



PERAN HEART RATE VARIABILITY DAN FAKTOR INFLAMASI PADA SINDROM LELAH KRONIK

Bariani Anwar¹, Edward Faisal², Vinandia Irvanita³, Rudi Putranto⁴, Hamzah Shatri⁵

¹ barianianwaripdfkui@gmail.com, Universitas Indonesia

² dr.edwardfaisal@gmail.com, Universitas Indonesia

³ vinandia.nita@gmail.com, Universitas Indonesia

⁴ putranto.rudi09@gmail.com, Universitas Indonesia

⁵ hshatri@gmail.com, Universitas Indonesia

Abstract

Chronic Fatigue Syndrome (CFS), also known as Myalgic Encephalomyelitis (ME), is a complex chronic condition characterized by severe fatigue, accompanied by musculoskeletal pain, cognitive impairment, and autonomic dysfunction. The pathophysiology of CFS involves chronic inflammation, mitochondrial dysfunction, and immune imbalance, indicated by elevated levels of pro-inflammatory cytokines. These cytokines contribute to primary symptoms such as fatigue, pain, and cognitive decline. Diagnosing CFS is complex, relying on exclusion methods and lacking definitive biomarkers, resulting in a high rate of undiagnosed cases. Heart Rate Variability (HRV) has been proposed as a non-invasive method for assessing autonomic dysfunction in CFS, where low HRV indicates an increased risk of fatigue and parasympathetic dysfunction. Utilizing HRV and cytokines as potential biomarkers provides a more measurable approach for diagnosing CFS and predicting prognosis. However, variability in research findings regarding cytokine roles underscores the need for methodological consistency in future studies. Further research on HRV and inflammation in CFS could contribute to the development of more targeted therapeutic strategies.

Keywords: *Chronic Fatigue Syndrome, Cytokines, Heart Rate Variability*

Abstrak

Sindrom kelelahan kronis yang juga dikenal sebagai Myalgic Encephalomyelitis (ME), adalah kondisi kronis kompleks yang ditandai oleh kelelahan parah, disertai nyeri muskuloskeletal, gangguan kognitif, dan sistem autonom. Patofisiologi CFS melibatkan inflamasi kronis, disfungsi mitokondria, dan ketidakseimbangan sistem kekebalan, yang ditunjukkan dengan tingginya kadar sitokin pro-inflamasi. Aktivitas sitokin ini berperan dalam munculnya gejala utama seperti kelelahan, nyeri, dan penurunan kognitif. Diagnosis CFS merupakan proses yang kompleks karena didasarkan pada metode eksklusi dan belum adanya biomarker definitif sehingga menyebabkan banyak pasien tidak terdiagnosis. Heart Rate Variability (HRV) telah diajukan sebagai metode non-invasif untuk menilai disfungsi autonom pada CFS, di mana HRV rendah menunjukkan peningkatan risiko kelelahan dan disfungsi parasimpatis. Penggunaan HRV dan sitokin sebagai biomarker potensial menawarkan pendekatan yang lebih terukur dalam mendiagnosis CFS serta memprediksi prognosis. Namun, heterogenitas dalam hasil penelitian terkait peran sitokin menekankan pentingnya konsistensi metodologis di masa mendatang. Studi lanjutan tentang HRV dan inflamasi pada CFS diharapkan dapat berkontribusi pada strategi terapi yang lebih spesifik.

Kata Kunci: *Chronic Fatigue Syndrome, Heart Rate Variability, Sitokin*

PENDAHULUAN

Sindrom kelelahan kronis (*Chronic Fatigue Syndrome*, CFS) adalah kondisi yang didefinisikan secara klinis dengan adanya kelelahan yang parah dan melemahkan disertai kombinasi gejala yang mencakup nyeri muskuloskeletal, gangguan konsentrasi dan memori, gangguan tidur, dan nyeri kepala (Wyller et al., 2009). Penyebab pasti CFS yang juga dikenal sebagai *Myalgic Encephalomyelitis* (ME) belum diketahui, tetapi diperkirakan melibatkan faktor-faktor seperti disfungsi sistem kekebalan, inflamasi kronis, stres oksidatif, dan gangguan metabolisme energi (Yang et al., 2019).

Chronic Fatigue Syndrome mempengaruhi antara 836.000 dan 2,5 juta orang Amerika dari segala usia, etnis, jenis kelamin, dan latar belakang sosial ekonomi (Bateman et al., 2021). Penyakit ini lebih sering mempengaruhi wanita dengan rasio tiga kali lebih tinggi dibandingkan laki-laki, sedangkan onset sering terjadi antara usia 10 tahun sampai 19 tahun dan 30 sampai 39 tahun (Bateman et al., 2021). Usia rata-rata saat onset adalah 33 tahun, tetapi CFS dapat berkembang pada individu yang sangat muda, berusia 2 tahun, hingga mereka yang



berusia 77 tahun (Bateman et al., 2021). Onsetnya bisa terjadi secara tiba-tiba, mirip dengan penyakit flu, dan setelah infeksi virus maupun non-virus. Sekitar dari 80% pasien melaporkan adanya episode infeksi pada waktu onset penyakit (Bateman et al., 2021). Faktor genetik juga diduga berperan dalam penyakit ini (Yang et al., 2019; Bateman et al., 2021).

Diagnosis CFS merupakan proses yang kompleks karena didasarkan pada metode eksklusi, tanpa dukungan dari pemeriksaan fisik atau tes laboratorium yang definitif. Hal ini menyebabkan hingga 91% pasien dengan CFS tidak terdiagnosis (Escorihuela et al., 2020). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menemukan metode pemeriksaan penunjang yang optimal dalam mendiagnosis CFS, termasuk menggunakan pencitraan molekuler dan fungsi saraf. Namun, karena teknik-teknik ini umumnya mahal dan sulit diakses, penelitian kini beralih ke prosedur non-invasif lain yang dapat mengaitkan biomarker dengan kelelahan dan gejala lainnya. Salah satu metode yang menjanjikan adalah analisis *Heart Rate Variability* (HRV) yang merupakan pemeriksaan objektif, non-invasif, dan mudah diterapkan. HRV memiliki potensi besar dalam menggambarkan disfungsi autonom pada penelitian CFS dan juga dalam memprediksi prognosis pasien (Escorihuela et al., 2020). Perubahan sitokin pada CFS juga dapat menjadi biomarker yang relevan. Sitokin adalah mediator inflamasi yang bisa berperan penting dalam memicu gejala-gejala CFS. Meningkatnya kadar sitokin pro-inflamasi telah dikaitkan dengan keparahan gejala pada CFS, menandakan peran pentingnya dalam mekanisme penyakit ini. Selain itu, perubahan sitokin ini mungkin mempengaruhi fungsi sistem saraf autonom yang tercermin dalam pembacaan HRV (Yang et al., 2019).

