

DEPRESI

ASPEK NEUROBIOLOGI
DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA
EDISI KEDUA



Dr. dr. Nurmiati Amir, SpKJ(K)



BADAN PENERBIT
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA

DEPRESI

ASPEK NEUROBIOLOGI DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA

EDISI KEDUA

Dr. dr. Nurmiati Amir, SpKJ(K)



**BADAN PENERBIT
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA**

Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin editor dan penerbit.

Diterbitkan pertama kali oleh :

*Badan Penerbit
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta*

*Edisi pertama, cetakan pertama, 2005
Edisi kedua, cetakan pertama, 2016*

Penerbitan buku ini dikelola oleh :

Badan Penerbit FKUI
Anggota IKAPI, Jakarta

Koordinator Penerbitan: *dr. Hendra Utama, SpFK*

Penyunting: *dr. Adhi Wibowo Nurhidayat, SpKJ(K), MPH*

Website: www.bpfkui.com

ISBN

PENGANTAR

Menghayati alam perasaan merupakan bagian hakiki dari kehidupan manusia yang tidak kalah artinya jika dibandingkan dengan kebutuhan vital seperti makan dan minum. Manusia sebagai makhluk sosial saling memerlukan dalam ketergantungan. Mungkin ada pula yang tidak sependapat, merasa dirinya tidak perlu tergantung pada manusia lain dan tidak perlu berperasaan.

Kehidupan alam perasaan merupakan bagian tidak terpisahkan dari dinamika komunikasi interpersonal, dalam kehidupan sosial. Meskipun perkembangannya sangat individual, berbeda antara satu orang dengan lainnya, namun ada persamaan kualifikasi yang penting dan tidak dapat dipungkiri di dalam tatanan kehidupan sosial tersebut. Penyimpangan sedikit saja – apalagi yang lebih berat – dapat menyebabkan berbagai hendaya ataupun kendala dalam kehidupan (gangguan dalam menjalankan peran atau fungsi sosialnya).

Depresi merupakan salah satu bentuk sindrom gangguan keseimbangan mood (suasana perasaan) yang sangat umum terjadi. Memang tidak semua kondisi depresi harus dikategorikan sebagai gangguan sakit. Ada yang pencetusnya jelas dan dapat teratasi sendiri. Adapula yang meskipun pencetusnya jelas, namun gejala atau sindrom depresinya berkepanjangan. Demikian dekatnya hal tersebut dengan kehidupan sehari-hari, sehingga sering tidak dianggap sebagai suatu ‘penyakit’ atau ‘kondisi sakit’.

Tidak jarang kondisi depresif tersebut terabaikan atau tidak terdiagnosis, karena seringkali gejala atau keluhan yang muncul adalah keluhan fisik tanpa penyebab yang jelas. Hal tersebut sangat merugikan individu, karena depresi merupakan salah satu penyebab memburuknya prognosis pada komorbiditas penyakit lain. Depresi juga meningkatkan risiko kematian baik melalui penyakit lain maupun akibat tindakan bunuh-diri, menyebabkan berbagai disabilitas atau penurunan kemampuan fungsional serta penurunan kualitas hidup.

Gangguan depresi dan gangguan mood pada umumnya sering menyertai, bahkan dapat menjadi pemicu untuk penyakit medik lain (misalnya kanker, diabetes melitus, stroke, infark jantung, dsb), dan mempersulit pengobatan maupun proses kesembuhan. Dalam kaitan hal tersebut, WHO telah memprediksikan depresi akan menjadi masalah gangguan kesehatan utama pada tahun 2020.

Sampai pertengahan abad yang lalu pendekatan dan penanganan depresi masih lebih berorientasi pada aspek psikososial dan psikoanalitik. Sejak ditemukannya berbagai obat psikofarmaka – khususnya antidepresin dan antipsikotik – aspek biologi mulai mendapat perhatian yang serius. Bahkan melalui perkembangan berbagai obat antidepresan, pengetahuan mengenai peran berbagai neurotransmitter berkembang pesat, termasuk dalam memahami berbagai kondisi gangguan psikiatrik lainnya. Makin banyak yang terungkap dalam perkembangan psikiatri biologi, makin kompleks pula tantangan dalam memahami berbagai gangguan psikiatrik.

Diterbitkannya buku ini merupakan hal yang sangat penting dalam ikhtiar meningkatkan kesadaran dan pengertian terhadap depresi – khususnya di kalangan tenaga medis – agar di masa mendatang masalah terkait gangguan depresi ini dapat ditangani dengan lebih baik dan mendasar. Pendekatan aspek neurobiologi merupakan bagian yang terus berkembang dan sangat penting dalam memahami psikopatologi dan peran psikofarmaka pada berbagai gangguan depresi.

Dr. dr. Nurmiati Amir sebagai psikiater, yang mendalami bidang psikiatri biologik sejak memulai karirnya di bidang psikiatri, telah banyak tulisannya yang diterbitkan dalam majalah ilmiah. Di dalam buku ini penulis merangkum secara sistematis berbagai hal yang penting dalam aspek diagnostik, neurobiologik, dan pengaruh stresor dalam masalah perkembangan terhadap berbagai perubahan neurobiologik. Hal tersebut tidak dimaksudkan untuk menggantikan teori perkembangan dari aspek psikodinamik, namun justru memperkaya pendalaman dalam pemahaman berbagai manifestasi dinamik dalam memahami psikopatologi. Sejalan dengan hal tersebut, ikhtiar di bidang psikoterapi serta pendekatan psikososial dan lingkungan juga makin mendapat perhatian.

Dengan bantuan dr. Adhi sebagai editor, buku ini menjadi acuan pustaka yang sangat bermanfaat dalam pendalaman teori serta pengayaan klinis dalam diagnosis dan tatalaksana depresi.

Prof.dr. Sasanto Wibisono, SpKJ(K)

Guru Besar Psikiatri

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
PENDAHULUAN	1
1 GANGGUAN MOOD	5
Klasifikasi	6
Manifestasi Klinik Gangguan Mood	7
Proses Afektif Normal	9
Gangguan Afektif Ringan	10
Gangguan Mood Mayor	11
Gangguan Bipolar I	12
Gangguan Bipolar II	13
Gangguan Mood Akibat Kondisi Medik Umum	14
Depresi	14
Mania	14
Gangguan Mood Akibat Zat	15
Diagnosis Diferensial	15
Terapi	17
Daftar Rujukan	20
2 ASPEK NEUROBIOLOGI MOLEKULER	
DEPRESI	23
Faktor-faktor Risiko	23
Aspek Genetik Depresi	26
Ketidakseimbangan Biogenik Amin	28
Monoamin dan Depresi	29
Messenger Intraseluler, Faktor Neurotropik, dan Depresi	35
Antidepresan Mengatur Neurotropin	36
Gangguan Regulasi Hormon	36
Gangguan Ritmik Sirkadian	42
Gangguan Metabolik Serebri	42
Daftar Rujukan	43

3	AKSIS HPA, HIPOKAMPUS, DAN AMIGDALA : HUBUNGANNYA DENGAN DEPRESI	45
	Aksis HPA pada Depresi	48
	Hipokampus	51
	Fungsi Hipokampus	53
	Dampak Stresor Psikososial pada Awal Perkembangan	56
	Stresor Psikososial dan Hipokampus	58
	Hubungan Hipokampus dengan Aksis HPA	59
	Peranan Glukokortikoid pada Kerusakan Dendrit Hipokampus pada Depresi	61
	Peranan Neurotropin pada Depresi	63
	Daftar Rujukan	66
4	PENATALAKSANAAN DEPRESI	71
	Psikoterapi	71
	Terapi Biologik	74
	Kerja Obat-obat Antidepresan pada Aksis HPA, Hipokampus, dan Amigdala	75
	Peranan Tianeptin pada Depresi	77
	Daftar Rujukan	79
5	SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	81
	Neuron Serotonergik	82
	Reseptor Serotonin	82
	Jenis-jenis SSRIs	83
	Daftar Rujukan	100
6	GANGGUAN DEPRESI PADA TUMOR OTAK	101
	Jenis-jenis Tumor Otak	102
	Tahapan-tahapan Psikologik Ketika Dinyatakan Menderita Tumor Otak	103
	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Respons Pasien	104
	Respons Psikologik Terhadap Tumor Otak	104
	Respons Stres Akut	104
	Gejala-gejala Depresi	105
	Mekanisme Terjadinya Depresi	106

