THE EFFECT OF PSYCHOLOGICAL STRESSOR ON SEROTONIN TRANSPORTER (SERT) DISTRIBUTION AND APOPTOTIC INDEX OF HIPPOCAMPUS WHICH MEDIATED BY CORTISOL AND INTERLEUKIN-6

PENGARUH STRESOR PSIKOLOGIK TERHADAP DISTRIBUSI TRANSPORTER SEROTONIN (SERT) DAN INDEKS APOPTOSIS HIPOKAMPUS YANG DIMEDIASI OLEH KORTISOL DAN IL – 6

Suparno
Laboratorium Psikiatri Fakultas Psikologi Universitas Wisnuwardhana Malang

ABSTRACT

Generally, distress which followed by psychiatric disorders still become a medicinal practice controversial especially psychologically stressor roles on holistic health condition. Therefore, research is needed to explain and clarify the influences and the role of psychologically stressors on psychiatric disorders. This study used an psychoneuroimmunologic paradigm, which used posttest-only true experiment design. About 24 female Rattus norvegicus strain Wistar had been used, divided into six groups. To investigate functional changes, we used hippocampus SERT distribution changes as mirror of central serotonergic malfunction changes. The structural changes was measured by apoptosis index of hippocampus CA3 regions (hippocampus slicing). We also took the blood from the rats heart to examine IL – 6 and cortisol level.

Psychological stressors lead to measuring of functional and structural changes include hippocampus SERT distribution and increase hippocampus apoptotic index, that finally arise the distress.These results of statistical analyses demonstrate that psychological stressors seem to be mediated by serotonergic neurotransmission pathway.

Key words : *hippocampus CA3 region, SERT malfunction, IL-6, cortisol, psychological stressors*

PENDAHULUAN

Dalam kehidupan di lingkup perkotaan, tidak mungkin dihindari paparan berbagai stresor, termasuk stresor psikologik. Dampak dari paparan stresor psikologik tersebut dapat berupa kondisi eustres (bertaraf ringan/ sedang) maupun distres (bertaraf berat). Kondisi eustres masih dapat mencetuskan dampak yang bersifat positif, yaitu memotivasi individu lebih giat untuk mencapai target kehidupannya, sementara kondisi distres menyebabkan penderitaan jasmaniah maupun kejiwaan.

Pada kondisi distres terjadi perubahan fungsional berupa perubahan hormonal dan neurotransmisi, meliputi peningkatan aktivitas noradrenergik dan kadar kortisol, jika kronis akan mengakibatkan perubahan struktural, berupa atrofi sel-sel piramidal dan penurunan volume hipokampus, serta meningkatan aktivitas aksis hipotalamo-pituitari-adrenal (aksis HPA) yang mengakibatkan perubahan kadar *Interleukin-6 (*IL–6). IL–6 mempunyai korelasi positif dengan neurotransmiter norepinephrin (1,2,3).

Kondisi *distress* berkaitan dengan konsentrasi kortisol darah dan konsentrasi IL–6 plasma maupun distribusinya di susunan saraf pusat. Pajanan stresor kejiwaan (paparan predator) merangsang hipotalamus, pituitari dan kelenjar adrenal, yang membentuk axis HPA serta terkait dengan dampak stres, seperti peningkatan kadar kortisol dan katekolamin yang berhubungan erat dengan kadar serotonin dan dopamin dalam otak. Peningkatan kadar kortisol berkorelasi positif dengan peningkatan kadar katekolamin yaitu adrenalin, norepinefrin, dan dopamin (4,5,6).

*Interleukin-6 (*IL–6) yang merupakan salah satu sitokin proinflamasi *(key immune mediator)*, beserta reseptornya, terdapat di berbagai area otak termasuk hipotalamus dan hipokampus, yang secara sentral terlibat dalam mediasi emosi serta perilaku. Sitokin IL-6 berpartisipasi juga dalam jejaring sistem imunitas dan neuroendokrin. IL-6 yang berperan secara endokrinik setara dengan peran autokrinik maupun parakriniknya, merupakan salah satu sitokin utama yang menstimulasi aksis HPA selama "stres keradangan"(6). IL-6 merupakan stimulator potensial terhadap CRH (hipotalamus) dengan dampak aktivasi aksis HPA serta pelepasan glukokortikoid (7).

Distres dan berbagai gangguan jiwa berkaitan erat dengan malfungsi proses neurotransmisi, baik tunggal maupun secara kombinasi dari beberapa sistem neurotransmisi (multimalfungsi). Malfungsi serotonergik paling

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XXIII, No.3, Desember 2007 Korespondensi: Suparno, Laboratorium Psikiatri Fakultas Psikologi Universitas Wisnuwardhana; Jl. Danau Sentani 99 Malang, Kotak Pos 25. HP 0816 55 33 25

sering berkaitan dengan gangguan jiwa, sehingga berguna sebagai petanda gangguan jiwa (8,9).

Komposisi multimalfungsi neurotransmisi sentral, dapat diperkirakan dari besar derajat malfungsi neurotransmisi serotonergik, yang tercermin dari transporter-serotonin (SERT) trombosit. Pengukuran afinitas dan densitas SERT ini lebih akurat dari pada pengukuran kadar serotonin darah atau urin, karena menggambarkan kondisi riil neurotransmisi serotonergik di celah sinap (10).

Transporter-serotonin (SERT) adalah protein transporter berafinitas tinggi, terletak di membran plasma dari ujung saraf pre-sinaptik (11). SERT mengkatalisir pergerakan serotonin (5HT) melewati membran seluler. Di dalam otak, SERT membersihkan serotonin dari ruang ekstra seluler, memodulasi kekuatan dan durasi pensinyalan serotonergik (12).

Lokasi reseptor dan transporter dari neurotransmiter berada di membran sel, sehingga perubahan struktural di hipokampus tersebut akan berdampak pada perubahan reseptor dan perubahan transporter (afinitas serta densitas) dari neurotransmiter. Kondisi ini akan mengakibatkan terjadinya multi malfungsi dari beberapa proses neurotransmisi di otak (sentral) maupun di perifer dengan komposisi yang berbeda secara individual. Multi malfungsi dari proses neurotransmisi di otak (sentral) ini diduga kuat berkaitan erat dengan gangguan jiwa jenis distres. Komposisi multi malfungsi neurotransmisi sentral yang berbeda-beda secara individual, dapat dideteksi atau diprakirakan dari fungsi SERT hipokampus (diwakili densitas maupun afinitas SERT hipokampus, dan tercermin juga pada transporter-serotonin yang berada di trombosit), serta perubahan struktur hipokampus, yang meliputi reduksi volume hipokampus dan atrofi neuron piramidal area CA3 hipokampus (13).

Dari berbagai hasil penelitian diatas, gangguan jiwa jenis distres diperkirakan mempunyai hubungan erat dengan jenis stresor nya (fisik, kejiwaan, akut, kronis), juga terkait dengan perubahan fungsi dan struktur hipokampus, serta terkait pula dengan konsentrasi interleukin – 6 plasma maupun kadar kortisol darah serta afinitas atau densitas SERT pada trombosit maupun hipokampus (otak). Sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian yang bersifat menyeluruh tentang keterkaitan antara perubahan konsentrasi IL – 6 maupun konsentrasi kortisol plasma dengan distribusi SERT beserta indeks apoptosis hipokampus di otak dalam konteks gangguan jiwa jenis distres.

METODE

Rancangan penelitian adalah eksperimental murni dengan menggunakan sampel penelitian 24 ekor tikus betina *Rattus novergicus* galur Wistar usia 10-12 minggu berat 150-185 gram, yang dipapar dengan predator berupa dua ekor kucing yang diseleksi secara empirik tingkat agresifitasnya terhadap tikus, sebelum dan sesudah perlakuan,

Perlakuannya berupa paparan predator dengan masa paparan satu jam dengan frekuensi menetap, mengikuti cara Fuchs, 2002 (14). Perlakuan berlangsung selama 7 hari, 14 hari dan 28 hari. Secara rinci, perlakuan dengan paparan predator (PP) tercantum dalam tabel 1.

Tabel 1. Rincian Perlakuan pada Sampel Penelitian

WAKTU	PERLAKUAN	SESI / DURASI	FREKUENSI	EKSEKUSI
7 hari	Kontrol	1 jam	1 x	Hari ke 7
	PP	1 jam	1 x	
14 hari	Kontrol	1 jam	2 x	Hari ke 14
	PP	1 jam	2 x	
28 hari	Kontrol	1 jam	2 x	Hari ke 28
	PP	1 jam	2 x	

Ket: PP (paparan predator)

Selanjutnya diambil plasma darah serta jaringan neuronal (neuron piramidal) hipokampus area CA3, dengan sediaan irisan setebal 2-4 µm.

Penentuan konsentrasi IL – 6 plasma tikus

Diukur dengan cara *enzyme immunoassay* menggunakan *Quantikine mouse IL – 6 immunoassay* (R&D). Dibaca pada *microplate reader* (BIORAD-505) pada 450/490nm.

Penentuan konsentrasi kortisol plasma tikus

Dengan cara *enzyme immunoassay* menggunakan Cortisol ELISA. Kadar kortisol normal sore hari (pk 16.00) 30-150 ng/ml (83-414 nmol/l). Kalkulasi hasil-hasilnya: pada kertas grafik semilogaritma konsentrasi standar (abscissa, logarithmic) diplot berlawanan dengan kadar optik yang tercantum (ordinat, linear).

Penentuan distribusi kortisol, IL – 6, dan SERT serta indeks Apoptosis hipokampus

Dari otak tikus coba dilakukan serangkaian pemotongan di area CA3 hipokampus, kemudian dilakukan pewarnaan dengan *immunohistochemical detection* kit (DAKO), dan secara berturut-turut dilakukan :

Pembuatan parafin block jaringan, proses deparafinisasi, proses pewarnaan hematoxilin-eosin (mayer), pelabelan fragmentasi DNA (pemeriksaan apoptosis dengan metode tunel), metode pewarnaan immunositokimia kortisol, IL6, dan SERT, proses penghitungan IL – 6, kortisol dan SERT serta apoptosis

Pembuatan model distres dengan paparan predator.

Perlakuan berlangsung selama 7 hari, 14 hari dan 28 hari (akut dan kronis). Perlakuan dengan paparan

predator (PP) terhadap hewan coba secara rinci dapat dicermati dalam tabel 1.

Pengamatan Penelitian

Penelitian terbagi dalam 6 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Pengamatan dilakukan pada:

1. Konsentrasi IL-6 dan konsentrasi Kortisol pada tikus distress, menggunakan paparan predator, pada kelompok perlakuan 7 hari, kelompok perlakuan 14 hari dan kelompok perlakuan 28 hari. Darah tikus diambil dari jantung dan kemudian dilakukan pemeriksaan laboratorium yaitu metode ELISA.
2. Distribusi IL-6 dan distribusi Kortisol pada tikus yang distress dengan menggunakan paparan predator, pada kelompok 7 hari, 14 hari dan 28 hari. Pemeriksaan distribusi IL-6 dengan metode imunohistokimiawi pada area CA3 hipokampus tikus yang dipapar dengan stresor paparan predator, yang dilakukan terhadap semua kelompok tikus (kontrol, serta perlakuan paparan predator 7 hari, 14 hari dan 28 hari), dengan unit analisis jaringan otak tikus regio hipokampus area CA3.
3. Memeriksa dan mencatat pengaruh paparan predator terhadap perubahan struktur (berupa indeks apoptosis neuron piramidal CA-3) serta malfungsi SERT di area CA-3 hipokampus (distribusi SERT), untuk kurun waktu perlakuan 7, 14 dan 28 hari. Dilaksanakan dengan pemeriksaan imunohistokimiawi. Kit yang digunakan anatar lain:
   a. *Enzyme immunoassay* menggunakan Cortisol ELISA (R&D) untuk pemeriksaan konsentrasi Kortisol plasma.
   b. *Quantikine mouse IL – 6 Immunoassay (R&D)*, untuk pemeriksaan konsentrasi IL – 6 plasma.
   c. *Immunohistochemical detection kit; staining kit* (DAKO) untuk pemeriksaan distribusi SERT hipokampus, maupun distribusi IL – 6 dan distribusi kortisol hipokampus. Antibodi primer yang digunakan adalah *Chemicon's mouse monoclonal antibody to the Serotonine Transporter* (cat.-No.: MAB1564), untuk pemeriksaan distribusi SERT hipokampus. Antibodi primer anti kortisol dan anti IL-6 untuk pemeriksaan distribusi IL – 6 dan distribusi kortisol hipokampus. Sedang antibodi sekunder yang digunakan adalah *anti rabbit biotin conjugated*
   d. *In Situ Cell Death Detection Kit*, (POD cat. No. 11 684 817 910), Kit untuk deteksi imunohistokimiawi serta kuantifikasi dari apoptosis, dengan cara tehnologi Tunel (pemeriksaan indeks apoptosis).
   Hubungan antara konsentrasi dan distribusi IL-6 dan kortisol terhadap struktur (indeks apoptosis neuron piramida CA-3 hipokampus) serta malfungsi SERT neuron piramidal CA-3 hipokampus, dengan berbagai uji statistik parametrik.

Pengolahan Data

Data yang diperoleh akan di olah menggunakan statistika parametrik, yang meliputi analisis peubah ganda jenis komparasi dan analisis peubah ganda jenis asosiasi. Analisis peubah ganda jenis komparasi meliputi, multivariat analisis ragam (MANOVA). Sedangkan analisis peubah ganda jenis asosiasi meliputi analisis korelasi, analisis regresi, serta SEM.

HASIL PENELITIAN

Dalam penelitian ini dihasilkan tiga temuan utama (temuan1,2,3,) yang mempunyai arti yang penting dalam bidang psikoneuroimunologi maupun bidang ilmu kedokteran jiwa.

Hasil Temuan 1

Didapatkan bukti adanya pengaruh peningkatan intensitas paparan predator terhadap konsentrasi IL-6 dan Kortisol plasma. Hasil penelitian di atas sesuai dengan hasil pengujian regresi linier sederhana dengan nilai signifikansi (p) sebesar 0,000 (lebih kecil dari α, tingkat kesalahan 5%), yang menyatakan intensitas paparan predator mempengaruhi peningkatan konsentrasi IL-6 plasma sebesar 70,16%, serta kortisol plasma sebesar 45,98%.

Hasil Temuan 2

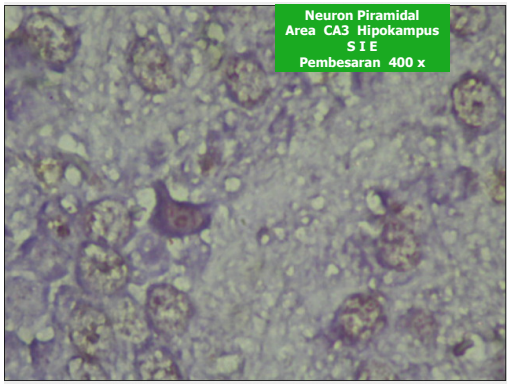
Pada penelitian ini diperoleh hasil temuan, yang membuktikan bahwa peningkatan konsentrasi IL – 6 dan kortisol plasma, akan meningkatkan pula distribusi IL – 6 dan kortisol hipokampus. Pernyataan di atas didukung oleh pengujian statistik parametrik berikut ini, yang menggunakan analisis korelasi, dengan hasil terdapat korelasi yang kuat dan positif antara konsentrasi IL-6 plasma dengan distribusi IL-6 hipokampus (nilai korelasi sebesar 0,890), antara konsentrasi IL-6 plasma dengan distribusi kortisol hipokampus (0,878). Antara konsentrasi kortisol plasma dengan distribusi IL-6 hipokampus (0,864), antara konsentrasi kortisol plasma dengan distribusi kortisol hipokampus (0,837).

Hasil Temuan 3

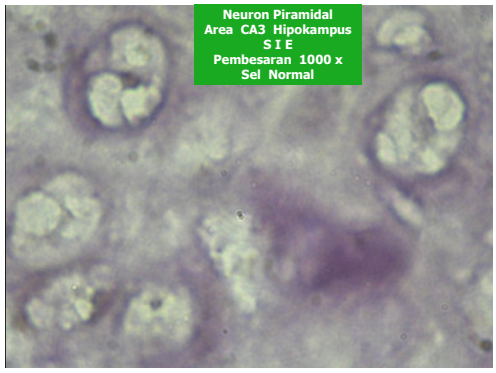
Dibuktikan bahwa peningkatan distribusi IL – 6 dan kortisol hipokampus, meningkatkan juga distribusi SERT dan indeks apoptosis hipokampus.

Pernyataan di atas didukung oleh pengujian statistik parametrik, yaitu terdapat korelasi yang kuat dan positif antara distribusi IL-6 hipokampus dengan distribusi SERT hipokampus (nilai korelasi 0,873), antara distribusi IL-6 hipokampus dengan indeks apoptosis hipokampus (0,881). Antara distribusi kortisol hipokampus dengan distribusi

SERT hipokampus (0,864), antara distribusi kortisol hipokampus dengan indeks apoptosis hipokampus (0,900).



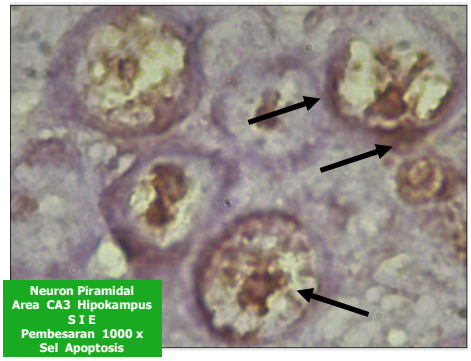
(1a)



(1b)

Gambar 1. Lokasi area CA3 hipokampus

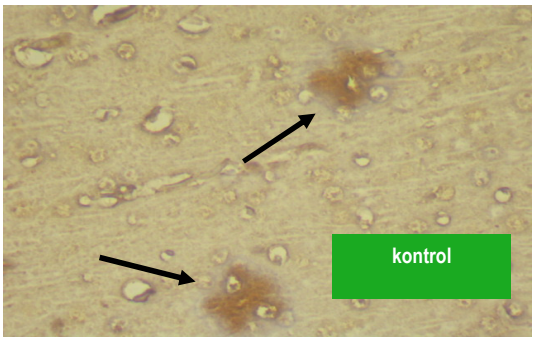
Keterangan: Gambar 1a. Regio CA3 hipokampus yang merupakan sentra integrasi emosi, dan rentan terhadap pengaruh stresor psikologik. Gambar 1b. Neuron Piramidal di regio CA3 hipokampus yang mengalami perubahan struktur dikarenakan stresor psikologik



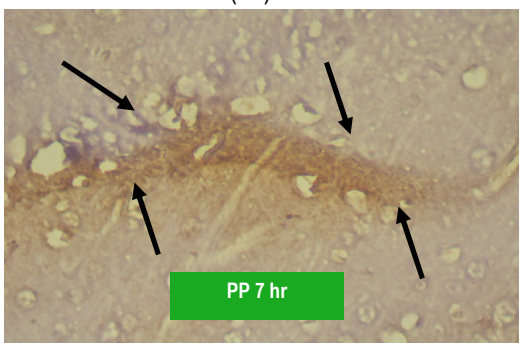
Gambar 2. Neuron Piramidal Regio CA3 Hipokampus

Keterangan: Neuron Piramidal di regio CA3 Hipokampus yang mengalami apoptosis dengan nukleus dan aparatus nya yang mengalami fragmentasi dan menyerap Apoptag lebih dari neuron normal.

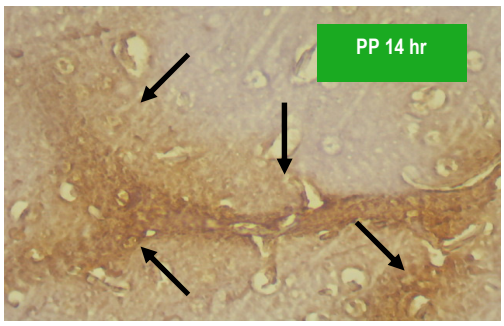
Hasil pengujian Distribusi Kortisol Hipokampus dapat dilihat pada Gambar 3 di bawah ini:



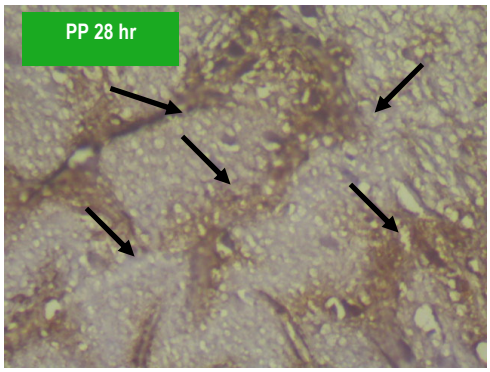
(3a)



(3b)



(3c)

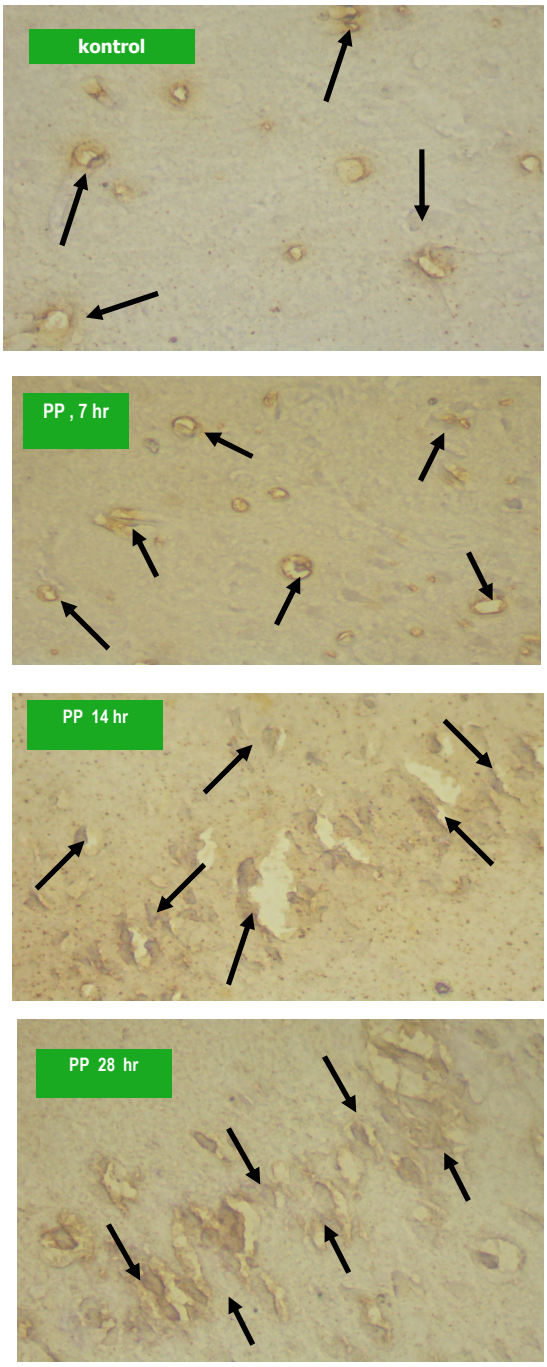


(3d)

Gambar 3. Distribusi Kortisol Area CA3 Hipokampus

Keterangan: Distribusi kortisol pada area CA3 hipokampus, pada kelompok kontrol terlihat paling sedikit (3a), kelompok perlakuan 7 hari lebih luas (3b), kelompok 14 hari lebih luas lagi (3c), dan kelompok 28 hari terlihat paling luas (3d).

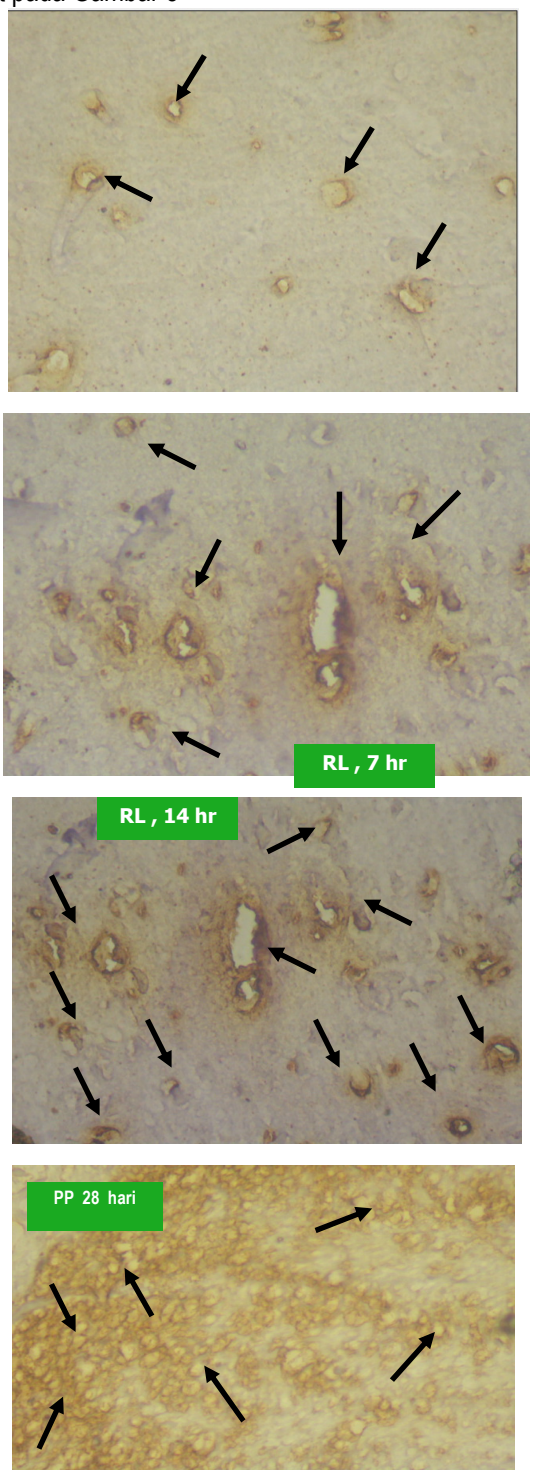
Hasil pengujian distribusi Interleukin-6 Hipokampus dapat dilihat pada Gambar 4



Gambar 4. Distribusi IL – 6 Hipokampus

Keterangan: Distribusi IL – 6 di area CA3 hipokampus, pada kelompok kontrol distribusi tampak normal, pada kelompok perlakuan 7 hari distribusi meningkat (jumlah daerah kecoklatan meningkat), pada kelompok perlakuan 14 hari daerah berwarna kecoklatan bertambah luas dan jumlahnya meningkat. Pada kelompok perlakuan 28 hari, daerah berwarna kecoklatan bertambah banyak jumlahnya serta bertambah luas (pembesaran 200x)

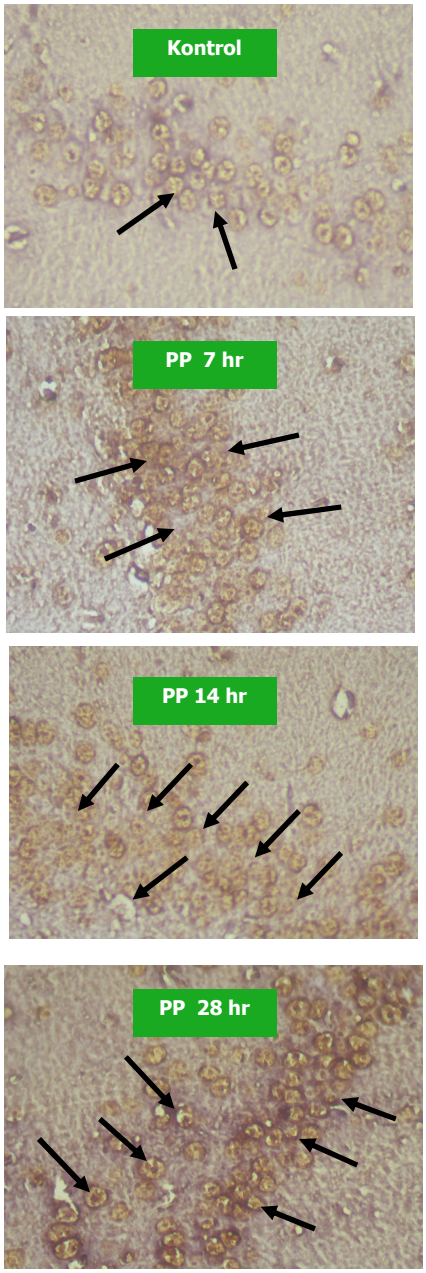
Hasil pengujian distribusi SERT Hipokampus dapat dilihat pada Gambar 5



Gambar 5. Distribusi SERT Hipokampus

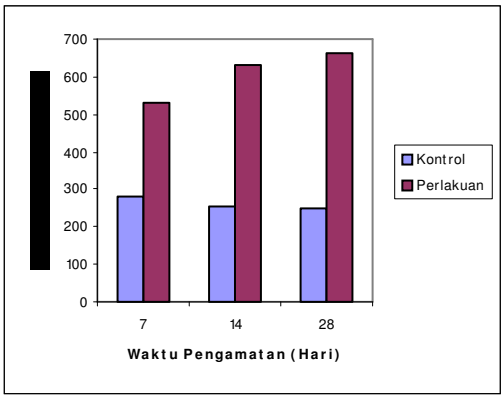
Keterangan: Distribusi SERT di area CA3 hipokampus, pada kelompok kontrol distribusi tampak normal, pada kelompok perlakuan 7 hari distribusi meningkat (jumlah daerah kecoklatan meningkat), pada kelompok perlakuan 14 hari daerah berwarna kecoklatan bertambah luas dan jumlahnya meningkat. Pada kelompok perlakuan 28 hari, daerah berwarna kecoklatan bertambah banyak jumlahnya serta bertambah luas (pembesaran 200x)

Indeks Apoptosis di area CA3 hipokampus ditunjukkan pada gambar 6. Pada kelompok kontrol, neuron apoptotik jumlahnya sedikit warna kecoklatan masih samar-samar. Kelompok perlakuan 7 hari, neuron apoptotik jumlahnya meningkat, warna kecoklatan mulai jelas. Kelompok 14 hari, neuron apoptotik lebih banyak lagi, warna kecoklatan makin jelas. Kelompok 28 hari, neuron apoptotik paling banyak, warna coklat sangat jelas.



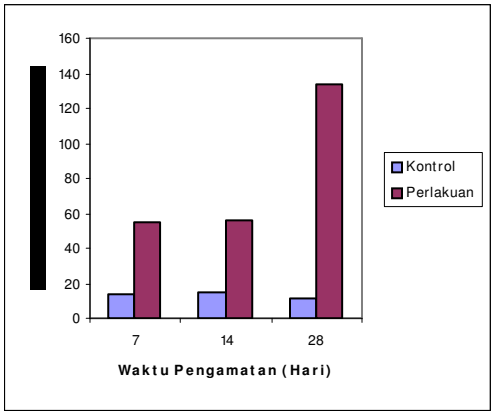
Gambar 6. Indeks Apoptosis Hipokampus

Keterangan: Distribusi apoptosis, pada kelompok kontrol distribusi tampak normal, pada kelompok perlakuan 7 hari distribusi meningkat (jumlah daerah kecoklatan meningkat), pada kelompok perlakuan 14 hari daerah berwarna kecoklatan bertambah luas dan jumlahnya meningkat. Pada kelompok perlakuan 28 hari, daerah berwarna kecoklatan bertambah banyak jumlahnya serta bertambah luas (pembesaran 200x)



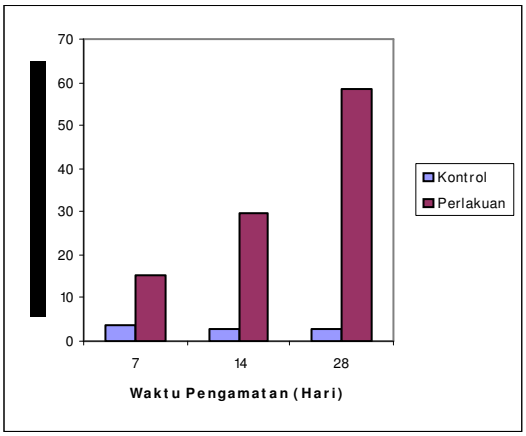
Gambar 7. Perbandingan pada Konsentrasi Kortisol di Plasma

Gambar 7 menunjukkan perbandingan konsentrasi kortisol plasma antara kondisi normal dengan kondisi distres. Pada kondisi normal, konsentrasi kortisol plasma sebesar 262,7956 (rerata untuk seluruh kelompok kontrol dari perlakuan 7 hari, 14 hari dan 28 hari). Pada kondisi distres, konsentrasi kortisol plasma sebesar 607,4500 (rerata dari seluruh kelompok perlakuan). Nilai terendah untuk mendeteksi keterjadian kondisi distres adalah konsentrasi kortisol plasma ≥ 531,6166



Gambar 8. Perbandingan pada Konsentrasi IL-6 di Plasma

Gambar 8 menunjukkan Perbandingan konsentrasi IL-6 plasma antara kondisi normal dengan kondisi distres. Pada kondisi normal, konsentrasi IL-6 plasma sebesar 13,0220 (rerata untuk seluruh kelompok kontrol dari perlakuan 7 hari, 14 hari dan 28 hari). Pada kondisi distres, konsentrasi IL-6 plasma sebesar 81,2098 (rerata dari seluruh kelompok perlakuan). Nilai terendah untuk mendeteksi keterjadian kondisi distres adalah konsentrasi IL-6 plasma ≥ 54,3975



Gambar 9. Perbandingan pada Distribusi SERT di Hipokampus

Gambar 9 menunjukkan perbandingan Distribusi SERT di area CA3 hipokampus untuk normal dan distres. Nilai terendah untuk mendeteksi keterjadian kondisi distres untuk SERT hipokampus adalah ≥ 15,1875

DISKUSI

Hasil temuan pertama membuktikan bahwa paparan predator yang berfungsi sebagai stressor akan menyebabkan terjadinya perubahan fungsi dan struktur hipokampus, melalui peran kortisol dan IL – 6 plasma, yang terbukti dari peningkatan kadarnya di plasma. IL – 6 lebih responsif terhadap stresor kejiwaan, mengingat peningkatannya lebih tinggi (70,16%) dari pada peningkatan konsentrasi kortisol plasma (45,98%). Data ini merupakan suatu temuan penelitian yang baru.

Sampai saat ini diyakini bahwa, pemegang peran sentral dari suatu respon terhadap stres adalah kortisol, penelitian terdahulu membuktikan bahwa stres berkepanjangan pada hewan coba (tikus) menimbulkan kerusakan hipokampus bersifat plastis dengan petanda biologisnya berupa reduksi neuron piramidal area CA3 hipokampus, efek ini dimediasi oleh glukokortikoid yang meningkatkan aliran ion kalsium di dalam hipokampus, dengan peran kunci dalam destruksi neuron piramidal di area CA3 hipokampus (7,15,16)

Hasil temuan kedua membuktikan bahwa, peran IL–6 sebagai mediator stres masih lebih dominan dibandingkan dengan kortisol, mengingat IL – 6 plasma dapat meningkatkan distribusi IL – 6 dan kortisol hipokampus lebih tinggi (63,79% dan 77,86%) dibandingkan dengan kortisol plasma (38,19% dan 41,98%). Data ini merupakan suatu temuan penelitian baru, penelitian sebelumnya lebih banyak mengungkap peran kunci kortisol dalam me-mediasi stres.

Hasil temuan ketiga menunjukkan bahwa Peningkatan distribusi IL – 6 dan kortisol hipokampus, terbukti meningkatkan juga distribusi SERT dan indeks apoptosis hipokampus; mengningat korelasi yang kuat dan positif antara distribusi IL-6 hipokampus dengan distribusi SERT hipokampus (nilai korelasi r =0,873), antara distribusi IL-6 hipokampus dengan indeks apoptosis hipokampus (r = 0,881), antara distribusi kortisol hipokampus dengan distribusi SERT hipokampus (r=0,864), antara distribusi kortisol hipokampus dengan indeks apoptosis hipokampus (r=0,900). Peningkatan distribusi IL-6 hipokampus meningkatkan distribusi SERT hipokampus (87,73%) dan indeks apoptosis hipokampus (67,49%). Peningkatan distribusi kortisol hipokampus meningkatkan distribusi SERT hipokampus 85,68% serta indeks apoptosis hipokampus 114,00%. Temuan ke tiga ini membuktikan bahwa, kortisol secara langsung dapat mengakibatkan perubahan struktur hipokampus. Hasil temuan penelitian ketiga ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang membuktikan bahwa stres berkepanjangan pada hewan coba (tikus) menimbulkan kerusakan di hipokampus yang bersifat plastis dengan petanda biologisnya berupa reduksi neuron piramidal di area CA3 hipokampus, dan efek ini dimediasi oleh glukokortikoid meningkatkan aliran ion kalsium di dalam hipokampus. IL-6 dapat mempengaruhi neurogenesis melalui sejumlah mekanisme yang berbeda-beda yang merupakan variasi dari kondisi fisiologis. IL-6 juga bekerja sentral merangsang aksis HPA, kemudian meningkatkan glukokortikoid sirkulasi (17). Sebelumnya para peneliti mendapatkan bukti-bukti adanya komunikasi multidireksional antara berbagai sistem imunitas, otonom, hormonal dan susunan syaraf pusat

Kelemahan yang teramati dan dijumpai dalam penelitian ini meliputi :

1. Prosedur laboratorik dalam penelitian ini merupakan metode semikuantitatif, sementara diagnosis molekuler (diagnosis genotipik) membutuhkan metode kuantitatif (pengukuran transporter menggunakan cara radioligan).
2. Tidak meneliti ”transporter” dari sistem neurotransmisi yang lain (GABA, dopamin, noradrenalin).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, pengkajian parameter-parameter yang diperoleh serta pembahasan umum, maka dapat diambil kesimpulan bahwa :

A. Hipotesis Penelitian Terbukti

Alur pikir maupun hipotesis penelitian yang diajukan dapat dibuktikan pada penelitian ini. Hal tersebut terkait erat dengan penerapan metode penelitian yang menggunakan transporter serotonin (SERT), IL – 6, IL-1β serta kortisol, dan ternyata dalam penelitian ini dapat dibuktikan bahwa:

1) Ada pengaruh paparan predator terhadap konsentrasi IL-6 dan Kortisol plasma. Hasil temuan pertama ini membuktikan, stressor fisik dan kejiwaan menyebabkan perubahan fungsi dan struktur hipokampus, melalui peran kortisol dan IL – 6 plasma, yang terbukti dari peningkatan kadarnya di plasma.
2) Ada pengaruh peningkatan konsentrasi IL – 6 dan kortisol plasma, pada peningkatkan distribusi IL – 6 dan kortisol hipokampus. Hasil temuan kedua membuktikan, peran IL – 6 sebagai mediator stres lebih dominan dibandingkan dengan kortisol, mengingat IL – 6 plasma dapat meningkatkan distribusi IL – 6 maupun kortisol hipokampus lebih tinggi (77,86%). Data ini merupakan suatu temuan penelitian yang baru (penelitian yang lama kortisol).
3) Kortisol secara langsung mengakibatkan perubahan struktur hipokampus. Sedangkan IL – 6 lebih lemah dalam menimbulkan apoptosis, IL – 6 lebih cenderung neuroprotektif. Hasil temuan ketiga ini sesuai dengan penelitian terdahulu.

B. Hasil temuan lain

Selain enam temuan diatas, ditemukan pula :

1. Patofisologi yang berbeda dengan stresor fisik, pada stresor psikologik terbukti peran malfungsi neurotransmisi serotonergik lebih dominan. Pada penelitian lain, stresor fisik melalui peran IL –6 dan kortisol.
2. Peran yang lebih dominan dari IL – 6 pada proses mediasi terjadinya distres, dibandingkan dengan peran kortisol.

C. HASIL TEMUAN BARU

Hipotesis baru tentang patomekanisme atau patofisiologi distres (juga gangguan jiwa yang lain) secara molekuler yang berlandaskan pada ”multi malfungsi neurotransmisi sentral”.

SARAN

Pada penelitian ini telah dapat dibuktkan bahwa transporter serotonin (SERT), IL – 6, kortisol dan IL-1β dapat dimanfaatkan untuk menegakkan diagnosis molekuler (diagnosis genotipik) dari suatu gangguan kejiwaan, serta untuk melengkapi pertimbangan terapi penyakit menahun yang resisten terapi (misalnya, gastritis kronis). Akan tetapi manfaat tersebut masih dapat lebih ditingkatkan lagi kualitasnya dengan penelitian lanjutan; oleh karenanya disarankan untuk dilakukan :

1. Kajian lebih lanjut yang meneliti korelasi antara afinitas dan densitas transporter-serotonin trombosit dengan perubahan fungsi dan struktur hipokampus (malfungsi SERT & Apoptosis regio CA3 hipokampus; secara in vivo, bersifat kuantitatif).
2. Kajian lebih lanjut mengenai peran glutamat, dan transporter neurotransmisi lain, dalam patofisiologi gangguan jiwa pada hewan coba; penelitian diperluas ke area otak lainnya seperti raphe dorsalis, locus coeruleus dan area prefrontalis (in vivo).
3. Disamping itu disarankan peningkatan fasilitas dan peningkatan jumlah pakar laboratorium (laboran) di laboratorium biomedik fakultas kedokteran Universitas Brawijaya, konkritnya fasilitas pemeriksaan radioaktif (ligand binding) untuk mendukung penelitian lebih lanjut tentang kemungkinan penggunaan transporter-serotonin trombosit sebagai prediktor laboratorik gangguan jiwa yang lebih bersifat lebih akurat dan sederhana.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Bleich A, Brown SL, Kahn R, van Praag HM. *The role of serotonin in schizophrenia*. Schizophr Bull.1988; 14: 297-315
2. Charney DS, Nestler EJ. *Neurobiology of Mental Illness* . 2nd Oxford University Press, Inc. New York. 2004
3. Chrousos, G. P. (1998). *Stressors, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response*: The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. Annals NYAS Online.1998; 851: 311-335
4. Dubovsky SL, Thomas M. *Serotonergic Mechanisms and Current and Future Psychiatric Practice.*J Clin Psychiatry. 1995; 56 (suppl 2): 38-48
5. Figueiredo.HF, Bodie.,BL Tauchi. M, C. Mark Dolgas. Herman. JP. *Stress Integration after Acute and Chronic Predator Stress: Differential Activation of Central Stress Circuitry and Sensitization of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis.* Endocrinology ; 2003;144 (12): 5249-5258
6. Fuchs E, Czeh B, Michaelis T, de Biurrun G, Watanabe T, Frahm J. *Synaptic plasticity and tianeptine: structural regulation*. Eur Psychiatry. 2002; 17 suppl 3: 311-317.
7. Ganong, WF. *Review of Medical Physiology* . 17 ed., Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut. 1995; 251-261, 368-369.
8. Jie-Guang Chen and Gary Rudnick. *Permeation and gating residues in serotonin transporter* Proc Natl Acad Sci U S A. February 1. 2000; 97 (3): 1044–1049
9. McEwen, BS. *Adrenal steroids, the hippocampus, and the amygdala: relationship to anxiety and depression* . Medicographia. 1994; 16: 60-63

10. McKittrick CR, Magarinos AM, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR. *Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin tranporter sites*. Synapse. 2000; 36:85-94.
11. Montanez S, Daws LC, Gould GG, Frazer A. *Serotonin (5-HT) transporter (SERT) function after graded destruction of serotonergic neurons.* J Neurochem. 2003 ; 87(4):861-7.
12. Nutt DJ. *The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression*. International Clinical Psychopharmacology. 2002; 17 [suppl]: S1-S12
13. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. *The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease*. Ann Intern Med. 1998;128:127–137
14. Papanicolaou, DA. *Interleukin-6: The Endocrine Cytokine*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000; 85 (3): 1331-1333
15. Raison, CL, Miller, AH. *When Not Enough Is Too Much: The Role of Insufficient Glucocorticoid Signaling in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders*. Am J Psychiatry. 2003;160:1554-1565
16. Rivier C. *Mechanisms of altered prolactin secretion due to the administration of interleukin-1 beta into the brain ventricles of the rat.* Neuroendocrinology.[abstract]. 1995; 62(2): 198-206
17. Turnbull AV, Rivier CL. *Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action*. 1999; Physiol Rev 79:1-71.