



LAPORAN PENELITIAN

**HUBUNGAN DEPRESI DENGAN KADAR *INTERLEUKIN-6 (IL-6)*
DAN *C-REACTIVE PROTEIN (CRP)*
TERHADAP KOMORBIDITAS, USIA, DAN LAMANYA DEPRESI :
META-ANALISIS PADA STUDI *CASE-CONTROL***

Oleh :
Novi Agung Rahmawati

Pembimbing I :
Erikavitri Yulianti

Pembimbing II :
Citrawati Dyah Kencono Wungu

**PROGRAM STUDI ILMU PSIKIATRI
DEPARTEMEN/SMF ILMU KEDOKTERAN JIWA
FK. UNAIR/ RSUD Dr. SOETOMO
SURABAYA
2022**



LEMBAR PENGESAHAN

Laporan Penelitian

Dibacakan pada tanggal 06 Desember 2022
Sebagai syarat memperoleh gelar Spesialis Kedokteran Jiwa

HUBUNGAN DEPRESI DENGAN KADAR *INTERLEUKIN-6 (IL-6)* DAN *C-REACTIVE PROTEIN (CRP)* TERHADAP KOMORBIDITAS, USIA, DAN LAMANYA DEPRESI : META-ANALISIS PADA STUDI *CASE-CONTROL*

Oleh : Novi Agung Rahmawati, dr.

Yang Mengesahkan

Koordinator Penelitian
Dept/ KSM Ilmu Kedokteran Jiwa
Program Studi Psikiatri
FK Unair/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Dr. Margarita M. Maramis, dr., Sp.KJ (K) FISC
NIP. 19610819 198803 2 005

Pembimbing 1

Erikavitri Yulianti, dr. SpKJ (K)
NIP. 19760721 201001 2 006

Ketua Departemen / KSM
Kedokteran Jiwa
RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Azimatul Karimah, dr. Sp.KJ (K) FISC
NIP. 19780624 200501 2 013

Pembimbing 2

Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, dr. M.Si
NIP. 19881222 201903 2 010

Koordinator Pendidikan Spesialis PPDS-1
Program Studi Psikiatri
FK Unair/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Izzatul Fithrivah, dr., Sp.KJ (K)
NIP. 19850622 201012 2 004

PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, Saya:

Nama : Novi Agung Rahmawati, dr.

NIM : 011628186303

Program Studi : Psikiatri

Menyatakan bahwa Saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan hasil penelitian Saya yang berjudul:-

HUBUNGAN DEPRESI DENGAN KADAR *INTERLEUKIN-6 (IL-6)* DAN *C-REACTIVE PROTEIN (CRP)* TERHADAP KOMORBIDITAS, USIA, DAN LAMANYA DEPRESI : META-ANALISIS PADA STUDI *CASE-CONTROL*

Apabila suatu saat nanti terbukti Saya melakukan plagiat, maka Saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan. Demikian surat pernyataan ini Saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 8 Desember 2022



Novi Agung Rahmawati, dr.

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur Saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian akhir ini dengan judul “Hubungan Depresi dengan Kadar *Interleukin-6 (IL-6)* dan *C-Reactive Protein (CRP)* terhadap Komorbiditas, Usia, dan Lamanya Depresi : Meta-Analisis pada Studi *Case-Control*”. Tugas akhir ini merupakan bagian dari tugas belajar pada jenjang pendidikan PPDS-1 Program Studi Psikiatri FK UNAIR – RSUD Dr.Soetomo Surabaya.

Bersama ini Saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada Saya untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis Psikiatri di FK UNAIR.
2. Prof. Dr. dr. Budi Santoso, Sp.OG(K) selaku Dekan FK UNAIR yang telah memberikan kesempatan kepada Saya untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis Psikiatri di FK UNAIR
3. Dr. dr. Joni Wahyuhadi, Sp.BS(K) selaku Direktur RSUD Dr.Soetomo Surabaya yang telah memberikan sarana kepada Saya dalam menjalani pendidikan praktik profesi di rumah sakit.
4. dr. Azimatul Karimah, Sp.KJ (K), FISCN selaku Ketua Departemen / KSM Kedokteran Jiwa RSUD Dr.Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada Saya untuk menjalani pendidikan praktik profesi di rumah sakit dalam memperdalam Ilmu Kedokteran Jiwa (Psikiatri).

