

Pengaruh Stres dan Hormon Glukokortikoid terhadap Tingkat Gangguan Neuropatologi

by Sunarno Sunarno

Submission date: 24-Jun-2020 04:03PM (UTC+0700)

Submission ID: 1348976042

File name: Tingkat_Gangguan_Neuropatologi_pada_Individu_yang_Mengalami.pdf (122.66K)

Word count: 3093

Character count: 22062

3

Pengaruh Stres dan Hormon Glukokortikoid terhadap Tingkat Gangguan Neuropatologi pada Individu yang Mengalami Penuaan

Effects of Stress and Glucocorticoid Hormones on the Level of Disturbance Neuropathology in Individuals Who Experience Aging

Sunarno^{1*}, Wasmen Manalu², Nastiti Kusumorini², Dewi Ratih Agungpriyono³

PENDAHULUAN

2
Perubahan fungsi kognitif hipokampus merupakan gejala yang menandai terjadinya penuaan, baik pada hewan atau manusia. Fenomena ini melibatkan mekanisme yang sangat kompleks karena berhubungan dengan berbagai macam variabel yang terdapat pada berbagai tingkat umur individu. Seiring bertambahnya umur akan diikuti dengan penurunan rata-rata kinerja pada tugas-tugas kognitif, namun sebagian individu

1 Staf pengajar Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Diponegoro Semarang
Jl. Prof. Soedarto, SH Kampus Undip Tembalang 50275

2 Program Studi/ Mayor Ilmu-Ilmu Faal dan Khasiat Obat Institut Pertanian Bogor

3 PS/Mayor Klinik, Reproduksi dan Patologi Institut Pertanian Bogor

* Email: soena17@yahoo.com

yang berumur tua masih memiliki kinerja kognitif sebanding dengan individu yang berumur muda. Salah satu faktor yang mempengaruhi perubahan variabel fungsi otak berkaitan dengan penuaan adalah perbedaan sistem stres pada setiap individu. Perbedaan sistem stres pada berbagai individu dapat disebabkan oleh variasi genetik secara alamiah atau faktor penyebab stres dalam lingkungan yang tidak sama.

Stres merupakan faktor penyebab munculnya perbedaan produksi hormon pada setiap individu atau tingkat umur individu. Hormon-hormon yang diproduksi selama stres diregulasi oleh sistem aksis hipotalamus-pituitari-adrenal dan mampu mempengaruhi sejumlah jaringan target pada sistem saraf pusat dan perifer. Selain itu, hormon-hormon yang diproduksi selama stres mempunyai peranan penting dalam proses adaptasi dan homeostasis, baik melalui mobilisasi energi dari tempat-tempat penyimpanan, pemeliharaan sistem imun, atau penghambatan proses-proses non-esensial, seperti fungsi reproduksi.

Produksi dan sekresi hormon mempunyai hubungan erat dengan tingkat stres. Salah satu hormon yang mempunyai hubungan erat dengan stres adalah glukokortikoid. Glukokortikoid merupakan hormon yang disintesis oleh kelenjar adrenal dan disekresikan secara langsung ke dalam sistem sirkulasi perifer. Hormon glukokortikoid mempunyai kemampuan melintasi sawar darah otak (*blood-brain barrier*). Ada dua bentuk reseptor glukokortikoid, yaitu reseptor mineralokortikoid dan reseptor glukokortikoid yang terdistribusi di seluruh wilayah otak (Meyer, 1998; Sanchez, 2000). Melimpahnya reseptor glukokortikoid di seluruh wilayah otak memungkinkan hormon ini mempunyai pengaruh kuat terhadap fungsi otak. Glukokortikoid utama pada manusia adalah kortisol.