Sitokinin dan Perilaku	108
Lokasi Tumor	110
Diagnosis Banding	111
Perjalanan Penyakit dan Prognosis	111
Daftar Rujukan	112
7 PENATALAKSANAAN KOMORBIDITAS DEPRESI DENGAN CORONARY ARTERY DISEASE (CAD)	115
Depresi dan CAD	116
Hubungan Depresi dan Ketidaktepatan dengan CAD	117
Hubungan Depresi dan Beberapa Faktor Risiko dengan CAD	117
Pengaruh Fisiologik Depresi Terhadap CAD	119
Penatalaksanaan	122
Pengaruh TCA Terhadap Depresi pada CAD	122
Pengaruh SSRI Terhadap Depresi pada CAD	123
Fluoksetin	124
Paroksetin	124
Sertralin	125
Antidepresan Lain	126
Interaksi Obat	126
Psikoterapi	127
Kombinasi Farmakoterapi dengan Psikoterapi	128
Daftar Rujukan	129
8 DEPRESI PASCA STROKE	133
Prevalensi	133
Lesi Korteks dan Subkorteks	134
Lesi Sirkulasi Serebri Media dan Posterior	135
Lesi Hemisfer Kanan	135
Faktor Risiko Premorbid dan Depresi	135
Hubungan dengan Impermen Fisik	136
Depresi dan Impermen Kognitif	136
Depresi dan Afasia	136
Mekanisme Terjadinya DPS	137
Terapi Psikobiologik	137
Pemeriksaan Biologik Depresi	138
Daftar Rujukan	140

9 GANGGUAN RITMIK PADA DEPRESI MAYOR	141
Kronobiologi	142
Ritmik Sirkadian	142
Gangguan Ritmik Sirkadian pada Depresi Mayor	144
Menyetel Kembali Jam Sirkadian	147
Simpulan	148
Daftar Rujukan	149
10 LUARAN (OUTCOME) TERAPI PADA GANGGUAN DEPRESI MAYOR	151
Etiologi Depresi	152
Luaran Terapi pada Gangguan Depresi	154
Evaluasi Remisi Fungsi pada Depresi	157
Simptom Residual Depresi	157
Fase Pengobatan Depresi	158
Tuntunan pada Episode Depresi Mayor	158
Simpulan	159
Daftar Rujukan	160
11 DEPRESI DAN NYERI KRONIK SERTA PENGGUNAAN ANTIDEPRESAN	163
Perbedaan Nyeri Akut dengan Nyeri Kronik	164
Nyeri Kronik	165
Mekanisme Terjadinya Nyeri	166
Fenomena Klinis Nyeri	167
Sumber Utama Nyeri Kronik	167
Depresi pada Nyeri Kronik	168
Ekspresi Nyeri pada Pasien depresi	170
Jaras Biologik Nyeri dan Depresi	170
Penggunaan Antidepresan pada Nyeri Kronik	170
Antidepresan Trisiklik	171
Mono Amine Oxidase Inhibitor	173
Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)	173
Simpulan	177
Daftar Rujukan	178

12 TERAPI FARMAKOLOGIS PADA PASIEN DEPRESI	
DENGAN DISFUNGSI SEKSUAL	183
Klasifikasi Disfungsi Seksual dan Pengukurannya	183
Epidemiologi Disfungsi Seksual	185
Evaluasi Klinis Disfungsi Seksual	187
Faktor Risiko Disfungsi Seksual	187
Disfungsi Seksual Akibat Antidepresan	188
Fungsi Seksual Sebagai Komponen Remisi dan Kualitas Hidup	191
Penatalaksanaan Disfungsi Seksual pada Pasien	192
Simpulan	194
Daftar Rujukan	194
13 AGOMELATIN: ANTIDEPRESAN DENGAN	
MEKANISME KERJA BARU	199
Beban dan Profil Klinis Depresi	200
Keterbatasan Antidepresan yang Tersedia Saat Ini	201
Mekanisme Kerja Agomelatin	202
Melatonin	202
Serotonin 5-HT _{2C}	203
Manfaat Antidepresan Agomelatin	204
Gangguan Tidur pada Depresi	207
Antidepresan dan Tidur: Terapi versus Efek Samping	209
Depresi dan Tidur: Suatu Pendekatan dengan Antidepresan baru	211
Keamanan dan Tolerabilitas	212
Disfungsi Seksual	213
Simptom Penghentian Obat	214
Pengaruh Agomelatin Terhadap Temperatur Tubuh	215
Pengaruh Agomelatin Terhadap TSH	216
Pengaruh Agomelatin Terhadap Sekresi GH	216
Pengaruh Agomelatin Terhadap Sekresi Prolaktin	217
Simpulan	217
Daftar Rujukan	218

14 ARIPIPRAZOL SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN PADA GANGGUAN DEPRESI MAYOR	223
Gangguan Mood	224
Kriteria Diagnosis Gangguan Depresi Mayor	224
Epidemiologi dan Perjalanan Penyakit	225
Kriteria Respons Terapi Antidepresan	226
Strategi Mengatasi Parsial atau Tidak Berespons Terhadap Antidepresan	227
Aripiprazol Sebagai Terapi Tambahan	228
Simpulan	231
Daftar Rujukan	231
Riwayat Hidup	235

PENDAHULUAN

Depresi merupakan problem kesehatan masyarakat yang cukup serius. World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa depresi berada pada urutan ke-empat penyakit di dunia. Sekitar 20% wanita dan 12% pria, pada suatu waktu dalam kehidupannya pernah mengalami depresi.

Depresi ditandai dengan adanya perasaan sedih, murung, dan iritabilitas. Pasien mengalami distorsi kognitif seperti mengeringit diri sendiri, timbul rasa bersalah, perasaan tidak berharga, kepercayaan diri turun, pesimis dan putus asa. Terdapat rasa malas, tidak bertenaga, retardasi psikomotor, dan menarik diri dari hubungan sosial. Pasien mengalami gangguan tidur seperti sulit masuk tidur atau terbangun dini hari. Nafsu makan berkurang, begitu pula dengan gairah seksual.

Depresi bukanlah gangguan yang homogen, tetapi merupakan fenomena yang kompleks. Bentuknya sangat bervariasi, sehingga kita mengenal depresi dengan gejala yang ringan, berat, dengan atau tanpa ciri psikotik, berkomorbiditas dengan gangguan psikiatrik lain atau dengan gangguan fisik lain. Keberanekaragaman gejala depresi ini diduga karena adanya perbedaan etiologi yang mendasarinya.

Apa etiologi depresi ? Sampai saat ini belum ada etiologi yang pasti sebagai penyebab depresi. Banyak kalangan berpendapat bahwa depresi terjadi karena adanya stresor psikososial berat yang menimpa seseorang dan orang tersebut tidak mampu mengatasinya. Karena depresi merupakan gangguan emosi - dan emosi merupakan respons seseorang terhadap segala sesuatu yang terjadi di lingkungannya - banyak orang menduga bahwa gangguan depresi hanya disebabkan oleh pengalaman-pengalaman pribadi yang buruk. Sangat sedikit orang yang menduga bahwa pada depresi terdapat gangguan neurobiologik otak.

Ada beberapa faktor penyebab depresi, yaitu mulai dari faktor genetik sampai dengan faktor nongenetik. Faktor genetik, ketidakseimbangan biogenik amin, gangguan neuroendokrin, dan perubahan neurofisiologi, serta faktor psikologik seperti kehilangan objek yang dicintai, hilangnya harga diri, distorsi kognitif, ketidakberdayaan yang dipelajari dan faktor-faktor lain, diduga berperan dalam terjadinya depresi.

Dalam dua dekade terakhir, teknologi genetik molekuler sangat berkembang. Kemajuan ini memberikan kemajuan pula dalam bidang psikiatri karena ia meningkatkan pengetahuan tentang etiologi gangguan depresi, perubahan dalam diagnosis, dan pengobatan depresi. Penelitian epidemiologi genetik memberikan banyak informasi tentang bentuk genetik gangguan depresi. Studi keluarga, studi anak kembar, dan studi *linkage* membuktikan adanya peran genetik dalam terjadinya depresi.

Beberapa neurotransmitter diduga terkait dengan depresi. Penurunan kadar serotonin diduga berperan dalam terjadinya depresi. Dari hasil penelitian yang menggunakan alat pencitraan otak didapatkan penurunan jumlah reseptor pascasinap 5-HT_{1A} dan 5-HT_{2A}. Juga terdapat penurunan 5-HIAA (*hidroxyindo/ acetic-acid*), hasil metabolisme serotonin, di cairan serebrospinal. Kadar norepinefrin terutama di *forebrain medial* juga menurun. Juga terdapat defisiensi MHPG (*3-methoxy-4-hydroxy- phenylglycol*) yang merupakan hasil metabolisme norepinefrin. Beberapa neurotransmitter lain seperti dopamin, GABA, dan glutamat juga mengalami penurunan pada depresi.

