

Degenerasi Kognitif pada Stress Kronik

Eka Febri Zulissetiana¹, Puji Rizki Suryani²

¹Departemen Rehabilitasi Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

²Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, FK Universitas Sriwijaya

Abstrak

Alzheimer dan Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif yang paling sering dijumpai di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama penurunan fungsi kognitif pada usia lanjut. Insidensi Alzheimer dan Parkinson semakin meningkat setiap tahunnya sehingga menjadi salah satu masalah serius di sistem pelayanan kesehatan. Penurunan fungsi kognitif ini akan berdampak pada tingginya risiko disabilitas fisik, penurunan kualitas hidup dan kematian. Perawatan jangka panjang dan seringnya hospitalisasi pada penderita ini menyebabkan tingginya biaya dan beban ekonomi pada keluarga maupun negara. Hingga saat ini penyebab pasti dari penurunan fungsi kognitif belum diketahui tetapi diduga diperantarai oleh interaksi yang kompleks antara faktor usia, genetik dan lingkungan seperti stres. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui efek stres kronik pada penurunan fungsi kognitif. Beberapa hasil penelitian memperlihatkan paparan stress kronik akan menyebabkan peningkatan kadar kortisol jangka panjang yang akan menimbulkan efek yang merugikan di berbagai regio otak khususnya hipokampus yang memegang peranan penting dalam proses belajar dan penyimpanan memori. Peningkatan kadar kortisol akan memperantarai proses apoptosis neuron dan menurunkan ekspresi berbagai neurotrofin. Kortisol juga dapat menyebabkan perubahan dalam homeostasis kalsium, transmisi glutamat, meningkatkan proses *long term depression* (LTD) dan gangguan pada proses induksi *Long Term Potentiation* (LTP) sehingga akan menurunkan eksitabilitas hipokampus. Dengan demikian, Stress diyakini sebagai penyebab berbagai gangguan neuropsikiatri dan mempengaruhi perkembangan dan onset timbulnya penyakit neurodegeneratif. [JK Unila. 2016; 1(2): 418-423]

Kata kunci: hipokampus, kognitif, kortisol, neurodegeneratif, stres

Cognitive Degeneration in Chronic Stress

Abstract

Alzheimer's and Parkinson's is the most common neurodegenerative disease and the leading cause of cognitive degeneration in the elderly. The incidence of Alzheimer's and Parkinson disease is increasing globally and become one of the serious problems in the health care system. The decline in cognitive function is likely to impact on the high risk of physical disability, reduced quality of life and death. Long-term care and hospitalization in patients often led to high costs and economic burden on the family and the state. Until now, the exact cause of the decline in cognitive function is unknown but is thought to be mediated by a complex interaction between many factors such as age, genetic and environmental stress. This literature review aimed to determine the effects of chronic stress on cognitive decline. Some research shows chronic stress exposure will lead to increased levels of cortisol will cause long-term adverse effects in the various regions of the brain, especially the hippocampus which plays an important role in learning and memory storage. Increased levels of cortisol mediates neuronal apoptosis and decreased the expression of various neurotrophin. Cortisol also can lead to changes in calcium homeostasis, glutamate transmission, improve the process of long-term depression (LTD) and interference on the induction of Long Term potentiation (LTP) thereby decreasing hippocampal excitability. Thus, stress is believed to cause a variety of neuropsychiatric disorders and affect the development and onset of neurodegenerative disease. [JK Unila. 2016; 1(2): 418-423]

Keywords: cognitive, cortisol, hippocampus, neurodegenerative

Korespondensi: dr. Eka Febri Zulissetiana, alamat : Departemen Rehabilitasi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, hp 081367656106, e-mail: dr.eka_1902@yahoo.com

