

Hubungan Antara Kadar Interleukin 10 Serum dengan Tingkat Depresi Penderita Lupus Eritematosus Sistemik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Eunike Aryaningrum^{1,2*}, Eddy Mart Salim^{1,2}, M. Ali Apriansyah^{1,2}, Erial Bahar¹, Yulianto Kusnadi^{1,2}

¹Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

²Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia

E-mail : eunycke_ljc@yahoo.co.id

Abstrak

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit kronik inflamatif autoimun. Perjalanan penyakitnya ditandai dengan episode remisi dan eksaserbasi sering menyebabkan gejala depresi yang signifikan. Penyakit LES dan depresi memiliki kesamaan dalam proses dan penyebabnya yakni Interleukin-10 (IL-10). Sitokin antiinflamasi (IL-10) pada LES ini selain mempengaruhi tingkat keparahan aktivitas LES, juga berkontribusi terhadap patofisiologi depresi yang menurunkan kualitas hidup pasien LES. Tujuan penelitian ini untuk menentukan hubungan kadar IL-10 dengan tingkat depresi melalui penilaian skor BDI (*Beck's Depression Inventory*) pada penderita LES. Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* dan menggunakan uji hubungan untuk melihat hubungan IL-10 dengan tingkat depresi pada pasien LES yang dilakukan di ruang poliklinik dan perawatan penyakit dalam RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dari November 2019 hingga Maret 2020. Jumlah subjek penelitian sebanyak 40 sampel yang merupakan pasien LES dengan depresi yang telah dilakukan perhitungan tingkat depresi menggunakan skor BDI. Terdapat 40 subjek penelitian dengan median umur 30,50 tahun dan rentang umur 18-56 tahun. Subjek dengan tingkat depresi ringan 17 orang (42,5%), sedang 14 orang (35%) dan berat 9 orang (22,5%). Pada aktifitas LES, terdapat 5 orang (12,5%) dengan aktifitas LES ringan, 20 orang (50%) dengan aktifitas LES sedang, dan 15 orang (37,5%) dengan aktifitas LES berat. Pada penelitian ini terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat depresi dengan tingkat keparahan aktifitas LES (MEX SLEDAI) ($r = 0,444$ $p = 0,004$). Namun, tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar IL-10 serum dengan tingkat keparahan aktifitas LES ($p = 0,170$, $r = 0,221$) dan kadar IL-10 serum dengan tingkat depresi ($p = 0,437$, $r = 0,126$). Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara IL-10 serum dan tingkat depresi pada pasien LES di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Kata kunci: Depresi, Interleukin 10 (IL-10), Lupus Eritematosus Sistemik, MEX SLEDAI

Abstract

Correlation between serum interleukine 10 levels and degree of depression in systemic lupus erythematosus patients at dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease. The course of the disease is characterized by episodes of remission and these exacerbations often cause significant depressive symptoms. SLE and depression have similarities in the process and the cause, namely Interleukin-10 (IL-10). This Anti-inflammatory cytokine (IL-10) in SLE contributes Lupus activity index, also to the pathophysiology of depression which reduces the quality of life for SLE patients. The purpose of this study was to determine the correlation between IL-10 levels and degree of depression measured by BDI (*Beck's Depression Inventory*) scores in SLE patients. This study was an analytic observational study with a cross sectional design using correlation test to see the relationship between IL-10 and depression in LES patients who were carried out in the polyclinic room and internal medicine treatment at dr. Mohammad Hoesin Palembang from November 2019 to March 2020. The number of samples was 40, were SLE patients with depression who had been calculated using BDI. There were 40 samples with a median age of 30.50 (18-56 years). There were 17 people (42.5%) with mild depression, 14 people (35%) moderate depression, and 9 people (22.5%) severe depression. For SLE activities, there were 5 people (12.5%) with mild SLE activities, 20 people (50%) with moderate SLE activities, and 15 people (37.5%) with severe SLE activities. There was a significant correlation between the severity of depression and SLE activity (multivariate study $r = 0.444$ $p = 0.004$). However, there is non-significant correlation between IL-10 levels and SLE activity ($p = 0.170$, $r = 0.221$) and IL-10 levels with the degree of depression ($p = 0.437$, $r = 0.126$). In this study, there

was no correlation between serum IL-10 levels and the degree of depression in SLE patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang,

Keywords: Depression, Interleukin 10, MEX SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus

1. Pendahuluan

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit kronik inflamatif, terutama menyerang wanita usia reproduksi. Penyakit ini ditandai adanya periode remisi dan serangan akut. Gambaran klinis LES sangat beragam dan berkaitan dengan organ yang terlibat. Faktor genetik, imunologik dan hormonal serta lingkungan berperan dalam proses patofisiologi penyakit LES^{1,2,3,4,5} Perjalanan penyakit, episode remisi dan eksaserbasi ini sering menyebabkan gejala depresi yang signifikan.^{2,3,4}

