

41. Stress, Neuroimmune and Neuroendocrine

by Margarita M. Maramis

Submission date: 04-Apr-2023 11:00PM (UTC+0800)

Submission ID: 2055690665

File name: 41._Stress,_Neuroimmune_and_Neuroendocrineonse.pdf (12.69M)

Word count: 3028

Character count: 19169

STRESS, NEUROIMMUNE AND NEUROENDOCRINE RESPONSE

Margarita M. Maramis

Consultant psychiatrist in Biological Psychiatry and Neuroscience
Division, lecturer at Psychiatric Department, Dr. Soetomo General
Teaching Hospital – Universitas Airlangga, Surabaya.

Abstract

Stress has profound effects on the structure and function of the brain at the cellular and subcellular levels. The response of the brain to stressors is a complex process involving multiple interacting systems such as neurotransmitter, neuroendocrine, neuroimmune, autonomic nervous system, apoptotic cascade, intracellular process, etc.

The major areas of the brain most affected by stress are the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala, probably because these areas contain abundant glucocorticoid receptors. Additionally, neurons in these regions are known to be highly plastic, both functionally and structurally, in response to repetitive activation. Neurons in the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala are highly sensitive to stressful stimuli, resulting in significant changes in their structure and function even at the molecular level.

Long has been known that stress response of neuroendocrine system is through HPA axis (Hypothalamus-Pituitary Axis). This will lead to release cortisol and its feedback system. In the neuroimmune system, there is also activation of cytokine which in turn influence neurotransmitter system, neuroendocrine system and autonomic nervous system as well.

Therefore recovery of stress-induced changes in neural architecture after stress is not a "reversal" but a form of neuroplastic adaptation. Intervention such as psychopharmacology and psychotherapy is given to stimulate this neuroplastic adaptation.

Keywords: stress, response, neuroimmune, neuroendocrine, integrated.

Pendahuluan

Dalam mengarungi kehidupan, pada kondisi yang dirasakan akan mengancam diri dan kehidupannya, manusia akan menggunakan mekanisme pertahanan. Mekanisme pertahanan yang paling primitive adalah *fight* atau *flight* atau *freeze*.

Stres didefinisikan sebagai kondisi internal dapat disebabkan oleh kebutuhan fisik pada kondisi penyakit, latihan, temperatur yang ekstrem atau oleh kondisi lingkungan dan sosial, yang dievaluasi akan merugikan, tidak dapat dikontrol atau melebihi kemampuan untuk *coping*. Kejadian fisik, lingkungan dan social yang menyebabkan kondisi stres disebut stresor. Stres terjadi bila seseorang mempersepsi bahwa mereka tidak dapat mengatasi kebutuhan yang ada dan terhadap ancaman terhadap kesejahteraannya (Lazarus, RS, 1966).

Cox (1975) mendefinisikan stres sebagai melibatkan rangsangan luar, respon fisiologis terhadap rangsangan ini dan proses psikologis yang memediasi antara rangsangan dan respon. Proses psikologis melibatkan perbedaan antara individu dan persepsinya terhadap kebutuhan lindungan dan kemampuan diri untuk mengatasinya.

Menurut kamus medis, stres adalah faktor fisik, mental dan emosional yang menyebabkan tubuh atau mental tegang. Stres dapat berasal dari eksternal (dari lingkungan, situasi psikologis atau sosial) atau dari internal (sakit atau prosedur medis).

