

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*

Novi Agung Rahmawati ¹

Erikavitri Yulianti ²

Citrawati Dyah Kencono Wungu ³

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Depresi merupakan salah satu gangguan mood yang ditandai perasaan sedih, murung, dan iritabilitas. Penderita depresi mengalami distorsi kognitif seperti mengeritik diri sendiri, rasa bersalah, tidak berharga, kehilangan percaya diri, pesimis, dan putus asa. Perasaan malas tak bertenaga, perlambatan psikomotor, serta penarikan diri secara sosial juga menyertai gangguan ini. Pasien depresi mengalami gangguan tidur, penurunan nafsu makan, dan gairah seksual. Penegakan diagnosis depresi dibuat berdasarkan butir-butir pedoman diagnosis dari DSM-5. (Amir, 2016) Depresi atau *Major Depressive Disorder (MDD)* merupakan masalah serius yang dialami hampir 350 juta orang dan diprediksi menjadi beban global pada tahun 2030. (Celina *et al.*, 2016) Prevalensi depresi penduduk Indonesia berusia lebih dari 15 tahun mencapai 6.1% (706.689 jiwa) berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jawa Timur memiliki prevalensi 4.5% atau sebesar 111.879 jiwa. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018) Diagnosa depresi menduduki peringkat ke-2 tertinggi di

¹ Dokter Umum, peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Departemen/SMF Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

² Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa/Psikiater, Staf Pengajar pada Departemen/SMF Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

³ Dokter, Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Peneliti Kelompok Studi Hepatitis, *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga Surabaya

Unit Rawat Jalan Poli Jiwa-1 Psikiatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebesar 564 kunjungan (14.62%) pada tahun 2020. Data epidemiologi menunjukkan sebagian besar penderita depresi berjenis kelamin perempuan dengan umur rata-rata awitan 20-40 tahun. Depresi menyebabkan disabilitas, penurunan kemampuan fungsional, penurunan kualitas hidup, peningkatan rasa nyeri, kelelahan, keraguan diri. Hal ini memicu rasa putus asa dan isolasi sosial yang meningkatkan resiko kematian. Ide bunuh diri muncul dan 20-40% melakukan percobaan terhadap ide tersebut, 15% diantaranya meninggal dunia. Depresi bersifat kronik progresif, angka relaps tinggi, dan remisi yang rendah. (Amir, 2016)

Depresi berhubungan dengan faktor genetik, biogenik amin, gangguan neuroendokrin, perubahan neurofisiologi, dan faktor psikologis. Kehilangan objek yang dicintai, hilangnya harga diri, distorsi kognitif, dan ketidakberdayaan menjadi faktor psikososial terjadinya gangguan ini. (Amir, 2016) Pendekatan neurobiologi terus berkembang untuk memahami psikopatologi dan peran psikofarmaka dalam penatalaksanaannya. Depresi berhubungan dengan defisiensi *monoamine neurotransmitter* di otak yakni *serotonin (5-HT)*, *norepinephrine (NE)*, dan *dopamine (DA)*. (Stahl, 2016) Depresi berhubungan dengan disregulasi *negative feedback* pada *hypothalamic-pituitary-adrenal-axis* (aksis HPA) yang berakibat *hyper-cortisolemia*, retraksi dendrit, dan perubahan morfologi *microglia* di *hyppocampus (HC)*. (Amir, 2016)

Perkembangan ilmu pengetahuan menunjukkan korelasi antara depresi dan inflamasi. Mekanisme depresi memicu inflamasi melibatkan *neurotransmitter*, metabolisme otak, sistem *immune*, dan fungsi endokrin. Hal ini masih terus berkembang. (Celina *et al.*, 2016) Hiperaktivitas aksis HPA merangsang rilis *NE* memicu *bone marrow* memproduksi *monocyte*. Rilis *pro-inflammatory cytokine* dan

aktivasi *cell-mediated immune (CMI)* akan meningkat. (Dantzer dan Capuron, 2017; Miller dan Raison, 2016) Peningkatan kadar penanda inflamasi spesifik pada depresi meliputi *interleukin-6 (IL-6)*, *IL-18*, *IL-1*, *IL-1 β* , *tumor necrosis factor-alpha (TNF)- α* , *monocyte chemoattractant protein*, dan *acute phase protein* yakni *C-reactive protein (CRP)*. (Amir, 2016; Celina *et al.*, 2016) *Pro-inflammatory cytokine* menembus *blood brain barrier (BBB)* melalui mekanisme *immune to brain communication pathways*. Hal ini mempengaruhi sintesa dan fungsi *monoamine neurotransmitter* di otak. (Dantzer dan Capuron, 2017; Miller dan Raison, 2016) Kadar serotonin ekstraseluler menurun dengan membiaskan ekspresi gen yang berhubungan dengan *serotonin transporter* serta metabolisme *triptofan* sebagai prekursor serotonin (Furtado dan Katzman, 2015; Chamberlain, 2019; Strawbridge *et al.*, 2019)

