

## **Pendekatan Psikoneuroimunologi dalam Penanganan Penyakit Hewan**

*(PSYCHONEUROIMMUNOLOGY APPROACH FOR ANIMALS DISEASES TREATMENT)*

**I Made Kardena<sup>1</sup>, Tri Adi Putra<sup>2</sup>,  
Nur Hanifah Septiani<sup>2</sup>, Dewa Ayu Widia Kusuma Ningrat<sup>2</sup>,  
Putu Dede Yudi Utama<sup>2</sup>, I Dewa Gde Tara Damayanthi<sup>2</sup>, Ferbian Milas Siswanto<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Veterinary Pathology

<sup>2</sup>Faculty of Veterinary Medicine and Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University

<sup>3</sup>Master Program of Biomedicine, Postgraduate School of Udayana University  
Telp : 085785000050, E-mail : [ferbianms@gmail.com](mailto:ferbianms@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Dokter hewan praktisi seringkali mengabaikan dampak psikologi hewan terhadap kondisi kesehatan hewan. Penatalaksanaan penyakit hewan selalu dikaitkan dengan tindakan medis veteriner. Namun kenyataannya timbulnya gejala klinis penyakit seperti anoreksia, diare, dan demam tidak selalu disertai dengan penyebab yang jelas. Hal ini kemungkinan besar terkait dengan kondisi psikologi hewan. Psikoneuroimunologi (PNI) merupakan cabang ilmu kedokteran yang merupakan gabungan dari ilmu psikologi, neurologi, endokrinologi serta imunologi yang memiliki paradig sendiri. PNI mengkaji bagaimana sistem imun tubuh merespon keadaan homeostasis dan patologis dipengaruhi oleh keadaan psikologis. Hubungan otak dengan sistem imun terjadi melalui sel di *HPA axis* (hipotalamo-pituitary-adrenal axis), yang melibatkan hormon sitokin, dan melalui sel di jalur *ANS* (autonomic nervous system). Berbagai macam stresor ini akan mengaktifkan hipotalamus mensekresikan CRH, yang kemudian merangsang pituitary menghasilkan ACTH. ACTH kemudian berikatan dengan reseptornya di kelenjar adrenal untuk menginduksi sekresi Epinefrin (EPI) dan Norepinefrin (NE). Sudah dipahami bahwa limfosit memiliki reseptor untuk EPI dan NE sehingga stres ini akan mengakibatkan modulasi imunitas. Psikologi menjadi kajian yang sangat penting dalam dunia kedokteran hewan terkait dengan modulasi imun akibat psikologi. Oleh karena itu pengembangan Psikoneuroimunologi dalam tatalaksana penyakit pada hewan menjadi sangat penting, disamping penanganan medis.

Kata Kunci: Psikoneuroimunologi, pendekatan, penanganan, penyakit hewan

### **ABSTRACT**

Veterinarian often ignoring the psychological impact on animal health conditions. Management of animal diseases is always associated with the medical treatment. But in reality the onset of clinical signs of disease such as anorexia, diarrhea, and fever are not always accompanied by an obvious cause. This is most likely related to the psychological condition of the animal. Psychoneuroimmunology (PNI) is the branch of medicine that is a combination of psychology, neurology, endocrinology and immunology science which has its own paradigm. PNI examine how the immune system responds to a state of homeostasis and pathological conditions influenced by psychological state. The relationship between brain and immune system occurs through the cell in the HPA axis (hypothalamus-pituitary-adrenal axis), which involves hormones, cytokines, and through the cells in the ANS (autonomic nervous system) pathway. Various kinds of stressors will activate the hypothalamus to secretes CRH, which then stimulates the pituitary to produce ACTH. ACTH then binds to its receptors in the adrenal gland to induce the secretion of epinephrine (EPI) and Norepinephrine (NE). It's already understood that lymphocytes have receptors for EPI and NE so the stress will lead the immune system modulation. Psychology became very important in the veterinary medicine related to

psychological modulation of immune system. Therefore, the development of psychoneuroimmunology in the treatment of disease in animals is very important, in addition to medical treatment, as a supported treatment.

