

The effect of mastication on memory loss

Pengaruh mastikasi terhadap penurunan daya ingat

¹Irsal Wahyudi Sam, ²Bahrudin Thalib

¹Residen Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia

²Bagian Prostodonsia

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Irsal Wahyudi Sam, e-mail: irsal.wahyudi@gmail.com

ABSTRACT

Mastication has a long-term effect on the central nervous system and helps prevent degradation of brain function. Mastication is a complicated movement that results from a group of nerves in the brain stem and nerve tissue that involves several regions in the brain. Recent research suggests that there is a relationship between mastication, age, and decreased cognitive function in humans. Reduced masticatory activity, a risk factor for developing memory loss in humans, weakens spatial memory and causes neurons in the hippocampus to deteriorate morphologically and functionally. This often occurs in people with advanced age, where usually at an advanced age there will be changes in the oral cavity, such as tooth loss which can reduce the function of mastication in elderly people, causing them to experience decreased brain function. The purpose of this literary review is to evaluate the effect of mastication on alzheimer's.

Key words: alzheimer, mastications, brain function, tooth loss

ABSTRAK

Mastikasi memiliki efek jangka panjang terhadap sistem saraf pusat dan membantu mencegah degradasi fungsi otak. Mastikasi merupakan gerakan rumit yang dihasilkan dari sekumpulan saraf di batang otak dan jaringan saraf yang melibatkan beberapa area di otak. Penelitian baru-baru ini menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara mastikasi, usia, dan penurunan fungsi kognitif pada manusia. Berkurangnya aktivitas pengunyahan, merupakan suatu faktor risiko berkembangnya penurunan daya ingat pada manusia, melemahkan ingatan spasial dan menyebabkan morfologi dan fungsi neuron pada hipokampus memburuk. Hal ini sering terjadi pada individu berusia lanjut, karena biasanya akan terjadi perubahan-perubahan dalam rongga mulut, misalnya *tooth loss* yang dapat mengurangi fungsi mastikasi sehingga menyebabkan mereka mengalami penurunan fungsi otak. Kajian pustaka ini dimaksudkan untuk mengevaluasi pengaruh mastikasi terhadap penderita alzheimer

Kata kunci: alzheimer, mastikasi, fungsi otak, *tooth loss*

Received: 1 November 2020

Accepted: 1 January 2020

Published: 1 April 2021

PENDAHULUAN

Mastikasi memiliki efek jangka panjang terhadap sistem saraf pusat (SSP) dan membantu mencegah degradasi fungsi otak. Selain itu, beberapa studi epidemiologi melaporkan bahwa kehilangan gigi merupakan salah satu faktor risiko yang signifikan untuk demensia atau alzheimer, dan bahwa kehilangan gigi lebih riskan pada manula yang mengalami demensia. Eksperimen pada hewan coba berhasil mengidentifikasi kehilangan gigi sebagai gangguan pembelajaran spasial dan memori karena jumlah sel-sel piramida di alam *hippocampus* dan girus dentatus berkurang pascakehilangan gigi. Jadi, beberapa bukti menunjukkan bahwa disfungsi mastikasi kronis dapat mempengaruhi neurobiologi otak. Dilaporkan bahwa mastikasi merupakan salah satu cara untuk memperbaiki fungsi kognitif dengan meningkatkan aktivitas korteks serebral dan meningkatkan aliran darah kortikal.¹

Penyakit Alzheimer yang progresif dan degeneratif menyerang SSP dan menyebabkan gangguan kognitif, seperti kehilangan ingatan, gangguan komunikasi, kehilangan orientasi waktu dan tempat, dan tidak dapat melakukan pembelajaran baru. Dilaporkan bahwa

mastikasi merupakan salah satu cara untuk memperbaiki fungsi kognitif dengan meningkatkan aktivitas korteks serebral dan meningkatkan aliran darah kortikal.¹

Kerusakan otak yang disebabkan oleh alzheimer juga berpotensi mengurangi sensasi bau dan pengecap, memengaruhi aliran saliva, nafsu makan, dan fungsi motorik, sehingga mengganggu mastikasi. Gangguan fungsi mastikasi juga dapat membatasi pola makan dan kehidupan sosial, yang berpengaruh negatif pada kualitas hidup terkait-kesehatan mulut.¹

Prevalensi penyakit alzheimer cukup tinggi di negara Asia Pasifik, termasuk Indonesia. Pada tahun 2005 penderita Alzheimer di kawasan Asia Pasifik berjumlah 13,7 juta orang; di Indonesia 606.100 orang. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan peningkatan usia harapan hidup.²

Kajian pustaka ini dimaksudkan untuk mengevaluasi pengaruh mastikasi terhadap penderita alzheimer.

