

FAKUMI MEDICAL JOURNAL

ARTIKEL RISET

URL artikel: <https://fmj.fk.umi.ac.id/index.php/fmj>

Gambaran Interleukin 6 pada Pasien Depresi Berat

Muhammad Rafly Thio¹, ^KRasfayanah², NurFadhillah Khalid³, Irmayanti Haidir Bima⁴ Muhammad Alim Jaya⁵

^{1,2,3,4,5} Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Koresponden (^K): rasfayanah.rasfayanah@umi.ac.id

thiorafly246@gmail.com¹, rasfayanah.rasfayanah@umi.ac.id², nur.fadhillahkhalid@umi.ac.id³,
irmayanti.irmayanti@umi.ac.id⁴, muhammadalim.jaya@umi.ac.id⁵

(085825205518)

ABSTRAK

Depresi berat merupakan penyakit majemuk 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. Dalam beberapa tahun terakhir cukup banyak penelitian tentang pengaruh depresi berat terhadap berbagai masalah dalam tubuh, seperti sitokin proinflamasi. Salah satu sitokin proinflamasi yang paling sering disebut dalam literature adalah interleukin 6 (IL-6). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran interleukin-6 pada pasien depresi berat. Penelitian ini menggunakan database pencarian di Pubmed NCBI dan Google scholar sehingga didapatkan 799 artikel pada pencarian awal. Kemudian artikel yang didapat disaring dan diberikan batasan pada judul, jenis penelitian, dan tahun terbit dalam kurun waktu 5 tahun terakhir yang menghasilkan 4 artikel yang akan digunakan dalam penelitian ini. Beberapa penelitian menyoroti bahwa peningkatan kadar IL-6 terkait erat dengan depresi berat yang mana ketika seseorang mengalami depresi berat, berpengaruh terhadap peradangan didalam tubuh. Faktor sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 biasanya mengalami kenaikan pada pasien depresi berat. Terdapat hubungan antara kadar interleukin 6 dengan gangguan depresi berat.

Kata kunci: Depresi berat; interleukin 6; sitokin proinflamasi

PUBLISHED BY:

Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia

Address:

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email:

fmj@umi.ac.id

Phone: +681312119884

Article history

Received 29th November 2024

Received in revised form 10th Desember 2024

Accepted 22th Desember 2024

Available online 30th Desember 2024

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



ABSTRACT

Major depression is a heterogeneous illness characterized by feelings of depression, anhedonia, changes in cognitive function, changes in sleep, changes in appetite, guilt that occur for two weeks, described by loss of interest or pleasure. In recent years, there has been quite a lot of research on the effects of major depression on various problems in the body, such as proinflammatory cytokines. One of the most frequently mentioned proinflammatory cytokines in the literature is interleukin 6 (IL-6). This study aims to determine the picture of interleukin-6 in patients with major depression. This study uses a database in Pubmed NCBI and Google scholar so that 799 articles were obtained in the initial search. Then the articles obtained were filtered and given limitations on the title, type of research, and year of publication in the last 5 years which resulted in 4 articles that will be used in this study. Several studies have highlighted that increased levels of IL-6 are closely related to major depression, which when someone experiences major depression, affects inflammation in the body. Proinflammatory cytokine factors such as interleukin-6 are usually increased in patients with major depression. There is a relationship between interleukin 6 levels and major depressive disorder.

Keywords: Major depressive disorder; interleukin 6; proinflammatory cytokine

PENDAHULUAN

Depresi merupakan kondisi emosional yang ditandai dengan kesedihan yang amat sangat, perasaan tidak berarti dan bersalah (menarik diri, tidak dapat tidur, kehilangan selera, minat dalam aktivitas sehari-hari). Depresi juga dapat didefinisikan sebagai gangguan mood, kondisi emosional berkepanjangan yang mewarnai seluruh proses mental (berpikir, berperasaan dan berperilaku) seseorang (1). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, lebih dari 12 juta penduduk berusia lebih dari 15 tahun mengalami depresi, dengan prevalensi tertinggi di Indonesia terdapat di provinsi Sulawesi Tengah yaitu sebesar 12,3% (2). Gangguan depresi yang paling sering terjadi adalah gangguan depresi berat, dimana prevalensi seumur hidup sekitar 15%. Penderita perempuan bisa mencapai 25%, sekitar 10% berada di perawatan primer dan 15% berada di rumah sakit. Pada anak sekolah didapat prevalensi sekitar 2%, dan usia remaja 5% (3).