5. dr. Izzatul Fithriyah, Sp.KJ (K) selaku Koordinator Pendidikan Spesialis PPDS1 Program Studi Psikiatri FK UNAIR – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan dukungan serta kemudahan selama Saya melaksanakan penelitian.
6. dr. Erikavitri Yulianti, Sp.KJ (K) selaku pembimbing penelitian sekaligus Dosen Pembimbing Akademik yang telah dengan sabar memberikan bimbingan, masukan, dukungan, dan kepercayaannya kepada Saya untuk dapat menyelesaikan pendidikan dan karya tugas akhir ini.
7. Dr. dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, M.Si selaku pembimbing penelitian yang telah dengan sabar memberikan bimbingan, masukan, dukungan, dan kepercayaannya kepada Saya mulai dari penyusunan proposal hingga selesainya karya tugas akhir ini.
8. Dr. dr. Margarita M. Maramis, Sp.KJ (K) FISCAM selaku Koordinator Penelitian Program Studi Psikiatri FK UNAIR – RSUD Dr. Soetomo beserta dr. Agustina Konginan, Sp.KJ (K), Dr. dr. Yunias Setiawati, Sp.KJ (K) FISCAM, dr. Soetjipto, SpKJ (K), dan dr. Azimatul Karimah, SpKJ (K) FISCAM selaku penguji yang telah memberikan saran dan masukan dalam tugas akhir ini.
9. Guru Besar dan Staf Dosen Psikiatri yang telah memberikan kesempatan kepada Saya untuk memperdalam Ilmu Kedokteran Jiwa (Psikiatri) dan membimbing Saya selama menjalani pendidikan di Departemen/KSM Kedokteran Jiwa FK UNAIR – RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
10. Seluruh rekan PPDS Psikiatri yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan serta semangat demi selesainya tugas akhir ini.
11. Kedua orang tua saya Drs. Budi Astowo, M.Si dan Nurul Qomari Kusumawati, SKM M.Si; suami saya Dwi Praseto, ST beserta kedua anak saya Naila Hasna Nur Rizki dan Irfan Aufa Asyam Sabrianto; dan seluruh keluarga besar yang

telah memberikan doa, dukungan, kasih sayang, demi terlaksana dan terselesaikannya tugas akhir ini.

Besar harapan Saya semoga hasil karya akhir ini dapat memberikan manfaat serta sumbangsih bagi pengembangan ilmu pengetahuan selanjutnya.

Penulis

dr. Novi Agung Rahmawati

ABSTRAK

**“Hubungan Depresi Dengan Kadar *Interleukin-6 (IL-6)* Dan *C-Reactive Protein (CRP)* Terhadap Komorbiditas, Usia, Dan Lamanya Depresi :
Meta-Analisis Pada Studi *Case-Control*”**

Latar belakang : Inflamasi merupakan hipotesis terkini yang banyak dikaitkan dengan depresi. Hasil berbagai penelitian *cross sectional* menunjukkan peningkatan penanda inflamasi *IL-6* dan *CRP* pada depresi.

Tujuan : Telaah ini dibuat untuk mengetahui kekuatan hubungan inflamasi sistemik menggunakan *IL-6* dan *CRP* pada penderita depresi dibandingkan kelompok kontrol dari berbagai studi observasional.

Metode : Meta-analisis mulai dilakukan pada Maret 2021 terhadap studi *case-control* pada tiga *International Journal Database* meliputi *PubMed*, *Science Direct*, dan *Proquest*. Meta-analisis ini mengidentifikasi *effect size* menggunakan *standardised mean difference (Cohen's d)* dari $mean \pm SD$. Telaah ini dilengkapi dengan analisis *subgroup* dengan kriteria komorbiditas, usia, dan lamanya depresi. Meta-analisis ini melibatkan studi berkualitas baik berdasarkan penilaian *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Case-Control Studies (NOS)* ≥ 6

Hasil : Didapatkan hubungan signifikan antara depresi dengan kadar *IL-6* pada kelompok depresi dibandingkan dengan kontrol non depresi baik secara statistik maupun klinis ($pooled SMD = 1,2182$; $p-value < 0,0001$) Tidak didapatkan hubungan signifikan antara depresi dengan kadar *CRP* pada kelompok depresi dibandingkan dengan kelompok kontrol non depresi ($pooled SMD = 0,4301$; $p-value 0,26$). Studi yang dianalisis pada penulisan ini baik variabel *IL-6* dan *CRP* memiliki heterogenitas tinggi dan didapatkan bias publikasi. Hasil analisis *subgroup* dengan kriteria komorbiditas, usia, dan lamanya depresi konsisten untuk variabel *IL-6* dan cukup bervariasi untuk variabel *CRP*.

