

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Depresi merupakan gangguan jiwa yang ditandai dengan gejala psikologis, perilaku, dan fisiologis seperti suasana hati yang buruk secara terus-menerus, hilangnya kesenangan dalam sebagian besar aktivitas, konsentrasi buruk, gangguan nafsu makan dan pola tidur, gangguan kognitif, perasaan tidak berharga, rasa bersalah yang berlebihan, dan keinginan bunuh diri (Zakaria, Samhani dan Mustafa, 2022). Prevalensi depresi secara global, lebih dari 350 juta orang dari segala usia. Survei Kesehatan Mental Dunia yang dilakukan di 17 negara menemukan bahwa 1 dari 17 orang mengalami depresi (Jesulola, Micalos dan Baguley, 2018). Kejadian depresi di Indonesia dari total penduduk berusia 15 tahun ke atas mencapai sekitar 14 juta orang (6,1%). Kejadian depresi di Sulawesi Selatan sekitar 8% (Litbang Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Depresi adalah penyakit mental yang bersifat destruktif dan berulang, serta memiliki dampak yang sangat merugikan terhadap kesejahteraan dan kesehatan. Pasien dengan gangguan depresi mayor menunjukkan profil imunologi yang menyimpang yang ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi, salah satunya interleukin-6 (IL-6) (Yu *et al.*, 2023). IL-6 diproduksi oleh sel mononuklear dan makrofag dan dilepaskan ke aliran darah sebagai respons terhadap tantangan imunologis yang akhirnya merangsang dan meningkatkan peradangan. Sitokin dapat

melewati sawar darah otak dan memengaruhi fungsi saraf pusat, dan semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa respons inflamasi abnormal berperan dalam patofisiologi depresi (Elgellaie *et al.*, 2023). Pada penelitian Elgellaie *et al.* (2023) menyatakan bahwa IL-6 plasma lebih tinggi pada kelompok gangguan depresi mayor dibandingkan kontrol.

Depresi mempunyai dampak besar terhadap kualitas hidup dan menyebabkan resiko bunuh diri. Sebagian besar pasien depresi dilaporkan masih belum menerima pengobatan yang memadai (Moreno-Agostino *et al.*, 2021). Pedoman saat ini yang merekomendasikan pengobatan depresi terdiri dari monoterapi dengan antidepresan seperti: inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI), inhibitor reuptake serotonin norepinefrin (SNRI), mirtazapine, atau bupropion. Kelas obat tersebut bekerja dengan memblokir reuptake pemancar monoamina di sinapsis menyebabkan peningkatan pemancar. Meskipun monoterapi fluoksetin telah digunakan selama bertahun-tahun, mungkin diperlukan waktu 3-6 minggu bagi pasien untuk merespons pengobatan dan banyak yang hanya mengalami sedikit atau bahkan tidak ada perbaikan fungsi. Selain itu, efek samping antidepresan dapat menyusahkan pasien dan akibatnya menyebabkan penghentian penggunaan antidepresan, dan penghentian obat. Respon fluoksetin juga dilaporkan hanya mencapai sekitar 40%. Penyebab rendahnya respon pengobatan fluoksetin pada depresi berkaitan dengan rendahnya kadar folat dan metilkobalamin (Erensoy, 2020). Peningkatan respon obat fluoksetin dapat diatasi dengan menambahkan adjuvant terapi asam folat

dan metilkobalamin (Altaf *et al.*, 2021).

Berdasarkan hipotesis monoamine pada depresi, pada defisiensi fungsional noradrenalin (NA) atau serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) dalam transmisi saraf; hampir semua antidepresan dianggap bertindak dengan memperpanjang aktivitas neurotransmitter atau dengan memodulasi sensitivitas reseptor. Folat merupakan kofaktor penting untuk biosintesis 5-HT dan NA. Jadi kekurangan folat menyebabkan gangguan sintesis 5-HT di otak manusia. Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa sepertiga pasien dengan penyakit depresi mengalami penurunan kadar folat plasma dan sel darah merah (Roberts *et al.*, 2007).

Rendahnya kadar vitamin B12 (metilkobalamin) juga dinyatakan berhubungan dengan depresi. Kekurangan metilkobalamin menyebabkan gangguan metilasi DNA pada gen terkait redoks karena efek neurotoksik homosistein. Jika tingkat homosistein meningkat di atas tingkat standar, maka mempengaruhi jalur sinyal redoks pada neuron melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). Peningkatan kadar homosistein mempunyai efek neurotoksik langsung pada reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) (Bharti *et al.*, 2023).

Asam folat dan metilkobalamin menyediakan substrat untuk reaksi metilasi intraseluler yang penting untuk perkembangan dan fungsi normal otak. Metilasi sangat penting untuk sintesis dan perbaikan DNA, ekspresi gen, sintesis dan degradasi neurotransmitter, dan metabolisme homosistein (Maladkar, Awatramani dan Samel, 2016). Dalam beberapa penelitian,

suplementasi asam folat dan metilkobalamin pada pasien depresi menunjukkan peningkatan kadar BDNF. Peningkatan ini dikaitkan dengan perbaikan dalam gejala klinis depresi. Suplementasi ini bekerja melalui dua mekanisme utama: pertama, dengan menurunkan kadar homosistein, yang dikenal sebagai faktor risiko untuk kerusakan sel saraf dan penurunan BDNF; kedua, dengan mendukung siklus metilasi yang diperlukan untuk produksi neurotransmitter dan faktor neurotropik. Dengan demikian, penggunaan asam folat dan metilkobalamin tidak hanya memperbaiki status nutrisi, tetapi juga membantu mengembalikan keseimbangan biokimia yang diperlukan untuk fungsi otak yang optimal.

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). Namun belum ada penelitian mengenai penggunaan adjuvant terapi asam folat dan metilkobalamin terhadap perbaikan gejala dan kadar interleukin-6 (IL-6) pasien depresi yang mendapat fluoksetin. Adanya peran asam folat dan metilkobalamin sebagai adjuvan Fluoksetin dapat meningkatkan efikasi pengobatan pasien depresi dan juga mengurangi efek samping penggunaan Fluoksetin. Dengan demikian, peneliti ini tertarik untuk melakukan penelitian terkait pengaruh pemberian adjuvant terapi asam folat dan metilkobalamin terhadap perbaikan gejala dan kadar interleukin-6 (IL-6) pasien depresi yang mendapat Fluoksetin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Bagaimana pengaruh pemberian adjuvant terapi asam folat dan metilkobalamin terhadap perbaikan gejala dan kadar interleukin-6 (IL-6) pasien depresi yang mendapat Fluoksetin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap perbaikan gejala dan kadar interleukin-6 (IL-6) pasien depresi yang mendapat Fluoksetin.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perubahan gejala depresi pada pasien yang mendapat Fluoksetin dan adjuvant terapi asam folat dan metilkobalamin antara sebelum dan sesudah 6 minggu perlakuan.
2. Mengetahui perubahan kadar IL-6 pada pasien yang mendapat Fluoksetin dan adjuvant terapi asam folat dan metilkobalamin antara sebelum dan sesudah 6 minggu perlakuan.
3. Membandingkan perubahan gejala depresi antara pasien yang mendapat Fluoksetin dan adjuvant terapi asam folat dan metilkobalamin dan pasien yang hanya mendapatkan Fluoksetin.

