

Stres dan Sistem Imun Tubuh: Suatu Pendekatan Psikoneuroimunologi

Bambang Gunawan*, Sumadiono**

* Pendidikan Profesi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

** Sub Bagian Alergi Imunologi, Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Kondisi sehat dapat dipertahankan karena individu mempunyai ketahanan tubuh yang baik. Stres terjadi karena tidak adekuatnya kebutuhan dasar manusia yang akan dapat bermanifestasi pada perubahan fungsi fisiologis, kognitif, emosi dan perilaku. Paradigma yang banyak dianut pada saat ini adalah memfokuskan pada hubungan antara perilaku, sistem saraf pusat (SSP), fungsi endokrin dan imunitas. Responsivitas sistem imun terhadap stres menjadi konsep dasar psikoneuroimunologi. Mekanisme hubungan tersebut diperantarai oleh mediator kimiawi seperti glukokortikoid, zat golongan amin dan berbagai polipeptida melalui aksis limbik hipotalamus-hipofisis-adrenal yang dapat menurunkan respon imun seperti aktifitas sel natural killer (NK), interleukin (IL-2R mRNA), TNF- α dan produksi interferon gama (IFN γ).

Kata kunci: Psikoneuroimmunologi – stres – stresor - sistem imun - glukokortikoid

PENDAHULUAN

Stres merupakan sebuah terminologi yang sangat populer dalam percakapan sehari-hari. Stres adalah salah satu dampak perubahan sosial dan akibat dari suatu proses modernisasi yang biasanya diikuti oleh proliferasi teknologi, perubahan tatanan hidup serta kompetisi antar individu yang makin berat^(1,2). Pada awal tahun 1950-an para ahli perilaku mempelajari hubungan perilaku dengan sistem kekebalan tubuh yang sangat kompleks dan salah satu isu menarik adalah hubungan antara stres dengan sistem kekebalan tubuh. Akhir-akhir ini berkembang penelitian tentang hubungan antara perilaku, kerja saraf, fungsi endokrin dan imunitas. Penelitian-penelitian tersebut telah mendorong munculnya konsep baru yaitu psikoneuroimunologi^(5,6,9).

STRES DAN STRESOR

Dalam ilmu psikologi stres diartikan sebagai suatu kondisi kebutuhan tidak terpenuhi secara adekuat, sehingga menimbulkan adanya ketidakseimbangan. Taylor (1995)

mendeskripsikan stres sebagai pengalaman emosional negatif disertai perubahan reaksi biokimiawi, fisiologis, kognitif dan perilaku yang bertujuan untuk mengubah atau menyesuaikan diri terhadap situasi yang menyebabkan stres.^(1,2,5,10,12)

Teori stres bermula dari penelitian Cannon (1929) yang kemudian diadopsi oleh Meyer (1951) yang melatih para dokter untuk menggunakan riwayat hidup penderita sebagai sarana diagnostik karena banyak dijumpai kejadian traumatik pada penderita yang menjadi penyebab penyakitnya⁽¹¹⁾.

Hans Selye (1956) dalam penelitiannya menggunakan stimulus untuk menimbulkan reaksi fisiologik yang ia sebut GAS (*General Adaptation Syndrome*). Menurut teorinya stresor fisik maupun psikologik akan mengakibatkan 3 tingkatan gejala adaptasi umum; tahap reaksi alarm (*alarm reaction*), resistensi (*resistance*) dan tahap kehabisan tenaga (*exhaustion*).^(1,11)

Faktor-faktor yang dapat menimbulkan stres disebut stresor. Stresor dibedakan atas 3 golongan yaitu :

- a. *Stresor fisikbiologik* : dingin, panas, infeksi, rasa nyeri, pukulan dan lain-lain.

- b. *Stresor psikologis* : takut, khawatir, cemas, marah, kekecewaan, kesepian, jatuh cinta dan lain-lain.
- c. *Stresor sosial budaya* : mengganggu, perceraian, perselisihan dan lain-lain.

Stres dapat mengenai semua orang dan semua usia^(1,10,11). Wheaton (1983) membedakan stres akut dan kronik sedangkan Holmes dan Rahe (1967) menekankan pembagian pada jumlah stres (*total amount of change*) yang dialami individu yang sangat berpengaruh terhadap efek psikologiknya. Ross dan Viowsky (1979) dalam penelitiannya berpendapat, bahwa bukan jumlah stres maupun beratnya stres yang mempunyai efek psikologik menonjol akan tetapi apakah stres tersebut diinginkan atau tidak diinginkan (*undesirable*) yang mempunyai potensi besar dalam menimbulkan efek psikologik^(10,11,13). Stres baik ringan, sedang maupun berat dapat menimbulkan perubahan fungsi fisiologis, kognitif, emosi dan perilaku^(1,5,14).