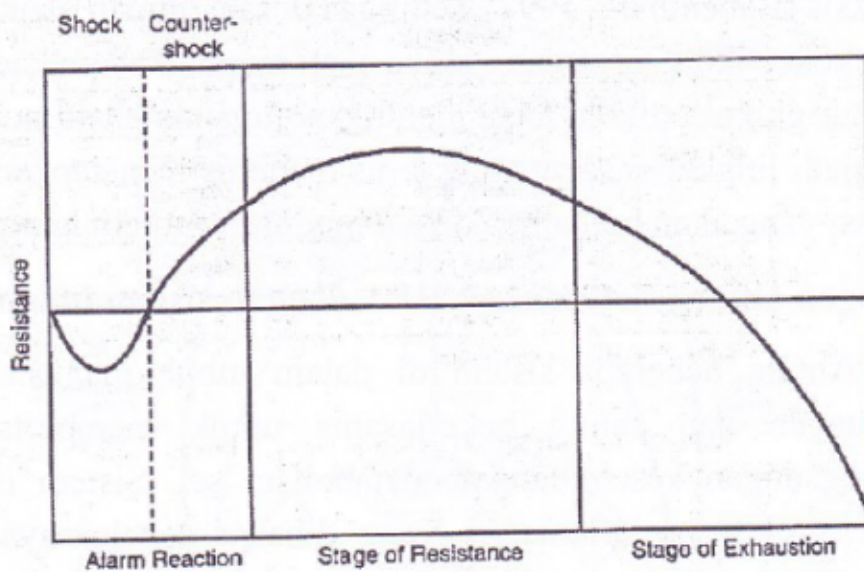
Rangsangan dari luar maupun dalam pada manusia, akan mengaktivasi sumbu hypothalamus-pituitari (HPA axis). Manusia cenderung pada perpanjangan periode dari peningkatan aktivitas sistem yang sama, yang membantu pertahanan secara akut. Perpanjangan peningkatan ini dapat disebabkan karena kecemasan; paparan yang konstan pada lingkungan yang buruk; konflik interpersonal dan untuk perubahan gaya hidup dan perilaku yang berhubungan dengan kesehatan akibat stresor kronik. Selye menekankan pada sistem adrenokortikal ini sebagai respon yang

penting akibat rangsangan yang bersifat stres. Kondisi peningkatan aktivitas sumbu HPA ini selalu terjadi pada pengamatan kejadian baru atau perubahan keseimbangan dari sistem.

Otak adalah organ kunci dari respons stress ini, karena otak dapat mengenali apa yang mengancam dan karenanya menjadi stres. Di samping itu pula, otak mengontrol respons perilaku dan fisiologis terhadap pengalaman yang potensial dapat menyebabkan stres.

Respon fisiologi tubuh terhadap stresor

Respon fisiologi tubuh terhadap stresor dapat digambarkan sebagai model **General Adaptation Syndrome (GAS)** dari Hans Selye (1907-1982). Tahap pertama adalah reaksi alarm, tubuh beraksi awal terhadap rangsangan/stresor. Tahap ini terdiri dari tahap *shock* dan tahap *counter shock*, dimana awalnya terjadi penurunan pada saat *shock*, dan setelahnya terjadi peningkatan pada saat *counter shock*. Bila stresor terus menerus ada, maka tubuh memasuki reaksi tahap *resistance* atau adaptasi. Selama tahap ini, tubuh menunjukkan resistensi terhadap stresor tertentu yang memapari. Triad dari respon anatomi menghilang atau menurun dan terjadi adaptasi terhadap rangsangan atau stresor. Bila dilanjutkan terus stresornya, maka masuk pada tahap *exhaustion*. Pada tahap ini, hewan mengalami kembali gejala saat reaksi alarm dan kehilangan daya adaptasi yang terjadi pada tahap sebelumnya. Bila tahap kelelahan dilanjutkan dalam waktu yang lama, maka hewan akan mati (Taylor *et al.*, 2012). (Lihat gambar 1).



Gambar 1. Skema dari perubahan dalam resistensi selama 3 tahap *General Adaptation Syndrome* (GAS) menurut Hans Selye (1946). Resistensi terhadap stresor menurun pada tahap *shock* dari reaksi *alarm* dan meningkat selama tahap *countershock*, akan mencapai maksimum selama tahap *resistance*. Selanjutnya pada tahap *exhaustion*, menurun di bawah normal dan akhirnya hewan mati (Taylor *et al.*, 2012).

