

Peranan Sitokin pada Keadaan Stres sebagai Pencetus Depresi

Role of Cytokines in Stressful Condition as A Trigger for A Depression

Febyan¹, Sri Handawati Wijaya¹, Ayudhea Tannika¹, Johannes Hudyono²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

²Departemen Kedokteran Okupasi, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

Korespondensi:

Febyan. Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana. E-mail: febyanyohanes08@gmail.com

ABSTRAK

Gangguan stres merupakan salah satu faktor pencetus terjadinya depresi, stres dapat menginduksi respons inflamasi pada manusia, yang salah satunya sebagai penyebab depresi. Terdapat peranan penting yang berhubungan antara stres dan mediator inflamasi seperti *nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD), *leucine-rich repeat* (LRR), dan *pyrin domain containing protein-3* (NLRP3) yang dapat menjadi faktor pencetus depresi. Mekanismenya yaitu melalui peningkatan interleukin 1 β (IL1 β) dan interleukin 18 (IL18), dan juga *derived microbial-associated molecular patterns* (MAMPs) sebagai agen komensal non-patogenik pada usus, yang dapat mengaktifasi *endogenous damage-associated molecular patterns* (DAMPs) sehingga terjadi penurunan enzim ko-faktor tetrahydrobiopterin (BH4), serta penurunan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) yang juga ditemukan pada patofisiologi depresi. Pada artikel ini akan dibahas mengenai mekanisme sitokin sebagai mediator inflamasi pada patogenesis depresi yang diharapkan dapat menjadi referensi dalam bidang penelitian lanjut dan terapi terkini pada kasus depresi.

Kata Kunci: Depresi, dopamine, patofisiologi, sitokin, stres

ABSTRACT

Stress disorder is one of factor which triggered depression. Stress can induced the inflammation response in human which causes depression. There is a significant role between stress and mediatory inflammasome like *nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD), *leucine-rich repeat* (LRR), and *pyrin domain containing protein-3* (NLRP3) that can triggered depression. Its mechanism occurred through increasing interleukin 1 β (IL1 β), and interleukin 18 (IL-18) and *derived microbial-associated molecular patterns* (MAMPs) as intestine commensal non-pathogenic agent, which activate *endogenous damage-associated molecular patterns* (DAMPs) then caused the co-factor enzyme tetrahydrobiopterin (BH4) decrease, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) decrease in depression pathophysiology. This literature review will discuss about the mechanism of cytokine as mediatory inflammasome in depression pathophysiology that could be used as references in many studies and newest therapy in depression cases.

Keywords: Cytokine, depression, dopamine, pathophysiology, stress

PENDAHULUAN

Depresi adalah gangguan *mood* yang ditandai adanya satu atau lebih episode depresi utama yang terjadi paling sedikit dalam dua minggu, ditandai dengan perubahan afek, kognitif dan fungsi neurovegetatif, serta remisi diantara episodenya.¹⁻⁴ Menurut *World Health Organization* (WHO)⁴ depresi merupakan penyebab ke-4 dari disabilitas di dunia.

Pada tahun 2008, beban penyakit akibat depresi sebesar 50% lebih tinggi pada pasien yang berjenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki, baik di negara maju maupun negara berkembang.³⁻⁵ Chiuccariell, dkk.² menyatakan bahwa, depresi paling banyak dialami sejak

usia 15 tahun hingga 30 tahun. Berdasarkan data populasi di Amerika Serikat, menunjukkan bahwa angka kejadian depresi hampir sekitar 20% dengan prevalensi per tahun sekitar 10% yang berarti ada sekitar 35 juta orang dewasa di Amerika Serikat yang mengalami episode depresi dalam hidupnya.^{6,7}

Data dari riset kesehatan dasar (Riskesdas) di Indonesia pada tahun 2013, menunjukkan prevalensi gangguan mental emosi terkait gejala depresi untuk usia ≥ 15 tahun mencapai sekitar 14 juta orang (6%) dari jumlah penduduk di Indonesia.⁸ Terdapat berbagai teori mengenai patogenesis depresi yang telah dijadikan sebagai acuan terapi pada saat ini, namun penanganan depresi

hingga saat ini masih belum memuaskan. Hal tersebut dapat terjadi akibat adanya berbagai faktor lain yang dapat memengaruhi terapi, seperti infeksi, keganasan, dan sitokin pada keadaan stres yang juga dapat memicu depresi. Dari berbagai faktor tersebut, salah satunya adalah faktor sitokin yang masih belum diperhatikan oleh para klinisi dalam penatalaksanaan depresi. Sebuah teori terbaru mengenai faktor sitokin sebagai mediator inflamasi pada keadaan stres yang merupakan *trigger* utama pada patogenesis depresi sangat penting diperhatikan dokter, supaya tatalaksana depresi menjadi lebih komprehensif.^{3,9} Pada artikel ini akan dibahas mengenai pengaruh sitokin sebagai mediator inflamasi pada patogenesis depresi.