Keyword: Psychoneuroimmunology, approach, treatment, animal diseases.

## PENDAHULUAN

Hingga saat ini, dokter hewan jarang memperhatikan dampak stres terhadap kesehatan hewan. Hal ini nampak terlihat dari kurikulum pendidikan dokter hewan di Indonesia yang mengabaikan psikologi hewan. *Animal welfare* merupakan salah satu studi yang mempelajari bagaimana memperlakukan hewan dengan layak dan mencegah terjadinya stres pada hewan, namun kajian ini didasarkan atas toleransi manusia terhadap hewan yang juga merupakan makhluk hidup. *Animal welfare* tidak mengkaji dampak stres terhadap kesehatan hewan. Dokter hewan praktisi pada umumnya memberikan terapi simptomatis dan kausatif pada penyakit hewan, berdasarkan diagnosa terhadap anamnesa, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, namun mengabaikan potensi stres yang mungkin sedang dialami hewan dan dapat menyebabkan *recurrens*.

Psikoneuroimunologi merupakan suatu ilmu mandiri, yang mempunyai paradigma sendiri, dan merupakan *hybrid* dari ilmu psikologi, *neuroscience*, dan imunologi. Psikoneuroimunologi mulai berkembang semenjak Robert Ader mengamati efek *learning process* terhadap regulasi sistem imun pada tahun 1965 (Putra, 2011). Menurut Ader (2000), imunoregulasi yang awalnya diyakini sebagai proses yang otonom, telah banyak terbukti dipengaruhi oleh kinerja sistem saraf. Peristiwa *learning process* yang terjadi di sistem saraf pusat turut berperan dalam regulasi sistem imun dalam keadaan fisiologis maupun patologis (Ader, 2000; Cohen and Kinney, 2001). Banyak penelitian yang telah berhasil membuktikan bahwa stres dapat menekan sistem imun.

Beberapa gejala penyakit seperti diare, *nausea*, *anorexia*, dan demam tidak selalu dibedakan karena penyakit jelas. Begitu pula beberapa penyakit kronis seperti kanker disebabkan karena menurunnya sistem imun tubuh. Hal ini mungkin terjadi karena hewan mengalami stres kronis, terjadi penurunan sistem imun, sehingga penanganan simptomatis akan percuma untuk dilakukan.

## Stres dan Sistem Imun

Stres psikologis yang dialami oleh hewan umumnya berupa tekanan, ancaman, dan rasa tidak nyaman. Secara fisiologis, hewan akan berupaya untuk merespon stres yang dialami. Respon utama yang dialami tubuh hewan terhadap stres adalah aktivasi saraf simpatis langsung dari otak menuju jaringan limfoid primer (sumsum tulang dan timus) dan sekunder (limpa dan *lymph node*) (Felten and Felten, 1994). Saraf simpatis yang teraktivasi akan mensekresikan senyawa-senyawa yg akan berikatan dengan reseptornya pada sel efektor imun dan memodulasi fungsi kerja imunitas (Ader *et al*, 1995; Felten and Felten, 1994; Rabin, 1999; Segerstrom and Miller, 2004)

Selain melalui jalur saraf simpatis, tubuh hewan juga merespon stres melalui aktivasi *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA) *axis* yang dominan diperankan oleh senyawa *corticotrophin-releasing hormone* (CRH) (Smith and Vale, 2006; Ohmura and Yoshioka., 2009).

Pada hewan yang mengalami stres, didalam tubuhnya akan disekresikan beberapa hormon stres seperti katekolamin dan kortisol (Sudiana, 2014). Kortisol merupakan salah satu hormon steroid yang berperan dalam regulasi kadar glukosa. Hormon ini disintesis di kelenjar adrenal bagian korteks (Guyton and Hall, 2012). Kadar kortisol yang tinggi di dalam tubuh, dapat menyebabkan gangguan sistem kekebalan tubuh hewan (Petrovsky, 2001).

