

STRES PSIKOLOGIS PADA PASIEN PSORIASIS: SUATU KAJIAN PSIKONEUROIMUNOLOGI

Made Wardhana

Lab/SMF Penyakit Kulit dan Kelamin
FK Universitas Udayana/RSU Sanglah. Denpasar, Bali

ABSTRAK

Latar belakang: Psoriasis adalah penyakit kulit multifaktorial dengan stresor psikologis sebagai salah satu faktor risiko. Hingga saat ini tidak terdapat data yang memadai tentang hubungan stresor psikologis dengan psoriasis, serta hubungannya dengan sistem neuro-endokrin.

Tujuan penelitian: Untuk mengetahui faktor stresor psikologis pada psoriasis serta hubungannya dengan norepinefrin sebagai hormon stres.

Subyek dan metode: Penelitian ini adalah penelitian observasional case-control study. Diagnosis psoriasis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan histopatologis. Untuk menentukan adanya stresor psikologis dilakukan wawancara dengan memakai Holmes-Rahe Stress Scale test. Pemeriksaan kortisol, norepinefrin, dan IFN- γ serum dilakukan untuk mengetahui hubungan antara faktor stres di sistem neuroendokrin.

Hasil penelitian: Selama 6 bulan mendapatkan 58 sampel yang diteliti terdiri atas 32 pasien psoriasis dan 26 subyek tanpa psoriasis sebagai kontrol. Sebanyak 12 dari 32 (37,5%) pasien psoriasis berhubungan dengan peningkatan level stres psikologis. Pada pasien psoriasis terjadi peningkatan norepinefrin secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan adanya korelasi positif antara keparahan psoriasis dengan kadar norepinefrin.

Simpulan: Faktor stresor psikologis berperan dalam psoriasis dan terdapat korelasi positif antara keparahan psoriasis dengan norepinefrin.. (MDVI 2012: 39/1;10-14)

Kata kunci : Psoriasis, stresor psikologis, norepinefrin.

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a multifactorial skin diseases, one of the environmental risk factors of the disease is psychological stressor. Up to now it has been no accurate data that reported about relationship of psychological stressor in psoriasis their relationship neuro-endocrine system.

Aim: To explore the psychological stress in psoriasis patients and its relation with norepinephrine as neuroendocrine marker in psoriasis.

Subject and method: This is a case-control study of psoriasis patients with conection of psychological stressor. The diagnoses of psoriasis was based on clinical features and histopathological finding. To determine the affect of psychological factors (life event) was performed in-deep interview by using Holmes-Rahe Stress Scale test and examination of cortisol, norepinephrine, and IFN- γ serum level.

Result: For 6-month study examined 58 samples consisting of 32 patients with psoriasis and 26 subjects without psoriasis as control. A total 12 out of 32 (37,5 %) patients with psoriasis is associated with increased levels of psychological stress. In psoriasis patients were significantly increased norepinephrine compared with non-psoriasis person, and a positive correlation between severity of psoriasis with high levels of norepinephrine. This study indicate that psychological factors play a role in psoriasis patients and positive correlation between severity of psoriasis and norepinephrine level. (MDVI 2012: 39/1;10-14)

Korespondensi :

Jl. Diponegoro - Denpasar
Telp. 0361-257517
email: made_wardhana@yahoo.com

Keyword : Psoriasis, psychological stressor, norepinephrine.

PENDAHULUAN

Psoriasis adalah penyakit kulit kronis residif dengan lesi yang khas berupa bercak eritematosa berbatas tegas, ditutupi oleh skuama yang tebal berlapis berwarna putih mengkilap dan transparan disertai fenomena tetesan lilin. Penyebab psoriasis hingga saat ini belum diketahui dengan pasti, namun yang jelas secara patologis terjadinya hiperproliferasi keratinosit dan percepatan proliferasi keratinosit serta siklus sel lebih cepat dibandingkan keratinosit kulit normal yang diduga diperantarai oleh mekanisme autoimun. Beberapa faktor yang diduga sebagai faktor pencetus adalah trauma mekanik, infeksi fokal, gangguan metabolisme lemak, gangguan hormonal, dan stres psikologis.^{1,2}

Prevalensi psoriasis sangat bervariasi di masing-masing negara, di Amerika sekitar 3 % dari populasi menderita psoriasis. Faktor genetik sangat berperan, bila orang tua pasien tidak menderita psoriasis, risiko untuk mendapat psoriasis adalah 12%, sedangkan jika salah satu orang tuanya menderita psoriasis risikonya 34-39%, bila kedua orang tua menderita psoriasis maka risikonya sebesar 60-70%. Berdasarkan awitan penyakit dikenal dua tipe: psoriasis yaitu tipe I dengan awitan dini, bersifat familial dan psoriasis tipe II dengan awitan lambat bersifat nonfamilial.³ Penyebab psoriasis belum diketahui dengan pasti karena bersifat multiorgan dan multifaktor. Salah satu sebagai faktor risiko adalah stres psikologis (stres).⁴ Pada awalnya diketahui bahwa stres psikologis dapat mengakibatkan menurunnya respons terapi dan menyebabkan bertambah beratnya keadaan pasien, kemudian diketahui bahwa hormon stress, seperti kortisol dan norepinefrin yang meningkat dapat mengganggu keseimbangan Th1/Th2, sebagai akibat dari stimulasi stres terhadap sumbu hipotalamus-pituitary-adrenal (HPA).⁵

Saat ini beberapa penelitian ditujukan untuk mengetahui peran stresor psikologis dan neuroendokrin yang dapat mempengaruhi respons imun dengan manifestasi klinis seperti, penyakit autoimun, dermatitis atopik, lupus eritematosus, alopesia, akne vulgaris, dan sebagainya. Belum banyak penelitian peran stres dan hormon stress pada psoriasis. Zangeneh and Fazeli (2008) menemukan semua hormon stress, katekolamin, CRH, dopamin meningkat secara bermakna pada psoriasis, kecuali kortisol tidak bermakna.⁶ Interferon-gamma (IFN- γ) merupakan sitokin proinflamasi yang disintesis oleh sel Th1, telah diketahui sejak lama sangat berperan pada patogenesis psoriasis.⁷ Stresor psikologis menyebabkan dominasi peran sel Th1 sehingga terjadi sintesis IFN- γ yang berlebihan.⁸

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan psoriasis dengan stresor psikologis, kadar kortisol, norepinefrin sebagai hormon stress dan IFN- γ sebagai petanda aktivitas imunitas selular.

SUBYEK DAN METODE PENELITIAN

Untuk mengetahui peran stres sebagai faktor risiko pada psoriasis dan hubungannya dengan kadar kortisol, norepinefrin sebagai *biomarker* neuroendokrin, digunakan rancangan *case-control study*. Kasus adalah pasien psoriasis yang berobat ke Poliklinik Penyakit Kulit dan Kelamin RS Sanglah Denpasar yang belum mendapat pengobatan, berumur 14-65 tahun. Diagnosis psoriasis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis yang khas dan pemeriksaan histopatologis. Kontrol adalah subyek yang tidak menderita psoriasis. Subyek diikutsertakan dalam penelitian ini setelah diberi penjelasan dan menandatangani *informed consent*. Pengukuran *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) berdasarkan metode yang digunakan oleh Sampogna dkk. (2004),⁹ dan Ronald dkk. (1989).¹⁰ Banyak cara mengukur tingkat stres seseorang, namun yang paling sederhana dengan akurasi tinggi adalah metode yang diperkenalkan oleh Thomas Holmes and Richard Rahe tahun 1967 dengan melakukan eksplorasi dengan wawancara mendalam terhadap kejadian dalam hidup (*life event*) selama 3-6 bulan terakhir, dengan menggunakan skoring terhadap 43 pertanyaan peristiwa dalam hidup, misalnya kematian salah seorang pasangan mendapat skor tertinggi 100, pelanggaran hukum ringan mendapatkan skor terkecil 11. Bila jumlah skor ≥ 150 maka seseorang rentan terhadap stres.¹¹

Semua subyek penelitian diambil darahnya dari vena cubiti pada pagi hari untuk pemeriksaan kortisol, norepinefrin, dan IFN- γ .