Hubungan antara glukokortikoid dengan munculnya tanda-tanda penuaan pertama kali diamati pada individu yang mengalami sindrom Cushing. Individu dengan sindrom Cushing memiliki ciri khas kadar glukokortikoid darah sangat tinggi yang menyebabkan kondisi hiperkortisolemia dan mengalami gejala patologis seiring dengan bertambahnya umur (Findlay, 1949; Wexler, 1976). Gejala-gejala patologis yang terjadi seiring dengan bertambahnya umur berakibat pada munculnya beberapa penyakit degeneratif, seperti penyakit jantung, osteoporosis, hipertensi, diabetes tipe II, gangguan sistem imun, dan menurunnya kemampuan otot (*loss of muscle*). Berawal dari kasus ini

lahirlah sebuah penemuan yang menyatakan bahwa salah satu wilayah otak yaitu hipokampus mempunyai reseptor-reseptor glukokortikoid dalam jumlah yang sangat melimpah (McEwen, 1968) dan diketahui mempunyai fungsi dapat menurunkan aktifitas pada aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (Bohus, 1975). Selain itu juga diketahui bahwa hipokampus merupakan wilayah otak paling rentan terhadap perubahan-perubahan yang terjadi seiring dengan penuaan, baik kondisi normal atau kondisi patologis (Wisniewski and Terry, 1973; Tomlinson and Henderson, 1976). Berdasarkan fakta-fakta yang ditemukan para peneliti berkesimpulan bahwa glukokortikoid mempunyai hubungan yang sangat erat dengan penuaan. Hormon glukokortikoid dapat terakumulasi dalam neuron-neuron yang sensitif glukokortikoid, seperti neuron-neuron pada hipokampus dan pendedahan glukokortikoid pada kisaran normal dalam waktu lama dapat menimbulkan pengaruh yang bersifat merusak. Peningkatan sekresi glukokortikoid dalam waktu yang lama dan terjadi secara terus menerus dapat menyebabkan terjadinya percepatan kerusakan, terutama pada hipokampus. Disfungsi hipokampus selanjutnya dapat mengganggu mekanisme sistem penghambatan yang diperantarai hipokampus (*hippocampus-mediated inhibition*) pada aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (Sapolsky, 1984).

Seiring terjadinya penuaan, kisaran konsentrasi glukokortikoid dan hormon-hormon lainnya yang diregulasi oleh aksis hipotalamus-pituitari-adrenal akan meningkat secara cepat. Selain itu, individu yang telah berumur tua akan memperlihatkan respons terhadap stres endokrin yang berlebihan dan membutuhkan waktu yang lama untuk kembali ke kondisi basal. Bukti lainnya menunjukkan bahwa individu yang berumur tua mengalami perubahan parameter fisiologis, terutama yang berkaitan dengan aktifitas aksis hipotalamus-pituitari-adrenal. Sebagai contoh, individu yang berumur tua memiliki kortisol dengan konsentrasi lebih tinggi dan meningkatnya konsentrasi hormon ini dapat dipertahankan dalam waktu yang cukup lama sebagai upaya untuk merespons berbagai jenis stimulus. Beberapa peneliti telah menemukan bahwa individu berumur tua mengalami perubahan ringan dalam hal ritme kortisol diurnal. Bukti penelitian lainnya menyatakan bahwa individu berumur sangat tua mempunyai konsentrasi kortisol basal yang sangat tinggi (Sherman *et al.* 1985; Maes, 1994).

Perbedaan aspek fungsi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal pada populasi manusia mempunyai hubungan dengan produksi dan tingkat sekresi hormon glukokortikoid. Semakin tinggi hormon glukokortikoid yang disekresikan maka respons terhadap hormon glukokortikoid semakin meningkat. Ketika kondisi ini terjadi secara terus-menerus dalam waktu lama dapat mempercepat terjadinya neuropatologi dan berakibat terjadinya penuaan (*glucocorticoid-accelerated aging*). Individu dengan penyakit Alzheimer atau mengalami depresi memiliki konsentrasi kortisol yang tinggi dan kondisi ini dapat mempercepat penuaan otak. Sekresi glukokortikoid juga dapat disebabkan oleh pendedahan stres yang bersifat kumulatif. Berbagai macam faktor penyebab stres kronis dapat meningkatkan produksi dan sekresi glukokortikoid basal (Suleman, 2004; Davis, 2004; Reiche *et al.* 2005). Faktor lain yang dapat meningkatkan aktivasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal adalah pengalaman yang dialami individu selama masa awal hidup. Individu yang mengalami stres pada saat prenatal (stres pada saat kebuntingan) diketahui mengalami peningkatan aktifitas hipotalamus-pituitari-adrenal selama masa hidupnya. Namun sebaliknya, stres ringan pada saat postnatal (proses pemisahan anak dari induk dalam waktu yang pendek) memberi efek sebaliknya dari stres pada saat prenatal, yaitu dapat menurunkan aktivasi pada aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (Meaney, 1991). Perawatan yang dilakukan pada individu sejak kecil dapat meningkatkan aktifitas reseptor-reseptor glukokortikoid dalam waktu yang lama di hipokampus dan meningkatkan aktifitas umpan balik negatif pada aksis hipotalamus-pituitari-adrenal. Individu yang diberi stres pada saat prenatal dapat mempercepat penuaan otak, sementara stres ringan pada saat postnatal dapat memperlambat penuaan otak. Faktor lainnya yang mempengaruhi aktifitas aksis hipotalamus-pituitari-adrenal adalah genetik. Sebuah penelitian membuktikan bahwa orang yang secara genetik mempunyai hipokampus kecil akan lebih rentan terkena pengaruh stres yang bersifat patologis. Gen manusia untuk reseptor glukokortikoid mempunyai polimorfisme nukleotida tunggal berjumlah tiga (*three single nucleotide polymorphism*) yang dapat menyebabkan terjadinya augmentasi ringan untuk stres psikososial (Lehmann, 2002).