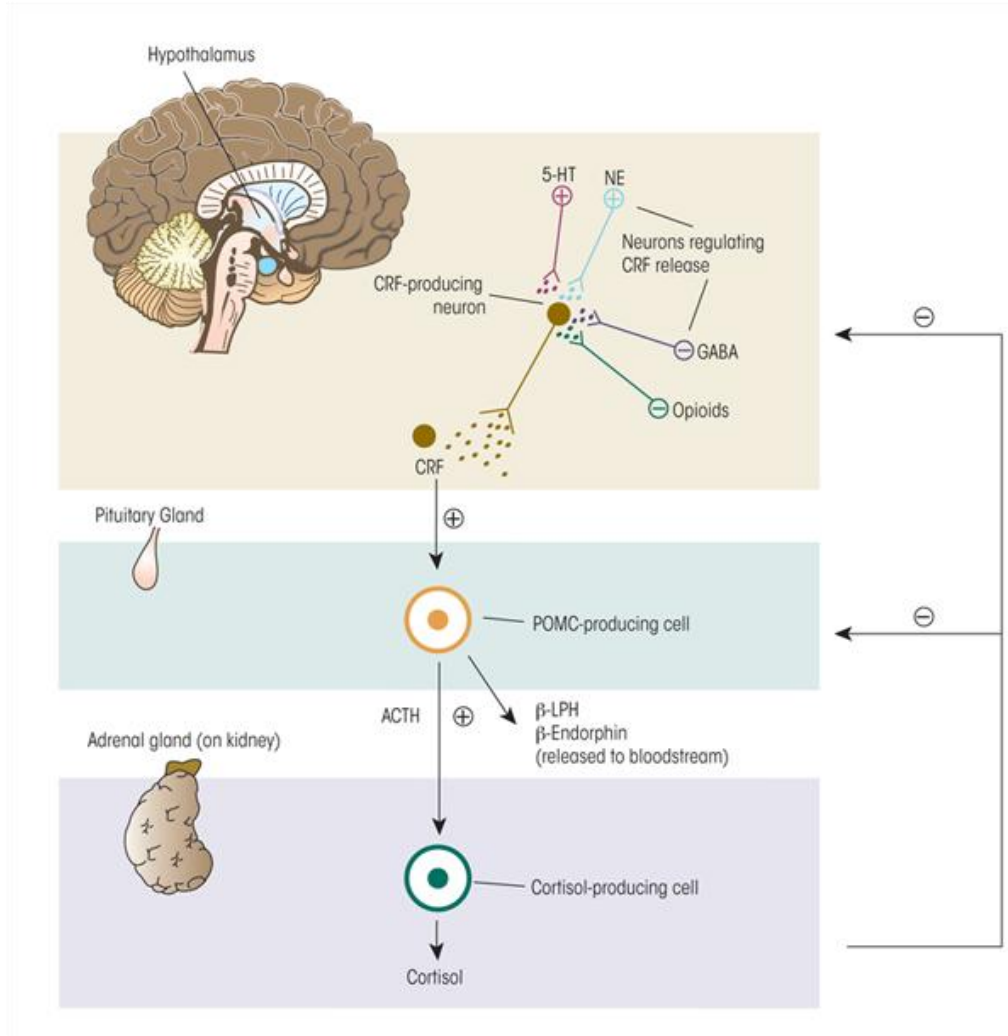
Hewan yang mengalami stres psikologis, akan mengalami aktivasi pada *periventricular nucleus hypothalamus* (PVN) dan sel pada *locus cereleus noradrenergic centre* di hipotalamus untuk mensintesis dan mensekresikan CRH (Bale *et al.*, 2002; Smith and Vale, 2006). CRH yang telah disekresikan akan berikatan dengan reseptornya pada pituitary anterior, mengakibatkan sekresi *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) dari kelenjar ini. Kemudian ACTH yang bersirkulasi melalui pembuluh darah, ditangkap oleh reseptornya pada sel di korteks adrenal, mengeluarkan glukokortikoid dan sel di medulla adrenal mengeluarkan epinefrin (EPI) dan norepinefrin (NE) (Prayitno, 2010; Stephens and Wand, 2012).