Pendahuluan

Penyakit Alzheimer dan Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif yang paling sering dijumpai di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama demensia pada usia lanjut¹. Prevalensi demensia semakin meningkat setiap tahunnya seiring dengan semakin meningkatnya populasi orang tua dan tingginya angka harapan hidup di seluruh dunia². Di Asia Pasifik, jumlah penderita penyakit Alzheimer mencapai hampir 23 juta orang pada tahun 2015 dan diperkirakan mengalami peningkatan menjadi 71 juta orang

pada tahun 2050³. Demensia dapat secara signifikan memperpendek angka harapan hidup dan merupakan penyebab utama disabilitas. Demensia dapat secara signifikan memperpendek angka harapan hidup dan merupakan penyebab utama disabilitas fisik, hospitalisasi dan penurunan kualitas hidup pada usia lanjut. Perawatan jangka panjang pada penderita demensia ini menyebabkan tingginya biaya dan beban ekonomi pada keluarga maupun negara. Pada tahun 2005 di seluruh dunia, jumlah biaya yang harus dikeluarkan akibat penyakit Alzheimer mencapai lebih dari US\$ 315 juta dan

diperkirakan akan semakin meningkat seiring dengan pertambahan prevalensi penyakit ini.⁴

Hingga saat ini penyebab pasti dari demensia ini belum diketahui tetapi diduga diperantarai oleh interaksi yang kompleks antara faktor usia, genetik dan lingkungan seperti stres.^{5,6} Paparan stres jangka panjang pada manusia berhubungan dengan penurunan volume hipokampus dan regio orbito-frontal otak serta meningkatnya apoptosis neuron yang akan berdampak pada penurunan fungsi kognitif dan emosi.⁶ Stres diyakini sebagai penyebab berbagai gangguan neuropsikiatri dan mempengaruhi perkembangan dan onset timbulnya penyakit neurodegeneratif.⁷

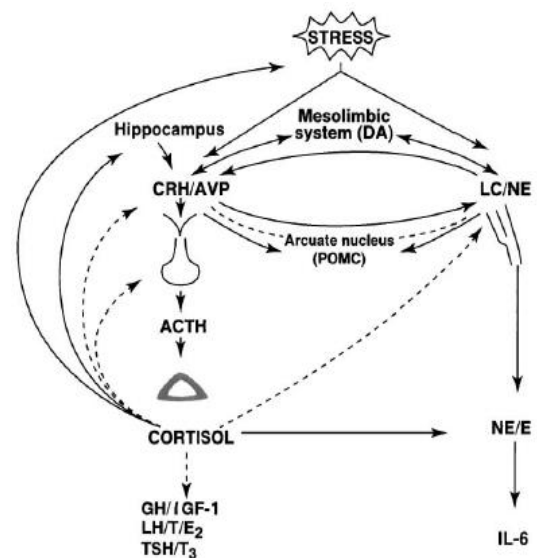
Stres

Stres merupakan reaksi tubuh terhadap berbagai situasi mengancam yang dapat menyebabkan perubahan baik secara fisik maupun fisiologis yang akan mengganggu homeostasis.^{8,9} Otak merupakan organ utama yang menginterpretasi, merespon sekaligus merupakan target dari hormon stres karena otak menentukan stimulus mana yang mengancam dan otak juga berperan dalam mengatur fungsi fisiologis dan tingkah laku sebagai respon terhadap stresor.^{10,11}

Sebagai pusat kontrol dari sistem stres, sel-sel parvoseluler dan nucleus paraventricular hipotalamus menghasilkan *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dan hormon *arginine-vasopressin* (AVP), sedangkan Neuron noradrenergik dari locus coeruleus (LC) batang otak melepaskan norepinefrin (NE).¹² Respon terhadap stres terutama ditandai dengan adanya aktivasi dari sistem simpato-adreno-medullary yang menghasilkan epinefrin dan norepinefrin dan sistem hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) yang menghasilkan hormon kortikosteroid.¹³ Sebagai permulaan dihasilkan katekolamin yang kemudian diikuti dengan peningkatan kadar hormon kortikosteroid. Katekolamin disekresi dan kemudian menyebabkan aktivasi *second messenger* di neuron pascasinaps dalam waktu beberapa detik, sedangkan hormon kortikosteroid disekresi dalam waktu beberapa menit dan menimbulkan efek hingga berjam-jam hingga kemudian terlibat dalam proses transkripsi gen.^{13,14}

Aktivasi dari sistem stres ini akan menyebabkan perubahan pada sistem fisiologis tubuh yang memperantarai kemampuan organisme untuk mempertahankan