4. Membandingkan perubahan kadar IL-6 antara pasien yang mendapat Fluoksetin dan adjuvant terapi asam folat dan metilkobalamin dan pasien yang hanya mendapatkan Fluoksetin.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah pemberian asam folat dan metilkobalamin sebagai adjuvan terapi Fluoksetin dapat menurunkan kadar IL-6 dan memperbaiki gejala depresi lebih baik dibandingkan hanya pemberian Fluoksetin 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 memperbaiki gejala dan peradangan pasien depresi.

1.5.2 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh pemberian terapi asam folat dan metilkobalamin sebagai adjuvant Fluoksetin terhadap kadar IL-6 dan gejala depresi.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh terapi asam folat dan metilkobalamin sebagai adjuvant Fluoksetin terhadap kadar IL-6 dan gejala depresi.

1.5.3 Manfaat Metodologik

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh terapi asam

folat dan metilkobalamin sebagai adjuvant Fluoksetin terhadap kadar IL-6 dan gejala depresi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Depresi

2.1.1 Definisi depresi

Depresi menurut WHO didefinisikan sebagai gangguan mood yang ditandai dengan gejala spesifik antara lain kesedihan, kehilangan minat, anhedonia (kehilangan kesenangan), kurang nafsu makan, perasaan bersalah, rendahnya harga diri atau harga diri, gangguan tidur, perasaan lelah, dan konsentrasi buruk (Jesulola, Micalos dan Baguley, 2018). Depresi merupakan gangguan multifaktorial yang melibatkan serangkaian gejala perilaku atau motorik tertentu (agitasi atau perlambatan motorik, upaya bunuh diri, gejala umum). penghambatan, tangisan, bahasa yang buruk, kecanduan, tanda-tanda wajah putus asa dan kesedihan, agresi diri, verbalisasi negatif, keluhan dan penampilan kacau), gejala kognitif (penilaian negatif terhadap diri sendiri, lingkungan dan masa depan), gejala sosial (peningkatan ketergantungan pada orang lain dan penghindaran interaksi rekreasi-sosial) dan gejala biologis (peningkatan/penurunan berat badan, insomnia atau hipersomnia, kelelahan, kehilangan energi dan nafsu makan, perubahan fungsi seksual, ketidaknyamanan tubuh yang menyebar, asthenia, nyeri otot dan sendi, dan kegelisahan), yang menyebabkan subjek kehilangan penguatan terhadap lingkungannya sehingga menimbulkan kesulitan dalam menjalankan fungsinya sehari-hari

(Rondón Bernard, 2018).

Depresi adalah gangguan suasana hati yang menyebabkan perasaan sedih dan kehilangan minat terus-menerus. Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa III (PPDGJ III) mengklasifikasikan gangguan depresi menjadi: gangguan depresif episode depresif, gangguan depresif berulang, gangguan depresi persisten (distimia), gangguan depresi lainnya. Ciri umum dari semua gangguan depresi adalah kesedihan, kehampaan, atau suasana hati yang mudah tersinggung, disertai perubahan somatik dan kognitif yang secara signifikan memengaruhi kapasitas individu untuk berfungsi (Chand dan Arif, 2023).

2.1.2 Epidemiologi depresi

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 (Wang *et al.*, 2017). Prevalensi pada individu berusia 18 hingga 29 tahun tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan prevalensi pada individu berusia 60 tahun atau lebih. Perempuan mengalami angka kejadian 1,5 hingga 3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan laki-laki pada awal masa remaja. Di Amerika Serikat, depresi menimpa hampir 17 juta orang dewasa (Chand dan Arif, 2023).

Pada tahun 2020, 9,2% orang Amerika Serikat berusia ≥ 12 tahun mengalami episode depresi berat dalam setahun terakhir. Depresi lebih sering terjadi pada dewasa muda berusia 18–25 tahun, diikuti oleh remaja berusia 12–17 tahun. Depresi meningkat paling cepat di kalangan remaja

dan dewasa muda dan meningkat di hampir semua kelompok jenis kelamin, ras/etnis, pendapatan, dan pendidikan. Prevalensi depresi tidak berubah di antara orang dewasa berusia ≥ 35 tahun, dan prevalensi mencari bantuan tetap rendah selama periode penelitian (Goodwin *et al.*, 2022).

2.1.3 Diagnosis depresi

Berdasarkan Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa III (PPDGJ III) (Maslim, R 2001):

A. Gejala utama (pada derajat ringan, sedang, berat):

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.

B. Gejala lainnya :

1. Konsentrasi dan perhatiannya berkurang
2. Harga diri dan kepercayaan diri berkurang
3. Gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna
4. Pandangan masa depan yang suram dan pesimistik
5. Gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri
6. Tidur terganggu
7. Nafsu makan berkurang

C. Untuk episode depresif dari ketiga Tingkat keparahan tersebut

diperlukan masa sekurang-kurangnya 2 minggu untuk penegakkan diagnosis, akan tetapi periode lebih pendek dapat dibenarkan jika gejala luar biasa dan berlangsung berat

D. Kategori diagnosis episode depresif ringan (F32.0), sedang (F32.1) dan berat (F32.2) hanya digunakan untuk episode depresi tunggal (yang pertama). Episode depresif berikutnya harus diklasifikasikan dibawah salah satu diagnosis gangguan depresif berulang (F33,-)

2.1.4 Patofisiologi depresi

Depresi terjadi dengan berbagai subtype dan etiologi mulai dari monoamina hingga proposisi inflamasi dan neurotropik yang dijelaskan sebagai berikut:

1. Hipotesis Monoamina

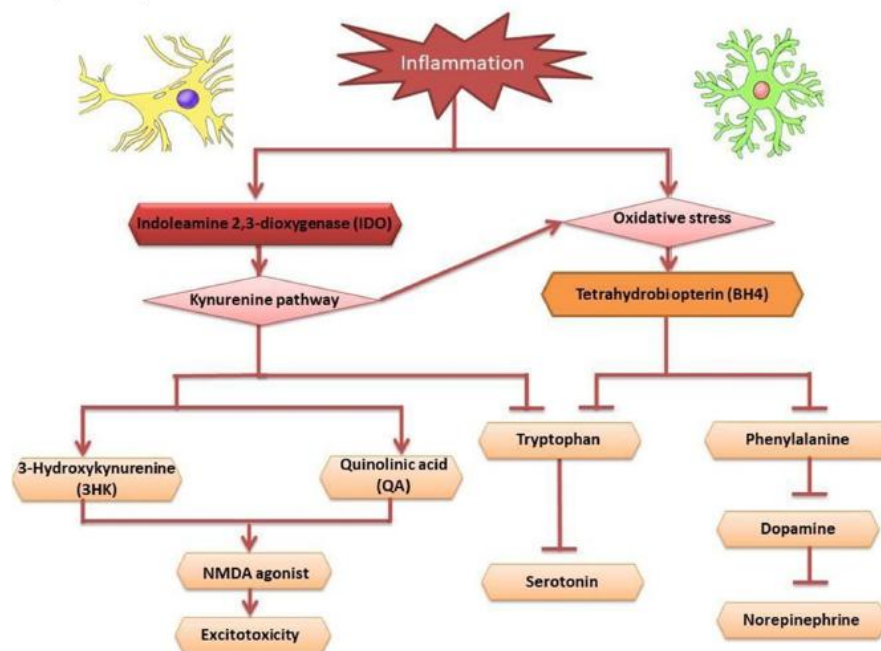
Depresi melibatkan disregulasi sistem monoamina yang menyebabkan ketidakseimbangan neurotransmiter, seperti 5HT, dopamin, dan noradrenalin. Monoamina adalah molekul yang terlibat dalam proses transmisi informasi dengan menghubungkan neuron prasinaps ke neuron pascasinaps. Pada hipotesis ini, kekurangan 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, Samhani dan Mustafa, 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, Samhani dan Mustafa, 2022).



Gambar 1. Ringkasan mekanisme kerja peradangan yang menyebabkan depresi

Sumber: (Zakaria, Samhani dan Mustafa, 2022)

Sitokin berperan penting untuk regulasi neurotransmitter dan pada akhirnya mempengaruhi regulasi mood pada depresi, yaitu kynurenine dan tetrahydrobiopterin (BH4). Aktivasi jalur kynurenine (KP) di area otak, seperti hipokampus, telah terbukti menyebabkan perubahan perilaku emosional. Hal ini karena KP mempengaruhi neurotransmitter terpenting untuk regulasi emosi, yaitu 5HT. Ketika peradangan terjadi, kadar indoleamin 2, 3-dioksigenase (IDO) dan triptofan 2, 3-dioksigenase (TDO) meningkat dan triptofan digunakan oleh IDO dan TDO dalam produksi kynurenine. Hal ini pada akhirnya menyebabkan menipisnya kadar triptofan untuk produksi 5HT. IDO dan TDO diinduksi oleh sitokin proinflamasi, seperti IL-1, IL-2, IL-6 dan IFN- γ . KP menyebabkan peningkatan produksi

beberapa metabolit berbahaya, seperti 3-hydroxykynurenine (3HK) dan quinolinic acid (QA), menyebabkan aktivasi berlebihan reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan menginduksi stres oksidatif dan asam kynurenic. Hubungan antara peradangan dan KP terbukti melalui peningkatan jumlah astrosit yang disintesis oleh asam kynurenic dan peningkatan produksi asam kuinolinat oleh mikroglia. Selain kynurenine, jalur tetrahydrobiopterin (BH4) juga signifikan karena sintesis neurotransmitter monoamine yang terganggu pada depresi (Zakaria, Samhani dan Mustafa, 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, eksitotoksitas glutamat, dan eksitotoksitas 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, Samhani dan Mustafa, 2022).

2.1.5 Etiologi depresi

Beberapa etiologi depresi dijelaskan sebagai berikut:

1. Faktor genetik

Penelitian mengenai keluarga, saudara kembar dan adopsi, serta bukti epidemiologi memberikan bukti yang meyakinkan mengenai kontribusi genetik terhadap perkembangan depresi, dengan heritabilitas yang tampak jauh lebih besar pada perempuan dibandingkan laki-laki. Gen reseptor dopamin DRD4 telah terbukti lebih tinggi diekspresikan pada individu yang mengalami depresi. Pembawa gen SCL6A4 menunjukkan aktivitas amigdala yang jauh lebih besar dan respons yang lebih tinggi terhadap rangsangan stres yang tidak menyenangkan, emosional, dan sosial dibandingkan bukan pembawa gen tersebut. Beberapa GNB3, SCL6A3, SLC6A4 merupakan target intervensi terapeutik dalam pengobatan depresi sehingga memperkuat peran genetika dalam patofisiologi depresi (Jesulola, Micalos dan Baguley, 2018).

2. Faktor Endokrin

Sejumlah kelainan sistem endokrin telah diidentifikasi sebagai kemungkinan penyebab depresi. Hal ini termasuk perubahan kadar hormon pertumbuhan (GH), kelainan hormon tiroid, dan disfungsi sumbu Hipotalamus-Pituitari-Adrenal (HPA). Mekanisme yang menyebabkan gangguan endokrin. Peran hormon hipofisis seperti GH dalam perkembangan depresi telah diselidiki melalui pengaruh langsung dan tidak langsungnya pada sistem norepinefrin (NE). Secara khusus, pelepasan GH (dirangsang oleh mekanisme katekolaminergik) tidak berfungsi pada depresi dan GH respon pada pasien depresi berbeda dengan kontrol yang sehat (Jesulola, Micalos dan Baguley, 2018).

Sumbu Hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) juga dapat berpengaruh signifikan terhadap perkembangan depresi. Analisis sumbu HPA menemukan bahwa individu yang mengalami depresi mempunyai faktor pelepasan kortikotropin (CRF) dan hipersekresi kortisol, mekanisme umpan balik glukokortikoid yang tidak berfungsi, penekanan sumbu HPA yang tidak memadai sebagai respons terhadap pemberian glukokortikoid eksogen dan gangguan sinyal reseptor kortikosteroid. CRF mempunyai peran regulasi dalam aktivitas sumbu HPA, meningkatkan sekresi hormon adrenokortikotropik (ACTH) dari hipofisis anterior merangsang pelepasan kortisol dari kelenjar adrenal. CRF mengontrol aktivitas sumbu HPA, CRF juga ditemukan di wilayah

otak ekstra-hipotalamus yang berfungsi sebagai neurotransmitter yang mengoordinasi respons perilaku, otonom, endokrin, dan imun terhadap stres. Fungsi-fungsi inilah yang mungkin mendasari peran CRF dalam perkembangan depresi (Jesulola, Micalos dan Baguley, 2018).

