

Patofisiologi Biomedik Depresi: Tinjauan Komprehensif terhadap Mekanisme Neurobiologis

Mutiara Anissa^{1*}, Dessy abdullah²

¹ Departement Psikiatri, Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

² Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

Email : mutiaraanissa@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Depresi merupakan salah satu gangguan psikiatri yang paling sering dijumpai di populasi umum dan berkontribusi signifikan terhadap morbiditas serta disabilitas global. Dari perspektif biomedik, depresi bukan hanya kondisi psikologis, melainkan gangguan yang ditandai oleh perubahan kompleks pada sistem saraf pusat, neuroendokrin, dan imun. Tulisan ini bertujuan untuk memberikan tinjauan sistematis dan mendalam mengenai mekanisme biomedik yang melandasi gangguan depresi, termasuk disfungsi neurotransmitter, hiperaktivasi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), neuroinflamasi, gangguan neuroplastisitas, dan implikasi genetik-epigenetik. Pemahaman yang mendalam terhadap aspek biomedik ini menjadi dasar penting dalam pengembangan pendekatan terapi yang lebih tepat sasaran dan efektif.

Kata kunci: depresi, biomedik, neurotransmitter, HPA, inflamasi, neuroplastisitas, genetik

Abstract

Depression is one of the most common psychiatric disorders in the general population and contributes significantly to global morbidity and disability. From a biomedical perspective, depression is not just a psychological condition, but rather a disorder characterized by complex changes in the central nervous, neuroendocrine, and immune systems. This paper aims to provide a systematic and in-depth review of the biomedical mechanisms underlying depressive disorders, including neurotransmitter dysfunction, hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, neuroinflammation, neuroplasticity disorders, and genetic-epigenetic implications. This deep understanding of biomedical aspects is an important basis for developing more targeted and effective therapeutic approaches.

Keywords: depression, biomedicine, neurotransmitters, HPA, inflammation, neuroplasticity, genetics

I. PENDAHULUAN

Gangguan depresi mayor (*Major Depressive Disorder/MDD*) adalah gangguan mood yang ditandai oleh perasaan sedih yang mendalam, anhedonia, gangguan tidur dan makan, serta penurunan fungsi sosial dan kognitif. Menurut *World Health Organization/WHO* (2023), depresi menjadi penyebab utama disabilitas global dan mempengaruhi lebih dari 280 juta orang di seluruh dunia. Walaupun gejala depresi sering diasosiasikan dengan kondisi psikologis, studi terkini telah menunjukkan bahwa terdapat proses biologis mendalam yang turut terlibat dalam patogenesisnya. Pendekatan biomedik memungkinkan kita memahami depresi sebagai gangguan otak dengan perubahan neurobiologis yang terukur, bukan sekadar respons emosional terhadap stres.

II. PATOFISIOLOGI DEPRESI

Etiologi depresi kompleks dan beragam, melibatkan kombinasi faktor biologis, psikologis, dan sosial. Faktor neurobiologis yang terlibat dalam depresi termasuk kecenderungan genetik, ketidakseimbangan neurotransmitter (terutama pada serotonin dan norepinefrin), dan disregulasi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (Jbireal & Azab, nd).

1. Disregulasi Sistem Neurotransmitter

Salah satu hipotesis klasik dalam neurobiologi depresi adalah hipotesis monoamin, yang menyatakan bahwa depresi disebabkan oleh defisiensi neurotransmitter monoaminergik seperti serotonin (5-HT), norepinefrin (NE), dan dopamin (DA) di sinaps otak. Bukti awal hipotesis ini berasal dari efek terapeutik obat antidepresan yang meningkatkan ketersediaan monoamin, seperti selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) dan tricyclic antidepressants (TCAs) (Millan, 2006). Namun, keterbatasan hipotesis ini mulai

terlihat seiring dengan rendahnya respons terhadap antidepresan klasik dan lamanya waktu onset kerja.

Penelitian terkini menunjukkan keterlibatan sistem glutamatergik, khususnya peran reseptor NMDA dan AMPA, dalam regulasi suasana hati. Pemberian antagonis NMDA seperti ketamin menunjukkan efek antidepresan yang cepat dan signifikan pada pasien dengan depresi berat yang resisten terhadap pengobatan (Zarate et al., 2006). Perubahan pada sistem GABA juga telah diamati pada pasien dengan depresi, yang menunjukkan adanya gangguan pada keseimbangan eksitatori dan inhibitori di otak.

2. Hiperaktivasi Sumbu HPA dan Respons Stres

Sumbu HPA memainkan peran penting dalam respons tubuh terhadap stres. Aktivasi kronis sumbu ini dapat menyebabkan peningkatan sekresi hormon kortisol, yang memiliki efek neurotoksik pada jaringan otak, terutama di hipokampus. Banyak studi menunjukkan bahwa pasien dengan depresi memiliki kortisol serum yang tinggi, gangguan ritme sirkadian hormon, dan resistensi terhadap umpan balik negatif glukokortikoid (Pariante & Lightman, 2008).

Penurunan volume hipokampus yang diamati melalui neuroimaging sering dikaitkan dengan durasi dan keparahan depresi (Sheline, 2003). Hipokampus yang mengalami atrofi berkontribusi terhadap disfungsi memori dan disregulasi emosi, dua gejala yang sering muncul pada depresi kronis.

