

Korelasi Tingkat Depresi dengan Kadar *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α) pada Penderita Asma Bronkial Tidak Terkontrol

The Correlation of Depression Level with Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Concentration in Uncontrolled Bronchial Asthma Patients

Muhammad Ali Apriansyah¹, Rudi Putranto², Eddy Mart Salim¹, Hamzah Shatri²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Psikosomatik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Rudi Putranto. Divisi Psikosomatik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: putraroed@yahoo.co.id

ABSTRAK

Pendahuluan. Prevalensi depresi hamper mencapai 50% pada pasien yang berobat di pelayanan tertier klinik asma. Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) telah diketahui sebagai sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam mekanisme patogenesis sejumlah penyakit inflamasi kronik, termasuk asma bronkial dan depresi. Belum ada data penelitian mengenai hal tersebut di Indonesia.

Metode. Penelitian ini merupakan studi cross sectional yang dilakukan pada 40 pasien asma bronkial tidak terkontrol di alergi imunologi klinik unit rawat jalan Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Moh Hoesin Palembang selama kurun waktu mulai bulan Juni 2014 sampai dengan Agustus 2014. Asma bronkial tidak terkontrol dinilai dengan menggunakan kuesioner Asthma Control Test (ACT), sedangkan gejala depresi dinilai dengan kuisisioner Beck Depression Inventory (BDI). Konfirmasi diagnosis depresi dilakukan dengan kriteria dari Diagnostic and Statistical Manual for Psychiatry-IV Text Revision (DSM-IV TR) / International Code Diagnose 10 (ICD-10). Sementara itu, kadar TNF- α serum diukur dengan metode quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Hasil. Nilai median tingkat depresi dan TNF- α serum pada penelitian ini adalah 16 (10 – 45) dan 4,09 (1,29 – 19,57) pg/mL. Tidak didapatkan korelasi yang bermakna secara statistik antara tingkat depresi dan kadar TNF- α ($r = -0,265$, $p = 0,098$).

Simpulan. Tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara tingkat depresi dengan kadar TNF- α pada penderita asma bronkial tidak terkontrol.

Kata Kunci: asma bronkial tidak terkontrol, kadar TNF- α , Tingkat depresi

ABSTRACT

Introduction. Depression occurs at high rates in people with chronic diseases, including bronchial asthma, with the prevalence of depression approaches 50% in tertiary care asthma clinic. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) is known to play a critical role in the pathogenic mechanism of a number of chronic inflammatory disease, including bronchial asthma and depression. There has not been any research data on the subject in Indonesia. The objective of this study was to investigate the correlation between depressive level and TNF- α level in uncontrolled bronchial asthma.

Methods. This was a cross sectional study conducted in 40 patients with uncontrolled bronchial asthma at the allergy immunology clinic outpatient of Dr Moh Hoesin Hospital Palembang, during June 2014 until August 2014. Uncontrolled bronchial asthma was assessed using the Asthma Control Test (ACT) questionnaire, whereas depressive symptoms were assessed by Beck Depression Inventory (BDI) questionnaire, and diagnosis was confirmed by the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual for Psychiatry-IV Text Revision (DSM-IV TR) / International Code Diagnose 10 (ICD-10). Serum levels of TNF- α was measured by the method of quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. The median value of the level of depression and serum TNF- α in this study were 16 (10 - 45) and 4.09 (1.29 - 19.57) pg/mL. There was no significant correlation between depressive level and TNF- α level ($r = -0.265$, $p = 0.098$).

Conclusions. There was no significant correlation between depressive level and TNF- α level in uncontrolled bronchial asthma

Keywords: depressive level, TNF- α level, uncontrolled asthma bronchial

PENDAHULUAN

Depresi merupakan gangguan psikosomatik yang paling sering terjadi dan mengenai sekitar 20% wanita dan 12% laki-laki.¹ Pada tahun 2020, diperkirakan jumlah penderita gangguan depresi semakin meningkat dan akan menempati peringkat kedua penyakit di dunia.² Angka kejadian depresi seringkali terjadi lebih tinggi diantara individu yang menderita penyakit kronik.³

Asma merupakan penyakit kronik yang umum terjadi dan diperkirakan diderita oleh 300 juta individu dengan kekerapan yang bervariasi di setiap negara dan cenderung meningkat di negara berkembang.⁴ Meskipun asma jarang menimbulkan kematian, tetapi penyakit ini sering menimbulkan masalah baik pada anak maupun dewasa. Asma juga dapat menyebabkan gangguan aktivitas sehari-hari dan gangguan psikosomatik seperti depresi.^{5,6} Angka kejadian depresi diketahui meningkat pada pasien asma sepanjang hidupnya dan didapatkan prevalensinya hampir 50% pada pasien yang berobat di klinik asma.⁷

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) telah diketahui sebagai sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam mekanisme patogenesis sejumlah penyakit inflamasi kronik, seperti artritis reumatoid, penyakit *Chron*, *ankylosing spondylitis*, psoriasis, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal serta penyakit saluran pernafasan seperti asma bronkial. Selain berperan terhadap sejumlah penyakit inflamasi kronik, TNF- α juga berperan dalam patogenesis depresi.⁸ Hal tersebut berdasarkan studi yang menunjukkan bahwa inflamasi berperan dalam patogenesis depresi. Pada studi tersebut diketahui bahwa sepertiga pasien depresi memperlihatkan peningkatan biomarker sitokin proinflamasi, seperti TNF- α , interleukin-6 (IL-6) dan IL-1. TNF- α itu sendiri dapat menginduksi resistensi glukokortikoid serta merangsang deplesi triptofan. sehingga menurunkan kadar serotonin. Hal tersebut berdampak pada apoptosis dan terjadi atrofi di hipokampus sehingga berkembang menjadi gangguan depresi.⁹

Hosseini, dkk.¹⁰ melaporkan bahwa tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada konsentrasi plasma TNF- α , interferon- γ (IFN- γ), IL-4, IL-10 dan imunoglobulin antara pasien depresi dan individu kontrol sehat. Namun, pada suatu studi meta-analisis mengenai peran sitokin pada depresi, didapatkan hasil konsentrasi sitokin pro-inflamasi TNF- α dan IL-6 yang lebih tinggi pada pasien depresi dibandingkan kelompok kontrol.¹¹ Selain itu, Du, dkk.¹² yang melakukan penelitian mengenai inflamasi pada saluran pernafasan dan aktivitas aksis *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA) pada pasien asma dengan depresi, juga mendapatkan hasil yang bermakna peningkatan

kadar TNF- α serum dan penurunan kadar kortisol saliva yang rendah dibandingkan pasien asma tanpa depresi, pasien yang menderita depresi saja dan individu sehat.

Asma selama ini dikenal sebagai penyakit yang dihubungkan dengan *T helper* (Th2) dengan pelepasan sitokin-sitokin utamanya seperti IL-4 dan IL-5. Saat ini telah didapatkan bukti yang mengindikasikan bahwa sitokin-sitokin lain yang secara klasik merupakan sitokin profil Th1 juga dihubungkan dengan respon inflamasi yang ditandai pada penderita asma, yaitu TNF- α . Peran TNF- α pada asma yaitu dalam peningkatan hipereaktivitas saluran pernafasan, meningkatkan responsif berlebihan otot polos pernafasan, mengaktifkan miofibroblas dan fibroblas dan meningkatkan sensitisasi dengan peningkatan pelepasan histamin.^{13,14} Selain itu, TNF- α juga dihubungkan dengan disfungsi aksis HPA, yaitu hipereaktivitas aksis yang pada akhirnya dihubungkan dengan resistensi reseptor glukokortikoid. Dampak dari keadaan ini adalah sekitar 5-10% penderita asma mengalami perburatan dan resisten terhadap modalitas pengobatan yang umum dilakukan, termasuk pemberian kortikosteroid sistemik dan bronkodilator dosis tinggi.¹⁵ Hal tersebut dapat berakibat pada menurunnya kepatuhan berobat, peningkatan biaya kesehatan dan pasien menjadi putus asa serta kualitas hidup penderita asma menjadi buruk.¹⁶

Berdasarkan peran TNF- α pada patogenesis asma bronkial, maka penelitian akhir-akhir ini telah mempergunakan anti-TNF- α sebagai target pengobatan. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa pemakaian anti-TNF- α memperlihatkan efek yang bermanfaat pada kejadian eksaserbasi, kontrol asma dan perbaikan fungsi paru.^{17,18} Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi tingkat depresi dengan kadar TNF- α pada penderita asma bronkial tidak terkontrol.

METODE

Penelitian ini merupakan studi korelasi menggunakan desain potong lintang (*cross-sectional*) pada pasien asma bronkial yang mengalami depresi. Penelitian dilakukan di poliklinik khusus alergi imunologi klinik unit rawat jalan Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP Moh. Hoesin Palembang selama kurun waktu bulan Juni sampai dengan Agustus 2014. Subjek dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu: 1) Penderita asma bronkial tidak terkontrol berdasarkan tes kontrol asma yang berobat di poliklinik khusus alergi imunologi klinik unit rawat jalan RSUP Moh. Hoesin Palembang dengan gangguan psikosomatik berupa depresi dengan skrining

memakai *Beck Depression Inventory* dan ditetapkan diagnosis berdasarkan ICD 10 / DSM IV-TR; 2) berusia 17-60 tahun; 3) dapat berbahasa Indonesia; 4) dapat membaca dan menulis; dan 5) bersedia menandatangani *informed consent*. Sementara itu, kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu: 1) penderita dengan gangguan psikosis; 2) terdapat tanda klinis menderita infeksi akut; 3) sedang mendapat terapi steroid oral; 4) sedang mendapat terapi steroid inhalasi dosis tinggi ($>2000 \mu\text{g/hari}$ *beclomethasone equivalent*); 5) sedang mendapat terapi NSAID, aspirin; 6) sedang mendapat terapi antidepresi; 6) sedang hamil; dan 8) sedang mendapat terapi kontrasepsi hormonal. Sampel dipilih secara konsekutif.

Subjek yang memenuhi kriteria penelitian kemudian dilakukan pengambilan data demografik melalui kuesioner, pemeriksaan fisik yang meliputi tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh, pemeriksaan fisik jantung, paru, abdomen dan ekstremitas. Pasien diberi penjelasan tentang materi tes kontrol asma dan kemudian mengisi tes tersebut. Apabila didapatkan skor ≤ 19 , maka dilanjutkan dengan pemeriksaan penapisan depresi dengan kuisisioner BDI. Jika skor BDI ≥ 10 , maka dilanjutkan dengan wawancara struktur untuk menegakkan diagnosis depresi berdasarkan DSM-IV TR. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar TNF- α .

Data yang terkumpul diolah dengan menggunakan program SPSS 11.5 *for windows*, disajikan dalam bentuk tabel, grafik dan diagram tebar. Dilakukan uji normalitas data, jika distribusi normal maka digunakan uji korelasi *Pearson*, jika data distribusi tidak normal digunakan uji korelasi *Spearman*. Tingkat kemaknaan yang dipakai adalah $p < 0,05$.

HASIL

Didapatkan 40 penderita asma tidak terkontrol dengan depresi yang memenuhi kriteria inklusi. Dari 40 subjek tersebut, diketahui perempuan lebih banyak daripada laki-laki, yaitu sebanyak 70%. Rerata umur subjek yaitu $47,85 \pm 9,556$ tahun dengan distribusi subjek paling banyak pada kelompok umur >40 tahun, yaitu sebanyak 30 subjek (75,0%) (Tabel 1).

Pada penelitian ini karakteristik klinis subjek penelitian berdasarkan tingkat depresi yang paling banyak didapatkan yaitu depresi ringan sebanyak 42,5%. Distribusi data pembagian kelompok berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) adalah sebagai berikut: *underweight* sebanyak 4 pasien (10,0%), normal sebanyak 12 pasien (30,0%), *overweight* sebanyak 13 pasien (32,5%) dan *obese* sebanyak 11 pasien (27,5%). Karakteristik subjek selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

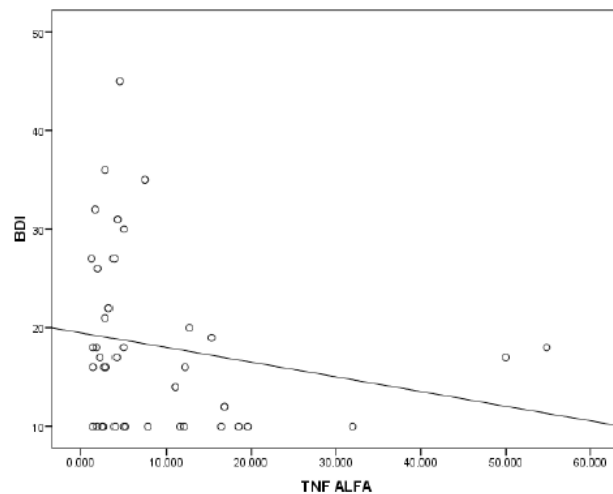
Karakteristik	Nilai
Umur, rerata \pm SB, tahun	47,85 \pm 9,556
Kelompok umur, n (%)	
≤ 40	10 (25,0)
>40	30 (75,0)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	12 (30,0)
Perempuan	28 (70,0)
IMT, median (rentang)	23,53 (16,66 - 41,76)
Kategori IMT, n (%)	
<i>Underweight</i>	4 (10,0)
Normal	12 (30,0)
<i>Overweight</i>	13 (32,5)
<i>obese</i>	11 (27,5)
Tingkat pendidikan, n (%)	
SD	6 (15,0)
SLTP	1 (2,5)
SLTA	18 (45,0)
PT	15 (37,5)
Pekerjaan, n (%)	
PNS	18 (45,0)
Karyawan swasta	6 (15,0)
Pensiunan PNS	3 (7,5)
Ibu rumah tangga	13 (32,5)
Lama asma, rerata \pm SB, tahun	21,35 \pm 10,678
Kategori lama asma, n (%)	
0-10 tahun	6 (15,0)
11-20 tahun	19 (47,5)
21-30 tahun	6 (15,0)
31-40 tahun	8 (20,0)
41-50 tahun	1 (2,5)
Stresor Psikososial, n(%)	
Masalah keluarga	15 (37,5)
Masalah ekonomi	2 (5,0)
Masalah penyakit	11 (27,5)
Lain-lain	12 (30,0)
Tingkat Depresi	
Ringan	17 (42,5)
Sedang	14 (35,0)
Berat	9 (22,5)
TNF- α (pg/mL)	4,09 (1,29 - 19,57)

Pemeriksaan kadar TNF- α serum dilakukan pada seluruh subjek dan didapatkan nilai median dan rentangnya yaitu sebesar 4,09 (1,29-19,57) pg/mL. Sementara itu, nilai median dan rentang tingkat depresi berdasarkan skor BDI adalah 16 (10–45). Selanjutnya, dilakukan analisis untuk melihat korelasi antara tingkat depresi dan kadar TNF- α serum. Hasil uji korelasi antara tingkat depresi dengan kadar TNF- α serum menunjukkan koefisien korelasi -0,265 yang secara statistik tidak bermakna ($p = 0,098$) (Tabel 2). Diagram tebar korelasi tingkat depresi dengan kadar TNF- α dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 2. Korelasi tingkat depresi dengan kadar TNF- α serum

Variabel	r	p
Tingkat depresi (skor BDI) dan TNF- α	-0,265	0,098*

*uji korelasi Spearman

Gambar 1. Diagram tebar korelasi tingkat depresi dengan kadar TNF- α serum

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini, didapatkan 40 subjek dengan populasi terbanyak didapatkan pada kelompok umur >40 tahun sebanyak 75,0% dengan rerata umur $47,85 \pm 9,556$ tahun. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Du, dkk.¹² yang meneliti mengenai frekuensi penderita asma dengan depresi mendapatkan rerata umur subjek yaitu $47,5 \pm 3,1$ tahun. Pada penelitian yang lain oleh Mancuso, dkk.⁵ mendapatkan hasil yang berbeda, yaitu didapatkan rerata pasien asma dengan depresi 41 ± 11 tahun.