2.1.6 Pengukuran gejala depresi

Salah satu pengukuran gejala depresi dapat dilakukan dengan kuesioner *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). HDRS adalah skala yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi pengobatan pasien untuk depresi. HDRS awalnya diterbitkan pada tahun 1960 dan sejak itu, HDRS telah menjadi standar emas untuk penilaian depresi. Skala penilaian HDRS terdiri dari 21 item, dengan empat item terakhir (variasi diurnal, depersonalisasi/derealisasi, gejala paranoid, dan gejala obsesif kompulsif) tidak dihitung terhadap skor total karena gejala ini memberikan informasi klinis tambahan dan jarang terjadi atau tidak mencerminkan tingkat keparahan depresi. Oleh karena itu, terdapat 17-item pada skala HDRS diberi skor dan mengukur tingkat keparahan gejala depresi. Delapan item diberi skor pada skala 5 poin, mulai dari 0 = tidak ada hingga 4 = parah. Sembilan item diberi skor dari 0–2. Skor total dihitung dengan menjumlahkan tujuh belas item pertama. Tingkat keparahan depresi dibagi menjadi 4 kategori sebagai berikut: 0–7 dianggap sebagai pasien normal, 8–16 menunjukkan depresi ringan, 17–23 menunjukkan depresi sedang, dan skor di atas 24 menunjukkan depresi berat. Total skor HDRS berkisar antara 0 hingga maksimum 52 poin (Obeid *et al.*, 2018). Skala HDRS telah

divalidasi di Indonesia oleh Istriana *et al.* dengan hasil yang reliabel (Istriana *et al.*, 2013).

2.1.7 Tatalaksana depresi

Inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI) menjadi pengobatan standar emas untuk depresi, meskipun demikian banyak antidepresan baru yang dikembangkan (Karrouri *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 serotonergik 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).

2.2 Interleukin-6 (IL-6)

2.2.1 Sifat biologis IL-6

Gen IL6 mengkode IL-6 manusia. Gen ini terdiri dari empat intron dan lima ekson yang terletak pada kromosom 7p15–p21. Gen IL6 mengkode protein prekursor dengan panjang total 212 asam amino, terdiri atas 184 asam amino matang dan 28 asam amino sinyal. Protein IL-6 termasuk dalam keluarga sitokin yang menggunakan glikoprotein 130 (gp130) sebagai komponen transduksi sinyal. Kompleks reseptor IL-6 terdiri atas IL-6, reseptor pengikat ligan IL-6 (IL-6R), dan gp130 sebagai komponen transduksi sinyal (Ting, Yang dan Tsai, 2020).

Pensinyalan IL-6 terjadi melalui dua mekanisme utama, yaitu jalur klasik (classical signaling) dan jalur trans-sinyal (trans-signaling). Jalur klasik terjadi ketika IL-6 berikatan dengan IL-6R yang terikat membran pada hepatosit dan beberapa jenis limfosit. Jalur ini berperan dalam respon antiinflamasi dan pemulihan jaringan, misalnya pada regenerasi hati dan perbaikan jaringan setelah cedera (Ting, Yang dan Tsai, 2020). Pada mekanisme ini, IL-6 mendukung homeostasis dan berperan protektif terhadap jaringan.

Sebaliknya, jalur trans-sinyal merupakan mekanisme utama aktivitas proinflamasi IL-6. Pada jalur ini, IL-6 berikatan dengan reseptor IL-6R yang larut (soluble IL-6R), kemudian membentuk kompleks IL-6/sIL-6R yang berinteraksi dengan gp130 pada berbagai sel yang tidak mengekspresikan IL-6R membran. Aktivasi jalur trans-sinyal menstimulasi pelepasan berbagai mediator inflamasi dan meningkatkan produksi protein fase akut, seperti C-reactive protein (CRP), serum amyloid A, fibrinogen, dan α 1-antichymotrypsin. Aktivasi ini juga menurunkan produksi protein lain seperti fibronektin, albumin, dan transferin (Schett, 2018; Ting, Yang dan Tsai, 2020). Akibatnya, CRP sering digunakan sebagai penanda biokimia proses inflamasi.

IL-6 memiliki peran penting dalam pengembangan dan aktivasi sistem kekebalan bawaan maupun adaptif. Dalam sistem imun bawaan, IL-6 menginduksi diferensiasi monosit menjadi makrofag dan menekan pembentukan sel dendritik (DC), sehingga berperan dalam pengaturan

imunitas seluler (Ting, Yang dan Tsai, 2020). Dalam sistem saraf, IL-6 juga dihasilkan oleh neuron simpatis dan berperan dalam transmisi sinyal saraf selama proses inflamasi. Aktivasi berlebihan IL-6 di jaringan saraf dapat meningkatkan respons inflamasi dan mengubah aktivitas neuron yang berhubungan dengan gangguan neurobiologis, termasuk depresi (Schett, 2018).

Dengan demikian, IL-6 terutama berperan sebagai sitokin proinflamasi yang mengaktifkan sistem imun, memicu produksi protein fase akut, dan meningkatkan stres oksidatif jaringan. Aktivitas antiinflamasi IL-6 hanya muncul pada jalur klasik dalam kondisi fisiologis tertentu, sedangkan pada kondisi patologis seperti stres kronis atau depresi, IL-6 dominan bekerja melalui jalur trans-sinyal yang bersifat proinflamasi.

2.2.2 Faktor yang berhubungan dengan kadar IL-6

Konsentrasi fisiologis IL-6 dalam serum manusia relatif rendah, berkisar antara 1–5 pg/mL. Konsentrasi tersebut meningkat cepat sebagai respons terhadap infeksi, trauma, atau cedera, dan pada kondisi berat seperti syok septik dapat mencapai kisaran mg/mL. Peningkatan kadar IL-6 merupakan indikator awal adanya infeksi atau proses inflamasi dan menjadi bagian integral dari mekanisme pertahanan imunologis tubuh (Jones et al., 2018).

IL-6 berperan penting dalam berbagai proses inflamasi dan autoimun. Sitokin ini berkontribusi terhadap patogenesis diabetes, aterosklerosis, kanker prostat, ensefalitis, dan artritis rematoid dengan

memperkuat keadaan inflamasi sistemik (Ting, Yang dan Tsai, 2020). Aktivasi IL-6 yang berlebihan memicu respon proinflamasi kronis yang berdampak pada kerusakan jaringan dan disregulasi sistem imun.

