PROSIDING SEMINAR NASIONAL **Volume 3, November 2026, hal. 68–75**
SAINS DAN TERAPAN (SEMNAS-SINTA) IX Tahun 2026

Dari Ketakutan Adaptif menuju Kondisi Maladaptif: Karakteristik Kandidat Titik Transisi Biologis pada Tingkat Molekuler, Seluler, Sirkuit Saraf dan Jaringan Otak

Gracia Alice Victoria Pollo*, Natasha Novida Sipahutar
Program Studi Biologi, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

**Corresponding author*: graciapollo@unsrat.ac.id

ABSTRAK. Ketakutan merupakan respons biologis adaptif yang membantu organisme mendeteksi ancaman dan mengaktifkan perilaku protektif. Dalam kondisi normal, respons ini bersifat sementara dan diikuti pemulihan melalui mekanisme regulasi fisiologis. Namun, paparan stres atau ancaman yang berulang dan berkepanjangan dapat mengganggu proses pemulihan serta berkaitan dengan perubahan fungsi otak yang menetap. Studi literatur awal ini bertujuan menyintesis temuan penelitian mengenai perubahan terkait stres dan ketakutan pada tingkat molekuler, seluler, sirkuit saraf, dan jaringan otak, sekaligus merumuskan karakteristik konseptual yang berpotensi menandai pergeseran dari respons adaptif menuju kondisi maladaptif. Literatur yang relevan ditelaah secara naratif dengan berfokus pada perubahan neurotrofik, aktivitas noradrenergik, fungsi neuron dan glia, plastisitas sinaptik, komunikasi antarsirkuit, serta dinamika jaringan otak berskala besar. Sintesis awal menunjukkan lima karakteristik yang dapat digunakan untuk mengkaji kemungkinan titik transisi biologis, yaitu persistensi perubahan setelah ancaman mereda, berkurangnya reversibilitas spontan, penguatan umpan balik antara mekanisme, generalisasi perubahan melampaui konteks awal, dan penurunan fleksibilitas sistem saraf. Di antara kelima karakteristik tersebut, kehilangan fleksibilitas berpotensi menjadi indikator integratif karena mencerminkan keterbatasan otak dalam beralih secara adaptif antara pemrosesan ancaman, perhatian terhadap lingkungan, dan kontrol kognitif. Meskipun demikian, bukti yang tersedia belum cukup untuk menetapkan adanya satu titik transisi biologis yang pasti atau ambang kuantitatif yang berlaku umum. Kerangka ini diusulkan sebagai dasar konseptual bagi penelitian longitudinal dan multis kala untuk menguji bagaimana perubahan lintas tingkat biologis berinteraksi dalam mempertahankan respons ketakutan yang maladaptif.

Kata Kunci: *ketakutan; stres kronis; plastisitas saraf; jaringan otak; titik transisi biologis*

PENDAHULUAN

Ketakutan merupakan respons emosional yang terbentuk secara evolusioner dan berperan penting dalam kelangsungan hidup. Respons ini memungkinkan organisme mengenali potensi ancaman, meningkatkan kewaspadaan, serta memulai perilaku protektif. Aktivasi respons tersebut melibatkan sistem saraf dan neuroendokrin yang terintegrasi, termasuk mekanisme respons lawan-atau-lari (*fight-or-flight*) (Li *et al*., 2023). Dalam konteks kehidupan modern, ketakutan dan persepsi ancaman juga dapat memengaruhi pengambilan keputusan, perilaku organisasi, serta kesejahteraan individu (Bellini *et al*., 2022).

Aktivasi respons stres dalam kondisi adaptif umumnya berlangsung sementara dan diikuti proses pemulihan melalui mekanisme alostasis. Persepsi ancaman melibatkan amigdala, hipotalamus, dan sumbu hipotalamus–hipofisis–adrenal (*hypothalamic–pituitary–adrenal*/HPA), yang selanjutnya memicu sekresi glukokortikoid serta aktivasi sistem saraf simpatis, termasuk pelepasan norepinefrin (Ma & Morilak, 2005; Roberts *et al*., 2022). Respons tersebut meningkatkan kewaspadaan, memobilisasi sumber energi, dan memfasilitasi perilaku defensif (Grimm *et al*., 2024; Li *et al*., 2025; Duan *et al*., 2025). Setelah ancaman berakhir, mekanisme umpan balik negatif membantu mengembalikan kondisi fisiologis menuju keadaan dasar. Kemampuan untuk beralih dari aktivasi menuju pemulihan merupakan bagian penting dari fleksibilitas biologis (Taff *et al*., 2018; Rao & Androulakis, 2019).

