Get Press Indonesia

ISBN 978-634-255-786-0



# PSIKONEUROIMUNOLOGI

Penulis:
Arif Rachman
Alfa Januar Krista
Arfiyanti
Mentari Zikri Anty

# PSIKONEUROIMUNOLOGI

Arif Rachman
Alfa Januar Krista
Arfiyanti
Mentari Zikri Anty

GETPRESS INDONESIA

**PSIKONEUROIMUNOLOGI**

**Penulis :**
Arif Rachman
Alfa Januar Krista
Arfiyanti
Mentari Zikri Anty

**ISBN : 978-634-255-786-0**

**Editor :** Dr. Oktavianis, M.Biomed.
**Desain Sampul dan Tata Letak :** Mila Sari, M. Si.

**PENERBIT : GET PRESS INDONESIA**
Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022
Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat
website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Oktober 2026

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

# KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat dan karunia-Nya, buku **Psikoneuroimunologi** ini dapat diselesaikan dan hadir sebagai panduan komprehensif yang menjembatani hubungan antara sistem saraf, endokrin, dan imun. Buku ini mengupas secara mendalam mekanisme komunikasi dua arah antara otak dan sistem imun, dampak stres kronis, interaksi *gut–brain–immune axis*, hingga manifestasinya pada gangguan mental dan penyakit kronis. Memadukan konsep teoritis, riset *multi-omics*, dan *precision psychoneuroimmunology*, karya ini dirancang untuk memberikan pemahaman holistik mengenai bagaimana faktor psikologis dan lingkungan bertransformasi menjadi respons biologis tubuh.

Besar harapan kami agar buku ini menjadi rujukan ilmiah yang berharga bagi para dokter, akademisi, peneliti, mahasiswa, serta praktisi kesehatan dalam mengembangkan model pelayanan berbasis biopsikososial. Ucapan terima kasih dan apresiasi setinggi-tingginya kami sampaikan kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi hingga buku ini dapat diterbitkan dengan baik. Semoga hadirnya buku ini mampu menginspirasi pendekatan klinis yang lebih terintegrasi, empatik, dan presisi demi meningkatkan kualitas hidup serta derajat kesehatan masyarakat secara berkelanjutan.

Padang, September 2026

Penulis

# DAFTAR ISI

**KATA PENGANTAR** ..... **i**
**DAFTAR ISI** ..... **ii**
**DAFTAR GAMBAR** ..... **ix**
**BAB 1 KONSEP DASAR PSIKONEUROIMUNOLOGI** ..... **1**
1.1 Definisi Psikoneuroimunologi ..... 3
1.2 Kedudukan Psikoneuroimunologi dalam Ilmu Kedokteran Modern ..... 5
1.3 Sejarah Perkembangan Psikoneuroimunologi ..... 7
1.4 Ruang Lingkup Psikoneuroimunologi ..... 9
1.5 Prinsip Komunikasi Dua Arah Otak–Imun ..... 11
1.6 Jalur Otak-ke-Imun: HPA Axis dan Sistem Saraf Otonom ..... 13
1.7 Jalur Imun-ke-Otak: Sitokin, Vagus, dan Mikroglia ..... 15
1.8 *Sickness* Behavior sebagai Konsep Dasar PNI ..... 17
1.9 Stres Akut, Stres Kronis, dan *Allostatic Load* ..... 19
1.10 Psikoneuroimunologi dan Tidur ..... 21
1.11 Psikoneuroimunologi dan Microbiota–Gut–Brain Axis ..... 23
1.12 Psikoneuroimunologi sebagai Dasar Model Biopsikososial ..... 25
1.13 Batasan Konseptual Psikoneuroimunologi ..... 27
**DAFTAR PUSTAKA** ..... **30**
**BAB 2 SISTEM SARAF, SISTEM ENDOKRIN, DAN SISTEM IMUN SEBAGAI DASAR PSIKONEUROIMUNOLOGI** ..... **31**
2.1 Sistem Saraf Pusat sebagai Pusat Integrasi Respons Psikologis dan Imunologis ..... 32
2.2 Sistem Saraf Otonom: Simpatis dan Parasimpatis ..... 34
2.3 HPA Axis dan Regulasi Kortisol ..... 35
2.4 Sistem Imun Innate sebagai Respons Pertahanan Awal ..... 37
2.5 Sistem Imun Adaptif: Limfosit, Antibodi, dan Memori Imun ..... 39
2.6 Sitokin sebagai Bahasa Komunikasi Imun dan Otak ..... 41
2.7 Mikroglia dan Neuroinflamasi ..... 43
2.8 Organ Limfoid, Innervation, dan Regulasi Neuroimun Perifer ..... 45

2.9 Sistem Endokrin Lain dalam PNI: Melatonin, Oksitosin, dan Hormon Metabolik ..... 47
2.10 Integrasi Tiga Sistem: dari Stresor ke Respons Klinis ..... 49
**DAFTAR PUSTAKA ..... 53**
**BAB 3 STRES, ALLOSTASIS, DAN INFLAMASI KRONIS DALAM PSIKONEUROIMUNOLOGI ..... 55**
3.1 Definisi Stres dalam Psikoneuroimunologi ..... 56
3.2 Stres Akut sebagai Respons Adaptif ..... 58
3.3 Stres Kronis sebagai Sumber Disregulasi Neuroimun ..... 60
3.4 Allostasis: Adaptasi melalui Perubahan Fisiologis ..... 61
3.5 *Allostatic Load* sebagai Beban Biologis Stres Kronis ..... 63
3.6 HPA Axis, Kortisol, dan Resistensi Glukokortikoid ..... 64
3.7 Sistem Saraf Simpatis, Katekolamin, dan Inflamasi ..... 66
3.8 Inflamasi Akut dan Inflamasi Kronis Derajat Rendah ..... 68
3.9 Stres, Tidur, dan Ritme Sirkadian ..... 70
3.10 Stres Psikososial, Dukungan Sosial, dan Inflamasi ..... 72
3.11Stres Awal Kehidupan dan Jejak Biologis Jangka Panjang ..... 74
3.12 Biomarker Stres, Allostasis, dan Inflamasi ..... 76
3.13Stres, Inflamasi, dan Penyakit Kronis ..... 78
3.14 Strategi Pencegahan dan Intervensi untuk Menurunkan *Allostatic Load* ..... 80
**DAFTAR PUSTAKA ..... 84**
**BAB 4 KOMUNIKASI IMUN KE OTAK DAN PERILAKU SAKIT DALAM PSIKONEUROIMUNOLOGI ..... 85**
4.1 Dasar Konseptual Komunikasi Imun ke Otak ..... 87
4.2 Sitokin sebagai Mediator Utama Perilaku Sakit ..... 88
4.3 Jalur Neural: Saraf Vagus sebagai Sensor Inflamasi Perifer ..... 90
4.4 Jalur Humoral, Blood–Brain Barrier, dan Circumventricular Organs ..... 91
4.5 Mikroglia sebagai Sel Imun Resident Otak ..... 93
4.6 Neuroinflamasi dan Perubahan Fungsi Otak ..... 94
4.7 *Sickness Behavior* sebagai Respons Adaptif ..... 96
4.8 Perilaku Sakit, Fatigue, dan Energi Biologis ..... 97

4.9 Sitokin, Neurotransmiter, dan Kynurenine Pathway ..... 99
4.10 Inflamasi, *Reward Circuitry*, dan Anhedonia ..... 100
4.11Inflamasi, Tidur, dan Perilaku Pemulihan ..... 102
4.12 Inflamasi, Nyeri, dan Sensitisasi ..... 103
4.13 Komunikasi Imun ke Otak pada Depresi Inflamasi ..... 105
4.14 Komunikasi Imun-ke-Otak pada Kecemasan, PTSD, dan Psikosis.. 106
4.15 Implikasi Klinis: Membaca Gejala sebagai Sinyal Neuroimun..... 108
4.16 Biomarker dalam Komunikasi Imun ke Otak ..... 109
**DAFTAR PUSTAKA ..... 113**
**BAB 5 PSIKONEUROIMUNOLOGI DALAM GANGGUAN MENTAL: DEPRESI, KECEMASAN, PTSD, DAN PSIKOSIS ..... 115**
5.1 Depresi dalam Perspektif Psikoneuroimunologi ..... 117
5.2 Inflamasi, Tidur, dan Depresi ..... 118
5.3 Kynurenine Pathway, Neurotransmiter, dan Anhedonia ..... 120
5.4 Kecemasan dalam Perspektif Psikoneuroimunologi ..... 121
5.5 PTSD, Trauma, dan Jejak Neuroimun ..... 123
5.6 Psikosis dan Immunopsychiatry ..... 124
5.7 Autoimunitas, Inflamasi Sistemik, dan Kesehatan Mental ..... 126
5.8 Mikrobiota, Gut–Brain–Immune Axis, dan Gangguan Mental ..... 127
5.9 Biomarker PNI dalam Gangguan Mental ..... 129
5.10 Implikasi Terapi: Antiinflamasi, Psikoterapi, dan Intervensi Gaya Hidup ..... 130
5.11 Batasan Konseptual dan Risiko Reduksionisme ..... 132
**DAFTAR PUSTAKA ..... 136**
**BAB 6 PSIKONEUROIMUNOLOGI PADA PENYAKIT KRONIS: AUTOIMUN, KARDIOMETABOLIK, KANKER, DAN NYERI ..... 137**
6.1 Jalur Umum Stres–Inflamasi–Penyakit Kronis ..... 138
6.2 Autoimunitas dalam Perspektif Psikoneuroimunologi ..... 140
6.3 Rheumatoid Arthritis, Lupus, dan Multiple Sclerosis sebagai Autoimunitas ..... 142
6.4 Penyakit Kardiometabolik dan Inflamasi Kronis Derajat Rendah .... 143
6.5 Gut–Brain–Immune Axis pada Penyakit Kronis ..... 145
6.6 Kanker dalam Perspektif Psikoneuroimunologi ..... 146

6.7Cancer-Related Fatigue dan Inflamasi ..... 148
6.8 Nyeri Kronis dan Neuroinflamasi ..... 149
6.9 Penyakit Infeksi Kronis dan Kondisi Pascainfeksi ..... 151
6.10Dukungan Sosial, Resiliensi, dan Penyakit Kronis ..... 152
6.11Biomarker PNI pada Penyakit Kronis ..... 154
6.12Intervensi PNI pada Penyakit Kronis ..... 155
6.13 Batasan dan Risiko Reduksionisme ..... 157
**DAFTAR PUSTAKA ..... 160**
**BAB 7 GUT–BRAIN–IMMUNE AXIS, MIKROBIOTA, DAN PSIKOBIOTIK DALAM PSIKONEUROIMUNOLOGI ..... 163**
7.1 Konsep Dasar Microbiota–Gut–Brain–Immune Axis ..... 164
7.2Mikrobiota Usus sebagai Ekosistem Imunologis dan Metabolik ..... 166
7.3Barrier Usus, Permeabilitas Intestinal, dan Inflamasi Sistemik ..... 167
7.4Saraf Vagus sebagai Jalur Neural Gut–Brain Axis ..... 169
7.5 HPA Axis, Stres, dan Mikrobiota ..... 170
7.6 Short-Chain Fatty Acids dan Metabolit Mikroba ..... 172
7.7Triptofan, Serotonin, dan Kynurenine Pathway ..... 173
7.8 Dysbiosis, Stres Kronis, dan Perilaku Emosional ..... 175
7.9 Gut–Brain–Immune Axis pada Depresi ..... 176
7.10Gut–Brain–Immune Axis pada Kecemasan dan PTSD ..... 178
7.11 Gut–Brain–Immune Axis pada Penyakit Inflamasi Usus dan Nyeri Visceral ..... 179
7.12Diet, Serat, Pola Makan Mediterania, dan Regulasi Imun ..... 181
7.13Psikobiotik: Definisi, Mekanisme, dan Potensi Klinis ..... 182
7.14Probiotik, Prebiotik, Sinbiotik, dan Postbiotik ..... 184
7.15 Fecal Microbiota Transplantation dan Terapi Mikrobiota Lanjutan ..... 185
7.16Biomarker Gut–Brain–Immune Axis ..... 187
7.17Batasan Bukti dan Risiko Hype Mikrobiota ..... 188
7.18Implikasi Klinis dan Intervensi Berbasis PNI ..... 190
**DAFTAR PUSTAKA ..... 193**
**BAB 8 PERILAKU KESEHATAN, TIDUR, AKTIVITAS FISIK, RELASI SOSIAL, DAN INTERVENSI PSIKONEUROIMUNOLOGI ..... 195**

8.1 Tidur sebagai Regulator Neuroimun ..... 196
8.2Ritme Sirkadian, Kortisol, dan Pemulihan Fisiologis ..... 198
8.3Aktivitas Fisik sebagai Intervensi Neuro-Imuno-Metabolik ..... 198
8.4 Intensitas Aktivitas Fisik dan Prinsip Dosis-Respons ..... 200
8.5 Nutrisi, Mikrobiota, dan Inflamasi ..... 202
8.6Dukungan Sosial, Perilaku Prososial, dan Imunitas ..... 203
8.7 Kesepian, Isolasi Sosial, dan Allostatic Load ..... 205
8.8 *Mindfulness* dalam Psikoneuroimunologi ..... 206
8.9 Yoga dan Terapi Mind–Body ..... 208
8.10Pernapasan Lambat, Relaksasi, dan Regulasi Vagal ..... 209
8.11Psikoterapi sebagai Intervensi PNI ..... 210
8.12Intervensi Positif, Makna Hidup, dan Kesejahteraan ..... 212
8.13Intervensi Multimodal pada Penyakit Kronis ..... 214
8.14 Biomarker untuk Evaluasi Intervensi PNI ..... 215
8.15Hambatan Implementasi Intervensi PNI ..... 216
8.16Prinsip Personalisasi dan Precision Lifestyle PNI ..... 218
8.17 Etika Intervensi PNI: Tidak Menyalahkan Pasien ..... 219
8.18 Rancangan Program Intervensi PNI Terpadu ..... 221
**DAFTAR PUSTAKA ..... 224**
**BAB 9 BIOMARKER, METODE PENELITIAN, MULTI-OMICS, DAN PRECISION PSYCHONEUROIMMUNOLOGY ..... 227**
9.1 Definisi Biomarker dalam PNI ..... 228
9.2 Biomarker Neuroendokrin: Kortisol dan HPA Axis ..... 230
9.3 Biomarker Otonom: Heart Rate Variability dan Respons Kardiovaskular ..... 232
9.4 Biomarker Inflamasi: CRP, IL-6, TNF-α, dan Sitokin ..... 233
9.5 Biomarker Imun Seluler dan Profil Leukosit ..... 235
9.6 Multi-Omics dalam Psikoneuroimunologi ..... 236
9.7Metabolomik dan Precision Psychiatry ..... 238
9.8Mikrobiomik sebagai Biomarker PNI ..... 239
9.9 Neuroimaging dalam PNI ..... 241
9.10*Digital Phenotyping* dan *Wearable Technology* ..... 242

9.11 Stress Phenotyping Framework ..... 244
9.12 Desain Penelitian Cross-Sectional, Longitudinal, dan Eksperimental245
9.13 Faktor Perancu dan Validitas Pengukuran ..... 246
9.14 Analisis Komputasional, *Machine Learning,* dan Subkelompok Biologis..... ..... 248
9.15 Precision PNI dan Stratifikasi Pasien ..... 249
9.16 Etika, Privasi Data, dan Keadilan dalam Precision PNI..... 251
9.17 Keterbatasan Biomarker dan Risiko Reduksionisme..... 252
9.18 Arah Masa Depan Riset PNI ..... 254
**DAFTAR PUSTAKA ..... 257**
**BAB 10 TRANSLASI KLINIS, ETIKA, IMPLEMENTASI, DAN ARAH MASA DEPAN PSIKONEUROIMUNOLOGI ..... 259**
10.1 PNI sebagai Jembatan Model Biopsikososial dan Kedokteran Presisi ..... 260
10.2 Alur Asesmen Klinis Berbasis PNI..... 262
10.3 Rancangan Intervensi Multimodal Berbasis PNI ..... 263
10.4 Terapi Tidur dan Ritme Sirkadian sebagai Target Klinis Utama..... 265
10.6 Mindfulness, Yoga, dan Intervensi Mind–Body dalam Praktik Klinis ..... 267
10.7Dukungan Sosial dan Social PNI dalam Praktik Kesehatan ..... 268
10.8 Nutrisi, Mikrobiota, dan Psikobiotik dalam Implementasi Klinis ... 270
10.9 Biomarker Klinis: Kapan Digunakan dan Kapan Tidak ..... 271
10.10Digital Health, Wearable, dan Monitoring Real-Time..... 272
10.11Implementasi PNI di Layanan Primer dan Rumah Sakit ..... 273
10.14 Pendidikan PNI untuk Tenaga Kesehatan..... 275
10.13 Etika PNI: Menghindari Stigma dan Menyalahkan Pasien..... 276
10.14 PNI dan Kesehatan Masyarakat..... 278
10.15Riset Masa Depan: Dari Biomarker Tunggal ke Sistem Dinamis.... 279
10.16 Kecerdasan Buatan dan Analisis Data Besar dalam PNI ..... 280
10.17 Batasan Akhir PNI sebagai Ilmu Translasi..... 282
10.18 Model Praktis Precision PNI untuk Klinik..... 283
**DAFTAR PUSTAKA ..... 287**

**BIODATA PENULIS..... 289**

# DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Kerangka Dasar Psikoneuroimunologi ..... 3
Gambar 1. 2 Definisi operasional psikoneuroimunologi ..... 5
Gambar 1. 3 Posisi Psikoneuroimunologi dalam Kedokteran Modern ..... 7
Gambar 1. 4 Perkembangan Historis Psikoneuroimunologi ..... 9
Gambar 1. 5 Ruang Lingkup Psikoneuroimunologi ..... 11
Gambar 1. 6 Komunikasi Dua Arah Otak–Imun ..... 13
Gambar 1. 7 Jalur Otak-Ke-Imun Melalui HPA Axis dan Sistem Otonom ..... 15
Gambar 1. 8 Jalur Imun-Ke-Otak dalam Psikoneuroimunologi ..... 17
Gambar 1. 9 *Sickness* Behavior dalam Psikoneuroimunologi ..... 19
Gambar 1. 10 Stres Akut, Stres Kronis, dan *Allostatic Load* ..... 21
Gambar 1. 11 Tidur, Inflamasi, dan Kesehatan Mental dalam PNI ..... 23
Gambar 1. 12 Microbiota–Gut–Brain Axis dalam Psikoneuroimunologi ..... 25
Gambar 1. 13 PNI Sebagai Mekanisme Model Biopsikososial ..... 27
Gambar 1. 14 Batasan Konseptual Psikoneuroimunologi ..... 29
Gambar 2. 1 Sistem Saraf Pusat dalam Integrasi PNI ..... 33
Gambar 2. 2 Sistem Saraf Otonom dalam Regulasi Imun ..... 35
Gambar 2. 3 HPA Axis dalam Respons Stres dan Regulasi Imun ..... 37
Gambar 2. 4 Sistem Imun Innate dalam Psikoneuroimunologi ..... 39
Gambar 2. 5 Sistem Imun Adaptif dalam PNI ..... 41
Gambar 2. 6 Sitokin Sebagai Mediator Komunikasi Imun-Ke-Otak ..... 43
Gambar 2. 7Mikroglia dan neuroinflamasi dalam PNI ..... 45
Gambar 2. 8 Organ Limfoid dan Regulasi Neuroimun Perifer ..... 47
Gambar 2. 9 Hormon Selain Kortisol dalam Psikoneuroimunologi ..... 49
Gambar 2. 10 Integrasi Sistem Saraf, Endokrin, dan Imun dalam PNI ..... 51
Gambar 2. 11 Ringkasan Sistem Dasar Psikoneuroimunologi ..... 52
Gambar 3. 1 Stres Kronis Sebagai Proses Multisistem dalam PNI ..... 56
Gambar 3. 2 Definisi Stres dalam PNI ..... 58
Gambar 3. 3 Stres Akut Sebagai Respons Adaptif ..... 59
Gambar 3. 4 Jalur Stres Kronis Menuju Disregulasi Neuroimun ..... 61
Gambar 3. 5 *Allostatic Load* dalam Psikoneuroimunologi ..... 64
Gambar 3. 6 Disregulasi HPA Axis dan Inflamasi Kronis ..... 66
Gambar 3. 7Aktivasi Simpatis Kronis dan Inflamasi ..... 68
Gambar 3. 8 Inflamasi Akut dan Inflamasi Kronis Derajat Rendah ..... 70
Gambar 3. 9 Stres, Tidur, Ritme Sirkadian, dan Inflamasi ..... 72
Gambar 3. 10 Stres Psikososial dan Dukungan Sosial dalam PNI ..... 74
Gambar 3. 11 Stres awal Kehidupan dan *Allostatic Load* ..... 76
Gambar 3. 12 Biomarker Stres, Allostasis, dan Inflamasi ..... 78
Gambar 3. 13 Jalur Stres–Inflamasi–Penyakit Kronis ..... 80
Gambar 3. 14 Strategi Menurunkan Allostatic Load ..... 82
Gambar 3. 15 Ringkasan Stres, Allostasis, dan Inflamasi Kronis ..... 83
Gambar 4. 1 Komunikasi Imun Ke Otak dalam Psikoneuroimunologi ..... 86

Gambar 4. 2 Jalur Dasar Komunikasi Imun Ke Otak ..... 88
Gambar 4. 3Sitokin Sebagai Bahasa Komunikasi Imun Ke Otak ..... 89
Gambar 4. 4 Saraf Vagus dalam Komunikasi Imun Ke Otak ..... 91
Gambar 4. 5 Jalur Humoral dan *Blood Brain Barrier* dalam Komunikasi Imun Ke Otak ..... 92
Gambar 4. 6 Mikroglia dan Neuroinflamasi ..... 94
Gambar 4. 7 Neuroinflamasi dan Perubahan Fungsi Otak ..... 95
Gambar 4. 8 Sickness Behavior Sebagai Respons Adaptif dan Maladaptif . 97
Gambar 4. 9 Fatigue Sebagai Hasil Komunikasi Imun Ke Otak ..... 98
Gambar 4. 10 Sitokin dan *Kynurenine Pathway* ..... 100
Gambar 4. 11 Inflamasi dan Anhedonia ..... 101
Gambar 4. 12 Inflamasi, Tidur, dan Perilaku Pemulihan ..... 103
Gambar 4. 13 Inflamasi dan Nyeri Kronis dalam PNI ..... 104
Gambar 4. 14 Komunikasi Imun Ke Otak Pada Depresi Inflamasi ..... 106
Gambar 4. 15 Komunikasi Imun Ke Otak Pada Gangguan Mental Transdiagnostik ..... 107
Gambar 4. 16 Membaca Gejala Sebagai Sinyal Neuroimun ..... 109
Gambar 4. 17 Biomarker Komunikasi Imun Ke Otak ..... 110
Gambar 4. 18 Ringkasan Komunikasi Imun Ke Otak dan Perilaku Sakit ... 112
Gambar 5. 1 Kerangka PNI pada Gangguan Mental ..... 116
Gambar 5. 2 Model Depresi Inflamasi dalam PNI ..... 118
Gambar 5. 3 Lingkaran Tidur Inflamasi Depresi ..... 119
Gambar 5. 4 Inflamasi, Kynurenine Pathway, dan Anhedonia ..... 121
Gambar 5. 5 Kecemasan Sebagai Interaksi Sistem Ancaman dan Sistem Imun ..... 122
Gambar 5. 6 Trauma, PTSD, dan Neuroimunologi ..... 124
Gambar 5. 7 Immunopsychiatry pada Psikosis ..... 125
Gambar 5. 8 Autoimunitas, Inflamasi, dan Kesehatan Mental ..... 127
Gambar 5. 9 Gut Brain Immune Axis Pada Gangguan Mental ..... 128
Gambar 5. 10 Biomarker PNI pada Gangguan Mental ..... 130
Gambar 5. 11 Intervensi PNI pada Gangguan Mental ..... 131
Gambar 5. 12 Batasan PNI dalam Gangguan Mental ..... 133
Gambar 5. 13 Ringkasan PNI dalam Gangguan Mental ..... 134
Gambar 6. 1 PNI pada Penyakit Kronis Multisistem ..... 138
Gambar 6. 2 Jalur Stres–Inflamasi–Penyakit Kronis ..... 140
Gambar 6. 3 Autoimunitas dan Stres Kronis dalam PNI ..... 141
Gambar 6. 4 Model PNI pada Rheumatoid Arthritis, Lupus, dan Multiple Sclerosis ..... 143
Gambar 6. 5 PNI pada Penyakit Kardiometabolik ..... 144
Gambar 6. 6 Gut–Brain–Immune Axis Pada Penyakit Kronis ..... 146
Gambar 6. 7 PNI pada Kanker dan Kualitas Hidup ..... 147
Gambar 6. 8 Cancer-Related Fatigue Sebagai Gejala Neuroimun ..... 149
Gambar 6. 9 Nyeri Kronis Sebagai Fenomena Neuroimun ..... 150
Gambar 6. 10 Infeksi Kronis dan Kondisi Pascainfeksi dalam PNI ..... 152

Gambar 6. 11 Dukungan Sosial dan Resiliensi Pada Penyakit Kronis .....153
Gambar 6. 12 Biomarker PNI pada Penyakit Kronis .....155
Gambar 6. 13 Intervensi PNI pada Penyakit Kronis .....156
Gambar 6. 14 Batasan PNI pada Penyakit Kronis .....158
Gambar 6. 15Ringkasan PNI pada Penyakit Kronis .....159
Gambar 7. 1 Gut–Brain–Immune Axis Dalam Psikoneuroimunologi .....164
Gambar 7. 2 Komponen Utama Microbiota–Gut–Brain–Immune Axis .....166
Gambar 7. 3 Barrier Usus dan Inflamasi Sistemik .....168
Gambar 7. 4 Saraf Vagus Dalam Gut–Brain–Immune Axis .....170
Gambar 7. 5 HPA Axis dan Mikrobiota dalam Stres Kronis .....171
Gambar 7. 6 Metabolit Mikroba dalam Komunikasi Usus–Otak–Imun .....173
Gambar 7. 7 Triptofan, Serotonin, dan Kynurenine Pathway .....174
Gambar 7. 8 Dysbiosis dan Perilaku Emosional .....176
Gambar 7. 9 Gut–Brain–Immune Axis Pada Depresi .....177
Gambar 7. 10 Gut–Brain–Immune Axis Pada Kecemasan dan PTSD .....179
Gambar 7. 11 IBD, Nyeri Visceral, dan Gut–Brain–Immune Axis .....180
Gambar 7. 12 Diet dan Regulasi Gut–Brain–Immune Axis .....182
Gambar 7. 13 Mekanisme Kerja Psikobiotik .....183
Gambar 7. 14 Probiotik, Prebiotik, Sinbiotik, dan Postbiotik .....185
Gambar 7. 15 Terapi Mikrobiota Lanjutan dan Precision Microbiome .....186
Gambar 7. 16 Biomarker Gut–Brain–Immune Axis .....188
Gambar 7. 17 Batasan dan Risiko Hype Dalam Riset Mikrobiota .....189
Gambar 7. 18 Intervensi Klinis Berbasis Gut–Brain–Immune Axis .....191
Gambar 7. 19 Ringkasan Gut–Brain–Immune Axis dan Psikobiotik .....192
Gambar 8. 1 Perilaku Kesehatan Sebagai Mediator PNI .....196
Gambar 8. 2 Tidur, Inflamasi, dan Kesehatan Mental .....197
Gambar 8. 3 Aktivitas Fisik Sebagai Intervensi Neuro-Imuno-Metabolik .200
Gambar 8. 4 Prinsip Dosis-Respons Aktivitas Fisik dalam PNI .....201
Gambar 8. 5 Nutrisi, Mikrobiota, dan Inflamasi dalam PNI .....203
Gambar 8. 6 Dukungan Sosial Sebagai Regulator PNI .....204
Gambar 8. 7 Kesepian dan Allostatic Load .....206
Gambar 8. 8 Mindfulness Sebagai Intervensi PNI .....207
Gambar 8. 9 Yoga dan Penurunan Allostatic Load .....209
Gambar 8. 10 Pernapasan Lambat dan Regulasi Vagal .....210
Gambar 8. 11 Psikoterapi Sebagai Intervensi Neuroimun .....212
Gambar 8. 12 Psikologi Positif dan Regulasi PNI .....213
Gambar 8. 13 Intervensi Multimodal PNI pada Penyakit Kronis .....215
Gambar 8. 14 Biomarker Evaluasi Intervensi PNI .....216
Gambar 8. 15 Hambatan Implementasi Intervensi PNI .....217
Gambar 8. 16 Precision Lifestyle PNI .....219
Gambar 8. 17 Etika Intervensi PNI .....220
Gambar 8. 18 Program Intervensi PNI Terpadu .....221
Gambar 8. 19 Ringkasan Perilaku Kesehatan dan Intervensi PNI .....223
Gambar 9. 1 Kerangka Biomarker Dalam Psikoneuroimunologi .....228

Gambar 9. 2 Jenis Biomarker dalam PNI ..... 230
Gambar 9. 3 Biomarker HPA Axis dalam PNI ..... 231
Gambar 9. 4 HRV dan Regulasi Otonom dalam PNI ..... 233
Gambar 9. 5 Biomarker Inflamasi dalam PNI ..... 234
Gambar 9. 6 Biomarker Imun Seluler ..... 236
Gambar 9. 7 Multi-Omics dalam PNI ..... 237
Gambar 9. 8 Metabolomik dalam Precision PNI ..... 239
Gambar 9. 9 Mikrobiomik Sebagai Biomarker Gut–Brain–Immune Axis .. 240
Gambar 9. 10 Neuroimaging dalam PNI ..... 242
Gambar 9. 11 Digital Phenotyping dalam PNI ..... 243
Gambar 9. 12 Stress Phenotyping Framework dalam PNI ..... 245
Gambar 9. 13 Desain Penelitian PNI ..... 246
Gambar 9. 14 Faktor Perancu Dalam Biomarker PNI ..... 247
Gambar 9. 15 Machine Learning Dalam Precision PNI ..... 249
Gambar 9. 16 Precision PNI dan Stratifikasi Pasien ..... 250
Gambar 9. 17 Etika Precision PNI ..... 252
Gambar 9. 18 Risiko Reduksionisme Biomarker PNI ..... 253
Gambar 9. 19 Masa Depan Precision Psychoneuroimmunology ..... 255
Gambar 9. 20 Ringkasan Biomarker dan Precision PNI ..... 256
Gambar 10. 1 Translasi Klinis Psikoneuroimunologi ..... 260
Gambar 10. 2 PNI Sebagai Jembatan Biopsikososial dan Precision Medicine ..... 261
Gambar 10. 3 Stratifikasi Pasien Dalam Precision PNI ..... 263
Gambar 10. 4 Intervensi Multimodal Berbasis PNI ..... 265
Gambar 10. 5 Terapi Tidur dan Ritme Sirkadian dalam PNI ..... 266
Gambar 10. 6 Intervensi Mind–Body Dalam Praktik PNI ..... 268
Gambar 10. 7 Social PNI dan Dukungan Sosial ..... 269
Gambar 10. 8 Implementasi Nutrisi dan Mikrobiota dalam PNI ..... 271
Gambar 10. 9 Penggunaan Biomarker Secara Proporsional dalam PNI .... 272
Gambar 10. 10 Digital Health dan Wearable dalam PNI ..... 273
Gambar 10. 11 Implementasi PNI di Layanan Primer dan Rumah Sakit ... 274
Gambar 10. 12 Pendidikan PNI untuk Tenaga Kesehatan ..... 276
Gambar 10. 13 Prinsip Etika Psikoneuroimunologi ..... 277
Gambar 10. 14 PNI dalam Kesehatan Masyarakat ..... 279
Gambar 10. 15 Riset Masa Depan PNI Sebagai Sistem Dinamis..... 280
Gambar 10. 16 AI dan Data Besar Dalam Precision PNI ..... 281
Gambar 10. 17 Batasan dan Kehati-Hatian dalam PNI Translasi ..... 283
Gambar 10. 18 Ringkasan Translasi Klinis dan Masa Depan PNI ..... 286

# BAB 1

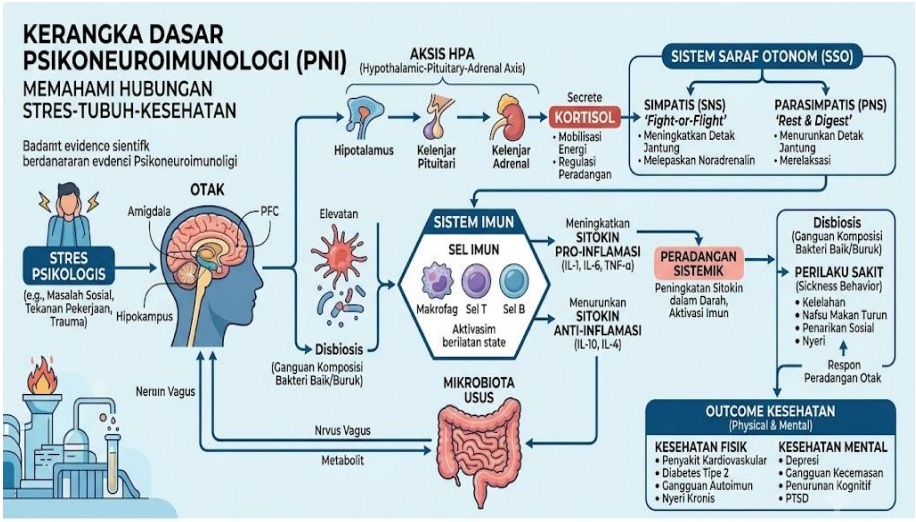
# KONSEP DASAR PSIKONEUROIMUNOLOGI

Psikoneuroimunologi atau *psychoneuroimmunology* merupakan bidang interdisipliner yang mempelajari hubungan dua arah antara proses psikologis, sistem saraf, sistem endokrin, sistem imun, perilaku, dan kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023). Bidang ini menjelaskan bahwa stres, emosi, trauma, kualitas tidur, relasi sosial, perilaku kesehatan, dan faktor lingkungan dapat memengaruhi fungsi imun melalui jalur neuroendokrin serta sistem saraf otonom (Warren *et al*., 2024). Sebaliknya, sistem imun juga dapat memengaruhi otak melalui mediator inflamasi, sitokin, jalur humoral, saraf vagus, perubahan sawar darah otak, dan aktivasi mikroglia (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, psikoneuroimunologi tidak memandang pikiran dan tubuh sebagai dua sistem yang terpisah, tetapi sebagai jaringan biologis-psikologis yang saling berkomunikasi secara dinamis (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Kerangka ini menjadi penting karena banyak gangguan mental dan penyakit kronis melibatkan interaksi antara stres, inflamasi, regulasi saraf, hormon, tidur, mikrobiota, dan perilaku kesehatan (Ballesio *et al*., 2023; Dziedzic *et al*., 2024).

Psikoneuroimunologi membantu menjelaskan mengapa pengalaman psikologis yang berkepanjangan dapat berhubungan dengan perubahan biologis yang terukur (Warren *et al*., 2024). Stres kronis dapat berkaitan dengan aktivasi sistem saraf simpatis, disregulasi HPA axis, perubahan mikrobiota, dan peningkatan inflamasi sistemik pada individu yang rentan (Warren *et al*., 2024). Gangguan tidur juga menjadi bagian penting dalam PNI karena tidur yang terganggu dapat meningkatkan inflamasi dan inflamasi tersebut dapat berkontribusi terhadap onset atau perburukan gejala depresi (Ballesio *et al*., 2023). Mikrobiota usus memperluas cakupan PNI karena mikroorganisme usus, metabolit mikroba, sistem imun mukosa, saraf vagus, dan otak saling berinteraksi melalui

*microbiota–gut–brain axis* (Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian, PNI menyediakan kerangka ilmiah untuk memahami hubungan antara pengalaman subjektif, mekanisme biologis, dan manifestasi klinis secara lebih terpadu (Bower & Kuhlman, 2023).

Psikoneuroimunologi tidak menyatakan bahwa semua penyakit disebabkan oleh pikiran, stres, atau emosi negatif (Bower & Kuhlman, 2023). Sebaliknya, PNI menjelaskan bahwa faktor psikologis, sosial, biologis, dan lingkungan dapat bekerja bersama melalui mekanisme yang kompleks dan saling memengaruhi (Warren *et al*., 2024). Pendekatan ini penting agar pasien tidak disalahkan atas penyakit yang dialaminya, karena stres kronis sering dipengaruhi oleh trauma, kemiskinan, beban kerja, isolasi sosial, diskriminasi, konflik keluarga, penyakit kronis, dan akses layanan kesehatan yang tidak merata (Warren *et al*., 2024). Dalam kerangka PNI, faktor psikologis dan sosial dipahami sebagai bagian dari konteks biologis yang dapat memengaruhi sistem saraf, hormon, imun, metabolisme, dan perilaku kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, PNI sebaiknya digunakan untuk memperluas pemahaman klinis dan memperkuat intervensi multidimensi, bukan untuk menyederhanakan penyakit menjadi akibat stres semata (Bower & Kuhlman, 2023).




**Caption:** Ilustrasi menunjukkan hubungan kompleks antara stres psikologis, otak, AKSIS HPA, sistem saraf otonom (SSO), sistem imun, sitokin, mikrobiota, perilaku sakit, dan outcome kesehatan fisik dan mental.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren et al. (2024), Ballesio et al. (2023), dan Dziedzic et al. (2024).

**Gambar 1. 1 Kerangka Dasar Psikoneuroimunologi**

Ilustrasi menunjukkan hubungan antara stres psikologis, otak, HPA axis, sistem saraf otonom, sistem imun, sitokin, mikrobiota, perilaku sakit, dan outcome kesehatan. (Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Ballesio *et al*. (2023), dan Dziedzic *et al*. (2024)).

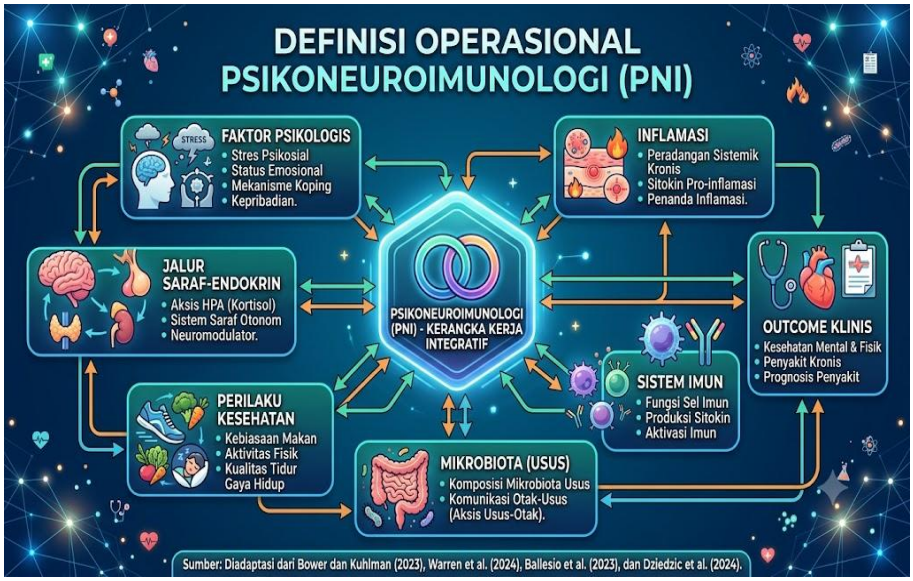
## 1.1 Definisi Psikoneuroimunologi

Psikoneuroimunologi dapat didefinisikan sebagai ilmu yang mempelajari interaksi antara proses psikologis, sistem saraf, sistem endokrin, sistem imun, perilaku, dan kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023). Istilah "psiko" merujuk pada proses mental, emosi, persepsi, stres, coping, pengalaman trauma, relasi sosial, dan perilaku kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023). Istilah "neuro" merujuk pada sistem saraf pusat, sistem saraf perifer, sistem saraf otonom, neurotransmiter, neuropeptida, dan struktur otak yang memproses ancaman serta regulasi emosi (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Istilah "imuno" merujuk pada sel imun, antibodi, mediator inflamasi, sitokin, kemokin, respons innate immunity, respons adaptive immunity, dan mekanisme pertahanan tubuh terhadap ancaman biologis (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, PNI

merupakan ilmu yang mempelajari bagaimana pengalaman psikologis diterjemahkan menjadi respons biologis dan bagaimana respons imun dapat kembali memengaruhi otak serta perilaku (Bower & Kuhlman, 2023).

Definisi PNI modern menekankan komunikasi dua arah antara otak dan sistem imun (Bower & Kuhlman, 2023). Pada jalur otak-ke-imun, stresor psikologis diproses oleh otak, kemudian memengaruhi sistem imun melalui HPA axis, sistem saraf simpatis, sistem parasimpatis, kortisol, katekolamin, dan perubahan perilaku kesehatan (Warren *et al*., 2024). Pada jalur imun-ke-otak, aktivasi imun menghasilkan mediator inflamasi yang dapat memengaruhi mood, motivasi, fatigue, sensitivitas nyeri, perilaku sosial, dan tidur (Bower & Kuhlman, 2023). Mekanisme ini menjelaskan mengapa inflamasi dapat berhubungan dengan gejala yang sering terlihat dalam gangguan depresi, fatigue kronis, penyakit inflamasi, infeksi, kanker, dan gangguan tidur (Bower & Kuhlman, 2023; Ballesio *et al*., 2023). Oleh karena itu, definisi PNI mencakup hubungan timbal balik antara pengalaman subjektif, respons fisiologis, dan manifestasi klinis (Bower & Kuhlman, 2023).

Secara operasional, PNI dapat dipelajari melalui pengukuran variabel psikologis, mediator biologis, dan outcome klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Variabel psikologis dapat mencakup stres, depresi, kecemasan, trauma, kesepian, dukungan sosial, kualitas hidup, pola tidur, coping, dan persepsi ancaman (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Mediator biologis dapat mencakup kortisol, heart rate variability, CRP, IL-6, TNF-α, interferon, leukosit, mikrobiota, metabolit mikroba, dan marker neuroinflamasi (Bower & Kuhlman, 2023; Dziedzic *et al*., 2024). Outcome klinis dapat mencakup gejala depresi, fatigue, nyeri, gangguan tidur, respons vaksin, kerentanan infeksi, aktivitas penyakit autoimun, penyakit metabolik, dan kualitas hidup (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, PNI menjadi kuat karena mampu menghubungkan data subjektif dan objektif dalam satu model ilmiah yang dapat diuji (Bower & Kuhlman, 2023).




**Gambar 1. 2 Definisi operasional psikoneuroimunologi**

Gambar menunjukkan bahwa PNI menghubungkan faktor psikologis, jalur saraf-endokrin, sistem imun, inflamasi, mikrobiota, perilaku kesehatan, dan outcome klinis. (Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Ballesio *et al*. (2023), dan Dziedzic *et al*. (2024)).

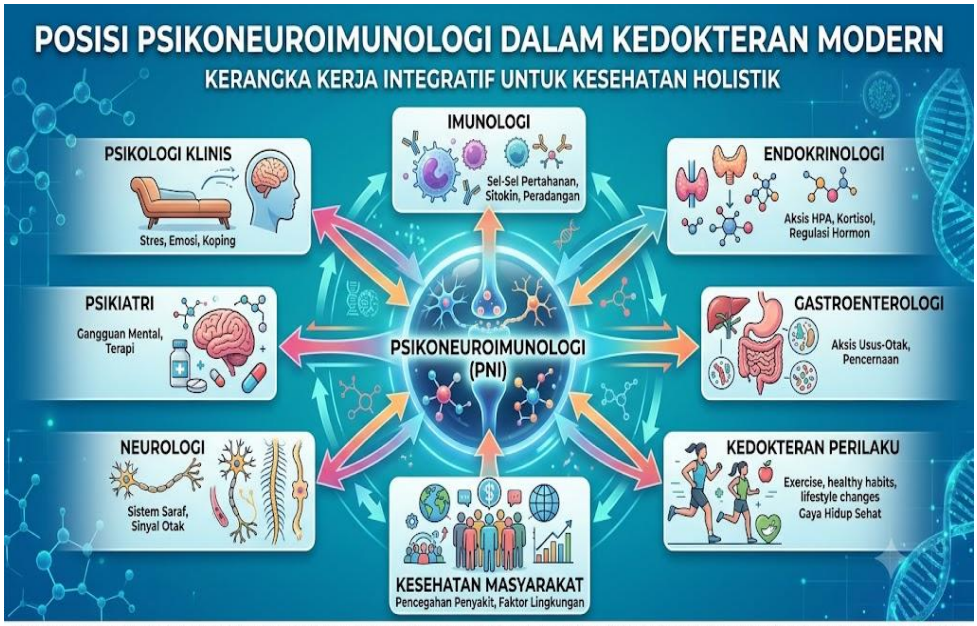
## 1.2 Kedudukan Psikoneuroimunologi dalam Ilmu Kedokteran Modern

Psikoneuroimunologi memiliki kedudukan penting dalam ilmu kedokteran modern karena banyak penyakit tidak dapat dipahami hanya dari satu organ atau satu jalur biologis (Bower & Kuhlman, 2023). Penyakit kronis sering melibatkan interaksi antara inflamasi, stres, metabolisme, tidur, mikrobiota, perilaku kesehatan, dan lingkungan sosial (Warren *et al*., 2024). Dalam gangguan mental, PNI membantu menjelaskan mengapa sebagian pasien mengalami gejala seperti fatigue, gangguan tidur, nyeri, anhedonia, dan perlambatan psikomotor yang dapat berkaitan dengan aktivasi inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023; Ballesio *et al*., 2023). Dalam penyakit inflamasi, PNI membantu menjelaskan bagaimana stres kronis dapat memengaruhi regulasi imun melalui HPA axis, sistem saraf simpatis,

dan microbiota–gut–immune–brain axis (Warren *et al*., 2024). Oleh sebab itu, PNI berfungsi sebagai jembatan antara psikiatri, psikologi klinis, imunologi, neurologi, endokrinologi, gastroenterologi, reumatologi, onkologi, dan kedokteran perilaku (Bower & Kuhlman, 2023).

Dalam praktik klinis, PNI mendorong pendekatan yang lebih menyeluruh terhadap pasien (Bower & Kuhlman, 2023). Pasien dengan depresi tidak hanya dinilai dari gejala mood, tetapi juga dari tidur, inflamasi, nyeri, aktivitas fisik, pola makan, penyakit penyerta, dan stres sosial (Bower & Kuhlman, 2023; Ballesio *et al*., 2023). Pasien dengan penyakit autoimun tidak hanya dinilai dari aktivitas imunologis, tetapi juga dari stres, trauma, tidur, dukungan sosial, coping, dan kualitas hidup (Warren *et al*., 2024). Pasien dengan gangguan gastrointestinal atau gangguan mood juga dapat dipahami melalui hubungan antara mikrobiota, sistem imun mukosa, metabolit, dan otak (Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian, PNI memperluas penilaian klinis dari pendekatan organ-spesifik menuju pendekatan sistemik yang mempertimbangkan faktor biologis, psikologis, sosial, dan perilaku secara bersamaan (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024).

Kedudukan PNI juga penting dalam pengembangan intervensi multimodal (Dziedzic *et al*., 2024). Intervensi tidur dapat dipelajari sebagai strategi untuk menurunkan inflamasi dan memperbaiki gejala mood pada individu dengan gangguan tidur dan depresi (Ballesio *et al*., 2023). Intervensi nutrisi, probiotik, prebiotik, dan psikobiotik dapat dipelajari melalui efeknya terhadap microbiota–gut–brain axis dan regulasi imun (Dziedzic *et al*., 2024). Intervensi psikologis seperti psikoterapi, mindfulness, relaksasi, dan dukungan sosial dapat diteliti melalui dampaknya terhadap stres, HPA axis, heart rate variability, dan biomarker inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, PNI tidak hanya menjelaskan mekanisme penyakit, tetapi juga membantu merancang intervensi yang menyasar pikiran, perilaku, sistem saraf, imun, dan lingkungan sosial secara terpadu (Bower & Kuhlman, 2023).




Gambar menunjukkan PNI sebagai bidang integratif yang menghubungkan psikologi klinis, psikiatri, neurologi, imunologi, endokrinologi, gastroenterologi, kedokteran perilaku, dan kesehatan masyarakat. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren et al. (2024), Ballesio et al. (2023), dan Dziedzic et al. (2024).

**Gambar 1. 3 Posisi Psikoneuroimunologi dalam Kedokteran Modern**

Gambar menunjukkan PNI sebagai bidang integratif yang menghubungkan psikologi klinis, psikiatri, neurologi, imunologi, endokrinologi, gastroenterologi, kedokteran perilaku, dan kesehatan masyarakat. (Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Ballesio *et al*. (2023), dan Dziedzic *et al*. (2024)).

## 1.3 Sejarah Perkembangan Psikoneuroimunologi

Sejarah psikoneuroimunologi berakar pada pertanyaan lama tentang hubungan antara pikiran dan tubuh (Bower & Kuhlman, 2023). Pada masa awal, hubungan antara emosi, stres, dan penyakit sering dijelaskan secara filosofis, psikosomatik, atau klinis tanpa bukti biologis yang memadai (Bower & Kuhlman, 2023). Perkembangan imunologi, neuroendokrinologi, dan ilmu perilaku memungkinkan hubungan tersebut diuji melalui eksperimen dan pengukuran biomarker (Bower & Kuhlman, 2023). Penelitian kemudian menunjukkan bahwa sistem imun tidak bekerja secara

terisolasi, karena sel imun dapat dipengaruhi oleh hormon, neurotransmiter, dan sinyal saraf (Warren *et al*., 2024). Temuan bahwa sistem saraf dan sistem endokrin dapat memodulasi respons imun menjadi salah satu dasar penting bagi lahirnya PNI modern (Warren *et al*., 2024).

Perkembangan berikutnya terjadi ketika para peneliti menunjukkan bahwa sistem imun juga dapat memberi sinyal kembali ke otak (Bower & Kuhlman, 2023). Aktivasi imun melalui infeksi, cedera, atau inflamasi dapat memicu pelepasan sitokin yang memengaruhi otak dan menghasilkan perubahan perilaku (Bower & Kuhlman, 2023). Konsep *immune-to-brain communication* menjadi penting karena menjelaskan bagaimana inflamasi dapat berhubungan dengan fatigue, anhedonia, mood rendah, gangguan tidur, dan penurunan motivasi (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan munculnya konsep ini, PNI berkembang dari model satu arah yang menyatakan bahwa stres memengaruhi imun menjadi model dua arah yang menyatakan bahwa otak dan imun saling mengatur (Bower & Kuhlman, 2023). Perubahan paradigma ini memperluas PNI ke psikologi klinis, psikiatri, neurologi, dan kedokteran penyakit kronis (Bower & Kuhlman, 2023).

Era kontemporer PNI ditandai oleh masuknya riset mikrobiota, gut–brain axis, neuroinflamasi, multi-omics, digital health, dan precision medicine (Dziedzic *et al*., 2024). Mikrobiota usus menjadi penting karena mikroorganisme usus dapat memengaruhi sistem imun, metabolit, barrier usus, jalur triptofan, dan fungsi otak (Dziedzic *et al*., 2024). Riset psikobiotik menunjukkan bahwa probiotik dan intervensi mikrobiota dapat dipertimbangkan sebagai pendekatan tambahan dalam kesehatan mental, meskipun bukti klinis masih perlu diperkuat melalui studi yang lebih terstandar (Dziedzic *et al*., 2024). Riset tidur juga memperluas PNI karena gangguan tidur dapat meningkatkan inflamasi dan berperan dalam hubungan antara tidur dan depresi (Ballesio *et al*., 2023). Dengan demikian, sejarah PNI menunjukkan evolusi dari teori mind–body menjadi ilmu translasi yang menggabungkan otak, imun, hormon, mikrobiota, perilaku, dan lingkungan sosial (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024).




**Gambar 1. 4 Perkembangan Historis Psikoneuroimunologi**

Gambar menunjukkan perkembangan PNI dari konsep mind–body, penelitian stres, neuroendokrinologi, komunikasi otak–imun, immune-to-brain communication, gut–brain–immune axis, hingga precision PNI. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Ballesio *et al*. (2023), dan Dziedzic *et al*. (2024).

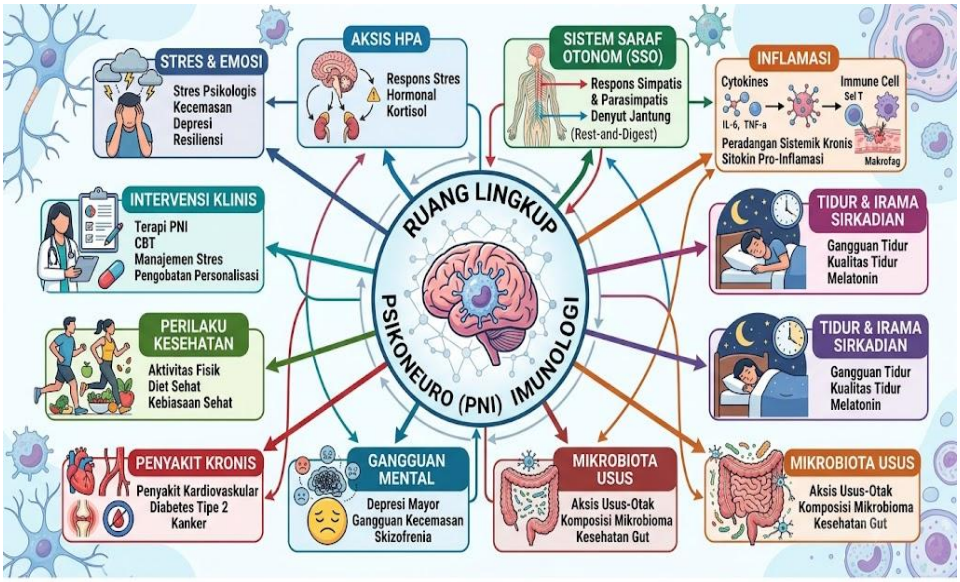
## 1.4 Ruang Lingkup Psikoneuroimunologi

Ruang lingkup psikoneuroimunologi mencakup hubungan antara faktor psikologis, sistem saraf, hormon, sistem imun, perilaku kesehatan, mikrobiota, dan penyakit (Bower & Kuhlman, 2023). Tema pertama yang sangat penting adalah hubungan antara stres dan imun, karena stres akut dan stres kronis dapat memengaruhi respons imun melalui HPA axis, sistem saraf simpatis, sistem parasimpatis, kortisol, katekolamin, dan perubahan perilaku kesehatan (Warren *et al*., 2024). Tema kedua adalah hubungan antara inflamasi dan otak, karena sitokin dan mediator imun dapat memengaruhi mood, motivasi, fatigue, tidur, nyeri, dan perilaku sakit (Bower & Kuhlman, 2023). Tema ketiga adalah hubungan antara tidur dan inflamasi, karena gangguan tidur dapat meningkatkan inflamasi dan berkontribusi terhadap depresi (Ballesio *et al*., 2023).

Tema keempat adalah hubungan antara mikrobiota dan kesehatan mental, karena microbiota–gut–brain axis menghubungkan mikroorganisme usus dengan sistem imun dan fungsi otak (Dziedzic *et al*., 2024).

PNI juga mencakup kajian tentang gangguan mental, penyakit inflamasi, autoimunitas, kanker, penyakit metabolik, nyeri kronis, penyakit infeksi, dan gangguan tidur (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Dalam depresi, PNI menyoroti peran inflamasi, HPA axis, gangguan tidur, perubahan metabolisme triptofan, dan reward circuitry pada subkelompok pasien tertentu (Bower & Kuhlman, 2023; Ballesio *et al*., 2023). Dalam autoimunitas, PNI menyoroti bagaimana stres kronis dapat berhubungan dengan disregulasi imun pada individu yang memiliki kerentanan biologis (Warren *et al*., 2024). Dalam penyakit metabolik, PNI menyoroti hubungan antara stres, inflamasi kronis, perilaku makan, tidur, obesitas, dan resistensi insulin (Warren *et al*., 2024). Dalam konteks mikrobiota, PNI menyoroti bagaimana diet, probiotik, prebiotik, dan psikobiotik dapat memodulasi komunikasi antara usus, imun, dan otak (Dziedzic *et al*., 2024).

Ruang lingkup PNI juga mencakup intervensi dan pencegahan penyakit (Bower & Kuhlman, 2023). Intervensi tidur dapat menjadi target penting karena tidur memiliki peran dalam regulasi imun dan inflamasi (Ballesio *et al*., 2023). Intervensi nutrisi dan psikobiotik dapat menjadi target karena mikrobiota berperan dalam komunikasi usus–imun–otak (Dziedzic *et al*., 2024). Intervensi psikologis dapat menjadi target karena stres, coping, trauma, dan regulasi emosi memengaruhi respons stres biologis (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Intervensi sosial juga penting karena isolasi, kesepian, dan dukungan sosial dapat memengaruhi stres, perilaku kesehatan, dan proses inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, PNI bukan hanya ilmu mekanistik, tetapi juga dasar untuk merancang intervensi biopsikososial yang lebih terukur (Bower & Kuhlman, 2023).




Gambar menunjukkan domain PNI yang meliputi stres, HPA axis, sistem saraf otonom, inflamasi, tidur, mikrobiota, gangguan mental, penyakit kronis, perilaku kesehatan, dan intervensi klinis.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren et al. (2024), Ballesio et al. (2023), dan Dziedzic et al. (2024).

**Gambar 1. 5 Ruang Lingkup Psikoneuroimunologi**

Gambar menunjukkan domain PNI yang meliputi stres, HPA axis, sistem saraf otonom, inflamasi, tidur, mikrobiota, gangguan mental, penyakit kronis, perilaku kesehatan, dan intervensi klinis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Ballesio *et al*. (2023), dan Dziedzic *et al*. (2024).

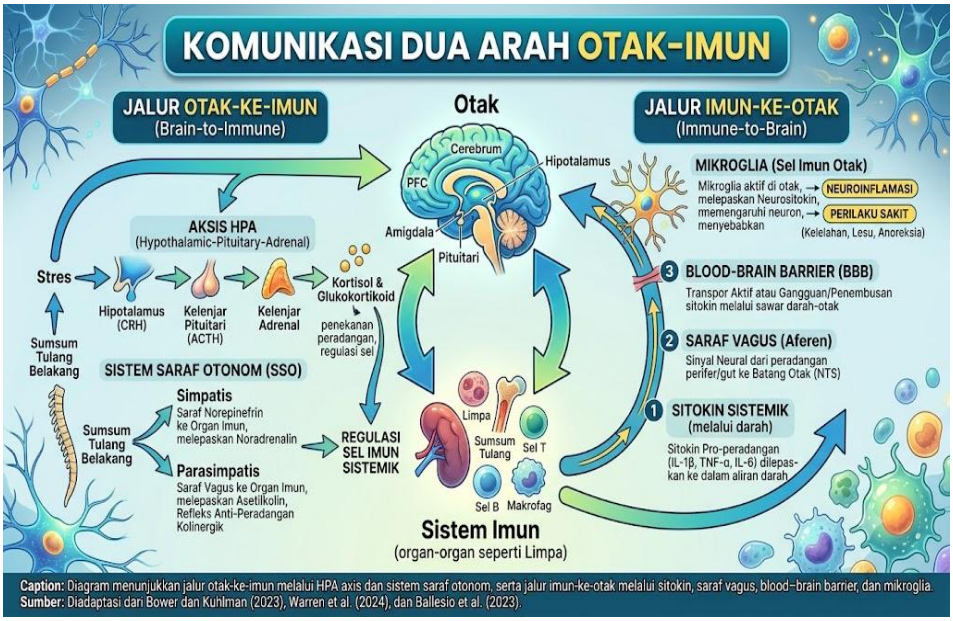
## 1.5 Prinsip Komunikasi Dua Arah Otak–Imun

Prinsip utama psikoneuroimunologi adalah bahwa otak dan sistem imun berkomunikasi secara dua arah (Bower & Kuhlman, 2023). Jalur otak-ke-imun dimulai ketika otak memproses stresor psikologis, ancaman biologis, atau perubahan lingkungan sosial (Warren *et al*., 2024). Proses ini melibatkan struktur seperti amigdala, hipokampus, prefrontal cortex, hypothalamus, dan brainstem yang mengatur respons stres serta perilaku adaptif (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Aktivasi otak terhadap stres kemudian dapat memicu HPA axis dan sistem saraf otonom sehingga menghasilkan perubahan kortisol, norepinefrin, epinefrin, heart rate variability, dan aktivitas imun (Warren *et al*., 2024). Dalam kondisi akut, respons ini dapat membantu tubuh

beradaptasi, tetapi dalam kondisi kronis, respons yang sama dapat berkontribusi pada inflamasi dan disregulasi imun (Warren *et al*., 2024).

Jalur imun-ke-otak terjadi ketika sistem imun mengirim sinyal ke sistem saraf pusat melalui sitokin, saraf vagus, prostaglandin, jalur humoral, perubahan blood–brain barrier, dan aktivasi mikroglia (Bower & Kuhlman, 2023). Saat tubuh mengalami infeksi atau inflamasi, mediator seperti IL-1β, IL-6, TNF-α, dan interferon dapat memengaruhi fungsi otak serta perilaku (Bower & Kuhlman, 2023). Sinyal imun ini dapat menghasilkan *sickness behavior*, yaitu pola perilaku seperti fatigue, tidur meningkat, penarikan sosial, penurunan nafsu makan, nyeri, dan penurunan motivasi (Bower & Kuhlman, 2023). Respons ini bermanfaat saat infeksi akut karena tubuh perlu menghemat energi dan memfokuskan sumber daya untuk pemulihan (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, bila sinyal inflamasi menetap, perilaku yang awalnya adaptif dapat berubah menjadi gejala klinis yang menyerupai depresi, fatigue kronis, atau gangguan tidur (Bower & Kuhlman, 2023; Ballesio *et al*., 2023).

Komunikasi dua arah otak–imun juga dapat menjelaskan mengapa gangguan biologis dan gangguan psikologis sering muncul bersamaan (Bower & Kuhlman, 2023). Individu dengan penyakit inflamasi dapat mengalami fatigue, gangguan tidur, nyeri, mood rendah, dan penurunan motivasi karena sinyal imun memengaruhi otak (Bower & Kuhlman, 2023). Individu dengan stres kronis dapat mengalami perubahan imun karena otak mempertahankan aktivasi HPA axis dan sistem saraf simpatis dalam jangka panjang (Warren *et al*., 2024). Individu dengan gangguan tidur dapat mengalami peningkatan inflamasi yang kemudian memperburuk gejala mood dan kesehatan fisik (Ballesio *et al*., 2023). Oleh karena itu, komunikasi dua arah otak–imun menjadi fondasi utama untuk memahami penyakit kompleks dalam PNI (Bower & Kuhlman, 2023).




**Gambar 1. 6 Komunikasi Dua Arah Otak–Imun**

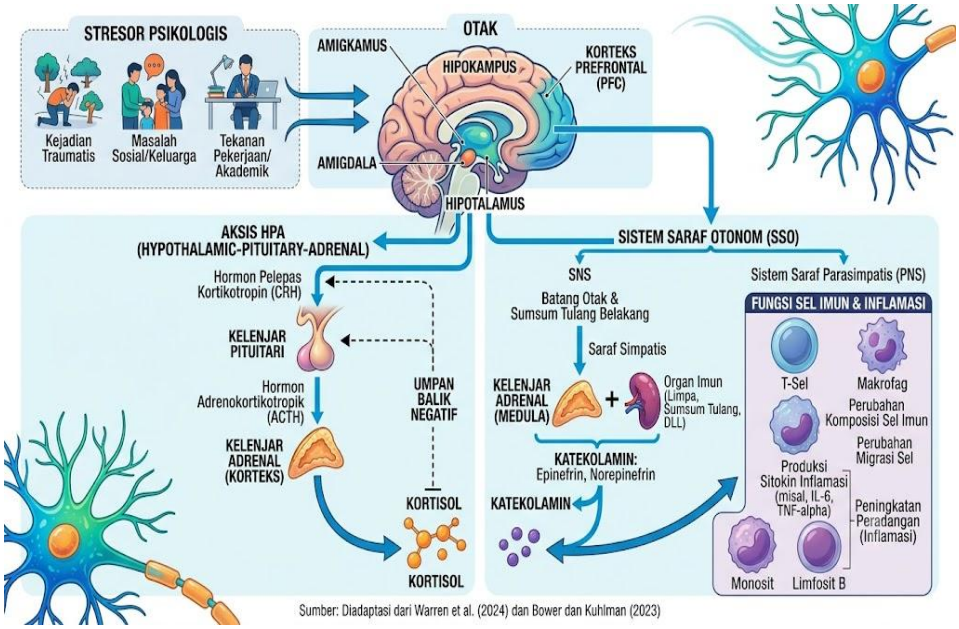
Gambar menunjukkan jalur otak-ke-imun melalui HPA axis dan sistem saraf otonom, serta jalur imun-ke-otak melalui sitokin, saraf vagus, blood–brain barrier, dan mikroglia. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), dan Ballesio *et al*. (2023).

## 1.6 Jalur Otak-ke-Imun: HPA Axis dan Sistem Saraf Otonom

Jalur otak-ke-imun terutama dimediasi oleh HPA axis dan sistem saraf otonom (Warren *et al*., 2024). HPA axis dimulai dari hypothalamus yang melepaskan corticotropin-releasing hormone, kemudian pituitary melepaskan adrenocorticotropic hormone, dan adrenal cortex melepaskan kortisol (Warren *et al*., 2024). Kortisol berperan dalam regulasi metabolisme, tekanan darah, respons stres, dan inflamasi (Warren *et al*., 2024). Dalam kondisi normal, kortisol membantu membatasi inflamasi setelah respons imun aktif (Warren *et al*., 2024). Namun, stres kronis dapat menyebabkan HPA-axis dysregulation dan mengubah sensitivitas sel imun terhadap sinyal glukokortikoid (Warren *et al*., 2024).

Sistem saraf simpatis juga berperan penting dalam jalur otak-ke-imun (Warren *et al*., 2024). Aktivasi simpatis menghasilkan norepinefrin dan epinefrin yang dapat memengaruhi distribusi sel imun, aktivitas sel imun, produksi sitokin, dan respons inflamasi (Warren *et al*., 2024). Dalam stres akut, aktivasi simpatis dapat membantu mobilisasi energi dan mendukung kesiapan tubuh menghadapi ancaman (Warren *et al*., 2024). Dalam stres kronis, aktivasi simpatis yang berkepanjangan dapat berkontribusi pada inflamasi, gangguan metabolik, dan disregulasi imun pada individu yang rentan (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, sistem saraf simpatis merupakan penghubung penting antara pengalaman psikologis dan perubahan imunologis (Warren *et al*., 2024).

Sistem parasimpatis, khususnya saraf vagus, berperan dalam pemulihan, regulasi otonom, dan kontrol inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Saraf vagus menjadi jalur penting karena dapat membawa informasi dari organ perifer ke otak dan berperan dalam regulasi respons inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam PNI, keseimbangan antara simpatis dan parasimpatis sering dikaji melalui heart rate variability sebagai indikator regulasi otonom (Bower & Kuhlman, 2023). Regulasi otonom yang baik dapat berhubungan dengan kemampuan tubuh untuk pulih dari stres dan menekan inflamasi berlebihan (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, HPA axis, sistem simpatis, dan sistem parasimpatis membentuk jaringan utama yang menghubungkan otak dengan sistem imun (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024).




**Gambar 1. 7 Jalur Otak-Ke-Imun Melalui HPA Axis dan Sistem Otonom**

Gambar menunjukkan stresor psikologis yang diproses otak, aktivasi HPA axis, pelepasan kortisol, aktivasi simpatis, pelepasan katekolamin, serta perubahan fungsi sel imun dan inflamasi. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024) dan Bower dan Kuhlman (2023).

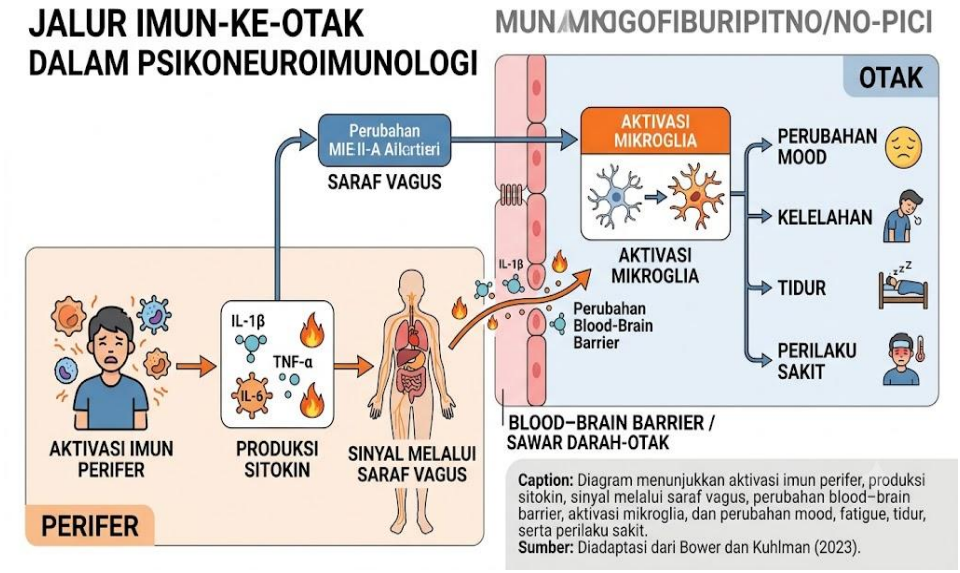
## 1.7 Jalur Imun-ke-Otak: Sitokin, Vagus, dan Mikroglia

Jalur imun-ke-otak menjelaskan bagaimana sistem imun memengaruhi fungsi otak dan perilaku (Bower & Kuhlman, 2023). Ketika sistem imun mendeteksi infeksi, cedera, atau stres biologis, sel imun dapat menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-1β, IL-6, TNF-α, dan interferon (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin tersebut dapat memengaruhi otak melalui beberapa mekanisme, termasuk jalur humoral, saraf vagus, area otak yang lebih permeabel terhadap sinyal darah, perubahan blood–brain barrier, dan aktivasi mikroglia (Bower & Kuhlman, 2023). Jalur ini menjelaskan mengapa inflamasi perifer dapat menghasilkan gejala sentral seperti fatigue, mood rendah, gangguan tidur, dan perubahan motivasi (Bower & Kuhlman,

2023). Dengan demikian, sistem imun bukan hanya sistem pertahanan perifer, tetapi juga sumber sinyal yang dapat memengaruhi proses psikologis (Bower & Kuhlman, 2023).

Saraf vagus merupakan salah satu jalur utama komunikasi imun-ke-otak (Bower & Kuhlman, 2023). Reseptor perifer dapat mendeteksi mediator inflamasi dan mengirim informasi ke brainstem melalui serabut aferen vagal (Bower & Kuhlman, 2023). Informasi tersebut kemudian dapat memengaruhi hypothalamus, sistem limbik, regulasi otonom, dan perilaku sakit (Bower & Kuhlman, 2023). Jalur vagal menjadi penting karena menunjukkan bahwa otak dapat menerima informasi imun tanpa harus menunggu sitokin menembus langsung ke jaringan otak (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam kerangka PNI, saraf vagus juga menjadi target potensial intervensi melalui regulasi pernapasan, relaksasi, aktivitas fisik, tidur, dan modulasi otonom (Bower & Kuhlman, 2023).

Mikroglia merupakan sel imun resident di sistem saraf pusat yang berperan dalam respons inflamasi, pruning sinaps, homeostasis neural, dan respons terhadap cedera (Bower & Kuhlman, 2023). Aktivasi mikroglia dapat terjadi ketika sinyal imun perifer, stres kronis, infeksi, atau cedera memengaruhi lingkungan otak (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam kondisi akut, aktivasi mikroglia dapat berperan protektif, tetapi aktivasi kronis dapat mengganggu neuroplastisitas dan fungsi neural (Bower & Kuhlman, 2023). Perubahan mikroglia dan neuroinflamasi menjadi salah satu mekanisme yang diteliti dalam depresi, fatigue, gangguan kognitif, penyakit neurodegeneratif, dan nyeri kronis (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, mikroglia menjadi penghubung penting antara sistem imun dan fungsi otak dalam PNI (Bower & Kuhlman, 2023).




**Gambar 1. 8 Jalur Imun-Ke-Otak dalam Psikoneuroimunologi**

Gambar menunjukkan aktivasi imun perifer, produksi sitokin, sinyal melalui saraf vagus, perubahan blood–brain barrier, aktivasi mikroglia, dan perubahan mood, fatigue, tidur, serta perilaku sakit. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023).

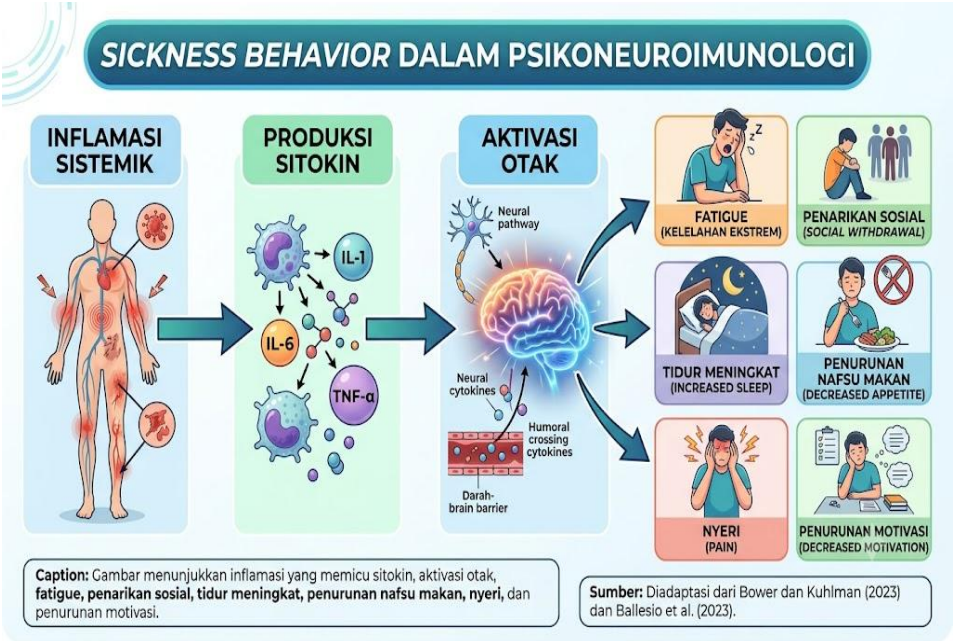
## 1.8 *Sickness* Behavior sebagai Konsep Dasar PNI

*Sickness behavior* adalah pola perubahan perilaku yang muncul ketika sistem imun aktif akibat infeksi, cedera, atau inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Gejala sickness behavior dapat meliputi fatigue, mengantuk, kehilangan nafsu makan, penurunan motivasi, penarikan sosial, peningkatan sensitivitas nyeri, dan penurunan aktivitas eksploratif (Bower & Kuhlman, 2023). Respons ini merupakan mekanisme adaptif dalam kondisi akut karena tubuh perlu menghemat energi dan mengarahkan sumber daya biologis untuk melawan infeksi atau memperbaiki jaringan (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam konteks ini, perubahan perilaku bukan sekadar reaksi psikologis terhadap sakit, tetapi bagian dari program biologis yang diatur oleh sistem imun dan otak (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, sickness behavior menjadi konsep sentral

dalam PNI karena menunjukkan bahwa sistem imun dapat membentuk perilaku (Bower & Kuhlman, 2023).

*Sickness* behavior juga relevan untuk memahami beberapa gejala depresi dan fatigue kronis (Bower & Kuhlman, 2023). Gejala seperti anhedonia, kelelahan, penurunan motivasi, gangguan tidur, dan penarikan sosial dapat muncul pada kondisi inflamasi kronis atau penyakit medis tertentu (Bower & Kuhlman, 2023). Ballesio *et al*. (2023) menjelaskan bahwa gangguan tidur dapat meningkatkan inflamasi, dan inflamasi tersebut dapat berperan dalam hubungan antara gangguan tidur dan depresi (Ballesio *et al*., 2023). Hal ini menunjukkan bahwa gejala mood dan perilaku dapat dipengaruhi oleh hubungan dinamis antara tidur, inflamasi, dan fungsi otak (Ballesio *et al*., 2023). Dengan demikian, konsep sickness behavior membantu menjembatani pemahaman antara penyakit fisik, inflamasi, dan gejala psikologis (Bower & Kuhlman, 2023; Ballesio *et al*., 2023).

Namun, *sickness* behavior tidak boleh disamakan secara langsung dengan depresi klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Depresi adalah gangguan kompleks yang melibatkan faktor psikologis, sosial, genetik, neurobiologis, dan lingkungan (Bower & Kuhlman, 2023). Inflamasi dapat menjadi salah satu mekanisme pada sebagian pasien, tetapi tidak semua depresi disebabkan oleh inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Pemahaman ini penting agar PNI tidak digunakan secara reduksionistik dalam menjelaskan gangguan mental (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, sickness behavior sebaiknya dipahami sebagai model biologis yang membantu menjelaskan sebagian gejala yang tumpang tindih antara penyakit inflamasi dan gangguan mood (Bower & Kuhlman, 2023).




**Gambar 1. 9 *Sickness* Behavior dalam Psikoneuroimunologi**

Gambar menunjukkan inflamasi yang memicu sitokin, aktivasi otak, fatigue, penarikan sosial, tidur meningkat, penurunan nafsu makan, nyeri, dan penurunan motivasi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Ballesio *et al*. (2023).

## 1.9 Stres Akut, Stres Kronis, dan *Allostatic Load*

Stres akut adalah respons adaptif terhadap ancaman atau tantangan jangka pendek (Warren *et al*., 2024). Ketika stresor terjadi, sistem saraf simpatis dan HPA axis diaktifkan untuk meningkatkan kewaspadaan, memobilisasi energi, dan menyesuaikan fungsi imun (Warren *et al*., 2024). Respons ini dapat bermanfaat ketika tubuh perlu menghadapi cedera, infeksi, atau tuntutan lingkungan yang membutuhkan respons cepat (Warren *et al*., 2024). Namun, respons yang sama dapat menjadi merugikan bila berlangsung terlalu lama atau terjadi berulang tanpa pemulihan yang memadai (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, perbedaan antara stres akut dan stres kronis menjadi sangat penting dalam PNI (Warren *et al*., 2024).

Allostasis adalah proses mempertahankan stabilitas tubuh melalui perubahan fisiologis yang adaptif (Warren *et al*., 2024). Tubuh tidak selalu mempertahankan semua parameter pada nilai yang tetap, tetapi menyesuaikan respons sesuai kondisi lingkungan dan tuntutan biologis (Warren *et al*., 2024). Allostatic load terjadi ketika sistem stres bekerja terlalu sering, terlalu lama, atau gagal kembali ke keadaan seimbang setelah stresor berakhir (Warren *et al*., 2024). Dalam kondisi ini, HPA axis, sistem saraf simpatis, sistem imun, metabolisme, dan perilaku kesehatan dapat mengalami perubahan yang meningkatkan risiko penyakit (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, allostatic load menjadi konsep kunci untuk menjelaskan bagaimana pengalaman hidup dapat tertanam dalam tubuh melalui perubahan biologis kumulatif (Warren *et al*., 2024).

Stres kronis dapat berkontribusi pada inflamasi melalui beberapa jalur (Warren *et al*., 2024). Jalur pertama adalah aktivasi simpatis berkepanjangan yang dapat memengaruhi produksi sitokin dan aktivitas sel imun (Warren *et al*., 2024). Jalur kedua adalah disregulasi HPA axis yang dapat mengubah pola kortisol dan sensitivitas sel imun terhadap glukokortikoid (Warren *et al*., 2024). Jalur ketiga adalah gangguan perilaku kesehatan, seperti tidur buruk, pola makan tidak sehat, aktivitas fisik rendah, dan peningkatan konsumsi zat tertentu (Ballesio *et al*., 2023; Dziedzic *et al*., 2024). Jalur keempat adalah perubahan microbiota–gut–immune–brain axis yang dapat menghubungkan stres, imun, usus, dan otak (Warren *et al*., 2024; Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian, stres kronis adalah proses multisistem yang melibatkan otak, hormon, imun, mikrobiota, metabolisme, dan perilaku (Warren *et al*., 2024).

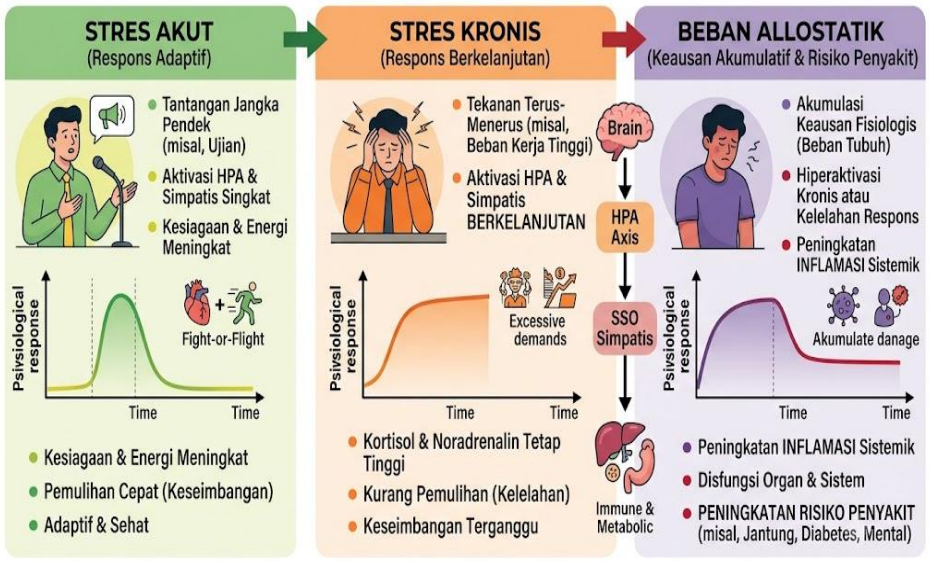



Diagram menunjukkan stres akut yang adaptif, stres kronis yang mempertahankan aktivasi HPA axis dan sistem simpatis, serta *allostatic load* yang meningkatkan inflamasi dan risiko penyakit.

**Sumber:** Diadaptasi dari Warren et al. (2024), Ballesio et al. (2023), dan Dziedzic et al. (2024).

**Gambar 1. 10 Stres Akut, Stres Kronis, dan *Allostatic Load***

Gambar menunjukkan stres akut yang adaptif, stres kronis yang mempertahankan aktivasi HPA axis dan sistem simpatis, serta allostatic load yang meningkatkan inflamasi dan risiko penyakit. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Ballesio *et al*. (2023), dan Dziedzic *et al*. (2024).

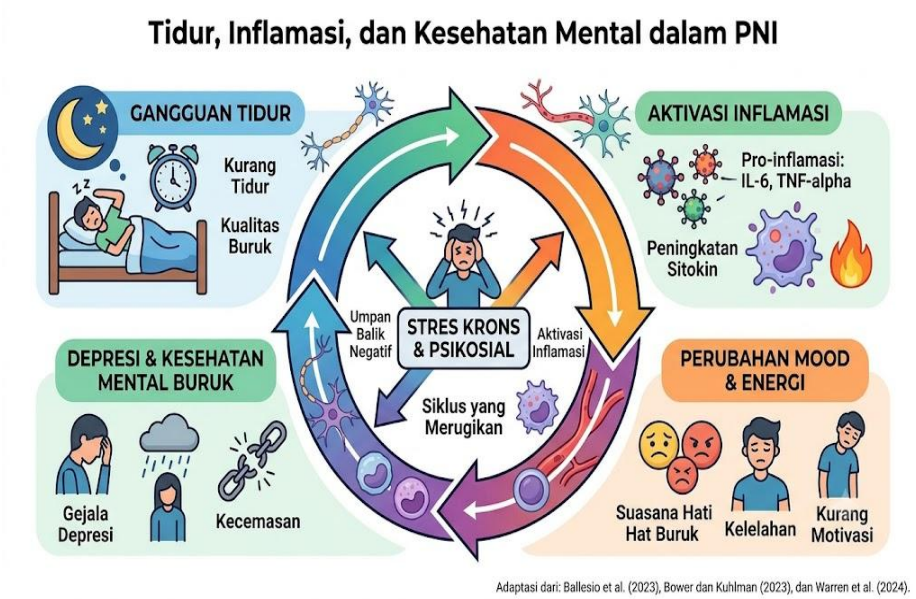
## 1.10 Psikoneuroimunologi dan Tidur

Tidur merupakan komponen penting dalam psikoneuroimunologi karena tidur memengaruhi regulasi imun, inflamasi, metabolisme, fungsi otak, dan kesehatan mental (Ballesio *et al*., 2023). Gangguan tidur dapat meningkatkan proses inflamasi, dan peningkatan inflamasi dapat berkontribusi pada onset atau perburukan gejala depresi (Ballesio *et al*., 2023). Hubungan ini menunjukkan bahwa tidur bukan hanya keadaan pasif, tetapi proses biologis aktif yang membantu menjaga homeostasis imun dan neuroendokrin (Ballesio *et al*., 2023). Dalam konteks PNI, insomnia, tidur pendek, tidur tidak restoratif, dan gangguan ritme sirkadian dapat menjadi faktor risiko biologis bagi gangguan mood dan

penyakit kronis (Ballesio *et al*., 2023). Oleh karena itu, tidur perlu dipahami sebagai mediator penting antara pengalaman psikologis, inflamasi, dan kesehatan mental (Ballesio *et al*., 2023).

Tidur juga memiliki hubungan timbal balik dengan stres (Ballesio *et al*., 2023; Warren *et al*., 2024). Stres kronis dapat mengganggu tidur melalui hyperarousal, aktivasi simpatis, peningkatan kekhawatiran, dan perubahan HPA axis (Warren *et al*., 2024). Sebaliknya, kurang tidur dapat meningkatkan reaktivitas emosional, menurunkan regulasi prefrontal terhadap sistem limbik, dan meningkatkan marker inflamasi (Ballesio *et al*., 2023). Kondisi ini dapat membentuk lingkaran umpan balik antara stres, insomnia, inflamasi, dan mood rendah (Ballesio *et al*., 2023). Dengan demikian, tidur merupakan salah satu titik intervensi paling penting dalam pendekatan PNI karena perbaikan tidur berpotensi memengaruhi regulasi stres dan inflamasi (Ballesio *et al*., 2023).

Asesmen tidur penting untuk pasien dengan depresi, kecemasan, penyakit inflamasi, nyeri kronis, penyakit metabolik, dan fatigue (Ballesio *et al*., 2023). Pasien dengan gangguan tidur yang menetap dapat memiliki risiko inflamasi lebih tinggi dan gejala psikologis yang lebih berat (Ballesio *et al*., 2023). Intervensi seperti terapi perilaku kognitif untuk insomnia, pengaturan ritme sirkadian, aktivitas fisik, manajemen stres, dan perbaikan kebiasaan tidur dapat dipahami sebagai intervensi PNI karena berpotensi memengaruhi jalur stres dan imun (Ballesio *et al*., 2023; Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, tidur bukan hanya gejala yang menyertai penyakit, tetapi salah satu mekanisme penting yang dapat memengaruhi perjalanan penyakit (Ballesio *et al*., 2023). Dengan demikian, PNI menempatkan tidur sebagai pusat hubungan antara otak, imun, dan kesehatan mental (Ballesio *et al*., 2023).




**Gambar 1. 11 Tidur, Inflamasi, dan Kesehatan Mental dalam PNI**

Gambar menunjukkan gangguan tidur yang meningkatkan inflamasi, memengaruhi mood dan energi, serta membentuk lingkaran umpan balik dengan stres dan depresi. Sumber: Diadaptasi dari Ballesio *et al*. (2023), Bower dan Kuhlman (2023), dan Warren *et al*. (2024).

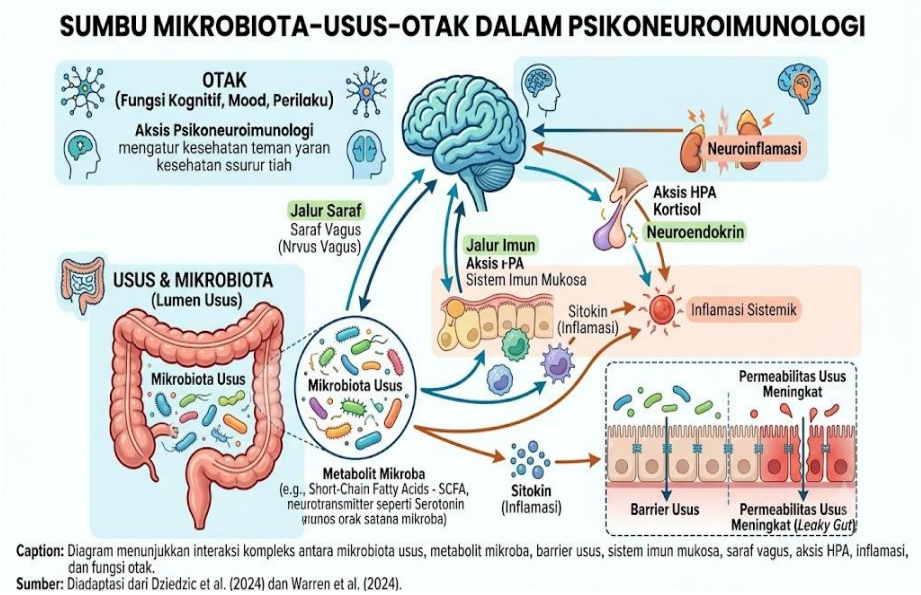
## 1.11 Psikoneuroimunologi dan Microbiota–Gut–Brain Axis

Microbiota–gut–brain axis merupakan salah satu perluasan penting dalam PNI modern (Dziedzic *et al*., 2024). Axis ini menjelaskan komunikasi antara mikrobiota usus, epitel usus, sistem imun mukosa, metabolit mikroba, saraf vagus, HPA axis, dan otak (Dziedzic *et al*., 2024). Mikroorganisme usus dapat menghasilkan metabolit seperti short-chain fatty acids, memengaruhi metabolisme triptofan, mengatur inflamasi mukosa, dan memengaruhi barrier usus (Dziedzic *et al*., 2024). Perubahan mikrobiota atau dysbiosis dapat berkaitan dengan peningkatan inflamasi, perubahan metabolit, gangguan barrier, dan perubahan fungsi otak pada sebagian kondisi (Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian,

microbiota–gut–brain axis menunjukkan bahwa kesehatan mental dan imun tidak hanya dipengaruhi oleh otak, tetapi juga oleh ekosistem mikroba dalam tubuh (Dziedzic *et al*., 2024).

Stres dapat memengaruhi microbiota–gut–brain axis melalui perubahan motilitas usus, sekresi mukus, permeabilitas usus, respons imun, pola makan, dan HPA axis (Warren *et al*., 2024; Dziedzic *et al*., 2024). Sebaliknya, perubahan mikrobiota dapat memengaruhi otak melalui metabolit, inflamasi, jalur vagal, dan regulasi neurotransmiter (Dziedzic *et al*., 2024). Warren *et al*. (2024) menekankan bahwa respons stres kronis berkaitan dengan microbiota–gut–immune–brain axis dan kesehatan mental (Warren *et al*., 2024). Konsep ini memperkuat pandangan bahwa stres, inflamasi, usus, dan otak saling berinteraksi dalam satu jaringan biologis (Warren *et al*., 2024; Dziedzic *et al*., 2024). Oleh karena itu, mikrobiota menjadi target riset dan intervensi yang semakin penting dalam PNI (Dziedzic *et al*., 2024).

Psikobiotik merupakan salah satu topik yang berkembang dalam hubungan antara mikrobiota dan kesehatan mental (Dziedzic *et al*., 2024). Psikobiotik dapat mencakup probiotik, prebiotik, atau intervensi yang dirancang untuk memengaruhi mikrobiota dan kesehatan mental melalui gut–brain axis (Dziedzic *et al*., 2024). Dziedzic *et al*. (2024) meninjau bahwa intervensi psikobiotik semakin mendapat perhatian karena mikrobiota dianggap berperan dalam kesejahteraan mental dan potensi terapi tambahan pada depresi. Namun, efek psikobiotik kemungkinan dipengaruhi oleh strain, dosis, durasi, diet, kondisi awal mikrobiota, dan karakteristik individu (Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian, psikobiotik menjanjikan tetapi tetap membutuhkan uji klinis berkualitas dan standardisasi sebelum diterapkan secara luas (Dziedzic *et al*., 2024).




**Caption:** Diagram menunjukkan interaksi kompleks antara mikrobiota usus, metabolit mikroba, barrier usus, sistem imun mukosa, saraf vagus, aksis HPA, inflamasi, dan fungsi otak.
**Sumber:** Diadaptasi dari Dziedzic et al. (2024) dan Warren et al. (2024).

**Gambar 1. 12 Microbiota–Gut–Brain Axis dalam Psikoneuroimunologi**

Gambar menunjukkan mikrobiota usus, metabolit mikroba, barrier usus, sistem imun mukosa, saraf vagus, HPA axis, inflamasi, dan fungsi otak. Sumber: Diadaptasi dari Dziedzic *et al*. (2024) dan Warren *et al*. (2024).

