

Hubungan *Systemic Immune-Inflammation Index* (SII) dengan Gejala Somatik pada Pasien Depresi: Tinjauan Literatur

Ronny Tri Wirasto¹, Windhy Monica^{2*}

ABSTRACT

Depresi merupakan gangguan mental yang sering disertai dengan gejala somatik, seperti nyeri kronis, kelelahan, gangguan tidur, dan keluhan pencernaan, yang kerap mendominasi presentasi klinis serta mempersulit proses diagnosis dan tata laksana. Bukti ilmiah terkini menunjukkan bahwa inflamasi sistemik derajat rendah (*low-grade inflammation*) berperan penting dalam patofisiologi depresi, khususnya pada pasien dengan dominasi gejala somatik. *Systemic Immune-Inflammation Index* (SII), yang merupakan indeks berbasis pemeriksaan darah perifer dengan menggabungkan jumlah neutrofil, limfosit, dan trombosit, dikembangkan sebagai biomarker yang merefleksikan keseimbangan antara respons inflamasi dan sistem imun secara komprehensif. Tinjauan literatur ini merupakan tinjauan pustaka naratif yang bertujuan mengkaji hubungan antara SII dan gejala somatik pada pasien depresi, serta menilai potensi SII sebagai biomarker klinis yang aplikatif. Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar terhadap publikasi dalam sepuluh tahun terakhir yang relevan dengan inflamasi, SII, depresi, dan gejala somatik. Hasil telaah menunjukkan bahwa nilai SII yang lebih tinggi secara konsisten berhubungan dengan derajat depresi yang lebih berat, peningkatan keluhan somatik, risiko kekambuhan, serta respons terapi yang kurang optimal. Secara biologis, peningkatan SII mencerminkan aktivasi inflamasi sistemik yang memengaruhi regulasi neurotransmitter, disfungsi aksis hipotalamus–pituitari–adrenal, serta gangguan *gut-brain axis*, yang berkontribusi terhadap timbulnya dan persistensi gejala somatik. Dengan karakteristiknya yang non-invasif, mudah diukur, dan berbiaya rendah, SII berpotensi digunakan sebagai biomarker pendukung dalam evaluasi klinis pasien depresi dengan gejala somatik. Pemanfaatan SII diharapkan dapat membantu identifikasi dini subkelompok pasien dengan profil inflamasi tertentu dan mendukung pendekatan tata laksana depresi yang lebih personal dan holistik.

Keywords: depresi, inflamasi, somatik, *systemic immune-inflammation index*

-
1. Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
 2. Student of PPDS Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
- * ✉ email: windhymonica@gmail.com

INTRODUCTION

Gejala somatik atau keluhan fisik merupakan salah satu gejala tidak khas dari depresi¹. Beberapa studi melaporkan bahwa gejala somatik adalah keluhan yang paling sering ditemui pada pasien depresi^{2,3}. Gejala somatik yang tidak teratasi dengan adekuat dapat memperburuk kondisi dan mengakibatkan penurunan kualitas hidup penderita depresi⁴. Proses inflamasi yang berlangsung secara kronis atau *low-grade inflammation* telah diteliti memiliki peranan penting pada keterkaitan antara gejala somatik dan depresi⁵. Pasien depresi dengan gejala somatik memiliki kadar kortisol dan *C-reactive protein* (CRP) lebih tinggi dibandingkan dengan yang memiliki gejala afektif dan kognitif⁶. Teori ini diperkuat dengan temuan bahwa intervensi yang memperbaiki proses inflamasi dapat berkontribusi pada perbaikan gejala somatik pada beberapa pasien depresi⁷. Penelitian mengenai mekanisme biologi yang mendasari depresi terus dikembangkan dengan menggunakan marker inflamasi dari pemeriksaan darah perifer dan membuahkan hasil bahwa terjadi peningkatan *baseline* rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) dan rasio platelet terhadap limfosit (PLR) pada pasien depresi^{6,8}.