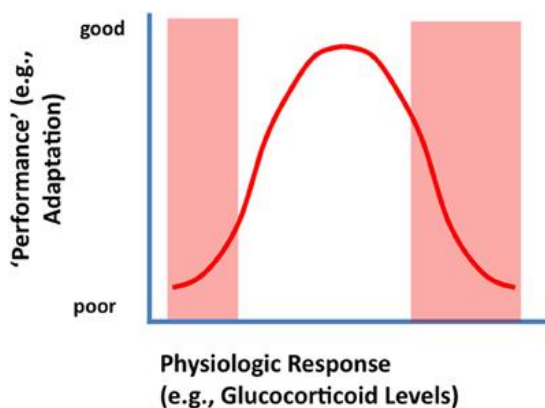
homeostasis dan meningkatkan kesempatan untuk bertahan hidup.¹²



Gambar 1. Skema sistem yang terlibat pada stres

Kortisol

Kortisol merupakan efektor dari sistem HPA dan berperan dalam kontrol homeostasis tubuh dan respon organisme terhadap stres. Kortisol dapat dengan mudah masuk ke jaringan otak karena sifatnya yang lipofilik dan kemudian akan terikat dengan 2 reseptor glukokortikoid yaitu *mineralocorticoid receptor* (MR) atau reseptor tipe 1 dan *glucocorticoid receptor* (GR) atau reseptor tipe 2.^{13,14,15} MR ditemukan terbatas pada regio sistem limbik seperti hipokampus, nuklei amigdala dan motor nuklei batang otak, sedangkan GR tersebar luas dan dapat ditemukan baik pada neuron maupun sel glia.¹⁶ MR memiliki afinitas yang tinggi, 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan GR, sehingga berperan pada kadar kortisol basal, sedangkan apabila terjadi peningkatan kadar kortisol maka peran MR akan digantikan oleh GR. Ikatan antara kortisol dengan GR akan menimbulkan efek yang berbeda bahkan berlawanan dengan efek kortisol pada kondisi basal.^{14,17} Dengan adanya perbedaan jenis reseptor, maka secara umum efek kortisol pada hipokampus dapat digambarkan dengan bentuk kurva U terbalik (*Inverted U-shaped dose dependency*). Kadar kortisol pada *stressor* ringan diperlukan sebagai mekanisme untuk mempertahankan homeostasis, sedangkan kadar kortisol yang sangat rendah maupun sangat tinggi akan berdampak buruk pada jaringan otak.^{15,18}



Gambar 2. Bentuk kurva yang menggambarkan aksi kortisol¹⁹

Kortisol juga penting dalam mengatur aktivitas basal dari sistem HPA dan untuk terminasi respon stres. Umpan balik negatif kortisol terhadap sekresi ACTH ini bertujuan dalam membatasi durasi masa kerja kortisol terhadap jaringan sehingga meminimalkan efek katabolisme, anti reproduktif dan immunosupresif akibat pengaktifan kortisol.¹² Pada stres kronik terjadi peningkatan kadar kortisol dalam jangka waktu yang lama yang disebabkan karena hiperaktivitas sistem HPA dan terganggunya fungsi *glucocorticoid receptor* (GR) yang berperan dalam mekanisme umpan balik negatif sistem HPA.^{12,20}

Peningkatan kadar kortisol dalam jangka panjang akibat paparan stres berulang dapat menimbulkan efek yang merugikan otak¹⁸. Efek stres kronik ini bersifat progresif, dimulai dengan efek yang sementara (reversibel) hingga efek yang bersifat permanen seperti kerusakan neuron.¹⁴ Pengaruh stres kronik dapat dilihat di berbagai regio di otak, khususnya hipokampus yang memegang peranan penting dalam proses belajar dan penyimpanan memori. Hipokampus merupakan suatu regio di otak yang paling kaya akan reseptor kortikosteroid dan memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap kortikosteroid^{1,17,18}. Oleh karena itu, stres diyakini berhubungan dengan penurunan kemampuan kognitif dan munculnya penyakit-penyakit neuropsikiatrik.^{14,21}