Pemulihan tidak selalu berlangsung secara optimal. Paparan ancaman atau stres yang berulang dan berkepanjangan dapat membebani mekanisme alostasis sehingga jalur respons

stres tetap aktif atau lebih mudah teraktivasi, bahkan ketika pemicu awal telah berkurang (Rao & Androulakis, 2019; O'Toole *et al*., 2024). Kondisi tersebut berpotensi menggeser respons yang semula adaptif menjadi pola pemrosesan ancaman yang lebih menetap. Pada tingkat jaringan otak, perubahan dapat melibatkan interaksi antara jaringan salience, jaringan kontrol eksekutif, dan jaringan *mode default* (*default mode network*/DMN). Aktivitas DMN yang berkaitan dengan pemikiran berorientasi ke dalam, pemrosesan diri, dan perenungan berulang telah dikaitkan dengan depresi, gangguan kecemasan, dan gangguan stres pascatrauma (PTSD) (Akiki *et al*., 2018; Chou *et al*., 2023; Iqbal *et al*., 2023).

Stres kronis juga berkaitan dengan perubahan pada berbagai tingkat biologis. Pada tingkat molekuler, perubahan dapat melibatkan sinyal neurotrofik dan ekspresi gen. Pada tingkat seluler, perubahan mencakup eksitabilitas neuron, fungsi sel glia, interaksi neuroimun, dan plastisitas sinaptik. Perubahan tersebut dapat memengaruhi organisasi sirkuit yang terlibat dalam regulasi emosi dan selanjutnya berhubungan dengan dinamika konektivitas jaringan otak (Goodman *et al*., 2022; Ren *et al*., 2025; Choi & Kim, 2025). Namun, banyak penelitian mengkaji konsekuensi stres kronis pada satu tingkat biologis secara terpisah. Karena itu, masih diperlukan sintesis yang menjelaskan bagaimana perubahan pada berbagai tingkat tersebut mungkin saling berinteraksi dalam pergeseran dari respons ketakutan adaptif menuju kondisi maladaptif yang menetap.

Berdasarkan hal tersebut, tulisan ini menyajikan studi literatur awal untuk mengintegrasikan temuan pada tingkat molekuler, seluler, sirkuit saraf, dan jaringan otak. Pembahasan diarahkan pada lima karakteristik kandidat titik transisi biologis, yaitu persistensi, penurunan reversibilitas, penguatan umpan balik, generalisasi, dan kehilangan fleksibilitas. Kelima karakteristik tersebut diperlakukan sebagai kerangka konseptual untuk menata bukti yang tersedia, bukan sebagai kriteria diagnostik atau bukti bahwa suatu ambang biologis tertentu telah teridentifikasi.

PEMBAHASAN

Perubahan pada Tingkat Molekuler

Respons awal otak terhadap ancaman melibatkan aktivasi molekuler yang relatif cepat. Salah satu penandanya adalah ekspresi c-Fos, yaitu faktor transkripsi yang dapat meningkat setelah stres akut. Ekspresi c-Fos telah diamati pada berbagai populasi sel di korteks prefrontal medial, termasuk neuron, astrosit, mikroglia, oligodendrosit, dan sel NG2. Temuan ini menunjukkan bahwa respons terhadap stres tidak hanya melibatkan neuron, tetapi juga berbagai komponen seluler di lingkungan saraf (Aguilar-Delgadillo *et al*., 2024). Dalam konteks akut, aktivasi tersebut dapat mendukung koordinasi respons terhadap ancaman.

Paparan stres berulang dapat disertai perubahan molekuler yang bertahan lebih lama. Pada model stres restrain kronis, ekspresi BDNF/TrkB di hipokampus dilaporkan menurun selama periode paparan 10–21 hari. BDNF merupakan faktor neurotrofik yang berperan dalam pemeliharaan neuron dan plastisitas sinaptik, sehingga penurunan sinyalnya berpotensi membatasi kemampuan adaptasi saraf (Li *et al*., 2025). Penelitian lain menunjukkan peningkatan aktivitas norepinefrin di korteks prefrontal medial yang berkaitan dengan hiperaktivitas neuron noradrenergik di locus coeruleus selama stres kronis (Jiang *et al*., 2025).

