

Kadar Kortisol Plasma pada Dispepsia Fungsional dengan Gangguan Psikosomatik

Level of Plasma Cortisol in Functional Dyspepsia with Psychosomatic Disorder

Arina Widya Murni

Divisi Psikosomatik, Department Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

Korespondensi:

Arina Widya Murni, Divisi Psikosomatik, Department Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang. Email: arina_widya_murni@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Peningkatan kortisol akan merangsang produksi asam lambung dan dapat menghambat prostaglandin E yang merupakan inhibitor enzim *adenyl cyclase* dalam sel parietal yang melindungi mukosa lambung. Nilai kortisol plasma yang tinggi dikaitkan dengan stres psikologis yang dapat memicu keluhan dispepsia. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kadar kortisol plasma pada penderita dispepsia fungsional dengan gangguan psikosomatik.

Metode. Studi deskriptif analitik dengan desain *cross sectional* dilakukan pada pasien dispepsia yang dipilih menggunakan teknik *non random consecutive sampling*. Setelah diagnosis dispepsia, depresi, kecemasan, dan keduanya (depresi – kecemasan), semua subjek diperiksa gastroskopi dan kortisol plasma pada pagi dan sore hari.

Hasil. Selama periode penelitian, didapatkan sampel sebanyak 40 pasien dengan dispepsia dan gangguan psikosomatik dan 10 pasien dengan dispepsia tanpa gejala psikosomatis sebagai kelompok kontrol dengan rentang usia 20 - 40 tahun. Rerata kadar kortisol di pagi hari pada pasien dengan gangguan psikosomatik adalah 322,33 nmol/L (simpang baku [SB] 166,92 nmol/L) sedangkan pada kelompok normal 188,82 nmol/L (SB 103,14 nmol/L). Sementara itu, median kortisol sore hari kelompok dengan psikosomatik adalah 136,25 nmol/L (rentang 17,8-494,1 nmol/L) dan pada kelompok normal 91,40 nmol/L (rentang 10,6-291,6 nmol/L). Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan bahwa terdapat peningkatan kortisol pagi hari yang signifikan antara kelompok depresi (rerata 338,82 nmol/L (SB 166,82 nmol/L) dengan kelompok normal, dengan nilai $p=0,013$. Sedangkan, nilai kortisol sore hari antara kelompok dengan gangguan psikosomatik tidak memiliki perbedaan yang signifikan secara statistik ($p>0,05$).

Simpulan. Nilai kortisol plasma pagi hari pada dispepsia fungsional dengan gangguan psikosomatik (depresi) secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok tanpa gangguan psikosomatik.

Kata Kunci: *Dispepsia fungsional, gangguan psikosomatik, kortisol plasma*

ABSTRACT

Introduction. Increasing of cortisol will stimulate the production of gastric acid and can inhibit prostaglandin E which is an inhibitor of the enzyme *adenyl cyclase* in parietal cells that is protective of gastric mucosa. High value of plasma cortisol is associated with psychological stress which can trigger the complaints of dyspepsia. This study aims to find out the level of plasma cortisol in dyspepsia functional

Methods. An analytic descriptive - cross sectional study with nonrandom consecutive sampling was conducted among dyspepsia patients. After diagnosis of functional dyspepsia, depression, anxiety and both of depression – anxiety, all subjects were examined for gastroscopy and plasma cortisol in the morning and evening.

Results. There were 40 patients with dyspepsia and psychosomatic disorders and 10 patients with dyspepsia without psychosomatic symptom as control group with an age range of 20 – 40 years old. The mean value of cortisol level in the morning among subjects with psychosomatic disorder was 322.33 nmol/L (SD 166.92 nmol/L) whereas in the normal group was 188.82 nmol/L (SD 103.14 nmol/L). The median value of cortisol level in the evening among subjects with psychosomatic disorder was 136.25 nmol/L (range 17.8-494.1 nmol/L) whereas in the normal group was 91.40 nmol/L (range 10.6-291.6 nmol / L). Statistical analysis showed that there was a significant increased in the morning cortisol between subjects with depression (mean value = 338.82 nmol/L (SD 166.82 nmol/L) compared to normal group (p value=0.013). Meanwhile, there difference in afternoon cortisol between subjects with psychosomatic disorder and the normal group was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion. The level of morning plasma cortisol in functional dyspepsia with psychosomatic patients (depression) was significantly higher than patients without psychosomatic disorder.

