

## GAMBARAN KADAR SEROTONIN SERUM PADA PASIEN NYERI KRONIK YANG MENGALAMI INSOMNIA

### SEROTONIN LEVELS IN CHRONIC NON-CANCER PAIN PATIENTS WITH INSOMNIA

Wiratmono Rahmadi,\* Dani Rahmawati,\* Endang Kustiowati,\* Dwi Pudjonarko\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic pain is a serious health problem, with insomnia as one of the major comorbidities. There is a reciprocal relationship between chronic pain and insomnia with the role of serotonin in between. Serotonin is a neurotransmitter that modulates neural activity and affect various neuropsychological processes, including pain and sleep cycles.

**Aims:** To describe the serum serotonin level in chronic pain patients with insomnia.

**Methods:** A cross-sectional study on patients who suffered from non-cancer pain for at least 3 months. Demographic data i.e age and gender were obtained from each patients. Assessment of pain intensity was done with Visual Analogue Scale (VAS), assessment of insomnia was done with Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and measurement of serum serotonin level was done using Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Assessment of anxiety was done using Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and depression using Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Data were analyzed using Fisher's test and logistic regression.

**Results:** There were 51 subjects consisted with 16 male and 35 female. Insomnia was found in 74.5% subjects, and low serum serotonin level was found in 78.4% subjects. There was a significant association between serum serotonin level ( $p=0.021$ ) and depression ( $p=0.006$ ) with the incidence of insomnia. There was no association between age, gender, anxiety, and intensity of pain ( $p>0.05$ ) with insomnia.

**Discussion:** There was a significant association between serum serotonin level and incidence of insomnia in chronic non-cancer pain patients.

**Keywords:** Chronic non-cancer pain, insomnia, serotonin

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Nyeri kronik merupakan masalah kesehatan yang serius, dengan salah satu komorbidnya adalah insomnia. Terdapat hubungan timbal balik antara nyeri kronik dan insomnia dengan peran serotonin di antara keduanya. Serotonin merupakan suatu neurotransmitter yang memodulasi aktivitas neural dan mempengaruhi berbagai proses neuropsikologis, termasuk nyeri dan siklus tidur. Perlu diketahui peran serotonin untuk membantu pendekatan pasien dengan nyeri kronik.

**Tujuan:** Untuk mengetahui gambaran kadar serotonin serum pada pasien nyeri kronik yang mengalami insomnia.

**Metode:** Penelitian potong lintang pada pasien-pasien dengan nyeri non kanker lebih dari 3 bulan. Dari setiap pasien dikumpulkan data demografi berupa usia dan jenis kelamin. Pada setiap pasien dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, penilaian intensitas nyeri menggunakan skala *Visual Analogue Scale* (VAS), pengukuran insomnia menggunakan *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) dan pengukuran kadar serotonin serum menggunakan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Dilakukan juga pengukuran status ansietas menggunakan *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) dan status depresi menggunakan *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). Data dianalisis menggunakan uji Fisher dan regresi logistik.

**Hasil:** Didapatkan 51 subjek yang terdiri dari 16 laki-laki dan 35 perempuan. Didapatkan insomnia pada 74,5% subjek dengan kadar serotonin yang rendah (78,4%). Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar serotonin serum ( $p=0,021$ ) dan depresi ( $p=0,006$ ) dengan terjadinya insomnia. Tidak terdapat hubungan antara usia, jenis kelamin, ansietas, dan derajat nyeri ( $p>0,05$ ) dengan insomnia.

**Diskusi:** Didapatkan kadar serotonin serum yang rendah yang berhubungan bermakna dengan terjadinya insomnia pada pasien dengan nyeri kronik.

