



REGULASI KORTISOL PADA KONDISI STRES DAN *ADDICTION*

✉ **Lisdiana**

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Indonesia

Info Artikel

Sejarah Artikel:
Diterima Oktober 2011
Disetujui Desember 2011
Dipublikasikan Maret
2012

Keywords:

Addiction
Cortisol
Stress

Abstrak

Stres adalah suatu kondisi dimana tuntutan yang harus dipenuhi melebihi kemampuan yang dimilikinya, penyebab stres dinamakan stresor. Stres dapat terjadi akibat ketidakmampuan seseorang dalam merespon suatu stresor, sehingga dapat mengakibatkan gangguan badan atau jiwa. *Addiction* adalah suatu dorongan yang kuat, seperti dipaksakan untuk mengulangi suatu perbuatan tertentu meskipun tahu akan berakibat merugikan. Stress dan *addiction* akibat penyalahgunaan narkotika akan direspon oleh Hipotalamus-Pituitary-Adrenalin (HPA-axis), sehingga menyebabkan kadar hormon kortisol akan meningkat. Desain penelitian adalah *Quasi-Eksperimental* dengan *Randomized Control Pretest-Posttest Design* Dengan subyek penelitian 22 *Addict recovery* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Balai Kasih Sayang Pamardisiwi BNN Jakarta. Variabel yang diukur adalah hormone yang disekresikan oleh HPA-axis, yakni hormone kortisol. Pemeriksaan kadar kortisol dengan menggunakan *Radioimmunoassay* (RIA). Hasil penelitian menunjukkan kadar kortisol pada *Addict recovery* yang menjalani rehabilitasi sebesar 9,2 – 13,97 µg/dl dan 16,5-16,9 µg/dl pada *Addict recovery* yang tidak menjalani rehabilitasi. Hal ini dapat disimpulkan bahwa terjadi perubahan hormone yang disekresikan HPA-axis pada kondisi stress dan *addiction*.

Abstract

Stress is a condition where the demands to be met is beyond the capabilities of a person, and something that causes a stress is called stressor. Stress can occur as a result of the inability of a person in responding a stressor, and the stress can cause physical or mental disorders. *Addiction* is a strong drive, forced to repeat a particular action even it is known that it will harm the body. Stress and *addiction* to drug abuse will be responded by the hypothalamus-pituitary-adrenalin (HPA-axis), causing the levels of the hormone cortisol to rise. The study design was a randomized Quasi-Experimental Control Pretest-posttest design with 22 *addict recovery* study subjects who meet the inclusion and exclusion criteria in the National Narcotics Agency Jakarta. The variabel to be measured was cortisol secreted by the HPA-axis. The examination of the cortisol levels was using a *radioimmunoassay* (RIA). The results showed that the cortisol levels in the *addict recovery* subjects with and without rehabilitation were 9.2 to 13.97 mg / dl and 16.5 to 16.9 mg / dl, respectively. It was concluded that the levels of cortisol, secreted by HPA-axis in conditions of stress and *addiction*, have lowered.

© 2012 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:

FMIPA UNNES Gd D6 Lantai 1 Jln. Raya Sekaran- Gunungpati- Semarang
50229 Telp./Fax. (024) 8508033; E-mail: lisdiana_512@yahoo.com

ISSN 2085-191X

PENDAHULUAN

Tubuh bereaksi terhadap stres dengan mengeluarkan dua jenis zat kimia pembawa pesan, yakni hormon dalam darah dan neurotransmitter di sistem saraf. Stres dapat didefinisikan sebagai kondisi dimana tuntutan yang harus dipenuhi melebihi kemampuan yang ada pada obyek (Cance *et al.* 1994). Stres dapat juga diartikan sebagai suatu kondisi yang menunjukkan perubahan sebagai akibat merespon suatu stresor.

Stres tidak hanya terjadi pada tingkat organisme, melainkan juga terjadi pada tingkat organ dan sel. Stres merupakan bentuk reaksi tubuh yang menentukan kelangsungan kehidupan. Stres dapat menunjukkan keseimbangan baru atau suatu fenomena adaptasi. Apabila sel atau organ dapat mengatasi stresor dengan baik dan masih dalam keadaan keseimbangan dinamakan eustres, sedangkan apabila kehidupan tidak dapat mengatasi dalam proses transaksi, maka sel atau organ akan mengalami distress (Setyawan 2003; Duman *et al.* 2001).