Stres Kronik dan Fungsi Kognitif

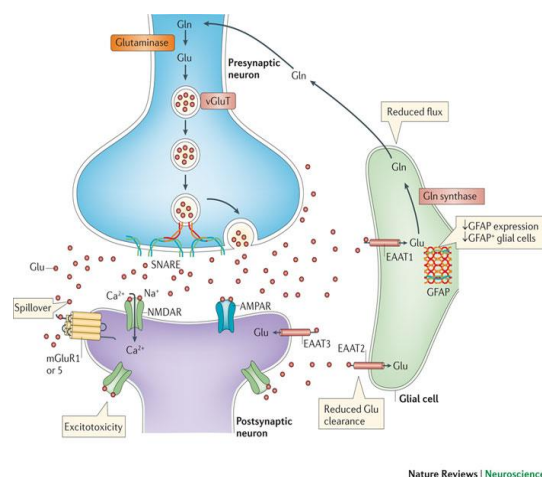
Peningkatan kortisol akibat stres kronik dapat menurunkan *uptake* dan utilisasi glukosa oleh sel saraf dan sel glia^{18,22}. Kortisol memicu translokasi *glucose transporter3* (GLUT-3) masuk kembali ke dalam sel, sekaligus menurunkan ekspresi mRNA GLUT-3.¹⁴ Hal ini menyebabkan penurunan kadar ATP selama kondisi stres dan diyakini juga akan berdampak

dengan terganggunya efikasi *long term potentiation* (LTP) yang merupakan mekanisme dasar pembangunan memori dan proses belajar. Inhibisi GLUT-3 oleh kortisol ini juga menyebabkan kerentanan terhadap energi sehingga hipokampus kesulitan dalam melakukan berbagai fungsi vital seperti *reuptake* glutamat, efluks Ca^{2+} dan memperbaiki kerusakan oksidatif yang terjadi.¹⁴

Kortisol diketahui mempengaruhi elektrofisiologi dan menurunkan eksitabilitas neuron di hipokampus yang disebabkan adanya peningkatan ion Ca^{2+} di sitoplasma.¹⁴ Kortisol dapat meningkatkan konduktansi pompa ion Ca^{2+} sehingga akan terjadi influks Ca^{2+} diikuti dengan ekstrusi Ca^{2+} dalam jumlah besar ke dalam sitoplasma. Kondisi ini juga diperparah dengan adanya supresi pompa Ca^{2+} -ATPase akibat aktivasi reseptor GR oleh kortisol.¹⁵ Peningkatan ion Ca^{2+} ini akan meningkatkan *after-hyperpolarization* yang akan memperpanjang periode refraktori neuron di hipokampus.¹⁸

Stres kronik dapat meningkatkan kadar glutamat di ekstraseluler jaringan otak.²³ Kortisol melalui aktivasi GR dapat meningkatkan jumlah vesikel sinaptik glutamat di permukaan membran sinaps sehingga makin banyak jumlah glutamat yang siap dilepaskan. Di level presinaptik, kortisol memicu peningkatan jumlah kompleks SNARE yang merupakan kompleks protein yang memperlancar pelepasan neurotransmitter termasuk glutamat oleh neuron presinaps. Sebagai tambahan, stres kronik juga mempengaruhi fungsi sel glia. Stres kronik diyakini dapat menurunkan jumlah sel glia, ditandai dengan menurunnya ekspresi *glial fibrillary acid protein* (GFAP), dengan cara menghambat proliferasi progenitor sel glia. Stres kronik juga dapat menghambat mekanisme "pembersihan" glutamat dari celah sinaps oleh *excitatory amino acid transporters* (EAATs) sel glia.²² Eksotoksitas glutamat akan berdampak pada gangguan regulasi ion Ca^{2+} .²⁴ Glutamat dapat menginduksi peningkatan konsentrasi ion Ca^{2+} di sitoplasma dengan cara mengaktifkan reseptor AMPA, NMDA dan *voltage-dependent Ca^{2+} channels* (VDCC). Selain itu, aktivasi reseptor glutamat pada *GTP-binding protein* dapat menstimulasi pelepasan *inositol triphosphate* (IP_3) yang akan mengaktifkan pintu Ca^{2+} pada retikulum endoplasma.²⁵

Stres kronik juga mempengaruhi transmisi glutamat yang ditandai dengan berkurangnya jumlah reseptor AMPA dan NMDA di neuron pascasinaps.²¹ Stres kronik akan meningkatkan proses *long term depression* (LTD) yang memiliki efek yang berlawanan dengan LTP yang akan mengganggu proses belajar, memori dan plastisitas sinaps.^{17,18}



Gambar 3. Stres kronik mempengaruhi metabolisme glutamat.²¹

Adanya perubahan pada plastisitas sinaps ini akan menyebabkan perubahan struktur pada sinaps glutamatergik seperti atrofi, retraksi dendrit bahkan kerusakan duri dendrit.²¹

Paparan stres kronik menunjukkan efek kortisol terhadap stres oksidatif baik secara langsung maupun tidak langsung. Kortisol jangka panjang memperantarai proses gliogenesis dan peningkatan metabolisme yang menyebabkan akumulasi stres oksidatif di mitokondria. Sel glia mempunyai peran penting dalam modulasi status redoks sel neuron melalui potensiasi aktivitas reseptor NMDA oleh L-lactate astrocytes.²⁶ Stres menurunkan stabilitas membran sel dan aktivitas pompa natrium- Na^+/K^+ ATP ase, serta meningkatkan kadar dan metabolisme monoamin di otak.²⁷ Stres kronik menyebabkan pelepasan sejumlah besar *excitatory amino acid* seperti glutamat dan aspartat.²⁸ Toksisitas glutamat, peningkatan ion Ca^{2+} dan disfungsi mitokondria, mendasari mekanisme apoptosis sel saraf.^{14,29} Ca^{2+} overload memicu kerusakan sitoskeletal, produksi ROS dan meningkatkan oksidasi lipid, protein dan DNA. Hal tersebut merusak *ubiquitin-proteasome system* (UPS), mengaktifkan sinyal apoptosis melalui p53 dan MAPK, serta menginduksi protein proapoptosis, seperti *Bcl-2-associated X protein* (Bax), *p53-upregulated modulator of*

apoptosis (PUMA) dan sitokrom C. Selain itu, mitokondria juga menghasilkan *apoptosis-inducing factor* (AIF) yang menginduksi apoptosis melalui caspase-9/caspase-3.²⁹

Stres kronik menyebabkan pelepasan sitokin terutama *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) melalui aktivasi TNF- α convertase (TACE) di sel endotel dan sel epitel pleksus khoroidalis dan ventrikel. TNF- α diketahui merupakan regulator utama dalam berlangsungnya perubahan oksidatif selama stres. Kortisol juga menyebabkan aktivasi NF κ B yang merupakan faktor transkripsi gen yang menginduksi *nitric oxide synthase* (iNOS, NOS-2) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2). NOS memperantarai sitotoksitas di banyak sel tubuh, terutama karena akumulasi produksi ROS seperti *peroxynitrite* akibat paparan NOS yang lama. COX-2 merupakan komponen terpenting dalam respon inflamasi dan produk akhir dari reaksi ini bertanggung jawab atas proses sitotoksitas pada sel yang mengalami inflamasi. COX-2 menyebabkan kerusakan sel melalui biosintesis prostaglandin yang juga akan menghasilkan ROS. Selain itu prostaglandin sendiri juga bertanggung jawab akan kerusakan sel dengan cara menginduksi pelepasan glutamat dari astrocytes.²⁸

Stres kronik juga menurunkan aktivitas antioksidan enzimatis, seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) dan glutathione S-transferase (GST), dimana hal tersebut memicu produksi anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$) dan hidrogen peroksida (H_2O_2).^{14,30,31} Glutathione memiliki peranan penting dalam mendetoksifikasi ROS di otak terutama H_2O_2 yang merupakan molekul yang paling toksik di otak. Penurunan konsentrasi antioksidan akan menyebabkan modifikasi protein-protein penting di otak melalui peningkatan oksidasi, denaturasi dan presipitasi protein.³⁰ Sebagai tambahan, terjadi juga peroksidasi lipid yang menyebabkan eksotoksitas sel neuron melalui beberapa mekanisme seperti kerusakan membran sel, berkurangnya jumlah ATP, penurunan aktivitas Na^+/K^+ ATP ase dan kerusakan dalam transport glutamat.^{30,32}