TINJAUAN PUSTAKA

Mastikasi merupakan proses penghancuran makanan dan persiapan untuk proses penelanan. Mastikasi ju-

ga merupakan tahap awal dari pencernaan; makanan di hancurkan menjadi partikel-partikel kecil sehingga memudahkan penelanan. Gerakan mengunyah meliputi kegiatan kegiatan otot dan saraf yang sangat kompleks dan terkoordinasi, yang selain melibatkan gerakan mandibula juga melibatkan geligi dengan kekuatan mengigit yang tepat. Gerakan mandibula pada pengunyahan merupakan kontraksi serangkaian otot yang melekat pada mandibula, dan sifatnya terkoordinasi. Otot-otot wajah, lidah dan bibir juga berperan penting dalam mempertahankan bolus makanan di antara geligi.³

Proses mastikasi merupakan proses gabungan gerak antar dua rahang yang terpisah, termasuk proses biofisik dan biokimia dari penggunaan bibir, gigi, pipi, lidah, palatum, serta seluruh struktur pembentuk oral, untuk mengunyah makanan dengan tujuan menyiapkan makanan agar dapat ditelan. Lidah berfungsi mencegah tergelincirnya makanan, mendorong makanan ke permukaan kunyah, membantu mencampur makanan dengan saliva, memilih makanan yang halus untuk ditelan, membersihkan sisa makanan, membantu proses bicara dan menelan. Pada waktu mengunyah kecepatan sekresi saliva 1,0-1,5 L/hari, pH 6-7,4. Saliva berfungsi mencerna polisakarida, melumatkan makanan, menetralkan asam dari makanan, melarutkan makanan, melembabkan mulut dan antibakteri.³

Pada proses mastikasi terjadi beberapa stadium antara lain stadium volunter, yaitu makanan diletakkan di atas lidah kemudian didorong ke atas dan belakang pada palatum lalu masuk ke *pharynx*, yang dipengaruhi oleh kemauan. Selanjutnya pada stadium *pharyngeal* bolus pada mulut masuk ke *pharynx* dan merangsang reseptor sehingga timbul refleks-refleks, antara lain terjadi gelombang peristaltik dari otot-otot konstriktor *pharynx* sehingga napas berhenti sejenak. Proses ini sekitar 1-2 detik dan tidak dipengaruhi oleh kemauan. Pada stadium *esophageal* terjadi gelombang peristaltik primer yang merupakan lanjutan dari gelombang peristaltik *pharynx* dan gelombang peristaltik sekunder yang berasal dari dinding esophagus sendiri. Proses ini sekitar 5-10 detik dan tidak dipengaruhi oleh kemauan. Setelah melalui proses ini makanan siap untuk ditelan.³

Alzheimer

Alzheimer adalah suatu penyakit neurodegeneratif yang ditandai oleh penurunan memori dan kognitif, gangguan dalam melakukan aktivitas sehari-hari, serta gangguan perilaku dan neuropsikiatri. Keadaan ini ditandai dengan menurunnya fungsi intelektual dan emosi secara progresif dan perlahan sehingga mengganggu kegiatan sosial sehari-hari.²

Penyakit alzheimer merupakan kelainan demensia yang paling banyak terjadi di berbagai negara. Banyak penelitian menunjukkan laju insiden penyakit ini

meningkat seiring dengan bertambahnya usia dengan persentase 20-40% yang berusia 85 tahun atau lebih.²

Alzheimer menyebabkan angka kecacatan yang cukup tinggi, karena seiring dengan berkembangnya penyakit, pasien alzheimer akan mengalami disabilitas berat; kemampuan pasien menjadi terbatas dan tidak mampu mengurus kebutuhan dasar mereka atau untuk mengenali anggota keluarganya sehingga mereka sangat bergantung pada orang lain. Penderita alzheimer sering mengalami disorientasi sehingga mudah jatuh, yang mengakibatkan fraktur tulang.²

Masalah penyakit alzheimer saat ini adalah terapinya. Terapi alzheimer berupa obat penghambat kolinesterase, esteogen, antioksidan dan anti-inflamasi masih memiliki keterbatasan dan masih ada efek sampingnya. Saat ini memang obat penghambat kolinesterase masih menjadi pilihan terapi untuk pasien, namun obat ini masih memiliki keterbatasan berupa harga yang cukup mahal dan toksisitas yang cukup banyak, seperti muntah, diare, insomnia, *fatigue*, keram, toksisitas hepar dan gejala gastrointestinal.²