Systemic immune-inflammation index (SII) merupakan kombinasi dari beberapa parameter pemeriksaan darah perifer yang menggambarkan tingkat inflamasi sistemik dan sistem imun perifer di dalam tubuh secara lebih komprehensif dibandingkan NLR dan PLR⁹. SII didapat dengan melakukan pemeriksaan darah rutin yang dinilai non-invasif, mudah diukur, dan biaya rendah dalam lingkup praktek klinis. SII telah digunakan sebagai marker dalam menilai status inflamasi subklinis pada pasien depresi resisten pengobatan¹⁰.

Penelitian mengenai SII dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir karena dinilai sangat berpotensi digunakan sebagai biomarker yang merefleksikan keseimbangan antara respons inflamasi (neutrofil), imun

adaptif (limfosit), dan imun bawaan (trombosit), terutama pada populasi pasien depresi¹⁰⁻¹⁴. Hubungan antara depresi dengan disregulasi sistem imun dan inflamasi kronis yang diukur menggunakan SII telah banyak diungkap dalam penelitian. Tinjauan literatur ini membahas hubungan antara depresi dengan disregulasi sistem imun dan inflamasi kronis yang diukur menggunakan SII dengan gejala somatik.

METHODS & MATERIALS

Tinjauan pustaka ini disusun sebagai tinjauan naratif dengan pendekatan integratif. Penelusuran literatur dilakukan melalui database Pubmed, Science Direct, dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci *inflammation, peripheral inflammatory biomarker, systemic immune-inflammation index, SII, somatic symptom, dan depression*. Teknik pencarian yang digunakan adalah strategi pencarian Boolean, dengan contoh "SII AND somatic" atau "*systemic immune-inflammation index AND depression AND somatic*".

REVIEWS

1. Mekanisme Neuroinflamasi pada Depresi

Inflamasi menggambarkan serangkaian reaksi sistem kekebalan sebagai respons terhadap rangsangan berbahaya, namun tidak selalu. Ini bisa berupa infeksi (bakteri, virus, parasit), tetapi juga cedera, fenomena fisik dan kimia (luka bakar, radiasi, dll.), cedera jaringan (nekrosis), reaksi autoimun atau hipersensitivitas, misalnya alergi. "Tujuan" dari respon inflamasi awalnya untuk mengatasi stimulus penyebab dan kemudian membentuk jaringan pengganti sementara sebagai bagian dari proses penyembuhan¹⁵. Namun, banyak penyakit kronis yang ditandai dengan peradangan kronis tingkat rendah atau *low grade inflammation* yang disertai stres oksidatif¹⁶. Sehingga disimpulkan bahwa inflamasi menjadi berbahaya bila tidak cukup untuk menahan penyebab utama, prosesnya dapat meluas dan menjadi

sistemik, dan/ atau berlangsung dalam jangka waktu lama dan menjadi kronis.

Dalam kasus depresi yang merupakan inflamasi non-infeksi, sistem imun bawaan (*innate*) bereaksi lebih reaktif dibandingkan sistem imun adaptif¹⁷. Sistem imun bawaan merespon patogen yang dihasilkan oleh tubuh yang kemudian mengaktifkan fagosit seperti makrofag, sel dendritik, neutrofil atau monosit, melepaskan sitokin dan mengaktifkan sistem komplemen. Faktor koagulasi juga diaktifkan. Hal ini meningkatkan respons imun dengan mendorong stimulasi dan diferensiasi sel imun, termasuk sel *Natural Killer* (NK), makrofag, dan sel mast, yang menyebabkan polarisasi sel-sel tersebut menjadi berbagai sub tipe, serta merangsang migrasi sel-sel tersebut¹⁸.