Stres kronik dapat menurunkan ekspresi faktor pertumbuhan seperti neurotrophin, khususnya *brain derived neurotrophic factor* (BDNF).⁷ Ekspresi mRNA dan protein BDNF di hippocampus tikus menurun secara signifikan pada menit ke-60, ke-120 dan ke-720 pascastres kronik ringan berulang.³³ Kortisol

menurunkan aktivitas *activator protein-1* (AP-1) dan CREB yang diperlukan dalam transkripsi gen BDNF. Kortisol mengganggu stabilitas sekaligus memicu degradasi mRNA BDNF.³⁴ Stres immobilisasi kronik juga terbukti menurunkan aktivitas Akt dan mTOR yang merupakan komponen penting dalam jalur PI3K/Akt yang diaktifasi oleh BDNF. Menurunnya aktivitas mTOR diduga merupakan faktor penting dalam penurunan protein-protein sinaps seperti SYP, PSD 95, neurexin dan neuroligin.³⁵ Hasil akhir dari penurunannya fungsi BDNF menyebabkan peran BDNF dalam menjaga dan mempertahankan morfologi dendrit dan duri dendrit menjadi terganggu. Stres kronik terbukti menyebabkan perubahan struktural di beberapa regio otak seperti retraksi dendrit, berkurangnya kompleksitas dendrit dan berkurangnya densitas total duri dendrit terutama duri dendrit bentuk *thin* dan *mushroom*.³⁶

Ringkasan

Penyakit Alzheimer dan Parkinson merupakan penyebab utama demensia pada usia lanjut yang insidensinya semakin meningkat setiap tahunnya. Salah satu penyebab dari penyakit neurodegeneratif ini adalah stres. Stres merupakan reaksi tubuh terhadap berbagai situasi mengancam yang dapat menyebabkan perubahan baik secara fisik maupun fisiologis yang akan mengganggu homeostasis. Stres kronik akan menyebabkan peningkatan kortisol jangka panjang yang dapat menimbulkan efek yang merugikan otak.

Simpulan

Peningkatan kadar kortisol akibat stres kronik dapat memperantarai kerusakan neuron di hipokampus sehingga akan menyebabkan berbagai gangguan neuropsikiatri dan mempengaruhi perkembangan dan onset timbulnya penyakit neurodegeneratif.

Daftar Pustaka

1. Tiwari SC, & Soni RM. Alzheimer's Disease Pathology and Oxidative Stress: Possible Therapeutic Options .J Alzheimers Dis Parkinsonism. 2014. 4(5):162-72.
2. Lista I & Sorentino G. Biological Mechanism of Physical Activity in Preventing Cognitive Declining. Cell Mol Neurobiol. 2010; 30(4): 493-503.
3. Alzheimer's Disease International [internet]. 2014. World Alzheimer Report 2014 : Dementia and Risk Reduction. [Online].[disitasi pada 25 Maret 2016]. Tersedia dari [:https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf](https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf)
4. Qiu C, Kivipelto M & Straus E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants and strategies toward intervention. Dialogues Clin Neurosci. 2009. 11(2): 111–28.
5. Madeo J & Elsayad C. The Role of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis Parkinsonism. 2013. 3(2):116-21.
6. Nieoullon A. Neurodegenerative diseases and neuroprotection: current views and prospects .J Appl Biomed. 2011;9: 173–83.
7. Bath KG, Schilit A, Lee FS. Stress Effect on BDNF Expression :Effect of Age, Sex, and Form of Stress. Neuroscience. 2013; 239:149-56.
8. McEwen BS. The Neurobiology of Stress: from Serendipity to Clinical Relevance. Brain Res. 2000; 886(1-2):172-89.
9. Sahin E & Gumuslu S. Immobilization stress in rat tissues: Alterations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system. Comparative Biochemistry and Physiology. 2007; 144: 342-7.
10. McEwen BS. Central Effects of Stress Hormones in Health and Disease: Understanding the Protective and Damaging Effects of Stress and Stress Mediators. Eur. J. Pharmacol. 2008; 583(2-3):174-85.
11. McEwen B & Gianaros P. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1186: 190-222.
12. Tsigos C & Chrousos GP. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Neuroendocrine Factors and Stress. J. Psychosom. Res. 2002; 53(4):865-71.
13. Espinosa-Oliva AM, Pablos RM, Villaran RF, Arguelles S, Venero J & Cano J. Stress is critical for LPS-induced activation of microglia and damage in the rat hippocampus. Neurobiology of Aging. 2011. 32 : 85–102.
14. McEwen B & Sapolsky RM. Stress and Cognitive Function. Current Opinion. 1995;5:205-16.
15. Joels M. Corticosteroid Action in Hippocampus. J. Neuroendocrinol. 2001; 13 : 657-69.
16. De Quarvain D, Roozendaal B & McGaugh, J. Stress and glucocorticoids impair