Kesimpulan :Meta-analisis ini mengonfirmasi bahwa kadar *IL-6* lebih tinggi pada kelompok depresi dibandingkan dengan kelompok kontrol non depresi. Tidak didapatkan hubungan signifikan antara depresi dengan kadar *CRP*.

Kata Kunci : Depresi, *Interleukin-6 (IL-6)*, *C-Reactive Protein (CRP)*, Meta-Analisis

ABSTRACT

"Relationship Of Depression With Levels Of Interleukin-6 (IL-6) And C-Reactive Protein (CRP) To Comorbidities, Age, And Duration Of Depression : A Meta-Analysis On Case-Control Studies"

Background: The inflammatory hypothesis is one of the most prevalent topics concerning depression. Interleukine-6 (IL-6) and C-Reactive Protein (CRP) are raised in cross-sectional studies in a significant subgroup of patients with depression.

Objective: We used this approach to assess observational evidence on systemic inflammation of IL-6 and CRP levels in individuals with the depressive disorder than healthy control.

Method: We reviewed several case-control studies from three International Data Base of Pubmed Central, Science Direct, and Proquest databases in March 2021. We calculated effect sizes with a standardized mean difference (Cohen's *d*) from mean $\pm$ SD. Potential covariates were selected based on earlier reports showing associations of comorbidity, age, and duration of depression with inflammation. We performed meta-analyses using only high-quality studies according to cut-off scores Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Case-Control Studies (NOS) ≥ 6

Result: Pooled data from the earliest 11 studies already showed an association between major depression and IL-6 concentrations (pooled SMD = 1,22 $p < 0.0001$). No consistent association between major depression CRP levels (pooled SMD = 0.43, $p = 0.26$). The cumulative effect remained uncertain due to the extensive heterogeneity in study-specific estimates and inconsistencies between subgroups. Bias publication was found.

Conclusion : This cumulative meta-analysis confirmed higher mean levels of IL-6 in patients with major depression compared to non-depressed controls. No consistent association between CRP and major depression was observed.

Keywords: Depression, Interleukin-6 (IL-6), C-Reactive Protein (CRP), Meta-Analysis.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN TENTANG ORISINILITAS	iii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xivv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR SINGKATAN.....	xxi
BAB I.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian.....	8
1.3.1 Tujuan Umum	8
1.3.2 Tujuan Khusus	8
1.4 Manfaat Penelitian.....	9
1.4.1 Manfaat Dalam Bidang Akademik	9
1.4.2 Manfaat Dalam Pelayanan Kesehatan	9
1.5 Risiko Penelitian.....	10
1.6 Penelitian Mengenai Hubungan Depresi Dengan <i>IL-6</i> Dan <i>CRP</i>.....	11
BAB II	15
2.1 Depresi	15
2.1.1 Definisi.....	15
2.1.2 Faktor Risiko.....	16
2.1.3 Faktor Etiologi	17
2.1.4 Kriteria Diagnosis	25
2.1.5 Skala Penilaian Depresi	27
2.2 Inflamasi	29
2.2.1 Definisi.....	29
2.2.2 <i>Innate Immunity</i>	30