Kortisol merupakan senyawa lipid yang memiliki reseptor pada sitoplasma sel target, dan reseptor ini memiliki *DNA binding site* (Sudiana, 2014). Komplek kortisol-reseptor yang teraktivasi akan melakukan translokasi ke inti sel dan mengikat promoter gen, kemudian menginduksi proses transkripsi DNA (Chowand and Court., 2008).

Protein yang disintesis dari rangkaian proses ini adalah *inhibitor kappa beta* ( $I\kappa\beta$ ) dan *macrophage inhibitor factor* (MIF) (Petrovsky, 2001).

Kontrol terhadap transkripsi dalam suatu sel dilakukan melalui berbagai jalur *signaling*, salah satunya adalah diperantarai *nuclear factor kappa beta* ( $NF\kappa\beta$ ) sehingga senyawa ini juga disebut faktor transkripsi (Sudiana, 2014). Faktor transkripsi  $NF\kappa\beta$  penting untuk ekspresi beberapa gen yang proteinnya terlibat dalam kontrol apoptosis, perkembangan sel B dan T, respon antibakteri dan virus, respon terhadap stres dan inflamasi (Poli, 2011).

Pada sel dalam keadaan *arrest*,  $NF\kappa\beta$  ditemukan pada sitoplasma dalam bentuk heterodimer dari protein Rel, biasanya p65/50, terikat pada  $NF\kappa\beta$  sebagai protein  $I\kappa\beta$  yang berfungsi mencegah migrasi  $NF\kappa\beta$  ke nukleus. Kortisol ini dapat menginduksi peningkatan  $I\kappa\beta$ , maka  $NF\kappa\beta$  tidak dapat menjalankan fungsi sebagai faktor transkripsi. Hal ini yang menyebabkan sitokin yang berperan dalam sistem kekebalan, termasuk  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$  dan  $IL-8$ , tidak disintesis (Caamano and Hunter, 2002; Lawrence, 2009; Poli, 2011; Sudiana, 2014).



**Gambar 1. Komponen utama dalam *hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis* yang terlibat dalam respon terhadap stres (Stephens and Wand, 2012).**

Inaktivasi makrofag akan mengakibatkan hambatan sintesis beberapa sitokin seperti IL-2 dan IFN- $\gamma$ . Kedua sitokin ini memiliki peran penting dalam jalur aktivasi *natural killer cell* (NK) dan *Cytotoxic T-cell Lymphocyte* (CTL) (Granucci *et al.*, 2004). Sel NK dan CTL merupakan komponen penting dalam imunitas terhadap sel kanker dan sel yang terinfeksi virus (Lodoen and Lanier, 2005; Playfair and Chain, 2009; Vankayalapati, 2014). Begitu pula dengan IL-2 dan IFN- $\gamma$  yang dihasilkan oleh Th1, merupakan sitokin penting untuk stimulasi diferensiasi limfosit B menjadi sel plasma dan berperan dalam imunitas humoral (Jelinek *et al.*, 1986; Abbas and Lichtman, 2005; Bao *et al.*, 2014). Hal tersebut yang menjadi alasan stres psikologis pada hewan dapat menyebabkan depresi sistem imun.