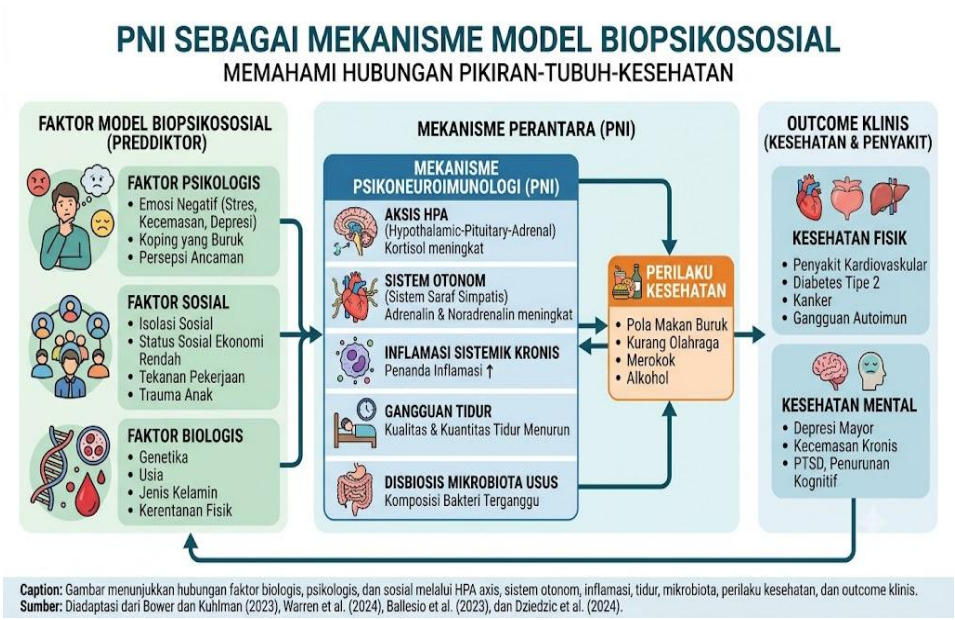
## 1.12 Psikoneuroimunologi sebagai Dasar Model Biopsikososial

PNI memperkuat model biopsikososial karena menyediakan mekanisme biologis yang menjelaskan bagaimana faktor psikologis dan sosial memengaruhi kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023). Model biopsikososial menyatakan bahwa kesehatan dan penyakit dipengaruhi oleh faktor biologis, psikologis, dan sosial (Bower & Kuhlman, 2023). PNI memperluas model tersebut dengan menunjukkan bahwa stres, relasi sosial, tidur, trauma, dan perilaku kesehatan dapat memengaruhi sistem imun melalui jalur saraf, hormon, inflamasi, dan mikrobiota (Warren *et al*., 2024; Dziedzic *et al*., 2024). Sebaliknya, sistem imun dapat memengaruhi pengalaman psikologis melalui sitokin, mikroglia, jalur vagal, dan perubahan

neurotransmisi (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, PNI menyediakan "bahasa biologis" untuk menjelaskan bagaimana pengalaman psikososial masuk ke dalam tubuh dan memengaruhi kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024).

Dalam model biopsikososial berbasis PNI, faktor biologis mencakup genetik, hormon, sistem saraf, sistem imun, mikrobiota, metabolisme, dan penyakit penyerta (Bower & Kuhlman, 2023; Dziedzic *et al*., 2024). Faktor psikologis mencakup persepsi stres, coping, depresi, kecemasan, trauma, regulasi emosi, harapan, dan makna pengalaman (Bower & Kuhlman, 2023). Faktor sosial mencakup dukungan sosial, isolasi, status sosial ekonomi, pekerjaan, diskriminasi, kekerasan, stigma, dan akses layanan kesehatan (Warren *et al*., 2024). Ketiga faktor tersebut saling berinteraksi melalui mekanisme seperti HPA axis, sistem saraf otonom, inflamasi, tidur, diet, aktivitas fisik, dan mikrobiota (Warren *et al*., 2024; Ballesio *et al*., 2023; Dziedzic *et al*., 2024). Oleh karena itu, PNI membuat model biopsikososial lebih konkret karena memberikan mediator biologis yang dapat diukur dan diuji (Bower & Kuhlman, 2023).

Pendekatan biopsikososial berbasis PNI memiliki implikasi besar untuk praktik klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Pasien dengan keluhan fatigue, nyeri, insomnia, depresi, atau gangguan konsentrasi perlu dinilai dari aspek psikologis, penyakit fisik, inflamasi, tidur, stres sosial, dan perilaku kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023; Ballesio *et al*., 2023). Pasien dengan penyakit inflamasi atau autoimun perlu dinilai dari aspek stres, trauma, dukungan sosial, tidur, dan kualitas hidup karena faktor-faktor tersebut dapat memengaruhi perjalanan penyakit (Warren *et al*., 2024). Pasien dengan gangguan mood atau kecemasan juga perlu dinilai dari aspek inflamasi, gangguan tidur, nyeri, metabolisme, dan mikrobiota bila secara klinis relevan (Bower & Kuhlman, 2023; Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian, PNI membantu klinisi melihat pasien sebagai sistem kompleks, bukan kumpulan gejala yang terpisah (Bower & Kuhlman, 2023).




**Caption:** Gambar menunjukkan hubungan faktor biologis, psikologis, dan sosial melalui HPA axis, sistem otonom, inflamasi, tidur, mikrobiota, perilaku kesehatan, dan outcome klinis.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren et al. (2024), Ballesio et al. (2023), dan Dziedzic et al. (2024).

**Gambar 1. 13 PNI Sebagai Mekanisme Model Biopsikososial**

Gambar menunjukkan hubungan faktor biologis, psikologis, dan sosial melalui HPA axis, sistem otonom, inflamasi, tidur, mikrobiota, perilaku kesehatan, dan outcome klinis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Ballesio *et al*. (2023), dan Dziedzic *et al*. (2024).

## 1.13 Batasan Konseptual Psikoneuroimunologi

Meskipun PNI sangat berguna, bidang ini memiliki batasan konseptual yang perlu dipahami (Bower & Kuhlman, 2023). PNI tidak boleh menyederhanakan semua penyakit sebagai akibat stres, inflamasi, atau gangguan imun semata (Bower & Kuhlman, 2023). Banyak penyakit memiliki etiologi multifaktorial yang melibatkan genetik, lingkungan, infeksi, metabolisme, gaya hidup, faktor sosial, dan proses biologis lain (Warren *et al*., 2024). Inflamasi dapat menjadi mekanisme penting pada sebagian kondisi, tetapi tidak semua pasien dengan depresi, nyeri kronis, gangguan tidur, atau penyakit kronis memiliki pola inflamasi yang sama (Bower & Kuhlman, 2023; Ballesio *et al*., 2023). Oleh karena itu, PNI harus

digunakan sebagai kerangka integratif, bukan sebagai penjelasan tunggal untuk semua penyakit (Bower & Kuhlman, 2023).

Batasan lain adalah tantangan metodologis dalam mengukur hubungan antara psikologi, imun, dan outcome klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Hubungan antara stres dan inflamasi dapat dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, tidur, infeksi, obat, status sosial ekonomi, merokok, aktivitas fisik, pola makan, dan penyakit penyerta (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Studi cross-sectional sulit memastikan arah sebab-akibat karena stres dapat meningkatkan inflamasi, tetapi inflamasi juga dapat memengaruhi mood dan perilaku (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, PNI membutuhkan desain longitudinal, eksperimen laboratorium, intervensi klinis, pengukuran biomarker berulang, dan analisis statistik yang memperhitungkan faktor perancu (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, interpretasi hasil PNI harus dilakukan secara hati-hati dan berbasis bukti (Bower & Kuhlman, 2023).

PNI juga memiliki batasan etik jika disampaikan secara tidak tepat (Warren *et al*., 2024). Bila hubungan antara stres dan penyakit dijelaskan secara sederhana, pasien dapat merasa disalahkan karena penyakit yang dialaminya (Warren *et al*., 2024). Padahal, stres kronis sering muncul dari faktor struktural seperti kemiskinan, kekerasan, pekerjaan berisiko, beban perawatan keluarga, diskriminasi, dan keterbatasan akses layanan kesehatan (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, PNI harus digunakan untuk memperluas pemahaman dan dukungan terhadap pasien, bukan untuk menyalahkan individu atas kondisi biologis yang kompleks (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, PNI yang baik harus selalu menggabungkan akurasi biologis, sensitivitas sosial, dan kehati-hatian klinis (Bower & Kuhlman, 2023).

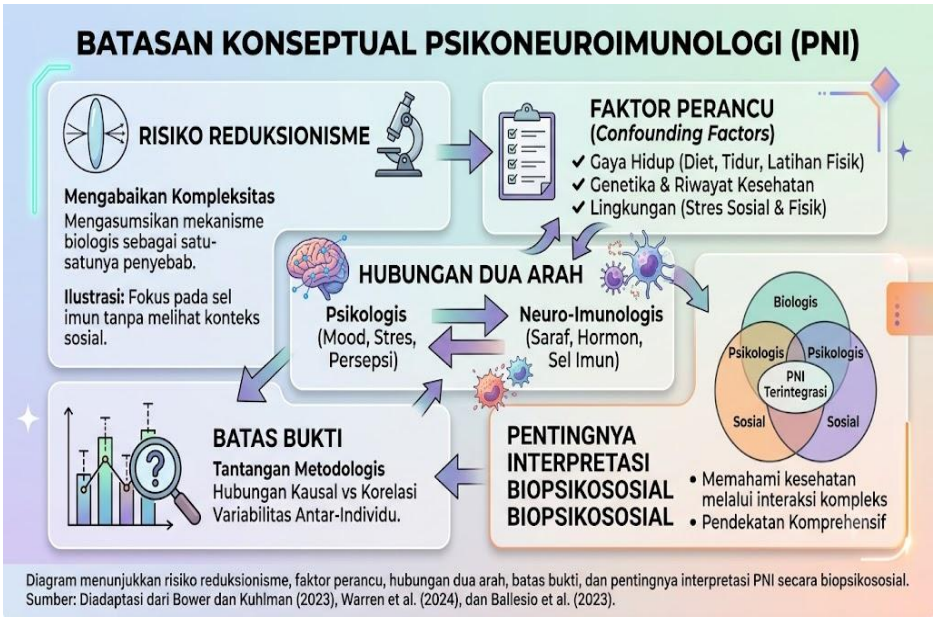



Diagram menunjukkan risiko reduksionisme, faktor perancu, hubungan dua arah, batas bukti, dan pentingnya interpretasi PNI secara biopsikososial.
Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren et al. (2024), dan Ballesio et al. (2023).

**Gambar 1. 14 Batasan Konseptual Psikoneuroimunologi**

Gambar menunjukkan risiko reduksionisme, faktor perancu, hubungan dua arah, batas bukti, dan pentingnya interpretasi PNI secara biopsikososial. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), dan Ballesio *et al*. (2023).

## DAFTAR PUSTAKA

Ballesio, A., Bacaro, V., Vacca, M., Chirico, A., Lucidi, F., & Lombardo, C. (2023). Inflammatory hypotheses of sleep disturbance–depression link: Update and research agenda. *Neuroscience Applied, 2*, 102747.

Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology, 19*, 331–359. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-080621-045153

Dziedzic, A., *et al*. (2024). The power of psychobiotics in depression: A modern approach through the microbiota–gut–brain axis. *Nutrients, 16*(7), 1054.

Warren, A., *et al*. (2024). Dangers of the chronic stress response in the context of inflammatory and immune-related diseases. *Frontiers in Immunology, 15*, 1365871. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1365871

# BAB 2

# SISTEM SARAF, SISTEM ENDOKRIN, DAN SISTEM IMUN SEBAGAI DASAR PSIKONEUROIMUNOLOGI

Psikoneuroimunologi berdiri di atas pemahaman bahwa sistem saraf, sistem endokrin, dan sistem imun bukan tiga sistem yang bekerja terpisah, melainkan jaringan komunikasi biologis yang saling memengaruhi (Bower & Kuhlman, 2023). Sistem saraf pusat memproses stresor psikologis, pengalaman emosional, memori, persepsi ancaman, dan sinyal biologis dari tubuh (Bower & Kuhlman, 2023). Sistem endokrin menerjemahkan respons otak terhadap stres menjadi sinyal hormonal, terutama melalui hypothalamic–pituitary–adrenal axis atau HPA axis (Warren *et al*., 2024). Sistem imun merespons infeksi, cedera, dan perubahan homeostasis melalui sel imun, antibodi, sitokin, kemokin, serta mediator inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Ketiga sistem ini membentuk dasar biologis PNI karena perubahan pada satu sistem dapat mengubah fungsi sistem lain secara cepat maupun kronis (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024).

Dalam respons stres, otak menilai ancaman dan mengaktifkan sistem saraf otonom serta HPA axis untuk menyesuaikan energi, kewaspadaan, tekanan darah, metabolisme, dan fungsi imun (Warren *et al*., 2024). Respons akut dapat bersifat adaptif karena membantu tubuh menghadapi ancaman sementara, tetapi respons kronis dapat mengganggu regulasi inflamasi dan memperburuk penyakit terkait imun (Warren *et al*., 2024). Warren *et al*. (2024) menjelaskan bahwa respons stres kronis ditandai oleh *sympathetic overdrive* dan disregulasi HPA axis yang dapat memengaruhi inflamasi pada usus, sirkulasi sistemik, dan otak. Nunez *et al*. (2025) juga menekankan bahwa disfungsi HPA axis kronis dapat mengubah respons imun terhadap stresor dan menggeser lingkungan imun ke arah yang lebih proinflamasi. Oleh karena itu, pemahaman sistem

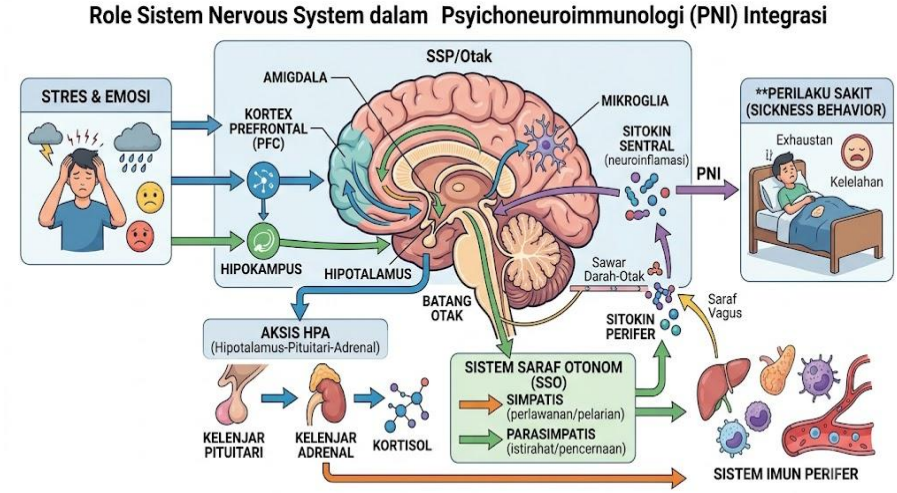
saraf, sistem endokrin, dan sistem imun menjadi prasyarat untuk memahami bab-bab selanjutnya tentang stres, inflamasi, gangguan mental, autoimunitas, mikrobiota, dan intervensi PNI (Bower & Kuhlman, 2023; Nunez *et al*., 2025).

## 2.1 Sistem Saraf Pusat sebagai Pusat Integrasi Respons Psikologis dan Imunologis

Sistem saraf pusat berperan sebagai pusat integrasi informasi psikologis, sensorik, visceral, imunologis, dan lingkungan (Bower & Kuhlman, 2023). Otak tidak hanya menerima rangsangan dari dunia luar, tetapi juga menerima sinyal dari tubuh melalui saraf aferen, hormon, metabolit, dan mediator imun (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam kerangka PNI, otak berfungsi sebagai organ prediktif yang menilai apakah suatu keadaan aman, mengancam, atau membutuhkan adaptasi biologis (Warren *et al*., 2024). Penilaian ini kemudian menentukan apakah tubuh perlu mengaktifkan respons stres, menurunkan aktivitas, meningkatkan kewaspadaan, memperkuat inflamasi, atau memulai perilaku pemulihan (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, sistem saraf pusat menjadi jembatan antara pengalaman subjektif dan perubahan fisiologis yang dapat diukur (Bower & Kuhlman, 2023).

Beberapa struktur otak memiliki peran penting dalam PNI, terutama amigdala, hipokampus, prefrontal cortex, hypothalamus, insula, anterior cingulate cortex, dan brainstem (Bower & Kuhlman, 2023). Amigdala terlibat dalam deteksi ancaman dan respons emosional, sehingga aktivasi amigdala dapat meningkatkan respons stres dan aktivasi otonom (Warren *et al*., 2024). Hipokampus berperan dalam memori kontekstual dan regulasi umpan balik HPA axis, sehingga gangguan fungsi hipokampus dapat memengaruhi kemampuan tubuh menghentikan respons stres setelah ancaman berakhir (Warren *et al*., 2024). Prefrontal cortex berperan dalam regulasi emosi, kontrol kognitif, penilaian risiko, dan penghambatan respons stres yang berlebihan (Bower & Kuhlman, 2023). Hypothalamus menjadi simpul penting karena menghubungkan informasi neural dengan respons endokrin melalui aktivasi HPA axis (Warren *et al*., 2024).

Sistem saraf pusat juga menerima sinyal imun yang dapat mengubah fungsi otak dan perilaku (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin perifer dapat memengaruhi otak melalui jalur humoral, area circumventricular, perubahan blood–brain barrier, aktivasi saraf vagus, dan aktivasi mikroglia (Bower & Kuhlman, 2023). Ketika sinyal imun mencapai otak, perubahan dapat terjadi pada mood, motivasi, tidur, nafsu makan, reward processing, sensitivitas nyeri, dan perilaku sosial (Bower & Kuhlman, 2023). Inilah dasar konsep *immune-to-brain communication* yang menjadi salah satu fondasi utama PNI modern (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, sistem saraf pusat bukan hanya pengatur imun, tetapi juga target dari sinyal imun yang berasal dari tubuh (Bower & Kuhlman, 2023).




**Caption:** Diagram menunjukkan amigdala, hipokampus, prefrontal cortex, hypothalamus, brainstem, dan mikroglia sebagai komponen otak yang menghubungkan stres, emosi, HPA axis, sistem otonom, sitokin, dan perilaku sakit.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Warren et al. (2024).

**Gambar 2. 1 Sistem Saraf Pusat dalam Integrasi PNI**

Gambar menunjukkan amigdala, hipokampus, prefrontal cortex, hypothalamus, brainstem, dan mikroglia sebagai komponen otak yang menghubungkan stres, emosi, HPA axis, sistem otonom, sitokin, dan perilaku sakit. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Warren *et al*. (2024).

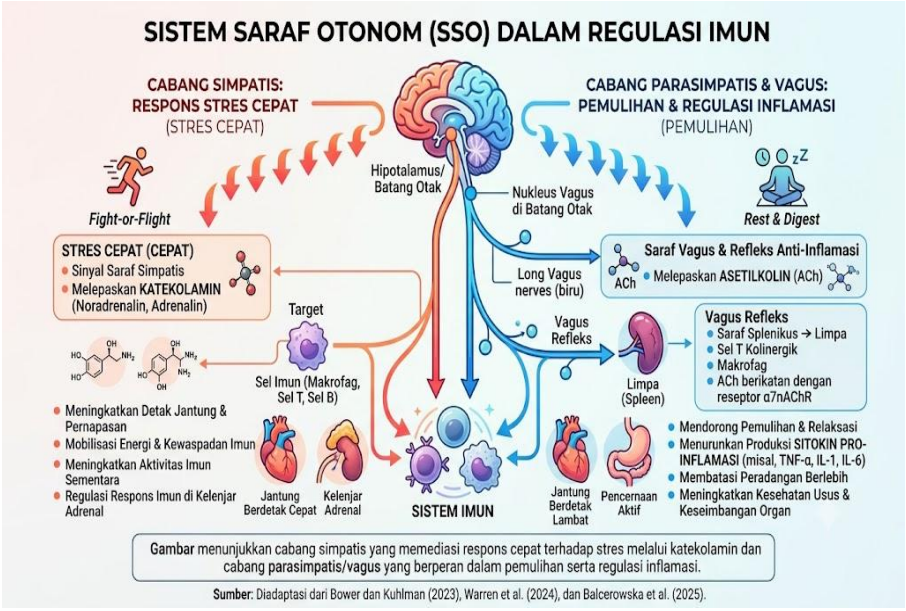
## 2.2 Sistem Saraf Otonom: Simpatis dan Parasimpatis

Sistem saraf otonom merupakan jalur cepat yang menghubungkan otak dengan organ perifer, termasuk jantung, pembuluh darah, saluran cerna, kelenjar, dan organ limfoid (Warren *et al*., 2024). Sistem ini terdiri atas cabang simpatis dan parasimpatis yang bekerja secara dinamis untuk mengatur respons terhadap ancaman, pemulihan, metabolisme, dan homeostasis (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam respons stres akut, sistem simpatis meningkatkan denyut jantung, tekanan darah, mobilisasi glukosa, kewaspadaan, dan pelepasan katekolamin (Warren *et al*., 2024). Dalam konteks imunologi, norepinefrin dan epinefrin dapat memengaruhi sel imun melalui reseptor adrenergik yang terdapat pada berbagai populasi sel imun (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, aktivasi simpatis menjadi salah satu mekanisme utama yang menjelaskan bagaimana stres psikologis dapat mengubah respons imun (Warren *et al*., 2024).

Sistem saraf simpatis bersifat adaptif bila aktif dalam waktu singkat, tetapi dapat merugikan bila aktif secara kronis (Warren *et al*., 2024). Warren *et al*. (2024) menyebut respons stres kronis sebagai kondisi yang ditandai oleh *sympathetic overdrive* dan disregulasi HPA axis yang dapat memengaruhi inflamasi lintas sistem tubuh. Aktivasi simpatis yang berkepanjangan dapat berhubungan dengan perubahan produksi sitokin, perubahan distribusi leukosit, perubahan respons sel T, dan peningkatan inflamasi derajat rendah pada individu yang rentan (Warren *et al*., 2024). Balcerowska *et al*. (2025) juga menjelaskan bahwa aktivasi kronis sistem saraf simpatis dapat mengganggu fungsi sel T dan berkontribusi pada disfungsi imun akibat stres. Dengan demikian, cabang simpatis merupakan jalur penting dalam hubungan antara stres kronis dan penyakit inflamasi (Warren *et al*., 2024; Balcerowska *et al*., 2025).

Cabang parasimpatis, terutama saraf vagus, berperan dalam pemulihan, regulasi otonom, dan modulasi inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Saraf vagus memiliki jalur aferen yang membawa informasi dari organ perifer ke otak dan jalur eferen yang berperan dalam regulasi fungsi organ (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam PNI, vagus penting karena dapat menjadi jalur komunikasi imun-ke-otak dan juga bagian dari mekanisme antiinflamasi neurogenik (Bower &

Kuhlman, 2023). Regulasi parasimpatis sering dikaitkan dengan heart rate variability, yang digunakan sebagai indikator fleksibilitas otonom dan kemampuan tubuh beradaptasi terhadap stres (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, keseimbangan simpatis–parasimpatis menentukan apakah tubuh berada dalam keadaan siaga, pemulihan, atau disregulasi kronis (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024).




**Gambar 2. 2 Sistem Saraf Otonom dalam Regulasi Imun**

Gambar menunjukkan cabang simpatis yang memediasi respons cepat terhadap stres melalui katekolamin dan cabang parasimpatis/vagus yang berperan dalam pemulihan serta regulasi inflamasi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), dan Balcerowska *et al*. (2025).

## 2.3 HPA Axis dan Regulasi Kortisol

HPA axis merupakan jalur neuroendokrin utama yang menghubungkan persepsi stres di otak dengan respons hormonal sistemik (Warren *et al*., 2024). Jalur ini dimulai ketika hypothalamus melepaskan corticotropin-releasing hormone atau CRH, kemudian pituitary anterior melepaskan adrenocorticotropic hormone atau

ACTH, dan adrenal cortex menghasilkan kortisol (Warren *et al*., 2024). Kortisol berperan dalam metabolisme energi, tekanan darah, respons stres, dan regulasi inflamasi (Warren *et al*., 2024). Dalam kondisi akut, kortisol membantu tubuh menghadapi stresor dan membatasi inflamasi yang berlebihan setelah respons imun aktif (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, HPA axis berfungsi sebagai sistem adaptif yang menjaga keseimbangan antara respons pertahanan dan perlindungan jaringan dari inflamasi berlebihan (Warren *et al*., 2024).

Disregulasi HPA axis menjadi salah satu mekanisme penting dalam PNI, terutama pada stres kronis, autoimunitas, depresi, gangguan tidur, dan penyakit inflamasi (Warren *et al*., 2024; Nunez *et al*., 2025). Pada stres kronis, pola pelepasan kortisol dapat berubah dan sel imun dapat mengalami perubahan sensitivitas terhadap sinyal glukokortikoid (Warren *et al*., 2024). Nunez *et al*. (2025) menjelaskan bahwa disfungsi HPA axis kronis tidak hanya memengaruhi cara sistem imun merespons stresor, tetapi juga dapat menggeser lingkungan imun ke arah proinflamasi. Balakin *et al*. (2025) juga meninjau bahwa stres kronis dapat mengganggu ritme sirkadian yang mengatur aktivitas sistem saraf simpatis dan HPA axis. Dengan demikian, HPA axis tidak hanya berperan dalam respons stres akut, tetapi juga dalam konsekuensi biologis stres kronis (Warren *et al*., 2024; Nunez *et al*., 2025).

Kortisol juga berhubungan erat dengan ritme sirkadian dan tidur (Balakin *et al*., 2025). Normalnya, sekresi kortisol mengikuti pola harian yang membantu tubuh bangun, beraktivitas, dan mempertahankan metabolisme (Balakin *et al*., 2025). Gangguan tidur dan stres kronis dapat mengganggu ritme sirkadian, sehingga respons HPA axis dan sistem imun menjadi kurang teratur (Balakin *et al*., 2025). Keterkaitan ini penting karena tidur, kortisol, inflamasi, dan mood saling memengaruhi dalam kerangka PNI (Ballesio *et al*., 2023). Oleh karena itu, pemahaman HPA axis harus selalu dikaitkan dengan waktu biologis, ritme sirkadian, dan perilaku tidur (Ballesio *et al*., 2023; Balakin *et al*., 2025).

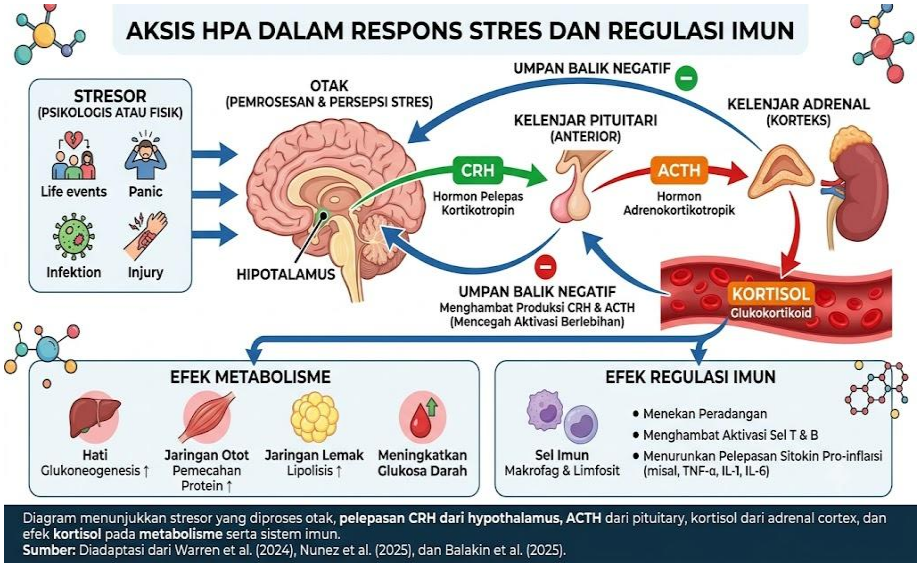



Diagram menunjukkan stresor yang diproses otak, **pelepasan CRH dari hypothalamus, ACTH** dari pituitary, kortisol dari adrenal cortex, dan efek **kortisol** pada **metabolisme** serta sistem imun.
**Sumber:** Diadaptasi dari Warren et al. (2024), Nunez et al. (2025), dan Balakin et al. (2025).

**Gambar 2. 3 HPA Axis dalam Respons Stres dan Regulasi Imun**

Gambar menunjukkan stresor yang diproses otak, pelepasan CRH dari hypothalamus, ACTH dari pituitary, kortisol dari adrenal cortex, dan efek kortisol pada metabolisme serta sistem imun. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), dan Balakin *et al*. (2025).

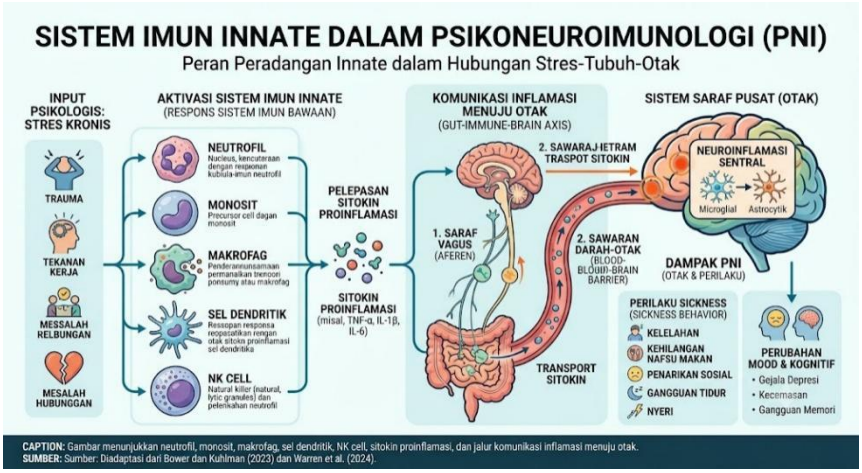
## 2.4 Sistem Imun Innate sebagai Respons Pertahanan Awal

Sistem imun innate merupakan garis pertahanan pertama terhadap infeksi, cedera, dan ancaman jaringan (Bower & Kuhlman, 2023). Sistem ini bekerja cepat dan melibatkan barier fisik, epitel, neutrofil, monosit, makrofag, sel dendritik, natural killer cells, komplemen, pattern recognition receptors, dan mediator inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam PNI, innate immunity penting karena mediator inflamasi yang dihasilkan sistem ini dapat memberi sinyal ke otak dan memengaruhi perilaku (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin seperti IL-1β, IL-6, TNF-α, dan interferon dapat mengubah mood, tidur, fatigue, nafsu makan, motivasi, dan sensitivitas nyeri (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, sistem imun innate bukan hanya sistem pertahanan perifer, tetapi juga sumber sinyal

neurobiologis yang relevan bagi psikologi klinis (Bower & Kuhlman, 2023).

Makrofag dan monosit memiliki peran penting dalam hubungan antara stres dan inflamasi (Warren *et al*., 2024). Sel-sel ini dapat merespons sinyal neuroendokrin dan menghasilkan mediator inflamasi yang memengaruhi jaringan lokal maupun sistemik (Warren *et al*., 2024). Dalam stres kronis, perubahan regulasi simpatis dan HPA axis dapat memengaruhi fungsi monosit, produksi sitokin, dan respons inflamasi (Warren *et al*., 2024). Sistem imun innate juga terhubung dengan mikrobiota usus karena perubahan barrier usus dan metabolit mikroba dapat memodulasi inflamasi mukosa serta inflamasi sistemik (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, innate immunity menjadi simpul penting yang menghubungkan stres, mikrobiota, inflamasi, dan otak (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024).

Inflamasi innate dapat bersifat protektif atau merugikan tergantung konteks dan durasi (Bower & Kuhlman, 2023). Inflamasi akut diperlukan untuk melawan patogen dan memperbaiki jaringan, tetapi inflamasi kronis derajat rendah dapat berkontribusi pada depresi, fatigue, penyakit metabolik, autoimunitas, nyeri kronis, dan penyakit kardiovaskular (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Karena sistem imun innate dapat berubah cepat akibat stres, tidur, infeksi, diet, aktivitas fisik, dan mikrobiota, sistem ini sering menjadi target pengukuran biomarker dalam penelitian PNI (Bower & Kuhlman, 2023). Biomarker seperti CRP, IL-6, TNF-α, dan profil leukosit sering dipakai untuk menggambarkan hubungan antara stres psikologis dan inflamasi sistemik (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, pemahaman innate immunity penting untuk membaca literatur PNI secara kritis (Bower & Kuhlman, 2023).




**Gambar 2. 4 Sistem Imun Innate dalam Psikoneuroimunologi**

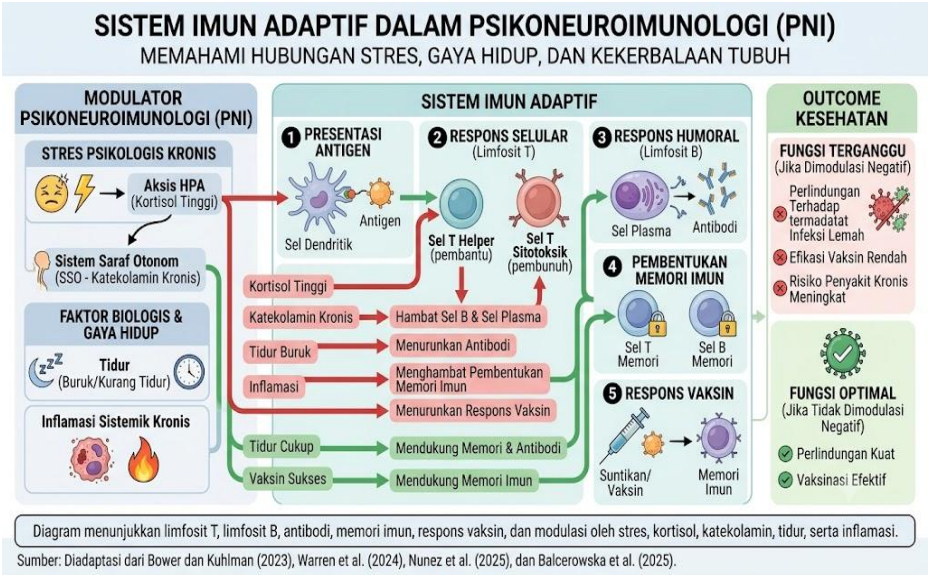
Gambar menunjukkan neutrofil, monosit, makrofag, sel dendritik, NK cell, sitokin proinflamasi, dan jalur komunikasi inflamasi menuju otak. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Warren *et al*. (2024).

## 2.5 Sistem Imun Adaptif: Limfosit, Antibodi, dan Memori Imun

Sistem imun adaptif bekerja lebih spesifik dibanding sistem imun innate dan melibatkan limfosit T, limfosit B, antibodi, serta memori imun (Bower & Kuhlman, 2023). Limfosit T berperan dalam regulasi respons seluler, koordinasi respons imun, sitotoksisitas, dan toleransi imun (Bower & Kuhlman, 2023). Limfosit B berperan dalam produksi antibodi yang mengenali antigen spesifik dan mendukung memori imun setelah paparan antigen atau vaksinasi (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam PNI, sistem imun adaptif penting karena stres, tidur, usia, inflamasi, dan hormon dapat memengaruhi respons vaksin, respons antibodi, serta regulasi sel T (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, fungsi imun adaptif menjadi salah satu outcome yang sering dipelajari dalam riset stres dan kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023).

Stres kronis dapat memengaruhi sistem imun adaptif melalui jalur HPA axis dan sistem saraf simpatis (Warren *et al*., 2024). Paparan glukokortikoid yang berkepanjangan dapat mengubah distribusi dan responsivitas sel imun, sedangkan aktivasi simpatis kronis dapat mengganggu fungsi sel T pada konteks tertentu (Balcerowska *et al*., 2025). Balcerowska *et al*. (2025) menyatakan bahwa pajanan jangka panjang terhadap glukokortikoid tinggi berkaitan dengan berkurangnya jumlah limfosit sirkulasi dan hilangnya responsivitas sel imun. Dalam autoimunitas, disfungsi HPA axis dan perubahan regulasi stres dapat memengaruhi keseimbangan antara toleransi imun dan aktivasi imun (Nunez *et al*., 2025). Dengan demikian, sistem imun adaptif merupakan bagian penting dari konsekuensi jangka panjang stres terhadap kesehatan (Nunez *et al*., 2025; Balcerowska *et al*., 2025).

Memori imun juga penting karena respons imun adaptif dapat dipengaruhi oleh pengalaman biologis sebelumnya (Bower & Kuhlman, 2023). Respons terhadap vaksin, infeksi, atau antigen tertentu dapat berubah karena usia, stres kronis, tidur buruk, inflamasi, dan kondisi metabolik (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Dalam kerangka PNI, pengalaman psikologis tidak menggantikan faktor imunologis utama, tetapi dapat menjadi modulator respons imun adaptif pada kondisi tertentu (Bower & Kuhlman, 2023). Hal ini penting untuk memahami mengapa stres, kualitas tidur, dan dukungan sosial dapat dikaji dalam hubungannya dengan respons vaksin dan kerentanan infeksi (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, sistem imun adaptif menunjukkan bahwa hubungan PNI dapat mencakup respons imun jangka panjang, bukan hanya inflamasi akut (Bower & Kuhlman, 2023).




**Gambar 2. 5 Sistem Imun Adaptif dalam PNI**

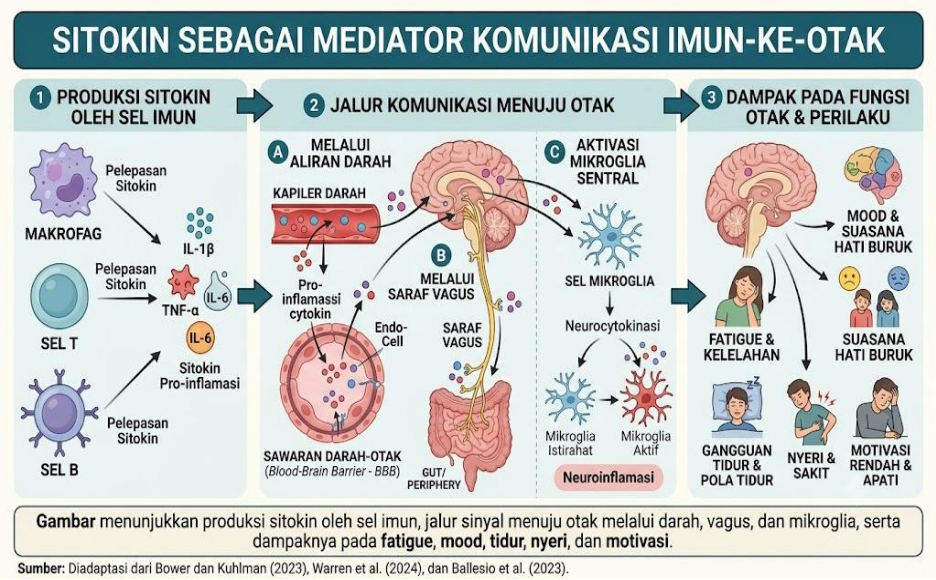
Gambar menunjukkan limfosit T, limfosit B, antibodi, memori imun, respons vaksin, dan modulasi oleh stres, kortisol, katekolamin, tidur, serta inflamasi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), dan Balcerowska *et al*. (2025).

## 2.6 Sitokin sebagai Bahasa Komunikasi Imun dan Otak

Sitokin merupakan molekul sinyal yang diproduksi oleh sel imun dan berbagai sel jaringan untuk mengatur inflamasi, aktivasi sel, diferensiasi, komunikasi antar-sel, dan pemulihan jaringan (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam PNI, sitokin penting karena dapat menjadi "bahasa" sistem imun dalam berkomunikasi dengan otak (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin proinflamasi seperti IL-1β, IL-6, TNF-α, dan interferon dapat memengaruhi perilaku sakit, mood, fatigue, tidur, nyeri, dan motivasi (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin juga dapat memengaruhi neurotransmisi dan metabolisme triptofan, sehingga ikut berperan dalam perubahan mood dan reward processing pada sebagian kondisi (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, sitokin menjadi pusat pemahaman tentang jalur imun-ke-otak dalam PNI (Bower & Kuhlman, 2023).

IL-6 dan CRP sering digunakan sebagai biomarker inflamasi sistemik dalam penelitian PNI (Bower & Kuhlman, 2023). CRP merupakan protein fase akut yang sering dipakai sebagai indikator inflamasi derajat rendah, sedangkan IL-6 berperan dalam respons inflamasi dan dapat merangsang produksi protein fase akut (Bower & Kuhlman, 2023). TNF-α juga sering dikaji karena perannya dalam inflamasi dan komunikasi imunologis (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, interpretasi biomarker sitokin harus hati-hati karena nilainya dapat dipengaruhi oleh infeksi akut, obesitas, usia, jenis kelamin, obat, aktivitas fisik, tidur, dan kondisi medis lain (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, sitokin berguna dalam PNI, tetapi tidak boleh diperlakukan sebagai penjelasan tunggal bagi gejala psikologis atau penyakit kronis (Bower & Kuhlman, 2023).

Sitokin dapat membantu menjelaskan mengapa beberapa gejala fisik dan psikologis sering tumpang tindih (Bower & Kuhlman, 2023). Fatigue pada penyakit inflamasi, mood rendah pada depresi inflamasi, gangguan tidur pada kondisi inflamasi, dan nyeri kronis dapat melibatkan perubahan sinyal sitokin dan respons neuroimun (Bower & Kuhlman, 2023). Ballesio *et al*. (2023) meninjau bahwa gangguan tidur dan depresi dapat terhubung melalui proses inflamasi. Warren *et al*. (2024) juga menunjukkan bahwa stres kronis dapat memengaruhi inflamasi pada berbagai sistem tubuh. Dengan demikian, sitokin menjadi mediator penting yang menghubungkan stres, tidur, imun, otak, dan gejala klinis (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024).




**Gambar 2. 6 Sitokin Sebagai Mediator Komunikasi Imun-Ke-Otak**

Gambar menunjukkan produksi sitokin oleh sel imun, jalur sinyal menuju otak melalui darah, vagus, dan mikroglia, serta dampaknya pada fatigue, mood, tidur, nyeri, dan motivasi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), dan Ballesio *et al*. (2023).

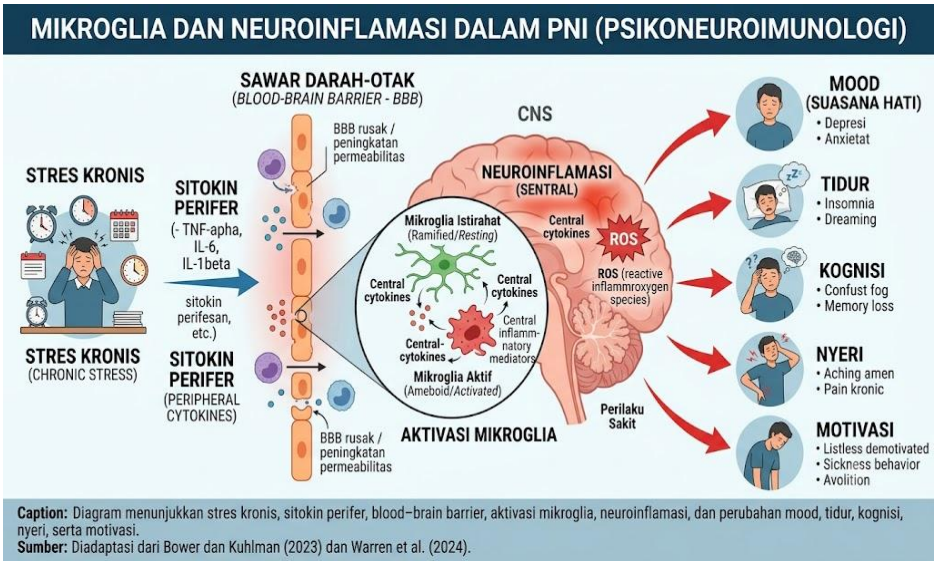
## 2.7 Mikroglia dan Neuroinflamasi

Mikroglia adalah sel imun resident dalam sistem saraf pusat yang berperan dalam homeostasis neural, respons terhadap cedera, pruning sinaps, dan pertahanan terhadap ancaman biologis (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam kondisi normal, mikroglia membantu menjaga lingkungan otak tetap stabil dan merespons perubahan jaringan secara cepat (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam kondisi infeksi, stres kronis, cedera, atau inflamasi sistemik, mikroglia dapat mengalami aktivasi yang mengubah produksi mediator inflamasi di otak (Bower & Kuhlman, 2023). Aktivasi mikroglia dapat menjadi adaptif ketika membantu pemulihan, tetapi dapat menjadi maladaptif bila menetap dan mengganggu neuroplastisitas (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, mikroglia menjadi titik penting

dalam pemahaman neuroinflamasi dalam PNI (Bower & Kuhlman, 2023).

Neuroinflamasi merujuk pada proses inflamasi dalam sistem saraf pusat yang melibatkan mikroglia, astrocyte, sitokin, kemokin, dan perubahan lingkungan neural (Bower & Kuhlman, 2023). Neuroinflamasi dapat memengaruhi neurotransmisi, neuroplastisitas, reward circuitry, tidur, nyeri, dan kognisi (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam PNI, neuroinflamasi sering dikaitkan dengan gejala seperti fatigue, anhedonia, gangguan kognitif, gangguan tidur, dan sensitivitas nyeri (Bower & Kuhlman, 2023). Meski demikian, neuroinflamasi adalah konsep kompleks yang tidak boleh disederhanakan sebagai penyebab tunggal gangguan mental atau penyakit neurologis (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, mikroglia dan neuroinflamasi perlu dipahami sebagai bagian dari jaringan biologis yang melibatkan stres, imun perifer, otak, dan perilaku (Bower & Kuhlman, 2023).

Stres kronis dapat berhubungan dengan neuroinflamasi melalui jalur simpatis, HPA axis, perubahan inflamasi perifer, dan perubahan microbiota–gut–immune–brain axis (Warren *et al*., 2024). Warren *et al*. (2024) menjelaskan bahwa respons stres kronis dapat memengaruhi inflamasi pada otak, usus, dan sirkulasi sistemik. Hal ini menunjukkan bahwa otak bukan hanya pusat pengatur stres, tetapi juga organ yang dapat terdampak oleh konsekuensi inflamasi stres kronis (Warren *et al*., 2024). Dalam jangka panjang, hubungan antara stres, inflamasi, dan otak dapat berkontribusi pada perubahan mood, perilaku, tidur, dan kognisi (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, mikroglia merupakan salah satu penghubung penting antara pengalaman stres dan perubahan fungsi otak (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024).




**Caption:** Diagram menunjukkan stres kronis, sitokin perifer, blood–brain barrier, aktivasi mikroglia, neuroinflamasi, dan perubahan mood, tidur, kognisi, nyeri, serta motivasi.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Warren et al. (2024).

**Gambar 2. 7Mikroglia dan neuroinflamasi dalam PNI**

Gambar menunjukkan stres kronis, sitokin perifer, blood–brain barrier, aktivasi mikroglia, neuroinflamasi, dan perubahan mood, tidur, kognisi, nyeri, serta motivasi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Warren *et al*. (2024).

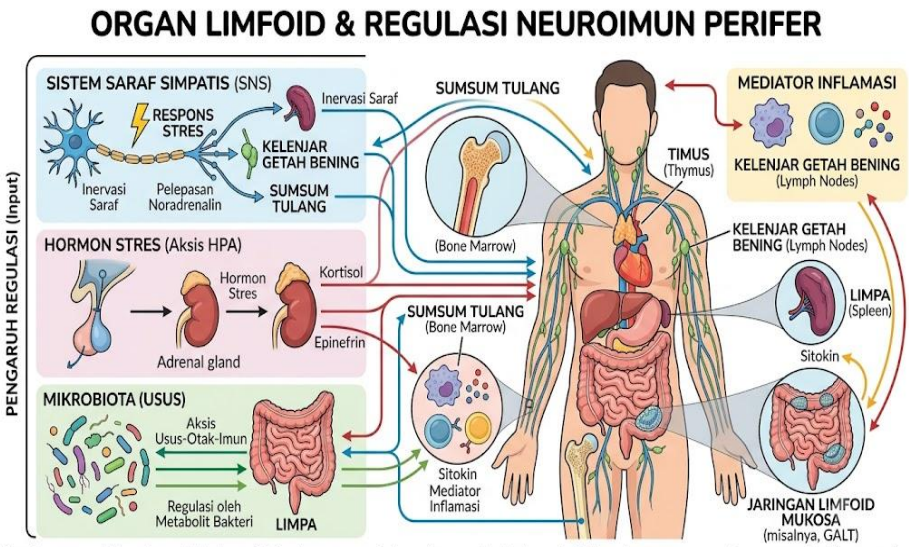
## 2.8 Organ Limfoid, Innervation, dan Regulasi Neuroimun Perifer

Organ limfoid seperti sumsum tulang, thymus, limpa, kelenjar getah bening, dan jaringan limfoid mukosa merupakan tempat penting bagi pembentukan, aktivasi, dan koordinasi respons imun (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam PNI, organ limfoid penting karena sistem saraf dapat memengaruhi fungsi imun perifer melalui innervation dan sinyal neuroendokrin (Warren *et al*., 2024). Sistem saraf simpatis dapat memengaruhi jaringan limfoid melalui pelepasan norepinefrin yang berinteraksi dengan reseptor adrenergik pada sel imun (Warren *et al*., 2024). Hormon stres seperti kortisol juga dapat memengaruhi proliferasi, migrasi, dan aktivasi sel imun dalam jaringan limfoid (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, sistem saraf dan endokrin dapat mengatur imun bukan

hanya melalui darah, tetapi juga melalui hubungan langsung dengan jaringan imun perifer (Warren *et al*., 2024).

Innervation organ limfoid menunjukkan bahwa respons imun berada dalam pengaruh sistem saraf (Warren *et al*., 2024). Ketika stres terjadi, sinyal simpatis dapat mengubah distribusi sel imun dan respons inflamasi pada organ limfoid (Warren *et al*., 2024). Bila respons ini terjadi sesaat, perubahan tersebut dapat membantu tubuh menghadapi ancaman (Warren *et al*., 2024). Bila respons berlangsung kronis, regulasi organ limfoid dapat berubah dan berkontribusi terhadap inflamasi atau disfungsi imun (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, organ limfoid merupakan lokasi penting untuk memahami bagaimana pengalaman psikologis menjadi perubahan imunologis perifer (Warren *et al*., 2024).

Jaringan limfoid mukosa, terutama pada usus, juga berperan dalam PNI karena berinteraksi langsung dengan mikrobiota dan sistem imun mukosa (Warren *et al*., 2024; Dziedzic *et al*., 2024). Microbiota–gut–immune–brain axis menunjukkan bahwa stres, mikrobiota, barrier usus, sistem imun mukosa, dan otak saling memengaruhi (Warren *et al*., 2024). Dziedzic *et al*. (2024) menjelaskan bahwa mikrobiota dapat memengaruhi kesehatan mental melalui jalur imun, metabolit, dan komunikasi usus–otak. Dengan demikian, organ limfoid mukosa menjadi simpul penting yang menghubungkan sistem saraf, sistem imun, mikrobiota, dan perilaku (Warren *et al*., 2024; Dziedzic *et al*., 2024). Oleh karena itu, regulasi neuroimun perifer tidak dapat dipisahkan dari lingkungan mikroba dan metabolik tubuh (Dziedzic *et al*., 2024).




**Gambar** menunjukkan limpa, kelenjar getah bening, sumsum tulang, thymus, dan jaringan limfoid mukosa yang **menerima pengaruh** sistem saraf simpatis, hormon stres, mikrobiota, dan mediator inflamasi.
**Sumber:** Diadaptasi dari Warren et al. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), dan Dziedzic et al. (2024).

**Gambar 2. 8 Organ Limfoid dan Regulasi Neuroimun Perifer**

Gambar menunjukkan limpa, kelenjar getah bening, sumsum tulang, thymus, dan jaringan limfoid mukosa yang menerima pengaruh sistem saraf simpatis, hormon stres, mikrobiota, dan mediator inflamasi. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), dan Dziedzic *et al*. (2024).

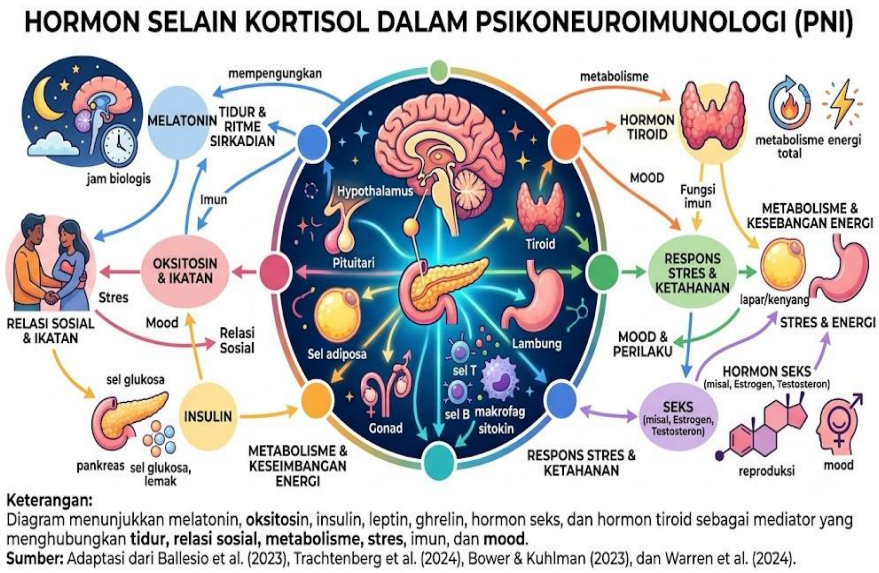
## 2.9 Sistem Endokrin Lain dalam PNI: Melatonin, Oksitosin, dan Hormon Metabolik

Selain HPA axis, sistem endokrin lain juga berperan dalam PNI, termasuk melatonin, oksitosin, insulin, leptin, ghrelin, hormon tiroid, dan hormon seks (Bower & Kuhlman, 2023; Ballesio *et al*., 2023). Melatonin berkaitan dengan ritme sirkadian dan tidur, sehingga dapat memengaruhi hubungan antara tidur, inflamasi, dan kesehatan mental (Ballesio *et al*., 2023). Gangguan tidur dan ritme sirkadian dapat mengubah regulasi imun serta memperkuat hubungan antara inflamasi dan depresi (Ballesio *et al*., 2023). Hormon metabolik seperti insulin, leptin, dan ghrelin juga relevan karena metabolisme, nafsu makan, obesitas, inflamasi, dan mood saling berhubungan (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, sistem

endokrin dalam PNI tidak hanya terbatas pada kortisol, tetapi mencakup hormon yang menghubungkan tidur, metabolisme, stres, dan imun (Ballesio *et al*., 2023; Warren *et al*., 2024).

Oksitosin memiliki relevansi dalam PNI karena berkaitan dengan ikatan sosial, rasa aman, perilaku prososial, dan regulasi stres (Trachtenberg *et al*., 2024). Trachtenberg *et al*. (2024) menjelaskan bahwa dukungan sosial dan perilaku prososial dapat memberikan efek menguntungkan terhadap fungsi imun dan kesehatan melalui mekanisme PNI yang melibatkan rasa aman, vagus, oksitosin, dan jalur reward. Hal ini menunjukkan bahwa relasi sosial dapat diterjemahkan ke dalam jalur biologis yang memengaruhi stres dan imun (Trachtenberg *et al*., 2024). Dalam konteks ini, hormon sosial seperti oksitosin menjadi penghubung antara pengalaman interpersonal dan regulasi fisiologis (Trachtenberg *et al*., 2024). Oleh karena itu, PNI juga memberi dasar biologis bagi pentingnya dukungan sosial dalam kesehatan (Trachtenberg *et al*., 2024).

Hormon seks dan hormon metabolik juga dapat memengaruhi respons imun dan kerentanan penyakit (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Variasi hormon dapat berhubungan dengan perbedaan respons inflamasi, risiko autoimunitas, mood, tidur, dan metabolisme (Warren *et al*., 2024). Hal ini penting karena studi PNI harus mempertimbangkan usia, jenis kelamin, status hormonal, indeks massa tubuh, dan kondisi metabolik sebagai faktor yang dapat memengaruhi biomarker imun (Bower & Kuhlman, 2023). Jika faktor-faktor ini tidak dikontrol, hubungan antara stres dan inflamasi dapat disalahartikan (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, sistem endokrin luas harus dipertimbangkan dalam rancangan penelitian dan interpretasi klinis PNI (Bower & Kuhlman, 2023).




**Gambar 2. 9 Hormon Selain Kortisol dalam Psikoneuroimunologi**

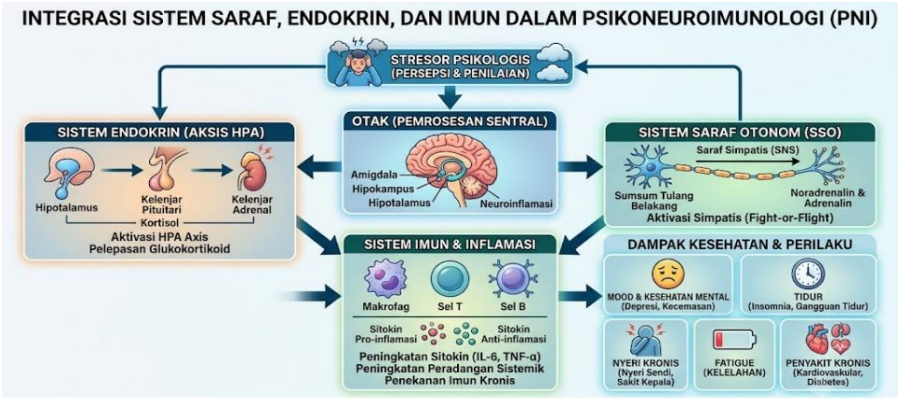
Gambar menunjukkan melatonin, oksitosin, insulin, leptin, ghrelin, hormon seks, dan hormon tiroid sebagai mediator yang menghubungkan tidur, relasi sosial, metabolisme, stres, imun, dan mood. Sumber: Diadaptasi dari Ballesio *et al*. (2023), Trachtenberg *et al*. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), dan Warren *et al*. (2024).

## 2.10 Integrasi Tiga Sistem: dari Stresor ke Respons Klinis

Integrasi sistem saraf, endokrin, dan imun dapat dipahami melalui alur dari stresor ke respons klinis (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Ketika individu menghadapi stresor psikologis, otak menilai makna stresor berdasarkan memori, emosi, konteks sosial, dan persepsi ancaman (Bower & Kuhlman, 2023). Jika stresor dianggap mengancam, otak mengaktifkan sistem simpatis dan HPA axis untuk menyiapkan tubuh menghadapi tantangan (Warren *et al*., 2024). Sistem imun kemudian mengalami perubahan melalui sinyal katekolamin, kortisol, perilaku kesehatan, dan mediator inflamasi (Warren *et al*., 2024). Bila stresor berakhir dan pemulihan terjadi, sistem kembali ke homeostasis; tetapi bila stresor kronis, tubuh dapat mengalami allostatic load dan inflamasi persisten (Warren *et al*., 2024).

Respons klinis muncul ketika perubahan biologis tersebut memengaruhi gejala, fungsi, dan perjalanan penyakit (Bower & Kuhlman, 2023). Pada sebagian individu, inflamasi dapat memengaruhi otak dan menghasilkan fatigue, mood rendah, gangguan tidur, penarikan sosial, nyeri, dan anhedonia (Bower & Kuhlman, 2023). Pada individu lain, stres kronis dapat memperburuk penyakit inflamasi atau mengubah respons imun terhadap infeksi dan vaksinasi (Warren *et al*., 2024). Pada pasien dengan gangguan tidur, inflamasi dapat menjadi mediator antara tidur buruk dan depresi (Ballesio *et al*., 2023). Dengan demikian, respons klinis dalam PNI adalah hasil dari hubungan kompleks antara stresor, otak, hormon, imun, perilaku, dan konteks sosial (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024).

Integrasi tiga sistem ini juga menunjukkan mengapa intervensi PNI perlu bersifat multidimensi (Bower & Kuhlman, 2023). Jika masalah utama adalah gangguan tidur, intervensi tidur dapat memengaruhi inflamasi dan mood (Ballesio *et al*., 2023). Jika masalah utama adalah stres kronis, psikoterapi, mindfulness, olahraga, dukungan sosial, atau intervensi kerja dapat memengaruhi jalur stres dan imun (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Jika masalah utama berkaitan dengan usus dan mikrobiota, intervensi diet atau psikobiotik dapat dipertimbangkan sebagai pendekatan tambahan berbasis bukti yang berkembang (Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian, integrasi sistem saraf, endokrin, dan imun bukan hanya konsep teoretis, tetapi dasar untuk merancang terapi yang lebih personal dan komprehensif (Bower & Kuhlman, 2023).



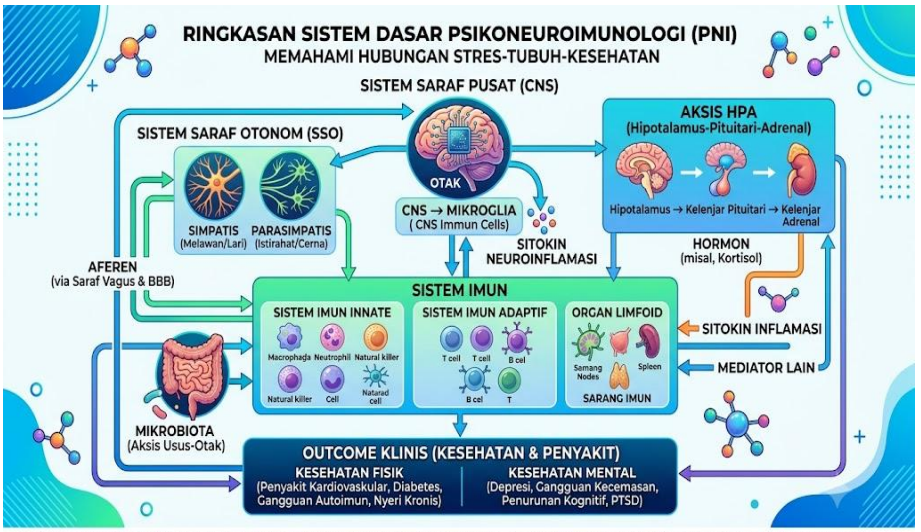

**Caption:** Diagram menunjukkan stresor psikologis yang diproses otak, aktivasi HPA axis dan sistem otonom, perubahan imun dan inflamasi, lalu dampak pada mood, tidur, nyeri, fatigue, dan penyakit kronis.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren et al. (2024), Ballesio et al. (2023), dan Dziedzic et al. (2024).

**Gambar 2. 10 Integrasi Sistem Saraf, Endokrin, dan Imun dalam PNI**

Gambar menunjukkan stresor psikologis yang diproses otak, aktivasi HPA axis dan sistem otonom, perubahan imun dan inflamasi, lalu dampak pada mood, tidur, nyeri, fatigue, dan penyakit kronis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Ballesio *et al*. (2023), dan Dziedzic *et al*. (2024).

Bab ini menjelaskan bahwa sistem saraf, sistem endokrin, dan sistem imun merupakan tiga pilar biologis utama psikoneuroimunologi (Bower & Kuhlman, 2023). Sistem saraf pusat memproses stresor psikologis dan sinyal imun, lalu mengatur respons tubuh melalui HPA axis dan sistem saraf otonom (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). HPA axis menghasilkan kortisol yang berperan dalam respons stres dan regulasi inflamasi, sedangkan sistem simpatis menghasilkan katekolamin yang dapat mengubah fungsi imun (Warren *et al*., 2024). Sistem parasimpatis, terutama saraf vagus, berperan dalam komunikasi tubuh-ke-otak dan regulasi pemulihan (Bower & Kuhlman, 2023). Sistem imun innate dan adaptif menghasilkan mediator seperti sitokin, antibodi, dan respons seluler yang dapat dipengaruhi oleh stres serta dapat kembali memengaruhi otak (Bower & Kuhlman, 2023). Bab ini juga menegaskan bahwa disregulasi ketiga sistem tersebut dapat berkontribusi pada inflamasi kronis, gangguan tidur, fatigue, depresi, autoimunitas, penyakit metabolik, dan penyakit inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Respons stres kronis

ditandai oleh aktivasi simpatis berlebihan dan disregulasi HPA axis yang dapat memengaruhi inflamasi pada usus, otak, dan sirkulasi sistemik (Warren *et al*., 2024). Disfungsi HPA axis kronis juga dapat mengubah lingkungan imun ke arah proinflamasi, terutama dalam konteks autoimunitas dan penyakit terkait imun (Nunez *et al*., 2025). Microbiota–gut–immune–brain axis memperluas pemahaman PNI karena menghubungkan stres, mikrobiota, imun mukosa, metabolit, vagus, dan otak (Dziedzic *et al*., 2024; Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, pemahaman tiga sistem dasar ini menjadi fondasi untuk membahas stres, allostasis, inflamasi, gangguan mental, penyakit kronis, dan intervensi PNI pada bab-bab berikutnya (Bower & Kuhlman, 2023).




**Caption:** Diagram merangkum sistem saraf pusat, sistem saraf otonom, HPA axis, hormon, sistem imun innate, sistem imun adaptif, sitokin, mikroglia, organ limfoid, mikrobiota, dan outcome klinis.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (dan (2023), Warren et al. (2024), Nunez et al. (2025), Ballesio et al. (2023), dan Dziedzic et al. (2024).

**Gambar 2. 11 Ringkasan Sistem Dasar Psikoneuroimunologi**

Gambar merangkum sistem saraf pusat, sistem saraf otonom, HPA axis, hormon, sistem imun innate, sistem imun adaptif, sitokin, mikroglia, organ limfoid, mikrobiota, dan outcome klinis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), Ballesio *et al*. (2023), dan Dziedzic *et al*. (2024).

## DAFTAR PUSTAKA

Balakin, E., *et al*. (2025). Regulation of stress-induced immunosuppression in the context of circadian rhythms and HPA axis activity. *Biology, 14*(1), 76.

Balcerowska, M., *et al*. (2025). The multifaceted impact of stress on immune function. *Molecular Biology Reports*.

Ballesio, A., Bacaro, V., Vacca, M., Chirico, A., Lucidi, F., & Lombardo, C. (2023). Inflammatory hypotheses of sleep disturbance–depression link: Update and research agenda. *Neuroscience Applied, 2*, 102747.

Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology, 19*, 331–359. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-080621-045153

Dziedzic, A., *et al*. (2024). The power of psychobiotics in depression: A modern approach through the microbiota–gut–brain axis. *Nutrients, 16*(7), 1054.

Nunez, S. G., *et al*. (2025). Chronic stress and autoimmunity: The role of HPA axis and sympathetic nervous system. *Journal of Clinical Medicine / PMC indexed review*.

Trachtenberg, E., *et al*. (2024). The beneficial effects of social support and prosocial behavior on immune function and health. *Neuroscience Applied*.

Warren, A., *et al*. (2024). Dangers of the chronic stress response in the context of inflammatory and immune-related diseases. *Frontiers in Immunology, 15*, 1365871. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1365871

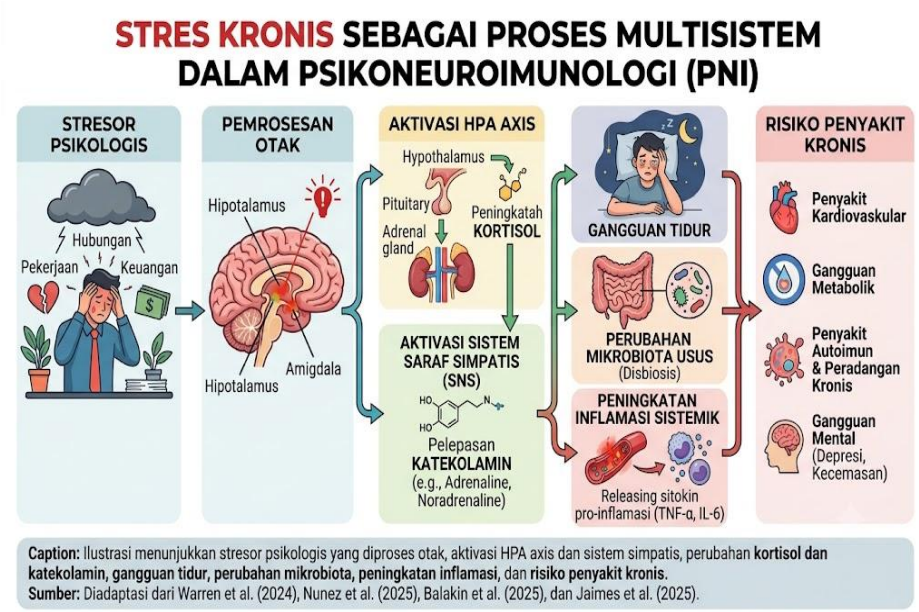
# BAB 3

# STRES, ALLOSTASIS, DAN INFLAMASI KRONIS DALAM PSIKONEUROIMUNOLOGI

Stres merupakan konsep sentral dalam psikoneuroimunologi karena stres menghubungkan pengalaman psikologis dengan perubahan sistem saraf, sistem endokrin, sistem imun, metabolisme, tidur, dan perilaku kesehatan (Warren *et al*., 2024). Dalam PNI, stres tidak hanya dipahami sebagai perasaan tertekan, tetapi sebagai proses biologis yang dimulai dari penilaian otak terhadap ancaman, kemudian diterjemahkan menjadi aktivasi HPA axis, sistem saraf simpatis, perubahan kortisol, katekolamin, dan respons imun (Warren *et al*., 2024). Stres akut dapat bersifat adaptif karena membantu tubuh menghadapi ancaman jangka pendek, sedangkan stres kronis dapat menimbulkan konsekuensi biologis yang menetap dan berhubungan dengan penyakit inflamasi serta immune-related disease (Warren *et al*., 2024). Warren *et al*. (2024) menjelaskan bahwa respons stres kronis dapat ditandai oleh *sympathetic overdrive* dan disregulasi HPA axis yang memengaruhi inflamasi pada usus, otak, dan sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, Bab 3 membahas stres, allostasis, allostatic load, dan inflamasi kronis sebagai fondasi untuk memahami hubungan antara pengalaman psikososial dan penyakit kronis.

Dalam keadaan normal, respons stres membantu organisme mempertahankan kelangsungan hidup melalui mobilisasi energi, peningkatan kewaspadaan, perubahan kardiovaskular, dan penyesuaian fungsi imun (Warren *et al*., 2024). Namun, bila stresor berlangsung lama, berulang, atau tidak dapat dikendalikan, sistem adaptasi dapat berubah menjadi sumber kerusakan biologis (Warren *et al*., 2024). Konsep allostasis menjelaskan bahwa tubuh mempertahankan stabilitas melalui perubahan fisiologis, sedangkan allostatic load menjelaskan beban biologis kumulatif akibat sistem

adaptasi yang bekerja terlalu sering atau terlalu lama (Jaimes *et al*., 2025). Disfungsi HPA axis kronis dapat mengubah respons imun terhadap stresor dan menggeser lingkungan imun ke arah proinflamasi, terutama pada konteks autoimunitas dan penyakit inflamasi (Nunez *et al*., 2025). Dengan demikian, stres kronis merupakan proses multisistem yang berdampak pada otak, hormon, imun, mikrobiota, metabolisme, tidur, dan perilaku.




**Gambar 3. 1 Stres Kronis Sebagai Proses Multisistem dalam PNI**

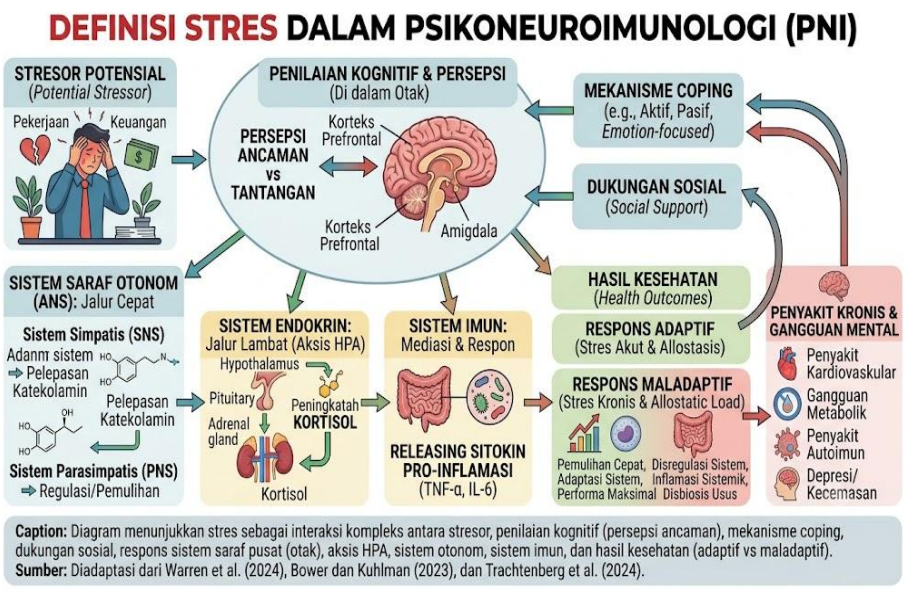
Ilustrasi menunjukkan stresor psikologis yang diproses otak, aktivasi HPA axis dan sistem simpatis, perubahan kortisol dan katekolamin, gangguan tidur, perubahan mikrobiota, peningkatan inflamasi, dan risiko penyakit kronis. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), Balakin *et al*. (2025), dan Jaimes *et al*. (2025).

## 3.1 Definisi Stres dalam Psikoneuroimunologi

Stres dapat didefinisikan sebagai kondisi ketika individu menilai tuntutan internal atau eksternal sebagai melebihi kemampuan adaptasi yang tersedia (Warren *et al*., 2024). Dalam

konteks PNI, stres mencakup proses psikologis, neurobiologis, endokrin, imunologis, dan perilaku yang terjadi sebagai respons terhadap ancaman atau tantangan (Warren *et al*., 2024). Stresor dapat berupa ancaman fisik, infeksi, cedera, konflik sosial, trauma, beban akademik, tekanan kerja, kehilangan, kemiskinan, diskriminasi, atau penyakit kronis (Warren *et al*., 2024). Respons stres muncul ketika otak menilai bahwa kondisi tersebut memerlukan perubahan fisiologis untuk mempertahankan fungsi dan keselamatan tubuh (Warren *et al*., 2024). Oleh sebab itu, stres bukan hanya peristiwa eksternal, melainkan interaksi antara stresor, penilaian subjektif, sumber daya adaptif, dan respons biologis.

Stres memiliki dimensi intensitas, durasi, prediktabilitas, kontrol, dan makna psikologis (Warren *et al*., 2024). Stresor singkat yang dapat dikendalikan sering menghasilkan respons adaptif, sedangkan stresor kronis yang tidak dapat diprediksi dan tidak dapat dikendalikan lebih mungkin menimbulkan disfungsi biologis (Warren *et al*., 2024). Dalam PNI, kualitas subjektif stres penting karena persepsi ancaman dapat memengaruhi seberapa kuat HPA axis dan sistem saraf simpatis diaktifkan (Bower & Kuhlman, 2023). Dua individu dapat menghadapi stresor serupa, tetapi respons biologisnya dapat berbeda karena faktor coping, dukungan sosial, pengalaman masa lalu, tidur, kesehatan fisik, dan konteks sosial (Trachtenberg *et al*., 2024). Dengan demikian, stres dalam PNI harus dipahami sebagai proses dinamis, bukan sekadar paparan objektif terhadap tekanan.




**Gambar 3. 2 Definisi Stres dalam PNI**

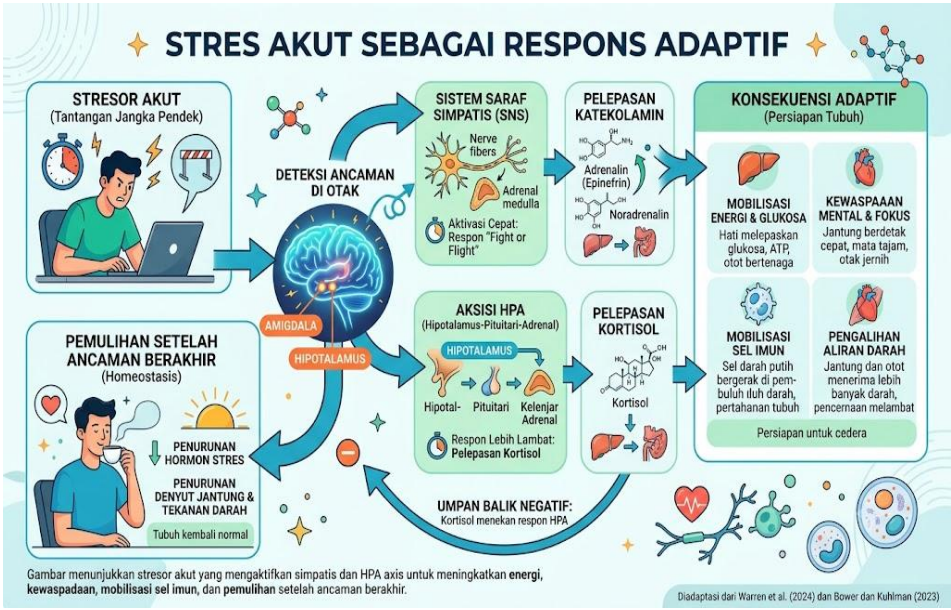
Gambar menunjukkan stres sebagai interaksi antara stresor, persepsi ancaman, coping, dukungan sosial, respons otak, HPA axis, sistem otonom, imun, dan outcome kesehatan. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## 3.2 Stres Akut sebagai Respons Adaptif

Stres akut merupakan respons biologis jangka pendek yang membantu tubuh menghadapi ancaman atau tantangan segera (Warren *et al*., 2024). Respons ini melibatkan aktivasi cepat sistem saraf simpatis, pelepasan norepinefrin dan epinefrin, peningkatan denyut jantung, peningkatan tekanan darah, mobilisasi glukosa, dan peningkatan kewaspadaan (Warren *et al*., 2024). HPA axis juga dapat aktif melalui pelepasan CRH, ACTH, dan kortisol yang membantu mengatur energi serta membatasi inflamasi berlebihan (Warren *et al*., 2024). Dalam konteks imun, stres akut dapat mengubah distribusi sel imun agar tubuh lebih siap menghadapi potensi cedera atau infeksi (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, stres akut

tidak selalu berbahaya karena respons ini memiliki nilai adaptif bagi kelangsungan hidup.

Stres akut menjadi masalah bila responsnya tidak proporsional, tidak pulih, atau terjadi terlalu sering (Warren *et al*., 2024). Pemulihan setelah stres akut penting karena tubuh perlu kembali ke keadaan seimbang setelah ancaman mereda (Warren *et al*., 2024). Bila pemulihan terjadi dengan baik, sistem saraf parasimpatis dan mekanisme umpan balik kortisol membantu menurunkan aktivasi fisiologis (Bower & Kuhlman, 2023). Bila pemulihan tidak terjadi, respons akut dapat berubah menjadi respons kronis yang mempertahankan inflamasi, gangguan tidur, dan ketegangan fisiologis (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, perbedaan utama antara stres adaptif dan stres maladaptif terletak pada durasi, intensitas, dan kemampuan sistem tubuh untuk kembali pulih.




**Gambar 3. 3 Stres Akut Sebagai Respons Adaptif**

Gambar menunjukkan stresor akut yang mengaktifkan simpatis dan HPA axis untuk meningkatkan energi, kewaspadaan, mobilisasi sel imun, dan pemulihan setelah ancaman berakhir. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024) dan Bower dan Kuhlman (2023).

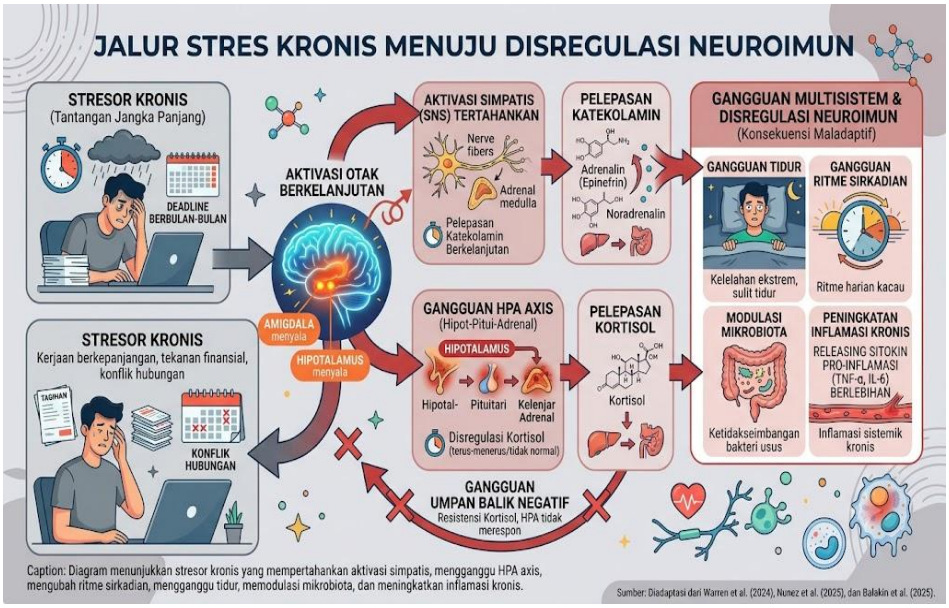
## 3.3 Stres Kronis sebagai Sumber Disregulasi Neuroimun

Stres kronis terjadi ketika stresor berlangsung lama, berulang, atau tidak diikuti pemulihan fisiologis yang memadai (Warren *et al*., 2024). Dalam stres kronis, sistem simpatis dapat tetap aktif dalam jangka panjang sehingga tubuh mengalami keadaan siaga yang menetap (Warren *et al*., 2024). Warren *et al*. (2024) menyebut kondisi ini sebagai *sympathetic overdrive* yang dapat memengaruhi inflamasi sistemik, inflamasi usus, dan inflamasi otak. Disregulasi HPA axis juga dapat terjadi ketika pola pelepasan kortisol menjadi tidak adaptif atau sel imun berubah sensitivitasnya terhadap glukokortikoid (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, stres kronis dapat mengubah sistem yang semula protektif menjadi sumber disfungsi biologis.

Stres kronis dapat memengaruhi imun melalui beberapa mekanisme utama (Warren *et al*., 2024). Mekanisme pertama adalah aktivasi simpatis berkepanjangan yang dapat memengaruhi sel imun melalui reseptor adrenergik (Warren *et al*., 2024). Mekanisme kedua adalah perubahan HPA axis dan kortisol yang dapat mengubah regulasi inflamasi serta respons sel imun terhadap sinyal antiinflamasi (Nunez *et al*., 2025). Mekanisme ketiga adalah gangguan tidur, ritme sirkadian, perilaku makan, aktivitas fisik, dan penggunaan zat yang secara tidak langsung memengaruhi inflamasi (Balakin *et al*., 2025). Mekanisme keempat adalah perubahan microbiota–gut–immune–brain axis yang menghubungkan stres psikologis dengan dysbiosis, inflamasi mukosa, dan sinyal otak (Warren *et al*., 2024).

Konsekuensi stres kronis dapat muncul sebagai inflamasi derajat rendah, kerentanan infeksi, penyembuhan luka yang lambat, gangguan tidur, fatigue, nyeri, gangguan mood, dan perburukan penyakit inflamasi pada individu rentan (Nunez *et al*., 2025). Nunez *et al*. (2025) menjelaskan bahwa disfungsi HPA axis kronis dapat dikaitkan dengan peningkatan kerentanan infeksi dan keterlambatan penyembuhan luka. Pada konteks autoimunitas, stres kronis dapat menjadi salah satu faktor yang mengganggu keseimbangan imun dan berkontribusi terhadap lingkungan proinflamasi (Nunez *et al*., 2025). Namun, stres kronis bukan penyebab tunggal penyakit autoimun atau inflamasi karena faktor genetik, infeksi, hormon, lingkungan, dan gaya hidup juga berperan

(Nunez *et al*., 2025). Oleh karena itu, stres kronis harus dipahami sebagai modulator risiko dalam jaringan penyebab yang kompleks.




**Gambar 3. 4 Jalur Stres Kronis Menuju Disregulasi Neuroimun**

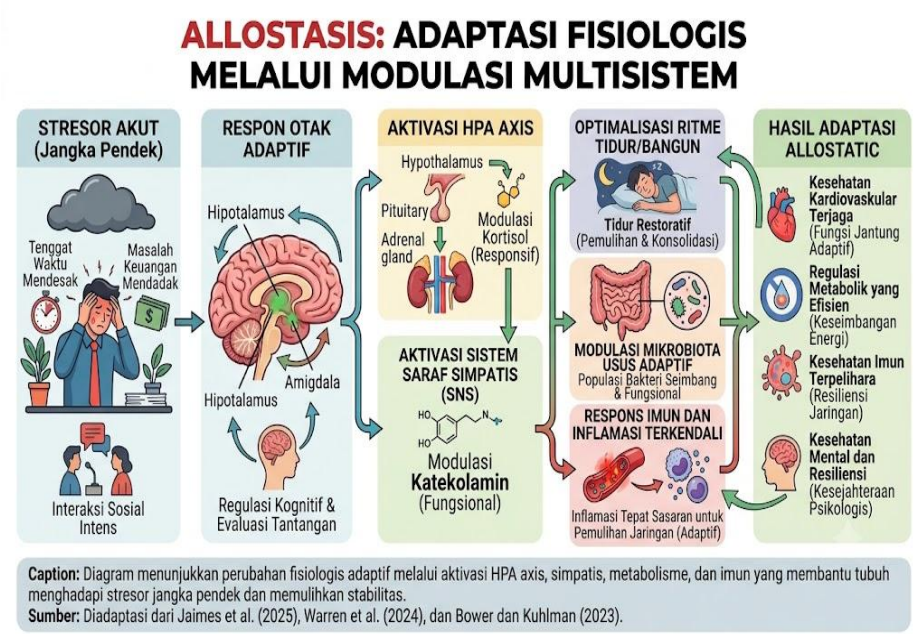
Gambar menunjukkan stres kronis yang mempertahankan aktivasi simpatis, mengganggu HPA axis, mengubah ritme sirkadian, mengganggu tidur, memodulasi mikrobiota, dan meningkatkan inflamasi kronis. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), dan Balakin *et al*. (2025).

## 3.4 Allostasis: Adaptasi melalui Perubahan Fisiologis

Allostasis adalah kemampuan tubuh mempertahankan stabilitas melalui perubahan fisiologis yang fleksibel (Jaimes *et al*., 2025). Berbeda dari homeostasis yang menekankan kestabilan nilai fisiologis, allostasis menekankan bahwa tubuh sering perlu mengubah parameter biologis untuk menghadapi tuntutan lingkungan (Jaimes *et al*., 2025). Misalnya, saat menghadapi ancaman, tubuh meningkatkan denyut jantung, tekanan darah, glukosa, dan hormon stres agar individu dapat bertindak cepat (Warren *et al*., 2024). Setelah ancaman berakhir, sistem tubuh idealnya kembali ke keadaan lebih tenang melalui pemulihan

otonom dan regulasi hormonal (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, allostasis adalah proses adaptif yang memungkinkan tubuh bertahan dalam lingkungan yang berubah.

Dalam PNI, allostasis penting karena menjelaskan bahwa perubahan stres tidak selalu patologis (Warren *et al*., 2024). Tubuh memang dirancang untuk berubah ketika menghadapi tantangan, dan perubahan tersebut dapat bermanfaat bila bersifat sementara (Warren *et al*., 2024). Masalah muncul ketika sistem allostatic terlalu sering diaktifkan atau tidak kembali ke titik pemulihan yang memadai (Jaimes *et al*., 2025). Dalam kondisi tersebut, sistem adaptif dapat menimbulkan biaya biologis yang disebut allostatic load (Jaimes *et al*., 2025). Oleh karena itu, allostasis dan allostatic load perlu dipahami bersama agar respons stres tidak disalahartikan sebagai proses yang selalu merugikan.




**Caption:** Diagram menunjukkan perubahan fisiologis adaptif melalui aktivasi HPA axis, simpatis, metabolisme, dan imun yang membantu tubuh menghadapi stresor jangka pendek dan memulihkan stabilitas.
**Sumber:** Diadaptasi dari Jaimes et al. (2025), Warren et al. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

**Gambar 3.3. Allostasis Sebagai Adaptasi Fisiologis**

Gambar menunjukkan perubahan fisiologis adaptif melalui aktivasi HPA axis, simpatis, metabolisme, dan imun yang membantu tubuh menghadapi stresor jangka pendek. Sumber: Diadaptasi dari Jaimes *et al*. (2025), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

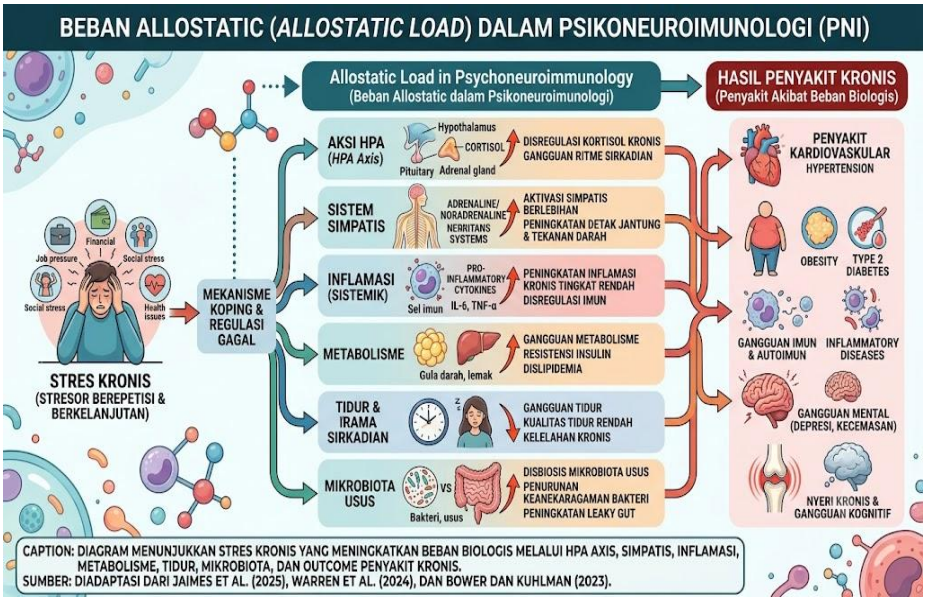
## 3.5 *Allostatic Load* sebagai Beban Biologis Stres Kronis

*Allostatic load* adalah akumulasi beban biologis akibat aktivasi sistem adaptasi yang berulang, berkepanjangan, atau tidak pulih secara memadai (Jaimes *et al*., 2025). Konsep ini menjelaskan bagaimana pengalaman stres sepanjang hidup dapat tertanam dalam tubuh melalui perubahan pada HPA axis, sistem saraf otonom, metabolisme, sistem imun, dan inflamasi (Jaimes *et al*., 2025). Jaimes *et al*. (2025) menjelaskan bahwa allostatic load mencerminkan *wear and tear* pada sistem regulasi ketika respons stres adaptif menjadi terganggu. Dalam konteks PNI, allostatic load menjembatani hubungan antara stres psikososial, inflamasi, penyakit kronis, dan penuaan biologis (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, allostatic load merupakan konsep penting untuk memahami dampak jangka panjang stres terhadap kesehatan.

Allostatic load dapat terlihat melalui perubahan biomarker multisistem (Jaimes *et al*., 2025). Biomarker yang sering dikaitkan dengan beban allostatic mencakup tekanan darah, indeks massa tubuh, glukosa, lipid, kortisol, CRP, IL-6, dan indikator fungsi otonom (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam penelitian PNI, kombinasi biomarker dapat memberikan gambaran lebih baik dibanding satu marker tunggal karena stres kronis memengaruhi banyak sistem secara bersamaan (Bower & Kuhlman, 2023). Jaimes *et al*. (2025) menyebut bahwa pengalaman masa kecil yang merugikan dapat berkaitan dengan inflamasi kronis derajat rendah dan pola kortisol diurnal yang tumpul. Hal ini menunjukkan bahwa allostatic load dapat menjadi jejak biologis dari paparan stres yang berlangsung lintas waktu.

Allostatic load juga memiliki implikasi klinis karena dapat menjelaskan mengapa pasien dengan stres kronis sering mengalami komorbiditas (Warren *et al*., 2024). Seseorang dapat mengalami kombinasi gangguan tidur, nyeri, fatigue, hipertensi, resistensi insulin, depresi, dan inflamasi derajat rendah karena sistem regulasi yang sama terlibat dalam banyak fungsi tubuh (Warren *et al*., 2024). Konsep ini mendorong pendekatan intervensi yang tidak hanya menargetkan satu gejala, tetapi memperbaiki tidur, aktivitas fisik, nutrisi, dukungan sosial, regulasi emosi, dan kontrol penyakit kronis (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, allostatic load

membantu klinisi memahami bahwa gejala multisistem dapat muncul dari beban adaptasi fisiologis yang berlangsung lama.




**Gambar 3. 5 *Allostatic Load* dalam Psikoneuroimunologi**

Gambar menunjukkan stres kronis yang meningkatkan beban biologis melalui HPA axis, simpatis, inflamasi, metabolisme, tidur, mikrobiota, dan outcome penyakit kronis. Sumber: Diadaptasi dari Jaimes *et al*. (2025), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

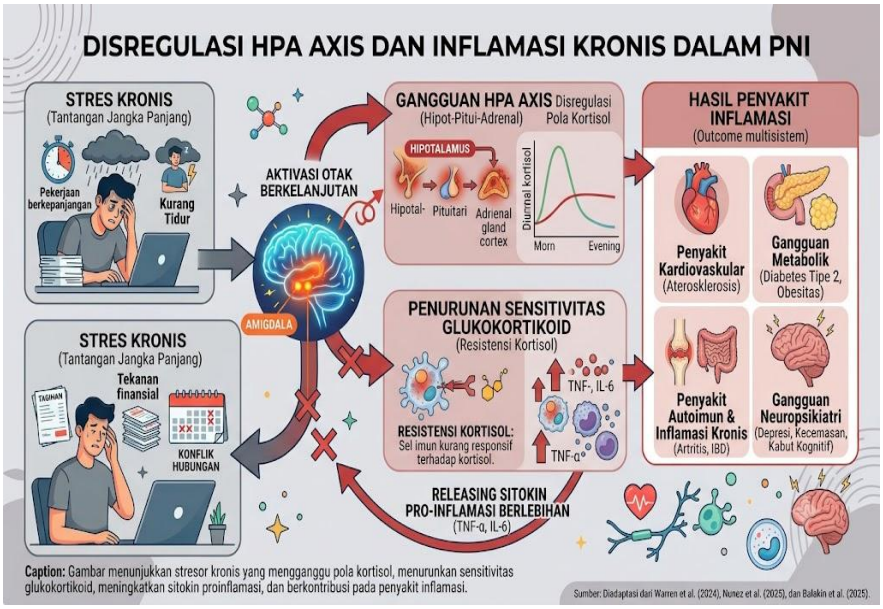
## 3.6 HPA Axis, Kortisol, dan Resistensi Glukokortikoid

HPA axis adalah jalur utama yang menghubungkan stres psikologis dengan respons hormonal dan imunologis (Warren *et al*., 2024). Pada kondisi akut, kortisol membantu mengatur metabolisme dan membatasi inflamasi agar respons imun tidak merusak jaringan secara berlebihan (Warren *et al*., 2024). Namun, pada stres kronis, pola kortisol dapat berubah dan sel imun dapat menjadi kurang responsif terhadap sinyal glukokortikoid (Warren *et al*., 2024). Kondisi ini sering disebut sebagai resistensi glukokortikoid atau penurunan sensitivitas terhadap efek antiinflamasi kortisol (Warren

*et al*., 2024). Akibatnya, inflamasi dapat tetap aktif meskipun sistem stres juga aktif.