Data dianalisis dengan uji T untuk membandingkan nilai rerata, uji *Chi square* untuk membandingkan proporsi dan analisis korelasi/regresi linier untuk mengetahui kekuatan hubungan antar variabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel. Dalam 6 bulan penelitian diperoleh 58 subyek yang terdiri atas 32 pasien psoriasis dan 26 tanpa psoriasis sebagai kontrol. Karakteristik umum subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik umum subyek penelitian

	PSORIASIS (n=32)	KONTROL (n =26)	p
Jenis: Laki	18	15	
Perempuan	14	11	
Usia (tahun)	39.77 (± 14,57)	36.06 (±13.854)	> 0,05
14 - 30	9	7	
30 - 50	17	13	
>50	6	6	
Rerata skala stres	155,45 + 9,78	45,25 + 7,89	< 0,05
Keparahan: (PASI)			
Ringan	10	--	
Sedang	15	--	
Berat	7	--	
Skala stres (Holmes & Rahe)			
< 150	20	23	
≥ 150	12	3	< 0,05

Tabel 1 menunjukkan bahwa dari 32 pasien psoriasis, terdiri dari 18 orang laki-laki (56,25%) dan 14 orang perempuan (43,75%). Kelompok usia yang terbanyak adalah 30-50 tahun, 17 orang (53,12 %). Lama sakit yang terbanyak adalah 6-12 bulan. Berdasarkan keparahan penyakit didapatkan 10 orang (31,25%) pasien dengan psoriasis ringan (skor PASI < 10), 15 orang (46,88%) orang dengan psoriasis sedang (skor PASI 10-25) dan 7 orang (21,88%) dengan psoriasis berat (skor PASI > 25).

Stres Psikologis pada Psoriasis. Secara umum banyak konsep stres yang dikemukakan oleh para ahli, Selye dan Fortier (1950) menyatakan bahwa stres adalah suatu respons nonspesifik tubuh terhadap setiap kebutuhan atau stimuli, konsep tersebut lebih bernuansa biologis, karena perubahan temperatur, mekanik, stres fisik termasuk dalam konsep ini.¹² Stres dimaksud dapat berupa stres biologis, stres fisik, stres mekanik, dan stres psikologis. Stimulus stres akan diterima di sistem limbik, susunan saraf pusat sebagai *stress perception*, disini akan terjadi perubahan neuro-kimiawi dan gelombang otak yang akan diteruskan ke hipotalamus yang akan mengawali terjadinya *stress responses* berupa dilepaskannya hormon kortikotropin (*corticotropin releasing hormone, CRH*) melalui *para-ventricular nucleus* akan menstimuli kelenjar hipofise anterior untuk melepaskan *adrenocorticotropin hormone* (ACTH), sebagai hasil akhir hormon ini akan mengaktifkan korteks adrenal untuk memproduksi kortisol. Seperti diketahui kortisol merupakan mediator immunosupresan dan anti-inflamasi. Jalur ini disebut sumbu HPA. Dalam waktu yang sama respons stres juga akan mengaktifkan sumbu *sympathetic-adreno medullary* (sumbu SAM) yang akan

melepaskan norepinefrin dari medula adrenal. Kortisol dan norepinefrin sebagai hormon stres utama akan menyebabkan terganggunya keseimbangan sel Th1 dan Th2 dengan berbagai dampak klinisnya.¹³

Pada penelitian ini rentang skala stres berkisar antara 30–165 pada kelompok kasus, 12 pasien dari 32 (37,5%) dengan skala stres ≥ 150 , sedangkan pada kelompok kontrol hanya 3 dari 26 orang (11,5%) dengan skala stres ≥ 150 . Dengan uji *Chi square* didapatkan nilai $p = 0.0124$ ($< 0,05$), perbedaan proporsi tersebut sangat bermakna, juga dilakukan analisis beda rerata skala stres antara kasus dan kontrol, ternyata berbeda secara signifikan. Dengan analisis *2 by 2 table* maka didapatkan rasio Odds sebesar 4,6, yang berarti stres psikologis, 4,6 kali berisiko terjadi psoriasis.