Pada dasarnya, gangguan depresif dapat terjadi pada semua umur dengan riwayat keluarga mengalami gangguan depresif. Pada umumnya, gangguan ini dimulai pada usia 15 dan 30 tahun. Beberapa penelitian melaporkan bahwa usia paling awal untuk terjadinya gangguan depresif yaitu 5-6 tahun sampai 50 tahun dengan rerata pada usia 30 tahun. Sementara itu, gangguan depresif berat rata-rata dimulai pada usia 40 tahun.¹⁹

Pada penelitian ini diketahui perempuan lebih banyak menderita depresi dibandingkan dengan laki-laki yaitu sebanyak 70%. Berbagai penelitian menyebutkan bahwa depresi merupakan gangguan psikosomatik yang paling sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 20% berbanding 12%.^{1,20} Menurut Grigoriadis dan Robinson²¹, depresi lebih banyak terjadi pada perempuan karena perempuan lebih

sering mencari pengobatan dibandingkan laki-laki. Selain itu, perempuan lebih sering terpajan dengan *stressor* lingkungan dan memiliki ambang terhadap *stressor* lebih rendah dibandingkan laki-laki. Disamping itu, faktor hormon pada perempuan menambah tingginya prevalensi depresi seperti depresi prahaid, *post partum* dan saat masa transisi *menopause*.

Subjek yang bekerja sebagai pegawai negeri sipil diketahui sebagai subjek yang paling banyak menderita depresi yaitu sebesar 45,0%. Hasil yang berbeda didapatkan pada studi oleh Mancuso, dkk.⁵ yang mendapatkan bahwa responden terbanyak adalah mahasiswa. Berdasarkan tingkat pendidikan, subjek yang mengalami depresi terbanyak memiliki tingkat pendidikan SLTA yaitu sebesar 45,0%. Kedua faktor pekerjaan dan pendidikan dinilai memengaruhi terjadinya depresi. Pada umumnya, individu yang tidak mempunyai pekerjaan dan tingkat pendidikan yang rendah lebih mudah untuk mendapatkan gangguan depresi.²²

Stressor merupakan keadaan yang dirasakan sangat menekan sehingga seseorang tidak dapat beradaptasi dan bertahan. Peristiwa kehidupan, baik yang akut maupun kronik dapat menimbulkan depresi, seperti masalah rumah tangga, pekerjaan, kesulitan keuangan dan ancaman terhadap keamanan termasuk penyakit. Persepsi seseorang, baik positif maupun negatif terhadap suatu *stressor* juga ikut menentukan pengaruh *stressor* tersebut pada seseorang. Selain itu, penting tidaknya suatu peristiwa serta akumulasi peristiwa yang tidak menyenangkan juga berpengaruh terhadap munculnya depresi.²³ Pada penelitian ini, didapatkan bahwa *stressor* yang paling banyak ditemukan adalah masalah keluarga (37,5%). Hal ini disebabkan sistem budaya kekeluargaan yang kuat pada penduduk mayoritas di Indonesia, sehingga jika ada masalah yang berkaitan dengan keluarga akan berdampak pada kesehatan mental pasien.

Lama menderita penyakit asma yang terbanyak pada penelitian ini adalah 11-20 tahun (47,5%) dengan rerata durasi lama menderita asma yaitu $21,35 \pm 10,678$ tahun. Lavoie, dkk.²⁴ menyimpulkan dalam penelitiannya bahwa gangguan depresi berhubungan dengan kontrol asma yang buruk dan didapatkan rerata durasi lama menderita asma yaitu 17 ± 15 tahun. Studi oleh Marco, dkk.²⁵ melaporkan adanya korelasi yang kuat antara depresi dan kontrol asma yang buruk serta didapatkan durasi rerata lama menderita asma adalah 14 ± 17 tahun.

Penyakit kronik seperti asma dan depresi diketahui saling terkait karena faktor lamanya menderita penyakit. Sebab, penyakit kronik yang berlangsung lama dapat

menyebabkan penderitanya menjadi bosan dan kesal dengan rutinitas kontrol berobat di pusat kesehatan. Hal tersebut dapat mengakibatkan pasien menjadi tidak patuh berobat yang berakibat pada kekambuhan dan timbulnya gejala, serta menurunkan kualitas hidup.