Nunez *et al*. (2025) menjelaskan bahwa disfungsi HPA axis kronis dapat mengubah cara sistem imun merespons stresor dan menggeser lingkungan imun ke arah proinflamasi. Dalam konteks autoimunitas, gangguan regulasi HPA axis dapat mengubah keseimbangan antara toleransi imun dan aktivasi imun (Nunez *et al*., 2025). Balakin *et al*. (2025) menekankan bahwa stres dan ritme sirkadian saling berhubungan karena HPA axis bekerja dalam pola harian yang dapat terganggu oleh stres kronis. Gangguan ritme kortisol dapat memperburuk regulasi imun dan memengaruhi respons tubuh terhadap stresor biologis maupun psikologis (Balakin *et al*., 2025). Dengan demikian, HPA axis menjadi titik kunci yang menghubungkan stres kronis, inflamasi, ritme biologis, dan penyakit.

Pemahaman HPA axis penting untuk interpretasi biomarker PNI (Bower & Kuhlman, 2023). Kortisol dapat diukur melalui saliva, darah, urin, atau rambut, tetapi interpretasinya harus mempertimbangkan waktu pengambilan sampel, ritme sirkadian, obat, tidur, penyakit, dan kondisi psikologis (Bower & Kuhlman, 2023). Kortisol tinggi tidak selalu berarti stres patologis, dan kortisol rendah tidak selalu berarti keadaan sehat (Bower & Kuhlman, 2023). Pola diurnal, respons terhadap stresor, dan hubungan dengan marker inflamasi sering lebih informatif daripada satu nilai kortisol tunggal (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, HPA axis harus dipahami sebagai sistem dinamis yang berubah menurut konteks dan waktu.




**Gambar 3. 6 Disregulasi HPA Axis dan Inflamasi Kronis**

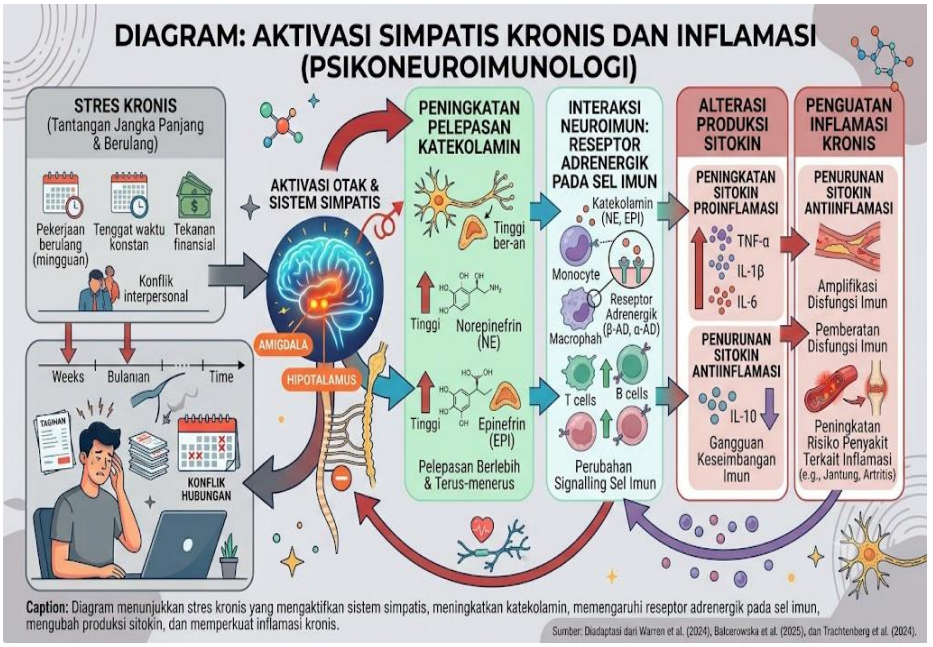
Gambar menunjukkan stres kronis yang mengganggu pola kortisol, menurunkan sensitivitas glukokortikoid, meningkatkan sitokin proinflamasi, dan berkontribusi pada penyakit inflamasi. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), dan Balakin *et al*. (2025).

## 3.7 Sistem Saraf Simpatis, Katekolamin, dan Inflamasi

Sistem saraf simpatis merupakan jalur cepat yang aktif saat tubuh menghadapi stresor (Warren *et al*., 2024). Aktivasi simpatis menghasilkan norepinefrin dari ujung saraf simpatis dan epinefrin dari medula adrenal (Warren *et al*., 2024). Katekolamin dapat memengaruhi sel imun karena banyak sel imun memiliki reseptor adrenergik (Warren *et al*., 2024). Dalam jangka pendek, sinyal adrenergik dapat membantu mobilisasi sel imun dan kesiapan tubuh menghadapi ancaman (Warren *et al*., 2024). Namun, bila aktivasi simpatis berlangsung kronis, sinyal ini dapat berkontribusi pada disfungsi imun dan inflamasi persisten (Warren *et al*., 2024).

Balcerowska *et al*. (2025) menjelaskan bahwa sistem saraf simpatis dapat memengaruhi fungsi sel T dan respons imun melalui mekanisme adrenergik. Aktivasi simpatis kronis dapat mengganggu keseimbangan imun, terutama ketika terjadi bersama disregulasi HPA axis dan gangguan tidur (Balcerowska *et al*., 2025). Dalam penyakit inflamasi, simpatis yang terlalu aktif dapat menjadi bagian dari lingkaran umpan balik antara stres, inflamasi, dan gejala fisik (Warren *et al*., 2024). Sistem simpatis juga berinteraksi dengan mikrobiota dan saluran cerna melalui perubahan motilitas, sekresi, barrier, dan respons imun mukosa (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, katekolamin menjadi mediator penting antara stres psikologis dan sistem imun perifer.

Sistem simpatis tidak bekerja sendiri karena regulasi otonom selalu melibatkan keseimbangan dengan sistem parasimpatis (Bower & Kuhlman, 2023). Bila parasimpatis dan vagus mampu mendukung pemulihan, respons simpatis dapat turun setelah stresor berakhir (Bower & Kuhlman, 2023). Bila pemulihan otonom terganggu, tubuh dapat tetap berada dalam keadaan siaga yang memperkuat allostatic load (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, intervensi seperti pernapasan lambat, relaksasi, aktivitas fisik teratur, tidur memadai, dan dukungan sosial sering dibahas sebagai pendekatan yang dapat memperbaiki regulasi otonom (Bower & Kuhlman, 2023; Trachtenberg *et al*., 2024). Dalam PNI, tujuan utama bukan meniadakan aktivasi simpatis, tetapi mengembalikan fleksibilitas adaptif antara aktivasi dan pemulihan.




**Gambar 3. 7Aktivasi Simpatis Kronis dan Inflamasi**

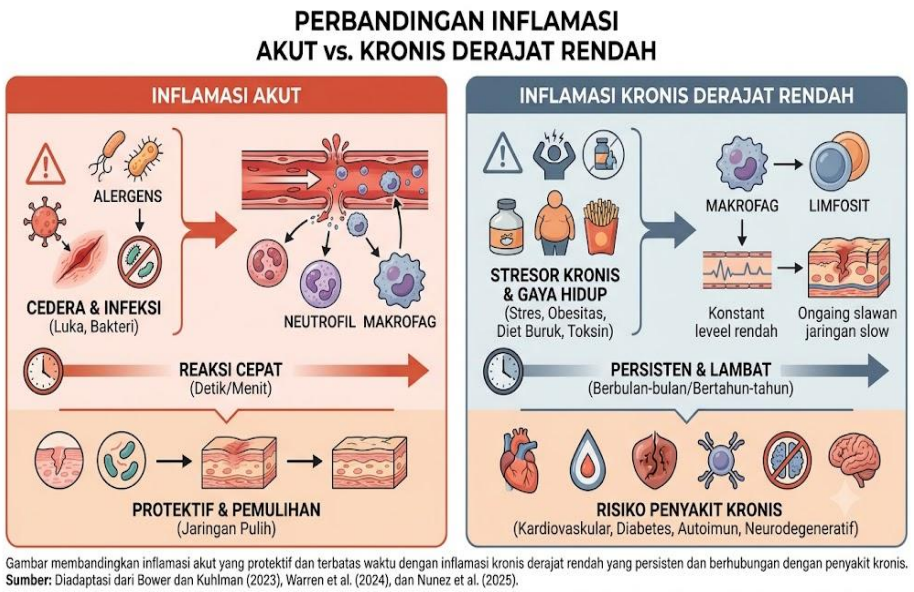
Gambar menunjukkan stres kronis yang mengaktifkan sistem simpatis, meningkatkan katekolamin, memengaruhi reseptor adrenergik pada sel imun, mengubah produksi sitokin, dan memperkuat inflamasi kronis. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Balcerowska *et al*. (2025), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## 3.8 Inflamasi Akut dan Inflamasi Kronis Derajat Rendah

Inflamasi akut adalah respons protektif terhadap infeksi, cedera, atau kerusakan jaringan (Bower & Kuhlman, 2023). Respons ini melibatkan aktivasi sel imun innate, pelepasan sitokin, peningkatan aliran darah, rekrutmen leukosit, dan proses perbaikan jaringan (Bower & Kuhlman, 2023). Inflamasi akut biasanya terkontrol dan mereda setelah ancaman biologis teratasi (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam konteks ini, inflamasi adalah mekanisme pertahanan yang penting untuk kelangsungan hidup (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, inflamasi tidak boleh selalu dipahami sebagai proses patologis.

Inflamasi kronis derajat rendah berbeda dari inflamasi akut karena berlangsung lebih lama, sering tidak memiliki gejala akut yang jelas, dan dapat memengaruhi banyak sistem tubuh (Warren *et al*., 2024). Inflamasi kronis dapat ditandai oleh peningkatan marker seperti CRP, IL-6, TNF-α, dan perubahan profil leukosit (Bower & Kuhlman, 2023). Stres kronis dapat berkontribusi terhadap inflamasi kronis melalui aktivasi simpatis, disregulasi HPA axis, gangguan tidur, perubahan perilaku kesehatan, dan perubahan mikrobiota (Warren *et al*., 2024). Warren *et al*. (2024) menjelaskan bahwa respons stres kronis memengaruhi inflamasi pada sistem saraf, sistem pencernaan, dan sirkulasi sistemik. Dengan demikian, inflamasi kronis derajat rendah menjadi jembatan biologis antara stres dan penyakit kronis.

Inflamasi kronis derajat rendah relevan bagi depresi, nyeri kronis, penyakit kardiometabolik, autoimunitas, gangguan tidur, dan penuaan biologis (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Pada depresi, inflamasi dapat berkontribusi terhadap fatigue, anhedonia, gangguan tidur, dan perubahan motivasi pada sebagian pasien (Bower & Kuhlman, 2023). Pada penyakit metabolik, inflamasi dapat berhubungan dengan obesitas, resistensi insulin, dan risiko kardiovaskular (Warren *et al*., 2024). Pada autoimunitas, inflamasi kronis terkait dengan aktivasi imun yang tidak terkendali dan kegagalan toleransi imun pada individu rentan (Nunez *et al*., 2025). Oleh karena itu, inflamasi kronis menjadi konsep sentral dalam hubungan stres dan kesehatan.




Gambar membandingkan inflamasi akut yang protektif dan terbatas waktu dengan inflamasi kronis derajat rendah yang persisten dan berhubungan dengan penyakit kronis. **Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren et al. (2024), dan Nunez et al. (2025).

**Gambar 3. 8 Inflamasi Akut dan Inflamasi Kronis Derajat Rendah**

Gambar membandingkan inflamasi akut yang protektif dan terbatas waktu dengan inflamasi kronis derajat rendah yang persisten dan berhubungan dengan penyakit kronis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), dan Nunez *et al*. (2025).

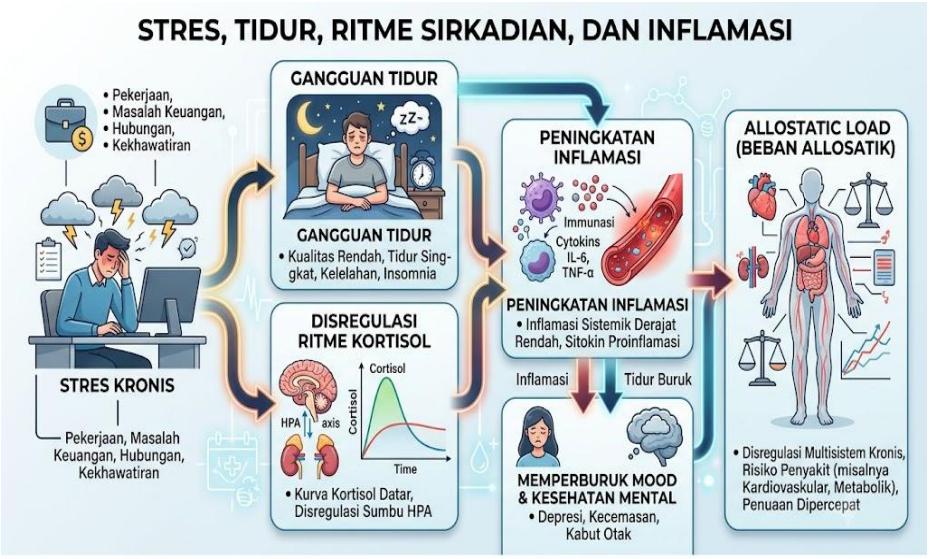
## 3.9 Stres, Tidur, dan Ritme Sirkadian

Tidur dan ritme sirkadian merupakan regulator penting dalam hubungan stres dan imun (Ballesio *et al*., 2023; Balakin *et al*., 2025). Tidur membantu mengatur respons inflamasi, memori imun, pemulihan fisiologis, dan stabilitas mood (Ballesio *et al*., 2023). Gangguan tidur dapat meningkatkan inflamasi dan berkontribusi terhadap hubungan antara tidur buruk dan depresi (Ballesio *et al*., 2023). Stres kronis dapat mengganggu tidur melalui hyperarousal, aktivasi simpatis, kekhawatiran berulang, dan gangguan HPA axis (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, tidur menjadi mediator sekaligus outcome dari disregulasi stres dalam PNI.

Balakin *et al*. (2025) meninjau hubungan antara stres, imunosupresi, ritme sirkadian, dan HPA axis. Ritme sirkadian

mengatur pola harian kortisol, aktivitas imun, suhu tubuh, metabolisme, dan siklus tidur-bangun (Balakin *et al*., 2025). Stres kronis dapat mengganggu ritme ini sehingga respons imun menjadi kurang terkoordinasi (Balakin *et al*., 2025). Bila ritme tidur dan kortisol terganggu, tubuh dapat mengalami peningkatan inflamasi, kelelahan, perubahan mood, dan penurunan kemampuan pulih (Ballesio *et al*., 2023; Balakin *et al*., 2025). Oleh karena itu, ritme biologis merupakan bagian penting dari allostasis dan allostatic load.

Intervensi tidur memiliki potensi besar dalam PNI karena perbaikan tidur dapat memengaruhi regulasi stres dan inflamasi (Ballesio *et al*., 2023). Terapi perilaku kognitif untuk insomnia, penataan ritme sirkadian, aktivitas fisik teratur, paparan cahaya yang sesuai, dan pengurangan hyperarousal dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari pendekatan PNI (Ballesio *et al*., 2023). Namun, efek intervensi tidur terhadap biomarker inflamasi dapat berbeda menurut usia, kondisi medis, durasi gangguan tidur, dan jenis intervensi (Ballesio *et al*., 2023). Oleh karena itu, tidur harus dinilai sebagai faktor biologis dan perilaku, bukan sekadar gejala tambahan. Dengan demikian, tidur adalah titik temu antara stres, otak, imun, metabolisme, dan kesehatan mental.




Caption: Diagram menunjukkan stres kronis yang mengganggu tidur dan ritme kortisol, meningkatkan inflamasi, memperburuk mood, dan memperkuat allostatic load.
Sumber: Diadaptasi dari Ballesio et al. (2023), Warren et al. (2024), dan Balakin et al. (2025).

**Gambar 3. 9 Stres, Tidur, Ritme Sirkadian, dan Inflamasi**

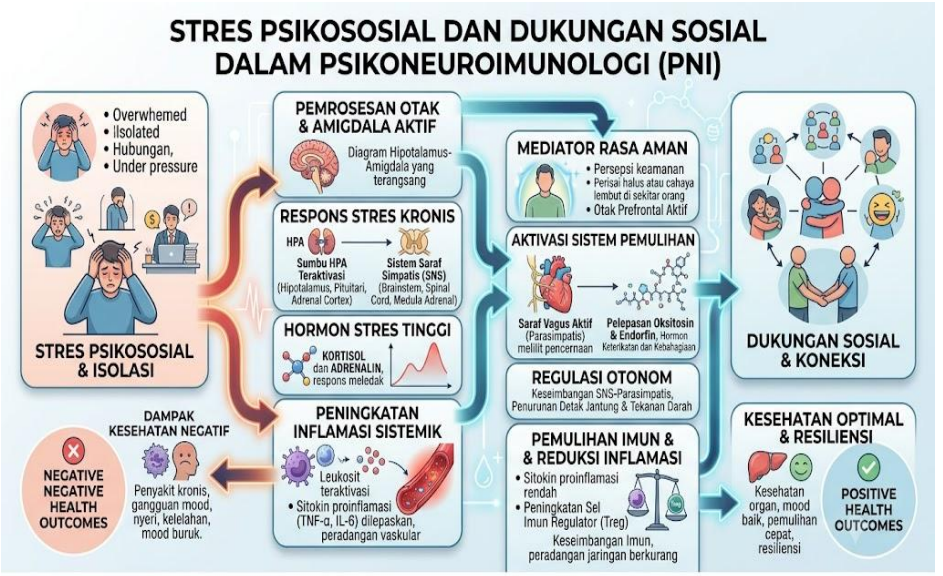
Gambar menunjukkan stres kronis yang mengganggu tidur dan ritme kortisol, meningkatkan inflamasi, memperburuk mood, dan memperkuat allostatic load. Sumber: Diadaptasi dari Ballesio *et al*. (2023), Warren *et al*. (2024), dan Balakin *et al*. (2025).

## 3.10 Stres Psikososial, Dukungan Sosial, dan Inflamasi

Stres psikososial mencakup tekanan yang berasal dari relasi interpersonal, pekerjaan, status ekonomi, diskriminasi, isolasi sosial, trauma, dan lingkungan sosial yang tidak aman (Warren *et al*., 2024). Dalam PNI, stres psikososial penting karena otak merespons ancaman sosial dengan jalur biologis yang sama pentingnya dengan ancaman fisik (Bower & Kuhlman, 2023). Konflik sosial, kesepian, kehilangan, dan rasa tidak aman dapat mempertahankan aktivasi sistem stres dan memperburuk tidur serta perilaku kesehatan (Trachtenberg *et al*., 2024). Bila berlangsung kronis, stres sosial dapat berkontribusi pada inflamasi derajat rendah dan allostatic load (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, faktor sosial harus dianggap sebagai bagian dari biologi stres, bukan hanya konteks luar.

Dukungan sosial dapat menjadi faktor protektif dalam PNI (Trachtenberg *et al*., 2024). Trachtenberg *et al*. (2024) menjelaskan bahwa dukungan sosial dan perilaku prososial dapat memberi efek menguntungkan terhadap fungsi imun dan kesehatan melalui mekanisme yang melibatkan rasa aman, sistem vagal, oksitosin, dan jalur reward. Dukungan sosial dapat menurunkan persepsi ancaman, memperbaiki coping, menurunkan hyperarousal, dan meningkatkan perilaku kesehatan (Trachtenberg *et al*., 2024). Dalam konteks stres kronis, dukungan sosial dapat membantu mempercepat pemulihan fisiologis setelah stresor (Trachtenberg *et al*., 2024). Dengan demikian, relasi sosial memiliki konsekuensi biologis yang dapat diintegrasikan dalam model PNI.

Dukungan sosial tidak boleh dipahami secara sempit sebagai jumlah orang di sekitar individu (Trachtenberg *et al*., 2024). Kualitas relasi, rasa aman, kepercayaan, timbal balik, dan kebermaknaan sosial lebih penting daripada sekadar ukuran jaringan sosial (Trachtenberg *et al*., 2024). Relasi yang konflik dan tidak aman dapat menjadi sumber stres, sedangkan relasi yang suportif dapat menjadi regulator biologis (Trachtenberg *et al*., 2024). Oleh karena itu, intervensi PNI perlu mempertimbangkan terapi keluarga, dukungan komunitas, kelompok dukungan, pengurangan stigma, dan kebijakan sosial yang menurunkan stres struktural. Dengan demikian, dukungan sosial adalah faktor psikologis, sosial, dan biologis sekaligus.




Caption: Gambar menunjukkan stres sosial yang meningkatkan respons stres dan inflamasi, serta dukungan sosial yang memediasi rasa aman, vagus, oksitosin, regulasi otonom, dan pemulihan imun.
Sumber: Diadaptasi dari Trachtenberg et al. (2024), Warren et al. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

**Gambar 3. 10 Stres Psikososial dan Dukungan Sosial dalam PNI**

Gambar menunjukkan stres sosial yang meningkatkan respons stres dan inflamasi, serta dukungan sosial yang memediasi rasa aman, vagus, oksitosin, regulasi otonom, dan pemulihan imun. Sumber: Diadaptasi dari Trachtenberg *et al*. (2024), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

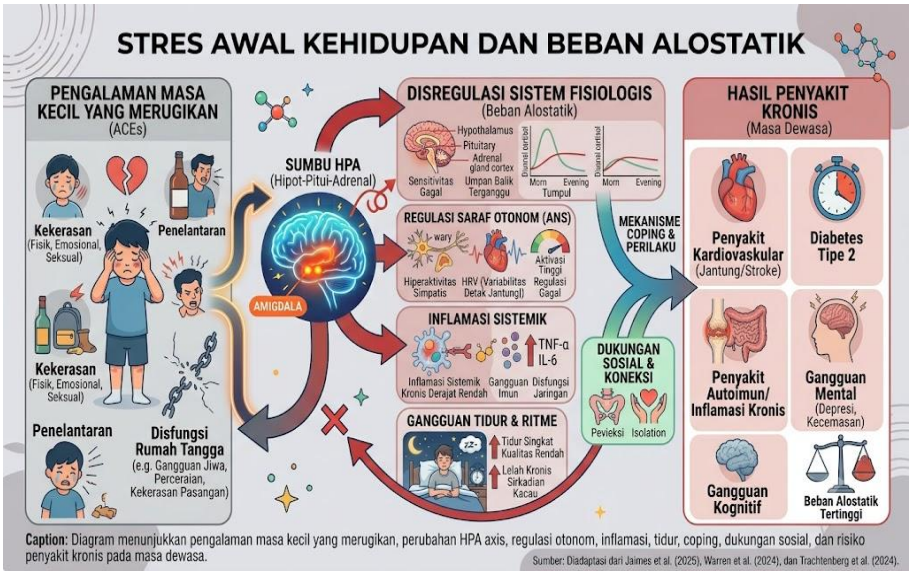
## 3.11 Stres Awal Kehidupan dan Jejak Biologis Jangka Panjang

Stres awal kehidupan atau *early life stress* dapat memengaruhi perkembangan sistem stres, sistem imun, metabolisme, dan kerentanan terhadap penyakit pada masa dewasa (Jaimes *et al*., 2025). Pengalaman masa kecil yang merugikan dapat membentuk pola respons HPA axis, regulasi emosi, sensitivitas terhadap ancaman, dan inflamasi kronis derajat rendah (Jaimes *et al*., 2025). Jaimes *et al*. (2025) menyebut bahwa konsep allostatic load membantu menjelaskan dampak pengalaman masa kecil terhadap sistem regulasi yang mengalami *wear and tear*. Dalam konteks PNI perkembangan, stres awal tidak hanya meninggalkan memori psikologis, tetapi juga dapat meninggalkan jejak biologis pada sistem

saraf, hormon, dan imun (Jaimes *et al*., 2025). Oleh karena itu, pengalaman awal kehidupan perlu dipertimbangkan dalam memahami risiko penyakit kronis.

Stres awal kehidupan dapat berinteraksi dengan stres dewasa (Warren *et al*., 2024). Individu yang mengalami stres berat sejak masa awal dapat memiliki sistem stres yang lebih reaktif atau kurang fleksibel ketika menghadapi stresor baru (Warren *et al*., 2024). Hal ini dapat memengaruhi tidur, perilaku kesehatan, respons inflamasi, dan regulasi otonom (Warren *et al*., 2024). Namun, dampak stres awal tidak bersifat deterministik karena dukungan sosial, terapi, stabilitas lingkungan, aktivitas fisik, tidur, dan intervensi psikologis dapat memperbaiki lintasan kesehatan (Trachtenberg *et al*., 2024). Dengan demikian, PNI perkembangan menekankan kerentanan sekaligus peluang intervensi.

Stres awal kehidupan juga penting secara etis dan sosial (Warren *et al*., 2024). Bila stres masa kecil berhubungan dengan risiko inflamasi dan penyakit, tanggung jawab pencegahan tidak boleh hanya dibebankan pada individu (Warren *et al*., 2024). Kebijakan yang menurunkan kekerasan, kemiskinan, ketidakamanan pangan, diskriminasi, dan kurangnya akses kesehatan dapat dipandang sebagai intervensi PNI tingkat populasi (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, PNI tidak hanya relevan untuk klinik, tetapi juga untuk kesehatan masyarakat dan pencegahan lintas kehidupan.




**Gambar 3. 11 Stres awal Kehidupan dan *Allostatic Load***

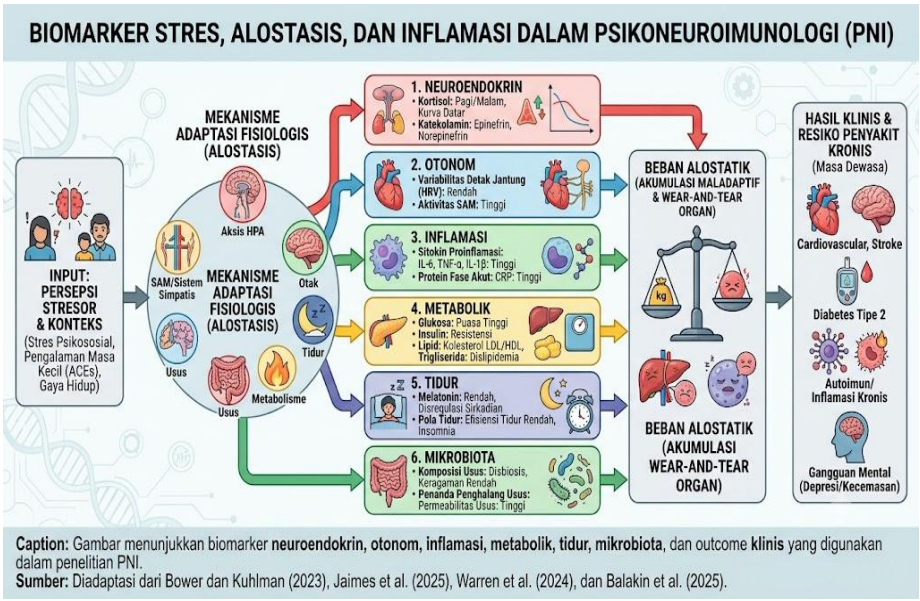
Gambar menunjukkan pengalaman masa kecil yang merugikan, perubahan HPA axis, regulasi otonom, inflamasi, tidur, coping, dukungan sosial, dan risiko penyakit kronis pada masa dewasa. Sumber: Diadaptasi dari Jaimes *et al*. (2025), Warren *et al*. (2024), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## 3.12 Biomarker Stres, Allostasis, dan Inflamasi

Biomarker PNI digunakan untuk menilai hubungan antara stres psikologis, sistem stres biologis, inflamasi, dan outcome klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Biomarker neuroendokrin yang sering digunakan adalah kortisol saliva, kortisol serum, kortisol urin, kortisol rambut, DHEA, dan ritme kortisol diurnal (Bower & Kuhlman, 2023). Biomarker otonom mencakup heart rate variability, denyut jantung, tekanan darah, dan respons kardiovaskular terhadap stresor (Bower & Kuhlman, 2023). Biomarker imun dan inflamasi mencakup CRP, IL-6, TNF-α, interferon, leukosit, neutrophil-to-lymphocyte ratio, dan profil sel imun (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, PNI memerlukan pendekatan biomarker multisistem karena stres memengaruhi banyak jalur sekaligus.

Allostatic load biasanya dinilai melalui kumpulan biomarker yang mencakup sistem kardiovaskular, metabolik, neuroendokrin, dan inflamasi (Jaimes *et al*., 2025). Pendekatan gabungan ini penting karena satu biomarker tunggal jarang cukup untuk menggambarkan beban stres kronis (Jaimes *et al*., 2025). Misalnya, seseorang dapat memiliki kortisol normal tetapi CRP tinggi, gangguan tidur, tekanan darah tinggi, dan metabolisme terganggu (Bower & Kuhlman, 2023). Sebaliknya, biomarker inflamasi dapat meningkat karena infeksi akut, obesitas, obat, usia, atau penyakit lain yang tidak langsung berkaitan dengan stres psikologis (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, interpretasi biomarker harus mempertimbangkan konteks klinis dan faktor perancu.

Pengukuran biomarker stres memerlukan desain penelitian yang hati-hati (Bower & Kuhlman, 2023). Kortisol harus diukur sesuai ritme harian dan waktu bangun tidur karena satu sampel acak dapat menyesatkan (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin dapat berubah karena infeksi ringan, aktivitas fisik berat, siklus tidur, diet, dan kondisi medis (Bower & Kuhlman, 2023). HRV dapat dipengaruhi oleh napas, kebugaran, obat, usia, dan penyakit jantung (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, biomarker PNI sangat berguna, tetapi harus dipadukan dengan data psikologis, perilaku, sosial, dan klinis.




**Caption:** Gambar menunjukkan biomarker **neuroendokrin, otonom, inflamasi, metabolik, tidur, mikrobiota**, dan outcome **klinis** yang digunakan dalam penelitian PNI.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Jaimes et al. (2025), Warren et al. (2024), dan Balakin et al. (2025).

**Gambar 3. 12 Biomarker Stres, Allostasis, dan Inflamasi**

Gambar menunjukkan biomarker neuroendokrin, otonom, inflamasi, metabolik, tidur, mikrobiota, dan outcome klinis yang digunakan dalam penelitian PNI. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Jaimes *et al*. (2025), Warren *et al*. (2024), dan Balakin *et al*. (2025).

## 3.13 Stres, Inflamasi, dan Penyakit Kronis

Stres kronis dapat berkontribusi pada penyakit kronis melalui inflamasi, gangguan metabolik, gangguan tidur, perubahan perilaku kesehatan, dan disfungsi imun (Warren *et al*., 2024). Dalam penyakit kardiometabolik, stres kronis dapat berhubungan dengan hipertensi, obesitas, resistensi insulin, inflamasi derajat rendah, dan perilaku kesehatan yang tidak mendukung (Warren *et al*., 2024). Dalam penyakit autoimun, stres kronis dapat memengaruhi HPA axis, sistem saraf simpatis, dan keseimbangan imun pada individu yang rentan (Nunez *et al*., 2025). Dalam nyeri kronis, stres dapat memperkuat sensitivitas nyeri melalui jalur otonom, inflamasi, dan neuroinflamasi (Sic *et al*., 2025). Dengan demikian, stres kronis

merupakan faktor lintas penyakit yang memengaruhi banyak sistem biologis.

Nunez *et al*. (2025) menekankan bahwa hubungan antara stres kronis dan autoimunitas melibatkan HPA axis serta sistem saraf simpatis. Disfungsi HPA axis kronis dapat mengubah respons imun dan menciptakan lingkungan proinflamasi (Nunez *et al*., 2025). Pada konteks nyeri kepala, Sic *et al*. (2025) menjelaskan bahwa stres kronis dapat memengaruhi HPA axis, sistem saraf otonom, neuroinflamasi, sensitivitas nyeri, dan perubahan vaskular. Meskipun contoh klinis berbeda, mekanisme utamanya tetap menunjukkan pola yang sama, yaitu stres kronis mengganggu sistem regulasi yang menghubungkan otak, hormon, dan imun (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, stres kronis perlu dinilai sebagai faktor biologis dalam manajemen penyakit kronis.

Intervensi pada penyakit kronis perlu memperhatikan jalur PNI (Bower & Kuhlman, 2023). Penanganan stres, terapi tidur, aktivitas fisik, dukungan sosial, nutrisi, dan pengobatan penyakit utama dapat bekerja bersama untuk menurunkan allostatic load (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, intervensi PNI tidak menggantikan terapi medis utama pada autoimunitas, kanker, penyakit kardiovaskular, atau nyeri kronis (Warren *et al*., 2024). Intervensi PNI berfungsi sebagai pendekatan tambahan yang membantu memperbaiki regulasi biologis dan kualitas hidup (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, PNI menekankan integrasi terapi biologis, psikologis, perilaku, dan sosial.

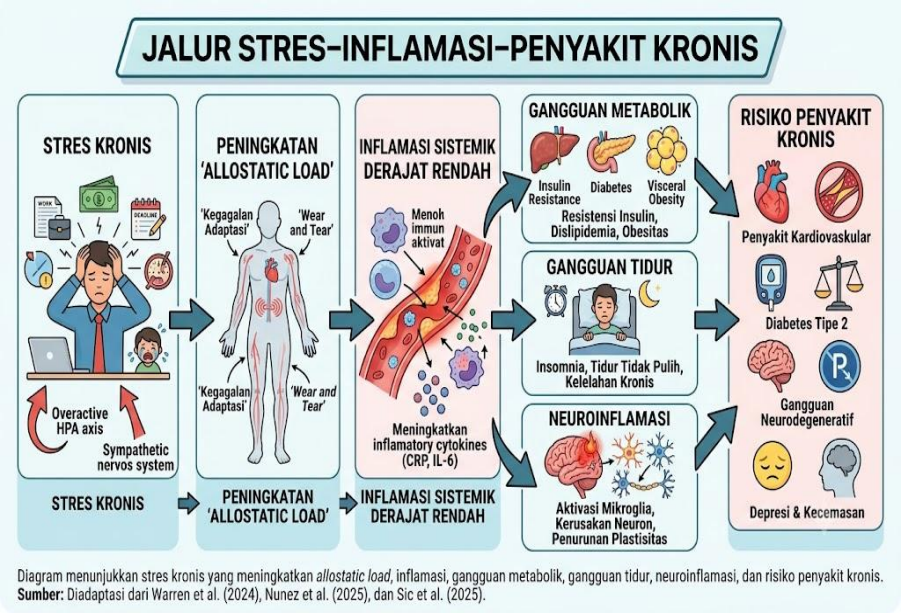



Diagram menunjukkan stres kronis yang meningkatkan *allostatic load*, inflamasi, gangguan metabolik, gangguan tidur, neuroinflamasi, dan risiko penyakit kronis.
**Sumber:** Diadaptasi dari Warren et al. (2024), Nunez et al. (2025), dan Sic et al. (2025).

**Gambar 3. 13 Jalur Stres–Inflamasi–Penyakit Kronis**

Gambar menunjukkan stres kronis yang meningkatkan allostatic load, inflamasi, gangguan metabolik, gangguan tidur, neuroinflamasi, dan risiko penyakit kronis. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), dan Sic *et al*. (2025).

## 3.14 Strategi Pencegahan dan Intervensi untuk Menurunkan *Allostatic Load*

Strategi pencegahan dalam PNI bertujuan menurunkan beban stres kronis, meningkatkan pemulihan, memperbaiki tidur, menurunkan inflamasi, dan memperkuat dukungan sosial (Bower & Kuhlman, 2023). Intervensi tidak harus selalu berfokus pada satu biomarker, tetapi dapat diarahkan pada sistem regulasi secara keseluruhan (Bower & Kuhlman, 2023). Tidur yang cukup, aktivitas fisik teratur, nutrisi antiinflamasi, psikoterapi, mindfulness, relaksasi, dukungan sosial, dan manajemen penyakit kronis dapat menjadi bagian dari pendekatan integratif (Ballesio *et al*., 2023; Trachtenberg *et al*., 2024). Intervensi semacam ini relevan karena stres kronis memengaruhi tubuh melalui banyak jalur sekaligus

(Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, penurunan allostatic load memerlukan strategi yang multidimensi.

Perbaikan tidur menjadi salah satu target penting karena tidur berhubungan erat dengan inflamasi dan mood (Ballesio *et al*., 2023). Aktivitas fisik dapat membantu regulasi metabolik, mood, tidur, dan inflamasi, meskipun dosis dan intensitas perlu disesuaikan dengan kondisi pasien (Bower & Kuhlman, 2023). Dukungan sosial dan perilaku prososial dapat mendukung regulasi imun melalui rasa aman, vagus, oksitosin, dan reward circuitry (Trachtenberg *et al*., 2024). Intervensi nutrisi dan psikobiotik dapat dipertimbangkan dalam konteks microbiota–gut–brain axis, tetapi penerapannya harus berdasarkan bukti dan tidak disamaratakan untuk semua pasien (Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian, intervensi PNI perlu dipersonalisasi berdasarkan kebutuhan biologis, psikologis, sosial, dan klinis.

Pencegahan juga harus mencakup tingkat sosial dan struktural (Warren *et al*., 2024). Jika stres kronis berasal dari ketidakamanan kerja, kemiskinan, kekerasan, isolasi sosial, atau diskriminasi, intervensi individual saja tidak cukup (Warren *et al*., 2024). Kebijakan yang meningkatkan keamanan sosial, akses layanan kesehatan, dukungan keluarga, kualitas lingkungan, dan perlindungan anak dapat dipandang sebagai intervensi PNI tingkat populasi (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, PNI tidak hanya berfokus pada perubahan perilaku individu, tetapi juga pada kondisi sosial yang membentuk stres kronis. Oleh karena itu, strategi terbaik adalah menggabungkan intervensi klinis, perilaku, sosial, dan kebijakan publik.



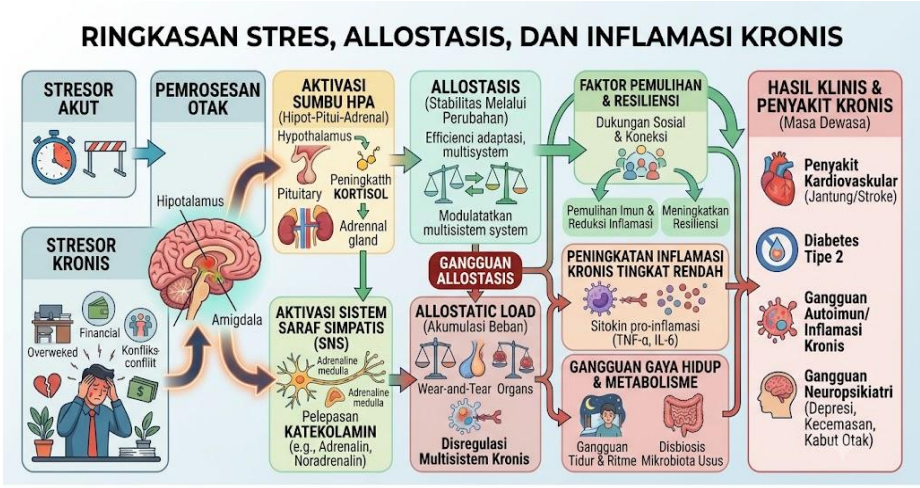

**Gambar 3. 14 Strategi Menurunkan Allostatic Load**

Gambar menunjukkan intervensi tidur, aktivitas fisik, nutrisi, psikoterapi, mindfulness, dukungan sosial, pengelolaan penyakit kronis, dan kebijakan sosial untuk menurunkan beban stres biologis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ballesio *et al*. (2023), Warren *et al*. (2024), Trachtenberg *et al*. (2024), dan Dziedzic *et al*. (2024).

Bab ini menjelaskan bahwa stres merupakan konsep inti dalam psikoneuroimunologi karena menghubungkan pengalaman psikologis dengan sistem saraf, sistem endokrin, sistem imun, tidur, mikrobiota, metabolisme, dan penyakit kronis (Warren *et al*., 2024). Stres akut dapat bersifat adaptif karena membantu tubuh menghadapi ancaman jangka pendek melalui aktivasi simpatis dan HPA axis (Warren *et al*., 2024). Stres kronis dapat menjadi maladaptif karena mempertahankan *sympathetic overdrive*, mengganggu HPA axis, mengubah respons imun, memperburuk tidur, dan meningkatkan inflamasi kronis derajat rendah (Warren *et al*., 2024). Allostasis menjelaskan adaptasi melalui perubahan fisiologis, sedangkan allostatic load menjelaskan beban biologis kumulatif akibat respons stres yang berkepanjangan atau tidak pulih (Jaimes *et al*., 2025). Dengan demikian, stres kronis dapat dipahami

sebagai proses multisistem yang memengaruhi kesehatan melalui banyak jalur yang saling berinteraksi.

Bab ini juga menegaskan bahwa inflamasi kronis merupakan jembatan penting antara stres dan penyakit kronis (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Disfungsi HPA axis kronis dapat mengubah respons imun dan menggeser lingkungan imun ke arah proinflamasi, terutama pada konteks autoimunitas dan penyakit inflamasi (Nunez *et al*., 2025). Gangguan tidur dan ritme sirkadian dapat memperkuat hubungan antara stres, kortisol, inflamasi, dan mood (Ballesio *et al*., 2023; Balakin *et al*., 2025). Dukungan sosial dapat menjadi faktor protektif karena rasa aman, vagus, oksitosin, dan jalur reward dapat membantu regulasi imun serta pemulihan stres (Trachtenberg *et al*., 2024). Oleh karena itu, intervensi PNI harus bersifat multidimensi dan mencakup tidur, aktivitas fisik, nutrisi, psikoterapi, dukungan sosial, kontrol penyakit, serta pengurangan stres struktural.




Caption: Diagram merangkum stres akut, stres kronis, HPA axis, sistem saraf simpatis, kortisol, katekolamin, allostasis, allostatic load, inflamasi kronis, tidur, mikrobiota, dukungan sosial, dan penyakit kronis.
Sumber: Sumber: Diadaptasi dari Warren et al. (2024), Nunez et al. (2025), Jaimes et al. (2025), Balakin et al. (2025), Ballesio et al. (2023), dan Trachtenberg et al. (2024).

**Gambar 3. 15 Ringkasan Stres, Allostasis, dan Inflamasi Kronis**

Gambar merangkum stres akut, stres kronis, HPA axis, sistem saraf simpatis, kortisol, katekolamin, allostasis, allostatic load, inflamasi kronis, tidur, mikrobiota, dukungan sosial, dan penyakit kronis. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), Jaimes *et al*. (2025), Balakin *et al*. (2025), Ballesio *et al*. (2023), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## DAFTAR PUSTAKA

Balakin, E., *et al*. (2025). Regulation of stress-induced immunosuppression in the context of circadian rhythms and HPA axis activity. *Biology, 14*(1), 76.

Balcerowska, M., *et al*. (2025). The multifaceted impact of stress on immune function. *Molecular Biology Reports*.

Ballesio, A., Bacaro, V., Vacca, M., Chirico, A., Lucidi, F., & Lombardo, C. (2023). Inflammatory hypotheses of sleep disturbance–depression link: Update and research agenda. *Neuroscience Applied, 2*, 102747.

Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology, 19*, 331–359. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-080621-045153

Jaimes, M. V., *et al*. (2025). Relationships between childhood adversity, resilience, and allostatic load-related inflammatory mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*.

Nunez, S. G., *et al*. (2025). Chronic stress and autoimmunity: The role of HPA axis and sympathetic nervous system. *Journal of Clinical Medicine / PMC indexed review*.

Sic, A., *et al*. (2025). Chronic stress and headaches: The role of the HPA axis, autonomic nervous system, and neuroinflammation. *Biomedicines, 13*(2), 463.

Trachtenberg, E., *et al*. (2024). The beneficial effects of social support and prosocial behavior on immune function and health: A psychoneuroimmunology perspective. *Neuroscience Applied*.

Warren, A., *et al*. (2024). Dangers of the chronic stress response in the context of inflammatory and immune-related diseases. *Frontiers in Immunology, 15*, 1365871. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1365871

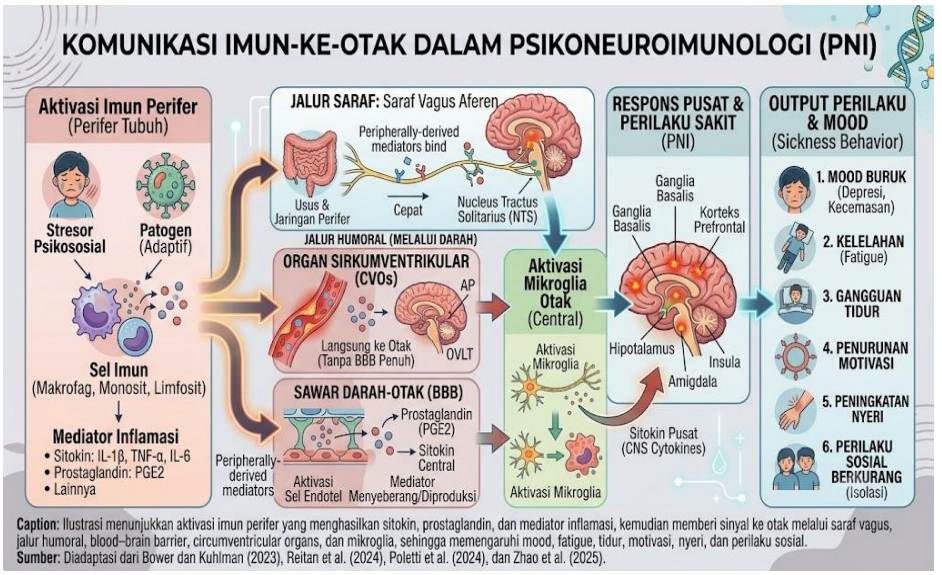
# BAB 4

# KOMUNIKASI IMUN KE OTAK DAN PERILAKU SAKIT DALAM PSIKONEUROIMUNOLOGI

Komunikasi imun-ke-otak merupakan salah satu fondasi utama psikoneuroimunologi karena sistem imun tidak hanya berfungsi sebagai pertahanan perifer, tetapi juga sebagai sistem sinyal yang mampu memengaruhi fungsi otak dan perilaku (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam model PNI modern, aktivasi imun akibat infeksi, cedera, stres kronis, penyakit inflamasi, atau perubahan mikrobiota dapat menghasilkan mediator seperti sitokin, kemokin, prostaglandin, dan metabolit yang memberi sinyal ke sistem saraf pusat (Bower & Kuhlman, 2023). Sinyal imun tersebut dapat memengaruhi mood, motivasi, tidur, nafsu makan, sensitivitas nyeri, fungsi kognitif, perilaku sosial, dan fatigue (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, gejala psikologis tertentu tidak selalu muncul hanya dari proses kognitif atau emosional, tetapi dapat dipengaruhi oleh proses imunologis yang bekerja pada otak (Bower & Kuhlman, 2023). Konsep ini menjadikan komunikasi imun-ke-otak sebagai jembatan penting antara imunologi, neurologi, psikiatri, psikologi klinis, dan kedokteran penyakit kronis.

Perilaku sakit atau *sickness behavior* merupakan contoh paling klasik dari komunikasi imun-ke-otak karena infeksi atau inflamasi dapat memicu fatigue, mengantuk, penurunan nafsu makan, penarikan sosial, penurunan motivasi, dan peningkatan sensitivitas nyeri (Bower & Kuhlman, 2023). Respons ini bersifat adaptif dalam kondisi akut karena tubuh perlu menghemat energi dan mengarahkan sumber daya biologis untuk melawan patogen atau memperbaiki jaringan (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, bila sinyal inflamasi berlangsung kronis, pola perilaku yang awalnya adaptif dapat berubah menjadi gejala maladaptif yang menyerupai depresi, fatigue kronis, insomnia, nyeri kronis, dan gangguan kognitif (Bower

& Kuhlman, 2023; Reitan *et al*., 2024). Studi pada pasien nyeri kronis juga menilai keterkaitan antara biomarker inflamasi, depresi, insomnia, kecemasan, sickness behavior, dan intensitas nyeri, sehingga memperlihatkan relevansi klinis konsep ini pada kondisi medis kronis (Reitan *et al*., 2024). Dengan demikian, Bab 4 membahas bagaimana sistem imun memengaruhi otak, bagaimana perilaku sakit muncul, serta bagaimana konsep ini menjelaskan gejala klinis yang tumpang tindih antara penyakit fisik dan gangguan psikologis.



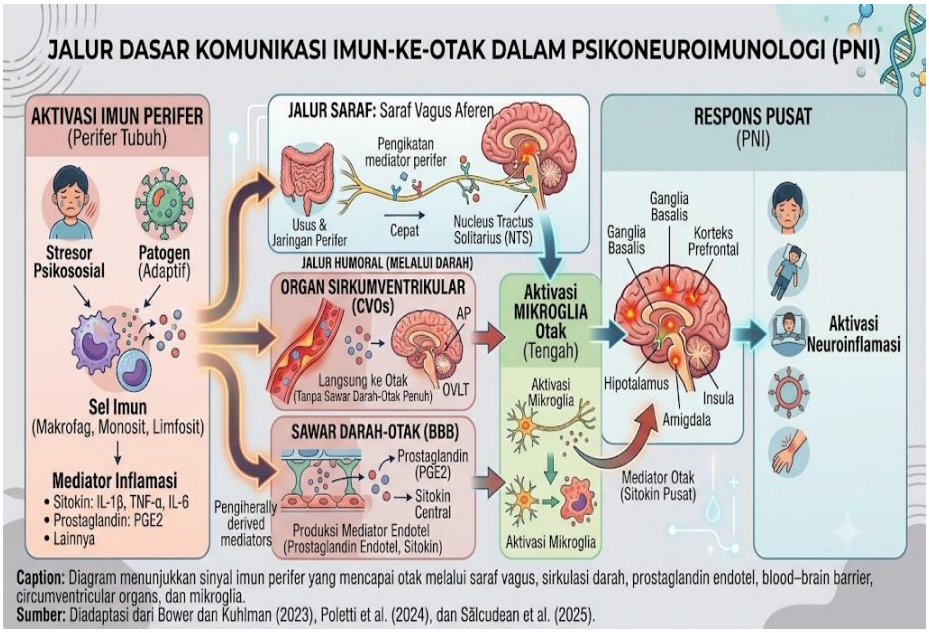

**Gambar 4. 1 Komunikasi Imun Ke Otak dalam Psikoneuroimunologi**

Ilustrasi menunjukkan aktivasi imun perifer yang menghasilkan sitokin, prostaglandin, dan mediator inflamasi, kemudian memberi sinyal ke otak melalui saraf vagus, jalur humoral, blood–brain barrier, circumventricular organs, dan mikroglia, sehingga memengaruhi mood, fatigue, tidur, motivasi, nyeri, dan perilaku sosial. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Reitan *et al*. (2024), Poletti *et al*. (2024), dan Zhao *et al*. (2025).

## 4.1 Dasar Konseptual Komunikasi Imun ke Otak

Komunikasi imun-ke-otak menjelaskan bahwa sistem imun mampu menyampaikan informasi biologis dari tubuh ke otak melalui beberapa jalur yang saling melengkapi (Bower & Kuhlman, 2023). Jalur tersebut mencakup jalur neural melalui saraf vagus, jalur humoral melalui sirkulasi darah, jalur prostaglandin melalui endotel vaskular, jalur blood–brain barrier, circumventricular organs, dan aktivasi sel imun resident otak seperti mikroglia (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam konteks infeksi akut, sinyal ini membantu otak mengatur perilaku yang mendukung pemulihan, seperti istirahat, tidur, penurunan aktivitas, dan pengurangan interaksi sosial (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam konteks inflamasi kronis, sinyal yang sama dapat berkontribusi pada gejala yang lebih menetap dan mengganggu fungsi sehari-hari (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, komunikasi imun-ke-otak harus dipahami sebagai mekanisme adaptif yang dapat menjadi maladaptif bila berlangsung tidak terkontrol.

Konsep ini juga mengubah cara memahami gejala psikologis pada pasien dengan penyakit medis. Fatigue, gangguan tidur, mood rendah, penurunan motivasi, dan nyeri tidak selalu merupakan reaksi psikologis terhadap diagnosis penyakit, tetapi dapat muncul dari mediator inflamasi yang memengaruhi sistem saraf pusat (Bower & Kuhlman, 2023). Inilah sebabnya pasien dengan penyakit inflamasi, infeksi kronis, kanker, nyeri kronis, gangguan autoimun, atau kondisi pascainfeksi dapat mengalami gejala neuropsikologis yang kuat walaupun gejalanya tidak tampak pada pemeriksaan fisik sederhana (Bower & Kuhlman, 2023). Kajian tentang inflamasi pada gangguan mood juga menunjukkan bahwa neuroinflamasi dapat melibatkan aktivasi mikroglia, disfungsi blood–brain barrier, perubahan sitokin, dan gangguan neurotransmiter (Poletti *et al*., 2024; Sălcudean *et al*., 2025). Dengan demikian, komunikasi imun-ke-otak menjadi kerangka yang membantu menjelaskan hubungan antara gejala somatik, emosional, kognitif, dan inflamasi.




**Caption:** Diagram menunjukkan sinyal imun perifer yang mencapai otak melalui saraf vagus, sirkulasi darah, prostaglandin endotel, blood–brain barrier, circumventricular organs, dan mikroglia.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Poletti et al. (2024), dan Sălcudean et al. (2025).

**Gambar 4. 2 Jalur Dasar Komunikasi Imun Ke Otak**

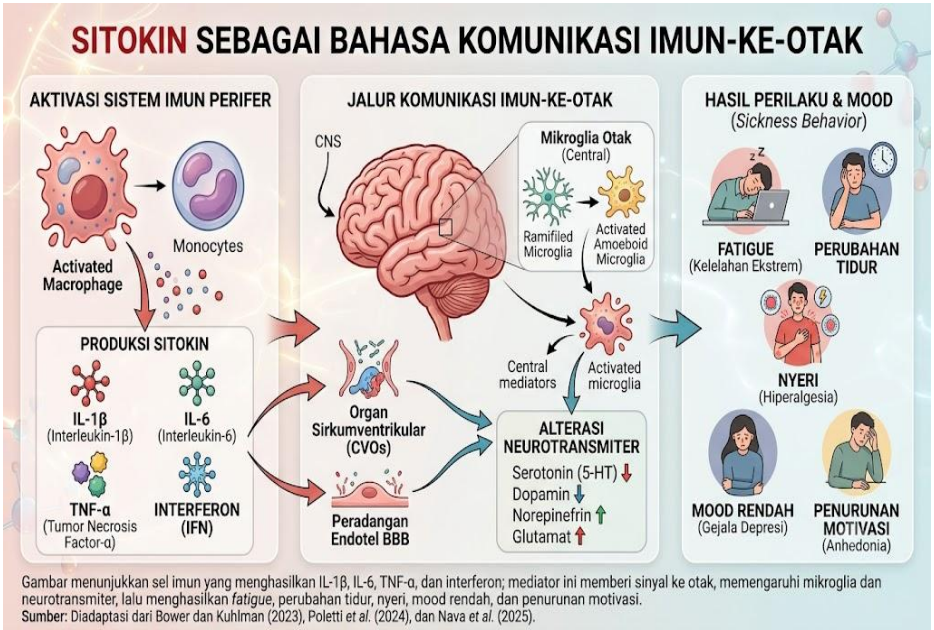
Gambar menunjukkan sinyal imun perifer yang mencapai otak melalui saraf vagus, sirkulasi darah, prostaglandin endotel, blood–brain barrier, circumventricular organs, dan mikroglia. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Poletti *et al*. (2024), dan Sălcudean *et al*. (2025).

## 4.2 Sitokin sebagai Mediator Utama Perilaku Sakit

Sitokin adalah mediator imun yang sangat penting dalam komunikasi imun-ke-otak karena molekul ini dapat mengatur inflamasi sekaligus memengaruhi fungsi neural (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin proinflamasi seperti interleukin-1β, interleukin-6, tumor necrosis factor-α, dan interferon dapat meningkat saat infeksi, cedera, stres biologis, atau inflamasi kronis (Bower & Kuhlman, 2023). Ketika sitokin memberi sinyal ke otak, terjadi perubahan pada sistem motivasi, regulasi tidur, persepsi nyeri, perilaku makan, dan aktivitas sosial (Bower & Kuhlman, 2023). Perubahan tersebut kemudian muncul sebagai perilaku sakit, yaitu pola perilaku yang membantu tubuh menghemat energi selama respons imun aktif (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, sitokin dapat dipahami

sebagai “bahasa imunologis” yang menghubungkan kondisi tubuh dengan perubahan perilaku.

Sitokin tidak hanya memengaruhi perilaku secara global, tetapi juga dapat mengubah jalur neurotransmiter dan fungsi sirkuit otak (Poletti *et al*., 2024; Nava *et al*., 2025). Kajian tentang mediator inflamasi pada depresi dan gangguan bipolar menjelaskan bahwa inflamasi dapat berhubungan dengan aktivasi mikroglia, perubahan blood–brain barrier, dan perubahan sistem neurotransmiter yang relevan dengan mood (Poletti *et al*., 2024). Review tentang jaringan sitokin neuroimun pada depresi juga menunjukkan bahwa depresi mayor semakin dipahami sebagai kondisi yang pada sebagian pasien melibatkan disrupsi jaringan sitokin dan proses neuroinflamasi (Nava *et al*., 2025). Namun, peningkatan sitokin tidak berarti semua gejala psikologis disebabkan oleh inflamasi, karena depresi dan fatigue tetap merupakan kondisi multifaktorial (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, sitokin perlu dipahami sebagai salah satu mediator penting, bukan satu-satunya penyebab gangguan mental.




Gambar menunjukkan sel imun yang menghasilkan IL-1β, IL-6, TNF-α, dan interferon; mediator ini memberi sinyal ke otak, memengaruhi mikroglia dan neurotransmiter, lalu menghasilkan *fatigue*, perubahan tidur, nyeri, mood rendah, dan penurunan motivasi.
**Sumber**: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Poletti *et al.* (2024), dan Nava *et al.* (2025).

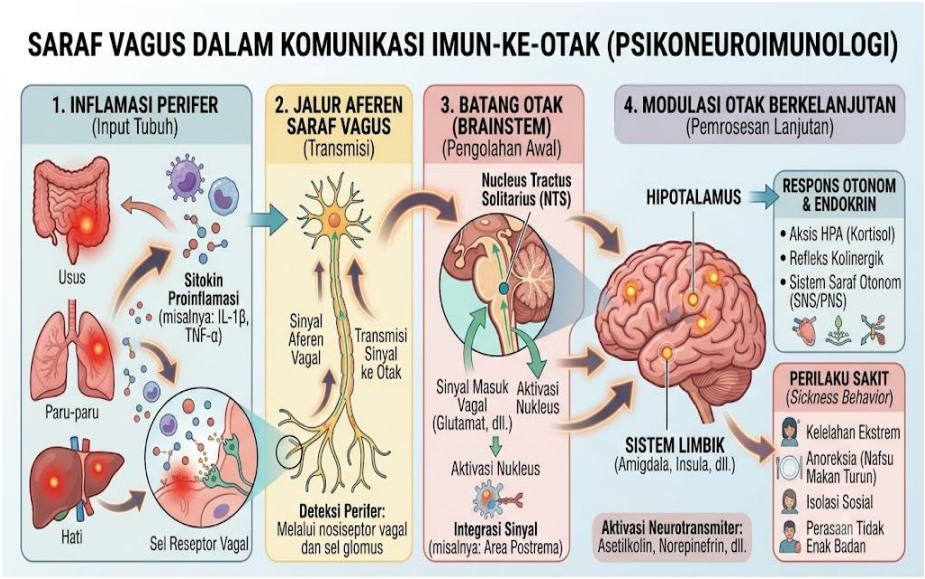
**Gambar 4. 3Sitokin Sebagai Bahasa Komunikasi Imun Ke Otak**

Gambar menunjukkan sel imun yang menghasilkan IL-1β, IL-6, TNF-α, dan interferon; mediator ini memberi sinyal ke otak, memengaruhi mikroglia dan neurotransmiter, lalu menghasilkan fatigue, perubahan tidur, nyeri, mood rendah, dan penurunan motivasi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Poletti *et al*. (2024), dan Nava *et al*. (2025).

## 4.3 Jalur Neural: Saraf Vagus sebagai Sensor Inflamasi Perifer

Saraf vagus merupakan jalur neural penting dalam komunikasi imun-ke-otak karena membawa sinyal aferen dari organ perifer ke batang otak (Bower & Kuhlman, 2023). Reseptor dan ujung saraf vagal dapat merespons perubahan inflamasi di jaringan perifer, khususnya pada organ visceral seperti saluran cerna, hati, paru, dan jantung (Bower & Kuhlman, 2023). Informasi tersebut diteruskan ke nucleus tractus solitarius di brainstem, lalu memengaruhi hypothalamus, sistem limbik, sistem otonom, dan perilaku sakit (Bower & Kuhlman, 2023). Jalur vagal memungkinkan otak menerima sinyal imun perifer tanpa mengharuskan sitokin masuk langsung ke jaringan otak dalam jumlah besar (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, saraf vagus adalah sensor biologis yang menghubungkan status inflamasi organ perifer dengan respons otak.

Jalur vagal juga penting karena berhubungan dengan regulasi inflamasi melalui mekanisme parasimpatis dan pemulihan fisiologis (Bower & Kuhlman, 2023). Ketika regulasi vagal baik, tubuh lebih mampu berpindah dari keadaan siaga menuju keadaan pemulihan setelah stresor atau inflamasi akut mereda (Bower & Kuhlman, 2023). Sebaliknya, gangguan regulasi otonom dapat memperpanjang aktivasi stres dan memperkuat gejala seperti fatigue, insomnia, nyeri, dan gangguan mood (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam konteks PNI klinis, saraf vagus juga menjadi dasar untuk memahami mengapa intervensi seperti pernapasan lambat, relaksasi, aktivitas fisik, tidur, dan dukungan sosial dapat memengaruhi regulasi otonom serta inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023; Trachtenberg *et al*., 2024). Oleh karena itu, jalur vagal menjadi jembatan antara inflamasi perifer, otak, emosi, dan intervensi mind–body.




Caption: Diagram menunjukkan inflamasi perifer yang dideteksi jalur aferen vagal, diteruskan ke brainstem, lalu memengaruhi hypothalamus, sistem limbik, respons otonom, dan perilaku sakit.
Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Trachtenberg et al. (2024).

**Gambar 4. 4 Saraf Vagus dalam Komunikasi Imun Ke Otak**

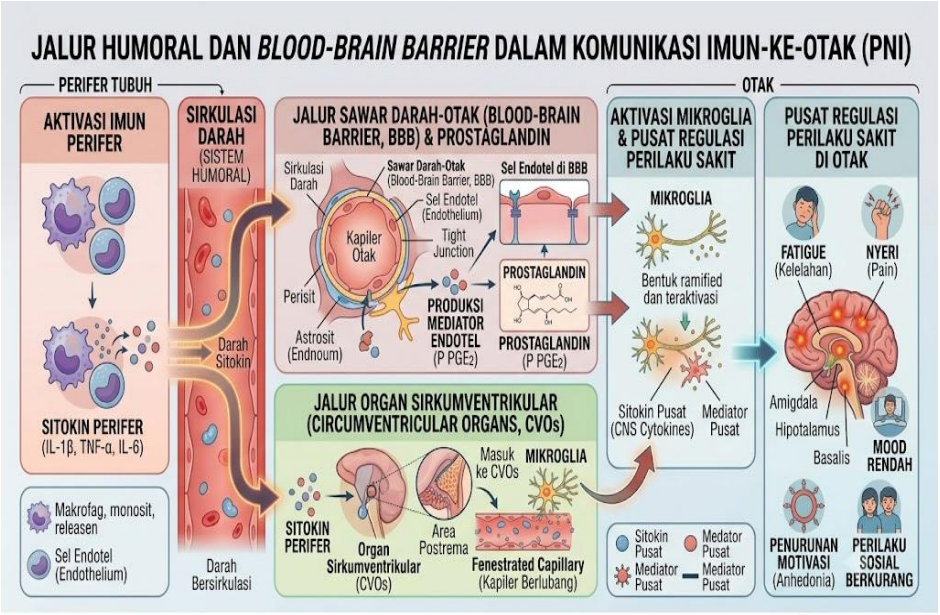
Gambar menunjukkan inflamasi perifer yang dideteksi jalur aferen vagal, diteruskan ke brainstem, lalu memengaruhi hypothalamus, sistem limbik, respons otonom, dan perilaku sakit. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## 4.4 Jalur Humoral, Blood–Brain Barrier, dan Circumventricular Organs

Selain jalur neural, sinyal imun dapat mencapai otak melalui jalur humoral yang melibatkan sirkulasi darah (Bower & Kuhlman, 2023). Pada kondisi inflamasi perifer, mediator seperti sitokin dan prostaglandin dapat memengaruhi sel endotel, sel imun yang beredar, serta struktur otak yang memiliki akses lebih besar terhadap sinyal darah (Bower & Kuhlman, 2023). Blood–brain barrier atau sawar darah otak biasanya membatasi masuknya molekul dari darah ke otak, tetapi barrier ini bukan dinding pasif karena dapat merespons sinyal inflamasi (Poletti *et al*., 2024). Ketika inflamasi meningkat, perubahan pada blood–brain barrier dapat memodifikasi akses mediator imun ke lingkungan otak (Poletti *et al*.,

2024). Dengan demikian, jalur humoral menjelaskan bagaimana inflamasi sistemik dapat memengaruhi otak melalui interaksi vaskular dan imunologis.

Circumventricular organs merupakan area tertentu di sekitar ventrikel otak yang memiliki karakteristik barrier berbeda sehingga lebih sensitif terhadap sinyal darah (Bower & Kuhlman, 2023). Area ini membantu otak memantau keadaan internal tubuh, termasuk sinyal hormonal, metabolik, dan imunologis (Bower & Kuhlman, 2023). Selain itu, sel endotel otak dapat memproduksi prostaglandin sebagai respons terhadap sitokin perifer, lalu memengaruhi hypothalamus dan pusat regulasi suhu, tidur, nafsu makan, serta perilaku sakit (Bower & Kuhlman, 2023). Jalur ini penting dalam demam, fatigue, penurunan nafsu makan, dan perubahan aktivitas selama infeksi (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, otak memiliki beberapa mekanisme untuk memantau status imun tubuh dan menyesuaikan perilaku.




**Caption:** Gambar menunjukkan sitokin perifer yang memengaruhi endotel, prostaglandin, blood–brain barrier, circumventricular organs, mikroglia, dan pusat regulasi perilaku sakit di otak.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Poletti et al. (2024), dan Sălcudean et al. (2025).

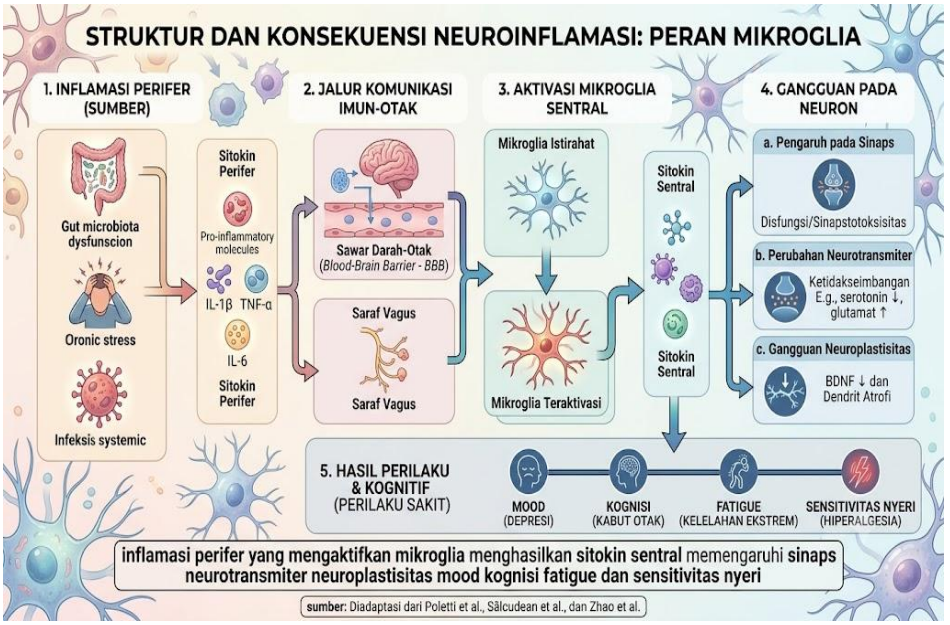
**Gambar 4. 5 Jalur Humoral dan *Blood Brain Barrier* dalam Komunikasi Imun Ke Otak**

Gambar menunjukkan sitokin perifer yang memengaruhi endotel, prostaglandin, blood–brain barrier, circumventricular organs, mikroglia, dan pusat regulasi perilaku sakit di otak. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Poletti *et al*. (2024), dan Sălcudean *et al*. (2025).

## 4.5 Mikroglia sebagai Sel Imun Resident Otak

Mikroglia adalah sel imun resident di sistem saraf pusat yang berperan dalam homeostasis otak, respons terhadap cedera, pruning sinaps, pembersihan debris, dan regulasi neuroinflamasi (Poletti *et al*., 2024). Dalam keadaan fisiologis, mikroglia memantau lingkungan neural dan membantu mempertahankan integritas sinaps serta jaringan otak (Poletti *et al*., 2024). Ketika sinyal inflamasi perifer meningkat, mikroglia dapat berubah status aktivasi dan menghasilkan mediator inflamasi di lingkungan otak (Bower & Kuhlman, 2023; Poletti *et al*., 2024). Aktivasi mikroglia dapat bersifat protektif bila membantu pemulihan, tetapi dapat menjadi merugikan bila menetap atau berlebihan (Poletti *et al*., 2024). Oleh karena itu, mikroglia merupakan simpul penting antara sistem imun perifer dan fungsi otak.

Dalam gangguan mood dan depresi, mikroglia sering dibahas karena berkaitan dengan neuroinflamasi, gangguan neurotransmiter, disfungsi blood–brain barrier, dan perubahan sirkuit otak (Sălcudean *et al*., 2025; Zhao *et al*., 2025). Review neuroinflamasi pada depresi menekankan bahwa glial cell activation, cytokine signaling, blood–brain barrier dysfunction, dan gangguan neurotransmiter dapat memengaruhi area otak yang terkait dengan mood, seperti hipokampus, amigdala, dan prefrontal cortex (Sălcudean *et al*., 2025). Zhao *et al*. (2025) juga merangkum mekanisme neuroinflamasi yang dapat mempromosikan perkembangan depresi, termasuk interaksi antara stres, inflamasi, dan perubahan fungsi otak. Namun, mikroglia tidak boleh dipahami sebagai penyebab tunggal gangguan mental karena depresi dan gangguan kognitif tetap melibatkan faktor psikologis, sosial, genetik, metabolik, dan lingkungan (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, mikroglia menjadi bagian dari model multifaktorial komunikasi imun-ke-otak.




**Gambar 4. 6 Mikroglia dan Neuroinflamasi**

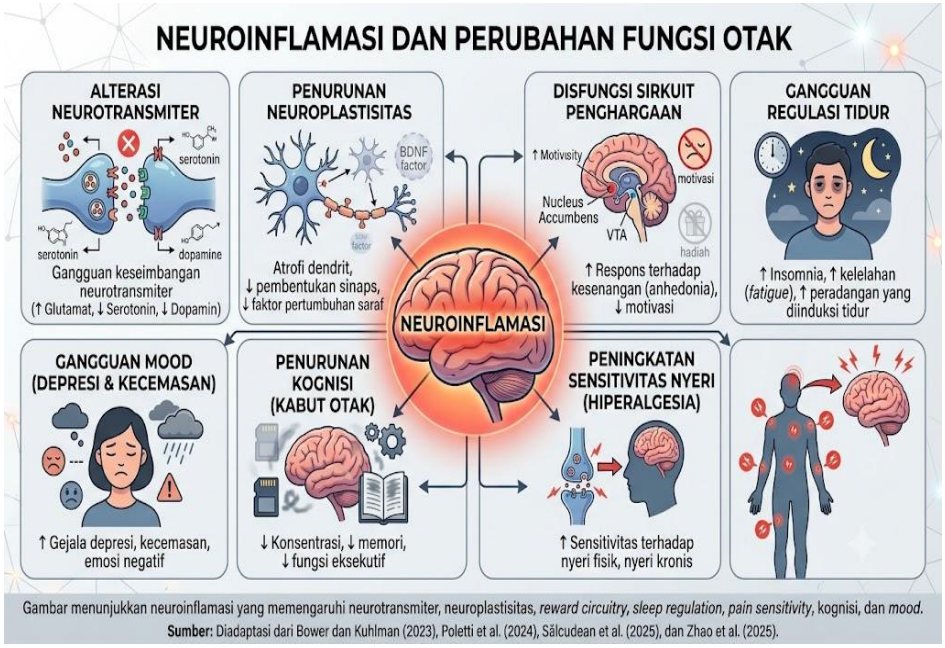
Gambar menunjukkan inflamasi perifer yang mengaktifkan mikroglia, menghasilkan sitokin sentral, memengaruhi sinaps, neurotransmiter, neuroplastisitas, mood, kognisi, fatigue, dan sensitivitas nyeri. Sumber: Diadaptasi dari Poletti *et al*. (2024), Sălcudean *et al*. (2025), dan Zhao *et al*. (2025).

## 4.6 Neuroinflamasi dan Perubahan Fungsi Otak

Neuroinflamasi adalah proses inflamasi dalam sistem saraf pusat yang melibatkan mikroglia, astrocyte, sitokin, kemokin, blood–brain barrier, dan perubahan lingkungan neural (Sălcudean *et al*., 2025). Neuroinflamasi dapat memengaruhi neurotransmisi, neuroplastisitas, metabolisme energi otak, fungsi sinaps, dan konektivitas sirkuit neural (Poletti *et al*., 2024; Sălcudean *et al*., 2025). Dalam konteks klinis, proses ini sering dikaitkan dengan fatigue, anhedonia, mood rendah, gangguan tidur, gangguan kognitif, dan peningkatan sensitivitas nyeri (Bower & Kuhlman, 2023). Neuroinflamasi dapat dipicu oleh infeksi, penyakit inflamasi, stres kronis, gangguan metabolik, dan perubahan sinyal imun perifer (Zhao *et al*., 2025). Dengan demikian, neuroinflamasi menjadi

mekanisme yang menghubungkan penyakit tubuh dengan perubahan pengalaman mental dan perilaku.

Walaupun neuroinflamasi penting, konsep ini perlu digunakan secara hati-hati agar tidak menjadi penjelasan tunggal untuk semua gangguan mental (Bower & Kuhlman, 2023). Bukti neuroinflamasi dapat berbeda menurut subkelompok pasien, jenis gangguan, metode pengukuran, status obat, usia, obesitas, tidur, penyakit penyerta, dan durasi gejala (Bower & Kuhlman, 2023; Poletti *et al*., 2024). Pada depresi, misalnya, inflamasi tampak lebih relevan pada sebagian pasien dengan fatigue, anhedonia, gejala somatik, atau resistensi terapi, tetapi tidak semua pasien depresi memiliki profil inflamasi yang sama (Bower & Kuhlman, 2023; Nava *et al*., 2025). Oleh karena itu, neuroinflamasi sebaiknya dipahami sebagai mekanisme transdiagnostik dan subkelompok, bukan label universal untuk seluruh gangguan psikologis. Pendekatan ini mendukung precision PNI yang menggabungkan biomarker, gejala, riwayat stres, tidur, metabolisme, dan konteks klinis.




Gambar menunjukkan neuroinflamasi yang memengaruhi neurotransmiter, neuroplastisitas, *reward circuitry*, *sleep regulation*, *pain sensitivity*, kognisi, dan *mood*.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Poletti et al. (2024), Sălcudean et al. (2025), dan Zhao et al. (2025).

**Gambar 4. 7 Neuroinflamasi dan Perubahan Fungsi Otak**

Gambar menunjukkan neuroinflamasi yang memengaruhi neurotransmiter, neuroplastisitas, reward circuitry, sleep regulation, pain sensitivity, kognisi, dan mood. **Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Poletti *et al*. (2024), Sălcudean *et al*. (2025), dan Zhao *et al*. (2025).

## 4.7 *Sickness Behavior* sebagai Respons Adaptif

*Sickness behavior* adalah perubahan perilaku yang muncul saat sistem imun aktif dan bertujuan membantu pemulihan tubuh (Bower & Kuhlman, 2023). Gejala utama sickness behavior meliputi fatigue, mengantuk, penurunan aktivitas, penurunan nafsu makan, penarikan sosial, peningkatan sensitivitas nyeri, dan berkurangnya motivasi eksploratif (Bower & Kuhlman, 2023). Respons ini membantu tubuh mengalihkan energi dari aktivitas eksternal menuju pertahanan imun dan perbaikan jaringan (Bower & Kuhlman, 2023). Pada infeksi akut, perilaku ini bermanfaat karena individu lebih banyak beristirahat, mengurangi penyebaran patogen, dan memberi kesempatan sistem imun bekerja lebih efektif (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, sickness behavior adalah program biologis yang dikendalikan oleh interaksi imun dan otak, bukan sekadar reaksi emosional terhadap rasa sakit.

Namun, sickness behavior dapat menjadi maladaptif bila inflamasi menetap atau terjadi tanpa resolusi yang memadai (Bower & Kuhlman, 2023). Pada kondisi inflamasi kronis, gejala seperti fatigue, anhedonia, insomnia, nyeri, dan penarikan sosial dapat berlangsung lama dan menurunkan kualitas hidup (Reitan *et al*., 2024). Penelitian pada pasien nyeri kronis mengkaji hubungan antara biomarker inflamasi dan gejala seperti depresi, insomnia, kecemasan, sickness behavior, dan intensitas nyeri, sehingga menunjukkan bahwa perilaku sakit relevan pada kondisi medis kronis (Reitan *et al*., 2024). Meski demikian, tidak semua sickness behavior identik dengan depresi klinis karena depresi melibatkan faktor psikologis, sosial, genetik, neurobiologis, dan lingkungan yang lebih luas (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, sickness behavior sebaiknya dipahami sebagai model parsial yang menjelaskan sebagian gejala tumpang tindih antara inflamasi dan gangguan mood.

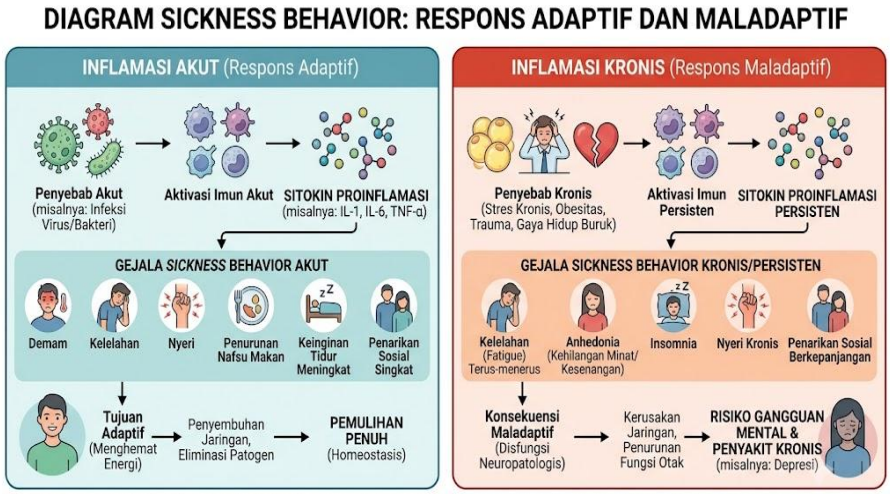



Diagram menunjukkan inflamasi akut yang memicu sickness behavior adaptif untuk pemulihan, serta inflamasi kronis yang dapat mempertahankan fatigue, anhedonia, insomnia, nyeri, dan penarikan sosial.
Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Reitan et al. (2024).

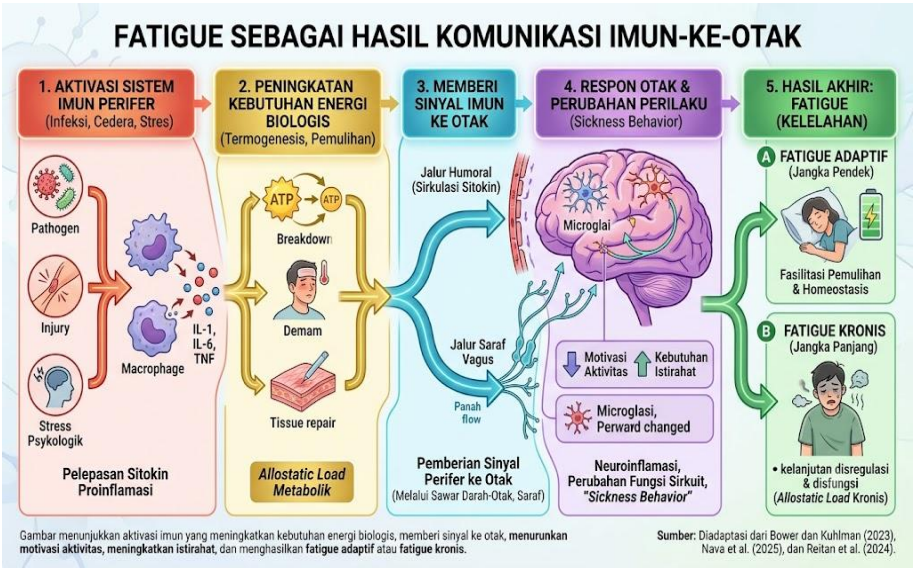
**Gambar 4. 8 Sickness Behavior Sebagai Respons Adaptif dan Maladaptif**

Gambar menunjukkan inflamasi akut yang memicu sickness behavior adaptif untuk pemulihan, serta inflamasi kronis yang dapat mempertahankan fatigue, anhedonia, insomnia, nyeri, dan penarikan sosial. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Reitan *et al*. (2024).

## 4.8 Perilaku Sakit, Fatigue, dan Energi Biologis

Fatigue adalah salah satu gejala paling penting dalam komunikasi imun-ke-otak karena inflamasi dapat mengubah prioritas energi tubuh dan otak (Bower & Kuhlman, 2023). Ketika sistem imun aktif, tubuh membutuhkan energi untuk proliferasi sel imun, produksi mediator inflamasi, demam, dan perbaikan jaringan (Bower & Kuhlman, 2023). Otak kemudian menurunkan dorongan untuk aktivitas eksternal melalui rasa lelah, penurunan motivasi, dan peningkatan kebutuhan istirahat (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam konteks akut, fatigue membantu pemulihan karena individu mengurangi aktivitas fisik dan sosial yang tidak perlu (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, dalam penyakit kronis, fatigue dapat menjadi gejala menetap yang sangat mengganggu kualitas hidup.

Fatigue inflamasi sering tumpang tindih dengan gejala depresi, insomnia, nyeri kronis, penyakit autoimun, kanker, dan kondisi pascainfeksi (Bower & Kuhlman, 2023). Pada depresi, inflamasi dapat memengaruhi reward circuitry dan metabolisme neurotransmiter sehingga berkontribusi pada anhedonia serta penurunan motivasi pada subkelompok pasien tertentu (Nava *et al*., 2025). Pada nyeri kronis, sickness behavior dan inflamasi dapat berhubungan dengan insomnia, kesehatan subjektif, dan intensitas nyeri, meskipun hubungan tersebut dapat dipengaruhi oleh banyak faktor klinis (Reitan *et al*., 2024). Oleh karena itu, fatigue harus dinilai secara multidimensi, mencakup inflamasi, tidur, mood, nyeri, aktivitas fisik, obat, penyakit penyerta, dan kondisi sosial pasien. Dengan demikian, PNI membantu menjelaskan fatigue sebagai gejala biologis-psikologis yang kompleks, bukan sekadar kurang motivasi.




**Gambar 4. 9 Fatigue Sebagai Hasil Komunikasi Imun Ke Otak**

Gambar menunjukkan aktivasi imun yang meningkatkan kebutuhan energi biologis, memberi sinyal ke otak, menurunkan motivasi aktivitas, meningkatkan istirahat, dan menghasilkan fatigue adaptif atau fatigue kronis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Nava *et al*. (2025), dan Reitan *et al*. (2024).

## 4.9 Sitokin, Neurotransmiter, dan Kynurenine Pathway

Sinyal inflamasi dapat memengaruhi neurotransmiter yang berperan dalam mood, motivasi, tidur, nyeri, dan kognisi (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin dapat mengubah metabolisme serotonin, dopamin, glutamat, dan jalur triptofan-kynurenine (Bower & Kuhlman, 2023). Ketika inflamasi meningkat, metabolisme triptofan dapat bergeser ke arah kynurenine pathway, sehingga memengaruhi ketersediaan substrat serotonin dan menghasilkan metabolit yang berdampak pada neurotransmisi glutamat (Bower & Kuhlman, 2023). Mekanisme ini sering dibahas dalam hubungan antara inflamasi, depresi, fatigue, dan gangguan kognitif (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, efek imun terhadap psikologi tidak hanya terjadi melalui "rasa sakit", tetapi juga melalui perubahan kimiawi otak.

Kajian tentang neuroinflamasi pada depresi menunjukkan bahwa mediator inflamasi dapat memengaruhi sistem neurotransmiter, blood–brain barrier, dan area otak yang terkait dengan regulasi mood (Sălcudean *et al*., 2025). Kajian lain tentang gangguan psikiatri menyoroti teori kynurenine sebagai salah satu mekanisme biologis yang menghubungkan inflamasi dengan gejala psikologis, meskipun bukti masih memerlukan interpretasi hati-hati dan tidak dapat digunakan sebagai penjelasan tunggal (Sutantio, 2025). Dalam PNI, jalur kynurenine penting karena memberi contoh konkret bagaimana aktivasi imun perifer dapat diubah menjadi perubahan neurokimia sentral. Namun, hubungan antara sitokin, neurotransmiter, dan gejala klinis dipengaruhi oleh konteks pasien, durasi inflamasi, status metabolik, dan faktor psikososial. Oleh karena itu, jalur ini perlu dipahami sebagai bagian dari jaringan mekanisme yang lebih luas.

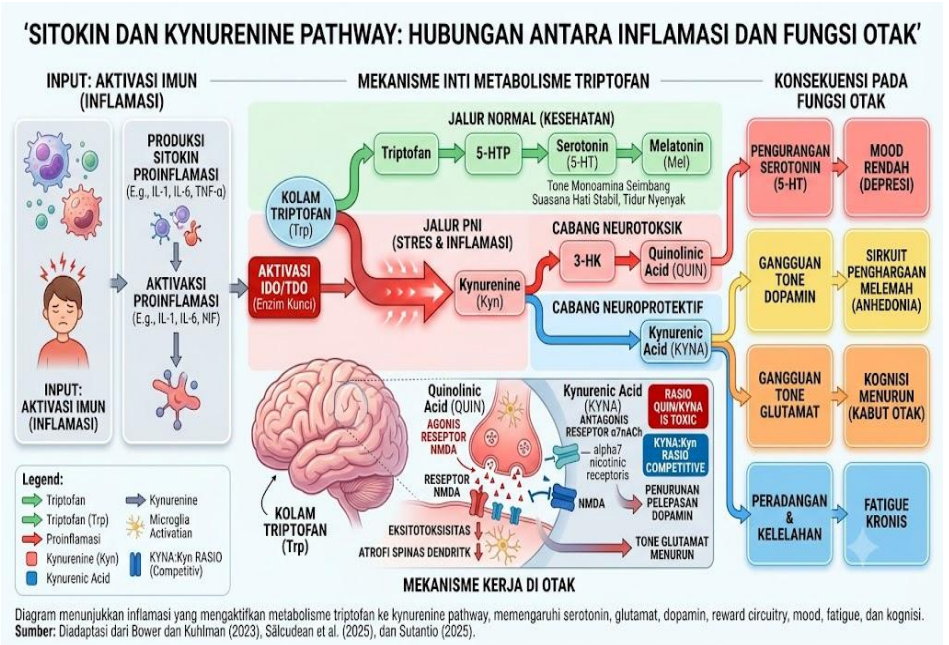



Diagram menunjukkan inflamasi yang mengaktifkan metabolisme triptofan ke kynurenine pathway, memengaruhi serotonin, glutamat, dopamin, reward circuitry, mood, fatigue, dan kognisi.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Sălcudean et al. (2025), dan Sutantio (2025).

**Gambar 4. 10 Sitokin dan *Kynurenine Pathway***

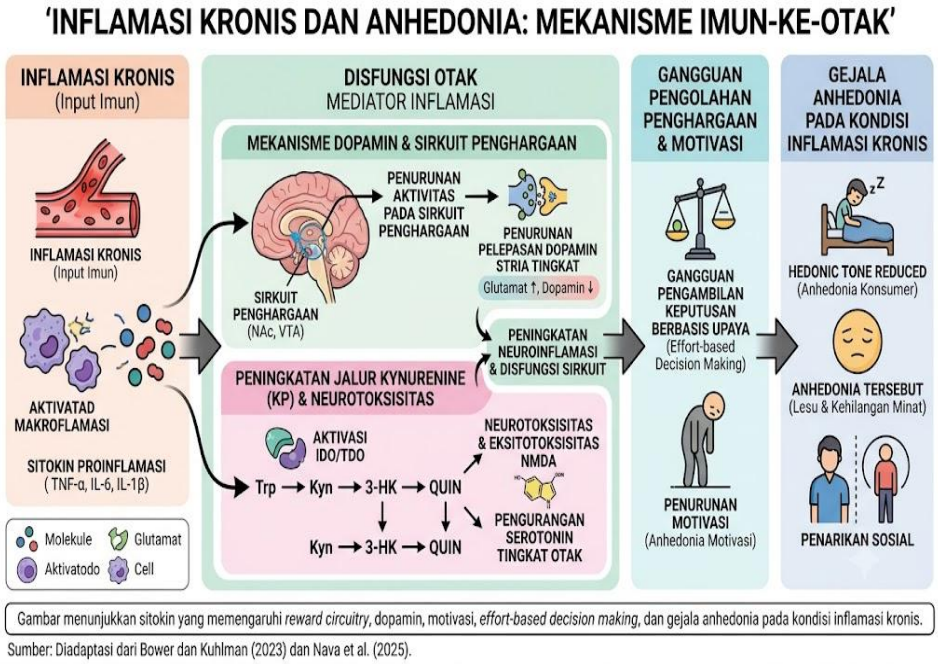
Gambar menunjukkan inflamasi yang mengaktifkan metabolisme triptofan ke kynurenine pathway, memengaruhi serotonin, glutamat, dopamin, reward circuitry, mood, fatigue, dan kognisi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Sălcudean *et al*. (2025), dan Sutantio (2025).

## 4.10 Inflamasi, *Reward Circuitry*, dan Anhedonia

Anhedonia adalah penurunan kemampuan merasakan kesenangan atau motivasi terhadap aktivitas yang biasanya menyenangkan. Dalam PNI, anhedonia penting karena inflamasi dapat memengaruhi sistem reward, terutama jalur dopaminergik yang berhubungan dengan motivasi dan usaha (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin dapat mengubah fungsi dopamin, metabolisme energi, dan respons reward sehingga individu merasa kurang terdorong untuk beraktivitas (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam kondisi infeksi akut, penurunan motivasi dapat bersifat adaptif karena tubuh perlu beristirahat (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, pada inflamasi

kronis, penurunan motivasi dapat menetap dan menyerupai gejala depresi.

Review tentang jaringan sitokin pada major depressive disorder menyatakan bahwa depresi mayor semakin dipahami pada sebagian kasus sebagai kondisi yang melibatkan disrupsi jaringan sitokin neuroimun, bukan hanya gangguan neurotransmiter klasik (Nava *et al*., 2025). Hal ini relevan dengan anhedonia karena gejala tersebut sering berkaitan dengan reward circuitry dan respons terhadap usaha (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, anhedonia tidak selalu berasal dari inflamasi, karena dapat dipengaruhi oleh trauma, stres kronis, pembelajaran, isolasi sosial, gangguan tidur, obat, dan faktor neurobiologis lain (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, inflamasi perlu dipandang sebagai salah satu jalur menuju anhedonia pada subkelompok pasien tertentu. Pendekatan ini mendukung stratifikasi klinis berdasarkan gejala dan biomarker, bukan generalisasi bahwa semua anhedonia adalah inflamasi.




Gambar menunjukkan sitokin yang memengaruhi *reward circuitry*, dopamin, motivasi, *effort-based decision making*, dan gejala anhedonia pada kondisi inflamasi kronis.

Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Nava et al. (2025).

