

## HUBUNGAN KADAR KORTISOL SERUM TERHADAP INTENSITAS NYERI PADA NYERI KRONIK

### ASSOCIATION BETWEEN SERUM KORTISOL LEVEL WITH PAIN INTENSITY IN CHRONIC PAIN

Riri Gusnita Sari,\* Jimmy Eko Budihartono,\* Dwi Pudjonarko\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Increased cortisol level is a risk factors for the occurrence of chronic pain. Studies analyzing the correlation between cortisol level with the chronic pain variables had been conducted with various results. Further studies are needed to find the correlation between increased cortisol level with intensity of pain in chronic non-cancer pain patients.

**Aim:** To determine the association between serum cortisol level with pain intensity in chronic non-cancer pain patients.

**Method:** This was a cross-sectional study on chronic non-cancer pain patients visiting Neurology Outpatient Clinic at Dr. Kariadi Hospital in Semarang from November to December 2014. Pain intensity was assessed using visual analogue scale (VAS) and then followed by measurement of serum cortisol level using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Data were analyzed using chi-square, Fisher's, and logistic regression.

**Results:** There were 52 subjects consisted of 35 women (67.3%) and 17 men (32.7%) with mean age of  $54.21 \pm 10.376$  years. Fourteen people (26.9%) have low cortisol level, 38 (73.1%) subjects had normal cortisol level and no patients with increased cortisol level. The mean cortisol level was  $90.12 \pm 50.858$  ng/mL. The mean VAS score was  $52.33 \pm 17.599$  mm (moderate pain). Risk factors including age, sex, education level, anxiety, and depression did not have association with pain intensity ( $p > 0.05$ ). There was no association between cortisol levels with pain intensity in subjects with chronic non-cancer pain ( $p = 1,000$ ).

**Discussion:** There was no association between cortisol levels with pain intensity in patients with chronic pain.

**Keywords:** Chronic pain, pain intensity, serum cortisol

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Peningkatan kortisol dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya nyeri kronik. Beberapa penelitian yang menghubungkan antara kadar kortisol dengan nyeri kronik memiliki hasil yang beragam. Peningkatan kadar kortisol dapat mempengaruhi intensitas nyeri. Namun nyeri kronik yang tidak terkontrol dalam waktu yang cukup lama dapat menyebabkan gangguan pada aksis HPA dan menurunkan sekresi kortisol.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan kadar kortisol serum dengan intensitas nyeri pada nyeri kronik.

**Metode:** Penelitian potong lintang pada subjek pasien nyeri kronik non-kanker di Klinik Saraf Rawat Jalan RSUP Dr. Kariadi, Semarang pada bulan November–Desember 2014. Dilakukan penilaian intensitas nyeri menggunakan *visual analogue scale* (VAS) dan kadar kortisol dalam darah. Data dianalisis menggunakan uji *Chi-square*, Fisher, dan regresi logistik.

**Hasil:** Subjek 52 orang, mayoritas perempuan (67,3%) dengan rerata usia  $54,2 \pm 10,4$  tahun. Sebagian besar subjek (73%) memiliki kadar kortisol normal dengan rerata  $90,1 \pm 50,9$  ng/mL. Rerata nilai VAS adalah  $52,3 \pm 17,6$  mm atau nyeri sedang. Tidak didapatkan hubungan antara kadar kortisol serta faktor risiko usia, jenis kelamin, pendidikan, ansietas, dan depresi dengan intensitas nyeri ( $p > 0,05$ ).

**Diskusi:** Didapatkan mayoritas kadar kortisol dalam batas normal dan tidak berhubungan dengan intensitas nyeri pada nyeri kronik.

**Kata kunci:** Intensitas nyeri, kortisol serum, nyeri kronik

---

\*Departemen Neurologi FK Universitas Diponegoro/RSUD Dr. Kariadi, Semarang. **Korespondensi:** riri.gusnita@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Nyeri dari adalah suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang dikaitkan dengan kerusakan jaringan baik aktual maupun potensial (*International Association for the Study of Pain (IASP)*).<sup>1</sup> Pengalaman sensoris pada nyeri akut disebabkan oleh stimulus noxius yang diperantarai oleh sistem sensorik nosiseptif. Sistem ini berjalan mulai dari perifer melalui medulla spinalis, batang otak, thalamus, dan korteks serebri.<sup>2,3</sup>