Keywords: *Cortisol plasma, functional dyspepsia, psychosomatic disorders*

PENDAHULUAN

Sindroma dispepsia merupakan sekumpulan gejala berupa keluhan rasa tidak enak pada perut bagian atas yang bersifat intermiten meliputi rasa penuh di ulu hati sesudah makan, kembung, sering bersendawa, cepat kenyang, anoreksia, mual, muntah, rasa terbakar di daerah ulu hati, dan regurgitasi. Keluhan ini sangat bervariasi baik jenis maupun intensitas gejalanya. Keluhan tersebut tidak dibatasi soal waktu dalam definisi, biasanya 2,4 atau 12 minggu.^{1,2} Sindroma ini merupakan keluhan yang sering didapatkan pada populasi umum. Di Amerika Serikat dan negara Eropa lainnya didapatkan prevalensi sindroma dispepsia ini sekitar 25%. Sedangkan, data epidemiologi di Indonesia belum ditemukan.³

Gangguan psikis (ansietas/depresi) dipercaya dapat menimbulkan sindroma dispepsia karena dapat meningkatkan asam lambung, dismotilitas saluran cerna, inflamasi dan hipersensitif visceral.³ Untuk meyakinkan bahwa sindroma dispepsia yang dialami seorang penderita merupakan pengaruh dari gangguan psikosomatik yang dikenal dengan dispepsia fungsional (DF), maka perlu dipastikan tidak adanya keterlibatan kelainan organik di lambung. Tidak ada tes yang definitif dalam menegakkan diagnosis dispepsia fungsional. Diagnosis ditegakkan berdasarkan riwayat, gejala yang khas dan tes yang cocok.⁴

Angka kejadian depresi dan ansietas pada pasien dispepsia fungsional cukup tinggi. Beberapa studi mendapatkan angka 60% ansietas dan 50% depresi pada pasien dispepsia fungsional yang ditelitinya. Sementara itu, sebuah studi di Indonesia mendapatkan bahwa pada 52 pasien dispepsia fungsional, sebesar 80,7% diantaranya mengalami ansietas, 57,7% depresi, dan 51,9% ansietas dan depresi.⁵

Sebagai penyebab utama dispepsia fungsional dapat berupa *gastroesophageal reflux disease* (GERD), *bile reflux gastropathy* (BRG), atau berupa gastroparesis dan karena faktor psikososial berupa ansietas atau depresi atau kedua-duanya. Jadi, dispepsia karena faktor psikosomatik merupakan bagian dari dispepsia fungsional.⁶

Insiden kelainan motilitas di negara barat berkisar 18–42%, sedangkan di Jepang 2%. Di Jakarta (studi di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo) ditemukan sebesar 22,8%, sedangkan di Rumah Sakit Dr. M. Jamil Padang dari 2.130 pemeriksaan endoskopi terdapat 411 dispepsia fungsional dengan GER 66,4% dan BRG 19,3%.⁶

Interaksi faktor psikis dengan gangguan saluran cerna diyakini melalui mekanisme *brain – gut – axis*. Adanya stimulasi atau stresor psikis memengaruhi keseimbangan sistem syaraf otonom, memengaruhi fungsi hormonal, serta sistem imun (psiko – neuro- imun - endokrin).

Jalur tersebut secara langsung atau tidak langsung, terpisah atau bersamaan dapat memengaruhi saluran cerna, memengaruhi sekresi, motilitas, vaskularisasi dan menurunkan ambang rasa nyeri.⁶

Gangguan sekresi pada lambung dapat terjadi karena gangguan jalur endokrin melalui poros *hypothalamus – pituitary – adrenal* (HPA axis). Pada keadaan ini, terjadi peningkatan kortisol dari korteks adrenal akibat rangsangan dari korteks serebri diteruskan ke hipofisis anterior sehingga terjadi pengeluaran hormon kortikotropin. Peningkatan kortisol ini akan merangsang produksi asam lambung dan dapat menghambat Prostaglandin E yang merupakan penghambat enzim adenil siklase pada sel parietal yang bersifat protektif terhadap mukosa lambung.^{6,7} Dengan demikian, akan terjadi gangguan keseimbangan antara peningkatan asam lambung (faktor agresif) dengan penurunan prostaglandin (faktor defensif) sehingga menimbulkan keluhan sebagai sindroma dispepsia. Sebuah studi menyebutkan bahwa peninggian kortisol pada penderita dispepsia ini didapatkan 9% pada depresi berat.⁸