Banyak penelitian yang menemukan adanya peningkatan insiden asma dan peningkatan IMT. Di Amerika, diperkirakan lebih dari 65% pasien asma mengalami obesitas atau *overweight*, sedangkan di Spanyol, sekitar 15% populasi asma mengalami obesitas dan 39% mengalami *overweight*. Selain itu, pada pasien depresi juga banyak didapatkan pasien dengan obesitas.^{26,27} Wilson, dkk.²⁸ melaporkan bahwa morbiditas psikologis (depresi) dan obesitas seringkali terjadi pada penderita asma dan angka kejadiannya lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Pada penelitian ini, berdasarkan kategori IMT, diketahui sebagian besar subjek mengalami *overweight* yaitu sebesar 32,5% dengan nilai median dan rentangnya yaitu 23,53 (16,66-41,76) kg/m². Pada studi yang dilakukan Du, dkk.¹² didapatkan rerata IMT pada kelompok pasien asma depresi lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol individu sehat ($22,4 \pm 0,7$ vs $22,0 \pm 0,4$) kg/m². Studi oleh Marco, dkk.²⁵ mendapatkan hasil IMT yang lebih tinggi pada penderita asma dengan depresi dibandingkan dengan kelompok yang lain. Hal ini dapat disebabkan oleh pasien *overweight* yang memiliki perasaan kurang percaya diri terkait pandangan postur tubuh yang dialami.^{29,30} Selain itu, obesitas juga merupakan salah satu komorbiditas pada penyakit asma bronkial akibat penurunan *tidal volume* dan kapasitas fungsional residual paru yang menyebabkan keluhan asma lebih sering kambuh.³¹

Korelasi Tingkat Depresi dengan Kadar TNF- α

Sebagaimana telah disebutkan sebelumnya, berdasarkan skor BDI didapatkan data tingkat depresi ringan (42,5%), depresi sedang (35%) dan depresi berat 9 (22,5%). Selanjutnya, dilakukan analisis korelasi antara tingkat depresi berdasarkan skor BDI dengan kadar TNF- α . Hasil uji korelasi tersebut menunjukkan tidak ada korelasi yang bermakna secara statistik pada masing-masing variable tersebut ($p=0,098$).

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hosseini, dkk.¹⁰ yang mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna kadar TNF- α antara pasien depresi dan subjek kontrol sehat. Demikian juga hasil studi korelasi oleh Camardese, dkk.³² yang mendapatkan kadar TNF- α lebih rendah pada pasien depresi dibandingkan kelompok subjek kontrol normal, namun tidak bermakna

secara statistik. Kedua penelitian tersebut dilakukan dengan metode penelitian potong lintang yang sama dengan metode pada penelitian ini. Tetapi subjek kedua penelitian tersebut adalah populasi umum, sedangkan pada penelitian ini subjek yang diteliti yaitu penderita asma bronkial tidak terkontrol.

Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Dowlati, dkk.¹¹ pada suatu studi meta-analisis yang mendapatkan bahwa kadar TNF- α lebih tinggi pada pasien depresi dibandingkan subjek kontrol sehat dan bermakna secara statistik. Selain itu, studi oleh Du, dkk.¹² dengan memakai metode kasus-kontrol juga mendapatkan hubungan yang bermakna, yang manal kadar serum dan sputum TNF- α meningkat pada pasien asma dengan depresi dibandingkan kelompok pasien asma tanpa depresi, pasien depresi saja dan subjek kontrol sehat. Subjek penelitian yang dilakukan pada penelitian tersebut hampir sama dengan subjek penelitian ini, yaitu pada populasi khusus penderita asma bronkial. Tetapi, metode yang digunakan berbeda yaitu kasus kontrol yang dapat membandingkan faktor risiko antara kelompok kasus dan kelompok kontrol, sedangkan pada penelitian ini merupakan studi korelasi menggunakan desain potong lintang yang hanya melihat sekilas tanpa membandingkan dengan kelompok kontrol.

