

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Depresi merupakan gangguan psikologis yang paling umum dan serius di Indonesia. Depresi ditandai dengan gangguan perasaan, kognitif dan perilaku individu. Angka prevalensi depresi di Indonesia masih tergolong tinggi. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, angka depresi menunjukkan 6,1 % dari kurang lebih 250 juta penduduk Indonesia atau sekitar 15 juta orang di Indonesia mengalami depresi. Dari 15 juta orang di Indonesia yang mengalami depresi tersebut hanya 9% di antaranya yang berobat ke dokter atau tenaga medis lainnya.¹

Prevalensi penyakit ini seumur hidup berkisar antara 5 hingga 17 persen, dengan rata-rata 12 persen. Tingkat prevalensinya hampir dua kali lipat pada wanita dibandingkan pada pria. Perbedaan ini disebabkan oleh perbedaan hormonal, efek persalinan, perbedaan pemicu stres psikososial pada pria dan wanita dan model perilaku. Meskipun usia rata-rata timbulnya penyakit adalah sekitar 40 tahun, survei terbaru menunjukkan tren peningkatan kejadian pada populasi muda akibat penggunaan alkohol dan penyalahgunaan obat-obatan terlarang lainnya.²

Depresi merupakan sumber utama beban penyakit dan memberikan kontribusi yang signifikan terhadap disabilitas yang bertahan pada penderitanya. Hingga saat ini etiologi depresi masih multifaktorial, banyak teori-teori yang dikembangkan mengenai depresi. Heterogenitas dari etiologi gangguan depresi ini menyebabkan sulit untuk menjelaskan patofisiologinya. Beberapa teorinya antara lain, teori stres psikososial dan hormon stres, neurotransmitter seperti serotonin,

norepinefrin, dopamin, glutamat dan *gamma-aminobutyric acid* (GABA), sirkuit saraf, faktor neurotropik dan ritme sirkadian.^{3,4}

Etiologi gangguan depresi diyakini bersifat multifaktorial, antara lain faktor biologis, genetik, lingkungan, dan psikososial. Depresi sebelumnya dianggap disebabkan oleh kelainan neurotransmitter, terutama serotonin, norepinefrin, dan dopamin. Hal ini dibuktikan dengan penggunaan antidepresan yang berbeda seperti penghambat reseptor serotonin selektif, penghambat reseptor serotonin-norepinefrin dan penghambat reseptor dopamin-norepinefrin dalam pengobatan depresi. Orang dengan keinginan bunuh diri diketahui memiliki tingkat metabolit serotonin yang rendah namun teori terbaru menunjukkan bahwa hal ini terutama terkait dengan sistem neuroregulatori dan sirkuit saraf yang lebih kompleks, sehingga menyebabkan gangguan sekunder pada sistem neurotransmitter.⁵

Depresi sangat berhubungan dengan fisiologi sistem saraf otonom. Sistem saraf otonom pada jantung dilakukan oleh sistem saraf parasimpatis dan sistem saraf simpatis yang memodulasi detak jantung (aktivitas kronotropik) dan kontraksi otot jantung (aktivitas inotropik). Disfungsi otonom juga dikaitkan dengan perubahan fungsional dan struktural pada organ target (jantung, otak, ginjal, dan pembuluh darah) yang meningkatkan risiko kardiovaskular. Saat ini disfungsi saraf otonom dapat dilakukan pengukuran dengan *Heart Rate Variability*^{5,6}

Gangguan emosional seperti depresi diketahui menyertai perubahan aktivitas otak dan disfungsi sistem saraf otonom. Pengukuran HRV selama periode istirahat singkat banyak digunakan sebagai sinyal biologis yang mencerminkan perubahan neurobiologis pada gangguan emosional.⁵

Heart Rate Variability (HRV) merupakan variasi waktu antara denyut jantung berturut-turut, yang mencerminkan modulasi sistem saraf otonom terhadap nodus sinoatrial. HRV dianggap sebagai penanda non-invasif yang valid untuk menilai keseimbangan aktivitas sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Dalam kondisi sehat, jantung menunjukkan variabilitas yang tinggi sebagai respons adaptif terhadap perubahan kebutuhan fisiologis dan lingkungan.⁶

Heart Rate Variability dipengaruhi oleh kondisi psikologis seperti depresi, kecemasan, dan stres dan digunakan sebagai indikator biosinyal yang berguna untuk mencerminkan status kesehatan mental. Penelitian yang dilakukan Hartmann pada tahun 2019 menunjukkan bahwa HRV cenderung jauh lebih rendah pada pasien dengan gangguan depresi.⁷

