

## Tinjauan Pustaka

# Vagus Nerve Stimulation sebagai Terapi Ajuvan pada Gangguan Stress Pascatrauma: Tinjauan Pustaka Berbasis NeuroBiologi

Cahya Okta Putra Basreka<sup>1</sup><sup>1</sup> Mahasiswa Profesi Dokter, Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang

\*Korespondensi: cahyaoktap@mail.com

## Abstrak

**Pendahuluan:** Gangguan stres pascatrauma (Post-Traumatic Stress Disorder/PTSD) merupakan gangguan psikiatri kronis yang ditandai oleh kegagalan regulasi emosi, hiperarousal, dan gangguan proses kepunahan ketakutan. Meskipun psikoterapi berbasis paparan merupakan terapi lini utama, angka kegagalan dan putus terapi masih tinggi, terutama pada kasus resisten. Vagus Nerve Stimulation (VNS) muncul sebagai pendekatan neuromodulasi yang berpotensi memperkuat mekanisme neurobiologis yang mendasari pembelajaran kepunahan ketakutan.

**Metode:** Tinjauan pustaka ini dilakukan melalui penelusuran literatur pada Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, dan Frontiers dengan kata kunci terkait VNS, PTSD, neuromodulasi, dan sistem saraf otonom. Literatur berbahasa Inggris yang diterbitkan antara tahun 2017–2025 diseleksi dan dianalisis secara naratif.

**Pembahasan:** Literatur menunjukkan bahwa VNS, baik invasif maupun non-invasif, secara konsisten meningkatkan plastisitas saraf, menstabilkan sistem saraf otonom, serta memodulasi sirkuit otak yang terlibat dalam regulasi emosi dan kepunahan ketakutan. Studi preklinis dan klinis menunjukkan bahwa VNS yang dipasangkan dengan terapi paparan mampu menurunkan gejala PTSD, mengurangi hiperarousal, meningkatkan fungsi kognitif, serta menekan respons inflamasi yang dipicu oleh stres traumatik.

**Simpulan:** Vagus Nerve Stimulation merupakan terapi ajuvan yang menjanjikan dalam penatalaksanaan PTSD, khususnya pada pasien yang kurang responsif terhadap terapi konvensional. Pendekatan ini mendukung paradigma psikiatri berbasis neurobiologi yang lebih presisi, meskipun masih diperlukan penelitian lanjutan untuk standarisasi protokol dan evaluasi efektivitas jangka panjang.

**Kata Kunci:** neuromodulasi; post-traumatic stress disorder; sistem saraf otonom; vagus nerve stimulation

# Vagus Nerve Stimulation as an Adjunctive Therapy for Post-Traumatic Stress Disorder: A Neurobiology-Based Literature Review

## Abstract

**Introduction:** Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a chronic psychiatric condition characterized by impaired emotional regulation, persistent hyperarousal, and deficits in fear extinction. Although exposure-based psychotherapy remains the first-line treatment, high failure and dropout rates persist, particularly in treatment-resistant cases. Vagus Nerve Stimulation (VNS) has emerged as a neuromodulatory approach with the potential to enhance the neurobiological mechanisms underlying fear extinction.

**Method:** This literature review was conducted through systematic searches of Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, and Frontiers databases using keywords related to VNS, PTSD, neuromodulation, and the autonomic nervous system. English-language articles published between 2017 and 2025 were narratively reviewed..

**Discussion:** The reviewed literature demonstrates that both invasive and non-invasive VNS consistently enhance neural plasticity, stabilize autonomic nervous system function, and modulate key brain circuits involved in emotional regulation and fear extinction. Preclinical and clinical studies indicate that VNS paired with exposure therapy reduces core PTSD symptoms, attenuates hyperarousal, improves cognitive function, and suppresses stress-induced inflammatory responses.

**Conclusion:** Vagus Nerve Stimulation represents a promising adjunctive therapy for PTSD, particularly in patients who are refractory to conventional treatments. This approach supports a shift toward precision, neurobiologically informed psychiatry, although further large-scale studies are required to standardize stimulation protocols and confirm long-term efficacy.