Sejumlah temuan juga menunjukkan bahwa perubahan tersebut masih dapat dimodulasi. Pemberian 7,8-dihidroksiflavon (7,8-DHF), suatu mimetik BDNF, dilaporkan memulihkan sebagian sinyal BDNF dan fungsi sinaptik setelah stres kronis (Li *et al*., 2025). Sementara itu, dexmedetomidine yang bekerja melalui reseptor adrenergik α2 dapat menekan peningkatan norepinefrin yang berkaitan dengan stres melalui penghambatan neuron noradrenergik locus coeruleus (Jiang *et al*., 2025). Dengan demikian, persistensi perubahan molekuler tidak serta-merta berarti perubahan tersebut tidak dapat dipulihkan. Namun, kebutuhan akan intervensi untuk memodulasi kembali sistem menunjukkan bahwa pemulihan homeostasis dapat menjadi lebih terbatas.

Interaksi antara jalur molekuler juga berpotensi memperkuat perubahan. Li *et al*. (2025) melaporkan keterkaitan antara penurunan BDNF dan peningkatan sinyal interferon, yang berhubungan dengan gangguan regulasi sinaptik. Di sisi lain, aktivasi c-Fos dapat menginisiasi program transkripsi lanjutan setelah stres akut (Aguilar-Delgadillo *et al*., 2024). Temuan ini mengindikasikan bahwa respons stres dapat melibatkan rangkaian proses yang saling berhubungan. Bukti yang tersedia belum cukup untuk menyimpulkan bahwa seluruh interaksi tersebut membentuk satu mekanisme umpan balik mandiri yang secara langsung menyebabkan titik transisi patologis.

Perubahan pada Tingkat Seluler dan Sinaptik

Stres berulang berkaitan dengan perubahan pada neuron dan sel glia. Aktivasi c-Fos setelah stres akut ditemukan pada beberapa jenis sel di korteks prefrontal medial. Proporsi sel glia positif c-Fos dilaporkan meningkat dari sekitar 3–5% pada kondisi kontrol menjadi sekitar 20–28% setelah paparan stres dalam penelitian yang dikaji (Aguilar-Delgadillo *et al*., 2024). Temuan ini memperlihatkan keterlibatan komponen glia dalam respons stres, meskipun aktivasi tersebut tidak dengan sendirinya menunjukkan adanya disfungsi.

Kondisi stres restrain kronis dapat meningkatkan ekspresi GFAP pada sel astrosit, penurunan kompleksitas percabangan, perubahan morfologi, dan gangguan dinamika sinyal kalsium. Penurunan aktivitas kalsium astrosit juga dikaitkan dengan berkurangnya pelepasan BDNF, yang berpotensi memengaruhi komunikasi antara astrosit dan neuron (Li *et al*., 2025). Karena astrosit berperan dalam menjaga homeostasis sinaptik dan mendukung fungsi neuron, perubahan tersebut dapat memengaruhi lingkungan yang diperlukan untuk fungsi jaringan saraf yang stabil.

Stres kronis juga dapat mengubah sifat intrinsik populasi neuron tertentu. Jiang *et al*. (2025) melaporkan peningkatan eksitabilitas neuron locus coeruleus yang mengekspresikan tirosin hidroksilase, disertai peningkatan aktivitas yang teramati sepanjang paparan stres. Aktivitas locus coeruleus yang meningkat dapat memperbesar pelepasan norepinefrin di korteks prefrontal medial. Tong *et al*. (2024) juga melaporkan peningkatan eksitabilitas neuron korteks prefrontal dorsomedial yang memproyeksikan ke habenula lateral setelah tiga minggu stres kronis. Perubahan tersebut menunjukkan bahwa paparan berulang dapat menggeser karakteristik respons populasi neuron yang terlibat dalam pemrosesan stres.

Perubahan seluler tidak berlangsung secara terisolasi. Astrosit, mikroglia, neuron, dan jalur neuroimun dapat saling memengaruhi sehingga perubahan pada satu komponen berpotensi memengaruhi komponen lain. Pada tingkat struktural, stres kronis juga dikaitkan dengan penurunan integritas mikrostruktur materi putih pada jalur yang menghubungkan korteks singulat anterior rostral dengan korteks singulat posterior/precuneus, serta pada sirkuit frontal–talamus–kaudatus (Korgaonkar *et al*., 2014). Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa perubahan seluler dan sinaptik dapat menjadi penghubung antara perubahan molekuler dan reorganisasi sirkuit saraf.