Berdasarkan permasalahan yang telah dipaparkan diatas, dipandang perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam tentang peningkatan nilai kortisol serum pada penderita dispepsia fungsional dengan gangguan psikosomatik berupa depresi, ansietas, ataupun keduanya. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang perbedaan kadar kortisol plasma pada dispepsia fungsional yang mengalami gangguan psikosomatik dengan yang tidak sehingga bisa menguatkan peran hormon kortisol pada patofisiologi dispepsia fungsional.

METODE

Penelitian dilakukan dengan studi deskriptif analitik dengan disain potong lintang. Sampel adalah penderita dengan keluhan sesuai dengan sindroma dispepsia yang berobat ke poliklinik dan bangsal penyakit dalam BLU Rumah Sakit Dr. M. Jamil Padang. Besar sampel ditetapkan dengan rumus uji hipotesis dua proporsi dengan tingkat kemaknaan 1,96 dan power 0,842 sehingga didapatkan jumlah minimal sampel 40 orang.

Pemilihan sampel dilakukan dengan cara non random sampling konsekutif. Sebanyak 40 orang dengan sindroma dispepsia yang memenuhi kriteria sebagai penderita dengan gangguan psikosomatik (depresi/ansietas) diambil sebagai sampel dan ditetapkan 10 orang penderita dispepsia dengan tanpa gangguan psikosomatik sebagai kontrol. Kriteria inklusi sampel yaitu pasien yang berobat di poliklinik penyakit dalam dengan sindroma dispepsia dan mengalami gangguan psikosomatik berupa

depresi dan ansietas yang ditetapkan dengan berpedoman pada PPDGJ III yang merujuk pada ICD 10 / DSM IV, yang mana gangguan psikosomatis dirasakan minimal dalam 1 bulan terakhir pada bulan November 2005 sampai dengan Februari 2006. Kriteria inklusi lainnya yaitu pasien berusia 20–40 tahun (usia berisiko tinggi terhadap stresor psikososial)⁹ dengan hasil endoskopi normal (tidak ada ulkus di lambung maupun duodenum), serta setuju mengikuti penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi sampel yaitu: 1) pasien dengan penyakit kronik seperti diabetes melitus, hipertensi, gagal ginjal, sirosis hepatitis, IBS, dan penyakit keganasan; 2) pasien dengan gangguan jiwa seperti skizofrenia; 3) pasien hamil dan yang memakai kontrasepsi hormonal; dan 4) pasien dengan pemakaian obat-obat steroid dan NSAID jangka lama.

Pada pasien dilakukan penilaian derajat dispepsia dengan penilaian skor dispepsia (Tabel 1). Selanjutnya, pasien diwawancarai oleh ahli jiwa (psikiater) dengan berpedoman pada diagnosis klinis PPDGJ III. Semua pasien kemudian dilakukan pemeriksaan endoskopi dan pasien dengan hasil endoskopi normal ditetapkan sebagai sampel. Ditetapkan 10 orang pasien dengan sindroma dispepsia tanpa ada tanda depresi maupun ansietas dan endoskopi normal atau tidak ada ulkus sebagai kontrol. Seluruh pasien dispepsia, baik kelompok dengan gangguan psikosomatik (depresi, ansietas, depresi-ansietas) maupun kontrol dilakukan pemeriksaan kortisol sebanyak dua kali sesuai dengan ritme diurnal kortisol, yaitu sebelum jam 8 pagi dan sebelum jam 8 malam. Pengambilan sampel darah pagi dan sore hari dilakukan di rumah pasien oleh tenaga laboratorium yang terlatih pada hari yang sama. Sampel diambil dari serum penderita dan diperiksa dengan reagen Elecysys Cortisol Reagen Kit dan memakai sistem pemeriksaan *electrochemiluminescence immunoassay* (ECLIA) pada alat Roche Elecysys 1010/2010 dan modular analytcs E 170 dengan nilai normal pagi (pukul 07.00 – 10.00 pagi) sebesar 171 – 536 nmol/L (6,2 – 19,4 ug/dL) dan sore (pukul 16.00 – 20.00) sebesar 64 – 327 nmol/L (2,3 – 11,9 ug/dL). Selanjutnya, dilakukan analisis statistik pada kedua kelompok berdasarkan variabel – variabel yang dinilai. Penelitian ini telah dinyatakan lolos uji etik oleh Tim Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Tabel 1. Skor penilaian dispepsia²