Penyebab Alzheimer yang pasti belum diketahui. Beberapa penyebab alternatif yang telah dihipotesis adalah intoksikasi logam, gangguan fungsi imunitas, infeksi virus, polusi udara/industri, trauma, neurotransmitter, defisit formasi sel-sel filamen, predisposisi herediter. Dasar kelainan patologinya terdiri atas degenerasi neuron, kematian daerah spesifik jaringan otak yang mengakibatkan gangguan fungsi kognitif dengan penurunan daya ingat secara progresif.⁴

Adanya defisiensi faktor pertumbuhan atau asam amino dapat berperan dalam kematian selektif neuron. Kemungkinan sel-sel tersebut karena degenerasi yang diakibatkan oleh peningkatan kalsium intrasel, kegagalan metabolisme energi, adanya formasi radikal bebas atau terdapatnya produksi protein abnormal yang non spesifik.⁴

Penyakit Alzheimer adalah penyakit turunan; tetapi beberapa penelitian telah membuktikan peran faktor genetika, tetapi beberapa penelitian telah membuktikan bahwa peran faktor non-genetika atau lingkungan juga ikut terlibat, meski faktor lingkungan hanya sebagai pencetus faktor genetika.⁴

Sejumlah patogenesis penyakit Alzheimer, yaitu faktor genetik, faktor infeksi, faktor lingkungan, faktor imunologis, faktor trauma dan faktor neurotransmitter.

Beberapa peneliti mengungkapkan 50% prevalensi kasus alzheimer ini diturunkan melalui gen *autosomal dominant*. Individu keturunan garis pertama pada keluarga penderita alzheimer memiliki risiko menderita demensia 6 kali lebih besar dibandingkan kelompok kontrol normal. Pemeriksaan genetika DNA pada penderita alzheimer dengan *familial early onset* terdapat kelainan lokus pada kromosom 21 di *regio proximal log arm*,

sedangkan pada *familial late onset* didapatkan kelainan lokus pada kromosom 19. Begitu pula pada penderita *down syndrome* memiliki kelainan gen kromosom 21, setelah berusia 40 tahun terdapat *neurofibrillary tangles* (NFT), *senile plaque* dan penurunan *marker* kolinergik pada jaringan otaknya yang menggambarkan kelainan histopatologi pada penderita alzheimer. Penyakit alzheimer terhadap anak kembar menunjukkan 40-50% adalah monozygote dan 50% adalah dizygote. Keadaan ini mendukung bahwa faktor genetik berperan dalam penyakit alzheimer. Pada *sporadic non familial* (50-70%), beberapa penderitanya mengalami kelainan lokus kromosom 6. Keadaan ini menunjukkan bahwa kemungkinan faktor lingkungan menentukan ekspresi genetika pada alzheimer.⁴

Ada hipotesis menunjukkan penyebab infeksi virus pada keluarga penderita alzheimer yang dilakukan secara analisis immunoblot, ternyata ditemukan antibodi reaktif. Infeksi virus tersebut menyebabkan infeksi pada SSP yang bersifat lambat, kronik dan remisi.⁴ Beberapa penyakit infeksi, seperti Creutzfeldt-Jacob disease dan kuru, diduga berhubungan dengan penyakit Alzheimer. Hipotesis tersebut memiliki beberapa persamaan, antara lain manifestasi klinik yang sama, tidak adanya respon imun yang spesifik, adanya plak *amyloid* pada SSP, timbulnya gejala mioklonus, dan gambaran spongiform.⁴

Ekmann, mengatakan bahwa faktor lingkungan juga dapat berperan dalam patogenesis penyakit Alzheimer. Faktor lingkungan, antara lain aluminium, silikon, merkuri, zinc. Aluminium merupakan neurotoksik potensial pada SSP yang ditemukan NFT dan *senile plaque* (SPINALIS); belum jelas secara pasti, apakah keberadaan aluminium adalah penyebab degenerasi neurosal primer atau sesuatu hal yang tumpang tindih. Pada penderita alzheimer, juga ditemukan ketidakseimbangan merkuri, nitrogen, fosfor, sodium, dengan patogenesis yang belum jelas. Ada dugaan bahwa asam amino glutamat akan menyebabkan depolarisasi melalui reseptor N-methy D-aspartat sehingga kalsium akan masuk ke intrasel (cairan-influks) dan menyebabkan kerusakan metabolisme energi sel, mengakibatkan kerusakan dan kematian neuron.⁴