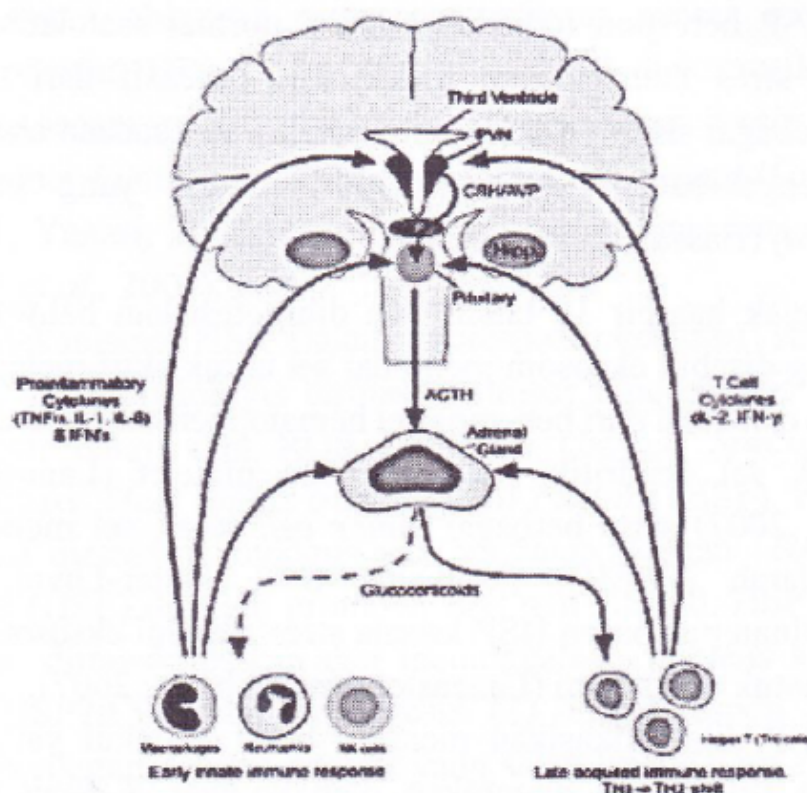
Pada keadaan stres kronik misalnya, pada gangguan depresi, terjadi hiperaktivitas aksis hipotalamik-pituitari-adrenal (HPA). Keadaan ini menyebabkan berkurangnya umpan balik negatif dari glukokortikoid yang mereduksi sinyal dari aksis HPA dan berakibat peningkatan sekresi kortikotropin-releasing hormone (CRH) dari nucleus paraventrikular (PVN) di hipotalamus dan saraf ekstra hipotalamus. Pelepasan CRH melibatkan $TNF-\alpha$, IL-1 dan IL-6 untuk menstimulasi hormon ACTH dari pituitary anterior (Gadek-Michalska *et al.*, 2013). Glukokortikoid secara fisiologis memberi umpan balik pada sel imun untuk mensupresi sintesis dan pelepasan sitokin yang berlebihan. Umpan balik negatif ini terjadi pada tingkat yang berbeda dan area yang berbeda, termasuk hipokampus (Guidotti *et al.*, 2013).

Pada keadaan stres kronik juga terjadi inhibisi dari sistem umpan balik sitosolik kadar reseptor glukokortikoid (GR) di PFC dan hipokampus. Sehingga pada keadaan terhambatnya sistem umpan balik ini, sintesis sitokin IL-6 menjadi berlebihan (Silverman *et al.*, 2005; Arnsten, 2009). Lebih lanjut, IL-6 dapat menstimulasi

HPA aksis (Raber *et al.*, 1997), sehingga di saat umpan balik negatif dari glukokortikoid terganggu, maka akan meningkatkan kadar IL-6 dan kadar glukokortikoid akan meningkat juga akibat stimulasinya. Ini menjadi lingkaran setan yang terus menerus menetapkan proses inflamasi yang akan berdampak pada modulasi protein lainnya.