Kemampuan mengelola stressor atau *coping mechanism* sangat dibutuhkan oleh *Addict recovery*. *Addict recovery* adalah individu dengan status pecandu narkoba yang sedang menjalani rehabilitasi. Stresor terberat bagi *Addict recovery* adalah manakala dalam kondisi *withdrawal* atau *sakaw*, yakni suatu kondisi dimana *Addict recovery* merasa sakit yang luar biasa, badan terasa nyeri semua, sehingga menjadikan dorongan untuk mengkonsumsi kembali narkoba. Kondisi *withdrawal* ini diakibatkan oleh reseptor-reseptor di dalam sistem saraf yang berkaitan dengan jenis narkoba yang dikonsumsi mengalami internalisasi dan menagih untuk mendapatkan narkoba. Stressor *withdrawal* dapat menjadikan *Addict recovery* mengalami stress berat.

Dalam keadaan normal, hormon stres dilepaskan dalam jumlah kecil sepanjang hari, tetapi bila menghadapi stres kadar hormon ini meningkat secara dramatis (Stocker 2012). Setiap jenis respon tubuh yang berupa stres, baik stres fisik maupun stres psikis dapat meningkatkan sekresi ACTH

yang pada akhirnya dapat meningkatkan kadar kortisol, Awal pelepasan hormon stres dimulai dengan sekresi *corticotrophin releasing factor* (CRF). Pertama kali CRF dilepaskan dari hipotalamus di otak ke aliran darah, sehingga mencapai kelenjar pituitary yang berlokasi tepat di bawah hipotalamus. Di tempat ini CRF merangsang pelepasan *adenocorticotrophin hormone* (ACTH) oleh pituitary, yang pada gilirannya akan merangsang kelenjar adrenal untuk melepaskan berbagai hormon. Salah satunya adalah kortisol. Kortisol beredar di dalam tubuh dan berperan dalam mekanisme *coping* (*coping mechanism*). Bila stresor yang diterima hipotalamus kuat, maka CRF yang disekresi akan meningkat, sehingga rangsang yang diterima oleh pituitary juga meningkat, dan sekresi kortisol oleh kelenjar adrenal juga meningkat. Apabila kondisi emosional telah stabil, *coping mechanism* menjadi positif, maka sinyal di otak akan menghambat pelepasan CRF dan siklus hormon-stres berulang lagi (Akil & Morano 1995; Bear *et al.* 1996). Dalam kondisi gelisah, cemas dan depresi, sekresi kortisol meningkat. Menurut Zainullah (2005) akibat stress sekresi kortisol dapat meningkat sampai 20 kali. Stres merupakan faktor utama dalam menyebabkan kambuh di semua kecanduan (Stocker 2012).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan *Quasi - Experimental* dengan *Control Pretest-Posttest Design*. Populasi adalah *Addict recovery* di Balai Kasih Sayang (BKS) Pamardi Siwi Badan Narkotika Nasional (BNN) Jl. MT. Haryono No 11 Cawang Jakarta, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

Kriteria inklusi adalah kriteria yang digunakan untuk memasukkan anggota populasi (*addict recovery*) menjadi anggota sampel. Dalam penelitian ini kriteria inklusi yang ditetapkan adalah 1) positif sebagai pengguna opioid melalui pemeriksaan urin 2) berjenis kelamin laki-laki 3) usia antara 15 – 40 tahun 4) pendidikan terendah SLTP atau yang sederajat.

Kriteria eksklusi adalah kriteria yang digunakan untuk mengeluarkan *addict recovery* dari keanggotaan sampel penelitian. Dalam penelitian ditetapkan kriteria eksklusi sebagai berikut 1) diketahui mengkonsumsi narkoba selama menjalani rehabilitasi 2) melanggar tata tertib yang telah ditentukan di BKS Pamardi Siwi BNN Jakarta.

Sampel diambil dari populasi yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan seperti tersebut di atas dan bersedia mengikuti program dalam penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*). Sampel yang diperoleh sebanyak 22 personil. Sampel dikelompokkan menjadi dua kelompok, yakni kelompok perlakuan dan kontrol. Pada kelompok perlakuan, sampel menjalani rehabilitasi (medis dan sosial). Kelompok kontrol adalah *addict recovery* yang berstatus sebagai *Counselor Addict* dan tinggal di BBKS Pamardi Siwi BNN Jakarta. Variabel dalam penelitian adalah program rehabilitasi medis dan sosial sebagai variabel bebas dan perubahan kadar kortisol pada *addict recovery* sebagai variabel tergantung.