Sistem saraf otonom mengalami gangguan dalam mengatur detak jantung pada pasien depresi, yang dapat diukur melalui *heart rate variability* (HRV). Berbagai penelitian telah membuktikan adanya perubahan HRV pada penderita depresi. Penelitian Jarkzok et al. (2022) menunjukkan bahwa pasien depresi memiliki nilai HRV yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol sehat.^{7,8}

Salah satu aspek patofisiologi depresi yang paling banyak diteliti adalah disregulasi sistem neuroendokrin, khususnya sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Kortisol merupakan hormon steroid yang disekresikan oleh korteks adrenal dan telah lama diketahui memainkan peran sentral dalam respons stres dan patogenesis depresi. Pada individu sehat, sekresi kortisol menunjukkan pola diurnal yang khas dengan kadar tertinggi di pagi hari (sekitar pukul 08.00) dan terendah di malam hari (sekitar pukul 22.00). Namun, pada sekitar 40-60% pasien depresi,

ditemukan pola sekresi kortisol yang abnormal berupa hiperkortisolemia kronis atau *flattening* dari kurva diurnal.⁹

Mekanisme disregulasi kortisol pada depresi melibatkan beberapa faktor kompleks. Pertama, terjadi gangguan pada mekanisme umpan balik negatif di sumbu HPA akibat penurunan sensitivitas reseptor glukokortikoid di hipokampus. Kedua, terdapat peningkatan produksi CRH (*corticotropin-releasing hormone*) di hipotalamus yang bersifat kronis. Ketiga, ditemukan penurunan volume hipokampus pada pasien depresi berat yang berperan dalam regulasi sumbu HPA. Kondisi hiperkortisolemia yang berkepanjangan ini dapat menyebabkan berbagai efek neurotoksik, termasuk penurunan neurogenesis di gyrus hipokampus, atrofi dendritik neuron piramidal di prefrontal cortex, serta penurunan ekspresi BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*).¹⁰

Heart Rate Variability telah diusulkan sebagai biomarker potensial untuk depresi, yang dapat memberikan wawasan penting tentang hubungan antara kesehatan mental dan fisiologis. Biomarker merupakan indikator biologis yang objektif, memiliki peran krusial dalam mendiagnosis, memantau perkembangan, atau memprediksi respons terhadap pengobatan suatu penyakit. Dalam konteks depresi, HRV yang rendah sering ditemukan pada individu dengan kondisi tersebut, dan hal ini diyakini mencerminkan ketidakseimbangan sistem saraf otonom, khususnya dominasi aktivitas sistem saraf simpatik dan penurunan aktivitas sistem saraf parasimpatik. Ketidakseimbangan ini tidak hanya berkaitan dengan gejala depresi yang lebih parah, tetapi juga dapat meningkatkan risiko komorbiditas kardiovaskular, seperti hipertensi, aritmia, dan penyakit jantung koroner.^{6,11}

Diagnosis depresi didasarkan pada riwayat dan temuan fisik. Tidak ada tes laboratorium diagnostik yang tersedia untuk mendiagnosis gangguan depresi. Selama ini pemeriksaan laboratorium berguna untuk menyingkirkan penyakit medis yang mungkin muncul sebagai gangguan depresi. *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) adalah salah satu alat skrining yang paling banyak digunakan untuk gangguan depresi dan juga digunakan untuk mengukur tingkat keparahan depresi. BDI-II telah diterjemahkan ke berbagai bahasa dan diterapkan di banyak negara. BDI-II pada 118 studi yang dilakukan dengan 60.126 peserta di seluruh dunia dari tahun 1996 hingga 2013 dapat dianggap sebagai alat yang hemat biaya untuk mengukur tingkat keparahan depresi. Meskipun BDI-II awalnya dikembangkan untuk mencerminkan dan memantau tingkat keparahan depresi selama perjalanan penyakit dan pengobatan, BDI-II telah terbukti menjadi alat skrining yang berguna.^{4,5}

Diagnosis depresi saat ini masih sangat bergantung pada penilaian klinis menggunakan kriteria diagnostik seperti *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5* (DSM-5). Namun, pendekatan ini memiliki beberapa keterbatasan, terutama dalam hal subjektivitas penilaian dan kurangnya penanda biologis yang objektif. Hal ini seringkali menyulitkan dalam membedakan berbagai sub tipe depresi serta memantau perkembangan penyakit dan respon terhadap terapi. Oleh karena itu, pencarian biomarker objektif untuk depresi menjadi bidang penelitian yang sangat penting dalam psikiatri modern.¹²