Pada jaringan perifer, aktivasi sistem imun dipicu oleh berbagai stresor biologis maupun psikososial. Sel dendritik (DC) berperan sebagai *antigen-presenting cell* (APC) yang memicu aktivasi dan diferensiasi sel T di kelenjar getah bening. Sel T yang teraktivasi akan melepaskan mediator imun dan neurotransmitter (serotonin, dopamin, dan glutamat) serta berinteraksi dengan sel imun lain. Sel B turut berkontribusi melalui produksi sitokin proinflamasi yang memperkuat respons imun. Pada fase ini, neutrofil dapat membentuk *neutrophil extracellular trap* (NET) sebagai respons inflamasi, yang menandakan aktivasi imun bawaan. Sel-sel imun yang teraktivasi kemudian bermigrasi melalui sirkulasi darah. Interaksi antara sel imun dan endotel vaskular dimediasi oleh molekul adhesi seperti *P-selectin Glycoprotein Ligand-1* (PSGL-1), yang memfasilitasi transmigrasi sel imun (neutrofil, monosit, limfosit) ke jaringan target. Monosit dapat berdiferensiasi menjadi makrofag, yang selanjutnya memperkuat produksi sitokin proinflamasi¹⁹.

Sitokin proinflamasi utama seperti TNF- α , IL-6, IL-8, dan IL-1 β berperan sentral dalam menghubungkan inflamasi perifer dengan otak. Sitokin ini dapat memengaruhi

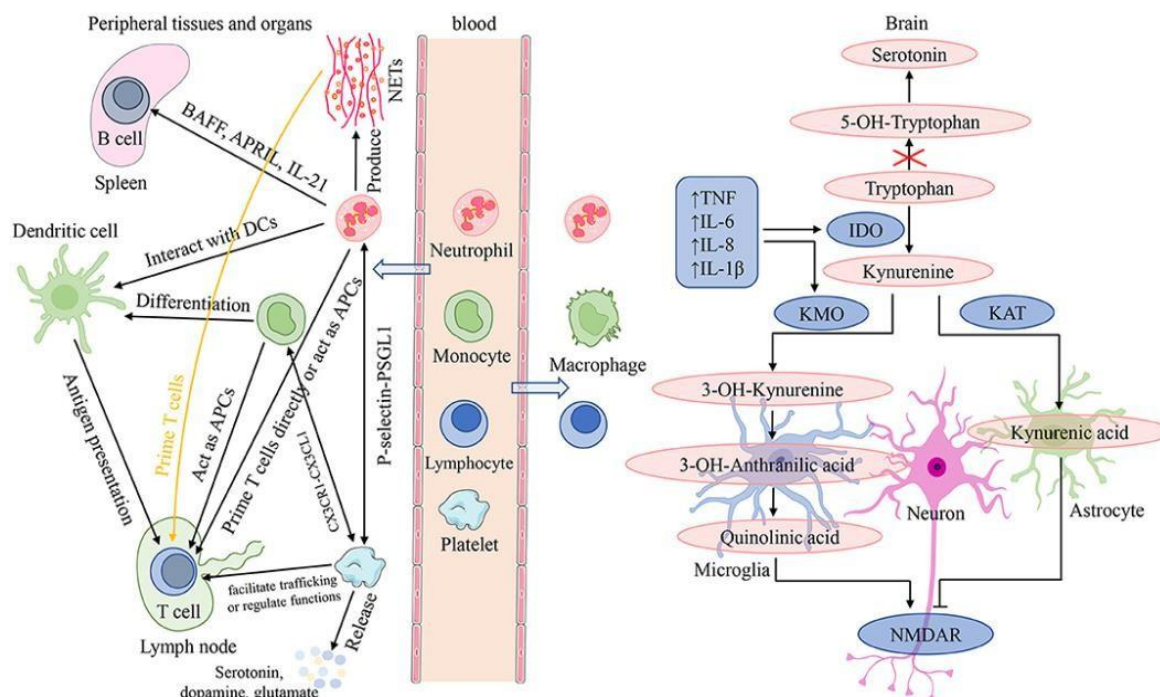
otak secara langsung (melalui sawar darah otak yang terganggu) maupun tidak langsung (melalui jalur saraf dan humoral). Salah satu dampak terpentingnya adalah aktivasi enzim *indoleamine-2,3-dioxygenase* (IDO) di otak. Aktivasi IDO mengalihkan metabolisme triptofan dari jalur sintesis serotonin menuju jalur kynurenine. Akibatnya, ketersediaan triptofan untuk pembentukan serotonin menurun, yang berkontribusi pada gejala depresi. Kynurenine kemudian dimetabolisme lebih lanjut melalui dua jalur utama¹⁹:

1. Jalur *kynurenine monooxygenase* (KMO) menghasilkan metabolit neurotoksik seperti 3-OH-kynurenine, 3-OH-anthranilic acid, dan quinolinic acid.
2. Jalur *kynurenine aminotransferase* (KAT) menghasilkan kynurenic acid, yang bersifat relatif neuroprotektif.