Behan dan Felman melaporkan 60% penderita alzheimer memiliki kelainan serum protein seperti penurunan albumin dan peningkatan alpha protein, anti-trypsin alfa makroglobuli dan haptoglobuli. Heyman, melaporkan bahwa terdapat hubungan bermakna dan meningkat dari penderita alzheimer dengan penderita tiroid. Tiroid Hashimoto merupakan penyakit inflamasi kronik yang sering terjadi pada wanita muda karena peranan faktor immunitas.⁴

Beberapa penelitian menunjukkan ada hubungan penyakit alzheimer dengan trauma kepala. Hal ini di-

hubungkan dengan petinju yang menderita demensia pugilistik; pada otopsinya ditemukan banyak NFT.⁴

Perubahan neurotransmitter pada jaringan otak penderita alzheimer memiliki peranan yang sangat penting seperti 1) Asetilkolin; suatu penelitian terhadap aktivitas spesifik neurotransmitter dengan cara biopsi stereotaktik dan otopsi jaringan otak pada penderita alzheimer didapatkan penurunan aktivitas kolinasetil transferase, asetilkolinesterase dan transport kolin serta penurunan biosintesis asetilkolin. Adanya defisit presinaptik dan postsinaptik kolinergik ini bersifat simetris pada korteks frontalis, temporalis superior, nukleus basalis, hipokampus. Kelainan neurotransmitter asetilkoline merupakan kelainan yang selalu ada dibandingkan jenis neurotransmitter lainnya pada penyakit alzheimer, dan pada jaringan otak biopsinya selalu didapatkan kehilangan *cholinergic marker*. Pemberian *scopolamin* pada orang normal akan menyebabkan berkurang atau hilangnya daya ingat. Hal ini sangat mendukung hipotesis kolinergik sebagai patogenesis penyakit alzheimer.⁴ 2) Noradrenalin; kadar metabolisme norepinefrin dan dopamin didapatkan menurun pada jaringan otak penderita alzheimer. Hilangnya neuron bagian dorsal lokus seruleus yang merupakan tempat utama noradrenalin pada korteks serebri, berkorelasi dengan defisit kortikal noradrenergik. Dilaporkan hasil biopsi dan otopsi jaringan otak penderita alzheimer menunjukkan adanya defisit noradrenalin pada presinaptik neokorteks. Selain itu juga dilaporkan kadar noradrenalin menurun baik pada post dan antemortem penderita alzheimer.⁴ 3) Dopamin; dilakukan pengukuran terhadap aktivitas neurotransmitter regio hipotalamus, yaitu tidak ada gangguan perubahan aktivitas dopamin pada penderita alzheimer. Hasil ini masih kontroversi, mungkin karena potongan histopatologi regio hipotalamus setiap penelitian berbeda-beda.⁴ 4) Serotonin; didapatkan penurunan kadar serotonin dan hasil metabolisme 5 hidroksi-indolacetyl acid pada biopsi korteks serebri penderita alzheimer. Penurunan juga didapatkan pada nukleus basalis dari meynert. Penurunan serotonin pada subregio hipotalamus sangat bervariasi, pengurangan maksimal pada anterior hipotalamus sedangkan pada posterior praventrikuler hipotalamus berkurang sangat minimal. Perubahan kortikal serotoninergik ini berhubungan dengan hilangnya neuron-neuron dan diisi oleh formasi NFT pada nukleus rephe dorsalis.⁴ 5) Monoamine oksidase (MAO); enzim mitokondria MAO akan mengoksidasi transmitter monoamine. Aktivitas normal MAO terbagi 2 kelompok yaitu MAO A untuk deaminasi serotonin, norepineprin dan sebagian kecil dopamin, sedangkan MAO B untuk deaminasi terutama dopamin. Pada alzheimer, meningkat MAO A di hipotalamus dan frontalis sedangkan MAO B meningkat pada daerah temporal dan menurun pada nukleus basalis dari meynert.⁴

PEMBAHASAN

Pengaruh mastikasi terhadap fungsi otak

Mastikasi merupakan suatu proses penghancuran makanan dan persiapan untuk proses penelanan.³ Mastikasi juga merupakan tahap awal pencernaan makanan di hancurkan menjadi partikel-partikel kecil sehingga memudahkan penelanan. Mastikasi merupakan gerakan rumit yang dihasilkan dari sekumpulan saraf di batang otak dan jaringan saraf yang melibatkan beberapa daerah di otak.⁵

