

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Dispepsia merupakan masalah kesehatan yang sering dijumpai dalam praktik medis sehari-hari yang telah dikenal sejak lama. Dispepsia berasal dari bahasa Yunani, *dys* yang berarti buruk dan *pepsis* yang berarti pencernaan. Dispepsia adalah kumpulan gejala gastroduodenal dengan gejala utama nyeri epigastrium atau rasa terbakar, dan perut terasa penuh, atau cepat kenyang. Sekitar 80% individu dengan dispepsia tidak memiliki kelainan struktural dengan gejala yang dialami lebih dari 3 bulan disebut sebagai dispepsia fungsional (DF). Walaupun patofisiologi DF masih belum dipahami sepenuhnya, tetapi diperkirakan terdapat keterkaitan hubungan antara usus dan otak yang menyebabkan gangguan motilitas, sekresi asam lambung, hipersensitivitas viseral, dan perubahan mikrobiota gastrointestinal.<sup>1</sup>

*World Health Organization* (WHO) menyatakan prevalensi penderita DF di dunia mencapai 15%-30% setiap tahun. Berdasarkan penelitian-penelitian di negara Asia didapatkan sekitar 43-79,5% pasien dengan dispepsia adalah dispepsia fungsional. Prevalensi pasien DF mengalami kenaikan tiap tahun dari 1,9% pada tahun 1988 hingga 5% pada tahun 2010 di seluruh kunjungan layanan kesehatan primer. Talley *et al* (2017) melaporkan dalam 100 studi berbasis populasi yang terdiri lebih dari 312.000 subjek dengan dispepsia yang dilakukan tindakan *esophagogastroduodenoscopy* (EGD), didapatkan lebih dari 75% tidak ditemukan adanya kelainan struktural. Penelitian di Olmsted County Amerika Serikat membuktikan, bahwa dispepsia fungsional kurang

terdiagnosis dalam praktik klinis dan hanya sekitar 12,5% yang terdiagnosis tepat. Berdasarkan data, pasien DF lebih sering didiagnosis sebagai *gastroesophageal reflux* (GERD), walaupun setelah pemberian terapi penekanan asam lambung tetap tidak memberikan hasil yang memuaskan.<sup>4,5</sup> Penelitian di RSUP M Djamil Padang pada tahun 2014 menemukan dari 197 pasien dispepsia yang dilakukan pemeriksaan endoskopi didapatkan sekitar 111 pasien dengan DF (56,35%) dan 86 pasien dengan dispepsia organik (43,65%).<sup>1,2,3</sup>

Aziz *et al* (2018) melakukan studi metaanalisis mengenai dispepsia dan mendapatkan bahwa prevalensi yang lebih tinggi pada wanita, perokok, pengguna obat anti inflamasi non steroid (OAINS), dan yang terinfeksi *Helicobacter pylori*. Laporan terbaru di Amerika Serikat, Kanada, dan Inggris pada populasi orang dewasa menggunakan kriteria Roma IV mendapatkan prevalensi DF dengan pola sebaran yang hampir sama di berbagai daerah. Studi tersebut mendapatkan sebanyak 61% kasus *postprandial distress syndrome* (PDS), 18% kasus tipe *epigastric pain syndrome* (EPS), dan 21% kasus tipe campuran. *Postprandial distress syndrome* (PDS) ditandai dengan gejala yang berhubungan dengan makan, sedangkan tipe EPS tidak berhubungan dengan makanan.<sup>4,6,7</sup>

