

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Depresi merupakan gangguan kejiwaan yang ditandai oleh gejala psikologis, perilaku, dan fisiologis, seperti suasana hati yang murung secara menetap, hilangnya minat atau kesenangan dalam sebagian besar aktivitas, penurunan konsentrasi, gangguan nafsu makan dan pola tidur, disfungsi kognitif, perasaan tidak berharga, rasa bersalah yang berlebihan, hingga munculnya keinginan untuk mengakhiri hidup (Zakaria, Samhani & Mustafa, 2022). Secara global, depresi memengaruhi lebih dari 350 juta individu dari berbagai kelompok usia. Survei Kesehatan Mental Dunia yang dilakukan di 17 negara melaporkan bahwa 1 dari 17 orang pernah mengalami depresi (Jesulola, Micalos & Baguley, 2018). Di Indonesia, prevalensi depresi pada penduduk berusia 15 tahun ke atas diperkirakan mencapai sekitar 14 juta jiwa (6,1%), sementara di Provinsi Sulawesi Selatan prevalensinya sekitar 8% (Litbang Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Pengobatan farmakologis diperlukan pada pasien depresi sedang atau berat disamping memberikan intervensi psikososial. Pengobatan yang tersedia saat ini sudah efektif namun kerjanya membutuhkan waktu 6 minggu serta seringkali memberikan efek samping. Untuk memulihkan efek samping tersebut diperlukan pengobatan dengan agen yang berbeda (Marwaha et al., 2023). Terdapat suatu tipe depresi yang berkaitan dengan gangguan kognitif yang memiliki hubungan khas dengan aktivitas saraf tertentu di dalam otak. Selain itu, individu dengan tipe depresi ini cenderung menunjukkan pola gejala yang memengaruhi fungsi klinis sehari-hari dan tidak memberikan respon baik

terhadap penggunaan obat antidepresan standar. Sebaliknya, terapi yang difokuskan secara spesifik untuk menangani gangguan kognitif mungkin memberikan manfaat yang lebih besar. Defisit kognitif pada depresi terkait dengan penurunan kemampuan fungsional, gangguan pada sirkuit saraf frontal, dan kurangnya respons yang efektif terhadap pengobatan antidepresan konvensional. Namun, masih belum jelas apakah semua gangguan ini dapat digabungkan untuk mengidentifikasi subkelompok individu dengan depresi mayor (MDD) yang memiliki gangguan kognitif tertentu, yang disebut sebagai "*biotype*", dan seberapa besar peran gangguan ini dalam memediasi efektivitas antidepresan (Hack et al., 2023).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa suplementasi adjuvan dengan vitamin neurotropik seperti L-methylfolate dapat mempercepat dan meningkatkan respons terapi pada pasien dengan Major Depressive Disorder (MDD) yang kurang responsif terhadap SSRI. Dalam dua uji klinis acak ganda (randomized, double-blind) pasien dengan depresi mayor yang menanggapi perlakuan SSRI secara parsial atau tidak responsif, penambahan L-methylfolate (15 mg/hari) selama 60 hari menghasilkan peningkatan signifikans gejala dibandingkan SSRI + placebo (Papakostas, 2012). Lebih lanjut, ulasan naratif dan data dari penelitian hewan dan manusia menunjukkan bahwa Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) memainkan peran penting sebagai mediator efek antidepresan, peningkatan ekspresi BDNF di otak diperlukan untuk neuroplastisitas dan respons klinis terhadap antidepresan konvensional, termasuk SSRI (Björkholm, 2016). Oleh karena itu, suplementasi nutrisi yang mendukung jalur metilasi dan sintesis neurotransmiter (seperti L-methylfolate) diperkirakan dapat mempercepat peningkatan BDNF dan neuroplastisitas

sehingga mempercepat onset efek antidepresan serta kemungkinan membantu perbaikan fungsi kognitif, yang sering tampil lambat atau kurang responsif terhadap terapi SSRI tunggal.

Patofisiologi pasti dari depresi masih belum jelas walaupun telah banyak hipotesis telah diajukan. Baru-baru ini dilaporkan bahwa faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) berperan penting dalam patofisiologi depresi. Teori neurotropik depresi mengemukakan bahwa penurunan kadar BDNF di otak menjadi penyebab depresi. BDNF merupakan faktor neurotropik yang ditemukan di otak manusia, terlibat dalam pertumbuhan dan proliferasi saraf, transmisi neurosinaptik, serta neuroplastisitas (Rana et al., 2021).

Pemberian asam folat atau L-metilfolat, B1, B12 atau metilkobalamin, dan vitamin D dapat meningkatkan respons terhadap pengobatan farmakologis standar sehingga dapat menurunkan skala depresi (Borges-Vieira & Cardoso, 2023). Terlepas dari genotipe apolipoprotein (APOE), Kadar folat yang rendah memiliki hubungan dengan risiko gangguan kognitif ringan (MCI) pada populasi lanjut usia Tiongkok yang cenderung rendah asupan folat. Hubungan antara kadar folat dan MCI dapat dimediasi oleh homosistein (*Hcy*) dan panjang telomer leukosit (LTL) (Fu et al., 2022).

Kadar folat serum, vitamin B6, dan vitamin B12 pada pasien depresi memiliki korelasi positif satu sama lain (Zhao et al., 2011). Namun beberapa penelitian lain menemukan hal sebaliknya, disebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara asupan asam folat dengan tingkat depresi (Zahra Persada & Intan Puspitasari, 2024). Sebuah tinjauan sistematis tentang efek suplementasi vitamin B12 pada fungsi kognitif, gejala depresi dan kelelahan

menemukan bahwa tidak ada bukti efek B12 saja atau suplementasi B kompleks pada subdomain kognitif apa pun. Tidak ditemukan juga efek keseluruhan suplementasi vitamin terhadap depresi sehingga penelitian tersebut menyimpulkan bahwa suplementasi vitamin B12 kemungkinan tidak efektif untuk meningkatkan fungsi kognitif dan gejala depresi pada pasien tanpa gangguan neurologis lanjut (Markun et al., 2021). Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan oleh (Kasir et al., 2023) bahwa terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin selama 8 minggu pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone 4 minggu dapat memperbaiki gejala klinis dan meningkatkan kadar BDNF serum (Kasir et al., 2023).

Adapun penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian adjuvan asam folat dan methylcobalamin dapat meningkatkan fungsi kognitif serta menurunkan kadar homosistein pada pasien skizofrenia, meskipun homosistein bukan penyebab langsung gangguan kognitif. Peningkatan skor MoCA-Ina terjadi baik pada kelompok kontrol dengan risperidone maupun kelompok perlakuan, karena antipsikotik turut memodulasi sistem glutamatergik dan dopaminergik yang berperan dalam fungsi kognitif. Adjuvan asam folat dan methylcobalamin bekerja melalui jalur inflamasi perifer yang memengaruhi hipokampus, struktur penting dalam pembentukan memori. Hasil penelitian menunjukkan efek lebih signifikan pada adjuvan asam folat dan methylcobalamin dibanding methylcobalamin saja (Dewi et al., 2023). Dengan demikian, penggunaan adjuvan ini bermanfaat dalam jangka pendek untuk peningkatan kognitif, sementara asam folat dapat lebih dipertimbangkan pada terapi jangka panjang.

Kejadian depresi perlu mendapat perhatian karena tingginya kasus depresi sebagaimana data yang peneliti ungkapkan tersebut di atas. Di sisi lain, terdapat perbedaan pendapat tentang bagaimana melakukan penanganan kasus depresi, misalnya hubungan asam folat dan metilkobalamin dengan fungsi kognitif dan kadar BDNF pada pasien depresi. Adanya peran asam folat dan metilkobalamin sebagai adjuvan SSRI dapat meningkatkan efikasi pengobatan pasien depresi dan juga mengurangi efek samping penggunaan SSRI. Namun belum ada penelitian mengenai penggunaan adjuvant terapi asam folat dan metilkobalamin terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetin. Dengan demikian, peneliti ini tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) dan fungsi kognitif pada pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah: Bagaimana pengaruh pemberian terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) dan fungsi kognitif pada pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh pemberian terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar BDNF

(*Brain Derived Neurotrophic Factor*) dan fungsi kognitif pada pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetin.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menilai perubahan fungsi kognitif pada pasien yang mendapat terapi fluoxetin selama 6 minggu.
2. Menilai perubahan kadar BDNF pada pasien yang mendapat terapi fluoxetin selama 6 minggu.
3. Menilai perubahan fungsi kognitif pada pasien yang mendapat terapi fluoxetin dan terapi adjuvant asam folat dan metilkobalamin sebelum dan sesudah 6 minggu perlakuan.
4. Menilai perubahan kadar BDNF pada pasien yang mendapat terapi fluoxetin dan terapi adjuvant asam folat dan metilkobalamin sebelum dan sesudah 6 minggu perlakuan.
5. Membandingkan perubahan fungsi kognitif antara pasien yang mendapat terapi fluoxetin dengan pasien yang mendapat terapi fluoxetin dan terapi adjuvant asam folat dan metilkobalamin.
6. Membandingkan perubahan kadar BDNF antara pasien yang mendapat terapi fluoxetin dengan pasien yang mendapat terapi fluoxetin dan terapi adjuvant asam folat dan metilkobalamin.
7. Mengetahui hubungan Kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien depresi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Peningkatan BDNF lebih besar pada kelompok fluoxetin ditambah dengan terapi adjuvan Asam folat dan Metilkobalamin dibandingkan dengan kelompok fluoxetin setelah 6 minggu pemberian.
2. Perbaikan fungsi kognitif lebih baik pada kelompok fluoxetin ditambah dengan terapi adjuvan Asam Folat dan Metilkobalamin dibandingkan dengan kelompok fluoxetin setelah 6 minggu pemberian.
3. Ada hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien depresi.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai bahan acuan bagi Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa/Psikiater untuk penatalaksanaan pasien depresi terutama dalam membantu memperbaiki gangguan kognitif.