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa ada hubungan antara mastikasi, usia, dan penurunan fungsi kognitif pada manusia. Penelitian pada hewan dan manusia telah menunjukkan bahwa mastikasi dapat mempertahankan fungsi kognitif di hipokampus, yaitu area otak yang penting pada proses belajar dan daya ingat. Berkurangnya aktivitas mastikasi, merupakan sebuah faktor risiko berkembangnya demensia pada manusia, melemahkan ingatan spasial dan menyebabkan neuron pada hipokampus memburuk secara morfologis dan fungsi.^{5,6}

Mastikasi yang aktif dapat lebih meningkatkan aktivitas hipokampus dan korteks prefrontal, yang merupakan daerah yang paling penting dalam proses pengolahan kognitif. Studi terbaru yang menggunakan *functional magnetic resonance imaging* (fMRI) dan *positron emission topography* (PET) mengungkapkan bahwa mastikasi dapat meningkatkan aliran darah kortikal, talamus, dan serebelum. Melakukan proses mastikasi sebelum mengerjakan tugas kognitif dapat meningkatkan oksigen darah di daerah prefrontal korteks dan hipokampus.^{6,7} Penelitian ini menunjukkan bahwa mastikasi merupakan terapi sederhana untuk mencegah demensia yang sering dikaitkan dengan gangguan kognitif atau memori seperti gangguan ingatan spasial dan amnesia. Kenyataan bahwa stimulasi pengunyahan dapat mempertahankan fungsi kognitif juga dijelaskan melalui studi epidemiologi; bahwa meningkatnya jumlah kehilangan gigi dan menurunnya kekuatan gigit terkait dengan berkembangnya demensia.⁸

Onozuka dan Fujita mengatakan bahwa kehilangan gigi dapat menyebabkan penurunan kognitif. Hal ini disebabkan pasien yang kehilangan gigi proses mastikasinya semakin berkurang sehingga berkurang sensorik pengunyahan yang diinduksikan ke otak. Kehilangan gigi terkait gangguan kognitif yang terkait dengan jalur nutrisi yaitu kurangnya mastikasi, membuat kurangnya asupan gizi serta menyebabkan penurunan piramida sel dan asetilkolin pada hipokampus.⁹

Pada penelitian yang dilakukan Bergdahl dkk, diketahui bahwa ada beberapa faktor seperti neurobiologi, psikologi, dan faktor sosial yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif; disimpulkan bahwa edentulus dapat memperburuk skor tes fungsi kognitif.¹⁰

Kehilangan gigi banyak dialami oleh manula seiring dengan bertambahnya usia sehingga menyebabkan gangguan mastikasi. Manula cenderung memilih makanan yang lunak atau mudah untuk dikunyah. Hal ini akan berdampak pada berkurangnya pemenuhan nutrisi.¹¹ Kehilangan gigi dilaporkan pula berhubungan dengan penyakit Alzheimer dan demensia. Penyakit demensia umumnya erat karena faktor penuaan dan belum banyak penelitian yang mengaitkan dengan jumlah gigi yang tersisa. Penelitian oleh Okamoto *et al* pada manula melaporkan bahwa terdapat hubungan antara kehilangan gigi dengan fungsi kognitif.¹²

Fungsi dan status kesehatan rongga mulut serta fungsi kognisinya berhubungan erat dengan kesehatan fisik, mental dan sosial. Kesehatan fisik dan mental berdampak pada peningkatan kualitas hidup. Begitu pula dengan penurunan fungsi kognisi yang berkaitan dengan kemampuan *learning* dan *memory* (belajar dan mengingat) akan memengaruhi interaksi sosial yang pada akhirnya akan berdampak pada kualitas hidup manula. Melalui penelitian yang dilakukan pada hewan coba, aktivitas mengunyah makanan padat atau keras dan makanan lunak atau bubur berdampak pada perubahan struktur jaringan hipokampus di otak. Kepadatan neuron atau perubahan struktur jaringan pada hipokampus hewan coba mencerminkan adanya perubahan waktu tempuh tikus atau mencit dengan menggunakan uji renang *morris water maze* (MWM). Perubahan ini mewakili perubahan dalam kapasitas memori. Manula erat hubungannya dengan penurunan semua fungsi organ. Penurunan ini dapat terjadi secara fisiologik normal ataupun patologik karena kelainan yang terjadi pada organ, termasuk penurunan fungsi otak.^{13,14}

