

**KAJIAN TEORITIS: HUBUNGAN ANTARA DEPRESI DENGAN SISTEM
NEUROIMUN (SITOKIN-HPA AKSIS)
“Psikoneuroimunologi”**

Lilin Rosyanti¹, Reni Devianty², Indriono Hadi³, Sahrianti⁴

^{1,2,3} Jurusan Keperawatan Poltekkes Kemenkes Kendari

⁴ Jurusan Kebidanan Poltekkes Kemenkes Kendari

ABSTRACT

Depresi merupakan suatu keadaan yang mempengaruhi seseorang secara afektif, fisiologis, kognitif dan perilaku sehingga mengubah pola dan respon yang biasa dilakukan. Psikoneuroimunologi adalah bidang yang mempelajari interaksi antara sistem saraf dan imunitas, dan hubungan antara perilaku dan kesehatan. Fokus utama adalah respon imunologi dan psikologis terhadap stres. Kajian psikoneuroimunologi, menunjukkan adanya jalur komunikasi timbal balik antara sistem saraf, endokrin dan sistem imunitas. Adanya keterlibatan dari sistem imunitas dalam gangguan kejiwaan. Beberapa penelitian menunjukkan adanya kelainan neuroimmune berhubungan dengan kejadian depresi. Interaksi dan gangguan sistem neuroimmune dan neuroendokrin diperantarai sel dan humoral, berhubungan dengan patofisiologi atau patogenesis penyakit depresi. Penyebab depresi dalam sistem imunitas menyatakan bahwa sitokin dapat menyebabkan efek sentral dan perifer yang mempengaruhi perubahan psikologis dan fisiologis. Induksi sitokin pada pasien yang rentan dapat berkembang menjadi gangguan depresi. Trauma pada masa kecil sebagai faktor kerentanan penyebab depresi. Adanya kelainan pada regulasi respon neuroendokrin pada pasien depresi, dengan hiperaktivitas sumbu HPA yang didorong oleh hipersekresi hormon hipotalamus peptida corticotropine (CRH), Daerah tertentu dari otak, termasuk hippocampus, lebih mudah terjadi kerusakan jika terjadi peningkatan glukokortikoid. Peradangan dan sitokin berperan penting dalam mengatur hubungan antara stres dan perkembangan depresi, menunjukkan hubungan yang kompleks antara stres, sistem imun dan neuroendokrin. Stres psikologis meningkatkan sitokin pro-inflamasi, yang merespon reaksi stres dan kecemasan pada pasien. Peningkatan aktivitas makrofag dan produksi sitokin pro-inflamasi dan beberapa protein fase akut telah dilaporkan secara konsisten.

Keywords: Depresi, sitokin, HPA-Aksis, psikoneuroimunologi, stress.

PENDAHULUAN

Psikoneuroimunologi adalah bidang yang mempelajari interaksi antara sistem saraf dan imunitas, dan hubungan antara perilaku dan kesehatan. Psikoneuroimunologi berasal dari disiplin ilmu psikologi, psikiatri, neuroscience, imunologi, endokrinologi, dan perilaku. Fokus utama adalah respon imunologi dan psikologis terhadap stres (Loftis & Huckans, 2013).

Depresi merupakan suatu keadaan yang mempengaruhi seseorang secara afektif, fisiologis, kognitif dan perilaku sehingga mengubah pola dan respon yang biasa dilakukan (Montgomery, 2011; Thompson & Binder-Macleod, 2006). Secara global MDD menjadi penyakit tertinggi kesehatan mental pada pasien jiwa rawat inap dan rawat jalan (Ferrari et al., 2013). Meskipun banyak pengobatan dan perawatan yang efektif terhadap depresi, tetapi hanya sebagian yang menderita depresi mendapat pengobatan dan

tindakan pendekatan psikoterapi (Trivedi & Daly, 2008).

Satu dari empat wanita dan satu dari enam pria mengalami depresi selama hidup mereka, dan 65% memiliki episode berulang dari gangguan tersebut, sehingga depresi menjadi penyebab utama penyakit secara global (Walker et al, 2015;. Whiteford et al, 2013.) Tiga mekanisme umum yang mempengaruhi biomarker yang berhubungan dengan depresi yaitu, melalui sinyal neurotransmitter, HPA-aksis dan sistem imunitas (Hestad et al., 2016).

Beberapa penelitian menunjukkan adanya kelainan neuroimmune berhubungan dengan kejadian depresi. (Leonard & Myint, 2009; Miller et al., 2009). Interaksi dan gangguan sistem neuroimmune dan neuroendokrin diperantarai sel dan humoral, berhubungan dengan patofisiologi atau patogenesis penyakit depresi (Lee & Kim, 2006). Penyebab depresi dalam sistem imunitas menyatakan bahwa

sitokin dapat menyebabkan efek sentral dan perifer yang mempengaruhi perubahan psikologis dan fisiologis (Miller et al., 2009).

Sitokin merupakan reseptor kimia antara sel-sel imunitas tubuh, terdiri dari kelompok molekul heterogen pembawa pesan yang diproduksi oleh sel imunokompeten, seperti limfosit dan makrofag. Sitokin mengatur respon imun dan berinteraksi dengan sistem saraf pusat (SSP). Beberapa penelitian melaporkan peningkatan sitokin pada hewan atau manusia menyebabkan perilaku sakit yang mirip dengan depresi (Dantzer & Kelley, 2007).

Peningkatan sitokin dalam otak dengan Analisis Microarray ekspresi mRNA dilakukan pada post-mortem sampel jaringan otak, dari korteks yang terletak di daerah Brodmann 10 (BA-10) pada pasien depresi, menunjukkan peningkatan regulasi dari berbagai sitokin yang pro dan anti inflamasi. (Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson, & Kelley, 2008; Shelton et al., 2011). Ditemukan perubahan tingkat ekspresi gen sitokin pasien MDD dibandingkan dengan kontrol. (Cattaneo et al., 2013; Zunszain, Hepgul, & Pariante, 2013).

Tiga jalur utama dalam stimulus inflamasi/sitokin dan paparan stres. 1) jalur humoral, sitokin melewati daerah BBB sawar otak, contoh organ circumventricular dan transportasi aktif, beredarnya sitokin dalam parenkim otak melalui sitokin transporter saturable tertentu. (Quan & Banks, 2007). 2) Jalur saraf, melibatkan aktivasi reseptor sitokin pada serat saraf aferen dengan transduce sinyal sitokin ke otak (Miller et al., 2013). 3) rute seluler, dengan mengaktifkan kemokin oleh mikroglia sistem kekebalan di otak, dan adhesi molekul diekspresikan dalam SSP, sehingga diaktifkan sel perifer termasuk monosit dan sel T ke meninges dan parenkim otak (D'Mello, Le, & Swain, 2009; Miller et al., 2013).

Pemeriksaan protein, gen dan reseptor sitokin pada pasien depresi telah dilakukan oleh beberapa peneliti (Cattaneo et al., 2013; Dowlati et al., 2010) Sitokin pro-inflamasi terutama, interferon menginduksi IDO (indoleamin 2,3-dioksigenase) melalui sel kekebalan (makrofag, monosit dan mikroglia). IFN- γ adalah inducer terkuat IDO (Oxenkrug, 2010). Jalur sitokin mempengaruhi sintesis neurotransmitter monoamine dengan mekanisme monoaminergik yang mendasari depresi melalui transkripsi dan aktivasi IDO, enzim yang menyebabkan rendahnya kadar Triptofan, sehingga terjadi depleksi serotonin

(Myint et al., 2013). (Warner-Schmidt, Vanover, Chen, Marshall, & Greengard, 2011; Yirmiya & Goshen, 2011).

Produksi sitokin tergantung pada aktivitas transkripsi polimorfisme gen sitokin, sehingga mempengaruhi risiko perkembangan depresi. (Capuron & Miller, 2004). Omrani, menemukan hubungan antara polimorfisme IFN- γ + 874 A/T dengan perilaku bunuh diri pada MDD (Capuron et al., 2009; Omrani et al., 2009). Kekurangan produksi IFN- γ menyebabkan penurunan mobilitas neutrofil dan aktivitas sel NK dan menderita infeksi berat. (Lichtblau, Schmidt, Schumann, Kirkby, & Himmerich, 2013). Peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi mengaktifkan lebih banyak sel-sel imun menuju daerah infeksi sehingga menyebabkan respon inflamasi sistemik. (Meunier & Broz, 2016).

KAJIAN TEORI

Sitokin Resptor Kimia Imunitas Tubuh

Sitokin, merupakan reseptor kimia antara sel-sel imunitas tubuh, terdiri dari kelompok molekul heterogen pembawa pesan diproduksi oleh sel imunokompeten, seperti limfosit dan makrofag. Sitokin mengatur respon imun dan berinteraksi dengan sistem saraf pusat (SSP). Beberapa bukti menunjukkan keterlibatan sitokin dalam depresi. Beberapa penelitian melaporkan peningkatan sitokin pada hewan atau manusia menyebabkan perilaku sakit yang mirip dengan depresi. (Capuron & Miller, 2004; Dantzer & Kelley, 2007).