1.5.2 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh pemberian terapi adjuvant asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar BDNF dan fungsi Kognitif pada pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetin.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh terapi adjuvant asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar BDNF dan fungsi Kognitif pada pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetin.

1.5.3 Manfaat Metodologik

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar BDNF dan fungsi kognitif pada pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetin.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Depresi

2.1.1 Definisi depresi

Depresi merupakan salah satu kontributor utama beban penyakit global secara keseluruhan yang mempengaruhi lebih dari 300 juta orang di seluruh dunia. Manifestasi klinis depresi meliputi satu atau lebih episode kesedihan dan anhedonia yang terus menerus dalam waktu 2 minggu, disertai perubahan nafsu makan, pola tidur terganggu, penurunan tingkat energi, penurunan konsentrasi dan aktivitas fisik, perasaan tidak berharga, bersalah, dan pikiran atau perilaku bunuh diri. Gejala lainnya sebagian besar bersifat sekunder terhadap perubahan atau memiliki hubungan dengan perubahan tersebut. Sebagian besar gangguan ini cenderung kambuh dan terjadinya episode individual sering dikaitkan dengan peristiwa penting dalam hidup atau pemicu stress. (Amir, 2016; Kusumawardhani, 2013)

Depresi ditandai dengan adanya perasaan sedih, murung dan iritabilitas. Pasien mengalami distorsi kognitif seperti mengkritik diri sendiri, timbul rasa bersalah, perasaan tidak berharga, kepercayaan diri yang turun, pesimis dan putus asa. Terdapat rasa malas, tidak bertenaga, retardasi psikomotorik dan menarik diri dari hubungan sosial. Pasien juga dapat mengalami gangguan tidur seperti merasa sulit untuk memulai tidur ataupun terbangun dini hari. Pasien juga dapat mengalami nafsu makan menurun begitu pula dengan gairah seksual. Gangguan ini hampir selalu mengakibatkan adanya hendaya interpersonal, sosial dan fungsi pekerjaan. (Amir, 2016).

Gangguan depresi ini bukan merupakan gangguan yang sifatnya homogen, namun merupakan suatu fenomena yang kompleks dengan bentuk yang sangat bervariasi. Sehingga gangguan depresi dapat dibagi menjadi beberapa yaitu gangguan depresi dengan gejala yang ringan, sedang, berat dengan atau tanpa gejala psikotik, atau dapat berkomorbiditas dengan gangguan psikiatrik lain ataupun dengan gangguan fisik. Keberagaman gejala pada gangguan depresi ini diduga karena adanya perbedaan etiologi yang mendasarinya. (Amir, 2016).

2.1.2 Epidemiologi depresi

Depresi merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa depresi menduduki peringkat keempat penyakit di dunia. Depresi mempengaruhi sekitar 20% wanita dan 12% pria dalam seumur. (Amir, 2016). Prevalensi global depresi dan gejala depresi telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Prevalensi depresi seumur hidup berkisar antara 20% hingga 25% pada wanita dan 7% hingga 12% pada pria. Depresi merupakan penentu signifikan kualitas hidup dan kelangsungan hidup, yang mencakup sekitar 50% konsultasi psikiatri dan 12% dari semua rawat inap di rumah sakit. (Wang et al., 2017). Prevalensi gangguan depresi mayor selama dua belas bulan adalah sekitar 7%, dengan perbedaan yang mencolok menurut kelompok usia. Prevalensi pada individu berusia 18 hingga 29 tahun tiga kali lipat lebih tinggi daripada prevalensi pada individu berusia 60 tahun atau lebih. Perempuan mengalami tingkat 1,5 hingga 3 kali lipat lebih tinggi daripada laki-laki yang dimulai pada awal masa remaja. Di AS, depresi memengaruhi hampir 17 juta orang dewasa. (Chand & Arif, 2024)

Prevalensi kejadian depresi pada perempuan dua kali lipat lebih besar dibandingkan laki-laki. Depresi berat berkembang menjadi beban penyakit secara keseluruhan di Kanada dan di seluruh dunia. Gangguan ini diperkirakan akan menjadi penyebab utama beban penyakit pada tahun 2030 dan saat ini sudah menjadi penyebab utama beban penyakit pada wanita di seluruh dunia. (Albert, 2015). Pada tahun 2020, 9,2% warga Amerika berusia ≥ 12 tahun mengalami episode depresi berat. Depresi lebih umum terjadi di kalangan dewasa muda berusia 18–25 tahun (17,2%), diikuti oleh remaja berusia 12–17 tahun (16,9%). Depresi meningkat paling cepat di kalangan remaja dan dewasa muda dan meningkat di hampir semua jenis kelamin, ras/etnis, pendapatan, dan kelompok pendidikan. Prevalensi depresi tidak berubah di kalangan orang dewasa berusia ≥ 35 tahun dan prevalensi pencarian bantuan tetap rendah secara konsisten selama periode penelitian. (Goodwin et al., 2022)

Saat ini, kesehatan jiwa menjadi masalah yang belum dapat sepenuhnya diselesaikan, baik tingkat global maupun nasional. Terlebih adanya pandemi Covid-19 menyebabkan berbagai dampak negatif seperti peningkatan masalah mental dan gangguan jiwa. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, menunjukkan lebih dari 19 juta penduduk berusia lebih dari 15 tahun mengalami gangguan mental emosional, dan lebih dari 12 juta penduduk berusia lebih dari 15 tahun mengalami depresi (Rokom, 2021). Data tersebut menunjukkan bahwa negara Indonesia belum dapat menyelesaikan masalah kesehatan mental secara tepat serta adanya pandemi justru meningkatkan penderita gangguan jiwa, yang jika dibiarkan akan berdampak negative. (Riskesdas, 2018b)

2.1.3 Etiologi depresi

Gangguan depresi bukan merupakan gangguan yang homogen, namun merupakan fenomena yang kompleks dengan bentuk yang sangat bervariasi sehingga merupakan gangguan yang serius dengan etiologi yang kompleks dan multifaktor yang memiliki manifestasi gejala sangat bervariasi, misalnya ada depresi yang gejalanya ringan, tetapi ada juga yang berat, ada yang dengan maupun tanpa gejala psikotik. Selain itu ada depresi yang berkomorbiditas dengan gangguan psikiatrik atau dengan gangguan fisik lainnya. Adapun gangguan depresi ini yang mempunyai predisposisi untuk terjadinya suatu periode dan ada pula gangguan depresi yang kemudian menjadi progresif. Berbagai bentuk depresi ini diduga karena adanya perbedaan etiologi yang mendasari depresi.(Amir, 2016).

Berbagai faktor yang diduga menjadi penyebab gangguan depresi. Faktor-faktor yang diduga berperan dalam terjadinya depresi yaitu peristiwa yang bersifat stressor (problem keuangan, pekerjaan, perkawinan, dll), faktor kepribadian, genetik dan biologik lain. Ada beberapa hipotesis telah menjelaskan patogenesis dari gangguan ini, seperti hipotesis neurotropin, disfungsi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), hipotesis sitokin inflamasi, hipotesis neurotropik, perubahan neurodegeneratif, kerentanan genetik dan efek hormon. Salah satu faktor yang dianggap paling berpengaruh yaitu faktor biologis, dimana ada penelitian yang melaporkan bahwa abnormalitas metabolit amin biogenik, seperti asam 5-hidroksiindoalasetat (5-HIAA), asam homovanilat (HVA), dan 3-metoksi-4hidroksifenilglukol (MHPG) di dalam darah, urine, dan cairan serebrospinal pasien dengan gangguan mood. Laporan data ini paling konsisten

dengan hipotesis yang menyatakan bahwa gangguan mood disebabkan oleh disregulasi heterogen amin biogenik. Serotonin dan norepinefrin adalah dua neurotransmitter amin biogenik yang terkait di dalam patofisiologi gangguan mood. Selain itu, adapula hipotesis glukokortikoid yang disekresikan pada aksis HPA dan sitokin inflamasi merupakan hipotesis yang cukup banyak diteliti dalam gangguan depresi mayor. Adanyap perubahan kadar glukokortikoid, yang merupakan hormon inflamasi penting dianggap mungkin suatu respons terhadap stres kronis. Dimana akan terjadi peningkatan sekresi dan reaktivitas kortisol yang berlebihan juga dapat berpengaruh pada HPA aksis, yang dapat menyebabkan depresi berat. Dengan adanya stresor dan aktivasi sistem imun inflamasi dapat menghasilkan perubahan HPA aksis paralel yang dapat bertindak secara independen, aditif, atau sinergis sebagai penyebab depresi berat. (Jia et al., 2019).