**Kata kunci:** Insomnia, nyeri kronik, serotonin

\*Bagian/SMF Neurologi FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Korespondensi: drwira@gmail.com

## PENDAHULUAN

Nyeri kronik merupakan masalah kesehatan yang serius, dengan salah satu komorbid utamanya adalah insomnia.<sup>1</sup> Faktor lain yang dapat menyebabkan insomnia diantaranya depresi dan ansietas.<sup>2</sup> Hubungan nyeri kronik dan insomnia sepertinya merupakan hubungan timbal balik atau berupa suatu lingkaran setan. Hampir setengah dari orang yang menderita insomnia juga mengeluhkan menderita paling tidak salah satu jenis nyeri kronik. Sebaliknya, angka kejadian insomnia pada pasien-pasien dengan keluhan nyeri kronik mencapai sekitar 50-88%.<sup>3</sup> Jadi tampak bahwa nyeri dapat menimbulkan insomnia, sedangkan kurangnya tidur akan memperberat keluhan nyeri. Tetapi mekanisme hubungan antara nyeri kronik dan insomnia belum sepenuhnya dapat dijelaskan.

Serotonin merupakan suatu neurotransmitter yang memodulasi aktivitas neural dan mempengaruhi berbagai proses neuropsikologis, seperti suasana hati, memori, respons stress, modulasi nyeri, dan pengaturan siklus tidur.<sup>4</sup> Penelitian-penelitian sebelumnya pada berbagai kondisi nyeri kronik menunjukkan adanya penurunan kadar serotonin serum.<sup>5</sup> Pada siklus tidur, serotonin berperan pada kondisi terjaga untuk mempertahankan keterjagaan, dan untuk memulai tidur melalui metabolitnya, yaitu melatonin. Oleh karena itu, pada kondisi kadar serotonin rendah terjadi penurunan sintesis melatonin yang mengakibatkan penderita sulit untuk memulai tidur.<sup>6</sup> Suatu penelitian pada tahun 2011 mendapatkan penurunan kadar serotonin dan melatonin serum pada pasien dengan fibromyalgia<sup>7</sup> yang menunjukkan peran serotonin pada kondisi nyeri kronik dan insomnia.

Pigeon dkk menunjukkan bahwa terdapat hubungan timbal balik antara nyeri kronik dan insomnia, bahwa pada sebagian besar (42-88%) pasien dengan nyeri kronik juga mengeluhkan adanya insomnia. Akibat kurang tidur maka keluhan nyeri semakin memberat, oleh karena kondisi kurang tidur mempengaruhi mekanisme koping pasien terhadap nyeri.<sup>3</sup> Baghdoyan mendapatkan bahwa kekurangan tidur dapat menimbulkan kondisi hiperalgesia, bahkan pada subjek yang sebelumnya tidak memiliki keluhan nyeri.<sup>8</sup> Pada tinjauan yang lain, Moldofsky

mendapatkan bahwa kurangnya tidur, terutama tidur fase REM, dapat menurunkan ambang nyeri, dan banyak keluhan nyeri diperberat dengan kondisi kurang tidur.<sup>9</sup> Dari sini tampak bahwa penanganan insomnia pada nyeri kronik yang tepat akan dapat membantu penatalaksanaan nyeri kronik itu sendiri.

## TUJUAN

Untuk mengetahui gambaran kadar serotonin serum pada pasien nyeri kronik yang mengalami insomnia.

## METODE

Penelitian potong lintang ini dilaksanakan di Poliklinik Neurologi RSUP dr. Kariadi Semarang dan RSUD Kotamadya Semarang secara konsekutif pada bulan November-Desember 2014. Kriteria inklusi adalah penderita nyeri non-kanker dengan durasi lebih dari 3 bulan, baik yang sudah mendapat terapi nyeri optimal maupun belum. Kriteria eksklusi adalah penderita dengan riwayat insomnia primer sebelumnya, dan hal-hal/penyakit yang dapat menyebabkan insomnia seperti insufisiensi kardiopulmoner, penyalahgunaan obat/alkohol, atau gangguan prostat.