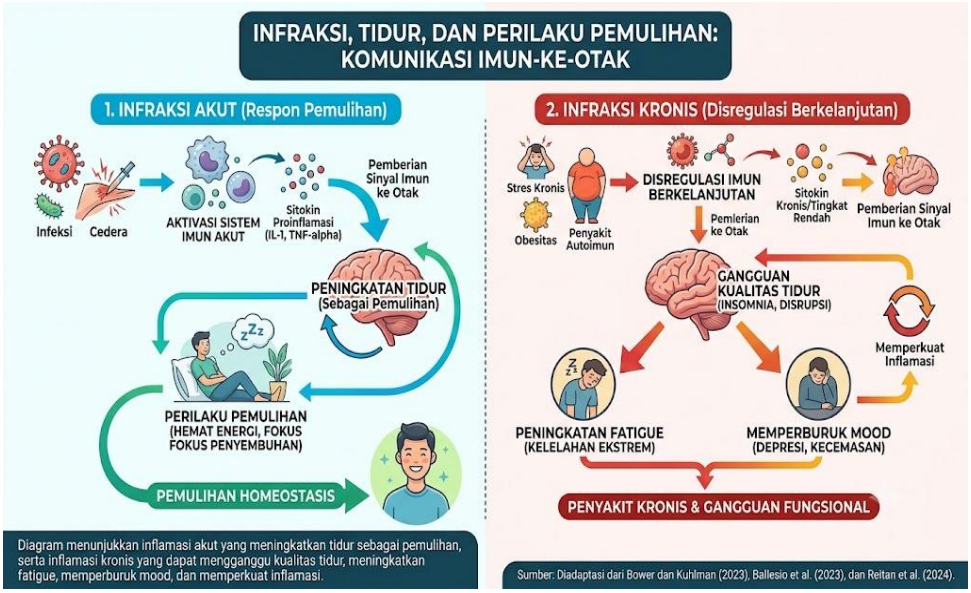
**Gambar 4. 11 Inflamasi dan Anhedonia**

Gambar menunjukkan sitokin yang memengaruhi reward circuitry, dopamin, motivasi, effort-based decision making, dan gejala anhedonia pada kondisi inflamasi kronis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Nava *et al*. (2025).

## 4.11 Inflamasi, Tidur, dan Perilaku Pemulihan

Tidur merupakan bagian penting dari perilaku sakit karena infeksi dan inflamasi sering meningkatkan rasa mengantuk dan kebutuhan istirahat (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam infeksi akut, peningkatan tidur dapat membantu pemulihan karena tubuh menghemat energi dan mendukung regulasi imun (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, inflamasi kronis dapat mengganggu kualitas tidur dan menyebabkan pola tidur yang tidak restoratif (Bower & Kuhlman, 2023). Gangguan tidur kemudian dapat memperkuat inflamasi dan meningkatkan risiko gejala depresi, sehingga terbentuk lingkaran umpan balik antara tidur buruk, inflamasi, dan mood rendah (Ballesio *et al*., 2023). Oleh karena itu, tidur dapat menjadi mediator sekaligus target intervensi dalam komunikasi imun-ke-otak.

Inflamasi juga dapat mengubah arsitektur tidur, ritme sirkadian, dan persepsi pemulihan tubuh (Ballesio *et al*., 2023). Pasien dengan penyakit inflamasi atau nyeri kronis sering melaporkan tidur yang tidak segar, fatigue pagi hari, dan penurunan fungsi siang hari (Reitan *et al*., 2024). Dalam penelitian nyeri kronis, insomnia termasuk salah satu gejala yang dinilai bersama sickness behavior, depresi, kecemasan, biomarker inflamasi, dan intensitas nyeri (Reitan *et al*., 2024). Hal ini menunjukkan bahwa tidur harus dilihat sebagai bagian dari jaringan PNI, bukan hanya kebiasaan perilaku. Dengan demikian, penanganan gangguan tidur dapat membantu memutus lingkaran imun-ke-otak yang mempertahankan fatigue, nyeri, dan gejala mood.



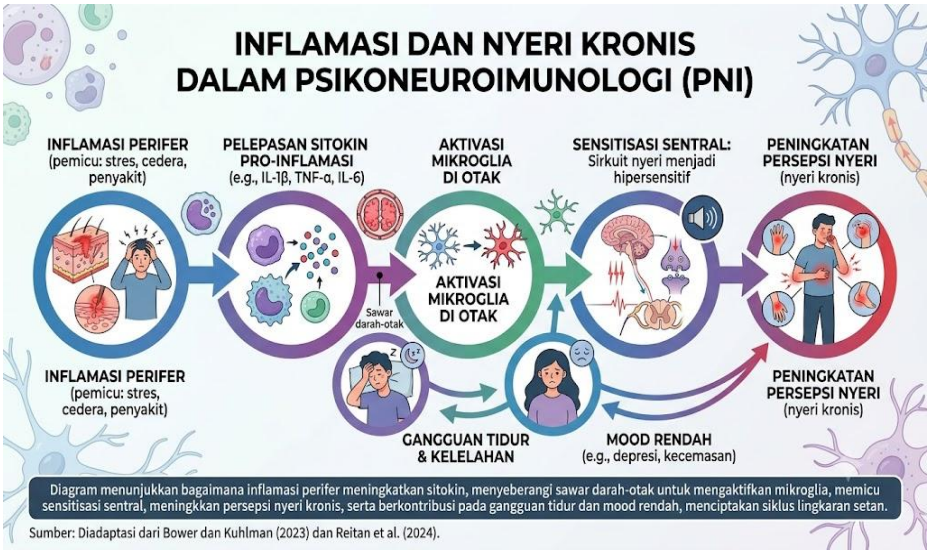

**Gambar 4. 12 Inflamasi, Tidur, dan Perilaku Pemulihan**

Gambar menunjukkan inflamasi akut yang meningkatkan tidur sebagai pemulihan, serta inflamasi kronis yang mengganggu kualitas tidur, meningkatkan fatigue, memperburuk mood, dan memperkuat inflamasi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ballesio *et al*. (2023), dan Reitan *et al*. (2024).

## 4.12 Inflamasi, Nyeri, dan Sensitisasi

Nyeri merupakan gejala penting dalam komunikasi imun-ke-otak karena mediator inflamasi dapat meningkatkan sensitivitas sistem saraf terhadap rangsangan nyeri (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam kondisi cedera atau infeksi akut, peningkatan sensitivitas nyeri dapat bersifat protektif karena mendorong individu melindungi jaringan yang rusak (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, bila inflamasi dan aktivasi neuroimun berlangsung kronis, nyeri dapat menetap dan menjadi bagian dari sindrom nyeri kronis (Reitan *et al*., 2024). Pada kondisi nyeri kronis, gejala seperti depresi, insomnia, kecemasan, sickness behavior, dan penurunan kesehatan subjektif dapat muncul bersama (Reitan *et al*., 2024). Dengan demikian, nyeri kronis sering merupakan fenomena neuroimun, psikologis, dan perilaku sekaligus.

Inflamasi dapat memengaruhi nyeri melalui sitokin perifer, aktivasi mikroglia, perubahan neurotransmiter, dan sensitisasi sentral (Bower & Kuhlman, 2023). Sensitisasi sentral terjadi ketika sistem saraf menjadi lebih responsif terhadap rangsangan, sehingga nyeri dapat meningkat meskipun kerusakan jaringan tidak sebanding dengan intensitas nyeri (Bower & Kuhlman, 2023). Gejala ini sering diperkuat oleh tidur buruk, stres, depresi, kecemasan, dan kurang aktivitas fisik (Reitan *et al*., 2024). Oleh karena itu, penanganan nyeri kronis dalam kerangka PNI tidak cukup hanya menargetkan jaringan perifer, tetapi juga perlu menilai tidur, mood, stres, inflamasi, aktivitas, dan dukungan sosial. Dengan demikian, komunikasi imun-ke-otak membantu menjelaskan mengapa nyeri kronis sering bersifat multisistem.



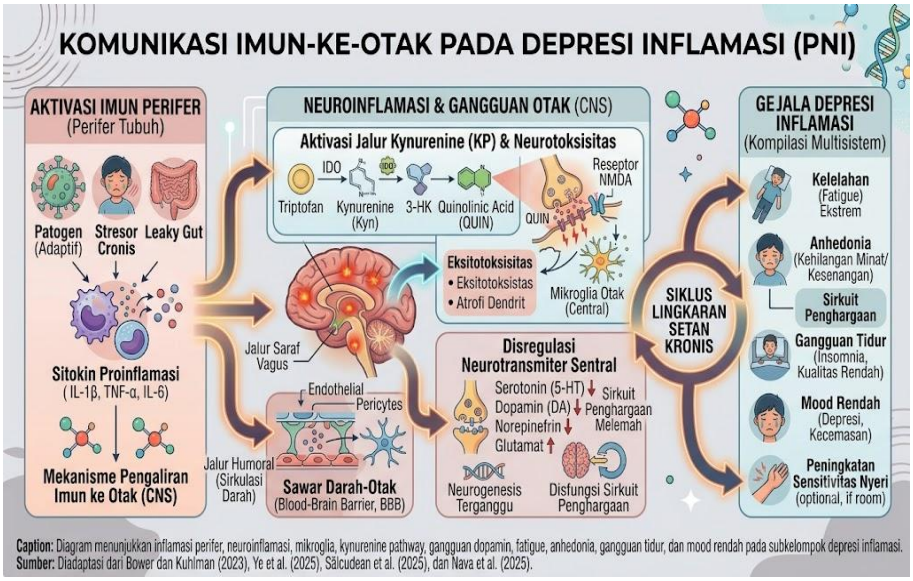

**Gambar 4. 13 Inflamasi dan Nyeri Kronis dalam PNI**

Gambar menunjukkan inflamasi perifer, sitokin, aktivasi mikroglia, sensitisasi sentral, gangguan tidur, mood rendah, dan peningkatan persepsi nyeri. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023) dan Reitan *et al*. (2024).

## 4.13 Komunikasi Imun ke Otak pada Depresi Inflamasi

Depresi merupakan salah satu kondisi yang paling banyak dibahas dalam PNI karena sebagian pasien menunjukkan peningkatan marker inflamasi dan gejala yang menyerupai perilaku sakit (Bower & Kuhlman, 2023). Inflamasi dapat berhubungan dengan fatigue, anhedonia, perlambatan psikomotor, gangguan tidur, nyeri, dan gangguan kognitif pada subkelompok pasien depresi (Bower & Kuhlman, 2023). Review terbaru tentang inflamasi dalam major depressive disorder menekankan bahwa hubungan antara inflamasi sistemik dan neuroinflamasi menjadi fokus penting dalam memahami depresi, walaupun depresi tetap merupakan kondisi multifaktorial (Ye *et al*., 2025). Kajian neuroinflamasi juga menunjukkan bahwa glial activation, cytokine signaling, blood–brain barrier dysfunction, dan gangguan neurotransmiter dapat berkontribusi pada perubahan mood (Sălcudean *et al*., 2025). Dengan demikian, depresi inflamasi dapat dipahami sebagai salah satu subtipe atau dimensi biologis dalam spektrum depresi.

Konsep depresi inflamasi tidak berarti bahwa semua depresi disebabkan oleh inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Sebagian pasien mungkin lebih dipengaruhi oleh trauma, gangguan tidur, faktor genetik, stres sosial, kehilangan, gangguan metabolik, atau perubahan neuroendokrin (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, biomarker inflamasi dapat membantu mengidentifikasi subkelompok pasien yang mungkin memiliki gejala dominan fatigue, anhedonia, dan resistensi terapi konvensional (Nava *et al*., 2025). Review tentang efek imunomodulator antidepresan juga menunjukkan bahwa obat antidepresan dapat memengaruhi jaringan sitokin, meskipun interpretasinya masih perlu hati-hati karena mekanisme antidepresan bersifat kompleks (Nava *et al*., 2025). Oleh karena itu, komunikasi imun-ke-otak membuka peluang precision psychiatry, tetapi tetap membutuhkan biomarker yang tervalidasi dan uji klinis yang baik.




**Gambar 4. 14 Komunikasi Imun Ke Otak Pada Depresi Inflamasi**

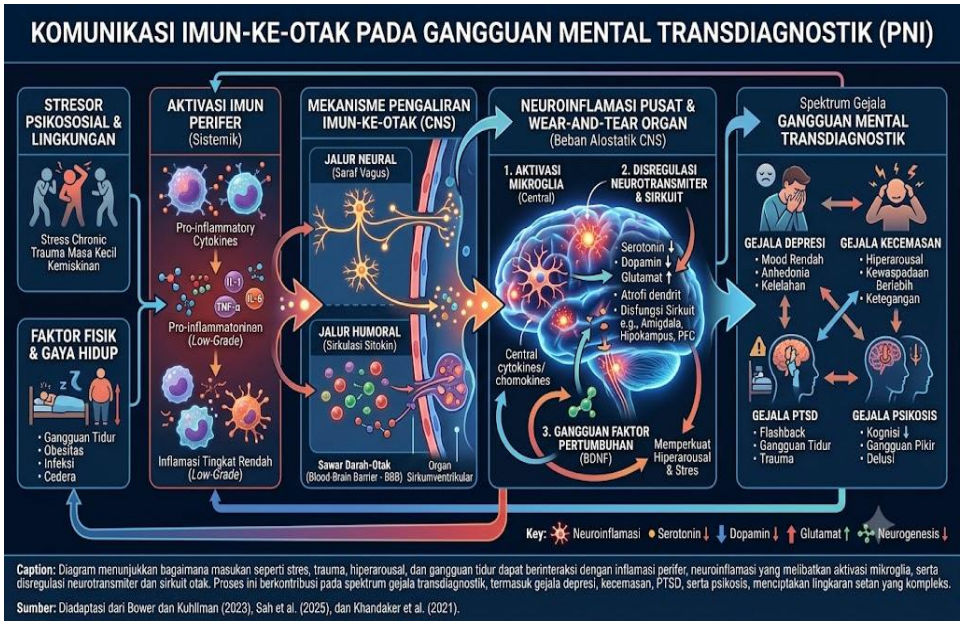
Gambar menunjukkan inflamasi perifer, neuroinflamasi, mikroglia, kynurenine pathway, gangguan dopamin, fatigue, anhedonia, gangguan tidur, dan mood rendah pada subkelompok depresi inflamasi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ye *et al*. (2025), Sălcudean *et al*. (2025), dan Nava *et al*. (2025).

## 4.14 Komunikasi Imun-ke-Otak pada Kecemasan, PTSD, dan Psikosis

Komunikasi imun-ke-otak tidak hanya relevan untuk depresi, tetapi juga untuk kecemasan, PTSD, dan psikosis (Bower & Kuhlman, 2023). Pada kecemasan, inflamasi dan aktivasi stres dapat memengaruhi sensitivitas ancaman, hyperarousal, tidur, dan regulasi emosi (Sah *et al*., 2025). Review tentang sistem neuroinflamasi pada anxiety disorders dan PTSD menekankan bahwa neuroinflamasi melibatkan aktivasi mikroglia dan aksi sitokin yang dapat bersifat protektif maupun merugikan tergantung konteks (Sah *et al*., 2025). Pada PTSD, trauma dan stres kronis dapat mempertahankan respons ancaman yang tinggi dan memengaruhi sistem imun melalui HPA axis serta sistem saraf otonom (Bower &

Kuhlman, 2023). Dengan demikian, inflamasi dapat menjadi salah satu mekanisme yang menghubungkan trauma, hyperarousal, dan gejala emosional.

Pada psikosis, hubungan antara imun dan otak juga menjadi area kajian penting karena infeksi, inflamasi prenatal, stres perkembangan, aktivasi mikroglia, dan marker imun telah dibahas dalam literatur immunopsychiatry (Khandaker *et al*., 2021). Namun, bukti dalam psikosis sangat kompleks karena heterogenitas pasien, variasi tahap penyakit, penggunaan obat, faktor genetik, dan faktor lingkungan dapat memengaruhi marker inflamasi (Khandaker *et al*., 2021). Oleh karena itu, komunikasi imun-ke-otak dalam psikosis perlu dipahami sebagai salah satu jalur risiko, bukan penjelasan tunggal (Bower & Kuhlman, 2023). Prinsip yang sama berlaku untuk kecemasan dan PTSD karena inflamasi dapat berinteraksi dengan stres, trauma, tidur, metabolisme, dan relasi sosial (Sah *et al*., 2025). Dengan demikian, komunikasi imun-ke-otak memiliki relevansi transdiagnostik, tetapi implementasi klinisnya memerlukan stratifikasi yang teliti.




**Caption:** Diagram menunjukkan bagaimana masukan seperti stres, trauma, hiperarousal, dan gangguan tidur dapat berinteraksi dengan inflamasi perifer, neuroinflamasi yang melibatkan aktivasi mikroglia, serta disregulasi neurotransmiter dan sirkuit otak. Proses ini berkontribusi pada spektrum gejala transdiagnostik, termasuk gejala depresi, kecemasan, PTSD, serta psikosis, menciptakan lingkaran setan yang kompleks.

**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Sah et al. (2025), dan Khandaker et al. (2021).

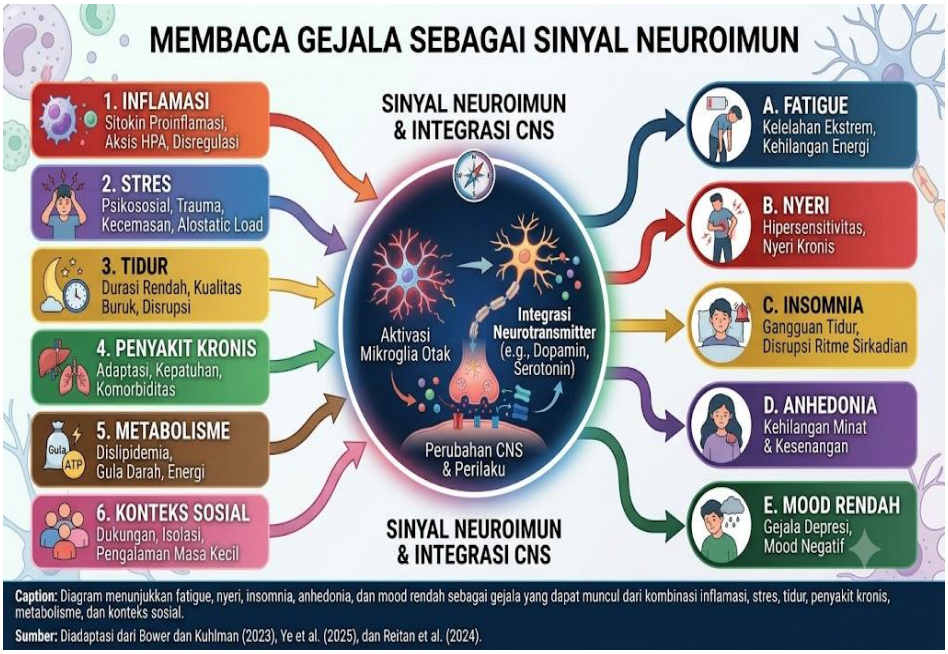
**Gambar 4. 15 Komunikasi Imun Ke Otak Pada Gangguan Mental Transdiagnostik**

Gambar menunjukkan inflamasi dan neuroinflamasi yang berinteraksi dengan stres, trauma, hyperarousal, tidur, mikroglia, dan gejala depresi, kecemasan, PTSD, serta psikosis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Sah *et al*. (2025), dan Khandaker *et al*. (2021).

## 4.15 Implikasi Klinis: Membaca Gejala sebagai Sinyal Neuroimun

Implikasi klinis komunikasi imun-ke-otak adalah bahwa gejala seperti fatigue, tidur buruk, nyeri, mood rendah, dan penurunan motivasi perlu dibaca dalam konteks biologis dan psikososial yang lebih luas (Bower & Kuhlman, 2023). Pada pasien dengan penyakit inflamasi, gejala neuropsikologis tidak selalu berarti pasien "kurang kuat" atau "terlalu memikirkan penyakitnya", karena sinyal imun dapat langsung memengaruhi otak dan perilaku (Bower & Kuhlman, 2023). Pada pasien dengan depresi, kehadiran fatigue berat, anhedonia, nyeri, insomnia, atau penyakit inflamasi penyerta dapat mengarahkan klinisi untuk mempertimbangkan kontribusi inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023; Ye *et al*., 2025). Pada pasien dengan nyeri kronis, sickness behavior dan gejala mood perlu dinilai bersama biomarker, tidur, aktivitas, dan fungsi sosial (Reitan *et al*., 2024). Dengan demikian, komunikasi imun-ke-otak membantu mengurangi stigma terhadap gejala yang sering dianggap "subjektif".

Namun, implikasi klinis ini tidak berarti bahwa semua pasien perlu mendapat terapi antiinflamasi atau pemeriksaan sitokin secara rutin (Bower & Kuhlman, 2023). Biomarker inflamasi memiliki keterbatasan karena dipengaruhi oleh infeksi, obesitas, usia, obat, aktivitas fisik, tidur, penyakit metabolik, dan kondisi medis lain (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, penilaian klinis perlu menggabungkan riwayat penyakit, gejala psikologis, tidur, nyeri, faktor sosial, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium yang relevan (Bower & Kuhlman, 2023). Intervensi juga perlu bersifat multimodal, mencakup terapi medis utama, perbaikan tidur, aktivitas fisik, psikoterapi, pengelolaan stres, nutrisi, dukungan sosial, dan penanganan inflamasi bila secara klinis sesuai (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, komunikasi imun-ke-otak menjadi dasar pendekatan klinis yang lebih integratif dan tidak reduksionistik.




**Gambar 4. 16 Membaca Gejala Sebagai Sinyal Neuroimun**

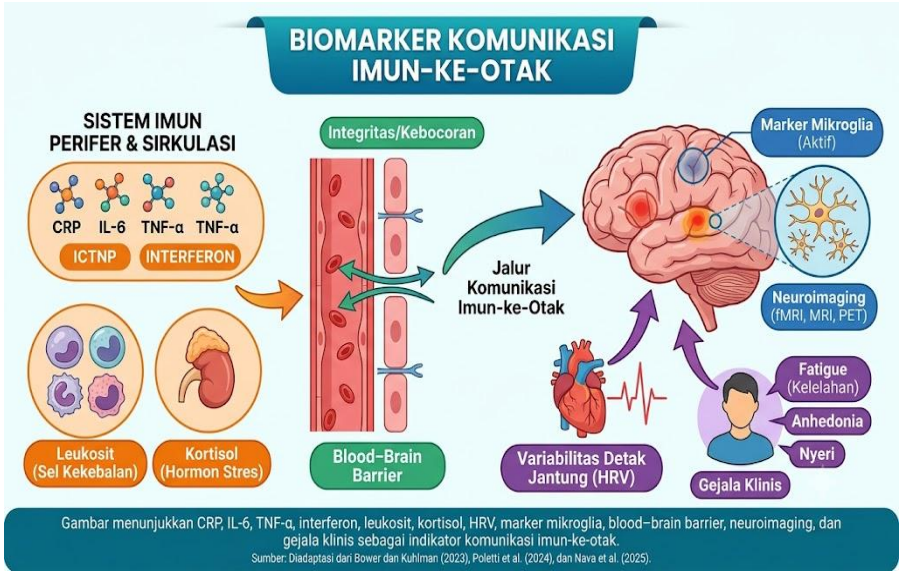
Gambar menunjukkan fatigue, nyeri, insomnia, anhedonia, dan mood rendah sebagai gejala yang dapat muncul dari kombinasi inflamasi, stres, tidur, penyakit kronis, metabolisme, dan konteks sosial. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ye *et al*. (2025), dan Reitan *et al*. (2024).

## 4.16 Biomarker dalam Komunikasi Imun ke Otak

Biomarker komunikasi imun-ke-otak mencakup marker inflamasi perifer, marker neuroinflamasi, marker neuroendokrin, dan indikator gejala klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Marker inflamasi perifer yang sering digunakan adalah CRP, IL-6, TNF-α, interferon, leukosit, dan rasio neutrofil-limfosit (Bower & Kuhlman, 2023). Marker neuroinflamasi dapat mencakup pendekatan neuroimaging, marker mikroglia, dan indikator perubahan blood–brain barrier, meskipun penggunaan klinis rutin masih terbatas (Poletti *et al*., 2024). Marker neuroendokrin seperti kortisol dan indikator otonom seperti heart rate variability dapat membantu memahami hubungan antara stres, inflamasi, dan otak (Bower &

Kuhlman, 2023). Dengan demikian, biomarker PNI idealnya bersifat multidimensi karena komunikasi imun-ke-otak tidak terjadi melalui satu jalur tunggal.

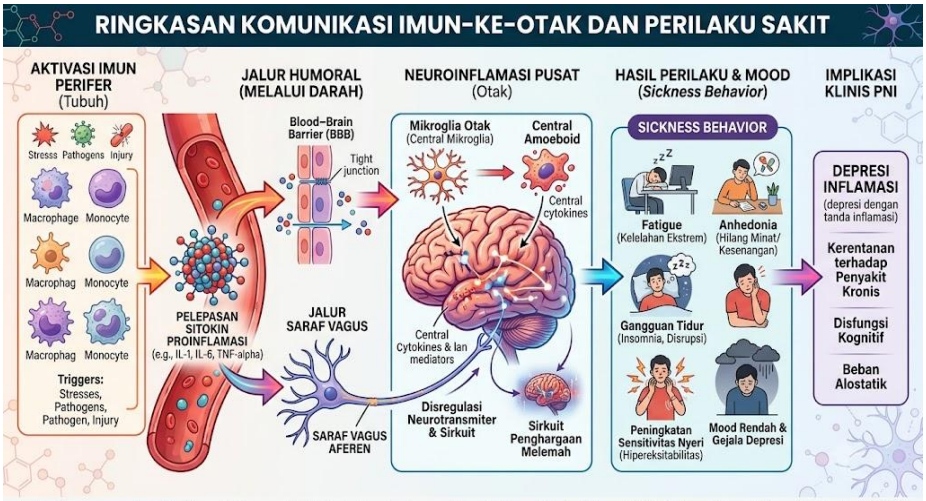
Interpretasi biomarker perlu dilakukan hati-hati karena inflamasi adalah proses kontekstual (Bower & Kuhlman, 2023). CRP atau IL-6 yang meningkat dapat mencerminkan infeksi, obesitas, kurang tidur, penyakit metabolik, penyakit inflamasi, obat tertentu, atau stres kronis (Bower & Kuhlman, 2023). Satu nilai biomarker jarang cukup untuk menyimpulkan bahwa gejala psikologis berasal dari inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Penilaian yang lebih kuat memerlukan pengukuran berulang, kontrol faktor perancu, evaluasi gejala, dan desain longitudinal atau intervensi (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, biomarker sebaiknya digunakan untuk memperkuat pemahaman klinis, bukan menggantikan wawancara klinis dan pemeriksaan menyeluruh.




**Gambar 4. 17 Biomarker Komunikasi Imun Ke Otak**

Gambar menunjukkan CRP, IL-6, TNF-α, interferon, leukosit, kortisol, HRV, marker mikroglia, blood–brain barrier, neuroimaging, dan gejala klinis sebagai indikator komunikasi imun-ke-otak. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Poletti *et al*. (2024), dan Nava *et al*. (2025).

Bab ini menjelaskan bahwa komunikasi imun-ke-otak adalah mekanisme utama dalam psikoneuroimunologi yang memungkinkan sistem imun memengaruhi mood, motivasi, tidur, fatigue, nyeri, kognisi, dan perilaku sosial (Bower & Kuhlman, 2023). Sinyal imun mencapai otak melalui saraf vagus, jalur humoral, prostaglandin, blood–brain barrier, circumventricular organs, dan aktivasi mikroglia (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin seperti IL-1β, IL-6, TNF-α, dan interferon berperan sebagai mediator penting yang menghubungkan inflamasi perifer dengan perubahan fungsi otak (Bower & Kuhlman, 2023). Mikroglia dan neuroinflamasi menjadi simpul penting karena dapat memengaruhi neurotransmisi, neuroplastisitas, reward circuitry, tidur, nyeri, dan kognisi (Poletti *et al*., 2024; Sălcudean *et al*., 2025). Dengan demikian, komunikasi imun-ke-otak menjelaskan mengapa penyakit inflamasi dapat menghasilkan gejala psikologis dan mengapa gangguan mental tertentu dapat memiliki komponen imunologis. Bab ini juga menegaskan bahwa sickness behavior merupakan respons adaptif terhadap infeksi atau inflamasi akut, tetapi dapat menjadi maladaptif bila inflamasi berlangsung kronis (Bower & Kuhlman, 2023). Fatigue, anhedonia, tidur buruk, penarikan sosial, nyeri, dan penurunan motivasi dapat dipahami sebagai bagian dari program biologis yang muncul ketika otak menerima sinyal imun (Bower & Kuhlman, 2023). Pada depresi, kecemasan, PTSD, psikosis, nyeri kronis, dan penyakit inflamasi, komunikasi imun-ke-otak dapat menjadi mekanisme transdiagnostik yang relevan, tetapi bukan penjelasan tunggal untuk semua pasien (Bower & Kuhlman, 2023; Sah *et al*., 2025). Oleh karena itu, aplikasi klinis PNI harus menghindari reduksionisme dan menggabungkan biomarker, gejala, tidur, stres, nyeri, penyakit medis, serta konteks sosial. Dengan demikian, Bab 4 menjadi dasar bagi pembahasan selanjutnya tentang PNI dalam gangguan mental, penyakit kronis, mikrobiota, intervensi, dan precision PNI.




*Caption*: Diagram merangkum aktivasi imun, sitokin, vagus, blood–brain barrier, mikroglia, neuroinflamasi, sickness behavior, fatigue, anhedonia, tidur, nyeri, depresi inflamasi, dan implikasi klinis PNI.
Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Reitan et al. (2024), Poletti et al. (2024), Sălcudean et al. (2025), Zhao et al. (2025), dan Sah et al. (2025).

**Gambar 4. 18 Ringkasan Komunikasi Imun Ke Otak dan Perilaku Sakit**

Gambar merangkum aktivasi imun, sitokin, vagus, blood–brain barrier, mikroglia, neuroinflamasi, sickness behavior, fatigue, anhedonia, tidur, nyeri, depresi inflamasi, dan implikasi klinis PNI. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Reitan *et al*. (2024), Poletti *et al*. (2024), Sălcudean *et al*. (2025), Zhao *et al*. (2025), dan Sah *et al*. (2025).

## DAFTAR PUSTAKA

Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology, 19*, 331–359. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-080621-045153

Khandaker, G., Harrison, N., & Bullmore, E. (Eds.). (2021). *Textbook of immunopsychiatry*. Cambridge University Press.

Nava, R. G., *et al*. (2025). Modulation of neuroimmune cytokine networks by antidepressant medications: Implications for major depressive disorder. *Translational Psychiatry*.

Poletti, S., *et al*. (2024). Inflammatory mediators in major depression and bipolar disorder: From pathophysiology to therapeutic implications. *Translational Psychiatry*.

Reitan, J. L. M. Å., *et al*. (2024). Associations between sickness behavior, but not inflammatory biomarkers, and pain intensity, depression, insomnia, anxiety and self-rated health in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology*.

Sah, A., *et al*. (2025). The neuroinflammatory system in anxiety disorders and post-traumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

Sălcudean, A., *et al*. (2025). Neuroinflammation—A crucial factor in the pathophysiology of depression. *Biomolecules, 15*(4), 502.

Sutantio, E. H. (2025). Neuroinflammation in the pathogenesis of psychiatric disorder. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*.

Ye, X., *et al*. (2025). Re-examination of inflammation in major depressive disorder. *Frontiers / PMC indexed review*.

Zhao, K., *et al*. (2025). Neuroinflammation and stress-induced pathophysiology in depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*.

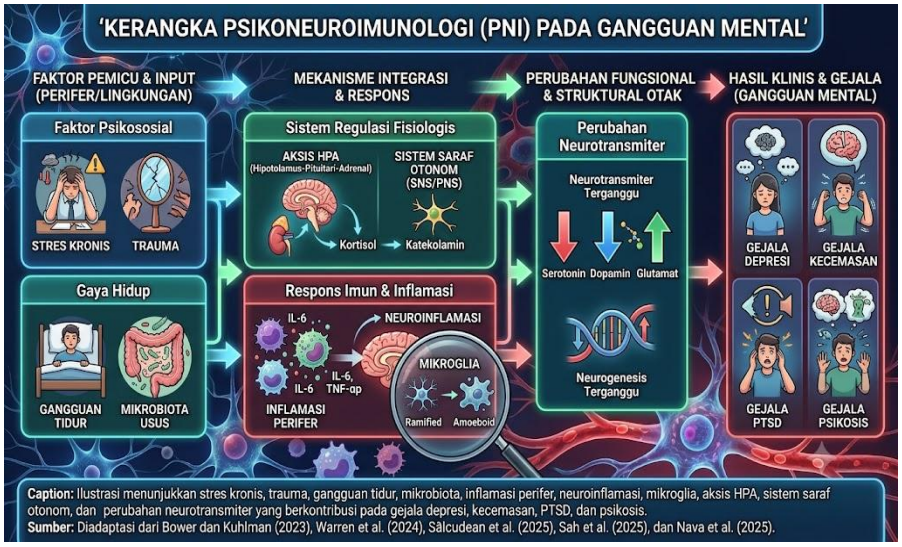
# BAB 5

# PSIKONEUROIMUNOLOGI DALAM GANGGUAN MENTAL: DEPRESI, KECEMASAN, PTSD, DAN PSIKOSIS

Psikoneuroimunologi memberikan kerangka penting untuk memahami gangguan mental karena gejala psikologis dapat muncul dari interaksi antara stres, sistem saraf, sistem endokrin, sistem imun, tidur, mikrobiota, metabolisme, dan konteks sosial (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam kerangka ini, gangguan mental tidak dipahami hanya sebagai gangguan neurotransmiter atau gangguan kognitif, tetapi sebagai kondisi multisistem yang dapat melibatkan inflamasi, disregulasi HPA axis, aktivasi sistem saraf otonom, neuroinflamasi, perubahan blood–brain barrier, dan perubahan perilaku kesehatan (Warren *et al*., 2024; Sălcudean *et al*., 2025). Depresi, kecemasan, PTSD, dan psikosis memiliki profil klinis yang berbeda, tetapi semuanya dapat melibatkan komunikasi imun-ke-otak pada sebagian pasien (Bower & Kuhlman, 2023; Sah *et al*., 2025). Oleh karena itu, Bab 5 membahas bagaimana PNI menjelaskan hubungan antara inflamasi dan gangguan mental tanpa menyederhanakan semua gangguan mental sebagai penyakit inflamasi tunggal. Kajian neuroinflamasi terbaru menekankan bahwa depresi bersifat multifaktorial dan dapat berkaitan dengan aktivasi glia, sinyal sitokin, disfungsi blood–brain barrier, serta gangguan neurotransmiter pada sebagian konteks klinis (Sălcudean *et al*., 2025).

Gangguan mental sering muncul bersama gejala somatik seperti fatigue, insomnia, nyeri, penurunan motivasi, gangguan kognitif, dan perubahan nafsu makan (Bower & Kuhlman, 2023). Gejala-gejala tersebut dapat dipahami melalui konsep *sickness behavior*, yaitu perubahan perilaku akibat aktivasi imun yang awalnya adaptif untuk mendukung pemulihan tubuh (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, ketika inflamasi berlangsung kronis atau tidak terkontrol, pola

perilaku sakit dapat menyerupai gejala depresi, memperburuk kecemasan, mempertahankan hyperarousal pada PTSD, atau berinteraksi dengan kerentanan neurodevelopmental pada psikosis (Bower & Kuhlman, 2023; Sah *et al*., 2025). Dalam konteks kecemasan dan PTSD, review tahun 2025 menjelaskan bahwa bukti klinis dan pra-klinis menunjukkan adanya disfungsi imun perifer maupun sentral, serta mekanisme inflamasi yang dapat memengaruhi gejala anxiety-related disorders (Sah *et al*., 2025). Dengan demikian, pendekatan PNI membantu klinisi dan peneliti membaca gejala mental sebagai hasil interaksi biologis-psikososial yang kompleks.



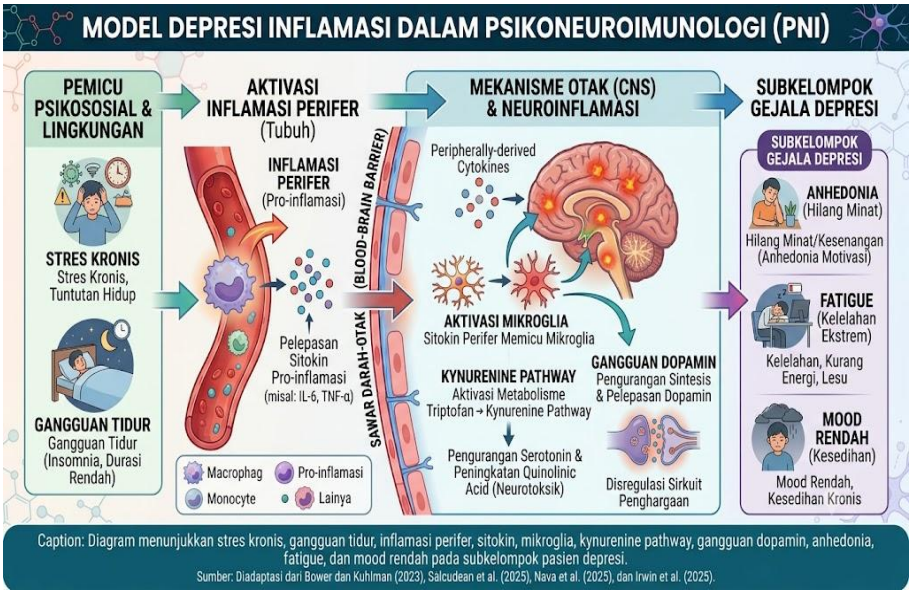

**Gambar 5. 1 Kerangka PNI pada Gangguan Mental**

Ilustrasi menunjukkan stres kronis, trauma, gangguan tidur, mikrobiota, inflamasi perifer, neuroinflamasi, mikroglia, HPA axis, sistem saraf otonom, dan perubahan neurotransmiter yang berkontribusi pada gejala depresi, kecemasan, PTSD, dan psikosis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Sălcudean *et al*. (2025), Sah *et al*. (2025), dan Nava *et al*. (2025).

## 5.1 Depresi dalam Perspektif Psikoneuroimunologi

Depresi merupakan salah satu gangguan mental yang paling banyak dikaji dalam psikoneuroimunologi karena sebagian pasien menunjukkan peningkatan marker inflamasi, perubahan HPA axis, gangguan tidur, fatigue, anhedonia, dan gejala somatik (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam model PNI, depresi tidak hanya dipahami sebagai gangguan mood, tetapi juga sebagai kondisi yang pada subkelompok tertentu dapat melibatkan komunikasi imun-ke-otak (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin proinflamasi dapat memengaruhi metabolisme triptofan, sistem serotonin, dopamin, glutamat, reward circuitry, tidur, dan motivasi (Bower & Kuhlman, 2023). Kajian tahun 2025 tentang neuroinflamasi pada depresi menekankan keterlibatan aktivasi glia, sinyal sitokin, blood–brain barrier, dan gangguan neurotransmiter dalam area otak yang berhubungan dengan regulasi mood, seperti hipokampus, amigdala, dan prefrontal cortex (Sălcudean *et al*., 2025). Namun, depresi tetap bersifat heterogen sehingga inflamasi harus dipahami sebagai salah satu mekanisme, bukan penyebab tunggal semua depresi.

Depresi inflamasi sering dikaitkan dengan gejala fatigue, anhedonia, perlambatan psikomotor, gangguan tidur, nyeri, dan rendahnya motivasi (Bower & Kuhlman, 2023). Gejala tersebut tumpang tindih dengan sickness behavior karena tubuh yang mengalami inflamasi cenderung mengalihkan energi dari aktivitas eksternal menuju pemulihan biologis (Bower & Kuhlman, 2023). Review tentang jaringan sitokin pada major depressive disorder menyatakan bahwa MDD semakin dipahami pada sebagian konteks sebagai kondisi yang melibatkan disregulasi jaringan sitokin neuroimun, meskipun hal ini tidak menggantikan peran faktor psikologis, sosial, genetik, dan lingkungan (Nava *et al*., 2025). Pendekatan ini menjelaskan mengapa pasien dengan depresi dan inflamasi tinggi mungkin menunjukkan respons terapi yang berbeda dibanding pasien dengan depresi tanpa profil inflamasi menonjol (Nava *et al*., 2025). Oleh karena itu, PNI mendukung pendekatan stratifikasi pasien berdasarkan gejala, biomarker, tidur, penyakit penyerta, dan riwayat stres (Bower & Kuhlman, 2023; Nava *et al*., 2025).




**Gambar 5. 2 Model Depresi Inflamasi dalam PNI**

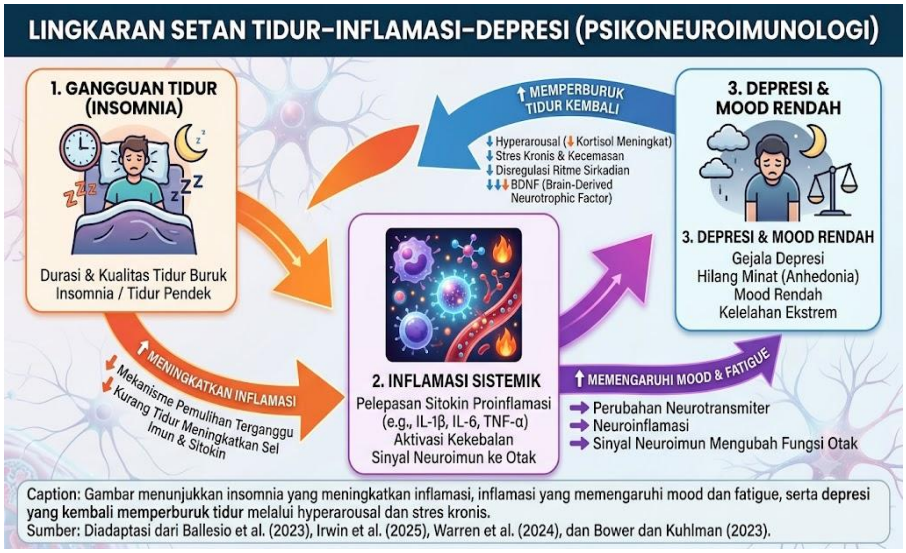
Gambar menunjukkan stres kronis, gangguan tidur, inflamasi perifer, sitokin, mikroglia, kynurenine pathway, gangguan dopamin, anhedonia, fatigue, dan mood rendah pada subkelompok pasien depresi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Sălcudean *et al*. (2025), Nava *et al*. (2025), dan Irwin *et al*. (2025).

## 5.2 Inflamasi, Tidur, dan Depresi

Tidur merupakan faktor penting dalam hubungan antara inflamasi dan depresi karena gangguan tidur dapat meningkatkan kerentanan terhadap respons inflamasi dan perubahan mood (Ballesio *et al*., 2023). Dalam kerangka PNI, insomnia tidak hanya dilihat sebagai gejala depresi, tetapi juga sebagai faktor biologis yang dapat memperkuat inflamasi dan memperburuk gejala mood (Ballesio *et al*., 2023). Studi tahun 2025 pada orang dewasa lanjut menunjukkan bahwa insomnia dapat memoderasi risiko depresi terkait inflamasi, karena peningkatan sitokin setelah tantangan inflamasi lebih terkait dengan depressed mood pada individu dengan insomnia dibanding individu tanpa insomnia (Irwin *et al*., 2025). Temuan ini mendukung gagasan bahwa tidur dapat menentukan kerentanan seseorang terhadap efek psikologis dari

inflamasi (Irwin *et al*., 2025). Dengan demikian, tidur adalah mediator sekaligus target intervensi penting dalam depresi berbasis PNI.

Gangguan tidur juga dapat membentuk lingkaran umpan balik dengan stres dan inflamasi (Ballesio *et al*., 2023). Stres kronis meningkatkan hyperarousal, mengganggu HPA axis, dan memperburuk kualitas tidur (Warren *et al*., 2024). Tidur yang buruk kemudian dapat meningkatkan inflamasi, menurunkan regulasi emosi, memperburuk fatigue, dan meningkatkan kerentanan terhadap depresi (Ballesio *et al*., 2023). Dalam praktik klinis, hal ini berarti evaluasi depresi perlu mencakup riwayat tidur, insomnia, ritme sirkadian, fatigue, nyeri, dan penyakit inflamasi penyerta (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, intervensi tidur seperti terapi perilaku kognitif untuk insomnia, pengaturan ritme sirkadian, dan perbaikan kebiasaan tidur dapat dipahami sebagai bagian dari intervensi PNI untuk depresi.



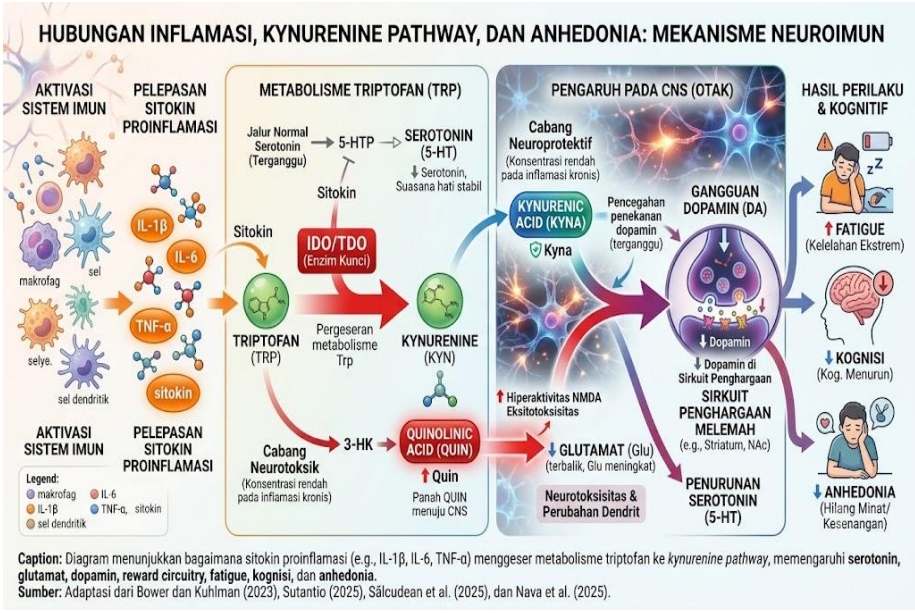

**Gambar 5. 3 Lingkaran Tidur Inflamasi Depresi**

Gambar menunjukkan insomnia yang meningkatkan inflamasi, inflamasi yang memengaruhi mood dan fatigue, serta depresi yang kembali memperburuk tidur melalui hyperarousal dan stres kronis. Sumber: Diadaptasi dari Ballesio *et al*. (2023), Irwin *et al*. (2025), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 5.3 Kynurenine Pathway, Neurotransmiter, dan Anhedonia

Kynurenine pathway merupakan salah satu jalur biologis yang banyak dibahas dalam hubungan antara inflamasi dan gangguan mental (Bower & Kuhlman, 2023). Ketika inflamasi meningkat, metabolisme triptofan dapat bergeser dari jalur serotonin menuju jalur kynurenine, sehingga memengaruhi neurotransmisi dan metabolit yang berhubungan dengan glutamat serta fungsi neural (Bower & Kuhlman, 2023). Jalur ini relevan dalam depresi karena dapat berkontribusi pada gangguan mood, fatigue, kognisi, dan anhedonia pada sebagian pasien (Bower & Kuhlman, 2023). Artikel tahun 2025 tentang neuroinflamasi dalam gangguan psikiatri juga menempatkan teori kynurenine sebagai salah satu teori inflamasi yang dapat membantu menjelaskan patogenesis gangguan psikiatri, meskipun mekanisme biologis gangguan psikiatri belum sepenuhnya dijelaskan (Sutantio, 2025). Dengan demikian, kynurenine pathway menjadi contoh konkret bagaimana sinyal imun dapat diterjemahkan menjadi perubahan neurokimia.

Anhedonia dalam PNI berkaitan erat dengan efek inflamasi terhadap reward circuitry (Bower & Kuhlman, 2023). Sitokin dapat memengaruhi jalur dopaminergik yang mengatur motivasi, kesenangan, dan keputusan berbasis usaha (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam kondisi infeksi akut, penurunan motivasi dapat bersifat adaptif karena tubuh perlu beristirahat (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, dalam inflamasi kronis, penurunan motivasi dapat menjadi gejala menetap yang mengganggu fungsi sosial dan pekerjaan (Nava *et al*., 2025). Oleh karena itu, anhedonia perlu dinilai bersama fatigue, tidur, nyeri, inflamasi, dan stres kronis agar tidak disederhanakan hanya sebagai gejala psikologis atau hanya sebagai gejala biologis.




**Caption:** Diagram menunjukkan bagaimana sitokin proinflamasi (e.g., IL-1β, IL-6, TNF-α) menggeser metabolisme triptofan ke *kynurenine pathway*, memengaruhi **serotonin, glutamat, dopamin, reward circuitry, fatigue, kognisi**, dan **anhedonia**.
**Sumber:** Adaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Sutantio (2025), Sălcudean et al. (2025), dan Nava et al. (2025).

**Gambar 5. 4 Inflamasi, Kynurenine Pathway, dan Anhedonia**

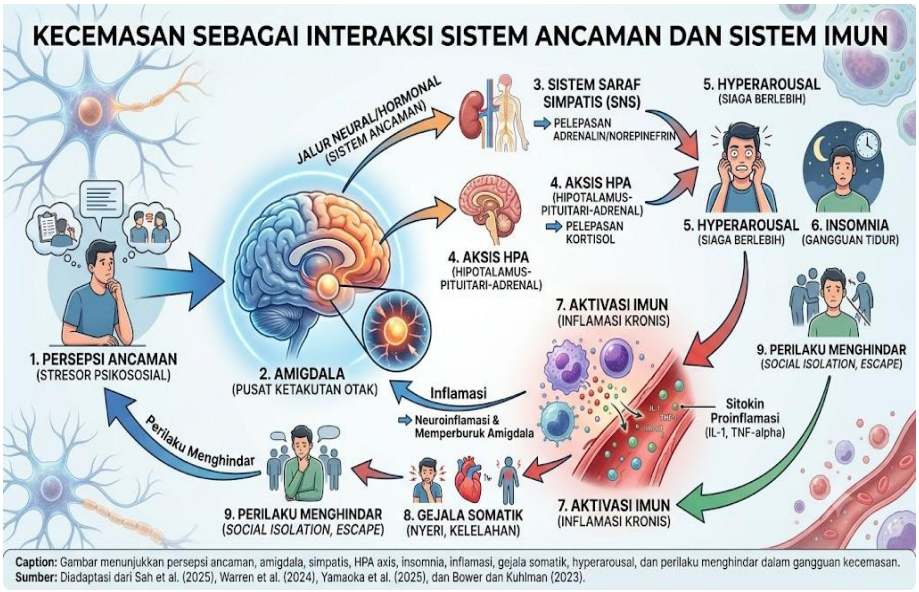
Gambar menunjukkan sitokin proinflamasi yang menggeser metabolisme triptofan ke kynurenine pathway, memengaruhi serotonin, glutamat, dopamin, reward circuitry, fatigue, kognisi, dan anhedonia. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Sutantio (2025), Sălcudean *et al*. (2025), dan Nava *et al*. (2025).

## 5.4 Kecemasan dalam Perspektif Psikoneuroimunologi

Kecemasan dapat dipahami dalam kerangka PNI sebagai kondisi yang melibatkan persepsi ancaman, hyperarousal, aktivasi sistem saraf simpatis, perubahan HPA axis, gangguan tidur, dan pada sebagian pasien disfungsi imun atau inflamasi (Sah *et al*., 2025). Dalam gangguan kecemasan, otak cenderung meningkatkan deteksi ancaman dan mempertahankan kewaspadaan, sehingga sistem stres dapat aktif secara berulang (Bower & Kuhlman, 2023). Aktivasi stres kronis dapat memengaruhi sistem imun melalui katekolamin, kortisol, dan perubahan perilaku kesehatan seperti insomnia, menghindar, pola makan tidak teratur, serta aktivitas fisik rendah (Warren *et al*., 2024). Review tahun 2025 tentang neuroinflamasi pada anxiety disorders dan PTSD meninjau bukti disfungsi imun

perifer dan sentral, serta bagaimana inflamasi dapat memengaruhi gejala kecemasan (Sah *et al*., 2025). Oleh karena itu, kecemasan dapat dipelajari sebagai gangguan regulasi ancaman yang berinteraksi dengan sistem imun dan sistem stres.

Inflamasi tidak boleh dipahami sebagai penyebab tunggal kecemasan karena gangguan kecemasan sangat dipengaruhi oleh faktor kognitif, pengalaman belajar, genetika, trauma, lingkungan, dan konteks sosial (Sah *et al*., 2025). Namun, inflamasi dapat memperkuat sensitivitas ancaman, gangguan tidur, fatigue, dan gejala somatik yang sering menyertai kecemasan (Bower & Kuhlman, 2023). Pada sebagian individu, respons inflamasi dapat meningkatkan distress psikologis, tetapi efek tersebut dapat dimoderasi oleh faktor individual seperti trait, coping, insomnia, dan kondisi biologis awal (Yamaoka *et al*., 2025). Dengan demikian, PNI mendukung pemahaman bahwa kecemasan merupakan kondisi heterogen yang dapat melibatkan interaksi antara sistem ancaman, sistem stres, dan sistem imun. Pendekatan klinisnya perlu menggabungkan psikoterapi, intervensi tidur, regulasi otonom, aktivitas fisik, dan penanganan kondisi inflamasi bila relevan.



**Caption:** Gambar menunjukkan persepsi ancaman, amigdala, simpatis, HPA axis, insomnia, inflamasi, gejala somatik, hyperarousal, dan perilaku menghindar dalam gangguan kecemasan.
**Sumber:** Diadaptasi dari Sah et al. (2025), Warren et al. (2024), Yamaoka et al. (2025), dan Bower dan Kuhlman (2023).

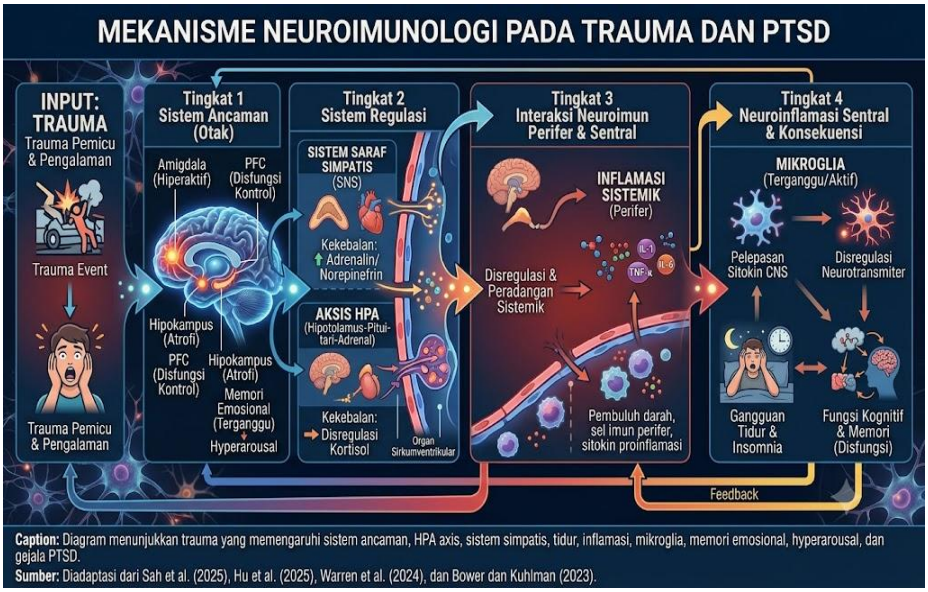
**Gambar 5. 5 Kecemasan Sebagai Interaksi Sistem Ancaman dan Sistem Imun**

Gambar menunjukkan persepsi ancaman, amigdala, simpatis, HPA axis, insomnia, inflamasi, gejala somatik, hyperarousal, dan perilaku menghindar dalam gangguan kecemasan. Sumber: Diadaptasi dari Sah *et al*. (2025), Warren *et al*. (2024), Yamaoka *et al*. (2025), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 5.5 PTSD, Trauma, dan Jejak Neuroimun

PTSD merupakan gangguan yang sangat relevan dalam PNI karena trauma dapat mengubah sistem ancaman, memori emosional, HPA axis, sistem otonom, tidur, dan respons imun (Sah *et al*., 2025). Pada PTSD, individu dapat mengalami intrusi memori, hyperarousal, penghindaran, mood negatif, gangguan tidur, dan peningkatan respons terhadap sinyal ancaman (Bower & Kuhlman, 2023). Stres traumatik yang menetap dapat mempertahankan aktivasi biologis meskipun ancaman objektif sudah berakhir (Warren *et al*., 2024). Kajian tentang sistem neuroinflamasi pada PTSD menunjukkan bahwa inflamasi sentral dan perifer dapat terlibat dalam gejala terkait trauma, meskipun mekanisme dan implikasi terapeutiknya masih terus diteliti (Sah *et al*., 2025). Dengan demikian, PTSD dapat dipahami sebagai gangguan memori ancaman yang memiliki dimensi neuroendokrin, otonom, dan imunologis.

Inflamasi pada PTSD juga dapat berkaitan dengan komorbiditas fisik dan mental setelah trauma (Hu *et al*., 2025). Paparan trauma dan PTSD telah dikaitkan dengan peningkatan inflamasi dalam banyak studi, sementara inflamasi sistemik juga dipertimbangkan sebagai salah satu mekanisme yang menghubungkan trauma dengan penyakit fisik kronis (Hu *et al*., 2025). Namun, hubungan ini tidak bersifat sederhana karena faktor seperti jenis trauma, waktu sejak trauma, jenis kelamin, tidur, nyeri, depresi, dukungan sosial, dan penggunaan obat dapat memengaruhi profil inflamasi (Sah *et al*., 2025). Oleh karena itu, PNI pada PTSD perlu menggunakan pendekatan longitudinal dan multimodal agar dapat membedakan akibat trauma, gejala PTSD, komorbiditas, dan faktor sosial. Secara klinis, terapi trauma tetap menjadi pusat penanganan PTSD, sedangkan modulasi tidur, stres, aktivitas fisik, dan inflamasi dapat menjadi pendekatan tambahan yang dipersonalisasi.




**Gambar 5. 6 Trauma, PTSD, dan Neuroimunologi**

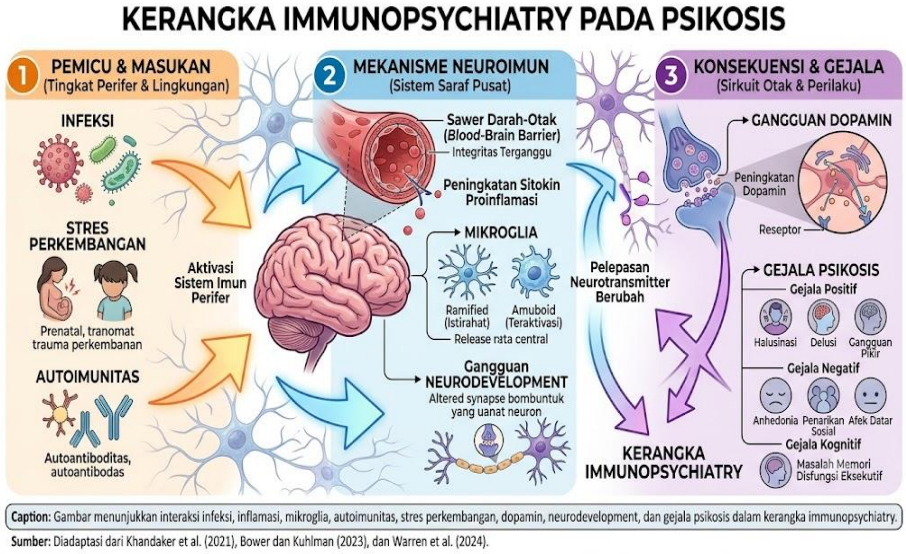
Gambar menunjukkan trauma yang memengaruhi sistem ancaman, HPA axis, sistem simpatis, tidur, inflamasi, mikroglia, memori emosional, hyperarousal, dan gejala PTSD. Sumber: Diadaptasi dari Sah *et al*. (2025), Hu *et al*. (2025), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 5.6 Psikosis dan Immunopsychiatry

Psikosis dalam kerangka PNI dan immunopsychiatry dikaji melalui hubungan antara infeksi, inflamasi, neurodevelopment, stres, mikroglia, autoimunitas, dan perubahan sinyal imun (Khandaker *et al*., 2021). Gejala psikosis seperti delusi, halusinasi, disorganisasi, dan gangguan fungsi kognitif tidak dapat dijelaskan hanya oleh inflamasi, tetapi bukti imunologis memberi salah satu jalur penting untuk memahami heterogenitas psikosis (Khandaker *et al*., 2021). Faktor perkembangan seperti paparan infeksi maternal, stres awal kehidupan, kerentanan genetik, dan perubahan neuroinflamasi dapat berinteraksi sepanjang kehidupan (Khandaker *et al*., 2021). Dalam beberapa kasus, proses imun seperti ensefalitis autoimun atau kondisi inflamasi tertentu dapat menyerupai gejala psikiatri, sehingga penilaian medis tetap penting dalam psikosis

awal. Dengan demikian, immunopsychiatry memperluas pemahaman psikosis tanpa meniadakan peran dopamin, neurodevelopment, trauma, dan faktor sosial.

Kajian imun pada psikosis memiliki tantangan besar karena heterogenitas pasien, fase penyakit, pengaruh obat antipsikotik, obesitas, merokok, stres sosial, dan komorbiditas dapat memengaruhi biomarker inflamasi (Khandaker *et al*., 2021). Dalam kerangka PNI, inflamasi pada psikosis perlu dipahami sebagai mekanisme subkelompok, bukan ciri universal seluruh pasien (Bower & Kuhlman, 2023). Penelitian masa depan perlu menggabungkan biomarker imun, neuroimaging, data klinis, gejala kognitif, riwayat perkembangan, dan respons terapi agar dapat menemukan subkelompok yang benar-benar relevan secara klinis (Khandaker *et al*., 2021). Hal ini penting karena terapi imunomodulator tidak boleh diberikan tanpa indikasi yang jelas, biomarker yang kuat, dan evaluasi risiko-manfaat. Oleh karena itu, PNI pada psikosis terutama berfungsi sebagai kerangka riset translasi dan penajaman diagnosis biologis.




**Caption:** Gambar menunjukkan interaksi infeksi, inflamasi, mikroglia, autoimunitas, stres perkembangan, dopamin, neurodevelopment, dan gejala psikosis dalam kerangka immunopsychiatry.

**Sumber:** Diadaptasi dari Khandaker et al. (2021), Bower dan Kuhlman (2023), dan Warren et al. (2024).

**Gambar 5. 7 Immunopsychiatry pada Psikosis**

Gambar menunjukkan interaksi infeksi, inflamasi, mikroglia, autoimunitas, stres perkembangan, dopamin, neurodevelopment, dan gejala psikosis dalam kerangka immunopsychiatry. Sumber:

Diadaptasi dari Khandaker *et al*. (2021), Bower dan Kuhlman (2023), dan Warren *et al*. (2024).

## 5.7 Autoimunitas, Inflamasi Sistemik, dan Kesehatan Mental

Penyakit autoimun memberikan contoh penting bagaimana inflamasi sistemik dapat berkaitan dengan kesehatan mental (Warren *et al*., 2024). Pasien dengan rheumatoid arthritis, lupus, inflammatory bowel disease, psoriasis, multiple sclerosis, atau penyakit autoimun lain sering mengalami fatigue, nyeri, gangguan tidur, depresi, dan kecemasan (Warren *et al*., 2024). Sebuah laporan tahun 2025 tentang studi besar di *BMJ Mental Health* menyatakan bahwa individu dengan penyakit autoimun memiliki prevalensi gangguan afektif yang lebih tinggi dibanding populasi tanpa penyakit autoimun, meskipun studi observasional tersebut tidak membuktikan sebab-akibat langsung (The Guardian, 2025). Peneliti dalam laporan tersebut juga menekankan perlunya mengevaluasi faktor biologis, psikologis, dan sosial seperti nyeri kronis, fatigue, gangguan tidur, dan isolasi sosial sebagai mekanisme yang mungkin dapat dimodifikasi (The Guardian, 2025). Dengan demikian, hubungan autoimunitas dan kesehatan mental harus dipahami sebagai interaksi inflamasi, gejala fisik, beban penyakit, dan konteks sosial.

PNI membantu menghindari dua kesalahan dalam memahami pasien autoimun dengan gejala mental. Kesalahan pertama adalah menganggap depresi atau kecemasan hanya sebagai reaksi psikologis terhadap penyakit fisik, padahal inflamasi, nyeri, fatigue, dan tidur dapat memengaruhi otak secara langsung (Bower & Kuhlman, 2023). Kesalahan kedua adalah menganggap semua gejala mental pada autoimunitas hanya akibat inflamasi, padahal beban sosial, ketidakpastian penyakit, efek obat, keterbatasan fungsi, dan pengalaman stigma juga berperan (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, pasien autoimun memerlukan penilaian multidimensi yang mencakup aktivitas penyakit, nyeri, tidur, fatigue, depresi, kecemasan, dukungan sosial, dan kualitas hidup. Dengan pendekatan ini, PNI mendukung integrasi reumatologi, neurologi, gastroenterologi, psikiatri, psikologi klinis, dan kedokteran perilaku.




**Gambar 5. 8 Autoimunitas, Inflamasi, dan Kesehatan Mental**

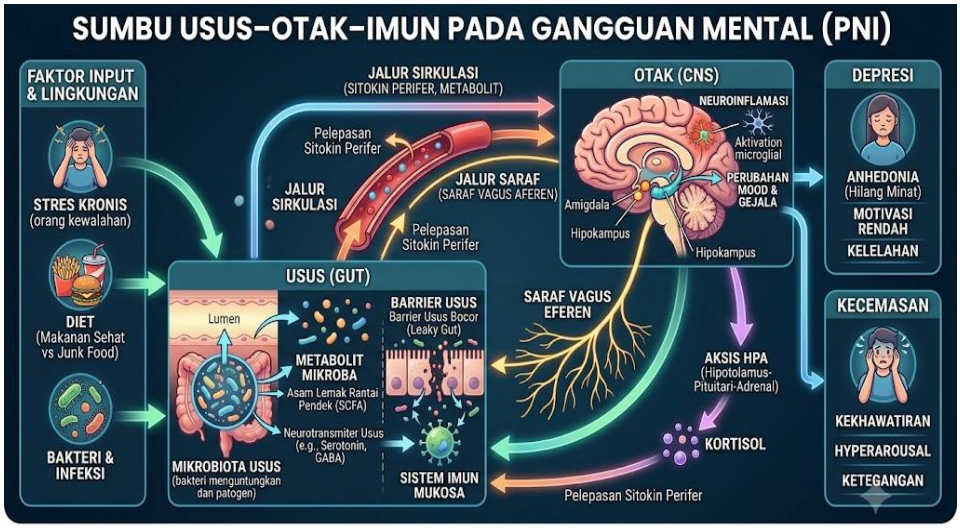
Gambar menunjukkan penyakit autoimun yang memicu inflamasi sistemik, nyeri, fatigue, gangguan tidur, isolasi sosial, depresi, kecemasan, dan penurunan kualitas hidup. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), dan laporan BMJ Mental Health 2025 tentang autoimunitas dan gangguan afektif.

## 5.8 Mikrobiota, Gut–Brain–Immune Axis, dan Gangguan Mental

Mikrobiota usus menjadi bagian penting dari PNI gangguan mental karena usus, sistem imun mukosa, metabolit mikroba, saraf vagus, HPA axis, dan otak saling berkomunikasi (Dziedzic *et al*., 2024). Dalam depresi, kecemasan, dan stres kronis, perubahan mikrobiota dapat berinteraksi dengan inflamasi, metabolisme triptofan, permeabilitas usus, dan regulasi stres (Bertollo *et al*., 2025). Review tahun 2025 tentang HPA axis dan gut–brain axis pada depresi menekankan bahwa kedua sistem tersebut saling terkait dalam konteks depresi dan dapat memengaruhi respons stres, inflamasi, serta fungsi otak (Bertollo *et al*., 2025). Dengan demikian, mikrobiota bukan faktor tunggal penyebab gangguan mental, tetapi

bagian dari jaringan biologis yang dapat memodulasi kerentanan dan respons terapi.

Psikobiotik, prebiotik, probiotik, serat, dan pola diet antiinflamasi menjadi topik intervensi yang berkembang dalam PNI (Dziedzic *et al*., 2024). Namun, efek mikrobiota terhadap gangguan mental sangat dipengaruhi oleh strain, dosis, durasi, pola diet, kondisi awal mikrobiota, obat, usia, dan penyakit penyerta (Dziedzic *et al*., 2024). Oleh karena itu, intervensi mikrobiota tidak boleh dipromosikan sebagai terapi universal untuk depresi atau kecemasan (Dziedzic *et al*., 2024). Dalam pendekatan berbasis bukti, intervensi mikrobiota sebaiknya diposisikan sebagai tambahan terhadap terapi utama, seperti psikoterapi, farmakoterapi, perbaikan tidur, aktivitas fisik, dan dukungan sosial. Dengan demikian, gut–brain–immune axis memperluas PNI gangguan mental tanpa menggantikan model biopsikososial.




**Caption:** Gambar menunjukkan stres, diet, mikrobiota, barrier usus, metabolit mikroba, sistem imun mukosa, vagus, HPA axis, inflamasi, dan perubahan mood pada depresi serta kecemasan.
**Sumber:** Diadaptasi dari Dziedzic et al. (2024), Bertollo et al. (2025), Warren et al. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

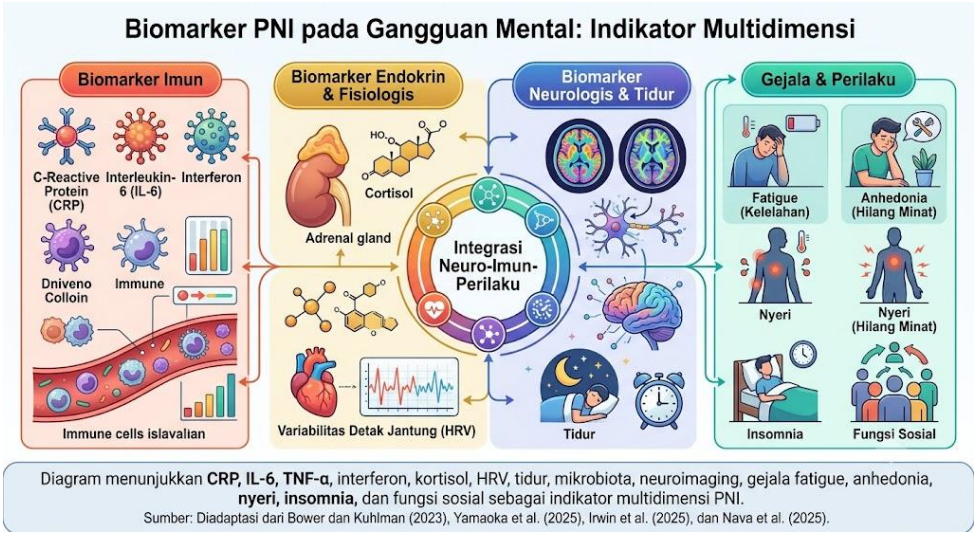
**Gambar 5. 9 Gut Brain Immune Axis Pada Gangguan Mental**

Gambar menunjukkan stres, diet, mikrobiota, barrier usus, metabolit mikroba, sistem imun mukosa, vagus, HPA axis, inflamasi, dan perubahan mood pada depresi serta kecemasan. Sumber: Diadaptasi dari Dziedzic *et al*. (2024), Bertollo *et al*. (2025), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 5.9 Biomarker PNI dalam Gangguan Mental

Biomarker PNI dalam gangguan mental mencakup marker inflamasi perifer, marker neuroendokrin, indikator otonom, marker tidur, marker mikrobiota, dan data gejala klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Marker inflamasi yang sering digunakan adalah CRP, IL-6, TNF-α, interferon, leukosit, dan rasio neutrofil-limfosit (Bower & Kuhlman, 2023). Marker neuroendokrin mencakup kortisol saliva, diurnal cortisol slope, kortisol rambut, dan respons kortisol terhadap stresor (Bower & Kuhlman, 2023). Indikator otonom seperti heart rate variability dapat membantu menilai fleksibilitas regulasi stres dan pemulihan (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam gangguan mental, biomarker tersebut idealnya tidak berdiri sendiri, tetapi dikombinasikan dengan gejala, fungsi, tidur, nyeri, obat, status metabolik, dan penyakit penyerta.

Interpretasi biomarker pada gangguan mental harus hati-hati karena inflamasi dapat dipengaruhi oleh banyak faktor non-psikiatri (Bower & Kuhlman, 2023). Obesitas, infeksi akut, merokok, obat, usia, penyakit autoimun, aktivitas fisik, gangguan tidur, dan kondisi metabolik dapat mengubah CRP atau sitokin (Bower & Kuhlman, 2023). Studi tahun 2025 pada respons inflamasi akibat vaksin menunjukkan bahwa tidak semua individu mengalami distress psikologis ketika marker inflamasi meningkat, sehingga faktor individual dapat memoderasi hubungan inflamasi dan gejala psikologis (Yamaoka *et al*., 2025). Hal ini menegaskan bahwa biomarker tidak boleh digunakan secara reduksionistik untuk menyimpulkan penyebab gejala mental. Dengan demikian, biomarker PNI berguna untuk stratifikasi dan riset translasi, tetapi tetap harus dikaitkan dengan konteks klinis.




**Gambar 5. 10 Biomarker PNI pada Gangguan Mental**

Gambar menunjukkan CRP, IL-6, TNF-α, interferon, kortisol, HRV, tidur, mikrobiota, neuroimaging, gejala fatigue, anhedonia, nyeri, insomnia, dan fungsi sosial sebagai indikator multidimensi PNI. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Yamaoka *et al*. (2025), Irwin *et al*. (2025), dan Nava *et al*. (2025).

## 5.10 Implikasi Terapi: Antiinflamasi, Psikoterapi, dan Intervensi Gaya Hidup

Implikasi terapi PNI pada gangguan mental adalah perlunya pendekatan yang lebih terstratifikasi dan multimodal (Bower & Kuhlman, 2023). Bila pasien menunjukkan depresi dengan fatigue berat, anhedonia, insomnia, nyeri, obesitas, penyakit inflamasi, atau CRP tinggi, kontribusi inflamasi dapat dipertimbangkan dalam formulasi klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Namun, hal ini tidak berarti semua pasien depresi membutuhkan obat antiinflamasi karena bukti, indikasi, dan risiko harus dievaluasi secara spesifik (Nava *et al*., 2025). Kajian tentang modulasi jaringan sitokin oleh antidepresan menunjukkan bahwa obat psikiatri dapat berinteraksi dengan sistem imun, tetapi mekanisme dan implikasi klinisnya masih perlu penelitian lebih lanjut (Nava *et al*., 2025). Oleh karena

itu, intervensi imunologis harus berbasis biomarker, subkelompok pasien, dan uji klinis yang kuat.

Psikoterapi, olahraga, perbaikan tidur, nutrisi, mindfulness, dukungan sosial, dan pengelolaan nyeri dapat dipahami sebagai intervensi PNI karena memengaruhi jalur stres, otonom, inflamasi, dan perilaku kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Psikoterapi dapat menurunkan persepsi ancaman, memperbaiki coping, dan mengubah respons stres (Bower & Kuhlman, 2023). Aktivitas fisik dapat memengaruhi inflamasi, metabolisme, tidur, dan mood (Warren *et al*., 2024). Intervensi tidur dapat sangat penting pada pasien dengan insomnia karena insomnia dapat memperkuat hubungan inflamasi dan mood rendah (Irwin *et al*., 2025). Dengan demikian, terapi PNI tidak menggantikan terapi psikiatri konvensional, tetapi memperluasnya melalui target biologis dan perilaku yang dapat dimodifikasi.



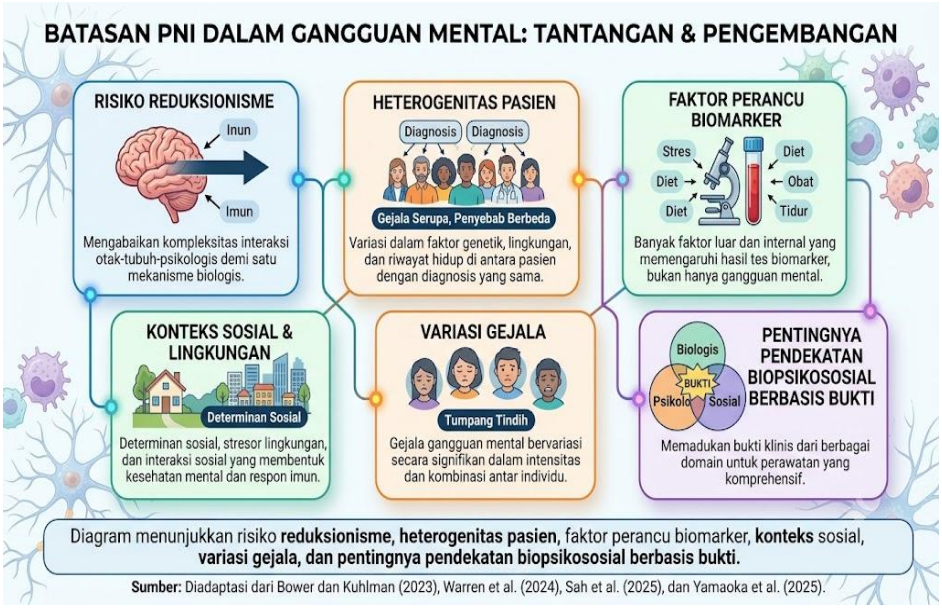

**Gambar 5. 11 Intervensi PNI pada Gangguan Mental**

Gambar menunjukkan farmakoterapi, psikoterapi, terapi tidur, aktivitas fisik, nutrisi, manajemen nyeri, dukungan sosial, mindfulness, dan terapi inflamasi terarah sebagai pendekatan multimodal pada gangguan mental. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Irwin *et al*. (2025), dan Nava *et al*. (2025).

## 5.11 Batasan Konseptual dan Risiko Reduksionisme

PNI dalam gangguan mental memiliki kekuatan besar, tetapi juga berisiko disalahgunakan bila semua gangguan mental disederhanakan sebagai inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Depresi, kecemasan, PTSD, dan psikosis memiliki etiologi kompleks yang melibatkan genetik, perkembangan, pengalaman hidup, trauma, pembelajaran, konteks sosial, tidur, metabolisme, obat, dan penyakit medis (Bower & Kuhlman, 2023; Sah *et al*., 2025). Inflamasi dapat menjadi mekanisme penting pada subkelompok pasien, tetapi tidak semua pasien menunjukkan peningkatan marker inflamasi atau respons terhadap pendekatan antiinflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, PNI harus digunakan untuk memperluas pemahaman, bukan mengganti psikopatologi dengan satu biomarker. Pendekatan yang baik adalah pendekatan transdiagnostik, multidimensi, dan berbasis stratifikasi.

Risiko reduksionisme juga dapat muncul bila pasien merasa disalahkan karena stres atau gaya hidup dianggap sebagai penyebab gangguan mentalnya (Warren *et al*., 2024). Stres kronis sering berasal dari faktor struktural seperti kemiskinan, trauma, kekerasan, diskriminasi, beban kerja, isolasi, dan kurangnya akses layanan kesehatan (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, PNI harus memasukkan faktor sosial dan lingkungan sebagai bagian dari biologi stres, bukan hanya memusatkan perhatian pada tanggung jawab individu (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam praktik klinis, komunikasi kepada pasien harus menekankan bahwa hubungan antara stres, imun, dan gangguan mental adalah mekanisme biologis yang dapat membantu perawatan, bukan alasan untuk menyalahkan pasien. Dengan demikian, PNI yang etis adalah PNI yang integratif, tidak menyalahkan, dan berbasis bukti.



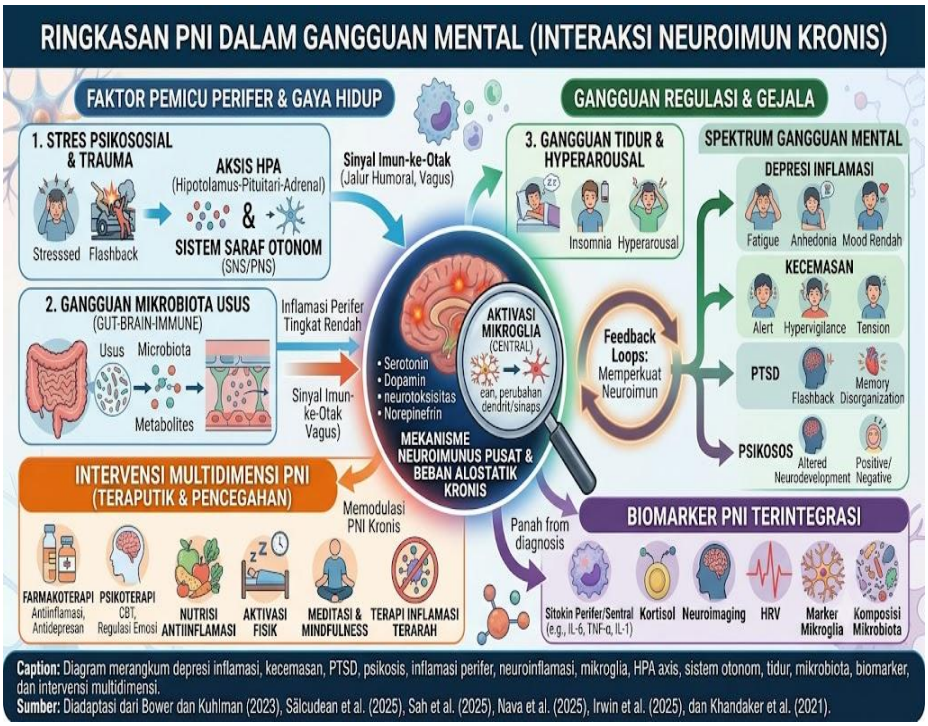

**Gambar 5. 12 Batasan PNI dalam Gangguan Mental**

Gambar menunjukkan risiko reduksionisme, heterogenitas pasien, faktor perancu biomarker, konteks sosial, variasi gejala, dan pentingnya pendekatan biopsikososial berbasis bukti. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Sah *et al*. (2025), dan Yamaoka *et al*. (2025).

Bab ini menjelaskan bahwa psikoneuroimunologi memberi kerangka untuk memahami hubungan antara sistem imun dan gangguan mental, terutama depresi, kecemasan, PTSD, dan psikosis (Bower & Kuhlman, 2023). Pada depresi, inflamasi dapat berhubungan dengan fatigue, anhedonia, gangguan tidur, nyeri, perubahan neurotransmiter, kynurenine pathway, mikroglia, dan neuroinflamasi pada sebagian pasien (Sălcudean *et al*., 2025; Nava *et al*., 2025). Pada kecemasan dan PTSD, inflamasi dapat berinteraksi dengan sistem ancaman, hyperarousal, trauma, tidur, sistem otonom, dan HPA axis (Sah *et al*., 2025). Pada psikosis, immunopsychiatry mengkaji hubungan antara infeksi, inflamasi, perkembangan saraf, mikroglia, stres, dan autoimunitas sebagai salah satu jalur dalam heterogenitas psikosis (Khandaker *et al*., 2021). Dengan demikian, PNI membantu menjelaskan gejala mental

sebagai hasil interaksi antara otak, imun, hormon, perilaku, dan konteks sosial.

Pendekatan PNI harus tetap menghindari reduksionisme (Bower & Kuhlman, 2023). Inflamasi dapat menjadi mekanisme penting, tetapi tidak semua gangguan mental adalah gangguan inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Biomarker seperti CRP, IL-6, TNF-α, kortisol, HRV, dan data mikrobiota dapat membantu riset dan stratifikasi klinis, tetapi interpretasinya harus mempertimbangkan tidur, obesitas, infeksi, obat, usia, penyakit penyerta, dan faktor sosial (Bower & Kuhlman, 2023; Yamaoka *et al*., 2025). Intervensi PNI perlu mencakup psikoterapi, terapi tidur, aktivitas fisik, nutrisi, dukungan sosial, manajemen nyeri, farmakoterapi, dan penanganan inflamasi bila sesuai secara klinis (Irwin *et al*., 2025; Nava *et al*., 2025). Dengan demikian, PNI bukan pengganti psikiatri dan psikologi klinis, tetapi fondasi integratif untuk precision mental health.



**Caption:** Diagram merangkum depresi inflamasi, kecemasan, PTSD, psikosis, inflamasi perifer, neuroinflamasi, mikroglia, HPA axis, sistem otonom, tidur, mikrobiota, biomarker, dan intervensi multidimensi.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Sălcudean et al. (2025), Sah et al. (2025), Nava et al. (2025), Irwin et al. (2025), dan Khandaker et al. (2021).

**Gambar 5. 13 Ringkasan PNI dalam Gangguan Mental**

Gambar merangkum depresi inflamasi, kecemasan, PTSD, psikosis, inflamasi perifer, neuroinflamasi, mikroglia, HPA axis, sistem otonom, tidur, mikrobiota, biomarker, dan intervensi multidimensi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Sălcudean *et al*. (2025), Sah *et al*. (2025), Nava *et al*. (2025), Irwin *et al*. (2025), dan Khandaker *et al*. (2021).

## DAFTAR PUSTAKA

Bertollo, A. G., *et al*. (2025). Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in depression. *Review article*.

Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology, 19*, 331–359. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-080621-045153

Hu, X. Z., *et al*. (2025). The central role of cytokines in PTSD and major depression. *Review article*.

Irwin, M. R., *et al*. (2025). Inflammatory exposure and depression in older adults: The moderating role of insomnia. *JAMA Psychiatry*.

Khandaker, G. M., Harrison, N. A., & Bullmore, E. T. (Eds.). (2021). *Textbook of immunopsychiatry*. Cambridge University Press.

Nava, R. G., *et al*. (2025). Modulation of neuroimmune cytokine networks by antidepressant medications: Implications for major depressive disorder. *Translational Psychiatry*.

Sah, A., *et al*. (2025). The neuroinflammatory system in anxiety disorders and post-traumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

Sălcudean, A., *et al*. (2025). Neuroinflammation—A crucial factor in the pathophysiology of depression. *Biomolecules, 15*(4), 502.

Sutantio, E. H. (2025). Neuroinflammation in the pathogenesis of psychiatric disorder. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*.

Warren, A., *et al*. (2024). Dangers of the chronic stress response in the context of inflammatory and immune-related diseases. *Frontiers in Immunology, 15*, 1365871. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1365871

Yamaoka, K., *et al*. (2025). Moderating effects of individual factors on the relationship between vaccine-induced inflammatory responses and psychological distress. *Neuroscience Applied*.

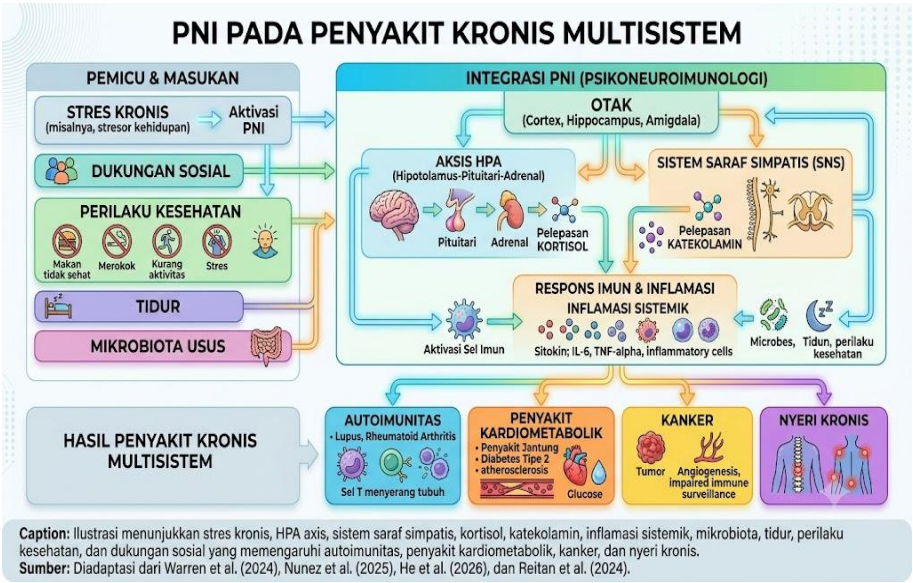
# BAB 6

# PSIKONEUROIMUNOLOGI PADA PENYAKIT KRONIS: AUTOIMUN, KARDIOMETABOLIK, KANKER, DAN NYERI

Psikoneuroimunologi memiliki relevansi besar dalam penyakit kronis karena stres, inflamasi, sistem saraf otonom, HPA axis, tidur, mikrobiota, perilaku kesehatan, dan dukungan sosial dapat memengaruhi perjalanan penyakit secara saling terkait (Warren *et al*., 2024). Dalam penyakit kronis, gejala fisik dan psikologis sering muncul bersamaan, misalnya fatigue, nyeri, insomnia, depresi, kecemasan, penurunan kualitas hidup, dan keterbatasan fungsi sosial (Bower & Kuhlman, 2023; Reitan *et al*., 2024). Stres kronis dapat mengaktifkan sistem saraf simpatis dan HPA axis secara berkepanjangan, sehingga memengaruhi inflamasi pada sirkulasi sistemik, otak, dan saluran cerna (Warren *et al*., 2024). Disregulasi neuroendokrin-imun tersebut tidak bekerja sebagai penyebab tunggal penyakit, tetapi sebagai modulator yang dapat memperburuk kerentanan, gejala, respons terapi, dan kualitas hidup pada individu yang sudah memiliki faktor biologis atau lingkungan tertentu (Nunez *et al*., 2025). Oleh karena itu, Bab 6 membahas peran PNI pada penyakit autoimun, penyakit kardiometabolik, kanker, nyeri kronis, dan penyakit multisistem secara integratif.

Penyakit kronis jarang dapat dijelaskan oleh satu mekanisme biologis. Autoimunitas melibatkan kegagalan toleransi imun dan inflamasi persisten, penyakit kardiometabolik melibatkan metabolisme dan inflamasi derajat rendah, kanker melibatkan imunitas antitumor dan tumor microenvironment, sedangkan nyeri kronis melibatkan sensitisasi perifer-sentral serta neuroinflamasi (Nunez *et al*., 2025; He *et al*., 2026; Reitan *et al*., 2024). Dalam seluruh kondisi tersebut, stres, tidur buruk, perilaku kesehatan, dan isolasi

sosial dapat memperkuat allostatic load dan mengganggu pemulihan biologis (Warren *et al*., 2024; Trachtenberg *et al*., 2024). PNI membantu menjelaskan mengapa pasien dengan penyakit kronis sering membutuhkan pendekatan multidimensi, bukan hanya terapi farmakologis yang menargetkan organ utama (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, PNI menjadi kerangka translasi yang menghubungkan biologi penyakit dengan pengalaman pasien sehari-hari.




**Caption:** Ilustrasi menunjukkan stres kronis, HPA axis, sistem saraf simpatis, kortisol, katekolamin, inflamasi sistemik, mikrobiota, tidur, perilaku kesehatan, dan dukungan sosial yang memengaruhi autoimunitas, penyakit kardiometabolik, kanker, dan nyeri kronis.
**Sumber:** Diadaptasi dari Warren et al. (2024), Nunez et al. (2025), He et al. (2026), dan Reitan et al. (2024).

**Gambar 6. 1 PNI pada Penyakit Kronis Multisistem**

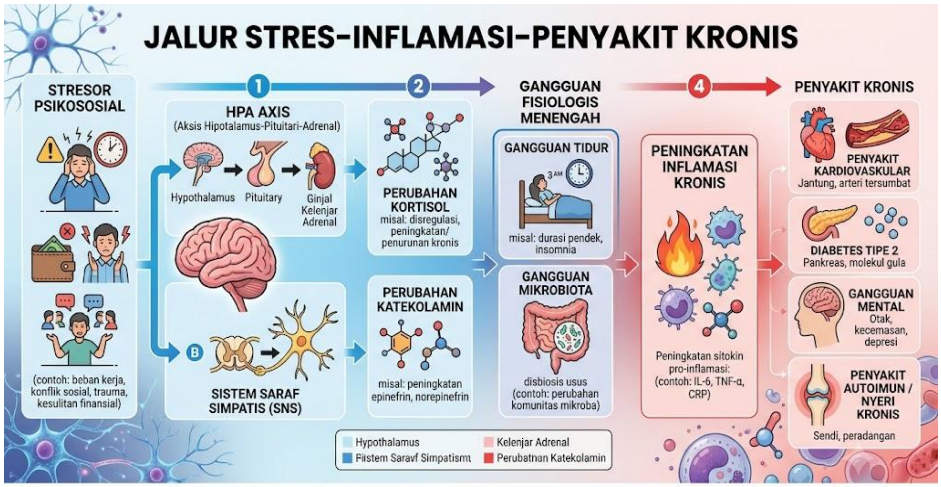
Ilustrasi menunjukkan stres kronis, HPA axis, sistem saraf simpatis, kortisol, katekolamin, inflamasi sistemik, mikrobiota, tidur, perilaku kesehatan, dan dukungan sosial yang memengaruhi autoimunitas, penyakit kardiometabolik, kanker, dan nyeri kronis. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), He *et al*. (2026), dan Reitan *et al*. (2024).

## 6.1 Jalur Umum Stres–Inflamasi–Penyakit Kronis

Jalur umum yang menghubungkan stres dan penyakit kronis dimulai dari persepsi ancaman oleh otak, kemudian dilanjutkan dengan aktivasi sistem saraf simpatis dan HPA axis (Warren *et al*.,

2024). Aktivasi simpatis menghasilkan katekolamin yang dapat memengaruhi sel imun melalui reseptor adrenergik, sedangkan HPA axis menghasilkan kortisol yang mengatur respons stres dan inflamasi (Warren *et al*., 2024). Dalam kondisi akut, respons ini membantu adaptasi, tetapi dalam kondisi kronis dapat menyebabkan sympathetic overdrive, HPA-axis dysregulation, perubahan sensitivitas glukokortikoid, dan inflamasi kronis derajat rendah (Warren *et al*., 2024). Balakin *et al*. (2025) juga menekankan bahwa stres, ritme sirkadian, HPA axis, dan imunosupresi saling terkait, sehingga gangguan ritme biologis dapat memperburuk regulasi imun. Dengan demikian, stres kronis dapat menjadi penghubung biologis antara pengalaman psikososial dan penyakit kronis.

Inflamasi kronis derajat rendah menjadi mediator penting karena dapat memengaruhi metabolisme, pembuluh darah, otak, nyeri, dan fungsi imun jangka panjang (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Inflamasi tidak selalu tampak sebagai demam atau tanda infeksi akut, tetapi dapat terlihat melalui marker seperti CRP, IL-6, TNF-α, perubahan leukosit, dan perubahan respons imun (Bower & Kuhlman, 2023). Faktor seperti tidur buruk, obesitas, merokok, diet rendah serat, infeksi kronis, kurang aktivitas fisik, dan stres sosial dapat memperkuat inflamasi kronis (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, penyakit kronis dalam PNI harus dipahami melalui interaksi antara stres biologis, perilaku kesehatan, lingkungan sosial, dan kondisi medis dasar. Pendekatan ini membantu menjelaskan mengapa dua pasien dengan diagnosis yang sama dapat memiliki gejala dan perjalanan penyakit yang berbeda.