METODE

Metode penelitian ini menggunakan pendekatan literatur review untuk merangkum dan menganalisis artikel penelitian yang berkaitan dengan *Chronic Fatigue Syndrome* (CFS), *Heart Rate Variability* (HRV) dan faktor inflamasi. Proses pencarian artikel dilakukan melalui beberapa database jurnal nasional dan internasional yang terpercaya, seperti PubMed Central (PMC), Google Scholar, dan open access Science Direct. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian mencakup "*Chronic Fatigue Syndrome*," "*Heart Rate Variability*," dan "*inflammation*." Dengan menggunakan kata kunci tersebut, diharapkan dapat ditemukan artikel yang relevan dan berkualitas tinggi mengenai topik yang diteliti. Setelah pencarian dilakukan, artikel yang ditemukan kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Kriteria ini mencakup jurnal yang memiliki reputasi baik, baik dari tingkat nasional maupun internasional, serta artikel yang secara langsung berkaitan dengan CFS, HRV, dan faktor inflamasi. Jurnal yang memenuhi kriteria ini kemudian diunduh dan dibaca secara menyeluruh oleh penulis untuk memastikan relevansi dan kualitas informasi yang terkandung di dalamnya. Proses ini penting untuk memastikan bahwa hanya artikel yang valid dan dapat dipertanggungjawabkan yang digunakan dalam analisis. Selanjutnya, penulis merangkum informasi penting dari setiap artikel yang telah dibaca, dengan fokus pada aspek-aspek kunci yang berkaitan dengan *Chronic Fatigue Syndrome*, *Heart Rate Variability* dan faktor inflamasi. Dengan cara ini, diharapkan dapat diperoleh gambaran yang komprehensif mengenai topik yang diteliti, serta memberikan kontribusi terhadap pengembangan pengetahuan di bidang kesehatan terkait *Chronic Fatigue Syndrome*.

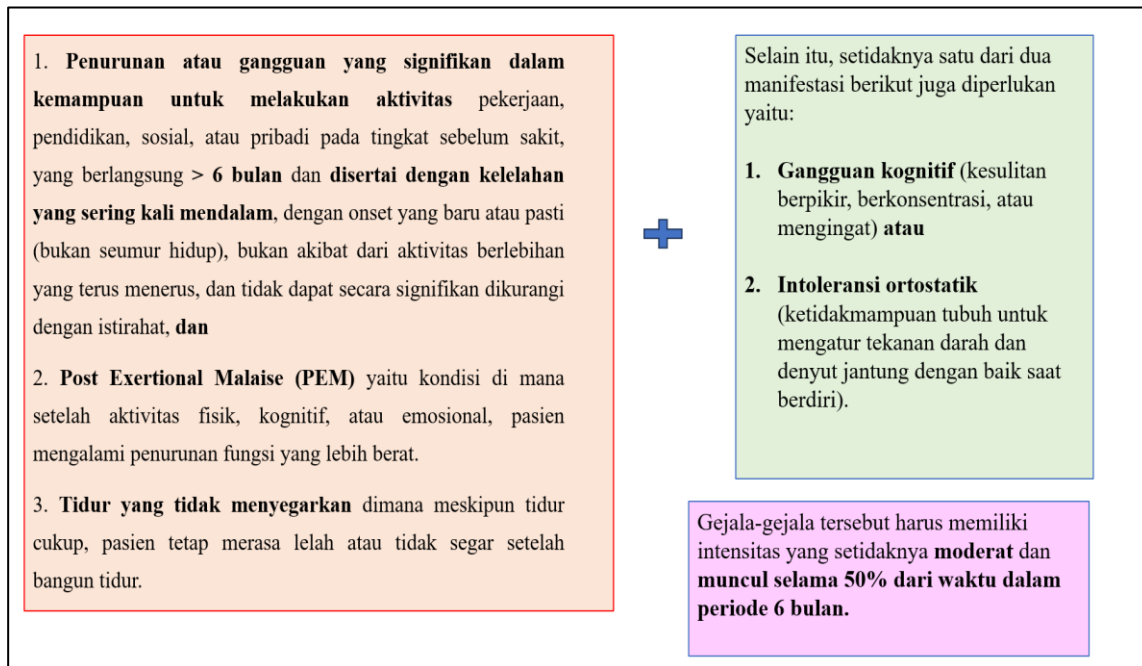
HASIL DAN PEMBAHASAN

Diagnosis CFS

Diagnosis CFS memerlukan pemeriksaan yang menyeluruh. Anamnesis harus mencakup riwayat medis dan psikososial yang berkaitan dengan onset kelelahan, depresi atau gangguan psikiatri lainnya, episode gejala yang tidak dapat dijelaskan secara medis, penyalahgunaan alkohol atau zat lainnya, penggunaan obat resep, obat bebas dan suplemen



makanan.⁵ Pemeriksaan status mental dilakukan untuk mengidentifikasi abnormalitas pada mood, fungsi intelektual, ingatan, dan kepribadian. Pemeriksaan fisik juga dilakukan secara menyeluruh disertai pemeriksaan penunjang yang minimum terdiri atas tes hitung darah lengkap dengan hitung jenis, tingkat sedimentasi eritrosit, SGPT, protein total, albumin, globulin, alkaline phosphatase, kalsium, fosfor, glukosa, *blood urea nitrogen*, elektrolit, dan kreatinin, TSH dan urinalisis (Fukuda et al., 1994).