Berbagai macam faktor di atas membuktikan bahwa aktifitas aksis hipotalamus-pituitari-adrenal yang diperantarai glukokortikoid akan mengalami

perubahan seiring dengan penuaan. Stres dan glukokortikoid mempunyai konsekuensi terhadap fungsi neuron, terutama yang berkaitan dengan proses pembelajaran dan mengingat (*learning and memory process*) serta plastisitas sinaptik. Selain itu, stres dan glukokortikoid juga dapat menyebabkan atrofi neuron, perubahan laju siklus neuron (*neuronal turnover*), dan kematian neuron. Perubahan yang diinduksi oleh stres dan glukokortikoid terjadi pada individu-individu yang mengalami penuaan, dan terbukti bahwa campur tangan yang dibuat oleh manusia untuk menurunkan aktifitas aksis hipotalamus-pituitari-adrenal dapat menurunkan tanda-tanda penuaan otak. Oleh sebab itu, pada makalah ini akan dibahas mengenai pengaruh stres dan hormon glukokortikoid terhadap tingkat gangguan neuropatologis pada individu yang mengalami penuaan.

TINJAUAN PUSTAKA

Pengaruh Stres dan Glukokortikoid pada Proses Belajar dan Mengingat

Stres dan glukokortikoid mempunyai pengaruh terhadap kemampuan *learning and memory*, terutama pada hipokampus. Dalam kondisi stres, ekspresi reseptor-reseptor glukokortikoid di hipokampus akan semakin meningkat. Perubahan tingkat konsentrasi glukokortikoid sesaat setelah injeksi tunggal kortisol eksogen menyebabkan ketergantungan konsentrasi (*concentration-dependent*) dan modulasi ganda (*biphasic modulation*) pada fungsi otak. Rendah dan tingginya konsentrasi glukokortikoid yang bersirkulasi dalam darah dapat mengganggu berbagai macam pengukuran parameter yang berkaitan dengan fungsi otak, seperti parameter *learning and memory* (Lupien and McEwen, 1997).

Penelitian pada manusia menemukan hubungan antara tingginya tingkat sirkulasi glukokortikoid dengan rendahnya kemampuan *learning and memory*, meskipun hal ini tidak secara spesifik berkaitan dengan fungsi hipokampus. Bukti lain menunjukkan, reseptor-reseptor glukokortikoid diekspresikan di bagian frontal dan pre-frontal kortek dengan tingkat yang lebih tinggi dibanding di hipokampus. Injeksi kortisol sintetik pada individu berumur muda selama ritme diurnal fase paling puncak (*highest level*) atau paling bawah (*lowest level*) pada sekresi glukokortikoid endogen dapat menyebabkan gangguan memori (Lupien, 2002). Injeksi glukokortikoid eksogen pada fase paling puncak