Hubungan antara sistem aksis HPA dengan sistem imunitas

Antara beberapa sistem di dalam tubuh manusia saling berhubungan dan saling bekerjasama untuk mempertahankan keberlangsungan keseimbangan metabolisme sel. Sistem imunitas melalui sitokin proinflamatori yang dibawa sebelumnya (*early innate*) (TNF- α , IL-1 dan IL-6) dan interferon, dan yang didapat kemudian (*late acquired*) sitokin sel T (IL-2, INF- γ) menstimulasi pelepasan glukokortikoid melalui aksi pada 3 tingkat dari aksis HPA. Pada gilirannya, glukokortikoid memberi umpan balik negatif pada sistem imun untuk menghambat sintesis dan pelepasan sitokin proinflamasi (garis merah putus-putus). Glukokortikoid memegang peranan penting untuk respons imun di bawahnya dengan merubah tipe imun respons, imun seluler (Th1/inflamatori) menjadi humoral (Th2/anti-inflamatori). Dengan demikian, glukokortikoid memproteksi organisme dari kerusakan akibat overaktif respons inflamasi sistem imun (Silverman *et al.*, 2005). (Lihat gambar 2).



Gambar 2. Komunikasi bidireksional antara sistem imun dan aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA axis) di otak manusia. ACTH=adrenocorticotrophic hormone; AVP=arginine vasopressin; CRH=cortico-trophin-releasing factor; hipp=hippocampus; IFN=interferon; IL=interleukin; ME=median eminence; PVN=paraventricular nucleus of the hypothalamus; TNF=tumor necrosis factor (Silverman *et al.*, 2005).

Efek stres pada protein stress Heat Shock Protein 70 (Hsp70)

Heat Shock Protein (HSPs) juga disebut protein stres, yang terekspresi oleh stresor ekstrinsik dan intrinsik (Taylor *et al.*, 2007). HSP70 meliputi suatu kelompok besar dari protein yang mencegah kerusakan ditemukan di tumbuhan, bakteri, jamur dan sel mamalia. HSP dapat terinduksi oleh stresor ekstrinsik dari lingkungan misalnya peningkatan temperatur, infeksi virus, iskemia, anoksia, stres oksidatif (Basson, 2006), juga oleh stresor intrinsik bila perubahan lingkungan fisiologis terjadi, inflamasi, stres metabolik dan penyakit (Pedersen *et al.*, 2005; Taylor *et al.*, 2007; Haak dan Kregel, 2008) serta stresor psikologis (Williams dan Hunter-Lavin, 2007).

HSP merespon terhadap kondisi normal saat latihan fisik. Keadaan stres mencetuskan mekanisme defensif dari sel yang beraksi sebagai sistem darurat untuk melawan keadaan atau stresor yang mengakibatkan akumulasi dari protein yang salah-lipat (*misfolded*) (Basson, 2006).

Sejak hampir 10 tahun lalu dihipotesiskan bahwa vesikel kecil yang disebut eksosom membuat sel untuk aktif melepas HSP. Eksosom disekresi dari beberapa sel hematopoetik misalnya limfosit T dan B, sel dendritik, makrofag dan platelet (Lancaster dan Febbraio, 2007) serta berbagai *tumor cell lines*, sel mononuklear perifer darah (PBMC) (Williams dan Hunter-Lavin, 2007). Kemungkinan pelepasan HSP karena stres melalui eksosom adalah spesifik untuk tipe sel ini (Lancaster dan Febbraio, 2007).