Implikasi klinis dari hubungan ini sangat luas. Rendahnya HRV pada pasien depresi berkaitan erat dengan derajat keparahan gejala. Penelitian meta-analitik yang melibatkan ribuan subjek secara konsisten menunjukkan bahwa pasien dengan

depresi sedang hingga berat memiliki nilai HRV yang secara bermakna lebih rendah dibandingkan individu sehat maupun pasien dengan depresi ringan. Hal ini mengisyaratkan bahwa HRV berpotensi menjadi biomarker objektif yang dapat digunakan untuk melengkapi penilaian keparahan depresi yang selama ini bergantung pada instrumen psikometri subjektif seperti BDI-II. Keberadaan biomarker biologis yang terukur secara kuantitatif dan non-invasif seperti HRV akan memperkuat validitas asesmen klinis dan mengurangi ketergantungan semata-mata pada laporan subjektif pasien.¹²

Penurunan HRV pada pasien depresi membawa implikasi serius terhadap risiko kardiovaskular. Pasien depresi diketahui memiliki risiko kejadian kardiovaskular mayor dua hingga tiga kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum, dan HRV yang rendah merupakan salah satu mekanisme yang menjelaskan hubungan ini. Dominasi simpatis yang berkepanjangan akibat rendahnya tonus vagal dapat memicu ketidakstabilan elektrik miokardium, meningkatkan kerentanan terhadap aritmia ventrikel, mempercepat progresivitas aterosklerosis melalui jalur inflamasi, serta meningkatkan agregasi trombosit. Dengan kata lain, rendahnya HRV pada pasien depresi bukan hanya menandakan gangguan psikiatri yang lebih berat, tetapi sekaligus menjadi sinyal peringatan dini risiko mortalitas kardiovaskular yang perlu ditangani secara simultan.¹²

Heart rate variability memiliki nilai prediktif terhadap respons terapi pada pasien depresi. Penelitian Fiani *et al* (2023) menunjukkan bahwa pasien depresi dengan nilai HRV yang sangat rendah sebelum terapi cenderung menunjukkan respons yang lebih buruk terhadap antidepresan konvensional, khususnya golongan trisiklik yang justru diketahui memperburuk fungsi otonom jantung. Sebaliknya,

intervensi yang secara spesifik meningkatkan HRV seperti *HRV biofeedback*, latihan pernapasan diafragma, dan olahraga aerobik teratur terbukti memperbaiki gejala depresi secara bermakna, memperkuat hubungan kausal dua arah antara fungsi otonom dan keparahan depresi. Informasi ini sangat berharga dalam pemilihan modalitas terapi yang lebih tepat sasaran dan personal bagi setiap pasien.¹³

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar kortisol serum (diukur pada pagi hari dalam kondisi puasa), parameter HRV (baik dalam domain waktu), dengan skor depresi pada BDI-II. Dengan menggunakan pendekatan multidisiplin yang menggabungkan psikometri, endokrinologi, dan neurosains otonom, penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang mekanisme neurobiologis depresi serta potensi pemanfaatan biomarker gabungan untuk diagnosis dan pemantauan terapi.

Implikasi klinis dari penelitian ini sangat penting. Jika ditemukan pola korelasi yang signifikan antara parameter-parameter tersebut, maka pengukuran HRV dan kortisol serum dapat dipertimbangkan sebagai alat bantu diagnostik tambahan dalam praktik klinis. Selain itu, temuan ini dapat membuka peluang untuk pengembangan terapi yang lebih terpersonalisasi.¹⁰

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar kortisol serum dan nilai *heart rate variability* dengan *beck depression inventory*-II pada pasien depresi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar kortisol serum dan nilai *heart rate variability* dengan *beck depression inventory-II* pada pasien depresi.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rerata kadar kortisol serum pada pasien depresi.
- b. Mengetahui rerata nilai *heart rate variability* pada pasien depresi.
- c. Mengetahui rerata skor *beck depression inventory-II* pada pasien depresi.
- d. Mengetahui korelasi antara kadar kortisol serum dengan skor BDI-II pada pasien depresi
- e. Mengetahui korelasi antara HRV dengan skor BDI-II pada pasien depresi

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi antara kortisol serum dan HRV dengan skor BDI-II pada pasien depresi

1.4.2 Bidang Klinis

Penelitian ini diharapkan menjadi dasar untuk mengetahui peningkatan kortisol serum dan penurunan HRV pada pasien depresi

1.4.3 Bidang Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan masyarakat khususnya pada pasien depresi terhadap risiko kardiovaskular akibat penurunan HRV dan peningkatan kortisol serum