Perubahan pada Tingkat Sirkuit Saraf

Pada tingkat sirkuit, paparan stres berulang berkaitan dengan perubahan komunikasi antara wilayah otak yang terlibat dalam deteksi ancaman, pemrosesan emosi, dan regulasi kognitif. Perubahan tersebut tidak selalu berupa peningkatan aktivitas secara merata, melainkan dapat mencakup perubahan keseimbangan eksitasi-inhibisi dan perubahan kekuatan hubungan antardaerah otak.

Salah satu jalur yang banyak dibahas adalah locus coeruleus–norepinefrin–korteks prefrontal medial. Pada stres kronis, hiperaktivitas locus coeruleus dapat meningkatkan sinyal norepinefrin di korteks prefrontal medial. Jiang *et al*. (2025) menunjukkan bahwa pemberian dexmedetomidine dapat menekan aktivitas jalur tersebut dan mengurangi sejumlah respons terkait kecemasan pada model hewan. Temuan ini memperlihatkan bahwa perubahan sirkuit

yang muncul setelah stres kronis masih dapat dimodulasi.

Jalur lain yang relevan adalah proyeksi korteks prefrontal dorsomedial menuju habenula lateral (dmPFC–LHb). Aktivitas berlebihan pada jalur ini dilaporkan berperan dalam perilaku menyerupai depresi dan kecemasan setelah stres kronis. Penghambatan secara kemogenetik pada neuron dmPFC atau LHb dapat mengurangi perilaku tersebut (Tong *et al*., 2024). Aktivitas jalur ini juga berubah pada beberapa konteks aversif dan pemberian reward, sehingga diduga berperan dalam integrasi informasi terkait ancaman dan penghargaan.

Stres restrain kronis dilaporkan menurunkan transmisi glutamatergik presinaptik pada hipokampus di area CA1, yang ditunjukkan oleh penurunan frekuensi spontaneous excitatory postsynaptic currents dan peningkatan *paired-pulse ratio*. Perubahan ini dapat dimodulasi melalui pemberian 7,8-DHF (Li *et al*., 2025). Selain itu, penelitian pada manusia menunjukkan bahwa perubahan konektivitas jaringan setelah stres akut dapat berkaitan dengan persepsi stres dan gejala pascatrauma pada periode tindak lanjut (Zhang *et al*., 2022).

Hal ini memperlihatkan perubahan sirkuit dapat menjadi jembatan antara perubahan pada tingkat sel dan perubahan organisasi jaringan otak. Namun, temuan dari model hewan dan neuroimaging manusia perlu ditafsirkan sesuai konteks metodologis masing-masing; keduanya belum dapat dianggap sebagai bukti langsung bahwa satu rangkaian perubahan yang sama terjadi secara berurutan pada individu yang sama.

Reorganisasi Jaringan Otak Berskala Besar

Pada tingkat sistem, stres dapat mengubah interaksi jaringan otak yang terlibat dalam deteksi stimulus penting, pemrosesan internal, dan kontrol kognitif. Tiga jaringan yang relevan adalah jaringan *salience* (*salience network*/SN), jaringan kontrol eksekutif atau *central executive network* (CEN), dan jaringan mode *default* (DMN). Jaringan salience berperan dalam mendeteksi informasi yang relevan, sedangkan CEN berkaitan dengan kontrol kognitif yang diarahkan pada tujuan. DMN lebih aktif dalam sejumlah proses yang berorientasi ke dalam, termasuk pemikiran tentang diri dan simulasi mental.

Dalam kondisi adaptif, interaksi ant jaringan tersebut bersifat dinamis dan dapat berubah sesuai tuntutan lingkungan. Stres akut dapat memicu perubahan konektivitas antara SN, DMN, dan CEN. Zhang *et al*. (2022) melaporkan bahwa penurunan konektivitas SN–DMN setelah stres akut memprediksi peningkatan persepsi stres pada tindak lanjut sekitar 16 bulan. Penelitian yang sama juga mengaitkan konektivitas jaringan tertentu dengan tingkat keparahan gejala PTSD dan gejala intrusi. Temuan tersebut menunjukkan potensi nilai prediktif dinamika jaringan, tetapi tidak membuktikan bahwa perubahan konektivitas merupakan penyebab tunggal gejala.