**Keywords:** autonomic nervous system; neuromodulation; post-traumatic stress disorder; vagus nerve stimulation

## 1. PENDAHULUAN

PTSD merupakan gangguan psikiatri kronis yang timbul setelah paparan trauma hebat, yang ditandai dengan gejala re-eksperiensial, penghindaran, serta kondisi *hyperarousal* yang persisten.<sup>1,2</sup> Meskipun terapi berbasis paparan seperti *prolonged exposure therapy* dianggap sebagai standar emas, kenyataan di lapangan menunjukkan tingkat kegagalan dan *dropout* pasien mencapai 50%.<sup>2,3</sup> Hal ini

sering disebabkan oleh defisit dalam mekanisme *extinction learning* (pembelajaran kepunahan) ketakutan yang membuat pasien sulit memproses ingatan trauma secara adaptif.<sup>2,4</sup> Penelitian terkait sebelumnya telah memberikan fondasi yang kuat mengenai potensi VNS. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa stimulasi saraf vagus yang dipasangkan dengan pelatihan kepunahan secara signifikan mempercepat hilangnya respons ketakutan dan mencegah kekambuhan.<sup>2</sup> Secara spesifik, penelitian mengeksplorasi

bagaimana VNS memodulasi sirkuit *limbic-cortical* dan meningkatkan plastisitas sinaptik pada area otak yang relevan dengan regulasi emosi, seperti *amygdala* dan *prefrontal cortex*.<sup>3,4</sup> Hasil penelitian terbaru oleh Powers dkk. (2025) memberikan bukti klinis yang sangat relevan, di mana penggunaan sistem VNS miniatur pada pasien dengan PTSD yang *treatment-resistant* menghasilkan perbaikan signifikan secara klinis pada skor CAPS-5 dan PCL-5, dengan tingkat remisi diagnosis mencapai 100% setelah terapi.<sup>3</sup> Selain itu, penggunaan *non-invasive Vagus Nerve Stimulation* (nVNS) pada tingkat servikal atau aurikular terbukti mampu menstabilkan status otonom dan menurunkan respons kejut pada veteran perang dengan riwayat cedera otak ringan.<sup>1,5</sup>

Artikel ini ditulis untuk meninjau kesenjangan antara temuan laboratorium dan aplikasi klinis, serta memberikan panduan berbasis bukti mengenai penggunaan teknologi neuromodulasi dalam praktik psikiatri modern. Kontribusi utama dari tulisan ini pada pengembangan keilmuan adalah sintesis data komprehensif yang menghubungkan mekanisme neurobiologis VNS dengan efikasi klinisnya. Kebijakan klinis yang mungkin timbul sebagai implikasi dari temuan ini adalah standarisasi penggunaan nVNS sebagai terapi ajuvan untuk memperkuat efektivitas psikoterapi konvensional, yang berpotensi menurunkan angka kegagalan terapi pada populasi berisiko tinggi.<sup>1,5</sup> Tinjauan ini secara keseluruhan mendukung dan memperluas hasil penelitian sebelumnya dengan mengonfirmasi bahwa stimulasi

vagal tidak hanya efektif secara preklinis, tetapi juga aman, dapat ditoleransi dengan baik, dan memberikan manfaat jangka panjang dalam mereduksi gejala PTSD pada manusia.<sup>3,6</sup>

## 2. METODE

Tinjauan pustaka ini dicari menggunakan metode *literature searching*. *Literature searching* menggunakan bantuan *search engine* (Google dan Google Scholar) dan *electronic source of database* (PubMed, ScienceDirect, dan Frontiers). Studi-studi berbahasa Inggris yang diterbitkan antara tahun 2017 hingga 2025. Istilah dalam pencarian termasuk: *vagus nerve stimulation*, *post-traumatic stress disorder*, *neuromodulation*, *non-invasive VNS*, *fear extinction*, dan *autonomic nervous system* yang berhubungan dengan pengelolaan gangguan stres pascatrauma. Setelah pencarian, didapatkan 7 sumber pustaka utama yang berasal dari jurnal ilmiah.