Depresi adalah salah satu bentuk gangguan psikosomatik yang paling banyak dijumpai. Ulasan Palagini dkk. terhadap 17 penelitian di seluruh dunia melaporkan prevalensi depresi sebesar 17 – 75% pada pasien LES dan keparahan depresi meningkat seiring dengan peningkatan aktivitas LES.^{1,3} Angka ini jauh lebih tinggi dibanding angka kejadian depresi pada populasi umum (prevalensi depresi pada populasi dewasa di Amerika Serikat diperkirakan 17,8%). Komorbiditas LES dan depresi dapat menurunkan kualitas hidup, memperburuk luaran klinis LES, menurunkan kepatuhan terhadap pengobatan dan meningkatkan biaya kesehatan.²

LES berperan dalam patogenesis depresi melalui peningkatan aktivitas IDO (*Indoleamine 2,3-dioxygenase*). Peningkatan enzim ini menyebabkan banyaknya produksi *Quinolinic Acid*, pada akhirnya menyebabkan penurunan serotonin dan peningkatan neurotoksik sehingga terjadilah depresi.¹³

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Singapura oleh Mak, Tang dan Ho (2013) serta penelitian di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang oleh Emilia et al. (2015), menjelaskan adanya hubungan antara

peningkatan kadar TNF- α serum dan tingkat depresi pada penderita LES. Peningkatan pelepasan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6, IL-1) tersebut juga berhubungan dengan peningkatan tingkat aktivitas penyakit LES.^{6,7} Terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat aktivitas penyakit LES dan tingkat depresi responden penelitian (semakin tinggi tingkat aktivitas LES, maka semakin tinggi pula tingkat depresi yang dialami).⁸

Meningkatnya produksi IL 10 pada darah perifer diteliti dan dikatakan berhubungan dengan aktivitas penyakit LES. IL 10 berkaitan dengan tingkat keparahan lupus dan proliferasi sel B, stimulasi terhadap sitokin ini dinilai berkaitan dengan usaha immunosupresif.^{7,9}

Wei Zou dkk, meneliti terjadi peningkatan kadar sitokin anti-inflamasi, seperti IL-10 pada pasien depresi. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan peningkatan kadar IL-10 serum pada pasien yang menderita depresi.¹⁰

Hal ini memberikan pemahaman bahwa LES dan depresi mungkin mempunyai jalur patofisiologi bersama yang dapat menyebabkan kedua penyakit tersebut dapat saling mempengaruhi. Semakin banyak bukti yang didapat semakin kuat dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut. Sehingga pengetahuan ini dapat dipergunakan menjadi landasan terapi jalur yang baru penanganan depresi pada LES melalui IL 10 dan reseptornya (IL 10 R).¹¹

Studi kohort pada bagian selatan Portugal, Margarida tahun 2018, (77 sampel kaukasia, 15 pasien LES, 21 pasien Rheumatoid Arthritis (RA), 20 kontrol sehat, 21 pasien mengalami depresi) menyebutkan adanya kenaikan titer IL 10 pada pasien dengan LES dan pada kelompok pasien yang mengalami depresi. Prevalensi

depresi pada LES secara kohort lebih banyak sebanyak 6 kali lipat jika dibandingkan dengan kontrol sehat.¹²

Data hubungan mengenai IL 10 pada LES yang mengalami depresi di Indonesia belum dipublikasi. Data penelitian Internasional masih terbatas. Diduga IL 10 yang berperan sebagai sitokin antiinflamatori pada depresi, mengalami kenaikan pada LES.¹²

2. Metode

Jenis penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di poliklinik dan rawat inap RS Mohammad Hoesin Palembang mulai bulan November 2019 sampai dengan Maret 2020. Populasi penelitian terjangkau adalah penderita Lupus Eritematosus Sistemik yang berobat ke penyakit dalam di rawat inap dan rawat jalan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Besaran sampel pada penelitian ini adalah 40. Sampel penelitian ini adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi penderita LES yang berusia 12-60 tahun. Kriteria penolakan yaitu penderita dengan gangguan psikosis, NPLES, terdapat tanda klinis menderita infeksi akut, sedang mendapat terapi antidepresan, sedang hamil dan menyusui, sedang mendapat terapi kontrasepsi hormonal, sedang menjalani *CBT (Cognitive Behavioral Therapy)*. Sampel diambil dengan *consecutive sampling* yaitu secara berurutan sampai memenuhi jumlah sampel yang dibutuhkan. Variabel bebas yaitu MEX-SLEDAI, variabel terikat yaitu tingkat depresi yang diukur berdasarkan *Skor Beck's Depression Inventory (BDI)*. Variabel pengganggu yaitu usia, jenis kelamin, NSAID, pengobatan steroid dan imunosupresan lainnya.

Pada seluruh subjek penelitian yang masuk dalam kriteria penyertaan dilakukan:

1. Penjelasan mengenai pengisian kuesioner skor *Beck Depression Index (BDI)*. Kemudian dilakukan pengambilan data demografik, meliputi umur, jenis kelamin, pendidikan,

pekerjaan, lama menderita LES, jenis obat yang dikonsumsi.