SISTEM KEKEBALAN TUBUH

Keutuhan tubuh dipertahankan oleh sistem kekebalan tubuh yang terdiri atas sistem imun nonspesifik (*natural / innate / native*) dan spesifik (*adaptive / acquired*)^(7,8).

Sistem imun nonspesifik

Sistem imun nonspesifik dapat memberikan respon langsung terhadap antigen, sistem ini disebut nonspesifik karena tidak ditujukan terhadap mikroorganisme tertentu. Komponen sistem imun nonspesifik terdiri atas pertahanan fisik dan mekanik, biokimiawi, humoral dan seluler⁽⁸⁾.

Dalam sistem pertahanan fisik dan mekanik kulit, mukosa, silia saluran nafas, batuk dan bersin akan mencegah masuknya berbagai kuman patogen ke dalam tubuh. Adapun bahan yang disekresi mukosa saluran nafas, kelenjar sebaceous kulit, telinga, spermin dalam semen mengandung bahan yang berperan dalam pertahanan tubuh secara biokimiawi⁽¹⁵⁾. Pertahanan non spesifik humoral terdiri dari berbagai bahan seperti komplemen, interferon, fagosit (makrofag, neutrofil), *tumor necrosis factor* (TNF) dan *C-Reactive protein* (CRP)⁽⁷⁾.

Komplemen berperan meningkatkan fagositosis (opsonisasi) dan mempermudah destruksi bakteri dan parasit. Interferon menyebabkan sel jaringan yang belum terinfeksi menjadi tahan virus. Di samping itu interferon dapat meningkatkan aktifitas sitotoksik *Natural Killer Cell* (sel NK). Sel yang terinfeksi virus atau menjadi ganas akan menunjukkan perubahan di permukaannya sehingga dikenali oleh sel NK yang kemudian membunuhnya^(7,8).

Natural Killer Cell (sel NK), adalah sel limfoid yang ditemukan dalam sirkulasi dan tidak mempunyai ciri sel limfoid dari sistem imun spesifik, sehingga disebut sel non B non T (sel NBNT) atau sel populasi ke tiga. Sel NK dapat menghancurkan sel yang mengandung virus atau sel neoplasma^(7,8,15).

Fagosit atau makrofag dan sel NK berperan dalam sistem imun nonspesifik seluler. Dalam kerjanya sel fagosit juga berinteraksi dengan komplemen dan sistem imun spesifik. Penghancuran kuman terjadi dalam beberapa tingkat, yaitu kemotaksis, menangkap, memakan (fagositosis), membunuh dan mencerna⁽¹⁵⁾.

Sistem imun spesifik

Sistem imun spesifik terdiri dari sistem imun spesifik humoral dan selular. Yang berperan dalam sistem imun spesifik humoral adalah limfosit B atau sel B yang jika dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi menjadi sel plasma yang dapat membentuk antibodi (imunoglobulin). Selain itu juga berfungsi sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC)^(7,8,15).

Sedangkan yang berperan dalam sistem imun spesifik selular adalah limfosit T atau sel T yang berfungsi sebagai regulator dan efektor. Fungsi regulasi terutama dilakukan oleh sel T *helper* (sel TH, CD4⁺) yang memproduksi sitokin seperti interleukin-4 (IL-4 dan IL-5) yang membantu sel B memproduksi antibodi, IL-2 yang mengaktifkan sel-sel CD4, CD8 dan IFN γ yang mengaktifkan makrofag. Fungsi efektor terutama dilakukan oleh sel T sitotoksik (CD8) untuk membunuh sel-sel yang terinfeksi virus, sel-sel tumor, dan *allograft*. Fungsi efektor CD4⁺ adalah menjadi mediator reaksi hipersensitifitas tipe lambat pada organisme intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis*^(7,8,9,15).

Pada keadaan tidak homeostasis, bangkitnya respon imun ini dapat merugikan kesehatan, misal pada reaksi autoimun atau reaksi hipersensitifitas (alergi). Beberapa penyakit seperti diabetes melitus, sklerosis multipel, lupus, artritis reumatoid termasuk contoh penyakit autoimun. Kondisi ini terjadi jika sistem imun disensitisasi oleh protein yang ada dalam tubuh kemudian menyerang jaringan yang mengandung protein tersebut. Mekanisme terjadinya masih belum jelas^(8,9,15).