Kadar Hormon Stres dan Interferon gamma pada Psoriasis. Penelitian ini hasil pengukuran kadar kortisol pada kasus ($7,80 \pm 2,85$ ug/dl) tampak lebih rendah dibandingkan kontrol ($8,12 \pm 2,33$ ug/dl) namun tidak bermakna secara statistik. Kadar norepinefrin pada kasus ($4,90 \pm 2,17$ ng/ml) meningkat secara bermakna dibanding kontrol ($1,84 \pm 0,81$ ng/ml), demikian juga kadar IFN- γ pada kasus ($20,68 \pm 8,39$ pg/ml) lebih tinggi secara bermakna dibanding kontrol ($9,68 \pm 6,94$ pg/ml)

Hal yang sama didapatkan oleh peneliti lain, yaitu Schmid-Ott (2003), pada psoriasis meningkatnya norepinefrin secara sangat bermakna pada psoriasis, namun kadar kortisol tidak ada perbedaan yang bermakna antara psoriasis dan kontrol.¹⁴ Zangeneh (2008) memperoleh hasil penurunan kadar kortisol pada kasus.⁶ Buske-Kirschbaum (2007) terjadi peningkatan kadar norepinefrin dan IFN- γ secara bermakna pada kasus, namun tidak ada perbedaan terhadap kadar kortisol.¹⁵ Pada penelitian ini tampak pada tabel 2.

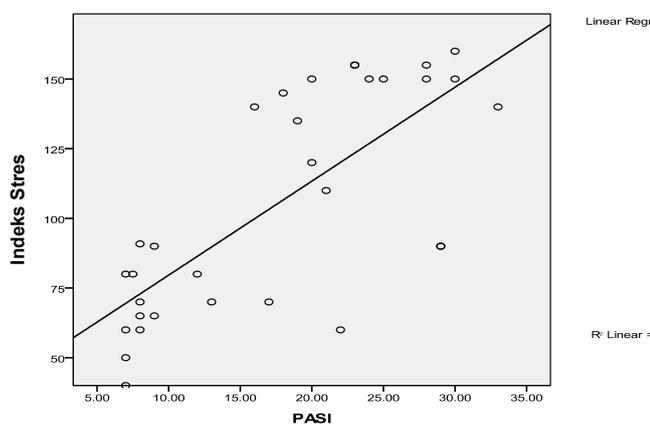
Tabel 2. Distribusi kadar norepinefrin, kortisol, dan interferon-gamma pada pasien psoriasis dibandingkan kelompok kontrol

	Psoriasis (n=32)	Kontrol (n=26)	p
Rerata kadar kortisol	$7,80 \pm 2,85$ ug/dl	$8,12 \pm 2,33$ ug/dl	> 0,05
Rerata kadar norepinefrin	$4,90 \pm 2,17$ ng/ml	$1,84 \pm 0,81$ ng/ml	< 0,05
Rerata kadar IFN-gamma	$20,68 \pm 8,39$ pg/ml	$9,68 \pm 6,94$ pg/ml	< 0,05

Tabel 2 menunjukkan kadar norepinefrin dan IFN- γ pada pasien psoriasis lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kontrol, sedangkan kadar kortisol tidak ada perbedaan yang bermakna. Norepinefrin selain sebagai neuropeptida juga sebagai hormon karena disintesis dan dilepaskan dari kelenjar medula adrenal. Norepinefrin melalui reseptor beta adrenergik pada makrofag dan sel Th1 dapat

menstimuli sel Th1 mensintesis IFN- γ sitokin ini sangat penting dalam patogenesis psoriasis. Pada keadaan fisiologis, adanya stresor menyebabkan peningkatan norepinefrin dan juga peningkatan dari kortisol. Kedua stres hormon ini akan menjaga homeostatis tubuh dengan menjaga keseimbangan Th1/Th2. Dikatakan adanya reseptor adrenergik di permukaan sel T helper sangat penting dalam meregulasi sel Th1/sel Th2, namun kegagalan sumbu HPA dalam merespons stres sehingga terjadi penurunan sintesis kortisol.^{15,16}