Respon inflamasi dipengaruhi mediator jaringan kompleks dan jalur sinyal. Contohnya sitokin yang mengatur respon inflamasi, interleukin berperan menjalin komunikasi antara sel-sel darah putih, kemokin untuk kemotaksis, interferon untuk antivirus. Molekul-molekul tersebut terlibat dalam imunitas bawaan dan adaptif, berfungsi fisiologis dalam jaringan limfoid ontogenesis, organogenesis, vasculogenesis, dan perbaikan jaringan. Ketika ekspresi molekul-molekul tersebut berubah, terjadilah penyakit. Secara khusus sitokin dan deregulasi kemokin penyebab patologi terjadinya peradangan kronis, tumorigenesis, dan autoimunitas. sitokin dan kemokin mendorong respon imunitas dan proses inflamasi (Kleiner, Marcuzzi, Zanin, Monasta, & Zauli, 2013)

Kajian psikoneuroimunologi, menunjukkan adanya jalur komunikasi timbal balik antara sistem saraf, endokrin dan sistem

munitas. Adanya keterlibatan dari sistem imunitas dalam gangguan kejiwaan. Hasil penelitian (Olga, JG 2005), sitokin proinflamasi, interleukin (IL) -1, tumor necrosis factor (TNF)- α dan interferon (IFN)- γ , memiliki peran dalam patofisiologi depresi mayor. Pada pasien depresi sitokin dapat menyebabkan efek neuromodulators, merupakan faktor kunci dari perilaku, neuroendokrin dan neurokimia dari gangguan depresi. (Schiepers, Wichers, & Maes, 2005b)

Sistem neuroimmune menunjukkan adanya hubungan sitokin pada pasien depresi. (Miller et al., 2009; Schiepers et al., 2005b). Teori peningkatan sitokin dalam sistem otak. Analisis Microarray ekspresi mRNA dilakukan pada post-mortem sampel jaringan otak, korteks yang terletak di daerah Brodmann 10 (BA-10) pasien depresi, menunjukkan peningkatan regulasi dari berbagai sitokin yang pro dan antiinflamasi. (Shelton et al., 2011). Seseorang melindungi dirinya dari invasi kuman dan kerusakan sel ditentukan oleh kemampuan respon imun yang dimilikinya namun respon imun dapat bersifat pro-inflamasi dan anti inflamasi (Abbas, et al, 2015).

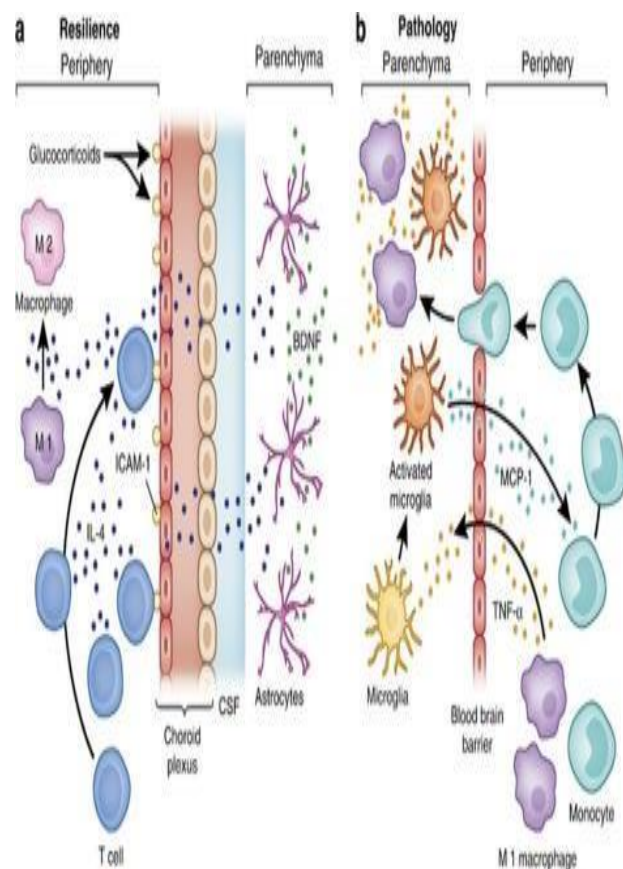
Aktivasi reaksi respon imun pada pasien MDD dibuktikan adanya peningkatan sitokin inflamasi yang terdapat dalam darah, cairan serebrospinal, dan peningkatan konsentrasi dari protein fase akut, kemokin dan molekul adhesi. Semua molekul tersebut berperan penting dalam respon imun bawaan diawali dengan sinyal "bahaya" aktivasi patogen seluler dari sel yang rusak atau mati, memicu reseptor sel fagosit seperti makrofag melepaskan sitokin untuk respon inflamasi lokal. Reaksi tersebut berfungsi; mengumpulkan jenis sel yang sesuai untuk pelepasan molekul patogen, membatasi kerusakan jaringan, kehancuran dan memulai proses penyembuhan luka. Tergantung pada derajat atau tingkat stimulus inflamasi, respon inflamasi sistemik, mengarah pelepasan sejumlah sitokin dalam sirkulasi perifer, yang dapat mengaktifkan produksi protein fase akut dari hati dan akhirnya ke otak. (Miller et al., 2013; Miller et al., 2009)

sitokin pro-inflamasi menginduksi gejala dari penyakit dan gangguan depresi pada pasien tanpa riwayat gangguan mental. sistem otak-sitokin, merupakan sistem difus, konduksi sirkuit neuronal dan neurotransmitter yang mengatur perilaku fisiologis dan patologis. Terdapat sel-sel imunitas dalam otak, seperti

makrofag dan sel dendritik, dalam pleksus koroid dan meninges. Makrofag parenkim Otak, dikenal sebagai sel mikroglia, yang berespon terhadap rangsangan inflamasi dengan memproduksi sitokin pro-inflamasi dan prostaglandin. Selain itu, kedua sel-sel otak saraf dan non-neuronal mengekspresikan reseptor sebagai mediator. (Dantzer, 2007; Dantzer et al., 2008)

Mikroglia Sitokin

Mikroglia merupakan sitokin yang aktif diproduksi oleh sel-sel otak, setara dengan makrofag di otak. Mikroglia diaktifkan oleh stres dan menjadi substrat penting dari respon inflamasi dalam otak hewan coba laboratorium. (Frank, Baratta, Sprunger, Watkins, & Maier, 2007) Peningkatan kepadatan mikroglia ditemukan di beberapa daerah otak, termasuk korteks prefrontal dorsolateral (PFC), anterior cingulate cortex, dan inti thalamic mediodorsal korban bunuh diri dengan gangguan afektif (depresi berat dan gangguan bipolar, depresi) juga skizofrenia (Steiner et al., 2008)



Gambar 1: sel kekebalan di SSP, sistem pertahanan dan patologi
Ket. Gambar : Sel imunitas ke otak berfungsi untuk kesehatan dan penyakit. (a)

pengiriman molekul anti-inflamasi berfungsi integritas neuronal dan ketahanan, (b) komunikasi sinyal inflamasi, untuk patologi. contoh : (a) selama stres, produksi glukokortikoid meningkatkan ekspresi ICAM-1 oleh sel pleksus koroid, kemudian menarik sel T CD4 ke otak. Produksi IL-4 sel T tersebut menggeser fenotip sel myeloid meningeal (makrofag) dari fenotipe M1 (proinflamasi) ke fenotipe M2 (anti-inflamasi). IL-4, memasuki sirkulasi CSF, berdifusi ke dalam parenkim otak dan mendorong elemen glial, termasuk astrosit, menghasilkan BDNF, untuk neurogenesis dan plastisitas sinaptik. Sebaliknya, (b) perifer, TNF- α menyebabkan aktivasi mikroglia, menghasilkan kemokin, MCP-1, menarik monosit ke otak, memasuki parenkim otak sebagai makrofag aktif, menghasilkan TNF- α dan merangsang inflamasi tambahan seperti sitokin inflamasi lainnya dan nitrogen dan oksigen reaktif. (Haroon, Raison, & Miller, 2012)

Keterlibatan jalur otak dan imunitas mengarah pada produksi sitokin pro-inflamasi oleh sel mikroglia. Proses tersebut melibatkan dua aktivitas dengan waktu yang berbeda: aktivasi jalur saraf aferen yang cepat, dan propagasi pesan sitokin dalam otak. Aktivasi jalur saraf menjadi struktur target otak untuk produksi dan aktivasi sitokin dari organ circumventricular dan pleksus koroid ke otak. Dengan cara tersebut otak membentuk gambaran respon imun bawaan perifer dalam komponen molekul.

Sirkuit otak yang berperan dalam aktivitas sitokin masih sulit dipahami, tergantung pada lokalisasi reseptor sitokin atau reseptor zat antara seperti prostaglandin E2. Reseptor sitokin kesulitan untuk memvisualisasikan pada membran karena jumlah reseptor per sel sangat rendah dan mereka mudah diinternalisasi. Namun demikian, IL-1 reseptor pertama kali diterjemahkan dalam lapisan sel granul dari dentate gyrus, lapisan sel piramidal dari hippocampus dan hipofisis anterior kelenjar dan diidentifikasi dalam sel-sel endotel venula seluruh otak, dengan kepadatan tinggi di preoptic dan daerah supraoptik hipotalamus dan organ sub-fornical, dan kepadatan rendah di hipotalamus paraventricular, korteks, inti dari saluran soliter dan ventrolateral medulla. (Banks, 2006; Dantzer et al., 2008)

Adanya peningkatan inflamasi pada pasien depresi, menjadi jalur yang

berpengaruh terhadap depresi. Cara respon inflamasi perifer dapat masuk kedalam otak. Ada 3 jalur utama yang relevan dalam stimulus inflamasi dan paparan stres. 1) jalur humoral yang melibatkan sitokin melalui daerah BBB otak seperti organ circumventricular dan transportasi aktif, beredarnya sitokin dalam parenkim otak melalui sitokin transporter saturable tertentu. (Quan & Banks, 2007) 2). Jalur saraf yang melibatkan aktivasi reseptor sitokin pada serat saraf aferen yang kemudian transduce sinyal sitokin ke otak (Miller et al., 2013) dan 3) rute seluler dimana kemokin diaktifkan oleh mikroglia, jenis inflamasi sel di otak, dan adhesi molekul diekspresikan dalam SSP, sehingga diaktifkan sel perifer termasuk monosit dan sel T ke meninges dan parenkim otak.