PSIKONEUROIMUNOLOGI

Martin (1938) mengemukakan ide dasar konsep psikoneuroimunologi yaitu (1). status emosi menentukan fungsi sistem kekebalan, dan (2). stres dapat meningkatkan kerentanan tubuh terhadap infeksi dan karsinoma. Dikatakan lebih lanjut bahwa karakter, perilaku, pola *coping* dan status emosi berperan pada modulasi sistem imun⁽¹⁶⁾.

Holden (1980) dan Ader (1981) mengenalkan istilah psikoneuroimunologi; yaitu kajian yang melibatkan berbagai segi keilmuan, neurologi, psikiatri, patobiologi dan imunologi. Selanjutnya konsep ini banyak digunakan pada penelitian dan banyak temuan memperkuat keterkaitan stres terhadap berbagai patogenesis penyakit termasuk infeksi dan neoplasma^(5,6,16).

Interaksi antara stres dengan sistem Imun

Stresor pertama kali ditampung oleh pancaindra dan diteruskan ke pusat emosi yang terletak di sistem saraf pusat. Dari sini, stres akan dialirkan ke organ tubuh melalui saraf otonom. Organ yang antara lain dialiri stres adalah kelenjar hormon dan terjadilah perubahan keseimbangan hormon, yang selanjutnya akan menimbulkan perubahan fungsional berbagai organ target. Beberapa peneliti membuktikan stres telah menyebabkan perubahan neurotransmitter neurohormonal melalui berbagai aksis seperti HPA (*Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis*), HPT (*Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis*) dan HPO (*Hypothalamic-Pituitary-Ovarial Axis*). HPA merupakan teori mekanisme yang paling banyak diteliti^(5,16,17).

Aksis *limbic-hypothalamo-pituitary-adrenal* (LHPA)

menerima berbagai *input*, termasuk stresor yang akan mempengaruhi neuron bagian medial *parvocellular nucleus paraventricular hypothalamus* (mpPVN). Neuron tersebut akan mensintesis *corticotropin releasing hormone* (CRH) dan *arginine vasopressin* (AVP), yang akan melewati sistem portal untuk dibawa ke hipofisis anterior. Reseptor CRH dan AVP akan menstimulasi hipofisis anterior untuk mensintesis *adrenocorticotropin hormon* (ACTH) dari prekursornya, POMC (*proopiomelanocortin*) serta mengsekresikannya. Kemudian ACTH mengaktifkan proses biosintesis dan melepaskan glukokortikoid dari korteks adrenal kortison pada rodent dan kortisol pada primata. Steroid tersebut memiliki banyak fungsi yang diperantarai reseptor penting yang mempengaruhi ekspresi gen dan regulasi tubuh secara umum serta menyiapkan energi dan perubahan metabolik yang diperlukan organisme untuk proses *coping* terhadap stresor^(3,6,18,19).

Pada kondisi stres, aksis LHPA meningkat

Pada kondisi stres, aksis LHPA meningkat dan glukokortikoid disekresikan walaupun kemudian kadarnya kembali normal melalui mekanisme umpan balik negatif. Peningkatan glukokortikoid umumnya disertai penurunan kadar androgen dan estrogen. Karena glukokortikoid dan steroid gonadal melawan efek fungsi imun, stres pertama akan menyebabkan baik imunodepresi (melalui peningkatan kadar glukokortikoid) maupun imunostimulasi (dengan menurunkan kadar steroid gonadal)^(3,6). Karena rasio estrogen androgen berubah maka stres menyebabkan efek yang berbeda pada wanita dibanding pria. Pada penelitian binatang percobaan, stres menstimulasi respon imun pada betina tetapi justru menghambat respon tersebut pada jantan.¹⁹ Suatu penelitian menggunakan 63 tikus menunjukkan kadar testosteron serum meningkat bermakna dan berahi betina terhadap pejantan menurun⁽²⁰⁾.

Selain kenaikan kadar ACTH, beta endorfin, enkefalin dan katekolamin di peredaran darah juga terjadi penekanan aktifitas sel NK saat stres. Blalock (1981) melaporkan bahwa limfosit yang mengalami infeksi virus dapat menghasilkan hormon imunoreaktif (ir), antara lain irACTH, ir endorfin, irTSH dan limfokin yang sangat mirip dengan hormon sejenis yang dihasilkan di luar limfosit. Limfosit B dan limfosit T yang merupakan sel efektor respon imun diketahui mempunyai reseptor opioid yang berbeda, sehingga pengaturan kualitas maupun kuantitas opioid ini dapat mengatur respon imun. Pengaruh stres terhadap sistem imun adalah akibat pelepasan neuropeptida dan adanya reseptor neuropeptida pada limfosit B dan limfosit T. Kecocokan neuropeptida dan reseptornya akan menyebabkan stres dapat mempengaruhi kualitas sistem imun seseorang^(5,9).