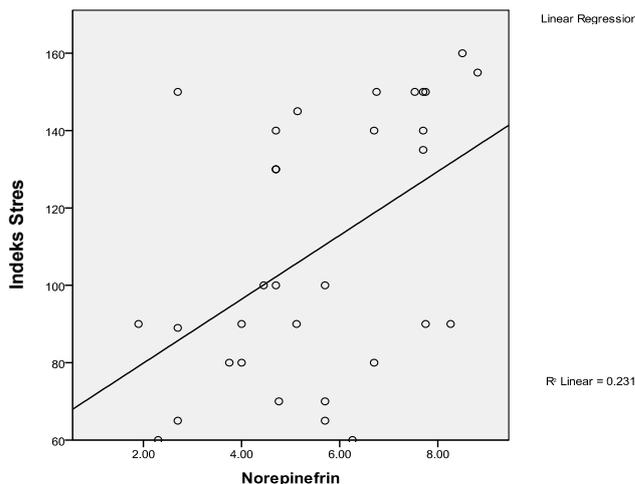
Korelasi skala stres, kortisol, norepinefrin dengan keparahan penyakit. Untuk mengetahui kekuatan hubungan antara skala stres dengan keparahan penyakit (PASI), dilakukan analisis korelasi dan regresi yang digambarkan pada *scatter plot* (diagram baur) dibawah ini.



Gambar 1. Korelasi antara indeks stres dan keparahan psoriasis

Gambar 1. menunjukkan diagram baur hubungan skala stres antara dengan koefisien korelasi (r) sebesar 0,681 yang berarti ada hubungan yang kuat. Hal tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat stres akan memperberat penyakitnya.

Hubungan antara skala stres dan norepinefrin juga dilakukan analisis korelasi dengan gambar 2 diagram baur dibawah ini.

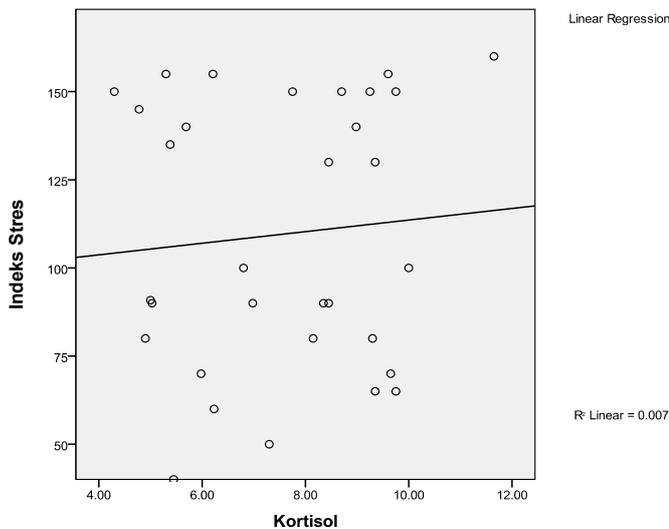


Gambar 2. Korelasi antara indeks stres dan kadar norepinefrin

Pada gambar 2 dengan jelas tampak adanya korelasi positif kuat antara skala stres dengan kadar norepinefrin dengan $r = 0.632$, hal ini sudah diketahui bahwa stres psikologis akan meningkatkan sintesis norepinefrin, yang kemudian menstimulasi pergeseran sel Th ke arah sel Th1.

Norepinefrin juga dapat meningkatkan produksi interleukin-12 (IL-12) yang akan merangsang sel Th1 melalui reseptor beta-adrenergik di permukaannya untuk memproduksi IFN- γ sebagai sitokin pro-inflamasi yang sangat berperan meningkatkan *epidermal growth factor* (EGF) dan *nerve growth factor* (NGF) sebagai sitokin yang sangat berperan dalam proliferasi keratinosit dan reaksi autoimun.

Pada penelitian ini terjadi peningkatan kortisol, namun tidak signifikan, beberapa penelitian lain malah terjadi penurunan kadar kortisol, sampai saat ini belum ada informasi tentang hal tersebut, kemungkinan akibat gangguan reseptor glukokortikoid di permukaan sel limfosit, hal ini perlu diteliti lebih lanjut. Seperti pada gambar 3 diagram baur di bawah ini koefisien korelasinya (r) sebesar 0.132 yang berarti berkorelasi sangat lemah. Kita ketahui peran kortisol sangat penting sebagai anti-inflamasi dan immunosupresan.