KONSEP DASAR SITOKIN PADA DOPAMIN

Dopamin merupakan suatu neurotransmitter yang berasal dari sekelompok sel di otak yang disebut sebagai sel dopaminergik.^{11,12} Dopamin berperan sebagai pengendalian kecepatan hantaran sel saraf di otak. Dopamin juga memiliki peranan penting terhadap perjalanan penyakit depresi.¹¹ Semakin banyak ikatan molekul dopamin dengan reseptor, maka semakin banyak impuls yang akan ditransmisi dari presinaptik menuju pasca sinaptik.¹¹ Upaya sel-sel otak untuk tetap berfungsi dengan intensitas yang seharusnya yaitu dengan cara sel dopaminergik mengendalikan jumlah molekul dopamin yang dihasilkan. Apabila molekul dopamin yang dihasilkan terlalu sedikit, maka sel dopaminergik akan menambah produksi dopamin, sebaliknya, apabila terlalu banyak, maka molekul dopamin akan di *re-uptake* kembali.^{11,12}

Pada keadaan stres, akan terjadi pelepasan sitokin yang akan memengaruhi produksi dopamin pada sel otak dengan cara penurunan ko-faktor *Tetrahydrobiopterin* (BH4) yang akan menyebabkan penurunan sintesis dopamin. Hal tersebut dapat memicu terjadinya depresi.¹²

DASAR SISTEM IMUN

Sistem kekebalan tubuh manusia dibagi menjadi dua macam, yakni sistem kekebalan tubuh alami dan sistem kekebalan tubuh didapat.¹² Kekebalan tubuh alami yang diperantarai oleh sel (monosit, granulosit, makrofag, sel dendrit, dan limfosit) akan bereaksi terhadap patogen secara cepat dengan mengenali patogen yang memiliki pola molekul yang disebut *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) atau *danger associated molecular patterns* (DAMPs).⁶

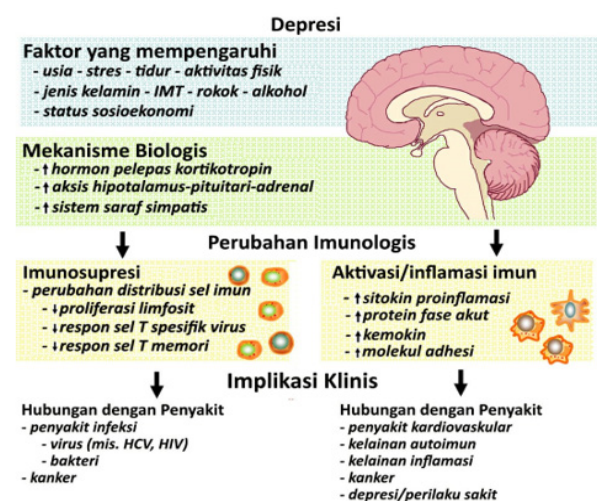
Kondisi stres dapat memicu respons neuroimun dan neuroendokrin yang berbeda-beda kerentanan dan ketahanannya pada setiap individu.¹² Pada respons neuroimun ini terdapat dua jalur yang berjalan dua arah,

yaitu sistem saraf otonom dan aliran neuroendokrin yang dimediasi kelenjar pituitari.¹³ Stres memicu terjadinya inflamasi baik pada sistem saraf pusat (SSP) maupun sistem imun perifer. Dalam hal ini, depresi berkaitan dengan kekebalan alami maupun kekebalan didapat.¹³

Adanya proses inflamasi yang terjadi dapat digambarkan dengan gangguan neuroplastisitas hipokampus, peningkatan stres oksidatif hipokampus, serta penurunan kadar serotonin yang memicu peningkatan produksi metabolit serotonergik yang bersifat neurotoksik (Gambar 1).