Skor	Keterangan
0	tidak ada keluhan
1	keluhan ringan dan tidak mengganggu aktivitas fisik sehari – hari
2	keluhan sedang (mengganggu aktivitas sehari-hari)
3	keluhan berat (membutuhkan perawatan di rumah sakit)

Keterangan: dikatakan dispepsia ringan bila skor <6, sedang dengan skor 7–12, dan berat bila skor >13.

HASIL

Pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa penderita dispepsia fungsional dengan gangguan psikosomatik yang diteliti terbanyak berada pada kelompok umur 31 –40 tahun dan perempuan lebih banyak dari laki-laki. Dapat dilihat pula bahwa keluhan yang paling dominan dari penderita adalah rasa nyeri di ulu hati (100%), diikuti oleh mual dan rasa kembung masing-masing 92,5% dan 90%. Dari Tabel 1 dapat dilihat bahwa sebagian besar penderita (67,5%) mengeluhkan dispepsia derajat sedang, tidak ada yang mengalami dispepsia derajat ringan. Gangguan psikosomatik yang diderita penderita dispepsia fungsional yang dominan adalah depresi (70%), dibandingkan dengan ansietas yang hanya 10%. Stresor yang paling banyak dialami penderita sindroma dispepsia adalah dari faktor lingkungan (22,5) diikuti oleh stresor dari permasalahan suami/istri (20%). Terlihat juga pada penderita dispepsia karena gangguan psikosomatik didapatkan kelainan endoskopi berupa hiperemis (70%), normal (25%), dan refluks pada 5% penderita.

Pada Tabel 3 dapat dilihat nilai kortisol pada pagi dan sore hari pada penderita dispepsia fungsional berdasarkan gangguan psikosomatik baik depresi, ansietas dan depresi-ansietas. Sementara pada Tabel 4, dapat dilihat perbandingan nilai kortisol serum pagi hari antara pasien dengan dispepsia sedang dengan dispepsia ringan. Gambar 1 menunjukkan perbandingan nilai kortisol serum sore hari antara pasien dengan dispepsia sedang dengan dispepsia ringan. Kemaknaan nilai kortisol serum pagi antara kelompok depresi dan normal pada Gambar 1 yaitu $p=0,013$, sedangkan untuk nilai kortisol serum sore seluruhnya memiliki nilai $p>0,05$.

DISKUSI

Telah dilakukan penelitian terhadap 40 orang penderita dispepsia yang berobat jalan maupun dirawat inap di SMF Penyakit Dalam BLU Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang yang mengalami gangguan psikosomatik depresi, ansietas, maupun campuran keduanya depresi–ansietas. Rentang usia yang diambil adalah 20 – 40 tahun, mengingat usia tersebut merupakan usia produktif dan rentan terhadap stresor psikososial dan merupakan masa munculnya (awitan) gangguan psikosomatik.²

Pasien dengan penyakit kronis seperti DM, hipertensi, penyakit jantung, gagal ginjal, sirosis hepatitis, IBS dan penyakit keganasan tidak diikuti dalam penelitian ini. Sebab, keadaan tersebut bisa mengaburkan keluhan dispepsia yang benar-benar karena pengaruh gangguan psikosomatik. Selain itu, gangguan psikosomatik bisa saja terjadi karena penyakit kronis yang diidapnya sehingga