2.2.3	<i>Adaptive Immunity</i>	31
2.2.4	Mekanisme Inflamasi.....	31
2.2.5	<i>Interleukin-6 (IL-6)</i>	33
2.2.6	<i>C-Reactive Protein (CRP)</i>	34
2.3	Depresi dan Inflamasi.....	36
2.3.1	Peranan <i>Mycroglia</i> terhadap Depresi dan Inflamasi	36
2.3.2	Mekanisme Depresi Memicu Inflamasi	38
2.3.3	Hubungan Depresi dengan <i>Interleukin-6 (IL-6)</i>	40
2.3.4	Hubungan Depresi dan <i>C-Reactive Protein (CRP)</i>	41
2.3.5	Hubungan Lama Depresi dan Inflamasi	42
2.3.6	Usia Awitan Depresi	43
2.3.7	Komorbiditas Depresi Dengan Gangguan Medis Inflamasi	44
BAB III		47
3.1	Kerangka Konseptual.....	47
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	48
3.3	Hipotesis Penelitian.....	49
BAB IV		50
4.1	Protokol dan Registrasi	50
4.2	Kriteria Kelayakan	50
4.3	Sumber Informasi	50
4.4	Seleksi Studi.....	52
4.4.1	Menentukan Definisi Operasional	53
4.4.2	Menentukan Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	56
4.4.3	Menyingkirkan Duplikasi	57
4.4.4	Menentukan Kualitas Studi.....	58
4.5	Ekstraksi Data.....	59
4.6	Sintesis Data	59
4.6.1	Evaluasi Heterogenitas.....	61
4.6.2	Evaluasi <i>Pooled Test</i>	62
4.6.3	Evaluasi Resiko Bias.....	62
BAB V		64
5.1	Protokol dan Registrasi	64
5.2	Sumber Informasi	65
5.3	Seleksi Studi.....	65
5.4	Ekstraksi Data	69

5.4.1 Hasil Seleksi Studi Yang Memenuhi Syarat Untuk Sintesis Kuantitatif (Meta-Analisis)	69
5.4.2 Penilaian Kualitas Studi Menggunakan <i>Checklist NOS</i>	72
5.4.3 Prosedur Penegakan Diagnosis Depresi dan Pemeriksaan Penanda Inflamasi <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i>	73
5.4.4 Jumlah Responden Pada Kelompok Depresi dan Kelompok Kontrol Non Depresi	76
5.4.5 Jumlah Responden Berdasarkan Jenis Kelamin	77
5.4.6 Rata-Rata Usia Responden (Dalam Tahun)	79
5.4.7 Komorbiditas Medik Umum dan Komorbiditas Psikiatri Pada Responden	80
5.4.8 Rata-Rata Lamanya Depresi Pada Kelompok Depresi	83
5.4.9 <i>Confounding Factor</i> Pada Responden Studi Terpilih	84
5.4.10 Hasil Pengukuran Nilai Rata-Rata <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i>	85
5.5 Sintesis Data	87
5.5.1 Heterogenitas	87
5.5.2 Efek Gabungan (<i>Pooled SMD</i>) Pada <i>Forest Plot</i>	92
5.5.3 Bias Publikasi Pada Gambaran <i>Funnel Plots</i>	96
5.6 Analisis Subgroup.....	100
5.6.1 Uji Heterogenitas Pada Analisis <i>Subgroup</i>	104
5.6.2 <i>Pooled Effect (Pooled SMD)</i> Dengan <i>Forest Plot</i> Pada Analisis Subgroup	107
BAB VI.....	118
6.1 Heterogenitas.....	119
6.2 Estimasi Efek Gabungan (<i>Pooled SMD</i>) Hubungan Depresi dengan Kadar <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i>	126
6.2.1 Estimasi Efek Gabungan (<i>Pooled SMD</i>) Hubungan Depresi dengan Kadar <i>IL-6</i>	127
6.2.2 Estimasi Efek Gabungan (<i>Pooled SMD</i>) Hubungan Depresi dengan <i>CRP</i>	133
6.3 Bias Publikasi.....	137
6.4 Analisis Subgroup.....	140
6.4.1 Uji Heterogenitas Pada Analisis <i>Subgroup</i>	141
6.4.2 <i>Pooled SMD</i> Hubungan Depresi Dengan Penanda Inflamasi <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i> Berdasarkan Analisis Subgroup	143
6.5 Keterbatasan Penelitian	150
BAB VII	151
7.1 Kesimpulan.....	151