Studi Esterita *et al* (2021) menemukan bahwa kejadian dispepsia fungsional merupakan penyakit kronik yang terjadi akibat adanya gangguan pada *brain gut axis*. Berbagai studi telah dilakukan untuk menginvestigasi dispepsia fungsional yang berlangsung kronis. Studi Murni *et al* (2013) terdapat hubungan depresi dan sindrom dispepsia pada pasien keganasan yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr M Djamil Padang. Studi tersebut mendapatkan korelasi bermakna antara depresi dan sindrom

dispepsia pada pasien keganasan yang menjalani kemoterapi. Studi Koloski *et al* (2012) menemukan bahwa depresi memiliki hubungan dengan peningkatan risiko terjadinya *functional gastrointestinal disorders* (FGID) dalam kurun waktu 12 tahun. *Functional gastrointestinal disorders* seperti DF dan *irritable bowel syndrome* (IBS) didefinisikan sebagai gejala yang kurang spesifik disertai dengan tidak ditemukannya kelainan struktural atau biokimia yang menyebabkan gejala tersebut. Selain itu, studi Murni *et al* (2013) melaporkan bahwa terdapat hubungan antara ketidakteraturan pola makan dengan kejadian depresi pada penderita dispepsia fungsional.<sup>8,9,10</sup>

Studi Jones *et al* (2006) melaporkan kejadian dispepsia dan depresi dikaitkan dengan *brain gut axis* yang disebabkan disbiosis mikrobiota usus. Disbiosis mikrobiota usus merupakan suatu kondisi dimana terjadi ketidakseimbangan jumlah mikroorganisme dalam saluran pencernaan manusia. Ketidakseimbangan ini dapat melibatkan penurunan keragaman mikrobiota, kehilangan mikrobiota yang bermanfaat, atau pertumbuhan berlebihan mikrobiota buruk. Disbiosis mikrobiota usus menyebabkan peningkatan hormon kortisol, sehingga terjadi keadaan proinflamasi yang dapat mengakibatkan perubahan serta merusak sistem gastrointestinal.<sup>11,15</sup>

Studi Murni (2020) mengatakan bahwa dispepsia fungsional dengan kejadian depresi melalui jalur HPA axis. Studi tersebut mengatakan bahwa 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. Peningkatan nilai kortisol serum pagi hari menunjukkan telah terjadinya gangguan psikosomatik yang kronik, yang mana pada paparan yang lama terhadap suatu stresor akan menyebabkan perangsangan aktivitas HPA aksis yang kronik pula. Foster *et*

al tahun 2017 menyatakan mikrobiota usus terlibat dalam perkembangan dan fungsi *Hipotalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis*, pada respon stres adaptif. Winter *et al* tahun 2018 melaporkan sinyal HPA aksis terkait dengan tingkat kortisol yang tinggi sehingga menyebabkan inflamasi yang berkelanjutan.<sup>16,17,18</sup>

Depresi merupakan masalah kesehatan masyarakat yang tumbuh secara signifikan yang sering menyertai penyakit kronis. Gangguan depresi adalah kondisi heterogen dengan berbagai gejala klinis yang luas. Kriteria gangguan depresi berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, telah menjelaskan bagaimana diagnosis dan klasifikasi tingkat keparahan gangguan depresi. Sampai saat ini diperkirakan depresi masih disebabkan oleh penurunan fungsi neurotransmitter monoaminergik seperti serotonin, norepinefrin, dan dopamin di otak.<sup>12</sup>

*World Health Organization (WHO)* memperkirakan setidaknya sekitar 300 juta orang atau 4,4% populasi di seluruh dunia pernah mengalami depresi. Selain itu, di Amerika Serikat pada tahun 2017, diperkirakan sekitar 5,9% populasi yang mengalami depresi. Persentase jumlah penderita depresi yang hampir sama juga didapatkan pada berbagai negara di benua Eropa seperti di Perancis 4,8%, Jerman 5,2%, Italia 5,1%, dan Inggris 4,5%. Sedangkan di negara Asia Tenggara jumlah penderita depresi diperkirakan sebanyak 86 juta orang. Di Indonesia, berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, depresi dialami oleh semua kelompok usia dan sudah mulai terjadi sejak rentang usia remaja (15-24 tahun), dengan prevalensi 6,2% dari populasi. Pola prevalensi depresi semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia, tertinggi pada umur 75 tahun ke atas sebesar 8,9%. Berdasarkan prevalensi depresi pada penduduk

usia  $\geq 15$  tahun di Indonesia, Provinsi Sumatera Barat merupakan urutan ketujuh dari seluruh Provinsi di Indonesia dengan prevalensi sebesar 8,2%.<sup>13,14</sup>

