E-BOOK: MEMAHAMI GANGGUAN DEPRESI MAYOR (MAJOR DEPRESSIVE DISORDER)

*Pendekatan Psikoneuroimunologi
Kajian sitokin, Tryptophan, HPA-Aksis*

**LILIN ROSYANTI
INDRIONO HADI
FITRIWIJAYATI**

**JURUSAN KEPERAWATAN
POLTEKKES KENDARI
2018**

E-Book, Memahami Gangguan Depresi Mayor (Major Depressive Disorder) : Pendekatan Psiconeuroimunologi ; Kajian Sitokin, Tryptophan dan HPA-Aksis

Penulis :
Lilin Rosyanti
Indriono Hadi

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Rabbil Alamin, segala puji Bagi Allah Azza wajalla, dengan petunjuk, berkah dan rahmatnya dengan pertolongan-Nya, akhirnya buku yang telah disusun selama kurang lebih satu tahun dengan melakukan pencarian jurnal terindeks scopus dan buku-buku yang berhubungan dengan tema buku ini akhirnya selesai. Buku yang berjudul E-Book, Memahami Gangguan Depresi Mayor (*Mayor Depressive Disorder*) : Pendekatan Psikoneuroimunologi ; Kajian Sitokin, Tryphtopan dan HPA-Aksis diharapkan dapat membawa manfaat, khususnya dalam lingkup bidang ilmu medis dan keperawatan, semua masyarakat, keluarga dan pasien dengan gangguan depresi.

Dalam penulisan buku ilmiah ini penulis menerbitkan dalam bentuk E-BOOK, dengan tujuan untuk memudahkan siapapun yang membutuhkan dapat untuk menggunakannya, dengan referensi yang dapat dipertanggung jawabkan. Penyusunan buku ini juga mendapatkan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu disampaikan terima kasih (jazakallhu Khairan) kepada semua pihak yang telah membantu dan memberikan saran bagi tersusunnya buku ini.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih banyak mengandung kekurangan, oleh karena itu masukan yang bersifat membangun sangat diharapkan guna penyempurnaan buku ini pada masa yang akan datang. Semoga keberadaan buku ini dapat menambah referensi bagi para mahasiswa, dosen maupun praktisi, khusus dalam bidang kesehatan dan keperawatan pasien gangguan depresi mayor.

Kendari, Agustus 2018
Penulis

Lilin Rosyanti

DAFTAR ISI

Halaman judul I--i

Kata pengantar--ii

Daftar isi--iii

A. PENDAHULUAN	1
B. TINJAUAN TEORI	8
1. Konsep depresi	8
a. Pengerian Depresi	8
b. Gejala dan Tanda Depresi	9
c. Karakteristik depresi	10
1) Gangguan depresif mayor	10
a) Ciri-ciri diagnostic	11
b) Tipe depresi	12
c) Derajat keparahan depresi	13
d) Faktor resiko	14
2) Gangguan distimik	15
a) Rentang Depresi	15
b) Manifestasi klinik	16
c) Faktor predisposisi	17
1) Genetic	17
2) Teori kehilangan objek	18
3) Teori pengorganisasian kepribadian	18
4) Model kognitif	19
5) Model keputusan	20
6) Model perilaku	21
7) Model biologis	21
o Factor genetik	21
o Factor biokimia	22
o Sistem endokrin	23
8) Model transaksi	25
9) Implikasi perkembangan	25
d. Faktor Presipitas	26
1) Kehilangan ikatan	26
2) Peristiwa kehidupan	27
3) Ketegangan peran	28
4) Perubahan fisiologis	29
5) Penilaian terhadap stressor	29
2. MDD dalam pendekatan psikoneuroimunologi	32
a. Sitokin, Tryptophan dan kadar HPA-Aksis	32
3. Sitokin, Biomolekuler psikoneuroimunologi	42
4. Interferon, TRP, psikoneuroimunologi	51
5. Prosedur pemeriksaan biomolekuler	70

a. Ekspresi Gen	70
b. Cara kerja PCR	71
c. Pemeriksaan Elisa	72
C. Kesimpulan	74

Ucapan terimakasih

Daftar Pustaka—117

A. Latar Belakang

Depresi dan gangguan suasana hati berhubungan dengan masalah kesehatan terbesar di dunia. Banyaknya tekanan kehidupan, stres interpersonal dan penolakan sosial, menjadi faktor risiko terbesar mengalami depresi (Slavich & Irwin, 2014). Depresi adalah suatu kondisi seseorang merasa sedih, kecewa saat mengalami suatu perubahan, kehilangan, kegagalan dan menjadi patologis ketika tidak mampu beradaptasi (Townsend, 2009). Depresi merupakan suatu keadaan yang mempengaruhi seseorang secara afektif, fisiologis, kognitif dan perilaku sehingga mengubah pola dan respon yang biasa dilakukan (Stuart, 2009).

Meskipun banyak pengobatan dan perawatan yang efektif terhadap depresi, tetapi hanya sebagian yang menderita depresi mendapat pengobatan dan tindakan pendekatan psikoterapi (Trivedi & Daly, 2008). Depresi merupakan penyebab utama keempat beban penyakit di seluruh dunia (Preferensi, Ayuso Mateos, Chatterji, Mathers, & Murray, 2004). Lebih dari 350 juta penduduk di seluruh dunia mengalami gangguan depresi (WHO, 2012). Satu dari empat wanita dan satu dari enam pria mengalami depresi selama hidup mereka, dan 65% memiliki episode berulang dari gangguan tersebut (Eaton et al, 2008, Kessler et al, 2010, Monroe & Harkness, 2011, Yiend et al, 2009) sehingga depresi menjadi penyebab utama penyakit secara global (Walker et al, 2015; Whiteford et al, 2013.)

Lebih dari 350 juta penduduk di seluruh dunia mengalami gangguan depresi (WHO, 2012). Satu dari empat wanita dan satu dari enam pria mengalami depresi selama hidup mereka, 65% memiliki episode berulang dari gangguan tersebut (Eaton et al., 2008), sehingga depresi menjadi penyebab utama penyakit secara global (Walker, McGee, & Druss, 2015).

Penyebab yang mendasari depresi sulit dijelaskan karena sifat heterogen dari penyakit berasal dari kelompok gejala dan etiologi yang berbeda. Depresi merupakan

gangguan multifaktorial yang disebabkan faktor genetika, lingkungan, psikologis, dan biologis. Beberapa mekanisme molekuler berperan dalam patogenesis depresi (Caballero-Martinez, Leon-Vazquez, Paya-Pardo, & Diaz-Holgado, 2014; Lopresti, Hood, & Drummond, 2013). Adanya interaksi dari maladaptif respon saraf, penolakan sosial, psikologis, dan fisiologis dengan faktor kerentanan lainnya, riwayat depresi, stres kehidupan, faktor genetik, akan meningkatkan resiko seseorang terhadap depresi (Slavich, O'Donovan, Epel, & Kemeny, 2010). Salah satu contohnya adalah Ketika seorang wanita dipenjara, dia akan mengalami banyak tekanan, mereka juga mudah mengalami kesepian (Loneliness). Penjara menciptakan perasaan ketakutan dan perasaan tidak enak karena asumsi buruk dan tekanan yang dialami seperti pemukulan, penyiksaan, pelecehan seksual, kesehatan yang buruk dan fasilitas yang sangat minim, selain itu ada stigma itu akan tetap melekat pada seseorang saat mereka keluar dari penjara. Dampak psikologis yang cukup besar terhadap kesehatan mental dapat menyebabkan terjadinya depresi. (Hadi, Rosyanti, & Afrianty, 2018; Sukdiana, Rosyanti, & Wijayati, 2016).

Stres kehidupan, kematian pasangan, kehilangan pekerjaan, stres psikologis, penolakan sosial merupakan faktor tercepat mengalami depresi. Banyak literatur yang menjelaskan hubungan antara peristiwa kehidupan yang berat dengan timbulnya depresi mayor. (Kendler, Hettema, Butera, Gardner, & Prescott, 2003; Slavich, Thornton, Torres, Monroe, & Gotlib, 2009)

Major Depressive Disorder (MDD) merupakan penyakit heterogen ditandai dengan perasaan depresi, anhedonia, perubahan fungsi kognitif, perubahan tidur, perubahan nafsu makan, rasa bersalah yang terjadi selama dua minggu, digambarkan dengan hilangnya ketertarikan atau kesenangan akan aktivitas yang biasa dilakukan. (Kendler, Gatz, Gardner, & Pedersen, 2006; Krishnan & Nestler, 2011)

Diagnosis MDD memiliki lima gejala yang dialami selama 2 minggu yaitu hilangnya minat, perasaan depresi, gangguan nafsu makan, gangguan berat badan, gangguan

tidur, perubahan psikomotor, kehilangan energi, tidak berharga, rasa bersalah, gangguan konsentrasi, keraguan dan pikiran tentang kematian atau bunuh diri. Perubahan Suasana hati disertai kehilangan minat serta perasaan tidak berharga atau bersalah, menjadi syarat untuk mendagnosis MDD (Maletic et al., 2007)

Secara global MDD menjadi penyakit tertinggi kesehatan mental pada pasien jiwa rawat inap dan rawat jalan (Ferrari et al., 2013). Prevalensi MDD sekitar 7% dari populasi, Mendapat berbagai terapi, obat antidepresan, psikoterapi dan perawatan fisik, tetapi hanya 30% - 40% pasien yang merespon tindakan tersebut dan sebagian besar pasien mengalami kegagalan, 1/3 dari pasien yang menjalani pengobatan, tetap mengalami gangguan fungsional, menimbulkan masalah kualitas hidup, penderitaan, risiko kekambuhan dan bunuh diri. (Rosenblat, McIntyre, Alves, Fountoulakis, & Carvalho, 2015; Torres-Sanchez, Perez-Caballero, & Berrocoso, 2017)

Heterogenitas biologis MDD masih kurang jelas, perlunya identifikasi penanda biologis untuk meningkatkan diagnosis dan klasifikasi MDD lebih homogen dari subpopulasi yang berbeda. Walaupun telah dilakukan penelitian non-invasif, invasif, uji kuantitatif untuk membantu diagnosis dan pengobatan tapi MDD masih sulit dipahami. (Krishnan & Nestler, 2011; Lakhan, Vieira, & Hamlat, 2010). Penelitian sebelumnya berfokus pada hippocampus, daerah frontal korteks serebral, amigdala dan antar daerah lainnya. (Miller, Haroon, Raison, & Felger, 2013; Miller, Maletic, & Raison, 2009) Perkembangan psikoneuroimunologi menyebabkan kajian di bidang mekanisme neuro-endokrin-imunologi dan manifestasi dari penyakit MDD.

Psikoneuroimunologi adalah bidang yang mempelajari interaksi antara sistem saraf dan imunitas, dan hubungan antara perilaku dan kesehatan. Psikoneuroimunologi berasal dari disiplin ilmu psikologi, psikiatri, neuroscience, imunologi, endokrinologi, dan perilaku. Fokus utama adalah respon imunologi dan psikologis terhadap stres (Loftis &

Huckans, 2013). Tiga mekanisme umum yang mempengaruhi biomarker yang berhubungan dengan depresi yaitu, melalui sinyal neurotransmitter, HPA-aksis dan sistem imunitas (Hestad et al., 2016).

Kajian psikoneuroimunologi menunjukkan adanya jalur komunikasi timbal balik antara sistem saraf, endokrin dan sistem munitas. Adanya keterlibatan dari sistem imunitas dalam gangguan kejiwaan. Induksi sitokin pada pasien yang rentan dapat berkembang menjadi gangguan depresi. Trauma pada masa kecil sebagai faktor kerentanan penyebab depresi. Adanya kelainan regulasi respon neuroendokrin pada pasien depresi dengan hiperaktivitas sumbu HPA yang didorong oleh hipersekresi hormon hipotalamus peptida corticotropine (CRH) daerah tertentu dari otak, termasuk hippocampus, lebih mudah terjadi kerusakan jika terdapat peningkatan glukokortikoid. Peradangan dan sitokin yang berperan penting untuk mengatur hubungan antara stres dan perkembangan depresi menunjukkan hubungan yang kompleks antara stres, sistem imun dan neuroendokrin. (Rosyanti, Usman, Hadi, & Syahrianti, 2017)

Beberapa penelitian menunjukkan adanya kelainan neuroimmune berhubungan dengan kejadian depresi. (Leonard & Myint, 2009; Miller et al., 2009). Interaksi dan gangguan sistem neuroimmune dan neuroendokrin diperantarai sel dan humoral, berhubungan dengan patofisiologi atau patogenesis penyakit depresi (Lee & Kim, 2006). Penyebab depresi dalam sistem imunitas menyatakan bahwa sitokin dapat menyebabkan efek sentral dan perifer yang mempengaruhi perubahan psikologis dan fisiologis (Miller et al., 2009).

Sitokin merupakan reseptor kimia antara sel-sel imunitas tubuh, terdiri dari kelompok molekul heterogen pembawa pesan yang diproduksi oleh sel imunokompeten, seperti limfosit dan makrofag. Sitokin mengatur respon imun dan berinteraksi dengan sistem saraf pusat (SSP). Beberapa penelitian melaporkan peningkatan sitokin pada

hewan atau manusia menyebabkan perilaku sakit yang mirip dengan depresi (Dantzer & Kelley, 2007).

Peningkatan sitokin dalam otak dengan Analisis Microarray ekspresi mRNA dilakukan pada post-mortem sampel jaringan otak, dari korteks yang terletak di daerah Brodmann 10 (BA-10) pada pasien depresi, menunjukkan peningkatan regulasi dari berbagai sitokin yang pro dan anti inflamasi. (Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson, & Kelley, 2008; Shelton et al., 2011). Ditemukan perubahan tingkat ekspresi gen sitokin pasien MDD dibandingkan dengan kontrol. (Cattaneo et al., 2013; Zunszain, Hepgul, & Pariante, 2013).

Tiga jalur utama dalam stimulus inflamasi/sitokin dan paparan stres. 1) jalur humoral, sitokin melewati daerah BBB sawar otak, contoh organ circumventricular dan transportasi aktif, beredarnya sitokin dalam parenkim otak melalui sitokin transporter saturable tertentu. (Quan & Banks, 2007). 2) Jalur saraf, melibatkan aktivasi reseptor sitokin pada serat saraf aferen dengan transduce sinyal sitokin ke otak (Miller et al., 2013). 3) rute seluler, dengan mengaktifkan kemokin oleh mikroglia sistem kekebalan di otak, dan adhesi molekul diekspresikan dalam SSP, sehingga diaktifkan sel perifer termasuk monosit dan sel T ke meninges dan parenkim otak (D'Mello, Le, & Swain, 2009; Miller et al., 2013).

Pemeriksaan protein, gen dan reseptor sitokin pada pasien depresi telah dilakukan oleh beberapa peneliti (Cattaneo et al., 2013; Dowlati et al., 2010) Sitokin pro-inflamasi terutama, interferon menginduksiIDO (indoleamin 2,3-dioksigenase) melalui sel kekebalan (makrofag, monosit dan mikroglia). IFN- γ adalah inducer terkuat IDO (Oxenkrug, 2010). Jalur sitokin mempengaruhi sintesis neurotransmitter monoamine dengan mekanisme monoaminergik yang mendasari depresi melalui transkripsi dan aktivasi IDO, enzim yang menyebabkan rendahnya kadar Triptofan, sehingga terjadi deplesi serotonin (Myint et al., 2013). (Warner-Schmidt, Vanover, Chen, Marshall, & Greengard, 2011; Yirmiya & Goshen, 2011).

Produksi sitokin tergantung pada aktivitas transkripsi polimorfisme gen sitokin, sehingga mempengaruhi risiko perkembangan depresi. (Capuron & Miller, 2004). Omrani, menemukan hubungan antara polimorfisme IFN- γ + 874 A/T dengan perilaku bunuh diri pada MDD (Capuron et al., 2009; Omrani et al., 2009). Kekurangan produksi IFN- γ menyebabkan penurunan mobilitas neutrofil dan aktivitas sel NK dan menderita infeksi berat. (Lichtblau, Schmidt, Schumann, Kirkby, & Himmerich, 2013). Peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi mengaktifkan lebih banyak sel-sel imun menuju daerah infeksi sehingga menyebabkan respon inflamasi sistemik. (Meunier & Broz, 2016).

Triptofan adalah asam amino esensial yang aktif diangkut ke dalam otak untuk sintesis serotonin. Turunnya kadar plasma triptofan pada pasien dengan immunotherapy disebabkan aktivasi enzim yang memetabolisme triptofan, yaitu triptofan 2,3 dioksigenase (TDO) dan IDO. Kedua enzim mendegradasi triptofan sepanjang jalur kynurenine, TDO diaktifkan oleh kortisol, tetapi kadar kortisol plasma tidak meningkat, Sebaliknya, IDO dapat langsung diaktifkan oleh sejumlah sitokin, termasuk IFN- γ dan TNF- α di perifer dan otak. IDO terdapat dalam sel imun, termasuk makrofag, monosit, sel dendritik, sel endotel dan sel-sel glial otak (Bhat et al., 2010; Dantzer et al., 2008; Miller et al., 2013; Wirleitner, Neurauter, Schrocksnadel, Frick, & Fuchs, 2003; Zhu et al., 2010)

Setelah diaktifkan, IDO menyebabkan degradasi Triptofan sehingga meningkatkan kynurenine (KYN). IDO mengkonversi asam amino Triptofan yang berfungsi dalam regulasi sel T dan sebagai prekursor serotonin, sehingga menurunkan kadar serotonin di otak yang merupakan neurobiologi monoamine berperan dalam pengembangan gejala depresi. (Monteiro, Ferreira, Pinto, & Roque, 2016; Myint et al., 2013; Raison et al., 2010)

Reaksi imunitas akan menyebabkan gejala neurovegetative seperti gangguan depresi (lesu, perubahan nafsu makan, perubahan pola tidur), mengaktifkan HPA-Aksis (hipotalamus-pituitary-adrenal), sistem saraf

simpatik, dan mengubah sintesis serotonin dan dopamine reuptake, akibatnya terjadi proses neurodegenerative yang mengarah pada fenomenologi depresi. (Dantzer et al., 2008; Irwin & Miller, 2007; Maes, Galecki, Chang, & Berk, 2011)

Sitokin pro inflamasi mengaktifkan HPA-axis; Hipotalamus-CRH merangsang hipofisis dan melepaskan ACTH, menyebabkan stimulasi korteks adrenal mengeluarkan kortisol. Glukokortikoid memberikan umpan balik negatif pada HPA-aksis melalui hipotalamus hipofisis dan hippocampus, dalam kondisi normal Glukokortikoid menekan sitokin pro-inflamasi (Iwata, Ota, & Duman, 2013)

Sebagian besar pasien depresi terjadi peningkatan kadar kortisol. Terjadinya stres kronis menyebabkan gangguan pada regulasi HPA-aksis, yang berperan pada perkembangan depresi. Adanya stres dan peningkatan kadar kortisol yang tinggi, dalam waktu lama pada Pasien depresi akan berdampak negatif, dengan terjadinya atrofi, hilangnya sel hypocalpal dan penurunan proliferasi sel glial. Adanya gangguan pada mekanisme umpan balik negatif menyebabkan hiperaktivitas sumbu HPA-aksis yang berkelanjutan. (Khairova, Machado-Vieira, Du, & Manji, 2009; Martinac et al., 2017).

Sitokin pada pasien depresi akan mengaktifasi dan menyebabkan gangguan HPA-axis, dengan cara sitokin inflamasi mengaktifkan setiap langkah dari sumbu HPA, termasuk hipotalamus, hipofisis dan korteks adrenal. Peningkatan sitokin pro-inflamasi di otak dan perifer akan mengganggu umpan balik negatif glukokortikoid (Iwata et al., 2013). Pada saat bersamaan sitokin menghambat kerja reseptor glukokortikoid dalam umpan balik negatif, sehingga terjadi peningkatan kadar kortisol (endogen atau eksogen) dapat menyebabkan perubahan gejala suasana hati (Sigalas, Garg, Watson, McAllister-Williams, & Ferrier, 2012)

Adanya Disregulasi sumbu, kegagalan umpan balik negatif HPA-aksis dan respon inflamasi berpengaruh pada patogenesis depresi pada MDD. (Cowen, 2010). Disfungsi

sistem tersebut merupakan hasil aktivasi mekanisme yang berhubungan dengan stres, dengan pengalaman stres akut atau kronis. Perubahan terjadi pada reseptor glukokortikoid (GR), salah satu reseptor yang paling penting dan faktor transkripsi yang mengatur respon stres. Stres menyebabkan resistensi glukokortikoid, yaitu, penurunan fungsi GR, menyebabkan hiperaktif axis HPA dan peningkatan peradangan. Komunikasi terjadi antara SSP, endokrin dan sistem imunitas, aktivasi satu sistem dapat mempengaruhi sistem lain, dan sebaliknya (Heim, Newport, Mletzko, Miller, & Nemeroff, 2008; Zunszain, Anacker, Cattaneo, Carvalho, & Pariante, 2011)

Pasien MDD berulang memperlihatkan volume hipokampus secara signifikan lebih kecil dibandingkan dengan kontrol yang sehat. (Neumeister et al., 2005). Perubahan dalam hippocampus menandakan umpan balik merugikan yang terjadi melalui disregulasi neuroendokrin. Sebuah temuan pada pasien MDD dengan peningkatan kadar kortisol, menyebabkan penurunan neuroplastisitas dan resistensi seluler. Ketidakseimbangan glukokortikoid dan reseptor corticoid mineral pada MDD dengan peningkatan reseptor glukokortikoid menyebabkan hipokampus mengalami 'kerusakan neuronal, terjadinya atrofi hippocampus mengakibatkan disfungsi dan penurunan sistem neuroendokrin lanjut (de Kloet, Derijk, & Meijer, 2007; Stockmeier et al., 2004). Selanjutnya, aktivasi HPA-axis menyebabkan peningkatan aktivitas TDO, yang menurunkan kadar triptofan sehingga terjadi peningkatan kadar TRIPTOFAN catabolites dan penurunan produksi serotonin (Cowen, 2010).

B. TINJAUAN TEORI

1. Konsep Depresi

a. Pengertian Depresi

Depresi merupakan suatu kondisi dimana seseorang merasa sedih, kecewa saat mengalami suatu perubahan, kehilangan maupun kegagalan dan menjadi patologis ketika tidak mampu beradaptasi (Townsend,

2009). Depresi merupakan suatu keadaan yang mempengaruhi seseorang secara afektif, fisiologis, kognitif dan perilaku sehingga mengubah pola dan respon yang biasa dilakukan (Stuart, 2009).

Kesimpulan dari beberapa pengertian diatas, bahwa depresi merupakan suatu keadaan abnormal yang menimpa seseorang yang diakibatkan ketidakmampuan beradaptasi dengan suatu kondisi atau peristiwa yang terjadi sehingga mempengaruhi kehidupan fisik, psikis maupun sosial seseorang.(Hadi, Wijayanti, Usman, & Rosyanti, 2017)

b. Gejala dan Tanda Depresi

Depresi berat secara signifikan mempengaruhi keluarga seseorang dan hubungan pribadi, pekerjaan atau kehidupan social, tidur, kebiasaan makan, dan kesehatan umum. Seseorang yang memiliki episode depresi utama biasanya menunjukkan suasana hati yang sangat rendah, yang melingkupi semua aspek kehidupan, dan ketidakmampuan untuk mengalami kesenangan dalam kegiatan yang sebelumnya dinikmati. Orang yang depresi sibuk dengan pikiran dan perasaan tidak berharga, rasa bersalah atau penyesalan yang terus menerus merasa tidak pantas, tidak berdaya, putus asa, dan membenci diri sendiri.