Tabel 2. Karakteristik klinis dan demografis

Variabel	N (%)
Karakteristik demografis	
Jenis kelamin	
Laki-laki	14 (35)
Perempuan	26 (65)
Umur	
20 – 30 tahun	17 (42,5)
31 – 40 tahun	23 (57,5)
Karakteristik klinis	
<i>Karakteristik keluhan</i>	
Rasa nyeri di ulu hati	40 (100)
Mual	37 (92,5)
Rasa kembung	36 (90)
Rasa tidak enak di perut bagian atas	29 (72,5)
Sendawa	19 (60)
Muntah	24 (52,5)
Rasa panas dibawah tulang dada	21 (47,5)
<i>Derajat dispepsia fungsional</i>	
Sedang	27 (67,5)
Berat	13 (32,5)
<i>Gangguan psikosomatik</i>	
Depresi	28 (70)
Depresi - ansietas	8 (20)
Ansietas	4 (10)
<i>Stresor psikososial</i>	
Lingkungan (hubungan antar manusia)	9 (22,5)
Suami/istri	8 (20)
Pekerjaan	7 (17,5)
Orang tua/ mertua	7 (17,5)
Ekonomi	3 (7,5)
Anak	3 (7,5)
Sekolah	2 (5)
Tidak jelas	1 (2,5)
<i>Kelainan endoskopi</i>	
Hiperemis	28 (70)
Normal	10 (25)
Refluks	2 (5)

Tabel 3. Nilai kortisol pagi dan sore hari pada penderita dispepsia fungsional berdasarkan gangguan psikosomatik

Variabel	Kortisol pagi (nmol/L), rerata (simpang baku [SB])	Kortisol sore (nmol/L), median (rentang)
Gangguan psikosomatik (N =40)	322,33 (166,92)	136,25 (17,8–494,1)
Depresi (N=28)	338,82 (166,82)	158,35 (25 - 445,8)
Ansietas (N=8)	294,3 (201,29)	48,65 (39,0 - 388,9)
Depresi – ansietas (N=4)	262,97 (88,68)	61,34 (17,8 - 494,1)
Normal (N=10)	188,82 (103,14)	91,40 (10,6 – 291,6)

Tabel 4. Perbandingan nilai kortisol serum pagi hari pada penderita dispepsia sedang dengan dispepsia berat

Variabel	Kortisol serum pagi (nmol/L), rerata (SB)	Nilai p
Dispepsia sedang (N=27)	270,34 (148,12)	0,01
Dispepsia berat (N=13)	430,12 (157,11)	

akan memberikan bias untuk diagnosis gangguan psikosomatiknya. Sebuah literatur menyebutkan bahwa prevalensi depresi dapat meningkat apabila disertai dengan penyakit–penyakit kronik tersebut.²

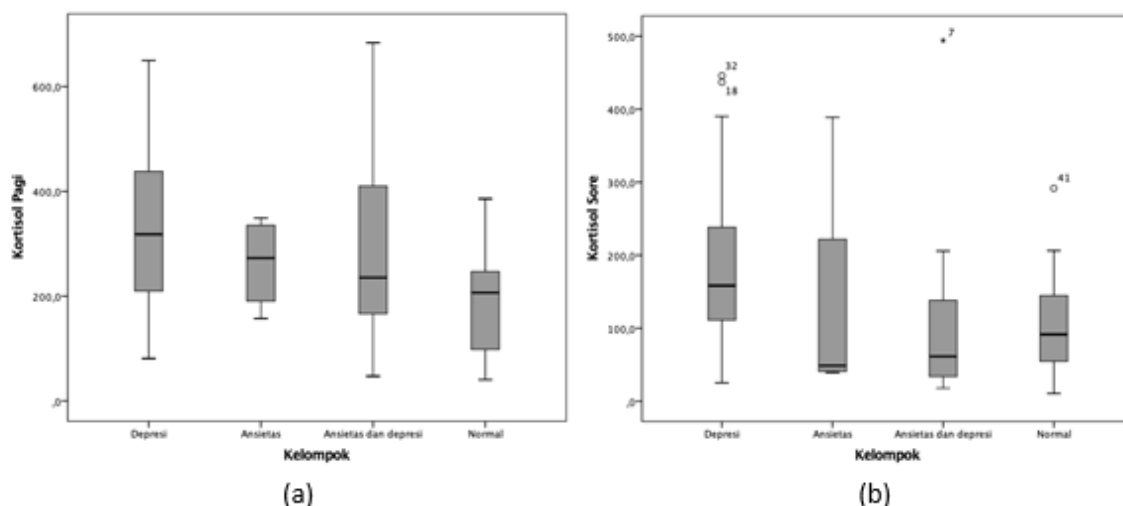
Penderita yang hamil, memakai alat kontrasepsi hormonal, serta memakai obat- obat steroid juga tidak diikuti dalam penelitian ini oleh karena dapat memengaruhi hasil pemeriksaan kortisol penderita. Sementara penderita dengan riwayat memakai obat–obat NSAID dan ditemui kelainan endoskopi berupa ulkus juga tidak diikuti karena dalam penelitian yang diinginkan adalah keadaan dispepsia non ulkus. Sehingga, kelainan mukosa yang ditemukan bisa hiperemis, refluks, bahkan normal.