Bahan dalam penelitian ini meliputi sampel darah *addict recovery* dan reagen-reagen kimia yang diperlukan dalam pemeriksaan kortisol. Pengukuran kadar kortisol dilakukan dengan menggunakan *Radioimmunoassay* (RIA) dari darah tepi yang dilakukan di Laboratorium Makmal Terpadu Immuno-Endokrinologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Hasil pengukuran kadar kortisol pada

Addict recovery yang menjalani rehabilitasi dibandingkan dengan kadar kortisol pada *Addict recovery* non rehab, yakni *Addict recovery* yang berstatus sebagai *consellor*. Analisis statistik yang digunakan adalah uji *independent t test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Diskripsi hasil pemeriksaan kadar kortisol disajikan dalam Tabel 1 dan Tabel 2 serta diilustrasikan pada Gambar 1.

Menurut Maramis (1999), stres adalah segala masalah atau tuntutan penyesuaian diri dan karena itu sesuatu yang mengganggu keseimbangan, jika tidak dapat mengatasinya dengan baik, maka akan memunculkan gangguan badan ataupun gangguan jiwa. Berbagai reaksi stres meliputi gangguan kognisi, emosi dan perilaku (Akil & Morano 1995; Bear *et al.* 1996). Gangguan ini akan direspon oleh hipotalamus dan melalui Hipotalamus-Pituitary- Adrenalis-Axis akan meningkatkan kadar kortisol. *Addiction* dapat menyebabkan *Addict recovery* mengalami gangguan perilaku dan emosi seperti kondisi stres. Kondisi stres berkaitan erat dengan penyalahgunaan narkoba (Hanson 2002).

Secara sistematis istilah stres dapat dikaji melalui tiga pendekatan, yakni pendekatan *engineering*, psikologis dan medikofisiologis. Pendekatan *engineering* stres diartikan sebagai keadaan dari suatu lingkungan yang dapat menyebabkan individu yang hidup di lingkungan tersebut sakit. Jadi stres identik dengan stimulus

Tabel 1. Deskripsi kadar kortisol pada kelompok yang menjalani rehabilitasi

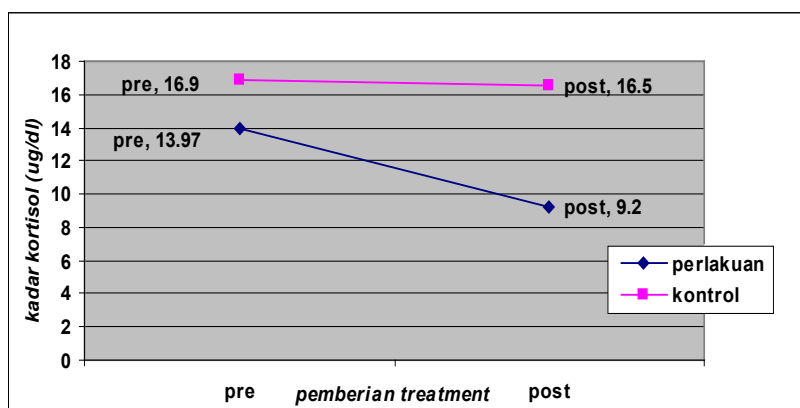
No	Deskripsi Kadar Kortisol	Skor <i>Pre treat</i>	Skor <i>Post treat</i>
1	Rerata ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	13,97	9,2
2	Standar deviasi ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	5,22	3,1
3	Minimum ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	6,80	4,5
4	Maksimum ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	30,10	15,7
5	Range ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	23,3	11,2
6	Jumlah sampel	22	22

Rerata kadar kortisol *addict recovery* pada kelompok yang menjalani rehabilitasi pada *pre treat* maupun *post treat* dalam range normal (nilai normal kadar kortisol pagi hari : 5 – 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$, Lab Makmal FKUI).

Tabel 2. Deskripsi kadar kortisol pada kelompok non rehabilitasi

No	Deskripsi Kadar Kortisol	Pre test	Post test
1	Rerata ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	16,9	16,5
2	Standar deviasi ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	6,2	6,6
3	Minimum ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	9,4	7,5
4	Maksimum ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	29,2	29,5
5	Range ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	19,8	22
6	Jumlah sampel	7	7

Rerata kadar kortisol *addict recovery* pada kelompok kontrol pada *pre test* maupun *post test* dalam range normal (nilai normal kadar kortisol pagi hari : 5 – 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$, Lab MakmalFKUI).