Salah satu penyebab depresi adalah penurunan aktivitas neurotropik, salah satunya adalah *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Neurotropik terdapat hampir di seluruh area otak, dengan kadar tertinggi di hipokampus dan korteks serebral. Faktor-faktor tersebut berperan dalam fungsi sensorik, persepsi, aktivitas motorik, regulasi endokrin, kognisi, motivasi, dan emosi. Neurotropik berperan dalam pertumbuhan sel-sel saraf dan diferensiasi serta pertumbuhan berbagai bentuk neuron di otak yang sedang dalam tahap pertumbuhan. Pada otak yang sudah berkembang (dewasa), berfungsi menjaga neuron dari kerusakan. Stresor yang berulang dapat menyebabkan penurunan ekspresi BDNF. Penurunan tersebut dapat menyebabkan kematian lapisan sel piramida di daerah hipokampus CA3. Pada pasien depresi, terjadi penurunan neurotropik. (Matrisciano et al., 2009)

Gangguan depresi dapat terjadi dengan berbagai sub tipe serta etiologi mulai dari monoamina hingga proposisi inflamasi dan neurotropik yang dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Hipotesis Monoamina

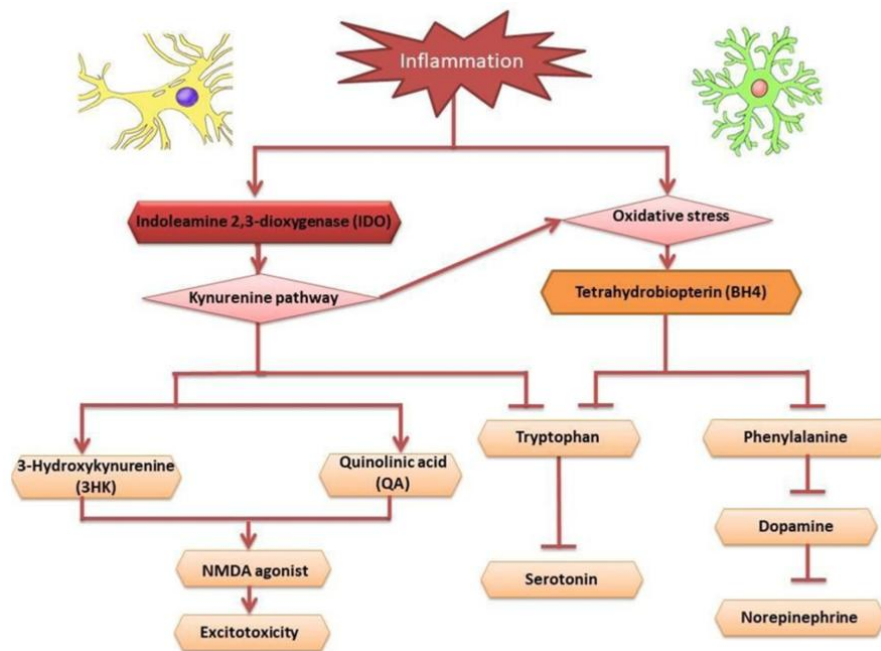
Depresi melibatkan disregulasi sistem monoamina yang menyebabkan ketidakseimbangan neurotransmiter, seperti 5HT, dopamin, dan noradrenalin. Monoamina adalah molekul yang terlibat dalam proses transmisi informasi dengan menghubungkan neuron prasinaps ke neuron pascasinaps. Pada hipotesis ini, kekurangan serotonin (5HT) dan noradrenalin menyebabkan depresi. Monoamina memiliki struktur kimia yang berbeda, setiap monoamina spesifik terhadap reseptornya masing-masing dan memiliki fungsi berbeda di otak. 5HT adalah monoamina sistem saraf pusat yang memiliki peran penting dalam mengatur nafsu makan, siklus sirkadian, kecemasan, memori, dan pembelajaran. Selain 5HT, dopamin adalah monoamina penting lainnya yang memicu motivasi dan memodulasi kesenangan, penghargaan, dan emosi. Noradrenalin adalah monoamina penting lainnya yang bertanggung jawab atas perhatian, emosi, kognisi, dan interaksi sosial. Kurang aktifnya monoamina otak seperti serotonin, dopamin, dan noradrenalin di otak pasien menyebabkan depresi. Mekanisme kerja hipotesis ini dengan antidepresan adalah: (1) penghambatan pengambilan kembali 5HT dan/atau noradrenalin; (2) penghambatan presinaptik antagonistik terhadap 5HT dan/atau NA; dan (3) penghambatan *monoamine oksidase (MAO)*. Temuan mekanisme kerja ini

menunjukkan bahwa pengobatan kronis dengan antidepresan pada akhirnya menyebabkan peningkatan kadar monoamina. (Zakaria et al., 2022)

2. Hipotesis peradangan pada depresi

Hipotesis inflamasi menyatakan bahwa depresi disebabkan oleh interaksi sitokin inflamasi dengan sumbu *hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA)*, akibatnya mempengaruhi sintesis dan pengambilan kembali neurotransmitter, yang kemudian memicu resistensi glukokortikoid, eksitotoksisitas glutamat, dan eksitotoksisitas glutamat. pengurangan ekspresi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF). Karena BDNF berkurang pada awal depresi, hipotesis neurotropik telah menjadi salah satu etiologi penting dari perkembangan antidepresan. Proses ini dipicu oleh gaya hidup, proses inflamasi terkait dengan jalur nuklir faktor- κ B (NF- κ B), sebuah faktor transkripsi yang mengatur berbagai ekspresi gen. Hal ini diaktifkan oleh rangsangan ekstraseluler, seperti lipopolisakarida (LPS), pemberian, atau stres kronis, sehingga memberikan kecenderungan untuk menjadi rusak. Setelah diaktifkan, respon inflamasi terjadi. Respon inflamasi berupa sekresi sitokin, yang memiliki efek spesifik pada interaksi dan komunikasi antar sel. Sitokin memberi sinyal pada protein yang disekresikan sebagai respons terhadap aktivasi sistem kekebalan tubuh yang disebabkan oleh faktor stres, seperti cedera, infeksi, atau faktor psikososial. Selain itu, sitokin menginduksi respon anti atau pro inflamasi, dimana sitokin anti inflamasi disekresikan untuk melawan sitokin pro inflamasi. Respon inflamasi memainkan peran utama dalam menghilangkan atau menonaktifkan entitas berbahaya atau jaringan yang rusak di dalam tubuh.

Namun, aktivasi berlebihan dari sistem ini dapat menyebabkan efek yang merugikan, seperti perilaku seperti depresi. Ada dua jalur utama sitokin inflamasi yang mengganggu sintesis neurotransmitter monoamine, khususnya 5HT, glutamat, dan dopamin, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1 (Zakaria et al., 2022).



Gambar 2.1. Ringkasan mekanisme kerja peradangan yang menyebabkan depresi
Sumber: (Zakaria et al., 2022)

Proses inflamasi diketahui berperan penting dalam patofisiologi depresi melalui dua jalur utama, yaitu jalur neurotoksisitas kynurenine dan jalur defisiensi neurotransmitter berbasis Tetrahydrobiopterin (BH4). Pada kondisi peradangan, sitokin proinflamasi mengaktifasi enzim Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) yang mengalihkan metabolisme triptofan dari jalur serotonin menuju jalur kynurenine. Aktivasi jalur ini meningkatkan pembentukan metabolit neurotoksik seperti 3-hydroxykynurenine (3HK) dan

terutama quinolinic acid (QA), suatu agonis kuat reseptor NMDA yang diproduksi oleh mikroglia teraktivasi. Peningkatan QA memicu eksitotoksisitas melalui masuknya ion kalsium yang berlebihan ke dalam neuron, sehingga menyebabkan kerusakan sel saraf dan turut memperburuk stres oksidatif. Di sisi lain, peradangan juga mengganggu ketersediaan BH₄, sebuah kofaktor esensial dalam sintesis neurotransmitter monoamina. Stres oksidatif dan sitokin inflamasi menurunkan produksi serta daur ulang BH₄, sehingga menghambat sintesis serotonin, dopamin, dan norepinefrin. Akibatnya, terjadi penurunan monoamina yang berkontribusi pada gangguan suasana hati, penurunan fungsi kognitif, dan disfungsi motivasional. Dengan demikian, kedua jalur tersebut menggambarkan bagaimana proses inflamasi dapat secara simultan menurunkan kadar neurotransmitter penting sekaligus meningkatkan toksisitas neuronal, yang bersama-sama memperkuat mekanisme biologis terjadinya depresi. (Zakaria et al., 2022).

Mikroglia diketahui berkontribusi terhadap plastisitas saraf dan berperan dalam pengembangan depresi. Peningkatan regulasi ekspresi gen IL-1, IL-6, dan TNF- α pada tikus. Astrosit juga terlibat dalam patogenesis stres dan peradangan yang disebabkan oleh LPS yang disebabkan oleh gejala depresi. Karena mikroglia yang teraktivasi menyebabkan peradangan melalui faktor proinflamasi dan sitotoksin yang berlebihan, perilaku seperti depresi dapat berkembang secara bertahap. (Tian et al., 2022)

3. Hipotesis neurotropin

Hipotesis inflamasi menyatakan bahwa depresi disebabkan oleh interaksi sitokin inflamasi dengan sumbu *hipotalamus-hipofisis-adrenal*

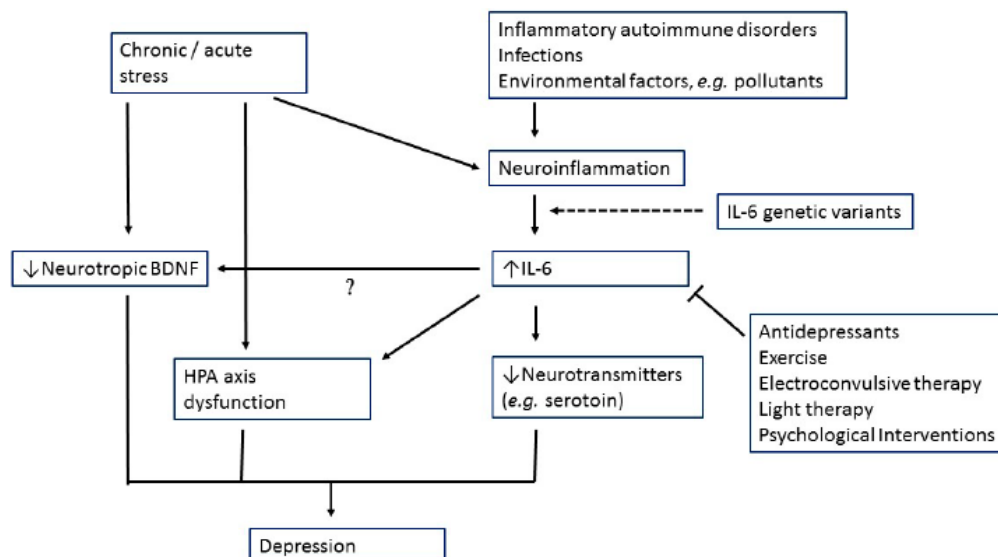
(HPA), akibatnya mempengaruhi sintesis dan pengambilan kembali neurotransmitter, yang kemudian memicu resistensi glukokortikoid, eksitotoksisitas glutamat, dan eksitotoksisitas glutamat. pengurangan ekspresi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF). Karena BDNF berkurang pada awal depresi, hipotesis neurotropik telah menjadi salah satu etiologi penting dari perkembangan antidepresan. Hipotesis ini menyatakan bahwa faktor neurotropik penting untuk perkembangan neuron dengan mendorong pertumbuhan sinaptik dan menjaga kelangsungan hidup neuron. Neurotropik berperan penting dalam pembentukan dan plastisitas jaringan saraf. Sebaliknya, penurunan faktor neurotropik berimplikasi pada atrofi neuron hipokampus yang rentan terhadap stres, seperti depresi dan gangguan kognitif. Kekurangan neurotropik diyakini dapat diatasi dengan pengobatan antidepresan yang berkontribusi terhadap resolusi gejala depresi.