Dalam kasus yang parah, depresi memiliki gejala psikosis. Gejala ini termasuk khayalan biasanya tidak menyenangkan atau halusinasi. Gejala lain depresi termasuk konsentrasi yang buruk dan memori (terutama pada mereka dengan melankolis atau psikotik fitur), penarikan dari kegiatan sosial, penurunan gairah seks, dan pikiran tentang kematian atau bunuh diri. Insomnia sering terjadi pada kasus depresi. Dalam polanya yang khas, seseorang bangun sangat awal dan tidak bisa kembali tidur. Insomnia mempengaruhi 80% dari kasus depresi, hipersomnia, atau tidur berlebihan, juga dapat terjadi.

Beberapa antidepresan juga dapat menyebabkan insomnia karena efek merangsang mereka. Seseorang yang depresi dapat melaporkan beberapa gejala fisik

seperti kelelahan, sakit kepala, atau masalah pencernaan, keluhan fisik adalah masalah yang diajukan paling umum di negara-negara berkembang, menurut WHO, kriteria umum depresi terjadi penurunan berat badan, perilaku selalu adalah gelisah atau lesu. Seorang yang depresi dengan usia yang lebih tua memiliki gejala kognitif seperti lupa, dan perlambatan gerakan. Depresi sering berdampingan dengan gangguan fisik umum di kalangan orang tua, seperti stroke, penyakit kardiovaskular, penyakit Parkinson, dan penyakit paru obstruktif kronik .

c. Karakteristik depresi

Menurut American Psychiatric Association/APA(2000, dalam Townsend, 2009), gangguan depresi merupakan salah satu gangguan suasana hati (mood) yang diklasifikasikan kedalam dua kategori, yakni:

1) Gangguan depresif mayor (Major Depressive Disorder)

Gangguan depresif mayor digambarkan dengan hilangnya ketertarikan atau kesenangan akan aktivitas yang biasa dilakukan. Gejala yang tampak berupa: gangguan fungsi sosial dan aktivitas yang terjadi selama kurang lebih dua minggu, tanpa adanya riwayat perilaku manik.

Gangguan depresi mayor di diagnosis berdasarkan pada munculnya satu atau lebih episode depresi mayor tanpa adanya riwayat episode manik (berhubungan dengan maniak, seperti dalam fase manik dari gangguan bipolar) atau hypomanic (mengacu pada keadaan maniak yang lebih ringan atau kegirangan). Dalam episode depresi mayor, orang tersebut mengalami salah satu di antara mood depresi (merasa sedih, putus asa, atau terpuruk) atau kehilangan minat/rasa senang dalam semua atau berbagai aktivitas untuk periode waktu paling sedikit 2 minggu (APA, 2000).

Orang dengan gangguan depresi mayor juga memiliki selera makan yang buruk, kehilangan atau bertambah berat badan secara mencolok, memiliki

masalah tidur atau tidur terlalu banyak, dan menjadi gelisah secara fisik, atau yang pada situasi ekstrem lainnya menunjukkan melambatnya aktivitas motorik mereka. Orang dengan depresi mayor dapat kehilangan minat pada hampir semua aktivitas rutin dan kegiatan senggang mereka, memiliki kesulitan dalam berkonsentrasi dan membuat keputusan, memiliki pikiran yang menekan akan kematian, dan mencoba bunuh diri.

Gangguan depresi mayor adalah tipe paling umum dari gangguan mood yang dapat di diagnosis, dengan perkiraan prevalensi semasa hidup berkisar antara 10% hingga 25% untuk wanita dan 5% hingga 12% untuk pria (APA, 2000). Depresi mayor, khususnya pada episode yang lebih berat atau parah, dapat disertai dengan ciri psikosis, seperti delusi bahwa tubuhnya digerogeti penyakit (Coryell dkk., 1996). Orang dengan depresi berat juga dapat mengalami halusinasi, seperti “mendengar” suara-suara orang lain, atau iblis, yang mengutuk mereka atas kesalahan yang dipersepsikan.

Episode-episode depresi mayor dapat berlangsung dalam jangka bulanan atau satu tahun atau bahkan lebih (APA, 2000; USDHHS, 1999). Rata-rata orang dengan depresi mayor dapat diperkirakan mengalami empat episode selama hidupnya (Judd, 1997). Orang yang terus memiliki simptom-simptom yang terus bertahan, banyak ahli memandang depresi mayor sebagai suatu gangguan kronis, bahkan sepanjang hidup. Dari sisi positifnya, semakin panjang periode kesembuhan depresi mayor, semakin rendah risiko untuk kambuh di kemudian hari (Solomon dkk., 2000).

a) Ciri-ciri Diagnostik dari suatu Episode Depresi Mayor.

Suatu episode depresi mayor ditandai dengan munculnya lima atau lebih ciri-ciri atau simptom-simptom selama suatu periode 2 minggu, yang mencerminkan suatu perubahan dari fungsi sebelumnya. Paling tidak satu dari ciri-ciri tersebut harus melibatkan (1) mood yang depresi, atau (2) kehilangan minat atau kesenangan dalam beraktivitas. Selain itu, penegakkan

diagnosis memerlukan hadirnya empat simptom tambahan, seperti gangguan tidur atau nafsu makan, kehilangan energi, perasaan tidak berarti, pikiran untuk bunuh diri, dan sulit berkonsentrasi.

Gotlib, Lewinsohn, dan Seeley (1995) menemukan bahwa para individu yang mengalami kurang dari lima simptom, yaitu yang mengalami apa yang disebut depresi subklinis, juga mengalami kesulitan dalam keberfungsian psikososial sama besar dengan para individu yang memenuhi persyaratan formal bagi diagnosis depresi. Simptom-simptom tersebut harus menyebabkan baik tingkat distress yang signifikan secara klinis ataupun paling tidak dalam satu area penting dari fungsi, seperti fungsi sosial atau pekerjaan, dan harus bukan merupakan akibat langsung dari penggunaan obat-obatan atau medikasi, dari suatu kondisi medis, atau dari gangguan psikologis lain. Episode tersebut tidak boleh mewakili suatu reaksi berduka yang normal terhadap kematian seseorang yang dicintai, yaitu berkabung (bereavement).

Mood yang depresi, sedih dan tertekan hampir sepanjang hari, dan hampir setiap hari. Dapat berupa mood yang mudah tersinggung pada anak-anak atau remaja. Penurunan kesenangan atau minat secara drastis dalam semua atau hampir semua aktivitas, hampir setiap hari, hampir sepanjang hari. Suatu kehilangan atau pertambahan berat badan yang signifikan (5% lebih dari berat tubuh dalam sebulan), tanpa upaya apa pun untuk berdiet, atau suatu peningkatan atau penurunan dalam selera makan. Setiap hari (atau hampir setiap hari) mengalami insomnia atau hipersomnia (tidur berlebihan). Agitasi yang berlebihan atau melambatnya respons gerakan hampir setiap hari. Perasaan lelah atau kehilangan energi hampir setiap hari. Perasaan tidak berharga atau salah tempat ataupun rasa bersalah yang berlebihan atau tidak tepat hampir tiap hari. Berkurangnya kemampuan untuk berkonsentrasi atau berpikir jernih atau untuk membuat keputusan hampir setiap hari. Pikiran yang muncul berulang tentang kematian atau bunuh diri tanpa suatu rencana yang spesifik, atau

munculnya suatu percobaan bunuh diri, atau rencana yang spesifik untuk melakukan bunuh diri. (APA, 2000)

b) Tipe depresi

Tabel 4.1 DSM-IV-TR Subtipe dan Spesifikasi Gangguan Depresi Mayor		
Sub tipe	Spesifikasi DSM-IV-TR	Ciri Khas
Depresi melankolis	Dengan gambaran melankolis	Mood nonreaktif, anhedonia, kehilangan berat badan, rasa bersalah, agitasi dan retardasi psikomotor, mood yang memburuk pada pagi hari, terbangun di pagi buta
Depresi atipikal	Dengan gambaran atipikal	Mood reaktif, terlalu banyak tidur, makan berlebihan, paralisis yang dibuat, sensitif pada penolakan interpersonal
Depresi psikotik (waham)	Dengan gambaran psikotik	Halusinasi atau waham
Depresi katatonik	Dengan gambaran katatonik	Katalepsia, katatonik, negativisme, mutisme, manerisme, ekolalia, ekopraksia (tidak lazim pada klinis sehari-hari)
Depresi kronik	Gambaran kronis	2 tahun atau lebih dengan kriteria gangguan depresi mayor
Gangguan afektif musiman	Musiman	Onset yang teratur dan kambuh pada saat musim tertentu (biasanya musim gugur/dingin)
Depresi postpartum	Postpartum	Onset depresi selama 4 minggu postpartum

c) Derajat Keparahan Depresi (ICD – 10)

Tabel. Derajat Keparahan Depresi		
Keparahan Depresi	Kriteria DSM-IV-TR	Kriteria ICD-10
Ringan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mood depresi atau kehilangan minat + 4 gejala depresi lainnya 2. Gangguan minor sosial/ pekerjaan 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2 gejala tipikal 2. 2 gejala inti lainnya
Sedang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mood depresi atau kehilangan minat + 4 atau lebih gejala depresi lainnya 2. Gangguan sosial/pekerjaan yang bervariasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2 gejala tipikal 2. 3 atau lebih gejala inti lainnya
Berat	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mood depresi atau kehilangan minat + 4 atau lebih gejala depresi lainnya 2. Gangguan sosial atau pekerjaan yang berat atau ada gambaran psikotik 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 3 gejala tipikal 2. 4 atau lebih gejala inti lainnya 3. Juga dapat dengan atau tanpa gejala psikotik

d) Faktor-faktor Risiko dalam Depresi Mayor.

Faktor-faktor yang meningkatkan risiko seseorang untuk mengembangkan depresi mayor meliputi usia (onset awal lebih umum terjadi pada dewasa muda daripada dewasa yang lebih tua); status sosioekonomi (orang dengan taraf sosio ekonomi yang lebih rendah memiliki risiko yang lebih besar dibanding mereka dengan taraf yang lebih baik); dan status pernikahan (orang yang berpisah atau bercerai memiliki risiko yang

lebih tinggi daripada orang yang menikah atau tidakpernah menikah).

Wanita memiliki kecenderungan hampir dua kali lipat lebih besar daripada pria untuk mengalami depresi mayor. Meski perbedaan hormonal atau perbedaan biologis lainnya yang terkait dengan gender kemungkinan berpengaruh, namun sebuah diskusi panel yang diselenggarakan oleh American Psychological Association (APA) menyatakan bahwa perbedaan gender sebagian besar disebabkan oleh lebih banyaknya jumlah stress yang dihadapi wanita dalam kehidupan kontemporer. Diskusi panel tersebut menyimpulkan bahwa wanita lebih cenderung daripada pria untuk menghadapi faktor-faktor kehidupan yang penuh tekanan seperti penganiayaan fisik dan seksual, kemiskinan, orang tua tunggal, dan diskriminasi gender. Pria dan wanita dengan gangguan tersebut tidak berbeda secara signifikan dalam hal kecenderungan untuk kambuh kembali, frekuensi kambuh, keparahan/durasi kambuh, atau jarak waktu untuk kambuh yang pertama kalinya.

Perbedaan dalam gaya coping juga dapat membantu menjelaskan mengenai lebih besarnya kerentanan wanita untuk terkena depresi. Respon coping seseorang dapat menambah atau mengurangi keparahan dan durasi dari episode depresi. Depresi mayor umumnya berkembang pada masa dewasa muda, dengan usia rata-rata onsetnya adalah pertengahan 20 (APA, 2000).

2) Gangguan distimik (Dysthymic Disorder)

Karakteristik dari gangguan distimik mirip dengan gangguan depresif mayor, hanya bersifat lebih ringan. Gangguan distimik ini digambarkan dengan suasana hati merasa sedih atau “terpuruk dalam tekanan perasaan”. Pada gangguan distimik tidak ditemukan gejala psikotik, melainkan hanya perasaan tertekan yang kronik selama sepanjang hari, atau lebih dari sehari yang berlangsung selama kurang lebih dua tahun. Gangguan ini juga diklasifikasikan sebagai: (1) kejadian dini, yang terjadi

sebelum usia 21 tahun; (2) kejadian lambat, yang ditemukan pada usia 21 tahun keatas.

Karakteristik depresi yang telah dipaparkan diatas meyakini bahwa kondisi depresi dinyatakan berdasarkan gejala yang ditampilkan. Klein, Schwartz et al., (2000, dalam Nevid, Rathus, & Greene, 2008) menyatakan bahwa seseorang yang mengalami gangguan distimik selalu merasa kurang bersemangat dan tertekan serta depresi yang dialami bersifat ringan tetapi mengganggu dan cenderung bertahan dalam jangka waktu tahunan. Berdasarkan klasifikasi karakteristik depresi diatas, dapat disimpulkan bahwa caregiver pasien penyakit jantung mengalami gangguan distimik.

d. Rentang Depresi

Townsend (2009) menggambarkan gejala depresi dalam suatu rentang depresi berikut ini, berdasarkan pada berat ringannya gejala yang dimulai dari depresi tidak menetap hingga depresi berat.

Skema 2.1 diatas menjelaskan bahwa rentang depresi dimulai dari depresi tidak menetap hingga depresi berat. Pada depresi tidak menetap, digambarkan dengan mengalami kekecewaan dalam hidup sehari-hari seperti kehilangan orang yang disayangi atau kekalahan dalam suatu pertandingan. Pada depresi ringan, digambarkan dengan respon berduka normal seperti proses berduka yang dipicu oleh kehilangan orang yang disayangi atau berarti, serta dapat juga berupa obyek seperti barang ataupun hewan kesayangan. Pada depresi

sedang, dideskripsikan sebagai gangguan distimik dimana seseorang mengalami proses berduka yang memanjang dan berlebihan, misalnya pada gangguan distimik. Pada depresi berat, digambarkan dengan intensitas gejala depresi meningkat dari depresi sedang. Seseorang dengan depresi berat menunjukkan kehilangan kontak dengan realita yang diakibatkan oleh kurangnya kesenangan dalam melakukan semua aktivitas harian secara kompleks dan khayalan untuk bunuh diri biasa ditemukan.

e. Manifestasi Klinik

Townsend (2009) menampilkan manifestasi depresi dalam bentuk kontinum yang terdiri atas: (1) depresi tidak menetap, dengan gejala merasa sedih, patah semangat, kecewa, menangis, dan merasa lelah serta tak peduli; (2) depresi ringan, gejalanya bertambah menjadi menolak perasaan, marah, cemas, merasa bersalah, putus asa, tidak berdaya, regresi, agitasi, menarik diri, menyalahkan diri atau orang lain, mengalami gangguan tidur, dan makan; (3) depresi sedang, gejala yang ditampilkan berupa: merasa pesimis, harga diri rendah, perilaku menyakiti diri, tidak mampu merawat diri, sulit berkonsentrasi dan nyeri abdominal; dan (4) depresi berat, gejalanya bertambah dengan merasa putus asa total, tidak berguna, afek datar, pergerakan tidak terarah, bingung, gangguan isi pikir, halusinasi, dan berpikir untuk bunuh diri. Menurut Elvira dan Hadisukanto (2010), tanda dan gejala depresi berupa: (1) merasa sedih dan kesepian; (2) kehilangan minat dan berkurangnya energi; (3) gangguan tidur; (4) nafsu makan berkurang; (5) kecemasan; dan (6) gangguan endokrin. Manifestasi depresi tersebut diatas bergantung pada jenis depresi yang dialami, dan mengarah pada terjadinya gangguan secara psikologis maupun fisiologis.

Tarrier (2006) juga menyatakan bahwa tanda dan gejala depresi meliputi; gangguan tidur, agitasi, retardasi, hilangnya libido, dan gangguan makan yang diduga berasal dari pengaruh isi pikiran negatif terkait diri sendiri, dunia dan masa depan. Studi yang dilakukan

oleh Yamada, Hagihara, dan Nobutomo, (2008) menemukan bahwa caregiver yang mengalami depresi dan stress berat sering mengkritik diri sendiri, menghindari dan menarik diri. Disamping itu, caregiver juga mengalami gangguan tidur, kualitas hidup yang rendah dan harus menyiapkan diri terhadap kemungkinan kematian pasien secara mendadak (Rodrigue, Widows, & Baz, 2006). Tanda dan gejala depresi pada caregiver pasien penyakit jantung bervariasi dari gangguan secara fisik hingga psikis yang bersumber dari kondisi yang dialami oleh pasien.

f. Faktor Predisposisi

Stuart (2009) menyatakan bahwa faktor predisposisi adalah faktor risiko yang mempengaruhi jenis dan jumlah sumber-sumber yang dapat digunakan individu untuk mengatasi stress dan berupa faktor biologis, psikologi dan sosiokultural. Berikut ini merupakan faktor predisposisi terjadinya depresi, yaitu:

1) Genetik

Kembar identik dengan gangguan afektif lebih berisiko 2-4 kali dibanding kembar fraternal. Sadock dan Sadock (2007, dalam Townsend, 2009) menambahkan bahwa kejadian depresi lebih banyak ditemukan pada kembar monozigot dibanding dizigot. Studi yang dilakukan di Finlandia menemukan bahwa angka kejadian depresi tujuh kali lebih besar pada kembar monozigot dibanding dizigot dengan persentase sebesar 43% pada kembar monozigot dan 6% pada kembar dizigot (Kieseppä et al., 2004, dalam Nevid, Rathus & Greene, 2008). Berdasarkan hal tersebut, tampak bahwa faktor genetik memberi pengaruh terhadap kejadian depresi, terutama pada manusia kembar.

2) Teori Kehilangan Objek

Mengacu pada adanya peristiwa traumatik berupa perpisahan dengan orang yang dianggap berarti. Dua hal penting dari teori ini berupa: (1) kehilangan pada masa kanak-kanak merupakan faktor

predisposisi terjadinya depresi pada masa dewasa; (2) perpisahan yang dialami pada masa dewasa merupakan faktor presipitasi terjadinya depresi. Perspektif lain dari teori ini berfokus pada dampak negatif dari depresi maternal terhadap bayi dan anak-anak (Swartz,et al. 2005; Weissman,et al.2006; dalam Stuart, 2009). Hal yang sama diungkapkan oleh Townsend (2009) yang menyatakan bahwa kemurungan hati terjadi saat seseorang mengalami kehilangan obyek yang dicintai, yang terpisah karena kematian, ataupun penolakan dan depresi merupakan dampak dari perpisahan dengan orang yang berarti pada enam bulan pertama. Beberapa studi telah membuktikan bahwa kehilangan orang yang berarti (significant others) berhubungan dengan perkembangan depresi (Kendler et al., 2002; Kendler, Hettema et al., 2003; dalam Nevid, Rathus& Greene, 2008). Depresi yang dialami oleh caregiver pasien penyakit jantung mengacu pada kondisi kehilangan yang bersifat abstrak, dalam hal ini kehilangan waktu bersama saat pasien belum menderita penyakit.

3) Teori Pengorganisasian Kepribadian

Tiga bentuk pengorganisasian kepribadian yang mengarah pada kejadian depresi menurut Arieti dan Bemporad (1980, dalam Stuart, 2009) yaitu: (1) dominasi orang lain, dimana seseorang bergantung pada orang lain untuk memenuhi kepuasan diri dan harga diri dengan karakteristik berupa sikap pasif, manipulatif, menghindari konflik, dan penurut; (2) seseorang menyadari bahwa keinginannya tidak akan pernah tercapai dengan ciri-ciri yang tampak berupa sikap tertutup, arogan, sering terobsesi, dan menghabiskan waktu dengan berandai-andai; (3) sistem keyakinan seseorang terkait pengalaman yang dirasakan berupa penolakan terhadap setiap bentuk pemuasan kesukaan karena menganggapnya sebagai hal yang tabu dimana seseorang dengan tipe ini mengalami kekosongan, bersikap picik dalam hubungan interpersonal dan mengkritik keras diri

sendiri maupun orang lain. Berdasarkan teori ini, dapat dikatakan bahwa caregiver di dominasi oleh pasien penyakit jantung yang bergantung kepadanya terkait pemenuhan kebutuhan selama kondisi sakit. Lamanya perawatan dapat mencetuskan suatu keadaan merasa terbebani dan tertekan yang berujung pada munculnya gejala depresi.

4) Model Kognitif

Depresi dianggap sebagai masalah kognitif yang didominasi oleh suatu evaluasi negatif seseorang terhadap diri, dunia dan masa depan. Becket al (1979, dalam Stuart, 2009) menyatakan bahwa depresi dialami oleh orang-orang yang terganggu pikirannya. Orang-orang yang mengalami depresi dikuasai oleh rasa pesimis karena menganggap masa depan sebagai perpanjangan dari masa kini, merasa kegagalan mereka akan berlanjut secara menetap yang pada akhirnya rasa pesimis itu akan mendominasi aktivitas, keinginan dan harapan mereka. Townsend (2009) juga menambahkan bahwa depresi merupakan gambaran akan adanya gangguan pada kognitif seseorang, ditandai dengan munculnya perasaan tidak berarti terhadap diri sendiri, lingkungan ataupun masa depan. Tampak bahwa adanya gangguan kognitif merupakan faktor yang mendukung terhadap kejadian depresi, yang berasal dari terjadinya penilaian yang negatif terhadap diri, lingkungan dan masa depan.

Beck et al. (1979, dalam Nevid, Rathus & Greene, 2008) menyatakan bahwa terdapat tiga model kognitif pada depresi (The Cognitive Triad of Depression) yaitu: (1) adanya keyakinan negatif terhadap diri sendiri, seperti merasa tidak berguna, dan tidak memiliki kemampuan untuk mencapai kebahagiaan; (2) adanya keyakinan negatif terhadap lingkungan, seperti terpapar terus menerus terhadap kegagalan dan kehilangan serta tuntutan dari lingkungan yang tidak mungkin untuk dicapai; dan (3) adanya keyakinan negatif terhadap masa depan, seperti merasa tidak berdaya dan yakin bahwa tak ada

seorangpun yang mampu mengubah keadaan menjadi lebih baik. Berdasarkan hal tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa caregiver pasien penyakit jantung mengalami ketiga hal ini saat menderita depresi akibat merawat. Perasaan tidak berguna yang muncul pada caregiver pasien penyakit jantung berasal dari ketidakmampuan memberi perawatan yang sesuai dengan yang diharapkan. Kondisi penyakit jantung yang membutuhkan perawatan yang lama menjadi pemicu munculnya keyakinan negatif terhadap kondisi lingkungan. Ketidakberdayaan dan bahkan keputusasaan merupakan manifestasi dari pandangan negatif terhadap masa depan mengingat penyakit jantung yang tidak akan pernah bisa disembuhkan (incurable).

5) Model Keputusan-Ketidakberdayaan

Seligman (1975, dalam Stuart, 2009) menyatakan bahwa ketidakberdayaan merupakan suatu keyakinan bahwa “tak ada seorang pun yang akan membantu”, sedangkan keputusasaan merupakan suatu keyakinan bahwa “tak ada seorang pun yang mampu melakukan sesuatu”. Teori ini menunjukkan bahwa bukan hanya rasa trauma yang mencetuskan kejadian depresi, melainkan keyakinan bahwa seseorang tidak memiliki kontrol atas hal-hal penting dalam hidup dan karenanya menahan diri terhadap respon adaptif. Townsend (2009) menambahkan bahwa ketidakberdayaan merupakan hal yang dipelajari terkait dengan seringnya seseorang mengalami kegagalan, sehingga depresi terjadi karena mereka belajar bahwa apapun yang dilakukan pasti gagal. Berdasarkan hal tersebut, tampak bahwa seseorang dengan depresi cenderung merasa tidak berdaya dan putus asa.

