

STRES OKSIDATIF PEMICU UTAMA KEMATIAN SEL PURKINJE OTAK KECIL (*CEREBELLUM*)

Saichudin

Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Malang

E-mail: saihazel@gmail.com

Abstract: The human body under normal conditions have a balance formation of radicals with the antioxidant system of the body. The activity of radicals and other oxygen can be controlled antioxidant sytem in order not to disrupt the continuity of biological processes. Even some biological processes take place using a compound of radicals as mediator. When the body balance is disturbed, the number of radicals increases or antioxidant system decreases. As a result, there will be pathological reactions between radicals with biological molecules in the body. Therefore, the structure and function of biological molecules the body can be changed. This event is called oxidative stress. Oxidative stress, one of which can cause brain cell death (*cerebellum*). Test results vary between BB and BBA (ns), TBBA and Control (ns), BB and TBBA (s), B and control (s), BBA and TBBA (s), BBA and Control (s). Conclusion: motor stimulation varied greatly affect the morphology of the *cerebellum* and morphological improvement will improve the quality of physiological *Cerebellum Cerebellum*.

Key words: oxidative stress, cell death in the *cerebellum*.

Abstrak: Tubuh pada kondisi normal mempunyai keseimbangan antara pembentukan senyawa radikal dengan sistem antioksidan tubuh. Aktivitas senyawa radikal dan oksigen lain dapat dikendalikan oleh sistem antioksidan sehingga tidak sampai mengganggu kelangsungan proses biologis, bahkan sebagian proses biologis berlangsung dengan menggunakan senyawa radikal untuk mediator. Bila keseimbangan tubuh terganggu maka jumlah senyawa radikal sangat meningkat atau sistem antioksidan tubuh sangat menurun. Dengan demikian reaksi patologis antara senyawa radikal dengan molekul biologis tubuh akan terjadi sehingga struktur dan fungsi molekul biologis tubuh dapat berubah. Peristiwa ini disebut stres oksidatif. Stres oksidatif salah satunya dapat menyebabkan kematian sel otak kecil (*cerebellum*). Hasil uji beda antara BB dan BBA (ns), TBBA dan Kontrol(ns), BB dan TBBA(s), BB dan Kontrol (s), BBA dan TBBA(s), BBA dan *Control*(s). Kesimpulan: variatif rangsangan motorik sangat mempengaruhi morfologi *Cerebellum* dan peningkatan morfologi *Cerebellum* akan meningkatkan kualitas fisiologi *Cerebellum*.

Kata kunci: stres oksidatif, kematian sel *cerebellum*.

Modulator stres oksidatif dapat dipengaruhi oleh berbagai keadaan atau aktivitas hidup seperti aktivitas tidur (Barcelo, 2000), makanan (Halliwell, 1999), merokok (Yako, 2001), minum alkohol (Meagher, 1999), minum obat-obatan (Roy, 2000; Carvalho, 2001) dan latihan olahraga.

Peristiwa stres oksidatif dapat menimpa molekul tubuh seperti lemak, DNA, protein, karbohidrat dan kematian sel otak. Bila terjadi secara ekstensif stres oksidatif dapat mengganggu fungsi molekul dan struktur fungsional sel seperti aktivitas enzim, integritas membrane sel maupun organel, saluran dan pompa ion (Halliwell, 1999).

Stres oksidatif yang terjadi pada molekul biologis dapat menimbulkan gangguan pada fungsi biologis sel melalui gangguan pada berbagai komponen sel seperti reseptor, pompa ion, enzim, membrane sel dan mitokondria.

Gangguan fungsi reseptor, struktur reseptor mengandung komponen protein yang dapat mengalami stress oksidatif sehingga dapat mengganggu fungsinya. Reseptor yang diketahui dapat terganggu oleh peristiwa stress oksidatif adalah *reseptor adrenergic* (Halliwell, 1999) dan faktor pertumbuhan epidermis (de Wit, 2000).