Semua subjek dikumpulkan data demografi dan dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pengukuran berbagai skala. Penilaian intensitas nyeri menggunakan skala *Visual Analogue Scale* (VAS), dibagi menjadi tidak nyeri (0-4), nyeri ringan (5-44), nyeri sedang (45-74), dan nyeri berat (75-100). Penilaian insomnia menggunakan *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) dengan nilai >5 menunjukkan adanya insomnia. Pengukuran kadar serotonin serum menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan nilai normal 50-300ng/mL Dilakukan juga pengukuran status ansietas menggunakan *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) yang dibagi menjadi tidak ada ansietas (nilai 0) dan ada ansietas (nilai  $\geq 1$ ). Status depresi menggunakan *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) menjadi tidak depresi (nilai <10) dan depresi (nilai  $\geq 10$ ).

Perhitungan statistik menggunakan program SPSS for Windows versi 22. Hubungan antar variabel dianalisis menggunakan metode uji Fisher, sedangkan analisis multivariat dilakukan menggunakan uji regresi logistik. Hasil dikatakan bermakna bila  $p \leq 0,05$ .

**HASIL**

Subjek yang ikut dan menyelesaikan penelitian ini sebanyak 51 orang (Tabel 1), mayoritas laki-laki (68,6%) berusia  $\geq 46$  tahun (76,5%), dan mengalami nyeri campuran (49%). Insomnia ditemukan pada sebagian besar subjek (74,5%) yang disertai depresi (64,7%), dan ansietas ringan (74,5%). Subjek terutama mengalami nyeri sedang berat (76,5%) dan memiliki kadar serotonin yang rendah (74,5%).

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar serotonin serum dan depresi dengan insomnia ( $p=0,021$  dan  $p=0,006$ ), sementara lain-lain tidak bermakna (Tabel 2).

Berdasarkan hasil analisis bivariat didapatkan bahwa intensitas nyeri, depresi, ansietas, dan kadar serotonin mempunyai nilai  $p < 0,25$ . Selanjutnya untuk keempat variabel tersebut dilakukan analisis multivariat (Tabel 3) dengan hasil bahwa depresi merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap insomnia ( $p=0,015$ , rasio Odds (RO)=7,854), diikuti oleh kadar serotonin ( $p=0,021$ , RO=9,647).

**PEMBAHASAN**

Dari 51 subjek pada penelitian ini, sebanyak 74,5% subjek menderita insomnia. Hal ini sejalan dengan penelitian Tang dkk yang mendapatkan sekitar 65% penderita nyeri kronik mengeluhkan adanya insomnia.<sup>10</sup> Suatu studi metaanalisis yang dilakukan oleh Smith dkk juga mendapatkan prevalensi insomnia pada penderita nyeri kronik antara 50-88%.<sup>11</sup>

Faktor usia diduga mempunyai peranan pada terjadinya insomnia. Selama kehidupan, pola tidur akan berubah seiring bertambahnya usia. Masalah gangguan tidur banyak didapatkan pada usia lanjut dan terjadi pada lebih dari 50% orang dewasa berusia diatas 65 tahun. Orang lanjut usia memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya gangguan tidur karena berbagai faktor, seperti masalah-masalah sosial dan psikososial, meningkatnya prevalensi penyakit-penyakit medis yang diderita, meningkatnya penggunaan obat-obatan dan alkohol, dan perubahan pada irama sirkadian.<sup>11</sup>

Pada penelitian ini usia terbanyak adalah  $>46$  tahun (76,3%), tanpa hubungan yang bermakna