Lewinsohn (1974, dalam Nevid, Rathus & Greene, 2008) menyatakan bahwa depresi merupakan hasil dari adanya ketidakseimbangan antara perilaku dan penguatan. Lebih lanjut dijelaskan bahwa kurangnya penguatan dapat melemahkan motivasi yang

mencetuskan terjadinya depresi. Caregiver pasien penyakit jantung yang mengalami depresi, merasa tidak berdaya akibat adanya perbedaan yang mencolok antara kemampuan mereka untuk merawat dengan kurangnya bala bantuan ataupun penguatan yang diharapkan untuk tetap menjaga motivasi mereka dalam merawat.

6) Model Perilaku

Lewinsohnet al. (1979, dalam Stuart, 2009) menyatakan bahwa model perilaku menganggap manusia memiliki kemampuan untuk melatih kontrol atas perilaku mereka sendiri. Manusia tidak hanya bereaksi terhadap pengaruh eksternal, melainkan mereka memilih, mengatur, dan mengubah stimulus yang datang sehingga mereka tidak dianggap sebagai objek lemah yang dikontrol oleh lingkungan. Interaksi antara manusia dan lingkungan dengan hasil positif memberi penguatan yang positif. Beberapa interaksi menguatkan perilaku seseorang, sehingga asumsi kunci dari model ini ialah bahwa rendahnya penguatan positif dari lingkungan merupakan awal dari perilaku depresif. Dua elemen penting dari model ini yakni: (1) seseorang mungkin gagal untuk berespon sesuai sehingga mentahbiskan penguatan positif; (2) lingkungan mungkin gagal memberi penguatan sehingga memperburuk kondisi depresi yang dialami. Hal tersebut menunjukkan bahwa penyimpangan perilaku pada kondisi depresi merupakan hasil dari rendahnya penguatan yang diterima dari lingkungan.

Menurut Lubkin dan Larsen (2006), faktor yang menyebabkan caregiver merasa sangat tertekan saat mereka mendapati pasien menjadi manipulatif, tidak menghargai atau membuat permintaan yang tidak masuk akal. Caregiver pasien penyakit jantung sangat mengharapkan adanya penguatan positif baik dari pasien maupun anggota keluarga lainnya serta dari tenaga kesehatan. Penguatan positif yang diberikan merupakan bentuk dukungan yang diharapkan

mampu mencegah terjadinya kondisi depresi pada caregiver.

7) Model Biologis

a) Faktor Genetis.

Suatu bidang pengetahuan yang semakin berkembang mengimplikasikan faktor-faktor genetis pada gangguan mood. Gangguan mood termasuk depresi mayor dan terutama gangguan bipolar cenderung menurun dalam keluarga. Bukti yang mengacu pada suatu dasar genetis untuk gangguan mood berasal dari penelitian-penelitian yang menunjukkan bahwa semakin dekat hubungan genetis yang dibagi seseorang dengan orang lain yang menderita suatu gangguan mood mayor (depresi mayor atau gangguan bipolar), semakin besar kecenderungan bahwa orang tersebut juga akan menderita suatu gangguan mood mayor.

Para peneliti percaya bahwa keturunan memainkan peranan penting dalam depresi mayor. Namun, genetis bukanlah satu-satunya determinan dari depresi mayor, juga bukan determinan yang paling penting. Faktor-faktor lingkungan, seperti pemaparan terhadap peristiwa hidup yang penuh tekanan, tampaknya memainkan peranan yang paling tidak sama besarnya dibandingkan genetis. Tampaknya depresi mayor adalah suatu gangguan yang kompleks yang disebabkan oleh suatu kombinasi dari faktor-faktor genetis dari lingkungan. Faktor-faktor genetis dapat memainkan peranan yang lebih besar dalam menjelaskan gangguan bipolar daripada depresi unipolar (gangguan depresi mayor) (Krehbiel, 2000).

b) Faktor-faktor Biokimia dan Abnormalitas Otak dalam Depresi.

Penelitian awal mengenai dasar penyebab biologis dari depresi berfokus pada berkurangnya tingkat neurotransmitter dalam otak. Neurotransmitter pertama kali dicurigai memainkan peran dalam

depresi pada tahun 1950-an. Penemuan yang dilaporkan pada masa itu pasien hipertensi yang meminum obat reserpine sering menjadi depresi. Reserpine menurunkan suplai dari berbagai neurotransmitter di dalam otak, termasuk norepinephrine dan serotonin. Penemuan obat-obatan yang menaikkan tingkat neurotransmitter seperti norepinephrine dan serotonin di otak dapat mengurangi depresi. Obat-obatan ini, disebut antidepresan, termasuk tricyclis, imipramine (nama dagang Tofranil) dan amitriptyline (nama dagang Elavil); monoamineoxidase (MAO) inhibitors, seperti phenelzine (nama dagang Nardil); dan selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs), seperti fluoxetine (nama dagang Prozac) dan sertraline (nama dagang Zoloft).

Pandangan yang lebih kompleks mengenai peran neurotransmitter dalam depresi sedang berkembang (Cravchik & Goldman, 2000). Suatu pandangan yang dipegang secara luas saat ini adalah bahwa depresi melibatkan ketidakaturan dalam (1) jumlah reseptor pada neuron penerima, tempat di mana neurotransmitter berkumpul, (memiliki terlalu banyak atau terlalu sedikit); atau (2) dalam sensitivitas reseptor bagi neurotransmitter tertentu (Yatham dkk., 2000). Antidepresan dapat bekerja dengan cara mempengaruhi jumlah atau sensitivitas dari reseptor.

Defisiensi pada neurotransmitter tertentu juga memainkan suatu peranan (Lambert dkk., 2000). Masalah-masalah lebih lanjut yang rumit adalah terdapatnya sejumlah tipe reseptor yang berbeda untuk setiap neurotransmitter. Kemungkinan juga ada banyak subtype untuk setiap tipe. Fungsi dari antidepresan tertentu dapat spesifik pada tipe atau subtype tertentu dari reseptor. Metode lain dari penelitian berfokus pada abnormalitas dalam korteks prefrontal (prefrontal cortex), area dari lobus frontal yang terletak di depan area motorik. Peneliti menemukan bukti dari aktivitas metabolisme yang lebih rendah dan ukuran korteks prefrontal yang lebih

kecil pada diri orang yang secara klinis mengidap depresi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat. Korteks prefrontal terlibat dalam pengaturan neurotransmitter yang terlibat dalam gangguan mood, termasuk serotonin dan norepinephrine, sehingga tidak mengagetkan bila bukti menunjukkan ketidakaturan pada bagian otak ini.

c) Sistem Neuroendokrin

Aksis hipotalamik-pituitari-adrenokortikal juga dapat berperan dalam depresi. Bagian limbic pada otak sangat terkait dengan emosi dan juga memengaruhi hipotalamus. Hipotalamus kemudian mengatur berbagai kelenjar endokrin dan sekaligus kadar hormone yang dihasilkan berbagai kelenjar tersebut. Hormon-hormon yang dihasilkan oleh hipotalamus juga memengaruhi kelenjar pituitari dan hormone-hormon yang dihasilkannya. Karena relevansinya dengan apa yang disebut simptom-simptom vegetatif pada depresi, seperti gangguan nafsu makan dan tidur, diperkirakan aksis hipotalamik-pituitari-adrenokortikal bekerja terlalu aktif dalam kondisi depresi.

Kadar kortisol (suatu hormone adrenokortikal) yang tinggi pada para pasien depresi, kemungkinan terjadi karena sekresi yang berlebihan pada hormone yang melepaskan thyrotropin oleh hipotalamus. Sekresi kortisol yang berlebihan pada orang-orang yang depresi juga menyebabkan pembesaran kelenjar adrenal. Sekresi kortisol yang terus-menerus berlebihan dikaitkan dengan kerusakan hipokampus, dan berbagai studi menemukan bahwa beberapa pasien yang menderita depresi menunjukkan abnormalitas hipokampus. Kadar kortisol yang tinggi tersebut bahkan mendorong pengembangan suatu tes biologis untuk depresi, yaitu tes supresi deksametason (DST). Deksametason menekan sekresi kortisol. Ketika diberi deksametason dalam tes yang berlangsung selama satu malam, beberapa pasien

depresi, terutama yang mengalami depresi delusional, tidak mengalami supresi kortisol. Interpretasinya adalah kegagalan deksametason untuk menekan kortisol mencerminkan aktivitas yang berlebihan dalam aksis hipotalamik-pituitari-adrenokortikal pada pasien yang menderita depresi. Kegagalan supresi dinormalisasi ketika episode depresif berakhir, yang mengindikasikan bahwa hal itu dapat merupakan respons yang tidak spesifik terhadap stress.

Stuart (2009) menyatakan bahwa model ini menyelidiki perubahan kimiawi dalam tubuh selama kondisi depresif. Apakah perubahan kimiawi ini menyebabkan depresi atau merupakan hasil dari depresi yang belum dipahami. Abnormalitas yang signifikan dapat dilihat pada beberapa sistem tubuh selama kondisi depresif, meliputi: gangguan elektrolit, terutama sodium dan potasium; perubahan neurofisiologis; disfungsi dan kesalahan pengaturan dari aktivitas sistem saraf otonom; perubahan hormon adrenokortikal, tiroid, dan gonad; dan perubahan neurokimiawi dalam neurotransmitter, terutama dalam amina biogenik yang berperan sebagai neurotransmitter sistem saraf pusat dan perifer. Townsend (2009) menambahkan bahwa depresi dapat disebabkan oleh adanya (1) pengaruh biokimiawi, seperti defisiensi norepinefrin, dopamin, dan serotonin; (2) gangguan neuroendokrin, seperti kegagalan sistem hormonal; dan (3) pengaruh fisiologis, seperti efek samping obat, gangguan neurologi, defisiensi nutrisi, gangguan elektrolit, dan gangguan fisik lainnya. Tampak bahwa gejala depresi belum diketahui apakah sebagai penyebab atau akibat dari suatu kondisi.

Nevid, Rathus, dan Greene (2008) menyatakan bahwa beberapa studi telah membuktikan bahwa kondisi depresi dapat dicetuskan oleh adanya penyimpangan atau abnormalitas aktivitas neurotransmitter di otak. Tampak bahwa penyimpangan neurotransmitter tersebut menjadi penyebab dari terjadinya gejala depresi. Berdasarkan

teori ini, dapat dikatakan bahwa depresi yang dialami oleh caregiver pasien penyakit jantung boleh jadi disebabkan oleh adanya pengaruh faktor biologis atau mungkin faktor biologis tersebut terjadi karena kondisi depresi.

8) Model Transaksi

Townsend (2009) menambahkan bahwa model transaksi meyakini bahwa efek gabungan dari genetik, biokimiawi, dan pengaruh psikososial seperti gangguan kognitif, kehilangan obyek, dan teori belajarmembuat seseorang menjadi mudah terpengaruh untuk terkena depresi. Penyebab depresi belum diketahui secara pasti apakah disebabkan oleh satu teori tunggal atau tidak. Model ini mencoba menjelaskan bahwa depresi juga bersifat dinamis, sehingga dapat disimpulkan bahwa caregiver pasien penyakit jantung yang mengalami depresi mungkin telah membawa faktor predisposisi lainnya yang ikut memberi kontribusi terhadap munculnya gejala depresi saat merawat.

9) Implikasi Perkembangan

Townsend (2009) menyatakan bahwa faktor prediposisi terakhir dari kejadian depresi merupakan dampak dari adanya penyimpangan pada masa perkembangan. Implikasi gangguan perkembangan ini terbagi atas: (1) masa kanak-kanak, mengalami masalah makan, tempertantrum, kurang bermain, dan kekecewaan; (2) masa remaja, mengalami konflik kemandirian terkait proses maturasi; (3) masa tua, menghadapi banyak stressor seiring dengan usia yang menua, seperti: masalah keuangan, penyakit fisik, perubahan fungsi tubuh, dan menjelang kematian; dan (4) postpartum, dikaitkan dengan perubahan hormonal, kurang dukungan suami, atau pernikahan yang tidak bahagia. Berdasarkan hal tersebut, tampak bahwa depresi yang dialami juga dapat berasal dari adanya penyimpangan pada masa tumbuh kembang terkait tugas perkembangan. Stress dan depresi saat

merawat dapat bersifat sebagai faktor pencetus dari kondisi depresi yang telah lama terjadi.

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat beberapa faktor predisposisi yang berkontribusi terhadap kejadian depresi. Teori dan hasil penelitian membuktikan bahwa faktor predisposisi kejadian depresi, meliputi: (1) riwayat keturunan kembar monozigot; (2) riwayat mengalami perpisahan ataupun kehilangan dengan orang yang berarti; (3) adanya dominasi orang lain terhadap kehidupan diri; (4) adanya penyimpangan kognitif; (5) rasa tidak berdaya dan putus asa yang diyakini; (6) penyimpangan perilaku akibat rendahnya dukungan dari lingkungan; (7) gangguan fisiologis; (8) gabungan dari genetik, biokimiawi, dan gangguan psikososial; dan (9) adanya penyimpangan pada perkembangan. Caregiver pasien penyakit jantung yang mengalami depresi dipengaruhi oleh faktor predisposisi tersebut.

g. Faktor Presipitasi

Menurut Stuart (2009) faktor presipitasi merupakan stimulus yang menantang, mengancam atau menuntut individu. Berikut ini beberapa faktor yang mencetuskan terjadinya depresi, yaitu:

1) Kehilangan Ikatan

Depresi dapat dicetuskan oleh kehilangan pada masa dewasa, yang mungkin bersifat nyata atau hanya imajinasi yang meliputi: kehilangan cinta; seseorang; fungsi fisik; status atau harga diri. Kaitan antara kehilangan dan depresi bersifat kompleks, yakni: (1) peristiwa kehilangan dan perpisahan memungkinkan tercetusnya depresi; (2) kehilangan dan perpisahan tidak selalu hadir dalam semua kondisi depresi; (3) tidak semua orang yang mengalami kehilangan dan perpisahan akan depresi; (4) kehilangan dan perpisahan bukan merupakan hal yang spesifik pada depresi tetapi mungkin berperan sebagai kejadian pencetus untuk beragam penyakit medis dan psikiatri;

dan (5) kehilangan dan perpisahan mungkin merupakan akibat dari depresi. Tampak bahwa kehilangan menjadi salah satu faktor pencetus kejadian depresi.

Studi yang dilakukan oleh Rodrigue, Widows, dan Baz (2006) menyatakan bahwa caregiver harus menyiapkan diri terhadap kemungkinan kematian pasien secara mendadak. Pada kondisi depresi yang dialami oleh caregiver, dapat dikatakan bahwa kehilangan orang yang berarti dapat mencetuskan depresi. Kehilangan dalam hal ini masih bersifat imajinasi yang berarti bahwa caregiver pasien penyakit jantung harus mempersiapkan diri terhadap kemungkinan terburuk yang akan terjadi pada pasien yang dirawat.

2) Peristiwa Kehidupan

Peristiwa-peristiwa dalam hidup yang dapat menyebabkan terjadinya depresi seperti, kehilangan harga diri; masalah interpersonal; kejadian sosial yang tidak diharapkan dan perpecahan besar dalam kehidupan. Patton et al (2003, dalam Stuart, 2009) menyatakan bahwa peristiwa-peristiwa yang tidak diharapkan menjadi faktor presipitasi yang paling sering terhadap kejadian depresi. Depresi juga dikaitkan dengan adanya perpecahan dalam perkawinan atau keluarga, penyakit fisik pada orang tua, dan ketergantungan sosial. Semua orang mengalami kejadian hidup yang penuh dengan tekanan, tetapi tidak semua orang mengalami depresi. Hal ini menunjukkan bahwa hanya kejadian spesifik yang berperan dalam perkembangan kejadian depresi.

Kendler dan Prescott (1999, dalam Nevid, Rathus & Greene, 2008) menyatakan bahwa faktor lingkungan, seperti terpapar terhadap kejadian hidup penuh stress menjadi faktor utama dalam kejadian depresi. Merawat pasien penyakit jantung merupakan peristiwa yang sangat tidak diharapkan oleh caregiver. Lamanya perawatan dan kondisi penyakit

jantung yang tidak dapat disembuhkan dapat menjadi faktor pencetus terjadinya depresi pada caregiver.

3) Ketegangan Peran

Stuart (2009) menyatakan bahwa dalam menganalisis stressor peran sosial, banyak literatur yang berfokus pada wanita. Peran yang ada terkait faktor risiko bagi wanita yang terpapar dengan stressor jangka panjang, misalnya peran sebagai caregiver yang menghadirkan tantangan biologis dan psikososial. Berikut beberapa peran wanita sebagai caregiver: (1) saat hamil dan melahirkan; dan (2) saat merawat pasangan atau orang tua dengan penyakit kronik. Beberapa studi terdahulu menemukan bahwa depresi cenderung terjadi pada wanita dibanding pada pria. Berdasarkan hal tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa caregiver cenderung berjenis kelamin wanita, sehingga wanita memang berisiko tinggi untuk mengalami depresi terkait kompleksitas peran yang dimiliki dan perubahan kebiasaan yang terjadi.

Conway et al. (2006, dalam Nevid, Rathus & Greene, 2008) menyatakan bahwa depresi lebih sering ditemukan pada wanita dibanding pria. Braverman dan Braverman (2004) menyatakan bahwa penyakit jantung seperti hipertensi cenderung terjadi pada pria dibanding wanita. Ferrario, et al., (2003) menyatakan bahwa ketika merawat pasien dengan penyakit kronik seperti penyakit jantung, caregiver akan menunjukkan perubahan kebiasaan, emosi dan peran yang menyebabkan terjadinya ketegangan dalam merawat. Peran wanita yang begitu kompleks, baik sebagai caregiver bagi anak-anaknya, pasangannya, maupun orang tuanya membuat seorang wanita cenderung untuk mengalami ketegangan peran saat dihadapkan pada situasi yang penuh tekanan.

4) Perubahan Fisiologis

Stuart (2009) menyatakan bahwa keadaan suasana hati (mood) dipengaruhi oleh beragam penyakit fisik dan pengobatan. Depresi dapat timbul setelah seseorang diketahui menderita penyakit fisik, seperti: infeksi virus; gangguan endokrin; anemia; dan gangguan sistem saraf pusat. Kebanyakan penyakit kronik, apakah fisik atau psikis disertai dengan depresi. Penyakit fisik yang disertai depresi, seperti: penyakit jantung; stroke, dan gagal ginjal. Sementara itu, obat-obatan yang dapat merangsang terjadinya depresi seperti: obat antihipertensi; dan amfetamin, serta barbiturat pada penyalahgunaan zat. Berdasarkan hal tersebut, tampak bahwa perubahan fisiologis juga ikut berperan dalam terjadinya depresi. Caregiver pasien penyakit jantung yang merawat dalam jangka waktu lama, dapat membuat terjadinya perubahan fisiologis seperti: gangguan pola tidur, maupun gangguan pola makan yang diyakini akan berdampak pada tercetusnya depresi.

5) Penilaian terhadap Stressor

Penilaian terhadap stressor merupakan cara individu dalam menentukan makna dan pemahaman akan dampak dari situasi penuh stress. Individu berespon dan menilai depresi yang dialami secara kognitif, afektif, fisiologis, perilaku dan sosial (Stuart, 2009). Berikut ini adalah bentuk-bentuk penilaian stress pada depresi:

a) Respon Kognitif

Penilaian kognitif memungkinkan individu untuk mengevaluasi dan memahami depresi yang dialami dengan menggunakan sumber-sumber yang dimiliki agar mampu menetralkan atau mentoleransi tekanan yang dirasakan. Mekanisme yang digunakan biasanya berupa perasaan putus asa sebagai akibat dari pikiran negatif. Varcarolis dan Halter (2010) menyatakan bahwa respon kognitif pasien depresi yang meliputi: kemampuan berpikir jernih dan memecahkan masalah

terpengaruh secara negatif. Lebih lanjut dijelaskan bahwa pasien mengatakan tidak mampu berpikir cepat, kurang mampu berkonsentrasi dan memori terbatas, serta tidak mampu mengambil keputusan.

Beck et al (1979, dalam Nevid, Rathus & Greene, 2008) menyatakan bahwa respon kognitif yang ditampilkan berupa adanya keyakinan yang negatif baik terhadap diri sendiri, lingkungan, maupun masa depan. Perasaan akan ketidakmampuan diri dalam memberi perawatan yang diharapkan, perasaan akan tuntutan dari kondisi penyakit pasien yang tidak mampu diubah, serta perasaan bahwa segala sesuatu tidak akan pernah membaik yang berujung pada kondisi tidak berdaya dan putus asa. Perawatan pasien penyakit jantung yang menyita waktu yang disertai dengan ketakutan akan kematian mendadak membuat caregiver mengalami kelemahan psikologis yang berdampak pada terjadinya distorsi kognitif.

b) Respon Afektif

Respon afektif diekspresikan dalam bentuk emosi yang berupa: perasaan sedih, marah, cemas, harga diri rendah, tidak berdaya, apatis, merasa bersalah dan tidak berguna serta emosi digambarkan berdasarkan tipe, durasi dan intensitas. Varcarolis dan Halter (2010) menyatakan bahwa afek merupakan sikap yang ditampilkan sebagai cerminan dari kondisi internal seseorang dan bersifat objektif dengan refleksi yang tampak berupa: perasaan putus asa dan kecewa; ekspresi wajah sedih; postur lemah, monoton; dan respon terbatas. Berdasarkan hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa respon afektif pada depresi berupa emosi yang dituangkan dalam berbagai jenis, yang bersifat negatif.

Kettunen et al(1999,dalam Kärner, Dahlgren & Bergdahl, 2004) menyatakan bahwa caregiver pasien penyakit infark miokard mengalami ketakutan akan aktivitas di waktu luang pasien dan serangan berulang infark miokard. Gaugler et al. (2005; Kozachik et al., 2001; dalam Sherwood et al., 2006) menyatakan bahwa

caregiver yang merawat pasien dengan penyakit kronik sering menampakkan respon emosional negatif, seperti: merasa terbebani, depresi, dan cemas. Leventhal, Leventhal, dan Van Nguyen (1985; Michela, 1987; Skelton & Dominian, 1973; dalam Sarafino, 1998) menyatakan bahwa caregiver yang merawat pasien penyakit jantung terutama dengan serangan mendadak mengalami stress dan ketakutan yang bersifat jangka panjang terhadap penyakit yang dihadapi oleh anggota keluarga mereka. Berdasarkan hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa caregiver pasien penyakit jantung menunjukkan respon afektif seperti: perasaan cemas, takut, terbebani, sedih, tidak berdaya, tidak berguna, dan bahkan marah.

c) Respon Fisiologis

Mencerminkan interaksi beberapa aksis neuroendokrin yang melibatkan hormon-hormon dan neurotransmitter lain didalam otak. Secara fisiologis, individu dengan depresi biasanya mengeluhkan rasa nyeri didaerah abdomen, anoreksia, nyeri punggung, nyeri dada, konstipasi, pusing, fatigue, sakit kepala, insomnia, perubahan menstruasi, mual, frigid, makan berlebih, impoten, dan kelelahan. Menurut Gaugler et al. (2005; Kozachik et al., 2001; dalam Sherwood et al., 2006) Nevid, Rathus, dan Greene (2008) menemukan bahwa letargi juga dapat ditemukan pada penderita depresi. Hal tersebut menunjukkan bahwa fatigue, letargi dan perubahan fisiologis lain menjadi hal yang umum ditemukan pada caregiver pasien penyakit kronik seperti penyakit jantung.

d) Respon Perilaku

Respon perilaku merupakan hasil dari respon fisiologis dan emosional. Caplan (1981, dalam Stuart, 2009) menggambarkan empat fase dari respon perilaku individu terhadap stress, yaitu: (1) perilaku mengubah lingkungan penuh stress sehingga individu dapat terbebas darinya; (2) perilaku yang dapat membuat individu mengubah lingkungan eksternal;

(3) perilaku intrapsikis yang membuat individu mampu bertahan melawan lonjakan emosi yang tidak menyenangkan; dan (4) perilaku intrapsikis yang membantu individu menyesuaikan diri kembali secara internal. Perilaku pada depresi ditampilkan dalam berbagai respon sebagai hasil dari penggabungan antara fisiologis dan emosional.

Individu dengan depresi biasanya menampilkan perilaku agresif, agitasi, perubahan tingkat aktivitas, intoleransi, kurang spontan, sangat ketergantungan, defisit perawatan diri, isolasi sosial, sering menangis, dan menarik diri. Menurut Varcarolis dan Halter (2010) menyatakan bahwa perilaku fisik yang tampak pada pasien depresi, meliputi: penurunan aktivitas motorik; ketidakmampuan merawat diri; perubahan pola tidur dan pola makan; perubahan pola eliminasi; dan penurunan libido.

2. MDD (Major Depressive Disorder) dalam pendekatan Psikoneuro imunologi

a. Sitokin, tryptopan, dan kadar HPA-aksis

Psikoneuroimunologi adalah bidang khusus yang mempelajari interaksi antara sistem saraf dan imunitas, dan hubungan antara perilaku dan kesehatan. Psikoneuroimunologi berasal dari sejumlah disiplin ilmu termasuk, psikologi, psikiatri, neuroscience, imunologi, penyakit menular, endokrinologi, dan perilaku. Fokus utama adalah respon imunologi dan psikologis terhadap stres (Loftis & Huckans, 2013).

Depresi adalah gangguan yang kompleks dan heterogen. Stres kehidupan merupakan faktor utama dalam kerentanan terhadap depresi. Kompleksitas dan heterogenitas depresi dan banyaknya gejala depresi, menjadikan identifikasi dan etiologinya sangat sulit. Pengembangan paradigma stres kronis dikombinasikan dengan anhedonia, kerentanan stres pada hewan percobaan, telah membantu memperjelas sirkuit saraf dan neuroadaptations yang mendasari aspek gangguan

depresi. Paparan stres kronis menyebabkan perubahan fungsional dan transkripsi di beberapa daerah limbik yang terlibat dalam mengatur stres dan tanggapan reward. (Cisler et al., 2013; Robison & Nestler, 2011).

Depresi berat merupakan gangguan berulang dengan menurunnya peran fungsi dan kualitas hidup, morbiditas medis, dan kematian. WHO, menyatakan penyakit depresi sebagai penyebab utama keempat kecacatan di seluruh dunia, data yang tersedia menunjukkan variabilitas yang luas di tingkat prevalensi. (J. Spijker et al., 2004). Jenis kelamin, usia dan status perkawinan berhubungan dengan depresi. Perempuan memiliki risiko dua kali lipat peningkatan MDD dibandingkan dengan laki-laki, orang-orang yang berpisah atau bercerai memiliki tingkat depresi lebih tinggi dibandingkan saat menikah dan tingkat depresi umumnya turun dengan usia. (J. Spijker et al., 2004).

Penyebab yang mendasari depresi sulit dijelaskan karena sifat heterogen dan multifaktorial dari penyakit yang berdasarkan pada kelompok gejala dari etiologi yang berbeda termasuk genetika, lingkungan, psikologis, dan faktor biologis. Beberapa mekanisme molekuler berperan dalam patogenesis depresi. Depresi disebabkan adanya kelainan dalam metabolisme neurotransmitter (misalnya, serotonin dan dopamin) yang dipengaruhi degradasi enzim (misalnya, monoamine oxidase).

Sintesis prekursor triptofan untuk pengobatan depresi berat meningkatkan konsentrasi serotonin di celah sinaps melalui selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepresan. SSRI merupakan antidepresan yang paling sering digunakan untuk pengobatan depresi mayor (88,5%). Depresi mayor berhubungan dengan proses inflamasi dan peningkatan kadar sitokin pro inflamasi, penurunan neurogenesis, dan neuroprogression (reorganisasi patologis dari sistem saraf pusat), disfungsi mitokondria, dan disfungsi dari aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (Caballero-Martinez et al., 2014; Lopresti et al., 2013).

Selama stres, otak, sistem endokrin, dan sistem imunitas membentuk sirkuit, berkomunikasi melalui sistem neurotransmitter, neuropeptida, hormon, limfoid, faktor pertumbuhan jaringan, sitokin, dan eikosanoid. Reaksi yang kompleks, melibatkan berbagai jaringan dan respons sistem tubuh. Organ target stres adalah otak, dan aktivitas jaringan lain oleh hormon dan reseptor imun pada jalur fungsi otak yang mengatur respon stres. Perubahan fisiologis yang disebabkan stres dengan komponen utamanya adalah faktor corticotropin-releasing dan coeruleus lokus otak. Sistem imunitas sangat sensitif terhadap perubahan dan rangsangan dalam tubuh yang terkena. Fungsi kekebalan sering berkurang oleh stres psikologis, tetapi meningkat akibat dari peristiwa penting dan positif. (De la Roca-Chiapas et al., 2016; Segerstrom & Miller, 2004).

Gejala utama depresi adalah kurangnya antusiasme, kesedihan, perasaan bersalah, rendah diri, dan gangguan tidur, yang mempengaruhi kehidupan sehari-hari melalui fungsi kognitif, emosional, dan perilaku fisik. Meskipun depresi adalah gangguan mental yang umum, etiologi gangguan tersebut belum jelas. Penelitian pada Hewan dan manusia menunjukkan peradangan kronis sering berhubungan dengan perkembangan depresi. Misalnya, pasien dengan gangguan inflamasi sering mengungkapkan gejala depresi adanya Hubungan dua arah (Ceretta et al., 2012; Dowlati et al., 2010; Miller et al., 2009).

Sitokin interferon (IFN) dan interleukin (IL) adalah molekul sinyal imunomodulator dalam perkembangan gangguan neuropsikiatri pada depresi mayor. Berbagai penelitian depresi pada manusia menggunakan rating skala kltersebut (Beck Depresi Inventory, Hamilton Depresi Rating Scale, dan Depresi Anxiety Stress Scale) atau wawancara psikiatri. Pada hewan menggunakan model perilaku sakit, penarikan sosial, perilaku, atau anhedonia. Namun, perilaku sakit dimodelkan pada hewan tidak analog dengan episode depresi utama yang dialami oleh manusia. Perasaan tidak berharga dan pikiran berulang tentang kematian tidak dapat dtersebutlai pada

hewan. Demikian pula, demam merupakan gejala umum dari perilaku sakit, biasanya berhubungan dengan depresi mayor, sehingga kondisi tersebut memiliki mekanisme biologis yang berbeda. Kesamaan antara perilaku sakit dan depresi diperkirakan akibat dari kelebihan produksi sitokin proinflamasi endogen dan disregulasi sumbu HPA (Loftis, Huckans, & Morasco, 2010).

Pasien depresi akut terjadi peningkatan kadar kortisol berhubungan dengan penurunan volume dari hippocampus dapat dijadikan sebagai prediktor peningkatan risiko bunuh diri. Penelitian jangka panjang diperlukan untuk lebih memahami hubungan antara kortisol sebagai penanda respon neuroendokrin terhadap stres, dan subbidang volume hipokampus dalam depresi sebagai penanda neurogenesis dan neuroplastisitas. (Moica, Grecu, Moica, Grecu, & Buicu, 2016)

Gambar 1: Sumbu HPA dan BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), skema patogenesis dan pemulihan proses depresi (Kunugi, Hori, Adachi, & Numakawa, 2010) :

gangguan fungsi BDNF, yang merusak daerah hippocampus dan area sekitar otak. fungsi hippocampus mengatur sistem

umpan balik dari sumbu HPA, kerusakan yang lebih lanjut menambah aktivitas aksis HPA, yang membentuk rantai siklus. Proses gangguan depresi terus berkembang. Dalam pengobatan depresi, tindakan dan perawatan biologis (obat antidepresan dan ECT) menyebabkan penurunan hiperaktivitas sumbu HPA dan aktivasi BDNF dan faktor neurotropik lainnya. Proses tersebut akan mengembalikan perbaikan hippocampus dan area otak lain yang terlibat dalam perkembangan depresi.

Skema diatas merupakan proses patologis dan pemulihan dari depresi yang berfokus pada (HPA) aksis dan faktor neurotropik dari otak (BDNF), ECT, terapi electroconvulsive. Skema tersebut adalah model yang disederhanakan dan banyak faktor lain yang mungkin terlibat.

MDD adalah penyakit dengan konsekuensi neurobiologis yang melibatkan perubahan struktural, fungsional dan molekuler di beberapa daerah otak (Maletic et al., 2007). Penelitian epidemiologis menunjukkan MDD adalah gangguan jiwa seumur hidup. Dalam Replikasi Survey Nasional, berdasarkan kriteria DSM-IV pasien depresi, tingkat prevalensi seumur hidup adalah 16,2%, dengan perkiraan 12 bulan 6,6%. Presentasi MDD sangat heterogen sehubungan dengan masalah dan gejala. (DSM-IV) Diagnostik dan Statistik Manual of Mental Disorders Fourth Edition, diagnosis MDD membutuhkan episode depresi utama dari lima dari gejala berikut minimal 2 minggu: hilangnya minat, perasaan depresi, gangguan nafsu makan, gangguan berat badan, gangguan tidur, perubahan psikomotor, kehilangan energi, tidak berharga/bersalah, gangguan konsentrasi / keraguan dan pikiran tentang kematian / bunuh diri. Suasana hati atau kehilangan minat menjadi syarat salah satu gejala, termasuk tidak berharga atau bersalah. (Maletic et al., 2007)

MDD adalah gangguan mental yang sangat umum, ditandai dengan perasaan depresi dan kehilangan minat atau kesenangan dalam aktivitas sehari-hari, dengan tingkat bunuh diri yang tinggi. Hampir 40% dari pasien tidak

merespon antidepresan yang direkomendasikan awal pertama pengobatan dan sekitar 40% mencapai remisi penuh (Ventura-Junca et al., 2014).

MDD merupakan gangguan berat, yang melemahkan dan mempengaruhi wanita dua kali lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki. (Ferrari et al., 2013). Pengalaman stres psikologis, stres sosial seperti penilaian atau penolakan sosial, sangat berhubungan dengan perkembangan depresi. Seseorang yang mengalami penolakan sosial 22 kali akan mengembangkan depresi lebih cepat dari orang tidak mengalami stres tersebut. Peristiwa kehidupan yang penuh stres, seperti kematian pasangan atau kehilangan pekerjaan, akan menyebabkan depresi, banyak literatur yang menjelaskan hubungan antara peristiwa kehidupan yang berat dan timbulnya depresi mayor (Kendler et al., 2003; Slavich et al., 2009).

Maladaptif respon saraf, penolakan sosial, psikologis, dan tingkat fisiologis berinteraksi satu sama lain dengan faktor kerentanan lainnya, seperti riwayat depresi, tingkat stres kehidupan, faktor genetik, akan meningkatkan kerentanan seseorang terhadap depresi (Slavich et al., 2010). Khususnya, pengalaman stres psikologis berulang merupakan aspek penting dari kerentanan atau ketahanan seseorang untuk MDD. Namun, mekanisme saraf proses tersebut tetap tidak jelas. Timbulnya episode pertama depresi berhubungan dengan pengalaman hidup yang penuh dengan stress, episode berikutnya dapat dipicu dengan stres yang lebih ringan. Masalah utama adalah interpersonal. Adanya episode depresi baru meningkatkan risiko untuk mengalami episode selanjutnya. Oleh karena itu, pentingnya riwayat depresi untuk mekanisme yang mendasari hubungan antara pengalaman berulang, evaluasi sosial, penolakan dan risiko berikutnya untuk depresi. (Koppers, Peen, Niekerken, Van, & Dekker, 2011; Slavich, Monroe, & Gotlib, 2011; Stroud, Davila, Hammen, & Vrshek-Schallhorn, 2011).

MDD merupakan gangguan interaksi antara faktor biologis, genetik dan lingkungan, dan melibatkan

perubahan patogenesis dalam sistem biologis. Sejumlah besar penelitian telah difokuskan pada pemahaman mekanisme yang mendasari MDD. Bukti menunjukkan sistem saraf pusat (SSP) dan perifer, Misalnya, darah dan air liur, dapat digunakan untuk menganalisis beberapa biomarker, seperti protein dan metabolit, menggunakan pendekatan teknik kuantitatif, kelainan hormonal dan imunologi, peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi, perubahan hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) axis, perubahan neuroplastisitas, dan perubahan oksidatif dan jalur stres nitrosative, semuanya sebagai indikasi dari sifat neuroprogressive dari MDD (Hepgul, Cattaneo, Zunszain, & Pariante, 2013; Maes et al., 2011; Moylan, Maes, Wray, & Berk, 2013).

Tiga mekanisme umum yang mempengaruhi biomarker yang berhubungan dengan depresi yaitu, melalui sinyal neurotransmitter, poros hipotalamus-hipofisis-adrenal, dan peradangan. Perubahan dan interaksi jalur mekanisme berperan patogenik dalam gangguan depresi. Adapun eradangan, beberapa bukti mendukung untuk aktivasi jalur tersebut dalam perkembangan depresi. Pertama, adanya peningkatan inflamasi sitokin sistemik dan penanda inflamasi lain pada pasien depresi, dan penelitian ekspresi gen dalam populasi gangguan depresi berat ditandai adanya inflamasi dan kekebalan. Kedua, pada pasien yang menerima pengobatan dengan sitokin atau modulator imun lainnya, sebagian besar terdapat gejala depresi berat dan beberapa obat anti-inflamasi menunjukkan efek antidepressive (Hestad et al., 2016).

Teori inflamasi MDD menekankan disfungsi aktivasi sistem imunitas. MDD sangat umum pada penyakit medis, terutama kondisi inflamasi, seperti penyakit jantung, rheumatoid arthritis, gangguan autoimun dan neurodegenerative. Pasien MDD secara konsisten terbukti terjadi perubahan tingkat sitokin pro dan anti inflamasi. Penelitian postmortem telah dijelaskan perubahan ekspresi gen dalam berbagai sitokin tersebut.(Cattaneo et al., 2013; Zunszain et al., 2013).

Penelitian tentang otak postmortem memiliki beberapa keterbatasan seperti analisis, daerah otak, penyebab kematian dan efek dari perawatan antidepresan pada ekspresi gen, sehingga para peneliti menggunakan jaringan perifer, seperti leukosit. Penilaian tingkat mRNA dari gen yang terlibat dalam peradangan dalam darah perifer pasien dengan MDD, adanya peningkatan ekspresi IL-1 β , IL-6, TNF- α dan gen IFN- γ secara signifikan lebih tinggi dalam sel mononuklear darah perifer pasien dengan MDD dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Berkurangnya ekspresi IFN- γ , pada pasien MDD, setelah 3 bulan pengobatan fluoxetine, menunjukkan antidepresan memiliki sifat anti-inflamasi. Adanya Perubahan tingkat ekspresi gen sitokin di seluruh darah pasien dengan MDD bila dibandingkan dengan kontrol (Cattaneo et al., 2013; Zunszain et al., 2013).

MDD mempengaruhi konektivitas dinamis antara struktur neuroanatomi yang terlibat dalam regulasi suasana hati dan respon stres. Struktur limbik (amigdala, hipokampus dan nukleus accumbens) memiliki hubungan timbal balik dengan daerah limbik, daerah kortikal, subgenual anterior cingulate dan korteks prefrontal ventromedial (ventromedial prefrontal cortex : vmPFC). Adanya gangguan 'konektivitas' antara daerah sekitar limbik, limbik dan rostral formasi prefrontal integratif, dalam sistem umpan balik, Akibatnya, daerah kognitif mengalami hypoactive, sementara daerah limbik hiper aktif terus merangsang hipotalamus yang mengarah ke neuroendokrin disregulasi dan hiperaktif simpatik. (Maletic et al., 2007)

Gambar 2 : Neurobiologi depresi: (Maletic et al., 2007)

Sebagai sistem sirkuit terpadu, korteks prefrontal, cingulate, amigdala, dan hippocampus berfungsi tidak hanya peraturan mood, tetapi juga proses belajar dan proses memori kontekstual. Dalam korteks prefrontal, vmPFC berfungsi mengatur rasa sakit, agresi, fungsi seksual dan perilaku makan sedangkan lateral orbital prefrontal cortex (LOPFC) menilai risiko dan memodulasi maladaptif dan perseverative afektif (perilaku). Kedua daerah memiliki pola timbal balik aktivitas dengan dorsolateral prefrontal cortex (DLFPC), yang mempertahankan fungsi eksekutif, perhatian dan proses memori. Bagian dari anterior cingulate cortex (ACC) mengasumsikan peran, dengan daerah belakang ACC menjadi bagian dari fungsi kognitif dan ACC ventral terlibat dalam menilai informasi emosional dan motivasi. ACC juga memantau hasil dari perilaku dan kognisi dan penyesuaian berdasarkan perubahan kontinjensi. (Maletic et al., 2007; McCormick et al., 2006).

Penelitian hubungan antara stres dan depresi tergantung pada konsep dan model yang digunakan. Penelitian tersebut menunjukkan adanya kelainan pada regulasi respon neuroendokrin pada pasien dengan depresi, dengan hiperaktivitas sumbu HPA yang didorong oleh hipersekresi hormon hipotalamus peptida corticotropine (CRH), Daerah tertentu dari otak, termasuk hippocampus, lebih mudah terjadi kerusakan jika terjadi peningkatan glukokortikoid. Peradangan dan sitokin

berperan penting dalam mengatur hubungan antara stres dan perkembangan depresi, menunjukkan hubungan yang kompleks antara stres, sistem imun dan neuroendokrin. Stres psikologis meningkatkan sitokin pro-inflamasi, yang merespon reaksi stres dan kecemasan pada pasien. Peningkatan aktivitas makrofag dan produksi sitokin pro-inflamasi dan beberapa protein fase akut telah dilaporkan secara konsisten. (Baune, 2009; Garcia-Bueno, Caso, & Leza, 2008)

Percobaan pada hewan menunjukkan sitokin pro-inflamasi merangsang hipotalamus untuk melepaskan (CRH), melalui hormon adrenokortikotropik (ACTH), menginduksi sekresi glukokortikoid (GC). Sekresi yang berlebihan dari GC menyebabkan gangguan reseptor GC di hippocampus, yang mempengaruhi sistem umpan balik GC. Perubahan neuroendokrin serupa juga terjadi pada pasien depresi akibat sitokin dan berkurangnya serotonin (Anisman, Merali, & Hayley, 2008)

Daerah limbik, pada sistem pengaturan kognitif dan neuroendokrin, aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), hippocampus sangat rentan pada depresi. Pencitraan volume hipokampus dalam meta-analisis 12 penelitian, volume hipokampus secara konsisten dan signifikan berkurang pada pasien MDD dibandingkan dengan kontrol, dan pengurangan tersebut terjadi bilateral dengan penurunan sedikit lebih besar di volume hipokampus kanan. Penelitian lain menunjukkan tingkat penurunan hippocampus berbanding lurus dengan jumlah dan durasi episode depresi yang tidak diobati. Setelah episode perbaikan, pasien MDD berulang menunjukkan volume hipokampus secara signifikan lebih kecil dibandingkan dengan kontrol yang sehat. (Neumeister et al., 2005)

Proses molekuler dipengaruhi oleh stres dan depresi. Ketika stres, terjadi pelepasan hormon glukokortikoid dan corticotrophin (CRH) dan sitokin pro-inflamasi (TNF, IL-1, IL-6). Pada depresi, terjadi gangguan serotonin (5-HT), norepinefrin (NE) dan dopamin transmisi (DA) menyebabkan gangguan kerusakan pada umpan balik negatif sebagai

respon stres. Hyperaktifasi simpatik menyebabkan aktivasi kekebalan dan pelepasan sitokin pra inflamasi. Sitokin selanjutnya mengganggu sinyal monoaminergik dan neurotropik sehingga mengurangi sensitivitas reseptor kortikosteroid, menyebabkan gangguan kontrol umpan balik. (Maletic et al., 2007; Raison, Capuron, & Miller, 2006)

Pasien gangguan Dysthymic dan depresi Mayor menunjukkan perubahan kadar beberapa sitokin dan kemokin. Dysthymic adalah suatu kondisi kronis ditandai dengan gejala depresi yang terjadi hampir sepanjang hari, setidaknya selama 2 tahun. Setelah perawatan escitalopram, pasien Dysthymic dan depresi mayor menunjukkan peningkatan sitokin dan kemokin. Sitokin memperlihatkan bagaimana sistem imunitas dan neuroinflamasi berhubungan dengan psikopatologi depresi. Dalam Sistem imunitas terjadi interaksi antara gen, molekul, dan sel-sel. Sitokin berhubungan dengan kemokin, sebagai pemicu dalam gangguan depresi. (Ho, Yen, Chen, Huang, & Liang, 2017; Subramanian, Torabi-Parizi, Gottschalk, Germain, & Dutta, 2015)

Salah satu penelitian, dengan mengendalikan variabel pengganggu penggunaan psikotropika. Di lakukan pengukuran 27 sitokin dengan menggunakan analisis jaringan. Peningkatan sitokin dan kemokin pada gangguan Dysthymic dan depresi berat, menjaddi bukti adanya peningkatan sitokin dan ekspresi kemokin dibandingkan dengan orang yang sehat, selanjutnya menunjukan hubungan dalam patofisiologi gangguan Dysthymic dan depresi mayor. (Ho, Yen, Chen, Huang, & Liang, 2017; Subramanian, Torabi-Parizi, Gottschalk, Germain, & Dutta, 2015).

3. Sitokin Pro Inflamasi dan Depresi, kajian biomolekuler dan psikoneuroimunologi

Sitokin, merupakan reseptor kimia antara sel-sel imunitas tubuh, terdiri dari kelompok molekul heterogen pembawa pesan diproduksi oleh sel imunokompeten, seperti limfosit dan makrofag. Sitokin mengatur respon

imun dan berinteraksi dengan sistem saraf pusat (SSP). Beberapa bukti menunjukkan keterlibatan sitokin dalam depresi. Beberapa penelitian melaporkan peningkatan sitokin pada hewan atau manusia menyebabkan perilaku sakit yang mirip dengan depresi. (Capuron & Miller, 2004; Dantzer & Kelley, 2007).

Respon inflamasi dipengaruhi mediator jaringan kompleks dan jalur sinyal. Contohnya sitokin yang mengatur respon inflamasi, interleukin berperan menjalin komunikasi antara sel-sel darah putih, kemokin untuk kemotaksis, interferon untuk antivirus. Molekul-molekul tersebut terlibat dalam imunitas bawaan dan adaptif, berfungsi fisiologis dalam jaringan limfoid ontogenesis, organogenesis, vasculogenesis, dan perbaikan jaringan. Ketika ekspresi molekul-molekul tersebut berubah, terjadilah penyakit. Secara khusus sitokin dan deregulasi kemokin penyebab patologi terjadinya peradangan kronis, tumorigenesis, dan autoimunitas. sitokin dan kemokin mendorong respon imunitas dan proses inflamasi (Kleiner, Marcuzzi, Zanin, Monasta, & Zauli, 2013)

Kajian psikoneuroimunologi, menunjukkan adanya jalur komunikasi timbal balik antara sistem saraf, endokrin dan sistem munitas. Adanya keterlibatan dari sistem imunitas dalam gangguan kejiwaan. Hasil penelitian (Olga,JG 2005), sitokin proinflamasi, interleukin (IL) -1, tumor necrosis factor (TNF)- α dan interferon (IFN)- γ , memiliki peran dalam patofisiologi depresi mayor. Pada pasien depresi sitokin dapat menyebabkan efek neuromodulators, merupakan faktor kunci dari perilaku, neuroendokrin dan neurokimia dari gangguan depresi. (Schiepers, Wichers, & Maes, 2005b)

Sistem neuroimmune menunjukan adanya hubungan sitokin pada pasien depresi. (Miller et al., 2009; Schiepers et al., 2005b). Teori peningkatan sitokin dalam sistem otak. Analisis Microarray ekspresi mRNA dilakukan pada post-mortem sampel jaringan otak, korteks yang terletak di daerah Brodmann 10 (BA-10) pasien depresi, menunjukkan peningkatan regulasi dari berbagai sitokin yang pro dan

antiinflamasi. (Shelton et al., 2011). Seseorang melindungi dirinya dari invasi kuman dan kerusakan sel ditentukan oleh kemampuan respon imun yang dimilikinya namun respon imun dapat bersifat pro-inflamasi dan anti inflamasi (Abbas, et al, 2015).

Aktivasi reaksi respon imun pada pasien MDD dibuktikan adanya peningkatan sitokin inflamasi yang terdapat dalam darah, cairan serebrospinal, dan peningkatan konsentrasi dari protein fase akut, kemokin dan molekul adhesi. Semua molekul tersebut berperan penting dalam respon imun bawaan diawali dengan sinyal "bahaya" aktivasi patogen seluler dari sel yang rusak atau mati, memicu reseptor sel fagosit seperti makrofag melepaskan sitokin untuk respon inflamasi lokal. Reaksi tersebut berfungsi; mengumpulkan jenis sel yang sesuai untuk pelepasan molekul patogen, membatasi kerusakan jaringan, kehancuran dan memulai proses penyembuhan luka. Tergantung pada derajat atau tingkat stimulus inflamasi, respon inflamasi sistemik, mengarah pelepasan sejumlah sitokin dalam sirkulasi perifer, yang dapat mengaktifkan produksi protein fase akut dari hati dan akhirnya ke otak. (Miller et al., 2013; Miller et al., 2009)

sitokin pro-inflamasi menginduksi gejala dari penyakit dan gangguan depresi pada pasien tanpa riwayat gangguan mental. sistem otak-sitokin, merupakan sistem difus, konduksi sirkuit neuronal dan neurotransmitter yang mengatur perilaku fisiologis dan patologis. Terdapat sel-sel imunitas dalam otak, seperti makrofag dan sel dendritik, dalam pleksus koroid dan meninges. Makrofag parenkim Otak, dikenal sebagai sel mikroglia, yang merespon terhadap rangsangan inflamasi dengan memproduksi sitokin pro-inflamasi dan prostaglandin. Selain itu, kedua sel-sel otak saraf dan non-neuronal mengekspresikan reseptor sebagai mediator. (Dantzer, 2007; Dantzer et al., 2008)

Mikroglia merupakan sitokin yang aktif diproduksi oleh sel-sel otak, setara dengan makrofag di otak. Mikroglia diaktifkan oleh stres dan menjadi substrat penting dari

respon inflamasi dalam otak hewan coba laboratorium. (Frank, Baratta, Sprunger, Watkins, & Maier, 2007) Peningkatan kepadatan mikroglia ditemukan di beberapa daerah otak, termasuk korteks prefrontal dorsolateral (PFC), anterior cingulate cortex, dan inti thalamic mediodorsal korban bunuh diri dengan gangguan afektif (depresi berat dan gangguan bipolar, depresi) juga skizofrenia (Steiner et al., 2008)

Gambar 3: sel kekebalan di SSP, sistem pertahanan dan patologi

Sel imunitas ke otak berfungsi untuk kesehatan dan penyakit. (a) pengiriman molekul anti-inflamasi berfungsi integritas neuronal dan ketahanan, (b) komunikasi sinyal inflamasi, untuk patologi. contoh : (a) selama stres, produksi glukokortikoid meningkatkan ekspresi ICAM-1 oleh sel pleksus koroid, kemudian menarik sel T CD4 ke otak. Produksi IL-4 sel T tersebut menggeser fenotip sel myeloid meningeal (makrofag) dari fenotipe M1 (proinflamasi) ke fenotipe M2 (anti-inflamasi). IL-4, memasuki sirkulasi CSF, berdifusi ke dalam parenkim otak dan mendorong elemen

glial, termasuk astrosit, menghasilkan BDNF, untuk neurogenesis dan plastisitas sinaptik. Sebaliknya, (b) perifer, $\text{TNF-}\alpha$ menyebabkan aktivasi mikroglia, menghasilkan kemokin, MCP-1, menarik monosit ke otak, memasuki parenkim otak sebagai makrofag aktif, menghasilkan $\text{TNF-}\alpha$ dan merangsang inflamasi tambahan seperti sitokin inflamasi lainnya dan nitrogen dan oksigen reaktif. (Haroon, Raison, & Miller, 2012)

Keterlibatan jalur otak dan imunitas mengarah pada produksi sitokin pro-inflamasi oleh sel mikroglia. Proses tersebut melibatkan dua aktivitas dengan waktu yang berbeda: aktivasi jalur saraf aferen yang cepat, dan propagasi pesan sitokin dalam otak. Aktivasi jalur saraf menjadi struktur target otak untuk produksi dan aktivasi sitokin dari organ circumventricular dan pleksus koroid ke otak. Dengan cara tersebut otak membentuk gambaran respon imun bawaan perifer dalam komponen molekul.

Sirkuit otak yang berperan dalam aktivitas sitokin masih sulit dipahami, tergantung pada lokalisasi reseptor sitokin atau reseptor zat antara seperti prostaglandin E_2 . Reseptor sitokin kesulitan untuk memvisualisasikan pada membran karena jumlah reseptor per sel sangat rendah dan mereka mudah diinternalisasi. Namun demikian, IL-1 reseptor pertama kali diterjemahkan dalam lapisan sel granular dari dentate gyrus, lapisan sel piramidal dari hippocampus dan hipofisis anterior kelenjar dan diidentifikasi dalam sel-sel endotel venula seluruh otak, dengan kepadatan tinggi di preoptik dan daerah supraoptik hipotalamus dan organ sub-fornikal, dan kepadatan rendah di hipotalamus paraventricular, korteks, inti dari saluran soliter dan ventrolateral medulla. (Banks, 2006; Dantzer et al., 2008)

Adanya peningkatan inflamasi pada pasien depresi, menjadi jalur yang berpengaruh terhadap depresi. Cara respon inflamasi perifer dapat masuk ke dalam otak. Ada 3 jalur utama yang relevan dalam stimulus inflamasi dan paparan stres. 1) jalur humoral yang melibatkan sitokin melalui daerah BBB otak seperti organ circumventricular

dan transportasi aktif, beredarnya sitokin dalam parenkim otak melalui sitokin transporter saturable tertentu. (Quan & Banks, 2007) 2). Jalur saraf yang melibatkan aktivasi reseptor sitokin pada serat saraf aferen yang kemudian transduce sinyal sitokin ke otak (Miller et al., 2013) dan 3) rute seluler dimana kemokin diaktifkan oleh mikroglia, jenis inflamasi sel di otak, dan adhesi molekul diekspresikan dalam SSP, sehingga diaktifkan sel perifer termasuk monosit dan sel T ke meninges dan parenkim otak.

Data tersebut, berasal dari percobaan hewan, yang konsisten dengan penelitian pada manusia menunjukkan pemberian sitokin perifer seperti IFN-alpha pasien hepatitis C, aktivasi berhubungan respon inflamasi dengan peningkatan cerebrospinal fluid (CSF) konsentrasi IL-6 dan kemokin, monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1), menyebabkan masuknya monosit ke otak dalam proses aktivasi kekebalan perifer. aktivasi dari respon inflamasi otak berkorelasi dengan perubahan metabolisme neurotransmitter dan stimulasi dari jalur kynurenine menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi CSF dari metabolit neuroactive asam kynurenic dan asam quinoltersebutc. (D'Mello et al., 2009; Miller et al., 2013).

Gambar 4: Pengaruh Sitokin inflamasi pada Otak

Penelitian neuroimaging pada manusia menunjukkan sitokin inflamasi mengubah fungsi subkortikal dan sirkuit kortikal menyebabkan konservasi / penarikan (basal ganglia) dan hypervigilance (dorsal anterior cingulate cortex - DACC). Integrasi respon perilaku dan imunitas pada penyakit menular dan trauma fisik, aktivasi tersebut berkontribusi terhadap perkembangan gangguan depresi dan kecemasan.

Secara fisiologis, sitokin berperan dalam neuroplastisitas neurogenesis, sinaptik dan renovasi, potensiasi jangka panjang, pembelajaran dan memori. Aktivasi sitokin termasuk TNF dan IFN- γ berperan dalam respon molekuler dan antidepresan. Ada 2 jalur sitokin dapat mempengaruhi sintesis neurotransmitter monoamine. Pertama, sitokin dan jalur sinyal dapat mengaktifkan enzim, indoleamin 2,3 dioksigenase (IDO). IDO mengkonversi Triptofan, asam amino utama serotonin, dalam kynurenine, sehingga menurunkan kadar serotonin di otak. Aktivasi IDO di otak berperan penting dalam pengembangan perilaku depresif seperti pada percobaan tikus dalam endotoksin dan infeksi mycobacterium, Bacille Calmette-Guerin (BCG). Pada manusia, peningkatan kynurenine dan penurunan triptofan berhubungan dengan keparahan gejala depresi pada pasien yang diberikan IFN-alpha pada kanker atau penyakit menular. kynurenine diubah menjadi asam kynurenic (KYNA) di astrosit dan asam quinoltersebutc (Quin) di mikroglia, dan pasien yang diobati dengan IFN-alpha terjadi peningkatan KYNA dan Quin di CSF, menunjukkan kynurenine dapat berinteraksi dengan otak dan dikonversi ke metabolit neuroactive (Warner-Schmidt et al., 2011; Yirmiya & Goshen, 2011).

Tahap pertama reaksi sitokin dalam tubuh, pasien mengalami perilaku sakit, ditandai dengan gejala demam, malaise, anoreksia, nyeri, dan kelelahan. Pada tahap akhir dari pengobatan, sepertiga dari pasien mengalami

perubahan dalam suasana hati yang merupakan ciri khas dari depresi, termasuk kesedihan, ketidakmampuan untuk merasa, perasaan depresi, dan bunuh diri. Timbulnya gejala depresi tergantung pada sitokin dan pengobatan modalitas misalnya, dosis dan waktu (Zhu et al., 2010)

Sitokin disintesis oleh sel-sel kekebalan dalam darah, jaringan perifer dan oleh sel-sel glial dalam sistem saraf pusat (SSP). Penghalang darah-otak (BBB) permeabel untuk sitokin dan sel-sel imunitas, saraf aferen, misalnya saraf vagus, memediasi komunikasi antara proses inflamasi perifer dan SSP. Sitokin seperti IL-1 β , TNF- α dan IFN- γ mempengaruhi patofisiologi depresi dengan mengaktifkan monoamine reuptake, merangsang hipotalamus-hipofisis-adrenocortical (HPA) axis dan penurunan produksi serotonin karena meningkatnya aktivitas indolamine- 2,3-dioksigenase (IDO). Beberapa antidepresan yang efektif seperti amitriptyline dan mirtazapine terbukti meningkatkan produksi sitokin. Ketika menerapkan terapi imunomodulator, obat tersebut meningkatkan risiko efek samping seperti infeksi dan koagulasi. (Lichtblau et al., 2013)

Mekanisme yang menghubungkan sitokin sistemik MDD dengan efek pada monoamina pusat, aktivasi hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) axis, upregulasi gen transporter serotonin dan peningkatan metabolisme triptofan, semua jalur yang relevan dengan MDD. (Gabbay et al., 2009; Yirmiya et al., 2000).

Gambar 5: sitokin Pro inflamasi mengaktifkan axis HPA

Sitokin pro inflamasi mengaktifkan HPA-axis, Hipotalamus-CRH merangsang hipofisis dan melepaskan ACTH, menyebabkan stimulasi korteks adrenal mengeluarkan kortisol. Glukokortikoid memberikan umpan balik negatif pada HPA-aksis melalui hipotalamus dan hipofisis, serta hippocampus. Glukokortikoid juga menekan sitokin pro-inflamasi dalam kondisi normal. Sedangkan pada pasien depresi sitokin aktivasi HPA-aksis mengakibatkan gangguan HPA axis untuk mekanisme homeostatis, dengan cara sitokin inflamasi mengaktifkan setiap langkah dari sumbu HPA, termasuk hipotalamus, hipofisis dan korteks adrenal. Pada saat yang sama sitokin menghambat kerja reseptor glukokortikoid dalam umpan balik negatif. Sitokin pro-inflamasi mempengaruhi sitokin perifer, mengaktifkan axis HPA, mempengaruhi daerah otak lainnya melalui beberapa mekanisme. Peningkatan sitokin pro-inflamasi di otak dan perifer mengganggu umpan balik negatif oleh glukokortikoid (Iwata et al., 2013)

Induksi sitokin pada pasien yang rentan dapat berkembang menjadi gangguan depresi. Disfungsi gen mengendalikan protein dalam serotoninergic neurotransmitter (aktivitas transporter serotonin), trauma pada masa kecil sebagai faktor kerentanan menjadi depresi. Pasien yang memiliki skor tinggi pada skala depresi (Rating Scale Montgomery-Asberg Depresi dan Rating Skala Hamilton Depresi) adalah yang mendapatkan pengobatan sitokin.(Capuron et al., 2012; Dantzer, 2006)

gambar 6 : dua model sitokin induksi terjadinya depresi

Produksi berkelanjutan sitokin proinflamasi dan kurangnya produksi anti-inflamasi menyebabkan depresi pada individu yang rentan. beberapa faktor termasuk genetik, dapat menyebabkan terjadinya kerentanan.

gambar 7 : mekanisme sitokin pada depresi

Aktivasi sistem imun bawaan dipicu sitokin imunoterapi, stressor psikososial, peradangan kronis, sehingga terjadi kelebihan produksi sitokin proinflamasi. Sitokin, $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IFN-}\gamma$, meningkatkan aktivitas enzim, IDO, yang mendegradasi triptofan sepanjang kynurenine / quinoltersebutc jalur asam metabolik, mengakibatkan penurunan triptofan dan peningkatan kynurenine. bioavailabilitas TRIPTOFAN

menurun menyebabkan penurunan neurotransmisi serotoninergik dan perasaan depresi disertai dengan perubahan sistem imun, termasuk aktivasi sistem imun bawaan, lebih meningkatkan beban sitokin proinflamasi.

Bioavailabilitas Triptofan adalah faktor penting untuk sintesis serotonin. Kurangnya Triptofan yang dihasilkan oleh makanan, berhubungan dengan triptofan yang masuk ke dalam otak menjadi penyebab peningkatan gejala depresi. Penurunan triptofan plasma pada pasien karena sitokin pro inflamasi mengaktifasi enzim indoleamin 2,3-dioksigenase (IDO), yang mendegradasi triptofan ke kynurenine dan asam quinol tersebut (Dantzer, 2006; Miller et al., 2013)

IDO terdapat dalam makrofag dan monosit, sel endotel, dan sel-sel glial otak. Yang diaktifkan oleh sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan IFN- γ , di perifer dan otak. Penurunan aktivasi bioavailabilitas triptofan untuk sintesis serotonin dan pembentukan senyawa neuroactive, seperti kynurenine dan asam quinoltersebutc, sebagai antagonis dan agonis reseptor glutamat. Gangguan sitokin proinflamasi dengan neurotransmisi serotoninergik dapat menjelaskan beberapa tanda-tanda klttersebuts, seperti impulsif dan perasaan depresi, yang berkembang pada pasien yang rentan, anhedonia, kelelahan, dan psikomotor retardasi diamati pada pasien yang diobati dengan sitokin. Gejala tersebut mencerminkan penurunan dopaminergik neurotransmisi. Hipotesis tersebut didukung oleh penelitian neuroimaging yang menunjukkan perubahan dalam aktivitas ganglia basal selama terapi sitokin. Mekanisme efek sitokin pada suasana hati, Aktivasi sistem imun bawaan dipicu oleh sitokin imunoterapi atau stressor psikososial (melalui reseptor β 2adrenergic) sehingga terjadi kelebihan produksi sitokin proinflamasi. Kondisi yang sama terjadi selama peradangan kronis. Sitokin, seperti TNF- α dan IFN- γ , meningkatkan aktivitas enzim, IDO, yang mendegradasi triptofan pada kynurenine / quinoltersebutc jalur asam metabolik, yang mengakibatkan penurunan triptofan dan peningkatan kynurenine. bioavailabilitas

Triptofan menurun menyebabkan penurunan neurotransmisi serotoninergik dan perasaan depresi. Depresi itu sendiri dapat disertai dengan aktivasi sistem imun bawaan, sehingga terjadi peningkatan sitokin proinflamasi. (Bhat et al., 2010; Dantzer, 2006; Miller et al., 2013; Zhu et al., 2010).

4. Interferon Gamma (IFN- γ) dan TRIPTOFAN (TRP) kajian biomolekuler dan psiconeuroimunologi

Interferon gamma (IFN- γ) merupakan sitokin pro-inflamasi, sangat diperlukan tubuh karena memiliki fungsi sangat penting dalam cell-mediated immunity terhadap mikroba intrasellular (Abbas, et al, 2015). Sel T CD4+ berdiferensiasi menjadi sel efektor Th1 akan menskresi sitokin IFN- γ memperpanjang masa hidup neutrofil, menginduksi ekspresi gen, dan meningkatkan kapasitas fagositosis. (Oreja-Guevara, Ramos-Cejudo, Aroeira, Chamorro, & Diez-Tejedor, 2012)

IFN- γ yang dihasilkan oleh sel NK dan Th1 merupakan sitokin yang bekerja pada makrofag. (Lichtblau et al., 2013). Sel TCD4⁺ dapat berdiferensiasi menjadi sel Th1 menghasilkan IFN- γ yang memiliki peran penting untuk pembersihan patogen intraseluler (Abbas, et al, 2015). Makrofag yang diaktifkan IFN- γ berfungsi membunuh mikroba melalui fagositosis. IFN- γ dapat bekerja pada sel B dalam pengalihan subkelas IgG yang mengikat Fc γ -R pada fagosit dan mengaktifkan complement untuk mengeliminasi mikroba (Abbas, et al, 2015).

Kekurangan produksi IFN- γ menyebabkan penurunan mobilitas neutrofil dan aktivitas sel NK dan menderita infeksi berat. (Lichtblau et al., 2013). Peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi mengaktifkan lebih banyak sel-sel imun kearah infeksi sehingga menyebabkan respon inflamasi sistemik. (Meunier & Broz, 2016). Produksi sitokin sebagian besar tergantung pada aktivitas transkripsi polimorfisme gen sitokin, sehingga mempengaruhi risiko perkembangan depresi. Pada manusia, pemberian sitokin proinflamasi, interferon IFN- γ untuk pasien kanker menyebabkan gejala mirip dengan depresi. (Capuron & Miller, 2004). Pemeriksaan protein, gen sitokin dan reseptor

sitokin pada pasien depresi telah dilakukan oleh beberapa peneliti. (Cattaneo et al., 2013; Dowlati et al., 2010; Schiepers, Wichers, & Maes, 2005a). sitokin IFN dapat berinteraksi dengan mekanisme monoaminergik yang mendasari depresi dengan transkripsi indoleamin 2,3-dioksigenase (IDO) enzim yang menyebabkan rendahnya kadar Triptofan, sehingga terjadi deplesi serotonin. (Myint et al., 2013). Omrani et al. (2009) menemukan hubungan antara polimorfisme IFN- γ + 874 A/T dengan perilaku bunuh diri pada MDD.

Salah satu jalur mekanisme rangsangan inflamasi yang mempengaruhi gejala depresi adalah aktivasi enzim, indoleamin 2,3-dioksigenase (IDO). IDO terdapat di seluruh tubuh termasuk sel fibroblas, sel dendritik, monosit, makrofag dan mikroglia yang disebabkan sitokin IFN- γ , IFN- α dan TNF- α , tunggal atau kombinasi. sitokin yang diinduksi aktivasi IDO terjadi melalui beberapa jalur sinyal inflamasi yang relevan, termasuk transduser sinyal dan aktivator transkripsi 1 (STAT1), interferon faktor regulasi (IRF) -1, p38 mitogen activated protein kinase (MAPK), dan faktor nuklir kappa B (NF- κ B). Setelah diaktifkan, IDO menyebabkan kerusakan Triptofan menjadi kynurenine, menurunnya persediaan Triptofan, yang berfungsi dalam regulasi sel T dan prekursor asam amino utama serotonin, sebuah monoamine neurobiologi gangguan mood, sehingga aktivasi IDO berperan untuk pengembangan gejala depresi (Raison et al., 2010).

IFN tipe I dan tipe II diproduksi dari sel yang diaktifkan dari sistem imunitas bawaan dan sel T, selama respon imun bawaan dan adaptif, sehingga sel-sel mengekspresikan IDO dengan cara yang berbeda. Gen IDO menangkap sinyal dari kelas IFN. IFN- γ sebagai inducer utama IDO pada sebagian besar sel. (Huang, Baban, Johnson, & Mellor, 2010)

Eksresi mRNA beberapa sitokin, ditemukan peningkatan ekspresi IFN- γ , IL-6, IL-1 β , dan TNF- α pada orang dewasa dengan MDD. Antidepresan memiliki efek immunosupresif menekan IFN- γ , rasio produksi IFN- γ / IL-10, dan ekspresi gen IFN- γ (Tsao, Lin, Chen, Bai, & Wu, 2006).

Jalur Hubungan IFN- γ pada MDD melalui enzim indoleamin 2,3-ioksigenase (IDO), enzim yang membatasi jalur triptofan-kynurenine mengubah triptofan ke kynurenine. induksi jalur tersebut menyebabkan konsentrasi Triptofan rendah (serotonin substrat), serotonin transporter (5-HTT), yang menurunkan serotonin dari celah sinaptik, dan menentukan besarnya dan durasi respon serotonergik, penyebab MDD. KYN dimetabolisme menjadi asam quino atau asam kynurenic, N metil-D-aspartat (NMDA) reseptor agonis dan antagonis (Fujigaki et al., 2001; Wirleitner et al., 2003).

Interferon- γ (IFN- γ), merupakan mediator pro-inflamasi yang dihasilkan oleh sel T, Natural killer dan sel NK, yang kadarnya berubah dengan paparan stres kronis, penuaan, beberapa penyakit neuropsikiatri, gangguan perkembangan saraf dengan gangguan kognitif. IFN- γ mampu mempengaruhi fungsi otak dengan perubahan pada perilaku kognitif. Peran penting dari IFN- γ , adanya ekspresi reseptor pada sel-sel prekursor saraf.

IFN- γ mengurangi viabilitas sel prekursor saraf dan meningkatkan kematian sel melalui caspase-3 ekspresi. tikus yang tidak memiliki ekspresi IFN- γ terjadi peningkatan neurogenesis di zona subventricular. IFN- γ memiliki efek yang berlawanan menghambat atau meningkatkan proliferasi tergantung pada jalur molekuler diaktifkan. peningkatan proliferasi saraf prekursor sel disfungsi pada tikus mengarah ke diferensiasi sel-sel yang menyimpang. (Monteiro et al., 2016; Walter et al., 2011). IFN- γ berhubungan dengan gangguan sinyal serotonergik, aktifnya enzim yang menghambat produksi Triptofan, yaitu indoleamin 2,3-dioksigenase merupakan prekursor serotonin. Metabolit kynurenine hasil dari indoleamin pirol aktivitas 2,3-dioksigenase, seperti 3-hidroksi-kynurenine dan asam quinoltersebutc, menjadi racun bagi otak. (Monteiro et al., 2016; Myint et al., 2013).