Gangguan pompa ion, stres oksidatif pada protein penyusun pompa ion dapat menghambat fungsi dari pompa tersebut. Sebagai contoh adalah pompa kalsium pada *reticulum* endoplasmik. Protein pada gugus ini mengandung unsur SH yang rentan terhadap stress oksidatif. Gangguan fungsi pompa kalsium pada organel ini dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium sitosol yang dapat menyebabkan dampak lanjutan antara lain melalui aktivasi dari banyak jenis enzim (Liu, 1998; Halliwell, 1999). Sistem transpor ion lain yang dapat diganggu oleh proses stress oksidatif adalah pompa natrium-kalium (Favero, 1998; Kourie, 1998). Seperti pada pompa kalsium, pompa natrium-kalium juga mengandung gugus SH yang rentan terhadap proses stres oksidatif. Gangguan pada pompa ini antara lain dapat mengakibatkan gangguan keseimbangan ion dan listrik sel sehingga dapat menyebabkan gangguan terhadap banyak fungsi dan kematian sel (Halliwell, 1999).

Gangguan fungsi enzim, enzim yang strukturnya mengandung komponen protein merupakan senyawa yang rentan terhadap peristiwa stres oksidatif. Gangguan fungsi enzim dapat berupa hambatan maupun hiperaktivasi. Hambatan fungsi enzim terjadi apabila senyawa radikal bebas atau oksidan lain merusak struktur dari enzim tersebut. Contoh enzim yang terhambat oleh aktivitas senyawa radikal dan oksidan lain adalah enzim glikolisis, siklus asam sitrat dan anti elastase (Janero, 1996; Grune, 1998; Halliwell, 1999; Dabbeni Sala, 2001).

Stres oksidatif pada mitokondria, mitokondria dapat mengalami gangguan akibat peristiwa stres oksidatif. Salah satu gangguan yang dapat terjadi adalah terjadinya kebocoran membran dalam. Untuk dapat berlangsungnya fungsi biologis mitokondria yang normal, diperlukan kondisi membran dalam yang utuh karena keadaan ini diperlukan untuk mempertahankan *gradient* osmolalitas dan ion. Kebocoran membrane dalam mitokondria dapat menyebabkan hilangnya gaya dorong proton (*proton-motive-force*) yang esensial untuk pembentukan ATP sehingga akan mengganggu proses sintesis ATP. Gangguan lain dapat terjadi adalah gangguan pada fungsi sitokrom-c (Kowaltowski, 1996; Halliwell, 1999; Cassinat, 2000).

Penggelembungan sel (*cell blebbing*), pada uraian tentang peristiwa stres oksidatif pada

protein telah disebutkan bahwa kerusakan akibat stres oksidatif pada protein yang berperan sebagai kerangka membran sel dapat merusak konsistensi membran dan menyebabkan sel menggelembung (*blebbing*) bahkan dapat mengalami *rupture* (Halliwell, 1999; Van Gorp, 1999).

Kematian sel, stres oksidatif pada sel bukan saja dapat mengganggu fungsi akan tetapi juga dapat menimbulkan kematian sel baik melalui proses *nekrosis* atau *apoptosis* (Liu, 1998; Halliwell, 1999; Rauen, 1999).

Rangsangan motorik atau aktivitas fisik dapat menimbulkan stres oksidatif, jika aktivitas itu tidak dirancang dengan baik. Contoh aktivitas fisik yang gerakannya monoton, membosankan dan aktivitas itu memberikan tekanan secara fisik dan psikologis pada pelaku. Stres oksidatif mempengaruhi hipotalamus dalam regulasi pengaturan sistem kerja neuroendocrine dan neurotransmitter (Brown, 1994).

Dari tiga jenis kelompok perlakuan penelitian pemberian stres oksidatif oleh Saichudin (2005), menyatakan bahwa kelompok perlakuan BB adalah jenis perlakuan yang paling relaksasi untuk bergerak bebas pada lingkungan yang bervariasi. Pada kelompok perlakuan BBA mencit muda jantan disamping dapat relaksasi bergerak bebas pada lingkungan yang bervariasi juga diberikan latihan aerobik renang 12 menit tanpa beban yang dikendalikan oleh manusia, sehingga tidak menutup kemungkinan akan dapat menimbulkan stres oksidatif. Makin cepat proses adaptasi latihan aerobik renang, tentunya mempunyai nilai positif terhadap pertumbuhan sel *Purkinje Cerebellum*, tetapi sebaliknya jika adaptasi latihan aerobik renang 12 menit tanpa beban berlangsung lama, maka akan menghambat pertumbuhan sel *Purkinje Cerebellum*.