Interleukine-6 merupakan sitokin dalam sistem kekebalan tubuh yang mempengaruhi banyak gangguan *autoimmune*. Sitokin ini memperkuat keadaan inflamasi dan menimbulkan resiko terjadinya diabetes, aterosklerosis, kanker prostat, ensefalitis dan juga *rheumatoid arthritis*. (Ting *et al.*, 2020) Berbagai penelitian *cross-sectional* menunjukkan *IL-6* secara konsisten meningkat pada depresi akibat emosi negatif dan pengalaman menegangkan. *Interleukin-6* adalah stimulator kuat aktivitas *HPA-axis* melalui produksi *corticotropin releasing hormone (CRH)*. Hal ini memicu peningkatan kadar *adrenocorticotrophin hormone (ACTH)* plasma dan kortisol yang memperberat gejala depresi seperti kecemasan, insomnia dan gangguan memori. (Kiecolt dan Glaser, 2002) Studi Fan *et al.* (2017) menunjukkan kadar *IL-6* berkorelasi positif dengan peningkatan skor *Hamilton Depression Scale-17 (HDRS)*. Peningkatan rilis *IL-6* pada depresi meningkatkan derajat beratnya gejala depresi, mempengaruhi respon terapi, menimbulkan hambatan bagi pemulihan, dan memperburuk prognosis. Pemberian antidepresan *selektif serotonin reuptake inhibitor (SSRI)* secara signifikan

mengurangi kadar plasma *IL-6*. Keterlibatan *IL-6* mulai dipertimbangkan sebagai parameter efektifitas pemberian antidepresan yang mempengaruhi beratnya gejala depresi. Kadar serum *IL-6* pada kelompok depresi melankolis juga didapatkan lebih tinggi dibandingkan depresi non-melankolis. Peran neuroinflamasi pada patogenesis *MDD* menciptakan perspektif baru bahwa *IL-6* berpotensi membantu mengklasifikasikan depresi berdasarkan sub tipe biologisnya. Ini membuka peluang pengobatan *MDD* lebih presisi. (Ting *et al.*, 2020)

Keberadaan *IL-6* menginduksi rilis *CRP* dengan mengurangi *binding CRP* pada *carboxylesterases* di *endoplasmic reticulum hepatocyte*. (Chamberlain, 2019; Sproston dan Ashworth, 2018). *C-Reactive Protein* merupakan penanda inflamasi protein fase akut yang memantau secara non-spesifik penyakit lokal maupun sistemik. Kadar *CRP* meningkat setelah adanya trauma, infeksi bakteri, peradangan, dan kerusakan jaringan. Peningkatan kadar *CRP* dikaitkan dengan penggunaan tembakau, peningkatan indeks massa tubuh, usia, hipertensi, resistensi insulin, diabetes, penyakit ginjal kronis, penurunan fungsi ventrikel kiri, aterosklerosis luas, dan infeksi aktif. (Dewi *et al.*, 2016) *C-Reactive Protein* dianggap sebagai biomarker dan penanda prognostik inflamasi yang merespon peradangan fase akut. Pengukurannya mudah dan murah dibandingkan penanda inflamasi lainnya. (Dewi *et al.*, 2016) Dampak peningkatan kadar *CRP* dikaitkan dengan perjalanan klinis dan keparahan gejala depresi, pola spesifik gejala depresi, respons yang lebih buruk terhadap pengobatan, dan mempengaruhi prognosis depresi. (Orsolini, 2022)