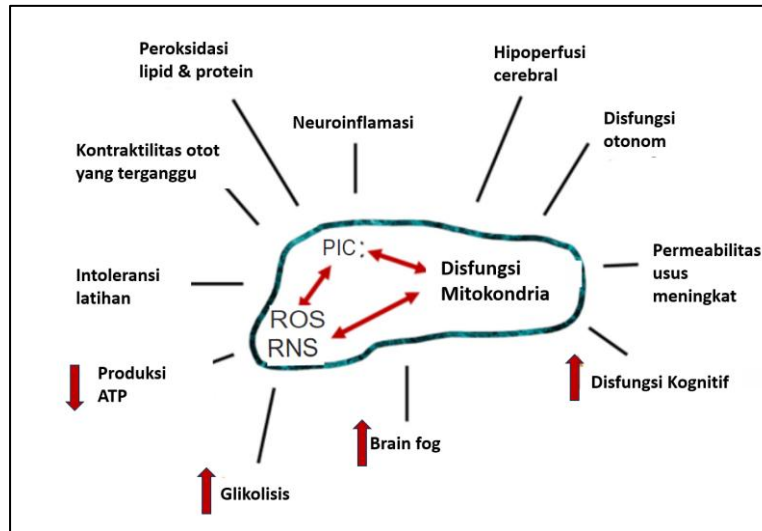
Gambar 1 Kriteria diagnosis *Chronic Fatigue Syndrome* berdasarkan NAM (US National Academy of Medicine) 2015 (Bateman et al., 2021)

Sebelum diperkenalkannya kriteria National Academy of Medicine (NAM), kriteria Fukuda tahun 1994 sering digunakan untuk mendiagnosis CFS. Kriteria Fukuda berfokus pada kelelahan kronis yang tidak dapat dijelaskan secara medis tanpa memperhitungkan gejala penting lain seperti malaise pasca-aktivitas (PEM). Karena bersifat eksklusif, kriteria ini mengharuskan dokter untuk menyingkirkan semua kemungkinan penyebab kelelahan terlebih dahulu, yang sering kali menyebabkan keterlambatan diagnosis CFS (Bateman et al., 2021; Fukuda et al., 1994)

Faktor penting lainnya termasuk infeksi perionset, nyeri yang meluas, dan gangguan aktivitas sel *natural killer* (NK) (Bateman et al., 2021). Gejala lainnya adalah gejala mirip influenza (misalnya, sakit tenggorokan, pembengkakan kelenjar getah bening), kerentanan terhadap infeksi, gangguan penglihatan; gejala gastrointestinal atau genitourinary, masalah pernapasan, hipersensitivitas terhadap rangsangan eksternal (misalnya, makanan, bau, cahaya, suara, sentuhan, bahan kimia) dan masalah termoregulasi (Bateman et al., 2021).

Patofisiologi CFS

Terdapat berbagai hipotesis patofisiologi dari CFS diantaranya inflamasi, stress oksidatif dan disfungsi mitokondria sebagai penyebab dari kelelahan parah dan disabilitas fisik dan atau kognitif pasien (Morris et al., 2019). Pada CFS telah ditemukan bukti aktivasi sistem kekebalan tubuh seperti peningkatan kadar sitokin pro inflamasi (*proinflammatory cytokines*), disfungsi sel T serta sel *Natural Killer* (NK). Pasien juga menunjukkan peningkatan kronis *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) stres oksidatif dan nitrosatif yang signifikan (Morris et al., 2019).



Gambar 2 Diagram sederhana yang mengilustrasikan keterkaitan antara stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi mitokondria pada asal-usul gejala CFS (per kriteria Fukuda). Singkatan: PICs, proinflammatory cytokines; RNS, reactive nitrogen species; ROS, reactive oxygen species (Morris et al., 2019).

Disfungsi mitokondria pada pasien CFS mencakup penurunan produksi adenosin trifosfat (ATP), peningkatan kadar laktat, serta penurunan kadar koenzim Q10 (CoQ10), yang berdampak pada metabolisme energi. Pasien juga menunjukkan permeabilitas usus yang meningkat, memungkinkan translokasi antigen komensal ke dalam aliran darah, yang memicu respon imun dan inflamasi. Selain itu, pasien sering mengalami disfungsi neuroendokrin dan disautonomia, dengan peningkatan aktivitas simpatis dan penurunan aktivitas parasimpatis, yang terdeteksi melalui variabilitas detak jantung (HRV) yang rendah (Morris et al., 2019).

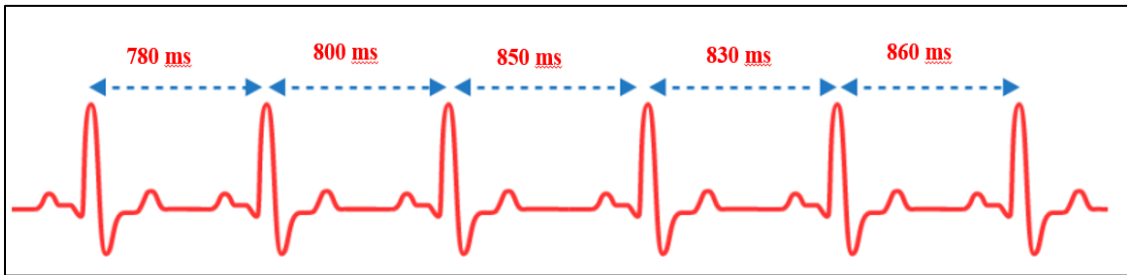
Penggunaan teknik pencitraan seperti xenon-computed tomography, arterial spin labeling (ASL) dan emisi foton tunggal beresolusi tinggi computed tomography (SPECT) menunjukkan hipoperfusi serebral, sementara gangguan kognitif seperti gangguan memori dan pemrosesan informasi banyak ditemukan, terutama selama atau setelah aktivitas fisik (Morris et al., 2019).

Heart Rate Variability

Heart Rate Variability (HRV) adalah variasi interval antara detak jantung berurutan yang dihasilkan oleh perubahan dinamis dalam sistem saraf autonom dengan aktivitas gabungan sistem saraf simpatik dan sistem saraf parasimpatis pada detak jantung (Shaffer & Ginsberg, 2017; McCraty & Shafer, 2015). Hasil HRV secara objektif akan menilai fungsi sistem saraf autonom secara non invasif, serta mengevaluasi sistem kardiovaskuler dan sistem homeostasis.

Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi HRV diantaranya faktor fisiologis seperti umur, jenis kelamin, ritme sirkadian; faktor patologis seperti inflamasi, infeksi; faktor lingkungan seperti stress sosial/suara; faktor gaya hidup seperti konsumsi alkohol, merokok; faktor psikologis seperti anxietas, depresi mayor; faktor genetik, dan ras (Tiwari et al., 2021).

Prosedur HRV dilakukan dengan persiapan dan memperhatikan beberapa hal penting diantaranya pasien diminta untuk tidak mengkonsumsi alkohol, kafein, nikotin, cokelat, soda, minuman berenergi dan, jika memungkinkan, obat-obatan sehari sebelum tes dan pada hari tes, tidur malam yang cukup dan untuk tidak berbicara/tidur atau bergerak selama pengumpulan data (Tiwari et al., 2021). HRV dapat diukur dalam periode 24 jam, jangka pendek (~5 menit), atau sangat singkat (<5 menit) (Shaffer & Ginsberg, 2017).



Gambar 3 Heart Rate Variability (HRV) adalah variasi antara interval detak jantung berturutan

Patofisiologi dari pemeriksaan HRV adalah pada kondisi dengan stressor, sistem saraf autonom akan terpicu dengan penekanan sistem saraf parasimpatis dan aktivasi sistem saraf simpatik, sehingga sekresi hormon epinefrin dan norepinefrin ke dalam aliran darah akan meningkat dan terjadi vasokonstriksi pembuluh darah, peningkatan tekanan darah, peningkatan ketegangan otot dan perubahan detak jantung dan variabilitas detak jantung. Ketika stressor tidak lagi ada maka sistem umpan balik negatif akan menghentikan produksi kortisol dalam tubuh, dan keseimbangan simpatovagal dibentuk melalui homeostasis antara sistem parasimpatis (vagal) dan simpatik. HRV tinggi menjadi biomarker kesehatan fisik yang baik sedangkan HRV rendah dikaitkan dengan, antara lain, risiko tinggi penyakit kardiovaskular, diabetes, gangguan kognitif, dan gangguan kejiwaan, seperti depresi atau ansietas (Capdevila et al., 2021).

Ada tiga metode utama untuk menganalisis HRV yaitu *frequency domain*, *time domain* dan analisis non-linear. Masing-masing metode ini memberikan informasi tentang keadaan sistem saraf autonom dan keseimbangan antara aktivitas simpatik dan parasimpatis (Shaffer & Ginsberg, 2017).. *Time domain HRV* menghitung jumlah variabilitas dalam pengukuran *Interbeat Interval* (IBI), yaitu waktu periode antara detak jantung yang berurutan dengan eksklusi detak jantung ektopik (Shaffer & Ginsberg, 2017). *Frequency domain HRV* memperkirakan distribusi daya absolut atau relatif ke dalam empat pita frekuensi. Interval R-R dikonversikan ke dalam pita frekuensi. *Power* adalah sinyal energi yang ditemukan dalam pita frekuensi. Analisis domain frekuensi dan *Power Spectral Density* (PSD) menggunakan analisis transformasi Fourier cepat (FFT) untuk menggambarkan osilasi di interval R ke R dan mengubahnya menjadi frekuensi diskrit dan membagi komponen frekuensi HRV selama periode waktu tertentu (Shaffer & Ginsberg, 2017).

Pita VLF (0,0033–0,04 Hz) mengukur ritme dengan periode antara 25 dan 300 detik. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa ritme VLF dihasilkan oleh jantung dan dimodulasi oleh aktivitas simpatik eferen. Kekuatan VLF normal menunjukkan fungsi jantung yang sehat, sementara peningkatan kekuatan atau perubahan frekuensi dapat mencerminkan peningkatan aktivitas simpatik. Faktor-faktor seperti aktivitas fisik dan stres emosional yang signifikan dapat menyebabkan frekuensi VLF bergeser ke pita LF selama pemantauan atau rekaman jangka pendek (Tiwari et al., 2021). Pita ULF ($\leq 0,003$ Hz) mengukur fluktuasi di IBI periode dari 5 menit s/d 24 jam dan diukur menggunakan rekaman 24 jam. Osilasi sirkadian pada denyut jantung merupakan sumber utama daya ULF, dengan pengaruh tambahan dari pengaturan suhu tubuh, metabolisme, dan sistem renin-angiotensin (Tiwari et al., 2021).. Pada rekaman 24 jam, ritme frekuensi rendah seperti VLF dan ULF terdeteksi pada individu sehat, dengan peningkatan daya VLF di malam hari yang mencapai puncaknya sebelum bangun tidur, berkorelasi dengan puncak kortisol pagi hari (McCraty & Shafer, 2015).

Tabel 1 *Time domain* dan *Frequency domain* pada HRV (Sassi, 2015)

Variabel	Sat	Deskripsi
Domain waktu, ukuran statistik		
SDNN	Ms	Standar deviasi dari semua interval NN