dapat meningkatkan glukokortikoid, menimbulkan efek akut dan gangguan terhadap kinerja, sementara itu injeksi pada tingkat yang paling rendah juga menyebabkan hal yang sama meskipun dengan efek yang lebih ringan. Injeksi secara berulang kortisol sintetis lebih dari 10 hari selama kondisi normal pada manusia umur muda mengakibatkan penurunan kemampuan menyelesaikan tugas-tugas yang bergantung pada bagian frontal kortek (Young, 1999). Manusia yang mengalami depresi memiliki tingkat kortisol yang tinggi. Tingginya tingkat kortisol pada manusia mempunyai korelasi dengan rendahnya kinerja terhadap tugas-tugas yang diberikan. Manusia dengan kondisi hiperkolesterolemia dengan sindrom Cushing memperlihatkan adanya gangguan kinerja, baik tugas-tugas yang berhubungan dengan bagian kortek atau hipokampus. Demikian pula pendedahan glukokortikoid dengan konsentrasi tinggi dalam waktu yang lama dapat mengganggu kemampuan *learning and memory* (Egeland, 2005).

Pengaruh penuaan pada *learning and memory* mirip seperti pengaruh stres dan glukokortikoid pada individu-individu yang masih mempunyai umur muda. Hal tersebut dapat dilihat pada berbagai macam tugas-tugas yang berkaitan dengan fungsi hipokampus (*hippocampus-dependent tasks*), seperti navigasi spasial, jalan lengan radial (*the radial arm maze*) dan *contextual fear conditioning*. Tikus-tikus berumur tua juga memperlihatkan gangguan pada tugas-tugas perilaku yang tergantung pada bagian kortek frontal, meliputi medial frontal dan orbitofrontal. Selain itu individu yang berumur tua juga memperlihatkan penurunan kemampuan *learning and memory* terhadap tugas-tugas yang tergantung pada kortek bagian frontal atau hipokampus (Moyer *et al.* 2006; Wati, 2006).

Banyak bukti penelitian menyatakan bahwa gangguan-gangguan yang muncul seiring dengan bertambahnya umur, terutama gangguan *learning and memory* berhubungan dengan tingkat konsentrasi glukokortikoid. Meningkatnya aktifitas aksis hipotalamus-pituitari-adrenal mempunyai korelasi dengan gangguan kognitif yang berkaitan dengan umur. Adrenolektomi pada individu selama paruh umur yang dikombinasikan dengan suplementasi glukokortikoid eksogen dosis rendah dapat menunda terjadinya penurunan memori.

Pengaruh Stres dan Glukokortikoid terhadap Plastisitas Sinap Antar Neuron

Uji plastisitas sinap antar neuron membuktikan bahwa substrat-substrat seluler untuk *learning and memory* diregulasi oleh stres dan glukokortikoid. Pemberian kortisol secara akut pada individu dengan umur muda dapat menyebabkan pengaruh paralel pada perilaku yang merupakan indikator kemampuan memori dan plastisitas sinaptik. Pemberian kortisol dosis rendah sampai menengah menyebabkan meningkatnya potensiasi jangka panjang di hipokampus yang tergantung dosis (*dose dependent increases of hippocampal long-term potentiation* (LTP) dan meningkatnya kekuatan sinaptik, sedangkan pemberian kortisol dosis tinggi bersifat mengganggu LTP (Wolf, 2005). Pemberian kortisol eksogen dosis tinggi pada individu berumur muda juga dapat mereduksi potensiasi lonjakan utama di hipokampus (*hippocampal prime burst potentiation/PBP*). Berulangnya pemberian stres pada individu dengan umur muda menyebabkan banyak perubahan pada parameter-parameter elektrofisiologis di hipokampus, seperti reduksi ambang batas stimulasi dan menurunnya frekuensi potensiasi. Pemberian stres akut secara intensif dan pengulangan stres juga mengganggu LTP pada individu umur muda. Pemberian kedua macam stres tersebut memperantari terjadinya depresi jangka panjang (*long-term depression/LTD*) dan penurunan kekuatan sinaptik (Artola, 2006; Yang, 2006).