Dari hasil pemeriksaan laboratorium, didapatkan nilai kortisol pagi dan sore pada masing-masing kelompok (Tabel 3). Pada Tabel 3 terlihat bahwa nilai rerata kortisol pagi pada kelompok dengan gangguan psikosomatik lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal. Sementara itu, median kortisol sore cenderung bervariasi dibandingkan kelompok kontrol dengan kelompok depresi menunjukkan nilai kortisol tertinggi (158,35 (rentang 25–445,8) nmol/L) dibandingkan dengan kelompok normal (91,40 (rentang 10,6–291,6 nmol/L). Meskipun bervariasi, rentang nilai kortisol serum sore pada kelompok dengan gangguan psikosomatik secara keseluruhan terlihat lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal.

Nilai rerata kortisol serum pagi hari terlihat lebih tinggi pada penderita dispepsia berat dengan nilai p 0,01 (Tabel 4). Sementara itu, nilai median kortisol serum sore hari juga terlihat lebih besar pada pasien dengan dispepsia berat walaupun nilai tersebut tidak bermakna secara statistik (Tabel 5).

Hiperkortisolemia terjadi disebabkan oleh hiperaktivitas atau hipersensitivitas poros HPA terhadap stresor yang sangat berlebihan. Keadaan ini akan meningkatkan kerentanan biologik seseorang terhadap stresor. Kerentanan ini menyebabkan sekresi *corticotropin-releasing hormone* (CRH) semakin tinggi bila berhadapan dengan stresor. Sekresi CRH ini akan berpengaruh pada hipokampus sehingga mekanisme umpan balik negatif kortisol akan terganggu. Gangguan mekanisme ini menyebabkan ketidakmampuan kortisol menekan sekresi CRH sehingga pelepasan CRH makin tinggi. Hal ini akan semakin meningkatkan nilai kortisol serum. Tentunya hal ini akan memperberat keluhan dispepsia.⁹

Peningkatan nilai kortisol serum pagi hari pada penelitian ini menunjukkan telah terjadinya gangguan psikosomatik yang kronik, yang mana pada paparan yang lama terhadap suatu stresor akan menyebabkan



Gambar 1. Perbandingan nilai kortisol serum antara kelompok depresi, ansietas, ansietas-depresi, dan normal. (a) kortisol serum pagi; (b) kortisol serum sore

perangsangan aktivitas poros HPA yang kronik pula. Selanjutnya, proses ini akan meningkatkan nilai kortisol serum dalam waktu yang lama. Efeknya yaitu dapat menyebabkan hipersekresi asam lambung dan penekanan prostaglandin yang lama dan menimbulkan keluhan dispepsia yang berlangsung kronis pula.⁹

Hal ini dapat meyakinkan kita bahwa, gangguan psikosomatik ternyata memang dapat menimbulkan peningkatan kortisol yang berakibat kepada gangguan keseimbangan sistem saluran cerna. Dengan demikian, terlihat bahwa pada kortisol serum yang tinggi ternyata memberikan manifestasi klinik dispepsia yang lebih berat. Jadi, semakin tinggi nilai kortisol akan menyebabkan semakin beratnya klinis dispepsia.

Penelitian oleh Chiapas, dkk.¹⁰ menyatakan bahwa faktor stres psikososial, gejala *mood*, dan kemampuan beradaptasi menjadi faktor prediktor terjadinya dispepsia fungsional. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok pasien yang depresi dan ansietas memperlihatkan peningkatan *half-time* pengosongan lambung ($p < 0,001$). Pada penderita dengan gangguan psikosomatik, peningkatan kortisol tidak berdiri sendiri namun dipengaruhi oleh stres psikososial yang terjadi, gejala gangguan *mood* yang dirasakan, dan seberapa kuat kemampuan individu dalam beradaptasi dengan masalah.¹⁰