SDANN	Ms	Standar deviasi dari rata-rata interval NN dalam semua segmen 5 menit dari perekaman 24 jam.
RMSSD	Ms	Akar kuadrat dari rata-rata jumlah kuadrat perbedaan antar interval NN yang berurutan.
SDNN index	Ms	Rata-rata standar deviasi dari semua interval NN untuk semua segmen 5 menit dari seluruh perekaman 24 jam.
SDSD NN50 count	Ms	Standar deviasi dari perbedaan antara interval NN yang berurutan Jumlah pasangan interval NN berurutan yang berbeda lebih dari 50 ms dalam seluruh rekaman
pNN50	%	Jumlah NN50 dibagi dengan total jumlah semua interval NN
Domain waktu, ukuran geometric		
HRV index	triangular	Jumlah total dari semua interval NN dibagi dengan tinggi histogram dari semua interval NN yang diukur pada skala diskrit dengan bin 1/128 s
TINN	Ms	Garis dasar dengan interpolasi segitiga perbedaan minimum dari histogram interval NN untuk puncak tertinggi
Differential index	Ms	Perbedaan antara lebar histogram dari perbedaan antara interval NN berurutan yang diukur pada ketinggian tertentu.
Logaritmic index	ms ⁻¹	Koefisien \emptyset dari kurva eksponensial terbaik ke $e^{-\emptyset t}$, yang merupakan pendekatan terbaik dari histogram perbedaan absolut antara interval NN berurutan
Domain frekuensi, rekaman jangka pendek (5 menit)		
Total power	ms ²	Varians dari semua interval NN ($\approx \leq 0,4$ Hz)
VLF	ms ²	Daya dalam rentang VLF ($\leq 0,04$ Hz)
LF	ms ²	Daya dalam rentang LF ($0,04 \leq f \leq 0,15$ Hz)
LF norm		Daya LF dalam satuan yang dinormalisasi: $LF / (Total\ daya - VLF) \times 100$
HF	ms ²	Daya dalam rentang HF ($0,15 \leq f \leq 0,4$ Hz)
HF norm	ms ²	Daya HF dalam satuan yang dinormalisasi: $HF / (Total\ daya - VLF) \times 100$
LF/HF		Rasio LF/HF
Domain frekuensi, rekaman jangka panjang (24 jam)		
Total Power	ms ²	Varians dari semua interval NN ($\approx \leq 0,4$ Hz)
ULF	ms ²	Daya dalam rentang ULF ($f \leq 0,003$ Hz)
VLF	ms ²	Daya dalam rentang VLF ($0,003 \leq f \leq 0,04$ Hz)
LF	ms ²	Daya dalam rentang LF ($0,04 \leq f \leq 0,15$ Hz)
HF	ms ²	Daya dalam rentang HF ($0,15 \leq f \leq 0,4$ Hz)
A		Kemiringan dari interpolasi linear spektrum dalam skala log-log ($f \leq 0,01$ Hz)

Pita LF (0,04–0,15 Hz) mengukur ritme dengan periode antara 7 dan 25 detik dan dipengaruhi oleh pernafasan dari ~ 3 s/d 9 x/menit (Shaffer & Ginsberg, 2017). LF dihasilkan sebagai gabungan dari pengaruh sistem saraf simpatis dan parasimpatis dan dipengaruhi oleh aktivitas barorefleks yang terutama dimediasi nervus vagus (Garis et al, 2023). Walaupun demikian osilasi dari LF terutama didominasi oleh aktivitas saraf simpatis, kecuali pada kondisi istirahat yang menggambarkan aktivitas barorefleks (Garis et al, 2023; Furlan et al, 2000). HF (0,15–0,40 Hz) mencerminkan aktivitas parasimpatis atau vagus dan sering disebut sebagai *respiratory band* karena terkait dengan variasi detak jantung yang berhubungan dengan siklus pernapasan, dikenal sebagai *respiratory sinus arrhythmia* (RSA). Mekanisme yang menghubungkan variabilitas detak jantung dengan pernapasan sangat kompleks dan melibatkan interaksi pusat dan refleks. Selama inhalasi, pusat kardiorespirasi menghambat aliran vagal yang menyebabkan percepatan detak jantung, sementara selama ekshalasi aliran vagal dipulihkan, menyebabkan perlambatan detak jantung. Pada orang sehat, osilasi ini dapat meningkat dengan pernapasan lambat dan dalam, terutama pada individu muda yang sering menunjukkan peningkatan pita HF di malam hari dan penurunan di siang hari (McCraty & Shafer, 2015).



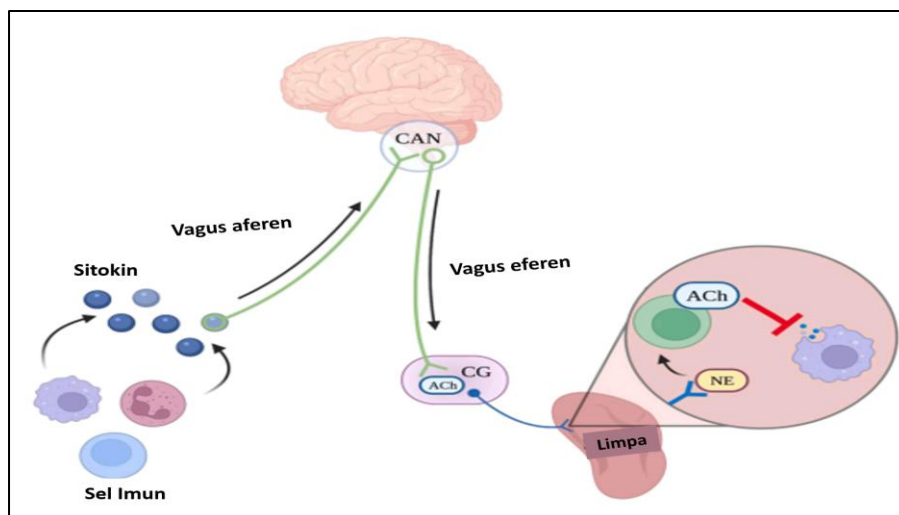
Rasio daya LF ke HF (rasio LF/HF) mengukur rasio antara aktivitas sistem saraf simpatik dan sistem saraf parasimpatis dalam kondisi yang terkendali. Rasio rendah dapat menunjukkan aktivitas parasimpatis yang lebih tinggi, sedangkan rasio tinggi mungkin mencerminkan aktivitas simpatis yang lebih besar atau peningkatan parasimpatis selama pernapasan lambat. Interpretasi rasio ini harus dilakukan dengan hati-hati, terutama dalam rekaman jangka pendek (Shaffer & Ginsberg, 2017; McCraty & Shafer, 2015). Total Power adalah jumlah energi dalam pita ULF, VLF, LF, dan HF selama 24 jam dan pita VLF, LF, dan HF untuk perekaman jangka pendek (Shaffer & Ginsberg, 2017).

Pengukuran *time domain* mudah dihitung dan konsisten, sehingga data dari peneliti yang berbeda dapat dibandingkan jika rekaman memiliki durasi dan kondisi yang sama. Namun, pengukuran ini tidak dapat secara memadai menggambarkan dinamika autonom atau aktivitas ritmis dari sistem kontrol fisiologis (McCraty & Shafer, 2015). Komponen PNN50, SDNN, dan RMSSD menjadi indikator aktivitas parasimpatis (Pagani, 1999). Pengukuran non linear menggambarkan kuantifikasi ketidakpastian pada deret waktu, menggunakan teknik poincare plot, *detrended fluctuation analysis* (DFA) dan *sample entropy analysis* (ApEN dan SampEN) (Shaffer & Ginsberg, 2017).