Data tersebut, berasal dari percobaan hewan, yang konsisten dengan penelitian pada manusia menunjukkan pemberian sitokin perifer seperti IFN-alpha pasien hepatitis C, aktivasi berhubungan respon inflamasi dengan peningkatan cerebrospinal fluid (CSF) konsentrasi IL-6 dan kemokin, monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1), menyebabkan masuknya monosit ke otak dalam proses aktivasi kekebalan perifer. aktivasi dari respon inflamasi otak berkorelasi dengan perubahan metabolisme neurotransmitter dan stimulasi dari jalur kynurenine menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi CSF dari metabolit neuroactive asam kynurenic dan asam quinoltersebutc. (D'Mello et al., 2009; Miller et al., 2013).

Jalur Kerja Sitokin dan HPA-Aksis

Secara fisiologis, sitokin berperan dalam neuroplastisitas neurogenesis, sinaptik dan renovasi, potensiasi jangka panjang, pembelajaran dan memori. Aktivasi sitokin termasuk TNF dan IFN- γ berperan dalam respon molekuler dan antidepresan. Ada 2 jalur sitokin dapat mempengaruhi sintesis neurotransmitter monoamine. Pertama, sitokin dan jalur sinyal dapat mengaktifkan enzim, indoleamin 2,3 dioksigenase (IDO). IDO mengkonversi Triptofan, asam amino utama serotonin, dalam kynurenine, sehingga menurunkan kadar serotonin di otak. Aktivasi IDO di otak berperan penting dalam pengembangan perilaku depresif seperti pada percobaan tikus dalam endotoksin dan infeksi

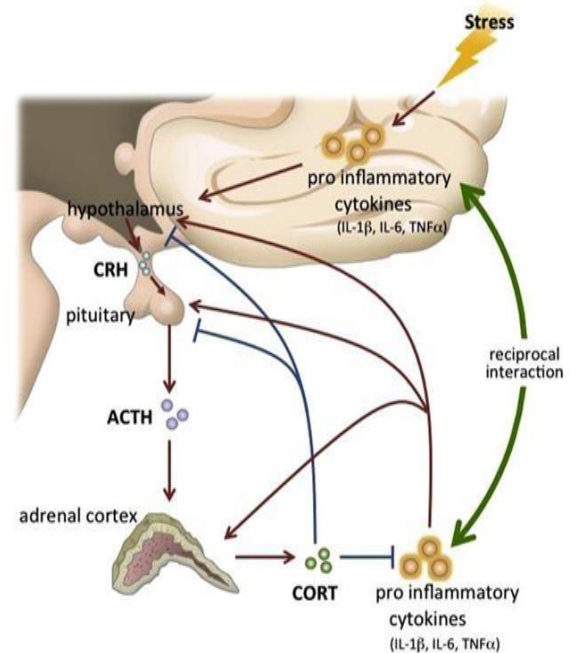
mycobacterium, Bacille Calmette-Guerin (BCG).

Pada manusia, peningkatan kynurenine dan penurunan triptofan berhubungan dengan keparahan gejala depresi pada pasien yang diberikan IFN- α pada kanker atau penyakit menular. Kynurenine diubah menjadi asam kynurenic (KYNA) di astrosit dan asam quinoltersebutc (Quin) di mikroglia, dan pasien yang diobati dengan IFN- α terjadi peningkatan KYNA dan Quin di CSF, menunjukkan kynurenine dapat berinteraksi dengan otak dan dikonversi ke metabolit neuroactive (Warner-Schmidt et al., 2011; Yirmiya & Goshen, 2011).

Tahap pertama reaksi sitokin dalam tubuh, pasien mengalami perilaku sakit, ditandai dengan gejala demam, malaise, anoreksia, nyeri, dan kelelahan. Pada tahap akhir dari pengobatan, sepertiga dari pasien mengalami perubahan dalam suasana hati yang merupakan ciri khas dari depresi, termasuk kesedihan, ketidakmampuan untuk merasa, perasaan depresi, dan bunuh diri. Timbulnya gejala depresi tergantung pada sitokin dan pengobatan modalitas misalnya, dosis dan waktu (Zhu et al., 2010)

Sitokin disintesis oleh sel-sel kekebalan dalam darah, jaringan perifer dan oleh sel-sel glial dalam sistem saraf pusat (SSP). Penghalang darah-otak (BBB) permeabel untuk sitokin dan sel-sel imunitas, saraf aferen, misalnya saraf vagus, memediasi komunikasi antara proses inflamasi perifer dan SSP. Sitokin seperti IL-1 β , TNF- α dan IFN- γ mempengaruhi patofisiologi depresi dengan mengaktifkan monoamine reuptake, merangsang hipotalamus-hipofisis-adrenocortical (HPA) axis dan penurunan produksi serotonin karena meningkatnya aktivitas indolamine-2,3-dioksigenase (IDO). Beberapa antidepresan yang efektif seperti amitriptyline dan mirtazapine terbukti meningkatkan produksi sitokin. Ketika menerapkan terapi imunomodulator, obat tersebut meningkatkan risiko efek samping seperti infeksi dan koagulasi. (Lichtblau et al., 2013)

Mekanisme yang menghubungkan sitokin sistemik MDD dengan efek pada monoamina pusat, aktivasi hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) axis, upregulasi gen transporter serotonin dan peningkatan metabolisme triptofan, semua jalur yang relevan dengan MDD. (Gabbay et al., 2009; Yirmiya et al., 2000).



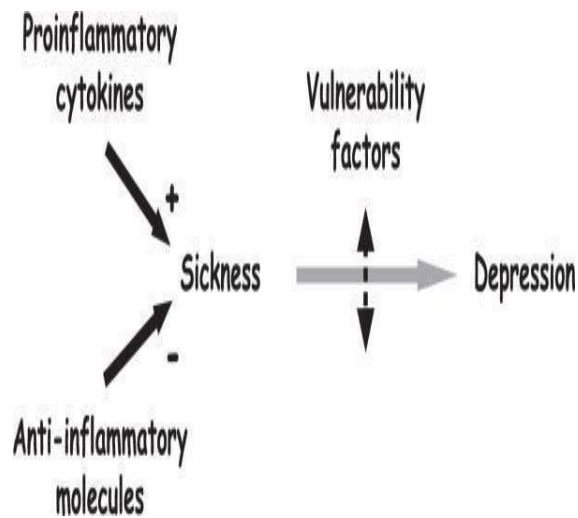
Gambar 2: sitokin Pro inflamasi mengaktifkan axis HPA

Ket. Gambar: Sitokin pro inflamasi mengaktifkan HPA-axis, Hipotalamus-CRH merangsang hipofisis dan melepaskan ACTH, menyebabkan stimulasi korteks adrenal mengeluarkan kortisol. Glukokortikoid memberikan umpan balik negatif pada HPA-aksis melalui hipotalamus dan hipofisis, serta hippocampus. Glukokortikoid juga menekan sitokin pro-inflamasi dalam kondisi normal. Sedangkan pada pasien depresi sitokin aktivasi HPA-aksis mengakibatkan gangguan HPA axis untuk mekanisme homeostatis, dengan cara sitokin inflamasi mengaktifkan setiap langkah dari sumbu HPA, termasuk hipotalamus, hipofisis dan korteks adrenal. Pada saat yang sama sitokin menghambat kerja reseptor glukokortikoid dalam umpan balik negatif. Sitokin pro-inflamasi mempengaruhi sitokin perifer, mengaktifkan axis HPA, mempengaruhi daerah otak lainnya melalui beberapa mekanisme. Peningkatan sitokin pro-inflamasi di otak dan perifer mengganggu umpan balik negatif oleh glukokortikoid (Iwata et al., 2013)

Sitokin Memicu Terjadinya Depresi

Induksi sitokin pada pasien yang rentan dapat berkembang menjadi gangguan depresi. Disfungsi gen mengendalikan protein dalam serotoninergic neurotransmitter (aktivitas transporter serotonin), trauma pada masa kecil sebagai faktor kerentanan menjadi depresi. Pasien yang memiliki skor tinggi pada

skala depresi (Rating Scale Montgomery-Asberg Depresi dan Rating Skala Hamilton Depresi) adalah yang mendapatkan pengobatan sitokin. (Capuron et al., 2012; Dantzer, 2006)



gambar 3 : dua model sitokin induksi terjadinya depresi

Produksi berkelanjutan sitokin proinflamasi dan kurangnya produksi anti-inflamasi menyebabkan depresi pada individu yang rentan. beberapa faktor termasuk genetik, dapat menyebabkan terjadinya kerentanan.

PEMBAHASAN

HPA–Aksis, Stress, Depresi, dalam Sistem Imunitas

Penelitian hubungan antara stres dan depresi tergantung pada konsep dan model yang digunakan. Penelitian tersebut menunjukkan adanya kelainan pada regulasi respon neuroendokrin pada pasien dengan depresi, dengan hiperaktivitas sumbu HPA yang didorong oleh hipersekresi hormon hipotalamus peptida corticotropine (CRH), Daerah tertentu dari otak, termasuk hippocampus, lebih mudah terjadi kerusakan jika terjadi peningkatan glukokortikoid. Peradangan dan sitokin berperan penting dalam mengatur hubungan antara stres dan perkembangan depresi, menunjukkan hubungan yang kompleks antara stres, sistem imun dan neuroendokrin. Stres psikologis meningkatkan sitokin pro-inflamasi, yang merespon reaksi stres dan kecemasan pada pasien. Peningkatan aktivitas makrofag dan produksi sitokin pro-inflamasi dan beberapa protein fase akut telah dilaporkan secara konsisten. (Baune, 2009; Garcia-Bueno, Caso, & Leza, 2008)

Percobaan pada hewan menunjukkan sitokin pro-inflamasi merangsang hipotalamus untuk melepaskan (CRH), melalui hormon adrenokortikotropik (ACTH), menginduksi sekresi glukokortikoid (GC). Sekresi yang berlebihan dari GC menyebabkan gangguan reseptor GC di hippocampus, yang mempengaruhi sistem umpan balik GC. Perubahan neuroendokrin serupa juga terjadi pada pasien depresi akibat sitokin dan berkurangnya serotonin (Anisman, Merali, & Hayley, 2008)