**Tabel 1. Distribusi Subjek Berdasarkan Karakteristik Individu (n=51)**

Karakteristik subjek	n (%)
<b>Umur</b>	
• 26-45	12 (23,5%)
• $\geq 46$	39 (76,5%)
<b>Jenis kelamin</b>	
• Laki-laki	16 (31,4)
• Perempuan	35 (68,6)
<b>Jenis nyeri</b>	
Nosiseptik:	19 (37,3)
• Nyeri kepala	5
• Osteoarthritis	5
• Frozen shoulder	5
• Tendinitis	2
• Fasiitis plantaris	2
Neuropatik:	7 (13,7)
• Neuralgia trigeminal	1
• Central post stroke pain	3
• Neuralgia post herpetik	2
• Cubital tunnel syndrome	1
Campuran:	25 (49,0)
• Fibromyalgia	2
• Low back pain	17
• Spondilolisthesis	2
• Sindrom servikal	3
• Brakialgia	1
<b>Depresi</b>	
• Tidak Depresi	18 (35,3)
• Depresi	33 (64,7)
<b>Ansietas</b>	
• Ringan	38 (74,5)
• Sedang-Berat	13 (25,5)
<b>Kadar serotonin</b>	
• Rendah	40 (78,4)
• Normal	11 (21,6)
<b>Insomnia</b>	
• Ya	38 (74,5)
• Tidak	15 (25,5)
<b>Intensitas nyeri</b>	
• Ringan	12 (23,5)
• Sedang-Berat	39 (76,5)

antara usia dengan insomnia ( $p=0,706$ ). Hal ini sejalan dengan Morphy dkk terhadap 2363 subjek

**Tabel 2. Analisis Bivariat Faktor Risiko terhadap Insomnia (n=51)**

Faktor risiko	Insomnia				Statistik	p
	Ya		Tidak			
	n	%	n	%		
<b>Umur</b>						
• Dewasa	10	19,6	2	3,9	Fisher's = 0,179	0,706
• Tua	28	54,9	11	21,6		
<b>Jenis Kelamin</b>						
• Laki-laki	11	21,6	5	9,8	Fisher's = 0,085	0,730
• Perempuan	27	52,9	8	15,7		
<b>Depresi</b>						
• Depresi	29	56,9	4	7,8	Fisher's = 6,917	0,006*
• Normal	9	17,6	9	17,6		
<b>Ansietas</b>						
• Sedang-Berat	12	23,5	11	2,0	Fisher's = 1,788	0,142
• Ringan	26	51,0	12	23,5		
<b>Intensitas Nyeri</b>						
• Sedang-Berat	32	62,7	7	13,7	Fisher's = 3,419	0,053
• Ringan	6	11,8	6	11,8		
<b>Serotonin</b>						
• Rendah	33	64,7	7	13,7	Fisher's = 4,436	0,021*
• Normal	5	9,8	6	11,8		

\*Signifikan  $p < 0,05$

serta Schlack dkk di Jerman.<sup>12,13</sup>

Pada penelitian ini, dari 51 subjek didapatkan mayoritas (68,6%) perempuan. Dari analisis statistik tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan insomnia ( $p=0,730$ ), sejalan dengan penelitian Morphy dkk.<sup>12</sup> Meskipun demikian kami mendapatkan kecenderungan bahwa insomnia lebih banyak terjadi pada jenis kelamin perempuan (77,14%) dibandingkan pada laki-laki (68,75%). Demikian pula Voderholzer dkk yang pada tahun 2003 melakukan penelitian pada penderita insomnia dan kontrol orang sehat menggunakan polisomnografi, bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan kejadian insomnia, walaupun terdapat kecenderungan insomnia lebih banyak pada perempuan. Keluhan insomnia didapatkan lebih banyak pada perempuan usia pra dan pascamenopause, sehingga diduga bahwa perubahan hormonal berperan pada kondisi ini.<sup>14</sup>

Dari intensitas nyeri, kami mendapatkan bahwa dari 51 subjek, sebanyak 12 (23,5%) subjek

menderita nyeri intensitas ringan, dan 39 (76,5%) subjek menderita nyeri intensitas sedang-berat. Secara statistik tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara intensitas nyeri dan insomnia ( $p=0,053$ ), tetapi terdapat kecenderungan untuk terjadinya insomnia lebih besar pada nyeri sedang-berat (82,05%) dibandingkan pada nyeri ringan (50%). Penelitian Tang dkk dan Purushotaman dkk mendapatkan bahwa pada pasien nyeri punggung kronik, intensitas nyeri berpengaruh signifikan terhadap insomnia.<sup>1,15</sup>