HRV dan Inflamasi

Proses inflamasi dikendalikan dengan komunikasi antara sistem saraf dan sistem imun, dengan peranan penting nervus vagus melalui jalur anti-inflamasi kolinergik (*Cholinergic Anti-inflammatory Pathway*, CAP) (Alen, 2022). CAP adalah jalur anti-inflamasi yang diatur oleh sistem saraf, khususnya nervus vagus, yang berperan dalam mengontrol respons peradangan tubuh (Alen, 2022).

Jalur CAP dimulai ketika nervus vagus mendeteksi molekul inflamasi seperti sitokin di perifer melalui neuron sensorik. Sinyal tersebut kemudian dikirimkan ke nukleus traktus solitarius (NTS) di otak, yang berfungsi sebagai pusat utama untuk sinyal aferen dari nervus vagus. Setelah itu, NTS merangsang respons anti-inflamasi melalui dua rute. Pertama, melalui rute endokrin klasik yang melibatkan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal dan pelepasan glukokortikoid yang memiliki efek anti-inflamasi. Kedua, melalui rute CAP, di mana sinyal vagal aferen dari NTS menuju ke nukleus dorsal motorik vagus (DMN) dan nukleus ambiguus (NA), yang kemudian menyebabkan pelepasan asetilkolin (ACh). ACh ini bekerja pada reseptor nikotinat pada makrofag, khususnya pada reseptor $\alpha 7nAChR$, untuk menghambat aktivitas inflamasi, termasuk produksi sitokin inflamasi seperti $TNF\alpha$. Mekanisme ini sebagian besar terjadi di limpa, meskipun nervus vagus tidak menginervasi limpa secara langsung, melainkan melalui jalur tidak langsung yang melibatkan saraf simpatis adrenergik limpa (Alen, 2022).





Gambar 4 Refleks inflamasi melibatkan sel imun seperti makrofag dan limfosit yang menghasilkan sitokin, yang kemudian mengirim sinyal aferen melalui nervus vagus ke pusat jaringan otonom (CAN). Sinyal eferen vagal memicu penurunan produksi sitokin inflamasi melalui jalur anti-inflamasi kolinergik. Proses ini melibatkan pelepasan asetilkolin (ACh) dari ganglion celiac, yang mengaktifkan saraf simpatik-limpa untuk melepaskan norepinefrin (NE). NE kemudian merangsang sel-T untuk memproduksi ACh, yang mengurangi produksi sitokin oleh makrofag di limpa (Alen, 2022).

Variabilitas detak jantung (HRV) digunakan sebagai pengukuran aktivitas sistem parasimpatis, diantaranya dengan HF, RSA, dan RMSSD (Alen, 2022; Laborde, 2017). Terdapat korelasi yang tinggi antara HF, RSA, dan RMSSD meskipun ada perbedaan dalam pengaruh laju respirasi terhadap masing-masing metode. Fluktuasi pada HF-HRV atau RSA, seperti yang terjadi selama stres atau aktivitas mental, dapat mempengaruhi keakuratan pengukuran ini. Rasio LF-HRV ke HF-HRV (LF/HF) digunakan dalam studi CAP sebagai indikator keseimbangan antara sistem saraf simpatik dan parasimpatis, walaupun interpretasi ini dapat dipengaruhi oleh kontribusi kedua sistem pada LF-HRV. (Alen, 2022; Laborde, 2017).

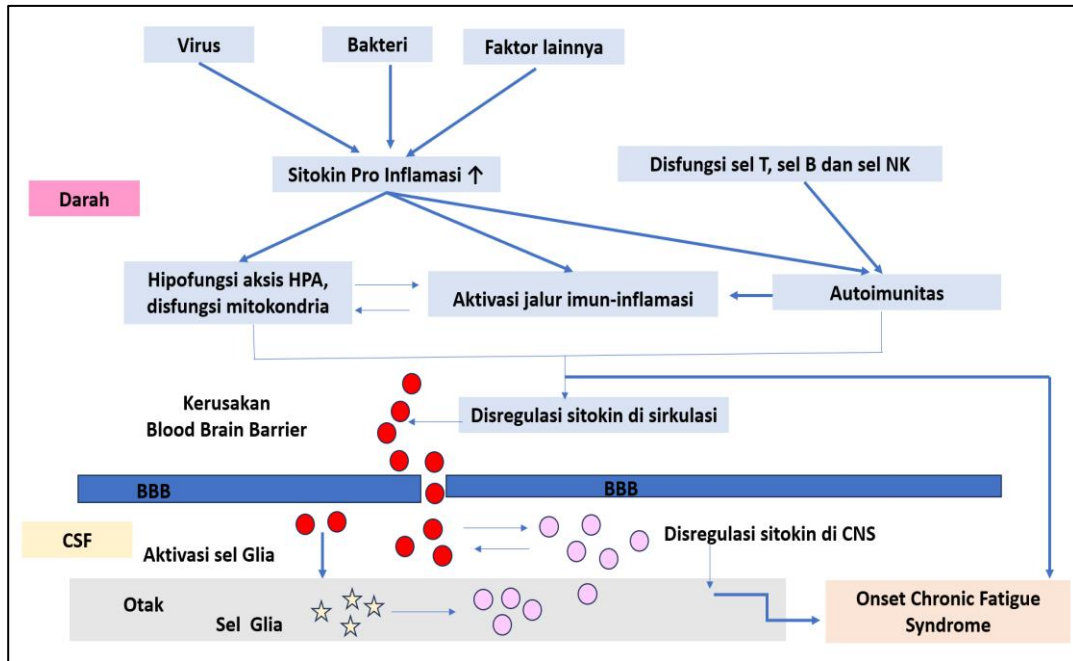
Selama periode relaksasi, sistem parasimpatis secara konstan mengatur penurunan detak jantung. Situasi yang meningkatkan tuntutan lingkungan, seperti ancaman atau tekanan sosial, mengakibatkan penurunan modulasi yang sering disebut "*vagal withdrawal*". Pengurangan akut dalam HRV selama momen-momen ini menandakan *vagal withdrawal*. HRV dapat diukur dalam keadaan istirahat atau selama paparan stres, dengan pengukuran basal yang mencerminkan kontrol sistem parasimpatis atas detak jantung dan reaktivitas HRV selama tantangan memberikan gambaran dinamis dari fungsi sistem parasimpatis (Alen, 2022).