Daerah limbik, pada sistem pengaturan kognitif dan neuroendokrin, aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), hippocampus sangat rentan pada depresi. Pencitraan volume hipokampus dalam meta-analisis 12 penelitian, volume hipokampus secara konsisten dan signifikan berkurang pada pasien MDD dibandingkan dengan kontrol, dan pengurangan tersebut terjadi bilateral dengan penurunan sedikit lebih besar di volume hipokampus kanan. Penelitian lain menunjukkan tingkat penurunan hippocampus berbanding lurus dengan jumlah dan durasi episode depresi yang tidak diobati. Setelah episode perbaikan, pasien MDD berulang menunjukkan volume hipokampus secara signifikan lebih kecil dibandingkan dengan kontrol yang sehat. (Neumeister et al., 2005)

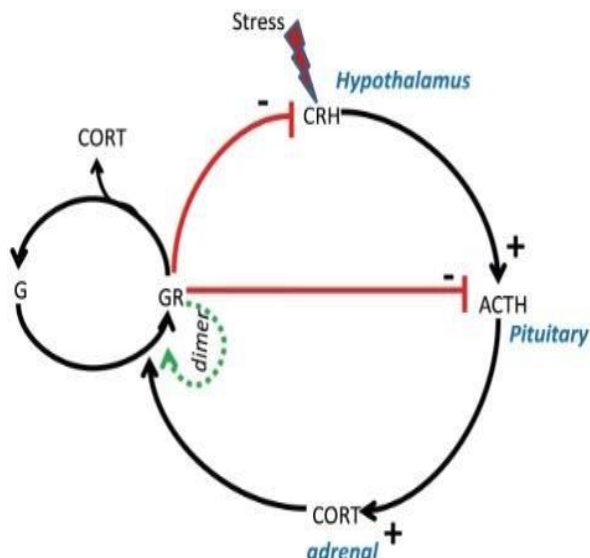
Proses molekuler dipengaruhi oleh stres dan depresi. Ketika stres, terjadi pelepasan hormon glukokortikoid dan corticotrophin (CRH) dan sitokin pro-inflamasi (TNF, IL-1, IL-6). Pada depresi, terjadi gangguan serotonin (5-HT), norepinefrin (NE) dan dopamin transmisi (DA) menyebabkan gangguan kerusakan pada umpan balik negatif sebagai respon stres. Hiperaktifasi simpatik menyebabkan aktivasi kekebalan dan pelepasan sitokin pra inflamasi. Sitokin selanjutnya mengganggu sinyal monoaminergik dan neurotropik sehingga mengurangi sensitivitas reseptor kortikosteroid, menyebabkan gangguan kontrol umpan balik. (Maletic et al., 2007; Raison, Capuron, & Miller, 2006)

Pasien gangguan Dysthymic dan depresi Mayor menunjukkan perubahan kadar beberapa sitokin dan kemokin. Dysthymic adalah suatu kondisi kronis ditandai dengan gejala depresi yang terjadi hampir sepanjang hari, setidaknya selama 2 tahun. Setelah perawatan escitalopram, pasien Dysthymic dan depresi mayor menunjukkan peningkatan sitokin dan kemokin. Sitokin memperlihatkan bagaimana

sistem imunitas dan neuroinflamasi berhubungan dengan psikopatologi depresi. Dalam Sistem imunitas terjadi interaksi antara gen, molekul, dan sel-sel. Sitokin berhubungan dengan kemokin, sebagai pemicu dalam gangguan depresi. (Ho, Yen, Chen, Huang, & Liang, 2017; Subramanian, Torabi-Parizi, Gottschalk, Germain, & Dutta, 2015)

Salah satu penelitian, dengan mengendalikan variabel pengganggu penggunaan psikotropika. Di lakukan pengukuran 27 sitokin dengan menggunakan analisis jaringan. Peningkatan sitokin dan kemokin pada gangguan Dysthymic dan depresi berat, menjadi bukti adanya peningkatan sitokin dan ekspresi kemokin dibandingkan dengan orang yang sehat, selanjutnya menunjukkan hubungan dalam patofisiologi gangguan Dysthymic dan depresi mayor. (Ho, Yen, Chen, Huang, & Liang, 2017; Subramanian, Torabi-Parizi, Gottschalk, Germain, & Dutta, 2015).

Stres menyebabkan pelepasan hormon corticotrophin-releasing (CRH) dari hipotalamus dan mengaktifkan Adreno corticotrophic hormon (ACTH) di hipofisis anterior. ACTH menuju ke korteks adrenal dan merangsang produksi kortisol. Kortisol memiliki kemampuan merangsang reseptor mineralokortikoid dibandingkan reseptor glukokortikoid (GR). Kompleks Glukokortikoid dan mineralokortikoid meningkatkan aktivitas kompleks, dan kompleks GR-kortisol akan mengikat CRH dan ACTH untuk mengatur produksi kortisol. selama stres umpan balik negatif dari kortisol sangat penting dalam menjaga homeostasis, ketika terganggu, meenyebabkan hilangnya sensitivitas sumbu HPA (Sriram, Rodriguez-Fernandez, & Doyle, 2012).



gambar 4 : regulasi kortisol dalam sumbu HPA-aksis. (Sriram et al., 2012).

Ket. Gambar: Stres menginduksi sekresi hormon corticotrophin (CRH) di hipotalamus yang berdifusi ke kelenjar pituitari untuk mengaktifkan hormon aceto-corticotrophin (ACTH). ACTH mengaktifkan kortisol (CORT) di kelenjar adrenal. kortisol yang disekresikan mengikat glukokortikoid reseptor (G) membentuk GR kompleks diikuti oleh reaksi dimerisasi dari GR kompleks. Produksi Kortisol diatur melalui kompleks GR yang mengikat CRH dan ACTH dan membentuk siklus tertutup. Siklus tertutup tersebut menimbulkan umpan balik negative.

Stress merupakan Interaksi antara respon imun dan neuroendokrin. adanya aktivasi HPA-axis yang menyebabkan peningkatan sirkulasi glukokortikoid yang menekan sistem imunitas. Kadar Kortisol menekan aktivitas sel-sel sistem imunitas, termasuk sel-sel NK (Duggal, Upton, Phillips, Hampson, & Lord, 2015). Pada MDD terjadi Hiperaktivitas sumbu HPA yang diperburuk dengan penggunaan antidepresan. Pengobatan antidepresan menyebabkan kadar kortisol yang tinggi tanpa hambatan setelah uji supresi deksametason (DST), hal tersebut berhubungan dengan respon disregulasi sumbu HPA-aksis (Ventura-Junca et al., 2014).

Stres fisik, psikologis dan sosial, mengaktifkan sumbu HPA-aksis dengan meningkatkan produksi dan pelepasan hormon corticotropin-releasing (CRH), arginine vasopressin (AVP) dari nukleus paraventricular hipotalamus. Melalui sistem vena portal, CRH, AVP, merangsang hipofisis menghasilkan hormon adrenokortikotropik (ACTH), kemudian masuk aliran darah dan mengaktifkan kelenjar adrenal untuk melepaskan glukokortikoid (kortisol pada manusia dan corticosterone pada tikus/rats). Glukokortikoid, akan memberi efek umpan balik penghambatan terutama di kelenjar hipotalamus dan hipofisis dengan menghambat sintesis dan sekresi CRH dan ACTH, Hippocampus juga memberikan efek penghambatan pada HPA axis (Kunugi et al., 2010; Pariante, 2009).

Sistem biologis seperti HPA-aksis dan respon inflamasi dapat berpengaruh pada patogenesis depresi. Disfungsi sistem tersebut merupakan bagian dari aktivasi mekanisme yang berhubungan dengan stres. MDD diawali dengan pengalaman stres akut atau kronis, kemudian Perubahan terjadi pada reseptor

glukokortikoid (GR), reseptor dan faktor transkripsi yang mengatur respon stres. Stres dapat menyebabkan resistensi glukokortikoid, yaitu, penurunan fungsi GR, sehingga menyebabkan hiperaktif axis HPA dan peningkatan peradangan. Komunikasi terjadi antara sistem SSP, sistem endokrin dan sistem imunitas, aktivasi satu dapat mempengaruhi yang lain, dan sebaliknya (Heim et al., 2008; Zunszain et al., 2011).

Peningkatan tingkat kortisol pada sumbu HPA-aksis selama stress, menyebabkan penurunan fungsi dari GR atau resistensi glukokortikoid. pasien dengan pengobatan anti depresi yang mengalami kekambuhan selama pengobatan antidepresan menyebabkan terjadinya resistensi glukokortikoid (Cattaneo et al., 2013; Pariante & Lightman, 2008). Selain itu, polimorfisme di GR gen, NR3C1 dan gen FKBP-5, mengatur fungsi GR untuk memprediksi respon pengobatan antidepresan. Oleh karena itu, tingkat ekspresi gen GR menjadi biomarker penting dengan respon antidepresan. (Binder, 2009; A. T. Spijker & van Rossum, 2012)

Hiperaktivitas sumbu HPA pada depresi berat merupakan temuan yang konsisten dalam psikiatri. Peningkatan kadar kortisol 24 jam pada urin, plasma dan cairan serebrospinal ; kortisol nonsuppression, beta-endorphin, dan ACTH setelah pemberian deksametason, dalam uji supresi deksametason dan di deksametason/test CRF; dan peningkatan volume kelenjar hipofisis dan kelenjar adrenal (Pariante, 2009). Sitokin proinflamasi meningkatkan sekresi ACTH pituitari kemudian meningkatkan pelepasan kortisol dan glukokortikoid serta memberikan umpan balik negatif dengan terhambatnya produksi sitokin. Berdasarkan konsep psikoneuro imunologi, stresor akan mempengaruhi HPA-axis menyebabkan peningkatan sekresi CRH/CRF oleh hipotalamus yang merangsang hypohyse mengstimulasi kelenjar adrenal untuk mensekresikan kortisol dalam jumlah banyak sehingga akan menekan sistem imun. Sekresi kortisol tersebut berbanding lurus dengan perubahan mental (stres) pasien dan berbanding terbalik dengan imunitas tubuh, karena kortisol akan menekan sintesis protein sel T (Sholeh M. 2009).