Serotonin 5-hydroxy Triptofan (5-HT) adalah amina biogenik berfungsi sebagai neurotransmitter yang terletak di saluran pencernaan (80- 90% dari tubuh). Pada bagian Perifer, terlibat dalam regulasi sekresi gastrointestinal,

motilitas, dan sensasi, bagian pusat, berfungsi dalam regulasi suasana hati dan cognition. Serotonin berasal dari asam amino triptofan esensial. Selain menjadi substrat untuk sintesis serotonin, Triptofan dapat akan dikatabolisme menjadi kynurenine (KYN). Mayoritas Triptofan adalah katabolisme sepanjang jalur KYN, yang diatur oleh Triptofan 2,3-dioxygenase (TDO) dan indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). Sementara TDO terlokalisir ke hati dan diatur oleh kortikosteroid, IDO dihasilkan berbagai sel dan diinduksi oleh sitokin pro-inflamasi interferon. Penyimpanan Triptofan terbatas, penurunan ketersediaan Triptofan mengurangi biosintesis serotonin sentral yang dapat meningkatkan kerentanan gangguan kejiwaan menyebabkan gejala neuropsikiatri seperti depresi (Fitzgerald et al., 2008).

Metabolisme triptofan dan aktivasi imunitas berperan dalam patofisiologi MDD. Polimorfisme gen sitokin berhubungan dengan MDD, hubungan antara IFN- γ polimorfisme gen CA, serotonin jalur triptofan metabolit dan parameter tersebut pada 125 pasien depresi dan 93 kontrol yang sehat. Adanya hubungan antara IFN- γ CA alel 2, metabolisme triptofan dan efek obat. (Myint et al., 2013). Peningkatan KYN dan penurunan produksi 5-HT karena hormon stres menaktivasi enzim Triptofan 2,3-dioksigenase (TDO), membatasi jalur TRY - KYN ; berkurang ketersediaan TRY sebagai substrat awal biosintesis 5-HT karena disebabkan peningkatan produksi kortisol.

Gambar 8: metabolisme TRIPTOFAN

- Metabolisme TRY dari 5-HT untuk produksi KYN dalam depresi. (Oxenkrug, 2010) .
- metabolisme tryptophan adalah asam amino esensial dengan jalur metabolisme dua non-protein: methoxyindoles dan KYN.

- a.** TRY - Triptofan; 5-HT - serotonin; TDO - Triptofan 2,3-dioxygenase
- b.** TRY - Triptofan; IDO - indoleamine 2,3-dioxygenase; TDO- Triptofan 2,3-dioxygenase; TPH - TRIPTOFAN hydroxylase; 5-HT - serotonin; NAT - N-acetyltransferase; NAS - N-acetylserotonin; NAD - nicotinamide adenine dinucleotide.

Ketersediaan TRY sebagai substrat adalah salah satu faktor yang menekan jalur methoxyindoles biosintesis 5-HT. Penekanan hidroksilasi TRY dikatalisis oleh TRY-hidroksilase dengan pembentukan 5-hydroxy Triptofan. Hasil dekarboksilasi berikutnya dalam pembentukan 5-HT, substrat untuk sintesis melatonin. Kekurangan Produksi dari 5-HT, NAS dan melatonin berhubungan dengan perasaan depresi, gangguan tidur dan ritme sirkadian (Oxenkrug, 2010). Pathway Kynurenine Sekitar 95% dari TRY dimetabolisme melalui jalur KYN, Ada dua langkah dari jalur TRY-KYN: a) pembentukan KYN dari TRY, dan b) pasca-KYN metabolisme melalui dua rute untuk KYN sebagai substrat awal mereka. Berbeda dengan jalur methoxyindoles yang tidak mempengaruhi indoleamin dari TRY, jalur KYN dimulai dengan pembelahan indoleamin dari TRY yang menghasilkan pembentukan N-formylkynurenine diikuti oleh kynurenine, langkah berikutnya Enzim IDO membatasi pembentukan KYN dari TRY di astrosit, mikroglia, sel endotel mikrovaskuler dan makrofag adapun TDO di hati, ginjal dan otak. KYN menghambat TRY transportasi melalui sawar darah otak, merangsang aktivitas IDO (Oxenkrug, 2010)

Interferon menginduksi IDO dalam berbagai sel kekebalan (makrofag monosit dan mikroglia) IFN- γ adalah

inducer terkuat IDO. pergeseran metabolisme TRY dari 5-HT untuk pembentukan KYN disebabkan oleh aktivasi TDO oleh kortisol dan IFN- γ menginduksi aktivasi IDO juga. Pergeseran TRY terhadap pembentukan kynurenines ditambah dengan IFN- γ menginduksi stimulasi enzim dari KYN - NAD 3-hidroksilase dan kynureninase. (Oxenkrug, 2010)

Gambar :9. IFN- γ ; IFN-alpha ; TNF-alpha ; IDO

Polimorfik IFN- γ (874) gen meningkat pada alel (T) dan menurun pada alel (A) artinya konsentrasi sitokin IFN- γ yang dilepaskan oleh sel mononuklear darah perifer lebih tinggi pada alel T dibandingkan A alel. alel T berhubungan dengan meningkatnya aktivitas IDO (yaitu, tingkat kynurenine plasma tinggi dan kynurenine / rasio triptofan) pada wanita yang sehat, Hasil tersebut menunjukkan bahwa genotipe IFN- γ berpengaruh terhadap katabolisme TRY melalui regulasi aktivitas IDO.(Raitala, Pertovaara, Karjalainen, Oja, & Hurme, 2005)

gambar 10: NAS – N-acetylserotonin; IFN – interferone; TNF – tumor necrosis factor; IDO – indoleamine 2,3-dioxygenase; TDO – Triptofan 2,3-dioxygenase.

Triptofan salah satu dari 20 asam amino esensial (AAs), terdapat dalam organisme hidup, terdapat dalam protein selama proses mRNA. Semua residu Triptofan protein dan urutan peptida secara konvensional ditandai dengan huruf abjad W. AA Triptofan, ditemukan oleh kimiawan Inggris F. Hopkins pada tahun 1901, merupakan salah satu dari 9 AAs penting bagi manusia yang tidak dapat disintesis dan perlu disertakan dalam makanan menjadi perantara dari protein sintesis / peptida. Triptofan setelah penyerapan, menjadi serangkaian bioaktif kecil, senyawa pleiotropic, masing-masing mampu mempengaruhi suatu jumlah jalur metabolisme sel dan respon fisiologis. Oleh karena itu, perubahan dari senyawa Triptofan dapat berhubungan dengan berbagai penyakit sindrom metabolik dan mempengaruhi sistem dan organ secara kimia, selular, homeostasis, perilaku, neuroendokrin dan sistem imunitas dan SSP. Secara khusus, metabolisme dari AA yang tidak seimbang dapat mengganggu kemampuan sistem untuk berinteraksi selama pengembangan, stres dan rangsangan, antigen eksogen, endogen, nutrisi dan xenobiotik. (Palego, Betti, Rossi, & Giannaccini, 2016)

Triptofan adalah asam amino esensial yang diperlukan untuk sintesis protein dan berfungsi sebagai prekursor untuk serotonin. mayoritas triptofan berasal dari makanan (> 95%) adalah oxydatively terdegradasi di hati melalui jalur kynurenine hanya sebagian kecil dari itu digunakan untuk sintesis serotonin. Penurunan konsentrasi triptofan memiliki potensi untuk mempengaruhi neurotransmisi serotonergik di otak karena Triptofan adalah prekursor serotonin dan bioavailabilitas yang mengatur sintesis serotonin. (Dantzer et al., 2008; Muller & Schwarz, 2007; Wirleitner et al., 2003)

Salah satu senyawa Triptofan yang diproduksi adalah neurotransmitter serotonin (5-hidroksi-tryptamine; 5-HT),

amina biogenik untuk mengatur SSP, reaksi adaptasi perubahan lingkungan, seperti suasana hati-kecemasan, kognisi, nociception, impulsif, agresivitas, libido, perilaku makan, dan suhu tubuh. 5-HT juga memodulasi aktivitas daerah perifer, khususnya fungsi usus, respon imun dan inflamasi, proses diferensiasi sel induk darah, dan fungsi hemodinamik. Perubahan transmisi 5-HT berhubungan dengan gangguan perasaan, afeksi, autisme, defisit kognitif, anoreksia, bulimia nervosa, obesitas dan sindrom lainnya. 5-HT sebagai prekursor dari regulator sirkadian N-asetil-5-HT (NAS) dan melatonin (MLT), diproduksi di kelenjar pineal dan indoleamines. Pada vertebrata dan manusia, jalur metabolisme utama lain dari Triptofan adalah pemecahan cincin indol, yang disebut "kynurenine shunt" yang menghasilkan sejumlah molekul yang terlibat dalam peradangan, respon imun, neurotransmisi rangsang, dan banyak fungsi lainnya. (Giannaccini et al., 2013; Palego et al., 2016).

Gambar 11: triptofan dalam jaringan, metabolik fisiologis dan patologis. (Palego et al., 2016)

L-Triptofan diubah menjadi 5-HT, menunjukkan bahwa bioavailabilitas AA atau perubahan dalam regulasi metabolisme dalam jaringan penting untuk menjaga keseimbangan. L-Triptofan adalah satu-satunya AA dalam protein yang berasal dari indole, cincin bisiklik dibentuk oleh benzena dan kelompok pirol.

Jalur metabolik yang paling aktif dari Triptofan adalah jalur indole, yang disebut jalur kynurenine. Gen untuk enzim dari kynurenine ditemukan dalam sel eukariot hewan. Bakteri aerob juga mengungkapkan enzim tersebut. Penelitian tentang Triptofan telah dilakukan pada hewan: jalur kynurenine terdapat di semua jaringan. Reaksi pertama, terjadi oksidasi, cincin indole dari Asam Amino tersebut: reaksi dapat dikatalisasi oleh dua jenis enzim heme yang berbeda yang terletak di jaringan: (a) Triptofan-2,3-dioksigenase (TDO) terutama dalam hati, otak dan astrosit (b) indoleamin 2,3-dioksigenase (IDO) dalam sebagian besar jaringan perifer, di sel sistem imunitas, SNC, dan mikroglia. Jika TDO adalah substrat spesifik, IDO merupakan indole dari D-Triptofan, 5-HT, MLT, 5-HIAA, dan tryptamine. (Campbell, Charych, Lee, & Moller, 2014; Murakami et al., 2013; Ruddick et al., 2006)

Metabolit yang berasal dari semua reaksi kynurenine menjadi cytoprotective (asam kynurenic) atau sitotoksik. Asam kynurenic merupakan antagonis dari neurotransmitter asam N-methyl-D-aspartat (NMDA) modulasi sintesis spesies antioksidan dan MLT; nikotinat, dibentuk oleh agonis NMDA, sintesis untuk NAD^+ yang membentuk radikal bebas. Ekspresi gen dari IDO, TDO berbeda-beda diatur dalam berbagai kondisi fisiologis. Adanya gangguan fungsi tersebut, disebabkan hipoenzim atau hyperactivation, dapat mendasari keadaan patologis.

Sekresi sitokin dan faktor proinflamasi seperti ekspresi gen interferon (γ) dan $\text{TNF } \alpha$ menginduksi

IDO, sedangkan obat antidepresan, trisiklik atau selektif inhibitor 5-HT reuptake (SSRI) menghambat TDO, dan meningkatkan kadar plasma Triptofan dan sintesis 5-HT. Keseimbangan antara kynurenine, pembentukan asam quino dan produksi metabolit antioksidan di bawah pengaruh purin. Purin, antagonis NMDA, menangkal Triptofan katabolisme terhadap produksi spesies pro oksidan dalam kondisi fisiologis dan patologis.(Campbell et al., 2014; Murakami et al., 2013; Ruddick et al., 2006)

Enzim metabolisme triptofan jalur kynurenine pathway (KP) terletak di sebagian tubuh dan otak. Tingkat tertinggi ditemukan di hati dan ginjal, dan otak. Metabolisme Kynurenine terjadi pada semua sel dalam otak, meskipun berbagai jalur cabang dipisahkan ke jenis sel tertentu. (Amori, Guidetti, Pellicciari, Kajii, & Schwarcz, 2009) Enzim kynurenine pathway adalah indole-2,3-dioksigenase (IDO), dengan tingkat lebih rendah di otak dibanding Triptofan-2,3-dioksigenase (TDO), metabolisme kynurenine dalam otak terjadi di glia.

gambar 12 : IDO dan jalur kynurenine dalam peradangan yang menyebabkan patologi CNS . (Haroon et al., 2012)

aktivasi sitokin diinduksi IDO di sel perifer (makrofag dan sel dendritik) atau sel-sel di otak (mikroglia, astrosit, dan neuron) memproduksi kynurenine, diubah menjadi KA (kynurenine acid) oleh KAT-II di astrosit atau asam quin oleh kynurenine-3-monooxygenase (KMO) dan 3-hidroksi-anthranilic oxygenase asam (3-HAO) di mikroglia atau infiltrasi makrofag. Melalui blokade $\alpha 7nAChR$ itu, KA mengurangi pelepasan glutamat dan pelepasan dopamin, yang menyebabkan disfungsi kognitif. Sebaliknya, asam quin melalui aktivasi reseptor NMDA meningkatkan pelepasan glutamat dan menyebabkan peroksidasi lipid, menyebabkan excitotoxicity, stres oksidatif, dan neurodegeneration.

Gambar 13 : Komunikasi Kynurenine di Perifer dan pusat normal dan inflamasi (Haroon et al., 2012; Schwarcz, Bruno, Muchowski, & Wu, 2012)

A: Periferal, degradasi triptofan dan pembentukan kynurenines diatur oleh hormon steroid, sitokin dan faktor pertumbuhan. Faktor-faktor tersebut menstimulasi dan mengaktifkan IDO, atau peningkatan regulasi, enzim

kynurenine jalur lainnya TDO dan KMO, mengontrol kadar triptofan, kynurenine dan 3-HK, yang dapat melewati sawar darah-otak menggunakan asam amino transporter netral. metabolisme jalur kynurenine dalam sel glial, penyerapan otak kynurenines menentukan jalur kynurenine di otak;

B: inflamasi merangsang jalur kynurenine baik di perifer dan otak. Aktivasi enzim kynurenine, terutama IDO dan KMO, sel-sel kekebalan perifer - seperti sel dendritik dan makrofag - memproduksi kynurenine dan metabolit dalam darah. Peningkatan permeabel metabolit otak, disebabkan bocornya penghalang darah-otak, serta infiltrasi makrofag atau mikroba patogen, yang menyebabkan kelebihan kynurenines di parenkim otak. Selanjutnya, infiltrasi sitokin merangsang aktivasi jalur kynurenine dalam sel mikroglia dan sel darah dalam otak. Sistem Perifer dan sentral terhubung dengan mekanisme neuroinflammatory dengan metabolisme normal sepanjang jalur kynurenine (Haroon et al., 2012; Schwarcz et al., 2012)

Turunnya kadar plasma triptofan yang terjadi pada pasien yang menerima immunotherapy disebabkan aktivasi enzim utama yang memetabolisme triptofan, yaitu triptofan 2,3 dioksigenase (TDO) dan indoleamin 2,3 dioksigenase (IDO). Kedua enzim mendegradasi triptofan sepanjang jalur kynurenine, TDO diaktifkan oleh kortisol, tetapi kadar kortisol plasma tidak meningkat pada pasien tersebut. Sebaliknya, IDO dapat langsung diaktifkan oleh sejumlah sitokin, termasuk IFN- γ dan TNF- α . IDO hadir dalam sel imun aksesori, termasuk makrofag dan sel dendritik, dan dinyatakan dalam semua organ termasuk otak.(Dantzer et al., 2008; Wirleitner et al., 2003)

5. Konsep HPA – Aksis, hubungannya dengan depresi dalam kajian psikoneuroimunologi dan biomolekuler

Stres menyebabkan pelepasan hormon corticotrophin-releasing (CRH) dari hipotalamus dan mengaktifkan Adreno corticotropic hormon (ACTH) di

hipofisis anterior. ACTH menuju ke korteks adrenal dan merangsang produksi kortisol. Kortisol memiliki kemampuan merangsang reseptor mineralokortikoid dibandingkan reseptor glukokortikoid (GR). Kompleks Glukokortikoid dan mineralokortikoid meningkatkan aktivitas kompleks, dan kompleks GR-kortisol akan mengikat CRH dan ACTH untuk mengatur produksi kortisol. selama stres umpan balik negatif dari kortisol sangat penting dalam menjaga homeostasis, ketika terganggu, meenyebabkan hilangnya sensitivitas sumbu HPA (Sriram, Rodriguez-Fernandez, & Doyle, 2012) .

gambar 14 : regulasi kortisol dalam sumbu HPA-aksis. (Sriram et al., 2012).

Stres menginduksi sekresi hormon corticotrophin (CRH) di hipotalamus yang berdifusi ke kelenjar pituitari untuk mengaktifkan hormon aceto-corticotrophin

(ACTH). ACTH mengaktifkan kortisol (CORT) di kelenjar adrenal. kortisol yang disekresikan mengikat glukokortikoid reseptor (G) membentuk GR kompleks diikuti oleh reaksi dimerisasi dari GR kompleks. Produksi Kortisol diatur melalui kompleks GR yang mengikat CRH dan ACTH dan membentuk siklus tertutup. Siklus tertutup tersebut menimbulkan umpan balik negative.

Stress merupakan Interaksi antara respon imun dan neuroendokrin. adanya aktivasi HPA-axis yang menyebabkan peningkatan sirkulasi glukokortikoid yang menekan sistem imunitas. Kadar Kortisol menekan aktivitas sel-sel sistem imunitas, termasuk sel-sel NK (Duggal, Upton, Phillips, Hampson, & Lord, 2015). Pada MDD terjadi Hiperaktivitas sumbu HPA yang diperburuk dengan penggunaan antidepresan. Pengobatan antidepresan menyebabkan kadar kortisol yang tinggi tanpa hambatan setelah uji supresi deksametason (DST), hal tersebut berhubungan dengan respon disregulasi sumbu HPA-aksis (Ventura-Junca et al., 2014).

Stres fisik, psikologis dan sosial, mengaktifkan sumbu HPA-aksis dengan meningkatkan produksi dan pelepasan hormon corticotropin-releasing (CRH), arginine vasopressin (AVP) dari nukleus paraventricular hipotalamus. Melalui sistem vena portal, CRH, AVP, merangsang hipofisis menghasilkan hormon adrenokortikotropik (ACTH), kemudian masuk aliran darah dan mengaktifkan kelenjar adrenal untuk melepaskan glukokortikoid (kortisol pada manusia dan corticosterone pada tikus/rats). Glukokortikoid, akan memberi efek umpan balik penghambatan terutama di kelenjar hipotalamus dan hipofisis dengan menghambat sintesis dan sekresi CRH dan ACTH, Hippocampus juga memberikan efek penghambatan pada HPA axis (Kunugi et al., 2010; Pariante, 2009).

Sistem biologis seperti HPA-aksis dan respon inflamasi dapat berpengaruh pada patogenesis depresi. Disfungsi sistem tersebut merupakan bagian dari aktivasi mekanisme yang berhubungan dengan stres. MDD diawali

dengan pengalaman stres akut atau kronis, kemudian Perubahan terjadi pada reseptor glukokortikoid (GR), reseptor dan faktor transkripsi yang mengatur respon stres. Stres dapat menyebabkan resistensi glukokortikoid, yaitu, penurunan fungsi GR, sehingga menyebabkan hiperaktif axis HPA dan peningkatan peradangan. Komunikasi terjadi antara sistem SSP, sistem endokrin dan sistem imunitas, aktivasi satu dapat mempengaruhi yang lain, dan sebaliknya (Heim et al., 2008; Zunszain et al., 2011).

Peningkatan tingkat kortisol pada sumbu HPA-aksis selama stress, menyebabkan penurunan fungsi dari GR atau resistensi glukokortikoid. pasien dengan pengobatan anti depresi yang mengalami kekambuhan selama pengobatan antidepresan menyebabkan terjadinya resistensi glukokortikoid (Cattaneo et al., 2013; Pariante & Lightman, 2008). Selain itu, polimorfisme di GR gen, NR3C1 dan gen FKBP-5, mengatur fungsi GR untuk memprediksi respon pengobatan antidepresan, Oleh karena itu, tingkat ekspresi gen GR menjadi biomarker penting dengan respon antidepresan.(Binder, 2009; A. T. Spijker & van Rossum, 2012)

Hiperaktivitas sumbu HPA pada depresi berat merupakan temuan yang konsisten dalam psikiatri. Peningkatan kadar kortisol 24 jam pada urin, plasma dan cairan serebrospinal ; kortisol nonsuppression, beta-endorphin, dan ACTH setelah pemberian deksametason, dalam uji supresi deksametason dan di deksametason/test CRF; dan peningkatan volume kelenjar hipofisis dan kelenjar adrenal (Pariante, 2009). Sitokin proinflamasi meningkatkan sekresi ACTH pituitari kemudian meningkatkan pelepasan kortisol dan glukokortikoid serta memberikan umpan balik negatif dengan terhambatnya produksi sitokin. Berdasarkan konsep psikoneuro imunologi, stresor akan mempengaruhi HPA-axis menyebabkan peningkatan sekresi CRH/CRF oleh hipotalamus yang merangsang hypohyse mengstimulasi kelenjar adrenal untuk mensekresikan kortisol dalam jumlah banyak sehingga akan menekan sistem imun. Sekresi kortisol tersebut berbanding lurus dengan

perubahan mental (stres) pasien dan berbanding terbalik dengan imunitas tubuh, karena kortisol akan menekan sintesis protein sel T (Sholeh M. 2009).

Sitokin dapat menyebabkan hiperaktivitas HPA-aksis pada gangguan depresi, dengan penghambatan jalur umpan balik negatif kortikosteroid (CSS) pada HPA axis. Meskipun efek sentral sitokin proinflamasi dapat menjelaskan sebagian besar gejala yang terjadi dalam depresi, masih memerlukan penelitian lebih lanjut bagaimana sitokin memainkan peran kausal dalam penyakit depresi. (Schiepers et al., 2005b)

Dalam penelitian prospektif, 30 pasien dengan MDD, volume hipokampus tidak secara signifikan berubah selama masa penelitian, tetapi pasien depresi yang gagal mencapai pengobatan memiliki hippocampus lebih kecil secara signifikan pada awal 1 tahun pertama dibandingkan pasien yang berhasil melakukan pengobatan. Menggabungkan bukti dari penelitian pengobatan, genetik, menunjukkan perbedaan morfologi di hipokampus dapat menjadi faktor predisposisi di MDD, perubahan terjadi dalam perjalanan penyakit sehingga terjadinya hambatan untuk pemulihan penuh. (Maletic et al., 2007).

Perubahan dalam hippocampus menandakan adanya umpan balik merugikan yang terjadi melalui disregulasi neuroendokrin. Sebuah temuan pada pasien MDD dengan peningkatan kadar kortisol, menyebabkan penurunan neuroplastisitas dan resistensi seluler. Ketidakseimbangan antara glukokortikoid dan reseptor corticoid mineral di MDD dengan peningkatan reseptor glukokortikoid (GR) menyebabkan kerentanan hipokampus 'kerusakan neuronal. Atrofi hippocampus mengakibatkan disfungsi dan penurunan sistem neuroendokrin lanjut. Perbandingan postmortem dari jaringan otak pasien MDD dan kontrol sehat adanya penyusutan hippocampus pada MDD disebabkan oleh peningkatan kepadatan sel saraf dan penurunan neuropil (yaitu penurunan percabangan dendritik dan kompleksitas tulang belakang (de Kloet et al., 2007; Stockmeier et al., 2004)

konsekuensi dari peningkatan glukokortikoid dengan fungsi hipokampus menyebabkan disregulasi sensitivitas GR. kondisi stres kronis, penurunan sensitivitas GR, memiliki konsekuensi negatif seperti sinyal GR tidak dapat memulai respon awal terhadap stres sebagai bagian dari proses umpan balik negatif, kemudian hiperaktivitas hipotalamus, berhubungan dengan aktivasi amigdala, menyebabkan peningkatan tonus simpatik, sehingga terjadi pelepasan sitokin dari makrofag. Peningkatan sitokin pro-inflamasi berhubungan dengan hilangnya insulin dan sensitivitas GR, selanjutnya menyebabkan gangguan metabolisme dan neuroendokrin. Dengan gejala, kelelahan, kehilangan nafsu makan, penurunan libido serta hipersensitivitas terhadap rasa sakit. (Maletic et al., 2007; Wieseler-Frank, Maier, & Watkins, 2005).