Demikian pula penelitian Chen dkk pada berbagai kondisi nyeri kronik mendapatkan bahwa intensitas nyeri berpengaruh signifikan pada insomnia.<sup>16</sup> Hubungan yang tidak kuat secara statistik antara nyeri kronik dan insomnia pada penelitian ini dapat disebabkan karena jumlah sampel yang tidak seimbang antara kelompok nyeri ringan dan kelompok nyeri sedang-berat, subjek dengan intensitas nyeri sedang-berat lebih besar jumlahnya dibanding subjek dengan intensitas nyeri ringan. Selain itu tampak

Tabel 3. Analisis Regresi Logistik Faktor Risiko terhadap Insomnia (n=51)

Faktor risiko	Analisis bivariat			Analisis multivariat			
	Insomnia		p	RO	Min	Max	p
<b>Intensitas Nyeri</b>							
• Sedang-Berat	32	7	0,053	0,115	0,155	0,754	0,18
• Ringan	6	6					
<b>Ansietas</b>							
• Sedang-Berat	12	1	0,142	1,394	0,804	19,217	0,101
• Ringan	26	12					
<b>Depresi</b>							
• Depresi	29	4	0,006	11,073	0,005*	60,243	2,035
• Normal	9	9					
<b>Serotonin</b>							
• Rendah	33	7	0,021	9,647	0,015*	59,704	1,559
• Normal	5	6					

\* Hubungan signifikan,  $p < 0,05$ ; IK: interval kepercayaan

bahwa pada kelompok nyeri ringan, sebanyak 50% subjek juga menderita insomnia. Hal ini tampaknya juga berkaitan dengan durasi penyakit nyeri kronik yang diderita, dan juga berkaitan dengan ansietas yang diderita subjek.

Faktor lain yang dapat berperan pada insomnia adalah ansietas. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ketakutan akan memberatnya nyeri dengan gerakan danantisipasi akan datangnya nyeri yang berat menimbulkan ansietas pada pasien-pasien dengan nyeri kronik, dan kondisi ini membuat beban yang dirasakan penderita nyeri kronik semakin berat.<sup>18,19</sup> Pada penelitian ini kami mendapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara derajat ansietas dengan insomnia ( $p=0,142$ ). Penelitian dari Taylor dkk pada tahun 2005, mendapatkan bahwa ansietas memiliki hubungan yang signifikan dengan insomnia.<sup>20</sup> Penelitian Uhde tahun 2009 juga mendapatkan bahwa ansietas dan insomnia memiliki hubungan yang signifikan.<sup>21</sup>

Pada penelitian kami, 13 (25,5%) subjek yang menderita ansietas sedang-berat, sedangkan sebagian besar (74,5%) subjek kami menderita ansietas ringan. Disini tampak bahwa pada semua subjek kami didapatkan insomnia dengan derajat yang bervariasi, sehingga dapat disimpulkan bahwa pada semua penderita nyeri kronik menderita ansietas dengan berbagai derajat. Hal ini disebabkan oleh ketakutan

akan datangnya nyeri dan kekhawatiran akan kondisi kronik ini. Pada penelitian ini derajat ansietas tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan terjadinya insomnia, tetapi tampak bahwa pada semua derajat ansietas angka terjadinya insomnia cukup besar (69% pada ansietas ringan dan 58% pada ansietas sedang-berat), yang bisa diartikan juga bahwa semua derajat ansietas berpengaruh dengan terjadinya insomnia.

Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien-pasien dengan ansietas memiliki kecenderungan untuk lebih memperhatikan sensasi nyeri pada tubuh, lebih dapat mendeteksi adanya peningkatan gejala dari penyakit yang dialami, melaporkan intensitas nyeri yang lebih tinggi, memiliki ambang nyeri yang lebih rendah, dan cenderung untuk memikirkan kemungkinan-kemungkinan terburuk dari penyakitnya, dibandingkan dengan pasien tanpa ansietas.<sup>15</sup> Ansietas dapat berperan memicu atau memperberat insomnia dengan memicu keterjagaan dan mengaktifasi suatu kaskade proses kognitif-behavioral, seperti perhatian selektif terhadap adanya ancaman atau berita buruk, yang telah terbukti memperberat insomnia. Tidak bermaknanya hasil yang kami dapatkan pada faktor intensitas nyeri dan ansietas mungkin saling berkaitan, karena dari hasil penelitian sebelumnya di atas tampak bahwa intensitas nyeri dipengaruhi ansietas, dan ansietas juga dipengaruhi oleh intensitas nyeri.

Salah satu kemungkinan penyebab insomnia pada kasus nyeri kronik adalah menurunnya kadar serotonin dalam darah. Serotonin berperan dalam proses modulasi nyeri untuk mempertahankan transmisi sinyal nyeri dari saraf ke otak, terutama pada kondisi nyeri kronik.<sup>22</sup> Pada penelitian ini, dari 51 subjek dengan berbagai kondisi nyeri kronik, didapatkan kadar serotonin darah yang rendah pada sebanyak 40 subjek (78,4%). Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya pada berbagai kondisi nyeri kronik. Cordero dkk melaporkan adanya penurunan kadar serotonin serum pada kasus-kasus fibromialgia kronik.<sup>23</sup>

Suatu studi metaanalisis oleh Mahdi dkk (2011) mendapatkan adanya penurunan kadar serotonin serum pada penderita sindroma fibromialgia.<sup>7</sup> Bendtsen dkk pada nyeri kepala kronik mendapatkan bahwa pada nyeri kepala tipe tegang kronik didapatkan kadar serotonin platelet maupun plasma yang menurun, dengan kadar serotonin yang normal atau meningkat pada saat bebas serangan nyeri kepala.<sup>24</sup>

Penelitian Karakulova dkk juga mendapatkan kadar serotonin serum yang rendah pada nyeri kepala tipe tegang kronik, yang berhubungan juga dengan terjadinya depresi sedang-berat pada penderita.<sup>25</sup> Sokunbi dkk pada nyeri punggung bawah kronik mendapatkan bahwa terdapat konsentrasi serotonin plasma yang rendah pada penderita nyeri punggung bawah kronik dan didapatkan peningkatan kadar serotonin plasma setelah dilakukan latihan stabilisasi spinal.<sup>26</sup>

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar serotonin serum dengan kejadian insomnia ( $p=0,021$ ). Ini sejalan dengan Ross (2010) di Amerika Serikat yang mendapatkan bahwa pada pasien-pasien insomnia didapatkan adanya penurunan kadar serotonin darah.<sup>27</sup> Penelitian Plesman (2011) juga mendapatkan penurunan kadar serotonin pada penderita insomnia, dan gejala membaik dengan pemberian triptophan yang merupakan prekursor dari serotonin.<sup>28</sup> Pada analisis regresi logistik didapatkan bahwa risiko menderita insomnia pada subjek dengan kadar serotonin serum rendah sebesar 9 kali lipat (RO 9,647, IK 95% 1,559-59,704).

Kondisi kekurangan serotonin memiliki dampak yang besar pada tubuh. Oleh karena serotonin dibutuhkan untuk *arousal* dan mempertahankan keterjagaan, maka kekurangan serotonin menyebabkan penderita merasa lelah, tidak bisa terjaga penuh, sedangkan karena kurangnya serotonin menyebabkan tubuh tidak bisa memproduksi melatonin, maka penderita mengeluhkan sulit untuk memulai tidur, walaupun tubuh terasa lelah.