Depresi bukanlah gangguan yang homogen namun merupakan fenomena yang kompleks. Depresi dapat berkomorbiditas dengan gangguan psikiatri maupun gangguan medik umum. (Amir, 2016) Stres psikososial dan komorbiditas gangguan psikiatri diduga mampu mengaktifkan *immune system* seperti halnya yang terjadi pada

infeksi. Sistem saraf simpatis merangsang produksi *chatecholamine (NE)* yang kemudian merangsang *bone marrow* memproduksi *sel myeloid* (seperti *monocyte*) memproduksi sitokin pro-inflamasi untuk memasuki perifer. Komorbiditas medik umum merangsang pelepasan mediator inflamasi spesifik akibat kerusakan jaringan. Inflamasi kemudian dapat mempengaruhi perubahan perilaku yang menyerupai depresi. Inflamasi sistemik yang diinduksi oleh *cytokine* dapat memodulasi perubahan perilaku seperti gangguan tidur, anoreksia, penurunan berat badan, mudah lelah, gangguan kognitif, dan perlambatan psikomotor. Gejala psikomotor jauh lebih menonjol pada kelompok penderita depresi yang diinduksi *cytokine* sementara distorsi kognitif lebih besar pada kelompok depresi idiopatik (Miller dan Raison, 2015; Amir, 2016). Sitokin pro-inflamasi (*TNF*, *IL-1*, *IL-6*) mempengaruhi metabolisme monoamine seperti *DA*, *5-HT*, *NE*. Ketiga neurotransmitter tersebut berkaitan dengan depresi. (Amin, 2016) Komorbiditas medik umum pada depresi antara lain kanker, penyakit jantung koroner, diabetes melitus, gagal ginjal kronis, nyeri kronis, dan *multiple sclerosis*. (Thom *et al.*, 2019) Komorbiditas psikiatri yang dapat menyertai depresi antara lain gangguan kecemasan, gangguan panik, fobia, *obsessive-compulsive disorder*, *post-traumatic stress disorder*, *schizophrenia*, maupun gangguan bipolar. Komorbiditas ini dapat mempengaruhi mekanisme neuroinflamasi pada depresi yang kemudian berdampak terhadap peningkatan derajat beratnya depresi dan responnya terhadap pengobatan, (Haapakoski *et al.*, 2015)

Sepertiga pasien depresi tanpa disertai gangguan medik umum menunjukkan adanya peningkatan kadar penanda inflamasi dibandingkan kelompok kontrol. (Hodes *et al.*, 2016) Keterlibatan inflamasi ini diduga berperan terhadap resistensi pengobatan depresi yang diperkirakan mencapai 10-30%. Depresi resisten terapi atau *Treatment Resistant Depression (TRD)* ditandai dengan adanya respon inadekuat setelah

pemberian antidepresan selama 6 minggu menurut *Massachusetts General Hospital (MGH) Staging Method to Classify Treatment-Resistant Depression*. (Fava *et al.*, 2003; Chamberlain *et al.*, 2019) Peningkatan *pro-inflammatory cytokine* didapatkan pada TRD dan semakin menyulitkan proses penyembuhan depresi. Kadar CRP dan IL-6 lebih tinggi pada kelompok TRD daripada kelompok depresi responsif antidepresan. Hal ini dapat mengganggu kesehatan fisik dan menghambat fungsi sosial, produktivitas, pekerjaan, dan peningkatan biaya layanan kesehatan. Pendekatan baru diperlukan untuk penanganan depresi di masa mendatang. (Furtado & Katzman, 2015; Murphy *et al.*, 2017; Chamberlain *et al.*, 2019; Strawbridge *et al.*, 2019)

Depresi lebih sering terjadi pada usia muda dengan rentang 20-50 tahun. Umur rata-rata awitan depresi berada pada usia 40 tahun. Faktor sosial menempatkan seseorang yang berusia muda pada resiko lebih tinggi mengalami depresi. (Amir, 2016) Seiring bertambahnya usia, perubahan terjadi pada semua fungsi fisiologis termasuk sistem imun. Respons imun menurun seiring bertambahnya usia berkontribusi pada peningkatan resiko penyakit kronis berbasis inflamasi. (Fulop *et al.*, 2014). Inflamasi sistemik yang diinduksi oleh *cytokine* dapat memodulasi perubahan perilaku berupa *sickness syndrome* atau perilaku sakit dengan gambaran yang bertumpang tindih dengan depresi (*depression like behavior*). (Miller dan Raison, 2015; Amir, 2016).