Pada gangguan depresi mayor, analisis konektivitas struktural menunjukkan bahwa topologi jaringan otak secara keseluruhan relatif terpelihara, tetapi terdapat gangguan pada konektivitas di dalam DMN dan sistem frontal–talamus–kaudatus–orbitofrontal (Korgaonkar *et al*., 2014). Pengalaman maltreatment pada masa kanak-kanak juga dikaitkan dengan perbedaan respons korteks prefrontal medial terhadap stres pada individu dengan maupun tanpa depresi (Dong *et al*., 2022). Selain itu, penelitian pada gangguan kecemasan umum menunjukkan hubungan yang berbeda antara konektivitas DMN dan kecemasan psikologis, serta antara konektivitas SN dan kecemasan somatik (Rong *et al*., 2023).

Meskipun perubahan jaringan dapat bertahan, sejumlah temuan menunjukkan bahwa dinamika tersebut masih dapat dimodifikasi. Intervensi farmakologis yang memengaruhi sinyal BDNF atau aktivitas noradrenergik, manipulasi sirkuit secara eksperimental, dan pendekatan kognitif seperti pemaknaan pengalaman (meaning-making) dilaporkan memengaruhi respons stres atau aktivitas jaringan tertentu (Li *et al*., 2025; Jiang *et al*., 2025; Tong *et al*., 2024; Chen *et al*., 2023). Oleh karena itu, reorganisasi jaringan lebih tepat dipahami sebagai perubahan yang berpotensi menetap tetapi masih dapat dimodulasi, bukan sebagai kondisi yang selalu tidak dapat dipulihkan.

Lima Karakteristik Kandidat Titik Transisi Biologis

Temuan lintas tingkat biologis dapat ditata menggunakan lima karakteristik konseptual. Dalam tulisan ini, istilah titik transisi biologis digunakan untuk menggambarkan kemungkinan perubahan kualitatif pada dinamika sistem, bukan sebagai ambang biologis yang telah terukur atau terbukti secara langsung.

1. Persistensi

Persistensi merujuk pada bertahannya perubahan biologis setelah ancaman atau paparan awal berkurang. Karakteristik ini dapat terlihat melalui perubahan sinyal BDNF/TrkB dan aktivitas norepinefrin, perubahan fungsi astrosit dan eksitabilitas neuron, perubahan aktivitas sirkuit *locus coeruleus–korteks prefrontal medial* dan dmPFC–LHb, serta perubahan konektivitas jaringan yang berkaitan dengan gejala pada tindak lanjut (Li *et al*., 2025; Jiang *et al*., 2025; Tong *et al*., 2024; Zhang *et al*., 2022). Persistensi merupakan petunjuk awal penting, tetapi tidak cukup untuk membuktikan titik transisi karena sebagian respons adaptif juga dapat bertahan selama tantangan masih berlangsung.

2. Penurunan Reversibilitas

Reversibilitas menggambarkan kemampuan sistem untuk kembali menuju keadaan fungsional sebelumnya setelah gangguan berakhir. Bukti yang ditelaah menunjukkan bahwa sejumlah perubahan akibat stres kronis masih dapat dimodulasi melalui intervensi farmakologis, manipulasi sirkuit, atau pendekatan kognitif. Dengan demikian, penurunan reversibilitas tidak berarti bahwa perubahan menjadi sepenuhnya permanen. Konsep ini lebih tepat menggambarkan kemungkinan bahwa pemulihan spontan menjadi semakin terbatas dan memerlukan dukungan intervensi untuk mengembalikan regulasi.

3. Penguatan Umpan Balik

Penguatan umpan balik merujuk pada interaksi ant mekanisme yang berpotensi mempertahankan atau memperbesar perubahan awal. Contoh kandidatnya adalah hubungan antara penurunan sinyal BDNF, respons inflamasi/neuroimun, dan gangguan regulasi sinaptik; interaksi neuron–astrosit–mikroglia; serta aktivitas noradrenergik yang meningkatkan respons kortikal terhadap stres berikutnya (Li *et al*., 2025; Jiang *et al*., 2025). Pada tingkat jaringan, pola interaksi yang bias terhadap pemrosesan ancaman juga dapat memengaruhi perhatian dan interpretasi stimulus berikutnya. Meski demikian, keberadaan hubungan antarmekanisme belum otomatis membuktikan adanya lingkar umpan balik yang mandiri dan cukup untuk mempertahankan kondisi patologis.