Menurut *American Chronic Pain Association (ACPA)*, nyeri dibagi menjadi nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut adalah nyeri dengan onset baru, transien, dan biasanya berasal dari sumber yang dapat diidentifikasi. Nyeri kronik atau nyeri persisten adalah sebagai nyeri yang terus menerus dialami, dengan durasi melebihi durasi penyakit atau cedera akut atau lebih dari 3-6 bulan, dan memberi dampak bagi kesehatan dan kegiatan sehari-hari seseorang.<sup>1</sup> Berdasarkan patofisiologinya, nyeri kronik dibagi menjadi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif disebabkan oleh adanya kerusakan jaringan; nyeri neuropatik disebabkan oleh kerusakan pada otak, medulla spinalis, atau saraf perifer, dengan kausa campuran atau belum bisa diidentifikasi.<sup>1</sup>

Nyeri kronik dapat berlangsung beberapa bulan atau lebih lama tanpa diketahui penyebabnya dan mempengaruhi aktivitas normal pasien sehari-hari.<sup>4,5</sup> Pengertian nyeri kronik tidak hanya berdasarkan pada kerusakan jaringan saja, melainkan juga gangguan mental/psikologis. Menurut penelitian sebelumnya, penderita nyeri kronik mempunyai risiko 4 kali lipat menderita ansietas maupun depresi dibandingkan dengan populasi normal. Nyeri kronik melibatkan aktivasi kortikolimbik di girus cingulata, hal ini berdampak pada respons emosional terhadap nyeri. Sekitar 45-95% penderita depresi mengeluhkan gejala komorbid, diantaranya berupa nyeri kronik.<sup>5,6</sup>

Keadaan kecemasan (ansietas) yang biasanya menyertai nyeri kronik merupakan respons perilaku yang normal dalam menghadapi situasi yang berbahaya. Respons ansietas yang berlebihan atau tidak membaik akan menyebabkan gangguan ansietas. Respons individu dalam adaptasi terhadap stres untuk mempertahankan homeostasis dimulai

dengan *fight or flight*, yaitu terjadi perubahan dalam sistem simpatis medulla adrenal yang berhubungan dengan aksis *hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)*. Stresor akan menginduksi pelepasan *corticotropin releasing hormone (CRH)* dari hipotalamus. Pelepasan CRH diatur oleh korteks lobus frontal, amigdala, dan hipokampus. Peningkatan kadar CRH mengakibatkan aktivasi kelenjar hipofisis (*pituitary*) untuk menghasilkan *adrenocorticotrophic hormone (ACTH)*. Selanjutnya korteks adrenal merespons ACTH tersebut dengan mengeluarkan glukokortikoid, yaitu kortisol dalam darah.<sup>7,8,9</sup>

Peningkatan kadar kortisol dalam darah akan menyebabkan berbagai efek pada metabolisme tubuh. Penelitian klinis menunjukkan bahwa hipersekresi kortisol dapat menurunkan jumlah prekursor serotonin, yaitu triptofan. Tanda dan gejala hiperkortisol pada pasien dapat dideteksi, misalnya obesitas, peningkatan tekanan darah, dan peningkatan konsentrasi gula darah.<sup>10</sup> Glukokortikoid juga akan menginduksi terjadinya deplesi monoaminergik di batang otak, sehingga terjadi kegagalan inhibisi desenden ke medula spinalis dan hilangnya inhibisi glukokortikoid terhadap sitokin-sitokin proinflamasi menyebabkan proliferasi inflamasi perifer yang berperan pada sensitisasi nyeri.<sup>11,12</sup> Peningkatan kadar kortisol yang berlangsung lama menyebabkan efek yang tidak menguntungkan bagi pasien, antara lain penurunan kadar serotonin sehingga menyebabkan proliferasi inflamasi perifer, yang berakibat pada peningkatan intensitas nyeri kronik.<sup>13,14</sup> Nyeri kronik yang tidak terkontrol dalam waktu yang lama juga menyebabkan stimulasi yang berlebihan dan menyebabkan gangguan pada aksis HPA berupa gangguan sekresi kortisol dibawah nilai normal.<sup>15-19</sup>

Penelitian yang berhubungan nyeri kronik telah banyak dibahas, namun masih jarang tentang hubungan kadar kortisol terhadap intensitas nyeri, sehingga dilakukan penelitian ini. Pemeriksaan kortisol serum diharapkan dapat memberikan informasi yang baik untuk mewaspadai dan memonitor keparahan nyeri kronik dan memonitor efektifitas terapi yang sudah diberikan kepada pasien. Kadar kortisol dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam mewaspadai efek peningkatan kortisol pada nyeri kronik, sehingga dapat dilakukan

tatalaksana sedini mungkin untuk mencegah terjadinya perburukan nyeri.