Kurangnya stimulasi pengunyahan dapat mengganggu proses pembelajaran dan ingatan di hipokampus serta dapat menyebabkan demensia. Kehilangan gigi, misalnya molar, akibat ekstraksi atau pengurangan mahkota, serta *soft-diet* jangka panjang dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan belajar dan mengingat. *Tooth loss* mengganggu proses mengunyah, menelan, berbicara, defisiensi nutrisi, dan depresi. Pada kasus penyakit periodontal yang berat, molekul inflamasi dapat menyebabkan inflamasi sistemik dan dapat menjadi akses ke otak melalui sirkulasi sistemik. Molekul inflamasi dapat berasal dari jaringan periodontal yang dapat menstimulasi serabut n. trigeminus dan dapat menyebabkan meningkatnya sejumlah sitokin di otak. Sitokin ini dapat mengaktifkan sel-sel glia yang menyebabkan suatu reaksi dan mungkin berlanjut pada penyakit Alzheimer. Sitokin dapat memproduksi protein *beta amyloid* yang ditemukan pada plak senilis. *Interleukin-1 (IL 1)* dan sitokin-sitokin lain yang berhubungan dengan penyakit periodontal berhubungan dengan patogenesis terjadinya Alzheimer.⁶

Grabe dkk melakukan penelitian terhadap subjek yang berusia 60-79 tahun di Jerman untuk mengetahui bahwa *tooth loss* yang disebabkan oleh penyakit periodontitis kronik berhubungan dengan perburukan fungsi kognitif, digunakan MMSE untuk mengetahui hubungan tersebut dan disimpulkan bahwa kehilangan gigi berhubungan penurunan fungsi kognitif pada wanita tetapi tidak pada pria.¹⁵

Penelitian pada subjek laki-laki usia lanjut, *tooth loss* dan penyakit periodontal yang berlangsung secara progresif selama dewasa dapat meramalkan hasil tes fungsi kognitif. Terbentuknya karies akan meningkatkan risiko buruknya hasil tes. Pada penelitian ini jumlah *tooth loss* per dekade dapat mengindikasikan 9-12% menurunnya hasil tes fungsi kognitif. Diperkirakan, jika 12 gigi yang hilang per dekade maka akan melemahkan fungsi kognitif mendekati 100%. Disimpulkan risiko penurunan fungsi kognitif pada laki-laki usia lanjut akan meningkat sesuai dengan jumlah gigi yang hilang; terjadi gangguan pada proses mastikasinya.¹⁵

Berdasarkan penelitian Jianfeng dkk di Shanghai pasien yang mengalami kehilangan gigi lebih dari 16 gigi, ditemukan telah positif demensia. Hal ini disebabkan oleh bakteri-bakteri gram negatif penyebab inflamasi di dalam rongga mulut menyebar ke otak melalui n. trigeminalis sehingga asupan gizi rendah yang dapat menyebabkan gangguan kognitif. Menurut Okamoto dkk dan Waijenberg berdasarkan hasil penelitiannya mengatakan bahwa pasien yang kehilangan gigi akan lebih rentan mengalami gangguan kognitif.^{12,15}

Beberapa sitokin yang mempengaruhi fungsi otak ialah *acetylcholin* (ACh), *tirosin kinase B* (trkB) dan *brain derived neutropic factor* (BDNF), dan *glial fibrous acidic protein* (GFAP).

Peranan ACh

Dalam SSP, ACh memiliki berbagai efek sebagai neuromodulator pada plastisitas dan *arousal*. ACh berperan penting untuk peningkatan persepsi sensorik saat bangun dan sadar. Kerusakan pada sistem kolinergik di otak telah terbukti dikaitkan dengan defisit memori dan berhubungan dengan penyakit Alzheimer. ACh terlibat dengan plastisitas sinaptik, khususnya dalam belajar dan memori jangka pendek, dan diketahui baik untuk meningkatkan amplitudo potensi sinaptik berikut potensiasi jangka panjang di banyak daerah, termasuk girus dentatus, CA1 (*Cornu Ammonis 1*), korteks dan neokorteks. Efek ini paling mungkin terjadi baik melalui peningkatan arus reseptor *N-methyl D-aspartate* (NMDA) atau tidak langsung dengan menekan adaptasi yang ditunjukkan dalam irisan otak daerah CA1, cingulate korteks, dan piriform korteks, serta somatosensori dan korteks motorik dengan menurunkan konduktansi ion Ca^{2+} , dan K^{+} . Pada hewan coba, terbukti

bahwa *tooth loss* berhubungan dengan belajar dan memori yang mekanisme dari sistem kolinergik sentral.⁶