Banyak penelitian menemukan bukti bahwa plastisitas sinaptik antar neuron mempunyai hubungan erat dengan tingkat sekresi glukokortikoid selama stres. Sebagai contoh, injeksi kronis glukokortikoid dosis tinggi dapat mengganggu LTP di hipokampus pada individu umur muda. Penurunan LTP juga diamati pada individu yang memiliki paruh umur setelah pemberian dosis kortisol dinaikkan selama 3 bulan. Hal ini membuktikan bahwa pemberian glukokortikoid tunggal mampu mereduksi plastisitas sinaptik di hipokampus. Adrenolektomi pada individu umur tua juga mempunyai kemampuan mereduksi stres sampai menurunkan LTP (Shors *et al.* 1999). Adrenolektomi juga mereduksi hiperpolarisasi (*afterhyperpolarization*) pada neuron yang memungkinkan neuron-neuron mempunyai potensial aksi yang bergerak lebih cepat. Glukokortikoid dapat mereduksi neuron-neuron di hipokampus yang mempunyai sifat eksitabilitas (*excitability*) dan hormon ini juga meningkatkan aliran kalsium melalui tegangan saluran lintas membran/*voltage-gated calcium currents* (Karst, 2002).

Sejumlah bukti penelitian menyatakan bahwa perubahan parameter-parameter elektrofisiologis yang diinduksi glukokortikoid juga ditemukan pada individu berumur tua. Penuaan berpengaruh terhadap reduksi LTP, terutama untuk kasus-kasus yang berkaitan dengan intensitas stimulasi yang rendah. Individu yang mengalami penuaan memperlihatkan peningkatan LTD. Reduksi ambang batas stimulasi diamati setelah stres pada individu umur muda dan umur tua. Hiperpolarisasi yang terjadi pada neuron-neuron di hipokampus yang diperantarai oleh glukokortikoid pada individu umur tua lebih cepat dibanding individu umur muda. Individu dengan umur tua memperlihatkan peningkatan aktivitas neuron yang tergantung kalsium di hipokampus (*calcium-dependent neuronal activity in hippocampus*) dan mempunyai aliran kalsium tipe L dengan saluran yang lebih besar (*large L-type calcium channel currents*) yang memberi pengaruh secara langsung terhadap gangguan plastisitas sinaptik (Rosenzweig, 1997).

Pengaruh Stres dan Glukokortikoid terhadap Regulasi Neurogenesis

Neuron-neuron baru yang dibentuk pada otak dewasa melalui pembelahan mitosis sel disebut neurogenesis. Neuron-neuron baru ini melakukan migrasi dari zona subventrikular dan zona subgranular menuju bulbus olfaktorius, hipokampus dan neokortek dan selanjutnya berintegrasi dengan bagian sirkuit lokal (*local circuitry*). Dalam bulbus olfaktorius dan hipokampus, neuron-neuron baru hanya akan menempati bagian kecil dari total jumlah neuron-neuron yang ada. Neuron-neuron baru yang terbentuk dari proses neurogenesis berkembang menjadi matang fungsional, membentuk sinapsinap dan selanjutnya berintegrasi dengan jaringan neuron. Kejadian ini membuktikan bahwa neuron-neuron baru mempunyai peranan penting dalam mendukung fungsi hipokampus (Lledo *et al.* 2006).

Neurogenesis merupakan tahap paling sensitif terhadap stres dan glukokortikoid. Pemberian stres yang bersifat variatif dan akut dapat menurunkan proliferasi sel-sel di hipokampus. Pemberian stres kronis juga menyebabkan pengaruh yang mirip dengan stres akut, khususnya terhadap proliferasi sel-sel di hipokampus. Kortisol yang diberikan dengan dosis tinggi dalam waktu lama dapat menurunkan proses neurogenesis. Meningkatnya tingkat kortisol basal pada individu yang diberi stres pada saat kebuntingan mempunyai korelasi dengan penurunan neurogenesis di hipokampus.

Adrenolektomi dapat menurunkan gangguan neurogenesis pada individu yang diberi stres akut, demikian pula dapat membalikkan gangguan neurogenesis yang diinduksi kortisol (Mitra, 2006).