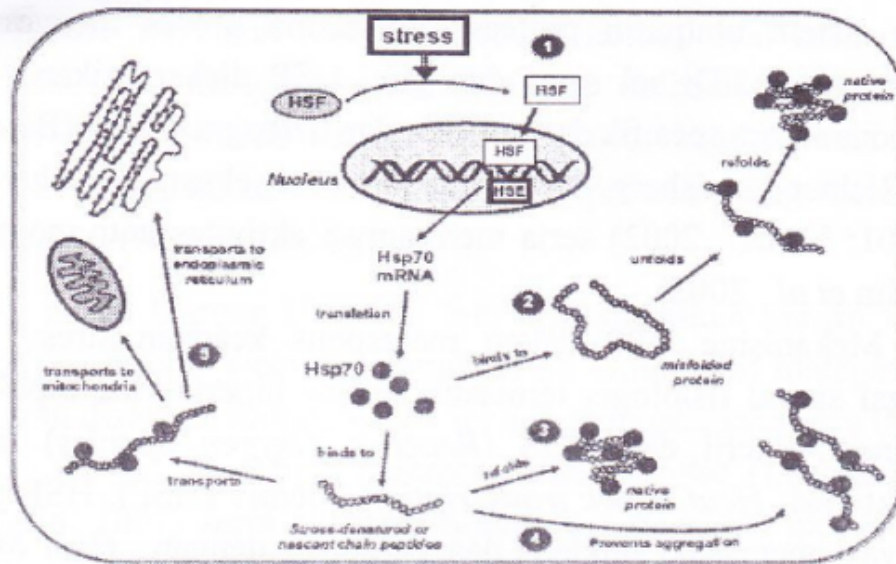
HSP diklasifikasikan menurut berat molekul yaitu dalam kilodalton (kDa) dan ditentukan oleh *sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis* (SDS-PAGE). Dan dibagi menjadi 5 keluarga: HSP100, HSP90, HSP70, HSP60 dan small HSP (sHSP) termasuk α B-crystallin dengan berat molekul 12-43kDa (Basson, 2006; Richter-Landsberg, 2007). Produksi dari HSP adalah utama sebagai respon terhadap reaksi panas dan respons stres lain. Pada sel yang tidak stres, protein ini mempunyai fungsi penting dalam berbagai aspek metabolisme protein (Basson, 2006).

HSP mempunyai banyak peran dan terlibat dalam banyak proses fisiologis misalnya mengontrol siklus sel, proliferasi sel, perkembangan sel, pengorganisasian dari *cytoarchitecture* sel, meregulasi kematian dan pelestarian sel, juga dalam proses penuaan dan pelestarian, mengarahkan sel langsung pada proses apoptosis atau nekrosis. Partisipasi HSP dalam proses sintesis protein, pelipatan protein, transport dan translokasi dengan berperan sebagai molekular *chaperon* yang utama di dalam sel (Basson, 2006; De Los Rios *et al.*, 2006; Richter-Landsberg, 2007; Haak dan Kregel, 2008).

Sebagai akibat dari keadaan stres, HSP berakumulasi dan menolong protein yang salah lipat dan yang teragregasi sehingga lebih toleransi terhadap keadaan stres berikutnya. HSP bekerjasama

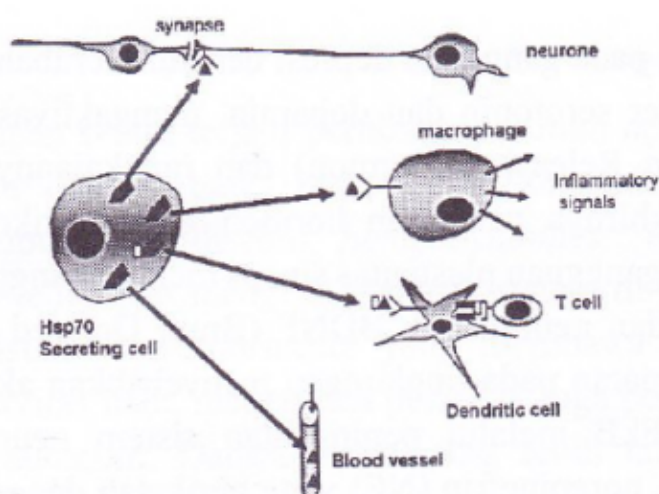
dengan sistem ubiquitin proteasome selama proses mengontrol kualitas protein. Di sel saraf dan glia, HSP diekspresikan dan merespons secara spesifik dari sel terhadap berbagai stresor (Basson, 2006; Richter-Landsberg, 2007), memproteksi sel saraf (Guzhova *et al.*, 2001; Yenari, 2002) serta mempunyai aktivitas anti-apoptotik (Franklin *et al.*, 2005).