Sitokin dapat menyebabkan hiperaktivitas HPA-aksis pada gangguan depresi, dengan penghambatan jalur umpan balik negatif kortikosteroid (CSS) pada HPA

axis. Meskipun efek sentral sitokin proinflamasi dapat menjelaskan sebagian besar gejala yang terjadi dalam depresi, masih memerlukan penelitian lebih lanjut bagaimana sitokin memainkan peran kausal dalam penyakit depresi. (Schiepers et al., 2005b)

Dalam penelitian prospektif, 30 pasien dengan MDD, volume hipokampus tidak secara signifikan berubah selama masa penelitian, tetapi pasien depresi yang gagal mencapai pengobatan memiliki hippocampus lebih kecil secara signifikan pada awal 1 tahun pertama dibandingkan pasien yang berhasil melakukan pengobatan. Menggabungkan bukti dari penelitian pengobatan, genetik, menunjukkan perbedaan morfologi di hipokampus dapat menjadi faktor predisposisi di MDD, perubahan terjadi dalam perjalanan penyakit sehingga terjadinya hambatan untuk pemulihan penuh. (Maletic et al., 2007).

Perubahan dalam hippocampus menandakan adanya umpan balik merugikan yang terjadi melalui disregulasi neuroendokrin. Sebuah temuan pada pasien MDD dengan peningkatan kadar kortisol, menyebabkan penurunan neuroplastisitas dan resistensi seluler. Ketidakseimbangan antara glukokortikoid dan reseptor corticoid mineral di MDD dengan peningkatan reseptor glukokortikoid (GR) menyebabkan kerentanan hipokampus 'kerusakan neuronal. Atrofi hippocampus mengakibatkan disfungsi dan penurunan sistem neuroendokrin lanjut. Perbandingan postmortem dari jaringan otak pasien MDD dan kontrol sehat adanya penyusutan hippocampus pada MDD disebabkan oleh peningkatan kepadatan sel saraf dan penurunan neuropil (yaitu penurunan percabangan dendritic dan kompleksitas tulang belakang (de Kloet et al., 2007; Stockmeier et al., 2004)

konsekuensi dari peningkatan glukokortikoid dengan fungsi hippocampal menyebabkan disregulasi sensitivitas GR. kondisi stres kronis, penurunan sensitivitas GR, memiliki konsekuensi negatif seperti signal GR tidak dapat memulai respon awal terhadap stres sebagai bagian dari proses umpan balik negatif, kemudian hiperaktivitas hipotalamus, berhubungan dengan aktivasi amigdala, menyebabkan peningkatan tonus simpatik, sehingga terjadi pelepasan sitokin dari makrofag. Peningkatan sitokin pro-inflamasi berhubungan dengan hilangnya insulin dan sensitivitas GR, selanjutnya menyebabkan

gangguan metabolisme dan neuroendokrin. Dengan gejala, kelelahan, kehilangan nafsu makan, penurunan libido serta hipersensitivitas terhadap rasa sakit. (Maletic et al., 2007; Wieseler-Frank, Maier, & Watkins, 2005).

Penghambatan umpan balik oleh glukokortikoid dikenal sebagai "resistensi glukokortikoid." Data Pendukung terganggunya umpan balik negatif pada MDD dari penelitian nonsuppression sekresi kortisol setelah pemberian glukokortikoid deksametason sintesis. volume pituitari meningkat pada pasien depresi dan psikosis, menunjukkan kurangnya umpan balik negatif sirkulasi hormon glukokortikoid pada sel hipofisis yg memproduksi ACTH, sehingga terjadi peningkatan ukuran dan jumlah sel penghasil ACTH dan peningkatan volume hipofisis pada subyek (Pariante, 2009)

Hiperaktif axis HPA dan peningkatan peradangan pasien gangguan jiwa disebabkan adanya "resistensi glukokortikoid. Peningkatan kadar kortisol bersamaan dengan peningkatan kadar penanda inflamasi interleukin-6 (IL-6) pasien depresi yang menjalani pengobatan dalam waktu lama. Untuk memahami mekanisme molekuler yang mendasari resistensi glukokortikoid, penting untuk menggambarkan status reseptor glukokortikoid (GR) pada pasien dengan depresi dan gangguan kejiwaan lainnya. (Pariante, 2009)

Glukokortikoid, dihasilkan oleh kelenjar adrenal dalam respon terhadap stres, merupakan hormon anti-inflamasi yang paling penting dalam tubuh. Beberapa penelitian menemukan Glukokortikoid memberikan kontribusi pada atrofi hippocampal pada pasien depresi. stres yang terjadi dalam pengembangan penyakit depresi melibatkan beberapa sistem, termasuk neuroendokrin, neurotransmitter dan sistem imunitas, yang berinteraksi dengan sumbu HPA dalam cara yang kompleks (Baune, 2009; Zunszain et al., 2011)

Disfungsi HPA-aksis pada pasien depresi, merupakan teori neurobiologis untuk menjelaskan patofisiologi depresi. HPA axis terdiri dari interaksi antara hipotalamus, kelenjar pituitari, dan korteks adrenal, dan merupakan bagian utama dari sistem neuroendokrin yang mengontrol reaksi stres. Disfungsi meliputi hypercortisolemia basal, pengukuran air liur kortisol cara untuk mengeksplorasi keterlibatan disregulasi aksis HPA dalam patofisiologi depresi. Penentuan

tingkat kortisol melalui air liur adalah metode non-invasif, yang dapat menghindari perubahan konsentrasi dengan stimulasi pengambilan sampel darah pada kasus penentuan kortisol serum. (Ida et al., 2013)

Disregulasi aksis HPA merupakan ciri dari depresi (Zobel et al., 2004) (Kondziella, Alvestad, Vaaler, & Sonnewald, 2007). Disregulasi HPA terjadi sebagai akibat dari defisiensi neuroendokrin pada umpan balik negatif glukokortikoid: peningkatan kadar plasma kortisol terjadi sebagai respons terhadap peningkatan pelepasan corticotropin releasing hormone (CRH) dan hormon adrenokortikotropik (ACTH), pada kondisi yang terus berlanjut terjadi kegagalan untuk menghambat pelepasan CRH, sehingga mengakibatkan peningkatan glukokortikoid.

Disregulasi aksis HPA pada pasien depresi lebih lanjut dapat di ketahui dengan deksametason (DEX) / test CRH (Zobel et al., 2004), yang ditandai ketidakmampuan DEX untuk menekan tingkat plasma kortisol dan diperburuk dengan peningkatan berkepanjangan plasma kortisol dalam menanggapi CRH. Perubahan serupa diamati pada tikus dengan depresi. Pasca-SE (status epilepticus), tikus percobaan menunjukkan disregulasi dari sumbu HPA, termasuk peningkatan plasma kortikosteron (CORT, sebuah glukokortikoid utama pada tikus) dan DEX / test CRH positif. (Pineda, Shin, Sankar, & Mazarati, 2010)

Kegagalan glukokortikoid menghambat respon inflamasi dan neuroendokrin dapat berkontribusi pada pengembangan penyakit. Peradangan yang berlebihan berperan untuk terjadinya penyakit medis termasuk penyakit jantung, diabetes, dan kanker. Rangsangan hiperaktivitas HPA-aksis, peningkatan produksi dan pelepasan CRH, dan hiperaktif SNS terjadi pada depresi.

Adanya peran sentral glukokortikoid sebagai jalur sinyal pemeliharaan kesehatan dan pencegahan penyakit, sehingga sejumlah gangguan yang ditandai dengan respon inflamasi berlebihan termasuk rheumatoid arthritis, asma, dan penyakit radang usus serta depresi berhubungan dengan resistensi terhadap efek penghambatan glukokortikoid. (Raison & Miller, 2003). Dalam kasus depresi berat, gangguan tersebut disertai dengan perubahan dalam suasana hati, fungsi neurovegetative dan kognisi, resistensi glukokortikoid telah menjadi salah satu temuan biologis yang sangat

berkembang dalam penyakit, terjadi hingga 80% dari pasien (Raison & Miller, 2003)

Penelitian menunjukkan bahwa peradangan menyebabkan sensitivitas glukokortikoid berkurang. Sebagai contoh, jalur sinyal sitokin berinteraksi dengan jalur sinyal reseptor glukokortikoid (GR) sehingga mengganggu aktifitas glukokortikoid. Perubahan neurobiologis MDD adanya hiperaktif axis HPA dan gangguan umpan balik HPA axis serta sensitivitas glukokortikoid, terbukti konsentrasi peningkatan hormon aksis HPA, kortisol, dalam plasma, urin, dan cairan serebrospinal (CSF) (Pariante & Miller, 2001). Pasien depresi menunjukkan respon kortisol yang berlebihan terhadap hormon adrenocorticotropin (ACTH) (Holsboer, 2000; Pariante & Miller, 2001). Peningkatan aktivitas aksis HPA terjadi pada individu yang lebih tua dan depresi tingkat berat. (Pariante, 2004; Pariante & Miller, 2001).