## TUJUAN

Mengetahui hubungan antara kortisol serum terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri kronik, serta hubungan umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, ansietas, dan depresi secara tersendiri maupun bersama-sama terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri kronik.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang terhadap pasien nyeri kronik non-kanker yang berobat ke Poliklinik Neurologi RSUP Dr. Kariadi, Semarang, dan RSUD Kota Semarang secara konsekutif pada bulan November–Desember 2014. Kriteria inklusi adalah semua pasien nyeri kronik non-kanker dengan nilai *visual analogue scale* (VAS) minimal 5mm, sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien hamil, infeksi kronik, sedang mendapat terapi steroid atau fenitoin yang dapat mempengaruhi kadar kortisol serum, serta riwayat trauma kepala, infeksi otak, tumor otak, epilepsi, atau depresi.

Penelitian dilakukan setelah memperoleh persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Seluruh subjek dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, penilaian intensitas nyeri, depresi, ansietas, riwayat terapi anti nyeri, serta pemeriksaan kadar kortisol serum di Laboratorium GAKI RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Pada analisis bivariat dan multivariat digunakan nilai kadar kortisol normal adalah  $\geq 50$ – $230$ ng/dL, dikatakan rendah jika  $< 50$ ng/dL. Data primer menggunakan kuesioner yang terdiri dari data demografi (usia, jenis kelamin, alamat, dan pendidikan), jenis, onset, dan intensitas nyeri kronik, serta ada tidaknya depresi dan ansietas. Usia dikelompokkan menjadi dewasa (18-45 tahun) dan tua ( $> 45$  tahun) sesuai dengan glosarium Depkes RI (2006) bahwa usia 45-59 tahun sebagai usia lanjut dini (prasenilis).<sup>20</sup> Tingkat pendidikan ke dalam kelompok pendidikan dasar ( $< 9$  tahun) dan kelompok pendidikan lanjut ( $\geq 9$  tahun).

Pengukuran kadar kortisol dilakukan pada pukul 10.00 WIB pagi dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Intensitas nyeri diukur menggunakan VAS yang terdiri dari garis sepanjang 100 mm yang dimulai dengan label “tanpa nyeri” dan diakhiri dengan “nyeri berat”. Pasien akan menandai pada garis yang mengindikasikan intensitas nyerinya, kemudian pemeriksa akan mengukur panjang garis dan menentukan intensitas nyerinya. Berdasarkan nilai VAS, nyeri dibagi menjadi tidak nyeri (VAS 0–4mm), nyeri ringan (VAS 5–44 mm), nyeri sedang (VAS 45–74 mm), dan nyeri berat (VAS 75–100 mm).<sup>21,22</sup> Depresi dinilai menggunakan *Hamilton Depression Rating Scale* (HRDS), sedangkan ansietas berdasarkan *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A).

Analisis statistik menggunakan program komputer SPSS *for Windows* versi 21. Tahap pertama dimulai dengan statistik deskriptif lalu analitik. Data nominal atau ordinal disampaikan dalam distribusi frekuensi, sedangkan data rasio dalam nilai deskriptifnya. Analisis univariat dilakukan untuk melihat deskripsi seluruh data. Analisis bivariat untuk menguji hubungan antara kadar kortisol serum dengan intensitas nyeri memakai uji *Chi-square* dan Fisher. Analisis multivariat dengan uji logistik regresi multipel untuk mengetahui kontribusi variabel-variabel perancu. Nilai p dianggap bermakna apabila  $p < 0,05$ .

## HASIL

Didapatkan 52 subjek yang mayoritas perempuan (67,3%) dengan rerata usia  $54,21 \pm 10,38$  tahun (Tabel 1), onset nyeri  $\geq 1$  tahun (67,3%) berupa nyeri tipe campuran (53,8%), dan nyeri terbanyak adalah *frozen shoulder*, *central post-stroke pain*, dan nyeri punggung bawah. Sebagian besar subjek mengalami depresi (55,8%) dan ansietas ringan (76,9%), dengan kadar kortisol dalam batas normal (73,1%), yaitu rerata  $90,12 \pm 50,9$ ng/dL tanpa ada yang mengalami peningkatan kadar. Demikian pula kebanyakan subjek (71,2%) mengalami nyeri sedang-berat, dengan rerata VAS  $52,3 \pm 17,6$ mm.

