik lokal maupun keseluruhan. Kontrol terhadap *stressor* biologis adalah upaya terbaik. Hal tersebut telah dibuktikan dalam mengontrol agen infeksi ¹¹.

Beberapa tahun yang lalu, kejadian sakit telah diperlihatkan adalah akibat kesalahan melipat suatu protein dan semua itu dikelompokkan dengan sebutan *protein conformational disorders (PCDs)*. Yang termasuk dalam kelompok tersebut adalah : *Alzheimer's disease (AD)*, *transmissible spongiform encephalopathies (TSEs)*, *serpin-deficiency disorders*, *haemolytic anemia*, *Huntington disease (HD)*, *cystic fibrosis*, *diabetes type II*, *amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*, *Parkinson disease (PD)*, *dialysis-related amyloidosis*; lebih dari 15 penyakit lain termasuk kanker masih sangat sedikit informasinya. Proses keseluruhan *PCD* adalah kejadian perubahan bentuk sekunder dan tersier protein normal tanpa perubahan bentuk primer. Perubahan konformasi dapat memicu suatu penyakit yaitu dengan aktivitas toksisitas atau fungsi biologis tidak normal dari protein aktif yang telah melipat (*natively folded protein*) tersebut. *PCD* tidak terbukti diakibatkan oleh keberadaan struktur protein lain yang homolog dengan protein yang berimplikasi pada *PCD* tersebut, tetapi terbukti bahwa pada protein tersebut terdapat perbedaan konformasi yang stabil. Struktur konformasi yang salah melipat terlihat pada *PCDs*. Contohnya pada struktur



Beta-Sheets yang merupakan salah satu kemungkinan kejadian kesalahan, terjadi repetisi struktur sekunder protein yang melipat, dapat membentuk *alternating peptide pleated strands* dan berikatan dengan ikatan hidrogen antara grup NH dan CO peptida tersebut. *Alpha-helices* ikatan hidrogen akan melakukan ikatan dengan *strand* kelompok lain, pada lembaran ini ikatan hidrogen terjadi antar *strand*. *Strand* yang kedua dapat berasal dari *regio* yang berbeda dari protein yang sama atau dari molekul yang berbeda, formasi lembaran ini selalu terstabilkan oleh *protein oligomerization* atau agregasi. Pada sebagian besar *PCDs*, protein yang salah melipat akan mengendap sebagai *amyloid-like aggregates* dalam berbagai organ dan merangsang kerusakan jaringan serta disfungsi organ^{3,4}.

Sel menghasilkan protein di dalam *ribosomes* dan untuk berfungsi maka rantai polipeptida linier ini harus melipat ke dalam struktur 3-dimensi yang benar. Sekitar dua puluh penyakit antara lain penyakit Alzheimer, diabetes mellitus tipe II, penyakit Creutzfeldt-Jakob (*CJD*) dan penyakit "sapi gila" (*BSE*) saat ini telah diketahui disebabkan oleh protein yang salah melipat (*misfolding*). Dalam semua kasus, pelipatan protein sel yang normal semakin mengumpul dan mengalami perubahan struktural ke suatu struktur *beta-sheet-rich* yang abnormal. Kebanyakan penyakit akibat protein yang salah melipat terjadi spontan pada fase kehidupan, misal ketuaan. Faktor keturunan juga berkontribusi, *aggregation-prone* protein mempunyai urutan asam amino yang berbeda pada populasi. Mutasi dapat mendorong ke arah awal serangan penyakit salah melipat protein. Sebagai contoh, "*Flemish Mutation*" dalam peptid beta-amiloid dapat mendorong ke arah awal penyakit Alzheimer, "*Japanese Mutation*" yang membentuk *islet amyloid polypeptide (IAPP)* yang dapat mendorong ke arah awal *diabetes mellitus* tipe II, dan mutasi pada *prion protein (Prp)* dapat mendorong ke arah *CJD* serta penyakit keturunan

Table 2. Densitometer reading data of Hsp40 and Hsp70 concentration in BOSC and OSCC which realized HPV infection from Blottdot test¹³.

No.	Hsp40 (area)	Hsp70 (area)
Benign		
Mean	688,31000	529,82000
SE	242,71000	181,10000
Coefficient Discriminant		0,00200
Mean (Anova)		1,05960
SD		0,77042
SE		0,25681
Malignant		
Mean	1354,59000	1346,32000
SE	242,71000	181,10000
Sig. Wilks L	p=0,070	p=0,006
Coefficient Discriminant		0,005
Mean (Anova)		6,73160
SD		3,32393
SE		1,10798
Differences		
F (Anova)		24,87000
Sig.		,00000

lain. Kejadian kesalahan melipat suatu protein tergantung pada peristiwa perubahan konformasi yang dapat dipicu oleh oligomerisasi protein. Titik awal kejadian *PCDs (Protein Conformational Disorders)* adalah kesalahan proses pelipatan protein dari konformasi *native (nascent polypeptides)* ke *active (active polypeptides)* yang merupakan struktur campuran dari *helical* dan *random*, dan kemudian terjadi agregasi dari protein yang sama serta menjadikan konformasi bentuk *α-pleated sheet*. Saat ini sudah jelas, bahwa kesalahan melipat memicu agregasi protein tersebut atau lebih jauh terjadi oligomerisasi dan memicu perubahan konformasi. Protein harus membentuk struktur tiga dimensi yang spesifik agar berfungsi efektif dan optimal di dalam sel. Struktur akhir (bentuk tiga dimensi) ini merupakan suatu proses panjang dan dinamis, yang dikenal sebagai proses pelipatan protein, serta diperankan oleh banyak faktor, termasuk sekuen asam amino primer dan protein lain yang mempengaruhi

secara spesifik pada alur dan lingkungan pelipatan. Gangguan pada salah satu elemen dapat menjadikan suatu protein tidak normal dengan struktur pelipatan yang salah (*misfolding*). Protein yang salah melipat dipercaya sebagai pokok kejadian keadaan patologis berbagai penyakit pada manusia termasuk *Alzheimer's disease*, *Parkinson's disease*, dan *cystic fibrosis*, serta kanker¹².