Penelitian *cross-sectional* menunjukkan hasil yang beragam terkait hubungan depresi dengan peningkatan penanda inflamasi. Tidak semua pasien depresi konsisten mengalami peningkatan penanda inflamasi. (Celina *et al.*, 2016) Perbedaan ini memerlukan sebuah analisis untuk menghitung efek gabungan sebagai kesimpulan dari berbagai hasil penelitian yakni meta-analisis. Gene V. Glass (1976) mendefinisikan meta-analisis sebagai analisis statistik dan hasil terintegrasi dari kumpulan beberapa penelitian. (Stroup *et al.*, 2016) Meta-analisis merupakan sebuah studi kuantitatif yang

menganalisis berbagai penelitian secara sistematis. Meta-analisis terhadap hubungan depresi dengan kadar penanda inflamasi sudah pernah dilakukan oleh Haapakoski *et al.* (2015) pada berbagai studi *cross sectional* yang terpublikasi pada tahun 2005-2013. Meta-analisis tersebut berjudul “*Cumulative Meta-Analysis Of Interleukins 6 and 1 β , Tumour Necrosis Factor- α and C-Reactive Protein In Patients With Major Depressive Disorder*”. Hubungan signifikan antara depresi dengan peningkatan kadar *IL-6* dan *CRP*. Hubungan depresi dengan *IL-6* disimpulkan signifikan ($d = 0.54$, 95% $CI = 0.40 - 0.69$) dan hubungan depresi dengan *CRP* disimpulkan signifikan ($d = 0.47$, 95% $CI = 0.28 - 0.65$). Meta-analisis tersebut memiliki beberapa kelemahan diantaranya melibatkan responden dengan *sickness behaviour*, penggunaan *self report instruments* untuk depresi, metode pemeriksaan penanda inflamasi belum seragam, serta masih melibatkan studi dengan kualitas yang kurang baik. (Haapakoski *et al.*, 2015)

Penulisan ini merupakan metode analisis dalam bentuk meta-analisis mengenai hubungan depresi dengan kadar *IL-6* dan *CRP*. Meta-analisis ini melibatkan berbagai studi *case-control* yang lebih baru dan terpublikasi pada rentang tahun 2011-2020. Hal ini menjadi sebagian faktor kebaruan yang membedakan dengan meta-analisis sebelumnya. Meta-analisis ini juga memberlakukan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang lebih spesifik diantaranya terbatas pada studi *observational case-control*, penegakan diagnosis depresi oleh Psikiater melalui *SCID* menggunakan kriteria diagnosis DSM-III/ DSM-IV/ DSM-5 atau MINI dan juga skala HDRS / HAM-D, pemeriksaan penanda inflamasi menggunakan *ELISA*, dan hanya melibatkan studi berkualitas baik pada evaluasi *New Castle – Ottawa Quality Assesement Scale Case Control Studies (NOS)*. Ulasan diatas juga menyebutkan bahwa inflamasi depresi juga dipengaruhi oleh komorbiditas yang menyertai, lama depresi, dan usia. Penulisan meta-analisis ini kemudian dilengkapi dengan analisis *subgroup* untuk menilai hubungan

depresi dengan kadar penanda inflamasi *IL-6* dan *CRP* berdasarkan kriteria komorbiditas, usia, dan lamanya depresi pada kelompok depresi dibandingkan kelompok kontrol non depresi. Penambahan analisis *subgroup* disertai kriteria inklusi dan eksklusi yang lebih spesifik pada penulisan ini juga menjadi faktor kebaruan dan pembeda dengan meta-analisis sebelumnya. Harapan dari penulisan meta-analisis ini adalah mendapatkan analisis perkiraan yang lebih presisi untuk menilai hubungan antara depresi dengan kadar penanda inflamasi *IL-6* dan *CRP*.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara depresi dengan penanda inflamasi *IL-6* dan *CRP* dibandingkan kelompok kontrol non depresi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mendapatkan sintesis data sistematis dari berbagai *case control study* yang relevan mengenai hubungan antara depresi dengan kadar penanda inflamasi *IL6* dan *CRP*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendapatkan *effect sizes* berupa *standardised mean difference (pooled SMD / Cohen's d)* dari *mean ± SD* kadar *IL-6* pada kelompok depresi dibandingkan kelompok kontrol non depresi
2. Mendapatkan *effect sizes* berupa *standardised mean difference (Pooled SMD/ Cohen's d)* dari *mean ± SD* kadar *CRP* pada kelompok depresi dibandingkan kelompok kontrol non depresi
3. Melakukan *subgroup analysis* untuk menilai hubungan depresi dengan kadar penanda inflamasi *IL-6* dan *CRP* berdasarkan komorbiditas pada kelompok depresi dibandingkan kelompok kontrol non depresi.