Peranan TrkB dan BDNF

Reseptor TrkB juga dikenal sebagai *tirosin kinase* TrkB atau BDNF/NT-3 atau *neurotropik tirosin kinase* reseptor tipe 2 adalah protein yang pada manusia dikodekan oleh gen NTRK2. Fungsi TrkB adalah reseptor yang memiliki afinitas tinggi untuk beberapa katalitik *neurotrophins* dan merupakan faktor pertumbuhan protein yang menyebabkan kelangsungan hidup dan diferensiasi pada sel. *Neurotrophin* yang mengaktifkan TrkB adalah BDNF, *neurotrophin-4* (NT-4), dan *neurotrophin-3* (NT-3). Dengan demikian TrkB memediasi beberapa efek dari faktor-faktor neurotropik, yang mencakup diferensiasi neuronal dan kelangsungan hidup. *Brain derived neurotropic factor* (BDNF), seperti *neurotrophins* lainnya, adalah faktor polipeptidic yang dianggap bertanggung jawab untuk neuron proliferasi, diferensiasi dan kelangsungan hidup, melalui transportasi *retrograde* dari terminal saraf ke sel tubuh. *Brain derived neurotropic factor* (BDNF) diproduksi oleh neuron, terutama di hipokampus dan korteks dan dapat diangkut ke dendrit dan juga dapat disintesis secara lokal di tulang belakang. Selain berperan dalam kelangsungan hidup neuron dan ketahanan terhadap cedera, BDNF juga memiliki peran yang kuat dalam memfasilitasi kegiatan plastisitas, yang mendasari kapasitas untuk belajar dan memori. Daerah otak tempat plastisitas sangat penting adalah di hipokampus dan korteks, yang merupakan pusat untuk belajar dan memori. Pengurangan BDNF terlihat pada hipokampus pada dua mekanisme; melemahkan kekuatan sinaptik dan membuat hipokampus neuron lebih rentan.^{6,8}

Belum ada definisi yang jelas mengenai hubungan transmisi sinaptik pada jalur *signaling* dari n. trigeminalis melalui perantara reseptor pada jaringan-jaringan yang berhubungan dengan mastikasi. Diduga peningkatan trkB dan BDNF berhubungan dengan peningkatan kapasitas transmisi saraf. Pada penelitian ditemukan ekspresi trkB-mRNA efektif sebagai *marker* untuk peningkatan transmisi sinaptik pada jalur *signaling* yang berhubungan dengan proses belajar dan memori. Gangguan memori pada tikus memiliki hubungan dengan penurunan trkB pada jalur n. trigeminalis ke hipokampus.⁶

Penurunan respon di hipokampus akan menyebabkan penurunan frekuensi gerakan rahang yang menjelaskan mekanisme bahwa *tooth loss* menurunkan input sensori dan somatik sensori korteks dari reseptor yang menghubungkan ke mastikasi dan hubungan mastikasi ke gerakan rahang. Hubungan antara otot-otot mastikasi, sendi temporomandibula dan ligamen periodontal dikenal memiliki efek fasilitasi pada transmisi sinaptik di korteks serebri. Penelitian-penelitian terdahulu me-

nunjukkan bahwa mengunyah dapat meningkatkan aliran darah ke *cortical region*.⁽⁶⁾

Peranan GFAP

GFAP adalah filamen intermediat protein yang dianggap spesifik untuk astrosit dalam SSP. Ekspresi protein GFAP dipengaruhi oleh berbagai proses, seperti perubahan sitokin dan level hormon. Peningkatan ekspresi protein ini terbukti pada sejumlah keadaan, dan umumnya disebut "aktivasi *astrocytic*". Fungsi selular GFAP dinyatakan dalam sel astrosit pada SSP. Hal ini melibatkan beberapa fungsi sel seperti struktur, gerakan dan komunikasi sel, dan fungsi sawar darah otak.⁶