**Gambar 1.** Rerata kadar kortisol pada *Addict recovery* pada kelompok rehabilitasi dan non rehabilitasi

yang mampu menimbulkan perubahan. Pendekatan psikologis menyebutkan bahwa stres adalah hasil interaksi dan transaksi antara individu dengan lingkungannya, jadi berkaitan dengan kondisi psikologis yang melibatkan kognisi dan emosi. Berdasarkan pendekatan medikofisiologis stres adalah respon biologis terhadap stresor, stresor dapat berupa psikologis maupun fisik. Jadi kualitas stres ditentukan oleh kemampuan mengelola stresor atau *coping* (Putra 2000).

Kondisi distress pada penyalahguna narkotika diawali dengan adanya toleransi (*tolerance*), ketagihan (*addiction*), dan ketergantungan (*dependence*). Toleransi adalah menurunnya efek obat karena penggunaan yang berulang dengan dosis tetap, atau diperlukan penambahan dosis untuk memperoleh efek yang sama. Sedangkan ketagihan adalah keadaan keracunan

yang pe-riodik yang merugikan individu sendiri dan masyarakat yang disebabkan oleh penggunaan suatu obat yang berulang dengan ciri; keinginan yang luar biasa untuk terus menggunakan obat dan usaha terus untuk mendapatkannya, kecenderungan untuk menaikkan dosis, terdapat gejala ketergantungan fisik dan psikis. Ketagihan juga didefinisikan sebagai penggunaan narkotika yang kompulsif, penggunaan zat karena dorongan yang sangat kuat, seperti dipaksakan meskipun tahu akan berakibat merugikan (Fisher & Harrison 1997). Sedangkan ketergantungan adalah gejala dorongan untuk menggunakan narkotika secara terus menerus, memerlukan jumlah yang makin lama makin bertambah dan menimbulkan gejala putus zat (*withdrawal*) jika pemakainnya dikurangi atau dihentikan (BNN 2003). Ketergantungan terjadi seba-

gai akibat dari perubahan yang bersifat penyesuaian, yang berkembang di dalam tubuh karena paparan zat yang terus menerus. Ketergantungan juga diartikan sebagai suatu sindrom dengan manifestasi pola perilaku yang memerlukan penggunaan zat, di mana perilaku itu paling menonjol dibanding perilaku lain pada seseorang, dan perilaku itu paling diutamakan. Jadi secara ringkas ketergantungan dapat disebut sebagai perilaku penggunaan obat secara *kompulsif* (Kosten & George 2002; William *et al.* 2002).

Ketergantungan fisik merupakan suatu fenomena alami, seseorang akan mengalami ketergantungan fisik apabila menggunakan suatu zat atau obat dalam dosis yang cukup besar dan berjangka lama. Hal ini karena sel tubuh yang terpapar obat akan beradaptasi sehingga terjadi suatu keseimbangan biologik baru. Penghentian penggunaan secara tiba-tiba akan memberikan kekacauan terhadap mekanisme yang sudah ada, sehingga timbul reaksi hebat yang pada umumnya memberikan efek yang berlawanan dengan efek obat tersebut, sedangkan pada ketergantungan psikologis yakni apabila pemakai zat dihentikan akan menimbulkan gangguan pada perilaku seperti cemas, gelisah, dan emosi yang sangat labil (PPIKB/CME 2002). Pada tahun 2003 data menunjukkan dari 4,649 penderita gangguan mental dan perilaku 56,3% diakibatkan oleh penggunaan narkoba (Dep Kes RI 2004).

Mengonsumsi obat adiktif, seperti narkoba secara berulang akan menimbulkan perubahan sensitifitas pada system saraf, sama seperti stres berulang, sehingga diduga antara zat adiktif dan stres memiliki patofisiologi dan berhubungan dengan sistem saraf yang sama (Kauer 2003; William *et al.* 2002). Selama respon stres sistem saraf simpatik dibangkitkan, dan menyebabkan hipotalamus mensekresi *corticotrophin releasing factor* (CRF) lebih banyak. Menurut Koffler & Bartlett (2012) CRF telah dikaitkan dengan stres akibat penguatan narkoba. CRF akan menstimuli pituitary untuk mensekresikan *adenocorticotropin hormone* (ACTH), ACTH akan mengaktifkan korteks adrenal untuk mensekresi glukokortikoid terutama kortisol,

sehingga jumlah kortisol meningkat. Pada keadaan stres akut terjadi peningkatan katekolamin dan kortisol, Semakin tinggi tingkat keparahan stres semakin tinggi kadar kedua hormon tersebut (Cance *et al.* 1994; Gerra *et al.* 2002). Peningkatan kadar kortisol pada stress psikis dianggap sebagai akibat dari naiknya aktivitas system limbic, khususnya dalam region amigdala dan hipokampus (NIDA 2002)