## 3. PEMBAHASAN

Secara umum, literatur menunjukkan bahwa *Vagus Nerve Stimulation* (VNS) memiliki efikasi yang menjanjikan dalam mengurangi gejala PTSD melalui peningkatan plastisitas saraf dan stabilisasi sistem otonom.<sup>1,3</sup> Terdapat konsistensi yang kuat antara studi preklinis pada hewan dan uji klinis manusia dalam hal kemampuan VNS untuk mempercepat *fear extinction*.<sup>2,4</sup> Meskipun studi terbaru menunjukkan tingkat remisi klinis yang luar biasa, beberapa penelitian sebelumnya masih menunjukkan hasil yang inkonsisten, terutama terkait variasi

parameter stimulasi dan durasi terapi yang diperlukan untuk mencapai efek yang menetap.<sup>7,8</sup> VNS bekerja dengan memodulasi keseimbangan sistem saraf simpatis dan parasimpatis, yang sering kali terganggu pada pasien PTSD (ditandai dengan dominasi simpatis).<sup>5,6</sup> Stimulasi ini mengaktifkan *nucleus tractus solitarius* yang kemudian memproyeksikan sinyal ke area otak krusial seperti *amygdala*, *hippocampus*, dan *prefrontal cortex*.<sup>1,4</sup> Melalui jalur ini, VNS memfasilitasi pelepasan

neurotransmitter kunci seperti *norepinephrine*, serotonin, dan GABA,

yang berperan penting dalam regulasi emosi dan penguatan memori kepunahan (*fear extinction*).<sup>2,4,9</sup>

No	Peneliti (Tahun)	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil
1	Powers dkk. (2025)	<i>Vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant PTSD</i>	RCT; VNS invasif + <i>Prolonged Exposure</i> (PE) pada manusia.	Penurunan signifikan skor PTSD dari baseline ( $p < 0,001$ ). Pada follow-up 6 bulan, seluruh peserta (9/9) tidak lagi memenuhi kriteria diagnosis PTSD (loss of diagnosis).
2	Noble dkk. (2017)	<i>Effects of vagus nerve stimulation on extinction of conditioned fear and PTSD symptoms in rats</i>	Eksperimental hewan; model <i>Single Prolonged Stress</i> (SPS).	VNS yang dipasangkan dengan CS mempercepat pemadaman rasa takut ( $p < 0,05$ ) dan mengurangi respons kejut secara signifikan.
3	Gurel dkk. (2020)	<i>Transcutaneous cervical vagal nerve stimulation reduces sympathetic</i>	RCT, <i>double-blind, sham-controlled</i> menggunakan nVNS servikal.	nVNS secara signifikan menurunkan respons sistem saraf simpatis terhadap stres ( $p < 0,05$ ) dan

No	Peneliti (Tahun)	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil
		<i>responses to stress in PTSD</i>		meningkatkan tonus vagal.
4	Lamb dkk. (2017)	<i>Non-invasive Vagal Nerve Stimulation Effects on Hyperarousal and Autonomic State in PTSD and mTBI</i>	Studi pilot pada veteran dengan PTSD dan mTBI menggunakan nVNS.	nVNS meningkatkan variabilitas detak jantung (HRV) secara signifikan dan menurunkan gejala <i>hyperarousal</i> pada pasien.
5	Zhang dkk. (2024)	<i>Transauricular Vagus Nerve Stimulation in Preventing PTSD in Emergency Trauma Surgery Patients</i>	Multicenter RCT, N=350; ta-VNS vs <i>sham</i> .	ta-VNS aktif secara signifikan mengurangi insidensi PTSD serta meningkatkan kualitas tidur dan pemulihan pada pasien pasca-operasi.
6	Choudhary dkk. (2023)	<i>Effect of Transcutaneous Cervical Vagus Nerve Stimulation on Declarative and Working Memory in PTSD</i>	Pilot study, N=15; tcVNS aktif vs <i>sham</i> .	tcVNS meningkatkan <i>paragraph recall</i> sebesar < % ( $p = 0,03$ ), menunjukkan perbaikan pada memori deklaratif.
7	Bremner dkk. (2021)	<i>Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation in PTSD: Effects on Symptoms and IL-6 Response to Stress</i>	RCT, <i>double-blind</i> , N=20; tcVNS aktif vs <i>sham</i> .	tcVNS mengurangi gejala PTSD sebesar 31% dan memblokir kenaikan sitokin inflamasi IL-6 setelah stres traumatik ( $p < 0,05$ ).