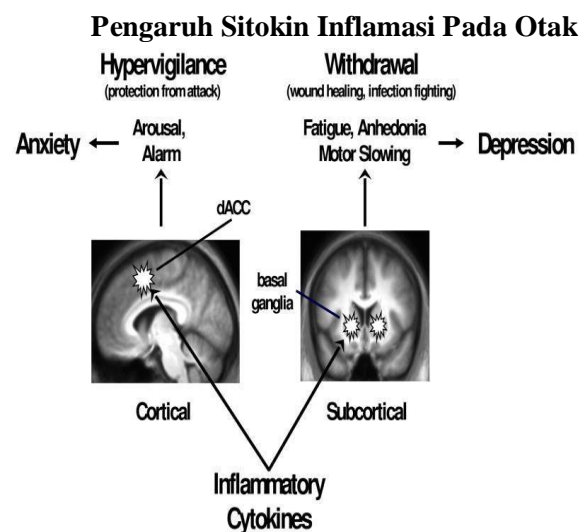
Pemberian CRH pada hewan coba menyebabkan perubahan perilaku yang sama pada depresi seperti perubahan mood, nafsu makan, tidur, alat gerak aktivitas dan kognitif. CRH hiperaktif pada MDD berhubungan dengan kegagalan kortisol untuk menekan produksi CRH melalui umpan balik negatif. (Holsboer, 2000; Pariante & Miller, 2001). Fenomena tersebut disebut resistensi glukokortikoid. Resistensi glukokortikoid pada gangguan suasana hati didukung kadar kortisol nonsuppression untuk deksametason dalam tes supresi deksametason (DST) dikembangkan test deksametason-CRH (DEX-CRH) (Holsboer, 2000). Dari catatan, tes DEX-CRH memiliki sensitivitas hingga 80% pada pasien MDD, dibandingkan dengan DST 25%. Kegagalan deksametason menekan respon aksis HPA ditunjukkan dengan hasil selama pengobatan antidepresan pada pasien depresi (Ising et al., 2005).

Glukokortikoid pada pasien depresi juga telah dibuktikan secara in vitro dengan paparan glukokortikoid, hambatan deksametason diinduksi respon sel imun, terutama mitogen-diinduksi proliferasi limfosit dan aktivitas sel NK, dibandingkan dengan kontrol yang sehat (Pariante 2004 ; Pariante dan Miller, 2001).

Meskipun mekanisme resistensi glukokortikoid kurang dipahami. Banyak faktor dan jalur sinyal transduksi memodulasi fungsi GR; Namun, kontribusi relatif dari jalur tersebut untuk disfungsi GR depresi belum ditentukan. faktor yang berperan dalam fungsi

GR dalam depresi adalah sitokin proinflamasi. Selain merangsang CRH dan mengaktifkan sumbu HPA, sejumlah sitokin, termasuk interleukin-1, IL-2, IL-4, tumor necrosis factor (TNF) alfa, dan interferon (IFN) alpha, jalur dan sinyal mereka, dapat mempengaruhi fungsi neuroendokrin melalui penurunan fungsi GR. (Pariante 2004 ; Pariante dan Miller, 2001).

Dalam penelitian Becking et al, sampel 124 pasien depresi, bagaimana hiperaktivitas HPA-axis, mendasari resistensi glukokortikoid, mengarah ke respon peningkatan inflamasi pada tingkat sel. Demikian pula, peningkatan sitokin pro-inflamasi menyebabkan penghambatan fungsi reseptor glukokortikoid dan langsung mengaktifkan HPA-axis di otak. (Becking et al., 2015). Penelitian tersebut menghubungkan HPA-axis dan sistem imunitas dengan jumlah sampel besar. Adanya indikator kortisol dan penanda inflamasi yang berhubungan dalam analisis pada pria dan wanita depresi. Peradangan menjadi stressor utama dari HPA-axis dan sebaliknya (Becking et al., 2015).



Gambar: Pengaruh Sitokin inflamasi pada Otak

Ket. Gambar : Penelitian neuroimaging pada manusia menunjukkan sitokin inflamasi mengubah fungsi subkortikal dan sirkuit kortikal menyebabkan konservasi / penarikan (basal ganglia) dan hypervigilence (dorsal anterior cingulate cortex - DACC). Integrasi respon perilaku dan imunitas pada penyakit menular dan trauma fisik, aktivasi tersebut berkontribusi terhadap perkembangan gangguan depresi dan kecemasan.

Secara fisiologis, sitokin berperan dalam neuroplastisitas neurogenesis, sinaptik dan renovasi, potensiasi jangka panjang, pembelajaran dan memori. Aktivasi sitokin termasuk TNF dan IFN- γ berperan dalam respon molekuler dan antidepresan. Ada 2 jalur sitokin dapat mempengaruhi sintesis neurotransmitter monoamine. Pertama, sitokin dan jalur sinyal dapat mengaktifkan enzim, indoleamin 2,3 dioksigenase (IDO). IDO mengkonversi Triptofan, asam amino utama serotonin, dalam kynurenine, sehingga menurunkan kadar serotonin di otak. Aktivasi IDO di otak berperan penting dalam pengembangan perilaku depresif seperti pada percobaan tikus dalam endotoksin dan infeksi mycobacterium, Bacille Calmette-Guerin (BCG).

Pada manusia, peningkatan kynurenine dan penurunan triptofan berhubungan dengan keparahan gejala depresi pada pasien yang diberikan IFN- α pada kanker atau penyakit menular. Kynurenine diubah menjadi asam kynurenic (KYNA) di astrosit dan asam quinoltersebutc (Quin) di mikroglia, dan pasien yang diobati dengan IFN- α terjadi peningkatan KYNA dan Quin di CSF, menunjukkan kynurenine dapat berinteraksi dengan otak dan dikonversi ke metabolit neuroactive (Warner-Schmidt et al., 2011; Yirmiya & Goshen, 2011).

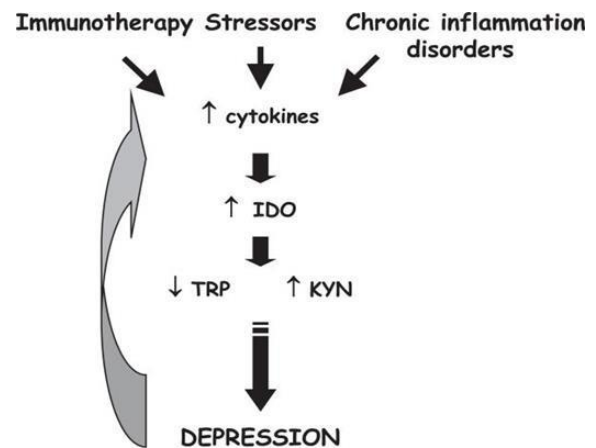
Tahap pertama reaksi sitokin dalam tubuh, pasien mengalami perilaku sakit, ditandai dengan gejala demam, malaise, anoreksia, nyeri, dan kelelahan. Pada tahap akhir dari pengobatan, sepertiga dari pasien mengalami perubahan dalam suasana hati yang merupakan ciri khas dari depresi, termasuk kesedihan, ketidakmampuan untuk merasa, perasaan depresi, dan bunuh diri. Timbulnya gejala depresi tergantung pada sitokin dan pengobatan modalitas misalnya, dosis dan waktu (Zhu et al., 2010)

Sitokin disintesis oleh sel-sel kekebalan dalam darah, jaringan perifer dan oleh sel-sel glial dalam sistem saraf pusat (SSP). Penghalang darah-otak (BBB) permeabel untuk sitokin dan sel-sel imunitas, saraf aferen, misalnya saraf vagus, memediasi komunikasi antara proses inflamasi perifer dan SSP. Sitokin seperti IL-1 β , TNF- α dan IFN- γ mempengaruhi patofisiologi depresi dengan mengaktifkan monoamine reuptake, merangsang hipotalamus-hipofisis-adrenocortical (HPA) axis dan penurunan produksi serotonin karena

meningkatnya aktivitas indoleamin- 2,3-dioksigenase (IDO).

Beberapa antidepresan yang efektif seperti amitriptyline dan mirtazapine terbukti meningkatkan produksi sitokin. Ketika menerapkan terapi imunomodulator, obat tersebut meningkatkan risiko efek samping seperti infeksi dan koagulasi. (Lichtblau et al., 2013)

Mekanisme Sitokin Pada Depresi



Ket gambar : Aktivasi sistem imun bawaan dipicu sitokin imunoterapi, stressor psikososial, peradangan kronis, sehingga terjadi kelebihan produksi sitokin proinflamasi. Sitokin, TNF- α dan IFN- γ , meningkatkan aktivitas enzim, IDO, yang mendegradasi triptofan sepanjang kynurenine / quinoltersebutc jalur asam metabolik, mengakibatkan penurunan triptofan dan peningkatan kynurenine. bioavailabilitas TRIPTOFAN menurun menyebabkan penurunan neurotransmisi serotoninergic dan perasaan depresi disertai dengan perubahan sistem imun, termasuk aktivasi sistem imun bawaan, lebih meningkatkan beban sitokin proinflamasi.

Bioavailabilitas Triptofan adalah faktor penting untuk sintesis serotonin. Kurangnya Triptofan yang dihasilkan oleh makanan, berhubungan dengan triptofan yang masuk ke dalam otak menjadi penyebab peningkatan gejala depresi. Penurunan triptofan plasma pada pasien karena sitokin pro inflamasi mengaktifasi enzim indoleamin 2,3-dioksigenase (IDO), yang mendegradasi triptofan ke kynurenine dan asam quinol tersebut (Dantzer, 2006; Miller et al., 2013)

IDO terdapat dalam makrofag dan monosit, sel endotel, dan sel-sel glial otak. Yang diaktifkan oleh sitokin proinflamasi,

seperti TNF- α dan IFN- γ , di perifer dan otak. Penurunan aktivasi bioavailabilitas triptofan untuk sintesis serotonin dan pembentukan senyawa neuroactive, seperti kynurenine dan asam quinoltersebutc, sebagai antagonis dan agonis reseptor glutamat. Gangguan sitokin proinflamasi dengan neurotransmisi serotoninergik dapat menjelaskan beberapa tanda-tanda kltersebuts, seperti impulsif dan perasaan depresi, yang berkembang pada pasien yang rentan, anhedonia, kelelahan, dan psikomotor retardasi diamati pada pasien yang diobati dengan sitokin. Gejala tersebut mencerminkan penurunan dopaminergik neurotransmisi. Hipotesis tersebut didukung oleh penelitian neuroimaging yang menunjukkan perubahan dalam aktivitas ganglia basal selama terapi sitokin.