Addict recovery adalah individu dengan defek pada ego, sehingga tidak mampu mengenal perasaan "sakit" (rasa malu, bersalah, marah, cemas). Ego yang lemah berkaitan dengan emosi yang labil, reaktivitas berlebihan, hipersensitivitas, kurangnya kepercayaan diri dan sikap yang pesimistis. Dengan demikian mengonsumsi narkoba merupakan suatu usaha untuk mengobati diri sendiri, menghidupkan kembali kekuatannya, sehingga menjadikan adanya perubahan perilaku. Penggunaan narkoba kemudian digambarkan sebagai keputusan dalam upaya mengkompensasi defisit-defisit dalam fungsi ego, harga diri yang rendah, dan masalah dalam hubungan interpersonal. Menurut Freud maupun Horney, untuk menghadapi harapan yang tidak terpenuhi, seseorang akan melakukan berbagai mekanisme pembelaan. Ini merupakan reaksi normal manusia (Muljohardjono 2005).

Ketergantungan adalah suatu penyakit akibat penggunaan narkoba yang mengganggu fungsi otak, sehingga terganggu fungsi perilaku seseorang. Perilaku adalah serangkaian aksi yang berurutan dengan tujuan adaptasi terhadap suatu situasi atau situasi yang dihadapi (Aswin 1990). Pada *addict recovery* terjadi perubahan perilaku yang dinamakan perilaku adiksi atau *addiction behaviour*. *Addiction behaviour* ditandai dengan adanya *drug seeking behaviour*, secara kompulsif mencari *drug*, menggunakannya dan *relapse* serta berakibat *addict* berlabel manipulatif. Selain itu pada *addict* juga sering dijumpai perilaku antisosial. Perilaku antisosial adalah perilaku yang berulang-ulang menimbulkan konflik, sering melanggar norma sosial, bersikap impulsif, egosentris, tidak bertanggungjawab terhadap

apa yang telah dilakukan, sulit mengubah diri melalui pengalaman maupun hukuman, toleransi terhadap kekecewaan rendah dan cenderung menyalahkan orang lain atau menyusun alasan untuk merasionalisasikan perilakunya agar diterima oleh orang lain dan atau masyarakat (Maramis 1999). Perilaku antisosial sering dijumpai pada penyalahguna narkoba dengan tahapan ketergantungan. Untuk mengatasi kondisi ini para penyalahguna narkoba menjalani rehabilitasi, yang dimulai dari rehabilitasi medis dan kemudian dilanjutkan dengan rehabilitasi sosial. Penelitian ini mencoba mengukur kadar kortisol sebagai salah satu indikator stres pada penyalahguna narkoba yang sedang menjalani rehabilitasi atau dinamakan *Addict recovery*.

Hasil penelitian diketahui bahwa kadar kortisol pada *Addict recovery* menunjukkan rerata kadar yang masih dalam *range* normal dengan urutan kadar kortisol tertinggi pada pengukuran pertama pada kelompok *Addict recovery* yang tidak menjalani rehabilitasi. Kadar kortisol terendah dijumpai pada pengukuran kedua atau setelah menjalani rehabilitasi. Hal ini dapat dijelaskan sebagai berikut, bahwa tubuh akan bereaksi terhadap stres dengan mengeluarkan dua jenis zat kimia yakni hormon dalam darah dan neurotransmitter di otak. Hal ini sesuai dengan pernyataan Stocker (2012), bahwa stres merupakan faktor utama dalam menyebabkan kambuh di semua kecanduan. Stres dapat berupa banyak bentuk. Pada kondisi *addict*, dimana seseorang dalam kondisi emosi negatif, gelisah, cemas. Kondisi ini akan menyebabkan sekresi CRF oleh hipotalamus meningkat, peningkatan kadar CRF akan memicu peningkatan kadar ACTH oleh pituitary, pada akhirnya akan mengaktifkan korteks adrenal sehingga sekresi glukokortikoid terutama kortisol meningkat (Cance *et al.* 1994; Dunn 1995; Bear *et al.* 1996). CRF telah ditunjukkan untuk mendorong perubahan perilaku yang berkaitan dengan berbagai adaptasi terhadap stres. Disregulasi dari sistem CRF pada titik tertentu dapat menyebabkan berbagai gangguan kejiwaan, termasuk gangguan kejiwaan akibat penggunaan narkoba

(Haass & Bartlett 2012).