2. Pemeriksaan IL 10 serum dilakukan di RSMH dan dikirim ke Laboratorium Prodia Palembang.
3. Sampel diambil dari darah vena sebanyak 7 ml dengan menggunakan *vacuum tube* secara aseptik. Sampel kemudian dimasukkan ke dalam tabung penyimpanan dari plastik.
4. Pemeriksaan fisik, meliputi tinggi dan berat badan, indeks massa tubuh (IMT).
5. Penghitungan aktivitas penyakit LES berdasarkan skor MEX-SLEDAI.
6. Sampel disimpan di dalam lemari pendingin pada suhu -20°C sehingga dalam waktu sampai dengan 12 bulan tidak terjadi perubahan kadar zat di dalamnya.
7. Setelah jumlah sampel tercukupi, seluruh sampel diperiksa kadar IL 10 nya dalam waktu yang bersamaan.

3. Hasil

Pada penelitian ini hasil ditampilkan dalam dua bagian. Pertama, dalam bentuk paparan analisis univariat untuk melihat distribusi frekuensi subjek penelitian. Data penelitian diuji dengan uji normalitas Saphiro-Wilk. Data ditampilkan dalam bentuk narasi, distribusi frekuensi serta dalam tabel dan grafik.

Bagian kedua adalah dilakukan analisis bivariat terhadap dua variabel utama penelitian, yaitu untuk melihat hubungan kadar Interleukin 10 serum dengan tingkat depresi dengan menggunakan skor BDI pada pasien LES di RS Mohammad Hoesin Palembang. Seluruh data-data akhir yang didapat, selain ditampilkan dalam bentuk gambaran dasar, juga akan disertai narasi. Terdapat beberapa variabel yang akan dianalisis dalam penelitian ini.

Karakteristik umum subjek penelitian ini mencakup usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), pendidikan, dan pekerjaan yang ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1 . Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik umum subjek	N (%)	Rerata ± SB	Median (Rentang)	P
Usia (tahun)			30,50 (18-56)	0,028
• 18 – 40 tahun	36 (90%)			
• 41 – 60 tahun	4 (10%)			
Jenis kelamin				
• Laki-laki	4 (10%)			
• Perempuan	36 (90%)			
Pekerjaan				0,000
• Mahasiswa	9 (22,5%)			
• PNS	4 (10%)			
• Swasta	3 (7,5%)			
• Tidak bekerja	24 (60%)			
IMT		21,24±2,57		0,611
• Kurang	5 (12,5%)			
• Normal	25 (62,5%)			
• Lebih	6 (15%)			
• Obesitas	4 (10%)			
Durasi LES (bulan)			19 (1-156)	0,000
• 1 – 12	18 (45%)			
• >12	22 (55%)			
Aktivitas LES			5 (1-12)	0,001
• Ringan	5 (12,5%)			
• Sedang	20 (50%)			
• Berat	15 (37,5%)			
Jumlah Imunosupresan			2 (1-3)	0,000
• 1	6 (15%)			
• 2	24 (60%)			
• 3	10 (25%)			
Derajat depresi			16 (10-40)	0,000
• Ringan	17 (42,5%)			
• Sedang	14 (35%)			
• Berat	9 (22,5%)			

Aktivitas LES dihitung dengan menggunakan skor MEX-SLEDAI didapatkan subjek dengan aktivitas LES ringan 5 subjek (12,5%), sedang 20 subjek (50%), berat 15 subjek (37,5%). Skor terendah subjek adalah 1 dan skor tertinggi yang didapatkan pada penelitian ini adalah 12. Pada kategori indeks massa tubuh, maka subjek dikelompokkan menjadi 4 kelompok dengan indeks massa tubuh kurang sebanyak 5 subjek (12,5%), normal 25 subjek (62,5%), lebih 6 (15%), dan obesitas sebanyak 4 subjek (10%). Pada kelompok ini didapatkan nilai IMT rata-rata sebesar 21,24±2,57.

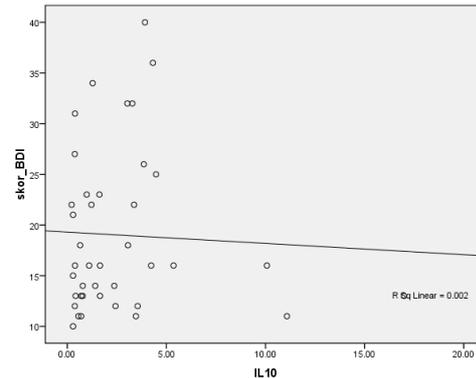
Subjek juga dikelompokkan dalam tiga kelompok berdasarkan imunosupresan yang didapat, yaitu yang mendapat satu imunosupresan 6 subjek (15%), dua imunosupresan 24 subjek (60%) dan tiga imunosupresan sebanyak 10 subjek (25%). Hanya 1 subjek yang mendapat terapi intravena yakni imunosupresan siklofosamid sesuai siklus yang ditetapkan dan saat dilakukan pemeriksaan sedang menjalani siklofosamid seri kedua. Gejala depresi pada penelitian ini didapatkan subjek penelitian yang memiliki gejala depresi ringan (Skor BDI 10-15) sebanyak 17 subjek (42,5%), gejala depresi sedang (Skor BDI 16-23)

sebanyak 14 orang (35%) dan gejala depresi berat (Skor BDI 24-63) sebanyak 9 orang (22,5%).