Selain hal di atas, disregulasi aksis *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) dapat pula terjadi. Depresi dapat menyebabkan terjadinya hiperaktivitas aksis HPA. Akibat peningkatan aktivitas aksis HPA terjadilah kenaikan kadar glukokortikoid. Kelebihan glukokortikoid menyebabkan aneogenesis atau berhentinya siklus sel. Hipokampus merupakan regio yang sangat rentan terhadap kelebihan hormon glukokortikoid. Retraksi dendrit, penurunan neurogenesis di girus dentata, serta rusaknya sel glia dapat pula terjadi. Akibatnya terjadi kematian sel-sel hipokampus sehingga mengurangi volume hipokampus.

Hipokampus merupakan salah satu daerah di otak yang sering diteliti dalam kaitannya dengan stresor psikososial, depresi, dan

obat-obat antidepresan. Hipokampus terdiri dari tiga lapis sel yaitu molekuler, piramid, dan polimorfik. Fungsinya antara lain adalah mempertahankan keterampilan atau atensi, belajar, memori, emosi, dan mengatur endokrin.

Hipokampus berperan pula dalam memori, belajar, atensi, dan emosi. Patofisiologi gangguan memori yang terjadi pada depresi dikaitkan pula dengan berkurangnya volume hipokampus. Gangguan memori tidak hanya dijumpai ketika pasien sedang menderita depresi, tetapi bahkan setelah pasien sembuh dari depresi.

Stresor yang terjadi pada awal perkembangan (pada masa kanak-kanak) dapat menyebabkan perubahan yang menetap dalam sistem neurobiologik atau dapat membuat jejak pada sistem syaraf yang berfungsi merespons stresor. Salah satu sistem neurobiologik yang paling sering dipengaruhi oleh stresor adalah aksis HPA. Akibat stresor dapat terjadi hiperaktivitas aksis HPA. Hiperaktivitas ini dapat menyebabkan rentannya seseorang terhadap penyakit-penyakit yang berkaitan dengan stresor setelah dewasa, misalnya depresi.

Stresor tersebut dapat berupa pengalaman buruk seperti kekerasan fisik, seksual, atau penelantaran, karena kehilangan orang tua. Pengalaman-pengalaman buruk yang terjadi pada masa kanak-kanak ini merupakan faktor risiko yang bermakna untuk terjadinya gangguan depresi setelah dewasa. Penderita depresi dengan riwayat kekerasan pada masa kanak-kanak mempunyai risiko yang besar untuk melukai diri sendiri, mempunyai ide-ide, maupun perilaku bunuh diri. Dengan perkataan lain, adanya ide-ide bunuh diri pada penderita depresi dikaitkan dengan riwayat kekerasan fisik pada masa kanak-kanak.

Depresi dapat pula ditemukan pada penderita dengan penyakit fisik. Pada stroke, gangguan depresi merupakan gangguan emosi yang paling sering ditemui. Sekitar 30-40% pasien stroke yang dirawat di rumah sakit menderita depresi. Dari penelitian yang dilakukan pada pasien stroke didapatkan bahwa sekitar 44% pasien dengan lesi di korteks kiri mengalami depresi, sedangkan pasien dengan lesi di korteks kanan hanya 11 % yang mengalami depresi. Pasien yang mengalami afasia juga sering mengalami depresi. Frekuensi depresi lebih tinggi pada pasien stroke dengan afasia

motorik bila dibandingkan dengan pasien dengan afasia global (71%:44%). Hal ini terjadi karena kesadaran pasien dengan afasia motorik terhadap impermennya lebih tinggi. Selain itu, lesi yang menimbulkan afasia motorik juga menimbulkan depresi.

Ada beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis dan prognosis depresi, misalnya *dexamethasone suppression test (DST)*, pemeriksaan MHPG, 5-HIAA, uji stimulasi TSH, rekaman tidur, dan uji tantangan stimulasi. Pemeriksaan ini sangat jarang dilakukan karena tidak mempunyai sensitivitas dan spesififikasi yang cukup baik.

Ada beberapa bentuk penatalaksanaan depresi. Sebagian besar penderita depresi membutuhkan antidepresan. Ada beberapa jenis antidepresan seperti trisiklik, tetrasiklik, *selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)*, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)*, *norepinephrine reuptake inhibitors (NRI)*, *monoamine oxidase inhibitor (MAOI)*, *selective serotonin reuptake enhancer (SSRE)*, *norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors (NDRI)*.

Selain dengan medikamentosa, pasien hendaklah diberikan psikoterapi seperti terapi kognitif, perilaku, psikodinamik, dan terapi kelompok. Bagi yang mempunyai masalah perkawinan, terapi perkawinan dapat pula diberikan.

Terapi kejang listrik dapat diberikan bila terapi obat tidak memberikan hasil, kondisi yang menuntut pemulihan segera (mencoba bunuh diri), beberapa kasus depresi psikotik, dan bagi pasien yang tidak bisa mentoleransi obat. Sebagai kata akhir, penatalaksanaan depresi hendaklah bersifat komprehensif.

Bab 1

GANGGUAN MOOD

Gangguan mood cukup sering ditemui, dan sekitar 3-5% populasi pada suatu saat dalam kehidupannya pernah mengalaminya. Gangguan mood perlu diidentifikasi dan diobati atau dirujuk ke psikiater.

Dua bentuk gangguan mood yang dikenal yaitu depresi dan mania. Keduanya terjadi dalam bentuk suatu kontinum dari keadaan normal ke bentuk yang jelas-jelas patologik. Pada beberapa pasien gejala-gejalanya bisa disertai dengan ciri psikotik. Gejala-gejala ringan dapat merupakan peningkatan dari kesedihan atau elasi normal sedangkan gejala-gejala berat dikaitkan dengan sindrom gangguan *mood* yang terlihat berbeda secara kualitatif dari proses normal dan ia membutuhkan terapi spesifik.

Depresi merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan sejumlah gejala klinik yang manifestasinya bisa berbeda pada masing-masing individu. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) merupakan salah satu instrumen yang digunakan untuk menegaskan diagnosis depresi. Bila manifestasi gejala depresi muncul dalam bentuk keluhan yang berkaitan dengan mood (seperti murung, sedih, rasa putus asa), diagnosis depresi dengan mudah dapat ditegakkan. Tetapi bila gejala depresi muncul dalam keluhan psikomotor atau somatik seperti malas bekerja, lamban, lesu, nyeri ulu hati, sakit kepala yang terus menerus, adanya depresi yang melatar belakangi sering tidak terdiagnosis. Ada masalah-masalah lain yang juga dapat menutupi diagnosis depresi, misalnya pasien menyalahgunakan alkohol atau zat adiktif untuk mengatasi depresi, atau depresi muncul dalam bentuk gangguan perilaku.

Gangguan depresi sering ditemui. Prevalensi selama kehidupan pada wanita 10-25% dan laki-laki 5-12%. Walaupun depresi sering pada wanita, bunuh diri lebih sering terjadi pada laki-laki.

Penyebab depresi, secara pasti, belum diketahui. Faktor-faktor yang diduga berperan dalam terjadinya depresi yaitu peristiwa-peristiwa yang bersifat stresor (problem keuangan, perkawinan, pekerjaan, dll.), faktor kepribadian, genetik, dan biologik lain seperti gangguan hormon, keseimbangan neurotransmitter biogenik amin, dan imunologik.

Gangguan depresi dapat menurunkan kualitas pekerjaan dan hidup penderitanya. Ia dapat pula mencetuskan, memperlambat penyembuhan atau memperberat fisik. Selain itu, depresi dapat pula meningkatkan beban ekonomi.

Depresi perlu diidentifikasi secara dini. Semakin dini diberikan penatalaksanaan semakin baik prognosisnya. Ada beberapa jenis penatalaksanaan depresi; medikasi, psikoterapi, kombinasi modifikasi dan psikoterapi, Terapi Kejang Listrik (TKL), terapi cahaya, atau gabungan terapi cahaya dan medikasi. Karena ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan timbulnya depresi, penatalaksanaan yang komprehensif sangat diperlukan.^{1,2}

Pada stroke, gangguan depresi merupakan gangguan emosi yang paling sering ditemukan. Sekitar 15-25% pasien stroke yang ada dalam komunitas menderita depresi, sedangkan pasien dengan stroke yang sedang dirawat di rumah sakit, sekitar 30-40% menderita depresi.^{3,4}

KLASIFIKASI

Gangguan mood berbeda dalam hal manifestasi klinik, perjalanan penyakit, genetik, dan respons pengobatan. Kondisi ini dibedakan satu sama lain berdasarkan :

- a. Ada atau tidaknya mania (bipolar atau unipolar)
- b. Berat ringannya penyakit (mayor atau minor)
- c. Kondisi medik atau pasikiatrik lain sebagai penyebab gangguan
 - I. **Gangguan mood mayor** : depresi mayor dan atau tanda-tanda gejala-gejala manik.
Gangguan Bipolar (manik-depresi) - mania pada masa lalu atau saat ini (dengan atau tanpa adanya depresi atau riwayat depresi)
Gangguan Bipolar II - hipomania dan depresi mayor mesti ada saat ini atau pernah ada.
Gangguan Depresi Mayor - hanya depresi berat saja.
 - II. **Gangguan mood spesifik lainnya**. Depresi minor dan atau gejala-gejala dan tanda-tanda manik.

Gangguan distimia - depresi saja.

Gangguan siklotimia - depresi dan hipomanik saat ini atau baru saja berlalu (secara terus menerus selama 2 tahun).

III. **Gangguan mood akibat kondisi medik umum dan gangguan mood akibat zat**

IV. **Gangguan penyesuaian dengan mood depresi;** depresi yang disebabkan oleh stresor.

Pemeriksa harus men-spesifikasi apakah episode saat ini manik, depresi, atau campuran; atau apakah unipolar, bipolar, episode tunggal atau berulang dan / atau memperlihatkan ciri-ciri psikotik, katatonia, siklus cepat; apakah antara episode sembuh sempurna, bentuk yang berkaitan dengan musim, atau onset terjadi *postpartum* (setelah melahirkan); dan apakah episode depresi mayor tersebut kronik (paling sedikit berlangsung dua tahun), memenuhi kriteria untuk melankolia (gejala-gejala kognitif dan vegetatif yang menonjol, seperti retardasi psikomotor, atau agitasi, gangguan tidur, anoreksia atau penurunan berat badan, dan / atau rasa bersalah berlebihan, atau tipikal (nafsu makan meningkat, penambahan berat badan, hipersomnia, sensitif terhadap penolakan interpersonal, perasaan "kaku" di anggota badan.¹ Karakteristik ini penting dalam menentukan terapi dan prognosis.

MANIFESTASI KLINIK GANGGUAN MOOD

Pada gangguan mood mayor, jumlah tanda-tanda dan gejala-gejala moodnya lebih banyak dan derajatnya lebih berat. Sementara pada distimia dan siklotimia, derajatnya lebih ringan. Bila gejala-gejala ringan, gangguan mood sering tak terdiagnosis. Cukup banyak pasien depresi yang tidak mengeluhkan depresinya. Ada beberapa faktor yang menghambat diagnosis, misalnya pasien mengatasi depresi dengan menyalahgunakan alkohol atau zat adiktif atau gangguan perilaku.

Pada awal onset, depresi sering bersamaan dengan ansietas atau agitasi. Selain itu, terdapat perasaan sedih, ada keluhan letih, insomnia, susah bernapas, takikardia, nyeri kronik dan samar-samar (biasanya keluhan pada sistem pencernaan, jantung, sakit kepala, atau sakit di punggung yang tidak hilang dengan analgesi).² Orang-orang dengan manifestasi gejala seperti itu (kita sebut dengan depresi terselubung), sering mempunyai riwayat keluarga atau pribadi yang depresi dan sering berespons terhadap antidepresan. Pasien-pasien

dengan gejala-gejala medik tidak khas yang tidak memperoleh perbaikan dengan pengobatan mungkin menderita depresi.

Pasien dengan mania sering tidak mengeluhkan gejala-gejala mereka. Beberapa pasien merasa terlalu senang dan gembira sehingga tidak mengeluh, sementara pasien yang agitasi dan merasa terganggu. Pasien hipomanik sering kali iritabel.

Skala penelitian depresi mungkin dapat membantu menilai beratnya derajat. Ada dua instrumen yang sering digunakan untuk menilai depresi, yaitu *Beck Depression Inventory* (pertanyaan dijawab sendiri oleh pasien), dan *Hamilton Rating Scale for Depression* (dinilai oleh terapis).

Tabel 1. Gejala-gejala Depresi

Gambaran emosi

- Mood depresi, sedih atau murung
- Iritabilitas, ansietas
- Ikatan emosi berkurang
- Menarik diri dari hubungan interpersonal
- Preokupasi dengan kematian

Gangguan kognitif

- Mengkritik diri-sendiri, perasaan tak berharga, rasa bersalah
- Pesimis, tak ada harapan, putus asa
- Bingung, konsentrasi buruk
- Tak pasti dan ragu-ragu
- Beragam obsesi
- Gangguan memori

Waham dan halusinasi

Gambaran vegetatif

- Lesu, tak ada tenaga
- Tak bisa tidur atau banyak tidur
- Tak mau makan atau banyak makan
- Penurunan berat badan atau penambahan berat badan
- Retardasi psikomotor
- Libido terganggu
- Terdapat variasi diurnal

Agitasi psikomotor

- Keluhan somatik (terutama pada orang tua)
 - Tanda-tanda depresi
 - Tidak atau lambat bergerak
 - Kulit dan mulut kering
 - Konstipasi
-

Tabel 2. Gejala-Gejala Mania

Gejala-Gejala Mania (bila tidak ada tanda-tanda psikotik dan tidak cukup berat untuk mengganggu fungsi pekerjaan dan sosial disebut hipomania).

Gambaran Emosi

- Mood meningkat, euforia
- Emosi labil
- Mudah berpindah depresi akut
- Iritabilitas, toleransi rendah terhadap frustrasi
- Menuntut dan egosentrik

Gambaran Kognitif

- Kepercayaan diri meningkat, grandiositas
- Gangguan pembicaraan
- Kata-kata banyak (klanging)
- Desakan pembicaraan
- Loncatan gagasan
- Daya nilai buruk, disorganisasi
- Erotomania
- Waham dan/atau halusinasi

Gambaran Fisiologik

- Tenaga meningkat
- Insomnia, kebutuhan tidur berkurang
- Nafsu makan menurun

Tanda mania

Agitasi psikomotor

PROSES AFEKTIF NORMAL

Kesedihan atau ketidakbahagiaan dapat mengganggu semua orang dari waktu ke waktu. Sering kali penyebabnya jelas, dan membaik setelah penyebabnya hilang. Bagaimanapun, ketidakbahagiaan yang lama sebagai respons terhadap stres kronik sering sulit dibedakan dengan gangguan afektif ringan yang memerlukan terapi. Dukungan dan perbaikan lingkungan kehidupan merupakan kunci kesembuhan.

Berkabung / kehilangan adalah perasaan disforik yang mendalam setelah kehilangan atau trauma berat dan dapat menimbulkan sindrom depresi lengkap. Namun dengan berjalannya waktu, gejala-gejala depresi dapat hilang. Proses ini berlangsung berminggu-minggu atau berbulan-bulan. Beberapa individu dengan kehilangan, berdasarkan kriteria waktu (misalnya lebih dari dua bulan) dapat berkembang menjadi gangguan depresi berat.

Proses manik nonpatologik jarang dijumpai, meskipun ada beberapa individu ada yang bereaksi terhadap stresor dengan hipomanik.

GANGGUAN AFEKTIF RINGAN

Depresi

Penurunan mood dan atau anhedonia kronik tanpa ciri psikotik disebut gangguan distimik.³ Pasien merasa sedih, sulit masuk tidur, merasa lebih baik pada pagi hari (khas), sangat sedih pada sore dan malam hari, dan tidak terlihat adanya gejala-gejala psikotik tetapi terlihat tanda-tanda depresi. Depresi berlangsung paling sedikit dua tahun. Paling sering pada wanita (wanita: laki-laki = 2 - 3 : 1). Sering muncul untuk pertama kalinya, pada usia akhir 20-an atau 30-an. Prevalensi selama hidup 6%, dan awalnya berangsur-angsur, sering pada orang yang mempunyai predisposisi untuk depresi,⁵ yaitu:

1. Kehilangan yang serius pada masa kanak-kanak (misalnya kehilangan orangtua)
2. Baru saja mengalami kehilangan (misalnya kesehatan, pekerjaan, dan pasangan)
3. Stres kronik (misalnya gangguan medik)
4. Kerentanan psikiatrik (misalnya gangguan kepribadian histrionik, kompulsif, dependen, ketergantungan obat dan alkohol, depresi berat yang mengalami remisi parsial, gangguan obsesif kompulsif. Gangguan depresi sering bersamaan dengan semua kondisi ini)

Gangguan distimik sama dengan gangguan depresi mayor, tetapi tidak seberat gangguan depresi mayor. Sekitar 20% atau lebih pasien yang mengalami depresi mayor tidak sembuh sempurna dan secara kronik menderita gejala sisa berupa gangguan distimik (Depresi ganda, gangguan ini cenderung berlangsung bertahun-tahun).

Gangguan distimik mesti dibedakan dengan Gangguan Penyesuaian dengan Mood Depresi. Gangguan penyesuaian dengan mood depresi terjadi pada individu yang sebelumnya berfungsi baik. Depresi terjadi segera setelah mengalami stres yang dapat diidentifikasi yang mengakibatkan gangguan fungsi. Biasanya depresinya sembuh setelah stres hilang. Pasien-pasien ini memperlihatkan derajat sindrom depresi taraf sedang, yaitu antara sedih normal dengan

depresi mayor. Bila perasaan cemas muncul menyertai depresi, pasien dinyatakan mengalami Gangguan Penyesuaian dengan Gabungan Anksietas dan Depresi.

Gangguan siklotimik memperlihatkan keadaan depresi berat dengan hipomania, terpisah atau bercampur, terus-menerus, atau hilang-timbul, berlangsung paling sedikit dua tahun. Gangguan ini biasanya mulai pada usia 20-an (laki-laki:wanita = 1:1) dengan riwayat keluarga mengalami gangguan afektif mayor dan bentuk-bentuk gangguan-gangguan kronik yang mengganggu hubungan interpersonal, pekerjaan tak stabil, kadang-kadang ada usaha bunuh diri, mendapat perawatan di rumah sakit dengan hari rawat pendek, ada peningkatan risiko penyalahgunaan obat dan alkohol.

GANGGUAN MOOD MAYOR

Pasien dengan gangguan mood mayor sangat depresi atau gembira. Penelitian genetik dan presentasi klinik menunjukkan bahwa terdapat dua kelompok yang berbeda, yaitu Gangguan Depresi Mayor (unipolar) dan dua tipe gangguan bipolar, yaitu Gangguan Bipolar I, dan Gangguan Bipolar II. Risiko selama hidup gangguan depresi mayor pada populasi umum adalah sekitar 17% atau lebih,⁴ sepuluh kali frekuensi gangguan bipolar. Sekitar 15% pasien melakukan bunuh diri.

Depresi Mayor

Pasien mempunyai beberapa tanda-tanda dan gejala-gejala depresi yang serius. Manifestasi kliniknya sangat bervariasi - yaitu mulai dari amat retardasi dan menarik diri sampai iritabel dan agitasi. Pada 25% kasus (50% pada orang tua), diduga dicetuskan oleh stresor.

Variasi diurnal sering ditemui yaitu gejala-gejala paling berat pada pagi hari. Beberapa penderita, tidak menyadari bahwa ia sedang depresi. Pada gangguan afektif yang sangat menonjol, gejalanya dapat diamati oleh orang lain.

Gangguan proses pikir kadang-kadang dapat ditemukan. Halusinasi jarang terjadi. Bila ada, biasanya berbentuk auditorik yang bertema menyalahkan diri sendiri atau ide-ide nihilistik atau paranoid. Depresi Psikotik ini dapat memperlihatkan gangguan yang terpisah atau hanya menunjukkan depresi yang lebih berat, gangguan mood atau gangguan bipolar dengan gambaran psikotik. Orang tua yang

depresi dapat memperlihatkan retardasi, gangguan memori, dan disorientasi ringan (*pseudodemensia*).

Kurang dari 50% pasien mengalami suatu episode Depresi Mayor Episode Tunggal, sementara sekitar 50%-60% mengalami dua kali serangan atau lebih (depresi mayor, berulang). Beberapa pasien sembuh sempurna di antara episode, dan sekitar 20% tetap dengan depresi ringan dan sekitar 10% mengalami depresi berat secara kronik. Kebanyakan serangan mulai berangsur-angsur dalam 1-3 minggu, dan bila tidak diobati, dapat berlangsung 3-8 bulan atau lebih lama.

Depresi sering merupakan gangguan yang bersifat episodik. Sering terjadi kekambuhan setelah beberapa bulan atau tahun setelah sembuh dari episode akut (tetapi sebagian dapat dicegah dengan terapi pemeliharaan). Selama episode depresi, pasien sering tidak berfungsi dan risiko untuk melakukan bunuh diri tinggi. Hampir sebagian besar pasien dengan gangguan berulang akan sembuh setelah 1-2 dekade, sedangkan sebahagian lagi akan tetap terganggu secara kronik, meskipun sebagian besar akan menderita distimia yang kadang-kadang mengalami kekambuhan dalam bentuk depresi mayor.

Depresi Pascapartum adalah depresi berat yang biasanya terjadi 1-4 minggu setelah melahirkan. Biasanya pada saat melahirkan anak kedua atau ketiga.

Gangguan Afektif Menurut Musim (SAD) ditandai dengan terjadinya depresi mayor dengan pola sesuai musim (musiman). Gejala-gejala muncul tiap-tiap musim gugur/musim dingin dan kembali normal (atau bahkan hipomania) pada musim semi atau musim panas. Gangguan mood ini sering mengenai wanita muda (wanita : laki-laki = 2 - 4 : 1), memperlihatkan berbagai gambaran depresi atipikal (banyak tidur, banyak makan, berat badan meningkat). Gangguan ini sering berhasil dengan terapi cahaya buatan (terang), selama 2-6 jam per hari dan respons didapat setelah 2-3 hari; kadang-kadang terjadi hipomania, dengan atau tanpa antidepresan.⁶

GANGGUAN BIPOLAR I

Gangguan bipolar I ditegakkan bila terdapat episode saat ini dan riwayat episode manik sebelumnya. Sekitar 90% atau lebih pasien juga mengalami episode depresi. Episode manik dapat terjadi beberapa hari dan dapat berkembang menjadi tak terkontrol atau psikotik. Sekitar 20% atau lebih, pasien manik mengalami halusinasi dan/atau

waham. Mania berat sulit dibedakan dengan delirium organik, (onset tiba-tiba, anoreksia, insomnia, disorientasi, paranoia, halusinasi dan waham) atau skizofrenia akut. Bila pasien bipolar mengalami depresi, depresi yang terjadi biasanya berat, tetapi kadang-kadang dapat pula terlihat sebagai sindroma depresi ringan. Jarak serangan biasanya berbulan-bulan atau bertahun-tahun, tetapi kadang-kadang pasien dapat mengalami siklus dari satu ke hari lain atau minggu ke minggu lain. Keadaan ini disebut dengan *siklus cepat* atau terjadi beberapa episode mood dalam satu tahun. Gangguan ini terjadi pada 10% atau lebih pasien, dengan rasio wanita:pria=4:1 dan prognosis lebih buruk. Kadang-kadang pergantian mood tak terlihat atau gejala-gejala yang berlawanan muncul secara simultan (misalnya, bersemangat bemyanyi yang bercampur dengan menangis, disebut Gangguan Mood Campuran. Gangguan ini biasanya berulang, serangan yang tunggal jarang sekali. Sindrom manik murni (pasien yang hanya menderita mania) atau mania unipolar dapat terjadi secara klinik, tetapi sangat jarang.

GANGGUAN BIPOLAR II

Terjadi bila pasien sebelumnya selain mengalami depresi mayor juga mengalami episode hipomania (biasanya sekitar waktu terjadi depresi), tetapi tidak pernah mencapai sampai benar-benar manik. Gangguan ini sering terjadi pada wanita yang mempunyai riwayat keluarga menderita gangguan mood. Sekitar 10% atau lebih dapat berkembang menjadi Gangguan Bipolar I, dan akhirnya pasien mengalami episode manik.

Risiko selama kehidupan untuk terjadinya gangguan bipolar adalah sekitar 1%. Gangguan ini bersifat genetik. Saudara kandung berisiko untuk menderita gangguan bipolar (5-10%), depresi mayor (10%), dan siklotimia. Pada kembar identik, kemungkinan konkordan untuk gangguan bipolar adalah 70%. Bentuk penurunannya tidak pasti, tetapi hampir dipastikan diturunkan secara genetik yang heterogen dan poligen. Studi *linkage* menyatakan bahwa ada beberapa kromosom yang berbeda dan bahkan lokasi berbeda yang diduga berperan pada gangguan bipolar.⁹

Episode manik pertama lebih sering terjadi sebelum usia 30 tahun. Biasanya siklusnya pendek dan membaik dalam 2-4 bulan bila tak diobati. Satu atau lebih episode depresi biasanya mendahului episode manik. Bunuh diri merupakan risiko utama (hampir 205 risiko

selama hidup) selama periode depresi. Pelanggaran hukum dan penyalahgunaan obat serta alkohol (kecelakaan) sering terjadi pada periode manik.