Penelitian Baghdoyan pada tahun 2006 telah menunjukkan bahwa pada orang yang kurang tidur terjadi hiperalgesia, bahkan dapat timbul keluhan nyeri *de novo* yang tidak berhubungan dengan keluhan nyeri sebelumnya.<sup>8</sup> Bila nyeri bertambah, maka diperlukan lebih banyak serotonin untuk memodulasi nyeri tersebut, sehingga produksi melatonin pemicu tidur pun makin berkurang, dan untuk memproduksi serotonin, otak perlu tidur. Kondisi ini menyebabkan terjadinya lingkaran setan insomnia-nyeri kronik.

Penelitian Saldanha dkk di India terhadap pasien dengan depresi mendapatkan adanya penurunan kadar serotonin serum pada pasien-pasien tersebut yang berkorelasi dengan beratnya derajat depresi, dan didapatkan juga gejala insomnia pada pasien-pasien tersebut.<sup>29</sup> Di sini depresi dianggap sebagai variabel antara, karena rendahnya kadar serotonin memicu terjadinya depresi, dan pada kondisi depresi didapatkan juga gejala insomnia.

Pada penelitian ini, dari 51 subjek didapatkan 33 (64,7%) menderita depresi. Terdapat beberapa mekanisme hubungan antara nyeri kronik dan depresi. Pertama, stress fisik dan psikis yang diakibatkan oleh nyeri kronik dapat memicu episode depresi. Kedua, depresi dapat berperan sebagai prekursor dan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap nyeri, karena toleransi terhadap nyeri menurun pada pasien dengan depresi.<sup>30</sup>

Dari analisis statistik penelitian ini didapatkan hubungan yang signifikan antara depresi dan insomnia ( $p=0,006$ ), sesuai dengan hasil Tsuno dkk.<sup>31</sup> Sivertsen dkk juga mendapatkan hasil yang serupa, bahwa depresi dan insomnia memiliki hubungan yang signifikan dan bersifat bidireksional; depresi dapat menyebabkan insomnia dan sebaliknya, insomnia dapat menyebabkan depresi.<sup>32</sup> Dari analisis regresi logistik, didapatkan bahwa depresi merupakan

prediktor yang bermakna untuk insomnia, bahwa subjek yang mengalami depresi memiliki risiko menderita insomnia 11 kali lipat dibanding subjek yang tidak menderita depresi (RO 11,073, IK 95% 2,035-60,243). Hal ini sejalan dengan Sivertsen dkk yang mendapatkan risiko insomnia pada penderita depresi sebesar hampir 7 kali lipat.<sup>32</sup>

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu belum adanya instrumen yang tervalidasi untuk membedakan antara insomnia primer dan insomnia sekunder, dan terdapat kesulitan peneliti untuk mengendalikan sebaran sampel yang tidak seimbang.

### KESIMPULAN

Didapatkan kadar serotonin serum yang rendah yang berhubungan bermakna dengan terjadinya insomnia pada nyeri kronik. Pasien dengan nyeri kronik yang memiliki kadar serotonin serum rendah berisiko 9,7 kali lebih tinggi untuk mengalami insomnia dibandingkan dengan pasien kadar serotoninnya normal.