Tabel 1. Karakteristik Subjek (n=52)

Karakteristik	Frekuensi (%)
<b>Umur (tahun)</b>	
• 18-45	10 (19,2)
• >45	42 (81,8)
<b>Jenis Kelamin</b>	
• Laki-laki	17 (32,7)
• Perempuan	35 (67,3)
<b>Pendidikan</b>	
• Dasar	23 (44,2)
• Lanjut	29 (55,7)
<b>Onset Nyeri</b>	
• <1 tahun	17 (32,7)
• ≥1 tahun	35 (67,3)
<b>Jenis Nyeri</b>	
<b>Nosiseptik</b>	17 (32,7)
• Nyeri kepala	4 (7,7)
• Osteoarthritis	5 (9,6)
• <i>Frozen shoulder</i>	8 (15,4)
<b>Neuropatik</b>	7 (13,5)
• Neuralgia trigeminal	1 (1,9)
• <i>Central post stroke pain</i>	5 (9,7)
• Neuralgia post herpetik	1 (1,9)
<b>Campuran</b>	28 (53,8)
• <i>Carpal tunnel syndrome</i>	1 (1,9)
• Nyeri punggung bawah	25 (48,1)
• <i>Fasciitis plantaris</i>	2 (3,8)
<b>Depresi</b>	
• Normal	23 (44,2)
• Depresi	29 (55,8)
<b>Ansietas</b>	
• Ringan	40 (76,9)
• Sedang-berat	12 (23,1)
<b>Kadar Kortisol</b>	
• Normal	38 (73,1)
• Rendah	14 (26,9)
<b>Intensitas Nyeri</b>	
• Ringan	15 (28,8)
• Sedang-berat	37 (71,2)

Tidak terdapat hubungan antara usia, tingkat pendidikan, depresi, ansietas, dan kadar kortisol dengan intensitas nyeri, baik pada analisis bivariat maupun multivariat (Tabel 2).

## PEMBAHASAN

Didapatkan 52 sampel dengan rerata usia

54,21±10,38 tahun. Hal ini sedikit berbeda dengan Frymoyer (1992) yang mendapatkan bahwa pada rentang usia 40-50 tahun merupakan rentang usia yang produktif, sehingga subjek pada umur tersebut lebih banyak bekerja dan rentan akan keletihan.<sup>23</sup> Namun hasil penelitian ini sesuai dengan Koes (2007) bahwa iskhialgia sering terjadi pada usia sekitar 40-64 tahun.<sup>24</sup> Penelitian ini juga mendapatkan penyakit terbanyak subjek adalah nyeri punggung bawah (48%). Usia dan tahap perkembangan sangat mempengaruhi respons terhadap nyeri. Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan faktor usia dengan intensitas nyeri, hal ini dapat disebabkan oleh karena tidak meratanya subjek penelitian antara subjek usia muda dan tua.

Pada penelitian ini didapatkan perempuan lebih banyak dari pada laki-laki (67,3% vs 32,7%). Hal ini berbeda dengan Stromqvist (2008) bahwa nyeri banyak dialami laki-laki karena faktor stres dan keletihan yang lebih besar dialami oleh laki-laki yang lebih banyak bekerja secara fisik dibandingkan dengan perempuan.<sup>26</sup> Perbedaan ini dimungkinkan selain oleh pengaruh kebudayaan yang mempengaruhi jenis kelamin, juga diakibatkan faktor sosial ekonomi yang mengharuskan wanita bekerja keras dan memiliki kebiasaan dan beban kerja yang sama seperti subjek laki-laki, sehingga mempunyai risiko yang sama untuk menderita nyeri kronik. Faktor hormonal juga menyebabkan wanita lebih mudah mengalami proses degeneratif dibandingkan laki-laki.