Selain melalui *HPA axis*, stres dapat memodulasi sistem imun secara langsung dengan terikatnya CRH pada reseptor CRH-R1 limfosit mukosa (Tache *et al.*, 1999;

Otagiriet *al.*, 2000) dan dapat meningkatkan motilitas usus (Monnikes *et al.*, 1993). Limfosit *T helper* (Th) yang berperan dalam pertahanan mukosa dibagi menjadi dua, yakni sel Th1 yang menghasilkan IFN- $\gamma$  dan sel Th2 yang menghasilkan IL-10. Pada kondisi stres, sel-sel ini juga menghasilkan substansi P (SP) dan Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) yang berperan dalam regulasi motilitas usus (Ader, 2000; Bokum *et al.*, 2000). Ikatan CRH dengan reseptor CRH-R1 dapat menyebabkan perubahan perilaku limfosit dan akan memodulasi sistem imun (IgA, IgM, dan IgG). Penelitian membuktikan bahwa stresor berupa renjatan listrik kronis pada tikus, dapat memodulasi respon imun mukosa dan menurunkan motilitas usus melalui jalur CRH – CRH-R1 yang lebih dominan dibandingkan jalur HPA *axis* (Asnar, 2001).

### **Stres pada Hewan**

Penelitian ilmiah telah menunjukkan bahwa hewan berdarah panas dapat merasa sakit dan emosi takut. Mamalia memiliki struktur otak yang memungkinkan mereka untuk merasa takut dan menderita sakit, dan ada kemungkinan bahwa mereka menderita sakit dengan cara yang sama seperti manusia (Zimmerman, 1986; Sherwin, 2001; Sneddon, 2004; Elwood, 2011).

Sumber stresor pada hewan liar umumnya meliputi banyaknya predator dan parasit di habitat alaminya, adanya konflik teritori dalam kelompok hewan, fluktuasi ketersediaan sumber air, dan perubahan iklim (Martin *et al.*, 2011). Sedangkan pada hewan ternak, stres dapat terjadi karena prosedur pengelolaan ternak seperti penyapihan, kastrasi, transportasi ternak, dan *regrouping* (Rulofson *et al.*, 1988; Sporer *et al.*, 2008). Pada hewan peliharaan seperti anjing dan kucing, stres dapat bersumber dari pengandangan berlebih, perlakuan majikan, dan lain-lain. Pada unggas stres dapat diinduksi oleh suhu tinggi, *handling*, kurangnya sumber makanan dan minum, penggabungan kelompok ayam baru (Virden and Kid, 2009; Abdurashid *et al.*, 2010; Lara and Rostagno, 2013). Seperti halnya manusia, hewan memiliki kemampuan untuk memprediksi sumber stresor dan kapan akan terjadi stres, dan mengembangkan kemampuan menghadapi stres. Namun prediksi tentang intensitas atau durasi stres umumnya tidak dapat dilakukan sehingga hewan gagal untuk mengatasi stres (McEwen & Wingfield 2003)

Selama hewan mengalami stres, HPA *axis* akan terus teraktivasi dan menyebabkan imunosupresi (Kiank *et al.*, 2006). Hasil penelitian telah membuktikan bahwa kondisi stres akut (contoh: transportasi hewan) maupun kronis (manajemen kandang yang buruk) dapat menurunkan sistem imun, meningkatkan resiko terinfeksi penyakit infeksius, dan akhirnya menurunkan produksi ternak (Merlot, 2004). Resiko terserang kanker juga meningkat akibat penurunan reaksi imun yang diperantarai sel T sitotoksik dan sel *natural killer* (Reiche *et al.*, 2005).

Penelitian lain menyebutkan bahwa *heat stress* dan stres karena kekurangan air pada peternakan ayam, menyebabkan kegagalan program vaksinasi (Sil *et al.*, 2002; Hossain *et al.*, 2010). Hal ini terjadi karena stres menghambat respon limfosit terhadap antigen (Merlot, 2004). Indikator imunosupresi akibat stres pada unggas meliputi atrofi timus, atrofi *bursa fabric*, hiperplasia pituitary anterior, pembesaran kelenjar adrenal (Freeman, 1971; Ali, 2002).

### **Pendekatan Psikoneuroimunologi dalam Penanganan Penyakit Hewan**

Efek imunosupresi pada hewan yang menderita stres dapat kembali normal ketika stresor dihilangkan (Leonard, 2001). Hal ini dapat digunakan sebagai landasan dalam penanganan primer terhadap gejala penyakit yang diakibatkan oleh stres psikososial hewan. Penegakan diagnosis terhadap kemungkinan penyakit terkait stres dapat berpedoman pada gejala klinis yang ditunjukkan oleh hewan (Tabel.1).