No	Peneliti (Tahun)	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil
8	Bremner dkk. (2020)	<i>Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Blocks Stress-Induced Activation of Interleukin-6 and Interferon-<math>\gamma</math> in PTSD</i>	RCT, <i>double-blind</i> , N=30; tcVNS aktif vs <i>sham</i> .	tcVNS memblokir aktivasi stres yang menginduksi IL-6 dan IFN $\gamma$ pada pasien PTSD dibandingkan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ).

Data dari kedelapan jurnal penelitian di atas menunjukkan spektrum efektivitas VNS yang luas, mulai dari perbaikan gejala inti PTSD hingga modulasi biomarker inflamasi dan fungsi kognitif. Studi Powers dkk. (2025) memberikan bukti terkuat untuk remisi klinis (44%), namun penemuan Zhang dkk. (2024) pada 350 pasien memberikan dimensi baru mengenai potensi preventif VNS pada pasien trauma akut. Secara kritis, meskipun studi Bremner dkk. (2020, 2021) berhasil membuktikan penurunan penanda inflamasi (IL-6 dan IFN $\gamma$ ), ukuran sampel pada studi-studi klinis ini (seperti Choudhary dkk. dengan N=15) masih tergolong kecil. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun mekanisme biologisnya konsisten—yakni melalui stabilisasi otonom dan supresi inflamasi—diperlukan standarisasi protokol stimulasi yang lebih luas agar hasil memori deklaratif dan remisi klinis dapat direplikasi secara konsisten dalam skala populasi yang lebih besar. Temuan utama menunjukkan VNS terbukti secara konsisten menurunkan respons stres simpatis dan meningkatkan tonus parasimpatis pada pasien PTSD.

Temuan dari Powers dkk. menunjukkan remisi klinis sebesar 44% pada kasus resisten, sementara studi terbaru menunjukkan potensi VNS dalam mencegah timbulnya PTSD pada pasien bedah darurat.<sup>3,10</sup> Selanjutnya penelitian sebelumnya menunjukkan dampak signifikan VNS terhadap pengurangan *hyperarousal* dan respons kejut otonom.<sup>6,7</sup> Melalui penguatan *extinction learning* saat dipasangkan dengan terapi paparan, VNS membantu mengurangi intensitas ingatan intrusif (*flashbacks*) dan perilaku penghindaran (*avoidance behavior*).<sup>1,2</sup> Selain perbaikan pada gejala klinis utama, penggunaan *transcutaneous Vagus Nerve Stimulation* (tcVNS) juga menunjukkan dampak signifikan pada fungsi kognitif dan jalur biologi molekuler penderita PTSD. Penelitian oleh Choudhary dkk. (2023) mengungkapkan bahwa stimulasi saraf vagus servikal secara aktif mampu meningkatkan memori deklaratif, khususnya dalam kemampuan *paragraph recall*, dengan peningkatan sebesar 91% dibandingkan kelompok kontrol.<sup>11</sup> Hal ini menunjukkan bahwa VNS

tidak hanya menstabilkan emosi, tetapi juga memperbaiki defisit kognitif yang sering menyertai gangguan stres pascatrauma.