Hasil uji korelasi antara tingkat depresi berdasarkan skor BDI dengan kadar TNF- α pada penelitian ini diketahui memiliki koefisien korelasi yang negatif korelasi dan tidak bermakna secara statistik. Dengan demikian, dapat ditarik kesimpulan bahwa tingkat depresi yang terjadi pada penelitian ini tidak dipengaruhi oleh kadar TNF- α , namun dapat diakibatkan oleh pengaruh jalur inflamasi lain, faktor hormonal dan kerentanan genetik. Hal ini sesuai dengan berbagai literatur yang menyebutkan bahwa penyakit asma dan depresi merupakan penyakit multifaktorial yang dipengaruhi lingkungan dan genetik.^{1,33-35}

Berdasarkan beberapa literatur, obat-obatan juga dikatakan dapat memengaruhi kadar TNF- α , termasuk kortikosteroid inhalasi. Pada penelitian ini subjek penelitian dibatasi dengan kriteria eksklusi pemakaian kortikosteroid oral dan kortikosteroid inhalasi dosis tinggi ($>2000 \mu\text{g/hari beclomethasone equivalent}$) yang dianggap tidak berdampak sistemik, sehingga tidak mempengaruhi kadar TNF- α pada sirkulasi sistemik.³⁶ Namun demikian, pada literatur lain disebutkan bahwa dapat terjadi fraksi inhalasi steroid yang terdeposit di dalam orofaring yang tertelan dan diabsorpsi di lambung dan dimetabolisir di hepar dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik.^{37,38} Selain itu, faktor kerentanan genetik juga dinilai dapat memengaruhi kadar TNF- α yang disirkulasi pada individu

yang mengalami polimorfisme genetik pada reseptor TNF- α .³⁹ Selain inflamasi, faktor hormonal seperti kortisol juga dapat berperan terhadap kejadian depresi dan asma bronkial.⁴⁰ Akibat dari peran beberapa faktor tersebut, dapat menyebabkan hasil penelitian ini tidak bermakna.

Populasi subjek penelitian ini adalah asma bronkial dengan depresi, serta didapatkan *stressor* psikososial yang melatarbelakanginya. *Stressor* yang kronik dan berulang-ulang dapat memicu disregulasi aksis HPA dengan merubah sekresi kortisol. Seperti telah ketahui, keadaan depresi pada awalnya adalah keadaan hiperkortisol, sedangkan keadaan asma bronkial yang kronik merupakan keadaan hipokortisol. Kemudian, dengan durasi waktu dan berat ringannya *stress* psikososial, akan berakibat menjadi keadaan hipokortisol.⁴¹ Pada suatu literatur, dikatakan bahwa keadaan tingginya kortisol berpengaruh inhibisi terhadap sitokin-sitokin pro-inflamasi terutama TNF- α .⁴² Hal inilah yang dapat memengaruhi hasil kadar TNF- α pada subjek penelitian ini.

SIMPULAN

Tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara tingkat depresi dengan kadar TNF- α pada penderita asma bronkial tidak terkontrol.