BDNF adalah contoh neurotrofin yang berdampak pada patofisiologi depresi. BDNF dan reseptornya *tropomyosin receptor kinase B (TrkB)* terlibat dalam jalur pensinyalan intraseluler yang berbeda, seperti protein kinase teraktivasi mitogen/protein kinase yang diatur sinyal *ekstraseluler (MAPK/ERK)*, *fosfolipase C (PLC)*, dan *fosfo inositida 3- kinase (PI3K)*. Jalur ini memiliki dampak biologis pada sistem saraf pusat, seperti memori dan pengaturan suasana hati. ERK adalah salah satu jalur BDNF downstream yang terlibat dalam regulasi suasana hati dan perilaku dalam model depresi yang memediasi efek antidepresan. Sementara itu, pensinyalan PI3K merupakan komponen penting dari potensiasi jangka panjang (LTP). Perubahan kadar BDNF di sistem saraf pusat mengganggu seluruh jalur sinyal, yang dapat menyebabkan berbagai gangguan psikologis, termasuk

depresi. Kadar BDNF di hipokampus dan korteks prefrontal berkurang pada kasus depresi. Selain neurogenesis sebagai bagian dari neuroplastisitas yang berhubungan dengan BDNF di otak, plastisitas sinaptik juga dikaitkan dengan depresi. Plastisitas sinaptik sangat penting untuk morfologi fisiologis neuron, dan BDNF adalah salah satu pengatur penting dalam proses ini sehingga menjadikannya target terapi pada depresi. (Zakaria et al., 2022)

Gambar 2.2. Kemungkinan peran interleukin-6 (IL-6) dalam patogenesis depresi berat

Sumber: (Ting et al., 2020).



2.1.4 Pedoman diagnosis depresi

Menurut PPDGJ III, diagnosis depresi mengacu pada pedoman diagnosis dengan: (Maslim, 2013)

- Gejala utama:
 1. Afek depresif
 2. Kehilangan minat dan kegembiraan, dan

3. Berkurangnya energi yang menuju meningkatnya keadaan mudah lelah (rasa lelah yang nyata sesudah kerja sedikit saja) dan menurunnya aktivitas.
- Gejala lainnya:
 1. Konsentrasi dan perhatian berkurang;
 2. Harga diri dan kepercayaan diri berkurang;
 3. Gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna;
 4. Pandangan masa depan yang suram dan tidak berguna;
 5. Gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri;
 6. Tidur terganggu
 7. Nafsu makan berkurang.

Untuk penegakkan diagnosis episode depresif dari ketiga tingkat keparahan tersebut diperlukan waktu sekurang-kurangnya 2 minggu, akan tetapi periode yang lebih pendek dapat dibenarkan jika gejala luar biasa beratnya dan berlangsung cepat. Sedangkan untuk diagnosis depresi ringan, sedang dan berat hanya digunakan untuk episode depresi tunggal (yang pertama). Episode depresif berikutnya harus diklasifikasi dibawah salah satu diagnosis gangguan depresif berulang.

Episode depresi ringan

Pada episode ini, sekurang-kurangnya harus ada 2 dari 3 gejala utama depresi tersebut diatas, ditambah sekurang-kurangnya 2 dari gejala lainnya. Selain itu tidak boleh ada gejala yang berat diantaranya. Lamanya seluruh episode berlangsung sekurang-kurangnya sekitar 2 minggu dan hanya terdapat sedikit kesulitan dalam pekerjaan dan kegiatan sosial yang dilakukan.

Episode depresi sedang

Pada episode ini, sekurang-kurangnya harus ada 2 dari 3 gejala utama depresi tersebut diatas, ditambah sekurang-kurangnya 3 sebaiknya 4 dari gejala lainnya. Selain itu tidak boleh ada gejala yang berat diantaranya. Lama

seluruh episode berlangsung sekurang-kurangnya sekitar 2 minggu. Individu dengan episode depresi sedang biasanya menghadapi kesulitan yang nyata untuk meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan dan urusan rumah tangga.

Episode depresi berat tanpa gejala psikotik

Pada episode ini, 3 gejala utama depresi harus ada, ditambah sekurang-kurangnya 4 gejala lainnya dan beberapa diantaranya harus berintensitas berat. Bila ada gejala penting misalnya agitasi atau retardasi psikomotorik yang mencolok, maka pasien mungkin tidak mau atau tidak mampu melaporkan banyak gejalanya secara rinci. Dalam hal demikian penilaian secara menyeluruh terhadap episode depresi berat masih dapat dibenarkan. Episode ini harus berlangsung sekurang-kurangnya 2 minggu, akan tetapi jika gejala amat berat dan dengan sangat cepat maka masih dibenarkan untuk menegaskan diagnosis dalam kurun waktu kurang dari 2 minggu. Pada episode ini sangat tidak mungkin pasien akan mampu meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan atau urusan rumah tangga kecuali pada taraf yang sangat terbatas.

Episode depresi berat dengan Gejala Psikotik

Pada episode ini, pasien harus memenuhi kriteria depresi berat yang disertai waham, halusinasi atau stupor depresif. Waham biasanya melibatkan ide tentang dosa, kemiskinan atau malapetaka yang mengancam, dan pasien merasa bertanggung jawab atas hal tersebut. Halusinasi auditorik atau olfaktorik biasanya berupa suara yang menghina atau menuduh, atau bau kotoran atau daging membusuk. Retardasi psikomotor yang berat dapat menuju ke stupor. Selain itu, jika diperlukan waham atau halusinasi dapat ditentukan sebagai serasi atau tidak serasi dengan afek (*mood congruent*).

2.1.5 Pengukuran Fungsi Kognitif

Instrumen *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) adalah salah satu alat ukur yang memenuhi kriteria utilitas psikometrik dan klinis untuk semua tingkat gangguan kognitif.(Nasreddine et al., 2005). Tes MoCA dapat menilai fungsi berbagai domain / ranah kognitif dalam waktu sekitar 10 menit. MoCA terdiri dari 8 ranah kognitif meliputi: fungsi eksekutif, kemampuan visuospasial, atensi dan konsentrasi, memori, bahasa, konsep berfikir, kalkulasi, dan orientasi. MoCA tes pertama kali dikembangkan di institusi klinik Quebec Kanada, tahun 2000 oleh Nasreddine Ziad S, MD, dibimbing oleh guru besar dari UCLA, Jeffrey Cummings. MoCA dibuat berdasarkan gangguan domain yang sering dijumpai pada MCI. Versi awal mencakup 10 ranah kognitif. Lima tahun pertama setelah digunakan, diubah menjadi 8 ranah kognitif yakni visospasial/eksekutif, penamaan, memori, memori tertunda, atensi, bahasa, abstraksi, dan orientasi. Skor tertinggi adalah 30 poin, sementara skor 26 keatas dianggap normal. (Nadia Husein, Silvia Francina Lumempouw, Yetty Ramli, 2010). Berikan nilai satu untuk tiap jawaban yang benar. Subyek harus menjawab secara tepat untuk tanggal dan nama tempat (nama rumah sakit, klinik, kantor). Tidak ada nilai yang diberikan jika subyek membuat kesalahan walau satu hari dalam penyebutan tanggal. Nilai maksimal sebesar 30 Nilai total akhir 26 atau lebih dianggap normal. Berikan tambahan 1 nilai untuk individu yang mempunyai pendidikan formal selama 12 tahun atau kurang (tamat Sekolah Dasar-tamat Sekolah Menengah Atas), jika total nilai kurang dari 30.(Nadia Husein, Silvia Francina Lumempouw, Yetty Ramli, 2010).

Validasi tes MoCA di Indonesia dilakukan dengan menggunakan konsep WHO yang terdiri atas 7 langkah. Dari hasil penelitian ini didapatkan nilai Kappa total antara 2 orang dokter (inter rater) adalah 0,820. Sedangkan pada tiap-tiap ranah sebagai berikut : Visuospasial/eksekutif 0,817; penamaan (naming) 0,985; dan atensi 0,969. Sementara untuk ranah bahasa 0,990; abstraksi 0,957; memori 0,984, dan orientasi adalah 1,00.(Nadia Husein, Silvia Francina Lumempouw, Yetty Ramli, 2010; Nasreddine et al., 2005) Spesifitas MoCA untuk mengeksklusi kontrol normal cukup baik yaitu 87% dan sensitivitas dari Moca telah diperkirakan sangat baik yaitu 90% untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan, dan jauh lebih sensitif daripada pemeriksaan *Mini-Mental State Examination* (MMSE). (Akbar et al., 2019)

Pemeriksaan MoCA-Ina bertujuan menilai fungsi kognitif terutama daya ingat jangka pendek serta mendeteksi adanya *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Terdapat beberapa poin penilaian hasil MoCA-Ina diantaranya pemeriksaan Visuospasial eksekutif (5 poin) yaitu responden diarahkan mengikuti urutan angka dan juga diminta menggambar benda / kubus yang ada. Selanjutnya Penamaan, dimana responden diminta menyebutkan nama benda yang ada pada gambar (3 poin). Adapun untuk uji Memori, responden diminta mengulang beberapa kata yang diajukan oleh terapis dan dilakukan 2 kali dalam jangka waktu 5 menit. Untuk uji Atensi (6 poin), responden diminta membaca daftar angka, mengetuk tangan setiap kali huruf A muncul pada huruf-huruf yang dibacakan. Adapun uji Bahasa (3 poin) yakni mengulangi 2 kalimat yang sudah disiapkan serta menyebutkan sebanyak mungkin kata yang dimulai dengan huruf F (minimal 11 kata). Uji Abstraksi (1 poin) dilakukan dengan menyebutkan kemiripan benda seperti pisang-jeruk-buah dan kereta-sepeda. Uji *Delayed*

recall (5 poin) dilakukan dengan cara responden harus mengingat kata-kata yang disebutkan tanpa mendapat petunjuk. Pada uji Orientasi (6 poin) responden diminta menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota. (Nadia Husein, Silvia Francina Lumempouw, Yetty Ramli, 2010)