Disregulasi kadar IL-6 berimplikasi pada perkembangan berbagai penyakit inflamasi kronik. Peningkatan produksi IL-6 menyebabkan proliferasi keratinosit dan pembentukan kolagen berlebih pada fibroblas dermal, sebagaimana terjadi pada pasien dengan sklerosis sistemik. Secara klinis, produksi IL-6 yang tidak terkontrol juga ditemukan pada penyakit inflamasi kronis seperti artritis rematoid, penyakit Castleman, serta pada berbagai keganasan (Schett, 2018). Paparan jangka panjang terhadap konsentrasi tinggi serum amyloid A yang diinduksi IL-6 dapat menimbulkan amiloidosis dan memperburuk gangguan inflamasi kronis.

Selain itu, IL-6 dapat meningkatkan aktivitas osteoklas melalui stimulasi sel stroma sumsum tulang, yang berkontribusi terhadap resorpsi tulang dan osteoporosis. Aktivitas inflamasi yang dipicu IL-6 juga mengubah komposisi lipid darah dan mempercepat aterogenesis, sehingga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Schett, 2018). Faktor eksternal seperti kebiasaan merokok dan penyakit penyerta juga dapat memengaruhi kadar IL-6 dalam tubuh (Ting, Yang dan Tsai, 2020).

Dengan demikian, peningkatan kadar IL-6 mencerminkan aktivasi jalur proinflamasi yang luas pada berbagai sistem tubuh. Regulasi terhadap kadar IL-6 menjadi penting untuk menjaga keseimbangan antara respon imun protektif dan potensi kerusakan jaringan akibat inflamasi kronik.

2.2.4 Peran IL-6 pada gejala depresi

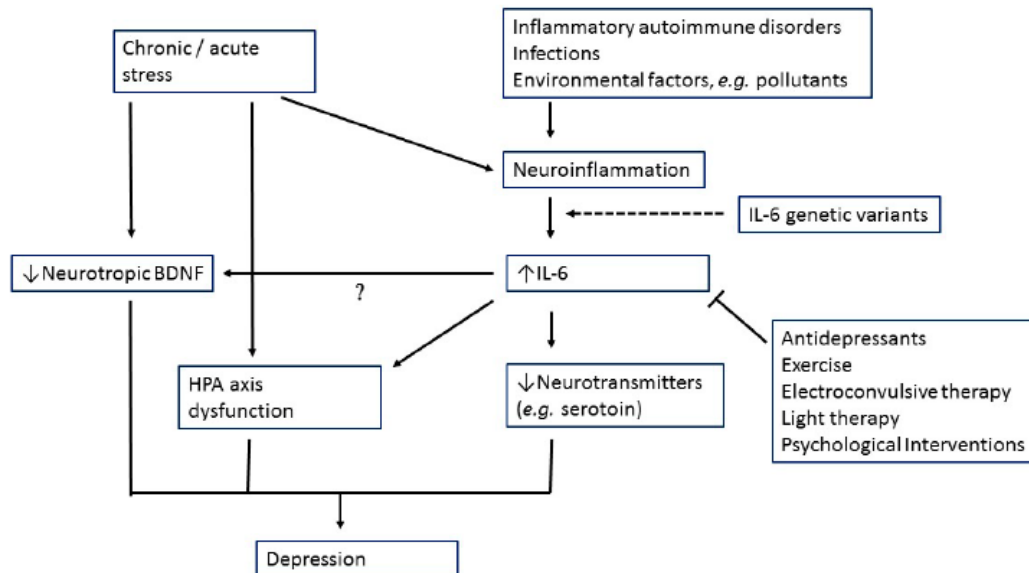
Sitokin adalah mediator inflamasi kimia yang disekresikan oleh sel limfoid (kebanyakan sel darah putih), terutama sebagai respons terhadap antigen asing atau antigen patogen yang menyerang. Sitokin umumnya dikelompokkan ke dalam kategori pro-inflamasi (IL-1, IL-6 dan TNF) atau anti-inflamasi (IL-4, IL-8, IL-10 dan IL-13) (Jesulola, Micalos dan Baguley, 2018). Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa IL-6 memiliki peran penting dalam patogenesis depresi dan merupakan peningkatan sitokin yang paling konsisten dalam sampel darah pasien depresi. Peradangan dan kadar IL-6 yang tinggi mendahului terjadinya depresi. Selain itu, peran potensial IL-6 pada depresi adalah bahwa kadar IL-6 di perifer ditemukan berkorelasi positif dengan tingkat keparahan gejala pada pasien yang tidak merespons obat antidepresan (Roohi, Jaafari dan Hashemian, 2021). Pada penelitian Elgellaie *et al.* (2023) menyatakan bahwa IL-6 plasma lebih tinggi pada kelompok gangguan depresi mayor dibandingkan kontrol. IL-6 berkorelasi dengan tingkat keparahan depresi. Amigdala mengatur ekspresi sitokin inflamasi terkait stres melalui sistem norepinefrin (18, 94). BLA dengan cepat memproses potensi ancaman, sementara *centromedial amygdala* (CEM) menimbulkan respons emosional, termasuk sekresi norepinefrin (Hakamata *et al.*, 2023).

Ketebalan korteks prefrontal berkurang secara signifikan pada pasien depresi, dan menunjukkan korelasi terbalik yang signifikan dengan tingkat serum IL-6. Tingginya kadar serum IL-6 berhubungan dengan

penurunan subikulum kiri dan kanan CA1, CA3, CA4, GC-DG, subikulum dan seluruh volume hipokampus pada pasien depresi (Ting, Yang dan Tsai, 2020).

Ada banyak hipotesis yang diajukan untuk patogenesis depresi, termasuk hipotesis neurotropik, hipotesis monoamine, hipotesis neuroinflamasi, hipotesis sumbu HPA disfungsional, dll. Dari model biopsikososial, ada dua perspektif etiologi mendasar tentang depresi yaitu faktor biomedis (misalnya kerentanan genetik, penyakit fisik dan polutan lingkungan) dan stres psikososial. Gambar 2 menyajikan kemungkinan peran IL-6 dalam patogenesis depresi. Sel imun monositik merespons dengan mengeluarkan sitokin termasuk IL-6. Sel dendritik matang setelah presentasi antigen, produksi sitokin dan ko-stimulasi dari sistem, yang pada gilirannya mengaktifkan limfosit, seperti sel T. Sawar darah otak (BBB) tidak memungkinkan molekul sitokin yang relatif besar melewatinya dengan bebas. Namun, bukti menunjukkan bahwa jalur saraf, seluler, dan humoral digunakan sebagai sinyal sitokin untuk mencapai otak. Permeabilitas BBB berpotensi meningkat dengan sirkulasi faktor inflamasi, sehingga memungkinkan akses ke otak melalui sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh makrofag dan monosit teraktivasi, seperti IL-6 melalui daerah kebocoran BBB, termasuk organ sirkumventrikular dan koroid. pleksus. Selain itu, ada gangguan fungsi penghalang usus dengan aktivasi sistem respon inflamasi melalui peningkatan produksi IL-6. Peningkatan IL-6 kemudian dapat menyebabkan disfungsi sumbu HPA, perubahan

neurotransmisi sinaptik, dan penurunan faktor neurotropik (Gambar 2).



Gambar 2. Kemungkinan peran interleukin-6 (IL-6) dalam patogenesis depresi berat

Sumber: (Ting, Yang dan Tsai, 2020).

Kapasitas seseorang dalam menghadapi stres terutama diatur oleh poros HPA. Sumbu HPA mampu mempengaruhi berbagai proses fisiologis seperti pencernaan, respon imun, emosi, metabolisme energi dan perilaku seksual. Dalam kondisi normal, sumbu HPA mengatur dirinya sendiri dan aktivitasnya diatur oleh penghambatan umpan balik negatif. Pengikatan reseptor glukokortikoid (GR) di hipotalamus dan hipofisis menghambat aktivitas sumbu HPA dan pelepasan glukokortikoid hilir dari korteks adrenal. Stres psikososial, dengan memulai perubahan pada sumbu HPA dan sistem kekebalan/inflamasi, bertindak sebagai pemicu perkembangan depresi. Depresi yang berhubungan dengan hiperkortisolemia menunjukkan peningkatan aktivitas sumbu HPA, dan pengurangan umpan

balik penghambatan. Di sisi lain, peningkatan sinyal IL-6 yang diinduksi stres di hipotalamus juga memiliki efek modulasi pada aktivasi sumbu HPA. Ada hubungan kuat antara sitokin pro-inflamasi dan penurunan sintesis monoamina. Penelitian telah menunjukkan bahwa IL-6 dapat meningkatkan aktivitas indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO), yang bertanggung jawab untuk katalisis triptofan, menyebabkan aktivasi jalur kynurenine dan menurunkan ketersediaan serotonin sentral. Hal ini menghasilkan sintesis asam quinolinic agonis N-metil-D-aspartat glutamat neurotoksik dan 3-hidroksikinurenin sehingga meningkatkan stres oksidatif dan berkontribusi terhadap degenerasi saraf yang menjadi ciri depresi khususnya di usia lanjut. Selain itu ada keterlibatan peradangan saraf dan faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) pada gangguan otak. Aktivasi mikroglia pro-inflamasi yang bergantung pada NF- κ B diinduksi dalam situasi stres kronis. Penurunan sinyal BDNF pada celah sinaptik disebabkan oleh pengikatan sitokin pro-inflamasi ke sel mikroglial (Ting, Yang dan Tsai, 2020).

2.3 Terapi Fluoksetin pada Depresi

2.3.1 Farmakologi Fluoksetin

Fluoksetin adalah jenis antidepresan yang paling umum untuk mengobati depresi dan diresepkan sebagai pengobatan lini pertama (Tian et al., 2022). Fluoksetin sering digunakan untuk terapi pemeliharaan guna mencegah kekambuhan (Clevenger et al., 2018).

Fluoksetin disetujui untuk digunakan pada pasien dewasa dan anak-anak.

Fluoksetin saat ini memiliki indikasi berlabel FDA untuk menangani kondisi yaitu gangguan depresi mayor, gangguan kecemasan umum, bulimia nervosa, depresi bipolar, gangguan obsesif kompulsi, gangguan panik, gangguan disforia pramenstruasi, depresi yang resistan terhadap pengobatan, gangguan stres pasca trauma, dan gangguan kecemasan sosial. Penggunaan di luar label lainnya termasuk namun tidak terbatas pada: Gangguan makan berlebihan, Gangguan dismorfik tubuh, fibromyalgia, ejakulasi dini, parafilia, autisme, fenomena Raynaud, dan gejala vasomotor yang berhubungan dengan menopause (Chu dan Wadhwa, 2023).

Fluoksetin dikontraindikasikan dengan penggunaan bersamaan MAOI, linezolid, dan obat lain yang meningkatkan kadar serotonin dan dapat menempatkan pasien pada risiko sindrom serotonin yang mengancam jiwa. Paroxetine dikontraindikasikan pada kehamilan dan diklasifikasikan sebagai kategori D/X karena efek teratogeniknya yang menyebabkan kelainan kardiovaskular, khususnya malformasi jantung jika diresepkan pada trimester pertama (Chu dan Wadhwa, 2023).

Waktu paruh Fluoksetin dalam kondisi stabil bergantung pada masing-masing obat. Misalnya, waktu paruh *fluoxetine* adalah antara satu dan empat hari. Sebagai perbandingan, Sertraline dan citalopram menunjukkan farmakokinetik linier sedangkan *fluoxetine*, fluvoxamine, dan paroxetine menunjukkan farmakokinetik nonlinier. fluoksetin dimetabolisme oleh sistem sitokrom P450 di hati. Fluoksetin dan sertraline sangat menghambat enzim sitokrom P450 tertentu, yang dapat menyebabkan lebih banyak interaksi obat-obat dibandingkan dengan citalopram dan escitalopram. *Fluoxetine* memiliki waktu paruh SSRI terpanjang antara

empat dan enam hari untuk senyawa itu sendiri, dan tujuh hingga lima belas hari untuk metabolit aktif. Semua SSRI menghambat CYP2D6 dengan *fluoxetine* dan *paroxetine* menjadi inhibitor paling baik.

2.3.2 Mekanisme Aksi Fluoksetin

Fluoksetin bekerja dengan mengurangi pengambilan kembali 5-HT, sehingga lebih banyak 5-HT yang tersisa di lokasi reseptor untuk meringankan suasana hati (Tian et al., 2022). Tindakan terapeutik Fluoksetin didasarkan pada peningkatan kekurangan serotonin yang dipostulatkan oleh para peneliti sebagai penyebab depresi dalam hipotesis monoamina. Seperti namanya, fluoksetin melakukan tindakan dengan menghambat pengambilan kembali serotonin, sehingga meningkatkan aktivitas serotonin. Tidak seperti golongan antidepresan lainnya, fluoksetin memiliki efek kecil pada neurotransmitter lain, seperti dopamin atau norepinefrin. Fluoksetin menghambat transporter serotonin (SERT) di terminal akson presinaptik. Dengan menghambat SERT, peningkatan jumlah serotonin (5-hydroxytryptamine atau 5HT) tetap berada di celah sinaptik dan dapat menstimulasi reseptor postsinaptik untuk jangka waktu yang lebih lama.