4. Melakukan *subgroup analysis* untuk menilai hubungan depresi dengan kadar penanda inflamasi *IL-6* dan *CRP* berdasarkan usia pada kelompok depresi dibandingkan kelompok kontrol non depresi.
5. Melakukan *subgroup analysis* untuk menilai hubungan depresi dengan kadar penanda inflamasi *IL-6* dan *CRP* berdasarkan lamanya depresi pada kelompok depresi dibandingkan kelompok kontrol non depresi

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Dalam Bidang Akademik

Hasil meta-analisis diharapkan dapat menjadi bagian pengembangan ilmu pengetahuan mengenai hubungan antara depresi dengan kadar penanda inflamasi spesifik *IL-6* dan *CRP* dengan menggunakan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang lebih spesifik

1.4.2 Manfaat Dalam Pelayanan Kesehatan

1. Hasil meta-analisis ini dapat dipakai sebagai pendekatan baru dalam penatalaksanaan depresi. Peran neuroinflamasi pada patogenesis *MDD* menciptakan perspektif baru bahwa *penanda inflamasi* berpotensi menjadi biomarker prediktif untuk mengidentifikasi lebih awal respons pengobatan maupun resiko resistensi pada depresi. Pendekatan ini juga membuka peluang klasifikasi depresi berdasarkan subtype biologis sehingga pengobatan *MDD* dapat lebih presisi.
2. Hasil meta-analisis ini dapat menunjang upaya meningkatkan kesadaran pentingnya penataksalanaan komprehensif dan kepatuhan pengobatan pada depresi
3. Hasil meta-analisis ini dapat meningkatkan kewaspadaan terhadap resiko timbulnya gangguan medis berbasis inflamasi pada kasus depresi

1.5 Risiko Penelitian

1. Meta-analisis ini bergantung pada jaringan internet untuk melakukan pencarian berbagai studi observasional secara *online*.
2. Publikasi cenderung dilakukan pada penelitian dengan hasil signifikan positif. Hal ini menimbulkan resiko bias publikasi pada penulisan ini.

1.6 Penelitian Mengenai Hubungan Depresi Dengan *IL-6* Dan *CRP*

Tabel 1.1 Penelitian Mengenai Hubungan Depresi dengan *IL-6* dan *CRP*

No	Penulis	Tahun	Negara	Judul Penelitian	Desain	Hasil
1	(Haapakoski et al.)	2015	Finland	<i>Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factor-α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder</i>	<i>Meta-analysis</i>	Didapatkan hubungan signifikan depresi dengan <i>IL-6</i> (<i>pooled SMD</i> = 0.54, $p < 0.0001$) dan <i>CRP</i> (<i>pooled SMD</i> = 0.47, $p < 0.0001$)
2	(Sarah et al.)	2019	United States	<i>Replication and Reproducibility Issues In The Relationship Between C-Reactive Protein and Depression: A Systematic Review and Focused Meta-Analysis</i>	<i>A systematic review and focused meta-analysis</i>	Didapatkan hubungan signifikan antara depresi dengan <i>CRP</i> dengan nilai efek yang kecil ($p < 0,01$).
3.	(Ma et al.)	2022	China	<i>The Impact of Cognitive Behavioral Therapy on Peripheral Interleukin-6 Levels in Depression:</i>	<i>A systematic review and focused meta-analysis</i>	Kadar <i>IL-6</i> lebih rendah setelah intervensi <i>CBT</i> pada penderita depresi (<i>pooled SMD</i> = 0,38; 95% <i>CI</i> =0,07- 0,69, $p=0,02$).
4	(Petrozzi et al.)	2020	Germany	<i>Pro-Inflammatory Markers and Fatigue In Patients With Depression: A Case-Control Study</i>	<i>Case Control Study</i>	Sitokin <i>IL-6</i> memberikan efek moderate perbedaan sitokin pro-inflamasi pada kelompok depresi disertai <i>fatigue</i> dibandingkan kontrol