Penatalaksanaan depresi dengan obat psikofarmaka menjadi pilihan pada penderita gangguan depresi, namun sering terjadi kegagalan terapi. Studi Thomas *et al* (2019) melaporkan 1 dari 2 penderita gangguan depresi mengalami kegagalan terapi, sedangkan sebanyak 40% penderita mengalami kekambuhan kembali. Kegagalan terapi menunjukkan dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait mekanisme perjalanan penyakit, serta terapi tambahan pada gangguan depresi.<sup>36</sup>

Studi terbaru menunjukkan kemajuan terkait kejadian depresi, dimana depresi dikaitkan dengan pola mikrobiota usus. Hipotesis dilandaskan, bahwa mikrobiota usus dapat berkomunikasi dengan otak. Mikrobiota usus berkomunikasi dengan sistem saraf pusat (SSP) melalui mekanisme pensinyalan endokrin, saraf, dan imun. Sinyal yang dikirimkan melalui *brain gut axis* dapat melakukan perubahan pada fungsi sistem pencernaan. Hipotesis dikaitkan dengan terjadi perubahan komunitas mikrobiota usus yang berdampak pada aktivasi monoamin dan sistem imun sehingga memunculkan depresi. Perubahan pola dan fungsi mikrobiota usus akan diteruskan ke otak melalui sistem saraf otonom yang menyebabkan perubahan fungsi pencernaan melalui sekresi, pergerakan usus regional, dan permeabilitas usus.<sup>15,17,19</sup>

Parada Venegas *et al* tahun 2019 melaporkan mikrobiota usus merupakan kunci dalam mengatur *gut brain axis*. Spesies bakteri tersebut mengatur produksi neurotransmitter dan prekursornya seperti serotonin, *Gama Aminobutyric Acid* (GABA) dan triptofan yang dapat menyekresikan serta meningkatkan protein dan metabolit

esensial yang terlibat dalam neuropeptida serta pelepasan hormon di usus, seperti *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) dan *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF).<sup>19,20</sup>

Studi terbaru menunjukkan bahwa produk bakteri termasuk SCFA juga dapat memainkan peran utama dalam gangguan akibat stres seperti ansietas dan depresi. Sebuah studi yang dilakukan pada hewan pengerat baru-baru ini menunjukkan bahwa suplementasi SCFA dapat mengurangi dampak stres psikososial kronis pada gejala dan perilaku seperti kecemasan dan depresi. Namun, penelitian yang menyelidiki peran SCFA dan potensi fungsi bermanfaatnya pada otak dan perilaku masih berdasar pada model hewan pengerat.<sup>22</sup>

*Short Chain Fatty Acid* adalah asam monokarboksilat yang memiliki panjang rantai 1 hingga 6 atom karbon yang merupakan produk utama dari fermentasi bakteri anaerob polisakarida yang tidak dapat dicerna seperti serat. Serat makanan memiliki korelasi kuat terhadap kadar SCFA. Asetat, propionat dan butirrat merupakan SCFA yang paling banyak di usus dengan jumlah sekitar >95% dari kandungan SCFA dengan rasio 3:1:1. SCFA sendiri memiliki banyak fungsi termasuk suplai energi, stimulasi proliferasi sel epitel, dan aktivasi *G-Protein-coupled receptors* (GPCRs) serta efek langsung pada substrat dan metabolisme energi di jaringan perifer seperti hati dan otot. SCFA juga dapat merangsang sel endokrin usus untuk meningkatkan produksi serotonin dan memiliki peran kunci dalam regulasi neuro-imunoendokrin. SCFA yang tidak dimetabolisme oleh kolonisit akan memasuki sirkulasi portal menuju hati dan digunakan sebagai substrat energi untuk hepatosit dan sintesis glukosa di hati. sehingga hanya sebagian kecil SCFA yang akan mencapai sirkulasi sistemik dan jaringan perifer. Sehingga pemeriksaan kadar SCFA lebih baik dilakukan pada feses dibandingkan darah.<sup>22,23</sup>