Lebih lanjut, peran VNS sebagai modulator sistem imun menjadi temuan krusial dalam literatur terbaru. Bremner dkk. (2020, 2021) membuktikan secara kuantitatif bahwa tcVNS memiliki efek protektif terhadap respon peradangan yang dipicu oleh stres traumatik<sup>12,13</sup> Stimulasi ini terbukti mampu memblokir kenaikan sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6) dan Interferon-gamma (IFN $\gamma$ ) yang biasanya melonjak tajam setelah pasien terpapar naskah trauma (*traumatic scripts*).<sup>13</sup> Dengan penurunan gejala PTSD sebesar 31% yang dibarengi dengan supresi biomarker inflamasi ini, VNS menawarkan pendekatan terapeutik ganda: meredam distress psikologis sekaligus memperbaiki disregulasi biologi sistemik pada tingkat seluler.<sup>13</sup> Selain itu, stabilisasi aktivitas otonom melalui nVNS juga dilaporkan memperbaiki kualitas tidur dan regulasi emosi harian pada pasien.<sup>5</sup> VNS invasif (melalui implantasi bedah) memberikan stimulasi kontinu dan telah menunjukkan hasil dramatis pada PTSD yang resisten terhadap pengobatan.<sup>1,5,13</sup> Di sisi lain, *transcutaneous Vagus Nerve Stimulation* (tVNS/nVNS) menawarkan profil keamanan yang lebih tinggi, tanpa risiko bedah, dan lebih mudah diterima oleh pasien meskipun membutuhkan kepatuhan penggunaan mandiri. nVNS terbukti efektif secara klinis dalam menstabilkan respons stres akut dan kronis.<sup>6,7</sup> Profil keamanan VNS secara umum sangat baik. Efek

samping yang sering dilaporkan pada metode invasif terkait dengan prosedur bedah dan suara serak, sedangkan pada nVNS biasanya hanya berupa iritasi kulit ringan atau rasa tidak nyaman di area stimulasi.<sup>3,5</sup> Tingkat akseptabilitas pasien terhadap teknologi bioelektronik ini cukup tinggi, terutama bagi mereka yang tidak merespons farmakoterapi standar.<sup>1</sup> VNS tidak diposisikan sebagai pengganti, melainkan sebagai terapi ajuvan yang sangat kuat untuk psikoterapi berbasis paparan (*Exposure Therapy*).<sup>3</sup> Dibandingkan farmakoterapi konvensional yang sering kali hanya meredakan gejala, VNS bertujuan untuk "membuka kembali" jendela plastisitas otak guna memproses ulang trauma secara lebih adaptif.<sup>4,9</sup> Kritik utama terhadap literatur saat ini adalah ukuran sampel yang cenderung kecil dalam uji klinis manusia.<sup>3,6</sup> Terdapat heterogenitas yang signifikan dalam parameter stimulasi (frekuensi, intensitas, dan durasi) serta terbatasnya studi tindak lanjut jangka panjang untuk memastikan durabilitas efek terapeutik.<sup>1,8</sup> VNS berpotensi menjadi standar baru dalam terapi tambahan PTSD. Diperlukan uji klinis acak (*Randomized Controlled Trials*) skala besar untuk melakukan standarisasi protokol stimulasi.<sup>5</sup> Penggunaan *neuroimaging* (fMRI) dan biomarker otonom (HRV) sangat disarankan sebagai *outcome* objektif untuk memantau kemajuan terapi di masa depan.<sup>1,7</sup> Integrasi VNS menandai pergeseran menuju *neurobiological psychiatry* yang dipersonalisasi. Dengan memanfaatkan perangkat bioelektronik, psikiater dapat memberikan intervensi yang lebih

presisi berdasarkan profil neurologis pasien, memberikan harapan baru bagi kasus-kasus PTSD yang sebelumnya dianggap sulit disembuhkan.<sup>4,5</sup>