4. Generalisasi

Generalisasi mengacu pada meluasnya respons di luar konteks awal yang memicu ketakutan. Pada tingkat biologis, perluasan dapat tercermin dari keterlibatan beragam jalur molekuler, populasi neuron dan glia, serta sirkuit yang menghubungkan wilayah kortikal, limbik, dan subkortikal. Pada tingkat perilaku, perubahan terkait stres dapat muncul dalam lebih dari satu domain, misalnya perilaku menyerupai kecemasan dan depresi, persepsi stres, gejala intrusi, atau keluhan somatik. Namun, generalisasi pada tingkat perilaku dan perubahan lintas sirkuit perlu diuji secara langsung sebelum dianggap sebagai satu proses yang identik.

5. Kehilangan Fleksibilitas

Fleksibilitas biologis merupakan kemampuan sistem saraf untuk berpindah secara adaptif antara keadaan siaga, pemrosesan stimulus eksternal, pemikiran internal, dan kontrol kognitif sesuai kebutuhan. Respons ketakutan yang sehat memerlukan kemampuan untuk mengaktifkan sistem pertahanan ketika ancaman hadir dan menurunkannya ketika situasi kembali aman. Penurunan dukungan neurotrofik, perubahan fungsi glia, peningkatan eksitabilitas neuron, serta

perubahan interaksi SN, CEN, dan DMN dapat membatasi kemampuan tersebut. Kehilangan fleksibilitas karena itu berpotensi menjadi karakteristik integratif yang menghubungkan perubahan lintas tingkat biologis. Akan tetapi, diperlukan pengukuran longitudinal dan operasionalisasi yang jelas untuk memastikan bagaimana fleksibilitas dapat dinilai secara konsisten.

6. Model Konseptual Awal Transisi Ketakutan

Berdasarkan sintesis tersebut, transisi dari ketakutan adaptif menuju kondisi maladaptif dapat dipahami sebagai proses bertahap yang melibatkan interaksi lintas tingkat biologis. Paparan stres berulang dapat memperpanjang perubahan sinyal molekuler. Perubahan tersebut berhubungan dengan penyesuaian fungsi neuron dan glia, yang selanjutnya dapat mengubah transmisi sinaptik dan komunikasi antarsirkuit. Pada tingkat yang lebih luas, perubahan ini dapat tercermin dalam reorganisasi interaksi jaringan salience, kontrol eksekutif, dan DMN.

Dalam kerangka ini, lima karakteristik—persistensi, penurunan reversibilitas, penguatan umpan balik, generalisasi, dan kehilangan fleksibilitas—bukanlah tahapan linear yang telah terbukti, melainkan dimensi yang mungkin muncul secara bersamaan dan saling memengaruhi. Kehilangan fleksibilitas dipandang sebagai keluaran fungsional yang berpotensi merangkum dampak perubahan pada tingkat lebih rendah, karena menunjukkan berkurangnya kemampuan sistem untuk kembali dari pemrosesan ancaman menuju regulasi yang sesuai konteks. Model ini masih bersifat hipotesis dan perlu diuji melalui penelitian eksperimental serta longitudinal.

Implikasi dan Arah Penelitian Selanjutnya

1. Dari Biomarker Statis Menuju Penanda Dinamis

Penelitian biomarker pada gangguan kecemasan, PTSD, dan depresi sering kali berfokus pada perbedaan antara kelompok sehat dan kelompok dengan gangguan setelah kondisi berkembang. Pendekatan tersebut bermanfaat untuk mengidentifikasi karakteristik suatu keadaan, tetapi terbatas dalam menjelaskan proses peralihannya. Kerangka yang dibahas di sini mengusulkan perhatian pada penanda dinamis, seperti lamanya perubahan sinyal stres, kapasitas pemulihan, kekuatan interaksi antar jalur, perluasan respons lintas sistem, dan fleksibilitas konektivitas jaringan. Desain longitudinal dengan pengukuran berulang sebelum, selama, dan setelah paparan stres diperlukan untuk menguji pola perubahan tersebut.