GANGGUAN MOOD AKIBAT KONDISI MEDIK UMUM

Berbagai kondisi medik dapat secara langsung menimbulkan depresi mayor dan/atau sindrom manik. Walaupun demikian, para pasien yang akan berkembang mengalami sindrom depresi tidak dapat kita prediksi. Beberapa penyakit mempunyai kecenderungan yang tinggi untuk menimbulkan depresi. Misalnya, sekitar 50% atau bahkan lebih penderita stroke mengalami depresi. Begitu pula dengan penderita kanker pankreas dan Sindrom Cushing. Penyakit Laub jarang yang menyebabkan depresi secara langsung. Hal ini berarti tidak semua kondisi medik umum dapat menimbulkan depresi atau manik. Gangguan mood sebagai reaksi terhadap penyakit tidak dapat dikategorikan sebagai gangguan mood akibat kondisi medik umum.

DEPRESI

- Tumor; terutama tumor otak dan paru, kanker pankreas (50% memperlihatkan gejala-gejala psikiatri sebelum diagnosis ditegakkan).
- Infeksi-influenza, mononukleusis, hepatitis.
- Gangguan endokrin-Sindrom Cushing (60% pasien, juga akibat steroid eksogen); hipotiroid (beberapa ahli menyarankan untuk memeriksa tiroid dengan hati-hati pada pasien depresi, hipertiroid, hiperparatiroid (gejala paralel dengan kadar serum Ca²), diabetes dan sindrom Turnet
- Darah - anemia (terutama anemia pernisiiosa)
- Nutrisi dan elektrolit - pelagra, hiponatrium, hipokalemia, hiperkalsemia, ADH tak sesuai
- Lain-lain - MS, penyakit Parkinson, trauma kepala, stroke, depresi pascastroke, terutama lobus frontal awal penyakit Huntington, MI, sindrom prahaid, menopause (hilang dengan estrogen)

MANIA

Tumor-otak

Infeksi-ensefalitis, influenza, sifilis (20% pasien dengan parese umum).

Lain-lain-MS, penyakit Wilson; trauma kepala, epilepsi psikomotor, hipertiroid.

GANGGUAN MOOD AKIBAT ZAT

Semua obat-obat yang disalahgunakan dan toksin dapat menimbulkan gangguan mood dengan berbagai bentuk. Kemungkinan terjadinya gejala-gejala mood akibat penggunaan zat serta keberaneka ragam bentuk gejala yang ditimbulkannya tidak hanya bergantung dari jenis obat, tetapi juga dosis, durasi penggunaan zat apakah pasien dalam keadaan intoksikasi atau putus zat, dan juga faktor-faktor individual yang ada pada diri pasien. Beberapa contoh zat berikut dapat menimbulkan gejala-gejala gangguan mood:

Depresi

Zat-zat yang disalahgunakan seperti alkohol, sedatif-hiptonik, opioid, dan PCP. *Medikasi* seperti kontrasepsi oral, kortikosteroid, reserpin (6% pasien), alfa-metildopa, guanetidin, levodopa, indometasin, benzodiazepin, opiat, simetidin, propranolol, antikolinesterase, putus amfetamin.

Lain-lain seperti keracunan logam berat.

Mania

Zat-zat yang disalahgunakan yaitu kokain, amfetamin, halusinogen, dan PCP.

Medikasi - steroid dan L- dopa

Lain-lain - organofosfat, penyulingan petrolium.

Gangguan Yang Tak Dapat Diklasifikasikan

Gangguan Bipolar Yang Tak Dapat Diklasifikasikan

Gangguan Depresi Yang Tak Dapat Diklasifikasikan

DIAGNOSIS DIFERENSIAL

Depresi

- Gangguan skizofrenia : terutama katatonik, tetapi pada tiap-tiap tipe depresi dapat terlihat selama atau setelah suatu episode. Adanya penyesuaian premorbid yang buruk, gangguan proses pikir formal dengan paham yang tersusun baik dan halusinasi

yang kompleks, tidak ada riwayat siklik, dan tidak adanya riwayat keluarga yang mengalami gangguan afektif, menyokong dugaan skizofrenia.

- Gangguan skizoafektif. Suatu gangguan psikotik yang memenuhi kriteria skizofrenia tetapi dalam sebagian waktu bertumpang-tindih dengan gejala-gejala mood mayor.
- Gangguan cemas menyeluruh. Pertama terlihat ansietas yang sangat menonjol. Pasien dengan cemas hendaknya selalu dipertimbangkan kemungkinan adanya depresi.
- Alkoholisme dan ketergantungan zat. Alkoholisme dan depresi sering terlihat bersama-sama (pasien dengan diagnosis rangkap).
- Gangguan obsesif - kompulsif, gangguan kepribadian ambang dan histrionik.
- Demensia Pseudodepresi sering terjadi dan sulit membedakannya terutama pada orang tua. Periksalah gangguan memori disorientasi.

Mania

- Gangguan skizofrenia. Pada kasus-kasus akut sulit membedakannya, perlu pemeriksaan riwayat pribadi pada masa lalu.
- Gangguan skizoafektif.
- Gangguan kepribadian ambang.

Teori Psikobiologik

Teori psikoanalitik (Freud) memperkirakan bahwa pasien depresi menderita kehilangan yang nyata atau berupa imajinasi obyek cinta yang ambivalen, bereaksi dengan kemarahan yang kemudian diarahkan kepada diri sendiri, dan ini menyebabkan penurunan harga diri dan depresi.

Teori kognitif menyebutkan "tri tunggal kognitif" tentang persepsi yang terdistorsi yaitu:

- a. Interpretasi negatif seseorang tentang pengalaman hidupnya
- b. Menyebabkan devaluasi dirinya
- c. Menyebabkan depresi.

Teori biologik memfokuskan pada abnormalitas norepinefrin (NE) dan serotonin (5-HT). Hipotesis kotekolamin menyatakan bahwa

depresi disebabkan oleh rendahnya kadar NE otak, dan peningkatan NE menyebabkan mania. Pada beberapa pasien kadar MHPG (metabolit utama NE) rendah. Hipotesis indolamin menyatakan bahwa rendahnya 5-HT otak (atau metabolit utama, 5-HIAA) menyebabkan depresi dan peningkatan 5-HT dapat menyebabkan mania. Hipotesis lain menyatakan bahwa penurunan NE menimbulkan depresi dan peningkatan NE menyebabkan mania, hanya bila kadar 5-HT rendah. Mekanisme kerja antidepresan, mendukung teori ini - trisiklik memblok ambilan NE dan 5-HT dan menghambat monoamin oksidase inhibitor mengoksidase NE. Penelitian terbaru menyatakan bahwa mungkin terdapat hipometabolisme otak di lobus frontal/ menyeluruh pada depresi atau beberapa abnormalitas fundamental ritmik sirkadian pasien-pasien depresi.

TERAPI

Diperlukan pemeriksaan medik dan psikiatrik untuk menyisihkan depresi sekunder dan usaha mengidentifikasi sindrom afektif. Selalulah bertanya tentang gambaran-gambaran vegetatif dan evaluasi potensi untuk bunuh diri.

Apakah pasien:

- a. Mengalami ketidakmampuan akibat gangguan ini ?
- b. Mempunyai lingkungan rumah yang destruktif atau dukungan lingkungan yang terbatas ?
- c. Mempunyai ide-ide bunuh diri ?
- d. Mempunyai penyakit medik terkait yang memerlukan pengobatan atau perawatan ?

Selain terapi fisik, semua pasien depresi sebaiknya mendapatkan psikoterapi. Bentuk terapi bergantung dari diagnosis, berat penyakit, umur pasien, juga respons terhadap terapi sebelumnya.

Terapi Psikologik

Psikoterapi suportif selalu diindikasikan. Terapi harus memberikan kehangatan, empati, empati, mengerti dan optimistik. Bantulah pasien mengidentifikasi dan mengekspresikan kepribadiannya, serta bantu untuk ventilasi. Mengidentifikasi faktor presipitasi dan membantu mengoreksi. Bantu memecahkan problem eksternal (misalnya pekerjaan) secara terarah. Latih pasien untuk mengenal tanda-tanda dekompensasi yang

akan datang. Temui pasien sesering mungkin (mula-mula 1-3 kali per minggu) dan secara teratur tetapi jangan selamanya. Kenalilah bahwa beberapa pasien depresi dapat memprovokasi kemarahan, hostilitas, dan tuntutan yang tak masuk akal, dll).