7.2 Saran	152
DAFTAR PUSTAKA.....	154
LAMPIRAN.....	168

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Penelitian Mengenai Hubungan Depresi dengan <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i>	11
Tabel 2.1 Komorbiditas Penyakit Medis pada Depresi	45
Tabel 2.2 Gejala Depresi Pada Komorbiditas Gangguan Medis	46
Tabel 4.1 Tabel Protokol <i>Research Question</i> dan <i>Format PICOS Framework</i> “Hubungan Depresi dengan <i>Interleukin-6 (IL-6)</i> dan <i>C-Reactive Protein (CRP)</i> ”	50
Tabel 4.2 Tabel Kata Kunci “Hubungan Depresi Dengan <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i> ”	51
Tabel 5.1 Hasil Seleksi Studi Yang Memenuhi Syarat Untuk Sintesis Kuantitatif	70
Tabel 5.2 Hasil Seleksi Studi Berdasarkan Negara, Benua, dan Institusi Penyelenggara Penelitian.....	71
Tabel 5.3 Jumlah dan Persentase Artikel Jurnal Terpilih Berdasarkan Benua dan Negara	72
Tabel 5.4 Hasil Penilaian Kualitas Studi Menggunakan <i>Checklist NOS</i>	72
Tabel 5.5 Jumlah dan Persentase Rekapitulasi Penilaian Kualitas Studi Menggunakan <i>Checklist NOS</i>	73
Tabel 5.6 Prosedur Penegakan Diagnosis Depresi dan Metode Pemeriksaan <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i>	74
Tabel 5.7 Jumlah dan Persentase Prosedur Penegakan Diagnosis Depresi dan Metode Pemeriksaan <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i>	75
Tabel 5.8 Jumlah Responden Kelompok Depresi dan Kelompok Kontrol Non Depresi	76
Tabel 5.9 Jumlah dan Persentase Studi Berdasarkan Jumlah Responden	77

Tabel 5.10 Jumlah Responden Berdasarkan Jenis Kelamin	78
Tabel 5.11 Jumlah dan Persentase Studi Berdasarkan Jenis Kelamin Responden	79
Tabel 5.12 Rata-Rata Usia Responden Pada Kelompok Depresi dan Kelompok Kontrol (Dalam Tahun)	79
Tabel 5.13 Jumlah dan Persentase Studi Berdasarkan Usia Responden.....	80
Tabel 5.14 Tabel Komorbiditas Medik Umum dan Komorbiditas Psikiatri Pada Responden.....	81
Tabel 5.15 Jumlah dan Persentase Studi Berdasarkan Komorbiditas Medik Umum dan Komorbiditas Psikiatri Pada Responden.....	83
Tabel 5.16 Lamanya Depresi Pada Kelompok Depresi	83
Tabel 5.17 Jumlah dan Persentase Studi berdasarkan Lamanya Depresi	84
Tabel 5.18 <i>Confounding Factor</i> BMI dan Merokok Pada Responden	85
Tabel 5.19 <i>Confounding Factor</i> Pada Responden	85
Tabel 5.20 Hasil Pengukuran Nilai Rata-Rata <i>IL-6</i> Beserta Jumlah Responden.....	86
Tabel 5.21 Hasil Pengukuran Nilai Rata-Rata <i>CRP</i> Beserta Jumlah Responden	86
Tabel 5.22 Uji Heterogenitas Bahan Studi	91
Tabel 5.23 <i>Effect Size</i> Model Random Effect.....	95
Tabel 5.24 Pengujian Bias Publikasi	97
Tabel 5.25 Analisis Ulang Uji Heterogenitas Bahan Studi.....	98
Tabel 5.26 <i>Effect Size</i> pada <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i> Setelah Beberapa Penelitian Tidak Diikutsertakan	99
Tabel 5.27 Pengujian Meta Bias Setelah Beberapa Penelitian Tidak Diikutsertakan	100
Tabel 5.28 Tabel <i>Subgroup</i> Kriteria Komorbiditas (Disertai Komorbiditas dan Tanpa Komorbiditas)	101

Tabel 5.29 Tabel <i>Subgroup</i> Kriteria Usia Responden (Usia Kurang Dari 40 Tahun dan Lebih Dari 40 Tahun).....	102
Tabel 5.30 Tabel <i>Subgroup</i> Kriteria Lama Depresi (Kurang Dari 6 Minggu Dan Lebih Dari 6 Minggu)	103
Tabel 5.31 Uji Heterogenitas Analisis Subgroup Pada <i>IL-6</i>	105
Tabel 5.32 Uji Heterogenitas Analisis Subgroup Pada <i>CRP</i>	106
Tabel 5.33 <i>Pooled SMD</i> untuk <i>IL-6</i> Pada Analisis <i>Subgroup</i> Menggunakan <i>Random Effect Model</i>	111
Tabel 5.34 <i>Pooled SMD</i> untuk <i>CRP</i> Pada Analisis <i>Subgroup</i> Menggunakan <i>Random Effect Model</i>	115