Dalam kondisi neuroinflamasi, terjadi dominasi jalur neurotoksik. Quinolinic acid, yang terutama diproduksi oleh mikroglia, bertindak sebagai agonis reseptor N-Methyl-D-Aspartate (NMDAR) sehingga meningkatkan eksitotoksisitas glutamat. Aktivasi berlebihan NMDAR menyebabkan disfungsi neuron, gangguan plastisitas sinaptik, dan perubahan fungsi jaringan saraf yang berperan dalam regulasi *mood*. Sebaliknya, produksi kynurenic acid oleh astrosit sering kali tidak cukup untuk menyeimbangkan efek toksik tersebut. Secara keseluruhan, depresi tidak hanya merupakan gangguan neurotransmitter, tetapi juga melibatkan interaksi erat antara inflamasi perifer, aktivasi imun, perubahan metabolisme triptofan–kynurenine, disfungsi mikroglia, dan gangguan neurotransmisi glutamat, yang bersama-sama membentuk dasar biologis depresi berbasis neuroinflamasi¹⁹.

2. SII sebagai Biomarker Gejala Somatik pada Pasien Depresi

Systemic Immune-Inflammation Index (SII) merupakan indeks inflamasi yang pertama diusulkan sebagai biomarker inflamasi yang potensial⁹. Istilah “indeks” disebutkan



Gambar 1. Interaksi antar sel darah tepi dan keterlibatannya dalam mekanisme neuroinflamasi yang menginduksi gejala depresi¹⁹

sebagai gabungan berbagai penanda individual dapat memberikan lebih banyak informasi mengenai peradangan dibandingkan dengan penanda individual. Pengukuran SII didasarkan pada pengukuran laboratorium standar yang rutin dilakukan dalam pengaturan klinis¹⁰. Dengan demikian, SII berpotensi digunakan sebagai penanda kekambuhan adan pengawasan respons pengobatan, yang dapat membantu klinisi dalam pengambilan keputusan yang akurat dan dini untuk menyesuaikan terapi yang paling efektif menurut karakteristik penyakit^{11,20}.

SII adalah parameter yang menggabungkan tiga komponen hematologi utama: jumlah neutrofil, limfosit, dan trombosit, yang dapat mencerminkan tingkat inflamasi dan respons imun sistemik seseorang. SII dihitung dengan rumus:

$$SII = \frac{\text{Jumlah neutrofil}}{\text{Jumlah limfosit}} \times \text{jumlah trombosit}$$

Hubungan antara SII dan keluhan somatik pada pasien depresi menarik perhatian karena inflamasi diketahui memiliki pengaruh yang signifikan terhadap berbagai gejala somatik seperti nyeri kronis, kelelahan, dan gangguan pencernaan, yang sering ditemukan pada pasien depresi¹⁵. Peningkatan nilai SII pada pasien depresi menggambarkan adanya aktivasi sistem imun yang berkepanjangan, yang berkontribusi pada timbulnya dan keparahan gejala somatik^{3,15}.

Keluhan somatik pada pasien depresi yang berkaitan dengan inflamasi dapat dijelaskan melalui peran sitokin proinflamasi, yang dilepaskan sebagai bagian dari respons sistem imun. Sitokin pro inflamasi, diantaranya adalah IL-6 dan TNF-α, dapat meningkatkan sensasi nyeri melalui mekanisme sentral dan perifer yang mengubah ambang nyeri dan meningkatkan hipersensitivitas^{17,19}. Dalam penelitian terkait SII, pasien depresi yang memiliki nilai SII tinggi cenderung melaporkan gejala nyeri yang lebih berat, menunjukkan bahwa inflamasi sistemik dapat memediasi persepsi

nyeri melalui aktivitas sitokin dan sel imun.