3. Neuroinflamasi dan Sistem Imun

Pendekatan biomedik terbaru menyoroti pentingnya peran sistem imun dalam patofisiologi depresi. Peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti interleukin-6

(IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan C-reactive protein (CRP) ditemukan pada pasien dengan depresi, bahkan pada mereka yang tidak memiliki kondisi medis inflamasi aktif (Dantzer et al., 2008).

Sitokin ini dapat mempengaruhi otak secara langsung maupun tidak langsung, mengganggu metabolisme neurotransmitter, menghambat neurogenesis, dan merusak integritas sawar darah otak. Konsekuensinya, pasien mengalami gangguan regulasi emosi dan kognisi. Intervensi menggunakan agen antiinflamasi seperti NSAID atau antisitokin kini sedang diteliti sebagai terapi adjuvan dalam depresi (Köhler et al., 2014).

4. Gangguan Neuroplastisitas dan Peran BDNF

Neuroplastisitas adalah kemampuan otak untuk beradaptasi, membentuk sinaps baru, dan memperbaiki dirinya. Pada depresi, terjadi penurunan ekspresi faktor neurotropik seperti brain-derived neurotrophic factor (BDNF), terutama di hipokampus dan korteks prefrontal (Castrén & Rantamäki, 2010). BDNF memfasilitasi pertumbuhan dan pemeliharaan neuron, serta terlibat dalam regulasi suasana hati dan pembelajaran.

Peningkatan kadar BDNF setelah terapi antidepresan menunjukkan bahwa restorasi neuroplastisitas adalah salah satu mekanisme kerja penting antidepresan. Ketamin dan olahraga juga telah terbukti meningkatkan ekspresi BDNF secara signifikan, sehingga membuka peluang pendekatan multimodal untuk menangani depresi.

5. Faktor Genetik dan Epigenetik

Faktor genetik memberikan kontribusi sekitar 30-40% terhadap kerentanan terhadap depresi. Studi genome-wide association (GWAS) telah mengidentifikasi

beberapa varian genetik yang terkait dengan depresi, termasuk gen SLC6A4 (transporter serotonin), BDNF, dan FKBP5 (Klengel et al., 2013). Namun, ekspresi gen ini sangat dipengaruhi oleh faktor lingkungan, terutama pengalaman masa kecil dan paparan stres kronis.

Mekanisme epigenetik seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan ekspresi miRNA berperan dalam regulasi ekspresi gen tersebut. Interaksi antara gen dan lingkungan (gene-environment interaction) memperkuat pemahaman bahwa depresi adalah kondisi multifaktorial yang kompleks.

III. IMPLIKASI KLINIS DAN TERAPI

Pemahaman biomedik terhadap depresi memiliki implikasi penting terhadap strategi terapi. Selain antidepresan konvensional, penggunaan agen berbasis glutamat, antiinflamasi, terapi fisik seperti olahraga dan stimulasi otak (TMS, ECT), serta pendekatan psikoterapi berbasis neurobiologis dapat dipertimbangkan. Terapi yang mengintegrasikan pendekatan biologis dan psikososial diyakini memiliki efektivitas lebih tinggi dan keberlanjutan hasil yang lebih baik.

IV. KESIMPULAN

Depresi adalah gangguan kompleks yang mencerminkan interaksi dinamis antara berbagai sistem biologis. Disregulasi neurotransmitter, hiperaktivasi sumbu HPA, neuroinflamasi, penurunan neuroplastisitas, serta pengaruh genetik dan epigenetik membentuk dasar biomedik dari gangguan ini. Pendekatan yang berbasis pada pemahaman neurobiologi ini menjadi krusial untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dan personal dalam penatalaksanaan depresi. komplikasi dari penyakit jantung bawaan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Castrén, E. & Rantamäki, T. (2010) 'The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity', *Developmental Neurobiology*, 70(5), pp. 289–297.
- [2]. 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', *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), pp. 46–56.
- [3]. Jbireal, J. M. and Azab, A. E. (no date) Anxiety: Insights into Signs, Symptoms, Etiology, Pathophysiology, and Treatment. Available at: [Source: Uploaded document with id 16] (Accessed: date).
- [4]. Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., et al. (2013) 'Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions', *Nature Neuroscience*, 16(1), pp. 33–41.
- [5]. Köhler, O., Benros, M.E., Nordentoft, M., et al. (2014) 'Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects', *JAMA Psychiatry*, 71(12), pp. 1381–1391.
- [6]. Krishnan, V. & Nestler, E.J. (2008) 'The molecular neurobiology of depression', *Nature*, 455(7215), pp. 894–902.
- [7]. Millan, M.J. (2006) 'Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates', *Pharmacology & Therapeutics*, 110(2), pp. 135–370.
- [8]. Pariante, C.M. & Lightman, S.L. (2008) 'The HPA axis in major depression: classical theories and new developments', *Trends in Neurosciences*, 31(9), pp. 464–468.
- [9]. Sheline, Y.I. (2003) 'Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain', *Biological Psychiatry*, 54(3), pp. 338–352.
- [10]. Zarate, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., et al. (2006) 'A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression', *Archives of General Psychiatry*, 63(8), pp. 856–864.
- [11]. World Health Organization (2023) 'Depression', [online] Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression