

**Relevansi saat ini  
Uji Fungsi Adrenocortical :  
Peran dalam manajemen stres**

Budi Mulyono

Departemen Patologi Klinik & Kedokteran Laboratorium

FK-KMK UGM, Yogyakarta

# Sistematika:

1. Epidemiologi stress dan Manajemen stress  
(*General Adaptation Syndrome*)
2. Aksis hipotalamus-pituitari-adrenal dan Uji Fungsi Adrenocortical
3. Tanggap biologik pola akut dan pola kronis
4. Marker psikobiologik
5. Resume

**Hans Selye (1936) :** Kehidupan adalah stress dan stress adalah kehidupan



**MetroTV**, tanggal 13 Maret 2013, jam 21.00:

- Kemenkes: 11,6% masyarakat Indonesia gangguan jiwa ringan
- Tahun 2020: gangguan jiwa mrpk masalah kesehatan nomer 2





Survai *the American Psychological Association* (**Harvard Mental Health Letter, March, 2011**):

- 25 % orang AS mempunyai stress level 8 dari 10 skala
- 50 % mempunyai stress level 4-7

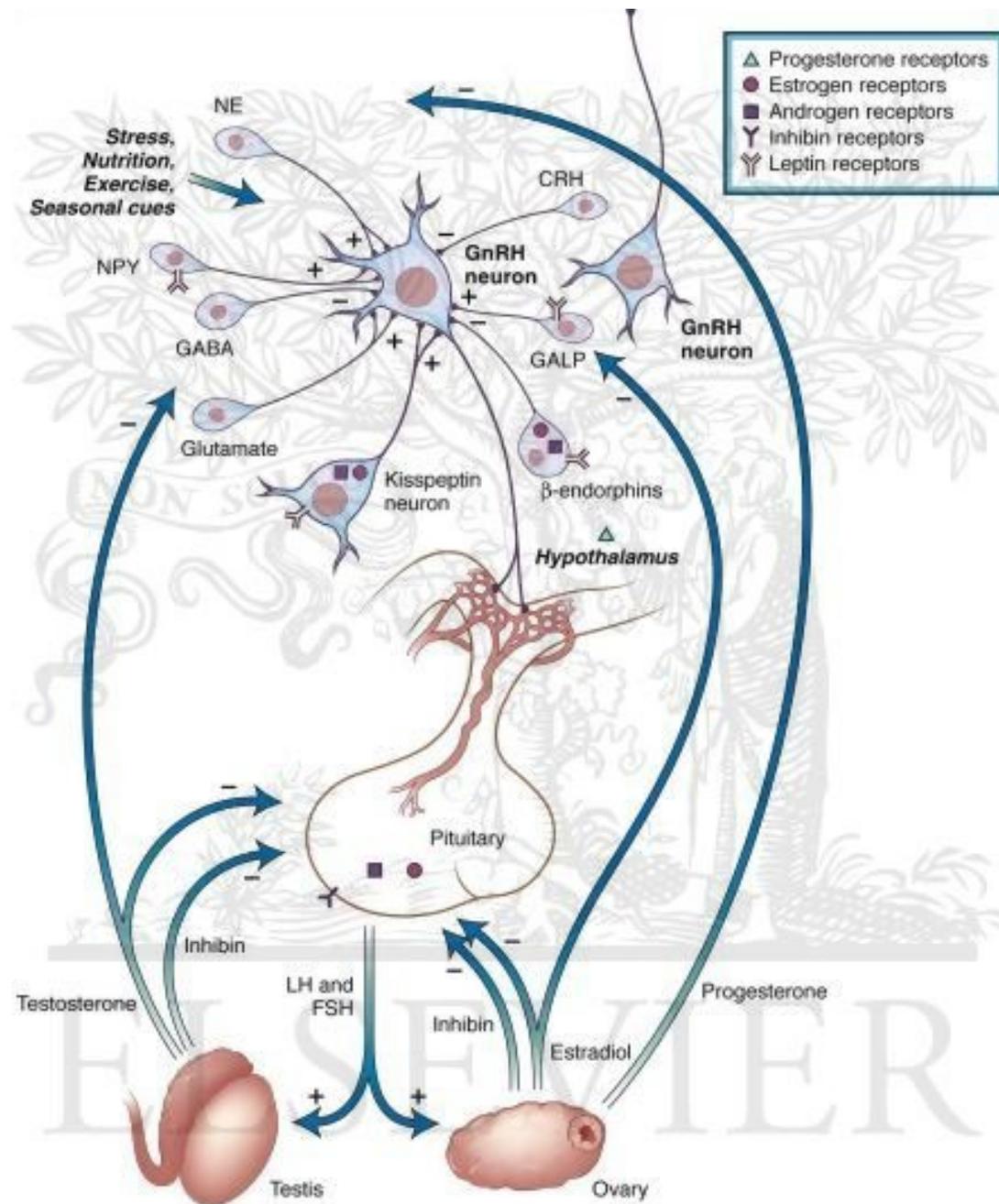
(Mas'ud, 2003):

- Otak mempunyai 1 M sel neuronal, melahirkan akal dan perilaku psikologis, membangun fungsi memori, dsb
- Gangguan memori krn stress mekanisme melalui aktivitas sistem Hipotalamus-Pituitari-Adrenal. Jaringan otak kaya reseptor kortisol
- Kortisol stimulasi fenomena oksidatif neuronal hippocampal :
  1. Gangguan energi mitochondria
  2. Penghambatan transmisi sinaptik
  3. *Neuronal injury* dan *cellular brain death*
- Kematian sel neuronal → berkurang / hilang –nya kemampuan mengingat kembali, terlebih pada **orangtua** dan **PTSD** (termasuk KDRT)

(Magee, *et al.*, 2018 ; Song, *et al.*, 2019) :



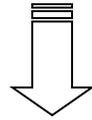
- 63% Wanita rentan pd *stress related disorders*
- 12 % *unaffected siblings*, 46 % *acute stress reaction*
- 6 bulan – 1 tahun : dinamis, sesudah nya konstan (*chronic srd*)
- > 1 tahun : resiko *cardiovascular events* (*aritmia, heart failures, others*)
- “*Flare up*” diabetes mellitus
- > 1 tahun : gangguan Kesehatan reproduksi (Laki-laki – infertilitas, **hipogonadii pria primer/ sekunder** ; Wanita – infertilitas, gangguan haid)



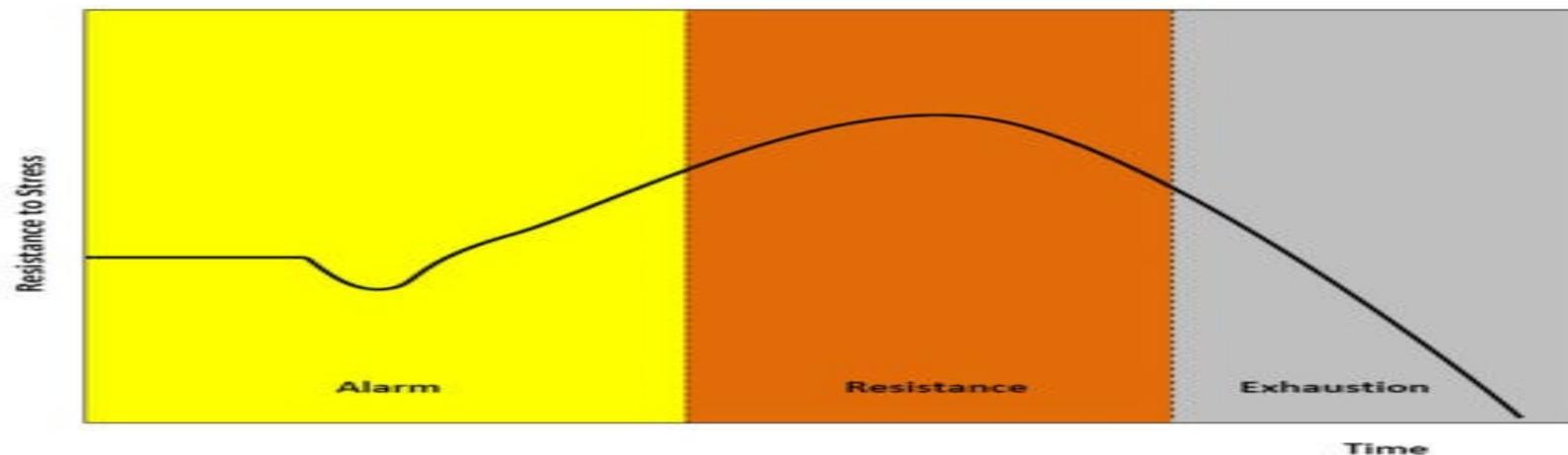
Sandstrom, et al, *Scand J Psychol*, 2011:  
*Harm avoidance* yg tinggi dan *Self directness* yang rendah  
akan mengurangi kemampuan individu dalam mengatasi  
stress (*stress management*)



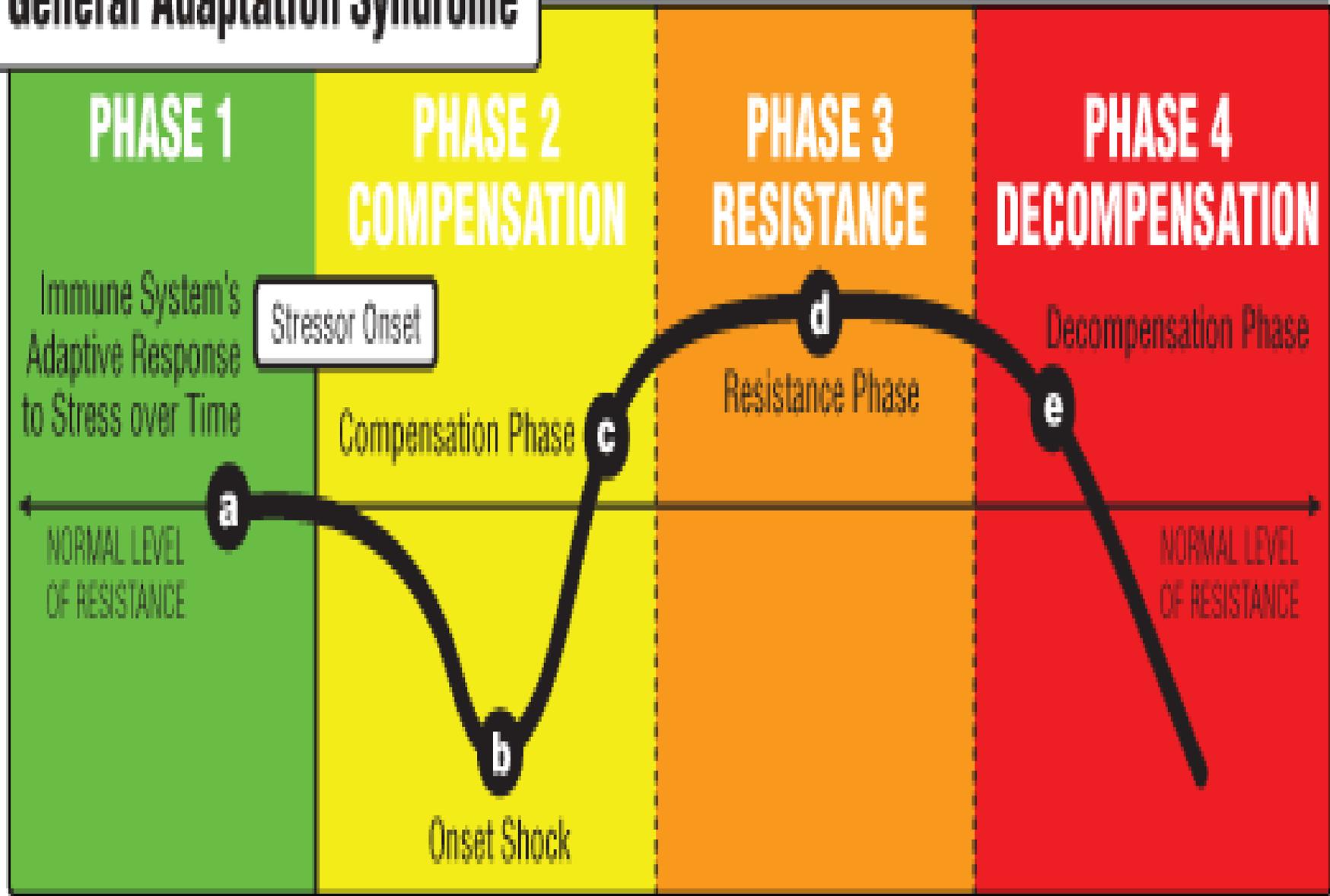
Kemampuan individu dalam merespon stressor  
→ Kritis untuk kualitas hidup/survival manusia  
***“fight & flight”***



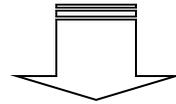
## ***General Adaption Syndrome***



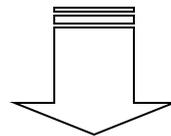
# General Adaptation Syndrome



GAS : Interaksi neuroendokrin dan respon imun

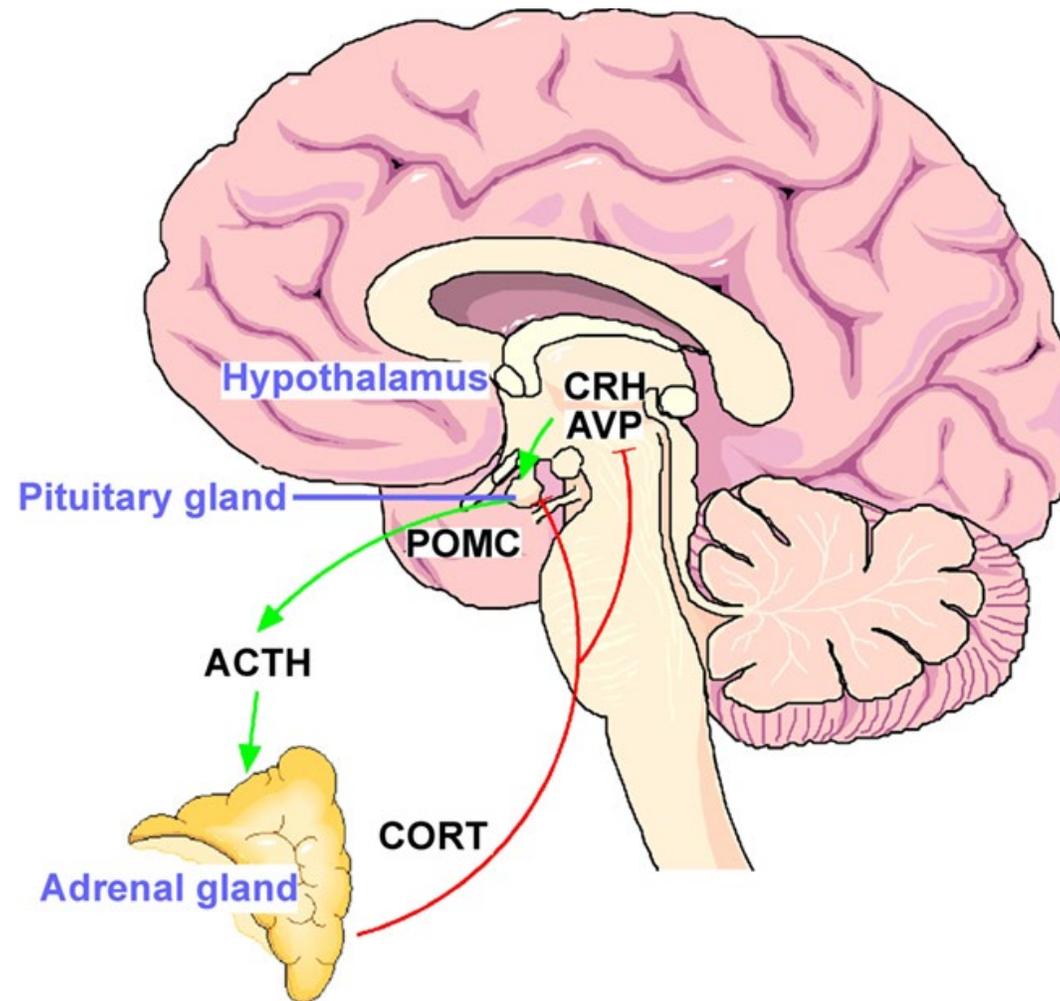


**Aksis Hipotalamus-Pituitari-Adrenal (*HPA Axis*)**  
( Peran sentral)



POLA AKUT & KRONIS →  
Pem Laboratorium: **Uji Fungsi Adrenocortical**

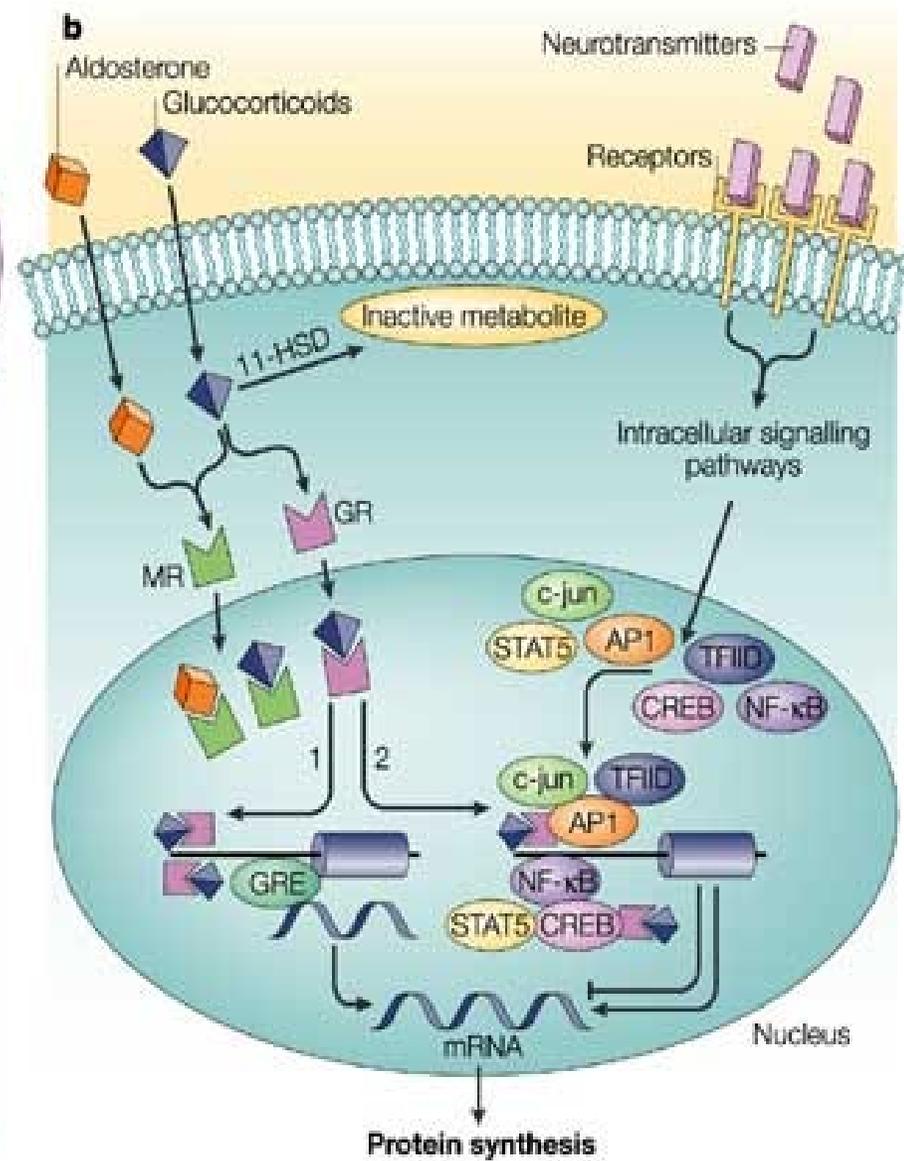
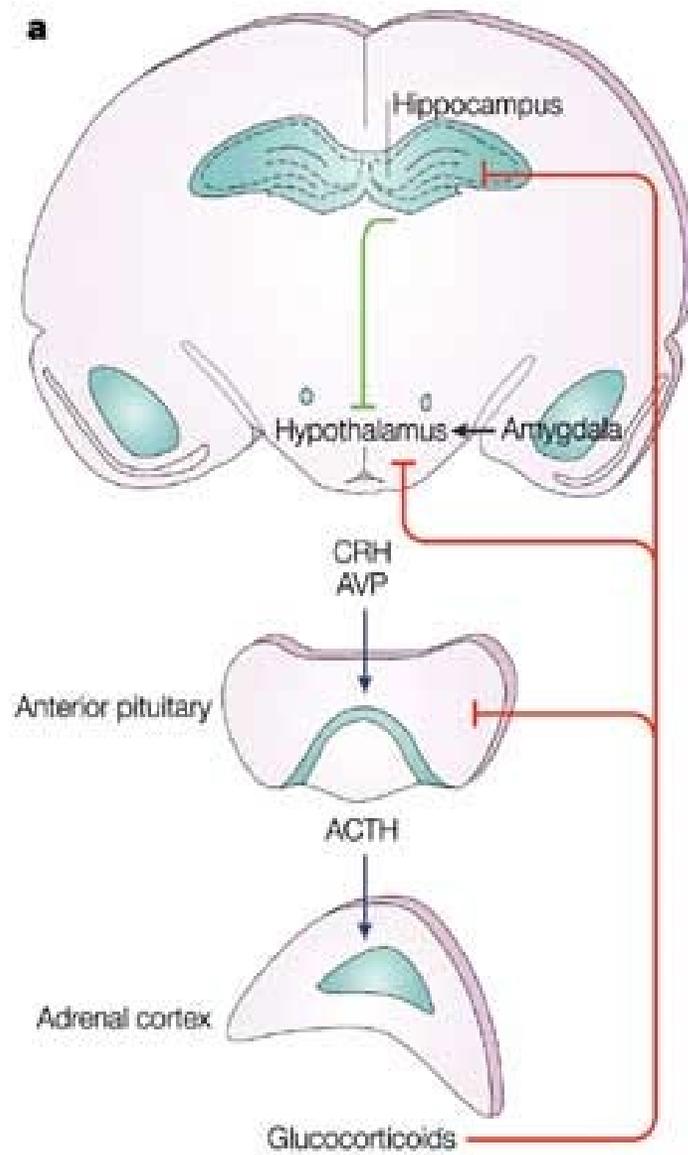
# Aksis Hipotalamus-Pituitari-Adrenal & Uji Fungsi Adrenocortical



**Hypothalamus** : sebagai “*command center*”

**Amygdala**: sebagai area “*emotional processing*”

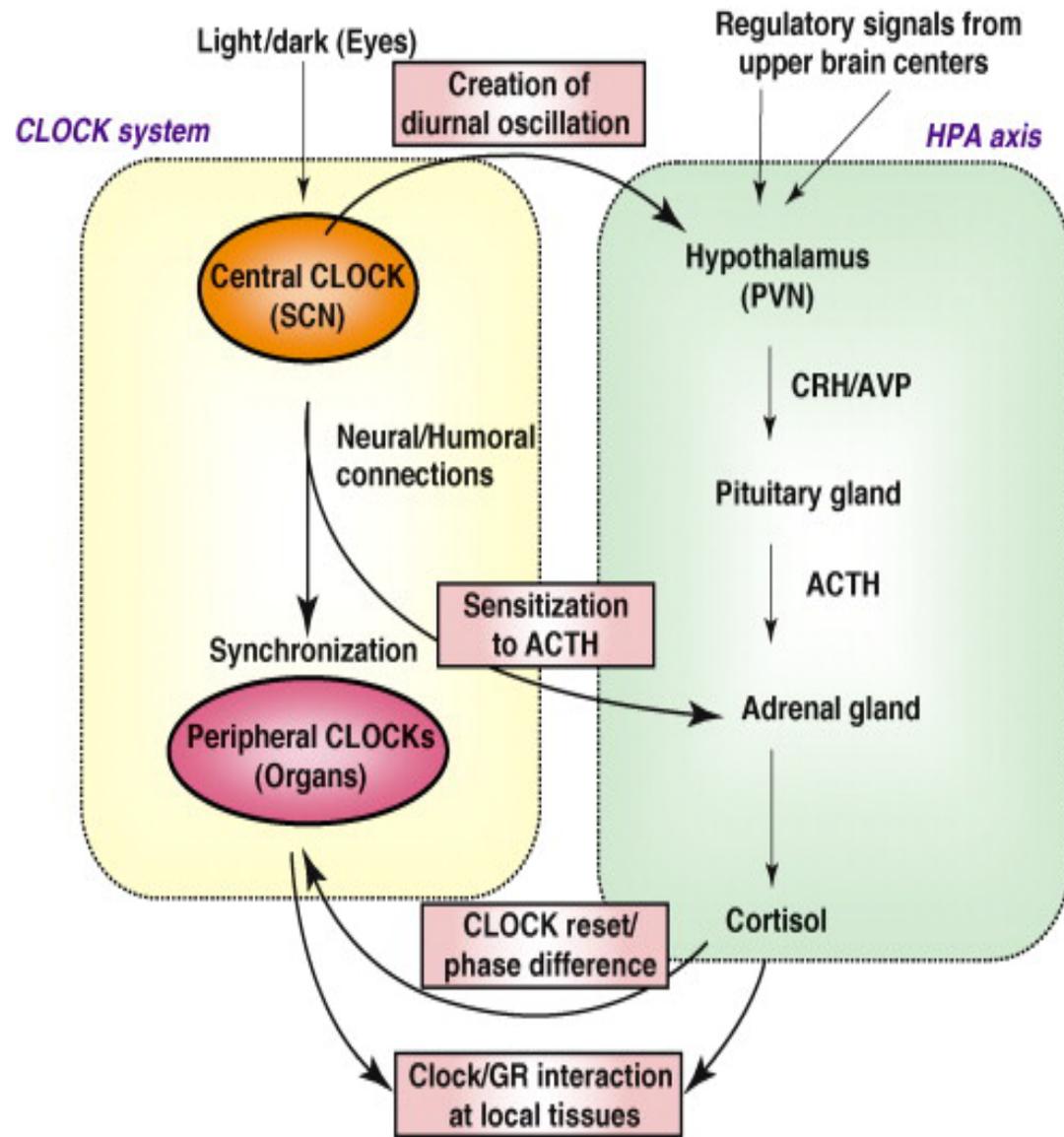
**Hippocampus**: navigator spatial, “*memory development*”

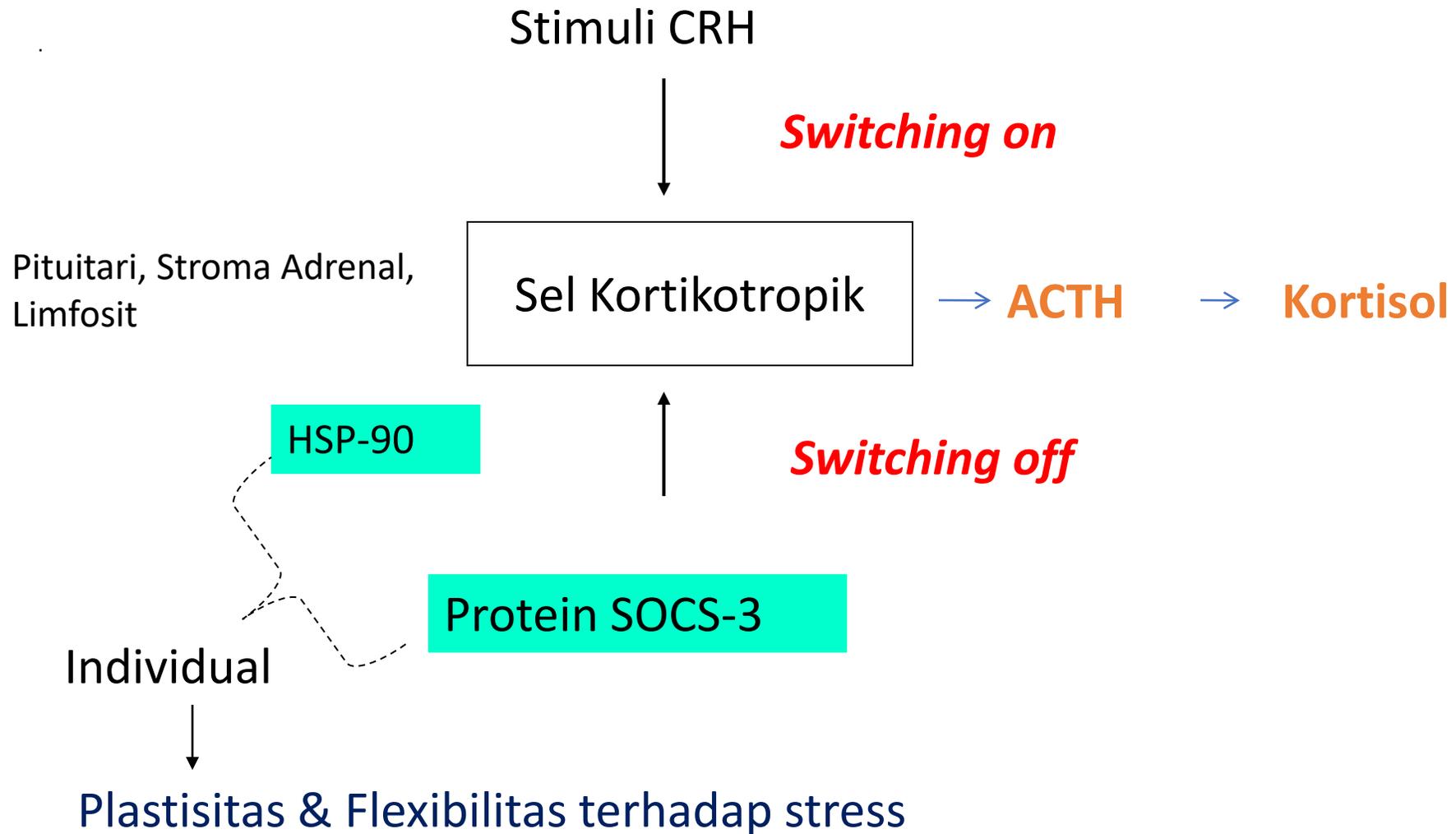


- **CRH** (*Corticotropin Releasing Hormone*):
  - 41 asam amino, mrpk neuroregulator, mengharmoniskan tanggap neuroendokrin, sistem imun dan perilaku adaptif terhadap stress
- **ACTH** (*Adrenocorticotropic Hormone*):
  - 39 asam amino, 4500 Da, bagian dari molekul prekursor POMC (pro-opiomelanocortin)
- **Cortisol / Kortisol** (11 $\beta$ , 17, 21, Trihydroxypregn-4-ene-3,20-dione) → aktivitas glukokortikoid dg mineralokortikoid relatif berimbang

- *Corticotropin Releasing Hormone* ( CRH) disintesa di Hipotalamus (nuklear paraventikuler) dicurahkan ke Pituitari ( 10% sel di Pituitari Anterior = sel kortikotropik ): sekresi POMC ( *Pro-opiomelanocortin*) & ACTH ( *Adrenocorticotropic Hormone*)
- CRH menyalurkan sinyal simpatis
- Limfosit & Stroma Adrenal mampu produksi ACTH
- ACTH : autokrin, parakrin, endokrin
- Adanya aktivasi aksis HPA sesuai dg BIORITME individu terkait ***Clock system*** organisme

( Berczi, 2001, Goldsby, et al, 2003; Greenspan & Gardner, 2004; Pollard, et al, 2008 )





(Auernhammer & Melmed, 2001; Ouyang, et al, 2006)

## The central role of SOCS-3 in integrating the neuro-immunoendocrine interface

Christoph J. Auernhammer<sup>1</sup> and Shlomo Melmed<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine II, Klinikum Grosshadern, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany

<sup>2</sup>Cedars-Sinai Research Institute, UCLA School of Medicine, Los Angeles, California, USA

Address correspondence to: Shlomo Melmed, Academic Affairs, Cedars-Sinai Medical Center, 8700 Beverly Boulevard, Room 2015, Los Angeles, California 90048, USA.

Phone: (310) 423-4691; Fax: (310) 423-0119; E-mail: melmed@csmc.edu.

*J. Clin. Invest.* 108:1735–1740 (2001). DOI:10.1172/JCI200114662.

CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, Apr. 2006, p. 496–500  
1556-6811/06/\$08.00+0 doi:10.1128/CVI.13.4.496-500.2006  
Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 13, No.

## Abnormal Expression and Distribution of Heat Shock Protein 90: Potential Etiologic Immunoendocrine Mechanism of Glucocorticoid Resistance in Idiopathic Nephrotic Syndrome

Juan Ouyang,<sup>1</sup> Tang Jiang,<sup>1,2\*</sup> Min Tan,<sup>3</sup> Yinpeng Cui,<sup>1</sup> and Xiaoyan Li<sup>2</sup>

*Department of Laboratory Medicine,<sup>1</sup> Department of Nephrology,<sup>2</sup> and Department of Surgery,<sup>3</sup> the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China*

Received 4 October 2005/Returned for modification 2 December 2005/Accepted 14 February 2006

Endocrinology Vol. 141, No. 5 1599-1607  
Copyright © 2000 by The Endocrine Society

## ARTICLES

### Regulation by Adrenocorticotropin (ACTH), Angiotensin II, Transforming Growth Factor- $\beta$ , and Insulin-Like Growth Factor I of Bovine Adrenal Cell Steroidogenic Capacity and Expression of ACTH Receptor, Steroidogenic Acute Regulatory Protein, Cytochrome P450c17, and 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase<sup>1</sup>

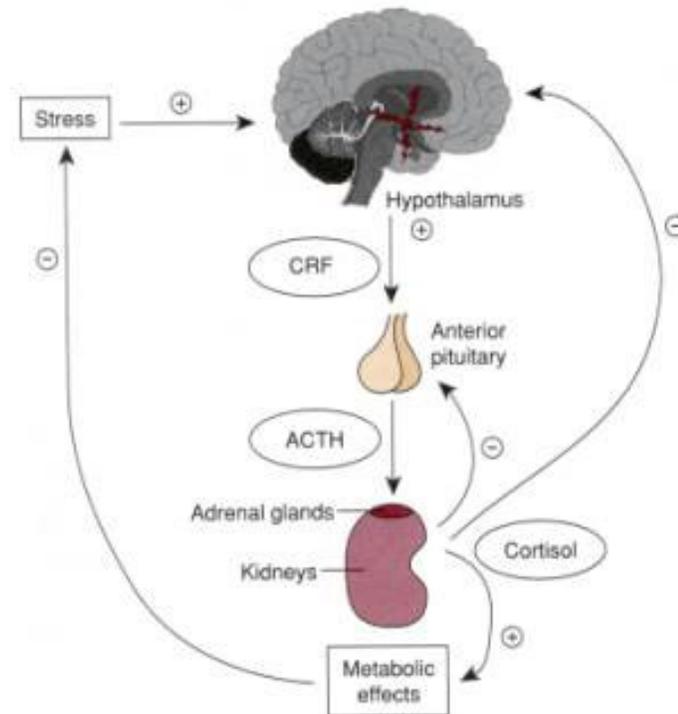
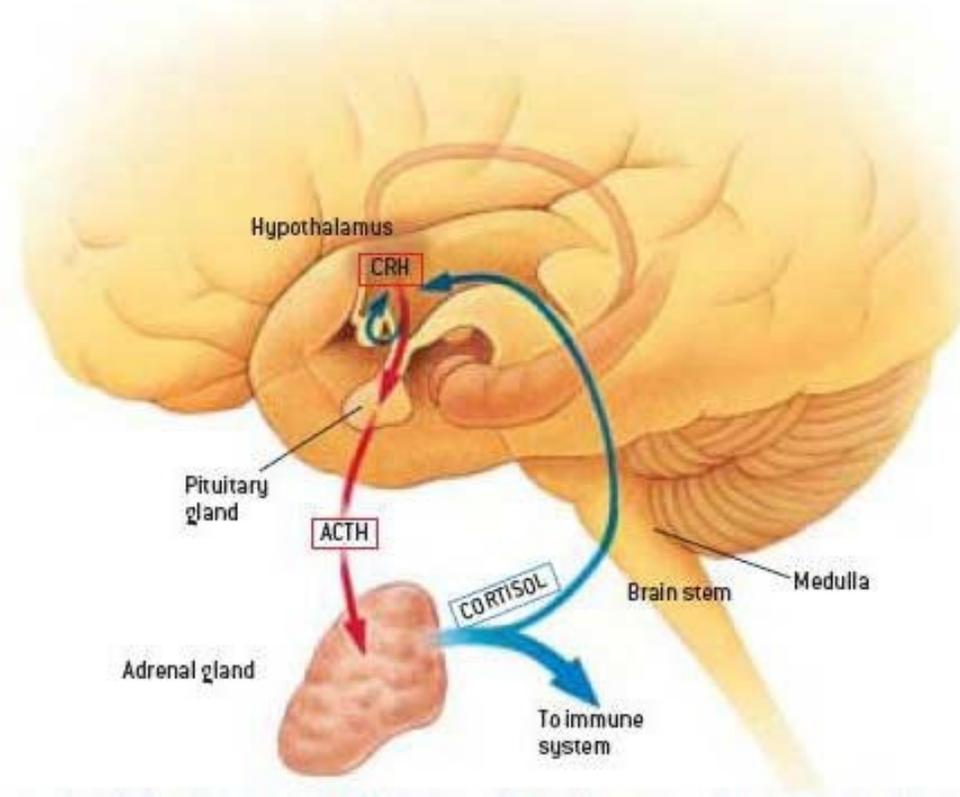
Christine Le Roy<sup>2</sup>, J. Yuan Li, Douglas M. Stocco, Dominique Langlois and José M. Saez

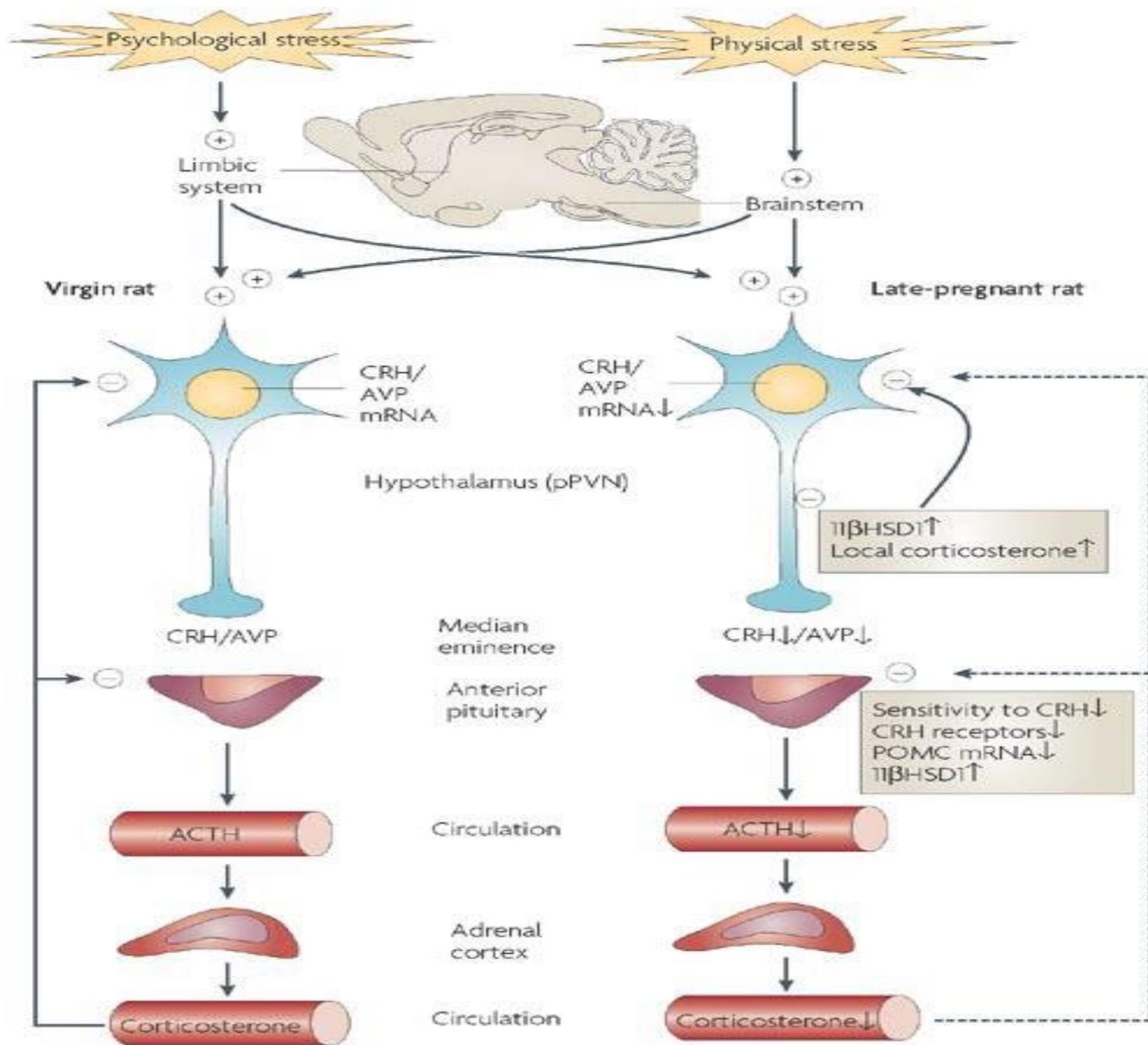
INSERM, U-369 and U-418, Institut Fédératif Recherches en Endocrinologie de Lyon, and Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine Laennec (C.L.R., J.Y.L., D.L., J.M.S.), 69372 Lyon, France; and Department of Cell Biology and Biochemistry, Texas University (D.M.S.), Lubbock, Texas 79430

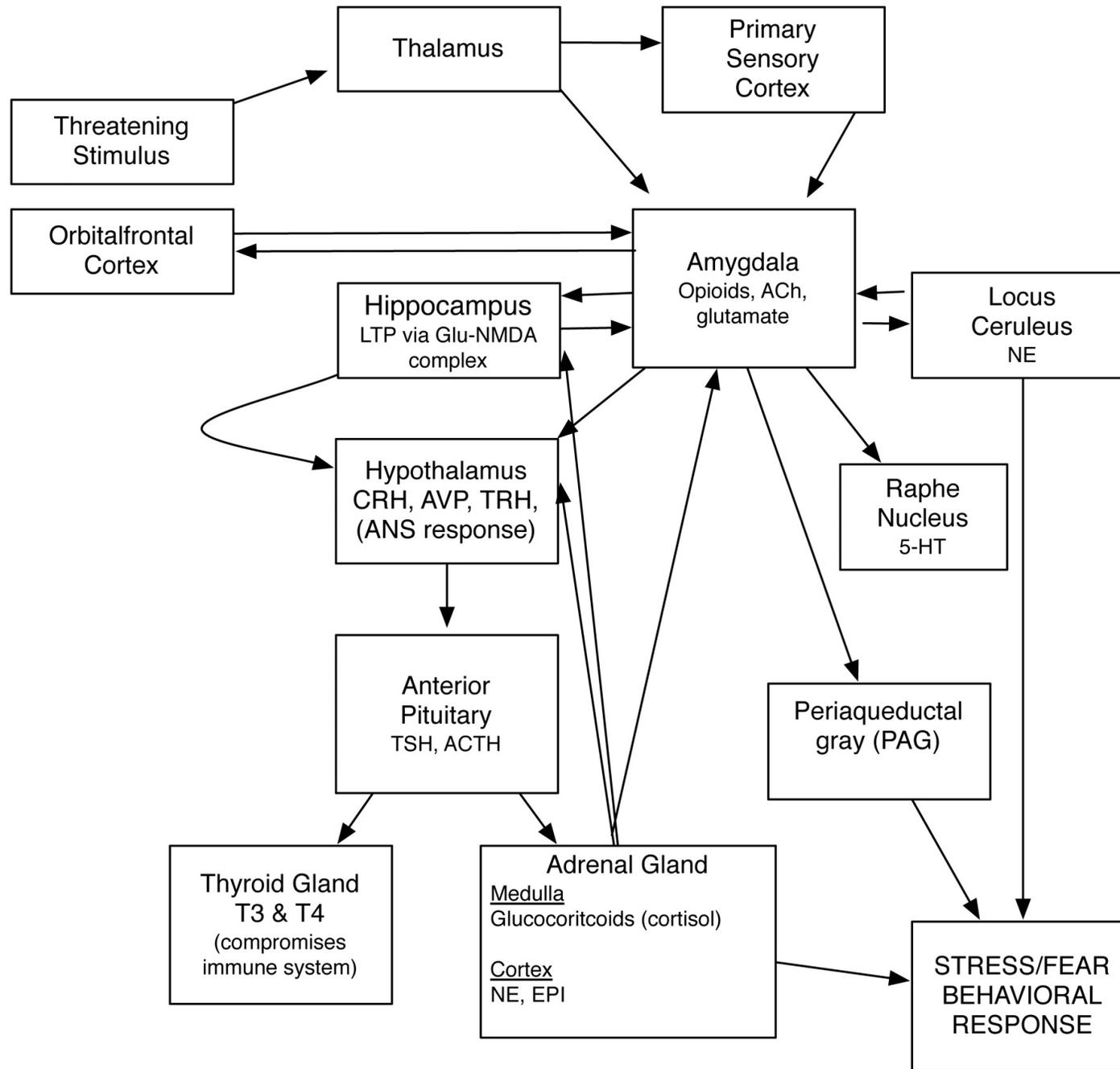
# Tanggap Biologik

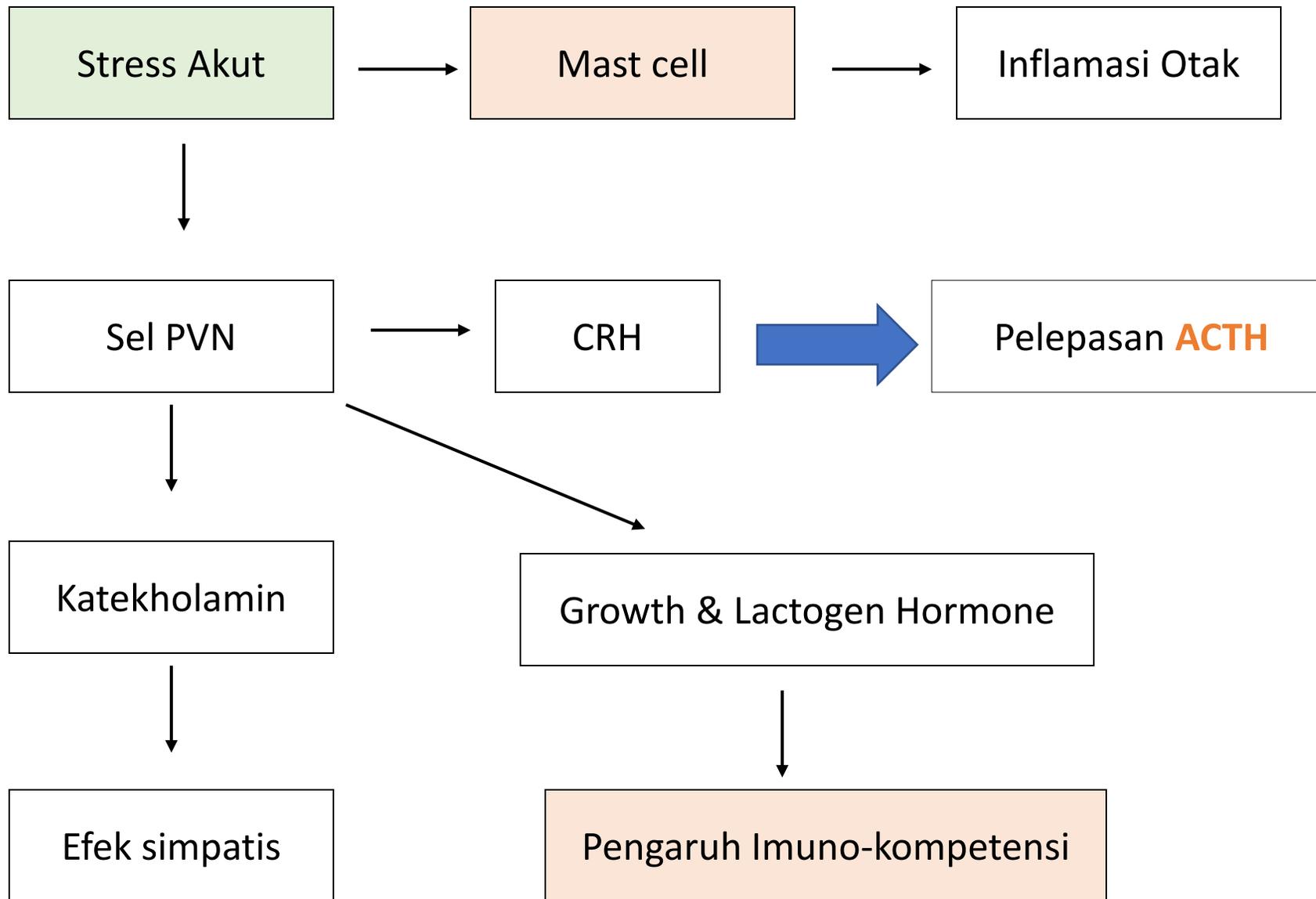
## Pola Akut dan Pola Kronis

# STRESS RESPONSE SYSTEM



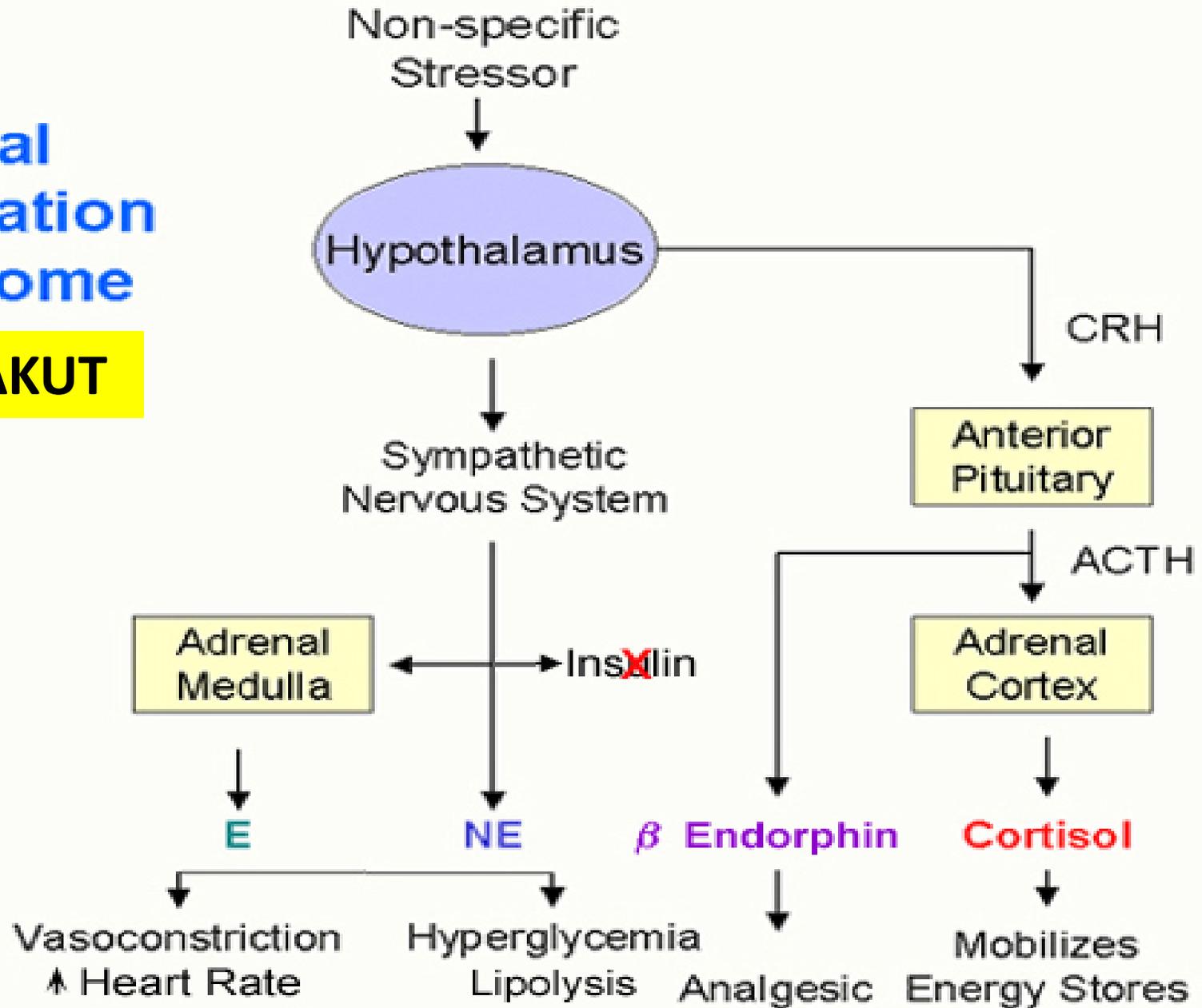


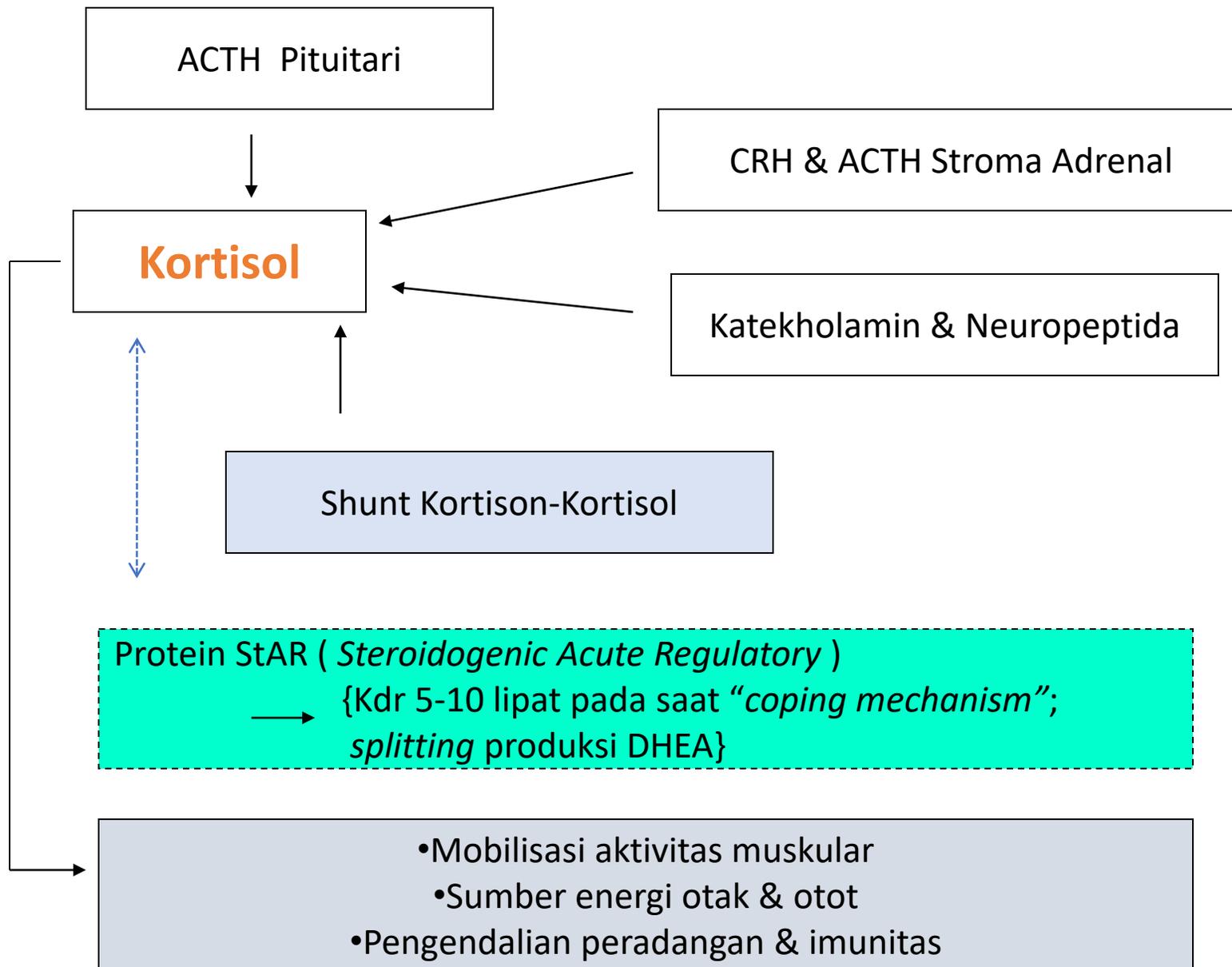




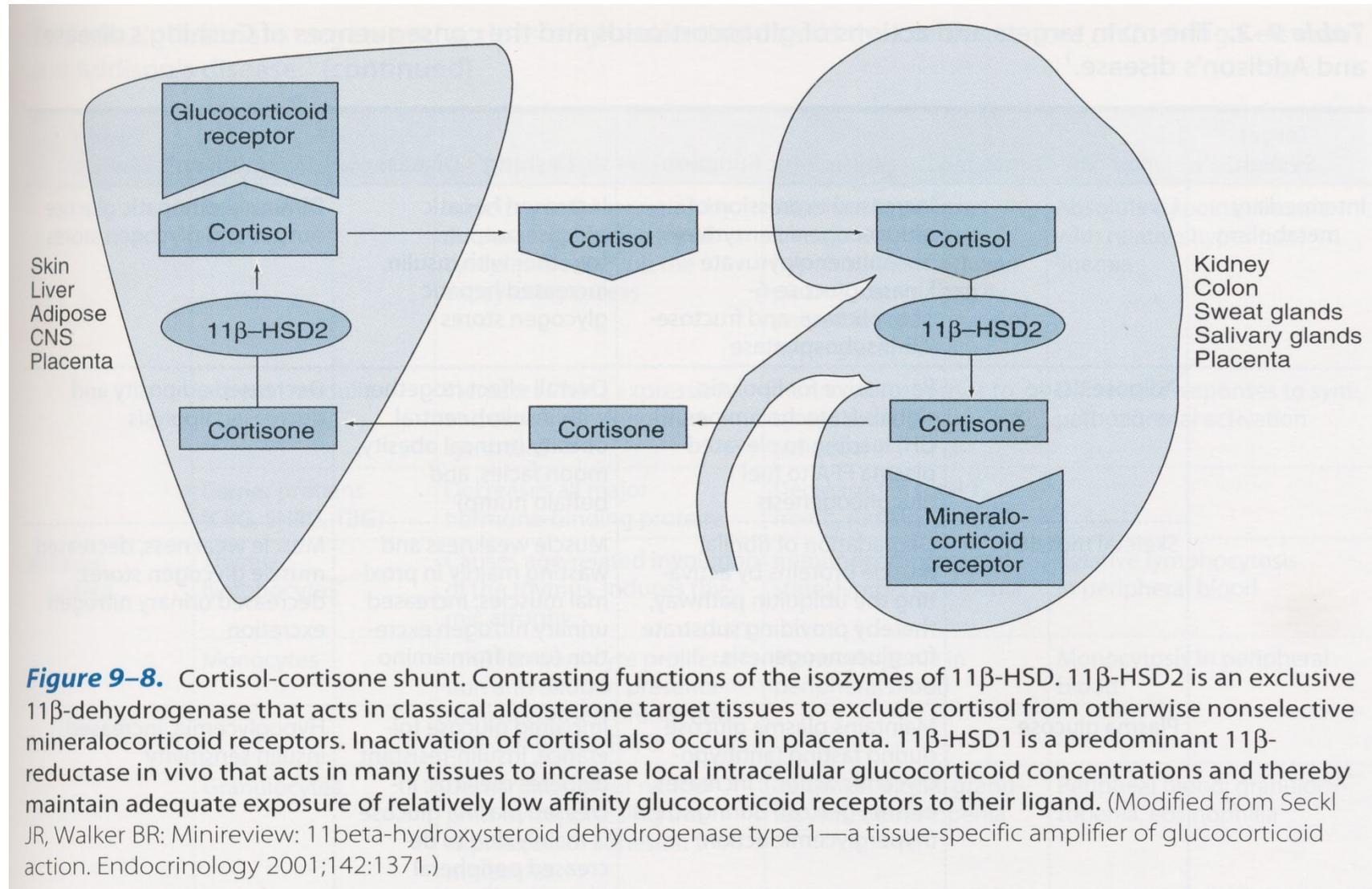
# General Adaptation Syndrome

**POLA AKUT**

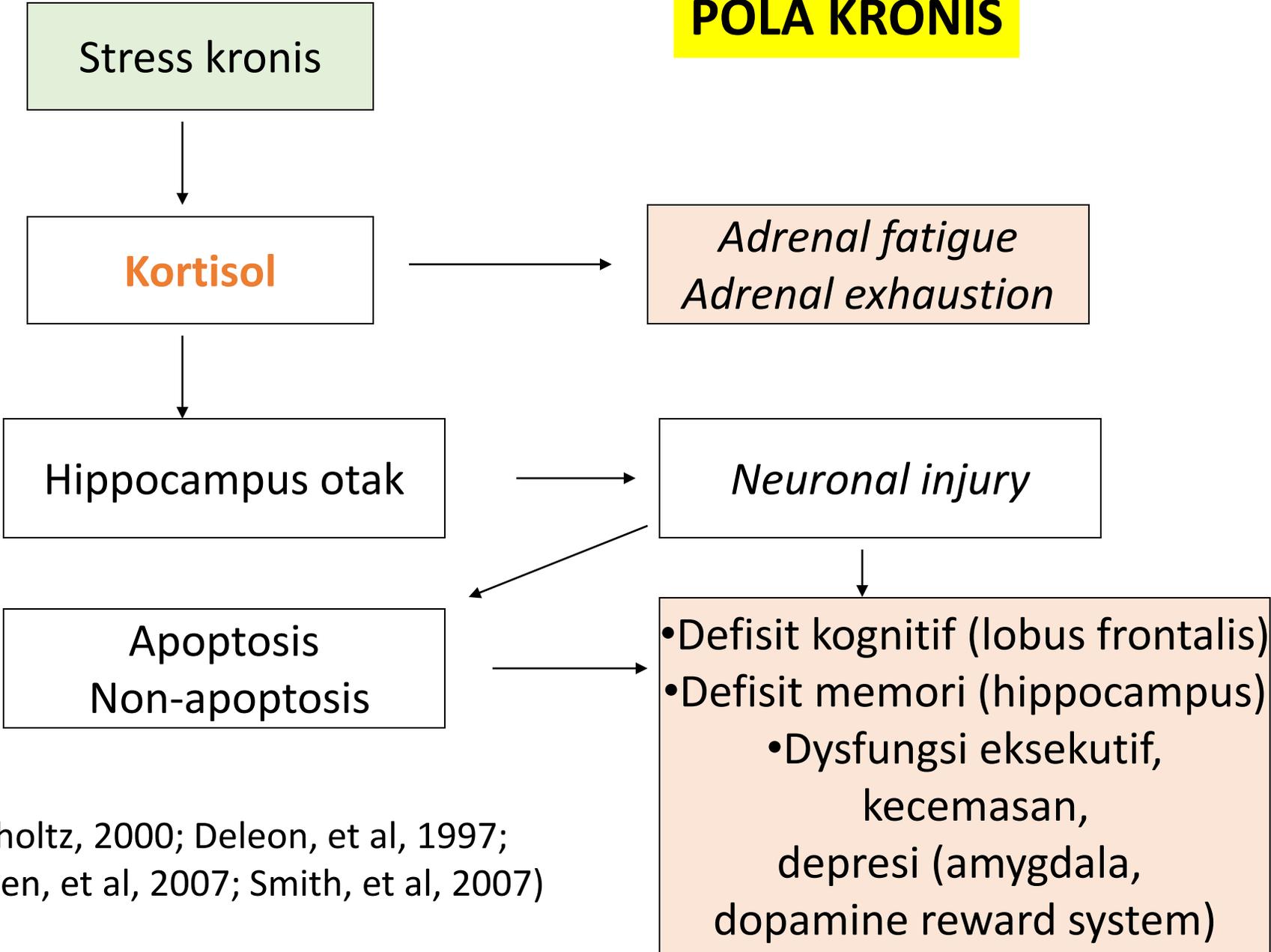




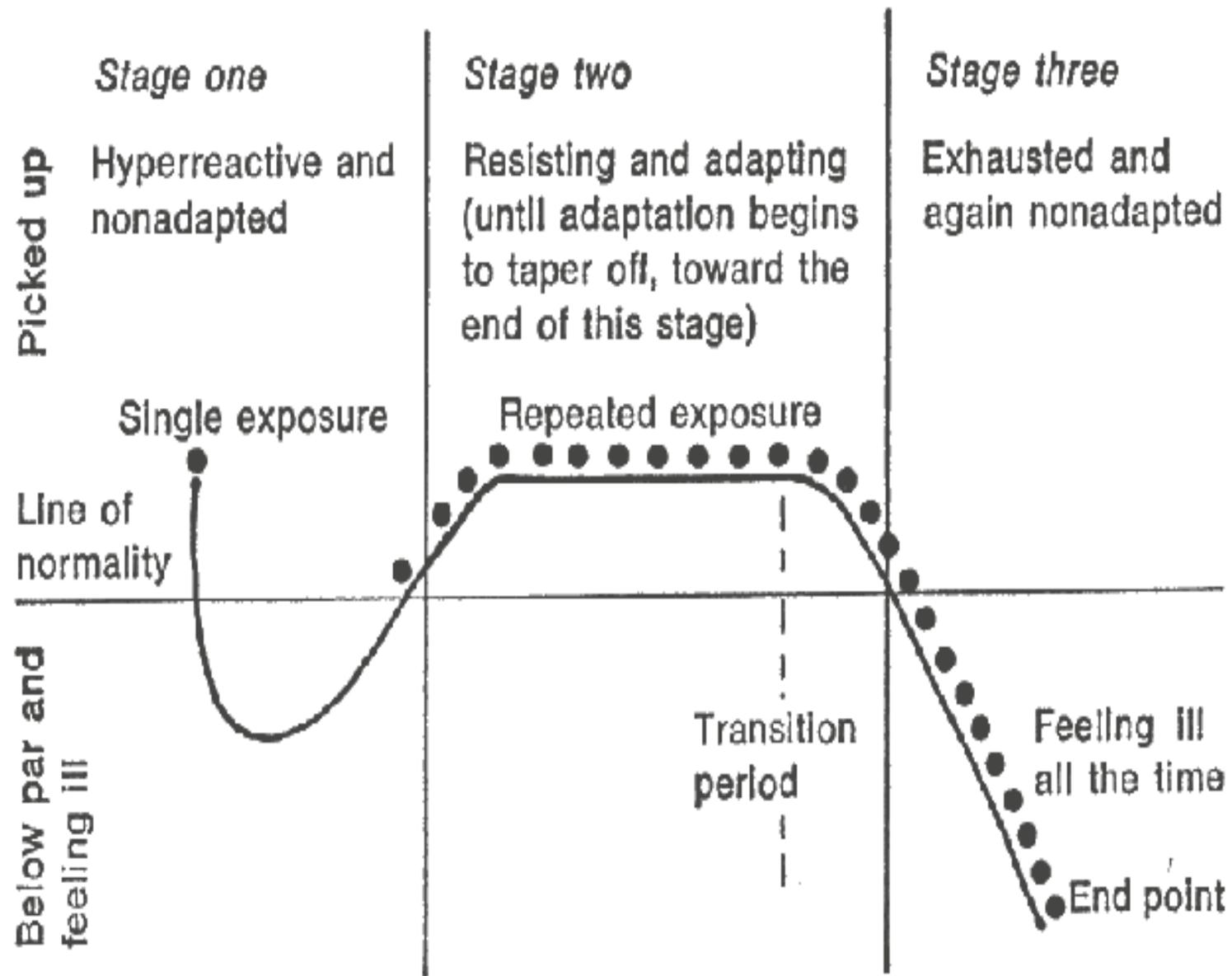
# Shunt Kortison-Kortisol: peningkatan kortisol dg cepat



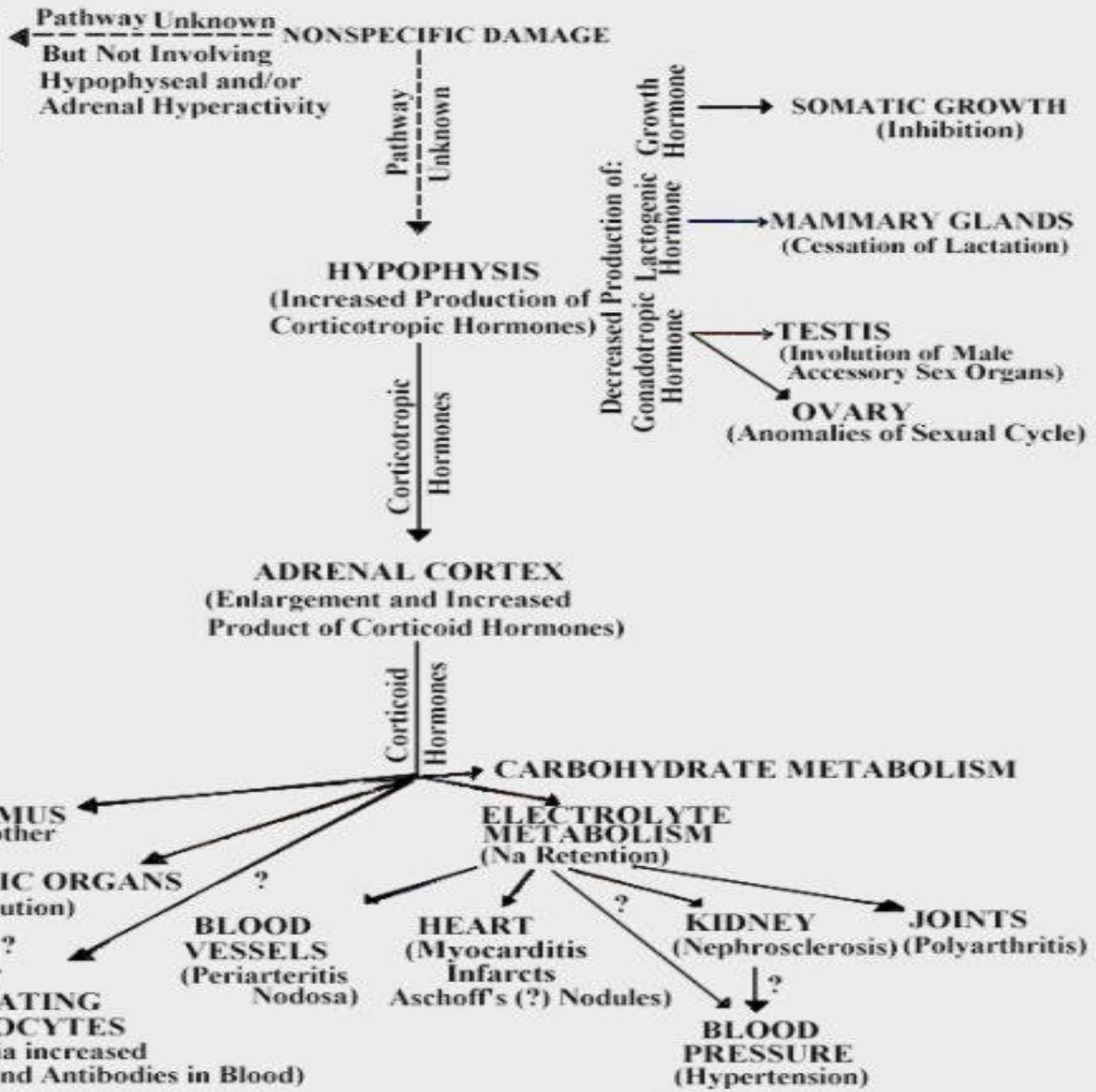
# POLA KRONIS

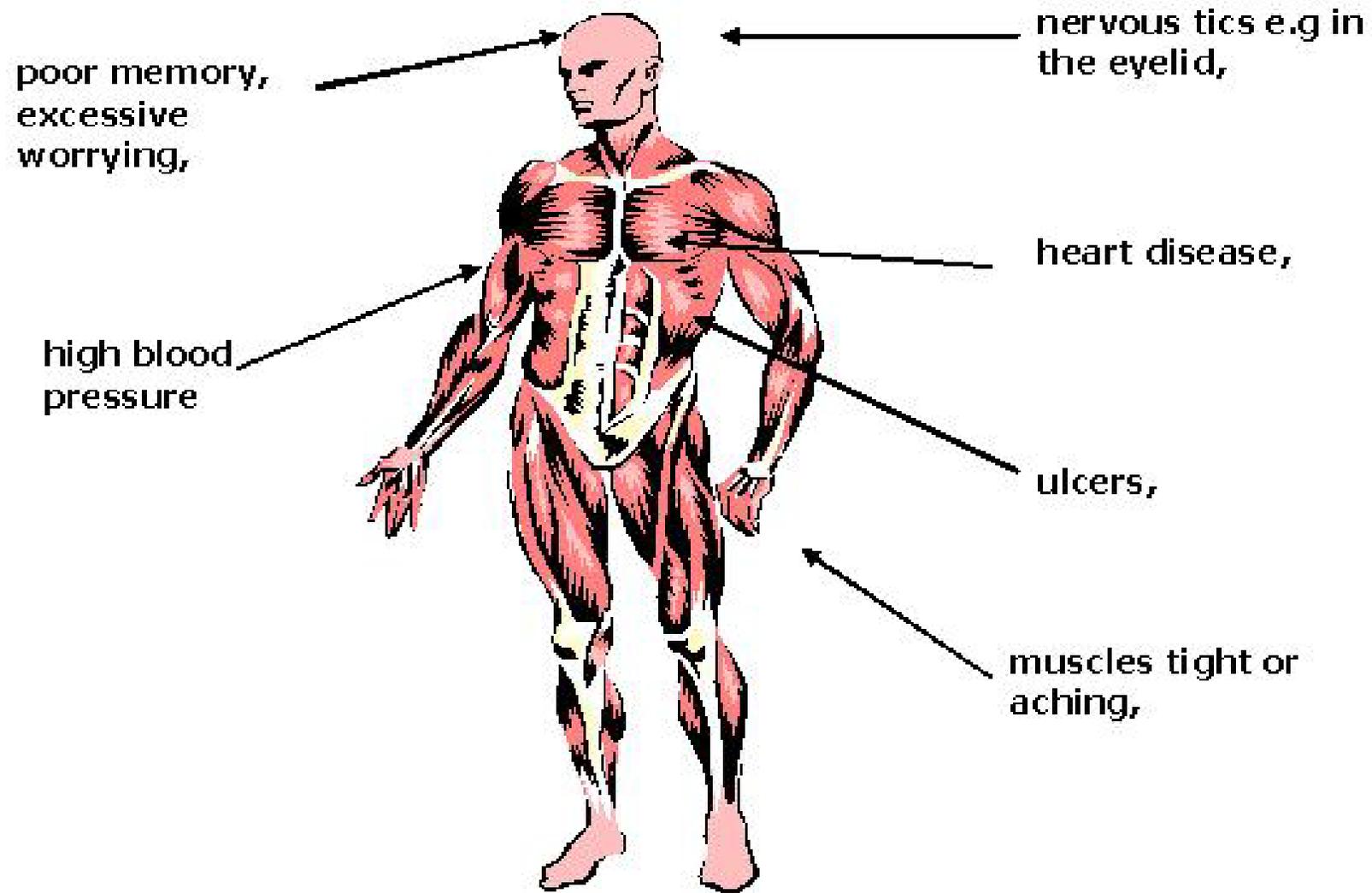


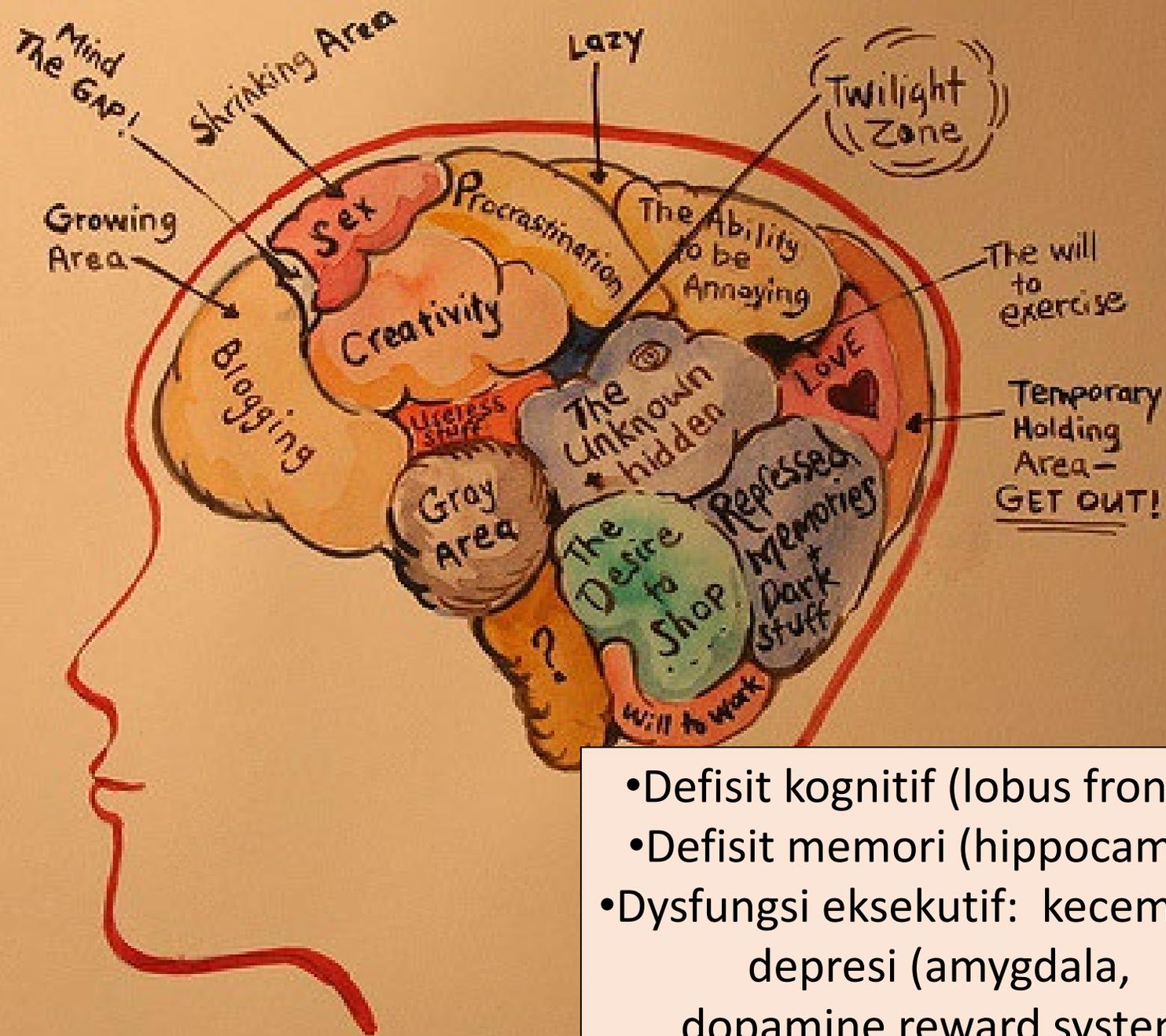
(Seasholtz, 2000; Deleon, et al, 1997; Goshen, et al, 2007; Smith, et al, 2007)



**Clinical "Shock"**  
 Loss of Body Weight +N  
 Gastro-Intestinal Ulcers  
 Temporary Rise in Plasma K  
 Temporary Fall in Plasma Cl







- Defisit kognitif (lobus frontalis)
- Defisit memori (hippocampus)
- Dysfungsi eksekutif: kecemasan, depresi (amygdala, dopamine reward system)

### Costa Rosa, 2004 : Cognitive Activation Theory of Stress

Individu dpt dilatih untuk tanggap stres dengan kemampuan

coping efisien : perbaikan **dinamika limfosit** :

————→ peningkatan IL-1, IL-2, TNF; IFN  
dan keseimbangan respon Th<sub>1</sub> : Th<sub>2</sub>

### Ronsen, et al, 2002 :

Dengan pemulihan fisik dan psikis yang sempurna

————→ dinamika fluktuasi Adrenalin,  
Non Adrenalin, **ACTH, dan kortisol**

————→ Prestasi maksimal

### Sholeh, 2006 :

Solat tahajud yg khusyuk dan ikhlas →

**perbaikan mekanisme coping & respon imun**

————→ Penurunan kortisol; peningkatan limfosit, nefrotil;  
peningkatan imunoglobulin

# Marker Psikobiologi

# Marker Psikobiologik:

## Parameter Dasar: (sebagai uji rutin)

- Darah Lengkap dengan Jumlah Limfosit Absolut
- Kadar ACTH dan Kortisol darah
- mengikuti pola akut atau kronis (berulang 6 bl – 1 thn)

## Parameter yang dapat dikembangkan:

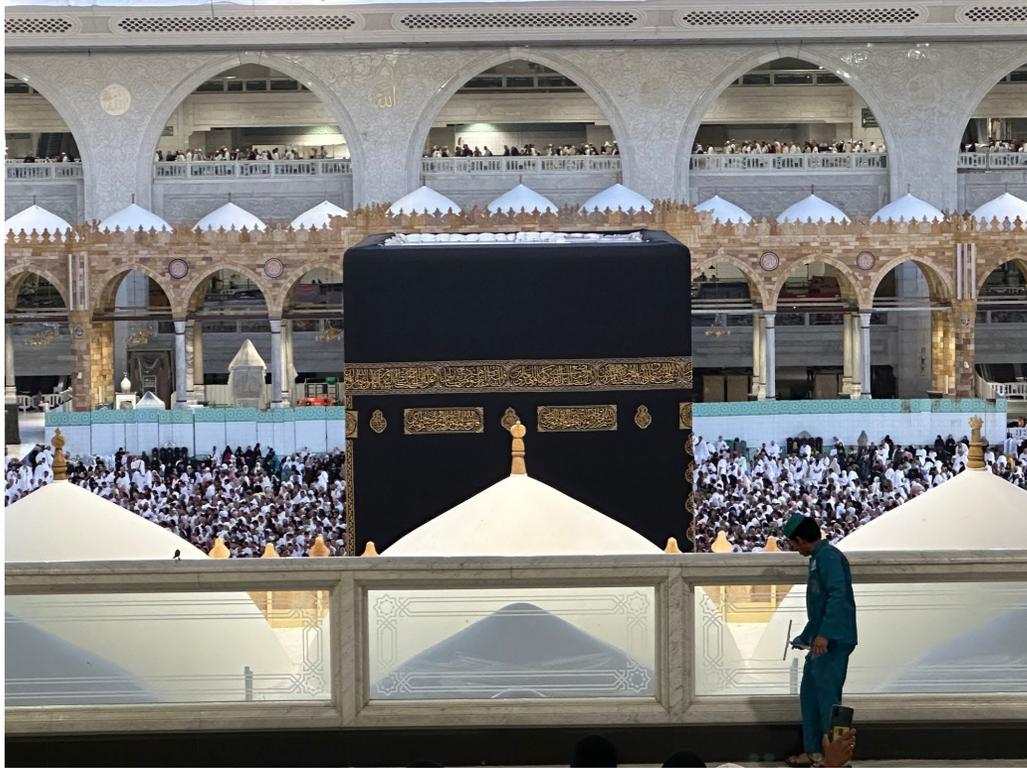
- Subpopulasi limfosit (CD4 dan CD8)
- IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$
- Protein SOCS-3 (Supressor of Cytokine Signalling), HSP-90 (Heat Shock Protein), StAR (Steroidogenic Acute Regulatory)

- ACTH mempunyai variasi diurnal, kadar paling tinggi pada pagi hari, rendah pada malam hari. Ectopic ACTH dihubungkan dg keganasan di paru, thymus, pankreas dan bronkhus
- Kortisol: variasi diurnal mirip ACTH. 90% terikat binding globulin, 7% terikat albumin. Pemeriksaan dg sampel urin dan saliva menggambarkan kortisol bebas
- Beberapa teknik assay memerlukan pra-analitik spesimen dg plasma Kalium-EDTA, khususnya ACTH
- Data Lab masa pandemi : Kortisol 52 pt – 48 L, 4 W; 34 (65%) diatas acuan. ACTH n Kortisol – pasangan ingin anak pola kronis > pola akut

# RESUME:

1. Respon thd stress psikobiologik merupakan fenomena imunoneuroendokrin dg peran utama pada pengukuran ACTH-Kortisol, formulasi dlm pola akut dan pola kronis
2. Bidang Patologi Klinik – Kedokteran Laboratorium dapat berperan dalam manajemen stress terutama untuk meningkatkan luaran klinik, formulasi dalam biomarker psikobiologik dg Uji Fungsi Adrenocortical dg aksis HPA sbg marker sentral
3. Dengan terungkapnya bbrp peran molekul protein persinyalan dan pengetahuan ttg genomik maka respon psikobiologik sangat individual namun ada kemampuan personal untuk “dilatih & berlatih”

## *Stress redemption*





Fight and Flight

“Maturnuwun”  
Terimakasih