Kim HJ dkk menyatakan bahwa tingkat pendidikan mempunyai hubungan negatif dengan persepsi nyeri, semakin rendah pendidikan menyebabkan peningkatan intensitas nyeri dan disabilitas akibat nyeri. Hal tersebut berhubungan dengan strategi koping (*coping*), yaitu konsekuensi masing-masing individu untuk menilai suatu keadaan.<sup>27</sup> Subjek dengan pendidikan lebih tinggi akan memiliki pemahaman terhadap kondisi nyeri, mekanisme koping, dan akses terhadap pelayanan kesehatan yang lebih baik, meskipun mekanisme pasti belum diketahui.<sup>28-30</sup> Penelitian ini mendapatkan subjek dengan pendidikan lanjut yang dominan (55,8%), namun tidak didapatkan hubungan antara tingkat pendidikan dengan intensitas nyeri.

**Tabel 2. Analisis Regresi Logistik Faktor-faktor Resiko terhadap Intensitas Nyeri (n=52)**

Faktor risiko	Analisis Bivariat				p	RO	Analisis Multivariat		p
	Nyeri Ringan		Nyeri Sedang-berat				IK 95%		
	n	%	n	%			Min	Maks	
<b>Umur</b>									
• Dewasa	7	18,9	3	20	1,000*	1,050	0,212	5,215	0,488
• Tua	30	81,1	12	80					
<b>Jenis kelamin</b>									
• Laki-laki	13	35,1	4	26,7	0,747*	1,646	0,424	6,388	0,471
• Perempuan	24	64,9	11	73,3					
<b>Pendidikan</b>									
• Dasar	18	48,6	5	33,3	0,314**	1,895	0,542	6,628	0,317
• Lanjut	19	51,4	10	66,7					
<b>Depresi</b>									
• Normal	17	45,9	6	40	0,696**	1,476	0,419	5,198	0,544
• Depresi	20	54,1	9	60					
<b>Ansietas</b>									
• Ringan	29	78,4	11	73,3	0,726*	1,148	0,216	6,103	0,871
• Sedang-berat	8	21,6	4	26,7					
<b>Kadar Kortisol</b>									
• Normal	27	73	11	73,3	1,000*	0,970	0,237	3,965	0,966
• Rendah	10	27	4	26,7					

\*Uji Fisher, \*\* Uji *Chi-square*

Faktor psikologis yang mempengaruhi nyeri terdiri dari kecemasan dan koping individu. Stimulus nyeri yang aktif pada bagian sistem limbik dipercaya dapat mengontrol emosi dan kecemasan, sistem limbik memproses reaksi emosional terhadap nyeri, dapat meningkatkan atau menurunkannya. Koping mempengaruhi kemampuan seseorang untuk memperlakukan nyeri.<sup>31</sup> Pada gangguan kecemasan terjadi hiperaktifitas amigdala dan hipoaktifitas hipokampus, serta memicu pelepasan kortisol.<sup>11</sup> Pada penelitian ini didapatkan mayoritas subjek mengalami ansietas ringan (76,9%) dan depresi (55,8%), walaupun tidak didapatkan hubungan antara keduanya terhadap intensitas nyeri. Hal ini dapat disebabkan karena pengukuran depresi dan ansietas yang hanya sekali pengukuran, sementara pada penelitian lain diukur dengan beberapa kali pertemuan. Selain itu, untuk menegakkan diagnosis depresi dan ansietas idealnya tetap bukan hanya menggunakan skoring, namun juga berdasarkan klinis dan anamnesis, terutama alloanamnesis dengan anggota keluarga subjek.

Hubungan antara nyeri dengan depresi dan ansietas dapat berupa hubungan timbal balik. Nyeri dapat menyebabkan depresi dan ansietas atau sebaliknya. Depresi dan ansietas dapat disebabkan oleh disabilitas yang ditimbulkan oleh nyeri sehingga menyebabkan terbatasnya aktivitas fisik dan sosial. Nyeri pada depresi berhubungan pada beberapa tingkatan yaitu neurobiologis, psikologis dan perilaku.<sup>32,33</sup> Angka kejadian depresi dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, status perkawinan, riwayat sosial ekonomi, serta budaya dan suku bangsa.<sup>34</sup> Etiologinya berupa faktor genetik, biokimia, hormonal, faktor kepribadian premorbid, dan faktor lingkungan. Mekanisme depresi pada nyeri kronik tidak hanya masalah defisit biokimia pada jalur neurotransmitter.<sup>35</sup> Genetika, biokimia, sosioekonomi, psikologis, lingkungan, dan faktor pengalaman hidup semuanya memiliki peranan terhadap terjadinya depresi.<sup>36,37</sup>