### DAFTAR PUSTAKA

- Wood JN, Waxman SG. Chronic pain as a molecular disorder. Dalam: Waxman SG, editor. *Molecular Neurology*. London: Elsevier Academic Press; 2007.
- Espie CA, Bartlett DJ. Insomnia. Dalam: Lisak RP, Truong DD, Carroll WM, Bhidayasiri R, editors. *International neurology: a clinical approach*. Blackwell Publishing Ltd. 2009.
- Pigeon WR, Park J, Sateia MJ. Sleep and pain. Dalam: Lader M, Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, editors. *Sleep and sleep disorders: a neuropsychopharmacological approach*. Landes Bioscience. 2004.
- Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*. 2009;60:355-66.
- Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanism in chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):141-54.
- Adrienne D. The sleep-wake cycle in fibromyalgia & chronic fatigue syndrome. *fibromyalgia and chronic fatigue* [serial online]. 2011 [diunduh 11 April 2014]. Tersedia dari: About Health.
- Mahdi AA, Fatima G, Das SK, Verma NS. Abnormality of circadian rhythm of serum melatonin and other biochemical parameters in fibromyalgia syndrome. *Indian J Biochem Biophys*. 2011;48(2):82-7.
- Baghdoyan HA. hyperalgesia induced by rem sleep loss: a phenomenon in search of a mechanism. *Sleep*. 2006;29(2).
- Moldofsky H. Sleep and pain: a clinical review. *Sleep Med Rev*. 2001;5(5):387-98.
- Tang NKY, Hester J. Insomnia co-occurring with chronic pain: clinical features, interaction, assessments and possible interventions. *Rev Pain*. 2008;2(1).
- Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain interrelate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev*. 2004;8:119-32.
- Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep*. 2007;30(3).
- Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany. *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56:740-8.
- Voderholzer U, Al-Shajlawi A, Weske G, Feige B, Riemann D. Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety*. 2003;17:162-72.
- Tang NKY, Wright KJ, Salkovskis PM. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res*. 2007;16:85-95.
- Chen Q, Hayman LL, Shmeding RH, Bean JF, Leveille SG. Characteristics of chronic pain associated with sleep difficulty in the older population: The MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1385-92.
- Purushothaman B, Singh A, Lingutla K, Bhatia C, Pollock R, Krishna M. Prevalence of insomnia in patients with chronic back pain. *J Orthop Surg*. 2013;21(1):68-70.
- Picavet HS, Vlaeyen JW, Schouten JS. Pain catastrophizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1028-34.
- Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, Hill KR, O'Donnell FS, Cordingley G. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache*. 2000;40:3-16.
- Taylor D, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, Bush AJ. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*. 2005; 28(11):1457-64.
- Uhde TW, Cortese BM, Vedeniapin A. Anxiety and sleep problems: emerging concepts and theoretical treatment implications. *Curr Psychiatr Reprt*. 2009; 11(4):269-76.
- Kim YS, Chu Y, Han L, Li M, Li Z, LaVinka PC, dkk. Central terminal sensitization of TRPV1 by descending serotonergic facilitation modulates chronic pain. *Neuron*. 2014.

23. Cordero MD, Alcocer-Gomez E, Cano-Garcia FJ, de Miguel M, Sanchez-Alcazar JA, Moreno Fernandez AM. Low levels of serotonin in serum correlates with severity of fibromyalgia. *Med Clib Barc.* 2010;135(14):644-6.
24. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Orensen PS, Thomsen LL, dkk. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. *Headache Pain.* Danish Headache Society. 2012.
25. Karakulova IV, Shutov AA. Quantitative determination of serum serotonin in the diagnosis of tension headache. *Klin Lab Diagn.* 2006;(1):9-10.
26. Sokunbi O, Watt P, Moore A. Changes in plasma concentration of serotonin in response to spinal stabilisation exercises in chronic low back pain patients. *Nig Q J Hosp Med.* 2007;17(3):108-11.
27. Ross J. Eliminating the top causes of insomnia: neurotransmitter deficiency and cortisol excess. *Neuroscience.* 2010.
28. Plesman J. The biochemistry of insomnia. *Hypoglycemic Health Assoc.* 2011.
29. Saldanha BD, Kumar MN, Ryali VSSR, Srivastava K, Pawar AA. Serum serotonin abnormality in depression. *Med J Armed Forces India.* 2009;65:108-12.
30. Gulec M, Ozcan H, Selvi Y, Aydin A. The relationship between insomnia and major depressive disorder: a chicken and egg situation? *J Mood Disorders.* 2012;2(1):28-33.
31. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1254-69.
32. Sivertsen B, Salo P, Mykletun A, Hysing M, Pallesen S, Krokstad S, dkk. The bidirectional association between depression and insomnia: the HUNT study. *Psychosomatic Medicine* 2012;74:1-8.