Perubahan-perubahan pada saat neurogenesis yang berkaitan dengan penuaan dapat terjadi pada individu berumur muda yang mendapat perlakuan stres dan glukokortikoid pada. Secara umum individu yang mengalami penuaan dan mendapat perlakuan stres dan glukokortikoid akan mengalami penurunan proliferasi sel-sel secara cepat di hipokampus. Konsentrasi kortisol basal diketahui mempunyai hubungan dengan proses neurogenesis di hipokampus. Individu yang mengalami penuaan mempunyai tingkat kortisol paling tinggi dan tingkat neurogenesis paling rendah. Prekursor sel-sel neuron pada individu berumur tua mempunyai tingkat ekspresi protein lebih tinggi dibanding individu yang berumur lebih muda. Hal ini membuktikan bahwa waktu terjadinya proliferasi sel bersifat lebih sensitif terhadap kortisol. Konsentrasi kortisol yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya percepatan penuaan. Peningkatan sensitifitas terhadap glukokortikoid seiring dengan penuaan membuktikan adanya penghambatan proliferasi sel di hipokampus sebagai upaya merespons stres kronis (Simon *et al.* 2005; Brunson *et al.* 2005). Individu yang mengalami adrenolektomi pada paruh umur tidak memperlihatkan penurunan neurogenesis yang berkaitan dengan penuaan. Adrenolektomi pada individu yang mengalami penuaan juga mempunyai kemampuan meningkatkan proliferasi sel-sel di hipokampus dengan tingkat yang sebanding dengan individu umur muda dan hal ini membuktikan bahwa tingginya tingkat kortisol pada individu umur tua mempunyai aksi menurunkan neurogenesis.

Pengaruh Stres dan Glukokortikoid terhadap Atropi dan Kematian Neuron

Banyak penelitian yang membuktikan bahwa stres dan glukokortikoid dapat menyebabkan kematian neuron. Injeksi kronis kortisol eksogen pada individu umur muda dapat menyebabkan degenerasi dan hilangnya neuron. Hal yang sama juga terjadi pada individu berumur tua. Injeksi kortisol dosis tinggi tidak selalu menyebabkan hilangnya neuron. Stres lebih mempunyai potensi menyebabkan kematian neuron dibanding glukokortikoid (Sousa, 1998). Sesungguhnya hanya stres dengan tingkat pengecualian yang dapat menyebabkan hilangnya neuron dalam otak.

Berbeda dengan pengaruh stres atau glukokortikoid, penuaan selalu diiringi dengan terjadinya kehilangan sel dan hal ini tidak secara langsung berkaitan dengan pendedahan glukokortikoid. Hilangnya neuron di hipokampus banyak ditemukan di neuron-neuron piramida tanduk Ammon (*Ammon's horn pyramidal neurons*) dan dentat girus. Reseptor-reseptor untuk glukokortikoid paling banyak ditemukan pada neuron-neuron piramida tanduk Ammon dan kepadatannya menjadi berkurang pada dentat girus (Sousa *et al.*, 1989). Pola anatomi yang berkaitan dengan hilangnya neuron di hipokampus (volume hipokampus) merupakan implikasi dari aksi glukokortikoid terhadap penuaan. Pemberian kortisol pada individu yang mengalami adrenalectomi ketika paruh umur dapat menurunkan hilangnya neuron di neuron-neuron di hipokampus yang terkait dengan penuaan. Gangguan-gangguan kognitif dan gangguan yang disebabkan oleh meningkatnya tingkat kortisol mempunyai korelasi dengan hilangnya neuron-neuron di hipokampus (Issa, 1990). Individu yang mempunyai aktifitas aksis hipotalamus-pituitari-adrenal yang rendah tidak memperlihatkan hilangnya neuron-neuron di hipokampus yang terkait dengan penuaan, dan begitu pula sebaliknya. Atas dasar bukti ini dapat dinyatakan bahwa tingginya tingkat glukokortikoid dapat mempercepat hilangnya neuron-neuron pada individu yang mengalami penuaan.

Mekanisme aksi glukokortikoid diketahui melalui pensinyalan yang diperantarai glukokortikoid (*glucocorticoid-mediated signalling*) yang berperan pada kematian sel. Glukokortikoid yang lolos melalui membran sel akan berikatan dengan glukokortikoid sitoplasma. Pengaktifan glukokortikoid sitoplasma dapat terjadi melalui kombinasi nongenomik (depolarisasi pada membran mitokondria) dan genomik (peningkatan transkripsi gen pada protein-protein pro-apoptotik seperti Bax yang selanjutnya mendepolarisasi mitokondria). Faktor-faktor yang mendukung apoptosis sel, seperti sitokrom c dilepaskan dari mitokondria melalui proses depolarisasi yang terjadi secara berkelanjutan. Dengan demikian, apoptosis neuron yang diperantarai glukokortikoid (*glucocorticoid-mediated apoptosis of neurons*) diduga diperantarai secara langsung atau tidak langsung oleh aksi-aksi glukokortikoid pada mitokondria.