2. Mengidentifikasi Jendela Intervensi

Temuan dari penelitian yang ditelaah menunjukkan bahwa sebagian perubahan terkait stres kronis masih dapat dimodulasi. Hal ini membuka kemungkinan adanya periode ketika mekanisme kompensasi masih bekerja, tetapi kapasitas regulasinya mulai terbatas. Penelitian berikutnya dapat menguji apakah intervensi yang diberikan pada periode tersebut lebih efektif dalam mempertahankan fleksibilitas jaringan dibandingkan intervensi setelah perubahan berlangsung lebih lama. Implikasi terapeutik ini masih bersifat prospektif dan tidak dapat langsung diterjemahkan menjadi rekomendasi klinis berdasarkan studi literatur awal ini.

3. Pengujian Hipotesis Titik Transisi Biologis

Bukti langsung mengenai titik transisi biologis pada respons ketakutan masih terbatas karena sebagian besar penelitian mengukur satu atau beberapa tingkat biologis secara terpisah. Penelitian selanjutnya perlu mengintegrasikan pengukuran molekuler, fisiologi sel, aktivitas sirkuit, dan dinamika jaringan dalam model longitudinal yang sama. Pendekatan komputasional dapat melengkapi penelitian tersebut dengan memodelkan interaksi neurokimia, plastisitas sinaptik, dinamika sirkuit, dan konektivitas fungsional. Model semacam ini dapat membantu membedakan perubahan adaptif bertahap dari perubahan keadaan yang bersifat nonlinier.

4. Pendekatan Biologi Sistem terhadap Ketakutan

Gangguan kecemasan, PTSD, dan depresi sering dipelajari sebagai kondisi yang berbeda. Namun, sejumlah temuan menunjukkan kemungkinan adanya proses biologis yang saling beririsan, khususnya perubahan regulasi stres dan organisasi jaringan otak. Perspektif biologi sistem tidak menempatkan ketakutan itu sendiri sebagai sesuatu yang patologis. Ketakutan tetap merupakan mekanisme adaptif yang penting. Kondisi maladaptif lebih mungkin berkaitan dengan terganggunya kemampuan sistem untuk menghentikan, mengatur, dan menyesuaikan kembali respons stres setelah ancaman berlalu.

KESIMPULAN

Studi literatur awal ini menunjukkan bahwa paparan stres atau ketakutan yang berulang dan berkepanjangan berkaitan dengan perubahan pada tingkat molekuler, seluler, sirkuit saraf, dan jaringan otak. Perubahan tersebut mencakup gangguan sinyal neurotrofik, peningkatan aktivitas noradrenergik, perubahan fungsi neuron dan glia, modifikasi transmisi sinaptik, serta reorganisasi konektivitas jaringan yang terlibat dalam pemrosesan ancaman dan regulasi kognitif.

Sintesis ini mengusulkan lima karakteristik kandidat untuk mengkaji kemungkinan transisi dari respons ketakutan adaptif menuju kondisi maladaptif, yaitu persistensi, penurunan reversibilitas, penguatan umpan balik, generalisasi, dan kehilangan fleksibilitas. Di antara kelimanya, kehilangan fleksibilitas berpotensi menjadi indikator integratif karena menggambarkan keterbatasan sistem saraf untuk beralih secara adaptif antara pemrosesan ancaman dan regulasi normal. Namun, bukti yang tersedia belum menetapkan satu titik transisi biologis yang pasti, ambang kuantitatif, ataupun urutan kausal yang berlaku umum. Oleh karena itu, kerangka ini perlu diperlakukan sebagai model konseptual awal yang memerlukan pengujian melalui penelitian longitudinal dan multis kala.

DAFTAR PUSTAKA

Aguilar-Delgadillo, A., Cruz-Mendoza, F., Luquin-de Andais Teh, S., Ruvalcaba-Delgadillo, Y., & Jáuregui-Huerta, F. (2024). Stress-induced c-fos expression in the medial prefrontal cortex differentially affects the main residing cell phenotypes. Heliyon, 10(20), e39325. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39325

Akiki, T. J., Averill, C. L., Wrocklage, K. M., *et al*. (2018). Default mode network abnormalities in posttraumatic stress disorder: A novel network-restricted topology approach. NeuroImage, 176, 489–498. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.005