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Malfungsi sirkuit otak pada penderita depresi	15
Gambar 2.2 Gambar skematis hubungan antara stresor sosial, <i>pro-inflammatory cytokine</i> , dan depresi	18
Gambar 2.3 Disfungsi neurotransmitter <i>5-HT</i> , <i>NE</i> , dan <i>DA</i> terhadap perubahan <i>mood</i>	21
Gambar 2.4 Mekanisme stresor mengaktivasi sekresi hormonal, sistem imun, dan sistem saraf autonom.....	23
Gambar 2.5 Sel-sel yang terlibat dalam imunitas alami (<i>innate immunity</i>) dan imunitas adaptif (<i>adaptive immunity</i>)	29
Gambar 2.6 Aktivasi kaskade inflamasi	32
Gambar 2.7 Fungsi <i>IL-6</i> terhadap beberapa sel	34
Gambar 2.8 Perubahan morfologis <i>microglia</i> sebagai respons terhadap stresor	37
Gambar 2.9 <i>Two-Hit Hypothesis</i> pada <i>microglia</i>	37
Gambar 2.10 <i>Complex positive feedback loop</i> pada <i>pro-inflammatory cytokine</i> dan hiperaktivitas <i>HPA-axis</i>	38
Gambar 2.11 Mekanisme depresi dan stres psikososial menginduksi inflamasi di otak	39
Gambar 2.12 Perubahan progresif disregulasi sistem imun seiring peningkatan derajat depresi. Disregulasi sistem imun terus terjadi ketika depresi tidak mencapai remisi dalam perjalanan penyakitnya.....	41
Gambar 2.13 Respon terapi depresi berdasar durasi waktu.	43
Gambar 4.1 <i>New Castle – Ottawa Quality Assessment Scale Case Control Studies (NOS) checklist</i>	58

Gambar 5.1 Registrasi PROSPERO	64
Gambar 5.2 Hasil pencarian awal artikel jurnal pada <i>International Journal Database</i>	66
Gambar 5.3 Hasil seleksi artikel jurnal pada tiga <i>International Journal Database</i>	67
Gambar 5.4 <i>Forest Plot</i> Untuk Pemeriksaan <i>IL-6</i>	95
Gambar 5.5 <i>Forest Plot</i> Untuk Pemeriksaan <i>CRP</i>	95
Gambar 5.6 <i>Funnel Plot</i> Untuk Variabel <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i>	97
Gambar 5.7 <i>Forest Plot</i> Variabel <i>IL-6</i> Setelah Beberapa Penelitian Tidak Diikutsertakan.....	99
Gambar 5.8 <i>Forest Plot</i> Variabel <i>CRP</i> Setelah Beberapa Penelitian Tidak Diikutsertakan.....	99
Gambar 5.9 <i>Funnel plot</i> Variabel <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i> Setelah Beberapa Penelitian Tidak Diikutsertakan.....	100
Gambar 5.10 <i>Forest Plot</i> Variabel <i>IL-6</i> Pada Analisis Subgroup Kriteria Disertai Komorbiditas Medik Umum (1) dan Tanpa Komorbiditas Medik Umum (2)	108
Gambar 5.11 <i>Forest Plot</i> Variabel <i>IL-6</i> Pada Analisis Subgroup Kriteria Disertai Komorbiditas Psikiatri (1) dan Tanpa Komorbiditas Psikiatri (2).....	110
Gambar 5.12 <i>Forest Plot</i> Variabel <i>IL-6</i> Pada Analisis <i>Subgroup</i> Kriteria Disertai Komorbiditas Psikiatri + Medik Umum (1) dan Tanpa Komorbiditas Psikiatri + Medik Umum (2).....	110
Gambar 5.13 <i>Forest Plot</i> Variabel <i>IL-6</i> Pada Analisis Subgroup Kriteria Usia Lebih dari 40 Tahun (1) dan Usia Kurang dari 40 Tahun (2)	113
Gambar 5.14 <i>Forest Plot</i> Variabel <i>IL-6</i> Pada Analisis Subgroup Kriteria Lama Depresi > 6 Minggu (1) dan Lama Depresi < 6 Minggu (2)	114