Penelitian awal mengenai CAP pada manusia mengeksplorasi hubungan antara HRV saat istirahat dan kadar sitokin inflamasi yang beredar. Hasilnya menunjukkan bahwa tingkat HRV yang lebih tinggi saat istirahat berkorelasi negatif dengan penanda inflamasi, mendukung hipotesis bahwa aktivitas parasimpatis yang lebih tinggi melalui saraf vagus berkontribusi pada pengurangan sintesis penanda inflamasi. Penelitian oleh Cooper dan lainnya menggunakan data dari studi Midlife in the United States (MIDUS) menemukan hubungan terbalik antara HF dan penanda inflamasi seperti IL-6 dan fibrinogen, baik sebelum maupun setelah mengontrol faktor demografi dan perilaku kesehatan (Alen, 2022; Williams et al., 2019).

Studi meta-analisis oleh Williams dan lainnya juga mengkonfirmasi hubungan kuat antara HRV dan penanda inflamasi. HF saat istirahat terkait negatif dengan interleukin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP), fibrinogen, dan jumlah sel darah putih (WBC). Hasil ini mengindikasikan bahwa indeks HRV, terutama HF, berkorelasi kuat dengan beberapa penanda inflamasi, menyoroti pentingnya aktivitas parasimpatis dalam modulasi respons inflamasi. Penelitian oleh Allen dan lainnya mereplikasi temuan ini dalam sampel yang lebih besar dan menunjukkan bahwa hubungan HRV dan inflamasi tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin (Alen, 2022; Williams et al., 2019; Alen et al., 2021).

CFS dan Faktor Inflamasi

Mekanisme yang mendasari CFS melibatkan disfungsi sumbu hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA), inflamasi imun, serta metabolisme energi seluler yang terganggu. Penelitian menunjukkan bahwa disfungsi HPA dan jalur stres oksidatif dan nitrosatif dapat menyebabkan hipokortisolisme, yang berperan dalam patogenesis CFS. Infeksi virus seperti Epstein-Barr dan bakteri yang menyebabkan translokasi mikrobiota usus juga dianggap berkontribusi pada CFS (Yang et al, 2019).



Gambar 5 Potensi mekanisme terkait sitokin pada *Chronic Fatigue Syndrome* (Yang et al, 2019).

Pasien CFS memiliki kecenderungan inflamasi sistemik *low grade*, seperti tercermin dalam serum protein C-reaktif (CRP) yang tinggi dan peningkatan sitokin pro-inflamasi (Yang et al, 2019). Sitokin dipikirkan sebagai mediator dari tanda dan gejala inflamasi yang ditemukan pada CFS yaitu “*sickness behavior* (SB)” yang meliputi kelelahan, demam, myalgia dan beberapa gejala CFS lainnya. SB dianggap sebagai respons perilaku adaptif dari jalur inflamasi terhadap infeksi yang membantu individu untuk meminimalkan konsumsi energi dalam mengatasi risiko lingkungan yang infeksi. Dalam situasi di mana lingkungan yang infeksi tersebut bersifat permanen, SB tetap ada dan menyebabkan kelelahan kronis (Yang et al, 2019).

Sebuah review sistematis oleh Yang dan kawan-kawan mengeksplorasi penggunaan sitokin sebagai marker untuk memantau CFS. Beberapa sitokin yang diteliti termasuk $TNF\alpha$, berbagai jenis interferon, $TGF\beta$, IL-6, IL1, IL10, IL-2, dan interleukin lainnya. Meskipun sitokin ini banyak diteliti, hasilnya seringkali bertentangan, sehingga peran sitokin sebagai marker diagnostik untuk CFS masih kontroversial. Peningkatan kadar $TNF-\alpha$ dikaitkan dengan buruknya kualitas tidur dan keparahan gejala pada pasien CFS, sementara disregulasi jalur interferon tipe I telah terbukti mempengaruhi sintesis 2'-5'-oligoadenylate synthetase yang mungkin berkontribusi pada gejala kelelahan (Yang et al, 2019).

$TGF-\beta$ terbukti berperan dalam regulasi imun dan neuroendokrin pada pasien CFS, dengan $TGF-\beta 1$ yang berfungsi menghambat aktivitas makrofag, sel NK, serta proliferasi sel T dan B. Di sisi lain, kadar $TGF-\beta$ lebih tinggi ditemukan pada pasien CFS dibandingkan dengan kontrol yang sehat, tanpa memandang keparahan CFS. Terkait IL-6, kadar yang lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan CFS, dengan hubungan dosis-efek yang menunjukkan peningkatan IL-6 pada pasien dengan CFS berat dan lebih rendah pada kasus moderat. IL-6 penting dalam menyebabkan berbagai gejala CFS, termasuk hiperalgesia, kelelahan, gangguan tidur, dan depresi (Yang et al, 2019).

Interleukin 1 (IL-1) yang terdiri dari $IL-1\alpha$ dan $IL-1\beta$, serta IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi, juga memainkan peran penting. Kadar $IL-1\alpha$ dan $IL-1\beta$ lebih tinggi pada pasien wanita dengan CFS daripada pada kontrol yang sehat, sementara peningkatan IL-10 menunjukkan penurunan aktivitas sitotoksik, khususnya selama infeksi kronis yang persisten. IL-2 juga dikaitkan dengan proliferasi sel T dan sel NK, dengan studi terbaru mengaitkan



peningkatan sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-2, IL-6, dan TNF- α , dengan depresi pada pasien CFS (Yang et al, 2019).

Meskipun sitokin mudah diukur dan tidak invasif, ada beberapa keterbatasan dalam menggunakannya sebagai biomarker CFS. Salah satu batasan utama adalah penghalang darah-otak (*Blood Brain Barrier*, BBB), yang dapat memengaruhi representasi perubahan sitokin di sistem saraf pusat. Pengukuran sitokin sirkulasi juga rumit karena banyak faktor yang mempengaruhi kadar sitokin, sehingga sitokin dalam darah sebaiknya dianggap sebagai penanda tidak langsung dan tambahan (Yang et al, 2019).