2.1.6 Tatalaksana depresi

Inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI) menjadi pengobatan standar emas untuk depresi, meskipun demikian banyak antidepresan baru yang dikembangkan. (Karroui et al., 2021). Obat antidepresan biasanya diresepkan untuk pengobatan depresi meliputi *antidepresan trisiklik (TCA)*, *inhibitor monoamine oksidase (MAOI)*, *inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI)*, *inhibitor reuptake serotonin noradrenalin (SNRI)*, *antagonis serotonin-2 dan inhibitor reuptake (SARI)*, *NE reuptake inhibitor (NDRI)*, *antidepresan serotoninergik spesifik (NaSSA)*, dan *antidepresan multimodal (MMA)*. Kebanyakan obat antidepresan terutama mempengaruhi otak. *Neurotransmitter monoamine, 5-HT, NE, dan DA*, meskipun obat antidepresan berbeda dalam selektivitasnya. (Tian et al., 2022)

SSRI adalah salah satu kelas antidepresan generasi kedua yang paling sering digunakan sebagai terapi lini pertama untuk depresi. Obat-obatan ini bekerja dengan meningkatkan kadar serotonin di otak, neurotransmitter yang berperan penting dalam mengatur suasana hati. Keunggulan SSRI dibandingkan tricyclic antidepressants adalah profil efek sampingnya yang lebih ringan dan tolerabilitasnya yang lebih baik. Efek samping umum dari SSRI meliputi mual, muntah, disfungsi seksual, peningkatan berat badan, dan risiko kecil terhadap aritmia jantung. Namun, risiko efek samping serius seperti sindrom penghentian

obat lebih rendah dibandingkan dengan obat-obatan lain. Dalam hal tolerabilitas, SSRI seperti fluoxetin, sertraline, escitalopram, dan citalopram termasuk yang paling dapat ditoleransi oleh pasien, dengan tingkat penghentian pengobatan yang lebih rendah. Fluoxetin adalah salah satu SSRI pertama yang diperkenalkan dan menjadi salah satu obat antidepresan yang paling banyak digunakan. Obat ini memiliki keunggulan berupa waktu paruh yang panjang (sekitar 4–6 hari), sehingga risiko sindrom penghentian obat lebih rendah dibandingkan SSRI lainnya. Fluoxetin juga menunjukkan efektivitas dalam mengurangi gejala depresi akut pada delapan minggu pertama pengobatan. (Kovich et al., 2023)

2.2 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

2.2.1 Definisi dan Fisiologi BDNF

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) adalah polipeptida sekretori yang didistribusikan di sistem saraf pusat (SSP), seperti di organ lain yang terlibat dalam banyak proses seluler untuk mengatur perilaku. BDNF merupakan anggota dari keluarga besar faktor pertumbuhan yang disebut neurotropin, yang mengatur proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup dan kematian sel saraf serta glial. Pada bagian otak, BDNF diekspresikan oleh neuron glutamatergik dan sel glial tetapi tampaknya tidak oleh neuron penghambat. Pada sejumlah penelitian yang luar biasa dalam waktu dua dekade terakhir ini menunjukkan bahwa BDNF ini dilepaskan pada sinaps yang akan memengaruhi plastisitas sinaptik yang menghasilkan perubahan kritis dalam fungsi kognitif, pembelajaran, dan juga memori. Disfungsi kognitif dan kelainan yang terjadi pada proses otak yang lebih mendasar dianggap sebagai gejala klinis inti dan

fitur biologis dalam patofisiologi gangguan kejiwaan. (Di Carlo et al., 2019; Nieto et al., 2013).

BDNF disintesis sebagai pre-proneurotrophin yang dipecah menjadi proBDNF kemudian diproses lebih lanjut oleh furin menjadi BDNF dan matang (selanjutnya disebut BDNF). BDNF ini mengalami proses biosintetik endoseluler yang diatur tinggi dan dikemas dalam vesikel inti dan padat, hampir secara eksklusif dilokalisasi ke kompartemen pra-sinaptik dan disekresikan sebagai respons terhadap sinyal ekstraseluler dan juga intraseluler. Neuron juga dapat melepaskan proBDNF, yang sebagian akan diubah menjadi BDNF oleh jaringan *plasminogen activator (tPA)*/sistem plasmin. BDNF juga memiliki afinitas yang tinggi untuk reseptor *tropomyosin-related kinase B (TrkB)*, yang jika akan melaluinya ia akan memberikan fungsi struktural dan fisiologis trofik di seluruh SSP, mempromosikan plastisitas dan konektivitas sinaptik, pertumbuhan neurit, kelangsungan hidup neuron, pencegahan apoptosis serta potensiasi jangka panjang. Di sisi lain juga, proBDNF ini dapat memberikan fungsi biologis yang berlawanan yaitu dengan merangsang reseptor *neurotrophin p75 (p75 NTR)*, yang dapat mempromosikan untuk pengurangan dendritik arborization, apoptosis dan juga depresi jangka panjang. Karena fungsi BDNF dan proBDNF berlawanan, sehingga sistem yang mengatur rasio proBDNF/BDNF mungkin sangatlah penting dalam mempengaruhi keseluruhan keluaran pada SSP. (Di Carlo et al., 2019; Nieto et al., 2013; Song et al., 2017).

Gen BDNF ini memiliki struktur yang kompleks dimana memiliki sedikitnya 11 ekson yang berbeda pada manusia, dan 9 pada hewan pengerat, dengan 9 promotor alternatif dalam kedua spesies. Penyesuaian dan penyambungan alternatif kemungkinan besar terkait dengan adanya lokalisasi spasial-temporal

transkrip BDNF yang pada akhirnya dengan perilaku. Telah ditunjukkan bahwa panjang 3'UTR ini dapat menentukan lokalisasi Bdnf mRNA pada tikus, dan juga transkrip yang mengandung ekson I dan IV terlokalisasi ke soma sedangkan transkrip yang mengandung ekson II dan VI ke dendrit. Yang penting disini, gangguan eksperimental daerah promotor secara dramatis dapat memengaruhi perilaku pada tikus. Gangguan pada promotor IV ini mengganggu aktivitas GABAergik dan dapat menghasilkan perilaku seperti depresi dan anhedonia, sementara pada gangguan promotor I telah dikaitkan dengan adanya perilaku agresif. Studi-studi ini menunjukkan bahwa adanya penyambungan kompleks gen BDNF yang sangat penting untuk memungkinkan pada regulasi spasial-temporal sintesis BDNF, sehingga dapat memberikan penjelasan untuk beragam fenotipe yang telah dikaitkan dengan variasi genetik. (Di Carlo et al., 2019; Nieto et al., 2013)

2.2.2 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Dan Depresi

BDNF diketahui memainkan peran penting dalam beberapa proses fisiologis seperti kelangsungan hidup dan diferensiasi neuronal, plastisitas sinaptik, neurogenesis, dan neuroproteksi. Selain itu, neurotrofin ini penting dalam pembelajaran, memori, pengaturan suasana hati, dan proses kognitif lainnya. Memang, kadar BDNF yang berkurang berkontribusi terhadap atrofi serebral, penurunan kognitif, dan peningkatan risiko gangguan kejiwaan. (Oh et al., 2016). *Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* adalah molekul kunci yang terlibat dalam perubahan plastik yang terkait dengan pembelajaran dan memori. Ekspresi BDNF sangat diatur, dan dapat menyebabkan variabilitas yang besar dalam kadar BDNF pada subjek yang sehat. Perubahan dalam ekspresi BDNF dikaitkan dengan penuaan normal dan patologis dan juga penyakit kejiwaan,

khususnya dalam struktur yang penting untuk proses memori seperti area hipokampus dan parahipokampus. (Miranda et al., 2019a). Pelepasan dan aktivitas berbagai neurotransmitter, termasuk glutamat, GABA, dan dopamin, juga dipengaruhi oleh BDNF, yang dapat memodulasi keseimbangan dan fungsi sistem neurotransmitter, yang memengaruhi komunikasi neuronal dan fungsi otak secara keseluruhan. (Bathina & Das, 2015). Pelepasan dan aktivitas berbagai neurotransmitter, termasuk glutamat, GABA, dan dopamin, juga dipengaruhi oleh BDNF, yang dapat memodulasi keseimbangan dan fungsi sistem neurotransmitter, yang memengaruhi komunikasi neuronal dan fungsi otak secara keseluruhan. (Cohen-Cory et al., 2010).

Salah satu peran BDNF yang paling banyak dipelajari dan dikarakterisasi adalah regulasi transmisi pascasinaptik dan prasinaptik, yang mengatur plastisitas sinaptik. Proses ini adalah kemampuan memodifikasi kekuatan atau kemandirian transmisi sinaptik pada sinapsis yang sudah ada sebelumnya. Beberapa studi penelitian telah mengonfirmasi bahwa BDNF mengasumsikan fungsi penting dalam potensiasi jangka panjang (LTP) hipokampus, yang merupakan peningkatan berkelanjutan dalam efektivitas sinaptik yang diyakini sebagai dasar pembelajaran dan memori. Memang, diketahui bahwa modifikasi dalam koneksi sinaptik berkontribusi pada retensi memori. (Citri & Malenka, 2008; Lu et al., 2014). Studi menunjukkan bahwa fungsi BDNF yang terganggu dikaitkan dengan gangguan memori, yang dikaitkan dengan demensia. Oleh karena itu, BDNF penting untuk meningkatkan efikasi sinaptik, dengan mengatur tingkat pergerakan, fosforilasi, dan ekspresi reseptor *N-metil-D-aspartat* (NMDAR), sejenis reseptor glutamat ionotropik yang digabungkan dengan protein G yang merupakan pemain kunci pada plastisitas sinaptik. Selain itu,

BDNF juga memengaruhi karakteristik cabang dendritik dan mendorong neurogenesis melalui efek pada kelangsungan hidup dan proliferasi sel. (Horch & Katz, 2002; Miranda et al., 2019b; Mizoguchi et al., 2020).