Gambar 3. Korelasi antara indeks stres dan kadar kortisol

Hasil yang sama juga didapat dari penelitian Buske-Kirschbaum (2007) dan Zangeneh dkk. (2008) bahwa kortisol pada psoriasis meningkat namun tidak bermakna. Beberapa penelitian lain menemukan bahwa pada pasien psoriasis berbeda dengan dermatitis atopik, kortisol bahkan lebih rendah secara bermakna, hal tersebut akibat menurunnya aktivitas sumbu HPA pada pasien dengan penyakit atopik.^{17,18}

SIMPULAN

Stres psikologis berperan pada psoriasis, sebesar 37,5% dengan skala stres yang tinggi, dengan rasio Odds sebesar 4,6. Psoriasis merupakan penyakit kulit inflamasi kronis-residif yang bersifat multifaktorial, salah satu faktor pencetusnya adalah stres psikologis. Adanya stresor psikologis secara fisiologis akan direspons oleh sumbu SAM dengan norepinefrin sebagai salah satu petanda dan sumbu HPA dengan biomarkernya adalah kortisol. Peran keseimbangan norepinefrin dan kortisol sangat penting dalam menjaga keseimbangan peran Th1/Th2 dalam upaya menjaga homeostasis tubuh. Adanya gangguan pada psoriasis dalam merespons stres, peningkatan norepinefrin secara bermakna dan peningkatan yang tidak signifikan pada kortisol menyebabkan kelebihan produksi dari IFN- γ sebagai sitokin pro-inflamasi yang memegang peran penting patogenesis psoriasis. Pada penelitian ini juga diketahui

bahwa skala stres berkorelasi positif yang kuat terhadap keparahan (PASI) psoriasis. Masih banyak yang perlu diteliti sehubungan peran stres dengan psoriasis atau dengan penyakit kulit yang lainnya

DAFTAR PUSTAKA

- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Dalam: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS and Leffel DJ, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-7. New York: Mc Grawhill Medical; 2005: 169-93
- Schon M, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med. 2005; 352(5): 1899-912.
- Huerta C, Rivero E, Luis A, Rodri'guez G. Incidence and risk actors for psoriasis in the general population. Arch Dermatol. 2007; 143(12): 1559-65
- Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. Arch Dermatol. 1999; 135: 1104 - 10.
- Karanikas E, Harsoulis F, Giouzevas F, Griveas I. Stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with corticotropin releasing hormone in patients with psoriasis. Hormone. 2007; 6(4): 314-20
- Zangeneh FZ, Fazeli A. The significance of stress hormone in psoriasis. Acta Medica Iranica. 2008; 46(6): 485- 8.
- Jadali Z, Izad M, Eslami MB, Mansouri P, Safari R, Bayatian P, dkk. Th1/Th2 cytokines in psoriasis. Iranian J Publ Health. 2007; 36(2): 87-91.
- McEwen B. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. Brain Research. 2000; 886: 172-89
- Sampogna F, Sera F, Abeni D. Measures of clinical severity, quality of life and psychological distress in patients with psoriasis. J Invest Dermatol. 2004; 122: 602-7.
- Ronald M, Barton SP, Schuttleworth D, Finlay AY. Assessment of disease progress in psoriasis. Arch Dermatol. 1989; 125: 235-40.
- Holmes T, Rahe R. The social readjustment rating scale. J Psycho Res. 1967; 11(2): 213-8.
- Selye H, Fortier C. Adaptive reaction to stress. Psychosomatic Medicine. 1950; 12(3) : 149-57
- Elencov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. Trends Endocrinol Metab. 1999; 10(9): 359-68.
- Schmid-Ott G, Jacobs R, Jager B, Klages S, Wolf J, Werfel T, dkk. Stress-induce endocrine and immunological changes in psoriasis patients and healthy controls; a preliminary study. Psychother Psychosom. 1998; 67: 37-42.
- Buske-Kirschbaum A, Ebrecht M, Hellhammer DH. Endocrine stress responses in Th1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris)-do they parallel stress-induce endocrine changes in Th2-mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatosis)? Psychoneuroendocrinology.2006; 31(4): 439-46.
- Dhabhar FS, Satorkar AR, Bluethmann H, David JR, McEwen BS. Stress-induced enhancement of skin immune function: A role for gamma interferon. PNAS. 2000; 97: 2846 - 51.
- Raychaudhuri SP, Farber EM. Neuroimmunologic aspects of psoriasis. Cutis. 2000; 66: 357-62.
- Abdallah MA, Abdel-Hamid MF, Kotb AM, Mabrouk EA. Serum interferon-gamma is a psoriasis severity and prognostic marker. Cutis. 2009; 84(3): 163-8.