Studi beberapa tahun terakhir menunjukkan banyak produk metabolit bakteri dari fermentasi makanan yang dikaitkan dengan pemeliharaan homeostasis usus dan kondisi mental, atau yang lebih dikenal dengan *psychobiotic*. Temuan terbaru menunjukkan bahwa SCFA mendasari pengaruh mikrobiota usus pada homeostasis otak, perilaku, dan metabolisme tubuh. Rendahnya kadar SCFA telah dikaitkan dengan kejadian depresi pada beberapa studi. Muller *et al* (2021) tentang hubungan SCFA dengan depresi pada dewasa muda, depresi memiliki hubungan positif dengan kadar asetat, dan hubungan negatif dengan kadar propionat dan butirir. Zydecka *et al* (2018) dalam penelitian kadar SCFA pada pasien depresi, didapatkan kadar SCFA yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa depresi. Studi Jiang H *et al* (2015) perubahan mikrobiota usus pada pasien depresi, ditemukan penurunan kadar SCFA sejalan dengan berkurangnya bakteri *Faecalibacterium* pada pasien dengan depresi. Kadar SCFA yang rendah dapat meningkatkan risiko terjadinya depresi dan memperberat depresi. Studi Pinto *et al* (2017) melakukan pemberian *psycobiotic* pada pasien depresi selama 6 minggu mengalami penurunan skor depresi sebanyak 2 poin. Studi Karling *et al* (2016) menunjukkan bahwa pemberian suplementasi SCFA dapat mengurangi gejala dan perilaku depresi pada hewan coba. Sehingga pemberian suplementasi SCFA dan *psycobiotic* diharapkan dapat menjadi terapi tambahan pada pasien dengan gangguan mikrobiota usus dan depresi.<sup>22,23,24</sup>

Pemeriksaan kadar total SCFA feses dapat memberikan gambaran mengenai pengaruh mikrobiota usus, fungsinya terhadap metabolisme, mediasi transduksi sinyal sistem saraf, sehingga pemeriksaan total SCFA feses dapat membuktikan aspek klinis pengaruh depresi terhadap aktivitas mikrobiota usus. Penelitian terkait SCFA telah dilakukan pada pasien dengan gangguan depresi dan DF, namun saat ini masih belum

tersedia data di Indonesia terkait perbedaan kadar total SCFA feses pada pasien DF dengan dan tanpa depresi. Berdasarkan latar belakang inilah penulis ingin melakukan penelitian tentang perbedaan kadar total SCFA feses pada pasien DF dengan dan tanpa depresi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar total *short chain fatty acid* feses antara pasien dispepsia fungsional dengan dan tanpa depresi ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar total *short chain fatty acid* feses pada pasien dispepsia fungsional dengan dan tanpa depresi.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar total *short chain fatty acid* feses pada pasien dispepsia fungsional pada pasien dengan depresi.
2. Mengetahui kadar total *short chain fatty acid* feses pada pasien dispepsia fungsional pada pasien tanpa depresi.
3. Mengetahui perbedaan kadar total *short chain fatty acid* feses pada pasien dispepsia fungsional dengan dan tanpa depresi.





#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan kadar total *short chain fatty acid* feses pada pasien dispepsia fungsional dengan dan tanpa depresi.
2. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data untuk penelitian selanjutnya yang menggunakan kadar total *short chain fatty acid* feses pada pasien dispepsia fungsional pada pasien dengan dan tanpa depresi.
3. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran pada klinisi terkait pada tatalaksana kasus pasien dispepsia fungsional pada pasien dengan dan tanpa depresi