PSIKONEUROIMUNOLOGI PADA DEPRESI

Interleukin (IL) yang diaktivasi oleh HPA antara lain adalah IL-1, IL-2, IL-6 dan interferon- γ (IFN- γ), serta *tumor necrosis factor* (TNF).¹⁵⁻¹⁷ Sitokin dapat memengaruhi jalur monoaminergik, disfungsi HPA, dan berbagai gangguan neuropeptida dan neurogenesis.^{15,18} Terdapat beberapa peranan yang berhubungan antara sitokin dan mediator inflamasi yang dapat menjadi faktor pencetus depresi, seperti adanya pengaruh pada *hippocampal* (HC) yang berperan sebagai neuroplastisitas. *Hippocampal* (HC) yang mengalami stres oksidatif dapat menurunkan kadar serotonin sehingga terjadi pelepasan produk metabolisme berupa neurotoksik serotonergik, seperti *3-hydroxykynurenine* (3-HK) dan *quinolinic acid* (QA).¹⁷ Selain itu, peningkatan kadar *proinflammatory cytokines* (PICs) seperti; TNF- α , IL-6, IFN- γ , dan IL-1 β dapat mencetuskan gejala depresi.¹⁹



Gambar 1. Faktor-faktor yang memengaruhi depresi¹³⁻¹⁶

Keterangan: keterkaitan antara keadaan depresi pada berbagai faktor yang memengaruhi, terlihat bahwa adanya faktor imunologi, faktor penyakit degeneratif, faktor infeksi virus maupun bakteri, yang semua faktor tersebut saling berhubungan satu sama lain terhadap perjalanan penyakit depresi.

(QA) dengan sifat neurotoksik. Mekanisme ini diaktivasi oleh sel mikroglia bersama infiltrasi monosit dan makrofag pada otak.^{24,26,28} Chandrasekha, dkk.²¹ menyatakan bahwa adanya peningkatan QA pada pasien yang bunuh diri dengan gangguan depresi.²¹ *Quinolinic acid* (QA) juga berperan secara langsung untuk aktivasi reseptor glutamat (*N-methyl-d-aspartate* "NMDA") dengan menstimulasi pelepasan glutamat dan menghambat *reuptake* glutamat pada sel astrosit dan menurunkan produksi *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF).^{9,29} *Brain-derived neurotrophic factor* memiliki peranan sebagai neurogenesis dan mempunyai efek anti depresan, namun aktivasi IL1 β dan IL-18 memiliki efek inhibitor pada pembentukan BDNF sehingga terjadi gejala depresi.

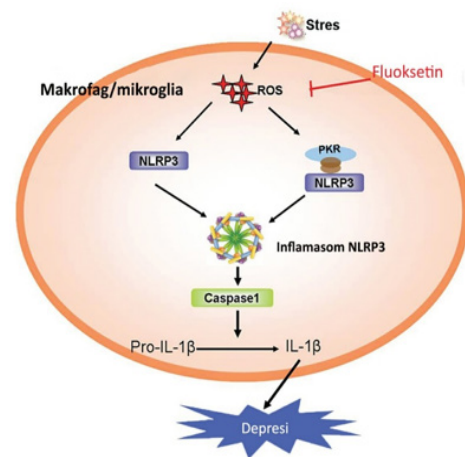
Pada pemeriksaan *magnetic resonance spectroscopy* (MRS) ditemukan adanya peningkatan kadar glutamat di daerah ganglia basalis dan *dorsal anterior cingulate cortex* (dACC) pada pasien yang menerima IFN α , dan peningkatan kadar glutamat pada pasien dengan gejala depresi. Sitokin seperti IL-1 β , IL-18, dan TNF akan menurunkan kadar monoamin-serotonin (5-HT), dopamin (DA), dan noradrenalin (NE). Mekanismenya yaitu melalui peningkatan fungsi presinaptik pompa *reuptake* (transporter) untuk 5-HT, DA, dan NE dengan jalur aktivasi MAPK, dan penurunan sintesis monoamin dengan cara penurunan aktivitas BH4.^{21,23,24,27}

STRATEGI PENGHAMBATAN SITOKIN PADA DEPRESI

Inflamasom NLRP3 dapat mengaktivasi caspase 1 perifer sehingga terjadi peningkatan sitokin IL1 β dan IL18. Keberadaan IL1 β dan IL18 memiliki berbagai pengaruh, antara lain penurunan BH4, penghambatan sintesis BDNF sehingga menimbulkan gejala depresi.^{24,27} Sebuah studi mendapati bahwa pemberian fluoksetin 10 mg pada tikus selama empat minggu memiliki penurunan NLRP3 yang signifikan, dengan cara menghambat aktivasi ROS (lihat Gambar 4).

Studi tersebut berbeda dengan penelitian Slusarczyk, dkk.³¹ yang mendapatkan bahwa tianeptine sebesar 10 μ M memiliki efek inhibisi NLRP3 melalui penghambatan lipopolisakarida pada sel mikroglia sehingga mampu menurunkan aktivasi IL-1 β agar tidak terjadi penurunan BH4 dan BDNF.³¹

Berbagai penelitian yang sedang dilakukan untuk mendapatkan pengobatan depresi yang optimal, dengan berbagai mekanisme, serta melalui artikel tinjauan pustaka ini, diharapkan dapat menjadi referensi untuk dilakukan penelitian mengenai hubungan sitokin IL-1 β dan IL-18 terhadap terapi depresi.