Mekanisme HSP dalam merespons keadaan stres: (1) Berbagai sinyal fisiologis termasuk stresor hipertermia, hipoksia, kekurangan energi dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dapat mengaktivasi *Heat Shock transcription Factors* (HSF). HSF yang teraktivasi memasuki nukleus dan berikatan dengan *Heat Shock Elements* (HSE) di regio promoter dari gen HSP70. HSP70mRNA kemudian ditranskripsikan dan meninggalkan nukleus ke sitosol, dimana HSP70 yang baru disintesis. (2) Akibat respon dari stres, HSP70 berikatan dengan protein yang salah lipat dalam sitoplasma dan membantu untuk unfolding dan melipat kembali ke bentuk asli. HSP70 dapat juga berikatan dengan peptida yang terdenaturasi karena stres atau rantai peptida yang baru terbentuk menghasilkan (3) Pelipatan kembali dari protein ke bentuk asli atau (4) Mencegah agregasi dari protein ini. (5) HSP70 dapat juga berikatan dengan peptida yang terdenaturasi karena stres atau rantai peptida yang baru terbentuk dan kompleks ini ditransportasi ke berbagai organel sel termasuk mitokondria dan retikulum endoplasmik (Haak dan Gregel, 2008). Lihat gambar di bawah ini:



Gambar 3. Skema dari respon sel terhadap stres klasik termasuk aktivasi dari HSP72kDa (HSP70) dan beberapa peran intrasel (Asea et al., 2000; Asea et al., 2002).

Overekspresi dari HSP70 di neuron dan glia menyebabkan proteksi neuron, juga terlibat dalam regulasi kematian dan pelestarian sel, berhubungan dengan gangguan neurodegeneratif dan inflamasi sistem saraf. (Basson, 2006; Richter-Landsberg, 2007). Sehingga HSP70 sangat penting menjaga protein tetap intak dengan cara mencegah agregasi protein, secara aktif membuat *unfolding*, melarutkan agregat, menarik protein translokasi melintas membran dan meremodel protein *native* kompleks (Goloubinoff *et al.*, 2007) dan bersama molekul *chaperon* lain menstabilkan protein denaturasi, melipat kembali protein terdenaturasi yang masih reversibel dan memfasilitasi degradasi protein terdenaturasi yang ireversibel (Tomanek *et al.*, 2003; Brown, 2007).



Gambar 4. HSP70 yang dilepas dari dalam sel dapat berinteraksi dengan sel target yang luas. (Calderwood SK, 2007).

HSP70 dilepas dari sel dan berinteraksi dengan banyak target sel. HSP70 dapat dilepas dengan cara mekanisme sekresi aktif atau dari sel yang mengalami nekrosis. Hasil HSP70 ekstrasel (segitiga merah) berinteraksi dengan sel neuron, monosit atau makrofag atau memasuki sirkulasi. HSP70 dapat dilepas bersamaan dengan *antigenic peptide* (segi empat biru) dan HSP70 peptida kompleks diambil oleh *antigen presenting cells* (APS) seperti sel dendritik. Peptida seperti itu bisa ditransfer ke molekul *Major histocompatibility class I* (segi empat biru tua) melalui proses yang disebut *cross-presentation*. Protein MHC-1-peptida-kompleks ini dapat dikenal oleh CD8+ T lymphocytes, menyebabkan aktivasi sel T. Properti yang sama dapat digunakan untuk HSP yang lain (Calderwood SK, 2007). (Lihat gambar 4).