- retrieval of long-term spatial memory. *Nature Neuroscience*. 1998; 394: 780-90.
17. Kim JJ & Diamond DM. The Stressed Hippocampus, Synaptic Plasticity and Lost Memories. *Nature Review Neuroscience*. 2002; 3:453-62.
18. Sapolsky RM. Glucocorticoids, Stress, and Their Adverse Neurological Effects: Relevance to Aging. *Exp. Geront.* 1999. 34(6):721-32.
19. Hill EE, Zack E, Battaglini M, Viru M, Viru A & Hackney AC. Exercise and circulating cortisol levels : The Intensity threshold effect. *J.Endocrinol.Invest.* 2008; 31: 587-91
20. Zhu LJ, Liu MY, Li H, Liu X, Chen C, Han Z., *et al.* The Different Roles of Glucocorticoids in the Hippocampus and Hypothalamus in Chronic Stress-Induced HPA Axis Hyperactivity. *PLoS ONE*. 2014; 9(5): 1-10.
21. Popoli M, Yan Z, McEwen, B. & Sanacora, G. The Stressed Synapse: the Impact of Stress and Glucocorticoids on Glutamate Transmission. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 13(1):22-37.
22. Pérez-Nievas BG, García-Bueno B, Caso JR, Menchén L & Leza JC. Corticosterone as a Marker of Susceptibility to Oxidative/ Nitrosative Cerebral Damage after Stress Exposure in Rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32(6): 703-11.
23. Musazzi L, Treccani G & Popoli M. Functional and Structural Remodeling of Glutamate Synapses in Prefrontal and Frontal Cortex Induced by Behavioral Stress. *Front Psychiatry*. 2015; 6: 60.
24. Castilho RF, Ward M & Nicholls D. Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and Acute Glutamate Excitotoxicity in Cultured Cerebellar Granule Cells. *J. Neurochem*. 1999; 72 :1394–401.
25. Mattson MP. Calcium and Neurodegeneration. *Aging Cell*. 2007; 6: 337-50.
26. Spiers JG, Chen HJC, Sernia C & Lavidis NA. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Front. Neurosci.* 2015; 8:456
27. Cui H, Kong Y & Zhang H. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. *J. Sig. Transd.* 2012; 646: 354.
28. Munhoz CD, Garcia-Bueno B, Madrigal JLM, Lepsch LB & Leza JC. Stress-Induced Neuroinflammation: Mechanism and New Pharmacological Target. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(12):1037-46.
29. Numakawa T, Matsumoto T, Numakawa Y, Richards M, Yamawaki S & Kunugi H. Protective Action of Neurotrophic Factors and Estrogen Against Oxidative Stress-Mediated Neurodegeneration. *J. Toxicol.* 2011: 405: 194.
30. Sahin E & Gumuslu S. Alterations in brain antioxidant status, protein oxidation and lipid peroxidation in response to different stress models . *Behavioural Brain Research*. 2004; 155: 241-8.
31. Zafir A & Bahu N. Induction of Oxidative Stress by Restraint Stress and Corticosterone treatment in Rats. *Indian J Biochem Biophys.* 2009; 46: 53-8.
32. Madrigal JLM, Olivenza R, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Rodrigo J. *et al.* Glutathione Depletion, Lipid Peroxidation and Mitochondrial Dysfunction Are Induced by Chronic Stress in Rat Brain. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 24: 420-9
33. Shi SS, Shao Sh, Yuan BP, Pan F, & Li ZL. Acute Stress and Chronic Stress Change Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Tyrosine Kinase-Coupled Receptor (TrkB) Expression in Both Young and Aged Rat Hippocampus. *Yonsei Med. J.* 2010; 51(5):661-71.
34. Suri D & Vaidya V. Glucocorticoid Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor: Relevance to Hippocampal Structural and Functional Plasticity. *Neuroscience*. 2013; 239:196-213.
35. Fang ZH, Lee CH, Seo MK, Cho H, Lee JG, Lee BJ. *et al.* Effect of treadmill exercise on the BDNF-mediated pathway in the hippocampus of stressed rats. *Neuroscience Research*. 2013; 76: 187-94.
36. Magarinos AM, Li CJ, Toth JG, Bath KG, Jing D, Lee FS. *et al.* Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor Haploinsufficiency on Stress-Induced Remodeling of Hippocampal Neurons. *Hippocampus*. 2011; 21(3) : 253-64.