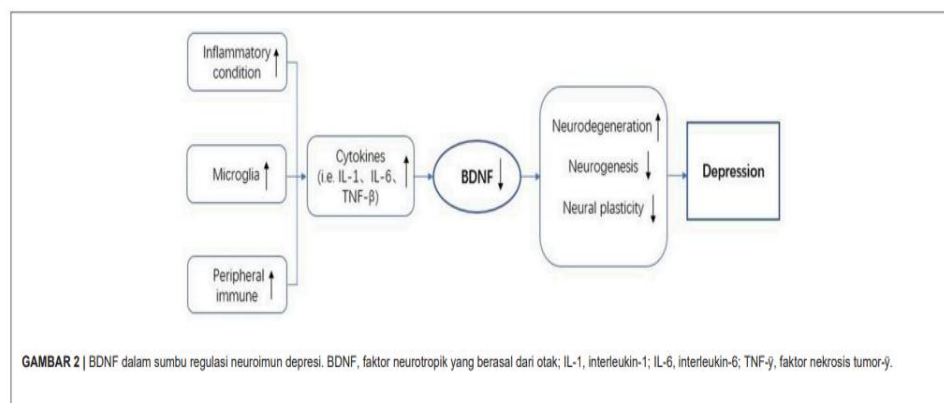
BDNF juga menghadirkan berbagai efek perlindungan pada otak, seperti mencegah kematian sel, mengurangi kerusakan oksidatif (anti-oksidasi), dan menghambat autofagi. Memang, berdasarkan fungsi neurotrofin ini, ada beberapa perawatan dan strategi yang telah terbukti meningkatkan kadar BDNF, seperti latihan fisik teratur, beberapa obat antidepresan (yaitu serotonin reuptake inhibitor (SSRI)), dan asupan asam lemak omega-3 . Dengan demikian, BDNF adalah protein yang memainkan peran penting dalam mendorong pertumbuhan, perkembangan, dan pemeliharaan neuron di otak, yang terlibat dalam berbagai proses seperti neuroplastisitas, modulasi sinaptik, dan kelangsungan hidup neuron. Karena terlibat dalam patofisiologi gangguan seperti penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, dan gangguan depresi mayor, BDNF merupakan bidang investigasi aktif dalam ilmu saraf dan bidang terkait. (Chen et al., 2017; Miranda et al., 2019b; Paduchová et al., 2021).

Interaksi stres oksidatif, ketidakseimbangan aksis HPA, jalur serotonergik, dan BDNF berperan penting dalam perkembangan dan progresi depresi dan gangguan neuropsikiatri lainnya. Mengeksplorasi mekanisme yang saling terkait ini menghasilkan kemajuan dalam diagnosis dan pengobatan gangguan depresi mayor, yang pada akhirnya meningkatkan kehidupan individu yang mengalami depresi. (Correia et al., 2023). Penelitian telah menunjukkan bahwa BDNF dan serotonin saling berhubungan dalam beberapa cara. Memang, jalur serotonergik memengaruhi ekspresi dan pelepasan BDNF di sistem saraf pusat, dan BDNF terlibat dalam regulasi perkembangan dan fungsi neuron

serotonergik. Selain itu, ketidakseimbangan kadar serotonin dapat memengaruhi kadar BDNF di sistem saraf pusat dan BDNF mendorong perkembangan, pemeliharaan, dan plastisitas neuron serotonergik, yang memengaruhi sintesis dan ketersediaan serotonin. Selain itu, baik serotonin maupun BDNF berkontribusi pada modulasi koneksi sinaptik dan perubahan struktural di otak selama neuroplastisitas, keduanya penting dalam konteks gangguan suasana hati seperti depresi. (Leschik et al., 2022; Martinowich & Lu, 2008; Murawska-Ciałowicz et al., 2021; Rumajogee et al., 2004).

Dalam tinjauan ini, aksis neuroimun telah dikaitkan dengan gangguan suasana hati (Gambar 2). BDNF diduga terlibat dalam regulasi aksis neuroimun. Di satu sisi, ekspresi BDNF dipengaruhi oleh sel imun dan faktor imun yang disekresikannya. Di sisi lain, proses imunomodulatori juga memerlukan regulasi jalur pensinyalan yang dimediasi BDNF. (Jin et al., 2019)

Gambar 3. BDNF, faktor neurotropik yang berasal dari otak; IL-1, interleukin-1; IL-6, interleukin-6; TNF- γ , faktor nekrosis tumor- γ .
Sumber: (Jin et al., 2019)



2.3 Terapi Fluoxetin pada Depresi

2.3.1 Farmakologi Fluoxetin

Fluoxetin dimetabolisme secara ekstensif oleh berbagai CYP450 sehingga hanya ~2,5% dari dosis yang diberikan diekskresikan dalam bentuk

tidak berubah melalui urin. N-demetilasi fluoxetin menghasilkan norfluoxetine, suatu metabolit aktif dengan aktivitas penghambatan reuptake selektif serotonin (SSRI) yang kuat. Jalur metabolisme lainnya termasuk glukuronidasi dan O-dealkilasi yang mengubah fluoxetin menjadi *p-trifluoromethylphenol* yang kemudian diubah menjadi asam hipurat, suatu konjugat glisin. Metabolisme fluoxetin menjadi norfluoxetine bersifat stereoselektif dan melibatkan CYP2D6, CYP2C9, dan CYP2C19.(Deodhar et al., 2021)

Formulasi oral fluoxetin berkisar antara 20 mg hingga 90 mg. (Díaz-Tufinio et al., 2023). Fluoxetin harus diberikan sekali sehari, baik di pagi atau sore hari, dan dimulai dengan 20 mg setiap hari. Fluoxetin hanya tersedia dalam formulasi oral yang tersedia dalam larutan oral (20 mg/5 ml), tablet (10 mg, 20 mg, 60 mg), kapsul (10 mg, 20 mg, 40 mg), dan kapsul lepas lambat (90 mg). Fluoxetin dapat berkhasiat pada dosis 5 miligram dan mempertimbangkan profil efek sampingnya maka fluoxetin dapat diberikan dalam dosis yang lebih kecil. Untuk individu dengan efek samping yang tidak dapat ditoleransi dengan baik, obat dapat diberikan dalam tablet 10 mg, bukan tablet 20 mg untuk membantu meminimalkan efek samping. Umumnya, dosis harian 20 mg hingga 40 mg diperlukan agar efektif bagi kebanyakan individu. Beberapa penyakit seperti bulimia memerlukan dosis 60 hingga 80 mg setiap hari.(Sohel et al., 2024)

Fluoxetine memiliki aktivitas minimal pada reuptake noradrenergik. Karena pengambilan kembali serotonin, fluoxetin menghasilkan efek pengaktifan, dan karena waktu paruhnya yang lama, efek antidepresan awal muncul dalam 2 hingga 4 minggu. Fluoxetin memiliki waktu paruh 2 hingga 4

hari, dan metabolit aktifnya norfluoxetin memiliki waktu paruh 7 hingga 9 hari. (Sohel et al., 2024)

2.3.2 Mekanisme Aksi Fluoxetin

Tindakan terapeutik SSRI ini didasarkan pada peningkatan kekurangan serotonin yang bagi para peneliti dianggap sebagai salah satu penyebab depresi yang terkait dalam hipotesis monoamina. Seperti namanya, SSRI ini bekerja dengan menghambat penyerapan kembali serotonin, sehingga akan meningkatkan aktivitas serotonin. Tidak seperti golongan antidepresan lainnya, SSRI memiliki sedikit efek pada neurotransmitter lain, seperti dopamin atau norepinefrin. SSRI juga memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dibandingkan TCA dan MAOI karena efeknya yang lebih sedikit pada reseptor adrenergik, kolinergik, dan histaminergik. SSRI menghambat transporter serotonin (SERT) di terminal akson presinaptik. Dengan menghambat SERT, sehingga sejumlah besar serotonin (5-hydroxytryptamine atau 5HT) tetap berada di celah sinaptik dan dapat menstimulasi reseptor postsinaptik untuk periode yang lebih lama. (Tian et al., 2022; Xue et al., 2016).

Serotonin dan norepinefrin merupakan amina biologis yang berperan dalam depresi. Konsentrasi serotonin yang rendah muncul dalam cairan serebrospinal pasien depresi. Selain itu, jumlah tempat serapan serotonin yang lebih rendah terletak pada trombosit pasien depresi. Reseptor serotonin presinaptik (5HT_{1A}) berada di nukleus raphe dorsal dan menonjol ke korteks prefrontal. Fluoxetin memberikan efeknya dengan memblokir reuptake serotonin ke dalam neuron serotonin presinaptik dengan memblokir protein transporter

reuptake yang terletak di terminal presinaptik. Fluoxetin juga memiliki aktivitas ringan pada reseptor 5HT_{2A} dan 5HT_{2C}. (Sohel et al., 2024)

2.3.3 Efek samping dan interaksi obat fluoxetin

SSRI umumnya ditoleransi lebih baik daripada antidepresan lainnya, tetapi efek samping yang umum mungkin termasuk mual, muntah, insomnia, kantuk, sakit kepala, penurunan gairah seks, dan agitasi. Meskipun SSRI jauh lebih dapat ditoleransi daripada pendahulunya, TCA dan MAOI, ada potensi efek samping. Beberapa yang paling umum termasuk gangguan GI, insomnia, agitasi, dan disfungsi seksual. (Chu & Wadhwa, 2024; Edinoff et al., 2021). SSRI yang tersedia saat ini meliputi fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, dan escitalopram. SSRI memiliki tingkat toleransi dan efek samping yang berbeda-beda, terutama efek samping seksual dan pencernaan (mual dan kehilangan nafsu makan), serta mudah tersinggung, cemas, insomnia, dan sakit kepala. Meskipun demikian, SSRI memiliki profil tolerabilitas yang baik. (Amick et al., 2015; Karroui et al., 2021).