Kelelahan atau fatigue yang umum dialami pada pasien depresi juga dihubungkan dengan peningkatan inflamasi, yang dapat diukur melalui nilai SII. Studi menunjukkan bahwa pasien depresi dengan SII tinggi sering mengalami kelelahan yang lebih intens karena inflamasi kronis mengganggu jalur metabolisme²¹. Peningkatan neutrofil dan trombosit serta penurunan limfosit mencerminkan respons stres tubuh yang kronis, yang mengarah pada disfungsi sistem saraf pusat yang terkait dengan persepsi kelelahan fisik dan mental²². Hal ini menunjukkan bahwa SII dapat menjadi biomarker yang relevan untuk mengidentifikasi pasien yang memiliki risiko kelelahan somatik pada depresi.

Gangguan pencernaan juga merupakan keluhan somatik yang umum pada pasien depresi dengan nilai SII tinggi. Inflamasi dapat memengaruhi mikrobiota usus dan mengganggu jalur *gut-brain axis*, yang menyebabkan disfungsi sistem pencernaan dan munculnya gejala somatik seperti nyeri perut, konstipasi, atau diare³. Dengan tingginya nilai SII, ada peningkatan aktivitas neutrofil dan trombosit yang dapat memperburuk peradangan di seluruh tubuh, termasuk usus, yang pada akhirnya memicu atau memperburuk keluhan gastrointestinal²³. Hal ini mengindikasikan bahwa SII mungkin tidak hanya sebagai penanda peradangan tetapi juga berperan dalam mekanisme yang menyebabkan gangguan pencernaan pada pasien depresi.

Selain memengaruhi gejala fisik, inflamasi yang direfleksikan oleh nilai SII juga berhubungan dengan tingkat keparahan depresi dan risiko kekambuhan. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan depresi berat dan nilai SII tinggi cenderung memiliki risiko kekambuhan yang lebih besar, terutama ketika gejala somatik masih menetap setelah perawatan standar^{2,13}. Resistensi terhadap pengobatan pada pasien dengan nilai SII tinggi menandakan adanya inflamasi yang mungkin mengganggu

efektivitas terapi antidepresan konvensional, terutama pada pasien dengan gejala somatik yang kuat.

Keterkaitan antara SII dan resistensi pengobatan memperkuat hipotesis bahwa inflamasi adalah faktor utama yang memperparah keluhan somatik dan meningkatkan risiko depresi resisten obat. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa pasien dengan depresi resisten pengobatan memiliki nilai SII yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang merespons pengobatan^{10,14}. Tingginya neutrofil dan trombosit serta rendahnya limfosit pada pasien mengindikasikan adanya komponen inflamasi yang sulit ditangani oleh terapi antidepresan, sehingga SII dapat membantu mengidentifikasi pasien yang memerlukan pendekatan terapi yang lebih individual (*precision medicine*).

CONCLUSION

Nilai SII yang tinggi pada pasien depresi menggambarkan adanya inflamasi yang mendasari keluhan somatik, seperti nyeri kronis, kelelahan, dan gangguan pencernaan. SII tidak hanya berfungsi sebagai penanda inflamasi tetapi juga membantu mengidentifikasi pasien yang mungkin mengalami gejala somatik yang lebih berat dan memerlukan pendekatan pengobatan yang disesuaikan. Dengan demikian, pemanfaatan SII sebagai biomarker inflamasi dalam penanganan depresi memberikan peluang untuk pengobatan yang lebih efektif dan holistik, yang diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mengurangi keluhan somatik yang sering kali memperburuk kondisi gangguan psikologis pasien depresi

ACKNOWLEDGEMENTS

Penulis mengucapkan terima kasih kepada RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada atas dukungan dan bimbingan yang diberikan selama pelaksanaan penelitian.