Kelompok kontrol pada mencit muda jantan yang bergerak terbatas pada kandang sempit dan gerakan yang monoton. Pada kondisi semacam ini mencit muda jantan benar-benar tidak diperkenalkan gerakan yang bervariasi. Diduga stres oksidatif bersumber dari tempat tinggal mencit, sedangkan TBBA adalah jenis perlakuan kondisi kandang sama dengan kelompok kontrol hanya saja setiap 2 hari sekali selama 2 bulan diberikan latihan aerobik renang 12 menit tanpa beban. Diduga stres oksidatif

bersumber dari tempat tinggal dan pada saat latihan aerobik renang 12 menit tanpa beban. Kelompok perlakuan yang ketiga ini (TBBA) dapat menimbulkan stres oksidatif lebih tinggi dibandingkan dengan dua kelompok yang lain (BB dan BBA).

Ditinjau dari banyaknya variasi gerakan dari masing-masing perlakuan, maka BBA adalah jenis perlakuan yang paling bervariasi gerakannya. Hanya saja perlu waktu untuk beradaptasi dengan perlakuan latihan aerobik renang 12 menit tanpa beban. Sedangkan perlakuan pada kelompok TBBA tingkatan stress oksidatif akan lebih tinggi, karena pada perlakuan TBBA di samping kandang berukuran sempit, perlakuan latihan aerobik renang 12 menit tanpa beban perlu waktu proses adaptasi fisiologi dan psikologi untuk melakukan renang. Ditinjau dari besarnya kandang dan banyaknya variasi gerakan serta besar kecilnya terjadinya stres oksidatif, maka jenis perlakuan BB adalah jenis perlakuan yang paling menguntungkan untuk pertumbuhan sel Purkinje Cerebellum dan TBBA adalah perlakuan yang paling tidak menguntungkan untuk pertumbuhan sel *Purkinje Cerebellum*.

METODE

Jenis penelitian ini adalah eksperimen laboratorik, karena unit eksperimen diberi perlakuan variasi rangsangan motorik dan dikendalikan dengan variabel kontrol. Rancangan penelitian yang digunakan adalah "Randomized Subjects Post Test Only Control Group Design" (Donald, 2002). Pengukuran variabel hanya dilakukan pada akhir penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data hasil uji Mann Whitney presentase tingkat kerusakan inti sel *Purkinje Cerebellum* (*piknosis*, *kariolisis*, *karioreksi* dan normal) mencit jantan umur 3 bulan 1minggu, sel *piknosis* nilai 0,25, sel *kariolisis* nilai 0,50, sel *karioreksis* nilai 0,75 dan sel normal nilai 1 (nilai *probabilitas/p*). Hasil uji BB dan BBA (ns), TBBA dan Kontrol (ns), BB dan TBBA(s), BB dan Kontrol (s), BBA dan TBBA(s), BBA dan Kontrol(s). s (*signifikan*), ns (*non signifikan*).

Stres oksidatif hasil dari akumulasi dari *reactive oxygen species* memainkan peranan pada kematian sel *neuron* dan *stroke* (Vaudry, 2002). Begitu pula Paparan stres oksidatif yang berlangsung lama dapat meningkatkan ACTH (Saito, 2003), ACTH dapat menimbulkan imuno supresi dan diakhiri dengan kematian sel otak (Brown, 1994).

Pada *hypoxiceschemic* ditemukan *Superoxide Dismutase* (SOD) dan *Malonic Dialdehyde* (MDA). Pada *hypoxiceschemic* akan terjadi kemunduran *neuron* di cerebellum (Wang, 1997). Pada *hypoxiceschemic* terjadi akibat adanya stres oksidatif.

Kelompok perlakuan BB mempunyai tipe aktivitas yang relaksasi, sedangkan, relaksasi meningkatkan aktivitas *Globus Pallidus* (Critchley, 2001). *Globus Pallidus* adalah bagian *nukleus* lenti *formis* otak yang lebih kecil dan lebih medial, yang dipisahkan dari *putamen* oleh *lamina medularis lateralis* dan dibagi lagi oleh *lamina medularis* menjadi bagian interna dan eksterna, ini mempunyai sambungan luas dengan *striatum*, *talamus* dan *mesensefalon* (Dorland, 1985). Sehingga kelompok perlakuan BB dapat merangsang pertumbuhan dan perkembangan sel *purkinje* yang lebih baik.