Beberapa penelitian imunologis menunjukkan stres menyebabkan penurunan respon limfoproliferatif terhadap mitogen (PHA, Con-A), aktifitas sel *natural killer* (NK) turun

dan produksi interferon gama (IFN- γ) turun^(4,5,19,22). Glaser *et al* melaporkan adanya penurunan aktifitas *Natural Killer Cell* (sel NK) dan produksi Interferon Gamma (IFN- γ) pada mahasiswa kedokteran yang sedang menjalani ujian. Dilaporkan juga bahwa pada mahasiswa yang mengalami stres pada saat menjalani ujian terjadi penurunan IL-2R mRNA (1992); sehingga dengan demikian dapat disimpulkan bahwa stres akibat masalah akademis dapat memodulasi interaksi sel imunokompeten^(4,5,16,25).

Penelitian Uchakin dkk. (2003) pada 15 pelari maraton pria menunjukkan peningkatan signifikan granulosit, sel MID, dan limfopenia beberapa saat setelah maraton. Sekresi IL-2 dan interferon γ turun pada 0 dan 1 jam setelah lari sedangkan sekresi TNF- α turun pada 0 jam dan tetap rendah setelah 5 hari. Sekresi IL-6 turun pada 24 dan 48 jam dan konsentrasi ACTH, kortisol, β endorfin dan GH mencapai puncak pada 0 dan 1 jam⁽²³⁾.

Lebih menarik lagi adalah pengaruh stres (eksperimental) terhadap organ atau jaringan tubuh tertentu. Contohnya pemberian syok listrik (*electric footshock*) intensitas rendah akan meningkatkan produksi antibodi saluran pernafasan tikus. Mekanismenya adalah melalui proses hambatan makrofag alveolar yang bersifat supresif⁽²¹⁾.

Stres kronik dengan tingginya kadar glukokortikoid biasanya akan menurunkan berat badan tikus, tetapi kebalikannya, stres kronik pada manusia dapat meningkatkan nafsu makan dan berat badan. Orang depresi yang banyak makan mengalami penurunan kadar CRF serebrospinal, konsentrasi katekolamin dan aktivitas sistem hipotalamo-pituitari-adrenal. Efek glukokortikoid (GCs) sebagai hasil sekresi adrenokortikotropin sangatlah kompleks; secara akut (dalam beberapa jam), glukokortikoid langsung akan menghambat aktifitas aksis hipotalamo-pituitari-adrenal, tetapi pada yang kronik (setelah beberapa hari) steroid di otak secara langsung akan terpacu⁽²¹⁾.

Salah satu faktor yang tampaknya penting adalah kemampuan individu untuk dapat mengendalikan stres. Persepsi pengendalian memperantarai pengaruh stres pada sistem imun manusia. Dalam satu penelitian tentang efek perceraian, pasangan yang memiliki kendali lebih besar terhadap masalah ini memiliki kesehatan yang lebih baik dan menunjukkan fungsi sistem imun yang lebih baik. Demikian pula, penelitian terhadap wanita dengan kanker payudara menemukan bahwa pasien yang pesimistik memiliki kemungkinan lebih besar mengalami tumor baru dalam periode lima tahun, bahkan setelah keparahan fisik penyakit mereka diperhitungkan^(1,5). Karena konsep onkogen sudah diterima secara luas, dan sudah digunakan sebagai indikator diagnosis, maka konsep psikoneuroimunologi ini akan menjadi ladang baru yang menarik bagi para peneliti kanker khususnya dan berbagai penyakit pada umumnya.

KESIMPULAN

Telah diuraikan bukti-bukti yang mendukung adanya interaksi dan hubungan antara saraf dan sistem imun. Beberapa fenomena menunjukkan bahwa sistem saraf mengontrol sistem imun, dan sebaliknya. Sensitivitas sistem imun terhadap stres

merupakan konsekuensi tidak langsung dari proses pengaturan interaksi saraf pusat dengan sistem imun. Sistem imun menerima sinyal dari otak dan sistem neuroendokrin melalui sistem saraf autonom dan hormon, sebaliknya mengirim informasi ke otak lewat sitokin. Bukti yang sudah jelas di antaranya adalah penurunan respon limfoproliferatif terhadap mitogen (PHA, Con-A), aktifitas sel *natural killer* (NK), Interleukin (IL-2R mRNA), TNF- α dan produksi interferon gama (IFN- γ). Pendekatan psikoneuroimmunologi akan sangat bermanfaat untuk mengungkap patogenesis, dan memperbaiki prognosis suatu penyakit.