Psikoterapi berorientasi tilikan, dalam jangka panjang dapat berguna pada pasien dengan depresi minor kronik tertentu dan beberapa pasien dengan depresi mayor yang mengalami remisi tetapi mempunyai konflik.

Terapi kognitif-perilaku sangat bermanfaat pada pasien depresi sedang dan ringan.¹⁰ Ada dugaan bahwa ada orang yang "belajar tak berdaya". Pasien diberi latihan keterampilan dan diperlihatkan pengalaman-pengalaman kesuksesan. Dari perspektif kognitif, pasien dilatih untuk mengenal dan menghilangkan pikiran-pikiran negatif dan harapan-harapan negatif. Terapi ini mencegah kekambuhan.^{11,12}

Deprivasi tidur parsial (bangun mulai pertengahan malam dan tetap terjaga sampai malam berikutnya, dapat membantu mengurangi gejala-gejala depresi mayor buat sementara.

Latihan fisik (berlari, berenang) dapat memperbaiki depresi, dengan mekanisme biologis yang belum dimengerti dengan baik.

Farmakoterapi

Hampir semua depresi mayor dan depresi kronik atau depresi minor membutuhkan antidepresan (70%-80% pasien berespons terhadap antidepresan), meskipun yang mempresipitasi jelas terlihat atau dapat diidentifikasi. Mulailah dengan SSRI atau salah satu antidepresan terbaru. Bila tak berhasil, pertimbangkan hasil antidepresan trisiklik atau MAOI (terutama pada depresi "atipikal" atau kombinasi beberapa obat yang efektif bila obat pertama tak berhasil). Harus hati-hati dengan efek samping, dan harus menyadari bahwa antidepresan dapat mempresipitasi episode manik pada beberapa pasien bipolar. Setelah sembuh dari episode depresi pertama, obat dipertahankan untuk beberapa bulan, kemudian diturunkan. Untuk pasien yang telah kambuh beberapa kali dibutuhkan obat pemeliharaan untuk periode jangka panjang.¹³ Anti depresan saja tidak dapat mengobati depresi psikosis unipolar.

Lithium efektif membuat remisi gangguan bipolar, mania, dan mungkin bermanfaat dalam pengobatan depresi bipolar akut dan beberapa depresi unipolar. Ia cukup efektif pada bipolar serta untuk mempertahankan remisi, begitu pula pada beberapa pasien unipolar.

Antikonvulsan terlihat juga sama baiknya dengan lithium untuk mengobati kondisi akut, meskipun kurang efektif untuk pemeliharaan.¹⁴ Antidepresan dan lithium dapat dimulai secara bersama-sama dan lithium diteruskan setelah remisi. Psikotik, paranoid atau pasien sangat agitasi membutuhkan antipsikotik, tunggal atau bersama-sama dengan antidepresan, lithium atau terapi kejang listrik (TKL) - antidepresan atipikal yang baru juga terlihat efektif.

Terapi Kejang Listrik mungkin merupakan terapi pilihan bila :

- a. Obat tak berhasil setelah lebih dari enam minggu pengobatan.
- b. Kondisi pasien menurut remisi segera (misalnya bunuh diri yang akut).
- c. Pada beberapa depresi psikotik.
- d. Pada pasien yang tak mentoleransi obat (misalnya pasien tua yang berpenyakit jantung). Lebih dari 90% pasien memberikan respons.

Terapi Mania

Evaluasi harus dilakukan secara hati-hati tetapi harus segera. Apakah pasien sakit fisik atau menggunakan obat-obatan ? Apakah ia sebelumnya pernah menderita manik ? Apakah ia makan lithium ? Berapa kadar lithium darahnya ?.

Bila hipomanik: gunakan terapi obat jalan dan bekerja sama dengan keluarga. Pertimbangkan antipsikotik dosis rendah, jangka pendek (misalnya haloperidol 2-5 mg/hari) dan berikan lithium atau antikonvulsan jangka panjang.

Bila manik hendaklah dirawat inap, Apakah pasien mengganggu ? Adakah deprivasi tidur yang serius ?

1. Obati segera dengan antipsikotik (dosis besar mungkin dibutuhkan) misalnya, haloperidol 10-40 mg selama 24 jam pertama. Pertimbangkan penggunaan tambahan benzodiazepin dengan waktu paruh pendek. Bila dengan obat tak berhasil, TKL merupakan terapi efektif untuk mania.

2. Obati dalam suasana yang tenang dan stimulus minimal.
3. Mulailah dengan lithium karbonat; sebanyak 30% pasien manik, tetap mengalami parsial simptomatik meskipun diterapi dengan lithium. Bila lithium gagal, pertimbangkan karbamazepin, asam valproat, atau salah satu antikonvulsan lain. Meskipun dengan terapi yang baik, hasil terapi jangka panjang sering kali masih buruk.¹⁵

DAFTAR RUJUKAN

1. Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, et al. *Course and treatment of atypical depression*. J Clin Psychiatry 1998;59(suppl18);5-9.
2. Posse M, Hallstrom. *Depressive disorders among somatizing patients in primary health care*. Acta Psychiatr Scand 1998;**98**;187-192.
3. Klein DN, Norden KA, Ferro T, et al. *Thirty-month naturalistic follow-up study of early-onset dysthymic disorder*. J Abnorm Psychol 1998; **107** ;338-348.
4. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, et al. *The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey*. Am J Psychiatry 1994;**151**:979-986.
5. Cui X, Vaillant GE. *Antecedents and consequences of negative life events in adulthood*. Am J Psychiatry 1996;**152**:21-26.
6. Lewy AJ, Sauer VK, Cutler NL, et al. *Morning vs evening light treatment of patients with winter depression*. Arch Gen Psychiatry 1998;**55**:890-896.
7. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. *A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression*. Can J Psychiatry 1997;**42**:467-475.
8. Soares JC, Mann JJ. *The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies*. Siol Psychiatry 1997;**41**:86-106.
9. Gershon ES, Sadner JA, Goldin LR, et al. *Closing ini on genes for manic-depressive illness and schizophrenia*. Neuropsychopharmacology 1998;**18**:233-242.
10. Jorgensen MS, Dam H, Solwig TG. *The efficacy of psychotherapy in non-bipolar depression: a review*. Acta Psychiatr Scand 1998;**98**:1-13.
11. DeRubies RJ, Gelfand LA, Tang TZ, et al. *Medications versus cognitive behavior therapy of severely depressed outpatients:*

- mega-analysis of four randomized comparisons. Am J Psychiatry 1999;**156**:1007-1013.*
12. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, et al. *Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy. Arch Gen Psychiatry 1998;**55**:816-820.*
 13. Mueller TI, Leon AC, Keller MS, et al. *Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. Am J Psychiatry 1999;**156**: 1000-1006.*
 14. Gadge KM, Krishnan KRR. *Recent advances in the pharmacologic treatment of bipolar illness. Psychiatric Ann 1997;**27**:496-506.*
 15. Akiskin HS. *Mood disorder; introduction and overview. Dalam: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. **Seventh ed**, Sadock BJ, Sadock VA, Edit, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, 1284-1298.*

Bab 2

Aspek Neurobiologi Molekuler Depresi

Meskipun obat antidepresan sudah cukup tersedia saat ini, prevalensi depresi dan angka bunuh diri akibat depresi tetap saja tinggi. Sekitar 15% penderita depresi mayor meninggal karena bunuh diri, 20%-40% pernah melakukan percobaan bunuh diri, dan 80% mempunyai ide-ide bunuh diri. Angka bunuh diri lebih tinggi pada orang tua dan anak muda. Walaupun depresi lebih sering pada wanita, angka bunuh diri lebih tinggi pada laki-laki daripada wanita.¹

FAKTOR-FAKTOR RISIKO

Jenis kelamin

Depresi lebih sering terjadi pada wanita. Ada dugaan bahwa wanita lebih sering mencari pengobatan sehingga depresi lebih sering terdiagnosis. Selain itu, ada pula yang menyatakan bahwa wanita lebih sering terpajan dengan stresor lingkungan dan ambangnya terhadap stres lebih rendah bila dibandingkan dengan pria. Adanya depresi yang berkaitan dengan ketidakseimbangan hormon pada wanita menambah tingginya prevalensi depresi pada wanita, misalnya adanya depresi prahaid, *postpartum* dan *postmenopause*.

Usia

Depresi lebih sering terjadi pada usia muda. Umur rata-rata awitan antara 20-40 tahun. Faktor sosial sering menempatkan seseorang yang berusia muda pada resiko tinggi. Predisposisi biologik-seperti faktor genetik-juga sering memberikan pengaruh pada seseorang yang berusia lebih muda. Walaupun demikian, depresi juga dapat terjadi pada anak-anak dan lanjut usia.