Jika dilihat berdasarkan deskripsi MEX-SLEDAI, maka didapatkan manifestasi LES seperti artritis sebanyak 22 subjek (31%), lupus nefritis 12 subjek (17%), mukokutaneus 13 subjek (18%), vaskulitis 1 subjek (1%), trombositopenia 0 subjek (0%), serositis 4 subjek (6%), fatigue 7 subjek (10%) dan leukopenia sebanyak 3 subjek (4%). Distribusi karakteristik MEX-SLEDAI dapat dilihat pada tabel 2.

Dilakukan uji statistik untuk menilai hubungan antara skor MEX-SLEDAI dengan variabel klinis subjek yang berjenis data numerik pada tabel 3 yaitu umur, IMT, durasi LES, derajat aktivitas LES berdasarkan skor MEX-SLEDAI, dan jumlah immunosupresan. Dari semua variabel karakteristik, tidak didapatkan korelasi yang bermakna secara statistik. Hubungan kadar IL 10 dengan karakteristik variabel penelitian (usia, IMT, durasi LES, tingkat keparahan aktifitas penyakit LES (MEX SLEDAI) tidak didapatkan

hubungan bermakna (tabel 4). Hubungan kadar IL-10 serum dengan tingkat depresi berdasarkan skor BDI didapatkan tidak adanya hubungan bermakna ($p = 0,437$) dituangkan dalam tabel 5. Grafik hubungan kadar IL-10 serum dengan tingkat depresi berdasarkan skor BDI dituangkan dalam Gambar 1.



Gambar 1. Grafik IL-10 dengan tingkat depresi berdasarkan skor BDI

Tabel 2 Deskripsi MEX-SLEDAI subjek penelitian

Manifestasi	N(%)
Gangguan neurologis	0 (0%)
Gangguan ginjal	12 (17%)
Vaskulitis	1 (1%)
Trombositopenia	0 (0%)
Miositis	0 (0%)
Artritis	22 (31%)
Mukokutaneus	13 (18%)
Serositis	4 (6%)
Demam	0 (0%)
Fatigue	7 (10%)
Leukopenia	3 (4%)
Limfopenia	0 (0%)

4. Pembahasan

Subjek yang didapatkan pada penelitian ini sebanyak 40 orang dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 36 subjek (90%) dan laki-laki sebanyak 4 subjek (10%). Hasil ini sesuai dengan teori bahwa LES lebih sering menyerang perempuan dengan perbandingan 9:1. Hal ini

terjadi karena pada uji coba model tikus dengan LES, estrogen berperan terhadap ekaserbasinya suatu autoimun. Perbandingan ini lebih tinggi lagi pada LES dengan depresi karena baik LES maupun depresi lebih dominan terjadi pada perempuan.¹⁴ Pada penelitian ini diketahui perempuan lebih banyak menderita depresi dibandingkan dengan

laki-laki yaitu sebanyak 90%.¹⁵ Menurut Grigoriadis dan Robinson, depresi lebih banyak terjadi pada perempuan karena perempuan lebih sering terpajan dengan stressor lingkungan (konflik kekerasan rumah tangga, masalah anak dan finansial). Selain itu interaksi kompleks antara hormon gonad dan neurotransmitter dan memiliki ambang terhadap stressor lebih rendah dibandingkan laki-laki. Depresi juga disebabkan oleh berbagai faktor termasuk psikologis, neurohormonal, genetik dan faktor personal.¹⁵

Pembagian usia dewasa menurut Hurlock dibagi menjadi 3, yaitu dewasa awal dimulai usia 18-40 tahun, dewasa madya mulai usia 41-60 tahun dan dewasa lanjut lebih dari 60 tahun.

Kelompok usia pada penelitian ini merupakan kelompok usia dewasa awal dan madya.¹⁶ Hurlock membagi tugas perkembangan dewasa awal, antara lain sebagai berikut, mendapatkan suatu pekerjaan, memilih seorang teman hidup, belajar hidup bersama dengan suami istri membentuk suatu keluarga, membesarkan anak-anak, mengelola sebuah rumah tangga dan bergabung dalam suatu kelompok sosial. Depresi lebih sering ditemukan pada usia muda dengan usia awitan rata-rata 20-40 tahun. Pada penelitian ini, depresi terjadi pada usia 18-40 tahun sebanyak 36 subjek (90%). Faktor sosial sering menempatkan seseorang yang berusia muda pada resiko tinggi.¹⁶