Efek samping paling umum fluoxetin pada orang dewasa meliputi insomnia, mual, diare, anoreksia, mulut kering, sakit kepala, mengantuk, gelisah, gugup, menguap, penurunan libido, penurunan gairah, memar, pendarahan (jarang), hiperhidrosis, kejang (jarang), induksi mania, aktivasi ide dan perilaku bunuh diri yang jarang terjadi (terutama pada remaja), penambahan/penurunan berat badan, penurunan orgasme (anorgasmia dan latensi ejakulasi), kelemahan otot, tremor, dan faringitis. Antagonisme 5HT_{2C} diperkirakan menyebabkan kecemasan, insomnia, dan agitasi yang dirasakan pasien dengan fluoxetine. Pasien bahkan dapat mengalami serangan panik dengan pemberian fluoxetine.

Sebagian besar efek samping terjadi secara langsung dan hilang seiring berjalannya waktu. Oleh karena itu, yang terbaik adalah menunggu hingga efek samping mereda sebelum mengubah pengobatan. Sebagian besar efek samping bergantung pada dosis dan waktu. Penting untuk berhati-hati terhadap munculnya agitasi atau aktivasi, yang mungkin mengindikasikan keadaan bipolar dan memerlukan penambahan penstabil suasana hati atau antipsikotik atipikal. Pasien harus diperingatkan tentang efek samping; jika gejala terus berlanjut, peralihan ke antidepresan lain mungkin diindikasikan setelah beberapa minggu. (Sohel et al., 2024)

2.3.4 Fluoxetin dan kadar BDNF serta fungsi Kognitif pada Depresi

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors fluoxetin secara signifikan berkontribusi pada perbaikan gejala afektif, khususnya pada penurunan intensitas mood depresi dan kecemasan psikologis. Efek terapi ini secara langsung terkait dengan perbaikan yang lebih substansial pada aspek-aspek gejala lainnya, termasuk gangguan kognitif. Gejala-gejala spesifik ini menunjukkan adanya hubungan yang erat antara perbaikan afektif dan pemulihan fungsi kognitif, yang sering kali menjadi indikator keberhasilan terapi antidepresan fluoxetin. (Boschloo et al., 2022).

Penelitian telah mengungkapkan adanya interaksi erat antara *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* dan serotonin melalui berbagai mekanisme di sistem saraf pusat. Jalur serotoninergik diketahui mempengaruhi ekspresi serta pelepasan BDNF, sementara BDNF berperan penting dalam perkembangan dan fungsi neuron-neuron serotoninergik. Ketidakseimbangan kadar serotonin dapat memengaruhi tingkat BDNF di otak, sedangkan BDNF berkontribusi dalam

perkembangan, pemeliharaan, dan plastisitas neuron serotonergik yang berdampak pada sintesis dan ketersediaan serotonin. Baik serotonin maupun BDNF memainkan peran dalam modulasi sinaptik dan perubahan struktural otak yang terjadi dalam proses neuroplastisitas, yang keduanya krusial dalam patofisiologi gangguan suasana hati, termasuk depresi. Pemberian fluoxetin juga diketahui dapat meningkatkan ekspresi gen BDNF, memperkuat keterkaitan antara BDNF dan terapi serotonergik dalam regulasi neuroplastisitas. (Leschik et al., 2022; Murawska-Ciałowicz et al., 2021).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) diekspresikan secara signifikan dalam struktur limbik otak, menjadikannya faktor trofik yang sangat penting dalam proses pembelajaran dan memori. Perannya yang dominan di daerah seperti hipokampus dan korteks prefrontal, yang berfungsi dalam regulasi emosi, pembentukan memori, dan fungsi kognitif, menunjukkan bahwa BDNF berperan kunci dalam mekanisme neuroplastisitas. Ekspresi tinggi BDNF di area ini mendukung pemeliharaan dan penguatan koneksi sinaptik yang esensial untuk pembelajaran dan penyimpanan memori jangka panjang, menjadikannya komponen penting dalam fungsi otak yang sehat. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) memainkan peran krusial dalam patofisiologi depresi, terutama melalui pengaruhnya terhadap neuroplastisitas dan neurogenesis di hipokampus. Secara fisiologis, BDNF berperan sebagai modul utama dalam reorganisasi sinaptik, potensiasi jangka panjang, serta proses pembelajaran dan memori. Hipokampus, yang merupakan struktur otak penting untuk fungsi memori dan regulasi suasana hati, memiliki hubungan erat dengan pengaturan gejala depresi. Area pengendali pembelajaran, memori, dan mood terletak berdekatan di wilayah dorsal dan ventral hipokampus, dan neurogenesis serta

neuroplastisitas yang dimediasi oleh BDNF sangat esensial untuk menjaga fungsi kognitif serta mengatur keseimbangan suasana hati. Mekanisme ini berperan penting dalam patogenesis gangguan suasana hati seperti depresi. (Eisch & Petrik, 2012; Jehn et al., 2015).

2.4 Peran Asam Folat pada Depresi

Folat merupakan molekul koenzim esensial yang berperan dalam transfer gugus karbon tunggal, yang penting dalam biosintesis metionina. Metionina kemudian mengalami konversi menjadi S-adenosilmetionina (SAM) melalui jalur transsulfurasi. Proses ini memungkinkan metionina untuk mendonasikan gugus metilnya, yang diperlukan dalam sintesis neurotransmitter seperti norepinefrin, serotonin, dan dopamin. Selain itu, SAM juga berperan dalam inisiasi modifikasi epigenetik, yang memengaruhi struktur genom secara reversible serta mengatur ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA. (Lam et al., 2022).

Kadar 5-metilfolat yang rendah dalam cairan serebrospinal (CSF) telah dikaitkan dengan berbagai kondisi neuropsikiatri. Defisiensi folat dapat disebabkan oleh penurunan asupan atau penyerapan folat, terganggunya transportasi folat melalui sawar darah otak akibat peradangan, atau adanya mutasi pada gen yang mengkode protein yang terlibat dalam pengangkutan folat, seperti folate receptor alpha ($FR\alpha$), proton-coupled folate transporter (PCFT), dan reduced folate carrier (RFC). Mutasi pada gen yang berperan dalam jalur metabolisme folat, termasuk methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), dihydrofolate reductase (DHFR), methionine synthase (MTR), serta methionine synthase reductase (MTRR), juga berkontribusi pada gangguan metabolisme folat. Selain itu, keberadaan autoantibodi terhadap folate receptor alpha (FRAA)

juga dapat menyebabkan gangguan ini. Pada orang dewasa, disfungsi metabolisme folat telah dikaitkan dengan skizofrenia, gangguan depresi mayor (termasuk depresi pascapersalinan dan pascamenopause), gangguan afektif bipolar, serta gangguan spektrum autisme (ASD). (Kealy et al., 2020; Stover et al., 2017; Surén et al., 2013).

Kadar folat dalam sel darah merah dan serum secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan gangguan depresi mayor dibandingkan dengan individu sehat. Rendahnya konsentrasi folat serum juga berkorelasi dengan tingkat keparahan depresi. Defisiensi folat (serum $<11,4$ nmol/L atau 5,0 ng/mL) secara signifikan terkait dengan diagnosis gangguan depresi mayor berdasarkan kriteria DSM-IV (Coppin dan Bolander-Gouaille, 2005). Kekurangan folat dapat menyebabkan peningkatan kadar homosistein plasma, yang diduga berkontribusi terhadap gangguan kognitif pada pasien dengan gangguan afektif. Hal ini disebabkan oleh homosistein dan metabolit teroksidasinya, asam homosisteat, yang dapat berfungsi sebagai agonis pada reseptor NMDA, sehingga meningkatkan influx kalsium. Peningkatan aktivitas ini memberikan efek neurotoksik yang dapat menyebabkan atrofi pada area frontal, parietal, dan temporal di sistem saraf pusat (SSP). (Jain et al., 2020; Lam et al., 2022; Surén et al., 2013)

Defisiensi folat telah dikaitkan dengan respons yang tidak memadai terhadap terapi antidepresan, yang dapat berkontribusi pada penggolongan depresi sebagai depresi yang resisten terhadap pengobatan. Pemberian asam folat dan L-metilfolat terbukti efektif pada individu dengan depresi, baik sebagai terapi tunggal maupun sebagai terapi tambahan. Bentuk aktif dari folat, yaitu L-

metilfolat, serta S-adenosilmetionina (SAM), menunjukkan potensi manfaat sebagai terapi adjuvan dalam penanganan depresi, terutama pada kasus yang kurang responsif terhadap pengobatan konvensional. (Jain et al., 2020; Liwinski & Lang, 2023).

2.5 Peran metilkobalamin dalam depresi

Vitamin B12, atau metilkobalamin, adalah bentuk vitamin larut air yang penting dan paling kompleks. Vitamin ini mengandung unsur jejak kobalt, yang memberikan warna merah khas serta menjadi dasar penamaannya. Kobalamin terdiri dari beberapa bentuk, termasuk sianokobalamin, metilkobalamin, adenosilkobalamin, dan hidroskobalamin, masing-masing memiliki peran spesifik dalam berbagai proses biokimia tubuh. (Syed et al., 2013).