Pada penelitian ini juga dilakukan analisis hubungan antara kadar kortisol dengan intensitas nyeri. Kadar hormon kortisol dapat berubah mengikuti

irama sirkadian; pagi hari ACTH dan kortisol meningkat lalu menurun pada malam hari. Namun dalam keadaan stres baik fisik dan psikis seperti nyeri, ketakutan, operasi, infeksi, latihan fisik, trauma, hipoglikemia, tumor otak, atau obat-obatan seperti kortikosteroid, dan fenitoin, irama sirkadian ini dapat berubah.<sup>10,36,37</sup> Muhtz dkk menunjukkan bahwa kadar kortisol dapat meningkat oleh stimulasi nyeri pada subjek LBP kronik.<sup>7</sup> David dkk menunjukkan perubahan kortisol merupakan penanda biologis yang berguna bagi subjek yang sedang memperoleh terapi nyeri.<sup>13</sup> Vachon dkk membenarkan teori sebelumnya dalam penelitiannya, bahwa subjek dengan nyeri pinggang kronik mempunyai kadar kortisol yang tinggi dibandingkan dengan kontrol. Peningkatan kadar kortisol sangat berhubungan dengan mengecilnya volume hipokampus.<sup>40</sup>

Pada penelitian ini tidak didapatkan subjek dengan kadar kortisol di atas nilai normal, sebanyak 27% di bawah normal. Hal ini dapat dijelaskan bahwa meskipun peningkatan kadar kortisol dapat mempengaruhi tingkatan intensitas nyeri, namun nyeri kronik yang tidak terkontrol dalam waktu yang cukup lama dapat menyebabkan stimulasi yang berlebihan dan menyebabkan gangguan pada aksis HPA, hingga rendahnya kadar kortisol. Nyeri kronik yang tidak terkontrol pada awalnya akan menyebabkan hipersekreksi kortisol adrenal sehingga meningkatkan kadar kortisol didalam serum.<sup>41-45</sup> Jika hal ini terjadi terus menerus dan dalam waktu yang lama, akan terjadi supresi pada CRH di hipotalamus dan ACTH di kelenjar hipofisis yang menyebabkan penurunan sekresi kortisol, sehingga kadar kortisol serum dapat menurun dibawah nilai normal.<sup>8,13,15-19,46-48</sup> Kedua teori yang telah dijelaskan tersebut menyebabkan sulitnya menentukan mekanisme pasti terhadap hubungan antara kadar kortisol dan intensitas nyeri.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa sebagian besar subjek (71,2%) mengalami nyeri kronik intensitas sedang-berat yang mungkin dipengaruhi oleh faktor-faktor lain yang tidak dinilai dalam penelitian ini. Penelitian ini mempunyai keterbatasan yaitu pada penelitian ini tidak dicari faktor risiko suku bangsa, pekerjaan, tipe kepribadian, mekanisme koping, dan hal-hal yang berhubungan dengan psikososial lainnya dihubungkan dengan intensitas

nyeri. Pada penelitian ini juga tidak dicari hubungan antara penyakit yang mendasari timbulnya nyeri terhadap intensitas nyeri yang kemungkinan dapat menjadi faktor perancu. Selain itu karena pengambilan sampel responden dilakukan secara potong lintang dan konsekutif sehingga terdapat kesulitan peneliti untuk mengendalikan sebaran dan komposisi sampel yang tidak seimbang menurut jenis kelamin, usia serta parameter pembanding lainnya.

## KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata kortisol serum sebesar  $90,1 \pm 50,9$  ng/mL dengan nilai rerata VAS adalah  $52,3 \pm 17,6$  mm atau intensitas nyeri sedang. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar kortisol serum dengan intensitas nyeri pada subjek nyeri kronik, demikian pula dengan faktor-faktor lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ruehlman LS, Karoly P, Pugliese J. Psychosocial correlates of chronic pain and depression in young adults: further evidence of the utility of the profile of chronic pain: screen (PCP: S) and the profile of chronic pain: extended assessment. *Pain Med.* 2010;11(10):1546-53.
2. Chelimsky TC. Pain. Dalam: Corey-Bloom J, David RB, editor. *Clinical adult neurology*. Edisi ke-3. New York. Demos Medical Publishing LLC; 2009. hlm.472-7.
3. Hudspith MJ, Siddall PJ, Munglani R. Physiology of pain. Dalam: Hemmings HC, Hopkins PM, editor. *Foundation of anesthesia*. Edisi ke-2. Philadelphia. Elsevier Mosby; 2006. hlm.267-85.
4. Oosterman JM, van Harten B, Weinstein HC, Scheltens P, Scherder EJA. Pain intensity and pain affect in relation to white matter changes. *Pain.* 2006;125(1-2):74-81.
5. Sjahrir H. Tension type headache & neurobiologi depresi. Nyeri kepala. Edisi ke-1. Medan: USU Press; 2004.
6. Sjahrir H. Tension headache. Dalam: Gofir A, editor. *Nyeri kepala & vertigo*. Edisi ke-1. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press; 2008. hlm.141-8.
7. Muhtz C, Rodriguez-Raecke R, Hinkelmann K, Moeller-Bertram T, Kiefer F, Wiedemann K, dkk. Cortisol response to experimental pain in patients with chronic low back pain and patients with major depression. *Pain Med.* 2013;14(4):498-503.
8. Wingenfeld K, Nutzinger D, Kauth J, Dirk Z,

- Hellhammer DH, Lautenbacher S. Salivary cortisol release and hypothalamic pituitary adrenal axis feedback sensitivity in fibromyalgia is associated with depression but not with pain. *J Pain*. 2010;11(11):1195-202.
9. Ang DC, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Tu W, Kroenke K. Predictors of pain outcomes in patients with chronic musculoskeletal pain co-morbid with depression: Results from a randomized clinical trial. *Pain Med*. 2010;11(4):482-91.
  10. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2468-73.
  11. Leonard B, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2009;24(3):165-75.
  12. Carrasco G, Kar Fvd. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol*. 2003;463(1-3):235-72.
  13. Evan KD, Douglas B, Bruce N, Drummond PD. An exploratory study of changes in salivary cortisol, depression, and pain intensity after treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2008;9(6):752-8.
  14. Belanoff JK, Kalehzan M, Sund B, Fleming Ficek SK, Schatzberg AF. Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1612-6.
  15. Khoromi S, Muniyappa R, Nackers L, Gray N, Baldwin H, Wong KA, dkk. Effects of chronic osteoarthritis pain on neuroendocrine function in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4313-8.
  16. Tennant F, Hermann L. Normalization of serum cortisol concentration with opioid treatment of severe chronic pain. *Pain Med*. 2002;3(2):132-4.
  17. Moore RA, Evans PJ, Smith RF, Lloyd JW. Increased cortisol excretion in chronic pain. *Anaesthesia*. 1983;38(8):788-91.
  18. Atkinson JH Jr, Kremer EF, Ward HW, Risch SC, Hopper BR, Yen SS. Pre- and post-dexamethasone saliva cortisol determination in chronic pain patients. *Biol Psychiatry*. 1984;19(7):1155-9.
  19. Shenkin HA. The effect of pain on the diurnal pattern of plasma corticoid levels. *Neurology*. 1964;14:1112-7.
  20. Pusat Data dan Informasi Departemen Kesehatan RI. *Glosarium data dan informasi kesehatan*; 2006.
  21. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trial of postoperative pain. *The Journal of Pain*. 2003;4(7):407-14.
  22. Fillingim RB. Pain measurement in humans. Dalam: Holcroft A, Jaggard S, editor. *Core topics in pain*. New York: IASP Press; 2001.hlm.71-7.
  23. Frymoyer JW. Back pain and sciatica. *N Engl J Med*. 1988;318(5):291-300.
  24. Koes BW, Van Tulder MW, Peul WC. Diagnosis and treatment of Sciatica. *British Medical Journal*. 2007;334(7607):1313-7.
  25. Purwanto ET. Hernia nukleus pulposus lumbalis dalam nyeri punggung bawah. Jakarta. Kelompok Studi Nyeri Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). 2003;133-48.
  26. Kuntono HP. Management nyeri muskuloskeletal. Makalah disajikan dalam: TITAFI 2000. Kumpulan Makalah Temu Ilmiah Tahunan Fisioterapi XV; 2000 Oktober 2-4, Semarang, Indonesia. Semarang; 2000. hlm.30.
  27. Kim HJ, Kim SC, Kang KT, Chang BS, Lee CK, Yeom JS. Influence of educational attainment on pain intensity and disability in patients with lumbar spinal stenosis: mediation effect of pain catastrophizing. *Spine*. 2014;39(10):E637-44.
  28. Feldman CH, Dong Y, Katz JN, Donnell-Fink LA, Losina E. Association between socioeconomic status and pain, function and pain catastrophizing at presentation for total knee arthroplasty. *BMC Musculoskeletal Disorders* [serial online]. 2015;16(18) [diunduh 22 Maret 2015]. Tersedia dari: Biomedcentral.
  29. Edward RR, Goble R, Kwan A, Kudel I, McGuire L, Heinberg L, dkk. Catastrophizing, pain, and social adjustment in scleroderma: relationships with educational level. *Clin J Pain*. 2006; 22(7):639-46.
  30. Hawker GA, Wright JG, Coyte PC, William JI, Harvey B, Glazier R, dkk. Determining the need for hip and knee arthroplasty: the role of clinical severity and patients preferences. *Med Care*. 2001;39(3):206-16.
  31. Melzack R, Abbott FV, Zackon W, Mulder DS, Davis MW. Pain on a surgical ward: a survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. *Pain*. 1987;29(1):67-72.
  32. Idaiani S, Bisara D. Komorbiditas depresi dengan penyakit fisik menahun. *Jurnal Penyakit Tidak Menular Indonesia*. 2009;1(1):19-29.
  33. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Sinopsis psikiatri ilmu pengetahuan perilaku psikiatri klinis*. Jilid I. Jakarta: Binarupa Aksara Publisher; 2010.
  34. Von KM, Gregory S. The relationship between pain and depression. *The British Journal of Psychiatry*. 1996;168(Suppl 30):101-8.
  35. Munro GB, Monro REB. Chronic pain, chronic stress, and depression: coincidence or consequence. *J Neuroendocrinol*. 2001;13(12):1009-23.
  36. Ismail RI, Siste K. Gangguan depresi. Dalam: Elvira SD, Hadisukanto G, editor. *Buku ajar psikiatri*.