Hubungan antara stres, depresi dan berbagai sistem pada manusia

Pada kondisi depresi terjadi stres kronik dengan perubahan metabolisme tubuh sebagai berikut: a). Aktivasi dari NF-kB melalui reseptor Toll-like (TLR) selama stimulasi imun. Ini mengakibatkan respons inflamasi. b). Pelepasan sitokin proinflamasi TNF- α , IL-1 dan IL-6. c). Sitokin ini pada gilirannya memasuki otak melalui daerah leaky di blood brain barrier, molekul transport aktif dan afferent nerves fibres (misalnya sensory vagus) yang meneruskan informasi melalui nucleus tractus solitaries (NTS). d). Sejak memasuki otak, sitokin berpartisipasi dalam jalur yang diketahui

Kesimpulan

Dalam kehidupan selalu terjadi perubahan, namun agar kehidupan dapat berjalan dengan baik, maka perlu keseimbangan dalam metabolisme tubuh yang disebut '*homeodynamics*'. Respon tubuh atas kejadian kehidupan mengenai seluruh sistem di dalam tubuh, antara lain sistem neurotransmitter yang membawa sinyal untuk terjadinya aktivitas fisik, mental dan perilaku, juga perubahan pada sistem saraf autonom. Dalam irama yang lebih lambat, terjadi perubahan pada sistem neuroendokrin dan neuroimun melalui berbagai proteinnya. Sistem lain yang penting adalah protein stres HSP70 untuk menyelamatkan sel dari kerusakan. Masih ada beberapa sistem yang terlibat seperti sistem reactive oksigen spesies (ROS), kelebihan ROS akan menghambat fungsi protein dan memacu kematian sel yaitu sistem apoptosis. Sistem lain yang terkena dampak juga adalah sistem intraseluler, sistem genetika dan sistem epigenetika. Kesemuanya memberikan dampak kerugian dan perubahan struktural yang secara klinis menjadi berbagai gangguan fisik dan mental. Karenanya memulihkan dari perubahan akibat stresor bukan mengembalikan kepada kondisi asal dari fungsi dan struktural sel neuron, tetapi lebih pada memicu adaptasi neuroplastisitas. Intervensi seperti pemberian berbagai psikofarmakologi dan psikoterapi dimaksudkan untuk memicu terjadinya *neuroplastic adaptation* ini.

Daftar Pustaka

- Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW, Koo GC, Calderwood SK. 2000. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med* 6:435-442.
- Asea A, Rehli M, Kabingu E, Boch JA, Bare O, Auron PE, Stevenson MA, Calderwood SK. 2002. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J Biol Chem* 277: 15028-15034.