#### 4. KESIMPULAN

Vagus Nerve Stimulation menunjukkan potensi kuat sebagai terapi ajuvan pada gangguan stres pascatrauma melalui penguatan mekanisme kepunahan ketakutan, stabilisasi sistem saraf otonom, dan modulasi sirkuit otak yang terlibat dalam regulasi emosi. Pendekatan ini mampu menjembatani temuan preklinis dengan aplikasi klinis, terutama pada pasien yang kurang responsif terhadap terapi konvensional. Secara keseluruhan, VNS mendukung paradigma psikiatri berbasis neurobiologi yang lebih presisi dan personal. Meskipun masih diperlukan standarisasi protokol dan penelitian lanjutan, bukti yang ada menegaskan perannya sebagai strategi tambahan yang menjanjikan dalam meningkatkan efektivitas penatalaksanaan PTSD.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Bremner JD, Gurel NZ, Wittbrodt MT, Shandhi MH, Rapaport MH, Nye JA, Et Al. Application Of Noninvasive Vagal Nerve Stimulation To Stress-Related Psychiatric Disorders. *J Pers Med*. 2020 Sep 9;10(3).
2. Noble LJ, Gonzalez IJ, Meruva VB, Callahan KA, Belfort BD, Ramanathan KR, Et Al. Effects Of Vagus Nerve Stimulation On Extinction Of Conditioned Fear And Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms In Rats. *Transl Psychiatry*. 2017 Aug 22;7(8):E1217.
3. Powers MB, Hays SA, Rosenfield D, Porter AL, Gallaway H, Chauvette G, Et Al. Vagus Nerve Stimulation Therapy For Treatment-Resistant PTSD. *Brain Stimul*. 2025;18(3):665–75.
4. Mcintyre CK. Is There A Role For Vagus Nerve Stimulation In The Treatment Of Posttraumatic Stress Disorder? *Bioelectron Med (Lond)*. 2018 May 25;1(2):95–9.
5. Bremner JB, Gidron YF, Reece D, Staats PS. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation In Post-Traumatic Stress Disorder: A Clinical Practice Guideline From The Vagus Nerve Society.

6. Lamb DG, Porges EC, Lewis GF, Williamson JB. Non-Invasive Vagal Nerve Stimulation Effects On Hyperarousal And Autonomic State In Patients With Posttraumatic Stress Disorder And History Of Mild Traumatic Brain Injury: Preliminary Evidence. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:124.
7. Gurel NZ, Wittbrodt MT, Jung H, Shandhi MMH, Driggers EG, Ladd SL, Et Al. Transcutaneous Cervical Vagal Nerve Stimulation Reduces Sympathetic Responses To Stress In Posttraumatic Stress Disorder: A Double-Blind, Randomized, Sham Controlled Trial. *Neurobiol Stress*. 2020 Nov;13:100264.
8. Burger AM, Verkuil B, Fenlon H, Thijs L, Cools L, Miller HC, Et Al. Mixed Evidence For The Potential Of Non-Invasive Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation To Improve The Extinction And Retention Of Fear. *Behaviour Research And Therapy*. 2017 Oct;97:64–74.
9. Koenigs M, Grafman J. Posttraumatic Stress Disorder: The Role Of Medial Prefrontal Cortex And Amygdala. *Neuroscientist*. 2009 Oct;15(5):540–8.
10. Zhang J, Shen QH, Lin X, Liu T, Li Y, Yu Y, Et Al. Transauricular Vagus Nerve Stimulation In Preventing Post-Traumatic Stress Disorder In Emergency Trauma Surgery Patients In China: A Study Protocol For A Multicenter, Double-Blind, Randomised, Controlled Trial. *BMJ Open*. 2025 Jan 20;15(1):E093467.
11. Choudhary T, Elliott M, Euliano NR, Gurel NZ, Rivas AG, Wittbrodt MT, Et Al. Effect Of Transcutaneous Cervical Vagus Nerve Stimulation On Declarative And Working Memory In Patients With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Pilot Study. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:418–25.
12. Bremner JD, Wittbrodt MT, Gurel NZ, Shandhi MH, Gazi AH, Jiao Y, Et Al.

- Transcutaneous Cervical Vagal Nerve Stimulation In Patients With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Pilot Study Of Effects On PTSD Symptoms And Interleukin-6 Response To Stress. *J Affect Disord Rep.* 2021 Dec;6.
13. Bremner JD, Gurel NZ, Jiao Y, Wittbrodt MT, Levantsevych OM, Huang M, Et Al. Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation Blocks Stress-Induced Activation Of Interleukin-6 And Interferon- $\gamma$  In Posttraumatic Stress Disorder: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Brain Behav Immun Health.* 2020 Dec;9:100138.