- Jakarta: Balai penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010.hlm.209-22.
37. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI. Pedoman penggolongan dan diagnosis gangguan jiwa di Indonesia III. Cetakan ke-1. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2003.
  38. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition. *Brain and Cognition*. 2007;65(3):209-37.
  39. Carrasco GA, van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol*. 2003;463(1-3):235-72.
  40. Vachon-Preseau E, Roy M, Martel MO, Caron E, Marin MF, Chen J, dkk. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain*. 2013;136(Pt3):815-27.
  41. Brown MR, Fisher LA, Spiess J, Rivier C, Rivier J, Vale W. Corticotropin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology*. 1982;111(3): 928-31.
  42. Brown MR, Fisher LA, Webb V, Vale WW, Rivier JE. Corticotropin-releasing factor: a physiologic regulator of adrenal epinephrine secretion. *Brain Res*. 1985;328(2):355-7.
  43. Brown MR, Fisher LA, Spiess J, Rivier C, Rivier J, Vale W. Corticotropin-releasing factor: effects on the sympathetic nervous system and oxygen consumption. *Life Sciences*. 1982;30(2):207-10.
  44. Jain R, Zwickler D, Hollander CS, Brand H, Sapersten A, Hutchinson B, dkk. Corticotropin-releasing factor modulates the immune response to stress in the rat. *Endocrinology*. 1991;128(3):1329-36.
  45. Besedovsky H, Sorkin E, Keller M, Muller J. Changes in blood hormone levels during the immune response. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975;150(2):466-70.
  46. Tennant F. Cortisol Screening in Chronic Pain patients. practical pain management [internet]. Montclair: Vertical Health Media LLC; 2012 [diunduh 22 Maret 2015]. Tersedia dari: <http://www.practicalpainmanagement.com/>.
  47. Generaal E, Vogelzangs N, Gary J, Geenaen R, Johannes, Brenda WJH, dkk. Reduced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in chronic multi-site musculoskeletal pain: partly masked by depressive and anxiety disorders. *BMC Musculoskeletal Disorders* [serial online]. 2014;15(227) [diunduh 22 Maret 2015]. Tersedia dari: Biomedcentral.
  48. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Rho M, Lundberg U. Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. *Int J Behav Med*. 2010;17(3):223-33.