DAFTAR PUSTAKA

- Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(1):55-68.
- Arya A, Kumar T. Depression: a review. *J Chem Pharm*. 2011;3(2):444-53.
- Chapman DP, Perry GS, Strine TW. The vital link between chronic disease and depressive disorders. *Prev Chronic Dis*. 2005;2(1):1-10.
- Bateman ED, Hurd SS, Baunes PJ. Global strategy for asthma management and prevention. GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78.
- Mancuso CA, Peterson MGE, Charlson ME. Effects of depressive symptoms on health-related quality of life in asthma patients. *J Gen Intern Med*. 2000;15(5):301-10.
- Opolski M, Wilson I. Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2005;1(18):1-7.
- Netjek VA, Brown ES, Khan DA, Moore JJ, Van Wagner J, Perantie DC. Prevalence of mood disorders and relationship to asthma severity in patients at an inner-city asthma clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(2):129-33.
- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2):149-60.
- Khrisnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):495-502.
- Hosseini RF, Azad FJ, Talee A, Miri S, Mokher N, Hosseini FF, et al. Assessment of the immune system activity in Iranian patients with major depression disorder (MDD). *Iran J Immunol*. 2007;4(1):38-43.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
- Du YJ, Li B, Zhang HY, Cao YX, Duan XH, Gong WY, et al. Airway inflammation and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in asthmatic adults with depression. *J Asthma*. 2013;50(3):274-81.
- Thomas PS. Tumour necrosis factor- α : the role of this multifunctional cytokine in asthma. *Immunol Cell Biol*. 2001;79(2):132-40.
- Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNF- α in pulmonary pathophysiology. *Respir Res*. 2006;7(125):1-9.
- Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1033-42.
- Goldney RD, Ruffin R, Fisher LJ. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *Med J Aust*. 2003;178(9):437-41.
- Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConell W, et al. Tumour necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax*. 2005;60(12):1012-8.
- Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNF α receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax*. 2008;63(7):584-91.
- Katz PP, Morris A, Julian L, Omachi T, Yelin EH, Eisner MD, et al. Depressive symptoms among adults with asthma from a longitudinal observational cohort. *Prim Care Respir J*. 2010;19(3):223-30.
- Nolen-Hoeksema S. Gender differences in depression. *Curr Dir Psychol Sci*. 2001;10(5):173-6.
- Grigoriadis S, Robinson GE. Gender issues in depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19(4):247-55.
- Lorant V, Dellege D, Eaton W, Robert A, Phillippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2003;157(2):98-112.
- Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:293-319.
- Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life. *Chest*. 2006;130(4):1039-47.
- Di Marco F, Verga M, Santus P, Giovannelli F, Busatto P, Neri M, et al. Close correlation between anxiety, depression, and asthma control. *Respir Med*. 2010;104(1):22-8.
- Castro-Rodriguez JA. Relationship between obesity and asthma. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(3):171-5.
- Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *J Investig Allergol. Clin Immunol*. 2008;18(6):420-5.
- Wilson DH, Appleton SL, Taylor AW, Tucker G, Ruffin RE, Wittert G, et al. Depression and obesity in adults with asthma: multiple comorbidities and management issues. *Med J Aus*. 2010;192(7):381-3.
- Markowitz S, Friedman MA, Arent SM. Understanding the relation between obesity and depression: causal mechanisms and implications for treatment. *Clin Psychol Sci Pract*. 2008;15(1):1-20.
- Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*. 2009;33(4):897-906.
- Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beutner DA, et al. An official American Thoracic Society workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(5):325-35.
- Camardese G, Pizi G, Marino M, Bartocioni E, Grillo RL, Leone B, et al. Immune-inflammatory response changes in patients with major depressive disorder. *Giorn Ital Psicopat*. 2011;17:396-403.
- Timonen M, Jokelainen J, Hakko H, Silvennoinen-Kassinen S, Meyer-Rochow VB, Herva A, et al. Atopy and depression: result from the Northern Finland 1966 birth cohort study. *Mol Psychiatry*. 2003;8(8):738-44.
- Elenkov IJ. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human disease and well-being. *Neurochem Int*. 2008;52(1-2):40-51.
- Wamboldt MZ, Hewitt JK, Schmitz S, Wamboldt FS, Rasanen M, Koskenvuo M, et al. Familial association between allergic disorders and depression in adult Finnish twins. *Am J Med Genet*. 2000;96(2):146-53.
- Barnes PJ. Inhaled corticosteroids. *Pharmaceuticals*. 2010;3:514-40.
- Baptist AP, Reddy RC. Inhaled corticosteroids for asthma: are they all the same? *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(1):1-12.

38. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir Med.* 2006;100(8):1307-17.
39. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Wang HJ, Kim YJ, et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet.* 2004;13(4):397-403.
40. Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med.* 2013;43(3):449-69.
41. Guillems T, Edwards L. Chronic stress and the HPA axis: clinical assessment and therapeutic considerations. A review of natural and nutraceutical therapies for clinical practice. 2010;9(2):1-12
42. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stressor response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM.* 2000;93(6):323-33.