KEPUSTAKAAN

1. Atkinson RL. Pengantar Psikologi jilid 2., edisi 11, Penerbit Interaksara, Batam Centre. 1998.
2. Wheaton B. Stress, personal coping resources and psychiatric symptoms. *J. Health and Social Behavior* 1983;24 : 208-29
3. Hoshi K, Zhou XP. Stress and Immunity. *Asian Med.J* 1998; 41(9): 429-33
4. Daeng H. Psychobiology of Stress, *Folia Medika Indonesiana* 1999;35: 7-9
5. Rabin BS. Stress, Immune Function and Health, the connection., Wiley-Liss, A John Wiley & Sons, Inc, Publ. USA, 1999.
6. Baldwin A. Physiological basis of Psychoneuroimmunology [Lecture XXXX]. 2004 http://www.physiol.arizona.edu/PSIO430530/slides/Exercise_Baldwin_42_3.pdf (2 Mei 2004)
7. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 4th ed. Churchill Livingstone, 1999.
8. Chapel H, Haeney M, Misbah H, Snowden N. Essentials of Clinical Immunology. 4th ed. Blackwell Science Ltd. 1999.
9. Putra ST. Stres dan Immune Surveillance, Suatu Pendekatan Psikoneuroimmunologi, *Jurnal Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin* 1991;3 (3): 177-81
10. Darmono. Stres : Tinjauan dari Segi Fisik, Kejiwaan dan Sosio Budaya, *Medika* 1985;11:1096-9
11. Prawirohusodo S. Stres dan Kecemasan dalam : Kumpulan Makalah Simposium Stres dan Kecemasan. Bagian Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 1988.
12. Soewadi. Simptomatologi dalam Psikiatri, Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta. 1997.
13. Charney DS, Manji HK 2004. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE*. 2004;225. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Link&db=PubMed&dbFrom=PubMed&from_uid=12706957 (2 Mei 2004)
14. The Stress Response. 2003, <http://www.paho.org/English/ped/stressin3.pdf> (2 Mei 2004)
15. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, Massachusetts: W.B. Saunders Co. 1999.
16. Notoesoedirdjo M. Psychobiological Basis of Psychoneuroimmunology, *Folia Medika Indonesiana* 1999;35:5-6
17. Dhabar FS. Stress response, adrenal steroid receptor levels and corticosteroid-binding globulin levels- a comparison between Sprague-Dawley, Fisher 344 and Lewis rats. *Brain Research* 1993; 616: 89-98.
18. Spencer RL, McEwen BS. Adaptation of the hypothalamic pituitary-adrenal axis to chronic ethanol stress. *Neuroendocrinol*. 1990; 52 :481-89.
19. Grossman CJ. Immunoenocrinology, dalam : Basic and Clinical Endocrinology, Third ed. Lange Medical Book. 1991.
20. Yoon H. Effects of stress on female rat sexual function, *Internat.J. Impotence Research*. advance online publ [18 March 2004] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?dopt=DocSum&cmd=Search&db=PubMed&orig_db=PubMed&etc... (3 Mei 2004)
21. Perssons J. Stress and pulmonary immune functions in the rat (dissertation). Free University, Amsterdam. 1995.
22. Zeier H, Brauchli P. Effects of work demand on immunoglobulin A and cortison in air traffic controllers. *Biol Psychol* 1996;42:413-23
23. Uchakin PN. Immune and Neuroendocrine Alterations in Marathon Runners. *J. Appl. Res*. 2003;3(4):483-94 <http://www.jmlappliedresearch.com/articles/Vol3Iss4/Uchakin.pdf>
24. Dallman, Mary F et al. Chronic stress and obesity : A new view of "comfort food", *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(20):11696-701. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1934666100> (2 Mei 2004)
25. Padgett DA, Glaser R. How stress influences immune response. *Trends in immunology*. 2003;24 (8):444-8 http://medicine.osu.edu/mindbody/pdf/how_stress_influences_immun.pdf (3 Mei 2004)

All promise outruns performance (Emerson)