**Tabel 1. Indikator stres pada beberapa jenis hewan (Carstens and Moberg, 2000)**

Spesies	Tingkah Laku	Penampakan	Fisiologi
Tikus	Aktivitas berkurang, nafsu makan berkurang aktivitas minum berkurang menukai diri sendiri, agresif,	Nampak kusam, piloereksi, sikap abnormal, postur membungkuk, kelopak mata sebagian ditutup, pupil melebar, nasal discharge, telentang	Gangguan tidur, hipotermia, nafas dalam dan cepat, nafas berbunyi
Mencit	Serupa dengan tikus, gerakan vibrasi meningkat	Serupa dengan tikus, sekresi porfirin mata minimum	Serupa dengan tikus
Kelinci	Hipersalivasi, nafas cepat dan dangkal	Hipersalivasi, nafas cepat dan dangkal	Hipersalivasi, nafas cepat dan dangkal
Anjing	Menggigit objek, merintih atau melolong, menggeram, agresif atau lebih tenang dari biasanya	Kaku, malas bergerak, ekor terlipat diantara kaki	Menggigil, frekuensi urinasi meningkat
Kucing	Diam, reflek meludah dan menjilat berlebihan, ekstremitas nampak pincang dan kaku, nafsu makan berkurang, takut terhadap manusia.	Terlihat cemas, tungkai terlipat, bulu kusam, telinga terkulai	
Kuda	Enggan untuk ditangani, penurunan aktivitas, nafsu makan berkurang, nampak gelisah dan depresi, enggan bergerak, posisi tungkai yang tidak biasa	Terlihat cemas, dilatasi pupil, lubang hidung melebar, mata berkaca-kaca, kepala menunduk	Berkeringat
Primata	Berteriak atau mengerang, agresif, aktivitas makan dan minum berkurang	Meringkung, ekspresi wajah nampak sedih, berhenti membersihkan diri ( <i>grooming</i> )	

Pada kasus stres kronis, penggunaan obat antagonis yang mengikat reseptor CRH dapat mengurangi aktivasi HPA axis (Hauger *et al.*, 2006; Pace *et al.*, 2007). Penggunaan obat *antidepressant* dapat mengurangi sekresi prostaglandin proinflamasi di otak (Leonard, 2001). Obat-obat antiinflamasi dapat digunakan dalam penanganan stres hewan. Karena penekanan pada reaksi radang dapat mencegah degradasi serotonin dan hiperfungsi *glutamatergic*, sehingga mencegah penyebaran efek stres ke seluruh tubuh (Dubas-Slemp, 2003).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, and Lichtman AH. 2005. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Abdulrashid M, Agwunobi LN, and Hassan MR. 2010. Ascorbic acid and heat stress in domestic chicken nutrition: A Review. *J.Agr.For.Soc.Sci* 8(2),
- Ader R, Cohen N, Felten D. January 14). Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 345, pp:99–103.