Mekanisme efek sitokin pada suasana hati, Aktivasi sistem imun bawaan dipicu oleh sitokin imunoterapi atau stressor psikososial (melalui reseptor β 2adrenergic) sehingga terjadi kelebihan produksi sitokin proinflamasi. Kondisi yang sama terjadi selama peradangan kronis. Sitokin, seperti TNF- α dan IFN- γ , meningkatkan aktivitas enzim,IDO, yang mendegradasi triptofan pada kynurenine / quinoltersebutc jalur asam metabolik, yang mengakibatkan penurunan triptofan dan peningkatan kynurenine. bioavailabilitas Triptofan menurun menyebabkan penurunan neurotransmisi serotoninergik dan perasaan depresi. Depresi itu sendiri dapat disertai dengan aktivasi sistem imun bawaan, sehingga terjadi peningkatan sitokin proinflamasi.(Bhat et al., 2010; Dantzer, 2006; Miller et al., 2013; Zhu et al., 2010).

DAFTAR PUSTAKA

Amori, L., Guidetti, P., Pellicciari, R., Kajii, Y., & Schwarcz, R. (2009). On the relationship between the two branches of the kynurenine pathway in the rat brain in vivo. *J Neurochem*, 109(2), 316-325. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.05893.x

Anisman, H., Merali, Z., & Hayley, S. (2008). Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depresi and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*, 85(1), 1-74. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.01.004

Baune, B. (2009). Conceptual challenges of a tentative model of stress-induced depresi.

PLoS One, 4(1), e4266. doi: 10.1371/journal.pone.0004266

Becking, K., Spijker, A. T., Hoencamp, E., Penninx, B. W., Schoevers, R. A., & Boschloo, L. (2015). Disturbances in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immunological Activity Differentiating between Unipolar and Bipolar Depressive Episodes. *PLoS One*, 10(7), e0133898. doi: 10.1371/journal.pone.0133898

Brown, G. C., & Neher, J. J. (2014). Microglial phagocytosis of live neurons. *Nat Rev Neurosci*, 15(4), 209-216. doi: 10.1038/nrn3710

Brown, L. H., Silvia, P. J., Myin-Germeys, I., & Kwapil, T. R. (2007). When the need to belong goes wrong: the expression of social anhedonia and social anxiety in daily life. *Psychol Sci*, 18(9), 778-782. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01978.x

Butterfield, M. I., Becker, M., & Marx, C. E. (2002). Post-traumatic stress disorder in women: current concepts and treatments. *Curr Psychiatry Rep*, 4(6), 474-486.

Campbell, B. M., Charych, E., Lee, A. W., & Moller, T. (2014). Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front Neurosci*, 8, 12. doi: 10.3389/fnins.2014.00012

Capuron, L., & Miller, A. H. (2004). Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry*, 56(11), 819-824. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.02.009

Capuron, L., Pagnoni, G., Drake, D. F., Woolwine, B. J., Spivey, J. R., Crowe, R. J., . . . Miller, A. H. (2012). Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa admtersebutstration. *Arch Gen Psychiatry*, 69(10), 1044-1053. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2094

Caballero-Martinez, F., Leon-Vazquez, F., Paya-Pardo, A., & Diaz-Holgado, A. (2014). Use of health care resources and loss of productivity in patients with depressive disorders seen in Primary Care: INTERDEP Study. *Actas Esp Psiquiatr*, 42(6), 281-291.

Ceretta, L. B., Reus, G. Z., Abelaira, H. M., Jornada, L. K., Schwalm, M. T., Hoepers, N. J., . . . Quevedo, J. (2012). Increased prevalence of mood disorders and suicidal ideation in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*, 49 Suppl 1, S227-234. doi: 10.1007/s00592-012-0435-9

- Cisler, J. M., James, G. A., Tripathi, S., Mletzko, T., Heim, C., Hu, X. P., . . . Kilts, C. D. (2013). Differential functional connectivity within an emotion regulation neural network among individuals resilient and susceptible to the depressogenic effects of early life stress. *Psychol Med*, 43(3), 507-518. doi: 10.1017/s0033291712001390
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabin, B. S., & Turner, R. B. (2012). Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(16), 5995-5999. doi: 10.1073/pnas.1118355109
- Cowen, P. J. (2002). Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *Br J Psychiatry*, 180, 99-100.
- Colman, I., Naicker, K., Zeng, Y., Atallahjan, A., Senthilselvan, A., & Patten, S. B. (2011). Predictors of long-term prognosis of depression. *Cmaj*, 183(17), 1969-1976. doi: 10.1503/cmaj.110676
- Couzin-Frankel, J. (2010). Inflammation bears a dark side. *Science*, 330(6011), 1621. doi: 10.1126/science.330.6011.1621
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9(1), 46-56. doi: 10.1038/nrn2297
- Demir, S., Atli, A., Bulut, M., Ibiloglu, A. O., Gunes, M., Kaya, M. C., . . . Sir, A. (2015). Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 2253-2258. doi: 10.2147/ndt.s89470
- Derntl, B., & Habel, U. (2011). Deficits in social cognition: a marker for psychiatric disorders? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 261 Suppl 2, S145-149. doi: 10.1007/s00406-011-0244-0
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctot, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67(5), 446-457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
- D'Mello, C., Le, T., & Swain, M. G. (2009). Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor- α signaling during peripheral organ inflammation. *J Neurosci*, 29(7), 2089-2102. doi: 10.1523/jneurosci.3567-08.2009
- Dantzer, R. (2007). Psychoneuroimmunology* A2 - Fink, George *Encyclopedia of Stress* (Second Edition) (pp. 284-287). New York: Academic Press.
- Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 21(2), 153-160. doi: 10.1016/j.bbi.2006.09.006
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9(1), 46-56. doi: 10.1038/nrn2297
- de Kloet, E. R., Derijk, R. H., & Meijer, O. C. (2007). Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3(2), 168-179. doi: 10.1038/ncpendmet0403
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctot, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67(5), 446-457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
- Duggal, N. A., Upton, J., Phillips, A. C., Hampson, P., & Lord, J. M. (2015). NK cell immunosenescence is increased by psychological but not physical stress in older adults associated with raised cortisol and reduced perforin expression. *Age (Dordr)*, 37(1), 9748. doi: 10.1007/s11357-015-9748-2
- Elenkov, I. J. (2008). Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem Int*, 52(1-2), 40-51. doi: 10.1016/j.neuint.2007.06.037
- Fitzgerald, P., Cassidy Eugene, M., Clarke, G., Scully, P., Barry, S., Quigley Eamonn, M. M., . . . Dinan Timothy, G. (2008). TRIPTOFAN catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity. *Neurogastroenterol Motil*, 20(12), 1291-1297. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01195.x
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., . . . Whiteford, H. A. (2013). Burden of

- depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*, 10(11), e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547
- Guidetti, P., Amori, L., Sapko, M. T., Okuno, E., & Schwarcz, R. (2007). Mitochondrial aspartate aminotransferase: a third kynurenate-producing enzyme in the mammalian brain. *J Neurochem*, 102(1), 103-111. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04556.x
- Hayley, S., Poulter, M. O., Merali, Z., & Anisman, H. (2005). The pathogenesis of cltersebutcal depresi: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience*, 135(3), 659-678. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.051
- Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depresi: insights from HPA axis penelitanes in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 693-710. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.008
- Hayley, S., Poulter, M. O., Merali, Z., & Anisman, H. (2005). The pathogenesis of cltersebutcal depresi: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience*, 135(3), 659-678. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.051
- He, H., Geng, T., Chen, P., Wang, M., Hu, J., Kang, L., . . . Tang, H. (2016). NK cells promote neutrophil recruitment in the brain during sepsis-induced neuroinflammation. *Sci Rep*, 6, 27711. doi: 10.1038/srep27711
- Ida, M., Ida, I., Wada, N., Sohmiya, M., Tazawa, M., & Shirakura, K. (2013). A cltersebutcal study of the efficacy of a single session of individual exercise for depressive patients, assessed by the change in saliva free cortisol level. *Biopsychosoc Med*, 7(1), 18. doi: 10.1186/1751-0759-7-18
- Irwin, M. R., & Miller, A. H. (2007). Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*, 21(4), 374-383. doi: 10.1016/j.bbi.2007.01.010
- Ising, M., Kunzel, H. E., Binder, E. B., Nickel, T., Modell, S., & Holsboer, F. (2005). The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depresi. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(6), 1085-1093. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.014
- Janssen, D. G., Caniato, R. N., Verster, J. C., & Baune, B. T. (2010). A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol*, 25(3), 201-215. doi: 10.1002/hup.1103
- Keller, M. C., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2007). Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *Am J Psychiatry*, 164(10), 1521-1529; quiz 1622. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06091564
- Kendler, K. S., Hettema, J. M., Butera, F., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2003). Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depresi and generalized anxiety. *Arch Gen Psychiatry*, 60(8), 789-796. doi: 10.1001/archpsyc.60.8.789
- Khairova, R. A., Machado-Vieira, R., Du, J., & Manji, H. K. (2009). A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12(4), 561-578. doi: 10.1017/s1461145709009924
- Koppers, D., Peen, J., Niekerken, S., Van, R., & Dekker, J. (2011). Prevalence and risk factors for recurrence of depresi five years after short term psychodynamic therapy. *J Affect Disord*, 134(1-3), 468-472. doi: 10.1016/j.jad.2011.05.027
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2011). Animal models of depresi: molecular perspectives. *Curr Top Behav Neurosci*, 7, 121-147. doi: 10.1007/7854_2010_108
- Kupferberg, A., Bicks, L., & Hasler, G. (2016). Social functioning in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 69, 313-332. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.002
- Kim, Y. K., Na, K. S., Shin, K. H., Jung, H. Y., Choi, S. H., & Kim, J. B. (2007). Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31(5), 1044-1053. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.03.004
- Kleiner, G., Marcuzzi, A., Zanin, V., Monasta, L., & Zauli, G. (2013). Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm*, 2013, 434010. doi: 10.1155/2013/434010
- Kondziella, D., Alvestad, S., Vaaler, A., & Sonnewald, U. (2007). Which cltersebutcal and experimental data link temporal lobe