Beberapa penelitian menunjukkan perubahan sitokin pro-inflamasi dalam cairan serebrospinal pada pasien CFS. Sitokin seperti IFN- α , IL-10, dan CXCL10 dilaporkan meningkat pada pasien CFS, yang mendukung hipotesis bahwa disfungsi imun dalam sistem saraf pusat memainkan peran penting dalam patogenesis CFS. Namun, heterogenitas hasil antar studi membuat penggunaan sitokin CSF sebagai biomarker diagnostik independen untuk CFS masih diperdebatkan (Yang et al, 2019).

CFS dan HRV

Studi oleh Escorihuela dan rekan meneliti variasi diurnal dari parameter HRV sebagai biomarker potensial untuk CFS dan hubungan antara indeks HRV dengan gejala yang dilaporkan sendiri oleh individu dengan CFS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien CFS memiliki skor yang signifikan lebih tinggi pada kuesioner gejala dan hampir semua indeks HRV (baik dari domain frekuensi maupun waktu), kecuali untuk rasio LF/HF yang menunjukkan korelasi negatif. Hal ini mengindikasikan bahwa HRV yang rendah berkaitan dengan gejala kelelahan yang lebih parah, disfungsi otonom, kualitas tidur yang buruk, serta tingkat kecemasan dan depresi yang lebih tinggi (Escorihuela et al., 2020).

PENUTUP

Chronic Fatigue Syndrome (CFS) atau Myalgic Encephalomyelitis (ME) merupakan kondisi multifaktorial yang melibatkan inflamasi kronis, disfungsi mitokondria, dan disautonomia. Aktivasi sistem kekebalan tubuh yang berlebihan dan produksi sitokin pro-inflamasi adalah karakteristik kunci dari patofisiologi CFS, berkontribusi pada kelelahan dan gangguan kognitif.

Pengukuran Heart Rate Variability (HRV) bisa digunakan sebagai pemeriksaan penunjang untuk mengevaluasi aktivitas autonom dan tingkat kelelahan pada pasien CFS, dengan HRV yang rendah mencerminkan disfungsi parasimpatis dan tingkat kelelahan yang lebih tinggi. Penelitian mengenai perubahan kadar sitokin dalam cairan serebrospinal juga menawarkan wawasan yang lebih mendalam, yang bisa membantu dalam pengembangan terapi yang lebih spesifik. Variabilitas dalam hasil penelitian tentang peranan sitokin dapat disebabkan oleh perbedaan dalam metodologi penelitian, seperti dalam kriteria seleksi pasien dan teknologi pengukuran sitokin, sehingga memerlukan konsistensi dan standarisasi dalam pendekatan penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Wyller, V. B., Eriksen, H. R., & Malterud, K. (2009). Can sustained arousal explain the chronic fatigue syndrome? *Behavioral and Brain Functions*, 5(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-10>
- Yang, T., Yang, Y., Wang, D., Li, C., Qu, Y., Guo, J., Shi, T., Bo, W., Sun, Z., & Asakawa, T. (2019). The clinical value of cytokines in chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 213. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1948-z>
- Bateman, L., Bested, A. C., Bonilla, H. F., Chheda, B. V., Chu, L., Curtin, J. M., et al. (2021). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and



- Management. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(11), 2861–2878. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.05.028>
- Escorihuela, R. M., Capdevila, L., Castro, J. R., Zaragozà, M. C., Maurel, S., Alegre, J., & Castro-Marrero, J. (2020). Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02192-7>
- Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., & Komaroff, A. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Annals of Internal Medicine*, 121(12), 953–959. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009>
- Morris, G., Puri, B. K., Walker, A. J., Maes, M., Carvalho, A. F., Walder, K., & Berk, M. (2019). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: From pathophysiological insights to novel therapeutic opportunities. *Pharmacological Research*, 148, 104450. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104450>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in Public Health*, 5, 258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- McCraty, R., & Shaffer, F. (2015). Heart rate variability: New perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Global Advances in Health and Medicine*, 4(1), 46–61. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2014.073>
- Tiwari, R., Kumar, R., Malik, S., Raj, T., & Kumar, P. (2021). Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Current Cardiology Reviews*, 17(5), e160721189770. <https://doi.org/10.2174/1573403x17666210222153835>
- Capdevila, L., Castro-Marrero, J., Alegre, J., Ramos-Castro, J., & Escorihuela, R. M. (2021). Analysis of Gender Differences in HRV of Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Using Mobile-Health Technology. *Sensors (Basel)*, 21(11), 3746. <https://doi.org/10.3390/s21113746>
- Garis, G., Haupts, M., Duning, T., & Hildebrandt, H. (2023). Heart rate variability and fatigue in MS: two parallel pathways representing disseminated inflammatory processes? *Neurological Sciences*, 44(1), 83–98. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06458-6>
- Furlan, R., Porta, A., Costa, F., Tank, J., Baker, L., Schiavi, R., et al. (2000). Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*, 101(8), 886–892. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.8.886>
- Sassi, R., Cerutti, S., Lombardi, F., Malik, M., Huikuri, H. V., Peng, C. K., et al. (2015). Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*, 17(9), 1341–1353. <https://doi.org/10.1093/europace/euv015>
- Pagani, M., & Lucini, D. (1999). Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system. *Clinical Science*, 96(1), 117–125. <https://doi.org/10.1042/cs0960117>
- Alen, N. V. (2022). The cholinergic anti-inflammatory pathway in humans: State-of-the-art review and future directions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 136, 104622. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104622>
- Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research - recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Frontiers in Psychology*, 8, 1–18. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>



- Williams, D. P., Koenig, J., Carnevali, L., Sgoifo, A., Jarczok, M. N., Sternberg, E. M., & Thayer, J. F. (2019). Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80, 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.03.009>
- Alen, N. V., Parenteau, A. M., Sloan, R. P., & Hostinar, C. E. (2021). Heart Rate Variability and Circulating Inflammatory Markers in Midlife. *Brain, Behavior, and Immunity – Health*, 15, 100273. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100273>