Gambar 4. Penghambatan sitokin oleh *fluoxetine*³⁰

Keterangan: fluoksetin mampu menghambat aktivasi ROS, dan fosforilasi NLRP3, yang dapat mencegah aktivasi sitokin IL-1 β .

SIMPULAN

Mediator inflammasom yang dimodulasi oleh stres dapat menjadi faktor pencetus depresi, salah satunya adalah aktivasi inflammasom yang dapat meningkatkan IL1 β dan IL18 sebagai sitokin yang berperan penting pada patogenesis depresi.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th Ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013. p.155.
2. Chiucciariell L, Houle S, Miler L, Cooke RG, Rusjan PM, Rajkowska G, et al. Elevated monoamine oxidase a binding during major depressive episodes is associated with greater severity and reversed neurovegetative symptoms. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39:973-80.
3. Bhowmik D, Kumar SPK, Srivasta S, Paswan N, Dutta AS. Depression: symptoms, causes, mediation and therapies. *Pharm J*. 2012;1(3):37-51.
4. World Health Organization (WHO). Depression: a global crisis [Internet]. Geneva: WHO; 2012 [cited Aug 14, 2017]. Available from: http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf
5. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, Graaf RD, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age of onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's world mental health survey initiative. *World Psychiatry*. 2007;6:168-76.
6. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. Immune and neuroendocrine mechanisms of stress vulnerability and resilience. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):62-80.
7. World Health Organization (WHO). Prevalence of mental disorder [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited September 10, 2017]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mentalhealth/data-and-statistics>
8. Balitbang Kemenkes RI. Riset kesehatan dasar; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI; 2013. hal.127-8.
9. Leonard EB. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Cur Immunol Rev*. 2010;6(3):205-12.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder: fourth edition (DSM-IV). Washington DC: APA; 2005. p.399-40.
11. Pine A, Shiner T, Seymour B, Dolan RJ. Dopamine, time, and impulsivity in humans. *J Neurosci*. 2010;30(26):8888-96.
12. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):3-21.

13. Irwin RM, Miller HA. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*. 2007;21(4):374-83.
14. Khan S, Khan RA. Chronic stress leads to anxiety and depression. *Ann Psychiatry Ment Health*. 2017;5(1):1-4.
15. Hosinzadeh F, Abadi PH, Agheltar M, Aghayinejad A, Torabian F, Rezayat AA, et al. The role of immune system in depression disorder. *Health*. 2016;8:1726-43.
16. Kunugi H, Hori H, Ogawa S. Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(10):597-608.
17. Fekadu N, Shibeshi W, Engidawork E. Major depressive disorder: pathophysiology and clinical management. *J Depress Anxiety*. 2017;6(1):1-7.
18. Robson MJ, Quinlan MA, Blakely RD. Immune system activation and depression: roles of serotonin in the central nervous system and periphery. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(5):932-42.
19. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199-229.
20. Wang F, Pan F, Shapiro LA, Huang JH. Stress induced neuroplasticity and mental disorders. *Neural Plast*. 2017;2017: 9634501.
21. Chandrasekha BVS, Elango P, Rajukuma D, Maheswari SU. A pharmacological approach towards mechanisms of chronic stress inducing neuroinflammation, depression and cognitive impairment. *Int J Pharm Bio Sci*. 2017;8(1):17-25.
22. Hodes GE, Kana V, Menard C, Mirad M, Russo SJ. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature Neuroscience*. 2015;18(10):1386-93.
23. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature*. 2016;16:22-34.
24. Liu YZ, Wang YX, Chiang CL. Inflammation: the common pathway of stress-related diseases. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017;11:1-11.
25. Lotrich FE. Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Res*. 2015;18(1617):113-25.
26. Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Adachi N, Furuta M, Odaka H, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition. *Frontiers in Psychiatry*. 2014;5:1-12.
27. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(3):315-27.
28. Calabrese F, Rossetti AC, Racagni G, Gass P, Riva MA, Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:1-7.
29. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatr*. 2016;6(3):283-93.
30. Du RH, Tan J, Sun XY, Lu M, Hua Ding J, Hu G. Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: implication in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(9):1-9.
31. Slusarczyk J, Trojan E, Glombik K, Piotrowska A, Budziszewska B, Kubera M, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome-related pathways via tianeptine treatment-suppressed microglia polarization to the M1 phenotype in lipopolysaccharide-stimulated cultures. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1-23.