Stres oksidatif pada kelompok perlakuan TBBA diduga akan merangsang *eksikatorik neurotransmitter glutamate*. Pelepasan berlebihan *eksikatorik neurotransmitter Glutamate* membuat kerusakan *neuron postsinaptik*, segera peningkatan masuknya kalsium melalui NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) *receptor channels* pintu gerbang ion. Akibat peningkatan kalsium, maka terjadi kerusakan di vermis cerebellum dan kematian sel otak kecil akan terjadi (Freund, 1999).

Penelitian lain menyatakan bahwa aktivitas Na^+ , K^+ -ATPase, Mg^{++} -ATPase dan *acetylcholinesterase* pada Cerebrum dan Cerebellum tikus yang homogen pada perlakuan kontrol (binatang pada kondisi tidak stres) dan paparan dingin tidak bergerak pada 45-180min. Pada perlakuan di atas dapat disimpulkan bahwa (1) paparan stres dapat menyebabkan *acetylcholinesterase* terangsang dan lebih cepat daripada Na^+ , K^+ -ATPase dan Mg^{++} -ATPase; (2) *Acetylcholinesterase* di dalam Cerebellum dirangsang lebih rendah dari pada di Cerebrum pada paparan stres. Ada kemungkinan disebabkan karena invasi *cholinergic cerebellum* relatif bagian belakang yang kecil (Tsakiris, 1993). Berdasarkan penelitian ini, cerebellum

sebenarnya mempunyai ketahanan kematian sel lebih baik daripada *cerebrum*.

Eksresi *Potassium* (K) meningkat sangat mencolok selama terjadi Ischemia/Hypoxia. K tidak hanya mempengaruhi *excitability* membran tetapi juga sebagai mediator kematian sel. Aliran potassium dalam CA1 di neuron dapat meningkatkan *ischemia* (Chi, 2001; Evan, 1989).

Selama adaptasi iklim, suasana tempat tinggal dan latihan aerobik, maka sekresi *glucocorticoid* lebih banyak dari batas minimal kadar *glucocorticoid* di dalam tubuh (Huber, 2003). *Glucocorticoid* adalah golongan *corticosteroid* yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat (perangsangan *gluconeogenesis*, penyimpanan *glycogen* hati dan penimbunan glukosa darah. Pada kelompok TBBA mempunyai kerentanan dalam adaptasi latihan aerobik, sehingga kelompok perlakuan ini tidak dalam keadaan homeostatis. Kondisi semacam ini akan memicu timbulnya kematian sel otak akan lebih tinggi.

Corticotropin Releasing Hormone (CRH) adalah regulator utama pada *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis* (HPA) dan prinsip koordinasi respons stres. Dalam keadaan stres di Cerebeloventricular CRH menekan secara tidak langsung sistem imun, melalui *Glucocorticoid* dan sistem *Sympathetic* (Webster, 1998; Overbeck, 1999; Ohshima, 1999). Sehingga kelompok mencit TBBA mekanisme kerja saraf *sympathetic* lebih besar daripada *parasympathetic* dan dampaknya akan menimbulkan penurunan sistem imun pada kelompok ini. Kondisi semacam ini tidak menguntungkan untuk pertumbuhan dan perkembangan otak, terutama pada otak kecil.

Fungsi *Cerebellum* membantu mengurutkan aktivitas motorik, memonitor dan memperbaiki penyesuaian aktivitas motorik tubuh sehingga dapat menyesuaikan diri terhadap sinyal motorik yang dicetuskan oleh Korteks Motorik dan bagian otak lainnya, membantu Korteks Selebri dalam merencanakan urutan gerakan selanjutnya (Guyton, 1996). Masukan perintah gerak datang dari 1) Korteks Motorik; dan 2) masukan informasi dari *Muscle Spindle*. Sedangkan keluaran *cerebellum* dari hasil masukan Korteks Motorik dan *Muscle Spindle* menuju 1) Thalamus, dari Thalamus ke Premotor Cortex, dari Premotor Cortex ke Motor Cortex dan dari Motor Cortex ke otot; 2) *Red Nucleus Dan Midbrain Nuclei*, pada saat di

red nucleus dan *midbrain nuclei* masukan dari *Cerebellum* bertemu dengan masukan perintah dari *Premotor Cortex* melalui basal ganglia, setelah itu langsung menuju otot untuk melaksanakan gerak. Pada tahapan ini gerakan dapat diperhalus lagi sampai sempurna sesuai dengan keinginan (Kapit, 1987)