2.3.5 Efek samping dan interaksi obat Fluoksetin

Fluoksetin dapat menimbulkan tingkat toleransi dan efek samping yang berbeda-beda, sebagian besar bersifat seksual dan pencernaan (mual dan kehilangan nafsu makan), serta mudah tersinggung, cemas, susah tidur, dan sakit kepala (Karrouri et al., 2021) fluoksetin juga menimbulkan

sakit kepala, penurunan gairah seks, dan agitasi (Edinoff *et al.*, 2021). Penggunaan Fluoksetin di luar label dapat mencakup fibromyalgia, ejakulasi dini, dan sinkop neurokardiogenik.

2.3.6 Efek Fluoksetin pada gejala depresi dan kadar IL-6 pada depresi

Fluoksetin dilaporkan dapat menghasilkan pengurangan gejala afektif, yang terutama terkait dengan pengurangan gejala kognitif dan beberapa gejala gairah/somatik (Boschloo *et al.*, 2023). Pada penelitian Mao *et al.* (2022) menyatakan bahwa setelah pengobatan dengan Fluoksetin, kadar IL-6 dan skor HAMD pada pasien depresi menurun secara signifikan dibandingkan sebelum pengobatan. Skor HAMD berkorelasi dengan IL-6.

Peningkatan kadar sitokin inflamasi pada depresi disebabkan oleh disfungsi otak. Pada penelitian ini meta analisis menunjukkan bahwa, secara keseluruhan, meskipun pengobatan antidepresan farmakologis mengurangi gejala depresi, namun tidak mengurangi kadar TNF α serum. Di sisi lain, pengobatan antidepresan memang menurunkan kadar IL-1 β dan IL-6 (Hannestad, Dellagioia dan Bloch, 2011). Penelitian pada 23 pasien dengan diagnosis gangguan depresi mayor menunjukkan bahwa kadar IL-6 setelah pengobatan dengan Fluoksetin secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kadar IL-6 pada pasien dan kontrol. Sitokin proinflamasi menunjukkan beberapa perubahan selama pengobatan depresi berat (Basterzi *et al.*, 2005).

Pada penelitian model depresi hewan pengerat yang menunjukkan pengobatan fluoksetin membalikkan perilaku depresi yang disebabkan oleh isolasi dan menekan protein IL-6 sitosol (Ting, Yang dan Tsai, 2020). Model depresi pada hewan mulai digunakan untuk menentukan sitokin mana yang berhubungan dengan respons pengobatan antidepresan. Ekspresi IL-6 yang berlebihan secara transgenik di korteks frontal dan hipokampus tikus menumpulkan respons antidepresan terhadap fluoksetin. Peradangan dapat diubah pada sebagian subjek yang mengalami depresi dan mengidentifikasi IL-6 sebagai target untuk pengobatan depresi (Hodes, Ménard dan Russo, 2016).

2.4 Peran asam folat pada depresi

Folat adalah molekul ko-enzimatik penting yang diperlukan untuk membawa gugus karbon tunggal yang digunakan dalam biosintesis metionin. Metionin kemudian diubah menjadi S-adenosylmethionine (SAM) melalui jalur transsulfurasi. Proses ini memungkinkan metionin memberikan gugus metilnya untuk membantu mensintesis neurotransmitter seperti norepinefrin, serotonin, dan dopamin. SAM juga memulai modifikasi epigenetik yang mengubah struktur genom secara reversibel dan mengatur ekspresi gen tanpa mempengaruhi urutan DNA itu sendiri (Lam *et al.*, 2022).

Kadar rendah 5-metilfolat dalam CSF dinyatakan berhubungan dengan berbagai kondisi neuro-psikiatrik. kadar folat yang rendah disebabkan oleh penurunan asupan/penyerapan folat; hilangnya

transportasi folat melalui sawar darah otak karena peradangan; mutasi pada gen yang mengkode protein dalam pengangkut dan pembawa folat, seperti folate receptor alpha ($FR\alpha$), proton-coupled folate transporter (PCFT) dan pengurangan pembawa folat (RFC); mutasi pada gen jalur metabolisme folat termasuk gen methylenetetrahydrofolate reduktase (MTHFR), dihydrofolate reduktase (DHFR), metionin sintase (MTR) dan gen metionin sintase reduktase (MTRR); atau adanya autoantibodi alfa reseptor folat (FRAA). Pada orang dewasa, gangguan metabolisme folat telah terbukti berhubungan dengan skizofrenia, gangguan depresi mayor (termasuk depresi pascapersalinan dan pascamenopause), gangguan afektif bipolar (BAD) dan ASD.

Folat sel darah merah dan serum sinytakan secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan gangguan depresi mayor dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Konsentrasi folat serum yang lebih rendah juga dikaitkan dengan tingkat keparahan depresi yang lebih besar. Defisiensi folat (kadar serum $<11,4$ nmol/l atau 5,0 ng/ml) berhubungan secara signifikan dengan gangguan depresi (kriteria PPDGJ III) (Coppen dan Bolander-Gouaille, 2005). Rendahnya kadar folat dapat menyebabkan peningkatan homosistein plasma, dan telah dikemukakan bahwa peningkatan homosistein plasma dapat berkontribusi terhadap gangguan kognitif pada pasien dengan gangguan afektif. Hal ini karena homosistein dan metabolit teroksidasinya, asam homosisteat, dapat bertindak sebagai agonis untuk merangsang reseptor NMDA dan meningkatkan masuknya

kalsium, memberikan efek neurotoksik yang dapat menyebabkan atrofi di daerah frontal, parietal dan temporal di sistem syaraf pusat (SSP) (Lam *et al.*, 2022).

Defisiensi folat menunjukkan respon yang tidak memadai terhadap obat antidepresan, yang dapat berkontribusi pada karakterisasi kondisi sebagai depresi yang resisten terhadap pengobatan. Asam folat dan L-metilfolat telah menunjukkan kemanjuran pada individu dengan depresi, baik sebagai pengobatan mandiri atau sebagai terapi tambahan. Bentuk aktif, L-methylfolate dan SAM ditemukan berpotensi bermanfaat sebagai pengobatan tambahan untuk depresi (Liwinski dan Lang, 2023).