Banyak bukti yang menyatakan adanya hubungan erat antara stres, glukokortikoid, dan atropi neuron. Individu yang mengalami stres kronis diketahui mengalami atropi neuron di sejumlah daerah di otak, seperti *inferior colliculus*, *medial*

prefrontal cortex, dan hipokampus. Pemberian kortisol eksogen atau glukokortikoid sintetik pada umur muda juga menyebabkan atropi neuron. Pendedahan secara kronis kortisol dan stres sosial juga menyebabkan terjadinya atropi di hipokampus, frontal dan prefrontal kortek, serta kortek singulata. Pemberian glukokortikoid sintetik dosis tinggi pada individu sedang hamil dapat menyebabkan hiperkolesterolemia (tingkat kortisol akan mengalami kenaikan secara kronis) yang ditandai dengan atropi di hipotalamus pada keturunannya (Cerqueira, 2005). Salah satu teori menyatakan, menyusutnya volume otak pada manusia merupakan refleksi terjadinya atropi neuron. Selain itu juga dinyatakan adanya hubungan erat antara stres, glukokortikoid dan atropi neuron pada manusia. Tingginya tingkat steroid eksogen yang diberikan sebagai perlakuan penyakit autoimun pada manusia umur muda dan paruh umur menyebabkan terjadinya atropi neuron otak, dan atropi neuron ini dapat dipulihkan ketika steroid tidak diberikan untuk jangka waktu yang lama. Individu dengan tingkat kortisol yang tinggi sekaligus menderita Cushing's sindrom mempunyai volume hipokampus yang kecil tetapi volume hipokampus meningkat setelah perlakuan yang mereduksi tingkat kortisol. Volume hipokampus yang lebih kecil juga telah dilaporkan terjadi pada individu dengan gangguan psikiatrik yang dikaitkan dengan stres seperti PTSD dan depresi (Smith, 2005).

Beberapa peneliti menyatakan bahwa penuaan ditandai dengan terjadinya atropi neuron, reduksi cabang-cabang dendrit di hipokampus dan kortek singulata anterior. Penuaan juga ditandai terjadinya penurunan jumlah neuron di lobus prefrontal pada manusia. Penurunan volume juga teramati pada daerah kortek, namun pada hipokampus hanya terjadi sedikit penurunan volume. Atropi neuron pada manusia disebabkan oleh tingginya tingkat glukokortikoid (Markham, 2005).

KESIMPULAN

Stres mempunyai hubungan yang sangat erat dengan glukokortikoid dan keduanya mempunyai pengaruh sangat besar terhadap gangguan neuropatologis pada individu yang mengalami penuaan. Stres yang diberikan dalam waktu lama dan tingginya kandungan glukokortikoid dapat meningkatkan gangguan neuropatologis, demikian pula sebaliknya. Pengaruh-pengaruh yang diperantarai stres dan glukokortikoid pada

penuaan dapat diamati pada aspek perilaku, kondisi elektrofisiologis, histologis, dan anatomis.

Pengaruh Stres dan Hormon Glukokortikoid terhadap Tingkat Gangguan Neuropatologi

ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

10%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.scribd.com Internet Source	4%
2	digilib.unisayogya.ac.id Internet Source	2%
3	garuda.ristekdikti.go.id Internet Source	2%
4	Submitted to Trisakti University Student Paper	2%
5	jurnal.unissula.ac.id Internet Source	1%
6	achendresthy-03-virgo.blogspot.com Internet Source	<1%
7	Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper	<1%
8	es.scribd.com Internet Source	<1%
9	jurnal.ugm.ac.id Internet Source	<1%

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off

Pengaruh Stres dan Hormon Glukokortikoid terhadap Tingkat Gangguan Neuropatologi

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14