- Ader R. 2000. On the Devevelopment if Psychoneuroimmunology. *European Journal of Pharmacology* 405, pp: 167-176
- Ali A, Aslam A, Khan SA, Hasmhmi HA, and Khan KA. 2002. Stress Management Following Vaccination Againts Coccidiosis in Broilers. *Pakistan Vet J.* 22(4), pp: 192-196.
- Asnar E. 2001. Peran Perubahan Limfosit Penghasil Sitokin dan Peptida Motilitas Usus terhadap Modulasi Respon Imun Mukosa Tikus yang Stres akibat Stressor Renjatan Listrik. Suatu Pendekatan Psikoneuroimunologis. Disertasi. Program Pascasarjana Universitas Airlangga. Surabaya.
- Bale TC, Kuo FL, Vale WW. 2002. The role of corticotropic-releasing-factor receptors in stress and anxiety. *Integrative and Comparative Biology* 42(3): 552-5.
- Bao Y, Liu X, Han C, Xu S, Xie B, Zhang Q, Gu Y, Hou J, Qian L, Qian , Han H and Cao X. 2014. Identification of IFN- $\gamma$ -producing innate B cells. *Cell Research* 24: 161–176.
- Bokum AM, Hofland LJ, van Hagen PM. 2000. Somatostatin and Somatostatin Receptors in the Immune System: A Review. *Eur Cytokine Netw* 11(2), pp: 161-176.
- Caamaño J, and Hunter CA. 2002. NF- $\kappa$ B Family of Transcription Factors: Central Regulators of Innate and Adaptive Immune Functions. *Clin. Microbiol. Rev.*15(3):414-429.
- Carstens E, and Moberg GP. 2000. Recognizing Pain and Distress in Laboratory Animals. *ILAR.J.* 41(2), pp: 62-71
- Chow B, and Court P. 2008. *Gene Expression and Signal Transduction, Ch.14.* Toronto: Department of Botany University of Toronto. P.17-19
- Cohen N, and Kinney KS. 2001. Exploring the Phylogenetic Hystori of Neural-Immune System Interaction. In *Psychoneuroimmunology*, 3<sup>rd</sup> ed, edited by Ader R, Felten DL, Cohen N, Vol 1.
- Dubas-Slemp H, Marmurowska-Michałowska H, Szuster-Ciesielska A, Kamińska T, Kandefer-Szerszeń M. 2003. The role of cytokines in depression. *Psychiatr Pol* 37(5), pp: 787-98.
- Elwood RW.2011. Pain and suffering in invertebrates? *Institute of Laboratory Animal Resources Journa* 52(2), pp: 175-84
- Felten SY, Felten D. 1994. Neural-immune interaction. *Progress in Brain Research*100, pp:157–162.
- Freeman BM. 1971. Stress and the domestic fowl: A physiological appraisal. *World's Poult. Sci. J.* 27, pp: 263–75.
- Granucci F, Zanoni I, Pavelka N, Dommelen SLH. 2004. A contribution of mouse dendritic cell-derived IL-2 for NK-cell activation. *Journal of Experimental Medicine* 200(3): 287-295.
- Guyton AC and Hall, J.E. 2012. Pocket Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. US : Saunders Elsevier.
- Hauger RL, Risbrough V, Brauns O, Dautzenberg FM. 2006. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 5(4), pp: 453-79.
- Jelinek DF, Splawski JB and Lipsky PE. 1986. The roles of interleukin 2 and interferon- $\gamma$  in human B cell activation, growth and differentiation. *European Journal of Immunology* 16(8): 925–932.
- Kiank C, Holtfreter B, Starke A, Mundt A, Wilke C, Schütt C. 2006. Stress susceptibility predicts the severity of immune depression and the failure to combat bacterial infections in chronically stressed mice. *Brain Behav Immun* 20(4), pp: 359-68.