2.5 Peran metilkobalamin dalam depresi

Vitamin B12 (metilkobalamin) adalah bentuk vitamin larut air yang penting dan paling kompleks. Metilkobalamin mengandung unsur jejak, kobalt, yang memberi warna merah dan namanya. Kelompok cobalamin terdiri dari sejumlah bentuk seperti sianokobalamin, metilkobalamin, adenosilcobalamin, dan hidroksokobalamin (Maladkar, Awatramani dan Samel, 2016).

Metilkobalamin berperan penting dalam sintesis DNA dan fungsi neurologis. Defisiensinya berhubungan dengan manifestasi hematologi, neurologis, dan psikiatrik yang meliputi iritabilitas, perubahan kepribadian, depresi, demensia, dan yang jarang, psikosis. Kadar metilkobalamin yang tinggi dalam serum berhubungan dengan respon pengobatan yang baik, kadar homosistein yang tinggi umum terjadi pada defisiensi folat/B12 dan

pada pasien yang menderita depresi berhubungan dengan respon yang buruk terhadap pengobatan antidepresan. Pada penelitian sebelumnya melaporkan bahwa suplementasi metilkobalamin dengan antidepresan secara signifikan memperbaiki gejala depresi (Syed, Wasay dan Awan, 2013). Defisiensi metilkobalamin yang signifikan secara metabolik terjadi pada 17% subjek dengan depresi ringan dan pada 27% subjek dengan depresi berat. Subjek dengan defisiensi metilkobalamin (kadar serum <148 pmol/l atau 200 pg/ml) dua kali lebih mungkin mengalami depresi dibandingkan subjek yang tidak kekurangan metilkobalamin (Coppen dan Bolander-Gouaille, 2005).

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

Asam folat dan metilkobalamin diperlukan untuk fungsi penting tubuh seperti pembentukan sel darah merah normal, perbaikan jaringan dan sel, sintesis asam deoksiribonukleat (DNA), pengurangan kadar homosistein, dan berfungsinya sistem saraf, kardiovaskular, reproduksi, dan kekebalan tubuh (Maladkar, Awatramani dan Samel, 2016). Metilkobalamin dan asam folat sebagai vitamin utama yang larut dalam air berperan penting dalam perkembangan dan kesehatan sistem saraf pusat (SSP). Metilkobalamin dan asam folat memiliki metabolisme yang sama sehingga kekurangan salah satu vitamin mengganggu fungsi vitamin lainnya. Ada dua mekanisme utama yang diusulkan mengenai peran metilkobalamin dan asam folat dalam perkembangan SSP yaitu peran vitamin ini dalam proses mielinisasi

dan (ii) sintesis metionin dari homosistein (h-Cys) sebagai asam amino penting dalam pembentukan dan perkembangan tabung saraf. Selain itu, defisiensi folat meningkatkan h-Cys dan menurunkan S-adenosylmethionine, menyebabkan penurunan kapasitas metilasi dan akhirnya mengubah sintesis neurotransmitter (Erensoy, 2020).

Hubungan kadar folat yang rendah dan respon yang buruk terhadap inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI). Papakostas et al. melaporkan kemanjuran yang lebih tinggi dari obat tambahan L-metil-folat 15 mg/hari yang dikombinasikan dengan terapi fluoksetin dibandingkan dengan kelompok plasebo selama 60 hari dalam perbaikan gejala depresi primer dan sekunder. Hasil serupa juga dilaporkan di Amerika Serikat.[29] (Erensoy, 2020).

Kekurangan folat berhubungan dengan gejala depresi karena folat memainkan peran penting dalam jalur metabolisme satu karbon yang terlibat dalam proses metilasi dan sintesis neurotransmitter di sistem saraf pusat. Peningkatan kadar homosistein, penanda defisiensi folat serta defisiensi metilkobalamin, juga dapat menyebabkan stres oksidatif, yang mengakibatkan kerusakan pembuluh darah dan neurologis serebral serta defisiensi neurotransmitter. Rendahnya kadar folat serum atau sel darah merah, rendahnya kadar serum metilkobalamin dikaitkan dengan peningkatan risiko depresi. Kadar folat yang rendah juga dikaitkan dengan gangguan depresi berat dan durasi episode depresi yang lebih lama. Selain itu, orang yang mengalami depresi dengan kadar folat serum yang rendah

secara signifikan memiliki kemungkinan yang lebih kecil untuk memberikan respons terhadap beberapa obat antidepresan (seperti *fluoxetine*) dan lebih besar kemungkinannya untuk kambuh selama pengobatan (Zhao *et al.*, 2011).

Mekanisme biologis yang masuk akal untuk potensi hubungan antara vitamin B kompleks dan depresi telah dibuktikan dengan fokus pada perannya dalam sintesis metionin. Sintesis metionin memerlukan pasokan kedua gugus metil dari metil-folat dan juga metilkobalamin sebagai faktor pendamping. Metionin merupakan prekursor S-adenosylmethionine, donor metil utama dalam banyak reaksi metilasi di otak termasuk: (1) metabolisme satu karbon, yang secara langsung relevan dengan produksi neurotransmitter monoamine utama di otak: dopamin, serotonin, norepinefrin; (2) produksi dan konsumsi energi oleh jaringan otak (tiamin); dan (3) pembentukan sel darah merah dan sintesis DNA (Petridou *et al.*, 2016).

Hubungan antara gangguan metabolisme satu karbon dan depresi adalah berkurangnya ketersediaan tetrahydrobiopterin (BH4), yang bergantung pada folat untuk pergantiannya. BH4 merupakan antioksidan endogen yang kuat. Ini juga merupakan kofaktor untuk hidroksilasi tirosin dan triptofan yang diperlukan untuk sintesis dopamin dan serotonin. Hal ini juga disarankan untuk berinteraksi dengan oksida nitrat, modulator neuroendokrin dari sumbu hipotalamus-pituati-adrenal, yang mungkin terlibat dalam patogenesis depresi (Coppen dan Bolander-Gouaille, 2005).

Peningkatan homosistein mengarah pada penurunan daur ulang homosistein menjadi SAM, serta peningkatan kadar SAH, yang mengakibatkan penurunan kapasitas metilasi yang dapat mengganggu sintesis neurotransmitter dan fosfolipid membran. Homosistein dapat menyebabkan cedera pembuluh darah melalui beberapa mekanisme oksidatif dan dengan demikian berkontribusi terhadap disfungsi otak. Penurunan sintesis 5-HT otak sebelumnya ditunjukkan pada defisiensi folat (Coppen dan Bolander-Gouaille, 2005).