Penelitian lain melaporkan bahwa kondisi depresi dapat menyebabkan peningkatan kortisol sampai 9%.¹¹ Penderita dengan gangguan depresi lebih sering mengalami peningkatan kortisol karena adanya respons *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) dan sekresi kortisol terhadap stresor akut. Apabila stresor tersebut

berlangsung kronik maka terjadi pelepasan CRH dari hipotalamus secara terus menerus dan menyebabkan penurunan regulasi reseptor CRH hipofisis. Akibatnya, hipofisis tidak berespons lagi atau respons terhadap stresor menjadi datar. Apabila peningkatan kadar kortisol berlangsung lama, maka dapat terjadi kerusakan hipokampus dan hal ini yang menjadi predisposisi untuk terjadinya depresi.¹²

Cowen¹³ juga meleparokan adanya peningkatan kortisol pada penderita depresi berat tetapi tidak ditemukan peningkatan kortisol pada depresi sedang. Penelitian lain mendapatkan peningkatan kortisol plasma terjadi pada pagi hari saja, sementara peneliti lain mendapatkan peningkatan hanya pada malam hari.¹³

Peningkatan kortisol plasma pagi hari saja pada kelompok depresi dimungkinkan karena pada depresi yang sudah berlangsung kronik dapat menyebabkan kerusakan hipokampus dan gangguan sistem umpan balik HPA aksis sehingga tidak terjadi penghambatan sekresi kortisol sebagaimana seharusnya pada orang normal. Pada orang normal, saat tengah malam sebelum bangun tidur belum terjadi peningkatan kortisol, yang mana kortisol serum berada pada level yang terendah. Sejalan dengan berjalannya waktu tidur maka terjadi peningkatan kortisol sampai mencapai level tertinggi pada jam 8 pagi. Pada keadaan depresi kortisol serum pagi hari sudah mengalami peningkatan akibat proses kronis tersebut. Sejalan dengan aktivitas harian, maka kortisol plasma sore hari berada pada level yang sama antara penderita gangguan psikosomatis dengan kelompok normal.¹⁴

Pada awal onset, depresi sering bersamaan dengan ansietas. Terkadang didapatkan keluhan perasaan sedih,

letih, insomnia, susah bernafas, takikardia, nyeri kronik yang mana keluhan ini terkadang samar-samar (depresi terselubung). Hal ini disebabkan pada awal terjadinya gangguan psikosomatik terdapat gangguan keseimbangan syaraf otonom simpatis dan parasimpatis yang bergantian (*vegetatif imbalance*). Bila sudah berlangsung kronik, maka akan terjadi gangguan saraf otonom yang dominan antara simpatis dan parasimpatis sehingga akan memberikan karakterestik klinis yang berbeda.⁹

Pada kelompok ansietas juga terjadi peningkatan nilai kortisol, namun sesuai dengan dugaan patofisiologi ansietas maka yang lebih tinggi seharusnya adalah peningkatan norepinefrin (hiperaktivitas noredrenegik).⁹ Jadi bisa dimengerti mengapa pada kelompok campuran nilai kortisol tidak setinggi kelompok depresi (Tabel 3) karena adanya faktor ansietas pada kelompok campuran tersebut.

Mutsuraa, dkk.¹⁵ melakukan studi untuk melihat patofisiologi hubungan skor depresi dengan nilai kortisol saliva. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya korelasi yang negatif signifikan pada pagi hari, walaupun pada kelompok normal malah memperlihatkan korelasi positif yang signifikan. Hubungan ini memperlihatkan fenomena lain tentang hubungan kortisol, depresi, ansietas, dan kualitas hidup antara pasien dengan simptom fungsional somatik (dispepsia fungsional salah satunya). Gangguan ini adalah suatu kondisi disfungsional dan tidak berfungsi dengan baik disaat pasien berada dalam kondisi stres. Disfungsi ini dapat menjelaskan patofisiologi dari berbagai gejala yang menetap dan sulit diterangkan pada pasien dengan gangguan fungsional tersebut. Untuk itu, peneliti menyimpulkan bahwa diperlukan penelitian yang lebih lanjut untuk memahami hal tersebut.¹⁵

Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan kortisol serum pagi hari pada kelompok depresi dibandingkan kelompok normal bermakna secara statistik dengan nilai $p=0,013$ (Gambar 1). Murni, dkk.¹⁶ melakukan penelitian untuk menentukan faktor determinan yang berperan dalam patofisiologi dispepsia fungsional, antara lain kortisol plasma pagi dan sore hari, interleukin-6 dan interleukin-8, serta aktivitas *Helicobacter pylori*. Sama halnya dengan hasil pada penelitian ini pada penelitian oleh Murni, dkk.¹⁶ tersebut juga mendapati bahwa kortisol plasma pagi hari memiliki peran yang dominan. Dengan demikian untuk saat ini dapat diterima bahwa kadar kortisol plasma pagi hari dapat menjadi penanda untuk memastikan penderita dispepsia fungsional sedang mengalami stres emosional atau tidak, khususnya depresi.