Pertumbuhan intensif otak tidak berakhir dengan kelahiran, tetapi berlanjut sampai pada umur 5-6 tahun (Bogin, 1997). Dibawah umur 5 tahun bayi menggunakan 40-65% seluruh metabolisme untuk otak, sedangkan pada umur dewasa hanya 16-25% (Bogin, 1997).

Diera globalisasi semakin dituntut kecermatan mengembangkan kecakapan keterampilan gerak bagi anak usia pertumbuhan. Gerakan yang bervariasi pada anak di usia pertumbuhan akan berpengaruh pada kualitas motorik (Black, 1990; Armstrong, 1988). Kualitas fungsi motorik merupakan faktor penting dari sumber daya manusia. Kualitas motorik antara lain dipengaruhi oleh kualitas fungsi *Cerebellum*. Kualitas *Cerebellum* antara lain dipengaruhi oleh kualitas morfologis seperti berat *cerebellum*, diameter badan dan dendrit sel *Purkinje Cerebellum*, jumlah *Sulcus Gyrus*, presentase tingkat kerusakan inti sel *Purkinje Cerebellum* dan jumlah sel *Purkinje Cerebellum*. Kualitas morfologis *Cerebellum* dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain variasi rangsangan motorik. Variasi rangsangan motorik sebagai sarana untuk menciptakan plastisitas fungsi *cerebellum* (Joesoef, 2000).

Pengaruh variasi rangsangan motorik terhadap kualitas morfologis *Cerebellum* seperti variasi rangsangan motorik bergerak bebas (BB), gabungan antara BB dan latihan aerobik renang 12 menit tanpa beban (BBA), bergerak terbatas dan latihan aerobik renang 12 menit tanpa beban (TBBA) dan dibandingkan dengan kelompok kontrol sampai saat ini belum diketahui. Jika pengaruh variasi rangsangan motorik pada plastisitas fungsi *Cerebellum* tidak diketahui, maka perkembangan dunia pendidikan pada pembelajaran keterampilan gerak anak usia pertumbuhan akan semakin tertinggal. Dengan diketemukannya variasi rangsangan motorik diharapkan dapat membantu pertumbuhan sel *Purkinje Cerebellum* dengan sempurna, yakni peningkatan plastisitas sel *Purkinje Cerebellum*.

Dari hasil penelitian disertasi dinyatakan bahwa: (1) peningkatan secara fisiologik berat

Cerebellum pada mencit muda jantan banyak dipengaruhi oleh variasi rangsangan motorik bergerak bebas (BB); (2) peningkatan secara fisiologik diameter badan sel *Purkinje Cerebellum* banyak dipengaruhi oleh variasi rangsangan motorik BB; (3) peningkatan secara fisiologik diameter dendrit sel *Purkinje Cerebellum* banyak dipengaruhi oleh variasi rangsangan motorik BB; (4) peningkatan secara fisiologik jumlah *Sulcus Gyrus Cerebellum* dipengaruhi oleh variasi rangsangan motorik BB; (5) presentase tingkat kerusakan inti sel *Purkinje Cerebellum* pada kelompok variasi rangsangan motorik BB < 5%; (6) peningkatan secara fisiologik jumlah sel *Purkinje Cerebellum* banyak dipengaruhi oleh variasi rangsangan motorik BB.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari hasil penelitian tersebut diatas dinyatakan bahwa variatif rangsangan motorik sangat mempengaruhi morfologi *Cerebellum* dan peningkatan secara morfologi *Cerebellum* akan meningkatkan kualitas fisiologi *Cerebellum*.

SARAN

Saran: (1) penelitian *Cerebellum* ini tergolong sangat jarang ditemukan untuk itu penelitian ini perlu ditindaklanjuti dengan penelitian yang lebih lengkap dalam instrumen pengukurannya; (2) penelitian ini hendaknya dapat dilakukan pada manusia dengan menyesuaikan karakteristik fungsi gerakan *Cerebellum* pada gerakan manusia; (3) bentuk pembelajaran atau latihan fisik dalam dunia pendidikan, hendaknya memperhatikan aturan aturan untuk menciptakan plastisitas pertumbuhan dan perkembangan otak, sehingga bentuk pembelajaran atau latihan fisik tidak overdosis, relaksasi, tidak meningkatkan stress berlebihan saat pembelajaran atau latihan fisik, pembelajaran di sekolah-sekolah harus menciptakan pembelajaran yang *contextual teaching and learning, enjoy full learning* yang sudah diintruksikan oleh diknas; (4) pendidikan pada usia dini bentuk rangsangan motorik bergerak bebas dan banyaknya variasi gerakan hendaknya diterapkan agar pertumbuhan dan perkembangan otak bisa maksimal; dan (5) pada *Play Group* dan Taman Kanak Kanak

hindari proses belajar mengajar yang monoton, seperti melulu belajar membaca, berhitung dan menulis yang membosankan serta membuat stress pada anak, sehingga unsur variasi bergerak bebas menjadi berkurang.

DAFTAR RUJUKAN

- Armstrong DM, Edgley SA. 1988 Jun. *Discharges of Interpositus and Purkinje Cell of The cat Cerebellum During lokomotion under different condition*. Departement of Physiology, Medical School, University of Bristol; 400: 425-45.
- Ary, Donald, Lucy Jacobs and Asghar Razavieh. 2002. *Introduction to Research Education*. New York: CBS College Publishing.
- Barcelio A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agusti AG, 2000. *Abnormal lipid peroksidasi in patients With Sleep apnoea Eur Respir J* 16(4): 644-647.
- Bogin B, 1997. *Evolutionary hypotheses for human childhood*. Yrbk Phys. Anthropol. 40:63-89.
- Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT, 1990 Jul. *Learning Causes Synaptogenesis, Whereas motor Activity cause angiogenesis, in Cerebellar Cortex of Adult Rats*. Blackman institu, Departement of Psychology, University of Illinois, Urbana 61801, Juli 87(14):pp.55-72.
- Brown E R, 1994. *Neuroendocrinology*. The Press Syndicate of the University of Cambridge. Mellbourne 3166. Australia.
- Carvalho F, Duarte JA, Neupath MJ, Carmo H, Fernandes E, Mastos ML, 2001. *Hydrogen peroxide prodauction in mouse tissues after acute d-amphetamine administration*. Influence of mono amine oxidase inhibition. Arch Toxicol 75(8): 465-469.
- Chi XX, Xu Zc, 2001. *Alteration of single potassium channel ctivity in CA1 pyramidal neurons after transient forebrain ischemia*. Neuroscience 108 (4):535-40

- Critchley HD, Melmed RN, Featherstone E, Mathias CJ, Dolan RJ, 2001. *Brain activity during biofeedback relaxation: a functional neuro imaging investigation*. Brain 124 (Pt 5):1003-12.
- De- Wit R, Makkinye M, Boonstra J, Verkleij AJ, Post JA, 2000. *Hydrogen peroxide reversible inhibit epidermal growth factor (EGF) receptor internalization and coincident ubiquitination of the EGF receptor and Eps 15*. The FASEB Journal Article 10.1096/fj.00-0454fje.
- Dorland, 1985. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. Translation and Adaptation of The Twenty-sixth English Language Edition. Philadelphia. Pa 19105.
- Evan Wh and JM Graham. 1989. *Membrane Structure and Function*. Oxford University. New York. Tokyo.
- Favero TG, Colter D, Hopter PF, Abramson JJ, 1998. *Hypochlorous acid inhibits Ca²⁺-ATPase from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum*. JPhysiol 84(2) 425-430.
- Freund G, Anderson KJ, 1999. *Glutamate Receptors in the Cingulate Cortex, Hippocampus, and cerebellar vermis of alcoholics*. Alcohol Clin Exp Res. 23 (1):1-6.
- Guyton AC and Hall. 1996. *Text Book Of Medical Physiology*. WB. Saunders Denmark, pp. 715-721; 942, 949, 976.
- Halliwel B, Gutteridge JMC, 1999. *Free Radical in Biology and Medicine*, 3rd ed. New York Appl: Oxford University Press inc. pp. 246-257.
- Huber s, Palme R, Arnold W, 2003. *Effects of season, sex, and sample collection on concentration of fecal cortisol metabolites in red deer (Cervus elephus)*. Gen Comp Endocrinol 130 (1):48-54.
- Janero DR, Hreniuk D, 1996. *Suppression of TCA cycle activity in the cardiac muscle cell by hydroperoxide-induced oxidant stress*. Am J Physiol (Cell Physiol 39):C1735-1742.
- Joesoef AA. 2000. *Aktivasi Poros HPA dan Atrofi Hipokampus*. Depart. Neurology University School of Medicine/Dr Soetomo General Hospital Surabaya.
- Kapit Wrobert I M, Esmail M. 1987. *The Physiology Coloring Book*. Harper Collins Publisher. Cambridge, pp.91.
- Kourie JI, 1998. *Interaction oxygen species with ion transport mechanism* Am. J Physiol 275(Cell Physiol 44). C1-C24.
- Liu H, Miller E, Van de Water B, Steven L, 1998. *Endoplasmic Reticulum Stress Protein Block Oxidant-induced Ca²⁺ Increases and Cell Death*. J Biol Chem 273(21): 12858-12862.
- Meagher EA, Barry OP, Burke A, Lucey MR, Lawson JA, Rokach J, et al, 1999, *Alcohol-induced generation of lipid peroxidation product in humans*. J Clin Invest 104 (6): 805-813.
- Overbeck TL, King JS, 1999. Jun 2. *Developmental expression of corticotropin releasing factor in the postnatal murine Cerebellum*. Cell biology, Neurology and anatomy, Division of Neuroscience The Ohio State University, 333 W. 10 th Avenue, Columbus, OH 43210, USA; 145-59.
- Ohshima T, Gilmore EC, Longenecker G, Jacobowitz DM, Brady RO, Herrup K, Kulkarni AB, 1999 Juli 15. *Migration Defect of cdk 5 (-/-) Neuron in the Developing Cerebellum is Cell Autonomous*. Functional genomics unit, gene targeting facility, national institutes of dental and craniofacial research, national institutes of health., Bethesda 208923, USA: 19(14): 6017-26.
- Rauen Z, Polzar B, Stephan H, Mannherz HG, De Groot H, 1999. *Cold induced apoptosis in cultured hepatocytes and liver endothelial cell: mediation by reactive oxygen species*. The FASEB Journal 13:155-168.
- Roy K, De AU, Sengupta C, 2000. *Evaluation of glutathion and ascorbic acid as suppressor drug-induced lipid peroxidation*. Indian J Exp Biol 38(6): 580-586.

- Saichudin, 2005. *Respon Morfologi Sel Purkinje Cerebellum Akibat Variasi Rangsangan Motorik pada Mencit Muda Jantan*. Disertasi Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga Surabaya.
- Saito T, Soya H, 2003. *Delineation of responsive AVP-containing Neurons to running stress in the hypothalamus*. Am J Physiol Regul Integr comp physiol.
- Tsakiris S, Kontopoulos AN. 1993. *Time changes in Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase, Mg⁽⁺⁺⁾-ATPase, and acetylcholinesterase activities in the rat cerebrum and cerebellum caused by stress*. Pharmac Biochem Behav. Feb;44(2):339-42.
- Vaudry D, Pamantng TF, Basille M, Rousselle C, Fournier A, Vaudry H, Beauvillain JC, Gonzales BJ, 2002. *PACAP protects cerebellar granule neurons against oxidatif stress-induced apoptosis*. Eur J Neuro 15 (9)1415.
- Wang D, Zhang H, Zhao S, Wei M Zhang H, 1997. *Prophylactic effect of potassium sulfate and ligustrazin on the hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats*. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 19 (4): 301-4.
- Wako Y, Satoh M, Suzuki K, 2001. *8-Hydroxydeguanosine levels in white blood cell and ex vivo oxidation resistance of plasma in smokers*. J Exp Med 194(2):99-106.
- Webster EI, Torpy DJ, Elenkov IJ, Chrousos GP. 1998. *Corticotropin-releasing hormone and inflammation*. Ann N Y Acad Sci. May 1;840:21-22.