Caption: Diagram menunjukkan stresor psikososial yang mengaktifkan HPA axis dan sistem saraf simpatis, memicu perubahan kortisol dan katekolamin, mengganggu tidur serta mikrobiota, meningkatkan inflamasi kronis, dan memengaruhi penyakit kronis.
Sumber: Diadaptasi dari Warren et al. (2024), Balakin et al. (2025), dan Alotiby (2024).

**Gambar 6. 2 Jalur Stres–Inflamasi–Penyakit Kronis**

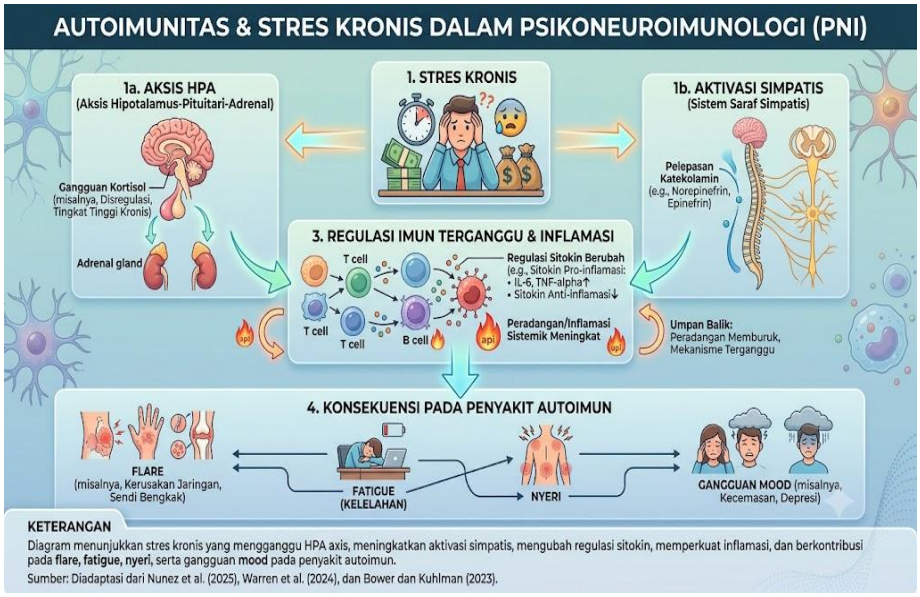
Gambar menunjukkan stresor psikososial yang mengaktifkan HPA axis dan sistem saraf simpatis, memicu perubahan kortisol dan katekolamin, mengganggu tidur serta mikrobiota, meningkatkan inflamasi kronis, dan memengaruhi penyakit kronis. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Balakin *et al*. (2025), dan Alotiby (2024).

## 6.2 Autoimunitas dalam Perspektif Psikoneuroimunologi

Penyakit autoimun terjadi ketika sistem imun menyerang komponen tubuh sendiri, sehingga menghasilkan inflamasi kronis dan kerusakan jaringan (Nunez *et al*., 2025). Dalam kerangka PNI, stres kronis dapat memengaruhi autoimunitas melalui disfungsi HPA axis, perubahan sensitivitas glukokortikoid, aktivasi sistem saraf simpatis, dan pergeseran lingkungan imun ke arah proinflamasi (Nunez *et al*., 2025). Nunez *et al*. (2025) menjelaskan bahwa disfungsi HPA axis kronis dapat mengubah respons imun terhadap stresor dan melemahkan mekanisme regulasi yang seharusnya membatasi inflamasi. Kondisi ini tidak berarti stres menjadi penyebab tunggal autoimunitas, karena autoimunitas juga melibatkan faktor genetik, hormonal, infeksi, mikrobiota, lingkungan, dan mekanisme toleransi imun. Dengan demikian, stres

kronis dalam autoimunitas lebih tepat dipahami sebagai faktor modulator yang dapat memengaruhi flare, gejala, dan kualitas hidup.

Pada pasien autoimun, gejala psikologis dan somatik sering saling memperkuat. Fatigue, nyeri, insomnia, depresi, dan kecemasan dapat muncul akibat inflamasi, beban penyakit, efek obat, keterbatasan fungsi, serta stres sosial yang menyertai penyakit kronis (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Bila pasien mengalami flare, peningkatan inflamasi dapat memperburuk fatigue dan mood, sementara stres psikologis dan tidur buruk dapat memperburuk persepsi gejala serta pemulihan (Nunez *et al*., 2025). Oleh karena itu, pengelolaan autoimunitas perlu mencakup terapi medis utama, pemantauan aktivitas penyakit, manajemen stres, perbaikan tidur, dukungan sosial, aktivitas fisik yang sesuai, dan edukasi pasien. PNI membantu menghindari kesalahan klinis berupa menganggap gejala mental hanya reaksi emosional atau sebaliknya menganggap semua gejala mental hanya akibat inflamasi.




**Gambar 6. 3 Autoimunitas dan Stres Kronis dalam PNI**

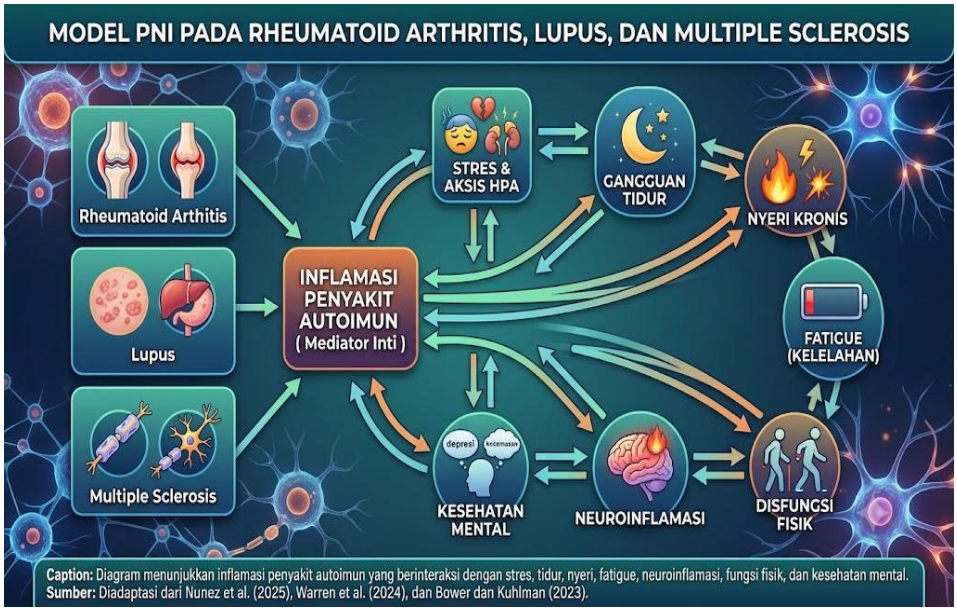
Gambar menunjukkan stres kronis yang mengganggu HPA axis, meningkatkan aktivasi simpatis, mengubah regulasi sitokin, memperkuat inflamasi, dan berkontribusi pada flare, fatigue, nyeri, serta gangguan mood pada penyakit autoimun. Sumber: Diadaptasi

dari Nunez *et al*. (2025), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 6.3 Rheumatoid Arthritis, Lupus, dan Multiple Sclerosis sebagai Contoh Autoimunitas

Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, dan multiple sclerosis sering digunakan sebagai contoh penyakit autoimun yang relevan dalam PNI karena ketiganya melibatkan inflamasi kronis, gejala fatigue, gangguan nyeri, perubahan kualitas hidup, dan beban psikologis (Nunez *et al*., 2025). Pada rheumatoid arthritis, inflamasi sendi dapat memicu nyeri dan keterbatasan fungsi, sedangkan stres kronis dan gangguan tidur dapat memperburuk pengalaman nyeri serta kualitas hidup (Warren *et al*., 2024). Pada lupus, aktivitas penyakit yang fluktuatif dapat berinteraksi dengan fatigue, kecemasan, ketidakpastian, dan gangguan mood (Nunez *et al*., 2025). Pada multiple sclerosis, inflamasi sistem saraf pusat dapat berhubungan dengan fatigue, gangguan kognitif, nyeri, dan depresi, sehingga komunikasi imun-ke-otak sangat relevan secara klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, PNI menyediakan bahasa integratif untuk membaca gejala imunologis dan neuropsikologis pada penyakit autoimun.

Dalam ketiga penyakit tersebut, tujuan PNI bukan menggantikan terapi imunomodulator atau neurologis utama, tetapi memperluas penilaian pasien. Aktivitas penyakit tetap perlu diukur dengan instrumen klinis dan laboratorium yang sesuai, tetapi kualitas tidur, stres, fatigue, nyeri, dukungan sosial, depresi, dan aktivitas fisik juga perlu dinilai karena faktor-faktor tersebut memengaruhi fungsi sehari-hari (Bower & Kuhlman, 2023). Disfungsi HPA axis, sympathetic overdrive, dan inflamasi kronis dapat memperkuat gejala sistemik yang sering sulit dijelaskan oleh aktivitas penyakit saja (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, pendekatan PNI mendorong kolaborasi antara reumatologi, neurologi, psikiatri, psikologi klinis, rehabilitasi, dan kedokteran keluarga. Hal ini penting agar pasien tidak hanya mengalami penurunan inflamasi, tetapi juga peningkatan fungsi, tidur, energi, dan kualitas hidup.




**Gambar 6. 4 Model PNI pada Rheumatoid Arthritis, Lupus, dan Multiple Sclerosis**

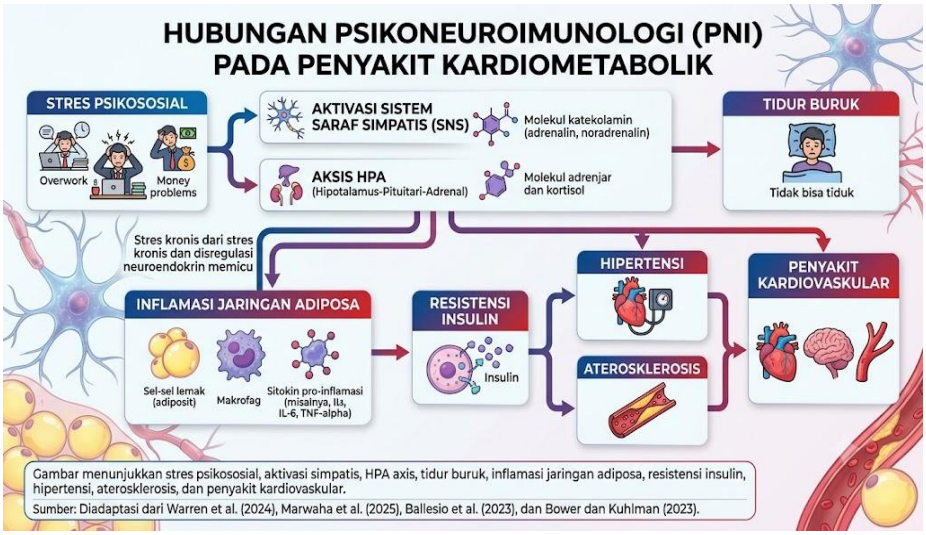
Gambar menunjukkan inflamasi penyakit autoimun yang berinteraksi dengan stres, tidur, nyeri, fatigue, neuroinflamasi, fungsi fisik, dan kesehatan mental. Sumber: Diadaptasi dari Nunez *et al*. (2025), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 6.4 Penyakit Kardiometabolik dan Inflamasi Kronis Derajat Rendah

Penyakit kardiometabolik, seperti hipertensi, obesitas, resistensi insulin, diabetes tipe 2, penyakit jantung koroner, dan aterosklerosis, memiliki hubungan erat dengan inflamasi kronis derajat rendah (Warren *et al*., 2024). Stres kronis dapat memengaruhi penyakit kardiometabolik melalui aktivasi simpatis, peningkatan tekanan darah, perubahan metabolisme glukosa, perubahan pola makan, gangguan tidur, dan inflamasi sistemik (Marwaha *et al*., 2025). Paparan stres psikososial mengaktifkan sistem saraf simpatis dan HPA axis, sehingga memengaruhi berbagai proses fisiologis yang berkaitan dengan risiko kardiometabolik (Marwaha *et al*., 2025). Dalam kerangka PNI, penyakit

kardiometabolik bukan hanya masalah metabolisme, tetapi juga hasil interaksi antara stres sosial, perilaku kesehatan, inflamasi, tidur, dan regulasi saraf-endokrin. Oleh karena itu, faktor psikososial perlu diperhitungkan dalam pencegahan dan pengelolaan penyakit kardiometabolik.

Stres kronis dapat memperburuk perilaku yang meningkatkan risiko kardiometabolik, seperti tidur pendek, makan emosional, aktivitas fisik rendah, merokok, dan konsumsi alkohol (Warren *et al*., 2024). Tidur buruk dapat memperkuat inflamasi dan perubahan metabolik, sedangkan inflamasi dapat memperburuk fatigue serta menurunkan motivasi untuk aktivitas fisik (Ballesio *et al*., 2023). Obesitas sendiri dapat menjadi sumber inflamasi derajat rendah melalui jaringan adiposa yang aktif secara imunologis, sehingga hubungan stres dan inflamasi sering diperkuat oleh status metabolik (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, pendekatan PNI pada penyakit kardiometabolik perlu mengintegrasikan manajemen stres, tidur, nutrisi, aktivitas fisik, pengelolaan berat badan, dan pengobatan medis standar. Pendekatan ini menempatkan pasien sebagai sistem biologis-psikososial, bukan sekadar kumpulan angka tekanan darah, gula darah, atau lipid.



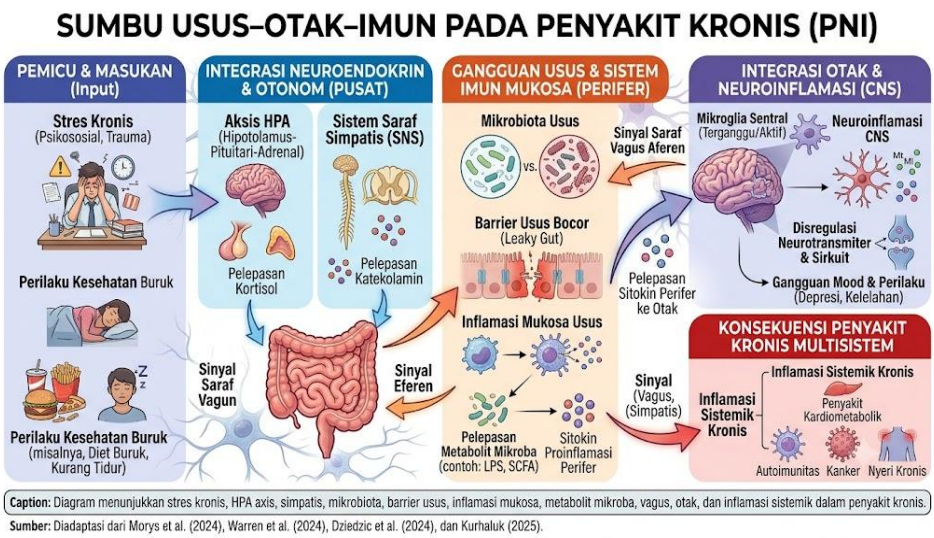

**Gambar 6. 5 PNI pada Penyakit Kardiometabolik**

Gambar menunjukkan stres psikososial, aktivasi simpatis, HPA axis, tidur buruk, inflamasi jaringan adiposa, resistensi insulin, hipertensi, aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskular. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Marwaha *et al*. (2025), Ballesio *et al*. (2023), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 6.5 Gut–Brain–Immune Axis pada Penyakit Kronis

Gut–brain–immune axis menjadi penting dalam penyakit kronis karena stres dapat memengaruhi saluran cerna, mikrobiota, barrier usus, sistem imun mukosa, dan fungsi otak (Morys *et al*., 2024). Stres kronis mengaktifkan HPA axis dan sistem saraf simpatis, yang kemudian dapat memengaruhi integritas barrier, inflamasi usus, dan komunikasi antara usus dengan otak (Morys *et al*., 2024). Warren *et al*. (2024) juga menekankan bahwa respons stres kronis dapat memengaruhi inflamasi pada usus, sistemik, dan otak melalui jalur yang saling berhubungan. Perubahan mikrobiota dapat berkontribusi pada inflamasi sistemik melalui metabolit mikroba, permeabilitas usus, dan aktivasi imun mukosa (Morys *et al*., 2024). Dengan demikian, usus bukan hanya organ pencernaan, tetapi simpul utama dalam komunikasi stres–imun–otak.

Pada penyakit kronis, perubahan gut–brain–immune axis dapat memperkuat gejala seperti nyeri visceral, fatigue, kecemasan, gangguan tidur, dan inflamasi sistemik (Morys *et al*., 2024). Diet, serat, aktivitas fisik, obat, antibiotik, infeksi, stres, dan tidur dapat memengaruhi mikrobiota sehingga efeknya sangat kontekstual (Dziedzic *et al*., 2024). Oleh karena itu, intervensi mikrobiota seperti probiotik, prebiotik, psikobiotik, atau diet antiinflamasi perlu dipahami sebagai pendekatan tambahan yang masih memerlukan pemilihan pasien dan bukti klinis yang kuat (Dziedzic *et al*., 2024). PNI membantu menempatkan mikrobiota sebagai bagian dari jaringan penyakit kronis, bukan sebagai penyebab tunggal semua penyakit. Dengan demikian, gut–brain–immune axis memperluas pemahaman penyakit kronis ke arah ekologi tubuh yang lebih kompleks.




**Gambar 6. 6 Gut–Brain–Immune Axis Pada Penyakit Kronis**

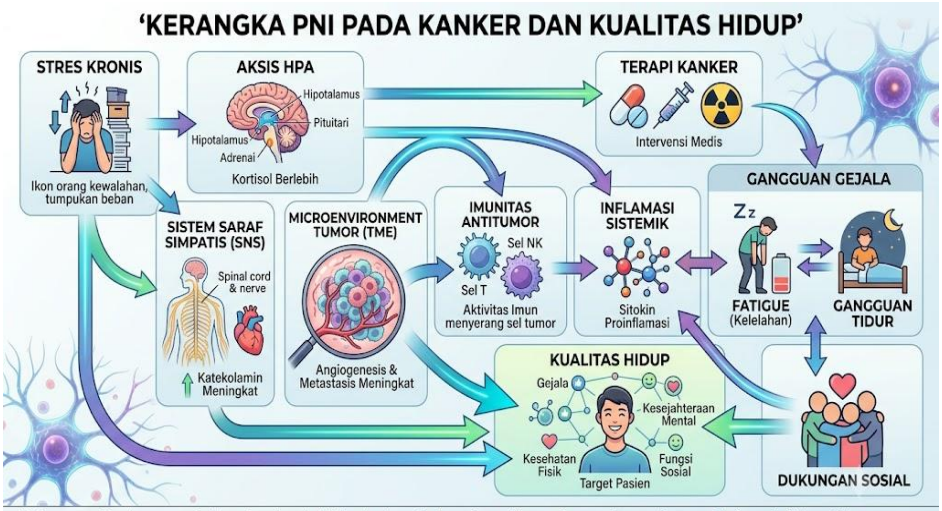
Gambar menunjukkan stres kronis, HPA axis, simpatis, mikrobiota, barrier usus, inflamasi mukosa, metabolit mikroba, vagus, otak, dan inflamasi sistemik dalam penyakit kronis. Sumber: Diadaptasi dari Morys *et al*. (2024), Warren *et al*. (2024), Dziedzic *et al*. (2024), dan Kurhaluk (2025).

## 6.6 Kanker dalam Perspektif Psikoneuroimunologi

Kanker merupakan bidang penting dalam PNI karena stres, inflamasi, imunitas antitumor, fatigue, tidur, dukungan sosial, dan kualitas hidup saling berinteraksi selama perjalanan penyakit (Bower, 2025; He *et al*., 2026). Secara biologis, stres kronis dapat memengaruhi imunitas antitumor melalui aktivasi HPA axis dan sistem saraf simpatis, sehingga hormon stres seperti glukokortikoid dan katekolamin dapat membentuk ulang tumor microenvironment dan menekan beberapa aspek immune surveillance (He *et al*., 2026). He *et al*. (2026) menekankan bahwa stres kronis dapat meningkatkan immune evasion dan metastasis melalui supresi aktivitas limfosit sitotoksik serta peningkatan sel imunosupresif dalam konteks kanker. Namun, hubungan psikologis dan kanker harus disampaikan sangat hati-hati agar tidak menimbulkan kesan bahwa pasien “menyebabkan” kanker melalui stres. Dengan

demikian, PNI pada kanker lebih tepat dipahami sebagai kajian tentang modulasi biologis, gejala, kualitas hidup, dan respons adaptasi pasien.

PNI sangat relevan untuk gejala seperti cancer-related fatigue, insomnia, depresi, kecemasan, nyeri, dan penurunan kualitas hidup (Bower, 2025). Studi tahun 2025 tentang perempuan dengan kanker payudara awal menunjukkan bahwa inflamasi dapat berkaitan dengan dimensi fatigue, sehingga fatigue pada kanker perlu dipahami sebagai gejala multidimensi yang melibatkan sistem imun dan faktor psikososial (Bower, 2025). Pasien kanker juga menghadapi stres diagnosis, terapi panjang, efek samping, ketidakpastian prognosis, beban keluarga, dan perubahan identitas sosial (Bower, 2025). Oleh karena itu, intervensi PNI pada kanker dapat mencakup terapi medis utama, manajemen fatigue, perbaikan tidur, aktivitas fisik yang aman, dukungan sosial, psikoterapi, dan manajemen inflamasi bila relevan. Pendekatan ini bertujuan meningkatkan kualitas hidup tanpa menggantikan terapi onkologi berbasis bukti.




**Keterangan:** Gambar menunjukkan stres kronis, HPA axis, simpatis, imunitas antitumor, tumor microenvironment, inflamasi, fatigue, tidur, dukungan sosial, terapi kanker, dan kualitas hidup.
**Sumber:** Diadaptasi dari He et al. (2026), Bower (2025), dan Warren et al. (2024).

**Gambar 6. 7 PNI pada Kanker dan Kualitas Hidup**

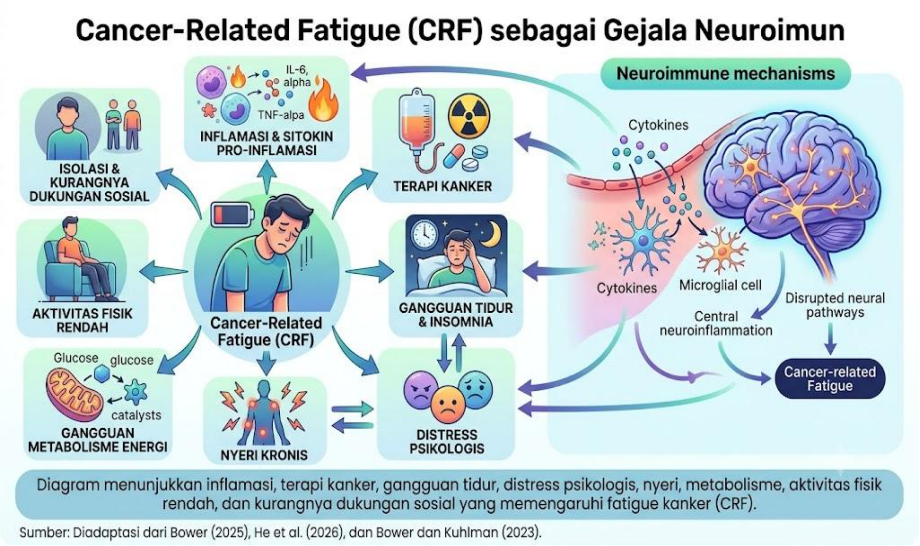
Gambar menunjukkan stres kronis, HPA axis, simpatis, imunitas antitumor, tumor microenvironment, inflamasi, fatigue, tidur, dukungan sosial, terapi kanker, dan kualitas hidup. Sumber:

Diadaptasi dari He *et al*. (2026), Bower (2025), dan Warren *et al*. (2024).

## 6.7 Cancer-Related Fatigue dan Inflamasi

Cancer-related fatigue adalah gejala yang sangat mengganggu karena tidak selalu membaik dengan istirahat dan dapat berlangsung selama atau setelah terapi kanker (Bower, 2025). Dalam PNI, fatigue kanker sering dikaitkan dengan inflamasi, disfungsi neuroendokrin, gangguan tidur, aktivitas fisik rendah, distress psikologis, anemia, efek terapi, dan perubahan metabolik (Bower, 2025). Bower (2025) menunjukkan bahwa inflamasi dapat berhubungan dengan dimensi fatigue pada perempuan dengan kanker payudara awal, sehingga fatigue tidak boleh dianggap sekadar reaksi emosional terhadap diagnosis kanker. Fatigue dapat menurunkan kemampuan pasien bekerja, berinteraksi sosial, menjalani terapi, dan mempertahankan kualitas hidup. Dengan demikian, cancer-related fatigue adalah contoh penting dari gejala neuroimun dalam penyakit kronis.

Penilaian fatigue kanker perlu dilakukan secara multidimensi. Dokter perlu menilai inflamasi, tidur, nyeri, depresi, kecemasan, status nutrisi, aktivitas fisik, efek obat, anemia, fungsi endokrin, dan beban psikososial (Bower, 2025). Intervensi dapat mencakup aktivitas fisik bertahap, manajemen tidur, psikoterapi, pengaturan energi, dukungan sosial, dan penanganan penyebab medis yang dapat diobati (Bower, 2025). PNI membantu menjelaskan mengapa fatigue dapat menetap meskipun parameter tumor membaik, karena sistem imun, otak, dan perilaku pemulihan dapat tetap terganggu. Dengan demikian, pengelolaan kanker berbasis PNI menargetkan bukan hanya kelangsungan hidup, tetapi juga fungsi dan kualitas hidup pasien.



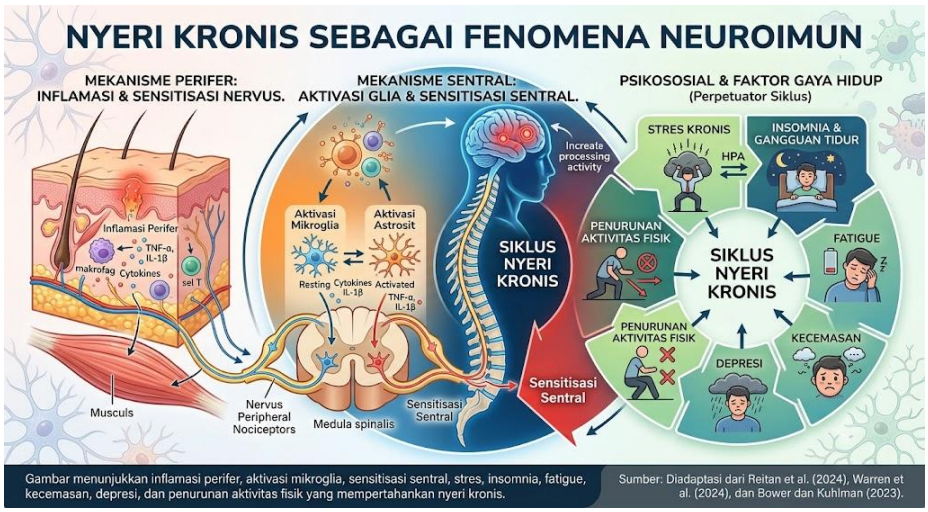

**Gambar 6. 8 Cancer-Related Fatigue Sebagai Gejala Neuroimun**

Gambar menunjukkan inflamasi, terapi kanker, gangguan tidur, distress psikologis, nyeri, metabolisme, aktivitas fisik rendah, dan dukungan sosial yang memengaruhi fatigue kanker. Sumber: Diadaptasi dari Bower (2025), He *et al*. (2026), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 6.8 Nyeri Kronis dan Neuroinflamasi

Nyeri kronis merupakan kondisi yang sangat relevan dalam PNI karena melibatkan interaksi antara sistem saraf, sistem imun, stres, tidur, mood, dan perilaku (Reitan *et al*., 2024). Nyeri dapat dipertahankan oleh inflamasi perifer, aktivasi mikroglia, sensitisasi sentral, perubahan neurotransmiter, dan faktor psikologis seperti kecemasan, depresi, dan hypervigilance (Bower & Kuhlman, 2023; Reitan *et al*., 2024). Reitan *et al*. (2024) meneliti hubungan antara sickness behavior, biomarker inflamasi, intensitas nyeri, depresi, insomnia, kecemasan, dan kesehatan subjektif pada pasien nyeri kronis. Studi tersebut menunjukkan bahwa gejala sickness behavior memiliki relevansi klinis dalam nyeri kronis, meskipun biomarker inflamasi tidak selalu menjelaskan seluruh variasi gejala (Reitan *et al*., 2024). Dengan demikian, nyeri kronis perlu dipahami sebagai fenomena neuroimun dan biopsikososial.

Stres dan tidur buruk dapat memperkuat nyeri melalui peningkatan reaktivitas sistem saraf, penurunan ambang nyeri, gangguan pemulihan, dan peningkatan inflamasi (Warren *et al*., 2024; Reitan *et al*., 2024). Pada nyeri kronis, pasien sering mengalami lingkaran umpan balik antara nyeri, insomnia, fatigue, kecemasan, depresi, aktivitas rendah, dan peningkatan sensitivitas nyeri (Reitan *et al*., 2024). Pendekatan PNI pada nyeri kronis menekankan terapi multimodal, seperti edukasi nyeri, aktivitas fisik bertahap, terapi tidur, terapi psikologis, manajemen stres, intervensi farmakologis, dan rehabilitasi (Bower & Kuhlman, 2023). Tujuannya bukan hanya mengurangi intensitas nyeri, tetapi juga memulihkan fungsi, tidur, mood, dan kualitas hidup. Dengan demikian, nyeri kronis adalah salah satu contoh paling jelas bahwa sistem saraf dan imun bekerja sebagai jaringan yang saling memperkuat.




**Gambar 6. 9 Nyeri Kronis Sebagai Fenomena Neuroimun**

Gambar menunjukkan inflamasi perifer, aktivasi mikroglia, sensitisasi sentral, stres, insomnia, fatigue, kecemasan, depresi, dan penurunan aktivitas fisik yang mempertahankan nyeri kronis. Sumber: Diadaptasi dari Reitan *et al*. (2024), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 6.9 Penyakit Infeksi Kronis dan Kondisi Pascainfeksi

Penyakit infeksi kronis dan kondisi pascainfeksi relevan dalam PNI karena aktivasi imun yang menetap dapat memengaruhi otak, energi, tidur, mood, dan fungsi kognitif (Bower & Kuhlman, 2023). Setelah infeksi, sebagian pasien dapat mengalami fatigue, brain fog, nyeri, gangguan tidur, dysautonomia, dan gejala mood yang sulit dijelaskan hanya oleh kerusakan organ tunggal (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam kerangka imun-ke-otak, mediator inflamasi dapat memengaruhi mikroglia, neurotransmiter, metabolisme energi, dan perilaku sakit (Bower & Kuhlman, 2023). Stres kronis dan kurang tidur dapat memperlambat pemulihan dengan memperkuat allostatic load serta gangguan regulasi imun (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, kondisi pascainfeksi memerlukan pendekatan yang menilai inflamasi, fungsi otonom, tidur, aktivitas, mood, dan kualitas hidup secara bersamaan.

PNI juga menjelaskan mengapa pengalaman sakit kronis setelah infeksi dapat menimbulkan beban psikologis yang besar. Gejala yang tidak tampak jelas pada pemeriksaan standar dapat menimbulkan stigma, kecemasan, dan konflik sosial, padahal mekanisme neuroimun dapat berperan dalam fatigue dan gangguan fungsi (Bower & Kuhlman, 2023). Intervensi harus disesuaikan dengan kondisi pasien, misalnya pacing aktivitas, terapi tidur, rehabilitasi bertahap, dukungan psikologis, penanganan nyeri, dan evaluasi medis terhadap penyebab yang dapat diobati (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Pendekatan ini menghindari dua ekstrem, yaitu menganggap gejala pascainfeksi hanya psikologis atau hanya imunologis. Dengan demikian, kondisi pascainfeksi memperlihatkan pentingnya model PNI yang seimbang dan tidak reduksionistik.



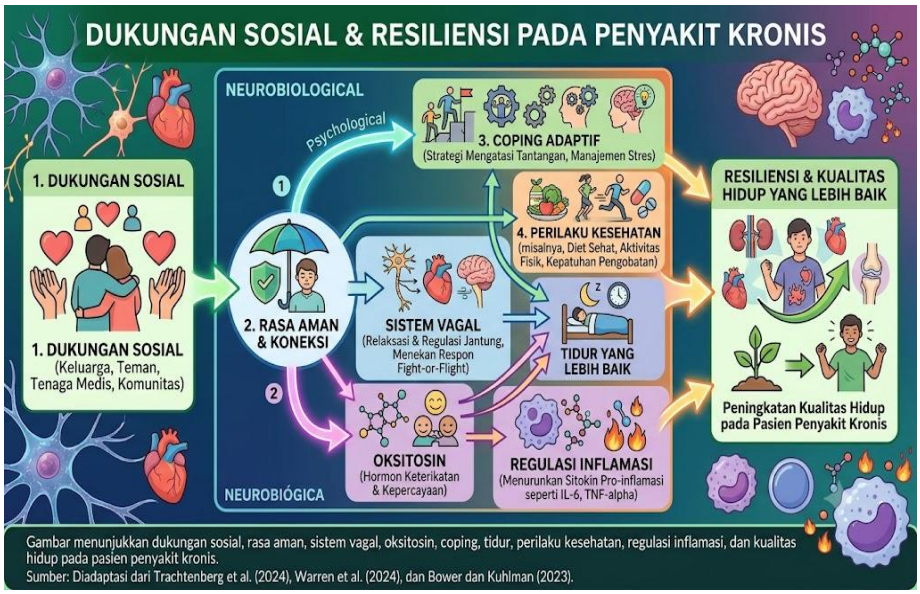

**Gambar 6. 10 Infeksi Kronis dan Kondisi Pascainfeksi dalam PNI**

Gambar menunjukkan infeksi, aktivasi imun, sitokin, mikroglia, fatigue, brain fog, dysautonomia, gangguan tidur, nyeri, mood rendah, dan pemulihan bertahap. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), dan Alotiby (2024).

## 6.10 Dukungan Sosial, Resiliensi, dan Penyakit Kronis

Dukungan sosial merupakan faktor penting dalam penyakit kronis karena dapat memengaruhi stres, perilaku kesehatan, regulasi otonom, dan fungsi imun (Trachtenberg *et al*., 2024). Trachtenberg *et al*. (2024) menjelaskan bahwa dukungan sosial dan perilaku prososial dapat memberikan efek menguntungkan terhadap fungsi imun dan kesehatan melalui rasa aman, sistem vagal, oksitosin, dan reward pathways. Pada pasien penyakit kronis, dukungan sosial dapat membantu kepatuhan terapi, tidur, aktivitas fisik, coping, dan pengurangan distress (Trachtenberg *et al*., 2024). Sebaliknya, isolasi sosial dan kesepian dapat meningkatkan persepsi ancaman serta memperkuat allostatic load (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, relasi sosial merupakan komponen biologis dalam PNI, bukan sekadar faktor emosional.

Resiliensi dalam penyakit kronis tidak berarti pasien tidak mengalami gejala, tetapi kemampuan beradaptasi secara psikologis, sosial, dan biologis di tengah penyakit yang berlangsung lama (Trachtenberg *et al*., 2024). Intervensi berbasis resiliensi dapat mencakup edukasi penyakit, dukungan keluarga, terapi kelompok, psikoterapi, aktivitas yang bermakna, spiritualitas bila relevan bagi pasien, dan penguatan jaringan sosial (Trachtenberg *et al*., 2024). Dalam kanker, nyeri kronis, autoimunitas, dan penyakit metabolik, dukungan sosial dapat memengaruhi kualitas hidup dan pemulihan karena membantu menurunkan beban stres kronis (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, layanan kesehatan perlu memasukkan asesmen sosial sebagai bagian dari manajemen penyakit kronis. PNI menegaskan bahwa pemulihan biologis sering membutuhkan lingkungan sosial yang aman dan suportif.



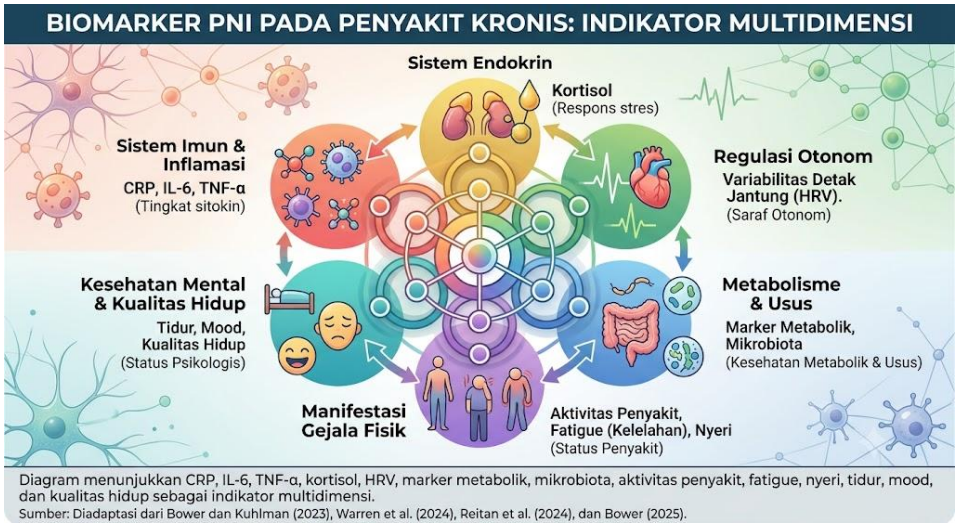

**Gambar 6. 11 Dukungan Sosial dan Resiliensi Pada Penyakit Kronis**

Gambar menunjukkan dukungan sosial, rasa aman, sistem vagal, oksitosin, coping, tidur, perilaku kesehatan, regulasi inflamasi, dan kualitas hidup pada pasien penyakit kronis. Sumber: Diadaptasi dari Trachtenberg *et al*. (2024), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 6.11 Biomarker PNI pada Penyakit Kronis

Biomarker dalam PNI penyakit kronis mencakup marker inflamasi, neuroendokrin, otonom, metabolik, mikrobiota, dan gejala klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Marker inflamasi yang sering digunakan adalah CRP, IL-6, TNF-α, interferon, leukosit, dan rasio neutrofil-limfosit (Bower & Kuhlman, 2023). Marker neuroendokrin mencakup kortisol saliva, diurnal cortisol slope, kortisol rambut, dan respons kortisol terhadap stresor (Warren *et al*., 2024). Marker otonom seperti heart rate variability dapat membantu menilai fleksibilitas regulasi stres dan pemulihan (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam penyakit kronis, biomarker sebaiknya dipakai bersama data klinis seperti nyeri, fatigue, tidur, mood, aktivitas fisik, obat, dan aktivitas penyakit.

Interpretasi biomarker harus hati-hati karena penyakit kronis sendiri dapat meningkatkan inflamasi. CRP tinggi pada pasien autoimun, kanker, obesitas, infeksi kronis, atau penyakit kardiovaskular tidak dapat langsung ditafsirkan sebagai akibat stres psikologis (Bower & Kuhlman, 2023). Sebaliknya, pasien dapat mengalami fatigue dan gejala neuroimun meskipun marker inflamasi standar tidak meningkat, karena biomarker perifer tidak selalu mencerminkan proses mikroglia, sensitisasi sentral, atau regulasi otonom (Reitan *et al*., 2024). Oleh karena itu, biomarker PNI harus digunakan sebagai alat stratifikasi dan pemahaman mekanistik, bukan sebagai pengganti wawancara klinis dan pemeriksaan medis menyeluruh. Pendekatan terbaik adalah menggabungkan biomarker berulang, gejala pasien, faktor sosial, dan outcome fungsi.




**Gambar 6. 12 Biomarker PNI pada Penyakit Kronis**

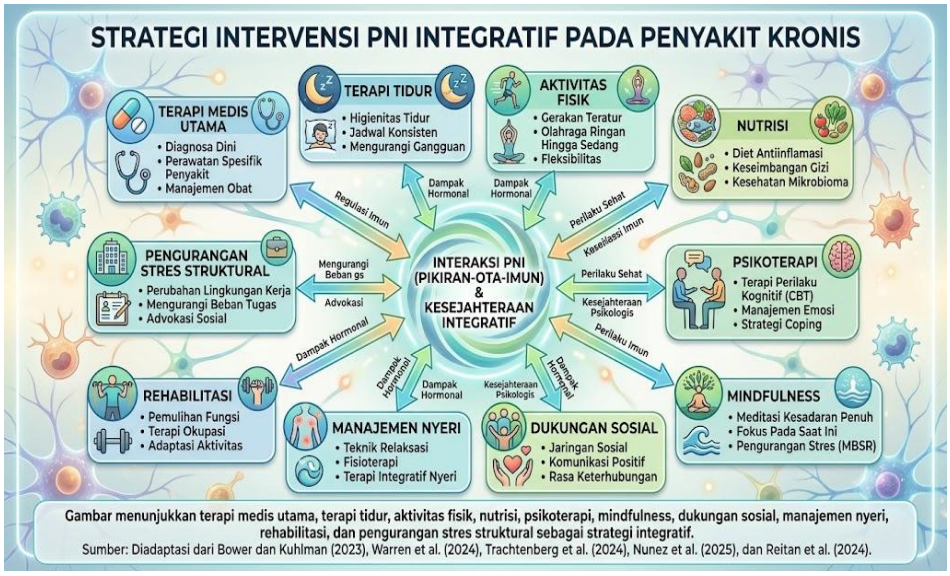
Gambar menunjukkan CRP, IL-6, TNF-α, kortisol, HRV, marker metabolik, mikrobiota, aktivitas penyakit, fatigue, nyeri, tidur, mood, dan kualitas hidup sebagai indikator multidimensi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Reitan *et al*. (2024), dan Bower (2025).

## 6.12 Intervensi PNI pada Penyakit Kronis

Intervensi PNI pada penyakit kronis harus bersifat multidimensi karena jalur penyakit melibatkan stres, inflamasi, tidur, perilaku kesehatan, metabolisme, dan dukungan sosial (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Intervensi tidur dapat membantu menurunkan hyperarousal dan memperbaiki regulasi imun pada pasien dengan insomnia atau fatigue (Ballesio *et al*., 2023). Aktivitas fisik yang disesuaikan kondisi pasien dapat memperbaiki fungsi metabolik, mood, nyeri, tidur, dan inflamasi derajat rendah (Warren *et al*., 2024). Psikoterapi, mindfulness, relaksasi, dan manajemen stres dapat menurunkan persepsi ancaman serta mendukung regulasi otonom (Bower & Kuhlman, 2023). Dukungan sosial dapat memperkuat rasa aman, coping, dan

kepatuhan terapi melalui jalur psikologis serta neuroimun (Trachtenberg *et al*., 2024).

Intervensi PNI tidak boleh diposisikan sebagai pengganti terapi medis utama. Pasien autoimun tetap memerlukan terapi imunomodulator sesuai indikasi, pasien kanker tetap memerlukan terapi onkologi berbasis bukti, pasien kardiometabolik tetap memerlukan pengendalian faktor risiko medis, dan pasien nyeri kronis tetap memerlukan penanganan nyeri multidisiplin (Nunez *et al*., 2025; He *et al*., 2026; Reitan *et al*., 2024). PNI berfungsi sebagai lapisan tambahan yang menargetkan faktor modulator seperti tidur, stres, aktivitas, nutrisi, dukungan sosial, dan kualitas hidup (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan pendekatan ini, terapi menjadi lebih personal dan tidak reduksionistik. Tujuannya adalah menurunkan beban biologis dan psikososial yang memperburuk penyakit kronis.




**Gambar 6. 13 Intervensi PNI pada Penyakit Kronis**

Gambar menunjukkan terapi medis utama, terapi tidur, aktivitas fisik, nutrisi, psikoterapi, mindfulness, dukungan sosial, manajemen nyeri, rehabilitasi, dan pengurangan stres struktural sebagai strategi integratif. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Trachtenberg *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), dan Reitan *et al*. (2024).

## 6.13 Batasan dan Risiko Reduksionisme

PNI pada penyakit kronis memiliki manfaat besar, tetapi juga memiliki risiko reduksionisme bila semua penyakit dijelaskan hanya sebagai akibat stres atau inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Autoimunitas, kanker, penyakit kardiometabolik, dan nyeri kronis memiliki penyebab kompleks yang melibatkan genetik, lingkungan, infeksi, metabolisme, hormon, perilaku, paparan toksik, dan determinan sosial kesehatan (Warren *et al*., 2024; Nunez *et al*., 2025). Stres dapat memodulasi penyakit, tetapi tidak boleh digunakan untuk menyalahkan pasien atas penyakit yang dialaminya (Warren *et al*., 2024). Dalam kanker, misalnya, penjelasan PNI harus sangat hati-hati agar tidak menimbulkan pesan keliru bahwa stres menyebabkan kanker secara langsung pada pasien tertentu (He *et al*., 2026). Oleh karena itu, PNI yang etis harus membedakan antara modulator biologis, faktor risiko, mekanisme penyakit, dan tanggung jawab pasien.

Batasan metodologis juga penting. Studi PNI sering menghadapi tantangan berupa desain cross-sectional, faktor perancu, ukuran sampel kecil, heterogenitas penyakit, variasi obat, dan perbedaan metode pengukuran biomarker (Bower & Kuhlman, 2023). Hubungan antara stres dan inflamasi dapat dipengaruhi oleh obesitas, usia, jenis kelamin, infeksi, obat, tidur, aktivitas fisik, merokok, dan kondisi medis lain (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, kesimpulan kausal memerlukan studi longitudinal, uji intervensi, biomarker berulang, dan outcome klinis yang bermakna. PNI harus digunakan sebagai kerangka integratif berbasis bukti, bukan sebagai slogan bahwa “pikiran menyembuhkan tubuh” atau “stres menyebabkan semua penyakit”. Dengan demikian, PNI yang kuat adalah PNI yang ilmiah, etis, dan klinis.

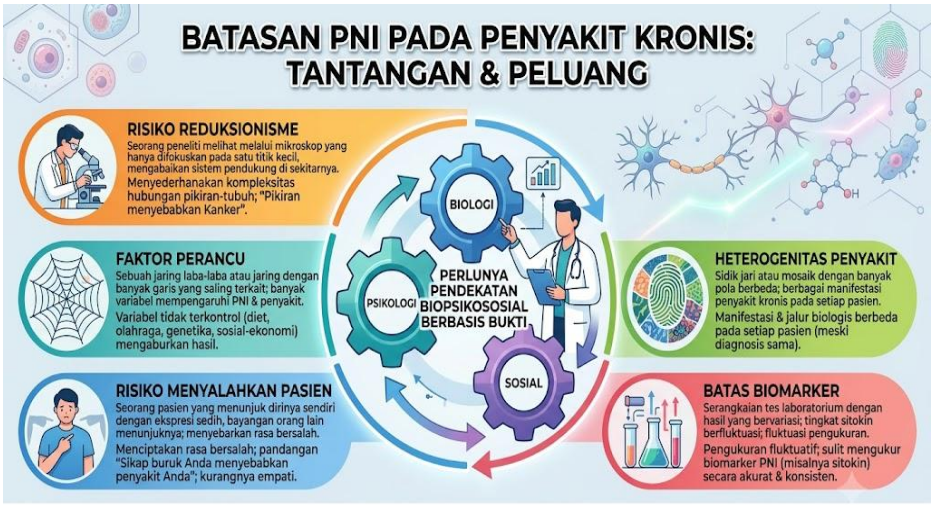


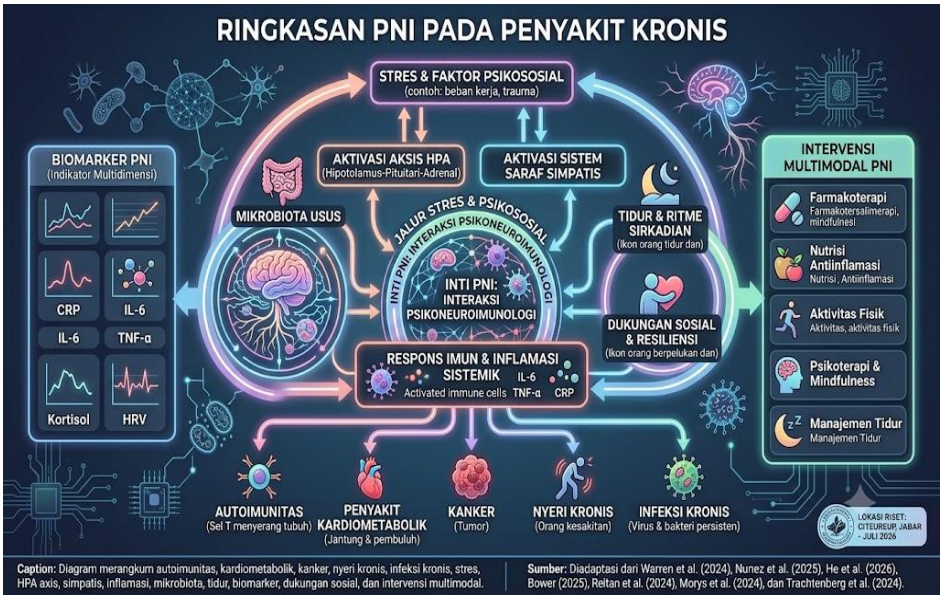

Diagram menunjukkan risiko reduksionisme, faktor perancu, heterogenitas penyakit, batas biomarker, risiko menyalahkan pasien, dan perlunya pendekatan biopsikososial berbasis bukti.
Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren et al. (2024), Nunez et al. (2025), dan He et al. (2026).

**Gambar 6. 14 Batasan PNI pada Penyakit Kronis**

Gambar menunjukkan risiko reduksionisme, faktor perancu, heterogenitas penyakit, batas biomarker, risiko menyalahkan pasien, dan perlunya pendekatan biopsikososial berbasis bukti. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), dan He *et al*. (2026).

Bab ini menjelaskan bahwa PNI pada penyakit kronis berfokus pada interaksi antara stres, sistem saraf, HPA axis, sistem saraf otonom, inflamasi, mikrobiota, tidur, perilaku kesehatan, dukungan sosial, dan kualitas hidup (Warren *et al*., 2024). Pada autoimunitas, stres kronis dapat memengaruhi HPA axis, sistem simpatis, sensitivitas glukokortikoid, dan lingkungan imun proinflamasi, tetapi bukan penyebab tunggal penyakit (Nunez *et al*., 2025). Pada penyakit kardiometabolik, stres psikososial dapat memengaruhi inflamasi, tekanan darah, metabolisme, tidur, dan perilaku kesehatan (Marwaha *et al*., 2025). Pada kanker, stres kronis dapat memodulasi imunitas antitumor dan tumor microenvironment, sementara fatigue kanker dapat berhubungan dengan inflamasi dan kualitas hidup (He *et al*., 2026; Bower, 2025). Pada nyeri kronis, neuroinflamasi, sensitisasi sentral, insomnia, fatigue, depresi, dan perilaku sakit dapat saling memperkuat (Reitan *et al*., 2024).

Penyakit kronis memerlukan pendekatan integratif dan tidak reduksionistik. Biomarker seperti CRP, IL-6, TNF-α, kortisol, HRV, marker metabolik, dan data mikrobiota dapat membantu memahami jalur PNI, tetapi harus ditafsirkan bersama gejala, diagnosis, obat, tidur, aktivitas, dan konteks sosial (Bower & Kuhlman, 2023). Intervensi PNI dapat mencakup terapi medis utama, perbaikan tidur, aktivitas fisik, psikoterapi, mindfulness, nutrisi, dukungan sosial, manajemen nyeri, dan rehabilitasi (Warren *et al*., 2024). Pendekatan ini tidak menggantikan terapi penyakit utama, tetapi memperkuat perawatan dengan menargetkan faktor yang memengaruhi fungsi, pemulihan, dan kualitas hidup. Dengan demikian, PNI memberi dasar ilmiah untuk memahami dan menangani penyakit kronis sebagai kondisi biologis-psikologis-sosial yang saling terhubung.




**Gambar 6. 15Ringkasan PNI pada Penyakit Kronis**

Gambar merangkum autoimunitas, kardiometabolik, kanker, nyeri kronis, infeksi kronis, stres, HPA axis, simpatis, inflamasi, mikrobiota, tidur, biomarker, dukungan sosial, dan intervensi multimodal. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Nunez *et al*. (2025), He *et al*. (2026), Bower (2025), Reitan *et al*. (2024), Morys *et al*. (2024), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## DAFTAR PUSTAKA

Alotiby, A. (2024). Immunology of stress: A review article. *Journal/PMC indexed review*.

Balakin, E., *et al*. (2025). Regulation of stress-induced immunosuppression in the context of circadian rhythms and HPA axis activity. *Biology, 14*(1), 76.

Ballesio, A., Bacaro, V., Vacca, M., Chirico, A., Lucidi, F., & Lombardo, C. (2023). Inflammatory hypotheses of sleep disturbance–depression link: Update and research agenda. *Neuroscience Applied, 2*, 102747.

Bower, J. E. (2025). Inflammation and dimensions of fatigue in women with early-stage breast cancer. *Cancer*.

Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology, 19*, 331–359. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-080621-045153

He, Y., *et al*. (2026). The crosstalk between nerves and immunity: Chronic stress and tumor progression. *Frontiers in Immunology*.

Marwaha, K., *et al*. (2025). Exploring the complex relationship between psychosocial stress and physiological health. *Journal of Applied Physiology*.

Morys, J., *et al*. (2024). Stress and the gut-brain axis: An inflammatory perspective. *Frontiers in Molecular Neuroscience*.

Nunez, S. G., *et al*. (2025). Chronic stress and autoimmunity: The role of HPA axis and sympathetic nervous system. *Journal/PMC indexed review*.

Reitan, J. L. M. Å., *et al*. (2024). Associations between sickness behavior, inflammatory biomarkers, pain intensity, depression, insomnia, anxiety and self-rated health in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology*.

Trachtenberg, E., *et al*. (2024). The beneficial effects of social support and prosocial behavior on immune function and health. *Neuroscience Applied*.

Warren, A., *et al*. (2024). Dangers of the chronic stress response in the context of inflammatory and immune-related diseases. *Frontiers in Immunology, 15*, 1365871. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1365871

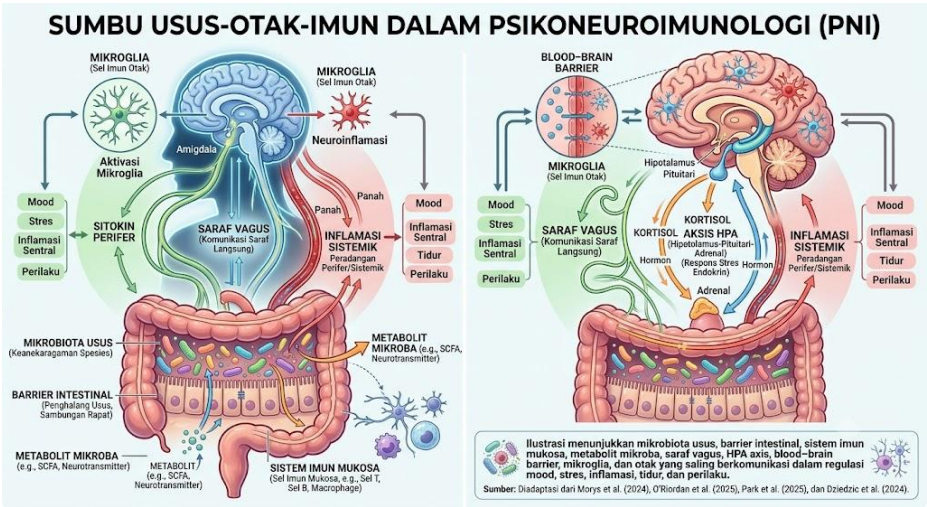
# BAB 7

# GUT–BRAIN–IMMUNE AXIS, MIKROBIOTA, DAN PSIKOBIOTIK DALAM PSIKONEUROIMUNOLOGI

Gut–brain–immune axis merupakan konsep penting dalam psikoneuroimunologi karena menunjukkan bahwa usus, mikrobiota, sistem imun mukosa, metabolit mikroba, saraf vagus, HPA axis, dan otak membentuk jaringan komunikasi dua arah yang memengaruhi kesehatan mental dan penyakit kronis (Morys *et al*., 2024; Park *et al*., 2025). Dalam kerangka ini, usus tidak hanya dipahami sebagai organ pencernaan, tetapi juga sebagai organ neuroimun yang berinteraksi dengan sistem saraf pusat melalui jalur neural, humoral, imunologis, metabolik, dan endokrin (O'Riordan *et al*., 2025; Park *et al*., 2025). Mikroorganisme usus dapat memengaruhi produksi short-chain fatty acids, metabolisme triptofan, metabolit empedu, indole, neurotransmitter-like molecules, integritas barrier usus, dan respons imun mukosa (Liu *et al*., 2025; O'Riordan *et al*., 2025). Sebaliknya, stres psikologis dapat memengaruhi komposisi mikrobiota, permeabilitas usus, sistem imun, motilitas usus, sekresi mukus, dan komunikasi vagal (Morys *et al*., 2024). Dengan demikian, gut–brain–immune axis menjadi salah satu perluasan paling penting dari PNI modern karena menghubungkan stres, diet, inflamasi, mikrobiota, dan fungsi otak dalam satu model biologis terpadu.

Relevansi gut–brain–immune axis terlihat kuat pada depresi, kecemasan, stres kronis, gangguan tidur, inflammatory bowel disease, obesitas, penyakit metabolik, dan kondisi inflamasi sistemik (Bertollo *et al*., 2025; Dziedzic *et al*., 2024; Morys *et al*., 2024). Review tahun 2025 tentang HPA axis dan gut–brain axis pada depresi menjelaskan bahwa hubungan antara stres, HPA axis, mikrobiota, metabolisme serotonin, dan inflamasi dapat membantu menjelaskan sebagian mekanisme depresi (Bertollo *et al*., 2025). Review lain tahun 2024 tentang psikobiotik menekankan bahwa

probiotik tertentu dapat memengaruhi microbiota–gut–brain axis melalui barrier usus, respons imun, kortisol, dan HPA axis, meskipun intervensi tersebut sebaiknya diposisikan sebagai terapi tambahan dan bukan pengganti terapi utama (Dziedzic *et al*., 2024). Oleh karena itu, Bab 7 membahas dasar biologis gut–brain–immune axis, peran mikrobiota, mekanisme metabolit, hubungan dengan stres dan gangguan mental, serta peluang dan batasan psikobiotik.




**Gambar 7. 1 Gut–Brain–Immune Axis Dalam Psikoneuroimunologi**

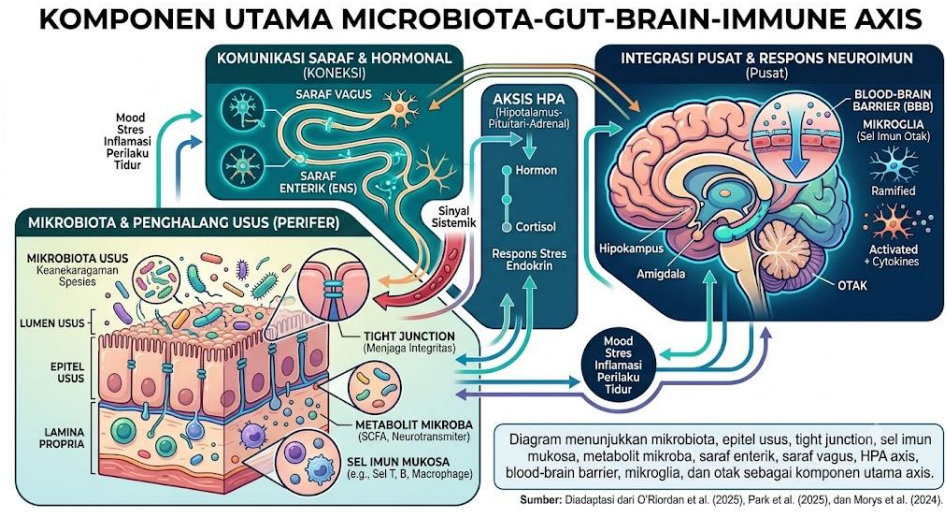
Ilustrasi menunjukkan mikrobiota usus, barrier intestinal, sistem imun mukosa, metabolit mikroba, saraf vagus, HPA axis, blood–brain barrier, mikroglia, dan otak yang saling berkomunikasi dalam regulasi mood, stres, inflamasi, tidur, dan perilaku. Sumber: Diadaptasi dari Morys *et al*. (2024), O'Riordan *et al*. (2025), Park *et al*. (2025), dan Dziedzic *et al*. (2024).

## 7.1 Konsep Dasar Microbiota–Gut–Brain–Immune Axis

Microbiota–gut–brain–immune axis adalah sistem komunikasi dua arah antara mikrobiota usus, saluran cerna, sistem imun, sistem saraf enterik, saraf vagus, HPA axis, dan sistem saraf pusat (O'Riordan *et al*., 2025; Park *et al*., 2025). Komunikasi tersebut terjadi melalui metabolit mikroba, sitokin, hormon stres, neurotransmitter-like molecules, sinyal vagal, dan perubahan

barrier usus maupun blood–brain barrier (Morys *et al*., 2024; Park *et al*., 2025). Dalam keadaan sehat, mikrobiota membantu menjaga integritas epitel usus, memodulasi toleransi imun, menghasilkan metabolit yang mendukung homeostasis, dan membantu komunikasi antara usus dan otak (O'Riordan *et al*., 2025). Dalam keadaan disbiosis, perubahan komposisi atau fungsi mikrobiota dapat berkaitan dengan peningkatan inflamasi mukosa, gangguan barrier usus, perubahan metabolit, dan perubahan sinyal ke otak (Morys *et al*., 2024). Dengan demikian, microbiota–gut–brain–immune axis menggambarkan jaringan biologis yang sangat dinamis dan sensitif terhadap stres, diet, obat, infeksi, tidur, usia, dan lingkungan.

Konsep ini penting karena menjelaskan bahwa otak tidak hanya mengatur tubuh dari atas ke bawah, tetapi juga menerima informasi konstan dari usus dan sistem imun (Morys *et al*., 2024). Sinyal dari usus dapat mencapai otak melalui saraf vagus, metabolit mikroba dalam sirkulasi, aktivasi sistem imun, perubahan HPA axis, dan modulasi blood–brain barrier (Morys *et al*., 2024; Park *et al*., 2025). Stres dapat mengganggu komunikasi tersebut melalui peningkatan kortisol, aktivasi simpatis, perubahan motilitas usus, gangguan permeabilitas intestinal, dan perubahan ekologi mikroba (Morys *et al*., 2024). Dalam konteks PNI, gangguan komunikasi ini dapat berkontribusi pada fatigue, kecemasan, depresi, gangguan tidur, nyeri visceral, dan inflamasi kronis derajat rendah (Bertollo *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Oleh karena itu, gut–brain–immune axis merupakan kerangka penting untuk memahami hubungan antara lingkungan internal tubuh dan pengalaman psikologis.




**Gambar 7. 2 Komponen Utama Microbiota–Gut–Brain–Immune Axis**

Gambar menunjukkan mikrobiota, epitel usus, tight junction, sel imun mukosa, metabolit mikroba, saraf enterik, saraf vagus, HPA axis, blood–brain barrier, mikroglia, dan otak sebagai komponen utama axis. Sumber: Diadaptasi dari O'Riordan *et al*. (2025), Park *et al*. (2025), dan Morys *et al*. (2024).

## 7.2 Mikrobiota Usus sebagai Ekosistem Imunologis dan Metabolik

Mikrobiota usus terdiri atas komunitas mikroorganisme yang mencakup bakteri, virus, fungi, archaea, dan komponen mikroba lain yang hidup dalam saluran cerna (O'Riordan *et al*., 2025). Komunitas ini tidak hanya membantu pencernaan, tetapi juga memproduksi metabolit, melatih sistem imun, menjaga barrier usus, memengaruhi respons inflamasi, dan berinteraksi dengan sistem saraf enterik (O'Riordan *et al*., 2025). Mikrobiota dapat menghasilkan short-chain fatty acids seperti asetat, propionat, dan butirat yang berperan dalam metabolisme epitel usus, regulasi imun, dan sinyal antiinflamasi (Liu *et al*., 2025; O'Riordan *et al*., 2025). Mikrobiota juga dapat memodulasi metabolisme triptofan, asam empedu, dan indole yang berhubungan dengan fungsi imun dan komunikasi otak

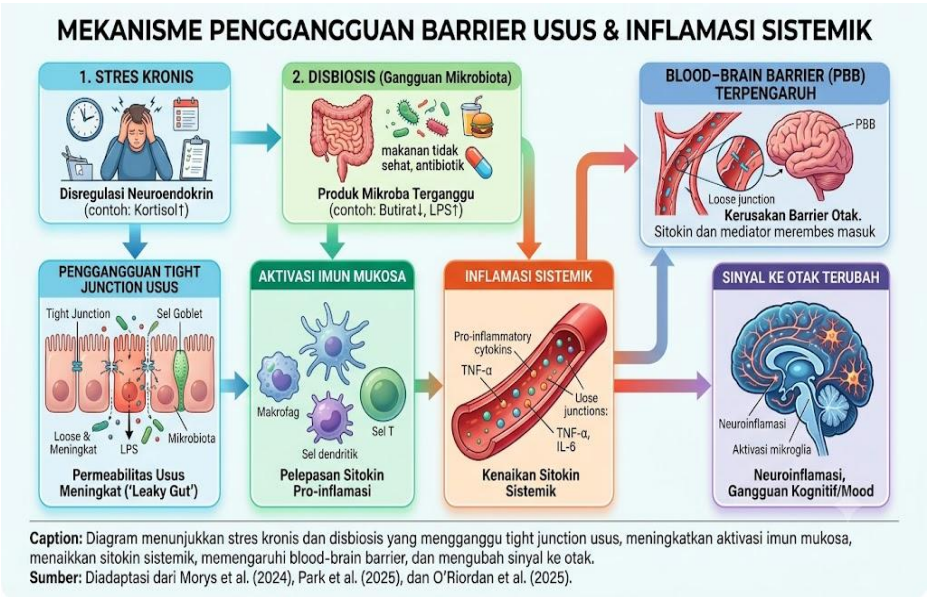
(Liu *et al*., 2025). Oleh karena itu, mikrobiota dapat dipahami sebagai ekosistem metabolik-imunologis yang memengaruhi tubuh dan otak secara tidak langsung maupun langsung.

Keanekaragaman mikrobiota sering dianggap sebagai salah satu indikator stabilitas ekosistem usus, tetapi interpretasinya harus hati-hati karena komposisi mikrobiota yang "sehat" dapat berbeda antarindividu, budaya, pola makan, usia, obat, dan lokasi geografis (Dziedzic *et al*., 2024; Park *et al*., 2025). Diet tinggi serat, pola makan berbasis tumbuhan, dan pola makan Mediterania sering dikaitkan dengan peningkatan metabolit mikroba yang menguntungkan dan penurunan inflamasi, tetapi efeknya tetap dipengaruhi oleh kondisi awal mikrobiota dan karakteristik individu (Patil *et al*., 2025). Antibiotik, diet ultra-proses, kurang tidur, stres kronis, infeksi, dan penyakit inflamasi dapat mengubah komposisi serta fungsi mikrobiota (Morys *et al*., 2024). Dalam PNI, perubahan mikrobiota penting bukan karena satu bakteri tertentu selalu menjadi penyebab gangguan mental, tetapi karena fungsi komunitas mikroba dapat memodulasi inflamasi, metabolisme, dan sinyal saraf ke otak (O'Riordan *et al*., 2025). Dengan demikian, mikrobiota perlu dipahami secara ekologis, bukan sebagai daftar sederhana bakteri "baik" dan "buruk".

## 7.3 Barrier Usus, Permeabilitas Intestinal, dan Inflamasi Sistemik

Barrier usus merupakan struktur penting yang memisahkan isi lumen usus dari jaringan tubuh, sekaligus memungkinkan absorpsi nutrien dan komunikasi imun yang terkontrol (Morys *et al*., 2024; Park *et al*., 2025). Barrier ini terdiri atas epitel usus, tight junction, lapisan mukus, sistem imun mukosa, metabolit mikroba, dan interaksi dengan mikrobiota (O'Riordan *et al*., 2025). Ketika barrier usus terganggu, komponen mikroba seperti lipopolysaccharide dan molekul proinflamasi lain dapat lebih mudah memicu aktivasi imun mukosa dan inflamasi sistemik (Morys *et al*., 2024). Stres kronis dapat memperburuk permeabilitas intestinal melalui jalur HPA axis, simpatis, perubahan mikrobiota, dan perubahan regulasi imun mukosa (Morys *et al*., 2024). Oleh karena itu, barrier usus menjadi salah satu titik penting yang menghubungkan stres psikologis dengan inflamasi perifer dan sinyal ke otak.

Hubungan antara barrier usus dan otak juga melibatkan blood–brain barrier (Morys *et al*., 2024; Park *et al*., 2025). Morys *et al*. (2024) menjelaskan bahwa pada kondisi stres, disbiosis mikrobiota, gangguan permeabilitas intestinal, dan perubahan integritas blood–brain barrier dapat terjadi bersamaan dalam model riset. Bila sinyal inflamasi perifer meningkat, otak dapat menerima sinyal tersebut melalui jalur humoral, vagal, endotel, dan mikroglia (Bower & Kuhlman, 2023; Morys *et al*., 2024). Dengan demikian, gangguan barrier tidak hanya terjadi di usus, tetapi dapat menjadi bagian dari komunikasi barrier-to-brain yang memengaruhi neuroinflamasi dan perilaku. Namun, hubungan ini masih memerlukan riset manusia yang kuat agar tidak disederhanakan menjadi klaim bahwa semua gangguan mental berasal dari "usus bocor".




**Caption:** Diagram menunjukkan stres kronis dan disbiosis yang mengganggu tight junction usus, meningkatkan aktivasi imun mukosa, menaikkan sitokin sistemik, memengaruhi blood-brain barrier, dan mengubah sinyal ke otak.
**Sumber:** Diadaptasi dari Morys et al. (2024), Park et al. (2025), dan O'Riordan et al. (2025).

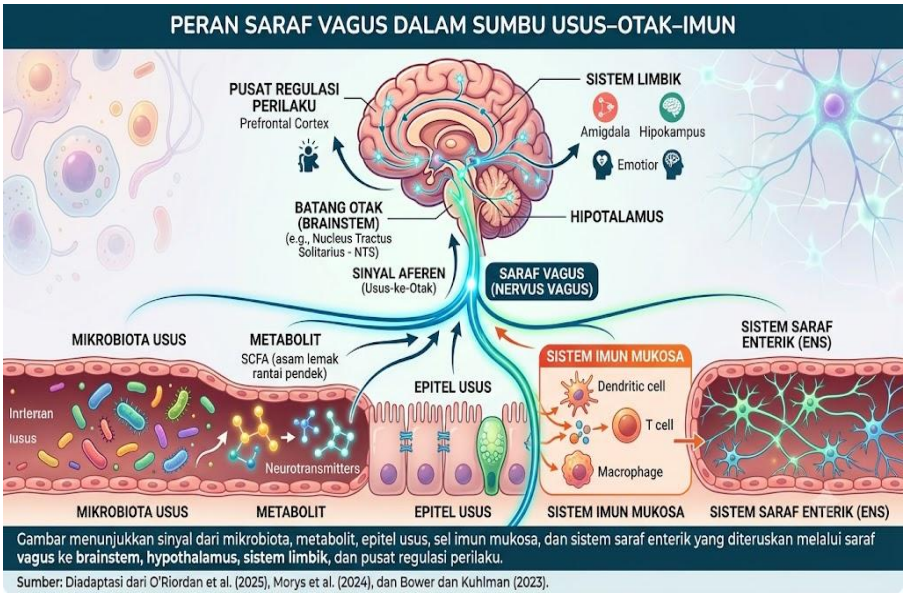
**Gambar 7. 3 Barrier Usus dan Inflamasi Sistemik**

Gambar menunjukkan stres kronis dan disbiosis yang mengganggu tight junction usus, meningkatkan aktivasi imun mukosa, menaikkan sitokin sistemik, memengaruhi blood–brain barrier, dan mengubah sinyal ke otak. Sumber: Diadaptasi dari Morys *et al*. (2024), Park *et al*. (2025), dan O'Riordan *et al*. (2025).

## 7.4 Saraf Vagus sebagai Jalur Neural Gut–Brain Axis

Saraf vagus merupakan jalur neural utama yang menghubungkan saluran cerna dengan otak (Bower & Kuhlman, 2023; O'Riordan *et al*., 2025). Serabut aferen vagal membawa informasi dari organ visceral ke brainstem, termasuk sinyal mekanik, kimia, hormonal, dan imunologis dari usus (O'Riordan *et al*., 2025). Jalur ini memungkinkan otak memantau keadaan saluran cerna, status inflamasi, dan sinyal metabolik tanpa harus menunggu mediator usus menembus otak secara langsung (Bower & Kuhlman, 2023). Aktivitas vagal juga berkaitan dengan regulasi parasimpatis, pemulihan fisiologis, dan kontrol inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, saraf vagus menjadi simpul penting yang menghubungkan mikrobiota, sistem imun, sistem saraf enterik, dan otak.

Dalam konteks stres, jalur vagal dapat terganggu oleh aktivasi simpatis yang berkepanjangan, gangguan tidur, inflamasi, dan perubahan mikrobiota (Morys *et al*., 2024). Regulasi vagal yang baik dapat membantu tubuh berpindah dari keadaan siaga menuju pemulihan, sedangkan regulasi vagal yang rendah dapat berkaitan dengan hyperarousal, gangguan tidur, kecemasan, dan inflamasi yang lebih menetap (Bower & Kuhlman, 2023). Intervensi seperti pernapasan lambat, relaksasi, aktivitas fisik, tidur yang baik, dan dukungan sosial sering dipahami sebagai pendekatan yang dapat memperbaiki regulasi otonom, meskipun efek spesifik terhadap mikrobiota dan inflamasi masih bergantung pada konteks pasien (Trachtenberg *et al*., 2024). Dengan demikian, vagus menjadi jalur yang menjelaskan bagaimana pengalaman psikologis, keadaan usus, dan pemulihan tubuh saling terkait.



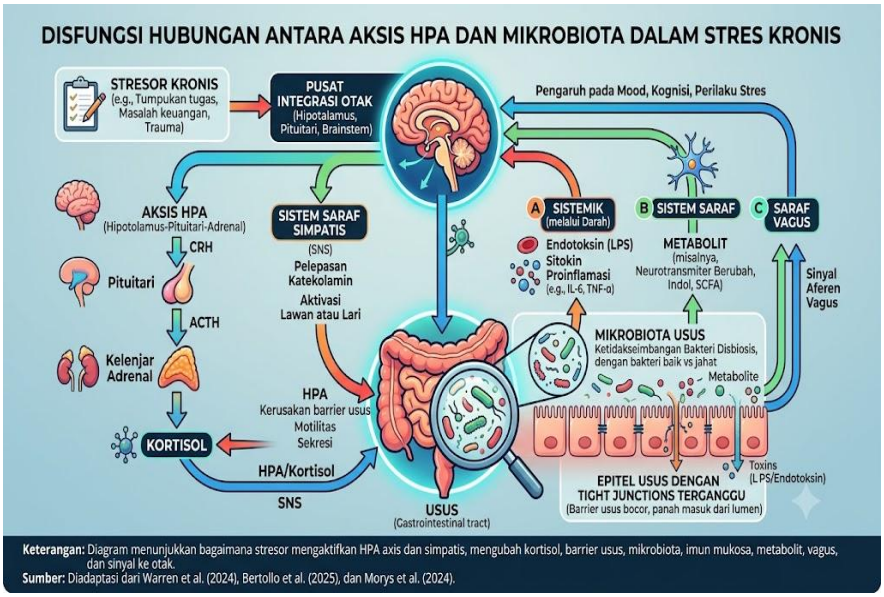

**Gambar 7. 4 Saraf Vagus Dalam Gut–Brain–Immune Axis**

Gambar menunjukkan sinyal dari mikrobiota, metabolit, epitel usus, sel imun mukosa, dan sistem saraf enterik yang diteruskan melalui saraf vagus ke brainstem, hypothalamus, sistem limbik, dan pusat regulasi perilaku. Sumber: Diadaptasi dari O'Riordan *et al*. (2025), Morys *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 7.5 HPA Axis, Stres, dan Mikrobiota

HPA axis merupakan jalur utama yang menghubungkan stres psikologis dengan perubahan hormonal dan imunologis, termasuk perubahan pada saluran cerna dan mikrobiota (Warren *et al*., 2024; Bertollo *et al*., 2025). Ketika stresor dipersepsikan sebagai ancaman, hypothalamus melepaskan corticotropin-releasing hormone, pituitary melepaskan ACTH, dan adrenal cortex menghasilkan kortisol (Warren *et al*., 2024). Kortisol dan aktivasi simpatis dapat memengaruhi motilitas usus, sekresi, barrier intestinal, respons imun mukosa, dan ekologi mikroba (Morys *et al*., 2024). Sebaliknya, mikrobiota dapat memodulasi HPA axis melalui metabolit, sinyal imun, dan komunikasi vagal (Bertollo *et al*., 2025). Dengan demikian, hubungan stres dan mikrobiota bersifat dua arah.

Pada depresi, hubungan antara HPA axis dan gut–brain axis menjadi sangat relevan karena stres kronis, gangguan kortisol, perubahan mikrobiota, inflamasi, dan metabolisme serotonin dapat berinteraksi (Bertollo *et al*., 2025). Bertollo *et al*. (2025) menjelaskan bahwa gangguan pada jalur usus–otak dan HPA axis dapat menjadi bagian dari mekanisme depresi, terutama melalui stres, serotonin usus, inflamasi, dan metabolit mikroba. Morys *et al*. (2024) juga menekankan bahwa model stres sering menunjukkan hubungan antara perilaku menyerupai kecemasan/depresi, disbiosis, gangguan permeabilitas intestinal, dan perubahan blood–brain barrier. Dalam PNI, hal ini berarti depresi dan kecemasan dapat melibatkan siklus stres–usus–imun–otak, tetapi siklus tersebut tidak berlaku sama pada semua pasien. Oleh karena itu, pendekatan klinis perlu mempertimbangkan heterogenitas gejala, diet, tidur, obat, penyakit penyerta, dan riwayat stres.



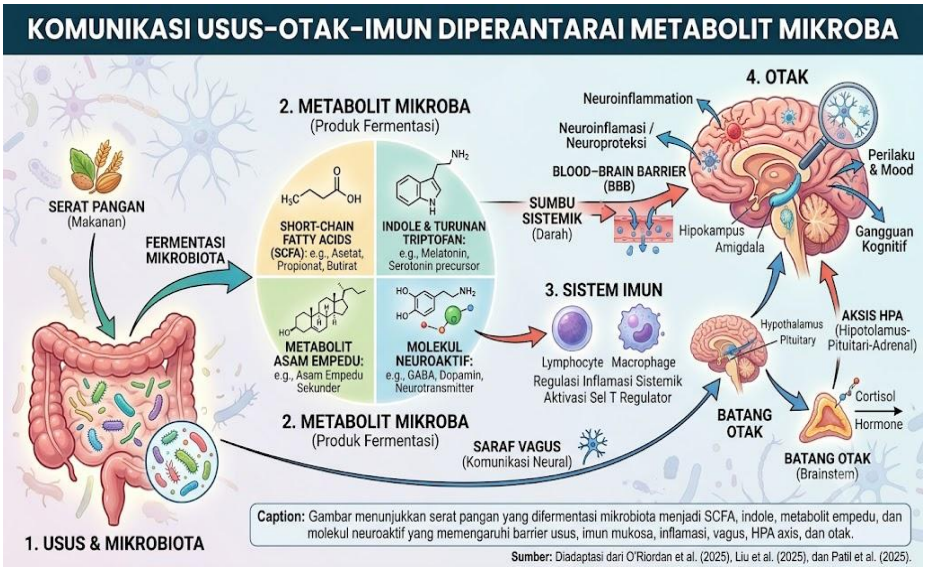

**Gambar 7. 5 HPA Axis dan Mikrobiota dalam Stres Kronis**

Gambar menunjukkan stresor yang mengaktifkan HPA axis dan simpatis, mengubah kortisol, barrier usus, mikrobiota, imun mukosa, metabolit, vagus, dan sinyal ke otak. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Bertollo *et al*. (2025), dan Morys *et al*. (2024).

## 7.6 Short-Chain Fatty Acids dan Metabolit Mikroba

Short-chain fatty acids atau SCFA merupakan metabolit penting yang diproduksi oleh fermentasi serat pangan oleh mikrobiota usus (O'Riordan *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). SCFA seperti asetat, propionat, dan butirat dapat mendukung kesehatan epitel usus, memodulasi respons imun, dan memengaruhi sinyal metabolik yang berkaitan dengan gut–brain axis (Liu *et al*., 2025). Butirat sering dibahas karena perannya dalam mendukung sel epitel kolon dan regulasi inflamasi, sedangkan asetat dan propionat dapat berperan dalam metabolisme sistemik serta sinyal ke organ lain (O'Riordan *et al*., 2025). Selain SCFA, mikrobiota juga menghasilkan indole, metabolit asam empedu, dan molekul neuroaktif yang dapat memengaruhi sistem imun dan komunikasi otak (Liu *et al*., 2025). Dengan demikian, metabolit mikroba menjadi mediator utama yang menjelaskan bagaimana diet dan mikrobiota dapat memengaruhi inflamasi serta fungsi otak.

Metabolit mikroba tidak bekerja secara terpisah, tetapi berinteraksi dengan barrier usus, sel imun mukosa, reseptor metabolik, vagus, dan HPA axis (O'Riordan *et al*., 2025). Diet tinggi serat dapat meningkatkan substrat fermentasi mikroba, tetapi respons metabolit berbeda antarindividu karena komposisi mikrobiota dan pola makan sebelumnya tidak sama (Patil *et al*., 2025). Pola makan rendah serat, tinggi ultra-proses, dan tinggi lemak jenuh dapat mengubah mikrobiota serta berhubungan dengan inflamasi, tetapi efek klinisnya dipengaruhi banyak faktor lain seperti aktivitas fisik, tidur, stres, dan penyakit metabolik (Patil *et al*., 2025). Dalam PNI, metabolit mikroba penting karena memberi mekanisme biologis yang menghubungkan nutrisi, mikrobiota, imun, dan kesehatan mental. Namun, klaim diet tertentu sebagai "penyembuh" gangguan mental harus dihindari karena bukti klinis manusia masih perlu diperkuat dan dipersonalisasi.




**Gambar 7. 6 Metabolit Mikroba dalam Komunikasi Usus–Otak–Imun**

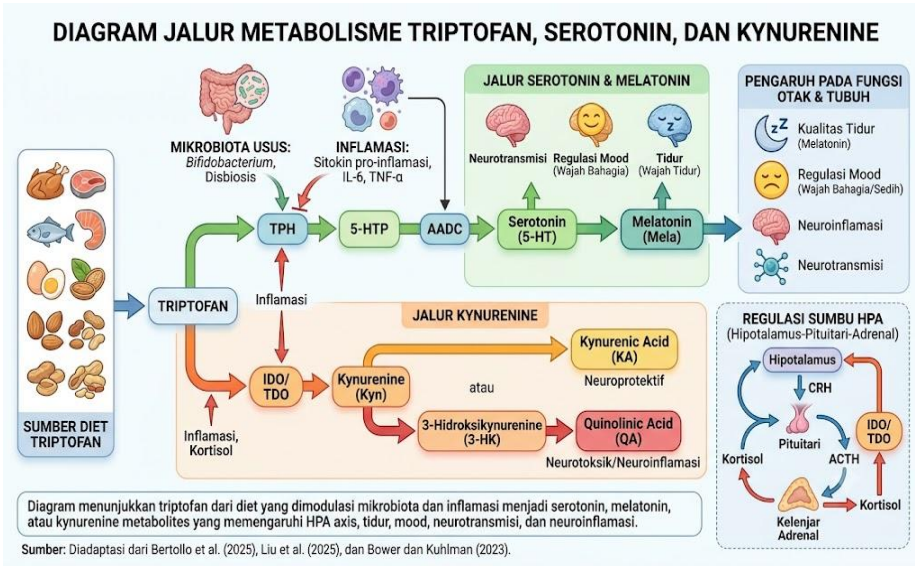
Gambar menunjukkan serat pangan yang difermentasi mikrobiota menjadi SCFA, indole, metabolit empedu, dan molekul neuroaktif yang memengaruhi barrier usus, imun mukosa, inflamasi, vagus, HPA axis, dan otak. Sumber: Diadaptasi dari O'Riordan *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), dan Patil *et al*. (2025).

## 7.7 Triptofan, Serotonin, dan Kynurenine Pathway

Triptofan merupakan asam amino esensial yang berperan dalam sintesis serotonin, melatonin, dan metabolit kynurenine (Bertollo *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Sebagian besar serotonin tubuh diproduksi di sistem gastrointestinal, tetapi serotonin perifer tidak secara sederhana menembus otak sebagai serotonin sentral (Bertollo *et al*., 2025). Meskipun demikian, metabolisme triptofan di usus, mikrobiota, sistem imun, dan inflamasi dapat memengaruhi ketersediaan substrat serta metabolit yang berkaitan dengan mood, tidur, dan fungsi otak (Bertollo *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Inflamasi dapat menggeser metabolisme triptofan ke arah kynurenine pathway, sehingga menghasilkan metabolit yang dapat memengaruhi neurotransmisi dan neuroinflamasi (Liu *et al*., 2025).

Oleh karena itu, triptofan menjadi salah satu simpul biokimia penting dalam gut–brain–immune axis.

Dalam depresi, gangguan metabolisme triptofan dan kynurenine pathway sering dibahas sebagai mekanisme yang menghubungkan inflamasi dengan gejala mood dan fatigue (Bertollo *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Namun, hubungan antara mikrobiota, serotonin, dan depresi tidak boleh disederhanakan menjadi "usus menghasilkan serotonin sehingga langsung menentukan mood" karena sistem serotonin otak diatur oleh banyak mekanisme yang berbeda dari serotonin perifer (Bertollo *et al*., 2025). Jalur yang lebih tepat adalah bahwa mikrobiota dan inflamasi dapat memengaruhi metabolisme triptofan, sinyal imun, HPA axis, vagus, dan metabolit yang berdampak pada fungsi otak (Bertollo *et al*., 2025). Dengan demikian, triptofan menjadi contoh bahwa gut–brain axis bekerja melalui jaringan metabolik-imunologis yang kompleks, bukan melalui satu molekul tunggal. Pemahaman ini penting untuk mencegah klaim berlebihan terhadap suplemen atau diet tertentu.




**Gambar 7. 7 Triptofan, Serotonin, dan Kynurenine Pathway**

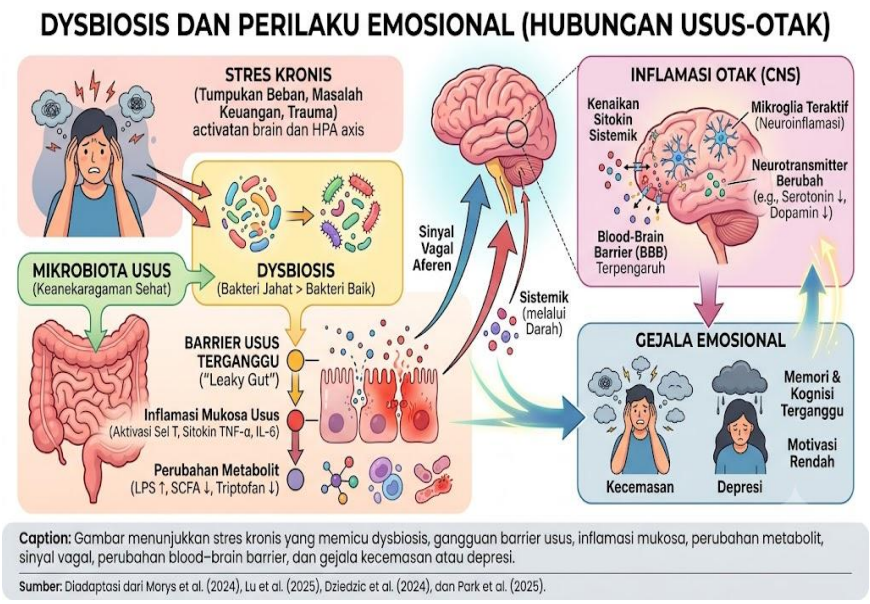
Gambar menunjukkan triptofan dari diet yang dimodulasi mikrobiota dan inflamasi menjadi serotonin, melatonin, atau kynurenine metabolites yang memengaruhi HPA axis, tidur, mood, neurotransmisi, dan neuroinflamasi. Sumber: Diadaptasi dari

Bertollo *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 7.8 Dysbiosis, Stres Kronis, dan Perilaku Emosional

Dysbiosis adalah perubahan komposisi atau fungsi mikrobiota yang dapat mengganggu homeostasis usus dan sinyal ke sistem imun serta otak (Morys *et al*., 2024). Dalam model stres, dysbiosis sering dikaitkan dengan peningkatan perilaku menyerupai kecemasan atau depresi, gangguan permeabilitas usus, perubahan inflamasi, dan perubahan integritas blood–brain barrier (Morys *et al*., 2024). Stres kronis dapat memicu dysbiosis melalui kortisol, katekolamin, perubahan motilitas, perubahan pola makan, gangguan tidur, dan perubahan sekresi mukus (Morys *et al*., 2024). Dysbiosis kemudian dapat memperkuat inflamasi mukosa, perubahan metabolit, dan sinyal imun-ke-otak (Morys *et al*., 2024). Dengan demikian, stres dan dysbiosis dapat membentuk lingkaran umpan balik yang memengaruhi mood dan perilaku.

Pada manusia, hubungan antara dysbiosis dan gangguan mental perlu ditafsirkan hati-hati karena banyak studi bersifat observasional dan dipengaruhi oleh diet, obat, antibiotik, usia, indeks massa tubuh, tidur, aktivitas fisik, serta status penyakit (Dziedzic *et al*., 2024; Lu *et al*., 2025). Review tahun 2025 tentang microbiota–gut–brain axis pada anxiety dan depression menyatakan bahwa gangguan kecemasan dan depresi berkaitan dengan mikrobiota dalam berbagai studi, tetapi hubungan kausal dan strategi terapi masih perlu dipastikan dengan riset yang lebih kuat (Lu *et al*., 2025). Karena itu, dysbiosis sebaiknya dipahami sebagai salah satu mekanisme yang mungkin berkontribusi pada gangguan mental, bukan sebagai diagnosis tunggal. Dalam praktik klinis, perbaikan pola makan, tidur, aktivitas fisik, dan manajemen stres dapat dipertimbangkan sebagai intervensi pendukung yang memengaruhi mikrobiota dan inflamasi. Namun, terapi utama untuk depresi atau kecemasan tetap harus mengikuti standar klinis yang berlaku.




**Caption:** Gambar menunjukkan stres kronis yang memicu dysbiosis, gangguan barrier usus, inflamasi mukosa, perubahan metabolit, sinyal vagal, perubahan blood–brain barrier, dan gejala kecemasan atau depresi.

**Sumber:** Diadaptasi dari Morys et al. (2024), Lu et al. (2025), Dziedzic et al. (2024), dan Park et al. (2025).

**Gambar 7. 8 Dysbiosis dan Perilaku Emosional**

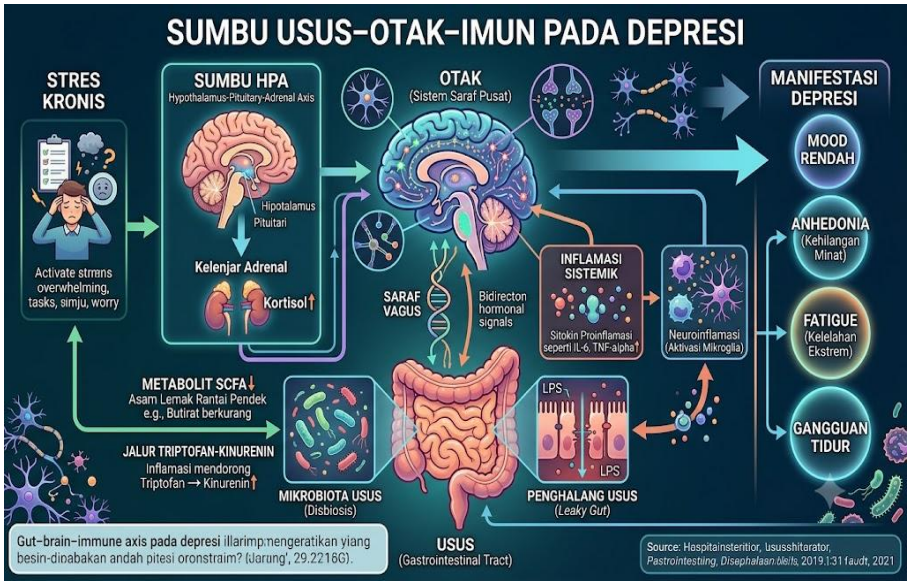
Gambar menunjukkan stres kronis yang memicu dysbiosis, gangguan barrier usus, inflamasi mukosa, perubahan metabolit, sinyal vagal, perubahan blood–brain barrier, dan gejala kecemasan atau depresi. Sumber: Diadaptasi dari Morys *et al*. (2024), Lu *et al*. (2025), Dziedzic *et al*. (2024), dan Park *et al*. (2025).