Penghambatan umpan balik oleh glukokortikoid dikenal sebagai "resistensi glukokortikoid." Data Pendukung terganggunya umpan balik negatif pada MDD dari penelitian nonsuppression sekresi kortisol setelah pemberian glukokortikoid deksametason sintesis. volume pituitari meningkat pada pasien depresi dan psikosis, menunjukkan kurangnya umpan balik negatif sirkulasi hormon glukokortikoid pada sel hipofisis yg memproduksi ACTH, sehingga terjadi peningkatan ukuran dan jumlah sel penghasil ACTH dan peningkatan volume hipofisis pada subyek (Pariante, 2009)

Hiperaktif axis HPA dan peningkatan peradangan pasien gangguan jiwa disebabkan adanya "resistensi glukokortikoid. Peningkatan kadar kortisol bersamaan dengan peningkatan kadar penanda inflamasi interleukin-6 (IL-6) pasien depresi yang menjalani pengobatan dalam waktu lama. Untuk memahami mekanisme molekuler yang mendasari resistensi glukokortikoid, penting untuk menggambarkan status reseptor glukokortikoid (GR) pada pasien dengan depresi dan gangguan kejiwaan lainnya. (Pariante, 2009)

Glukokortikoid, dihasilkan oleh kelenjar adrenal dalam respon terhadap stres, merupakan hormon anti-

inflamasi yang paling penting dalam tubuh. Beberapa penelitian menemukan Glukokortikoid memberikan kontribusi pada atrofi hippocampal pada pasien depresi. stres yang terjadi dalam pengembangan penyakit depresi melibatkan beberapa sistem, termasuk neuroendokrin, neurotransmitter dan sistem imunitas, yang berinteraksi dengan sumbu HPA dalam cara yang kompleks (Baune, 2009; Zunszain et al., 2011)

Disfungsi HPA-aksis pada pasien depresi, merupakan teori neurobiologis untuk menjelaskan patofisiologi depresi. HPA axis terdiri dari interaksi antara hipotalamus, kelenjar pituitari, dan korteks adrenal, dan merupakan bagian utama dari sistem neuroendokrin yang mengontrol reaksi stres. Disfungsi meliputi hypercortisolemia basal, pengukuran air liur kortisol cara untuk mengeksplorasi keterlibatan disregulasi aksis HPA dalam patofisiologi depresi. Penentuan tingkat kortisol melalui air liur adalah metode non-invasif, yang dapat menghindari perubahan konsentrasi dengan stimulasi pengambilan sampel darah pada kasus penentuan kortisol serum. (Ida et al., 2013)

Disregulasi aksis HPA merupakan ciri dari depresi (Zobel et al., 2004) (Kondziella, Alvestad, Vaaler, & Sonnewald, 2007). Disregulasi HPA terjadi sebagai akibat dari defisiensi neuroendokrin pada umpan balik negatif glukokortikoid: peningkatan kadar plasma kortisol terjadi sebagai respons terhadap peningkatan pelepasan corticotropin releasing hormone (CRH) dan hormon adrenokortikotropik (ACTH), pada kondisi yang terus berlanjut terjadi kegagalan untuk menghambat pelepasan CRH, sehingga mengakibatkan peningkatan glukokortikoid. Disregulasi aksis HPA pada pasien depresi lebih lanjut dapat diketahui dengan deksametason (DEX) / test CRH (Zobel et al., 2004), yang ditandai ketidakmampuan DEX untuk menekan tingkat plasma kortisol dan diperburuk dengan peningkatan berkepanjangan plasma kortisol dalam menanggapi CRH. Perubahan serupa diamati pada tikus dengan depresi. Pasca-SE (status epilepticus), tikus percobaan menunjukkan disregulasi dari sumbu HPA, termasuk

peningkatan plasma kortikosteron (CORT, sebuah glukokortikoid utama pada tikus) dan DEX / test CRH positif. (Pineda, Shin, Sankar, & Mazarati, 2010)

Kegagalan glukokortikoid menghambat respon inflamasi dan neuroendokrin dapat berkontribusi pada pengembangan penyakit. Peradangan yang berlebihan berperan untuk terjadinya penyakit medis termasuk penyakit jantung, diabetes, dan kanker. Rangsangan hiperaktivitas HPA-aksis, peningkatan produksi dan pelepasan CRH, dan hiperaktif SNS terjadi pada depresi. Adanya peran sentral glukokortikoid sebagai jalur sinyal pemeliharaan kesehatan dan pencegahan penyakit, sehingga sejumlah gangguan yang ditandai dengan respon inflamasi berlebihan termasuk rheumatoid arthritis, asma, dan penyakit radang usus serta depresi berhubungan dengan resistensi terhadap efek penghambatan glukokortikoid. (Raison & Miller, 2003). Dalam kasus depresi berat, gangguan tersebut disertai dengan perubahan dalam suasana hati, fungsi neurovegetative dan kognisi, resistensi glukokortikoid telah menjadi salah satu temuan biologis yang sangat berkembang dalam penyakit, terjadi hingga 80% dari pasien (Raison & Miller, 2003)

Penelitian menunjukkan bahwa peradangan menyebabkan sensitivitas glukokortikoid berkurang. Sebagai contoh, jalur sinyal sitokin berinteraksi dengan jalur sinyal reseptor glukokortikoid (GR) sehingga mengganggu aktifitas glukokortikoid. Perubahan neurobiologis MDD adanya hiperaktif axis HPA dan gangguan umpan balik HPA axis serta sensitivitas glukokortikoid, terbukti konsentrasi peningkatan hormon aksis HPA, kortisol, dalam plasma, urin, dan cairan serebrospinal (CSF) (Pariante & Miller, 2001). Pasien depresi menunjukkan respon kortisol yang berlebihan terhadap hormon adrenocorticotropin (ACTH) (Holsboer, 2000; Pariante & Miller, 2001). Peningkatan aktivitas aksis HPA terjadi pada individu yang lebih tua dan depresi tingkat berat. (Pariante, 2004; Pariante & Miller, 2001).

Pemberian CRH pada hewan coba menyebabkan perubahan perilaku yang sama pada depresi seperti perubahan mood, nafsu makan, tidur, alat gerak aktivitas dan kognitif. CRH hiperaktif pada MDD berhubungan dengan kegagalan kortisol untuk menekan produksi CRH melalui umpan balik negatif. (Holsboer, 2000; Pariante & Miller, 2001). Fenomena tersebut disebut resistensi glukokortikoid. Resistensi glukokortikoid pada gangguan suasana hati didukung kadar kortisol nonsuppression untuk deksametason dalam tes supresi deksametason (DST) dikembangkan test deksametason-CRH (DEX-CRH) (Holsboer, 2000). Dari catatan, tes DEX-CRH memiliki sensitivitas hingga 80% pada pasien MDD, dibandingkan dengan DST 25%. Kegagalan deksametason menekan respon aksis HPA ditunjukkan dengan hasil selama pengobatan antidepresan pada pasien depresi (Ising et al., 2005).

glukokortikoid pada pasien depresi juga telah dibuktikan secara in vitro dengan paparan glukokortikoid, hambatan deksametason diinduksi respon sel imun, terutama mitogen-diinduksi proliferasi limfosit dan aktivitas sel NK, dibandingkan dengan kontrol yang sehat (Pariante 2004 ;Pariante dan Miller, 2001). Meskipun mekanisme resistensi glukokortikoid kurang dipahami. Banyak faktor dan jalur sinyal transduksi memodulasi fungsi GR; Namun, kontribusi relatif dari jalur tersebut untuk disfungsi GR depresi belum ditentukan. faktor yang berperan dalam fungsi GR dalam depresi adalah sitokin proinflamasi. Selain merangsang CRH dan mengaktifkan sumbu HPA, sejumlah sitokin, termasuk interleukin-1, IL-2, IL-4, tumor necrosis factor (TNF) alfa, dan interferon (IFN) alpha , jalur dan sinyal mereka, dapat mempengaruhi fungsi neuroendokrin melalui penurunan fungsi GR. (Pariante 2004 ; Pariante dan Miller, 2001).

Dalam penelitian Becking et al, sampel 124 pasien depresi, bagaaimana hiperaktivitas HPA-axis, mendasari resistensi glukokortikoid, mengarah ke respon peningkatan inflamasi pada tingkat sel. Demikian pula, peningkatan sitokin pro-inflamasi menyebabkan penghambatan fungsi

reseptor glukokortikoid dan langsung mengaktifkan HPA-axis di otak. (Becking et al., 2015). Penelitian tersebut menghubungkan HPA-axis dan sistem imunitas dengan jumlah sampel besar. Adanya indikator kortisol dan penanda inflamasi yang berhubungan dalam analisis pada pria dan wanita depresi. Peradangan menjadi stressor utama dari HPA-axis dan sebaliknya (Becking et al., 2015).

3. Prosedur Pemeriksaan Biomolekuler

a. ekspresi gen IFN- γ (Ekstraksi nucleic acid)

Volume sampel sekitar 100 μ g/ μ l jaringan//darah dimasukkan ke dalam 900 μ l larutan "L6" yang terdiri dari 120g Guanidium thyocyanate (GuSCN) (Fluka Chemie AG, Buchs, Switzerland, cat no. 50990) dalam 100 ml 0.1 M Tris HCl, pH 6.4, 22 ml 0.2 M Ethylen Diamine Tetra Acetat (EDTA) pH 8.0 dan 2.6g Triton X-100 (Packard, Instrumens) dengan konsentrasi akhir 50 mM Tris HCl, 5 M GuSCN, 20 mM EDTA, 0.1 % Triton X-100. Selanjutnya ditambahkan suspensi diatom 20 μ l yang terdiri dari 50ml H₂O dan 500 μ l dari 32 % (w/v) "Celite" ("diatom") (Jansen Chimica, Beerse, Belgium, 10.846.79). Dimana 20 μ l suspensi diatom tersebut dapat mengikat 10 μ g RNA/DNA jaringan/darah, kemudian dilakukan "vortex" dan disentrifuse di dalam tabung eppendorf 1.5 ml dengan kecepatan 13.000 rpm selama 15 detik.

Supernatan dibuang dan sedimen dicuci dengan larutan "L2" yang terdiri dari 120 g GuSCN dalam 100 ml 0.1 M Tris HCl, pH 6.4 yaitu dengan menambahkan 1 ml larutan "L2". Selanjutnya divortex dan disentrifugasi dengan kecepatan 13.000 rpm selama 15 detik, kemudian pencucian diulangi sebanyak 2 kali dengan menggunakan larutan "L2", dilanjutkan dengan pencucian dengan 1 ml etanol 70% sebanyak 2 kali dan 1 ml aseton. Hasilnya kemudian dipanaskan dalam waterbath pada suhu 56°C selama 10 menit dan ditambahkan 60 μ l larutan "TE" yang terdiri dari 1 mM EDTA dalam 10 mM Tris HCL pH 8.0, kemudian dilakukan vortex dan dilanjutkan sentrifuse dengan kecepatan 13.000 rpm selama 2 menit, kemudian diinkubasi dalam

oven selama 10 menit pada suhu 56°C. Kemudian dilakukan vortex dan sentrifuse ulang selama 30 detik pada kecepatan 13.000 rpm dan diambil supernatannya. Supernatan dari proses tersebut akan diperoleh hasil ekstraksi nukleotida dan disimpan pada suhu -80°C sebelum dilakukan analisis PCR (Hatta, 2016)

b. Cara kerja Realtime PCR untuk menentukan profil ekspresi mRNA gen target. (Hatta, 2016)

Mendeteksi gen mRNA IFN- γ dengan menggunakan primer spesifik forward dan Reverse. Protokol PCR: dilakukan penggandaan DNA dengan siklus 94°C selama 3 menit, Siklus diulang 38 kali dengan 54°C (30 detik). QRT-PCR menggunakan Green QRT-PCR master mix kit, satu tahap. Protokol tersebut dioptimalkan untuk instrumen Mx4000. Protokol disesuaikan menggunakan instrumen dengan mengubah pengenceran pewarna berdasarkan petunjuk manual dan mengikuti instrumen pabrik yang direkomendasikan untuk program siklus RT-PCR. Referensi pewarna pasif dimasukkan dalam reaksi, diencerkan 1:500. Larutan yang mengandung pewarna dijauhkan dari cahaya.

Mengencerkan 2 x SYBR Green QRT-PCR master mix dan disimpan di atas es. Mengikuti pencairan awal master mix, bagian yang tidak digunakan disimpan pada 4°C dengan catatan, menghindari siklus beku-cair yang berulang. Reaksi percobaan disiapkan dengan menambahkan komponen-komponen berikut. Menyiapkan campuran reagen untuk reaksi menggunakan beberapa komponen seperti di bawah tersebut. Campuran reagen dengan mengambil volume akhir 25 μ l (termasuk RNA percobaan) 12,5 μ l dari 2 x SYBR Green QRT-PCR master mix ditambah x μ l dari primer awal (konsentrasi dioptimalkan) ditambah lagi Nuklease - bebas PCR - tingkat H2 x μ l primer akhir (konsentrasi dioptimalkan) dan juga 0,375 μ l larutan pewarna referensi dari tahap 1 (opsional) serta 1,0 μ l dari RT/Rnase campuran enzim blok dengan 50 μ l total volume reaksi juga dapat digunakan. Reaksi dicampur secara perlahan agar tidak terbentuk gelembung (tidak dirotoasi),

kemudian distribusikan campuran ke tabung reaksi percobaan dengan menambahkan $x \mu\text{l}$ RNA percobaan pada setiap tabung reaksi. Reaksi dicampur secara perlahan agar tidak terbentuk gelembung (tidak dirotaasi). Reaksi disentrifuse dengan singkat dan reaksi ditempatkan dalam instrumen dan program PCR siap dijalankan dengan menggunakan mesin Realtime PCR (CFX Connect system, Biorad Laboratories, Real Time PCR 96 well 0.1 ml, USA)

4. Pemeriksaan kadar kortisol dan Trypthopan menggunakan ELISA

Cara kerja Enzyme linked Immunosorbent Assay (ELISA) untuk menentukan kadar protein gen target pada serum/plasma. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) adalah suatu teknik biokimia yang terutama digunakan dalam bidang imunologi untuk mendeteksi kehadiran antibodi atau antigen dalam suatu sampel. ELISA telah digunakan sebagai alat diagnostik dalam bidang medis, patologi tumbuhan, dan juga berbagai bidang industri.

Penggunaan ELISA melibatkan setidaknya satu antibodi dengan spesifitas untuk antigen tertentu. Sampel dengan jumlah antigen yang tidak diketahui diimobilisasi pada suatu permukaan solid (biasanya berupa lempeng mikrotiter polistirene), baik yang non-spesifik (melalui penyerapan pada permukaan) atau spesifik (melalui penangkapan oleh antibodi lain yang spesifik untuk antigen yang sama, disebut 'sandwich' ELISA).

Setelah antigen diimobilisasi, antibodi pendeteksi ditambahkan, membentuk kompleks dengan antigen. Antibodi pendeteksi dapat berikatan juga dengan enzim, atau dapat dideteksi secara langsung oleh antibodi sekunder yang berikatan dengan enzim melalui biokonjugasi. Di antara tiap tahap, plate harus dicuci dengan larutan deterjen lembut untuk membuang kelebihan protein atau antibodi yang tidak terikat. Setelah tahap pencucian terakhir, dalam plate ditambahkan substrat enzimatik untuk memproduksi sinyal yang visibel, yang

menunjukkan kuantitas antigen dalam sampel. Teknik ELISA yang lama menggunakan substrat kromogenik, meskipun metode-metode terbaru mengembangkan substrat fluorogenik yang jauh lebih sensitif. ELISA dapat mengevaluasi kehadiran antigen dan antibodi dalam suatu sampel, karenanya merupakan metode yang sangat berguna untuk menentukan konsentrasi antibodi dalam serum (seperti dalam tes HIV), dan juga untuk mendeteksi adanya antigen. Metode tersebut juga bisa diaplikasikan dalam industri makanan untuk mendeteksi allergen potensial dalam makanan seperti susu, kacang, walnut, almond, dan telur. ELISA juga dapat digunakan dalam bidang toksikologi untuk uji pendugaan cepat pada berbagai kelas obat. (Hatta, 2016)

Cara Kerja ELISA untuk mengukur solubel Triptofan dan kortisol dari serum penderita (Ara,2009; Eng, C, 2007; Ciapponi, L., 2002; Achaintre, D., 2009). Sample serum penderita disiapkan bersama seluruh reagen yang diperlukan dalam suhu kamar sebelum digunakan. Setiap sampel dilakukan secara triplicate untuk menjamin kebenaran/ validitas hasil ELISA. Kemudian diisi paknya semua reagen, dilusi standard dan sampel serum penderita. Buka mikropate strip dan buat layout dari sampel sesuai dengan jumlah sampel yang akan dimasukkan ke dalam well/ sumur.

Tahap pertama dilakukan penambahan 100 μ L Assay Diluent yang berisi buffer protein ke dalam setiap sumur. Selanjutnya ditambahkan 100 μ L cairan standard yang berisi recombinant human IL-10, IFN- γ , Triptofan dan kortisol dari WHO) atau dilusi sampel dari serum penderita ke dalam setiap well/sumur.

Lalu dilakukan inkubasi selama 2 jam pada suhu kamar. Isap cairan di setiap well/ sumur dan dicuci dengan PBS steril. Proses pencucian tersebut dilakukan 4 kali secara berturut turut. Kemudian ditambahkan 200 μ L cairan Conjugate yang berisi streptavidin HRP ke dalam setiap well/ sumur dan tutup dengan penutup plastik dan inkubasi selama 2 jam pada suhu kamar. Cairan diisap dan

selanjutnya dilakukan pencucian ulang sebanyak 4 kali dengan PBS steril. Proses berikutnya ditambahkan 200 μ L Substrate Solution yang berisi TMB ke dalam setiap well/ sumur. Dan inkubasi selama 20 menit pada suhu kamar di mana mikropate disimpan pada keadaan gelap untuk menghindari cahaya.

Setelah diinkubasi reaksi dihentikan dengan menambahkan 50 μ L cairan Stop Solution yang berisi H_2SO_4 ke dalam setiap well/ sumur dan dibaca dengan menggunakan ELISA Reader 270 (Biomérieux, Perancis) dengan panjang gelombang/ wave length sebesar 450 nm dalam waktu 30 menit (Ara T. et al. 2009; Eng. C, et al 2007, Ciapponi L, et al 2002).

C. Kesimpulan

Alhamdulillah Rabbil Alamin. Segala puji bagi Allah azza wajalla yang telah memudahkan penulisan buku ini. Buku yang disusun diatas berdasarkan penelitian tentang gangguan depresi mayor atau mayor depresi disorder. Kajian tersebut berdasarkan hasil penelitian dan survey jurnal yang terindeks scopus dan beberapa buku tentang gangguan depresi. Tujuan utamanya adalah membuka wawasan yang lebih luas dan mendalam tentang phenomena dan pendekatan gangguan depresi berdasarkan kajian psquineuroimonomolgi dan kajian biomolekuler.

Selama ini, kajian depresi hanya terbatas pada hal yang sederhana, pengertian, penyebab, factor, ciri dan tanda, dan pengobatan, tetapi belum ada yang benar-benar memandang gangguan depresi berdasarkan kajian psikologis, sistem imunitas, dan sistem neurologi. Kajian diatas berdasarkan tiga kajian tersebut, penulis melakukan pencarian literature dan berusaha menyusunnya selama kurang lebih 12 bulan, 1 tahun dan akhirnya mendapatkan tiga kajian yang diharapkan dapat mewakili yaitu sitokin interferon gamma dengan kajian eskpresi gen, tryptropan asam amino yang sangat berperan dalam sistem imun dan sistem saraf, dan kerja dari HPA-aksis terkait dengan kadar kortisol yang juga sangat berkaitan dengan

sistem imun, dan sistem saraf.

Buku diatas masih sangat jauh dari kesempurnaan, masih banyak ilmu-ilmu yang terus berkembang dan pencarian akar dari ilmu-ilmu tersebut adanya keinginan untuk terus mencari, membaca dan menuliskan, sehingga dapat di gunakan oleh semua elemen masyarakat, harapan penulis semoga sepengal tulisan diatas dapat diakses dan digunakan oleh siapapun, dapat digunakan untuk membangun paradigma baru dalam kajian gangguan depresi dan yang utama ada langkah-langkah baru untuk mendapatkan tehnik pencegahan dan pengobatan, perawatan bagi mereka yang telah terdiagnosa gangguan depresi mayor.

Penulis mengucapkan syukur sedalam-dalamnya kepada Allah azza wajalla yang telah memduhkan penulisan buku ini, juga kepada semua pihak yang telah terlibat dalam penulisan buku ini.
Jazakallahu khairan.