- Basson R, 2006. Heat Shock Protein 70 and cortisol as biomarker for cadmium, chromium and nickel contamination in *oreochromis mossambicus*. Dissertation in aquatic health. University of Johannesburg Faculty of Science, pp. 22-30.
- Brown IA, 2007. Heat shock proteins and protection of the nervous system. Presented at the symposium session on 'Heat shock proteins and cerebral protection' at the World Conference on Stress held in Budapest in August.
- Calderwood SK, Mambula SS, Gray Jr PJ, Theriault JR. 2007. Extracellular heat shock proteins in cell signaling. *FEBS Letters* 581; 3689–3694.
- De Los Rios P, Ben-Zvi A, Slutsky O, Azem A, Goloubinoff P, 2006. Hsp70 chaperones accelerate protein translocation and the unfolding of stable protein aggregates by entropic pulling. *PNAS*, April 18, vol.103 no. 16; 6166–6171.
- Franklin TB, Krueger-Naug AM, Clarke DB, Arrigo AP, Currie RW, 2005. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system. *Int. J. Hyperthermia*, 21: 379-392.
- Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. 2013. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacological Reports*, 65(6):1655-62.
- Goloubinoff P, De Los Rios P, 2007. The mechanism of Hsp70 chaperones: (entropic) pulling the models together. *Trends Biochem Sci.* 32(8):372-80.
- Guidotti G, Calabrese F, Anacker C, Racagni G, Pariante CM, Riva MA. 2013. Glucocorticoid receptor and FKBP5 expression is altered following exposure to chronic stress: Modulation by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 38, 616–627.
- Haak J, Kregel KC, 2008. 1962-2007: A Cell stress odyssey. In *The Biology of extracellular molecular chaperones*, Chadwick DJ, Goode J (eds.). Novartis foundation symposium 291, vol. 291. John Wiley & Sons Ltd. United Kingdom, pp. 3-22.
- Lancaster GI, Febbraio MA, 2007. Mechanisms of stress-induced cellular HSP72 release. In *Heat Shock Proteins vol. I*, Asea AAA, Calderwood SK (eds.), *Heat Shock Proteins: Potent mediators of inflammation and immunity*, Asea AAA, deMaio A (eds.). Springer, The Netherlands, pp. 35-36.
- Pedersen KS, Kristensen TN, Loeschcke V, 2005. Effects of inbreeding and rate of inbreeding in *Drosophila melanogaster*—Hsp70 expression and fitness. *Journal of Evolutionary Biology* 18: 756–762.

- Raber J, O'Shea RD, Bloom FE, Campbell IL. 1997. Modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function by transgenic expression of interleukin-6 in the CNS of mice. *The Journal of Neuroscience*, December 15, 17(24):9473-9480.
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. 2006. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology* No.1 January, Vol.27.
- Richter-Landsberg C, 2007. Heat Shock Proteins: Expression and functional roles in nerve cells and glia. In *Heat Shock Proteins in neural cells*, Richter-Landsberg C (ed.), Neuroscience Intelligence Unit, Landes Bioscience and Springer Science + Business Media, LLC, New York, USA, pp. 1-12.
- Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. 2005. Immune Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis during Viral Infection. *Viral Immunol.* 18(1): 41-78.
- Taylor, Shelley, Sirois, Fuschia. 2012. *Health Psychology 2nd Canadian Edition*.
- Tomanek L, Sanford E, 2003. Heat-shock protein 70 (HSP70) as a biochemical stress indicator: an experimental field test in two congeneric intertidal gastropods (genus: Tegula). *Biol. Bull.* 205;276-284.
- Williams JHH, Hunter-Lavin C, 2007. Roles of extracellular heat shock proteins: a new sense of danger. In *Heat Shock Proteins vol. I*, Asea AAA, Calderwood SK (eds.) *Heat Shock Proteins: Potent mediators of inflammation and immunity*, Asea AAA, deMaio A (eds.). Springer, The Netherlands, pp. 35-50.
- Yenari MA, 2002. Heat shock proteins and neuroprotection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 513:281-299.

41. Stress, Neuroimmune and Neuroendocrine

ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

6%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	docksci.com Internet Source	1%
2	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	1%
3	mafiadoc.com Internet Source	1%
4	www.ugm.ac.id Internet Source	1%
5	Current Topics in Behavioral Neurosciences, 2014. Publication	<1%
6	core.ac.uk Internet Source	<1%
7	vdoc.pub Internet Source	<1%
8	www.researchgate.net Internet Source	<1%
9	adoc.pub Internet Source	<1%
10	adoc.tips Internet Source	<1%
11	library.binus.ac.id Internet Source	<1%
12	pdfslide.tips Internet Source	<1%

13

"Original Research", European Heart Journal Supplements, 2017

Publication

<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

41. Stress, Neuroimmune and Neuroendocrine

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/100

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14