- epilepsy with depresi? *J Neurochem*, 103(6), 2136-2152. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04926.x
- Kunugi, H., Hori, H., Adachi, N., & Numakawa, T. (2010). Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depresi. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64(5), 447-459. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02135.x
- Lakhan, S. E., Vieira, K., & Hamlat, E. (2010). Biomarkers in psychiatry: drawbacks and potential for misuse. *Int Arch Med*, 3, 1. doi: 10.1186/1755-7682-3-1
- Loftis, J. M., Huckans, M., & Morasco, B. J. (2010). Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depresi: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis*, 37(3), 519-533. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.015
- Lothe, A., Didelot, A., Hammers, A., Costes, N., Saoud, M., Gilliam, F., & Ryvlin, P. (2008). Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depresi: a [18F]MPPF PET study. *Brain*, 131(Pt 10), 2765-2782. doi: 10.1093/brain/awn194
- Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., & Berk, M. (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depresi and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 676-692. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004
- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depresi: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*, 61(12), 2030-2040. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x
- Martinac, M., Babic, D., Bevanda, M., Vasilj, I., Glibo, D. B., Karlovic, D., & Jakovljevic, M. (2017). Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in major depressive disorder with or without metabolic syndrome. *Psychiatr Danub*, 29(1), 39-50.
- Moica, T., Grecu, I. G., Moica, S., Grecu, M. G., & Buicu, G. E. (2016). Cortisol and Hippocampal Volume as Predictors of Active Suicidal Behavior in Major Depressive Disorder: Case Report. *Balkan Med J*, 33(6), 706-708. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.150842
- McCormick, L. M., Ziebell, S., Nopoulos, P., Cassell, M., Andreasen, N. C., & Brumm, M. (2006). Anterior cingulate cortex: an MRI-based parcellation method. *Neuroimage*, 32(3), 1167-1175. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.227
- Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., & Felger, J. C. (2013). Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*, 30(4), 297-306. doi: 10.1002/da.22084
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depresi. *Biol Psychiatry*, 65(9), 732-741. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
- Moica, T., Grecu, I. G., Moica, S., Grecu, M. G., & Buicu, G. E. (2016). Cortisol and Hippocampal Volume as Predictors of Active Suicidal Behavior in Major Depressive Disorder: Case Report. *Balkan Med J*, 33(6), 706-708. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.150842
- Muller, N., & Schwarz, M. J. (2007). The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depresi. *Mol Psychiatry*, 12(11), 988-1000. doi: 10.1038/sj.mp.4002006
- Muller, N., & Schwarz, M. J. (2008). A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy: schizophrenia and major depresi as inflammatory CNS disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258 Suppl 2, 97-106. doi: 10.1007/s00406-008-2012-3
- Myint, A. M., Leonard, B. E., Steinbusch, H. W., & Kim, Y. K. (2005). Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depresi. *J Affect Disord*, 88(2), 167-173. doi: 10.1016/j.jad.2005.07.008
- Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Young, T., . . . Drevets, W. C. (2005). Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depresi versus control subjects. *Biol Psychiatry*, 57(8), 935-937. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.016
- O'Connor, M. F., Irwin, M. R., & Wellisch, D. K. (2009). When grief heats up: pro-inflammatory cytokines predict regional brain activation. *Neuroimage*, 47(3), 891-896. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.049
- Pariante, C. M. (2009). Risk factors for development of depresi and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids. *Ann N Y*

- Acad Sci, 1179, 144-152. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04978.x
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*, 31(9), 464-468. doi: 10.1016/j.tins.2008.06.006
- Pariante, C. M., & Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*, 49(5), 391-404.
- Parkhurst, C. N., Yang, G., Ninan, I., Savas, J. N., Yates, J. R., 3rd, Lafaille, J. J., . . . Gan, W. B. (2013). Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, 155(7), 1596-1609. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.030
- Pena, C. J., Bagot, R. C., Labonte, B., & Nestler, E. J. (2014). Epigenetic signaling in psychiatric disorders. *J Mol Biol*, 426(20), 3389-3412. doi: 10.1016/j.jmb.2014.03.016
- Perlis, R. H. (2011). Betting on biomarkers. *Am J Psychiatry*, 168(3), 234-236. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10121738
- Pineda, E., Shin, D., Sankar, R., & Mazarati, A. M. (2010). Comorbidity between epilepsy and depression: experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms. *Epilepsia*, 51 Suppl 3, 110-114. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02623.x
- Quan, N., & Banks, W. A. (2007). Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun*, 21(6), 727-735. doi: 10.1016/j.bbi.2007.05.005
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*, 27(1), 24-31. doi: 10.1016/j.it.2005.11.006
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2011). Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep*, 13(6), 467-475. doi: 10.1007/s11920-011-0232-0
- Raedler, T. J. (2011). Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 24(6), 519-525. doi: 10.1097/YCO.0b013e32834b9db6
- Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry*, 12(2), 92-98. doi: 10.1002/wps.20050
- Reus, G. Z., Fries, G. R., Stertz, L., Badawy, M., Passos, I. C., Barichello, T., . . . Quevedo, J. (2015). The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*, 300, 141-154. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.018
- Savitz, J., Dantzer, R., Meier, T. B., Wurfel, B. E., Victor, T. A., McIntosh, S. A., . . . Drevets, W. C. (2015). Activation of the kynurenine pathway is associated with striatal volume in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 54-58. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.07.609
- Schatzberg, A. F., Keller, J., Tennakoon, L., Lembke, A., Williams, G., Kraemer, F. B., . . . Murphy, G. M. (2014). HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression. *Mol Psychiatry*, 19(2), 220-227. doi: 10.1038/mp.2013.129
- Schwartz-Mette, R. A., & Rose, A. J. (2016). Depressive Symptoms and Conversational Self-Focus in Adolescents' Friendships. *J Abnorm Child Psychol*, 44(1), 87-100. doi: 10.1007/s10802-015-9980-3
- Seegerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*, 130(4), 601-630. doi: 10.1037/0033-2909.130.4.601
- Schwarcz, R., Bruno, J. P., Muchowski, P. J., & Wu, H. Q. (2012). Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci*, 13(7), 465-477. doi: 10.1038/nrn3257
- Shelton, R. C., Claiborne, J., Sidoryk-Wegrzynowicz, M., Reddy, R., Aschner, M., Lewis, D. A., & Mirnics, K. (2011). Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Mol Psychiatry*, 16(7), 751-762. doi: 10.1038/mp.2010.52
- Shelton, R. C., & Miller, A. H. (2010). Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol*, 91(4), 275-299. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.04.004
- Simon, N. M., McNamara, K., Chow, C. W., Maser, R. S., Papakostas, G. I., Pollack, M. H., . . . Wong, K. K. (2008). A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18(3), 230-233. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.004
- Spijker, A. T., & van Rossum, E. F. (2012). Glucocorticoid sensitivity in mood disorders. *Neuroendocrinology*, 95(3), 179-186. doi: 10.1159/000329846

- Tracey, K. J. (2007). Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*, 117(2), 289-296. doi: 10.1172/jci30555
- Tsao, C. W., Lin, Y. S., Chen, C. C., Bai, C. H., & Wu, S. R. (2006). Cytokines and serotonin transporter in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30(5), 899-905. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.01.029
- Vecsei, L., Szalardy, L., Fulop, F., & Toldi, J. (2013). Kynurenic acid in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov*, 12(1), 64-82. doi: 10.1038/nrd3793
- Ventura-Junca, R., Symon, A., Lopez, P., Fiedler, J. L., Rojas, G., Heskia, C., . . . Herrera, L. (2014). Relationship of cortisol levels and genetic polymorphisms to antidepressant response to placebo and fluoxetine in patients with major depressive disorder: a prospective study. *BMC Psychiatry*, 14, 220. doi: 10.1186/s12888-014-0220-0
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334-341. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502
- Walter, J., Honsek, S. D., Illes, S., Wellen, J. M., Hartung, H. P., Rose, C. R., & Dihne, M. (2011). A new role for interferon gamma in neural stem/precursor cell dysregulation. *Mol Neurodegener*, 6, 18. doi: 10.1186/1750-1326-6-18
- Warner-Schmidt, J. L., Vanover, K. E., Chen, E. Y., Marshall, J. J., & Greengard, P. (2011). Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(22), 9262-9267. doi: 10.1073/pnas.1104836108
- Wieseler-Frank, J., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2005). Immune-to-brain communication dynamically modulates pain: physiological and pathological consequences. *Brain Behav Immun*, 19(2), 104-111. doi: 10.1016/j.bbi.2004.08.004
- Wirleitner, B., Neurauder, G., Schrocksnadel, K., Frick, B., & Fuchs, D. (2003). Interferon-gamma-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Curr Med Chem*, 10(16), 1581-1591.
- Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*, 25(2), 181-213. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.015
- Yirmiya, R., Pollak, Y., Morag, M., Reichenberg, A., Barak, O., Avitsur, R., . . . Pollmacher, T. (2000). Illness, cytokines, and depression. *Ann N Y Acad Sci*, 917, 478-487.
- Zhu, C. B., Lindler, K. M., Owens, A. W., Daws, L. C., Blakely, R. D., & Hewlett, W. A. (2010). Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2510-2520. doi: 10.1038/npp.2010.116
- Zobel, A., Wellmer, J., Schulze-Rauschenbach, S., Pfeiffer, U., Schnell, S., Elger, C., & Maier, W. (2004). Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary-adrenocortical system in epilepsy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254(5), 303-311. doi: 10.1007/s00406-004-0499-9
- Zunszain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L. A., & Pariante, C. M. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 722-729. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.011
- Zunszain, P. A., Hepgul, N., & Pariante, C. M. (2013). Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci*, 14, 135-151. doi: 10.1007/7854_2012_211