REFERENCES

1. Li X, Zhang H, Han X, Guo L, Ceban F, Liao Y, Shi J, Wang W, Liu Y, Song W, Zhu D, Wang H, Li L, Fan B, Lu C, McIntyre RS. Predictive potential of somatic symptoms for identification of subthreshold depression and MDD in primary care. *Front Psychiatry*. 2023;14:999047. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.999047>
2. Wu X, Zhu Y, Wu Z, Huang J, Cao L, Wang Y, Su Y, Liu H, Fang M, Yao Z, Wang Z, Wang F, Wang Y, Peng D, Chen J, Fang Y. Identifying subtypes of major depressive disorder based on somatic symptoms. *Front Psychiatry*. 2022;13:759334. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.759334>
3. Gialluisi A, Di Castelnuovo A, Bracone F, De Curtis A, Cerletti C, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello G. Associations between systemic inflammation and somatic depressive symptoms: Findings from the Moli-sani study. *Depress Anxiety*. 2020;37(9):935–43. <https://doi.org/10.1002/da.23070>
4. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability, DALYs, and healthy life expectancy for 371 diseases and injuries, 1990–2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00757-8)
5. Foley EM, Parkinson JT, Kappelmann N, Khandaker GM. Clinical phenotypes of depressed patients with evidence of inflammation and somatic symptoms. *Compr Psychoneuroendocrinol*. 2021;8:100079. <https://doi.org/10.1016/j.cpne.2021.100079>
6. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med*. 2019;49(12):1958–70. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
7. Du Y, Dou Y, Wang M, Wang Y, Yan Y, Fan H, Fan N, Yang X, Ma X. Efficacy and acceptability of anti-inflammatory agents in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2024;15:1407529. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1407529>
8. Su M, Ouyang X, Song Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;308:375–83. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.038>
9. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, Zhang X, Wang WM, Qiu SJ, Zhou J, Fan J. Systemic inflammation index predicts prognosis after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212–22. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
10. Decker K, Murata S, Baig N, Hasan S, Halaris A. Utilizing the systemic inflammation index and blood-based biomarkers in association with treatment responsiveness amongst patients with treatment-resistant bipolar depression. *J Pers Med*. 2023;13(8):1245. <https://doi.org/10.3390/jpm13081245>
11. Frank P, Jokela M, Batty GD, Cadar D, Steptoe A, Kivimäki M. Association between systemic inflammation and individual symptoms of depression: A pooled analysis of 15 population-based cohort studies. *Am J Psychiatry*. 2021;178(12):1107–18. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.20121776>
12. Cui S, Li J, Liu Y, Yao G, Wu Y, Liu Z, Sun L, Sun L, Liu H. Correlation of systemic immune-inflammation index and moderate/major depression in patients with depressive disorders: A

- large sample cross-sectional study. *Front Psychiatry*. 2023;14:1159889.
15. Li X, Huan J, Lin L, Hu Y. Association of systemic inflammatory biomarkers with depression risk: Results from NHANES 2005–2018. *Front Psychiatry*. 2023;14:1097196. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1097196>
 16. Ninla-Aesong P, Kietdumrongwong P, Neupane SP, Puangsri P, Jongkrijak H, Chotipong P, Kaewpijit P. Relative value of novel systemic immune-inflammatory indices in predicting depression and suicide attempts. *Sci Rep*. 2024;14(1):19018. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70097-z>
 17. Serhan C, Ward PA, Gilroy DW, editors. *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010. ISBN: 978-0-521-88729-8.
 18. Zhao Y, Shao W, Zhu Q, Zhang R, Sun T, Wang B, Hu X. Association between systemic immune- inflammation index and metabolic syndrome. *J Transl Med*. 2023;21(1):691. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04491-y>
 19. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234–56. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
 20. Liu CH, Zhang GZ, Li B, Li M, Woelfer M, Walter M, Wang L. Role of inflammation in depression relapse. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1475-7>
 21. Cheng Y, Wang Y, Wang X, Jiang Z, Zhu L, Fang S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to- lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depression: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:893097. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.893097>
 22. Walzik D, Joisten N, Zacher J, Zimmer P. Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(7):1803–14. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04668-7>
 23. Lee CH, Giuliani F. The role of inflammation in depression and fatigue. *Front Immunol*. 2019;10:1696. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01696>
 24. Boland R, Verduin ML. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2024.
 25. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull*. 2022;182:44–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004>