Arino-Braña, P., Zareba, M. R., Ibáñez Montolio, M., Visser, M., & Picó-Pérez, M. (2025). Influence of the HPA axis on anxiety-related processes: An RDoC overview considering their neural correlates. Current Psychiatry Reports, 27(10), 593–611. https://doi.org/10.1007/s11920-025-01633-5

Bellini, D., Cubico, S., Ardolino, P., Bonaiuto, M., Mascia, M. L., & Barbieri, B. (2022). Understanding and exploring the concept of fear in the work context and its role in improving safety performance and reducing well-being in a steady job insecurity period. Sustainability, 14(21), 14146. https://doi.org/10.3390/su142114146

Chen, Y., Ma, J., Zhu, H., *et al*. (2023). The mediating role of default mode network during meaning-making aroused by mental simulation between stressful events and stress-related growth: A task fMRI study. Behavioral and Brain Functions, 19, 12. https://doi.org/10.1186/s12993-023-00214-x

Choi, M.-H., & Kim, J. (2025). Functional magnetic resonance imaging-based analysis of functional connectivity in chronic stress: A comparison of stress-induced and recovery states. Brain Sciences, 15(10), 1025. https://doi.org/10.3390/brainsci15101025

Chou, T., Deckersbach, T., Dougherty, D. D., & Hooley, J. M. (2023). The default mode network and rumination in individuals at risk for depression. Social Cognitive and

Affective Neuroscience, 18(1), nsad032. https://doi.org/10.1093/scan/nsad032

Dong, D., Belleau, E. L., Ironside, M., Zhong, X., Sun, X., Xiong, G., Cheng, C., Li, C., Wang, X., Yao, S., & Pizzagalli, D. A. (2022). Distinct stress-related medial prefrontal cortex activation in women with depression with and without childhood maltreatment. Depression and Anxiety, 39(4), 296–306. https://doi.org/10.1002/da.23243

Duan, H., Wang, T., Zhang, X., *et al*. (2025). The locus coeruleus influences behavior by coordinating effective integration of fear memories and sensory input. PLoS Biology, 23(7), e3003272. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003272

Goodman, A. M., Wheelock, M. D., Harnett, N. G., *et al*. (2022). Stress-induced changes in effective connectivity during regulation of the emotional response to threat. Brain Connectivity, 12(7), 629–638. https://doi.org/10.1089/brain.2021.0062

Grimm, C., Duss, S. N., Privitera, M., *et al*. (2024). Tonic and burst-like locus coeruleus stimulation distinctly shift network activity across the cortical hierarchy. Nature Neuroscience, 27(11), 2167–2177. https://doi.org/10.1038/s41593-024-01755-8

Iqbal, J., Huang, G.-D., Xue, Y.-X., Yang, M., & Jia, X.-J. (2023). The neural circuits and molecular mechanisms underlying fear dysregulation in posttraumatic stress disorder. Frontiers in Neuroscience, 17, 1281401. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1281401

Jiang, L., Zhao, J., Xia, M., *et al*. (2025). Dexmedetomidine elicits a prolonged anxiolytic effect by inhibiting adrenergic neurons in the locus coeruleus in mice. Translational Psychiatry, 15, 487. https://doi.org/10.1038/s41398-025-03682-z

Korgaonkar, M. S., Fornito, A., Williams, L. M., & Grieve, S. M. (2014). Abnormal structural networks characterize major depressive disorder: A connectome analysis. Biological Psychiatry, 76(7), 567–574. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.02.018

Li, B., Sun, Q., Ding, F., *et al*. (2025). Anti-seizure effects of norepinephrine-induced free fatty acid release. Cell Metabolism, 37(1), 223–238.e5. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.10.011

Li, W.-P., Liu, G.-Y., Wang, S.-Y., *et al*. (2025). Astrocytic BDNF modulates sensitivity to stress-induced anxiety-like behaviors. Research, 8, 0818. https://doi.org/10.34133/research.0818

Li, Y., Zhi, W., Qi, B., Wang, L., & Hu, X. (2023). Update on neurobiological mechanisms of fear: Illuminating the direction of mechanism exploration and treatment development of trauma and fear-related disorders. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 17, 1216524. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1216524

Ma, S., & Morilak, D. A. (2005). Norepinephrine release in medial amygdala facilitates activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to acute immobilisation stress. Journal of Neuroendocrinology, 17(1), 22–28. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2005.01279.x