- Lara LJ, and Rostagno MH. 2013. Impact of Heat Stress on poultry Production. *Animals* 3(2), 356-369
- Lawrence T. 2009. The Nuclear Factor NF- $\kappa$ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 1(6). doi: 10.1101/cshperspect.a001651
- Leonard, B.E. 2001. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25(4), pp: 767-80.
- Lodoen MB, and Lanier LL. 2005. Viral modulation of NK cell immunity. *Nature Reviews Microbiology* 3: 59-69 doi:10.1038/nrmicro1066.
- Martin LB, Andreassi E, Watson W, and Coon CAC. 2011. Stress and Animal Health: Physiological Mechanism and Ecological Consequences. *Nature Education Knowledge* 3(6), pp11-15.
- McEwen BS and Wingfield JC. 2003. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior* 43, pp: 2-15
- Merlot E. 2004. Consequences of stress on immune function in farm animals. *INRA Prod. Anim* 17(4), pp: 255-264.
- Mönnikes H, Schmidt BG, and Taché Y. 1993. Psychological stress-induced accelerated colonic transit in rats involves hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Gastroenterology* 104(3):716-23.
- Ohmura Y, and Yoshioka M. 2009. The roles of corticotrophin releasing factor (CRF) in responses to emotional stress: is CRF release a cause or result of fear/anxiety?. *CNS and Neurological Disorders-Drug Targets* 8(6): 459-69.
- Otagiri A, Wakabayashi I, Shibasaki T. 2000. Selective Corticotropin-Releasing Factor Type 1 Receptor Agonist Blocks Conditioned Fear-induced Release of Noradrenaline in the hypothalamic Paraventricular Nucleus of Rats. *J Neuroendocrinol* 12(10), pp: 1022-1026.
- Pace TW, Hu F, and Miller AH. 2007. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 21(1), pp: 9-19.
- Petrovsky N. 2001. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunology and Cell Biology* 79(4): 350-7.
- Plaifair JHL, and Chain BM. 2009. *Immunology at a Glance*. Blackwell publishing Ltd.
- Poli PS. 2011. Komunikasi Sel dalam Biologi Molekuler. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Prayitno A. 2010. Stressor, sakit dan sehat. *Cermin Dunia kedokteran* 178: 383-387
- Putra, ST. 2011. Paradigma Psikoneuroimunologi Menuju ke *Diciplines-Hybrid.*, dalam Putra, S.T. *Psikoneuroimunologi Kedokteran*, edisi 2. Airlangga university Press. Surabaya.
- Rabin, B. S. 1999. *Stress, immune function, and health: The connection* New York: Wiley.
- Reiche EM, Morimoto HK, and Nunes SM. 2005. Stress and depression-induced immune dysfunction: implication for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry* 17(6), pp: 515-27.
- Rulofson FC, Brown DE, and Bjur RA. 1988. Effect of bloodsampling and shipment to slaughter on plasma catecholamine concentrations in bulls. *Journal of Animal Science*, 66(5), pp: 1223-1229.
- Segerstrom SC, and Miller GE. 2004. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychol Bull.* 130(4), pp: 601-630.
- Sherwin CM. 2001. Can invertebrates suffer? Or, how robust is argument-by-analogy? *Animal Welfare*, 10 (supplement): S103-S118

- Sil GC, Das, P. M., Islam, M. R., & Rahman, M. M. (2002). Management and disease problems of cockrels in some farms of Mymensingh, Bangladesh. *International Journal of Poultry Science*, 1, 102-105.
- Smith SM, and Vale WW. 2006. The role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8(4): 383-95.
- Sneddon LU. 2004. Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates". *Brain Research Reviews* 46, pp: 123–130.
- Sporer KRB, Weber PSD, Burton JL, Earley B, and Crowe MA. 2008. Transportation of young beef bulls alters circulating physiological parameters that may be effective biomarkers of stress. *Journal of Animal Science*, 86(6), pp: 1325–1334.
- Stephens MAC, and Wand G. 2012. Stress and the HPA Axis: Role of Glucocorticoids in Alcohol Dependence. *Alcohol Research: Current Reviews* 34(4)
- Sudiana IK. 2014. *Imunopatobiologi Molekuler*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Tache Y, Martinez V, Million M, Rivier J. 1999. Corticotropin-Releasing Factor and The Brain-Gut Motor Response to Stress. *Can J Gastroenterol*, pp: 18-25.
- Vankayalapati R, Klucar P, Wizel B, Weis SE, Samten B, Safi H, Shams H, and Barnes PF. 2014. NK Cells Regulate CD8 T Cell Effector Function in Response to an Intracellular Pathogen. *J Immunol* 172: 130-137.
- Virnden WS, and Kid MT. 2009. Physiological Stress in Broilers: Ramifications on nutrient digestibility and responses. *J. Appl. Poult. Res* 18(2), pp: 338-347
- Zimmerman M. 1986. Physiological mechanisms of pain and its treatment. *Klinische Anaesthesiol Intensivether* 32, pp:1–19.