No	Penulis	Tahun	Negara	Judul Penelitian	Desain	Hasil
5	(Nishuty et al.)	2019	Bangladesh	<i>Evaluation of Serum Interleukin-6 and Creactive Protein Levels in Drug-naïve Major Depressive Disorder Patients</i>	<i>Case Control Study</i>	Peningkatan konsentrasi <i>IL-6</i> signifikan pada <i>MDD</i> dibandingkan kontrol ($p < 0,001$). Perubahan kadar <i>CRP</i> serum tidak signifikan antara kelompok depresi dengan kontrol ($p = 0,126$)
6	(Al-Fadhel et al.)	2019	Iraq	<i>IL-10 Is Associated With Increased Mu-Opioid Receptor Levels In Major Depressive Disorder</i>	<i>Case Control Study</i>	Peningkatan signifikan kadar β -EP, MOR, <i>IL-6</i> dan <i>IL-10</i> pada pasien <i>MDD</i> dibandingkan kontrol
7	(Baghai et al.)	2018	Germany	<i>Classical Risk Factors and Inflammatory Biomarkers: One of the Missing Biological Links Between Cardiovascular Disease and Major Depressive Disorder</i>	<i>Case Control Study</i>	Kadar <i>hsCRP</i> , <i>IL-1β</i> dan <i>IL-6</i> meningkat pada pasien <i>MDD</i> dan meningkatkan risiko gangguan kardiovaskular
8	(Abautret-Daly et al.)	2017	Spain	<i>Association Between Psychological Measures With Inflammatory and Disease-Related Markers Of Inflammatory Bowel Disease</i>	<i>Case Control Study</i>	Pasien <i>IBD</i> yang bergejala memiliki skor depresi dan kecemasan lebih tinggi disertai peningkatan <i>IL-1β</i> , <i>IL-6</i> , <i>CRP</i> , dan rasio <i>kynurenine: tryptophan</i>

No	Penulis	Tahun	Negara	Judul Penelitian	Desain	Hasil
9	(Kallaur et al.)	2016	Brazil	<i>Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress Biomarkers of Depression Symptoms in Subjects with Multiple Sclerosis: Increased Peripheral Inflammation but Less Acute Neuro-inflammation</i>	<i>Case Control Study</i>	Pasien <i>MS</i> dengan depresi memiliki lebih banyak gejala gastrointestinal, serum <i>IL-6</i> lebih tinggi, dan albumin yang lebih rendah
10	(Gorska-Ciebiada et al.)	2015	Poland	<i>Serum Levels of Inflammatory Markers in Depressed Elderly Patients with Diabetes and Mild Cognitive Impairment</i>	<i>Case Control Study</i>	Kadar <i>CRP</i> , <i>IL-6</i> dan <i>TNF-α</i> lebih tinggi pada pasien depresi yang berkomorbiditas dengan <i>MCI</i>
11	(Keri et al.)	2014	Budapest-South Hongaria	<i>Expression Of Toll-Like Receptors In Peripheral Blood Mononuclear Cells and Response To Cognitive Behavioral Therapy In Major Depressive Disorder</i>	<i>Case Control Study</i>	Kadar <i>IL-6</i> dan <i>CRP</i> lebih tinggi pada <i>MDD</i> dan tidak berubah selama pemberian <i>CBT</i>
12	(O'Donovan et al.)	2013	Ireland	<i>Suicidal Ideation Is Associated With Elevated Inflammation In Patients With Major Depressive Disorder</i>	<i>Case Control Study</i>	Pasien <i>MDD</i> disertai ide bunuh diri memiliki kadar <i>TNF-α</i> , <i>CRP</i> , <i>IL-6</i> , <i>IL-10</i> signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol

No	Penulis	Tahun	Negara	Judul Penelitian	Desain	Hasil
13	(Hocaglu <i>et al.</i>)	2012	<i>Turkey</i>	<i>IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ, TNF-α and Its Relationship With Lipid Parameters In Patients With Major Depression</i>	<i>Case Control Study</i>	Kadar <i>IL-6, IL-8, IL-10</i> lebih tinggi pada MDD dibandingkan kontrol
14	(Karlovic <i>et al.</i>)	2012	<i>Croatia</i>	<i>Serum Concentrations of CRP, IL-6, TNF-α and Cortisol in Major Depressive Disorder With Melancholic or Atypical Features</i>	<i>Case Control Study</i>	MDD dengan fitur melankolis atau atipikal menunjukkan kadar <i>CRP</i> dan <i>IL-6</i> yang lebih tinggi tetapi tidak <i>TNF-α</i> jika dibandingkan dengan kontrol
15	(Chavda <i>et al.</i>)	2011	<i>India</i>	<i>Effects of Fluoxetine and Escitalopram on C- Reactive Protein in Patients of Depression</i>	<i>Case Control Study</i>	Kadar <i>CRP</i> lebih tinggi pada kelompok depresi dibandingkan kontrol ($p=0,014$)