Interleukin 6 (IL-6) adalah sitokin pleiotropik yang menjalankan sejumlah fungsi yang beragam, mulai dari efeknya pada jalur reaktan fase akut, limfosit B dan T, permeabilitas sawar darah otak, peradangan sinovial, hematopoiesis, dan perkembangan embrio. Sitokin ini memberdayakan transisi antara respons imun bawaan dan adaptif dan membantu merekrut makrofag dan limfosit ke lokasi cedera atau infeksi (4).

Depresi berat (major depressive) memiliki kesamaan klinis dengan perilaku penyakit yang disebabkan oleh sitokin, yaitu serangkaian perubahan perilaku dan mental adaptif yang terjadi sebagai respons terhadap infeksi. Dalam skenario ini, sel imun menghasilkan sitokin proinflamasi, seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, interferon-gamma (IFN- γ) dan tumor necrosis factor alpha (TNF- α) yang dapat bekerja pada otak dan menyebabkan depresi. suasana hati, ketidakstabilan emosi, konsentrasi buruk, kehilangan dorongan atau motivasi, penarikan diri dari pergaulan, kurang nafsu makan, gangguan tidur, dan penurunan kebersihan pribadi (5).

METODE

Penelitian ini dibuat menggunakan metode *Literature Review* dengan pendekatan *Narrative Review*. Penelitian dibuat dengan meninjau secara naratif terhadap artikel yang berhubungan dengan Gangguan Depresi Berat dan interleukin 6. Artikel yang digunakan adalah data minor yang didapat dengan menggunakan *database* seperti *Pubmed NCBI* dan *Google scholar*.

HASIL

Berdasar hasil pencarian, kami mendapatkan sebanyak 799 artikel dari mencari kata kunci "Gangguan depresi berat dan interleukin 6". Seluruh jurnal dipilih kemudian disaring untuk setelah itu peneliti melakukan kurasi dari judul dan abstrak pada artikel yang memiliki hubungan dengan gangguan depresi berat. Pada tahap penyaringan didapat 7 artikel yang di eksklusi dengan kriteria inklusi atau terbit 5 tahun terakhir. hasil akhir dari pencarian dan pengkurasian mendapatkan 4 artikel relevan digunakan untuk literature review ini.

Tabel 1. Artikel *Literature Review*

No	Tahun Terbit	Judul	Metode	Penulis	Hasil	Elektronik Based & Link
01	2020	<i>Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder</i>	Sistematik review	Yi-Chih Ting E, Yang Albert C, Tsai Shih-J	Peningkatan aktivitas IL-6 dapat menyebabkan depresi melalui aktivasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal atau pengaruh metabolisme neurotransmitter.	pubmed.ncbi
02	2020	Interleukin 6 and depression in patients affected by Covid-19	Sistematik review dan observasional	Mateo Judith M, et al	Tidak ditemukan korelasi antara kadar IL-6 dan skor skala GDS dengan kadar IL-1 β ; maupun TNF- α 3 pasien (11,1%) menunjukkan skor yang sesuai dengan gangguan depresi. Hal ini terkait dengan defisiensi noradrenalin dan serotonin.	pubmed.ncbi
03	2023	Association between inflammatory cytokines and symptoms of major depressive disorder in adults	Sistematik review dan meta analisis	Min X, Wang G, Cui Y, Meng P, Hu X, Liu S, Wang Y	Tingkat faktor nekrosis tumor- α (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok MDD dibandingkan pada kelompok HC.	pubmed.ncbi

04	2020	Serum level of soluble interleukin 6 receptor is a useful biomarker for identification of treatment-resistant major depressive disorder	Sistematik review dan meta analysis	Yamasaki K, Hasegawa T, Takeda M	Tingkat serum reseptor interleukin 6 yang larut, tetapi bukan interleukin 6 atau faktor nekrosis tumor- α , secara signifikan lebih tinggi pada pasien gangguan depresi mayor yang resistan terhadap pengobatan dibandingkan pada pasien yang remisi	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
----	------	---	-------------------------------------	----------------------------------	---	---

PEMBAHASAN

Gangguan depresi mayor (MDD), yang merupakan penyakit kejiwaan terkemuka di seluruh dunia, sangat memengaruhi kualitas hidup dan menyebabkan peningkatan insiden bunuh diri. Bukti dari penelitian hewan maupun klinis telah menunjukkan bahwa peningkatan kadar sitokin interleukin-6 (IL-6) perifer atau sentral berperan penting dalam reaksi stres dan gangguan depresi, terutama gangguan fisik yang menyertai depresi. Peningkatan pelepasan IL-6 dalam MDD telah ditemukan sebagai faktor yang terkait dengan prognosis MDD dan respons terapeutik, dan dapat memengaruhi berbagai macam gejala depresi (6).