Metilkobalamin memiliki peran krusial dalam sintesis DNA serta fungsi neurologis. Kekurangan vitamin ini terkait dengan berbagai manifestasi hematologis, neurologis, dan psikiatrik, termasuk iritabilitas, perubahan kepribadian, depresi, demensia, dan, dalam kasus yang jarang terjadi, psikosis. Tingginya kadar metilkobalamin dalam serum berhubungan dengan respons pengobatan yang positif, sementara kadar homosistein yang meningkat sering dijumpai pada kondisi defisiensi folat atau B12, serta pada pasien depresi yang mengalami respons buruk terhadap terapi antidepresan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa suplementasi metilkobalamin bersamaan dengan terapi antidepresan dapat secara signifikan mengurangi gejala depresi. Defisiensi metilkobalamin yang signifikan secara metabolik ditemukan pada 17% individu dengan depresi ringan dan 27% pada mereka dengan depresi berat. Selain itu, individu yang mengalami defisiensi metilkobalamin (serum <148 pmol/L atau 200

pg/mL) memiliki kemungkinan dua kali lipat untuk mengalami depresi dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami kekurangan.(Coppen & Bolander-Gouaille, 2005; Fakhrazadeh et al., 2006)

2.6 Pengaruh terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap pasien depresi yang mendapatkan fluoxetin

Asam folat dan metilkobalamin merupakan nutrisi esensial yang diperlukan untuk berbagai fungsi vital dalam tubuh. Keduanya berperan dalam pembentukan sel darah merah yang normal, perbaikan jaringan dan sel, serta sintesis asam deoksiribonukleat (DNA). Selain itu, asam folat dan metilkobalamin juga berkontribusi dalam mengurangi kadar homosistein, yang penting untuk menjaga kesehatan kardiovaskular. Fungsi-fungsi lainnya meliputi dukungan terhadap sistem saraf, kardiovaskular, reproduksi, serta sistem imun. Dengan demikian, defisiensi salah satu atau kedua nutrisi ini dapat berdampak negatif pada kesehatan secara keseluruhan.(Alruwaili et al., 2023; Kasir et al., 2023). Metilkobalamin dan asam folat, sebagai vitamin larut dalam air yang utama, memiliki peran krusial dalam perkembangan dan kesehatan sistem saraf pusat (SSP). Keduanya terlibat dalam metabolisme yang saling terkait, sehingga kekurangan salah satu vitamin dapat memengaruhi fungsi vitamin lainnya. Dua mekanisme utama telah diusulkan untuk menjelaskan peran metilkobalamin dan asam folat dalam perkembangan SSP, yaitu (i) kontribusi vitamin ini dalam proses mielinisasi dan (ii) sintesis metionin dari homosistein (h-Cys), yang merupakan asam amino penting dalam pembentukan dan perkembangan tabung saraf. Selain itu, defisiensi folat dapat meningkatkan kadar homosistein dan menurunkan S-adenosilmetionin, yang berdampak pada penurunan kapasitas metilasi, akhirnya memengaruhi sintesis neurotransmitter.(Erensoy,

2020; Syed et al., 2013). Ada hubungan yang signifikan antara kadar folat yang rendah dan respons yang kurang baik terhadap pengobatan dengan fluoxetin. Dalam sebuah penelitian, Papakostas et al. melaporkan bahwa pemberian L-metilfolat 15 mg per hari sebagai tambahan terapi SSRI menunjukkan kemanjuran yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok plasebo selama 60 hari, khususnya dalam perbaikan gejala depresi, baik yang primer maupun sekunder. Temuan serupa juga telah dilaporkan di Amerika Serikat, yang mengindikasikan pentingnya kadar folat dalam efektivitas terapi antidepresan. (Erensoy, 2020).

Penelitian besar VITACOG menunjukkan bahwa suplementasi kombinasi vitamin B (termasuk folat dan vitamin B12) pada individu dengan gangguan kognitif ringan dapat menurunkan kadar homosistein dan secara signifikan memperlambat atrofi materi abu-abu pada area-area otak yang rentan terhadap penyakit Alzheimer, sehingga mendemonstrasikan efek biologis folat/B12 pada struktur dan fungsi otak yang relevan dengan neuroplastisitas dan jalur metilasi (Douaud et al., 2013). Skema suplementasi dalam uji-uji VITACOG dan studi terkait umumnya menggunakan folat dalam kisaran ~0.8–1 mg/hari bersama vitamin B12 sekitar 0.5 mg (500 µg) merupakan dosis yang efektif menurunkan homosistein dan memodulasi biomarker jaringan otak, sehingga penggunaan asam folat ~1 mg/hari sebagai adjuvan mempunyai dasar biologis yang kuat untuk mendukung pemulihan fungsi saraf dan potensi peningkatan ekspresi neurotropik (Douaud et al., 2013). Dari sisi farmakokinetik dan tolerabilitas metilkobalamin, studi acak pada pasien neuropati melaporkan bahwa rejimen 500 µg metilkobalamin (pemberian tiga kali 500 µg atau 500 µg/hari) memberikan kenaikan kadar serum cobalamin yang baik dan profil pemulihan

yang setara atau lebih baik dibandingkan pemberian sekali 1.500 µg, sehingga 500 µg/hari metilkobalamin dapat dianggap sebagai dosis praktis dan efektif untuk mencapai status B12 yang adekuat tanpa harus memberi dosis sangat tinggi sekaligus (Sil et al., 2018). Dengan menggabungkan bukti efek folat/B12 pada parameter struktural-fungsi otak (VITACOG) dan data farmakokinetik metilkobalamin yang menunjukkan efikasi dosis 500 µg untuk menaikkan kadar serum, pembenaran biologis untuk memilih asam folat 1 mg/hari + metilkobalamin 500 µg/hari sebagai adjuvan pada pasien depresi yang menerima fluoxetine adalah wajar, khususnya bila tujuan intervensi adalah memperbaiki status metilasi, menurunkan homosistein, dan mendukung jalur neurotropik yang berhubungan dengan BDNF dan fungsi kognitif. Namun perlu dicatat bahwa bukti RCT langsung pada populasi MDD untuk kombinasi dosis persis ini masih terbatas dan oleh karena itu harus dinyatakan sebagai justifikasi biologis dan praktis yang perlu diuji lebih lanjut dalam studi terarah pada depresi.

Kekurangan folat memiliki keterkaitan yang erat dengan gejala depresi, mengingat peran penting folat dalam jalur metabolisme satu karbon yang terlibat dalam proses metilasi dan sintesis neurotransmitter di sistem saraf pusat. Peningkatan kadar homosistein, yang merupakan indikator defisiensi folat dan metilkobalamin, dapat memicu stres oksidatif, yang berpotensi menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah dan jaringan saraf, serta berkontribusi pada defisiensi neurotransmitter. Rendahnya kadar folat dalam serum atau sel darah merah, serta kadar serum metilkobalamin yang rendah, telah dihubungkan dengan peningkatan risiko mengalami depresi. Selain itu, kadar folat yang rendah juga berasosiasi dengan gangguan depresi mayor dan durasi episode depresi yang lebih panjang. Individu dengan depresi yang memiliki kadar folat

serum rendah secara signifikan menunjukkan kemungkinan lebih kecil untuk merespons terapi antidepresan tertentu, seperti fluoxetine, dan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami kekambuhan selama masa pengobatan. (Dewi et al., 2023; Zhao et al., 2011).

Mekanisme biologis yang menjelaskan potensi hubungan antara vitamin

B kompleks dan depresi telah dikonfirmasi, terutama dengan menekankan peran mereka dalam sintesis metionin. Proses sintesis metionin membutuhkan pasokan gugus metil dari metil-folat dan metilkobalamin sebagai kofaktor penting. Metionin berfungsi sebagai prekursor S-adenosylmetionine (SAM), yang merupakan donor metil utama dalam berbagai reaksi metilasi di otak. Proses ini mencakup (1) metabolisme satu karbon, yang sangat relevan bagi produksi neurotransmitter monoamine utama di otak, seperti dopamin, serotonin, dan norepinefrin; (2) produksi dan konsumsi energi oleh jaringan otak, yang melibatkan tiamin; serta (3) pembentukan sel darah merah dan sintesis DNA. Dengan demikian, hubungan antara vitamin B kompleks dan kesehatan mental dapat dipahami melalui peran mereka dalam proses-proses biokimia ini. (Dewi et al., 2023; Fakhrazadeh et al., 2006; Zhao et al., 2011).

Hubungan antara gangguan metabolisme satu karbon dan depresi dapat dijelaskan melalui penurunan ketersediaan tetrahydrobiopterin (BH4), yang tergantung pada folat untuk regenerasinya. BH4 berfungsi sebagai antioksidan endogen yang kuat dan juga berperan sebagai kofaktor dalam proses hidroksilasi tirosin dan triptofan, yang diperlukan untuk sintesis neurotransmitter dopamin dan serotonin. Selain itu, BH4 diduga berinteraksi dengan oksida nitrat,

yang bertindak sebagai modulator neuroendokrin dalam sumbu hipotalamus-pituitari-adrenal, yang berpotensi berkontribusi pada patogenesis depresi. Dengan demikian, kekurangan folat dapat mengganggu ketersediaan BH₄, yang pada gilirannya dapat memengaruhi sintesis neurotransmitter dan respons neuroendokrin, berpotensi meningkatkan risiko depresi. (Coppen & Bolander-Gouaille, 2005; Liwinski & Lang, 2023).

Peningkatan kadar homosistein berkontribusi pada penurunan daur ulang homosistein menjadi *S-adenosylmethionine (SAM)*, serta meningkatkan kadar *S-adenosylhomosistein (SAH)*, yang pada akhirnya mengurangi kapasitas metilasi. Hal ini dapat mengganggu sintesis neurotransmitter dan fosfolipid membran. Selain itu, homosistein dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah melalui beberapa mekanisme oksidatif, yang berpotensi berkontribusi pada disfungsi otak. Penurunan sintesis serotonin (5-HT) di otak telah diidentifikasi sebelumnya pada individu yang mengalami defisiensi folat, menunjukkan hubungan langsung antara status folat, kadar homosistein, dan regulasi neurotransmitter. (Coppen & Bolander-Gouaille, 2005; Dewi et al., 2023; Fakhrzadeh et al., 2006).