DAFTAR PUSTAKA

Amori, L., Guidetti, P., Pellicciari, R., Kajii, Y., & Schwarcz, R. (2009). On the relationship between the two

- branches of the kynurenine pathway in the rat brain in vivo. *J Neurochem*, 109(2), 316-325. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.05893.x
- Anisman, H., Merali, Z., & Hayley, S. (2008). Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*, 85(1), 1-74. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.01.004
- Banks, W. A. (2006). The blood-brain barrier in psychoneuroimmunology. *Neurol Clin*, 24(3), 413-419. doi: 10.1016/j.ncl.2006.03.009
- Baune, B. (2009). Conceptual challenges of a tentative model of stress-induced depression. *PLoS One*, 4(1), e4266. doi: 10.1371/journal.pone.0004266
- Becking, K., Spijker, A. T., Hoencamp, E., Penninx, B. W., Schoevers, R. A., & Boschloo, L. (2015). Disturbances in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immunological Activity Differentiating between Unipolar and Bipolar Depressive Episodes. *PLoS One*, 10(7), e0133898. doi: 10.1371/journal.pone.0133898
- Bhat, R., Axtell, R., Mitra, A., Miranda, M., Lock, C., Tsien, R. W., & Steinman, L. (2010). Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(6), 2580-2585. doi: 10.1073/pnas.0915139107
- Binder, E. B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1, S186-195. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.021
- Caballero-Martinez, F., Leon-Vazquez, F., Paya-Pardo, A., & Diaz-Holgado, A. (2014). Use of health care resources and loss of productivity in patients with depressive disorders seen in Primary Care: INTERDEP Study. *Actas Esp Psiquiatr*, 42(6), 281-291.
- Campbell, B. M., Charych, E., Lee, A. W., & Moller, T. (2014). Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front Neurosci*, 8, 12. doi: 10.3389/fnins.2014.00012

- Capuron, L., Fornwalt, F. B., Knight, B. T., Harvey, P. D., Ninan, P. T., & Miller, A. H. (2009). Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *J Affect Disord*, 119(1-3), 181-185. doi: 10.1016/j.jad.2009.02.017
- Capuron, L., & Miller, A. H. (2004). Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry*, 56(11), 819-824. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.02.009
- Capuron, L., Pagnoni, G., Drake, D. F., Woolwine, B. J., Spivey, J. R., Crowe, R. J., . . . Miller, A. H. (2012). Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration. *Arch Gen Psychiatry*, 69(10), 1044-1053. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2094
- Cattaneo, A., Gennarelli, M., Uher, R., Breen, G., Farmer, A., Aitchison, K. J., . . . Pariante, C. M. (2013). Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. *Neuropsychopharmacology*, 38(3), 377-385. doi: 10.1038/npp.2012.191
- Ceretta, L. B., Reus, G. Z., Abelaira, H. M., Jornada, L. K., Schwalm, M. T., Hoepers, N. J., . . . Quevedo, J. (2012). Increased prevalence of mood disorders and suicidal ideation in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*, 49 Suppl 1, S227-234. doi: 10.1007/s00592-012-0435-9
- Cisler, J. M., James, G. A., Tripathi, S., Mletzko, T., Heim, C., Hu, X. P., . . . Kilts, C. D. (2013). Differential functional connectivity within an emotion regulation neural network among individuals resilient and susceptible to the depressogenic effects of early life stress. *Psychol Med*, 43(3), 507-518. doi: 10.1017/s0033291712001390
- Cowen, P. J. (2010). Not fade away: the HPA axis and depression. *Psychol Med*, 40(1), 1-4. doi: 10.1017/s0033291709005558
- D'Mello, C., Le, T., & Swain, M. G. (2009). Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factoralpha signaling during

- peripheral organ inflammation. *J Neurosci*, 29(7), 2089-2102. doi: 10.1523/jneurosci.3567-08.2009
- Dantzer, R. (2006). Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurol Clin*, 24(3), 441-460. doi: 10.1016/j.ncl.2006.03.003
- Dantzer, R. (2007). Psychoneuroimmunology* A2 - Fink, George *Encyclopedia of Stress (Second Edition)* (pp. 284-287). New York: Academic Press.
- Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 21(2), 153-160. doi: 10.1016/j.bbi.2006.09.006
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9(1), 46-56. doi: 10.1038/nrn2297
- de Kloet, E. R., Derijk, R. H., & Meijer, O. C. (2007). Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3(2), 168-179. doi: 10.1038/ncpendmet0403
- De la Roca-Chiapas, J. M., Barbosa-Sabanero, G., Martinez-Garcia, J. A., Martinez-Soto, J., Ramos-Frausto, V. M., Gonzalez-Ramirez, L. P., & Nowack, K. (2016). Impact of stress and levels of corticosterone on the development of breast cancer in rats. *Psychol Res Behav Manag*, 9, 1-6. doi: 10.2147/prbm.s94177
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctot, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67(5), 446-457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
- Duggal, N. A., Upton, J., Phillips, A. C., Hampson, P., & Lord, J. M. (2015). NK cell immunesenescence is increased by psychological but not physical stress in older adults associated with raised cortisol and reduced perforin expression. *Age (Dordr)*, 37(1), 9748. doi: 10.1007/s11357-015-9748-2
- Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, H. B., Bienvenu, O. J., & Zandi, P. (2008). Population-based study of first

- onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(5), 513-520. doi: 10.1001/archpsyc.65.5.513
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., . . . Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*, 10(11), e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547
- Fitzgerald, P., Cassidy Eugene, M., Clarke, G., Scully, P., Barry, S., Quigley Eamonn, M. M., . . . Dinan Timothy, G. (2008). Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric comorbidity. *Neurogastroenterol Motil*, 20(12), 1291-1297. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01195.x
- Frank, M. G., Baratta, M. V., Sprunger, D. B., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2007). Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun*, 21(1), 47-59. doi: 10.1016/j.bbi.2006.03.005
- Fujigaki, S., Saito, K., Sekikawa, K., Tone, S., Takikawa, O., Fujii, H., . . . Seishima, M. (2001). Lipopolysaccharide induction of indoleamine 2,3-dioxygenase is mediated dominantly by an IFN-gamma-independent mechanism. *Eur J Immunol*, 31(8), 2313-2318. doi: 10.1002/1521-4141(200108)31:8<2313::aid-immu2313>3.0.co;2-s
- Gabbay, V., Klein, R. G., Alonso, C. M., Babb, J. S., Nishawala, M., De Jesus, G., . . . Gonzalez, C. J. (2009). Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *J Affect Disord*, 115(1-2), 177-182. doi: 10.1016/j.jad.2008.07.022
- Garcia-Bueno, B., Caso, J. R., & Leza, J. C. (2008). Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(6), 1136-1151. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.04.001
- Giannaccini, G., Betti, L., Palego, L., Marsili, A., Santini, F., Pelosini, C., . . . Lucacchini, A. (2013). The expression

- of platelet serotonin transporter (SERT) in human obesity. *BMC Neurosci*, 14, 128. doi: 10.1186/1471-2202-14-128
- Hadi, I., Rosyanti, L., & Afrianty, N. S. (2018). Tingkat Kecemasan Narapidana Wanita Di Lapas Kendari Dengan Kuisioner Taylor Manifest Anxiety Scale (Tmas). *Health Information: Jurnal Penelitian*, 10(2), 23-27.
- Hadi, I., Wijayanti, F., Usman, R. D., & Rosyanti, L. (2017). Gangguan Depresi Mayor: Mini Review. *Health Information: Jurnal Penelitian*, 9(1), 34-49.
- Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 137-162. doi: 10.1038/npp.2011.205
- Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 693-710. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.008
- Hepgul, N., Cattaneo, A., Zunszain, P. A., & Pariante, C. M. (2013). Depression pathogenesis and treatment: what can we learn from blood mRNA expression? *BMC Med*, 11, 28. doi: 10.1186/1741-7015-11-28
- Hestad, K. A., Engedal, K., Whist, J. E., Aukrust, P., Farup, P. G., Mollnes, T. E., & Ueland, T. (2016). Patients with depression display cytokine levels in serum and cerebrospinal fluid similar to patients with diffuse neurological symptoms without a defined diagnosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 817-822. doi: 10.2147/ndt.s101925
- Ho, P.-S., Yen, C.-H., Chen, C.-Y., Huang, S.-Y., & Liang, C.-S. (2017). Changes in cytokine and chemokine expression distinguish dysthymic disorder from major depression and healthy controls. *Psychiatry Research*, 248, 20-27. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.014>

- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501. doi: 10.1016/s0893-133x(00)00159-7
- Huang, L., Baban, B., Johnson, B. A., 3rd, & Mellor, A. L. (2010). Dendritic cells, indoleamine 2,3 dioxygenase and acquired immune privilege. *Int Rev Immunol*, 29(2), 133-155. doi: 10.3109/08830180903349669
- Ida, M., Ida, I., Wada, N., Sohmiya, M., Tazawa, M., & Shirakura, K. (2013). A clinical study of the efficacy of a single session of individual exercise for depressive patients, assessed by the change in saliva free cortisol level. *Biopsychosoc Med*, 7(1), 18. doi: 10.1186/1751-0759-7-18
- Irwin, M. R., & Miller, A. H. (2007). Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*, 21(4), 374-383. doi: 10.1016/j.bbi.2007.01.010
- Ising, M., Kunzel, H. E., Binder, E. B., Nickel, T., Modell, S., & Holsboer, F. (2005). The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(6), 1085-1093. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.014
- Iwata, M., Ota, K. T., & Duman, R. S. (2013). The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*, 31, 105-114. doi: 10.1016/j.bbi.2012.12.008
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., & Pedersen, N. L. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*, 163(1), 109-114. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.109
- Kendler, K. S., Hettema, J. M., Butera, F., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2003). Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Arch Gen Psychiatry*, 60(8), 789-796. doi: 10.1001/archpsyc.60.8.789
- Khairova, R. A., Machado-Vieira, R., Du, J., & Manji, H. K. (2009). A potential role for pro-inflammatory

- cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12(4), 561-578. doi: 10.1017/s1461145709009924
- Kleiner, G., Marcuzzi, A., Zanin, V., Monasta, L., & Zauli, G. (2013). Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm*, 2013, 434010. doi: 10.1155/2013/434010
- Kondziella, D., Alvestad, S., Vaaler, A., & Sonnewald, U. (2007). Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression? *J Neurochem*, 103(6), 2136-2152. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04926.x
- Koppers, D., Peen, J., Niekerken, S., Van, R., & Dekker, J. (2011). Prevalence and risk factors for recurrence of depression five years after short term psychodynamic therapy. *J Affect Disord*, 134(1-3), 468-472. doi: 10.1016/j.jad.2011.05.027
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2011). Animal models of depression: molecular perspectives. *Curr Top Behav Neurosci*, 7, 121-147. doi: 10.1007/7854_2010_108
- Kunugi, H., Hori, H., Adachi, N., & Numakawa, T. (2010). Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64(5), 447-459. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02135.x
- Lakhan, S. E., Vieira, K., & Hamlat, E. (2010). Biomarkers in psychiatry: drawbacks and potential for misuse. *Int Arch Med*, 3, 1. doi: 10.1186/1755-7682-3-1
- Lee, K. M., & Kim, Y. K. (2006). The role of IL-12 and TGF-beta1 in the pathophysiology of major depressive disorder. *Int Immunopharmacol*, 6(8), 1298-1304. doi: 10.1016/j.intimp.2006.03.015
- Leonard, B. E., & Myint, A. (2009). The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol*, 24(3), 165-175. doi: 10.1002/hup.1011
- Lichtblau, N., Schmidt, F. M., Schumann, R., Kirkby, K. C., & Himmerich, H. (2013). Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects.

- Int Rev Psychiatry*, 25(5), 592-603. doi: 10.3109/09540261.2013.813442
- Loftis, J. M., & Huckans, M. (2013). Substance use disorders: psychoneuroimmunological mechanisms and new targets for therapy. *Pharmacol Ther*, 139(2), 289-300. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.04.011
- Loftis, J. M., Huckans, M., & Morasco, B. J. (2010). Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis*, 37(3), 519-533. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.015
- Lopresti, A. L., Hood, S. D., & Drummond, P. D. (2013). A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord*, 148(1), 12-27. doi: 10.1016/j.jad.2013.01.014
- Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., & Berk, M. (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 676-692. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004
- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*, 61(12), 2030-2040. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x
- Martinac, M., Babic, D., Bevanda, M., Vasilj, I., Glibo, D. B., Karlovic, D., & Jakovljevic, M. (2017). Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in major depressive disorder with or without metabolic syndrome. *Psychiatr Danub*, 29(1), 39-50.
- McCormick, L. M., Ziebell, S., Nopoulos, P., Cassell, M., Andreasen, N. C., & Brumm, M. (2006). Anterior cingulate cortex: an MRI-based parcellation method. *Neuroimage*, 32(3), 1167-1175. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.227

- Meunier, E., & Broz, P. (2016). Interferon-inducible GTPases in cell autonomous and innate immunity. *Cell Microbiol*, 18(2), 168-180. doi: 10.1111/cmi.12546
- Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., & Felger, J. C. (2013). Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*, 30(4), 297-306. doi: 10.1002/da.22084
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, 65(9), 732-741. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
- Moica, T., Grecu, I. G., Moica, S., Grecu, M. G., & Buicu, G. E. (2016). Cortisol and Hippocampal Volume as Predictors of Active Suicidal Behavior in Major Depressive Disorder: Case Report. *Balkan Med J*, 33(6), 706-708. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.150842
- Monteiro, S., Ferreira, F. M., Pinto, V., & Roque, S. (2016). Absence of IFNgamma promotes hippocampal plasticity and enhances cognitive performance. 6, e707. doi: 10.1038/tp.2015.194
- Moylan, S., Maes, M., Wray, N. R., & Berk, M. (2013). The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*, 18(5), 595-606. doi: 10.1038/mp.2012.33
- Muller, N., & Schwarz, M. J. (2007). The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry*, 12(11), 988-1000. doi: 10.1038/sj.mp.4002006
- Murakami, Y., Hoshi, M., Imamura, Y., Arioka, Y., Yamamoto, Y., & Saito, K. (2013). Remarkable role of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolites in infectious diseases: potential role in macrophage-mediated inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*, 2013, 391984. doi: 10.1155/2013/391984
- Myint, A. M., Bondy, B., Baghai, T. C., Eser, D., Nothdurfter, C., Schule, C., . . . Schwarz, M. J. (2013). Tryptophan metabolism and immunogenetics in major

- depression: a role for interferon-gamma gene. *Brain Behav Immun*, 31, 128-133. doi: 10.1016/j.bbi.2013.04.003
- Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Young, T., . . . Drevets, W. C. (2005). Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry*, 57(8), 935-937. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.016
- Omrani, M. D., Bushehri, B., Bagheri, M., Salari-Lak, S., Alipour, A., Anoshae, M. R., & Massomi, R. (2009). Role of IL-10 -1082, IFN-gamma +874, and TNF-alpha -308 genes polymorphisms in suicidal behavior. *Arch Suicide Res*, 13(4), 330-339. doi: 10.1080/13811110903266418
- Oreja-Guevara, C., Ramos-Cejudo, J., Aroeira, L. S., Chamorro, B., & Diez-Tejedor, E. (2012). TH1/TH2 Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with Glatiramer acetate or Natalizumab. *BMC Neurol*, 12, 95. doi: 10.1186/1471-2377-12-95
- Oxenkrug, G. F. (2010). Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 47(1), 56-63.
- Palego, L., Betti, L., Rossi, A., & Giannaccini, G. (2016). Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. *J Amino Acids*, 2016, 8952520. doi: 10.1155/2016/8952520
- Pariante, C. M. (2004). Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression. *Stress*, 7(4), 209-219. doi: 10.1080/10253890500069650
- Pariante, C. M. (2009). Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci*, 1179, 144-152. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04978.x

- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*, 31(9), 464-468. doi: 10.1016/j.tins.2008.06.006
- Pariante, C. M., & Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*, 49(5), 391-404.
- Pineda, E., Shin, D., Sankar, R., & Mazarati, A. M. (2010). Comorbidity between epilepsy and depression: experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms. *Epilepsia*, 51 Suppl 3, 110-114. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02623.x
- Quan, N., & Banks, W. A. (2007). Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun*, 21(6), 727-735. doi: 10.1016/j.bbi.2007.05.005
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*, 27(1), 24-31. doi: 10.1016/j.it.2005.11.006
- Raison, C. L., Dantzer, R., Kelley, K. W., Lawson, M. A., Woolwine, B. J., Vogt, G., . . . Miller, A. H. (2010). CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry*, 15(4), 393-403. doi: 10.1038/mp.2009.116
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*, 160(9), 1554-1565. doi: 10.1176/appi.ajp.160.9.1554
- Raitala, A., Pertovaara, M., Karjalainen, J., Oja, S. S., & Hurme, M. (2005). Association of interferon-gamma +874(T/A) single nucleotide polymorphism with the rate of tryptophan catabolism in healthy individuals. *Scand J Immunol*, 61(4), 387-390. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01586.x

- Robison, A. J., & Nestler, E. J. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci*, 12(11), 623-637. doi: 10.1038/nrn3111
- Rosenblat, J. D., McIntyre, R. S., Alves, G. S., Fountoulakis, K. N., & Carvalho, A. F. (2015). Beyond Monoamines- Novel Targets for Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review. *Curr Neuropsychopharmacol*, 13(5), 636-655.
- Rosyanti, L., Usman, R. D., Hadi, I., & Syahrianti, S. (2017). Kajian Teoritis Hubungan antara Depresi dengan Sistem Neuroimun. *Health Information: Jurnal Penelitian*, 9(2), 78-97.
- Ruddick, J. P., Evans, A. K., Nutt, D. J., Lightman, S. L., Rook, G. A., & Lowry, C. A. (2006). Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med*, 8(20), 1-27. doi: 10.1017/s1462399406000068
- Schiepers, O. J. G., Wichers, M. C., & Maes, M. (2005a). Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(2), 201-217. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.11.003>
- Schiepers, O. J. G., Wichers, M. C., & Maes, M. (2005b). Erratum to "Cytokines and major depression" [Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. 29(2) (2005) 201-217]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(4), 637-638. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.02.001>
- Schwarcz, R., Bruno, J. P., Muchowski, P. J., & Wu, H. Q. (2012). Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci*, 13(7), 465-477. doi: 10.1038/nrn3257
- Seegerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*, 130(4), 601-630. doi: 10.1037/0033-2909.130.4.601
- Shelton, R. C., Claiborne, J., Sidoryk-Wegrzynowicz, M., Reddy, R., Aschner, M., Lewis, D. A., & Mirnics, K. (2011). Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in

- major depression. *Mol Psychiatry*, 16(7), 751-762. doi: 10.1038/mp.2010.52
- Sigalas, P. D., Garg, H., Watson, S., McAllister-Williams, R. H., & Ferrier, I. N. (2012). Metyrapone in treatment-resistant depression. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2(4), 139-149. doi: 10.1177/2045125312436597
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*, 140(3), 774-815. doi: 10.1037/a0035302
- Slavich, G. M., Monroe, S. M., & Gotlib, I. H. (2011). Early parental loss and depression history: associations with recent life stress in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 45(9), 1146-1152. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.004
- Slavich, G. M., O'Donovan, A., Epel, E. S., & Kemeny, M. E. (2010). Black sheep get the blues: a psychobiological model of social rejection and depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(1), 39-45. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.003
- Slavich, G. M., Thornton, T., Torres, L. D., Monroe, S. M., & Gotlib, I. H. (2009). TARGETED REJECTION PREDICTS HASTENED ONSET OF MAJOR DEPRESSION. *J Soc Clin Psychol*, 28(2), 223-243. doi: 10.1521/jscp.2009.28.2.223
- Spijker, A. T., & van Rossum, E. F. (2012). Glucocorticoid sensitivity in mood disorders. *Neuroendocrinology*, 95(3), 179-186. doi: 10.1159/000329846
- Spijker, J., Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2004). Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand*, 110(3), 208-214. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00335.x
- Sriram, K., Rodriguez-Fernandez, M., & Doyle, F. J., 3rd. (2012). Modeling cortisol dynamics in the neuroendocrine axis distinguishes normal, depression, and post-traumatic stress disorder (PTSD) in humans. *PLoS Comput Biol*, 8(2), e1002379. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002379

- Steiner, J., Biela, H., Brisch, R., Danos, P., Ullrich, O., Mawrin, C., . . . Bogerts, B. (2008). Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res*, 42(2), 151-157. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.10.013
- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Meltzer, H. Y., . . . Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*, 56(9), 640-650. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.022
- Stroud, C. B., Davila, J., Hammen, C., & Vrshek-Schallhorn, S. (2011). Severe and nonsevere events in first onsets versus recurrences of depression: evidence for stress sensitization. *J Abnorm Psychol*, 120(1), 142-154. doi: 10.1037/a0021659
- Subramanian, N., Torabi-Parizi, P., Gottschalk, R. A., Germain, R. N., & Dutta, B. (2015). Network representations of immune system complexity. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 7(1), 13-38. doi: 10.1002/wsbm.1288
- Sukdiana, P., Rosyanti, L., & Wijayati, F. (2016). GAMBARAN TINGKAT KESEPIAN (LONELINESS) PADA NARAPIDANA REMAJA DI LEMBAGA PEMASYARAKATAN KELAS IIA KENDARI TAHUN 2016. D. III Keperawatan.
- Torres-Sanchez, S., Perez-Caballero, L., & Berrocoso, E. (2017). Cellular and molecular mechanisms triggered by Deep Brain Stimulation in depression: A preclinical and clinical approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 73, 1-10. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.09.005
- Tsao, C. W., Lin, Y. S., Chen, C. C., Bai, C. H., & Wu, S. R. (2006). Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30(5), 899-905. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.01.029
- Ventura-Junca, R., Symon, A., Lopez, P., Fiedler, J. L., Rojas, G., Heskia, C., . . . Herrera, L. (2014). Relationship of cortisol levels and genetic polymorphisms to antidepressant response to placebo and fluoxetine in

- patients with major depressive disorder: a prospective study. *BMC Psychiatry*, 14, 220. doi: 10.1186/s12888-014-0220-0
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334-341. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502
- Walter, J., Honsek, S. D., Illes, S., Wellen, J. M., Hartung, H. P., Rose, C. R., & Dihne, M. (2011). A new role for interferon gamma in neural stem/precursor cell dysregulation. *Mol Neurodegener*, 6, 18. doi: 10.1186/1750-1326-6-18
- Warner-Schmidt, J. L., Vanover, K. E., Chen, E. Y., Marshall, J. J., & Greengard, P. (2011). Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(22), 9262-9267. doi: 10.1073/pnas.1104836108
- Wieseler-Frank, J., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2005). Immune-to-brain communication dynamically modulates pain: physiological and pathological consequences. *Brain Behav Immun*, 19(2), 104-111. doi: 10.1016/j.bbi.2004.08.004
- Wirleitner, B., Neurauter, G., Schrocksnadel, K., Frick, B., & Fuchs, D. (2003). Interferon-gamma-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Curr Med Chem*, 10(16), 1581-1591.
- Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*, 25(2), 181-213. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.015
- Yirmiya, R., Pollak, Y., Morag, M., Reichenberg, A., Barak, O., Avitsur, R., . . . Pollmacher, T. (2000). Illness, cytokines, and depression. *Ann N Y Acad Sci*, 917, 478-487.
- Zhu, C. B., Lindler, K. M., Owens, A. W., Daws, L. C., Blakely, R. D., & Hewlett, W. A. (2010). Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces

- behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2510-2520. doi: 10.1038/npp.2010.116
- Zobel, A., Wellmer, J., Schulze-Rauschenbach, S., Pfeiffer, U., Schnell, S., Elger, C., & Maier, W. (2004). Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254(5), 303-311. doi: 10.1007/s00406-004-0499-9
- Zunszain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L. A., & Pariante, C. M. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 722-729. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.011
- Zunszain, P. A., Hepgul, N., & Pariante, C. M. (2013). Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci*, 14, 135-151. doi: 10.1007/7854_2012_211
- Walter, J., Honsek, S. D., Illes, S., Wellen, J. M., Hartung, H. P., Rose, C. R., & Dihne, M. (2011). A new role for interferon gamma in neural stem/precursor cell dysregulation. *Mol Neurodegener*, 6, 18. doi: 10.1186/1750-1326-6-18
- Warner-Schmidt, J. L., Vanover, K. E., Chen, E. Y., Marshall, J. J., & Greengard, P. (2011). Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(22), 9262-9267. doi: 10.1073/pnas.1104836108
- Whittle, S., Allen, N. B., Lubman, D. I., & Yucel, M. (2006). The neurobiological basis of temperament: towards a better understanding of psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(4), 511-525. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.09.003
- Wieseler-Frank, J., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2005). Immune-to-brain communication dynamically modulates pain: physiological and pathological consequences. *Brain Behav Immun*, 19(2), 104-111. doi: 10.1016/j.bbi.2004.08.004

- Wirleitner, B., Neurauter, G., Schrocksnadel, K., Frick, B., & Fuchs, D. (2003). Interferon-gamma-induced conversion of TRIPTOFAN: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Curr Med Chem*, 10(16), 1581-1591.
- Wong, M. L., Dong, C., Maestre-Mesa, J., & Lictorsebuto, J. (2008). Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depressive and antidepressant response. *Mol Psychiatry*, 13(8), 800-812. doi: 10.1038/mp.2008.59
- Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*, 25(2), 181-213. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.015
- Yirmiya, R., Pollak, Y., Morag, M., Reichenberg, A., Barak, O., Avitsur, R., . . . Pollmacher, T. (2000). Illness, cytokines, and depressive. *Ann N Y Acad Sci*, 917, 478-487.
- Zhu, C. B., Lindler, K. M., Owens, A. W., Daws, L. C., Blakely, R. D., & Hewlett, W. A. (2010). Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2510-2520. doi: 10.1038/npp.2010.116
- Zobel, A., Wellmer, J., Schulze-Rauschenbach, S., Pfeiffer, U., Schnell, S., Elger, C., & Maier, W. (2004). Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254(5), 303-311. doi: 10.1007/s00406-004-0499-9
- Zunszain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L. A., & Pariante, C. M. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depressive. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 722-729. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.011
- Zunszain, P. A., Hepgul, N., & Pariante, C. M. (2013). Inflammation and depressive. *Curr Top Behav Neurosci*, 14, 135-151. doi: 10.1007/7854_2012_211