Protein GFAP telah diketahui memiliki peran dalam mitosis. Selama mitosis, ada peningkatan jumlah GFAP terfosforilasi, dan aktivitas protein ini menunjukkan aktivitas pembelahan. Kurangnya filamen intermediat dalam hipokampus dan di *white matter* menunjukkan proses degeneratif multipel termasuk mielinasi yang abnormal, kerusakan struktur *white matter*, dan perubahan dalam sawar darah-otak. Data ini menunjukkan bahwa GFAP terlibat dalam pemeliharaan SSP dan integritas mielin. GFAP juga diketahui berperan dalam interaksi astrosit-neuron. Adanya gangguan yang dikaitkan dengan regulasi GFAP dan luka dapat menyebabkan sel glial bereaksi dengan cara yang merugikan. Glial jaringan parut adalah konsekuensi dari beberapa kondisi *neurodegenerative*, serta cedera

materi saraf yang berat. Bekas luka dibentuk oleh astrosit berinteraksi dengan jaringan fibrosa untuk memperbaiki sel gliadi sekitar pusat cedera dan sebagian disebabkan oleh pengaruh GFAP. Bekas luka itu bertindak sebagai penghalang fisik dan kimia untuk pertumbuhan saraf, dan mencegah regenerasi saraf. Terdapat evaluasi mengenai mekanisme gangguan fungsi kognitif sebagai akibat dari menurunnya mastikasi, efek hilangnya gigi molar menunjukkan adanya ekspresi GFAP pada hipokampus. Pada analisis *immunohistochemical* menunjukkan keadaan hilangnya gigi molar meningkatkan densitas dan hipertrofi astrosit pada regio CA1 di hipokampus. Efek ini meningkat pada keadaan hilangnya gigi molar yang menetap.^{5,6}

Disimpulkan bahwa mastikasi efektif mengirimkan sejumlah besar informasi sensorik ke otak serta dapat meningkatkan ingatan, sesuai fungsi hipokampus. Penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan mastikasi dapat mempertahankan fungsi kognitif di hipokampus, yaitu area otak yang penting dalam proses belajar dan daya ingat. Berkurangnya aktivitas mastikasi, merupakan faktor risiko berkembangnya demensia pada manusia. Kondisi *tooth loss* yang terkait dengan penuaan dapat melemahkan fungsi hipokampus. Ketidakharmonisan oklusi juga dapat berpengaruh pada penurunan fungsi otak. Oleh karena itu, mempertahankan oklusi yang normal dan fungsi mastikasi mungkin dapat berkontribusi pada kesehatan umum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Campos HC, Giselle RR, Renata GRMC. Mastication and oral health-related quality of life in removable denture wearers with alzheimer disease. J Prosthet Dent 2013
2. Wijaya S, Arifin M. Inovasi pengembangan terapi yang efektif pada penderita alzheimer: analisis potensi Curcumin kunyit sebagai agen neuroprotektor, anti inflamasi dan antioksidan. Jurnal Ilmiah Kedokteran Indonesia 2013.
3. Soboļeva U, Lauriņa L, Slaidiņa A. The masticatory system-an overview. Stomatologija, Baltic Dent Maxillofac J 2005; 7: 77-80.
4. Iskandar J. Penyakit alzheimer. Bagian Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara 2002
5. Kiwako S, Nakata H. Effect of mastication on Human Brain Activity. Review Article. 2010
6. Ono Y, Yamamoto T, Kubo K. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. J Oral Rehabil 2010.
7. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K. Age-related changes in brain regional activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. J Dent Res 2003
8. Miura H, Yamasaki K, Kariyasu M, Miura K, Sumi Y. Relationship between cognitive function and mastication in elderly females. J Oral Rehabil 2003
9. Riadiani B, Sari DR, Nina A, Farisza G. Tooth loss and perceived masticatory ability in post-menopausal women. J Dent Indonesia 2014
10. Brenda BW. Cognitive function and oral health among community-welling olders adults. J Geriodontol 2008
11. Kim JM, Stewart R, Prince M, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean community population. Int J Geriatr Psychiatr 2007.
12. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Iwamoto J, Tomioka K, et al. Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: findings from The Fujiwara-Kyo Study. Behavioral and Brain Function. 2010
13. Tsutsui K, Kaku M, Motokawa M, Tohma Y, Kawata T, Fujita T, et al. Influences of reduced masticatory sensory input from soft-diet feeding upon spatial memory/learning ability in mice. Biomed Res 2007; 28(1): 1-7.
14. Yeh CK, Katz MS, Saunders MJ. Geriatric dentistry: integral component to geriatric patient care. Taiwan Geriatr Gerontol 2008; 3(3): 182-92.

15. Luo JF, Wui B, Zhqu Q. Association between tooth loss and cognitive function among 3063 Chinese older adults: a community-based study. J Pone 2015.