Etiologi gangguan depresi mayor (MDD) bersifat kompleks, dengan komponen psikologis, biologis, serta lingkungan. Sitokin, yang merupakan kelompok polipeptida heterogen, mungkin merupakan pemain kunci dalam aktivasi imun yang telah berulang kali dijelaskan dalam MDD dan reaksi stres. Sistem transpor aktif dapat membawa sitokin yang dilepaskan secara perifer dari darah ke otak. Melalui mekanisme umpan balik, sel glia yang diaktifkan dapat menghasilkan sitokin. Neurotransmitter, terutama sistem monoaminergik yang dianggap memainkan peran penting dalam MDD dipengaruhi oleh sitokin di dalam otak. Karena produksi sitokin interleukin-6 (IL-6), faktor nekrosis tumor-alfa dan interleukin-1 dikaitkan dengan inisiasi respons inflamasi, sitokin ini sering disebut sebagai sitokin pro-inflamasi. Terlibat dalam patofisiologi MDD, sitokin-sitokin ini keluar dari sitokin pengaktif yang paling relevan dalam hal tindakannya pada otak (7).

Di antara sitokin pro-inflamasi ini, studi hewan dan studi klinis telah menunjukkan bahwa IL-6 mungkin memiliki peran khusus dalam patogenesis dan konsekuensi somatik dari gangguan depresi, serta dalam efek pengobatan gangguan depresi. Dalam tinjauan ini, kami fokus pada peran IL-6 dalam gangguan depresi dari berbagai aspek (7).

Peradangan, sebagai ciri umum penyakit mental, merupakan faktor penting dalam patogenesis dan eksaserbasi MDD. Peningkatan kadar penanda inflamasi perifer merupakan temuan umum pada MDD dan peradangan. Interleukin 6 (IL-6) adalah sitokin inflamasi yang paling umum, yang memainkan peran penting dalam patogenesis MDD. Baru-baru ini, beberapa penelitian menyoroti bahwa peningkatan kadar IL-6 terkait erat dengan MDD. IL-6 mengikat reseptor IL-6 terlarut (sIL-6R)

untuk membentuk kompleks IL-6/sIL-6R, yang kemudian mengikat subunit glikoprotein pengikat membran 130 (gp130), mentransduksi trans-signaling, dan memicu respons pro-inflamasi. Telah dihipotesiskan bahwa trans-signaling IL-6 terkait erat dengan MDD, kanker, dan peradangan kronis melaporkan bahwa MDD adalah penyakit inflamasi kronis yang dapat mengaktifkan sistem respons inflamasi (IRS) dan meningkatkan kadar serum IL-6 dan sIL-6R. Studi pada hewan juga menunjukkan bahwa trans-signaling IL-6 dikaitkan dengan “perilaku penyakit” yang mirip dengan depresi, dan penghambatan trans-signaling IL-6 meringankan gejala perilaku patogenik (8).

Gangguan depresi mayor (MDD) dikaitkan dengan prevalensi tinggi, tingkat remisi rendah, dan kecenderungan kambuh, yang menyebabkan beban penyakit yang berat. Saat ini, selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) masih menjadi antidepresan lini pertama yang direkomendasikan untuk MDD dalam beberapa pedoman. Namun, kelemahan SSRI ditemukan umum: (1) Pada sekitar 30% episode depresi, pasien MDD tidak responsif dengan baik terhadap dosis yang memadai dari salah satu antidepresan lini pertama, dan sekitar 1/3 pasien mengembangkan resistensi pengobatan untuk antidepresan. (2) Biasanya dibutuhkan setidaknya 1–2 minggu agar antidepresan bekerja, yang mungkin tidak efektif untuk pasien dengan ide bunuh diri. (3) Kejadian buruk yang umum dapat menyebabkan risiko penghentian pengobatan yang lebih tinggi. Oleh karena itu, mekanisme farmakologis baru harus diidentifikasi untuk meningkatkan respons pasien terhadap antidepresan (9).