Tabel 3. Distribusi kadar IL-10 berdasarkan karakteristik variabel penelitian

Karakteristik	Median (rentang) pg/mL
Usia (tahun)	
• 18 – 40 tahun	1,62 (0,22-16,99)
• 41 – 60 tahun	0,78 (0,29-3,46)
Jenis kelamin	
• Laki-laki	0,49 (0,38-4,23)
• Perempuan	1,635 (0,22-16,99)
IMT	
• Kurang	0,98 (0,29-4,32)
• Normal	1,65(0,22-16,99)
• Lebih	0,405 (0,38-3,86)
• Obesitas	2,14 (0,38-3,28)
Durasi LES (bulan)	
• 1 – 12	2,355 (0,29-16,99)
• >12	1,19 (0,22-5,36)
Tingkat keparahan aktifitas penyakit LES (MEX SLEDAI)	
• Ringan	0,7 (0,29-3,28)
• Sedang	1,16 (0,29-16,99)
• Berat	2,43 (0,22-5,36)
Jumlah immunosupresan	
• 1	1,055 (0,29-3,28)
• 2	2,04 (0,29-11,08)
• 3	1,25 (0,22-16,99)
Tingkat depresi	
• Ringan	0,78 (0,29-16,99)
• Sedang	1,42 (0,22-10,07)
• Berat	3,28(0,38-4,48)

Tabel 4. Hubungan kadar IL-10 dengan karakteristik variabel penelitian

	Variabel	r	p
IL-10	Usia	-0,236	0,142
	IMT	-0,212	0,189
	Durasi LES	-0,155	0,340
	Tingkat keparahan aktifitas penyakit LES (MEX SLEDAI)	0,221	0,170
	Jumlah immunosupresan	0,060	0,712

Tabel 5. Hubungan kadar IL-10 serum dengan tingkat depresi berdasarkan skor BDI

Variabel	Skor BDI		Skor BDI
	0,126	r	0,126
IL-10	0,437	p	0,437
	40	n	40

*Uji spearman rho (p bermakna bila <0,05)

Bila nilai r= 0,0 sd <0,2: sangat lemah, r=0,2 sd <0,4: lemah, r=0,4 sd <0,6: sedang, r= 0,6 sd <0,8: sangat kuat, r= 0,8 sd 1: sangat kuat

Indeks masa tubuh subjek penelitian didapatkan nilai rata-rata $21,24 \pm 2,57$ dengan distribusi terbanyak adalah IMT normal sebanyak 25 subjek (62,5%) yang mengalami depresi. Penelitian Fonseca dkk juga mendapatkan IMT normal adalah IMT terbanyak yaitu 24 dari 45 sampel LES.⁶⁵ Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara IMT dan depresi. Hal ini sama dengan penelitian Fonseca yang tidak mendapatkan hubungan bermakna antara depresi dan IMT serta antara LES dan IMT.¹⁷ Speed dkk, menyatakan dalam penelitiannya bahwa IMT tidak dapat menggambarkan komposisi lemak dan protein dalam tubuh seseorang. Jika IMT yang berlebihan adalah lemak, maka komposisi lemak yang berlebih tersebut dapat berperan dalam patogenesis depresi namun jika IMT yang berlebihan bukan lemak, maka probabilitas seseorang menderita depresi rendah.¹⁸

Jika kita lihat dari segi pekerjaan, subjek penelitian dikelompokkan menjadi mahasiswa sebanyak 9 subjek (22,5%), pegawai negeri sipil (PNS) sebanyak 4 subjek (10%), swasta sebanyak 3 subjek (7,5%), dan tidak bekerja 24 subjek (60%). Berdasarkan kelompok jenis pekerjaan, pada ketiga kelompok depresi didapatkan terbanyak kelompok tidak bekerja sebanyak 24 orang (60%). Namun pada penelitian ini didapatkan tidak terdapat hubungan bermakna antara pekerjaan dengan tingkat depresi ini. Maneeton dkk, menyatakan bahwa pasien LES yang tidak bekerja memiliki angka kejadian depresi yang lebih tinggi. Pada penelitian tersebut didapatkan subjek LES dengan depresi yang tidak bekerja sebanyak 17 subjek (60,7%).³ Pada beberapa penelitian lain disebutkan bahwa kondisi tidak bekerja merupakan salah satu faktor yang buruk terhadap kesehatan mental seseorang. Selain itu, kondisi tersebut merupakan

suatu *stressor* yang menyebabkan hilangnya kepercayaan diri seseorang.³

Subjek juga dilihat riwayat pengobatan yang sedang digunakan seperti metil prednisolon dan imunosupresan lain seperti klorokuin, metotrexat, mofetil mikofenolat dan siklofosamid. Pada penelitian ini dikelompokkan penggunaan imunosupresan dalam 3 kelompok. Huang dkk, menyatakan depresi berhubungan dengan penggunaan kronik prednison.¹⁹ Pada penelitian ini didapatkan korelasi antara gejala depresi (skor BDI) dengan jumlah imunosupresan yang dikonsumsi dengan uji *spearman* didapatkan korelasi bermakna dengan kekuatan korelasi lemah ($r= 0,336$, $p=0,034$). Pada penelitian ini, peneliti tidak mengevaluasi penggunaan jangka panjang kortikosteroid namun hanya mengevaluasi jumlah penggunaan imunosupresan dalam satu bulan terakhir.

Median durasi menderita LES subjek penelitian didapatkan 19 bulan. Berdasarkan lama menderita LES, subjek dikelompokkan dalam dua kelompok, yaitu yang menderita LES selama 1-12 bulan sebanyak 18 subjek (45%) dan lebih dari 12 bulan sebanyak 22 subjek (55%). Pada kelompok yang menderita LES selama 1-12 bulan lebih rendah angka kejadian depresinya dan derajat depresinya jika dibandingkan dengan kelompok yang mempunyai durasi LES lebih dari 12 bulan secara keseluruhan. Pada kelompok depresi ringan, subjek yang menderita LES lebih dari 12 bulan lebih banyak dengan jumlah 11 subjek begitu juga pada kondisi depresi berat dengan berjumlah 5 subjek.

Aktivitas LES dengan menggunakan skor MEX-SLEDAI didapatkan median 5 (0-12). Sebagian besar subjek memiliki aktivitas LES sedang sebanyak 20 subjek (50%). Gejala depresi subjek dengan aktivitas sedang ini sebagian besar mengalami depresi ringan-sedang. Pada kelompok derajat depresi dan aktifitas LES didapatkan hubungan yang bermakna antara gejala depresi dengan aktivitas LES. Pada penelitian ini didapatkan korelasi antara depresi dan aktifitas LES. Hal ini terlihat dari hasil uji

korelasi *spearman* dengan kekuatan korelasi sedang ($r= 0,444$, $p=0,004$). Sebelumnya, Palagini dkk pada ulasan sistematis terhadap 17 penelitian tentang depresi pada LES melaporkan 8 penelitian menganalisis hubungan antara depresi dengan aktivitas LES. Pada penelitian yang dilakukan Emilia dkk, Annisa Dkk, di RS Mohammad Hoesin sebelumnya didapatkan adanya hubungan bermakna antara tingkat aktifitas penyakit LES dan tingkat depresi. Pada penelitian tersebut didapatkan semakin tinggi aktifitas LES, maka semakin tinggi pula tingkat depresi yang dialami.^{6,8}

Pada penelitian ini didapatkan median skor BDI adalah 16 dengan skor terendah 10 dan skor tertinggi 40. Gejala depresi terbanyak pada kelompok depresi ringan yaitu 17 orang (42,5%) dibandingkan kelompok gejala depresi sedang 14 orang (35%) dan depresi berat hanya 9 orang (22,5%). Hasil ini tidak jauh berbeda dengan Jacobs dkk pada 102 pasien dengan LES melaporkan skor BDI rata-rata 10,2 dan Postal dkk pada 153 pasien LES melaporkan skor BDI $15,08 \pm 13,02$.^{20,21}

Uji hubungan antara kadar IL-10 dan tingkat depresi dianalisis menggunakan uji hubungan *spearman* didapatkan hasil tidak berhubungan signifikan secara statistik dengan hubungan positif sangat lemah ($p = 0,437$, $r= 0,126$). Pasien LES berhubungan dengan depresi karena adanya keterkaitan antara faktor fisik yang mempengaruhi autoimun pada sistem saraf sehingga menyebabkan nyeri dan disabilitas. Banyak faktor yang berperan dalam hal ini seperti usia, tingkat keparahan aktifitas penyakit LES, berat badan, fatigue, kualitas tidur, dan tingkat keparahan penyakit komorbid. Hal-hal inilah yang perlu diidentifikasi untuk melihat keterlibatan mood pada pasien LES.²²

Pasien dengan depresi memiliki prevalensi yang tinggi pada penderita LES. Hal tersebut disebabkan oleh dampak psikososial dari penyakit kronik ini serta berasal dari lesi yang disebabkan oleh LES pada sistem saraf pusat, dan adanya perubahan neurofisiologis dan biokimia yang

diinduksi oleh sitokin. Gangguan pada bioavailabilitas neurotransmitter, modifikasi neuroplastisitas dan neurogenesis serta stimulasi yang berlebihan sirkuit neural tertentu dan sitokin, juga disfungsi aksis Hipotalamus-Pituitari-Adrenal (HPA) yang berhubungan dengan perubahan neurofisiologikal yang terjadi pada depresi.²³