Telah dibuktikan bahwa 70-80 % pasien yang datang ke dokter adalah berhubungan dengan stres, yaitu sakit yang dipicu oleh *stressor*, dan tercatat bahwa stres berperan hingga 50% dari semua kesakitan di Amerika Serikat¹². Ketidak teraturan di negara berkembang dapat merupakan *stressor* sehingga terjadi *distress*, seperti pada kejadian kanker. Kanker rongga mulut di negara berkembang tercatat di urutan ke 3, sedang di negara maju tercatat di urutan ke 10, dan di dunia ada pada urutan ke 6 dari seluruh kejadian kanker⁶.



Penulis mendapatkan hubungan yang signifikan antara ekspresi hsp40 dan 70 dengan kejadian kanker sel skuamous rongga mulut (KSSRM) (Tabel 2). Akibat ekspresi berlebihan protein hsp40 dan hsp70 tersebut, banyak terjadi kesalahan melipat protein sel, sehingga tidak berfungsi normal terutama protein yang berperan pada jalur apoptosis dan proliferasi sel.

SEHAT

Hubungan antara *stressor* dengan regulasi sistem imun sangat menarik, baik bagi klinisi maupun ilmuwan, dalam bahasan *psychoneuroimmunology (PNI)*. PNI menggabungkan hubungan antara sistem saraf pusat, sistem hormon dan sistem imun dan berbagai akibat yang berhubungan dengan kesehatan seseorang. Axis *hypothalamic (HPA)* dan *sympathetic-adrenal medullary (SAM)* merupakan dua alur pokok menuju fungsi kekebalan tubuh^{5, 7}.

Sel terpelihara oleh satu satuan lengkap protein yang berfungsi secara kompeten baik dalam situasi normal, luka atau stres, dengan berbagai mekanisme, termasuk sistem protein yang disebut molekul *chaperones*. Fungsi khas suatu *chaperone* adalah

membantu rantai polipeptida yang baru ditranslasi untuk mencapai penyesuaian fungsional sebagai protein baru dan kemudian membantu penempatan protein baru tersebut di dalam sel tempat protein tersebut berfungsi. Peran *chaperones* akan terus meningkat, antara lain pada proses penuaan dan keadaan sakit. Tinjauan ini juga menguraikan secara singkat keterlibatan *chaperone* yang cacat dalam satu kesatuan kejadian beberapa penyakit⁹.

Karena *chaperone* ada di mana-mana, keadaan cacat dan defisiensi *chaperone* akan mempengaruhi berbagai jaringan dan akan berhubungan dengan berbagai bidang ilmu seperti Ilmu Penyakit Dalam, Ilmu Penyakit Mata, Ilmu Penyakit Saraf, Immunologi, Endokrinologi, Ilmu Kesehatan Anak, dan Gerontologi⁹.

DAFTAR PUSTAKA

1. John Ellis R. *The Chaperonins, Induction of chaperonins synthesis in response to stress*. Academic Press. San Diego-New York-Boston-London-Sydney-Tokyo-Toronto. 1996.
2. McEwen B, Krahn D. *The Response to Stress*. interMDnet Corp 2007
3. Fink AL. *Chaperone – Mediated Protein Folding*. *Physiol Rev* 1999;79:425-449.
4. Claudio Soto. Protein misfolding and disease; protein refolding and therapy. Gunnar von Heijne (ed.) Federation of European Biochemical Societies. Elsevier B.V. Minireview, 2001
5. Young CR, Welsh CJ. Stress Health and Disease. *Cell Science* 26 Oktober 2005..
6. Peters ES. The Epidemiology of Oral Cancer : Power Point Presentation, 2002.
7. Macario AJL, Lange M, Ahring BK, Conway de Macario E. *Stress genes and proteins in the archaea*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1999;64:923-967.
8. Suhartono Taat Putra. *Psikoneuroimmunologi*. Graha Masyarakat Ilmiah Kedokteran (GRAMIK) Fakultas Kedokteran UNAIR – RSU dr Sutomo. Surabaya. 2005.
9. Macario AJL, de Macario EC. *Sick Chaperones, Cellular Stress, and Disease*. *NEJM* 2005. ;353:1489-1501.
10. Ader R, Felten DL, Cohen N. *Psychoneuroimmunology*. 3rd. ed. vol 12, Academic Press USA. 2001.
11. Wilken T. *The United Stress Concept*. Trust Mark, 2002..
12. *Protein Folding & Disease* Reata Pharmaceuticals Inc. 2008.
13. Adi Prayitno, Mandojo Rukmo, Ambar Mudidgo, JB Dalono, Elyana Asnar, Retno Puji Puspaningsih, Kuntoro, Harjanto JM, Suhartono Taat Putra. *The role of heat shock protein in pathogenesis of oral squamous cell carcinoma (OSCC)*. *Indon. J. Dentistry*. 2009; 16(2): PI-154.