Untuk mengetahui kadar IL-6 naik pada pasien gangguan deresi berat yaitu darah dikumpulkan dalam wadah berisi EDTA 5-mL untuk pengukuran IL-6 dan TNF- α , dan wadah berbasis agar untuk pengukuran sIL-6R. Pengujian dilakukan pada SRL untuk sIL-6R dan LSI Medinece untuk IL-6 dan TNF- α . Sampel disentrifugasi selama 5 menit pada 1500 g, dan plasma dialiquot dan disimpan pada suhu -80°C hingga dilakukan analisis. Sampel darah didinginkan pada suhu 4°C hingga diproses. QuantiGlo ELISA Human IL-6 Immunoassay, QuantiGlo Human TNF- α Chemiluminescent Immunoassay generasi ke-2, dan Quantikine Human IL-6 sR Immunoassay digunakan untuk IL-6, TNF- α , dan sIL-6R, masing-masing. Kisaran normal kadar serum IL-6, TNF- α , dan sIL-6R masing-masing adalah $\leq 2,41$ pg/mL, $\leq 1,79$ pg/mL, dan 14-46 ng/mL (10).

Hasilnya kadar sIL-6R serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang resisten terhadap pengobatan (37,6 ng/mL, 95% interval kepercayaan [CI] 34,0-41,2 ng/mL) dibandingkan pada pasien yang sudah sembuh (31,1 ng/mL, 95% CI 27,5-34,6 ng /mL) (10).

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan studi literatur yang telah dilakukan, didapat bahwa terdapat hubungan antara kadar interleukin 6 dengan gangguan depresi berat. Interleukin 6 merupakan salah satu indikator seseorang bisa didiagnosis. Interleukin 6 (IL-6) adalah sitokin inflamasi yang paling umum, yang memainkan peran penting dalam patogenesis depresi berat. Baru-baru ini, beberapa penelitian menyoroti bahwa peningkatan kadar IL-6 terkait erat dengan depresi berat, yang mana ketika seseorang mengalami depresi, berpengaruh terhadap peradangan didalam tubuh. Faktor sitokin proinflamasi seperti

Interleukin-6 biasanya mengalami kenaikan pada orang dengan depresi berat. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai gambaran interleukin-6 pada pasien depresi berat dengan pendekatan eksperimental dan Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan sitokon proinflamasi lain dengan penderita Depresi berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dirgaynuita, Aries. 2016. Depresi: Ciri, Penyebab dan Penanganannya. Journal An-Nafs. 1(1):4
2. Kementrian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan. 2018. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
3. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2013. Buku ajar Psikiatri edisi kedua. Hal. 229.
4. Grebenciucova E dan Vanhaerent S. 2023. Interleukin 6: at the interface of human healths and disease[Online]. Front Immunol. 14:12555333. Available from: [10.3389/fimmu.2023.12555333](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.12555333)
5. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease[Online]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. Published 2014 Sep 4. doi:10.1101/cshperspect.a016295
6. Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. Int J Mol Sci. 2020 Mar 22;21(6):2194. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235786/>
7. Sun T, Chen Q, Mei J, Li Y. Associations between serum estradiol and IL-6/sIL-6R/sgp130 complex in female patients with major depressive disorder. BMC Psychiatry. 2023 Oct 12;23(1):742. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37828513/>
8. Li X, Yan D, Liao M, Zhang L, Li Z, Liu B, Chen Y, Zhang Y, Liu J, Li L. Effect of fluvoxamine on plasma interleukin-6 in patients with major depressive disorder: a prospective follow-up study. Front Psychiatry. 2023 May 25;14:1163754. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37304432/>
9. Min X, Wang G, Cui Y, Meng P, Hu X, Liu S, Wang Y. Association between inflammatory cytokines and symptoms of major depressive disorder in adults. Front Immunol. 2023 Feb 13;14:1110775. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36860860/>
10. Yamasaki K, Hasegawa T, Takeda M. Serum level of soluble interleukin 6 receptor is a useful biomarker for identification of treatment-resistant major depressive disorder. Neuropsychopharmacol Rep. 2020 Jun;40(2):130-137. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162496/>