Depresi pada LES dapat disebabkan oleh banyak faktor seperti nyeri, fatigue dan disabilitas karena penyakit autoimun yang kronis. Produksi dari IL-10 diproduksi oleh neuron atau sel glia yang berperan penting dalam meregulasi LES. Pasien LES yang mengalami neurologi dengan gangguan psikiatri digolongkan sebagai *Neuropsikiatrik Lupus Eritematosus Sistemik (NPLES)*.²⁴⁻²⁷ Terdapat penemuan hubungan yang signifikan antara level IL 10 yang tinggi terhadap kejadian depresi dengan pasien Neuropsikiatrik LES (NPLES) telah mengindikasikan IL 10 sebagai indikator depresi. Terdapat kenaikan kadar IL 10 setelah terapi anti depresan yang sukses, mendukung teori patoetiologi peran IL 10 pada MDD.²⁴⁻²⁷ Interleukin 10 (IL-10) merupakan sitokin anti-inflamasi yang penting dalam tubuh. Sebuah penelitian menemukan bahwa IL-10 memiliki hubungan dengan depresi. Gangguan neurobiologikal yang paling konsisten pada subjek depresi adalah adanya tingkat keparahan aktifitas penyakit, disregulasi aksis HPA yang berhubungan dengan adanya gangguan pada sensitivitas *feedback* glukokortikoid aksis HPA (resistensi glukokortikoid). IL-10 dapat mensupresi, pada dosis tertentu, produksi steroid yang diinduksi oleh hormon adrenokortikoid (ACTH) di sel adrenal. Sebuah penelitian menemukan bahwa reseptor IL-10 diekspresikan di zona fasciculata (regio yang bertanggung jawab memproduksi glukokortikoid). IL-10 menyebabkan regulasi negatif pada produksi kortikosteron pada kelenjar adrenal. IL-10 juga ditemukan di kelenjar pituitari manusia. Anehnya, pada kelenjar hipotalamus dan pituitari, IL-10 memiliki efek yang sama dengan beberapa sitokin pro-inflamasi, seperti regulasi positif *corticotrophin releasing factor*

(CRF) dan produksi ACTH. IL-10 disimpulkan memiliki peran penting dalam modulasi homeostasis aksis HPA, sehingga memiliki peran dalam etiologi depresi.^{28,29}

IL 10 memiliki peran untuk meregulasi HPA axis dengan mensupresi ACTH terinduksi kortikosteroid. Rendahnya ekspresi IL 10 dapat mengakibatkan gangguan pada homeostasis HPA dan menyebabkan resistensi glukokortikoid, seperti yang ditemukan pada penderita dengan depresi.^{28,29} Terdapat angka dasar IL 10 yang lebih rendah pada pasien dengan *Major Depressive Disorder* dibandingkan pada kontrol sehat dinilai berhubungan dengan durasi progresi penyakit. Sedangkan ditemukan level IL 10 yang lebih tinggi pada pasien dengan onset *Major Depressive Disorder* yang lebih lambat. IL 10 dinilai berperan sebagai sitokin anti-inflamatori pada onset dan progresi penyakit depresi.^{28,29}

Efek protektif IL 10 terhadap depresi telah terlebih dahulu diteliti oleh Roque S 2009, Voorhess 2013. Terdapat penemuan pemberian IL 10 rekombinan pada mencit yang mengalami *prolonged restrain stress* yang mengalami *depressive like behavior* membuat hasil perbaikan terhadap gejala depresi.^{29,30}

Penelitian di Argentina menemukan 52% pasien LES mengalami depresi berdasarkan kuisioner Beck II.¹⁰ Braga dkk melakukan analisis hubungan antara IL-10 dan depresi dan didapatkan hubungan yang negatif dengan nilai $r = -0,057$, namun terdapat hubungan yang signifikan antara keduanya ($p = 0,036$).¹¹ Selain itu didapatkan bahwa pasien LES 6 kali lipat berisiko mengalami depresi sedang sampai berat dibandingkan kelompok kontrol.¹¹

Terdapat hasil kontroversial dari studi-studi yang telah dilakukan terhadap kadar IL 10 serum pada pasien LES dengan depresi dapat diakibatkan karena adanya bias dari inhomogenitas sampel, aspek heterogenitas presentasi klinis, dan kontrol yang inadkuat dari variabel pengganggu. Diperlukan penelitian lanjutan mengenai peran IL 10 pada penyakit inflamasi kronik, seperti LES.

5. Kesimpulan

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan signifikan antara kadar IL-10 serum dengan tingkat depresi pada penderita LES di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Daftar Pustaka

1. Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus* 2013;22:409–416.
2. Karol DE, Criscione-Schreiber LG, Lin M, Clowse ME. Depressive symptoms and associated factors in systemic lupus erythematosus. *Psychosomatics* 2013;54:443-450.
3. Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Prevalence and predictors of depression in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9:799–804.
4. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best practice & Research Clinical Rheumatology* 2013;27:363-375.
5. Kasjmir YI, Handono K, Wijaya LK. Rekomendasi perhimpunan rheumatologi Indonesia untuk diagnosis dan pengelolaan lupus eritematosus sistemik 2011: 1-47.
6. Emilia, Salim E.M., Apriansyah M.A, Rahadiyanto K.Y. Korelasi antara Kadar Tumor Necrosis Factor- α dan Gejala Depresi pada Penderita Lupus Eritematosus Sistemik di RSUP Mohammad Hoesin Palembang. 2015. *J Peny Dalam*. 3(2): 1-8. .
7. Mak, A., C.S. Tang dan R.C. Ho. Serum Tumour Necrosis Factor-Alpha is Associated with Poor Health-Related Quality of Life and Depressive Symptoms in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 2013. 22(3): 254-261.
8. Istiqomah Annisa, Kurniati Nova. Hubungan antara Tingkat Aktivitas Penyakit LES dan Tingkat Depresi pada Penderita Lupus Eritematosus Sistemik di Persatuan Lupus Sumatera Selatan dan Poliklinik Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. . *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 2018 .Th. 50 Nomor 4.
9. Benros, M.E., . Waltoft B.L, . Nordentoft M, et al. . Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Mood Disorders: A Nationwide Study. *JAMA Psychiat*. 2013. 70(8): 812-820.
10. Zou W, Feng R, Yang Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naive patients with major depression. *PloS ONE J*. 2018; 13(6):1-10.
11. Margarida Figueiredo-Braga, Caleb Cornaby, Alice Cortez . Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. Jul;2018 97(28):e11376. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6076116/>
12. Suarjana I. Immunopatogenesis Lupus Eritematosus Sistemik. Dalam Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF (editor). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III. Edisi 6. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2014:3331-3342
13. Vincent BF, Kantachuvesiri S, Totemchokchayakarn K, et al. Partial construction of apoptotic pathway in PBMC obtained from active SLE patients and the significance of plasma TNF-alpha on this pathway. *Clin Rheumatol* 2006;25:705–14
14. Niewold BT. The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 February ; 40(1): 42–49. doi:10.1007/s12016-009-8192-4.

15. Grigoriadis S, Robinson GE. Gender issues in depression. *Annals of Clinical Psychiatry* 2007;19(4):247-55
16. Hurlock EB. Psikologi perkembangan : suatu pendekatan sepanjang rentang kehidupan. 5th ed. Jakarta: Erlangga; 2001.
17. Fonseca R, Bernardes M, Terroso G, de Sousa M, Figueiredo-Braga M. Silent burdens in disease: fatigue and depression in SLE. *Autoimmune Diseases* 2014, Article ID 790724.
18. Speed SM, Jepsen HO, Borglum DA, Speed D, Ostergaard DS. Investigating the association between body fat and depression via Mendelian randomization. *Translational Psychiatry* (2019) 9:184.
19. Huang X, LS Magder, dan M Petri. Predictors of incident Depression in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2014; 41: 1823-1833.
20. Jacobs J, Korswagen L-A, Voskuy AE, Stek M, Dekker J, Bultink IEM. Depression in systemic lupus erythematosus, dependent on or independent of severity of disease. *Lupus* 2013;22:1462-9.
21. Postal M, Lapa AT, Sinicato NA, Peliçari KO, Peres FA, Costallat LT, et al. Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. *J Neuroinflammation* 2016;13:5.
22. Macedo EA, S Appenzeller, dan LTL Costallat. Gender Differences in Systemic Lupus Erythematosus Concerning Anxiety, Depression and Quality of Life. *Lupus*. 2016. 25(12); p. 1315-27.
23. Abd-Alrasool ZA, FI Gorial, dan MT Hashim. Prevalence and Severity of Depression Among Iraqi Patients with Systemic Lupus erythematosus: A Descriptive Study. *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 2017; 28(3): 142-146.
24. H el ene Jeltsch-David, Sylviane Muller. Autoimmunity, neuroinflammation, pathogen load: A decisive crosstalk in neuropsychiatric SLE. *Journal of Autoimmunity*, Elsevier, 2016, 74, pp.13-26. doi:10.1016/j.jaut.2016.04.005
24. E Svenungsson, M Andersson, L Brundin, R van Vollenhoven, et al. Increased levels of proinflammatory cytokines and nitric oxide metabolites in neuropsychiatric lupus erythematosus. Department of Medicine, Rheumatology Unit, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden. *Ann Rheum Dis* 2001;60:372-379
25. Efthimiou P, Blanco M. Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod. Rheumatol.* 2009; 19: 457-468.
26. Hiroshi Okamoto, Akiko Kobayashi, Hisashi Yamanaka, "Cytokines and Chemokines in Neuropsychiatric Syndromes of Systemic Lupus Erythematosus", *BioMed Research International*, vol. 2010, Article ID 268436, 8 pages, 2010.
27. Martinez AB, Mattila R, Rafael GF, Jukka HM. Immunomodulatory drugs: oral and systemic adverse effect. *Journal Oral Medicine and Pathology*. 2019. Vol 19 (1). pg 24-31.
28. Gazal Marta, Jansen Karen, Souza Luciano D., Oses Jean P. Association of interleukin-10 levels with age of onset and duration of illness in patients with major depressive disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2015;37:296-302
29. Roque S, Correia-Neves M, Mesquita AR, Palha JA, Sousa N. Interleukin-10: A Key Cytokine in Depression?. In: *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. Hindawi Publishing Corporation. Portugal, 2009.
30. Voorhees Jeffry, Tarr Andrew, Prolonged Restraint Stress Increases IL-6, Reduces IL-10, and Causes Persistent Depressive-Like Behavior That Is Reversed by Recombinant IL-10. 2012. *PLoS ONE* 8(3): e58488. doi:10.1371/journal.pone.0058488