Penelitian ini tentunya masih memiliki beberapa

keterbatasan. Salah satu keterbatasan penelitian ini yaitu terbatasnya jumlah sampel untuk kelompok ansietas dan kelompok campuran ansietas – depresi. Hal tersebut menyebabkan sulitnya untuk menilai kemaknaan peningkatan kortisol pada kelompok ini.

SIMPULAN

Nilai kortisol plasma pagi hari pada dispepsia fungsional dengan pasien psikosomatik (depresi) secara signifikan lebih tinggi daripada dispepsia tanpa gangguan psikosomatik. Dengan demikian, klinisi perlu mempertimbangkan pemeriksaan kortisol plasma apabila menemukan kasus dispepsia fungsional dengan gangguan psikosomatik sehingga dapat diterapi lebih menyeluruh (medikamentosa dan psikoterapi).

DAFTAR PUSTAKA

1. Djojoningrat D. *Dispepsia fungsional*. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setyohadi B, Syam AF, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam Jilid II. Edisi ke-6. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014. h.1805-10.
2. Hernomo K. *Dispepsia dan GERD: an overlapping syndrome*. Dalam: Soeslistijo SA, Sutjahjo A, Tjokroprawiro A, editor. Naskah lengkap PKB IPD. Surabaya: Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI); 2003. h.125–36.
3. Longstreth GF. Functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2016;374(9):895.
4. Panganamamula KV, Fisher RS, Parkman HP. Functional (nonulcer) dyspepsia. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2002;5(2):153-160.
5. Mudjaddid E, Mudjaddid E, Shatri H. *Gangguan psikosomatik: gambaran umum dan patofisiologinya*. Dalam: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi kedua. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007. h.2093-7.
6. Zubir N. *Diagnosis dan penatalaksanaan dispepsia fungsional*. Dalam: Manaf A, Amir E, Fauzar F, editor. Naskah lengkap PIB IPD III. Padang: Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2002. h.115-22.
7. Levenstein S. The very model of a modern etiology: a biopsychosocial view of peptic ulcer. *Psychosom Med*. 2000;62(2):176-85.
8. Daldiyono H. *Tukak stress pada penderita strok, aspek patofisiologi [Disertasi]*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Univeritas Indonesia, 1995.
9. Amir N. *Depresi, aspek neurobiologi diagnosis dan talaksana*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001. h.30–3.
10. De la Roca-Chiapas JM, Solís-Ortiz S, Fajardo-Araujo M, Sosa M, Córdova-Fraga T, Rosa-Zarate A. Stress profile, coping style, anxiety, depression, and gastric emptying as predictors of functional dyspepsia: a case-control study. *J Psychosom Res*. 2010;68(1):73-81.
11. Lodd CO, Owen MJ, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotrophin releasing factor neuronal system induced by maternal deprivation. *Endocrinology*. 1996;137:1212-8.
12. Kaufman J, Birmaher B, Perel J, Dahl RE, Moreci P, Nelson B, et al. The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children. *Biol Psychiatry*. 1997;42(8):669-79.
13. Cowen PJ. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *Br J Psychiatry*. 2002;180:99-100.
14. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. *Glucocorticoid & adrenal Androgens*. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. Basic and clinical endocrinology 7 th edition. Pennsylvania: Mc Graw Hill Co; 2004. p.362-72.

15. Mutsura H, Kanbara K, Fukunagan M, Yamamoto K, Ban I, Kitamura K, et al. Depression and anxiety correlate differently with salivary free cortisol in the morning in patients with functional somatic syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2009;34(4):291-8.
16. Murni AW, Darwin E, Zubir N, Nurdin AE. Analyzing determinat factors for pathophysiologi of functional dyspepsia based on plasma cortisol levels, IL-6 and IL-8 expressions and H. Pylory activity. *Acta Med Indones*. 2018;50(1):38-45.