Gambar 5.15 <i>Forest Plot Variabel CRP Pada Analisis Subgroup Kriteria Disertai Komorbiditas Medik Umum (1) & Tanpa Komorbiditas Medik Umum (2)</i>	1153
Gambar 5.16 <i>Forest Plot Variabel CRP Pada Analisis Subgroup Kriteria Disertai Komorbiditas Psikiatri (1)&Tanpa Komorbiditas Psikiatri (2)</i>	1153
Gambar 5.17 <i>Forest Plot Variabel CRP Pada Analisis Subgroup Kriteria Disertai Komorbiditas Psikiatri+Medik Umum (1) & Tanpa Komorbiditas Psikiatri+Medik Umum (2)</i>	1154
Gambar 5.18 <i>Forest Plot Variabel CRP Pada Analisis Subgroup Kriteria Usia Lebih dari 40 Tahun (1) dan Usia Kurang dari 40 Tahun (2)</i>	1154
Gambar 5.19 <i>Forest Plot Variabel CRP Pada Analisis Subgroup Kriteria Lama Depresi > 6 Minggu (1) dan Lama Depresi < 6 Minggu (2)</i>	1155
Gambar 6.1 Gambaran klinis depresi berhubungan dengan neurotransmitter dan mediator inflamasi yang mendasari.....	123
Gambar 6.2 Perubahan dinamis dari respons imun dalam perjalanan depresi.	124

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Registrasi PROSPERO.....	168
Lampiran 2 <i>New Castle–Ottawa Quality Assesement Scale Case Control Studies (NOS checklist)</i>	170
Lampiran 3 Meta-analisis sebelumnya mengenai hubungan depresi dengan penanda inflamasi	172
Lampiran 4 Hasil Seleksi Studi Terpilih untuk Metaanalisis.....	175
Lampiran 5 <i>Output R</i> Untuk <i>IL-6</i>	187
Lampiran 6 <i>Output R</i> Untuk <i>CRP</i>	193

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>adrenocorticotropic hormone</i>
ACC	: <i>anterior cingulate cortex</i>
APC	: <i>antigen presenting cells</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
BBB	: <i>blood brain barrier</i>
BDNF	: <i>brain derived neurotrophic factor</i>
BH4	: <i>tetrahydrobiopterin</i>
CBT	: <i>cognitive behaviour therapy</i>
CMI	: <i>cell mediated immunity</i>
COX	: <i>selective cyclooxygenase</i>
CRF	: <i>corticotrophin releasing factor</i>
CRH	: <i>corticotropin releasing hormone</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CSS	: <i>cairan serebrospinal</i>
CTLs	: <i>cytotoxic T lymphocytes</i>
DA	: <i>dopamine</i>
dACC	: <i>dorsal anterior cingulate cortex</i>
DAMPs	: <i>damage-associated molecular patterns</i>
DSM-5 TM	: <i>Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorder Fifth Edition</i>
DST	: <i>dexamethasone suppression test</i>
GRs	: <i>glucocorticoid receptors</i>
HAM-D	: <i>hamilton rating scale for depression</i>
HC	: <i>hippocampus</i>
HPA	: <i>hypothalamic pituitary adrenal</i>
IDO	: <i>indoleamine 2, 3 dioxygenase</i>
IL	: <i>interleukine</i>
IFN- α	: <i>interferon alfa</i>
IFN- γ	: <i>interferon gamma</i>
Kemenkes	: <i>kementrian kesehatan</i>

MAMPs	: <i>microbial-associated molecular patterns</i>
MAPK	: <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MCI	: <i>Mild Cognitive Impairment</i>
MDD	: <i>Major Depressive Disorder</i>
MHC	: <i>major histocompatibility complex</i>
<i>mtDNA</i>	: DNA mitokondria
MS	: <i>Multiple Sclerosis</i>
NE	: <i>norepinephrine</i>
NGF	: <i>nerve growth factors</i>
NK cells	: <i>natural killer cells</i>
NLR	: <i>NOD Like Reseptor</i>
NMDAR	: <i>N-metil-D-aspartat</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
NOS	: <i>nitric oxide synthase</i>
NSAIDs	: <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>
PAF	: <i>platelet-activating factors</i>
PET	: <i>positron emission tomography</i>
PPDGJ	: Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia
QUIN	: <i>quinolinic acid</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
RNS	: <i>reactive nitrogen species</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
SERT	: <i>serotonin transporter</i>
SSP	: sistem saraf pusat
SSRI	: <i>selecitive serotonin reuptake inhibitor</i>
<i>Th</i>	: <i>T Helper</i>
<i>TRP</i>	: <i>tryptophan</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
vmPFC	: <i>ventromedial prefrontal cortex</i>
5-HT	: <i>serotonin</i>