Pemberian treatment berupa rehabilitasi akan direspon oleh nuklei lateral dan nuklei ventromedial di hipotalamus sebagai *positive reinforcing*, menjadikan *Addict recovery* tenang dan menimbulkan respon emosional yang positive dan coping menjadi efektif atau terjadi *positive coping mechanism*. Keadaan tenang dengan emosi positif akan direspon oleh neurosekretori di hipotalamus yang menyebabkan sekresi CRF menurun. Penurunan kadar CRF akan memicu penurunan sekresi ACTH oleh kelenjar pituitary, dan akhirnya menjadikan sekresi kortisol oleh kelenjar adrenal menurun.

Hampir setiap jenis respon tubuh yang berupa stres, baik stres fisik maupun stres psikis dalam waktu yang relatif cepat dapat meningkatkan sekresi kortisol. Peningkatan sekresi kortisol ini seringkali dapat mencapai sampai 20 kali. Stres psikis akibat paparan narkoba dapat menyebabkan peningkatan kadar ACTH dengan kecepatan yang sama dengan stres fisik. Peningkatan kadar ACTH ini disebabkan peningkatan aktivitas sistem limbik, khususnya amigdala dan hipokampus yang keduanya menyalurkan sinyal ke bagian posterior hipotalamus (Guyton 2000; Bear *et al.* 1996). Ditemukan perubahan kadar kortisol di dalam tubuh individu yang mengalami perubahan neuropsikiatrik (Stern & Prange 1995). Pada *Addict recovery* didapatkan kadar kortisol berkorelasi dengan agresivitas dan kepribadian antisosial (Fieshben *et al.* 1992).

Kemampuan mengelola stressor atau *coping mechanism* setiap orang tergantung dari temperamen individu dan persepsi serta kognisi terhadap adanya stressor yang diterima (Singh 1999). *Coping mechanism* terbentuk melalui proses belajar dan mengingat. Belajar dalam kaitan ini adalah kemampuan menyesuaikan diri pada pengaruh faktor internal dan eksternal. Manusia memiliki *coping mechanism* disebabkan otak mempunyai plastisitas yang luar biasa. Apabila *coping mechanism* dari individu dapat berlangsung efektif walaupun ada peningkatan stressor, maka kerentanan tubuh yang dapat menjadikan terjadinya sakit dapat ditiadakan (Notossoedirdjo 1998). Glaser (1999) melaporkan bahwa siswa yang lebih banyak mengalami stress mengalami

kelambatan pembentukan antibody dalam merespon pathogen. Dalam hal ini sangat berkaitan dengan glukokortikoid yang sudah diketahui secara luas memiliki sifat immunosupresif. Namun glukokortikoid juga merupakan kebutuhan esensial untuk respon imun normal.

Peranan ACTH pada sekresi kortisol terjadi melalui interaksi komponen-komponen yang terdapat dalam *hypothalamic-pituitary axis* (HPA-axis). ACTH yang disekresi oleh hipofisis anterior akan terikat dengan reseptornya pada membran sel korteks adrenal, untuk ini dibutuhkan ion kalsium ekstrasel. Selanjutnya ikatan tersebut akan mengaktifkan enzim adenilsiklase, cAMP dan protein kinase-A, sehingga terjadi perubahan kolesterol esterase menjadi kolesterol bebas (Guyton 2000; Cance *et al.* 1994; Fox 1996). Kortisol disintesis dari kolesterol. Kolesterol mengalami esterifikasi oleh kolesterol esterase dan disimpan dalam lipid droplet. Pembentukan kolesterol bebas pada lipid droplet dilakukan oleh kolesterol esterase hidrolase. Perangsangan oleh ACTH akan mengakibatkan aktifasi kolesterol esterase. ACTH mengaktifkan sel korteks adrenal untuk memproduksi kortikosteroid (Duman *et al.* 2001; Guyton 2000).