## 7.9 Gut–Brain–Immune Axis pada Depresi

Depresi menjadi salah satu kondisi yang paling banyak dikaji dalam hubungan dengan gut–brain–immune axis (Bertollo *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Review tahun 2025 tentang gut–brain axis pada depresi merangkum bahwa mikrobiota dapat memengaruhi gejala depresi melalui metabolisme neurotransmiter, modulasi sistem imun, regulasi HPA axis, dan produksi metabolit neuroaktif seperti SCFA, indole, dan turunan asam empedu (Liu *et al*., 2025). Bertollo *et al*. (2025) juga menekankan bahwa HPA axis dan gut–brain axis saling terkait dalam depresi melalui stres, serotonin, inflamasi, dan fungsi usus. Dalam kerangka PNI, depresi tidak disebabkan oleh satu mikroba tertentu, tetapi dapat melibatkan interaksi antara stres kronis, inflamasi, tidur, metabolisme,

mikrobiota, dan faktor sosial. Dengan demikian, gut–brain–immune axis membantu menjelaskan heterogenitas depresi dan peluang intervensi tambahan.

Intervensi berbasis usus pada depresi mencakup diet, probiotik, prebiotik, psikobiotik, serat, dan pola makan antiinflamasi, tetapi bukti klinisnya perlu dibaca secara realistis (Dziedzic *et al*., 2024). Dziedzic *et al*. (2024) menyatakan bahwa psikobiotik dapat memberi efek pada barrier intestinal, respons imun, kortisol, dan HPA axis, serta mungkin menjadi terapi tambahan pada depresi, terutama pada kasus tertentu. Namun, efek intervensi mikrobiota sangat dipengaruhi oleh strain, dosis, durasi, diet, kondisi awal mikrobiota, obat, dan karakteristik pasien (Dziedzic *et al*., 2024). Oleh karena itu, psikobiotik tidak boleh diposisikan sebagai pengganti psikoterapi, farmakoterapi, terapi tidur, atau intervensi medis yang diperlukan. Dengan demikian, pendekatan terbaik adalah integrasi berbasis bukti antara terapi mental health standar dan strategi gaya hidup yang mendukung mikrobiota.




**Gambar 7. 9 Gut–Brain–Immune Axis Pada Depresi**

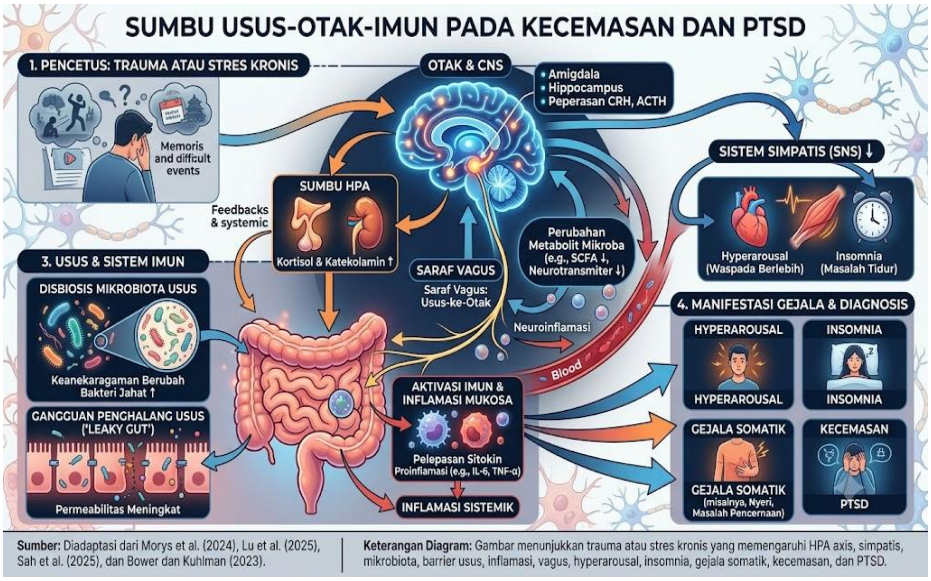
Gambar menunjukkan stres kronis, HPA axis, mikrobiota, metabolit SCFA, triptofan-kynurenine pathway, inflamasi, vagus, gangguan tidur, fatigue, anhedonia, dan mood rendah dalam depresi.

Sumber: Diadaptasi dari Bertollo *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), Dziedzic *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 7.10 Gut–Brain–Immune Axis pada Kecemasan dan PTSD

Kecemasan dan PTSD dapat dipahami melalui hubungan antara sistem ancaman, stres kronis, HPA axis, sistem otonom, tidur, mikrobiota, dan inflamasi (Morys *et al*., 2024; Sah *et al*., 2025). Stres kronis dapat mengubah mikrobiota dan barrier usus, sementara sinyal dari usus dapat memengaruhi regulasi emosional melalui vagus, metabolit, dan sistem imun (Morys *et al*., 2024). Pada kecemasan, perubahan mikrobiota dapat berinteraksi dengan hyperarousal, gangguan tidur, nyeri visceral, dan gejala somatik (Lu *et al*., 2025). Pada PTSD, trauma dapat mempertahankan respons ancaman biologis yang tinggi, sehingga gut–brain–immune axis dapat menjadi salah satu jalur yang menghubungkan stres traumatik dengan inflamasi dan gejala tubuh (Sah *et al*., 2025). Dengan demikian, axis ini memberi cara untuk memahami kecemasan dan PTSD sebagai kondisi multisistem.

Meskipun menjanjikan, bukti hubungan mikrobiota dengan kecemasan dan PTSD masih membutuhkan kehati-hatian dalam penerapan klinis (Lu *et al*., 2025). Banyak studi manusia belum dapat membuktikan arah kausal, karena kecemasan dapat mengubah diet, tidur, aktivitas fisik, penggunaan obat, dan fungsi usus, sementara perubahan usus juga dapat memengaruhi mood (Lu *et al*., 2025). Oleh karena itu, intervensi mikrobiota pada kecemasan sebaiknya diposisikan sebagai tambahan yang mendukung terapi utama seperti psikoterapi, terapi trauma, manajemen tidur, aktivitas fisik, dan farmakoterapi bila diperlukan. Dalam kerangka PNI, tujuan intervensi adalah mengurangi allostatic load, memperbaiki regulasi otonom, menurunkan inflamasi, dan meningkatkan rasa aman tubuh. Dengan demikian, gut–brain–immune axis membantu memperluas terapi, bukan menggantikan pendekatan psikologis dan psikiatri yang sudah terbukti.



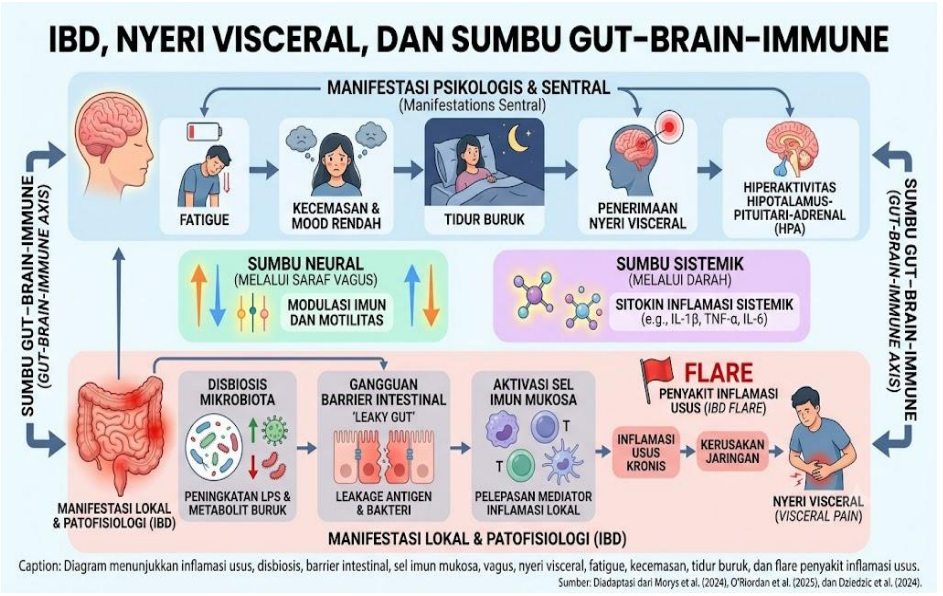

**Gambar 7. 10 Gut–Brain–Immune Axis Pada Kecemasan dan PTSD**

Gambar menunjukkan trauma atau stres kronis yang memengaruhi HPA axis, simpatis, mikrobiota, barrier usus, inflamasi, vagus, hyperarousal, insomnia, gejala somatik, kecemasan, dan PTSD. Sumber: Diadaptasi dari Morys *et al*. (2024), Lu *et al*. (2025), Sah *et al*. (2025), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 7.11 Gut–Brain–Immune Axis pada Penyakit Inflamasi Usus dan Nyeri Visceral

Inflammatory bowel disease dan gangguan nyeri visceral menunjukkan hubungan yang kuat antara usus, imun, otak, dan pengalaman psikologis (Morys *et al*., 2024; O'Riordan *et al*., 2025). Inflamasi usus dapat mengaktifkan sistem imun mukosa, mengubah sinyal vagal, meningkatkan nyeri visceral, dan memengaruhi mood melalui jalur imun-ke-otak (Morys *et al*., 2024). Sebaliknya, stres psikologis dapat memperburuk gejala gastrointestinal melalui HPA axis, simpatis, perubahan motilitas, perubahan permeabilitas, dan disbiosis (Morys *et al*., 2024). Dalam konteks ini, usus menjadi organ target sekaligus sumber sinyal untuk otak. Oleh karena itu, PNI sangat relevan untuk memahami flare, nyeri, fatigue, kecemasan, dan gangguan tidur pada penyakit inflamasi usus.

Pendekatan klinis pada penyakit usus kronis perlu menggabungkan terapi gastroenterologi dengan intervensi psikologis dan perilaku yang sesuai (Morys *et al*., 2024). Pengelolaan stres, perbaikan tidur, diet yang sesuai dengan kondisi medis, aktivitas fisik, dan dukungan psikologis dapat membantu menurunkan beban gejala, meskipun tidak menggantikan obat antiinflamasi, imunomodulator, atau terapi biologis pada IBD (Morys *et al*., 2024). Karena mikrobiota dan inflamasi usus sangat dipengaruhi oleh obat, diet, aktivitas penyakit, dan infeksi, rekomendasi probiotik atau intervensi mikrobiota perlu disesuaikan dengan bukti untuk penyakit spesifik (Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian, PNI membantu menjelaskan gejala usus dan mental sebagai hubungan timbal balik, bukan sebagai "semua berasal dari pikiran" atau "semua berasal dari mikrobiota". Pendekatan seimbang ini penting agar pasien tidak distigma dan tetap mendapat terapi medis yang tepat.



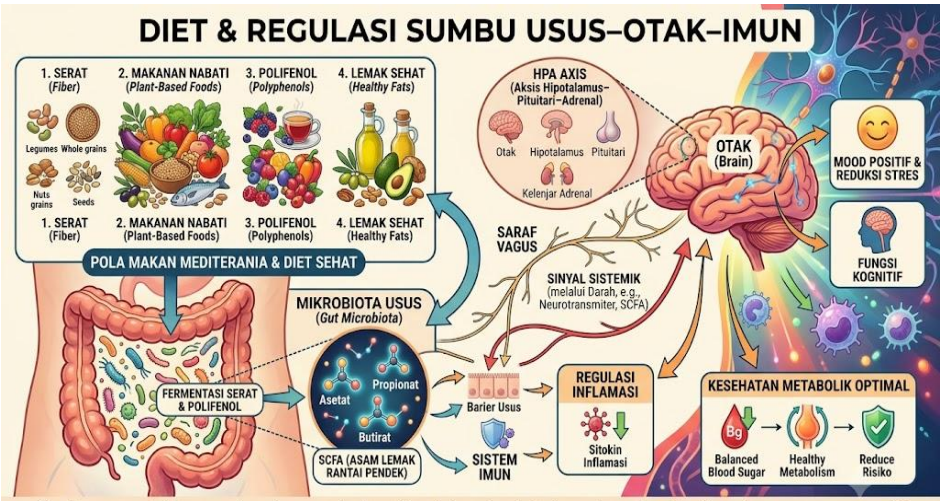

**Gambar 7. 11 IBD, Nyeri Visceral, dan Gut–Brain–Immune Axis**

Gambar menunjukkan inflamasi usus, disbiosis, barrier intestinal, sel imun mukosa, vagus, nyeri visceral, fatigue, kecemasan, tidur buruk, dan flare penyakit inflamasi usus. Sumber: Diadaptasi dari Morys *et al*. (2024), O'Riordan *et al*. (2025), dan Dziedzic *et al*. (2024).

## 7.12 Diet, Serat, Pola Makan Mediterania, dan Regulasi Imun

Diet merupakan faktor penting dalam gut–brain–immune axis karena makanan memengaruhi substrat mikrobiota, produksi metabolit, inflamasi, metabolisme, dan kesehatan mental (Patil *et al*., 2025; Dziedzic *et al*., 2024). Diet tinggi serat dapat meningkatkan fermentasi mikroba dan produksi SCFA, sedangkan pola makan yang kaya makanan nabati dapat mendukung keragaman mikrobiota pada sebagian populasi (Patil *et al*., 2025). Pola makan Mediterania sering dibahas karena mengandung serat, polifenol, lemak tak jenuh, dan komponen antiinflamasi yang dapat mendukung kesehatan metabolik serta mikrobiota (Patil *et al*., 2025). Namun, respons terhadap diet berbeda antarindividu karena genetika, mikrobiota awal, budaya makan, penyakit, obat, dan status metabolik dapat memengaruhi hasil (Patil *et al*., 2025). Oleh karena itu, diet dalam PNI perlu dipahami sebagai intervensi pendukung yang dipersonalisasi, bukan solusi universal.

Diet juga berinteraksi dengan stres dan perilaku emosional (Morys *et al*., 2024). Stres kronis dapat mengubah pilihan makanan, meningkatkan makan emosional, mengganggu tidur, dan mengubah motilitas usus, sehingga efek diet terhadap mikrobiota tidak dapat dipisahkan dari konteks psikologis (Morys *et al*., 2024). Sebaliknya, pola makan yang mendukung mikrobiota dapat membantu menurunkan inflamasi dan mendukung metabolit yang berperan dalam komunikasi usus–otak (Patil *et al*., 2025). Dalam praktik klinis, edukasi diet sebaiknya realistis, budaya-sensitif, dan memperhatikan kondisi medis seperti IBD, diabetes, gangguan makan, alergi, atau intoleransi makanan. Dengan demikian, diet berbasis PNI harus menghindari moralizing terhadap makanan dan lebih menekankan dukungan biologis serta keberlanjutan perilaku.




Gambar menunjukkan serat, makanan nabati, polifenol, lemak sehat, dan pola makan Mediterania yang memengaruhi mikrobiota, SCFA, inflamasi, HPA axis, mood, dan kesehatan metabolik.
Sumber: Diadaptasi dari Patil et al. (2025), Dziedzic et al. (2024), O'Riordan et al. (2025), dan Morys et al. (2024).

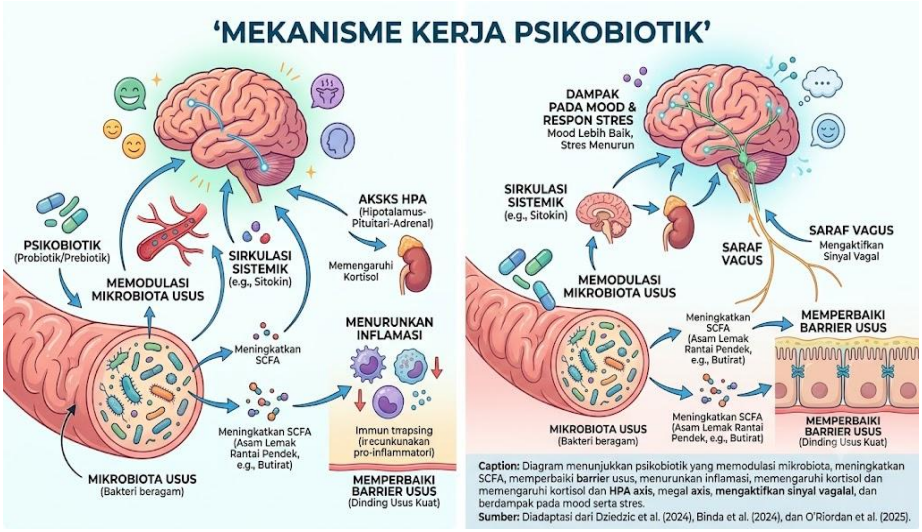
**Gambar 7. 12 Diet dan Regulasi Gut–Brain–Immune Axis**

Gambar menunjukkan serat, makanan nabati, polifenol, lemak sehat, dan pola makan Mediterania yang memengaruhi mikrobiota, SCFA, inflamasi, HPA axis, mood, dan kesehatan metabolik. Sumber: Diadaptasi dari Patil *et al*. (2025), Dziedzic *et al*. (2024), O'Riordan *et al*. (2025), dan Morys *et al*. (2024).

## 7.13 Psikobiotik: Definisi, Mekanisme, dan Potensi Klinis

Psikobiotik adalah probiotik, prebiotik, atau intervensi berbasis mikrobiota yang dirancang untuk memengaruhi kesehatan mental melalui microbiota–gut–brain axis (Dziedzic *et al*., 2024; Binda *et al*., 2024). Mekanisme psikobiotik dapat mencakup perbaikan barrier usus, penurunan inflamasi, modulasi respons imun, pengaruh terhadap HPA axis dan kortisol, peningkatan metabolit mikroba, serta perubahan sinyal vagal (Dziedzic *et al*., 2024). Review tahun 2024 menyatakan bahwa psikobiotik dapat memengaruhi gut–brain communication yang berkaitan dengan mood, kognisi, dan respons stres, tetapi efeknya sangat bergantung pada strain, dosis, durasi, populasi, serta konteks klinis (Binda *et al*., 2024). Oleh karena itu, psikobiotik menjanjikan sebagai intervensi tambahan, bukan terapi tunggal untuk gangguan mental.

Dalam depresi, psikobiotik mendapat perhatian karena beberapa studi menunjukkan potensi perbaikan gejala melalui modulasi mikrobiota dan inflamasi, tetapi kualitas bukti masih perlu diperkuat dengan uji klinis yang lebih besar, terstandar, dan terstratifikasi (Dziedzic *et al*., 2024). Psikobiotik juga berpotensi relevan pada kecemasan, stres, gangguan tidur, dan kondisi usus-otak tertentu, tetapi klaim klinis harus disesuaikan dengan bukti spesifik strain dan populasi (Binda *et al*., 2024). Tidak semua probiotik adalah psikobiotik, dan tidak semua produk probiotik memiliki efek mental health yang terbukti (Dziedzic *et al*., 2024). Dalam praktik klinis, penggunaan psikobiotik perlu mempertimbangkan keamanan, kondisi imun pasien, penyakit gastrointestinal, obat, dan tujuan terapi. Dengan demikian, psikobiotik harus dipahami sebagai bagian dari precision PNI yang membutuhkan personalisasi dan validasi ilmiah.



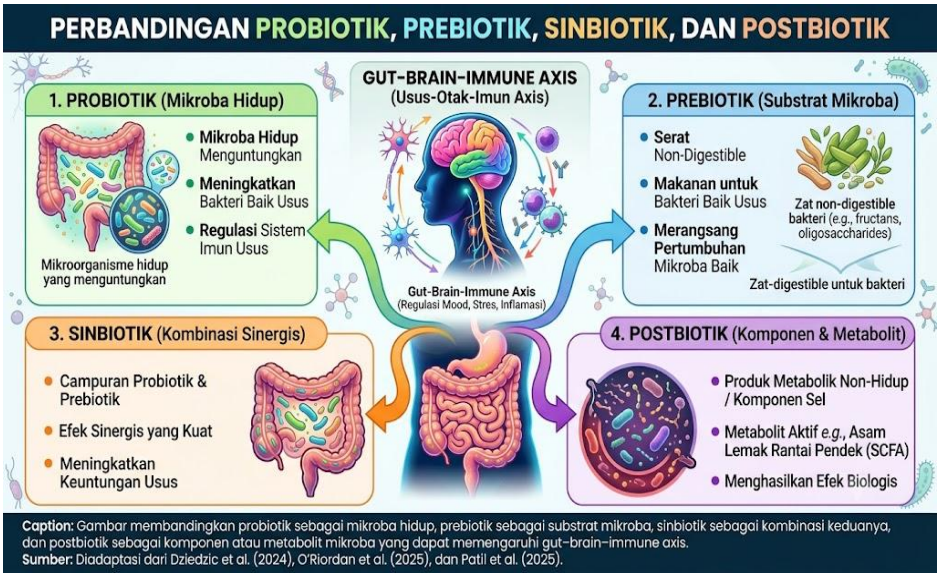

**Gambar 7. 13 Mekanisme Kerja Psikobiotik**

Gambar menunjukkan psikobiotik yang memodulasi mikrobiota, meningkatkan SCFA, memperbaiki barrier usus, menurunkan inflamasi, memengaruhi kortisol dan HPA axis, mengaktifkan sinyal vagal, dan berdampak pada mood serta stres. Sumber: Diadaptasi dari Dziedzic *et al*. (2024), Binda *et al*. (2024), dan O'Riordan *et al*. (2025).

## 7.14 Probiotik, Prebiotik, Sinbiotik, dan Postbiotik

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang, bila diberikan dalam jumlah adekuat dan strain yang tepat, dapat memberi manfaat kesehatan pada host (Dziedzic *et al*., 2024). Prebiotik adalah substrat yang digunakan mikroorganisme host untuk menghasilkan manfaat kesehatan, misalnya serat tertentu yang mendukung produksi SCFA (O'Riordan *et al*., 2025). Sinbiotik menggabungkan probiotik dan prebiotik, sedangkan postbiotik merujuk pada komponen mikroba non-hidup atau metabolit yang dapat memberi efek biologis (O'Riordan *et al*., 2025). Dalam PNI, keempat pendekatan ini menarik karena dapat memengaruhi mikrobiota, metabolit, barrier usus, dan sistem imun tanpa selalu menargetkan otak secara langsung (Dziedzic *et al*., 2024). Namun, manfaat klinis bergantung pada formulasi, dosis, durasi, dan kondisi pasien.

Perbedaan antara probiotik, prebiotik, sinbiotik, dan postbiotik penting agar intervensi tidak disamaratakan (Dziedzic *et al*., 2024). Probiotik tertentu dapat memiliki efek berbeda dari probiotik lain karena efeknya bersifat strain-specific (Dziedzic *et al*., 2024). Prebiotik dapat meningkatkan fermentasi mikroba dan SCFA, tetapi pada sebagian pasien dengan gangguan gastrointestinal tertentu, peningkatan serat fermentabel dapat memperburuk kembung atau nyeri bila tidak disesuaikan (Patil *et al*., 2025). Postbiotik menarik karena tidak membawa mikroorganisme hidup, tetapi masih memerlukan validasi efek klinis untuk indikasi mental health (O'Riordan *et al*., 2025). Oleh karena itu, intervensi berbasis mikrobiota sebaiknya digunakan berdasarkan bukti produk dan kondisi spesifik, bukan berdasarkan label umum "baik untuk usus".




**Gambar 7. 14 Probiotik, Prebiotik, Sinbiotik, dan Postbiotik**

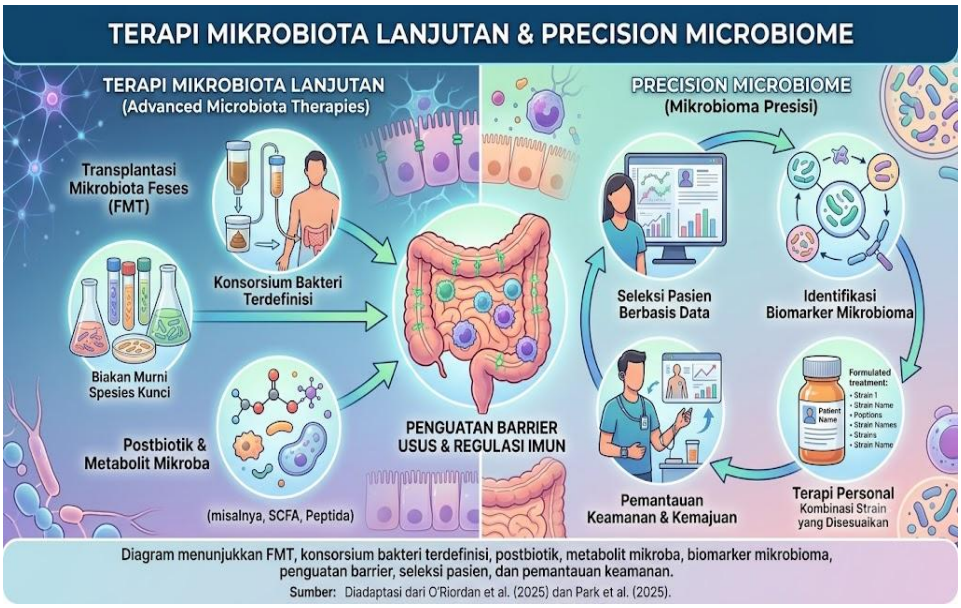
Gambar membandingkan probiotik sebagai mikroba hidup, prebiotik sebagai substrat mikroba, sinbiotik sebagai kombinasi keduanya, dan postbiotik sebagai komponen atau metabolit mikroba yang dapat memengaruhi gut–brain–immune axis. Sumber: Diadaptasi dari Dziedzic *et al*. (2024), O'Riordan *et al*. (2025), dan Patil *et al*. (2025).

## 7.15 Fecal Microbiota Transplantation dan Terapi Mikrobiota Lanjutan

Fecal microbiota transplantation atau FMT adalah intervensi yang memindahkan komunitas mikrobiota dari donor ke penerima untuk memodifikasi ekosistem usus (O'Riordan *et al*., 2025). Dalam konteks klinis, FMT telah mendapat perhatian besar pada penyakit tertentu, tetapi penerapannya untuk gangguan mental masih berada pada tahap riset dan tidak boleh dipromosikan sebagai terapi rutin untuk depresi atau kecemasan (O'Riordan *et al*., 2025). Terapi mikrobiota lanjutan juga mencakup konsorsium bakteri terdefinisi, metabolit mikroba, postbiotik, dan pendekatan precision microbiome (Park *et al*., 2025). Park *et al*. (2025) menekankan bahwa masa depan intervensi gut–immune–brain axis dapat

mencakup intervensi mikrobiota presisi, biomarker mikrobioma, dan strategi penguatan barrier. Dengan demikian, terapi mikrobiota masa depan bergerak dari pendekatan umum menuju pendekatan yang lebih terukur dan personal.

Keamanan dan etika menjadi perhatian utama dalam terapi mikrobiota lanjutan (O'Riordan *et al*., 2025). FMT dan terapi berbasis mikrobiota dapat membawa risiko transmisi patogen, perubahan metabolik tidak diinginkan, atau efek yang sulit diprediksi karena mikrobiota merupakan ekosistem kompleks (O'Riordan *et al*., 2025). Untuk gangguan mental, bukti manusia masih belum cukup untuk penggunaan luas, sehingga terapi seperti FMT harus dilakukan dalam kerangka penelitian atau indikasi medis yang jelas (O'Riordan *et al*., 2025). PNI yang bertanggung jawab harus membedakan antara mekanisme biologis yang menjanjikan dan intervensi yang sudah terbukti aman serta efektif. Oleh karena itu, masa depan terapi mikrobiota membutuhkan standardisasi, seleksi pasien, pemantauan efek, dan regulasi yang kuat.



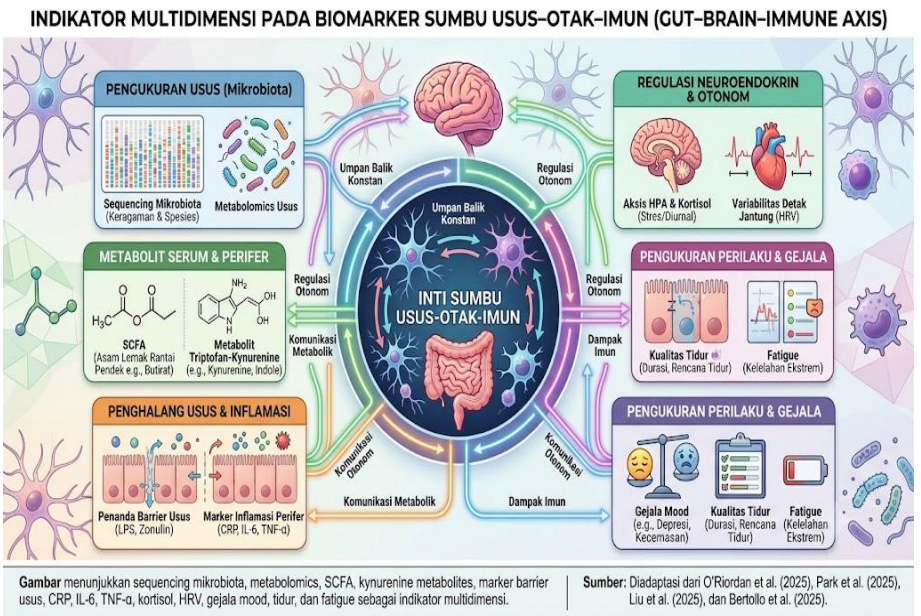

**Gambar 7. 15 Terapi Mikrobiota Lanjutan dan Precision Microbiome**

Gambar menunjukkan FMT, konsorsium bakteri terdefinisi, postbiotik, metabolit mikroba, biomarker mikrobioma, penguatan barrier, seleksi pasien, dan pemantauan keamanan. **Sumber:** Diadaptasi dari O'Riordan *et al*. (2025) dan Park *et al*. (2025).

## 7.16 Biomarker Gut–Brain–Immune Axis

Biomarker gut–brain–immune axis dapat mencakup komposisi mikrobiota, fungsi mikrobioma, metabolit mikroba, marker inflamasi, marker barrier usus, marker HPA axis, dan gejala klinis (O'Riordan *et al*., 2025; Park *et al*., 2025). Analisis mikrobiota dapat dilakukan melalui sequencing, tetapi data komposisi saja sering tidak cukup untuk memahami fungsi biologis karena mikroba yang berbeda dapat menghasilkan fungsi metabolik yang serupa (O'Riordan *et al*., 2025). Metabolomics dapat membantu mengukur SCFA, indole, metabolit empedu, kynurenine pathway, dan metabolit lain yang lebih dekat dengan fungsi biologis (Liu *et al*., 2025). Marker inflamasi seperti CRP, IL-6, TNF-α, dan marker imun mukosa dapat membantu menilai hubungan antara mikrobiota dan inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023; O'Riordan *et al*., 2025). Dengan demikian, biomarker axis idealnya bersifat multi-omics dan tidak hanya bergantung pada satu indikator.

Interpretasi biomarker mikrobiota harus hati-hati karena mikrobiota dipengaruhi oleh diet, antibiotik, probiotik, obat psikiatri, usia, siklus tidur, aktivitas fisik, penyakit kronis, infeksi, dan lokasi geografis (Dziedzic *et al*., 2024; Park *et al*., 2025). Satu pemeriksaan mikrobiota tidak selalu dapat menjelaskan gejala mental atau menentukan terapi yang tepat (O'Riordan *et al*., 2025). Selain itu, hubungan antara biomarker dan gejala sering bersifat dua arah, karena depresi atau kecemasan dapat mengubah pola makan dan tidur, sedangkan mikrobiota dapat memengaruhi inflamasi dan mood (Bertollo *et al*., 2025). Oleh karena itu, biomarker axis sebaiknya digunakan dalam riset terkontrol dan pendekatan klinis yang mempertimbangkan konteks pasien secara utuh. Dengan demikian, precision PNI membutuhkan integrasi data mikrobiota, metabolit, imun, neuroendokrin, perilaku, dan sosial.




**Gambar** menunjukkan sequencing mikrobiota, metabolomics, SCFA, kynurenine metabolites, marker barrier usus, CRP, IL-6, TNF-α, kortisol, HRV, gejala mood, tidur, dan fatigue sebagai indikator multidimensi. **Sumber:** Diadaptasi dari O'Riordan et al. (2025), Park et al. (2025), Liu et al. (2025), dan Bertollo et al. (2025).

**Gambar 7. 16 Biomarker Gut–Brain–Immune Axis**

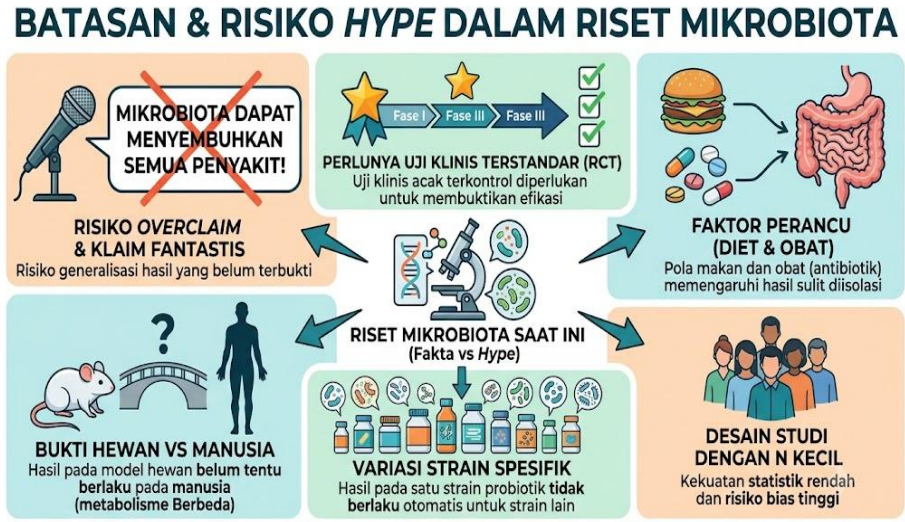
Gambar menunjukkan sequencing mikrobiota, metabolomics, SCFA, kynurenine metabolites, marker barrier usus, CRP, IL-6, TNF-α, kortisol, HRV, gejala mood, tidur, dan fatigue sebagai indikator multidimensi. Sumber: Diadaptasi dari O'Riordan *et al*. (2025), Park *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), dan Bertollo *et al*. (2025).

## 7.17 Batasan Bukti dan Risiko Hype Mikrobiota

Kajian mikrobiota dan gut–brain axis berkembang sangat cepat, tetapi bidang ini memiliki risiko hype bila temuan awal diterjemahkan menjadi klaim terapi yang terlalu luas (Dziedzic *et al*., 2024; Park *et al*., 2025). Banyak hubungan antara mikrobiota dan kesehatan mental berasal dari studi observasional, model hewan, atau uji klinis kecil dengan variasi strain, dosis, durasi, dan outcome (Dziedzic *et al*., 2024). Temuan pada hewan tidak selalu langsung berlaku pada manusia karena mikrobiota, diet, lingkungan, dan kompleksitas psikologis manusia jauh lebih beragam (Morys *et al*., 2024). Selain itu, istilah seperti "dysbiosis" sering digunakan secara luas, padahal tidak selalu ada definisi klinis tunggal yang berlaku untuk semua penyakit (O'Riordan *et al*., 2025). Oleh karena itu,

interpretasi literatur mikrobiota harus kritis dan berbasis kualitas bukti.

Risiko lain adalah komersialisasi berlebihan produk probiotik atau psikobiotik tanpa bukti strain-specific yang kuat (Dziedzic *et al*., 2024). Tidak semua probiotik memengaruhi mood, tidak semua prebiotik cocok untuk semua pasien, dan tidak semua gejala mental dapat diperbaiki melalui mikrobiota (Dziedzic *et al*., 2024). Klaim bahwa satu diet, satu suplemen, atau satu produk dapat menyembuhkan depresi, kecemasan, atau PTSD harus dihindari karena gangguan mental bersifat multifaktorial (Bower & Kuhlman, 2023). Pendekatan yang lebih tepat adalah memandang mikrobiota sebagai salah satu target pendukung bersama tidur, aktivitas fisik, psikoterapi, farmakoterapi, nutrisi, dan dukungan sosial. Dengan demikian, PNI mikrobiota harus bersifat realistis, ilmiah, dan etis.



*Caption*: Diagram menunjukkan risiko overclaim, bukti hewan yang belum **tentu berlaku pada manusia, variasi strain, desain studi kecil, faktor perancu diet dan obat**, serta **perlunya uji klinis terstandar.**
**Sumber:** Diadaptasi dari Dziedzic et al. (2024), Morys et al. (2024), O'Riordan et al. (2025), dan Park et al. (2025).

**Gambar 7. 17 Batasan dan Risiko Hype Dalam Riset Mikrobiota**

Gambar menunjukkan risiko overclaim, bukti hewan yang belum tentu berlaku pada manusia, variasi strain, desain studi kecil, faktor perancu diet dan obat, serta perlunya uji klinis terstandar. Sumber: Diadaptasi dari Dziedzic *et al*. (2024), Morys *et al*. (2024), O'Riordan *et al*. (2025), dan Park *et al*. (2025).

## 7.18 Implikasi Klinis dan Intervensi Berbasis PNI

Implikasi klinis gut–brain–immune axis adalah perlunya melihat gejala mental dan gastrointestinal secara terintegrasi (Bertollo *et al*., 2025; Morys *et al*., 2024). Pasien dengan depresi, kecemasan, fatigue, nyeri perut, irritable bowel symptoms, insomnia, atau penyakit inflamasi usus dapat mengalami interaksi antara stres, tidur, diet, mikrobiota, inflamasi, dan sinyal otonom (Morys *et al*., 2024). Evaluasi klinis sebaiknya mencakup riwayat diet, penggunaan antibiotik, obat psikiatri atau gastrointestinal, tidur, aktivitas fisik, stres kronis, gejala usus, penyakit metabolik, dan dukungan sosial (Bower & Kuhlman, 2023; Dziedzic *et al*., 2024). Intervensi dapat mencakup diet tinggi serat yang sesuai kondisi pasien, pola makan antiinflamasi, perbaikan tidur, aktivitas fisik, manajemen stres, terapi psikologis, dan psikobiotik bila ada indikasi serta bukti yang memadai (Dziedzic *et al*., 2024; Patil *et al*., 2025). Dengan demikian, intervensi axis harus bersifat multimodal dan personal.

Dalam praktik klinis, pendekatan berbasis mikrobiota tidak boleh menggantikan terapi utama untuk gangguan mental atau penyakit gastrointestinal (Dziedzic *et al*., 2024). Psikoterapi, farmakoterapi, terapi tidur, terapi trauma, pengobatan IBD, pengelolaan diabetes, dan terapi medis lain tetap menjadi dasar sesuai diagnosis (Bower & Kuhlman, 2023). Intervensi mikrobiota dapat menjadi lapisan tambahan untuk mendukung regulasi imun, metabolisme, dan gut–brain communication, terutama bila disesuaikan dengan pola makan, gejala usus, dan kondisi klinis pasien (Dziedzic *et al*., 2024). Pendekatan ini juga perlu memperhatikan keamanan, misalnya pada pasien imunokompromais, pasien dengan penyakit berat, atau pasien yang menggunakan banyak obat (O'Riordan *et al*., 2025). Dengan demikian, gut–brain–immune axis membuka peluang intervensi baru, tetapi penerapannya harus tetap berbasis bukti dan kehati-hatian klinis.



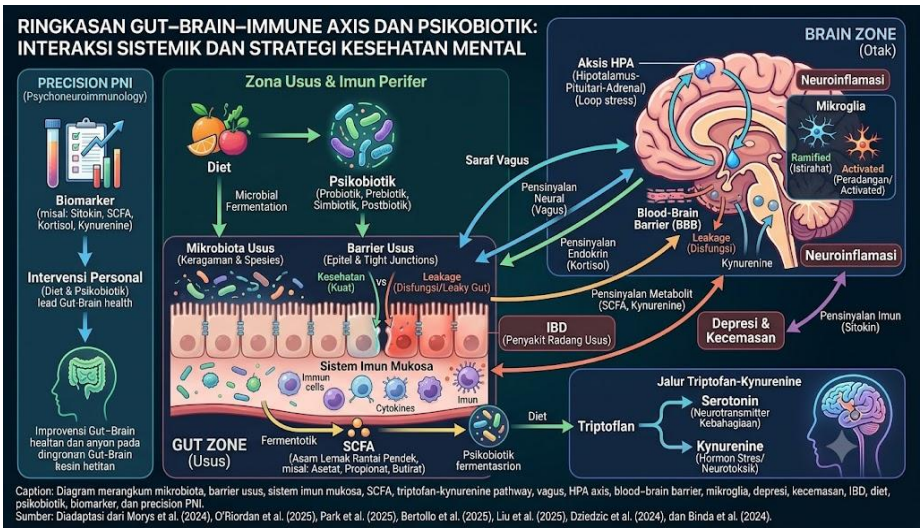

**Caption:** Gambar menunjukkan intervensi diet, serat, psikobiotik, tidur, olahraga, psikoterapi, manajemen stres, terapi gastrointestinal, farmakoterapi, dan *monitoring biomarker* sebagai pendekatan multimodal.
**Sumber:** Diadaptasi dari Dziedzic et al. (2024), Patil et al. (2025), O'Riordan et al. (2025), dan Bertollo et al. (2025).

**Gambar 7. 18 Intervensi Klinis Berbasis Gut–Brain–Immune Axis**

Gambar menunjukkan intervensi diet, serat, psikobiotik, tidur, olahraga, psikoterapi, manajemen stres, terapi gastrointestinal, farmakoterapi, dan monitoring biomarker sebagai pendekatan multimodal. Sumber: Diadaptasi dari Dziedzic *et al*. (2024), Patil *et al*. (2025), O'Riordan *et al*. (2025), dan Bertollo *et al*. (2025).

Bab ini menjelaskan bahwa gut–brain–immune axis merupakan jaringan komunikasi dua arah antara mikrobiota, usus, sistem imun, saraf vagus, HPA axis, blood–brain barrier, mikroglia, dan otak (O'Riordan *et al*., 2025; Park *et al*., 2025). Mikroba usus dapat memengaruhi tubuh melalui SCFA, indole, metabolit empedu, metabolisme triptofan, modulasi imun, barrier usus, dan sinyal vagal (Liu *et al*., 2025). Stres kronis dapat mengganggu mikrobiota, permeabilitas intestinal, HPA axis, dan integritas blood–brain barrier sehingga memperkuat hubungan antara usus, inflamasi, dan perilaku emosional (Morys *et al*., 2024). Pada depresi dan kecemasan, axis ini membantu menjelaskan interaksi antara stres, HPA axis, inflamasi, tidur, mikrobiota, metabolit, dan gejala psikologis (Bertollo *et al*., 2025; Lu *et al*., 2025). Dengan demikian, gut–brain–immune axis merupakan salah satu fondasi penting PNI kontemporer.

Psikobiotik, probiotik, prebiotik, sinbiotik, postbiotik, diet tinggi serat, dan pola makan antiinflamasi dapat menjadi pendekatan pendukung yang menjanjikan, tetapi tidak boleh dipahami sebagai pengganti terapi utama (Dziedzic *et al*., 2024; Binda *et al*., 2024). Bukti mikrobiota masih menghadapi keterbatasan berupa variasi strain, heterogenitas pasien, faktor perancu diet dan obat, studi observasional, serta perbedaan antara model hewan dan manusia (Dziedzic *et al*., 2024; Morys *et al*., 2024). Oleh karena itu, pendekatan klinis harus menggabungkan terapi psikologis, farmakoterapi, terapi tidur, nutrisi, aktivitas fisik, dukungan sosial, dan intervensi mikrobiota yang sesuai bukti (Bower & Kuhlman, 2023; Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian, gut–brain–immune axis memberi peluang besar bagi precision PNI, tetapi harus digunakan secara ilmiah, hati-hati, dan tidak reduksionistik.



Caption: Diagram merangkum mikrobiota, barrier usus, sistem imun mukosa, SCFA, triptofan-kynurenine pathway, vagus, HPA axis, blood–brain barrier, mikroglia, depresi, kecemasan, IBD, diet, psikobiotik, biomarker, dan precision PNI.
Sumber: Diadaptasi dari Morys et al. (2024), O'Riordan et al. (2025), Park et al. (2025), Bertollo et al. (2025), Liu et al. (2025), Dziedzic et al. (2024), dan Binda et al. (2024).

**Gambar 7. 19 Ringkasan Gut–Brain–Immune Axis dan Psikobiotik**

Gambar merangkum mikrobiota, barrier usus, sistem imun mukosa, SCFA, triptofan-kynurenine pathway, vagus, HPA axis, blood–brain barrier, mikroglia, depresi, kecemasan, IBD, diet, psikobiotik, biomarker, dan precision PNI. Sumber: Diadaptasi dari Morys *et al*. (2024), O'Riordan *et al*. (2025), Park *et al*. (2025), Bertollo *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), Dziedzic *et al*. (2024), dan Binda *et al*. (2024).

## DAFTAR PUSTAKA

Bertollo, A. G., *et al*. (2025). Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in depression. *Frontiers in Neuroscience*.

Binda, S., *et al*. (2024). Psychobiotics and the microbiota–gut–brain axis. *Experimental Physiology*.

Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology, 19*, 331–359.

Dziedzic, A., *et al*. (2024). The power of psychobiotics in depression: A modern approach through the microbiota–gut–brain axis. *Nutrients, 16*(7), 1054.

Liu, P., *et al*. (2025). Decoding the gut-brain axis in depression. *Brain, Behavior, and Immunity - Health*.

Lu, R., *et al*. (2025). Microbiota–gut–brain axis and anxiety or depression. *Medicine*.

Morys, J., Małecki, A., & Nowacka-Chmielewska, M. (2024). Stress and the gut-brain axis: An inflammatory perspective. *Frontiers in Molecular Neuroscience*.

O'Riordan, K. J., *et al*. (2025). The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Nature Reviews Immunology / PMC indexed review*.

Park, J. C., *et al*. (2025). Decoding the gut–immune–brain axis in health and disease. *Cellular & Molecular Immunology*.

Patil, S., *et al*. (2025). The gut-brain axis and mental health. *Review article*.

Sah, A., *et al*. (2025). The neuroinflammatory system in anxiety disorders and post-traumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

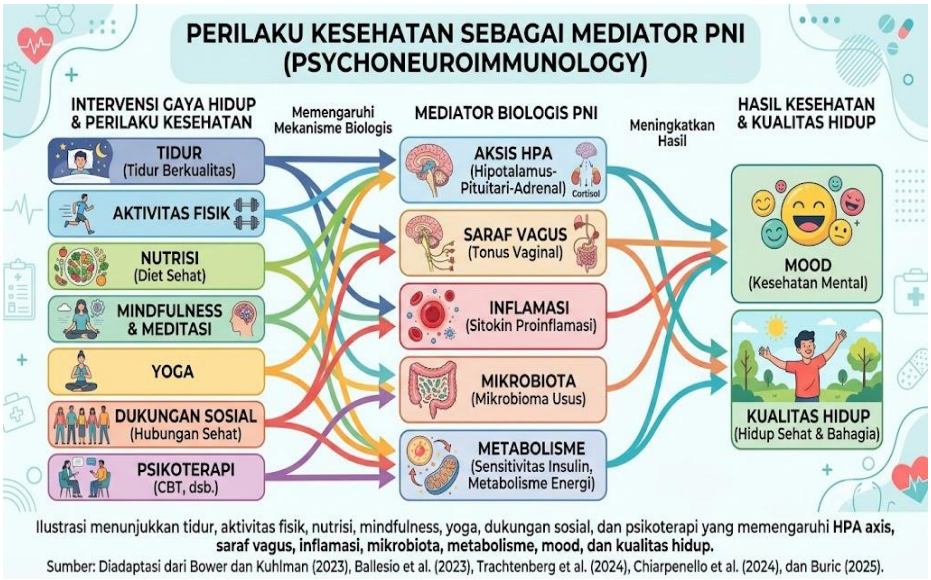
# BAB 8

# PERILAKU KESEHATAN, TIDUR, AKTIVITAS FISIK, RELASI SOSIAL, DAN INTERVENSI PSIKONEUROIMUNOLOGI

Perilaku kesehatan merupakan komponen penting dalam psikoneuroimunologi karena tidur, aktivitas fisik, pola makan, relasi sosial, manajemen stres, dan praktik mind–body dapat memengaruhi HPA axis, sistem saraf otonom, inflamasi, mikrobiota, metabolisme, dan kesehatan mental (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Dalam kerangka PNI, perilaku kesehatan bukan hanya "gaya hidup", tetapi mediator biologis yang menjembatani pengalaman psikologis dengan perubahan sistem imun dan outcome klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Tidur yang terganggu dapat meningkatkan inflamasi dan berkontribusi pada hubungan antara gangguan tidur dan depresi (Ballesio *et al*., 2023). Aktivitas fisik dapat memengaruhi kesehatan mental melalui jalur neuro-imuno-metabolik yang melibatkan inflamasi, fungsi imun, BDNF, metabolisme, dan komunikasi otot–otak–usus (Carrera-Bastos *et al*., 2025; Shen *et al*., 2026). Dukungan sosial dan perilaku prososial juga dapat memengaruhi fungsi imun melalui rasa aman, regulasi vagal, oksitosin, dan reward pathways (Trachtenberg *et al*., 2024).

Bab ini membahas perilaku kesehatan sebagai target intervensi PNI yang realistis dan klinis. Intervensi tidur, aktivitas fisik, mindfulness, yoga, psikoterapi, dukungan sosial, nutrisi, dan regulasi stres dapat menurunkan allostatic load serta memperbaiki fungsi psikologis dan biologis pada sebagian pasien (Chiarpenello *et al*., 2024; Buric, 2025). Namun, intervensi PNI tidak boleh dipahami sebagai pengganti terapi medis, farmakoterapi, atau psikoterapi berbasis bukti yang diperlukan (Bower & Kuhlman, 2023). Intervensi perilaku bekerja sebagai lapisan tambahan yang memodulasi sistem stres, inflamasi, tidur, metabolisme, dan dukungan sosial (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, pendekatan

PNI yang baik harus bersifat multimodal, personal, berbasis bukti, dan tidak menyalahkan pasien.




Ilustrasi menunjukkan tidur, aktivitas fisik, nutrisi, mindfulness, yoga, dukungan sosial, dan psikoterapi yang memengaruhi **HPA axis, saraf vagus, inflamasi, mikrobiota, metabolisme, mood, dan kualitas hidup.**

Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ballesio et al. (2023), Trachtenberg et al. (2024), Chiarpenello et al. (2024), dan Buric (2025).

**Gambar 8. 1 Perilaku Kesehatan Sebagai Mediator PNI**

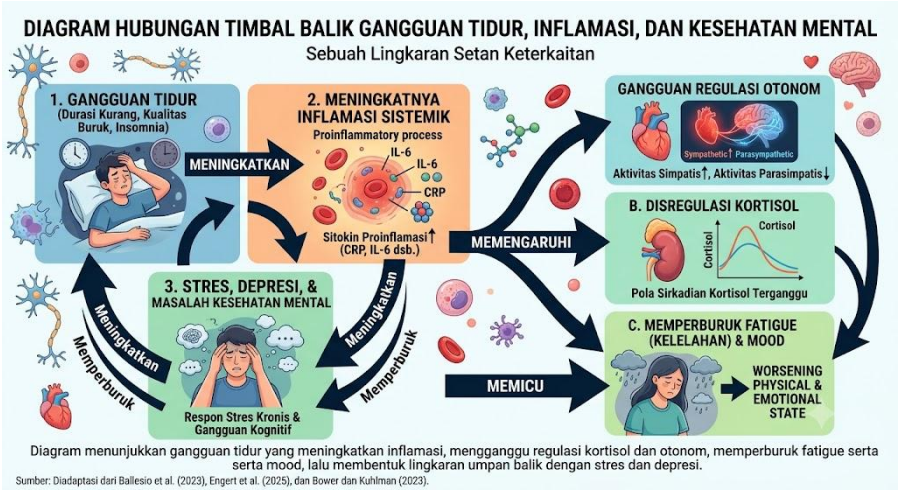
Ilustrasi menunjukkan tidur, aktivitas fisik, nutrisi, mindfulness, yoga, dukungan sosial, dan psikoterapi yang memengaruhi HPA axis, saraf vagus, inflamasi, mikrobiota, metabolisme, mood, dan kualitas hidup. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ballesio *et al*. (2023), Trachtenberg *et al*. (2024), Chiarpenello *et al*. (2024), dan Buric (2025).

## 8.1 Tidur sebagai Regulator Neuroimun

Tidur merupakan regulator utama sistem saraf, sistem endokrin, dan sistem imun (Ballesio *et al*., 2023). Gangguan tidur dapat meningkatkan inflamasi, dan inflamasi tersebut dapat berkontribusi pada onset atau perburukan gejala depresi (Ballesio *et al*., 2023). Hubungan tidur dan inflamasi bersifat dua arah karena aktivasi inflamasi dapat memengaruhi tidur melalui sitokin dan prostaglandin yang bekerja pada sistem saraf pusat (Engert *et al*., 2025). Tidur juga memengaruhi ritme kortisol, aktivitas sistem saraf otonom, metabolisme glukosa, regulasi emosi, dan pemulihan fisiologis (Ballesio *et al*., 2023; Engert *et al*., 2025). Dengan demikian,

tidur adalah salah satu pintu masuk paling penting untuk memahami hubungan antara stres, inflamasi, dan kesehatan mental.

Insomnia sering muncul bersama depresi, kecemasan, nyeri kronis, penyakit autoimun, kanker, dan gangguan metabolik (Bower & Kuhlman, 2023). Tidur yang buruk dapat meningkatkan hyperarousal, memperburuk regulasi emosi, menurunkan motivasi aktivitas, dan meningkatkan persepsi nyeri (Ballesio *et al*., 2023). Bila pasien mengalami inflamasi kronis, tidur buruk dapat memperkuat fatigue dan perilaku sakit (Bower & Kuhlman, 2023). Oleh karena itu, asesmen tidur perlu mencakup durasi tidur, kualitas tidur, insomnia, ritme sirkadian, tidur tidak restoratif, kantuk siang, penggunaan kafein, nyeri malam, dan gangguan napas saat tidur. Intervensi tidur seperti cognitive behavioral therapy for insomnia, hygiene tidur, penataan ritme sirkadian, aktivitas fisik teratur, dan pengurangan hyperarousal dapat menjadi bagian dari intervensi PNI yang penting.




**Gambar 8. 2 Tidur, Inflamasi, dan Kesehatan Mental**

Gambar menunjukkan gangguan tidur yang meningkatkan inflamasi, mengganggu regulasi kortisol dan otonom, memperburuk fatigue serta mood, lalu membentuk lingkaran umpan balik dengan stres dan depresi. Sumber: Diadaptasi dari Ballesio *et al*. (2023), Engert *et al*. (2025), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 8.2 Ritme Sirkadian, Kortisol, dan Pemulihan Fisiologis

Ritme sirkadian mengatur siklus tidur-bangun, pelepasan kortisol, suhu tubuh, metabolisme, dan aktivitas imun (Engert *et al*., 2025). Dalam keadaan sehat, kortisol memiliki pola harian yang membantu tubuh bangun dan beraktivitas, sedangkan malam hari mendukung pemulihan serta konsolidasi tidur (Ballesio *et al*., 2023). Gangguan ritme sirkadian dapat terjadi karena kerja shift, paparan cahaya malam, tidur tidak teratur, jet lag sosial, stres kronis, atau gangguan mental (Engert *et al*., 2025). Ketika ritme biologis terganggu, sistem imun dapat menjadi kurang terkoordinasi dan inflamasi dapat meningkat (Engert *et al*., 2025). Oleh karena itu, ritme sirkadian adalah komponen penting dari allostasis dan pemulihan neuroimun.

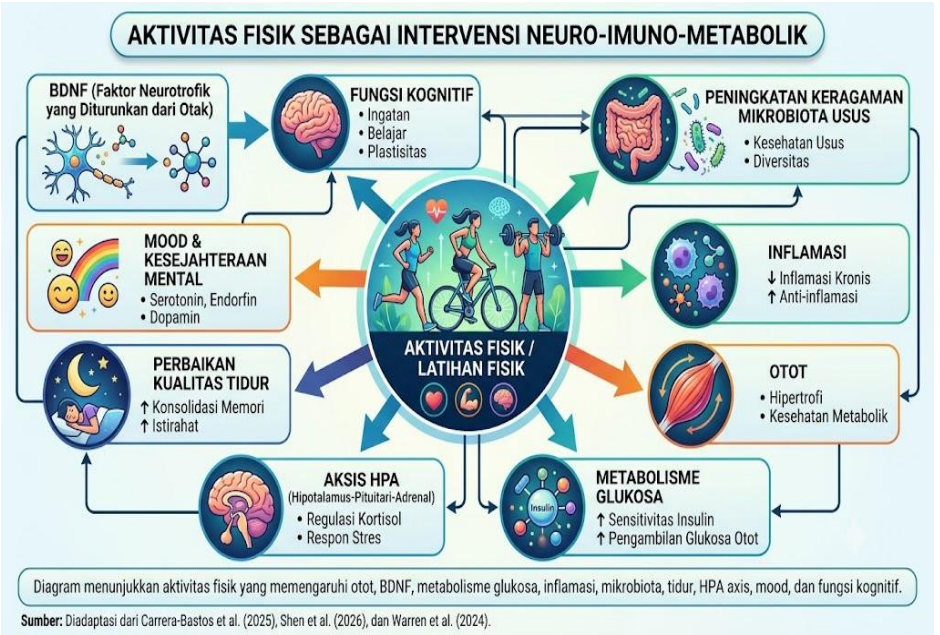
Dalam praktik PNI, intervensi ritme sirkadian dapat mencakup jadwal tidur-bangun yang konsisten, paparan cahaya pagi, pembatasan cahaya layar malam, pengaturan waktu makan, aktivitas fisik siang hari, dan pengurangan stimulasi sebelum tidur. Intervensi ini relevan karena regulasi tidur yang baik dapat memperbaiki HPA axis, sistem otonom, mood, dan fungsi imun (Ballesio *et al*., 2023). Namun, gangguan tidur pada pasien penyakit kronis sering memiliki penyebab multifaktorial, seperti nyeri, obat, kecemasan, depresi, apnea tidur, atau aktivitas penyakit (Bower & Kuhlman, 2023). Karena itu, pendekatan klinis harus menilai penyebab medis dan psikologis secara menyeluruh sebelum memberikan rekomendasi umum. Dengan demikian, ritme sirkadian menjadi target intervensi yang sederhana secara konsep, tetapi membutuhkan personalisasi dalam praktik.

## 8.3 Aktivitas Fisik sebagai Intervensi Neuro-Imuno-Metabolik

Aktivitas fisik merupakan intervensi PNI yang kuat karena memengaruhi otak, sistem imun, metabolisme, otot, tidur, dan mood secara bersamaan (Carrera-Bastos *et al*., 2025; Shen *et al*., 2026). Dalam konteks depresi dan inflamasi, aktivitas fisik dapat membantu menurunkan chronic low-grade inflammation, memperbaiki sensitivitas insulin, meningkatkan regulasi stres, dan mendukung neuroplastisitas (Carrera-Bastos *et al*., 2025). Review tentang neuro-

immuno-metabolic axis of exercise menjelaskan bahwa olahraga meningkatkan kesehatan mental dan kognitif melalui modulasi BDNF, fungsi imun, inflamasi, metabolisme, dan gut–brain–muscle interactions (Shen *et al*., 2026). Dengan demikian, olahraga tidak hanya membakar energi, tetapi juga mengubah sinyal biologis yang menghubungkan tubuh dan otak.

Dalam praktik klinis, aktivitas fisik perlu disesuaikan dengan kondisi pasien. Pasien dengan depresi berat, fatigue kanker, nyeri kronis, autoimunitas, atau penyakit jantung mungkin membutuhkan program bertahap dan aman (Bower & Kuhlman, 2023). Aktivitas fisik yang terlalu berat tanpa pemulihan dapat memperburuk fatigue atau meningkatkan risiko cedera, sedangkan aktivitas moderat yang konsisten biasanya lebih realistis sebagai intervensi PNI jangka panjang (Carrera-Bastos *et al*., 2025). Olahraga juga dapat memperbaiki tidur, mengurangi gejala kecemasan, meningkatkan rasa mampu, dan memperkuat regulasi otonom (Shen *et al*., 2026). Oleh karena itu, rekomendasi aktivitas fisik harus memperhatikan intensitas, durasi, preferensi pasien, komorbiditas, keamanan, dan keberlanjutan.




**Gambar 8. 3 Aktivitas Fisik Sebagai Intervensi Neuro-Imuno-Metabolik**

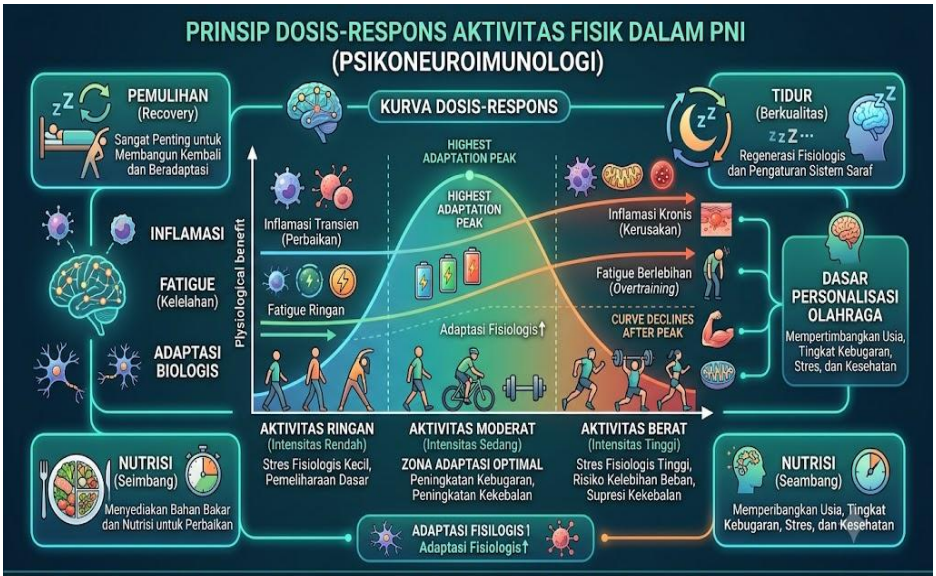
Gambar menunjukkan aktivitas fisik yang memengaruhi otot, BDNF, metabolisme glukosa, inflamasi, mikrobiota, tidur, HPA axis, mood, dan fungsi kognitif. Sumber: Diadaptasi dari Carrera-Bastos *et al*. (2025), Shen *et al*. (2026), dan Warren *et al*. (2024).

## 8.4 Intensitas Aktivitas Fisik dan Prinsip Dosis-Respons

Efek aktivitas fisik terhadap sistem imun sangat dipengaruhi oleh intensitas, frekuensi, durasi, kebugaran awal, pemulihan, tidur, dan status nutrisi (Carrera-Bastos *et al*., 2025). Aktivitas fisik moderat secara teratur dapat mendukung regulasi inflamasi dan kesehatan metabolik, sedangkan latihan sangat berat tanpa pemulihan memadai dapat meningkatkan stres fisiologis pada sebagian individu (Shen *et al*., 2026). Dalam PNI, prinsip dosis-respons penting karena intervensi yang baik bukan yang paling berat, melainkan yang paling sesuai dengan kapasitas biologis dan psikologis pasien. Pasien dengan fatigue, nyeri kronis, atau penyakit inflamasi mungkin membutuhkan pendekatan pacing dan

peningkatan bertahap agar tidak memicu kekambuhan gejala. Oleh karena itu, aktivitas fisik harus dipahami sebagai terapi yang perlu diresepkan secara individual, bukan instruksi umum yang sama untuk semua orang.

Dosis aktivitas fisik juga perlu mempertimbangkan faktor motivasi dan dukungan sosial. Pasien dengan depresi atau anhedonia mungkin sulit memulai aktivitas karena reward circuitry, fatigue, dan tidur terganggu (Bower & Kuhlman, 2023). Pendekatan berbasis perilaku seperti goal setting kecil, aktivitas menyenangkan, dukungan kelompok, monitoring ringan, dan penguatan positif dapat membantu keberlanjutan program aktivitas. Bila aktivitas fisik dilakukan bersama relasi sosial yang suportif, manfaatnya dapat melibatkan jalur psikologis dan neuroimun sekaligus (Trachtenberg *et al*., 2024). Dengan demikian, olahraga dalam PNI sebaiknya diposisikan sebagai intervensi biologis, psikologis, dan sosial.




**Caption:** Gambar menunjukkan aktivitas ringan, moderat, berat, pemulihan, tidur, nutrisi, inflamasi, fatigue, dan adaptasi biologis sebagai dasar personalisasi olahraga.
**Sumber:** Diadaptasi dari Carrera-Bastos et al. (2025), Shen et al. (2026), dan Trachtenberg et al. (2024).

**Gambar 8. 4 Prinsip Dosis-Respons Aktivitas Fisik dalam PNI**

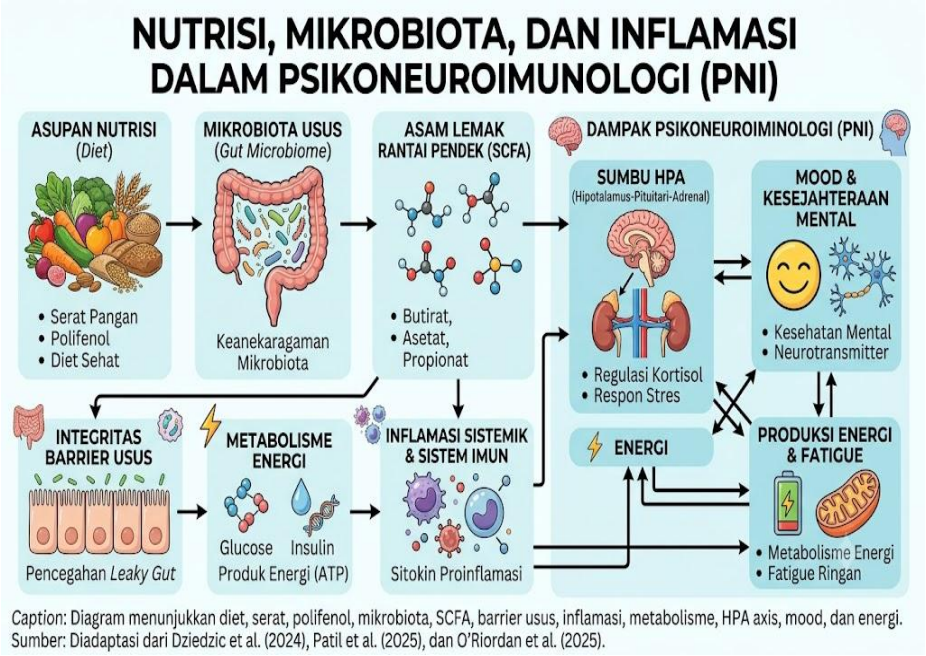
Gambar menunjukkan aktivitas ringan, moderat, berat, pemulihan, tidur, nutrisi, inflamasi, fatigue, dan adaptasi biologis sebagai dasar personalisasi olahraga. Sumber: Diadaptasi dari

Carrera-Bastos *et al*. (2025), Shen *et al*. (2026), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## 8.5 Nutrisi, Mikrobiota, dan Inflamasi

Nutrisi berperan besar dalam PNI karena makanan memengaruhi mikrobiota, metabolisme, inflamasi, fungsi imun, tidur, dan kesehatan mental (Dziedzic *et al*., 2024; Patil *et al*., 2025). Pola makan tinggi serat dan kaya makanan nabati dapat mendukung fermentasi mikroba serta produksi short-chain fatty acids yang berperan dalam regulasi barrier usus dan imun (Patil *et al*., 2025). Pola makan Mediterania sering dibahas dalam konteks gut–brain–immune axis karena mengandung serat, polifenol, lemak tak jenuh, dan komponen antiinflamasi (Patil *et al*., 2025). Sebaliknya, pola makan ultra-proses, rendah serat, tinggi gula, dan tinggi lemak jenuh dapat berhubungan dengan inflamasi metabolik dan disbiosis pada sebagian populasi (Dziedzic *et al*., 2024). Dengan demikian, nutrisi adalah mediator penting antara lingkungan, mikrobiota, inflamasi, dan otak.

Namun, nutrisi dalam PNI harus dibahas tanpa klaim berlebihan. Tidak ada satu pola makan yang menjadi terapi universal untuk depresi, kecemasan, autoimunitas, atau penyakit kronis (Dziedzic *et al*., 2024). Respons terhadap diet dipengaruhi oleh budaya makan, ekonomi, penyakit gastrointestinal, obat, preferensi, alergi, mikrobiota awal, metabolisme, dan akses pangan (Patil *et al*., 2025). Pendekatan klinis yang etis perlu menghindari moralizing terhadap makanan dan tidak menyalahkan pasien atas kondisi metabolik atau inflamasi yang kompleks. Oleh karena itu, intervensi nutrisi dalam PNI sebaiknya realistis, bertahap, sesuai budaya, dan terintegrasi dengan tidur, aktivitas fisik, pengelolaan stres, dan terapi medis.




Caption: Diagram menunjukkan diet, serat, polifenol, mikrobiota, SCFA, barrier usus, inflamasi, metabolisme, HPA axis, mood, dan energi.
Sumber: Diadaptasi dari Dziedzic et al. (2024), Patil et al. (2025), dan O'Riordan et al. (2025).

**Gambar 8. 5 Nutrisi, Mikrobiota, dan Inflamasi dalam PNI**

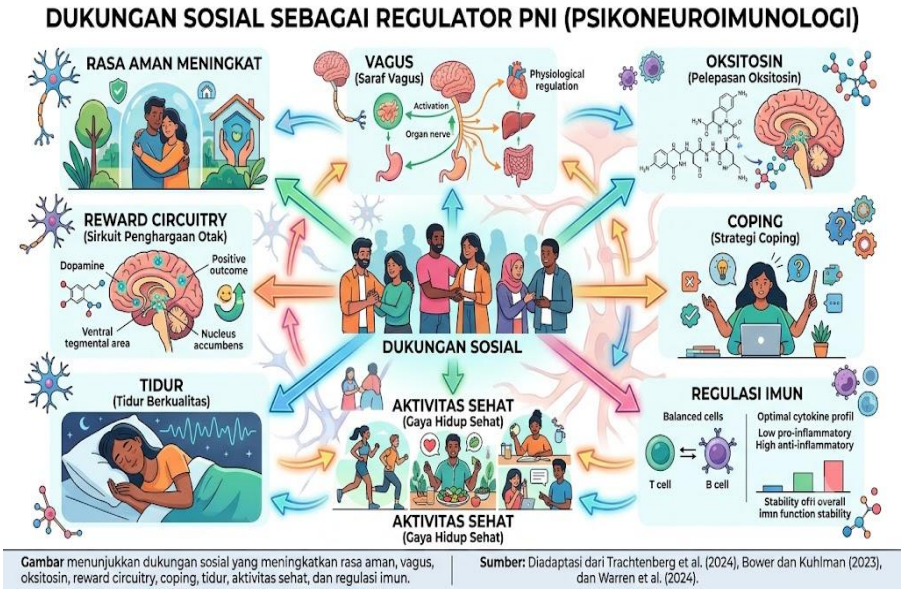
Gambar menunjukkan diet, serat, polifenol, mikrobiota, SCFA, barrier usus, inflamasi, metabolisme, HPA axis, mood, dan energi. Sumber: Diadaptasi dari Dziedzic *et al*. (2024), Patil *et al*. (2025), dan O'Riordan *et al*. (2025).

## 8.6 Dukungan Sosial, Perilaku Prososial, dan Imunitas

Dukungan sosial merupakan salah satu faktor protektif paling penting dalam PNI karena relasi yang aman dapat menurunkan persepsi ancaman dan mendukung regulasi fisiologis (Trachtenberg *et al*., 2024). Trachtenberg *et al*. (2024) menjelaskan bahwa dukungan sosial dan perilaku prososial dapat memberi efek menguntungkan pada imunitas dan kesehatan melalui rasa aman, vagus, oksitosin, dan reward pathways. Dukungan sosial dapat membantu pasien mengatur stres, tidur, aktivitas fisik, kepatuhan terapi, dan coping terhadap penyakit kronis (Trachtenberg *et al*., 2024). Sebaliknya, isolasi sosial dan kesepian dapat meningkatkan allostatic load serta memperburuk kesehatan mental dan fisik (Trachtenberg *et al*., 2024). Oleh karena itu, relasi sosial harus

dipahami sebagai variabel biologis dalam PNI, bukan sekadar faktor emosional.

Perilaku prososial juga menarik dalam PNI karena memberi dukungan kepada orang lain dapat meningkatkan rasa bermakna, reward, koneksi sosial, dan regulasi stres (Trachtenberg *et al*., 2024). Namun, perilaku merawat orang lain dapat menjadi stresor bila dilakukan dalam beban caregiving yang berat, tanpa dukungan, dan tanpa pemulihan (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, manfaat prososial bergantung pada konteks, kualitas relasi, keseimbangan beban, dan rasa aman. Intervensi sosial dapat mencakup kelompok dukungan, terapi keluarga, komunitas pasien, pengurangan stigma, dan peningkatan akses layanan. Dengan demikian, PNI sosial menegaskan bahwa kesehatan tidak hanya berada dalam tubuh individu, tetapi juga dalam jejaring relasi yang mendukung pemulihan.




**Gambar 8. 6 Dukungan Sosial Sebagai Regulator PNI**

Gambar menunjukkan dukungan sosial yang meningkatkan rasa aman, vagus, oksitosin, reward circuitry, coping, tidur, aktivitas sehat, dan regulasi imun. Sumber: Diadaptasi dari Trachtenberg *et al*. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), dan Warren *et al*. (2024).

## 8.7 Kesepian, Isolasi Sosial, dan Allostatic Load

Kesepian dan isolasi sosial merupakan stresor psikososial yang dapat memengaruhi kesehatan melalui jalur neuroendokrin dan imun (Trachtenberg *et al*., 2024). Kesepian tidak hanya berarti kurangnya jumlah orang di sekitar individu, tetapi pengalaman subjektif bahwa kebutuhan relasional tidak terpenuhi. Dalam PNI, kesepian dapat meningkatkan persepsi ancaman sosial, hypervigilance, gangguan tidur, dan aktivasi sistem stres (Bower & Kuhlman, 2023). Jika berlangsung kronis, keadaan ini dapat memperkuat allostatic load dan berhubungan dengan inflamasi kronis derajat rendah (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, kesepian dapat memiliki dampak biologis yang nyata walaupun tampak sebagai pengalaman psikologis.

Pada lansia, pasien penyakit kronis, pasien kanker, pasien autoimun, atau individu dengan gangguan mental, isolasi sosial dapat memperburuk kepatuhan terapi, tidur, aktivitas fisik, dan kualitas hidup. Intervensi sosial harus menargetkan kualitas koneksi, rasa aman, dukungan praktis, dan kebermaknaan relasi, bukan hanya jumlah kontak sosial. Teknologi dapat membantu koneksi, tetapi tidak selalu menggantikan relasi yang dirasakan aman dan bermakna. Dalam PNI, pengurangan kesepian dapat dipahami sebagai intervensi yang menurunkan beban stres biologis dan memperbaiki regulasi imun. Dengan demikian, dukungan sosial sebaiknya menjadi bagian dari rencana perawatan klinis, bukan hanya saran tambahan.



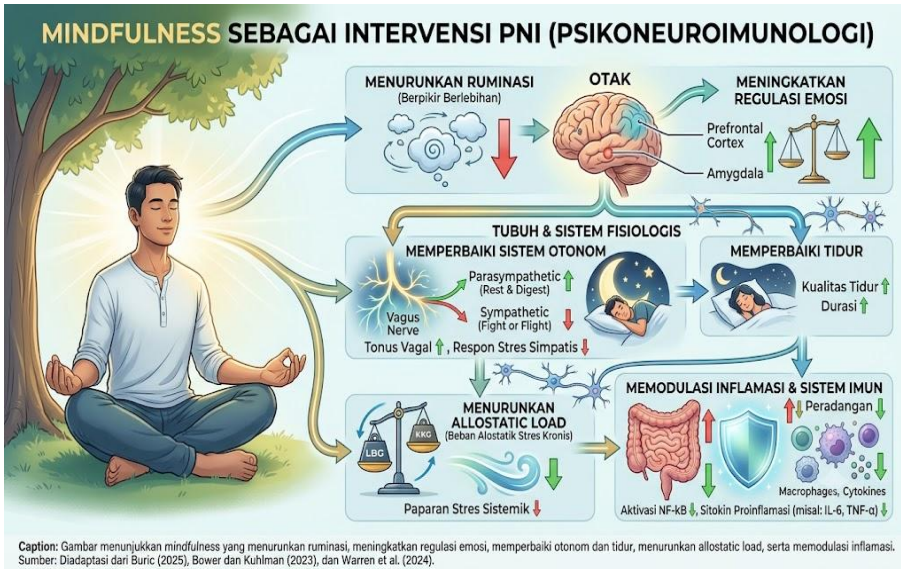

**Gambar 8. 7 Kesepian dan Allostatic Load**

Gambar menunjukkan kesepian yang meningkatkan persepsi ancaman, hyperarousal, insomnia, HPA axis, simpatis, inflamasi, dan risiko penyakit kronis. Sumber: Diadaptasi dari Trachtenberg *et al*. (2024), Warren *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 8.8 *Mindfulness* dalam Psikoneuroimunologi

*Mindfulness-based interv*entions mendapat perhatian dalam PNI karena dapat menurunkan stres subjektif, memperbaiki regulasi emosi, dan memengaruhi jalur biologis terkait stres (Buric, 2025). Review tentang psychoneuroimmunology of mindfulness menyatakan bahwa mindfulness merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk mengurangi dampak chronic stress, tetapi masih terdapat celah penelitian tentang mekanisme, subkelompok yang paling diuntungkan, dan outcome biologis yang konsisten (Buric, 2025). Mindfulness dapat memengaruhi PNI melalui pengurangan ruminasi, peningkatan kesadaran tubuh, peningkatan regulasi prefrontal terhadap emosi, perbaikan tidur, dan regulasi otonom (Buric, 2025). Intervensi ini juga dapat menurunkan hyperarousal yang mempertahankan aktivasi stres kronis (Bower & Kuhlman, 2023). Dengan demikian, mindfulness dapat dipahami sebagai intervensi perilaku yang menargetkan respons stres, bukan sekadar teknik relaksasi.

Namun, mindfulness tidak cocok untuk semua orang atau semua fase penyakit. Pasien dengan trauma berat, disosiasi, nyeri berat, atau depresi berat mungkin membutuhkan adaptasi, pendampingan profesional, atau pendekatan psikoterapi lain sebelum latihan mindfulness intensif. Bukti biologis tentang efek mindfulness pada inflamasi masih bervariasi karena perbedaan desain, durasi latihan, populasi, kepatuhan, dan biomarker yang diukur (Buric, 2025). Oleh karena itu, mindfulness sebaiknya diposisikan sebagai terapi tambahan yang dapat dipersonalisasi, bukan intervensi universal. Dalam PNI, pertanyaan penting bukan hanya "apakah mindfulness bekerja", tetapi "untuk siapa, melalui mekanisme apa, dalam konteks klinis apa, dan dengan dosis latihan seperti apa".




**Caption:** Gambar menunjukkan mindfulness yang menurunkan ruminasi, meningkatkan regulasi emosi, memperbaiki otonom dan tidur, menurunkan allostatic load, serta memodulasi inflamasi.
Sumber: Diadaptasi dari Buric (2025), Bower dan Kuhlman (2023), dan Warren et al. (2024).

**Gambar 8. 8 Mindfulness Sebagai Intervensi PNI**

Gambar menunjukkan mindfulness yang menurunkan ruminasi, meningkatkan regulasi emosi, memperbaiki otonom dan tidur, menurunkan allostatic load, serta memodulasi inflamasi. Sumber: Diadaptasi dari Buric (2025), Bower dan Kuhlman (2023), dan Warren *et al*. (2024).

## 8.9 Yoga dan Terapi Mind–Body

Yoga merupakan intervensi mind–body yang menggabungkan gerakan, pernapasan, perhatian, relaksasi, dan regulasi tubuh (Chiarpenello *et al*., 2024). Dalam perspektif PNI, yoga dapat memengaruhi depresi dan stres melalui peningkatan parasympathetic tone, downregulation HPA axis, penurunan inflamasi, penguatan imunitas, dan penurunan allostatic load (Chiarpenello *et al*., 2024). Chiarpenello *et al*. (2024) menekankan bahwa psikoneuroimunologi yoga mengajarkan pentingnya menurunkan allostatic load untuk memperbaiki gejala depresi. Yoga juga dapat memperbaiki fleksibilitas tubuh, kualitas tidur, kesadaran tubuh, dan persepsi kontrol diri pada sebagian pasien. Dengan demikian, yoga merupakan contoh intervensi yang bekerja melalui tubuh, napas, perhatian, dan sistem stres secara bersamaan.

Yoga tidak boleh diposisikan sebagai pengganti terapi depresi, terapi trauma, obat, atau terapi penyakit medis yang diperlukan. Pada pasien dengan keterbatasan fisik, nyeri, penyakit jantung, kehamilan, atau trauma psikologis, bentuk yoga perlu disesuaikan agar aman dan tidak memicu gejala. Yoga yang lembut, berbasis pernapasan, dan berorientasi pemulihan mungkin lebih sesuai untuk pasien dengan allostatic load tinggi dibanding latihan intensif. Dalam praktik klinis, pilihan intervensi mind–body harus mempertimbangkan preferensi pasien, akses, budaya, keamanan, dan dukungan instruktur. Oleh karena itu, yoga dalam PNI paling baik dipahami sebagai terapi tambahan yang menurunkan beban stres biologis dan memperkuat regulasi diri.



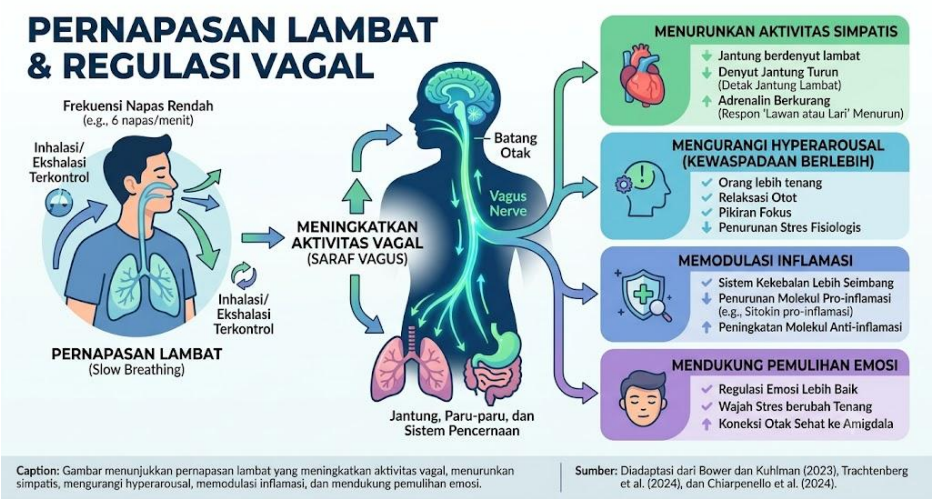

**Gambar 8. 9 Yoga dan Penurunan Allostatic Load**

Gambar menunjukkan yoga yang memengaruhi pernapasan, vagus, HPA axis, parasympathetic tone, inflamasi, tidur, neuroplastisitas, mood, dan kualitas hidup. Sumber: Diadaptasi dari Chiarpenello *et al*. (2024), Buric (2025), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 8.10 Pernapasan Lambat, Relaksasi, dan Regulasi Vagal

Pernapasan lambat dan relaksasi dapat memengaruhi sistem saraf otonom, terutama melalui peningkatan aktivitas parasimpatis dan regulasi vagal (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam PNI, regulasi vagal penting karena saraf vagus berperan dalam komunikasi tubuh-ke-otak dan pengaturan inflamasi (Bower & Kuhlman, 2023). Latihan napas yang teratur dapat membantu menurunkan hyperarousal, memperlambat denyut jantung, meningkatkan kesadaran tubuh, dan memperbaiki respons pemulihan setelah stres. Relaksasi otot progresif, guided imagery, dan body scan dapat bekerja melalui mekanisme serupa, yaitu menurunkan persepsi ancaman dan mengubah tonus otonom. Dengan demikian, teknik relaksasi dapat menjadi intervensi sederhana tetapi biologis dalam PNI.

Manfaat latihan pernapasan dan relaksasi sangat bergantung pada konsistensi, konteks, dan kecocokan pasien. Pada sebagian pasien dengan trauma atau panic disorder, fokus pada sensasi tubuh dapat memicu distress sehingga latihan perlu dimodifikasi dan dipandu secara hati-hati. Latihan yang terlalu kompleks juga dapat menurunkan kepatuhan, terutama pada pasien fatigue atau depresi berat. Oleh karena itu, intervensi pernapasan sebaiknya dimulai dari durasi pendek, instruksi jelas, dan tujuan realistis. Dalam praktik PNI, latihan ini dapat dipadukan dengan terapi tidur, psikoterapi, aktivitas fisik, dan dukungan sosial untuk menurunkan allostatic load secara bertahap.




**Gambar 8. 10 Pernapasan Lambat dan Regulasi Vagal**

Gambar menunjukkan pernapasan lambat yang meningkatkan aktivitas vagal, menurunkan simpatis, mengurangi hyperarousal, memodulasi inflamasi, dan mendukung pemulihan emosi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Trachtenberg *et al*. (2024), dan Chiarpenello *et al*. (2024).

## 8.11 Psikoterapi sebagai Intervensi PNI

Psikoterapi dapat dipahami sebagai intervensi PNI karena mengubah cara individu menilai ancaman, mengatur emosi, memproses trauma, membangun coping, dan mengubah perilaku

kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023). Terapi kognitif-perilaku dapat menurunkan ruminasi dan perilaku menghindar, terapi trauma dapat mengurangi respons ancaman yang menetap, dan terapi interpersonal dapat memperbaiki dukungan sosial serta konflik relasional. Perubahan psikologis tersebut dapat memengaruhi sistem stres, tidur, aktivitas fisik, kepatuhan terapi, dan regulasi otonom (Bower & Kuhlman, 2023). Dalam konteks depresi, kecemasan, PTSD, penyakit kronis, dan nyeri, psikoterapi dapat mengurangi allostatic load melalui jalur psikologis dan perilaku. Dengan demikian, psikoterapi bukan hanya "bicara", tetapi intervensi yang dapat memengaruhi sistem biologis melalui perubahan regulasi stres dan perilaku.

Efek psikoterapi terhadap biomarker inflamasi masih bervariasi dan dipengaruhi oleh jenis terapi, durasi, populasi, tingkat inflamasi awal, komorbiditas, tidur, dan penggunaan obat. Karena itu, PNI tidak harus menuntut bahwa setiap psikoterapi menurunkan CRP atau IL-6 agar dianggap bermanfaat. Outcome penting mencakup gejala, fungsi, kualitas tidur, kualitas hidup, coping, dukungan sosial, dan pemulihan perilaku. Dalam praktik klinis, psikoterapi dapat dipadukan dengan terapi medis dan intervensi gaya hidup untuk menghasilkan efek yang lebih luas. Oleh karena itu, psikoterapi dalam PNI berperan sebagai pengubah makna, perilaku, dan respons stres biologis.

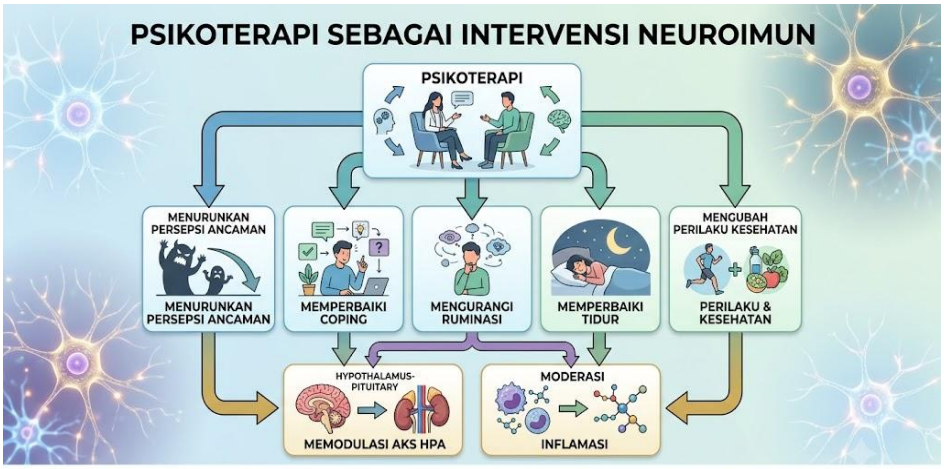



Diagram menunjukkan psikoterapi yang menurunkan persepsi ancaman, memperbaiki *coping*, mengurangi ruminasi, memperbaiki tidur, mengubah perilaku kesehatan, dan memodulasi HPA axis serta inflamasi.
**Sumber:** Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren et al. (2024), dan Buric (2025).

**Gambar 8. 11 Psikoterapi Sebagai Intervensi Neuroimun**

Gambar menunjukkan psikoterapi yang menurunkan persepsi ancaman, memperbaiki coping, mengurangi ruminasi, memperbaiki tidur, mengubah perilaku kesehatan, dan memodulasi HPA axis serta inflamasi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), dan Buric (2025).

## 8.12 Intervensi Positif, Makna Hidup, dan Kesejahteraan

Intervensi psikologi positif seperti gratitude, kindness, savoring, optimism training, dan meaning-focused practices mendapat perhatian karena kesejahteraan psikologis dapat berhubungan dengan stres dan fisiologi (Eilertsen *et al*., 2025). Review dan meta-analisis tahun 2025 tentang positive psychology interventions menyatakan bahwa minat terhadap aktivitas peningkat kesejahteraan dan indikator fisiologis stres meningkat, tetapi bukti efek fisiologisnya masih terfragmentasi (Eilertsen *et al*., 2025). Dalam PNI, intervensi positif dapat bekerja melalui peningkatan emosi positif, dukungan sosial, makna hidup, perilaku prososial, dan penurunan ruminasi. Namun, efek terhadap inflamasi atau kortisol tidak boleh diasumsikan sama pada semua populasi. Oleh karena itu, intervensi positif sebaiknya diposisikan sebagai

pendukung kesejahteraan, bukan terapi tunggal untuk penyakit inflamasi atau gangguan mental berat.

Makna hidup dan tujuan juga penting dalam penyakit kronis karena membantu pasien mempertahankan motivasi, kepatuhan terapi, dan relasi sosial. Aktivitas bermakna dapat menurunkan isolasi, meningkatkan reward, dan membantu regulasi stres. Namun, intervensi positif harus sensitif terhadap penderitaan pasien dan tidak memaksa pasien untuk "berpikir positif" saat mengalami nyeri, trauma, atau penyakit berat. PNI yang etis harus membedakan antara membangun sumber daya psikologis dan menyangkal realitas biologis pasien. Dengan demikian, intervensi positif paling bermanfaat bila digunakan secara empatik, kontekstual, dan terintegrasi dengan perawatan medis serta psikologis yang sesuai.



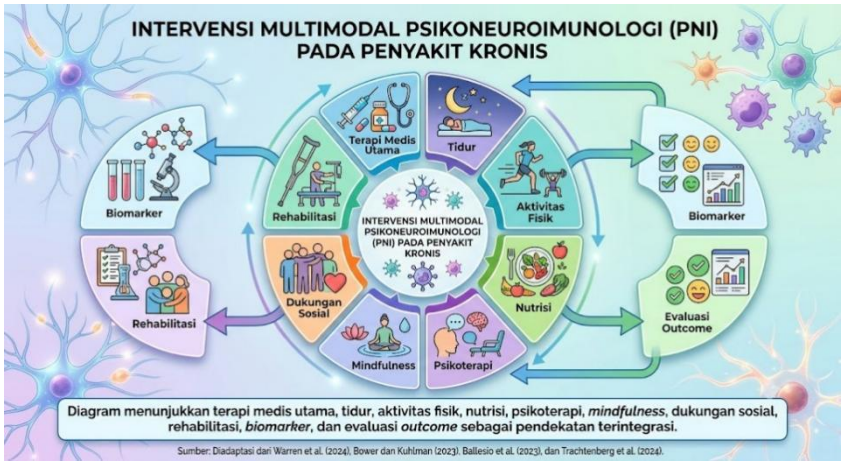

**Gambar 8. 12 Psikologi Positif dan Regulasi PNI**

Gambar menunjukkan gratitude, kindness, makna hidup, emosi positif, dukungan sosial, reward pathways, stres lebih rendah, dan regulasi imun sebagai jalur potensial. Sumber: Diadaptasi dari Eilertsen *et al*. (2025), Trachtenberg *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 8.13 Intervensi Multimodal pada Penyakit Kronis

Penyakit kronis sering memerlukan intervensi multimodal karena gejala muncul dari interaksi antara aktivitas penyakit, inflamasi, stres, tidur, nyeri, fatigue, aktivitas rendah, dan dukungan sosial (Warren *et al*., 2024). Pada pasien autoimun, intervensi PNI dapat mencakup terapi medis utama, manajemen stres, terapi tidur, aktivitas fisik bertahap, nutrisi, dan dukungan sosial. Pada pasien kanker, intervensi dapat menargetkan fatigue, insomnia, distress, aktivitas fisik, nutrisi, dan kualitas hidup. Pada nyeri kronis, intervensi perlu mencakup edukasi nyeri, rehabilitasi, regulasi tidur, psikoterapi, aktivitas bertahap, dan manajemen inflamasi bila relevan. Dengan demikian, PNI tidak menawarkan satu intervensi tunggal, tetapi kerangka untuk menyusun kombinasi intervensi yang sesuai pasien.

Intervensi multimodal juga perlu memperhatikan urutan prioritas. Pasien dengan insomnia berat mungkin perlu terapi tidur terlebih dahulu sebelum aktivitas fisik intensif. Pasien dengan nyeri berat mungkin membutuhkan pengendalian nyeri dan pacing sebelum olahraga. Pasien dengan depresi berat mungkin membutuhkan farmakoterapi atau psikoterapi intensif sebelum perubahan gaya hidup yang kompleks. Pasien dengan isolasi sosial mungkin membutuhkan dukungan praktis sebelum mampu menerapkan nutrisi atau aktivitas fisik. Oleh karena itu, personalisasi intervensi PNI harus mempertimbangkan kesiapan pasien, kapasitas biologis, akses, budaya, ekonomi, dan keamanan.




**Gambar 8. 13 Intervensi Multimodal PNI pada Penyakit Kronis**

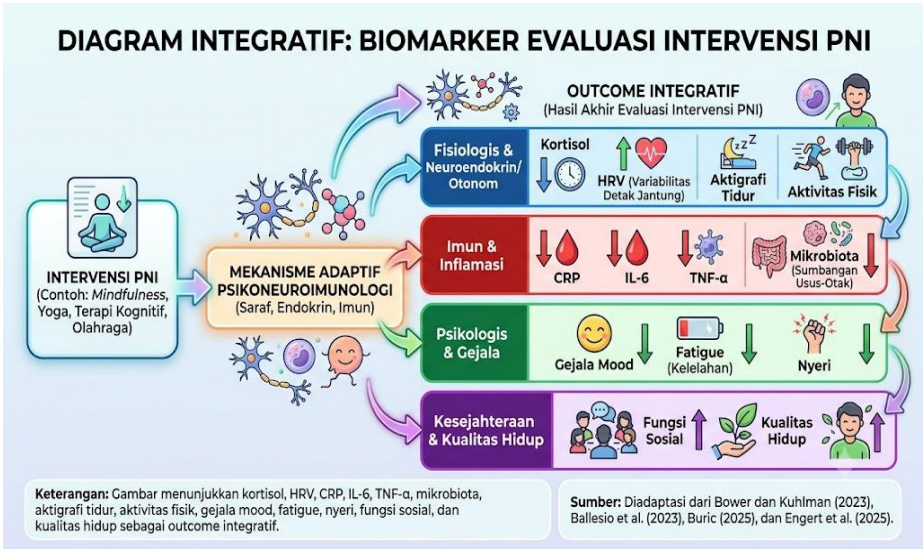
Gambar menunjukkan terapi medis utama, tidur, aktivitas fisik, nutrisi, psikoterapi, mindfulness, dukungan sosial, rehabilitasi, biomarker, dan evaluasi outcome sebagai pendekatan terintegrasi. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), Ballesio *et al*. (2023), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## 8.14 Biomarker untuk Evaluasi Intervensi PNI

Evaluasi intervensi PNI dapat menggunakan biomarker neuroendokrin, otonom, inflamasi, metabolik, mikrobiota, tidur, dan outcome klinis (Bower & Kuhlman, 2023). Biomarker neuroendokrin mencakup kortisol saliva, diurnal cortisol slope, kortisol rambut, dan respons kortisol terhadap stresor. Biomarker otonom mencakup heart rate variability, denyut jantung, tekanan darah, dan pemulihan kardiovaskular setelah stres. Biomarker inflamasi mencakup CRP, IL-6, TNF-α, interferon, leukosit, dan rasio neutrofil-limfosit. Outcome klinis mencakup depresi, kecemasan, fatigue, nyeri, kualitas tidur, aktivitas fisik, kualitas hidup, dan fungsi sosial.

Namun, biomarker tidak boleh menjadi satu-satunya ukuran keberhasilan intervensi. Pasien dapat mengalami peningkatan kualitas hidup, tidur, atau fungsi sosial meskipun biomarker inflamasi tidak berubah secara signifikan. Sebaliknya, perubahan biomarker kecil belum tentu bermakna klinis bila gejala dan fungsi

tidak membaik. Oleh karena itu, evaluasi intervensi PNI idealnya menggunakan pendekatan mixed outcomes, yaitu menggabungkan biomarker, gejala, fungsi, pengalaman pasien, dan outcome jangka panjang. Pendekatan ini penting agar PNI tetap relevan secara klinis dan tidak terjebak pada biologisasi berlebihan.




**Gambar 8. 14 Biomarker Evaluasi Intervensi PNI**

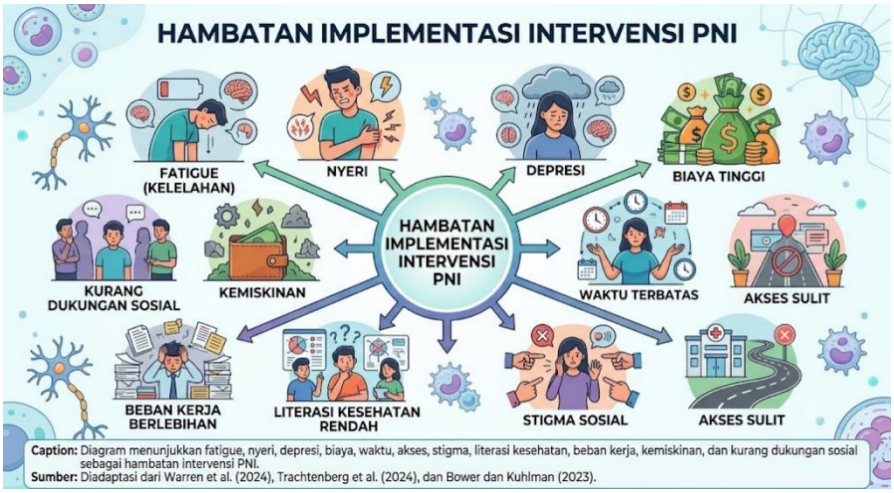
Gambar menunjukkan kortisol, HRV, CRP, IL-6, TNF-α, mikrobiota, aktigrafi tidur, aktivitas fisik, gejala mood, fatigue, nyeri, fungsi sosial, dan kualitas hidup sebagai outcome integratif. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ballesio *et al*. (2023), Buric (2025), dan Engert *et al*. (2025).

## 8.15 Hambatan Implementasi Intervensi PNI

Hambatan implementasi intervensi PNI sering berkaitan dengan akses, biaya, waktu, motivasi, fatigue, nyeri, stigma, literasi kesehatan, dan dukungan sosial. Pasien dengan penyakit kronis atau depresi berat mungkin sulit menerapkan tidur teratur, olahraga, diet sehat, atau mindfulness karena gejala yang mereka alami memang menurunkan energi dan motivasi. Karena itu, intervensi PNI tidak boleh diberikan sebagai daftar instruksi yang menyalahkan pasien. Pendekatan yang lebih baik adalah memilih satu atau dua target

realistis, memecahnya menjadi langkah kecil, dan mengevaluasi hambatan bersama pasien. Dengan demikian, intervensi PNI harus berpusat pada pasien, bukan berpusat pada ideal gaya hidup.

Hambatan struktural juga penting. Pasien mungkin tidak memiliki ruang aman untuk tidur, akses makanan sehat, waktu olahraga, layanan psikoterapi, atau komunitas suportif. Stres pekerjaan, kemiskinan, caregiving, diskriminasi, dan akses layanan kesehatan dapat membatasi kemampuan pasien mengubah perilaku. Dalam PNI, faktor struktural ini bukan faktor "luar", tetapi bagian dari sistem stres yang memengaruhi imun dan kesehatan. Oleh karena itu, implementasi intervensi PNI perlu melibatkan edukasi, dukungan keluarga, layanan komunitas, kebijakan tempat kerja, akses kesehatan mental, dan intervensi sosial. Dengan demikian, PNI harus berpindah dari nasihat individual menuju dukungan sistemik.



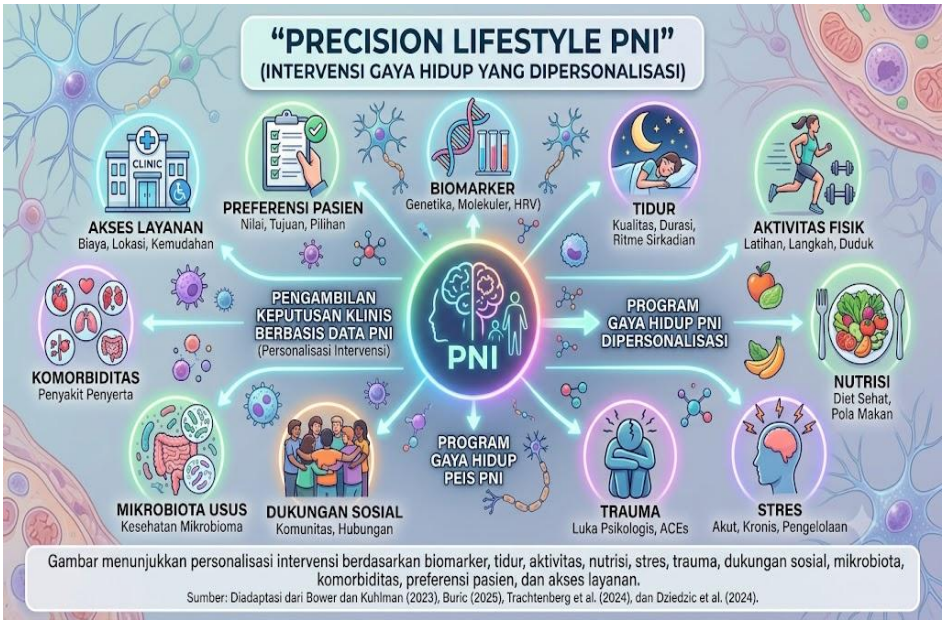

**Gambar 8. 15 Hambatan Implementasi Intervensi PNI**

Gambar menunjukkan fatigue, nyeri, depresi, biaya, waktu, akses, stigma, literasi kesehatan, beban kerja, kemiskinan, dan kurang dukungan sosial sebagai hambatan intervensi PNI. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Trachtenberg *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 8.16 Prinsip Personalisasi dan Precision Lifestyle PNI

Precision lifestyle PNI adalah pendekatan yang menyesuaikan intervensi perilaku berdasarkan profil biologis, psikologis, sosial, dan klinis pasien (Bower & Kuhlman, 2023). Pasien dengan insomnia dominan mungkin membutuhkan terapi tidur sebagai prioritas utama, sedangkan pasien dengan isolasi sosial dominan membutuhkan dukungan relasional dan komunitas. Pasien dengan obesitas, inflamasi, dan depresi mungkin membutuhkan kombinasi nutrisi, aktivitas fisik, terapi depresi, dan manajemen metabolik. Pasien dengan trauma mungkin membutuhkan terapi trauma sebelum latihan mindfulness atau yoga yang intensif. Dengan demikian, personalisasi berarti memilih target yang paling relevan, aman, dan dapat dilakukan pasien.

Precision PNI juga harus mempertimbangkan biomarker dan gejala secara bersamaan. CRP tinggi, insomnia berat, fatigue, nyeri, HRV rendah, atau gangguan mikrobiota dapat membantu membentuk hipotesis klinis, tetapi tidak boleh menggantikan penilaian subjektif pasien. Preferensi pasien, budaya, dukungan keluarga, pekerjaan, ekonomi, dan akses layanan menentukan keberhasilan intervensi. Oleh karena itu, intervensi yang secara biologis ideal belum tentu efektif bila tidak sesuai dengan kehidupan pasien. Dalam PNI, keberhasilan bukan hanya perubahan biomarker, tetapi peningkatan fungsi, pemulihan, kualitas hidup, dan kemampuan pasien mempertahankan perubahan secara bermakna.



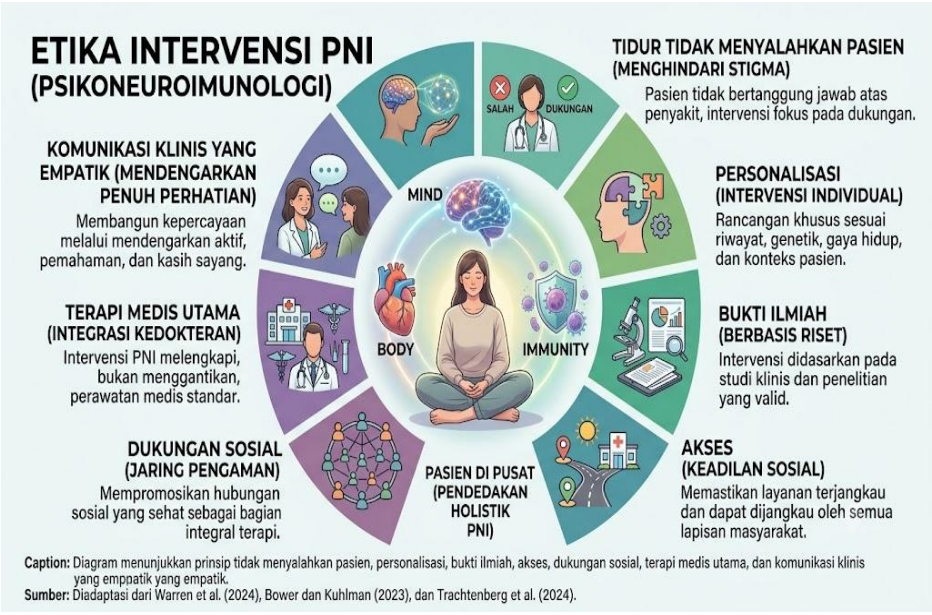

**Gambar 8. 16 Precision Lifestyle PNI**

Gambar menunjukkan personalisasi intervensi berdasarkan biomarker, tidur, aktivitas, nutrisi, stres, trauma, dukungan sosial, mikrobiota, komorbiditas, preferensi pasien, dan akses layanan. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Buric (2025), Trachtenberg *et al*. (2024), dan Dziedzic *et al*. (2024).

## 8.17 Etika Intervensi PNI: Tidak Menyalahkan Pasien

Etika sangat penting dalam intervensi PNI karena pembahasan perilaku kesehatan mudah berubah menjadi pesan yang menyalahkan pasien. Pasien dengan depresi, nyeri kronis, autoimunitas, kanker, obesitas, atau insomnia sering menghadapi gejala yang justru membuat perubahan perilaku menjadi sulit. Jika intervensi PNI disampaikan sebagai "cukup olahraga, tidur, dan makan sehat", pasien dapat merasa gagal atau disalahkan ketika tidak membaik. Padahal, perilaku kesehatan dipengaruhi oleh biologi penyakit, lingkungan sosial, ekonomi, trauma, pekerjaan, keluarga, dan akses layanan (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, PNI harus menekankan dukungan, personalisasi, dan pengurangan hambatan, bukan moral judgment.

Pendekatan etis juga berarti tidak menjanjikan hasil berlebihan. Mindfulness, yoga, olahraga, nutrisi, psikobiotik, dan dukungan sosial dapat membantu, tetapi tidak selalu menyembuhkan penyakit kronis atau gangguan mental. Terapi medis, farmakoterapi, psikoterapi, rehabilitasi, dan dukungan sosial tetap diperlukan sesuai diagnosis. Intervensi PNI sebaiknya dijelaskan sebagai cara untuk menurunkan allostatic load, memperbaiki regulasi stres, mendukung tidur, dan meningkatkan kualitas hidup. Dengan demikian, etika PNI menuntut keseimbangan antara optimisme terapeutik dan kejujuran ilmiah.




**Caption:** Diagram menunjukkan prinsip tidak menyalahkan pasien, personalisasi, bukti ilmiah, akses, dukungan sosial, terapi medis utama, dan komunikasi klinis yang emppatik yang empatik.
**Sumber:** Diadaptasi dari Warren et al. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), dan Trachtenberg et al. (2024).

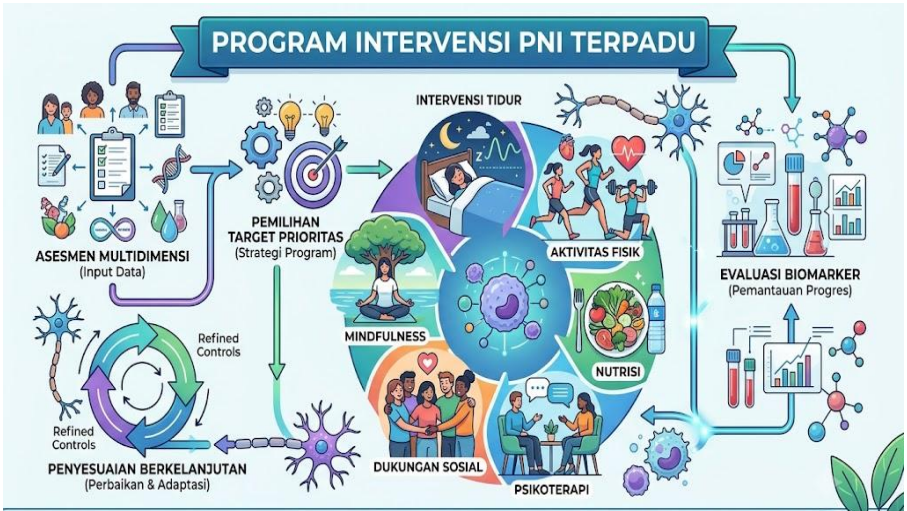
**Gambar 8. 17 Etika Intervensi PNI**

Gambar menunjukkan prinsip tidak menyalahkan pasien, personalisasi, bukti ilmiah, akses, dukungan sosial, terapi medis utama, dan komunikasi klinis yang empatik. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## 8.18 Rancangan Program Intervensi PNI Terpadu

Program intervensi PNI terpadu dapat dimulai dari asesmen multidimensi. Asesmen mencakup stres, tidur, aktivitas fisik, pola makan, gejala usus, nyeri, fatigue, mood, kecemasan, dukungan sosial, obat, penyakit penyerta, dan hambatan struktural. Setelah itu, klinisi dan pasien memilih target prioritas berdasarkan beban gejala dan kesiapan pasien. Jika tidur sangat buruk, terapi tidur menjadi target awal. Jika isolasi sosial dominan, intervensi dukungan sosial dan aktivitas bermakna menjadi prioritas. Jika aktivitas fisik sangat rendah, program gerak ringan bertahap dapat dimulai dengan tujuan realistis.

Program terpadu juga memerlukan evaluasi berkala. Evaluasi dapat mencakup kualitas tidur, energi, mood, nyeri, aktivitas harian, kualitas hidup, kepatuhan terapi, dan biomarker bila relevan. Perubahan kecil yang konsisten lebih berharga daripada perubahan besar yang tidak bertahan. Pendekatan ini sejalan dengan PNI karena sistem stres dan imun membutuhkan pemulihan bertahap, bukan perubahan ekstrem. Program yang baik juga memberi ruang untuk relaps, flare, hari buruk, dan penyesuaian ulang. Dengan demikian, intervensi PNI terpadu bersifat fleksibel, realistis, dan berpusat pada fungsi hidup pasien.




*Gambar menunjukkan asesmen multidimensi, pemilihan target prioritas, intervensi tidur, aktivitas fisik, nutrisi, psikoterapi, dukungan sosial, mindfulness, evaluasi biomarker, dan penyesuaian berkelanjutan.*
*Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ballesio et al. (2023), Buric (2025), Chiarpenello et al. (2024), dan Trachtenberg et al. (2024).*

**Gambar 8. 18 Program Intervensi PNI Terpadu**

Gambar menunjukkan asesmen multidimensi, pemilihan target prioritas, intervensi tidur, aktivitas fisik, nutrisi, psikoterapi, dukungan sosial, mindfulness, evaluasi biomarker, dan penyesuaian berkelanjutan. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ballesio *et al*. (2023), Buric (2025), Chiarpenello *et al*. (2024), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

Bab ini menjelaskan bahwa perilaku kesehatan merupakan mediator penting dalam psikoneuroimunologi karena tidur, aktivitas fisik, nutrisi, relasi sosial, mindfulness, yoga, relaksasi, dan psikoterapi dapat memengaruhi sistem stres, inflamasi, mikrobiota, metabolisme, dan kesehatan mental (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). Tidur memiliki hubungan dua arah dengan inflamasi, dan gangguan tidur dapat meningkatkan risiko depresi melalui jalur inflamasi (Ballesio *et al*., 2023; Engert *et al*., 2025). Aktivitas fisik dapat bekerja melalui neuro-immuno-metabolic axis yang mencakup BDNF, inflamasi, metabolisme, fungsi imun, dan komunikasi otot–otak–usus (Carrera-Bastos *et al*., 2025; Shen *et al*., 2026). Dukungan sosial dan perilaku prososial dapat memengaruhi sistem imun melalui rasa aman, vagus, oksitosin, dan reward pathways (Trachtenberg *et al*., 2024). Mindfulness dan yoga dapat menurunkan allostatic load melalui regulasi stres, parasympathetic tone, HPA axis, dan inflamasi, meskipun efek biologisnya tetap membutuhkan personalisasi serta bukti yang lebih spesifik (Buric, 2025; Chiarpenello *et al*., 2024).

Intervensi PNI harus bersifat multimodal, bertahap, dan tidak menyalahkan pasien. Perubahan perilaku kesehatan dipengaruhi oleh fatigue, nyeri, depresi, akses, ekonomi, relasi sosial, pekerjaan, budaya, trauma, dan penyakit medis. Oleh karena itu, intervensi PNI perlu dipersonalisasi berdasarkan prioritas klinis, kesiapan pasien, keamanan, dan konteks hidup. Evaluasi keberhasilan tidak hanya menggunakan biomarker seperti CRP, IL-6, kortisol, HRV, atau mikrobiota, tetapi juga gejala, fungsi, tidur, kualitas hidup, dan pengalaman pasien. Dengan demikian, Bab 8 memperlihatkan bahwa perilaku kesehatan adalah bagian dari biologi PNI sekaligus ruang intervensi yang paling dekat dengan kehidupan sehari-hari pasien.




**Gambar 8. 19 Ringkasan Perilaku Kesehatan dan Intervensi PNI**

Gambar merangkum tidur, ritme sirkadian, aktivitas fisik, nutrisi, mikrobiota, dukungan sosial, mindfulness, yoga, psikoterapi, biomarker, hambatan implementasi, etika, dan precision lifestyle PNI. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ballesio *et al*. (2023), Engert *et al*. (2025), Trachtenberg *et al*. (2024), Buric (2025), Chiarpenello *et al*. (2024), dan Carrera-Bastos *et al*. (2025).

## DAFTAR PUSTAKA

Ballesio, A., Bacaro, V., Vacca, M., Chirico, A., Lucidi, F., & Lombardo, C. (2023). Inflammatory hypotheses of sleep disturbance–depression link: Update and research agenda. *Neuroscience Applied, 2*, 102747.

Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology, 19*, 331–359.

Buric, I. (2025). Psychoneuroimmunology of mindfulness: What works, how it works, and for whom? *Brain, Behavior, & Immunity - Health*.

Carrera-Bastos, P., *et al*. (2025). Inflammation and depression: An evolutionary framework for understanding mechanisms and interventions. *Frontiers in Psychology*.

Chiarpenello, C., *et al*. (2024). What can the psychoneuroimmunology of yoga teach us about depression's psychopathology? *Brain, Behavior, & Immunity - Health*.

Dziedzic, A., *et al*. (2024). The power of psychobiotics in depression: A modern approach through the microbiota–gut–brain axis. *Nutrients, 16*(7), 1054.

Eilertsen, M., *et al*. (2025). Effects of positive psychology interventions on inflammatory biomarkers and cortisol: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Happiness Studies*.

Engert, L. C., *et al*. (2025). Sleep and inflammation: A bidirectional relationship. *Somnologie*.

Patil, S., *et al*. (2025). The gut-brain axis and mental health. *Review article*.

Shen, Y., *et al*. (2026). The neuro-immuno-metabolic axis of exercise: A unified mechanism linking physical activity with cognitive function and mental health. *Frontiers in Psychology*.

Trachtenberg, E., *et al*. (2024). The beneficial effects of social support and prosocial behavior on immunity and health: A psychoneuroimmunology perspective. *Brain, Behavior, & Immunity - Health, 37*, 100758.

Warren, A., *et al*. (2024). Dangers of the chronic stress response in the context of inflammatory and immune-related diseases. *Frontiers in Immunology, 15*, 1365871.

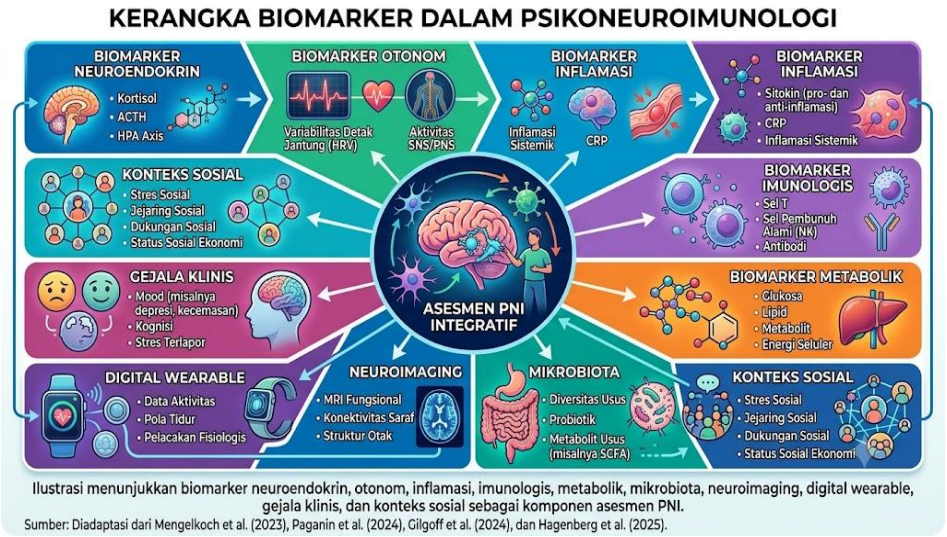
# BAB 9

# BIOMARKER, METODE PENELITIAN, MULTI-OMICS, DAN PRECISION PSYCHONEUROIMMUNOLOGY

Biomarker merupakan komponen penting dalam psikoneuroimunologi karena bidang ini berusaha menghubungkan pengalaman psikologis dengan perubahan biologis yang dapat diukur, seperti kortisol, heart rate variability, sitokin, CRP, metabolit, mikrobiota, ekspresi gen, dan indikator digital dari wearable technology (Bower & Kuhlman, 2023; Mengelkoch *et al*., 2023). Dalam PNI modern, biomarker tidak hanya dipakai untuk membuktikan bahwa stres "berpengaruh pada tubuh", tetapi juga untuk memahami jalur mekanistik yang menghubungkan stres, tidur, aktivitas fisik, mikrobiota, inflamasi, perilaku sakit, dan penyakit kronis (Warren *et al*., 2024; Mengelkoch *et al*., 2023). Multi-omics semakin penting karena satu biomarker tunggal jarang cukup untuk menjelaskan kompleksitas hubungan psikologis-imunologis (Mengelkoch *et al*., 2023). Pendekatan ini juga mendukung precision PNI, yaitu upaya menyesuaikan asesmen dan intervensi berdasarkan profil biologis, psikologis, perilaku, dan sosial pasien. Oleh karena itu, Bab 9 membahas biomarker, desain penelitian, multi-omics, digital phenotyping, neuroimaging, dan prinsip precision PNI secara sistematis.

Biomarker harus ditafsirkan secara hati-hati. Inflamasi dapat dipengaruhi oleh infeksi akut, obesitas, obat, usia, jenis kelamin, tidur, aktivitas fisik, penyakit metabolik, dan penyakit inflamasi, sehingga satu nilai CRP atau IL-6 tidak dapat langsung dianggap sebagai "bukti stres" (Bower & Kuhlman, 2023; Paganin *et al*., 2024). Scoping review tahun 2024 tentang biomarker inflamasi pada depresi menunjukkan bahwa hubungan inflamasi dan depresi bersifat kompleks, sehingga biomarker perlu dipahami dalam konteks gejala, komorbiditas, dan desain penelitian (Paganin *et al*.,

2024). Studi multi-omics transdiagnostik juga menunjukkan bahwa perubahan imun pada gangguan mental lebih baik dipahami melalui subkelompok biologis daripada diagnosis tunggal yang terlalu luas (Hagenberg *et al*., 2025). Dengan demikian, biomarker PNI sebaiknya digunakan untuk memperkuat formulasi ilmiah dan klinis, bukan menggantikan wawancara klinis atau diagnosis medis.




Ilustrasi menunjukkan biomarker neuroendokrin, otonom, inflamasi, imunologis, metabolik, mikrobiota, neuroimaging, digital wearable, gejala klinis, dan konteks sosial sebagai komponen asesmen PNI.
Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch et al. (2023), Paganin et al. (2024), Gilgoff et al. (2024), dan Hagenberg et al. (2025).

**Gambar 9. 1 Kerangka Biomarker Dalam Psikoneuroimunologi**

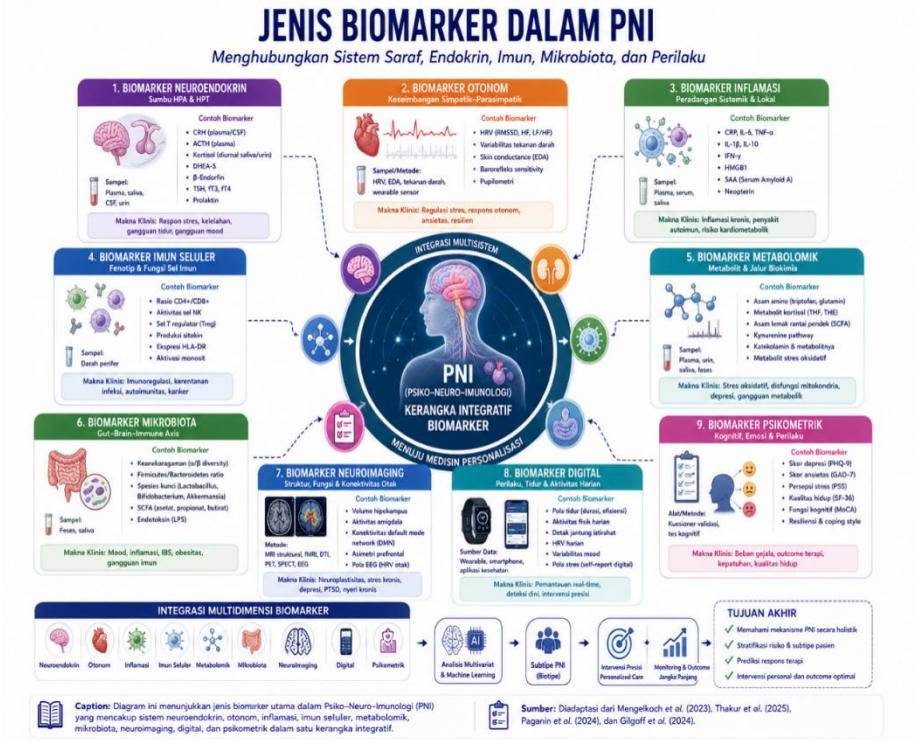
Ilustrasi menunjukkan biomarker neuroendokrin, otonom, inflamasi, imunologis, metabolik, mikrobiota, neuroimaging, digital wearable, gejala klinis, dan konteks sosial sebagai komponen asesmen PNI. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Paganin *et al*. (2024), Gilgoff *et al*. (2024), dan Hagenberg *et al*. (2025).

## 9.1 Definisi Biomarker dalam PNI

Biomarker dalam PNI adalah indikator biologis yang dapat diukur untuk menggambarkan proses stres, inflamasi, regulasi otonom, fungsi imun, metabolisme, mikrobiota, atau aktivitas otak yang relevan dengan pengalaman psikologis dan kesehatan (Bower & Kuhlman, 2023; Mengelkoch *et al*., 2023). Biomarker dapat bersifat diagnostik, prognostik, prediktif, monitoring, atau mekanistik, tetapi

dalam PNI sebagian besar biomarker masih lebih kuat sebagai indikator riset daripada alat diagnosis klinis rutin (Paganin *et al*., 2024). Contoh biomarker neuroendokrin adalah kortisol saliva, kortisol rambut, ACTH, DHEA, dan copeptin sebagai penanda respons stres (Thakur *et al*., 2025). Contoh biomarker inflamasi adalah CRP, IL-6, IL-1β, TNF-α, IL-10, dan IL-18 yang sering dipakai untuk menilai respons inflamasi sistemik (Paganin *et al*., 2024; Thakur *et al*., 2025). Dengan demikian, biomarker adalah jembatan antara gejala subjektif dan proses biologis yang dapat diukur.

Biomarker PNI perlu dibedakan dari penanda penyakit yang sudah mapan dalam kedokteran. Dalam banyak kasus, marker seperti CRP atau IL-6 tidak spesifik untuk stres, depresi, atau penyakit mental tertentu karena marker tersebut juga meningkat pada infeksi, penyakit inflamasi, obesitas, dan kondisi metabolik (Paganin *et al*., 2024). Oleh karena itu, interpretasi biomarker harus mempertimbangkan konteks klinis, riwayat penyakit, obat, waktu pengambilan sampel, pola tidur, dan faktor perilaku (Bower & Kuhlman, 2023). Biomarker juga dapat bersifat dinamis, sehingga pengukuran berulang sering lebih informatif dibanding satu kali pengukuran. Dengan demikian, biomarker PNI harus dipahami sebagai bagian dari sistem bukti, bukan sebagai jawaban tunggal.




**Gambar 9. 2 Jenis Biomarker dalam PNI**

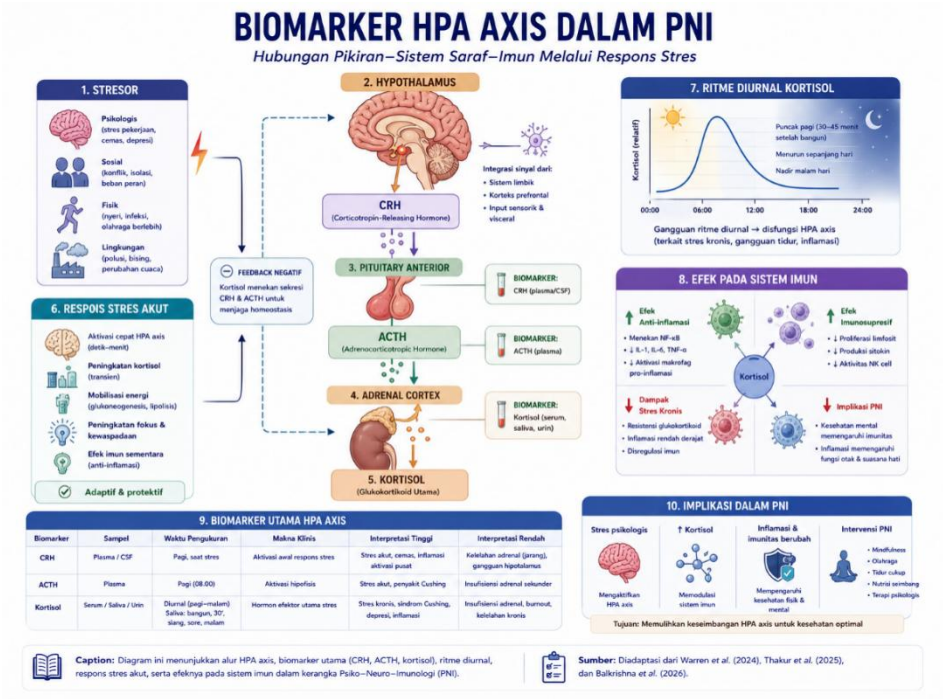
Gambar menunjukkan biomarker neuroendokrin, otonom, inflamasi, imun seluler, metabolomik, mikrobiota, neuroimaging, digital, dan psikometrik dalam satu kerangka integratif. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Thakur *et al*. (2025), Paganin *et al*. (2024), dan Gilgoff *et al*. (2024).

## 9.2 Biomarker Neuroendokrin: Kortisol dan HPA Axis

Kortisol adalah biomarker neuroendokrin paling sering digunakan dalam PNI karena HPA axis merupakan jalur utama respons stres (Warren *et al*., 2024). Kortisol dapat diukur melalui saliva, darah, urin, atau rambut, dan setiap metode memiliki makna biologis yang berbeda. Kortisol saliva sering digunakan untuk melihat respons akut dan ritme diurnal, sedangkan kortisol rambut dapat digunakan sebagai indikator paparan kortisol jangka lebih panjang. Dalam penelitian intervensi, marker neuroendokrin juga

dapat diperluas dengan ACTH, corticotropin, copeptin, dan indikator stres hormonal lain, seperti yang digunakan dalam studi meditasi dan yoga berbasis biomarker sitokin serta neuroendokrin (Thakur *et al*., 2025). Oleh karena itu, kortisol berguna untuk memahami respons stres, tetapi harus dibaca berdasarkan waktu dan konteks pengukuran.

Interpretasi kortisol sering menantang karena kortisol memiliki ritme sirkadian yang kuat. Nilai kortisol pagi, cortisol awakening response, slope harian, respons terhadap stresor laboratorium, dan kortisol rambut dapat memberi informasi yang berbeda. Kortisol tinggi tidak selalu berarti kondisi patologis, sedangkan kortisol rendah juga tidak otomatis berarti keadaan sehat. Dalam stres kronis, pola yang muncul dapat berupa hiperaktivasi, hiporeaktivitas, flattening slope, atau perubahan sensitivitas glukokortikoid, tergantung kondisi klinis dan fase penyakit (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, PNI membutuhkan pendekatan HPA axis yang dinamis, bukan interpretasi satu angka kortisol secara sederhana.



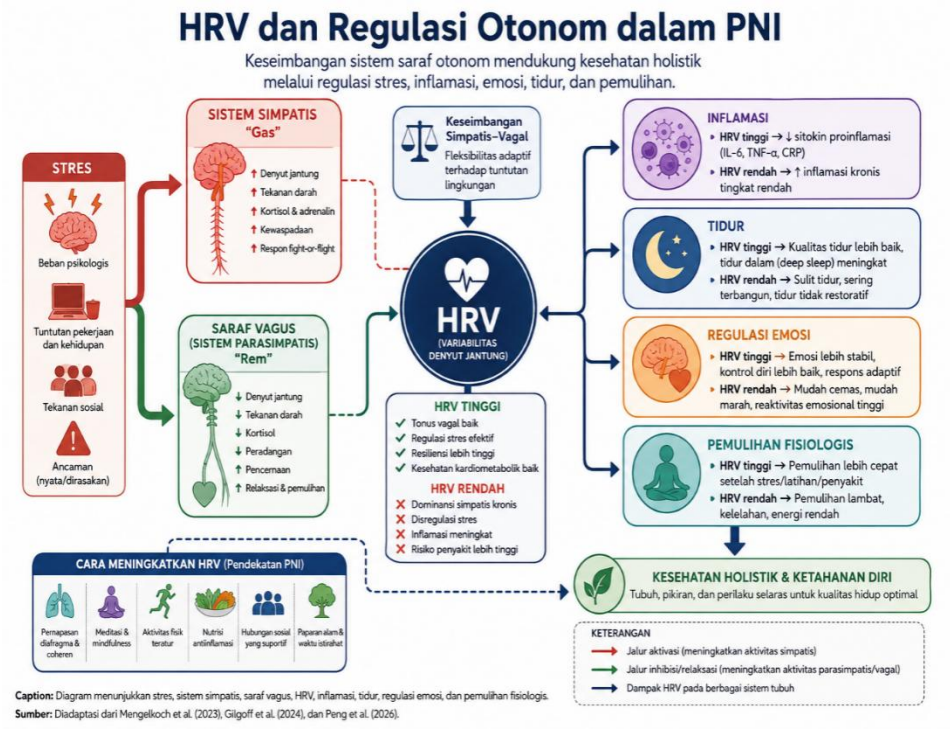

**Gambar 9. 3 Biomarker HPA Axis dalam PNI**

Gambar menunjukkan stresor, hypothalamus, CRH, pituitary, ACTH, adrenal cortex, kortisol, ritme diurnal, respons stres akut, dan efek pada sistem imun. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Thakur *et al*. (2025), dan Balkrishna *et al*. (2026).

## 9.3 Biomarker Otonom: Heart Rate Variability dan Respons Kardiovaskular

Heart rate variability atau HRV adalah biomarker otonom yang sering digunakan untuk menilai fleksibilitas regulasi stres dan keseimbangan simpatis-parasimpatis (Bower & Kuhlman, 2023). HRV berkaitan dengan kemampuan tubuh untuk berpindah dari keadaan siaga menuju pemulihan setelah stresor. Dalam PNI, HRV sering dikaitkan dengan regulasi vagal, kontrol inflamasi, regulasi emosi, tidur, dan stres psikososial. Digital health dan wearable technology semakin memperluas penggunaan HRV karena pengukuran dapat dilakukan secara lebih berulang dan naturalistik (Mengelkoch *et al*., 2023). Dengan demikian, HRV menjadi jembatan antara respons tubuh sehari-hari dan model biologis stres.

Namun, HRV juga memiliki banyak faktor perancu. HRV dipengaruhi oleh usia, kebugaran, napas, obat, konsumsi kafein, kualitas tidur, penyakit kardiovaskular, posisi tubuh, dan metode analisis. Karena itu, HRV tidak boleh dipakai sebagai satu-satunya indikator stres atau kesehatan mental. Pengukuran HRV paling berguna bila dikombinasikan dengan data gejala, tidur, aktivitas, kortisol, inflamasi, dan konteks harian. Dalam precision PNI, HRV dapat menjadi bagian dari panel biomarker yang membantu melihat pola pemulihan, bukan alat diagnosis tunggal.




**Caption:** Diagram menunjukkan stres, sistem simpatis, saraf vagus, HRV, inflamasi, tidur, regulasi emosi, dan pemulihan fisiologis.
**Sumber:** Diadaptasi dari Mengelkoch et al. (2023), Gilgoff et al. (2024), dan Peng et al. (2026).

**Gambar 9. 4 HRV dan Regulasi Otonom dalam PNI**

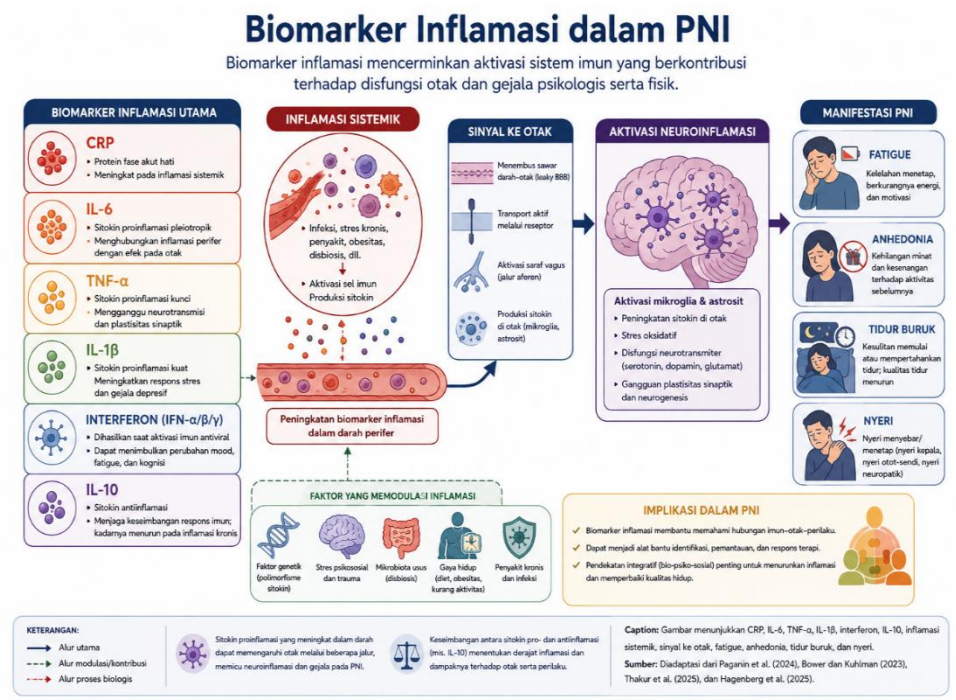
Gambar menunjukkan stres, sistem simpatis, saraf vagus, HRV, inflamasi, tidur, regulasi emosi, dan pemulihan fisiologis. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Gilgoff *et al*. (2024), dan Peng *et al*. (2026).

## 9.4 Biomarker Inflamasi: CRP, IL-6, TNF-α, dan Sitokin

Biomarker inflamasi merupakan komponen inti PNI karena komunikasi imun-ke-otak banyak dimediasi oleh sitokin dan protein fase akut (Bower & Kuhlman, 2023). CRP sering digunakan sebagai marker inflamasi sistemik yang relatif mudah diukur, sedangkan IL-6, TNF-α, IL-1β, interferon, IL-10, dan IL-18 memberikan gambaran lebih spesifik tentang jaringan sitokin (Paganin *et al*., 2024; Thakur *et al*., 2025). Scoping review tahun 2024 tentang biomarker inflamasi pada depresi menunjukkan bahwa literatur hubungan depresi dan inflamasi terus berkembang, tetapi heterogenitas studi masih besar (Paganin *et al*., 2024). Hal ini berarti peningkatan marker inflamasi

pada sebagian pasien depresi tidak boleh digeneralisasi sebagai mekanisme semua depresi. Dengan demikian, inflamasi perlu dibaca sebagai dimensi biologis yang relevan pada subkelompok klinis tertentu.

Interpretasi sitokin sangat sensitif terhadap kondisi pengukuran. Infeksi ringan, waktu pengambilan darah, tidur sebelumnya, aktivitas fisik, obesitas, obat antiinflamasi, penyakit autoimun, dan stres akut dapat memengaruhi hasil. Karena sitokin sering memiliki variasi biologis tinggi, pengukuran berulang dan panel marker lebih informatif daripada satu marker tunggal. Dalam penelitian transdiagnostik, multi-omics clustering menunjukkan bahwa subkelompok immune-related dapat ditemukan melintasi batas diagnosis formal, sehingga pendekatan biomarker harus lebih fleksibel daripada sekadar membandingkan "pasien depresi" dan "kontrol" (Hagenberg *et al*., 2025). Oleh karena itu, biomarker inflamasi paling kuat bila digunakan untuk stratifikasi, mekanisme, dan monitoring intervensi.



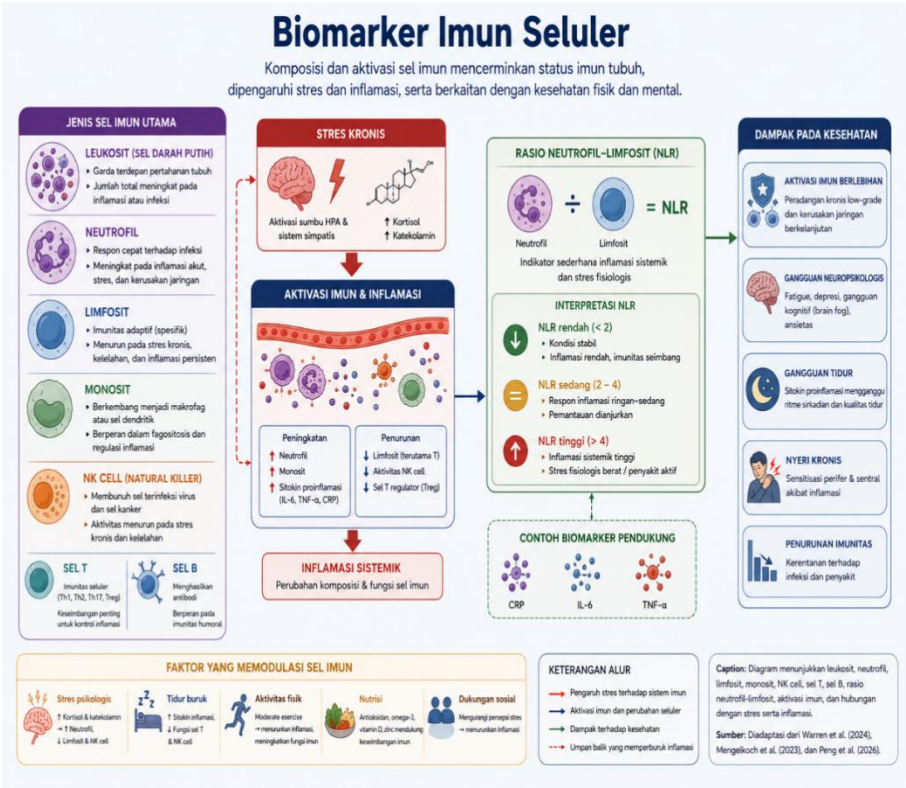

**Gambar 9. 5 Biomarker Inflamasi dalam PNI**

Gambar menunjukkan CRP, IL-6, TNF-α, IL-1β, interferon, IL-10, inflamasi sistemik, sinyal ke otak, fatigue, anhedonia, tidur buruk, dan nyeri. Sumber: Diadaptasi dari Paganin *et al*. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), Thakur *et al*. (2025), dan Hagenberg *et al*. (2025).

## 9.5 Biomarker Imun Seluler dan Profil Leukosit

Selain sitokin, PNI juga dapat menilai biomarker imun seluler seperti jumlah leukosit, neutrofil, limfosit, monosit, rasio neutrofil-limfosit, profil sel T, profil sel B, NK cell, dan marker aktivasi imun. Marker ini penting karena stres dapat memengaruhi distribusi dan fungsi sel imun melalui kortisol dan katekolamin (Warren *et al*., 2024). Rasio neutrofil-limfosit sering dibahas sebagai marker inflamasi yang mudah diperoleh dari pemeriksaan darah rutin, meskipun interpretasinya tidak spesifik untuk stres atau gangguan mental. Dalam beberapa pendekatan digital dan real-time monitoring, biomarker sederhana seperti HRV dan neutrophil–lymphocyte ratio mulai dipertimbangkan sebagai indikator stres dan inflamasi, tetapi penggunaannya masih membutuhkan validasi lebih lanjut (Peng *et al*., 2026). Oleh karena itu, biomarker imun seluler dapat membantu, tetapi perlu dipahami sebagai indikator nonspesifik.

Profil imun seluler juga relevan untuk penyakit autoimun, kanker, infeksi kronis, dan respons vaksin. Stres kronis dapat mengubah fungsi sel T, respons antibodi, dan regulasi inflamasi, tetapi efeknya bergantung pada konteks klinis. Dalam precision PNI, profil imun seluler dapat dikombinasikan dengan sitokin, transkriptomik, metabolomik, mikrobiota, dan gejala untuk mengidentifikasi subkelompok pasien. Pendekatan ini lebih kuat dibanding hanya menggunakan diagnosis klinis karena diagnosis yang sama dapat memiliki mekanisme biologis berbeda. Dengan demikian, imunofenotiping menjadi salah satu jalan menuju PNI yang lebih presisi.




**Gambar 9. 6 Biomarker Imun Seluler**

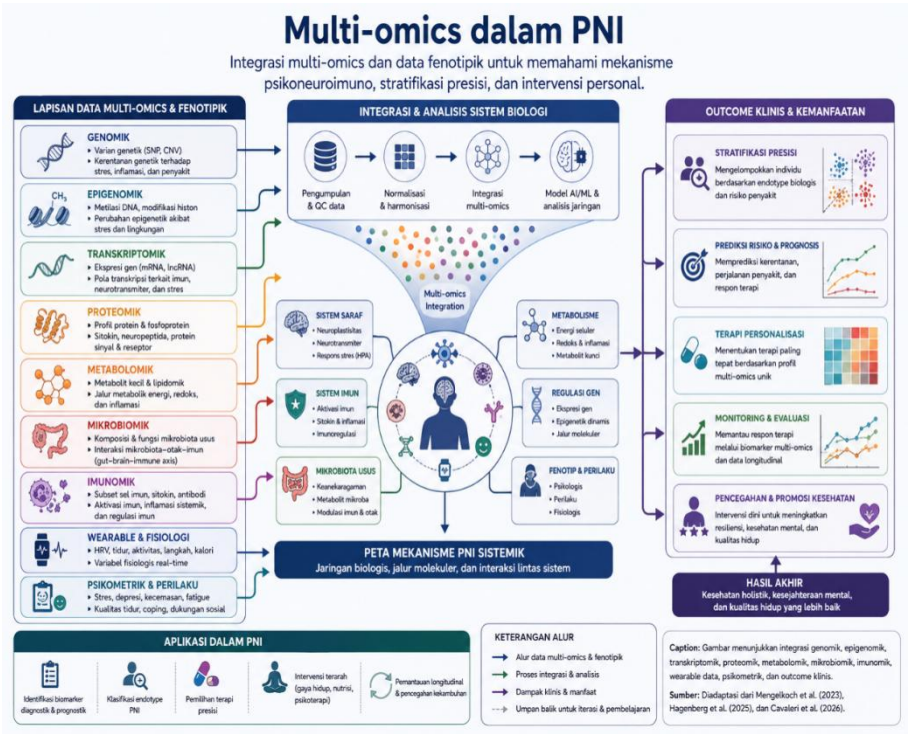
Gambar menunjukkan leukosit, neutrofil, limfosit, monosit, NK cell, sel T, sel B, rasio neutrofil-limfosit, aktivasi imun, dan hubungan dengan stres serta inflamasi. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Mengelkoch *et al*. (2023), dan Peng *et al*. (2026).

## 9.6 Multi-Omics dalam Psikoneuroimunologi

Multi-omics adalah pendekatan yang menggabungkan beberapa lapisan data biologis, seperti genomik, epigenomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, mikrobiomik, dan imunomik (Mengelkoch *et al*., 2023). Dalam PNI, multi-omics penting karena stres dan inflamasi tidak bekerja melalui satu molekul tunggal, tetapi melalui jaringan biologis yang saling memengaruhi. Mengelkoch *et al*. (2023) menekankan bahwa pendekatan multi-omics dapat memperluas PNI dengan menghubungkan data molekuler, perilaku, dan lingkungan

secara lebih komprehensif. Studi multi-omics clustering pada gangguan mental juga menunjukkan bahwa subkelompok immune-related dapat muncul lintas diagnosis dan tidak selalu mengikuti kategori psikiatri tradisional (Hagenberg *et al*., 2025). Dengan demikian, multi-omics membantu menggeser PNI dari biomarker tunggal menuju peta sistem biologis.

Multi-omics juga berguna untuk memahami mengapa intervensi yang sama tidak bekerja pada semua pasien. Dua pasien dengan gejala depresi yang mirip dapat memiliki profil inflamasi, metabolomik, mikrobiota, tidur, dan stres sosial yang berbeda. Karena itu, satu terapi mungkin lebih efektif pada pasien dengan inflamasi tinggi, sedangkan pasien lain lebih membutuhkan terapi tidur, psikoterapi trauma, atau intervensi metabolik. Pendekatan multi-omics mendukung precision medicine karena memungkinkan stratifikasi berdasarkan mekanisme, bukan hanya gejala. Namun, pendekatan ini membutuhkan ukuran sampel besar, analisis komputasional kuat, replikasi, dan interpretasi klinis yang hati-hati.



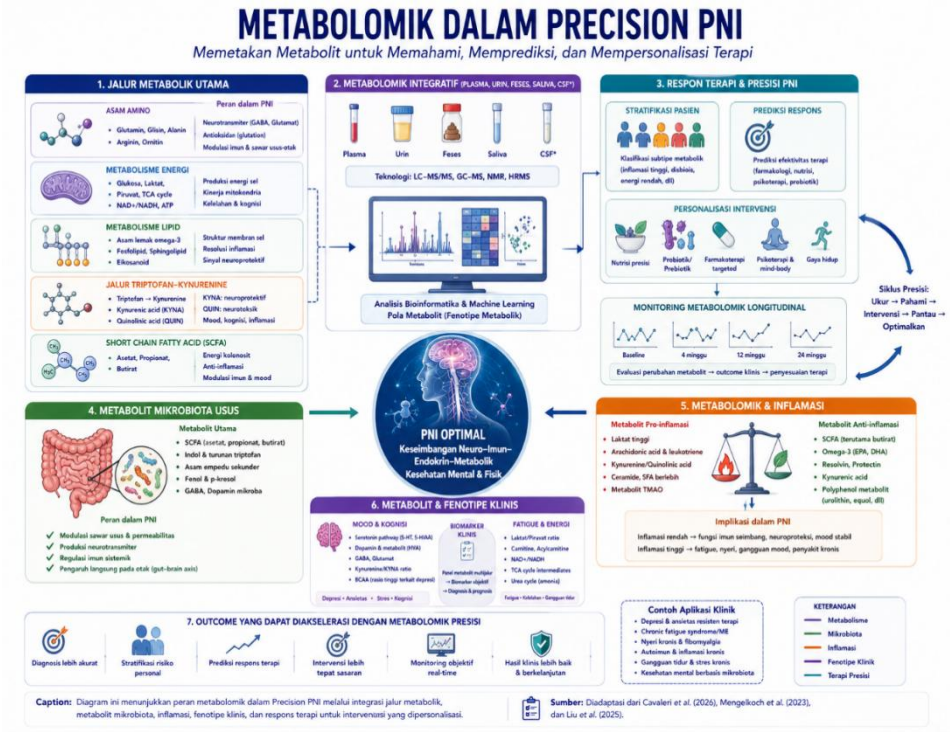

**Gambar 9. 7 Multi-Omics dalam PNI**

Gambar menunjukkan integrasi genomik, epigenomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, mikrobiomik, imunomik, wearable data, psikometrik, dan outcome klinis. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Hagenberg *et al*. (2025), dan Cavaleri *et al*. (2026).

## 9.7 Metabolomik dan Precision Psychiatry

Metabolomik mempelajari profil metabolit yang mencerminkan aktivitas biokimia tubuh, termasuk metabolisme asam amino, energi, lipid, neurotransmiter, triptofan, dan kynurenine pathway. Dalam precision psychiatry, metabolomik menjadi penting karena gangguan mental dapat melibatkan perubahan metabolisme yang berhubungan dengan inflamasi, stres, mikrobiota, dan fungsi otak (Cavaleri *et al*., 2026). Review tahun 2026 tentang metabolomics biomarkers for precision psychiatry menjelaskan bahwa studi metabolomik pada major depressive disorder sering menemukan gangguan pada metabolisme asam amino, energi, lipid, dan neurotransmiter (Cavaleri *et al*., 2026). Meskipun sumber ini baru dan masih berkembang, arah risetnya mendukung PNI karena metabolit dapat menjadi penghubung antara diet, mikrobiota, inflamasi, dan gejala psikologis.

Metabolomik memiliki potensi besar, tetapi penerapannya masih menghadapi tantangan. Profil metabolit sangat dipengaruhi oleh diet, waktu makan, aktivitas fisik, obat, mikrobiota, penyakit metabolik, tidur, dan waktu pengambilan sampel. Karena itu, metabolomik perlu dikombinasikan dengan data klinis dan biomarker lain agar tidak menghasilkan interpretasi yang berlebihan. Dalam PNI, metabolomik paling berguna bila digunakan untuk menemukan jalur biologis, misalnya jalur triptofan-kynurenine, metabolisme energi, stres oksidatif, dan metabolit mikrobiota. Dengan demikian, metabolomik dapat menjadi salah satu fondasi precision PNI, tetapi masih memerlukan validasi klinis sebelum dipakai rutin.




**Gambar 9. 8 Metabolomik dalam Precision PNI**

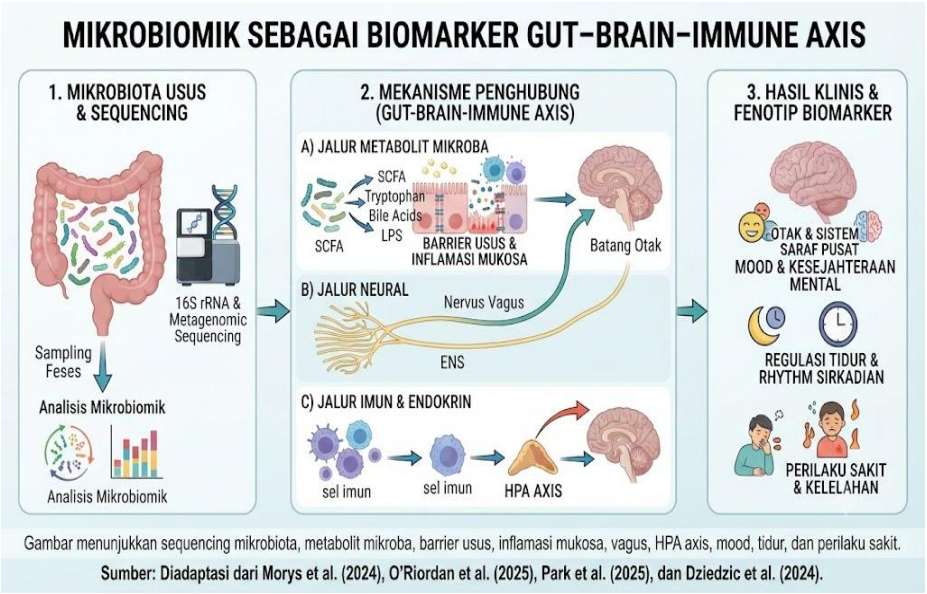
Gambar menunjukkan metabolisme asam amino, energi, lipid, triptofan-kynurenine, SCFA, metabolit mikrobiota, inflamasi, mood, fatigue, dan respons terapi. Sumber: Diadaptasi dari Cavaleri *et al*. (2026), Mengelkoch *et al*. (2023), dan Liu *et al*. (2025).

## 9.8 Mikrobiomik sebagai Biomarker PNI

Mikrobiomik adalah analisis komunitas mikrobiota dan fungsinya, termasuk komposisi mikroba, gen mikroba, metabolit, dan interaksi dengan sistem imun. Dalam PNI, mikrobiomik penting karena gut–brain–immune axis menghubungkan mikrobiota dengan inflamasi, HPA axis, saraf vagus, metabolit mikroba, dan fungsi otak (Morys *et al*., 2024; O'Riordan *et al*., 2025). Mikrobiota dapat dinilai melalui sequencing, tetapi data komposisi saja tidak selalu cukup karena fungsi biologis dapat lebih penting daripada nama spesies. Karena itu, integrasi mikrobiomik dengan metabolomik, inflamasi, diet, tidur, dan gejala menjadi lebih bermakna. Dengan demikian,

mikrobiomik merupakan biomarker ekosistem, bukan sekadar daftar mikroba.

Interpretasi mikrobiomik sangat kompleks karena mikrobiota dipengaruhi oleh diet, antibiotik, probiotik, obat psikiatri, umur, lokasi geografis, penyakit gastrointestinal, stres, tidur, dan metabolisme. Dalam penelitian PNI, mikrobiomik dapat membantu mengidentifikasi jalur stres–usus–imun–otak, tetapi belum dapat dipakai sebagai alat diagnosis mandiri untuk depresi atau kecemasan. Risiko hype mikrobiota harus dihindari karena banyak temuan masih observasional atau berasal dari model hewan. Oleh karena itu, mikrobiomik sebaiknya dipakai dalam kerangka multi-omics dan precision PNI, bukan sebagai jawaban tunggal terhadap gangguan mental.



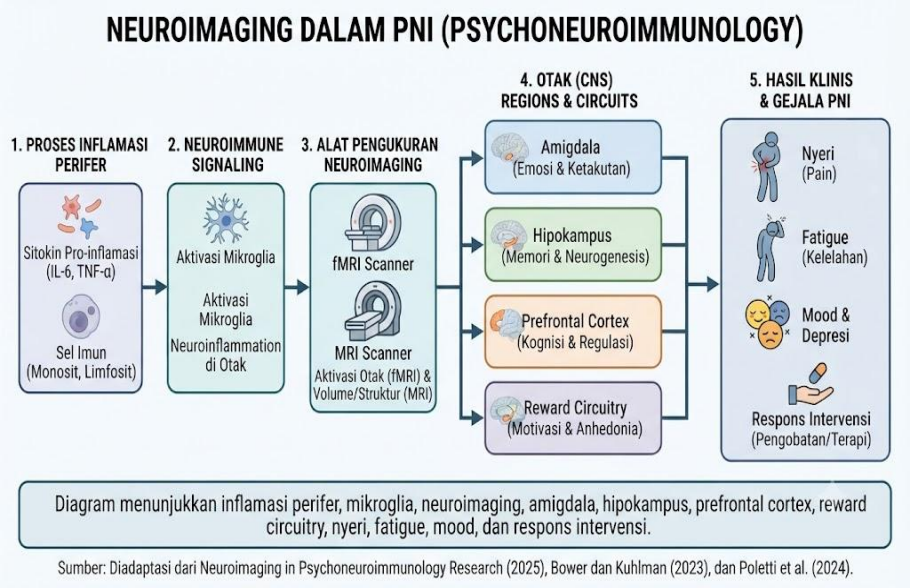

**Gambar 9. 9 Mikrobiomik Sebagai Biomarker Gut–Brain–Immune Axis**

Gambar menunjukkan sequencing mikrobiota, metabolit mikroba, barrier usus, inflamasi mukosa, vagus, HPA axis, mood, tidur, dan perilaku sakit. Sumber: Diadaptasi dari Morys *et al*. (2024), O'Riordan *et al*. (2025), Park *et al*. (2025), dan Dziedzic *et al*. (2024).

## 9.9 Neuroimaging dalam PNI

Neuroimaging membantu PNI memahami bagaimana inflamasi, stres, dan intervensi mind–body memengaruhi otak. Metode seperti functional MRI, structural MRI, PET imaging, dan neuroimaging marker mikroglia dapat digunakan untuk menilai sirkuit emosi, reward, nyeri, kognisi, dan neuroinflamasi. Kajian tentang neuroimaging dalam PNI menyatakan bahwa teknologi neuroimaging modern dapat membantu memahami hubungan brain–body pada gangguan afektif, inflamasi kronis, dan efek intervensi mind–body maupun farmakologis terhadap koneksi otak-imun (Neuroimaging in Psychoneuroimmunology Research, 2025). Neuroimaging juga relevan untuk menilai struktur seperti amigdala, hipokampus, prefrontal cortex, insula, anterior cingulate cortex, dan reward circuitry. Dengan demikian, neuroimaging dapat menghubungkan biomarker perifer dengan perubahan fungsi otak.

Namun, neuroimaging memiliki keterbatasan biaya, akses, ukuran sampel, variasi protokol, dan interpretasi statistik. Perubahan aktivitas otak tidak selalu berarti mekanisme kausal, dan korelasi antara sitokin perifer dengan aktivasi otak harus diuji melalui desain longitudinal atau intervensi. Selain itu, neuroimaging sering membutuhkan integrasi dengan gejala, biomarker inflamasi, kortisol, tidur, dan data perilaku. Dalam precision PNI, neuroimaging paling kuat bila menjadi bagian dari panel multimodal, bukan penanda tunggal. Dengan demikian, neuroimaging memperkaya PNI, tetapi tidak menggantikan pengukuran klinis dan biologis lain.



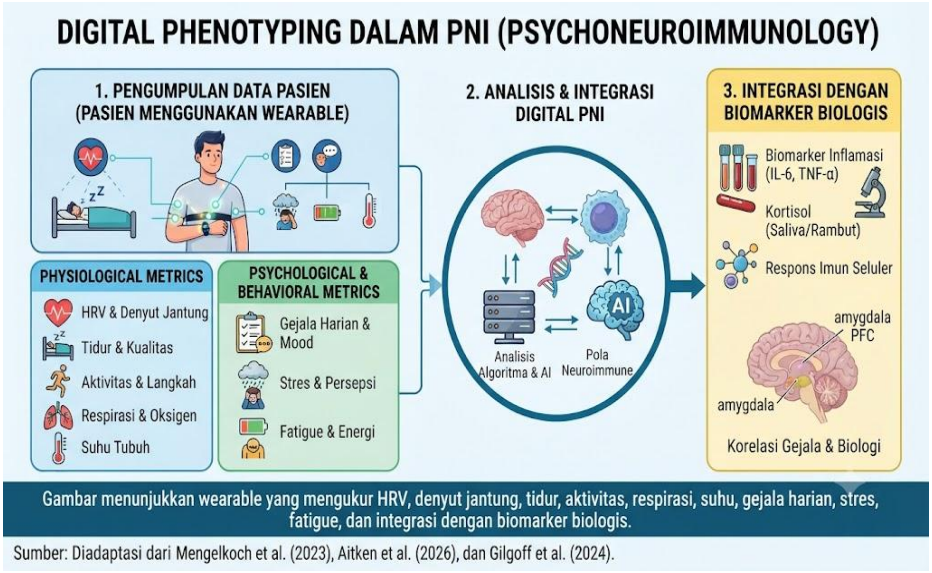

**Gambar 9. 10 Neuroimaging dalam PNI**

Gambar menunjukkan inflamasi perifer, mikroglia, neuroimaging, amigdala, hipokampus, prefrontal cortex, reward circuitry, nyeri, fatigue, mood, dan respons intervensi. Sumber: Diadaptasi dari Neuroimaging in Psychoneuroimmunology Research (2025), Bower dan Kuhlman (2023), dan Poletti *et al*. (2024).

## 9.10 *Digital Phenotyping* dan *Wearable Technology*

Digital phenotyping adalah penggunaan data digital untuk memahami pola perilaku, fisiologi, dan gejala dalam kehidupan sehari-hari. Dalam PNI, wearable technology dapat mengukur tidur, aktivitas fisik, denyut jantung, HRV, suhu, respirasi, dan pola pemulihan harian (Mengelkoch *et al*., 2023). Mengelkoch *et al*. (2023) menyatakan bahwa wearable technology dapat memperkaya multi-omics PNI dengan biomarker digital dan metrik perilaku. Keunggulan data digital adalah pengukuran dapat dilakukan berulang, naturalistik, dan dekat dengan kehidupan nyata pasien. Dengan demikian, digital phenotyping dapat menjembatani laboratorium dengan pengalaman sehari-hari.

Namun, digital biomarkers memiliki tantangan validitas, privasi, akurasi perangkat, bias algoritma, dan interpretasi klinis. HRV dari jam tangan konsumen tidak selalu setara dengan pengukuran elektrokardiografi standar. Data tidur dari wearable dapat membantu melihat pola, tetapi tidak menggantikan polisomnografi bila dicurigai gangguan tidur medis seperti sleep apnea. Selain itu, data digital dapat menimbulkan kecemasan bila pasien terlalu sering memantau angka tubuhnya. Oleh karena itu, wearable dalam PNI sebaiknya digunakan untuk memahami pola dan mendukung intervensi, bukan untuk membuat diagnosis mandiri.



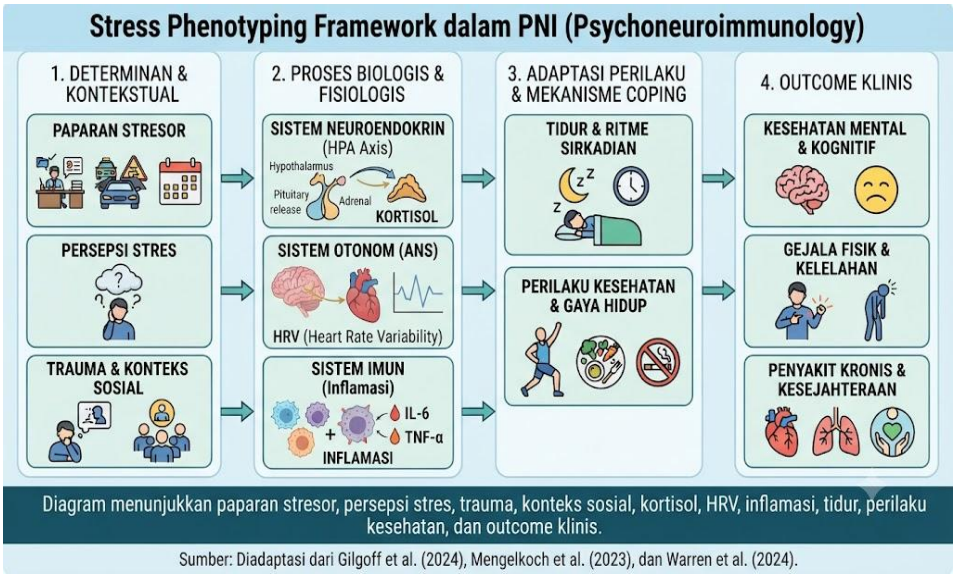

**Gambar 9. 11 Digital Phenotyping dalam PNI**

Gambar menunjukkan wearable yang mengukur HRV, denyut jantung, tidur, aktivitas, respirasi, suhu, gejala harian, stres, fatigue, dan integrasi dengan biomarker biologis. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Aitken *et al*. (2026), dan Gilgoff *et al*. (2024).

## 9.11 Stress Phenotyping Framework

Stress phenotyping adalah pendekatan untuk mengukur stres secara multidimensi, mencakup paparan stresor, persepsi subjektif, respons fisiologis, konteks sosial, perkembangan hidup, dan outcome kesehatan (Gilgoff *et al*., 2024). Gilgoff *et al*. (2024) mengusulkan Stress Phenotyping Framework sebagai pendekatan multidisipliner untuk membawa riset dan klinik stres lebih dekat pada tujuan pengukuran yang presisi. Dalam PNI, kerangka ini penting karena stres tidak cukup diukur hanya dengan satu kuesioner atau satu biomarker. Stres memiliki dimensi durasi, intensitas, prediktabilitas, kontrol, makna, waktu perkembangan, dan konteks sosial. Dengan demikian, phenotyping stres membantu menghubungkan pengalaman psikososial dengan biomarker secara lebih tepat.

Pendekatan stress phenotyping dapat mencakup wawancara stres kehidupan, kuesioner perceived stress, ecological momentary assessment, kortisol, HRV, tidur, inflamasi, dan data sosial. Kerangka ini juga membantu membedakan stres akut, stres kronis, trauma, caregiving burden, stres pekerjaan, dan stres struktural. Dalam penelitian PNI, phenotyping yang buruk dapat menghasilkan kesimpulan lemah karena paparan stres yang berbeda memiliki efek biologis berbeda. Oleh karena itu, presisi pengukuran stres sama pentingnya dengan presisi pengukuran biomarker. Dengan demikian, stress phenotyping adalah fondasi metodologis precision PNI.



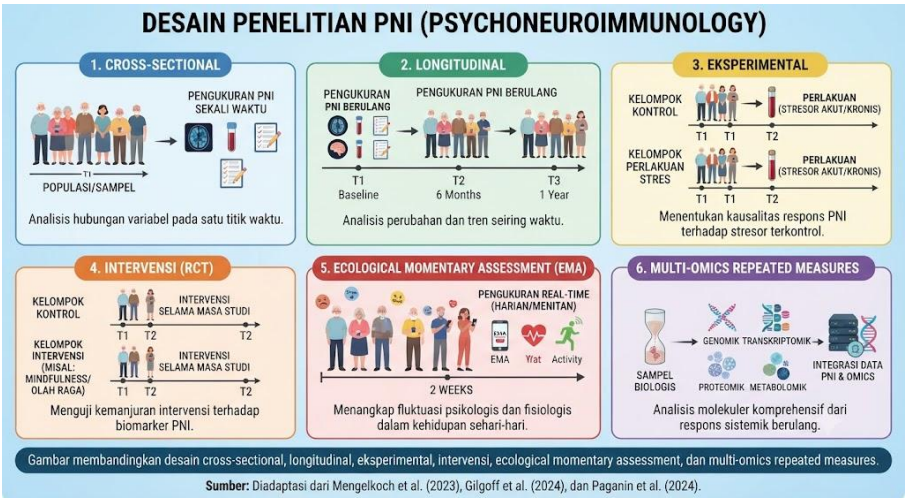

**Gambar 9. 12 Stress Phenotyping Framework dalam PNI**

Gambar menunjukkan paparan stresor, persepsi stres, trauma, konteks sosial, kortisol, HRV, inflamasi, tidur, perilaku kesehatan, dan outcome klinis. Sumber: Diadaptasi dari Gilgoff *et al*. (2024), Mengelkoch *et al*. (2023), dan Warren *et al*. (2024).

## 9.12 Desain Penelitian Cross-Sectional, Longitudinal, dan Eksperimental

Desain penelitian sangat menentukan kekuatan bukti PNI. Studi cross-sectional dapat menunjukkan asosiasi antara stres, inflamasi, dan gejala, tetapi tidak dapat memastikan arah sebab-akibat. Studi longitudinal lebih kuat karena dapat melihat apakah stres mendahului perubahan biomarker atau apakah inflamasi mendahului perubahan gejala. Studi eksperimental, seperti pemberian tantangan inflamasi, manipulasi stres laboratorium, intervensi tidur, atau intervensi mind–body, dapat memberi bukti mekanistik yang lebih kuat. Oleh karena itu, desain riset PNI harus dipilih berdasarkan pertanyaan ilmiah yang ingin dijawab.

Masalah utama dalam PNI adalah hubungan dua arah. Stres dapat meningkatkan inflamasi, tetapi inflamasi juga dapat meningkatkan fatigue, mood rendah, dan perilaku menarik diri. Tidur buruk dapat meningkatkan inflamasi, tetapi inflamasi juga dapat mengganggu tidur. Karena itu, desain longitudinal dan pengukuran berulang sangat penting. Multi-omics dan wearable technology dapat memperkuat desain longitudinal karena menangkap dinamika biologis dan perilaku dari waktu ke waktu (Mengelkoch *et al*., 2023). Dengan demikian, PNI membutuhkan desain yang mampu membaca proses, bukan hanya potret sesaat.




**Gambar 9. 13 Desain Penelitian PNI**

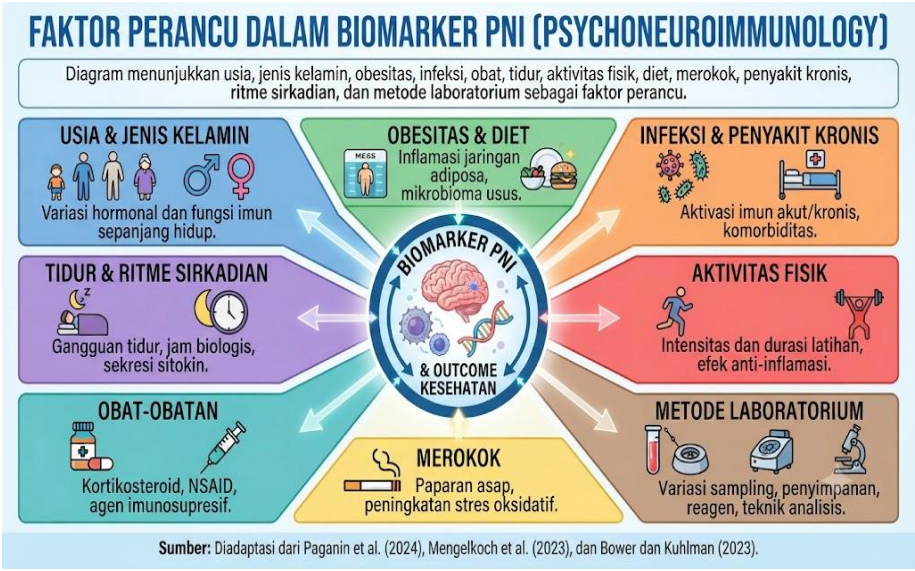
Gambar membandingkan desain cross-sectional, longitudinal, eksperimental, intervensi, ecological momentary assessment, dan multi-omics repeated measures. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Gilgoff *et al*. (2024), dan Paganin *et al*. (2024).

## 9.13 Faktor Perancu dan Validitas Pengukuran

Faktor perancu adalah masalah besar dalam penelitian PNI. Biomarker inflamasi dapat dipengaruhi oleh infeksi, obesitas, merokok, aktivitas fisik, obat, penyakit kronis, tidur, usia, jenis kelamin, dan status hormonal (Paganin *et al*., 2024). Kortisol dipengaruhi oleh waktu bangun, konsumsi kafein, obat steroid, shift

work, dan ritme sirkadian. HRV dipengaruhi oleh napas, kebugaran, posisi tubuh, obat jantung, dan penyakit kardiovaskular. Mikrobiota dipengaruhi oleh diet, antibiotik, probiotik, lokasi geografis, dan obat psikiatri. Oleh karena itu, validitas PNI bergantung pada kontrol faktor perancu yang ketat.

Validitas juga bergantung pada metode laboratorium. Sampel darah, saliva, rambut, dan feses memiliki protokol pengambilan serta penyimpanan berbeda. Sitokin dapat berubah karena proses pre-analitik, seperti waktu pemrosesan, suhu, dan jenis assay. Data wearable dapat berbeda antarperangkat dan algoritma. Karena itu, studi PNI harus melaporkan metode secara rinci agar hasil dapat direplikasi. Dalam konteks klinis, keterbatasan ini berarti biomarker harus ditafsirkan sebagai informasi tambahan, bukan bukti absolut.



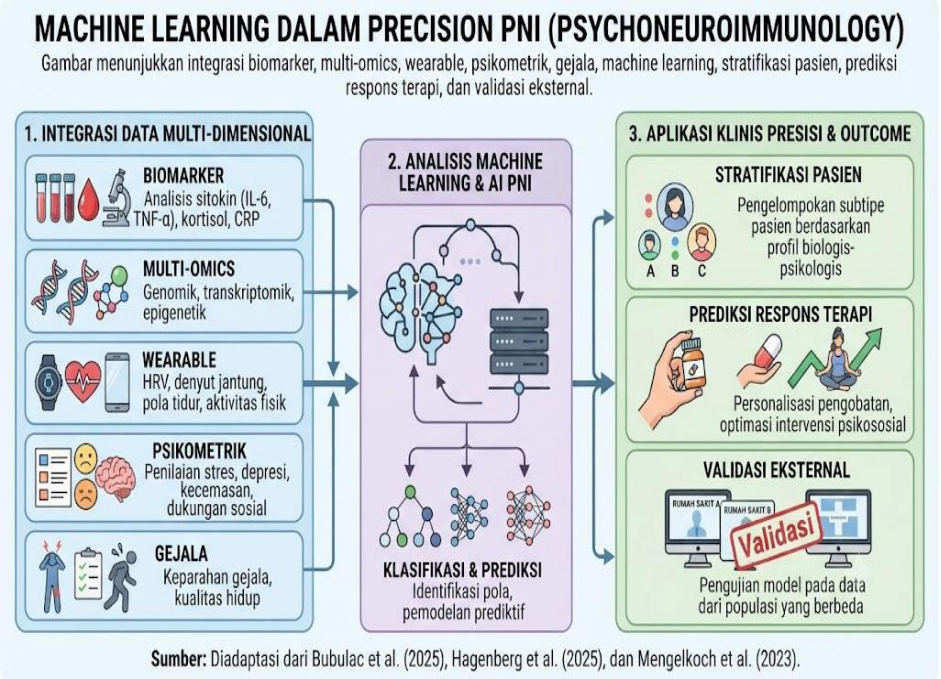

**Gambar 9. 14 Faktor Perancu Dalam Biomarker PNI**

Gambar menunjukkan usia, jenis kelamin, obesitas, infeksi, obat, tidur, aktivitas fisik, diet, merokok, penyakit kronis, ritme sirkadian, dan metode laboratorium sebagai faktor perancu. Sumber: Diadaptasi dari Paganin *et al*. (2024), Mengelkoch *et al*. (2023), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 9.14 Analisis Komputasional, *Machine Learning,* dan Subkelompok Biologis

Analisis komputasional semakin penting dalam PNI karena data multi-omics, wearable, psikometrik, dan klinis sangat kompleks. Machine learning dapat membantu menemukan pola, memprediksi respons terapi, dan mengidentifikasi subkelompok biologis yang tidak terlihat dari diagnosis tradisional. Review komputasional tahun 2025 tentang integrasi biomarker biologis, profil psikometrik, dan model prediktif menunjukkan bahwa pendekatan komputasional semakin digunakan untuk menghubungkan data stres, inflamasi, dan outcome klinis (Bubulac *et al*., 2025). Studi multi-omics clustering juga menunjukkan bahwa pendekatan data-driven dapat mengidentifikasi subkelompok immune-related lintas gangguan mental (Hagenberg *et al*., 2025). Dengan demikian, PNI bergerak menuju model prediktif yang lebih personal.

Namun, machine learning memiliki risiko overfitting, bias dataset, kurang replikasi, dan interpretasi klinis yang lemah. Model prediktif yang akurat pada satu kohort belum tentu berlaku pada populasi lain. Selain itu, algoritma yang kompleks dapat sulit dijelaskan kepada klinisi dan pasien. Oleh karena itu, machine learning dalam PNI harus disertai validasi eksternal, transparansi model, ukuran sampel memadai, dan outcome klinis yang bermakna. Dengan demikian, analisis komputasional adalah alat bantu, bukan pengganti pemikiran klinis dan biologis.




**Gambar 9. 15 Machine Learning Dalam Precision PNI**

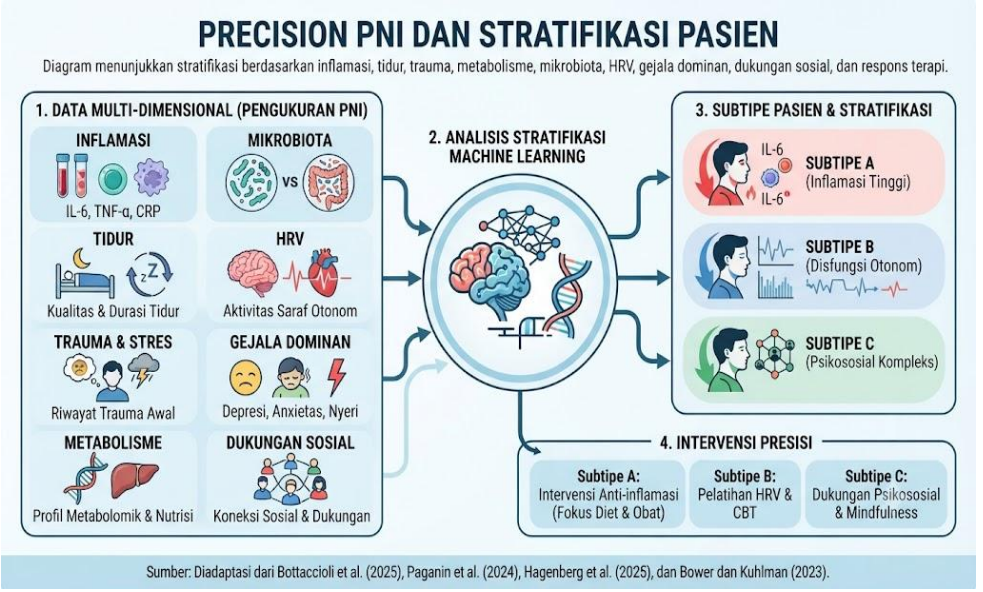
Gambar menunjukkan integrasi biomarker, multi-omics, wearable, psikometrik, gejala, machine learning, stratifikasi pasien, prediksi respons terapi, dan validasi eksternal. Sumber: Diadaptasi dari Bubulac *et al*. (2025), Hagenberg *et al*. (2025), dan Mengelkoch *et al*. (2023).

## 9.15 Precision PNI dan Stratifikasi Pasien

Precision PNI bertujuan menyesuaikan penilaian dan intervensi berdasarkan profil pasien, bukan hanya diagnosis umum. Pasien dengan depresi, misalnya, dapat dibedakan berdasarkan gejala dominan, inflamasi, tidur, metabolisme, trauma, mikrobiota, aktivitas fisik, dan dukungan sosial (Bower & Kuhlman, 2023; Paganin *et al*., 2024). Review tentang depresi dan precision therapy menekankan bahwa minat terhadap terapi presisi meningkat karena peran inflamasi semakin dikenali pada subkelompok pasien depresi (Bottaccioli *et al*., 2025). Pendekatan ini tidak berarti semua pasien harus diperiksa semua biomarker, tetapi menekankan bahwa terapi

yang sama tidak selalu cocok untuk semua pasien. Dengan demikian, precision PNI mengarah pada formulasi mekanistik yang lebih individual.

Stratifikasi pasien dapat dilakukan berdasarkan beberapa pola. Pasien dengan insomnia dominan dapat diprioritaskan untuk terapi tidur. Pasien dengan inflamasi tinggi dan fatigue berat dapat memerlukan penilaian penyakit inflamasi, metabolik, atau gaya hidup. Pasien dengan trauma berat dapat membutuhkan terapi trauma sebelum intervensi mind–body intensif. Pasien dengan disbiosis dan gejala gastrointestinal dapat mendapat perhatian pada diet, mikrobiota, dan penyakit usus. Dengan demikian, precision PNI menempatkan biomarker sebagai alat untuk memperkaya keputusan klinis, bukan sebagai label baru yang menyederhanakan pasien.



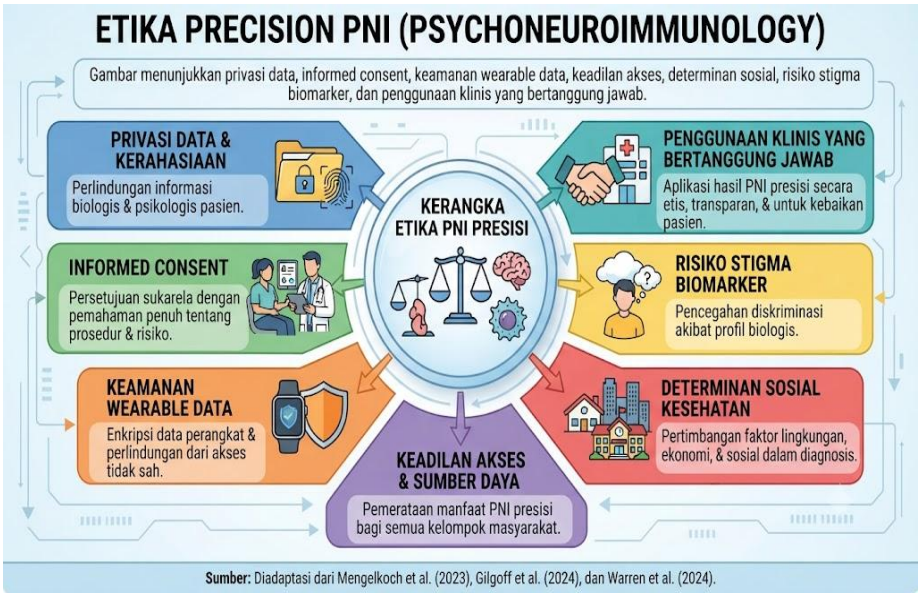

**Gambar 9. 16 Precision PNI dan Stratifikasi Pasien**

Gambar menunjukkan stratifikasi berdasarkan inflamasi, tidur, trauma, metabolisme, mikrobiota, HRV, gejala dominan, dukungan sosial, dan respons terapi. Sumber: Diadaptasi dari Bottaccioli *et al*. (2025), Paganin *et al*. (2024), Hagenberg *et al*. (2025), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 9.16 Etika, Privasi Data, dan Keadilan dalam Precision PNI

Precision PNI membawa persoalan etika karena biomarker dan data digital dapat mengungkap informasi sensitif tentang kesehatan, stres, tidur, aktivitas, dan perilaku pasien. Wearable technology dan digital phenotyping dapat membantu monitoring, tetapi juga menimbulkan risiko privasi, pengawasan berlebihan, dan penggunaan data tanpa kontrol pasien (Mengelkoch *et al*., 2023). Data biologis seperti mikrobiota, genomik, metabolomik, dan inflamasi juga dapat disalahgunakan bila tidak ada perlindungan privasi yang kuat. Oleh karena itu, informed consent, keamanan data, transparansi, dan hak pasien atas data menjadi prinsip penting. Precision PNI harus mengutamakan manfaat pasien, bukan sekadar pengumpulan data sebanyak mungkin.

Keadilan juga penting karena teknologi multi-omics dan wearable sering lebih mudah diakses oleh kelompok dengan sumber daya tinggi. Jika precision PNI hanya tersedia untuk kelompok tertentu, kesenjangan kesehatan dapat meningkat. Selain itu, biomarker dapat dipengaruhi oleh determinan sosial seperti kemiskinan, diskriminasi, pekerjaan berisiko, akses makanan, dan paparan lingkungan. Oleh karena itu, interpretasi biomarker harus memasukkan konteks sosial agar tidak menyalahkan individu atas kondisi biologis yang dipengaruhi struktur sosial. Dengan demikian, precision PNI yang etis harus inklusif, adil, dan sensitif terhadap determinan sosial kesehatan.



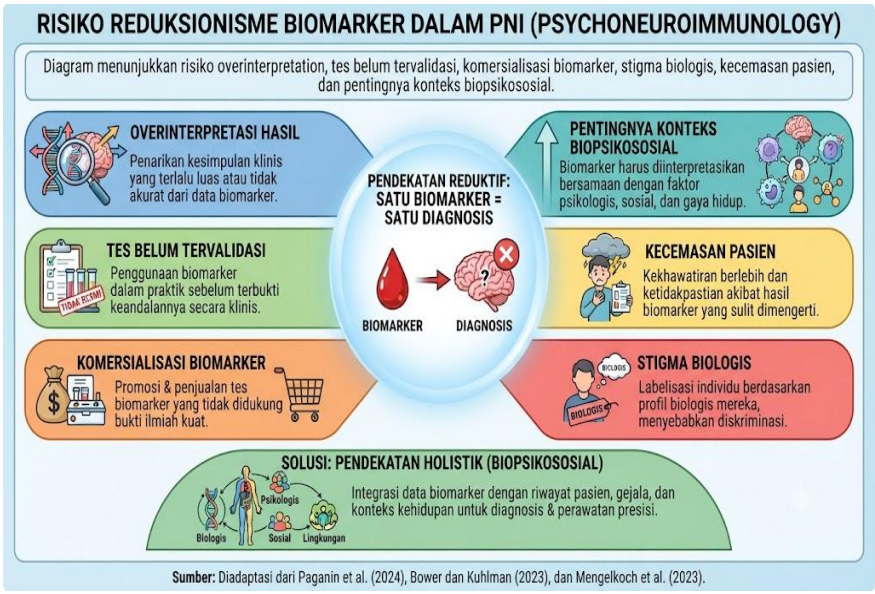

**Gambar 9. 17 Etika Precision PNI**

Gambar menunjukkan privasi data, informed consent, keamanan wearable data, keadilan akses, determinan sosial, risiko stigma biomarker, dan penggunaan klinis yang bertanggung jawab. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Gilgoff *et al*. (2024), dan Warren *et al*. (2024).

## 9.17 Keterbatasan Biomarker dan Risiko Reduksionisme

Keterbatasan utama biomarker PNI adalah risiko reduksionisme, yaitu menyederhanakan pengalaman manusia yang kompleks menjadi angka biologis tunggal. CRP tinggi tidak otomatis menjelaskan depresi, HRV rendah tidak otomatis membuktikan stres patologis, dan perubahan mikrobiota tidak otomatis menjadi penyebab kecemasan. Biomarker harus ditafsirkan bersama narasi pasien, konteks sosial, gejala, fungsi, riwayat penyakit, obat, dan perilaku kesehatan. Scoping review tentang biomarker inflamasi dalam depresi menegaskan bahwa hubungan inflamasi dan gejala bersifat kompleks dan heterogen (Paganin *et al*., 2024). Oleh karena itu, biomarker adalah alat bantu, bukan pengganti pemahaman klinis.

Risiko lain adalah komersialisasi biomarker yang belum tervalidasi. Panel inflamasi, tes mikrobiota, atau wearable stress score dapat terlihat meyakinkan, tetapi belum tentu memiliki nilai klinis yang jelas untuk semua pasien. Jika hasil biomarker disampaikan tanpa konteks, pasien dapat menjadi cemas atau merasa tubuhnya "rusak". PNI harus menolak klaim bahwa satu tes dapat menentukan semua kebutuhan terapi. Pendekatan yang benar adalah menggunakan biomarker secara proporsional, berbasis bukti, dan relevan dengan pertanyaan klinis. Dengan demikian, PNI tetap ilmiah, manusiawi, dan tidak terjebak pada biologisasi berlebihan.



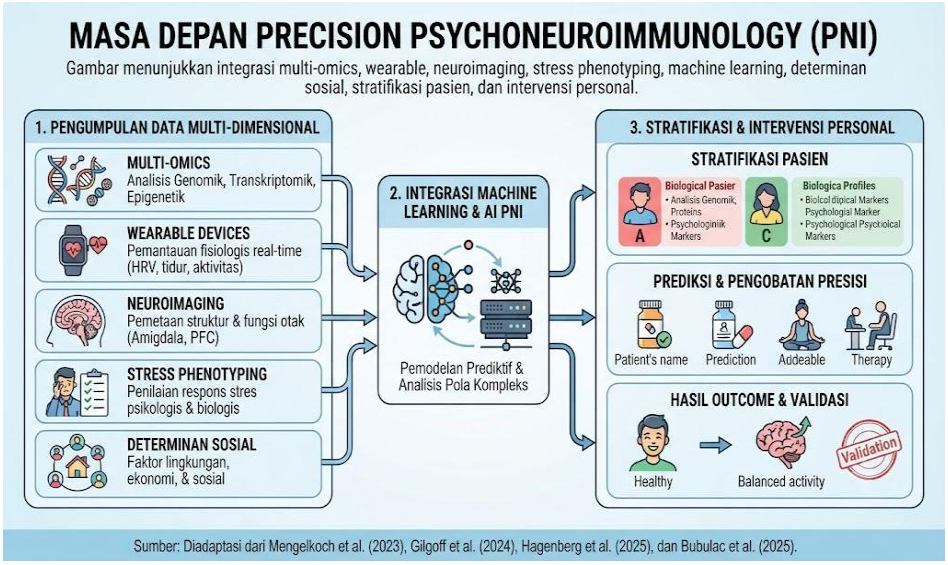

**Gambar 9. 18 Risiko Reduksionisme Biomarker PNI**

Gambar menunjukkan risiko overinterpretation, tes belum tervalidasi, komersialisasi biomarker, stigma biologis, kecemasan pasien, dan pentingnya konteks biopsikososial. Sumber: Diadaptasi dari Paganin *et al*. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), dan Mengelkoch *et al*. (2023).

## 9.18 Arah Masa Depan Riset PNI

Arah masa depan PNI adalah integrasi multi-omics, digital phenotyping, neuroimaging, ecological momentary assessment, machine learning, dan desain longitudinal yang lebih kuat (Mengelkoch *et al*., 2023; Gilgoff *et al*., 2024). Riset masa depan perlu mengukur stres secara lebih presisi, membedakan stres akut, stres kronis, trauma, dan stres struktural (Gilgoff *et al*., 2024). Penelitian juga perlu menemukan subkelompok biologis yang dapat memprediksi respons terhadap terapi tidur, olahraga, psikoterapi, antiinflamasi, psikobiotik, atau intervensi mind–body (Hagenberg *et al*., 2025). Dengan demikian, PNI masa depan akan bergerak dari pertanyaan "apakah stres memengaruhi imun?" menuju "pada siapa, kapan, melalui jalur apa, dan intervensi apa yang paling tepat?"

Riset masa depan juga perlu lebih inklusif. Banyak studi biomarker dilakukan pada populasi terbatas, sehingga hasilnya belum tentu berlaku untuk kelompok dengan latar budaya, ekonomi, usia, dan kondisi medis berbeda. PNI juga perlu memasukkan determinan sosial kesehatan karena stres kronis sering terbentuk oleh faktor struktural. Selain itu, penelitian harus mengukur outcome yang bermakna bagi pasien, seperti kualitas hidup, fungsi, tidur, fatigue, nyeri, dan kemampuan menjalani aktivitas sehari-hari. Dengan demikian, masa depan PNI harus menggabungkan presisi biologis dan relevansi klinis-sosial.

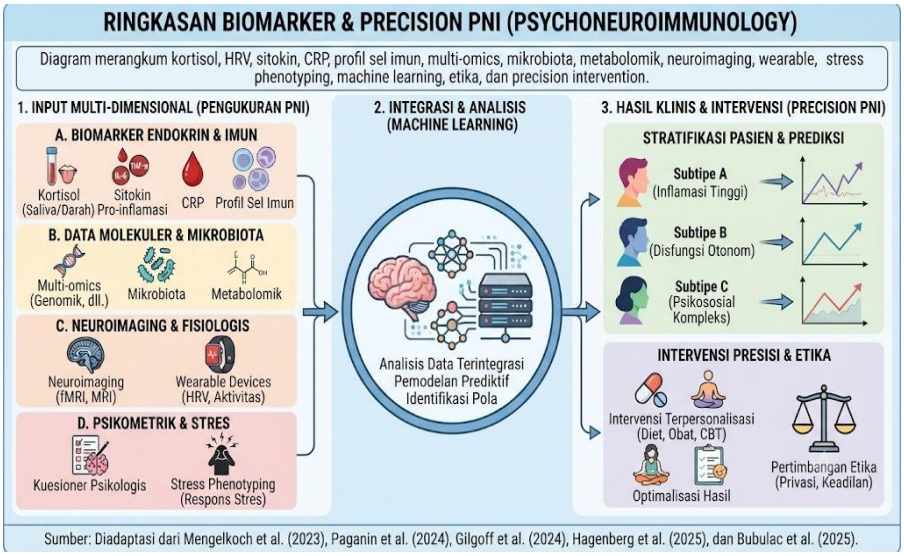



**Gambar 9. 19 Masa Depan Precision Psychoneuroimmunology**

Gambar menunjukkan integrasi multi-omics, wearable, neuroimaging, stress phenotyping, machine learning, determinan sosial, stratifikasi pasien, dan intervensi personal. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Gilgoff *et al*. (2024), Hagenberg *et al*. (2025), dan Bubulac *et al*. (2025).

Bab ini menjelaskan bahwa biomarker merupakan alat penting dalam PNI karena memungkinkan peneliti dan klinisi menghubungkan pengalaman psikologis dengan proses neuroendokrin, otonom, imunologis, metabolik, mikrobiota, dan otak (Mengelkoch *et al*., 2023). Biomarker utama mencakup kortisol, HRV, CRP, IL-6, TNF-α, profil leukosit, metabolit, mikrobiota, neuroimaging, dan data wearable. Multi-omics memperluas PNI karena menggabungkan genomik, epigenomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, mikrobiomik, imunomik, dan digital biomarkers (Mengelkoch *et al*., 2023). Studi multi-omics dan clustering menunjukkan bahwa subkelompok immune-related dapat ditemukan lintas diagnosis, sehingga pendekatan transdiagnostik dan precision PNI menjadi semakin penting (Hagenberg *et al*., 2025). Dengan demikian, biomarker membantu memahami mekanisme, stratifikasi pasien, dan evaluasi intervensi.

Biomarker tidak boleh ditafsirkan secara reduksionistik. Inflamasi, kortisol, HRV, mikrobiota, dan metabolit dipengaruhi banyak faktor perancu seperti tidur, obat, obesitas, infeksi, diet, aktivitas fisik, usia, jenis kelamin, dan penyakit kronis (Paganin *et al*., 2024). Stress phenotyping dibutuhkan agar pengukuran stres tidak terlalu sederhana dan mampu menangkap paparan, persepsi, konteks sosial, trauma, serta respons biologis (Gilgoff *et al*., 2024). Digital phenotyping dan wearable technology membuka peluang monitoring real-time, tetapi membutuhkan validasi, perlindungan privasi, dan interpretasi klinis hati-hati (Mengelkoch *et al*., 2023). Oleh karena itu, precision PNI masa depan harus menggabungkan presisi biologis, keadilan sosial, etika data, dan pemahaman klinis yang berpusat pada pasien.




**Gambar 9. 20 Ringkasan Biomarker dan Precision PNI**

Gambar merangkum kortisol, HRV, sitokin, CRP, profil sel imun, multi-omics, mikrobiota, metabolomik, neuroimaging, wearable, stress phenotyping, machine learning, etika, dan precision intervention. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Paganin *et al*. (2024), Gilgoff *et al*. (2024), Hagenberg *et al*. (2025), dan Bubulac *et al*. (2025).

## DAFTAR PUSTAKA

Bottaccioli, A. G., *et al*. (2025). Rethinking depression—Beyond neurotransmitters. *Review article*.

Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology, 19*, 331–359.

Bubulac, L., *et al*. (2025). An integrative review of computational methods applied to biological and psychometric profiling. *Bioengineering, 12*(11), 1259.

Cavaleri, D., *et al*. (2026). Metabolomics biomarkers for precision psychiatry. *Frontiers in Psychiatry*.

Gilgoff, R., *et al*. (2024). The Stress Phenotyping Framework: A multidisciplinary approach. *Stress*.

Hagenberg, J., *et al*. (2025). Multi-omics clustering uncovers immune-related subgroups across the diagnostic spectrum. *Brain, Behavior, and Immunity*.

Mengelkoch, S., *et al*. (2023). Multi-omics approaches in psychoneuroimmunology research. *Brain, Behavior, and Immunity - Health*.

Paganin, W., *et al*. (2024). Inflammatory biomarkers in depression: Scoping review. *Review article*.

Peng, T. C., *et al*. (2026). Stress, inflammation, and resilience among patients with chronic disease. *Tzu Chi Medical Journal*.

Thakur, M. K., *et al*. (2025). Efficacy of an integrated heartfulness meditation and yoga intervention on cytokines and neuroendocrine stress markers. *Clinical study*.

Warren, A., *et al*. (2024). Dangers of the chronic stress response in the context of inflammatory and immune-related diseases. *Frontiers in Immunology, 15*, 1365871.

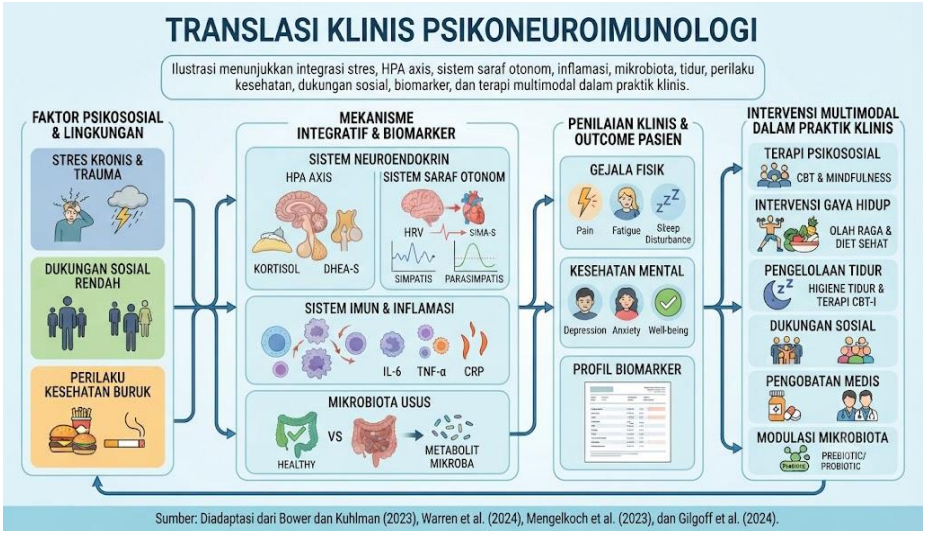
# BAB 10

# TRANSLASI KLINIS, ETIKA, IMPLEMENTASI, DAN ARAH MASA DEPAN PSIKONEUROIMUNOLOGI

Bab terakhir ini menempatkan psikoneuroimunologi sebagai kerangka translasi klinis yang menghubungkan konsep dasar, biomarker, intervensi, dan praktik kesehatan berbasis pasien. PNI telah berkembang dari kajian hubungan stres dan imunitas menjadi bidang yang membahas komunikasi dua arah antara sistem saraf, sistem endokrin, sistem imun, mikrobiota, perilaku kesehatan, dan konteks sosial (Bower & Kuhlman, 2023; Mengelkoch *et al*., 2023). Dalam praktik klinis, PNI penting karena banyak gejala seperti fatigue, insomnia, nyeri, anhedonia, gangguan mood, dan penurunan fungsi tidak dapat dijelaskan hanya melalui satu organ atau satu biomarker (Bower & Kuhlman, 2023). Pendekatan translasi PNI bertujuan mengubah pengetahuan mekanistik menjadi asesmen, stratifikasi pasien, intervensi multimodal, dan kebijakan kesehatan yang lebih peka terhadap stres kronis dan inflamasi (Gilgoff *et al*., 2024; Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, Bab 10 merangkum bagaimana PNI dapat diterapkan secara ilmiah, etis, dan realistis dalam klinik, riset, pendidikan, serta kesehatan masyarakat.

Translasi klinis PNI harus menghindari dua ekstrem. Ekstrem pertama adalah mengabaikan hubungan antara pengalaman psikososial dan biologi tubuh, sehingga fatigue, nyeri, insomnia, dan distress dianggap hanya "subjektif" atau kurang penting. Ekstrem kedua adalah mereduksi semua penyakit menjadi akibat stres, inflamasi, mikrobiota, atau pikiran, sehingga pasien dapat merasa disalahkan atas kondisi yang sangat kompleks (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, PNI klinis harus memadukan terapi medis utama, asesmen psikologis, manajemen tidur, aktivitas fisik, nutrisi, dukungan sosial, psikoterapi, dan biomarker bila relevan (Bower & Kuhlman, 2023; Trachtenberg *et al*., 2024). Pendekatan ini tidak

menggantikan diagnosis medis atau psikiatri, tetapi memperluas formulasi klinis agar lebih biopsikososial, mekanistik, dan personal.




**Gambar 10. 1 Translasi Klinis Psikoneuroimunologi**

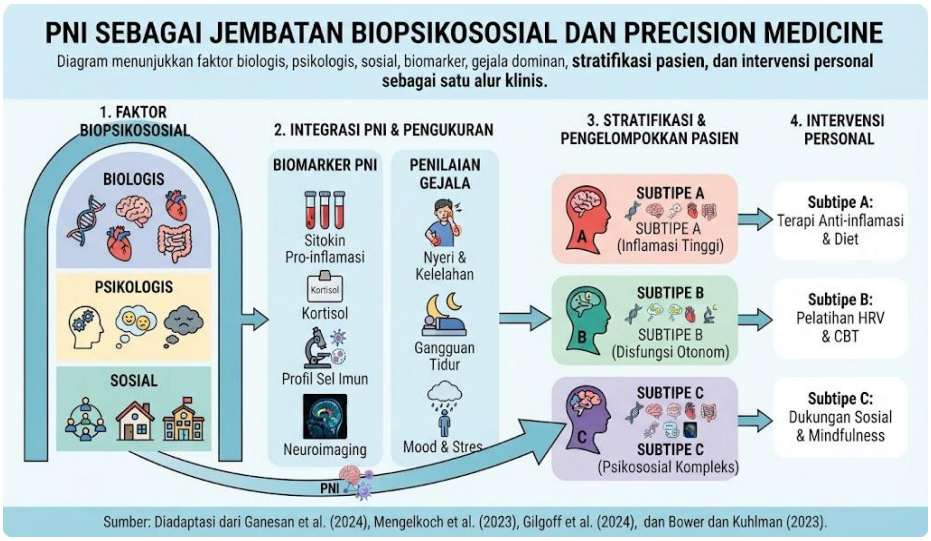
Ilustrasi menunjukkan integrasi stres, HPA axis, sistem saraf otonom, inflamasi, mikrobiota, tidur, perilaku kesehatan, dukungan sosial, biomarker, dan terapi multimodal dalam praktik klinis. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Mengelkoch *et al*. (2023), dan Gilgoff *et al*. (2024).

## 10.1 PNI sebagai Jembatan Model Biopsikososial dan Kedokteran Presisi

PNI dapat dipahami sebagai bentuk konkret dari model biopsikososial karena menjelaskan bagaimana faktor psikologis dan sosial diterjemahkan menjadi proses saraf, endokrin, imun, metabolik, dan perilaku (Ganesan *et al*., 2024). Model biopsikososial sering dipakai dalam kedokteran, tetapi PNI memberi jalur biologis yang lebih terukur, misalnya melalui kortisol, HRV, sitokin, CRP, mikrobiota, dan biomarker digital (Mengelkoch *et al*., 2023). Dengan demikian, PNI membantu menjawab pertanyaan mengapa stres kronis, trauma, kesepian, gangguan tidur, dan dukungan sosial dapat berhubungan dengan kesehatan fisik maupun mental (Warren *et al*., 2024; Trachtenberg *et al*., 2024). Pendekatan ini penting karena

penyakit kronis dan gangguan mental sering muncul sebagai sindrom multisistem, bukan gangguan tunggal yang terisolasi. Oleh karena itu, PNI dapat menjadi jembatan antara model biopsikososial klasik dan precision medicine kontemporer.

Kedokteran presisi dalam PNI tidak berarti semua pasien harus menjalani pemeriksaan multi-omics mahal. Kedokteran presisi berarti klinisi memilih asesmen dan intervensi berdasarkan mekanisme dominan, seperti insomnia, inflamasi, trauma, nyeri, gangguan metabolik, isolasi sosial, atau disbiosis gastrointestinal (Bower & Kuhlman, 2023; Gilgoff *et al*., 2024). Pasien dengan depresi dan insomnia berat mungkin lebih membutuhkan terapi tidur sebagai target awal, sedangkan pasien dengan penyakit autoimun dan fatigue berat mungkin memerlukan penilaian aktivitas penyakit, inflamasi, tidur, nyeri, dan distress secara bersamaan (Bower & Kuhlman, 2023; Paganin *et al*., 2024). Pasien dengan stres sosial kronis mungkin memerlukan dukungan sosial dan intervensi struktural, bukan hanya nasihat individual tentang relaksasi (Trachtenberg *et al*., 2024; Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, precision PNI adalah pendekatan mekanistik dan manusiawi yang menyesuaikan terapi dengan profil pasien.




**Gambar 10. 2 PNI Sebagai Jembatan Biopsikososial dan Precision Medicine**

Gambar menunjukkan faktor biologis, psikologis, sosial, biomarker, gejala dominan, stratifikasi pasien, dan intervensi personal sebagai satu alur klinis. Sumber: Diadaptasi dari Ganesan *et al*. (2024), Mengelkoch *et al*. (2023), Gilgoff *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

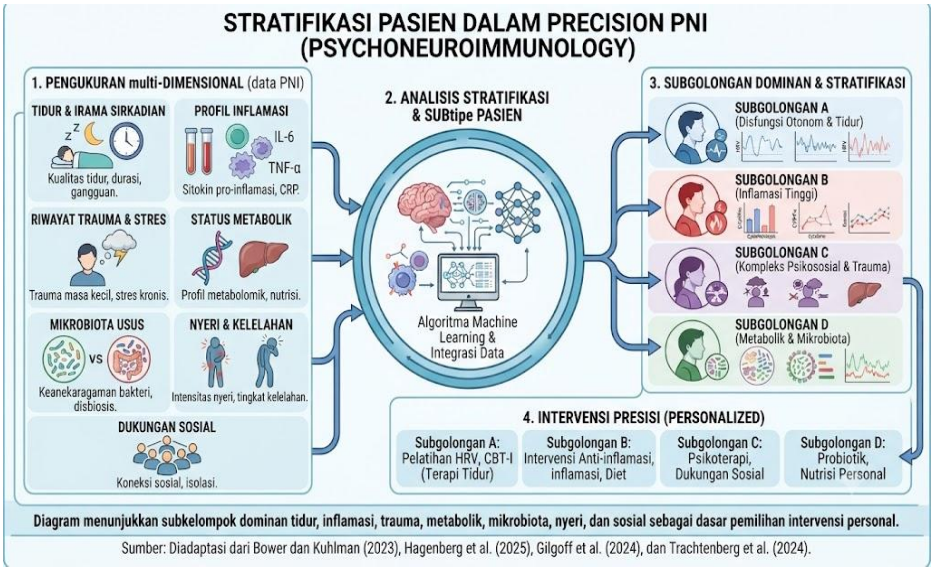
## 10.2 Alur Asesmen Klinis Berbasis PNI

Asesmen klinis berbasis PNI dimulai dengan mengenali gejala utama pasien dan menempatkannya dalam konteks biologis-psikososial. Gejala seperti fatigue, insomnia, nyeri, anhedonia, brain fog, gangguan pencernaan, depresi, atau kecemasan perlu ditanyakan bersama riwayat penyakit, obat, tidur, aktivitas fisik, pola makan, stres, trauma, dukungan sosial, dan fungsi sehari-hari (Bower & Kuhlman, 2023). Asesmen juga perlu membedakan apakah gejala muncul setelah infeksi, flare penyakit autoimun, terapi kanker, perubahan obat, stres kronis, gangguan tidur, atau perubahan sosial yang besar (Warren *et al*., 2024). Pendekatan ini membantu klinisi menghindari kesalahan menyimpulkan bahwa gejala sepenuhnya psikologis atau sepenuhnya biologis. Dengan demikian, asesmen PNI harus dimulai dari narasi pasien dan diperkuat dengan data klinis serta biomarker yang relevan.

Asesmen PNI idealnya menggunakan phenotyping stres yang lebih teliti. Stress Phenotyping Framework menekankan bahwa stres perlu diukur berdasarkan paparan, persepsi, durasi, konteks sosial, waktu perkembangan, respons fisiologis, dan outcome kesehatan (Gilgoff *et al*., 2024). Dengan kerangka ini, stres kerja, trauma masa kecil, caregiving burden, diskriminasi, isolasi sosial, dan stres akut laboratorium tidak disamakan begitu saja. Pengukuran biomarker seperti kortisol, HRV, CRP, IL-6, atau data wearable dapat membantu bila pertanyaan klinisnya jelas, tetapi tidak boleh menggantikan wawancara klinis (Mengelkoch *et al*., 2023; Paganin *et al*., 2024). Oleh karena itu, asesmen PNI yang baik menggabungkan cerita pasien, instrumen psikometrik, pemeriksaan medis, dan data biologis secara proporsional.

Stratifikasi dapat dibuat sederhana untuk praktik klinis. Kelompok pertama adalah pasien dengan dominasi tidur, misalnya insomnia, ritme sirkadian terganggu, dan fatigue pagi. Kelompok

kedua adalah pasien dengan dominasi inflamasi atau penyakit medis, misalnya autoimunitas, obesitas inflamasi, infeksi kronis, kanker, atau nyeri inflamasi. Kelompok ketiga adalah pasien dengan dominasi trauma dan hyperarousal, yang membutuhkan intervensi trauma-informed sebelum latihan mind–body intensif (Buric, 2025; Fraile-Martinez *et al*., 2025). Kelompok keempat adalah pasien dengan dominasi sosial, seperti isolasi, caregiving burden, konflik, atau stres struktural, yang memerlukan dukungan sosial dan intervensi sistemik (Trachtenberg *et al*., 2024). Dengan demikian, stratifikasi tidak selalu harus mahal, tetapi harus tajam secara klinis.




**Gambar 10. 3 Stratifikasi Pasien Dalam Precision PNI**

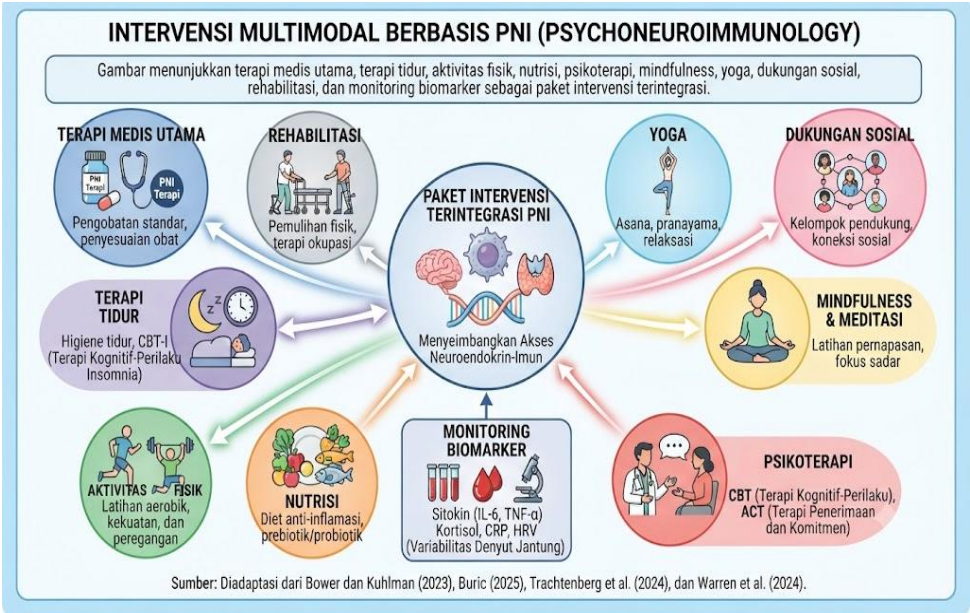
Gambar menunjukkan subkelompok dominan tidur, inflamasi, trauma, metabolik, mikrobiota, nyeri, dan sosial sebagai dasar pemilihan intervensi personal. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Hagenberg *et al*. (2025), Gilgoff *et al*. (2024), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## 10.3 Rancangan Intervensi Multimodal Berbasis PNI

Intervensi multimodal PNI menggabungkan terapi medis utama dengan modifikasi perilaku, psikologis, dan sosial yang menargetkan sistem stres dan inflamasi. Terapi medis tetap menjadi fondasi untuk

penyakit autoimun, kanker, infeksi kronis, gangguan metabolik, dan gangguan mental berat. PNI menambahkan lapisan intervensi seperti terapi tidur, aktivitas fisik bertahap, psikoterapi, mindfulness, yoga, nutrisi, dukungan sosial, dan manajemen nyeri (Bower & Kuhlman, 2023; Buric, 2025). Mindfulness dapat menargetkan self-regulation dan respons stres, tetapi riset masih perlu menjawab untuk siapa intervensi ini paling efektif dan melalui mekanisme apa (Buric, 2025). Dengan demikian, intervensi PNI tidak bersifat tunggal, melainkan paket terintegrasi yang disesuaikan dengan mekanisme dominan pasien.

Intervensi harus diprioritaskan secara realistis. Pasien dengan insomnia berat dapat memulai dari terapi tidur, bukan langsung program olahraga intensif. Pasien dengan nyeri kronis dapat memulai dari pacing, edukasi nyeri, terapi tidur, dan rehabilitasi bertahap. Pasien dengan trauma dapat memerlukan terapi trauma-informed sebelum meditasi atau yoga yang menuntut fokus intens pada sensasi tubuh. Pasien dengan isolasi sosial dapat memperoleh manfaat dari kelompok dukungan, terapi interpersonal, atau social prescribing yang menghubungkan pasien dengan aktivitas komunitas yang aman (Trachtenberg *et al*., 2024). Dengan demikian, keberhasilan PNI bergantung pada urutan intervensi, keamanan, akses, dan keberlanjutan.




**Gambar 10. 4 Intervensi Multimodal Berbasis PNI**

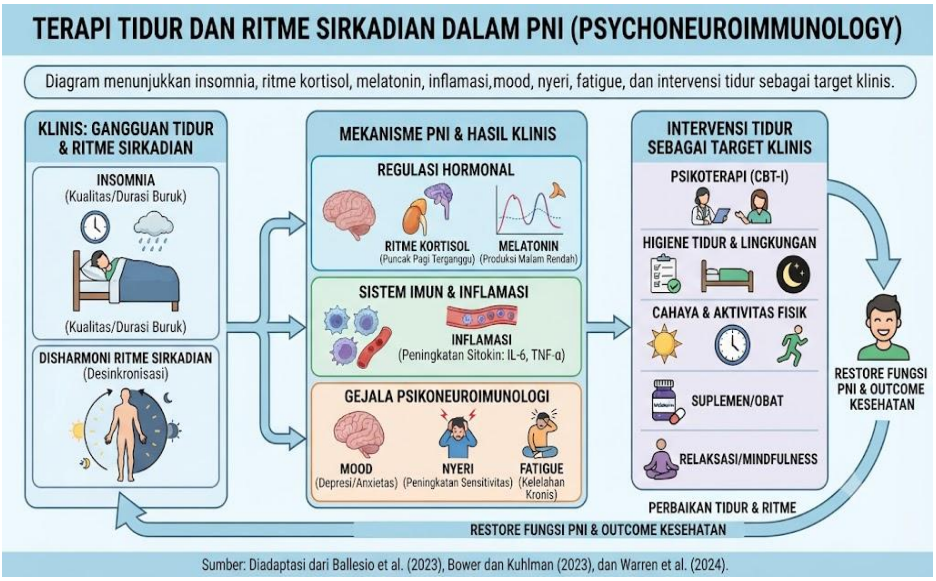
Gambar menunjukkan terapi medis utama, terapi tidur, aktivitas fisik, nutrisi, psikoterapi, mindfulness, yoga, dukungan sosial, rehabilitasi, dan monitoring biomarker sebagai paket intervensi terintegrasi. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Buric (2025), Trachtenberg *et al*. (2024), dan Warren *et al*. (2024).

## 10.4 Terapi Tidur dan Ritme Sirkadian sebagai Target Klinis Utama

Tidur adalah target klinis utama dalam PNI karena hubungan antara tidur, inflamasi, kortisol, mood, nyeri, dan fatigue bersifat dua arah. Gangguan tidur dapat meningkatkan inflamasi dan memperburuk gejala depresi, sedangkan inflamasi dapat mengubah arsitektur tidur serta perilaku pemulihan (Ballesio *et al*., 2023; Bower & Kuhlman, 2023). Dalam praktik klinis, terapi tidur dapat menjadi pintu masuk yang lebih mudah diterima pasien daripada membahas inflamasi atau biomarker kompleks. Intervensi seperti cognitive behavioral therapy for insomnia, penataan ritme tidur-bangun, paparan cahaya pagi, pengurangan stimulasi malam, dan

manajemen nyeri malam dapat membantu memperbaiki regulasi stres. Dengan demikian, terapi tidur berfungsi sebagai intervensi PNI yang sederhana secara konsep, tetapi berdampak luas.

Ritme sirkadian juga perlu diperhatikan karena pola kortisol, melatonin, suhu tubuh, metabolisme, dan aktivitas imun mengikuti ritme harian. Pasien dengan kerja shift, jet lag sosial, gangguan mood, nyeri kronis, atau penyakit inflamasi dapat memiliki gangguan ritme yang memperburuk pemulihan. Asesmen PNI sebaiknya menanyakan jam tidur, jam bangun, tidur siang, paparan cahaya, kafein, layar malam, dan pola makan malam. Intervensi ritme sirkadian harus disesuaikan dengan pekerjaan, budaya, keluarga, dan kondisi medis pasien. Dengan demikian, target tidur dan ritme sirkadian perlu menjadi bagian dari protokol klinis PNI.



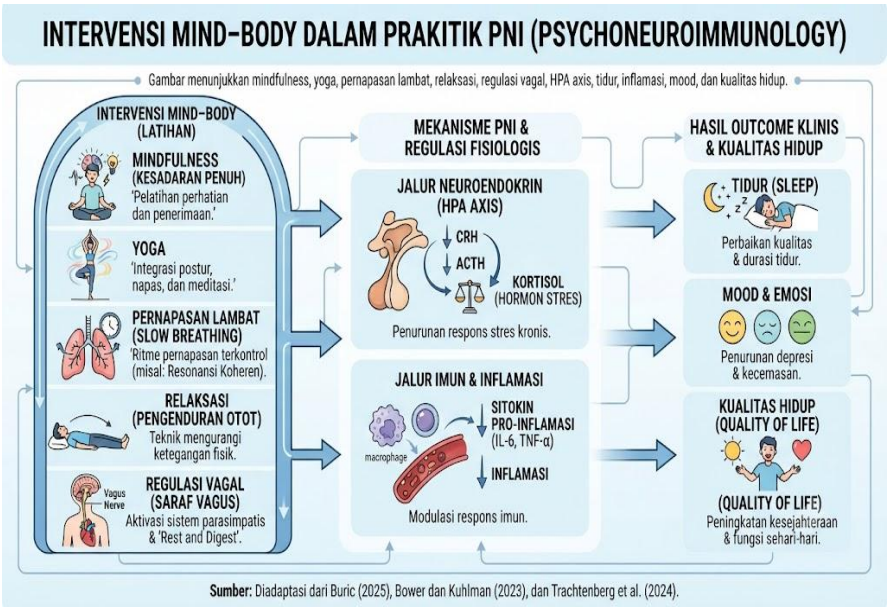

**Gambar 10. 5 Terapi Tidur dan Ritme Sirkadian dalam PNI**

Gambar menunjukkan insomnia, ritme kortisol, melatonin, inflamasi, mood, nyeri, fatigue, dan intervensi tidur sebagai target klinis. Sumber: Diadaptasi dari Ballesio *et al*. (2023), Bower dan Kuhlman (2023), dan Warren *et al*. (2024).

## 10.6 Mindfulness, Yoga, dan Intervensi Mind–Body dalam Praktik Klinis

Intervensi mind–body seperti mindfulness, yoga, pernapasan lambat, relaksasi, dan body awareness banyak digunakan karena menargetkan regulasi stres, emosi, otonom, dan perilaku kesehatan. Review PNI mindfulness tahun 2025 menyatakan bahwa mindfulness berpotensi bekerja melalui self-regulation, tetapi bidang ini masih memerlukan jawaban yang lebih presisi tentang intervensi apa yang bekerja, bagaimana mekanismenya, dan untuk siapa manfaatnya paling besar (Buric, 2025). Hal ini penting karena mindfulness tidak boleh dipromosikan sebagai terapi universal untuk semua pasien. Pada pasien dengan trauma, dissociation, nyeri berat, atau depresi berat, latihan mindfulness tertentu perlu dimodifikasi agar tidak memicu distress. Dengan demikian, intervensi mind–body harus bersifat trauma-informed, bertahap, dan berbasis kebutuhan pasien.

Yoga juga memiliki tempat dalam PNI karena menggabungkan gerak, napas, perhatian, relaksasi, dan regulasi tubuh. Intervensi yoga dapat berhubungan dengan penurunan allostatic load, peningkatan parasympathetic tone, dan perbaikan regulasi stres, tetapi efeknya bergantung pada jenis yoga, intensitas, durasi, instruktur, keamanan fisik, dan kondisi pasien. Intervensi mind–body yang baik harus diposisikan sebagai pelengkap terapi medis dan psikologis, bukan pengganti obat atau terapi penyakit utama. Dalam praktik klinis, pilihan dapat disesuaikan dengan preferensi pasien, misalnya pernapasan lambat untuk pasien dengan hyperarousal, yoga lembut untuk pasien dengan ketegangan tubuh, atau mindfulness singkat untuk pasien dengan ruminasi. Dengan demikian, PNI mendorong penggunaan mind–body intervention secara ilmiah dan tidak dogmatis.




**Gambar 10. 6 Intervensi Mind–Body Dalam Praktik PNI**

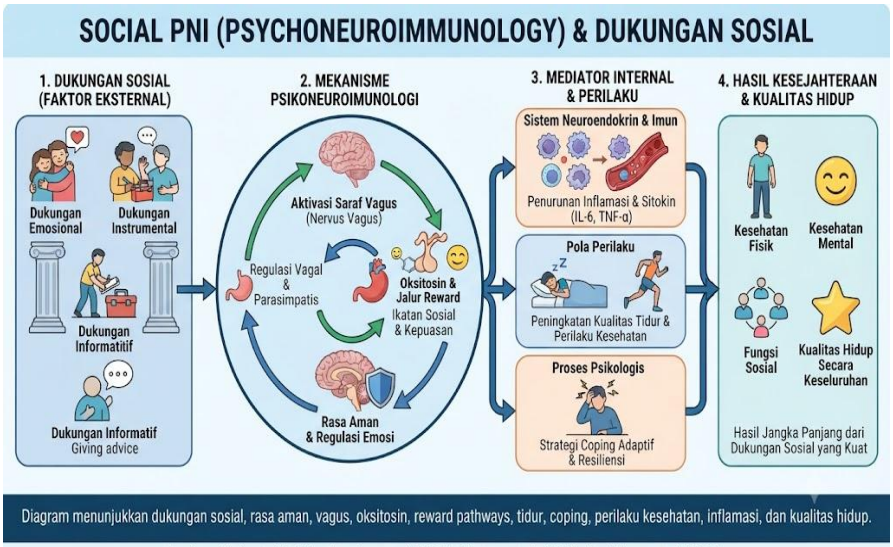
Gambar menunjukkan mindfulness, yoga, pernapasan lambat, relaksasi, regulasi vagal, HPA axis, tidur, inflamasi, mood, dan kualitas hidup. Sumber: Diadaptasi dari Buric (2025), Bower dan Kuhlman (2023), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## 10.7 Dukungan Sosial dan Social PNI dalam Praktik Kesehatan

Social PNI menekankan bahwa relasi sosial memiliki dampak biologis melalui persepsi ancaman, rasa aman, sistem vagal, oksitosin, reward pathways, perilaku kesehatan, dan inflamasi (Trachtenberg *et al*., 2024). Dukungan sosial dan perilaku prososial dapat berhubungan dengan fungsi imun dan kesehatan melalui mekanisme psikobiologis yang melibatkan rasa aman dan regulasi tubuh (Trachtenberg *et al*., 2024). Oleh karena itu, asesmen klinis PNI perlu menanyakan kualitas relasi, kesepian, konflik, dukungan keluarga, caregiving burden, stigma, dan akses komunitas. Pasien dengan penyakit kronis sering membutuhkan dukungan praktis, seperti bantuan transportasi, pengelolaan obat, jadwal kontrol, dukungan emosi, dan kelompok pasien. Dengan demikian, dukungan

sosial bukan sekadar “faktor psikologis”, tetapi bagian dari regulasi biologis dan pemulihan.

Social prescribing dapat dipahami sebagai strategi kesehatan masyarakat yang konsisten dengan PNI karena menghubungkan pasien dengan aktivitas komunitas, seni, olahraga, dukungan sosial, alam, atau kelompok bermakna. Pendekatan ini tidak menggantikan terapi medis, tetapi dapat mengurangi isolasi, meningkatkan aktivitas, memperkuat makna hidup, dan menurunkan beban stres. Bukti tentang efek fisiologis intervensi positif dan well-being masih berkembang, dan meta-analisis tahun 2025 menunjukkan bahwa efeknya terhadap biomarker inflamasi dan kortisol masih terfragmentasi (Eilertsen *et al*., 2025). Oleh karena itu, social prescribing dan intervensi positif harus digunakan secara realistis, dengan outcome yang mencakup kualitas hidup, fungsi, dan dukungan sosial, bukan hanya biomarker.



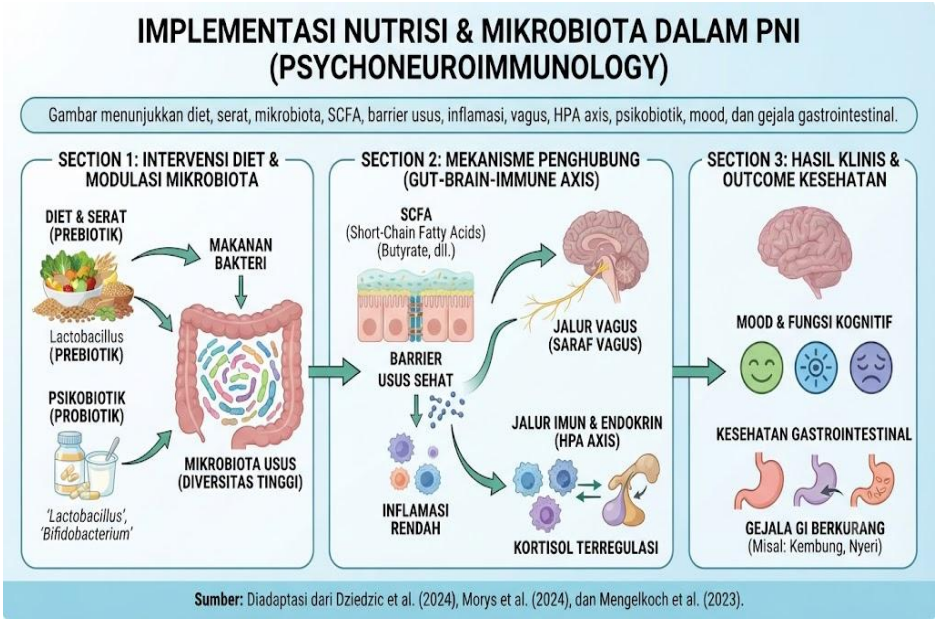

**Gambar 10. 7 Social PNI dan Dukungan Sosial**

Gambar menunjukkan dukungan sosial, rasa aman, vagus, oksitosin, reward pathways, tidur, coping, perilaku kesehatan, inflamasi, dan kualitas hidup. Sumber: Diadaptasi dari Trachtenberg *et al*. (2024), Eilertsen *et al*. (2025), dan Warren *et al*. (2024).

## 10.8 Nutrisi, Mikrobiota, dan Psikobiotik dalam Implementasi Klinis

Nutrisi dan mikrobiota menjadi bagian penting PNI karena diet dapat memengaruhi mikrobiota, metabolit, barrier usus, inflamasi, dan sinyal gut–brain axis. Psikobiotik dan intervensi mikrobiota mendapat perhatian dalam depresi dan kesehatan mental, tetapi bukti klinis masih perlu dibaca secara hati-hati karena efeknya bergantung pada strain, dosis, durasi, populasi, diet, obat, dan kondisi awal mikrobiota (Dziedzic *et al*., 2024). Dalam praktik klinis, rekomendasi yang paling aman adalah memperbaiki pola makan secara realistis, meningkatkan serat bila sesuai, mengurangi pola makan ultra-proses, dan menyesuaikan intervensi dengan kondisi gastrointestinal pasien. Probiotik atau psikobiotik tidak boleh diposisikan sebagai pengganti psikoterapi, farmakoterapi, terapi tidur, atau terapi medis. Dengan demikian, implementasi nutrisi dalam PNI harus berbasis bukti, bertahap, dan sesuai konteks pasien.

Mikrobiota juga tidak boleh dipahami sebagai penyebab tunggal semua gangguan mental. Banyak hubungan antara mikrobiota dan depresi atau kecemasan masih observasional, sehingga arah sebab-akibat perlu diuji dalam studi longitudinal dan intervensi yang kuat. Tes mikrobiota komersial juga belum tentu memiliki nilai klinis yang jelas untuk menentukan terapi mental health individual. Oleh karena itu, mikrobiota sebaiknya menjadi salah satu lapisan formulasi, bukan diagnosis baru. Dalam precision PNI, intervensi mikrobiota paling rasional bila pasien memiliki gejala gastrointestinal, pola diet buruk, penggunaan antibiotik, inflamasi, atau gangguan metabolik yang relevan.

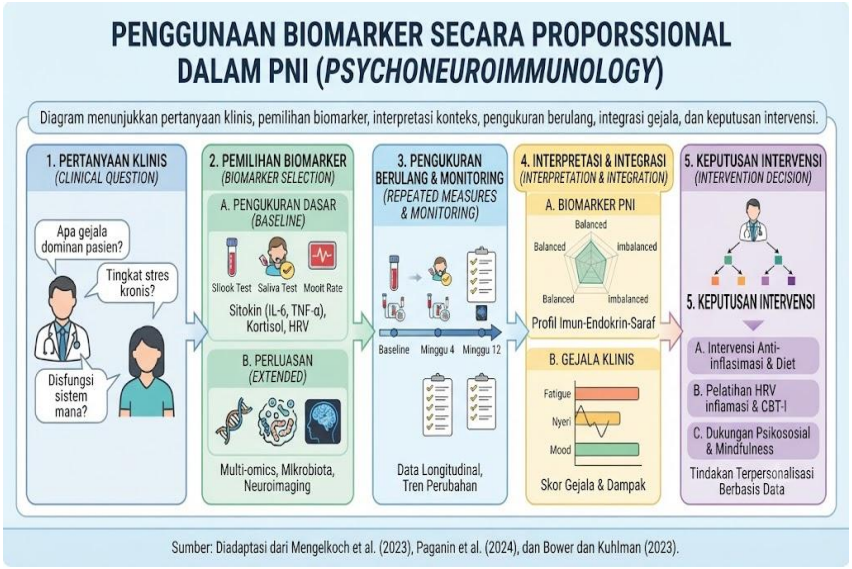



**Gambar 10. 8 Implementasi Nutrisi dan Mikrobiota dalam PNI**

Gambar menunjukkan diet, serat, mikrobiota, SCFA, barrier usus, inflamasi, vagus, HPA axis, psikobiotik, mood, dan gejala gastrointestinal. Sumber: Diadaptasi dari Dziedzic *et al*. (2024), Morys *et al*. (2024), dan Mengelkoch *et al*. (2023).

## 10.9 Biomarker Klinis: Kapan Digunakan dan Kapan Tidak

Biomarker dapat membantu PNI bila digunakan untuk menjawab pertanyaan klinis yang jelas. CRP, IL-6, TNF-α, kortisol, HRV, profil leukosit, metabolit, dan data wearable dapat membantu memahami mekanisme, memantau perubahan, atau menilai risiko pada konteks tertentu (Mengelkoch *et al*., 2023; Paganin *et al*., 2024). Namun, biomarker inflamasi tidak boleh digunakan untuk menyimpulkan secara langsung bahwa depresi, nyeri, atau fatigue disebabkan oleh inflamasi. Scoping review tahun 2024 menunjukkan bahwa biomarker inflamasi pada depresi memiliki literatur yang luas tetapi heterogen, sehingga interpretasi harus hati-hati (Paganin *et al*., 2024). Dengan demikian, biomarker perlu menjadi pelengkap pemeriksaan klinis, bukan pengganti diagnosis dan wawancara.



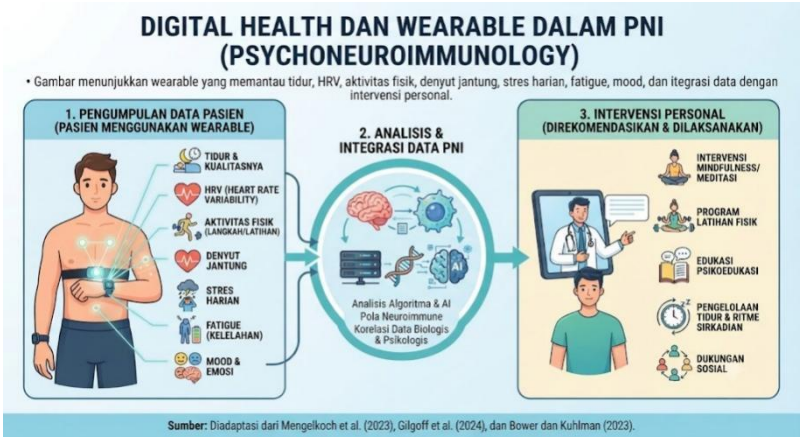

**Gambar 10. 9 Penggunaan Biomarker Secara Proporsional dalam PNI**

Gambar menunjukkan pertanyaan klinis, pemilihan biomarker, interpretasi konteks, pengukuran berulang, integrasi gejala, dan keputusan intervensi. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Paganin *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 10.10 Digital Health, Wearable, dan Monitoring Real-Time

Digital health dapat memperkuat PNI karena banyak proses stres dan pemulihan terjadi dalam kehidupan sehari-hari, bukan hanya di laboratorium. Wearable dapat mengukur tidur, aktivitas fisik, HRV, denyut jantung, suhu, respirasi, dan pola harian yang relevan dengan regulasi stres (Mengelkoch *et al*., 2023). Data semacam ini membantu melihat pola, misalnya hubungan antara tidur buruk, peningkatan denyut jantung, aktivitas rendah, fatigue, dan mood rendah. Dengan pengukuran berulang, klinisi dapat melihat dinamika sistem, bukan hanya potret sesaat. Oleh karena itu, digital phenotyping dapat menjadi alat penting dalam precision PNI.

Namun, penggunaan wearable memerlukan prinsip etika. Data wearable bersifat sensitif karena dapat memperlihatkan pola tidur, aktivitas, stres, dan kebiasaan pribadi. Pasien perlu memahami siapa yang mengakses data, bagaimana data disimpan, dan apakah data digunakan untuk keputusan klinis atau hanya monitoring personal. Selain itu, angka wearable dapat menimbulkan kecemasan dan perilaku checking berlebihan. Karena itu, data digital harus digunakan untuk membantu refleksi dan pengambilan keputusan, bukan untuk memberi label "buruk" pada tubuh pasien. Dengan demikian, digital PNI harus menggabungkan manfaat monitoring dengan perlindungan privasi dan kesejahteraan psikologis.




**Gambar 10. 10 Digital Health dan Wearable dalam PNI**

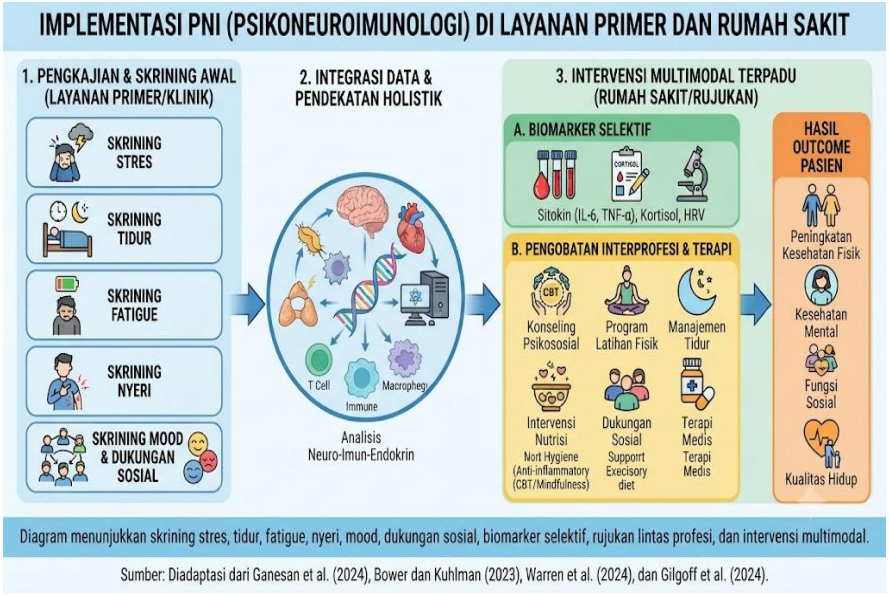
Gambar menunjukkan wearable yang memantau tidur, HRV, aktivitas fisik, denyut jantung, stres harian, fatigue, mood, dan integrasi data dengan intervensi personal. Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Gilgoff *et al*. (2024), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 10.11 Implementasi PNI di Layanan Primer dan Rumah Sakit

Implementasi PNI di layanan primer dapat dimulai dengan skrining sederhana terhadap stres kronis, tidur, aktivitas fisik, nyeri, fatigue, depresi, kecemasan, dukungan sosial, dan penyakit inflamasi. Dokter layanan primer sering menjadi titik pertama bagi

pasien dengan keluhan multisistem seperti lelah, insomnia, nyeri, gangguan pencernaan, dan mood rendah. Dengan kerangka PNI, pasien dapat dinilai secara lebih utuh tanpa langsung menganggap keluhan sebagai "psikologis semata". Layanan primer juga dapat mengarahkan pasien ke terapi tidur, psikoterapi, rehabilitasi, nutrisi, kelompok dukungan, atau pemeriksaan medis bila diperlukan. Dengan demikian, PNI memberi bahasa klinis untuk menangani keluhan kompleks secara lebih terintegrasi.

Di rumah sakit, PNI dapat diterapkan pada klinik nyeri, onkologi, reumatologi, neurologi, psikiatri, gastroenterologi, dan rehabilitasi. Pasien kanker dapat dinilai untuk fatigue, insomnia, inflamasi, distress, aktivitas fisik, dan dukungan sosial. Pasien autoimun dapat dinilai untuk flare, nyeri, tidur, fatigue, depresi, dan stres. Pasien nyeri kronis dapat dinilai melalui model neuroimun dan biopsikososial. Implementasi membutuhkan kerja tim antarprofesi agar pasien tidak berpindah-pindah layanan tanpa integrasi. Dengan demikian, PNI klinis paling efektif bila menjadi cara berpikir lintas disiplin, bukan klinik terpisah yang berdiri sendiri.



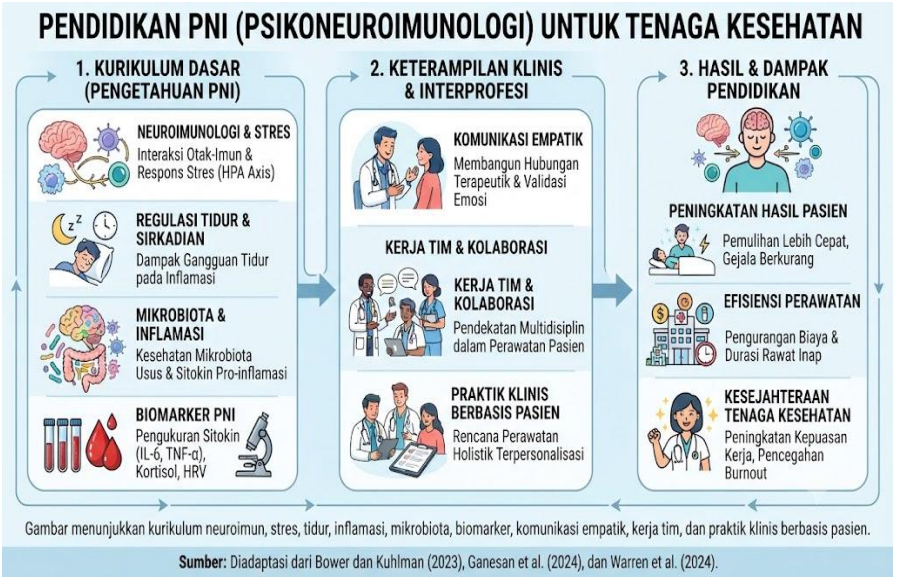

**Gambar 10. 11 Implementasi PNI di Layanan Primer dan Rumah Sakit**

Gambar menunjukkan skrining stres, tidur, fatigue, nyeri, mood, dukungan sosial, biomarker selektif, rujukan lintas profesi, dan intervensi multimodal. Sumber: Diadaptasi dari Ganesan *et al*. (2024), Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), dan Gilgoff *et al*. (2024).

## 10.14 Pendidikan PNI untuk Tenaga Kesehatan

Pendidikan PNI penting karena banyak tenaga kesehatan masih terbiasa memisahkan gejala fisik dan psikologis secara kaku. Kurikulum PNI dapat mencakup dasar komunikasi otak–imun, HPA axis, sistem saraf otonom, inflamasi, mikrobiota, tidur, perilaku kesehatan, trauma, dukungan sosial, dan biomarker. Pendidikan juga harus menekankan batasan bukti agar tenaga kesehatan tidak menyederhanakan penyakit menjadi "akibat stres". PNI yang baik mengajarkan integrasi, bukan reduksi. Dengan demikian, pendidikan PNI perlu diberikan kepada dokter, psikolog, perawat, fisioterapis, ahli gizi, farmasis, dan tenaga kesehatan masyarakat.

Pendidikan komunikasi klinis juga penting. Pasien perlu mendengar bahwa gejala mereka nyata, dapat dipengaruhi oleh otak, imun, tidur, dan stres, tetapi bukan berarti "hanya pikiran". Bahasa yang digunakan klinisi harus menghindari stigma dan menyalahkan pasien. Misalnya, daripada mengatakan "penyakit Anda karena stres", klinisi dapat mengatakan bahwa "stres kronis dapat memperberat sistem tubuh dan kita dapat menargetkan tidur, nyeri, stres, dan inflamasi secara bersama." Dengan pendekatan ini, PNI menjadi alat validasi dan pemberdayaan pasien, bukan alat menyalahkan.




**Gambar 10. 12 Pendidikan PNI untuk Tenaga Kesehatan**

Gambar menunjukkan kurikulum neuroimun, stres, tidur, inflamasi, mikrobiota, biomarker, komunikasi empatik, kerja tim, dan praktik klinis berbasis pasien. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Ganesan *et al*. (2024), dan Warren *et al*. (2024).

## 10.13 Etika PNI: Menghindari Stigma dan Menyalahkan Pasien

Etika merupakan fondasi penting PNI karena hubungan antara stres dan penyakit mudah disalahartikan. Stres kronis dapat memengaruhi inflamasi, imun, dan kesehatan, tetapi stres sering berasal dari kondisi yang tidak sepenuhnya berada dalam kendali individu, seperti kemiskinan, trauma, kekerasan, diskriminasi, pekerjaan berisiko, isolasi sosial, dan akses kesehatan yang buruk (Warren *et al*., 2024). Jika pesan PNI disampaikan tanpa konteks sosial, pasien dapat merasa bahwa penyakitnya terjadi karena kurang kuat, kurang positif, atau gagal mengelola emosi. Hal ini berbahaya secara etik dan klinis. Oleh karena itu, PNI harus menekankan bahwa faktor psikologis dan sosial bekerja melalui mekanisme biologis, tetapi tidak berarti pasien bersalah atas penyakitnya.

PNI juga harus menghindari komersialisasi berlebihan. Tes biomarker, suplemen, psikobiotik, program detoks, atau klaim mind–body yang menjanjikan penyembuhan cepat dapat merusak kredibilitas ilmiah PNI. Intervensi seperti mindfulness, yoga, nutrisi, atau dukungan sosial dapat membantu, tetapi tidak boleh dijual sebagai pengganti terapi kanker, autoimun, infeksi, depresi berat, PTSD, atau nyeri kronis. Meta-analisis tentang positive psychology interventions menunjukkan bahwa bukti efek fisiologis terhadap biomarker stres masih terfragmentasi, sehingga klaim klinis harus hati-hati (Eilertsen *et al*., 2025). Dengan demikian, etika PNI menuntut kejujuran ilmiah, transparansi bukti, dan perlindungan pasien dari overclaim.



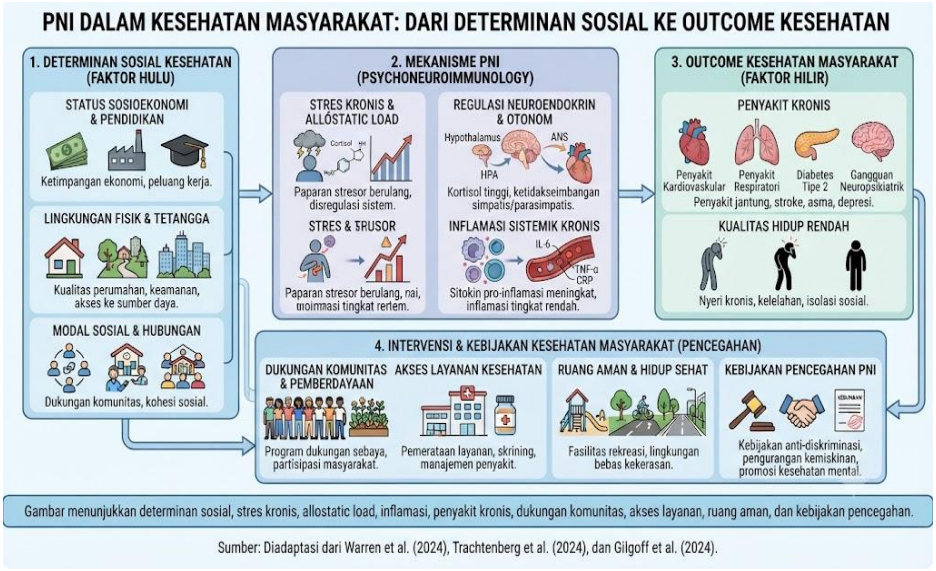

**Gambar 10. 13 Prinsip Etika Psikoneuroimunologi**

Gambar menunjukkan validasi gejala pasien, tidak menyalahkan pasien, konteks sosial, batas bukti, perlindungan dari overclaim, dan integrasi terapi medis utama. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Eilertsen *et al*. (2025), dan Bower dan Kuhlman (2023).

## 10.14 PNI dan Kesehatan Masyarakat

PNI memiliki implikasi kesehatan masyarakat karena stres kronis dan inflamasi tidak hanya dipengaruhi oleh pilihan individu, tetapi juga oleh determinan sosial. Kondisi seperti kemiskinan, pekerjaan tidak aman, diskriminasi, kekerasan, isolasi sosial, polusi, akses pangan buruk, dan keterbatasan layanan kesehatan dapat meningkatkan beban stres biologis dalam populasi (Warren *et al*., 2024). Oleh karena itu, strategi PNI tingkat populasi tidak cukup berupa edukasi tidur dan olahraga, tetapi juga memerlukan kebijakan sosial yang menurunkan paparan stres kronis. Intervensi komunitas, dukungan keluarga, ruang hijau, aktivitas sosial, akses kesehatan mental, dan perlindungan anak dapat dipandang sebagai intervensi PNI populasi. Dengan demikian, PNI memperluas fokus dari "perilaku individu" menuju ekologi sosial kesehatan.

Kesehatan masyarakat berbasis PNI juga perlu memperhatikan kelompok rentan. Anak dengan adverse childhood experiences, caregiver, pasien penyakit kronis, lansia yang kesepian, pekerja shift, korban kekerasan, dan kelompok yang mengalami diskriminasi dapat memiliki risiko allostatic load lebih tinggi. Program pencegahan harus menargetkan dukungan sosial, keamanan, tidur, akses terapi, aktivitas fisik aman, nutrisi, dan layanan kesehatan yang mudah dijangkau. Dengan demikian, PNI dapat menjadi dasar ilmiah untuk kebijakan yang lebih manusiawi dan preventif. Pendekatan ini juga menegaskan bahwa mengurangi stres struktural adalah bagian dari pencegahan penyakit, bukan sekadar isu sosial.



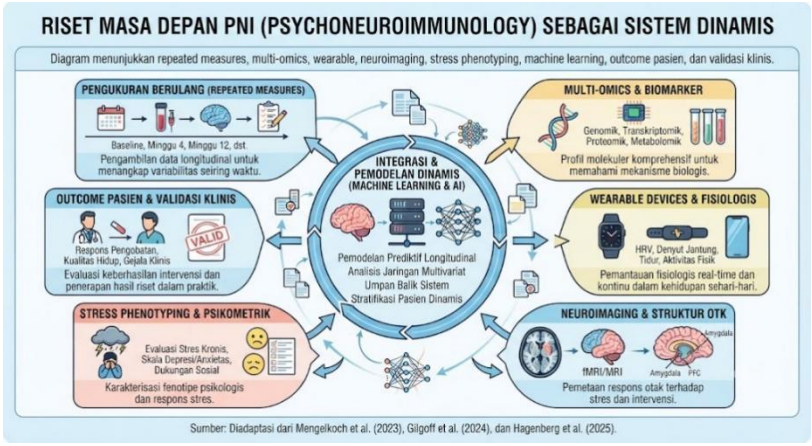

**Gambar 10. 14 PNI dalam Kesehatan Masyarakat**

Gambar menunjukkan determinan sosial, stres kronis, allostatic load, inflamasi, penyakit kronis, dukungan komunitas, akses layanan, ruang aman, dan kebijakan pencegahan. Sumber: Diadaptasi dari Warren *et al*. (2024), Trachtenberg *et al*. (2024), dan Gilgoff *et al*. (2024).

## 10.15 Riset Masa Depan: Dari Biomarker Tunggal ke Sistem Dinamis

Riset PNI masa depan perlu bergerak dari biomarker tunggal menuju sistem dinamis. Multi-omics, wearable, ecological momentary assessment, neuroimaging, dan machine learning dapat membantu memahami hubungan stres, inflamasi, tidur, mikrobiota, dan gejala dari waktu ke waktu (Mengelkoch *et al*., 2023). Pendekatan ini penting karena stres dan inflamasi berubah secara dinamis, bukan statis. Pengukuran berulang dapat membantu membedakan apakah tidur buruk mendahului inflamasi, inflamasi mendahului fatigue, atau stres sosial memicu gangguan otonom. Dengan demikian, riset masa depan perlu mengukur proses, bukan hanya kondisi pada satu waktu.

Riset masa depan juga perlu memperbaiki desain studi. Banyak studi PNI masih menghadapi keterbatasan ukuran sampel kecil, faktor perancu, desain cross-sectional, heterogenitas pasien, dan biomarker yang tidak seragam. Stress Phenotyping Framework dapat membantu standardisasi pengukuran stres agar studi lebih dapat dibandingkan (Gilgoff *et al*., 2024). Studi intervensi perlu mengukur outcome yang bermakna bagi pasien, seperti kualitas hidup, tidur, fungsi, nyeri, fatigue, dan kemampuan aktivitas, bukan hanya perubahan biomarker. Dengan demikian, riset PNI masa depan harus menggabungkan presisi biologis dengan relevansi klinis.




**Gambar 10. 15 Riset Masa Depan PNI Sebagai Sistem Dinamis**

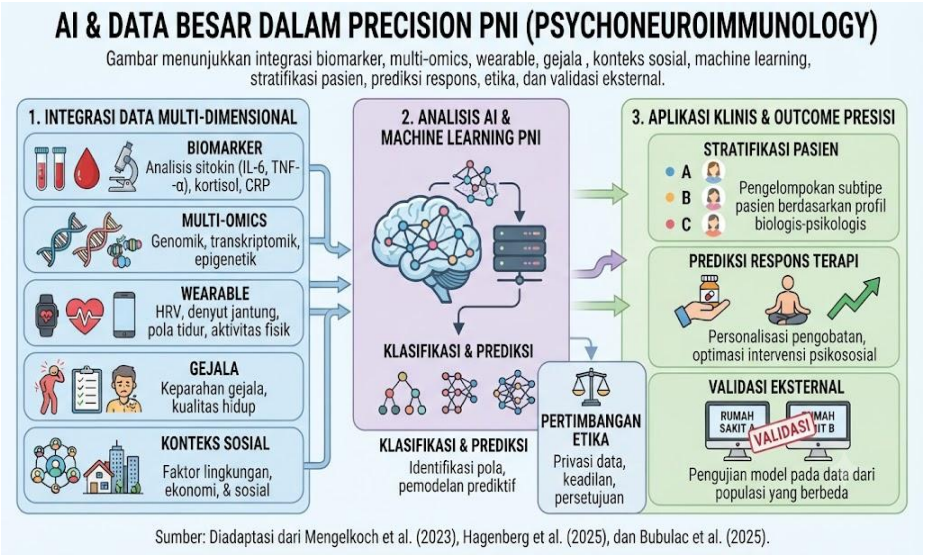
Gambar menunjukkan repeated measures, multi-omics, wearable, neuroimaging, stress phenotyping, machine learning, outcome pasien, dan validasi klinis.Sumber: Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Gilgoff *et al*. (2024), dan Hagenberg *et al*. (2025).

## 10.16 Kecerdasan Buatan dan Analisis Data Besar dalam PNI

Kecerdasan buatan dapat membantu PNI karena data PNI sangat kompleks dan multidimensi. Machine learning dapat menggabungkan biomarker inflamasi, kortisol, HRV, tidur, aktivitas,

gejala, mikrobiota, metabolomik, dan faktor sosial untuk menemukan pola risiko atau subkelompok pasien. Pendekatan ini dapat mendukung prediksi respons terhadap terapi tidur, aktivitas fisik, mindfulness, psikobiotik, psikoterapi, atau terapi antiinflamasi terarah. Namun, model prediktif harus divalidasi di populasi berbeda dan tidak boleh digunakan tanpa interpretasi klinis. Dengan demikian, AI dapat menjadi alat bantu precision PNI, bukan pengganti klinisi.

Etika AI juga penting. Model yang dilatih pada populasi tertentu dapat bias terhadap kelompok dengan latar sosial atau etnis berbeda. Data wearable, genomik, mikrobiota, dan psikometrik sangat sensitif sehingga membutuhkan perlindungan privasi. Prediksi risiko juga dapat menimbulkan stigma bila pasien diberi label sebagai "inflamasi", "stres tinggi", atau "berisiko biologis" tanpa dukungan yang memadai. Oleh karena itu, AI dalam PNI harus transparan, adil, dapat dijelaskan, dan diarahkan untuk memperkuat perawatan pasien. Dengan demikian, masa depan AI-PNI harus menggabungkan kecanggihan komputasi dengan etika klinis.




**Gambar 10. 16 AI dan Data Besar Dalam Precision PNI**

Gambar menunjukkan integrasi biomarker, multi-omics, wearable, gejala, konteks sosial, machine learning, stratifikasi pasien, prediksi respons, etika, dan validasi eksternal. Sumber:

Diadaptasi dari Mengelkoch *et al*. (2023), Hagenberg *et al*. (2025), dan Bubulac *et al*. (2025).

## 10.17 Batasan Akhir PNI sebagai Ilmu Translasi

PNI adalah kerangka yang kuat, tetapi bukan teori tunggal yang menjelaskan semua penyakit. Gangguan mental, autoimunitas, kanker, nyeri kronis, penyakit metabolik, dan penyakit pascainfeksi memiliki mekanisme berbeda yang tidak dapat disatukan hanya dengan istilah "inflamasi" atau "stres" (Bower & Kuhlman, 2023; Warren *et al*., 2024). PNI paling berguna ketika dipakai untuk memahami interaksi antar sistem, bukan untuk mengganti spesialisasi medis. PNI juga harus jujur bahwa banyak biomarker belum siap untuk diagnosis rutin dan banyak intervensi mind–body masih membutuhkan bukti yang lebih spesifik. Dengan demikian, kekuatan PNI justru terletak pada integrasi dan kehati-hatian ilmiah. Batasan lain adalah kesenjangan antara riset dan praktik. Studi laboratorium dapat menunjukkan hubungan stres dan inflamasi, tetapi praktik klinis menghadapi pasien dengan komorbiditas, obat, masalah sosial, keterbatasan ekonomi, dan preferensi pribadi. Karena itu, implementasi PNI membutuhkan adaptasi, kerja tim, dan komunikasi yang baik. PNI yang terlalu biologis dapat kehilangan pengalaman manusia, sedangkan PNI yang terlalu populer dapat kehilangan ketepatan ilmiah. Oleh karena itu, PNI translasi harus berdiri di tengah: cukup biologis untuk akurat, cukup sosial untuk adil, dan cukup klinis untuk membantu pasien.



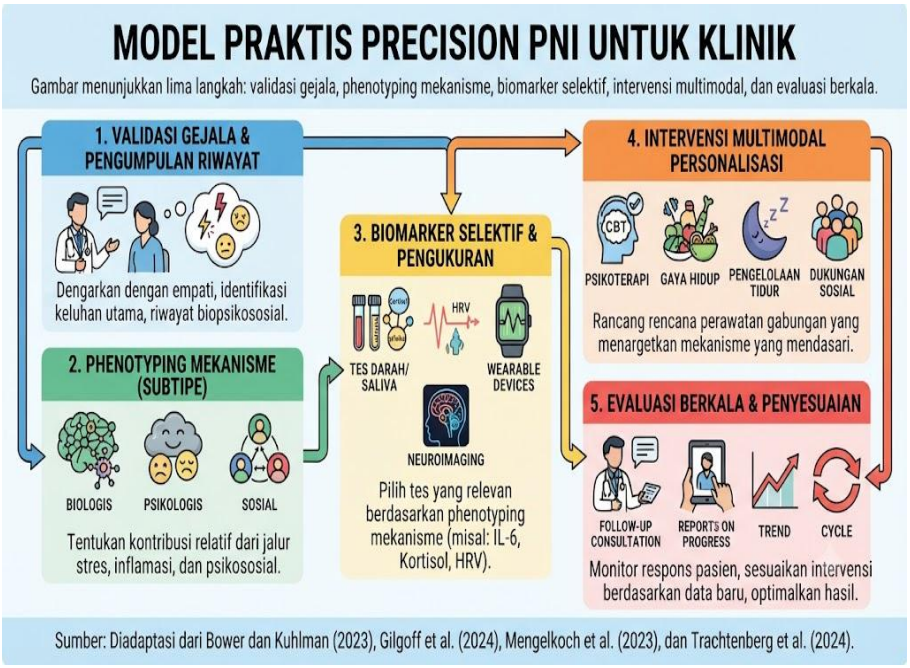

**Gambar 10. 17 Batasan dan Kehati-Hatian dalam PNI Translasi**

Gambar menunjukkan batas biomarker, heterogenitas penyakit, faktor perancu, risiko reduksionisme, kesenjangan riset-praktik, dan perlunya integrasi biopsikososial. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Warren *et al*. (2024), Paganin *et al*. (2024), dan Mengelkoch *et al*. (2023).

## 10.18 Model Praktis Precision PNI untuk Klinik

Model praktis precision PNI dapat diringkas dalam lima langkah. Langkah pertama adalah validasi gejala pasien dan identifikasi masalah utama, seperti fatigue, nyeri, insomnia, depresi, kecemasan, atau gangguan pencernaan. Langkah kedua adalah phenotyping mekanisme, yaitu menilai tidur, stres kronis, trauma, inflamasi, metabolisme, mikrobiota, obat, dukungan sosial, dan penyakit medis. Langkah ketiga adalah memilih biomarker secara selektif bila hasilnya akan mengubah keputusan klinis. Langkah keempat adalah menyusun intervensi multimodal yang realistis, aman, dan sesuai prioritas pasien. Langkah kelima adalah evaluasi berkala berdasarkan gejala, fungsi, kualitas hidup, dan biomarker bila relevan.

Model ini membantu mencegah intervensi yang terlalu banyak sekaligus. Pasien dengan allostatic load tinggi sering tidak mampu mengubah tidur, olahraga, diet, meditasi, dan relasi sosial secara bersamaan. Karena itu, perubahan kecil dan berkelanjutan lebih baik daripada protokol ideal yang tidak dapat dijalankan. Klinik PNI yang baik harus bertanya: masalah mana yang paling mengganggu pasien, mekanisme mana yang paling mungkin, target mana yang paling aman, dan perubahan mana yang paling realistis minggu ini. Dengan demikian, precision PNI adalah pendekatan bertahap, bukan paket gaya hidup yang kaku.



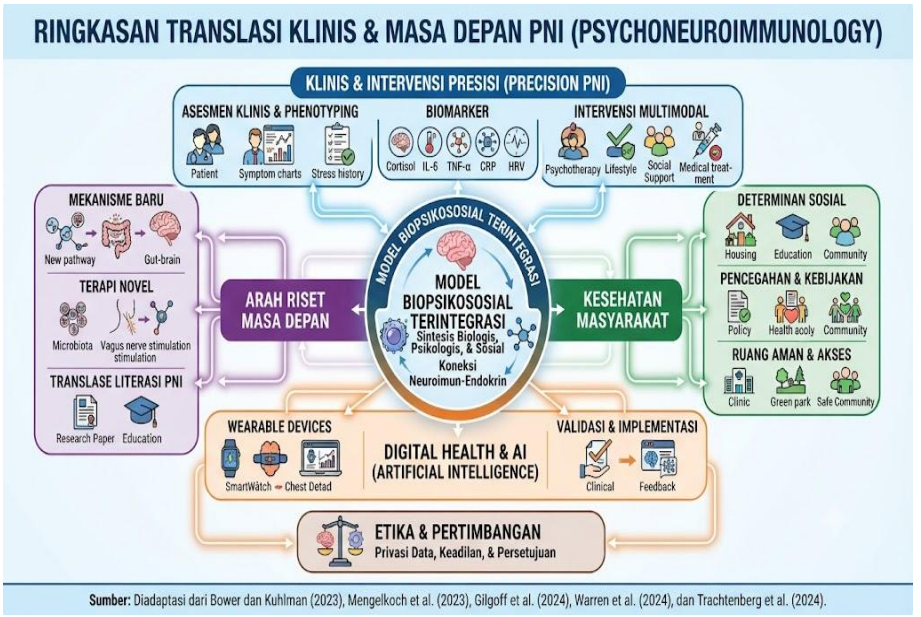

**Gambar 10.10. Model Praktis Precision PNI untuk Klinik**

Gambar menunjukkan lima langkah: validasi gejala, phenotyping mekanisme, biomarker selektif, intervensi multimodal, dan evaluasi berkala. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Gilgoff *et al*. (2024), Mengelkoch *et al*. (2023), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

Bab ini menjelaskan bahwa translasi klinis PNI bertujuan mengubah pengetahuan tentang stres, otak, HPA axis, sistem otonom, imun, inflamasi, mikrobiota, tidur, dan dukungan sosial

menjadi asesmen serta intervensi yang berguna bagi pasien. PNI dapat menjadi jembatan antara model biopsikososial dan precision medicine karena menyediakan mekanisme biologis yang menghubungkan pengalaman psikososial dengan kesehatan (Ganesan *et al*., 2024; Mengelkoch *et al*., 2023). Implementasi klinis PNI memerlukan phenotyping stres, stratifikasi pasien, biomarker selektif, terapi tidur, aktivitas fisik, nutrisi, psikoterapi, mindfulness, dukungan sosial, dan terapi medis utama sesuai diagnosis (Bower & Kuhlman, 2023; Gilgoff *et al*., 2024). PNI juga menuntut etika yang kuat agar pasien tidak disalahkan dan agar klaim biomarker atau intervensi tidak dilebih-lebihkan (Warren *et al*., 2024). Dengan demikian, Bab 10 menutup buku ini dengan menekankan PNI sebagai ilmu integratif, translasi, dan humanistik.

Arah masa depan PNI terletak pada integrasi multi-omics, wearable, digital phenotyping, neuroimaging, stress phenotyping, machine learning, dan intervensi personal yang tetap berpusat pada pasien (Mengelkoch *et al*., 2023; Gilgoff *et al*., 2024). Namun, kemajuan teknologi harus diimbangi dengan validasi klinis, perlindungan privasi, keadilan akses, dan perhatian terhadap determinan sosial kesehatan. PNI masa depan tidak cukup bertanya apakah stres memengaruhi imun, tetapi harus bertanya pada siapa, kapan, melalui jalur apa, dalam konteks sosial apa, dan intervensi apa yang paling tepat. Dengan pendekatan tersebut, PNI dapat membantu kedokteran bergerak dari pengobatan organ tunggal menuju perawatan manusia sebagai sistem biologis-psikologis-sosial yang saling terhubung. Oleh karena itu, psikoneuroimunologi menjadi fondasi penting untuk klinik, riset, pendidikan, dan kesehatan masyarakat masa depan.




**Gambar 10. 18 Ringkasan Translasi Klinis dan Masa Depan PNI**

Gambar merangkum model biopsikososial, precision PNI, asesmen klinis, biomarker, intervensi multimodal, etika, digital health, AI, kesehatan masyarakat, dan arah riset masa depan. Sumber: Diadaptasi dari Bower dan Kuhlman (2023), Mengelkoch *et al*. (2023), Gilgoff *et al*. (2024), Warren *et al*. (2024), dan Trachtenberg *et al*. (2024).

## DAFTAR PUSTAKA

Ballesio, A., Bacaro, V., Vacca, M., Chirico, A., Lucidi, F., & Lombardo, C. (2023). Inflammatory hypotheses of sleep disturbance–depression link: Update and research agenda. *Neuroscience Applied, 2*, 102747.

Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology, 19*, 331–359. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-080621-045153

Buric, I. (2025). Psychoneuroimmunology of mindfulness: What works, how it works, and for whom? *Brain, Behavior, & Immunity - Health, 46*, 101022.

Eilertsen, M., Hansen, T., Bidonde, J., & Nes, R. B. (2025). Effects of positive psychology interventions on inflammatory biomarkers and cortisol: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Applied Positive Psychology, 10*, 64.

Fraile-Martinez, O., *et al*. (2025). Grasping posttraumatic stress disorder from the psychoneuroimmunoendocrinology perspective. *Biological Psychiatry*.

Ganesan, A., *et al*. (2024). Exploring the relationship between psychoneuroimmunology and the biopsychosocial paradigm in medicine. *Review article*.

Gilgoff, R., Mengelkoch, S., Elbers, J., Kotz, K., Radin, A., Pasumarthi, I., Murthy, R., Sindher, S., Burke Harris, N., & Slavich, G. M. (2024). The Stress Phenotyping Framework: A multidisciplinary biobehavioral approach for assessing and therapeutically targeting maladaptive stress physiology. *Stress, 27*(1), 2327333.

Hagenberg, J., *et al*. (2025). Multi-omics clustering uncovers immune-related subgroups across the diagnostic spectrum. *Brain, Behavior, and Immunity*.

Mengelkoch, S., Rose, S. M. S. F., & Slavich, G. M. (2023). Multi-omics approaches in psychoneuroimmunology research: Conceptual considerations and methodological recommendations. *Brain, Behavior, & Immunity - Health, 31*, 100666.

Paganin, W., *et al*. (2024). Inflammatory biomarkers in depression: A scoping review. *Review article*.

Trachtenberg, E., *et al*. (2024). The beneficial effects of social support and prosocial behavior on immune function and health: A psychoneuroimmunology perspective. *Brain, Behavior, & Immunity - Health, 37*, 100758.

Warren, A., *et al*. (2024). Dangers of the chronic stress response in the context of inflammatory and immune-related diseases. *Frontiers in Immunology, 15*, 1365871. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1365871

## BIODATA PENULIS



**Assoc.Prof. Dr.Arif Rachman,drg.,SH.,MH.,MM.,MTr.Hanla., Sp.Pros.,CIQnR.,CIQaR.,CSCBM.,CHRMP., CRMS.,CAIA.,FIMMA**

Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 07 Februari 1971 di Surabaya – Jawa Timur, dari ayah yang bernama Dulmanan dan Ibu Romlah. Alamat di Jl. Cipinang Cempedak IV No. 60B Jakarta Timur 13340, e-mail ar604299@gmail.com/ arifrachmanlecturer@gmail.com/ arif. rachman@idu.ac.id

Pendidikan yang pernah ditempuh :Program Sarjana Jurusan Sarjana Pendidikan dokter gigi di FKG Unair Lulus Tahun 1995, Program Profesi dokter gigi di FKG Unair Lulus Tahun 1997, Program Spesialis Prosthodontia FKG Unair Lulus Tahun 2007, Program Magister Manajemen di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2008, Program Sarjana Ilmu Hukum di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2020, Program Magister Hukum di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2019, Program Doktoral Ilmu Kedokteran Dasar di Fakultas Kedokteran Unair Lulus Tahun 2019, Sertifikasi Peneliti Kuantitatif dan kualitataif di Quantum Lulus Tahun 2021.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor, Kepala Laboratorium Fakultas Kedokteran Militer

Universitas Pertahanan RI di Bogor, Dosen Tidak Tetap Universitas Adhirajasa Reswara Sanjaya di Bandung.

Organisasi Dosen: PDGI (anggota), IPROSI (anggota), MHKI (anggota), APEPINDO (anggota)

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Regulasi Ekspresi Gen Pada Prokariot Dan Virus: Konsep Molekuler, Mekanisme Regulasi, Dan Aplikasi Bioteknologi. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-720-4, September 2026
2. Pengantar Stem Cell: Biologi, Rekayasa, Dan Terapi Regeneratif. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-678-8, Agustus 2026
3. Respon Imun Dasar. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-712-9, Agustus 2026
4. Statistik Deskriptif, Statistik Inferensial, Statistik Parametrik dan Statistik NonParametrik. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-715-0, Agustus 2026
5. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan Mixed Method. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-662-7, Agustus 2026
6. Understanding Cell Signaling: Introduction to Cell Signaling,Cell Biology, Biomoleculer And Genetics Perspectives. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-660-3, Agustus 2026
7. Pengantar Nutrigenomics. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-676-4, Agustus 2026
8. Filsafat Statistika. Get Press Indonesia, ISBN: 978-624-255-436-4, April 2026
9. hADMSC-YTZP seeding improves peri-implant bone repair through increased expression of BMP-2, ALP, and OPG. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. www.nature.com/scientificreports https://doi.org/10.1038/s41598-025-21655-6 (Q1).
10. Biostatistik Kesehatan. Get Press Indonesia, ISBN: 978-643-255-030-4, September 2025
11. Reduction of Osx expression in the osseointegration process of dental implants with human adipose-derived mesenchymal stem cell intervention: an experimental study. Padjadjaran Journal of Dentistry, Volume 37, Number 2, July 2025; 142-154. https://doi.org/10.24198/pjd.vol37no2.62084 (S2).

12. Dasar-Dasar Biologi Sel Dan Molekuler. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-848-9, Juni 2025
13. Sistem Informasi E-Hospital. Lakeisha, ISBN: 978-623-119-614-9, Maret 2025
14. Etika, Hukum, Dan Regulasi Dental Implan Untuk Drg Umum. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-659-1, Maret 2025
15. Pengantar Metodologi Kuantitatif Dan Kualitatif. CV. Saba Jaya Publisher ISBN 978-623-8730-33-9, Maret 2025
16. Prevention of Military Stress Fractures using the hadMCS Strategy Approach in Health Resilience Projections in National Defence: Preliminary Research. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8791-8798. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00663 (Q4).
17. The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00679 (Q4).
18. Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00664 (Q4).
19. Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00680. Q4)
20. Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224.https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470 (Q4).
21. Manajemen Epidemiologi, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-387-3, September, 2024.
22. Pengantar Hukum Indonesia, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-239-5, Juni 2024.
23. Komunikasi Dalam Praktik Keperawatan (Komunikasi Efektif Layanan Kesehatan), Agdosi Makassar, ISBN: 978-623-10-0651-6, Mei 2024

24. Manajemen Risiko dan Asuransi, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-863-871-0, Mei 2024.
25. Metode Penelitian dalam Pendidikan_2, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-155-8, April 2024.
26. Dasar Biostatistika untuk Peneliti, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-137-4, April 2024.
27. Pengantar Manajemen, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-138-1, April 2024.
28. Konsep Autoimun, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-8575-21-3, Maret 2024.
29. An Innovative Approach to Dental Implantology Through DPMSC Therapy in Military Dentistry, Tahta Media Group, ISBN: 978-623-147-325-7, Februari 2024.
30. Metodologi Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D, CV. Saba Jaya Publisher ISSN: 978-623-09-7582-0, Januari 2024
31. Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Cita dan Jejak Sejarah, Unhan Press,Januari Tahun 2021.
32. Bioetika Multidisplin, Multidisiciplinary Prespectives on Bioethics, Unhan Press, Januari Tahun 2022.
33. Aesthethic and masticatory rehabilitation on post mandibular resection with combination of hollow obturator and hybrid prosthesis, Dent. J. (Maj. Ked. Gigi), Vol. 42. No. 2 April–June 2009: 76–81
34. Biocompatibility of Yttria-Tetragonal Zirconia Polycrystal Seeded with Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell, ACTA INFORM MED. 2018 DEC; 26(4): 249-253 (Q3)
35. Addition Of Adipose Derived Stem Cell To Beta Tricalcium Phosphate and Human Cancellous Bone for Craniofacial Bone Tissue Engineering: An In Vitro Study, Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences. 2020; 16(4): 83-86 (Q3)
36. Comparison of Bone regeneration in hADMSC Versus hUCBMSC with hBMMSC as a Reference: A Literature Review of Potential Bone Regeneration, Research J. Pharm. and Tech. 14(4): April 2021 (Q3)
37. CBCT: Tracing Dominant Region of Periodontitis on Psychological Stress, Sys Rev Pharm. 2020;11(11):1567-1572 (Q2)
38. Ideal Bone Defects Distance on Orthodontic Tooth Movement for Preparation of hADMSC-Scaffold Chitosan Intervention, Sys Rev Pharm. 2020;11(8):571-575 (Q2)

39. Accuracy of Volume of Interest Determination with Cone-Beam Computed Tomography in Periodontitis due to Psychological Stress., Journal of International Dental and Medical Research ISSN 1309-100X http://www.jidmr.com (Q3).
40. Antitumor Effects of Myrmecodia pendans: a Scoping Review, Journal of International Dental and Medical Research, Volume 16 Number 2 , 2023;1–5, ISSN 1309-100X (Q3).
41. Evaluation of the Use of Antibiotics on Therapy Results of Sepsis Patients in the Intensive Care Unit (ICU) of Fatmawati Hospital,Jakarta, J Med Chem Sci. 2023;7(1):262–74. (Q3).
42. Enhancing Denture Care Efficiency: Mobile Prosto Open-Source Software for Indonesian National Army Soldiers, J Int Dent Med Res 2024; 17(1): 209-214); ISSN 1309-100X. (Q3).
43. The Impact of Lifestyle Factors on the Human Microbiome, Medical Studies and Health Journal (SEHAT) Vol 1 (1) 2024 : 113-122.
44. Exploring the Therapeutic Potential of Ant's Nest Plant Extract on Epithelial Dysplasia in an Oral Squamous Cell Carcinoma Model: A Study on Apoptosis Markers in Sprague Dawley Mice, Journal of International Dental and Medical Research, Volume 17 Number 2, 2024;543–548, ISSN 1309-100X (Q3).
45. Pendidikan Kesehatan, Pemeriksaan dan Deteksi Dini Pencegahan Penyakit Tidak Menular melalui Kegiatan Olah Raga Fisik di Wilayah Kerja Puskesmas Tamalanrea Makassar, Sahabat Sosial Jurnal Pengabdian Masyarakat, e-ISSN: 2964-9196, Vol.2 No.4 September 2024

## BIODATA PENULIS



**dr. Alfa Januar Krista, Sp.OT, M.Kes,FICS,AIFO-K**

Dosen Program Studi Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

Penulis lahir di Jakarta pada tanggal 20 Januari 1987. Alamat email: alfajanuardr@ymail.com.

Riwayat Pendidikan:

- Program Studi Ilmu Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia, lulus tahun 2010.
- Program Pendidikan Dokter Spesialis Ortopedi dan Traumatologi, Universitas Hasanuddin, lulus tahun 2019.
- Foot and Ankle Fellowship, Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea Selatan, tahun 2024.

Aktivitas Profesional:

Saat ini penulis berpraktik sebagai dokter spesialis ortopedi konsultan bidang Foot and Ankle di:

- RS Mitra Keluarga Kemayoran, Jakarta;
- RS EMC Pekayon, Bekasi; dan
- RS Primaya Bekasi Timur, Bekasi.

Selain menjalankan praktik klinis, penulis juga merupakan dosen tetap pada Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia yang berlokasi di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan Mixed Method. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-662-7, Agustus 2026
2. Pengantar Nutrigenomics. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-676-4, Agustus 2026

## BIODATA PENULIS



**Dra. Arfiyanti, M.Kes**

Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 22 April 1963 di Bukittinggi, dan Alamat Cluster The Nature Jl. Raya Alternatif Sentul Blok EA7 RT.03/07 Desa Sentul Kecamatan Babakan Madang Kabupaten Bogor 16811 , e-mail *arfiyanti@idu.ac.id*.

Pendidikan yang pernah ditempuh : Program Studi Kimia di FMIPA Universitas Andalas Padang lulus tahun 1982, Program Studi Ilmu Biomedik di Universitas Diponegoro lulus tahun 2002.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1) The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00679 (Q4).
2) Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00664 (Q4).

3) Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00680. Q4)
4) Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224.https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470 (Q4).
5) Cookies daging ayam untuk meningkatkan status gizi ibu hamil dan mencegah stunting. 2021. Hak Cipta Paten
6) Description of Health Condition of Indonesian Soldiers 1st Infantry Division Kostrad Cilodong Eduvest – Journal of Universal Studies Volume 3 Number 11, November,2023 https://eduvest.greenvest.co.id/index.php/edv/article/view/953
7) PENGANTAR NUTRIGENOMICS, Agustus 2026, GET PRESS INDONESIA, ISBN : 978-634-255-676-4.
8) METODE PENELITIAN KUANTITATIF, KUALITATIF, DAN MIXED METHOD, Agustus 2026, GET PRESS INDONESIA, ISBN: 978-634-255-662-7
9) Effect of Body Mass Index (BMI) on Prognosis, Response to Therapy, and Surgical Outcomes in Various Subtypes of Breast Cancer: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK) Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12913
10) Prognostic Value of CONUT and PNI on Hemoglobin and Clinical Outcomes of Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641 https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/13061
11) Association Between Self-Efficacy And Burnout Among Medical Students : A Systematic Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641,

https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12952
12) Risk Factor , Protective Factors, And Intervention Strategies For Academic Burnout Among University Students : A Systematic Literature Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12957
13) Burnout And Psychological Well-Being Among Medical Students: A Systematic Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12951

## BIODATA PENULIS



**Mentari Zikri Anty, M.Si**

Dosen Sarjana Prodi Kimia

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Militer

Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 17 April 1996 di Jakrta dan, Alamat Jl. Masjid XV. No.25 RT/RW 003/007 Sudimara Timur. Ciledug-Tangerang. e-mail: mentarizikri17@gmail.com.

Pendidikan yang pernah ditempuh : Program Studi Kimia di FMIPA Universitas Andalas Padang lulus tahun 2018, Departemen Ilmu Kimia di Universitas Indonesia lulus tahun 2022. Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Prodi Kimia, FMIPAM Universitas Pertahanan RI.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1) Steglich esterification of oleic acid with curcumin and toxicity test of its products against Daphnia magna. AIP Conference Proceedings. Posted: July 18, 2024. Volume 3027(1). 2024; https://doi.org/10.1063/5.0204842.Q4
2) Efektifitas Model Pembelajaran Problem Based Learning pada Mata Kuliah Organik Fisik dan Elusidasi. Posted: June, 2025. Volume 7(3). 2025; https://edukatif.org/edukatif/article/view/8214.S5
3) Sosialisasi Lingkungan Bersih serta Pengelolaan Instalasi Pengolahan Air Limbah (IPAL) di Desa Muara Angke. Posted:

April 30, 2025. Volume 2(1). 2025; https://ftunsika.id/index.php/babakti/article/view/13091.
4) Kajian Literatur Sintesis Nanopartikel Perak (Agnp) Menggunakan Berbagai Ekstrak Tanaman Sebagai Bioreduktor Melalui Metode Green Synthesis. Posted: April 2026. Volume 9(4) 2026; https://edu.ojs.co.id/index.php/jpm/article/view/50/48(S6)
5) Development Of Chitosan-Zno Nanocomposite Films Based On Biopolymers For Food Packaging Application: A Review Of Synthesis, Characterization, And Applications. Posted: Mei 2026. Volume 10(5) 2026;https://oaj.jurnalhst.com/index.php/jpkp/article/view/21578/22729(S5)
6) Synthesis of Palmitate Curcumin Ester via Steglich Esterification and Evaluation of Antimicrobial Activity and Toxicity against Daphnia magna. Posted: July, 31 2026. https://doi.org/10.33541/edumatsains.v11i1.8148(S3)