Reseptor kortisol tergolong ke dalam reseptor intraseluler, karena kortisol terikat dengan reseptor dalam sitoplasma. Ikatan tersebut akan bergerak ke dalam inti sel dan berinteraksi dengan kromatin. Interaksi kortisol dengan reseptornya akan menginduksi proses transkripsi, yakni dengan jalan berinteraksi dengan bagian DNA yang disebut *glucocorticoid response element* (GREs). Berbagai protein yang dihasilkan akan mempengaruhi respon kortisol terhadap berbagai jaringan. Respon tersebut dapat bersifat stimulasi atau inhibisi, tergantung dari hormon mana jaringan tersebut bekerja. Walaupun reseptor kortisol sama di semua jaringan, namun terdapat variasi sintesis akibat ekspresi gen spesifik pada berbagai jaringan. Glukokortikoid meningkatkan dan menurunkan transkripsi gen untuk mempengaruhi sintesis mRNA dari protein tertentu yang memperantarai banyak efek fisiologis (Guyton 2000).

Kortisol beredar dalam plasma dalam bentuk fraksi bebas dan terikat dengan molekul protein transkortin atau globulin pengikat kortikosteroid. Fraksi bebas merupakan sekitar 8% kortisol plasma total dan merupakan fraksi kortisol yang secara biologis paling aktif. Pada sejumlah kondisi atau aktivitas opiat endogen, terjadi insensitivitas rasa nyeri serta peningkatan rasa nikmat, positif atau euforia. Pada pengguna narkotika jenis *3,4-metylenedioxy-methamphetamine (ecstasy)* dijumpai kadar ACTH dan kortisol yang lebih tinggi dibanding pada kelompok kontrol (Cance *et al.* 1994; Gerra *et al.* 2002).

Menurut Selye dalam Cance (1994) terdapat tiga tahapan reaksi fisiologis tubuh terhadap stres. yang dikenal dengan istilah *General Adaptation Syndrome* (GAS). Pertama tahap peringatan (*the alarm stage*), pada tahap ini sistem saraf dibangkitkan dan pertahanan tubuh dimobilisasi. Kedua, tahap perlawanan atau adaptasi (*the stage of resistance or adaptation*), yakni saat mobilisasi menentukan untuk "*flight or fight*", pada tahap ini tubuh sudah mampu mengatasi dosis transaksi stresor. Ketiga, tahap kelelahan (*the stage of exhaustion*), saat stres berkelanjutan, menyebabkan rusaknya mekanisme adaptasi dan homeostasis.

Respon fisiologik non spesifik yang diidentifikasi Selye terdiri atas interaksi cabang simpatetik sistem saraf otonom dan dua kelenjar, pituitary dan adrenal. Fase peringatan pada GAS dimulai bila stresor memicu hipotalamus dan sistem saraf simpatetik. Fase perlawanan atau adaptasi dimulai dengan bekerjanya hormon adrenal (kortisol), norepineprin dan epineprin. Fase kelelahan terjadi jika stres berlanjut atau adaptasi tidak berhasil (Cance *et al.* 1994).

CRF, juga dikenal sebagai hormon corticotropin releasing (CRH), telah ditunjukkan untuk mendorong perubahan perilaku yang berkaitan dengan berbagai adaptasi terhadap stres. Disregulasi dari sistem CRF pada titik apapun dapat menyebabkan berbagai gangguan kejiwaan seperti depresi, gangguan obsesif kompulsif, dan stress (Haass & Bartlett 2012).

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan pada kondisi stress dan *addict* HPA-axis terstimuli sehingga sekresi CRF oleh hipotalamus meningkat yang diikuti oleh peningkatan ACTH oleh Pituitary dan peningkatan sekresi kortisol oleh kelenjar adrenal. Kondisi tenang yang diakibatkan treatment rehabilitasi pada *Addict recovery* dapat menyebabkan penurunan kadar kortisol.

DAFTAR PUSTAKA

- Akil HA & Morano MI. 1995. Stress in Bloom FE and Kupfer DJ. *Psychopharmacology*. New York: Raven Press. 773-779.
- Aswin S. 1990. *Aspek Psikobiologik Systema Limbicum*, Sub Lab Neurobiologi, Lab Anatomi Embriologi dan Antropologi FK UGM. Yogyakarta: 1-5.
- BNN (Badan Narkotika Nasional). 2003. Jakarta: *Pedoman Terapi Pasien Ketergantungan Narkotika dan Zat Adiktif Lainnya*. 4 22- 29.
- Bear MF, Barry WC, Michael AP. 1996. *Neuroscience: Exploring The Brain*. Baltimore : Williams & Wilkins. 403-412.
- Cance Mc, Kathryn L, and Jane S. 1994. Stress and Disease in "*Pathophysiology*". USA: Mosby 304- 307.
- Duman RS, Malberg J and Nakagawa S. 2001. Regulation of Adult Neurogenesis by Psychotropic Drugs and Stresses. *J Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 299:401-107.
- Dunn AJ. 1995. *Interctions between The Nervous Syatem ant The Immune System*. New York: Psychopharmacology. Raven Press. 721-723.
- Fishbein DH, Dax E, Lozavsky DB, Jaffe H. 1992. Neuroendokrin Responses to a Glucose Challenge in Substance Users with High and Low Levels of Agression, Impulsivity, and Antisocial Personality. *Neurobiology*. 25(2):106-114.
- Fisher GL and Harrison TC. 1997. *Substance Abuse: Information for school counsellors, social workers, therapists and counselors*. USA: Allyn & Bacon. 13 – 34.
- Fox SI. 1996. *Human Physiology*. Toronto: Mc Graw-Hill. 284 - 307.
- Gerra G, Zaimovic A, Ampollini R, Giusti F, Designore R, Raggi MA, Laviola G, Macchia T, Brambilla F. 2002. *Experimentally Induced Aggressive Behavior in Subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (Ecstasy) Use History: Psychobiological Correlates*. Centro Studi Farmacotoxicodependenze, Ser T, AUSL, Parma Italy.
- Glaser JKK. 1999. Stress. Personel Relationships, and Immune Function: Health Implication. *Brain, Behavior, and Immunity* 13: 61-72
- Guyton AC. 2000. *Texbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia : W.B. sanders Co.. 9225-1015.
- Haass-Koffler. C.L. and Bartlett S E, 2012. Stress and Addiction: contribution of the corticotrophin releasing factor (CRF) system in neuroplasticity. *Front Mol Neurosci*. 5:91.
- Hanson GR. 2002. *Stress and Substance Abuse*. NIDA Community Drug Alert Bulletin. 1-4
- Kauer JA. 2003. Addictive Drugs and Stress Trigger a Common Chance at VTA Synapses. *j. Neuron* 37 (4): 577-82.
- Kosten TR and George TP. 2002. Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment in *Science & Practice Perspectives*. *NIDA* 1(1): 13-20.
- Maramis WF. 1999. HPA Axis Activation and Hippocampal Atrophy in *Folia Medica Indonesiana* 35(1): 20-22.
- Muljohardjono H. 2005. *Konsep Psikologis dan Usaha Perubahannya*. Surabaya: Lab/SMF Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNAIR. 25-26.
- NIDA. 2002. The Neurobiological of Drug Addiction. *NIDA Publications- Slide Teaching Packets*. Page 1-3.
- Notosoedirdjo M. 1998. *Coping dan Psikopatologi*. Surabaya: FK Unair.
- PPIKB/CME. 2002. *Konsensus FKUI tentang Opiat, Masalah Medis dan Penatalaksanaanya*. Jakarta: FKUI. 10 – 33.
- Putra ST. 2000. *Pengaruh Stres terhadap*

- Sistem Kekebalan Tubuh Manusia dalam Sudut Pandang Psikoneuroimunologi*. Semarang: Simposium Regional Stres dan Kualitas Hidup. 1-6.
- Setyawan S. 2003. *Mekanisme Coping*. Surabaya: Lab Ilmu Faal Fakultas Kedokteran UNAIR. 1-4.
- Signh. 1999. Differential Hypothalamic-Pituitary-Adrenal- Axis Reactivity to Psychological and Physical Stress. *Clin Endo & Metab* 84(6): 1944-1949.
- Stocker S. 2012. *Studies Link Stress and Drug Addiction*. *NIDA Research Finding* 14:1-4.
- William A, Carlezon Jr and Nestler J. 2002. Elevated of GluR1 in the Midbrain: a Trigger for Sensitization to Drugs of Abuse?. *Trends in Neuroscience* 25(12): 610-615.
- Zaenullah A. 2005. Efek Puasa Ramadhan terhadap Perubahan Imunitas Pelaksana Puasa Ramadhan. Studi Berbasis Paradigma Psikoneuroimunologi. *Disertasi*. Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.