Status Perkawinan

Gangguan depresi mayor lebih sering dialami individu yang bercerai atau berpisah bila dibandingkan dengan yang belum menikah atau lajang. Status perceraian menempatkan seseorang pada resiko yang lebih tinggi untuk menderita depresi. Hal yang sebaliknya dapat pula terjadi, yaitu depresi menempatkan seseorang pada resiko diceraikan. Wanita lajang lebih jarang menderita depresi dibandingkan dengan wanita menikah. Sebaliknya, pria yang menikah lebih jarang menderita depresi bila dibandingkan dengan pria lajang. Depresi lebih sering pada orang yang tinggal sendiri bila dibandingkan dengan yang tinggal bersama kerabat lain.

Geografis

Di negara maju, depresi lebih sering terjadi pada wanita. Penduduk kota lebih sering mengalami depresi dibandingkan dengan penduduk desa. Depresi lebih tinggi dalam institusi perawatan dibandingkan dengan di dalam masyarakat. Sekitar 10-15% penderita dalam perawatan akut menderita depresi mayor dan 20-30% menderita depresi minor. Depresi di pusat kesehatan masyarakat lebih tinggi bila dibandingkan dengan populasi umum.

Riwayat Keluarga

Riwayat keluarga yang menderita gangguan depresi lebih tinggi pada subyek penderita depresi bila dibandingkan dengan kontrol. Begitu pula, riwayat keluarga bunuh diri dan menggunakan alkohol lebih sering pada keluarga penderita depresi daripada kontrol. Dengan perkataan lain, resiko depresi semakin tinggi bila ada riwayat genetik dalam keluarga.

Kepribadian

Seseorang dengan kepribadian yang lebih tertutup, mudah cemas, hipersensitif, dan lebih bergantung pada orang lain rentan terhadap depresi.

Stresor Sosial

Stresor adalah suatu keadaan yang dirasakan sangat menekan sehingga seseorang tidak dapat beradaptasi dan bertahan. Stresor

sosial merupakan faktor resiko terjadinya depresi. Peristiwa-peristiwa kehidupan baik yang akut maupun yang kronik dapat menimbulkan depresi. Misalnya, percekocokan yang hampir berlangsung tiap hari di tempat kerja atau di rumah tangga, kesulitan keuangan, dan ancaman yang menetap terhadap keamanan (tinggal di daerah yang berbahaya atau konflik) dapat mencetuskan depresi.

Persepsi seseorang terhadap suatu stresor juga ikut menentukan pengaruh stresor terhadap orang tersebut. Suatu peristiwa dipersepsikan positif atau negatif oleh seseorang perlu diketahui. Misalnya seseorang dapat mempersepsikan positif kematian pasangannya, karena ia telah merawat pasangannya tersebut dalam waktu lama akibat penyakit kronik. Ia bisa menerima kematian pasangannya, karena kematian dapat membebaskan pasangannya dari penderitaan.

Penting atau tidaknya suatu peristiwa juga menentukan. Misalnya kepindahan dari suatu daerah ke daerah lain mungkin suatu yang traumatik bagi orang tua yang sudah lama berada pada suatu tempat, atau yang sudah sangat biasa dengan tempat tertentu. Demikian halnya bagi orang muda yang senang dengan hal-hal baru. Baginya kepindahan merupakan hal yang sangat menarik, karena bisa mengenal daerah lain.

Akumulasi peristiwa yang tidak menyenangkan juga berperan dalam terjadinya depresi. Peristiwa-peristiwa seperti pertengkaran dalam keluarga, perceraian, memulai pekerjaan baru, perubahan lingkungan kerja, menderita penyakit serius, kematian anggota keluarga, penyakit serius pada anggota keluarga dapat menjadi predisposisi untuk terjadinya depresi. Peristiwa-peristiwa ini juga dikaitkan dengan menetapnya depresi.

Stresor yang terjadi munculnya depresi dapat menyebabkan buruknya keluaran depresi tersebut. Peristiwa-peristiwa ini dapat dihilangkan dengan menyublimasi peristiwa tersebut. Misalnya, seseorang yang kehilangan pekerjaan dapat menyublimasi dengan mendapatkan pekerjaan baru dengan gaji atau keuntungan yang sama.

Stresor kronik mempunyai risiko yang lebih besar untuk terjadinya depresi. Seseorang lebih sulit mengatasi stresor kronik daripada peristiwa-peristiwa yang akut. Perilaku-perilaku impulsif seperti usaha-usaha bunuh diri dikaitkan dengan stresor-stresor yang kronik karena seseorang tidak mampu lagi bertahan.

Dukungan Sosial

Faktor-faktor dalam lingkungan sosial yang dapat memodifikasi pengaruh stresor psikososial terhadap depresi telah menjadi perhatian dalam penelitian psikiatri. Seseorang yang tidak terintegrasi ke dalam masyarakat cenderung menderita depresi. Dukungan sosial terdiri dari empat komponen; jaringan sosial, interaksi sosial, dukungan sosial yang didapat dan dukungan instrumental. **Jaringan sosial** dapat dinilai dengan mengidentifikasi individu-individu yang berada dekat pasien. Misalnya, ketidakadaan pasangan merupakan risiko untuk gangguan depresi. **Interaksi sosial** dapat ditentukan dengan frekuensi interaksi antara subyek dengan anggota-anggota jaringan kerja yang lain. Isolasi sosial menempatkan seseorang pada risiko depresi. Selain frekuensi, kualitas interaksi jauh lebih penting dalam menentukan terjadinya depresi. **Dukungan sosial** yang didapat dinilai dengan penentuan evaluasi subyektif mengenai, mudahnya interaksi dengan jaringan kerja atau kelompok, perasaan memiliki, perasaan keintiman dengan jaringan kerja atau kelompok. Tidak adekuatnya dukungan yang diterima berkaitan dengan depresi. **Dukungan instrumental** dapat dinilai dengan adanya pelayanan konkrit yang diberikan pada subyek oleh jaringan sosial (misalnya makanan, bantuan keuangan, dan pelayanan perawatan untuk yang sakit).

Tidak Bekerja

Tidak mempunyai pekerjaan atau menganggur juga merupakan faktor risiko terjadinya depresi. Suatu survei yang dilakukan terhadap wanita dan pria di bawah 65 tahun yang tidak bekerja sekitar enam bulan melaporkan bahwa depresi tiga kali lebih sering pada pengangguran daripada yang bekerja.

ASPEK GENETIK DEPRESI

Faktor Genetik

Dalam dua dekade terakhir, teknologi genetik molekuler sangat berkembang. Kemajuan ini memberikan kemajuan pula di bidang psikiatri karena ia meningkatkan pengetahuan tentang etiologi biologi gangguan depresi, perubahan dalam diagnosis, dan pengobatan depresi. penelitian epidemiologi genetik memberikan

banyak informasi tentang bentuk genetik gangguan depresi. Ada beberapa pertanyaan yang sering muncul, yaitu :

1. Apakah gangguan mood diturunkan dalam keluarga ?
2. Apakah gangguan mood penyakit genetik ?
3. Berapa besar porsi genetik pada gangguan mood ?
4. Bagaimana transmisi gen pada gangguan mood ?
5. Apakah perbedaan bentuk gangguan mood disebabkan oleh perbedaan transmisi genetiknya ?

Beberapa penelitian yang dilakukan semenjak beberapa tahun yang lalu telah memberikan informasi tentang transmisi genetik gangguan mood.

Studi Keluarga

Angka depresi pada anggota keluarga dengan gangguan depresi lebih tinggi daripada populasi umum. Risiko sakit pada saudara kandung penderita depresi tiga kali lebih sering dibandingkan dengan populasi umum.

Studi Anak Kembar

Studi keluarga menunjukkan bahwa depresi merupakan penyakit dalam keluarga. Beberapa penelitian tidak dapat membedakan antara pengaruh faktor lingkungan dan genetik terhadap penyakit yang ada dalam keluarga. Penelitian terhadap anak kembar dapat memberikan pendekatan yang lebih bermakna tentang pemisahan antara faktor genetik dengan lingkungan. Hasil penelitian yang membandingkan kembar monozigot (MZ) dengan kembar dizigot (DZ) yang berjenis seks sama menunjukkan bahwa konkordans (kedua anak kembar sakit) adalah dua sampai dengan empat kali lebih sering pada kembar MZ daripada DZ. Angka konkordans untuk MZ ternyata tidak 100%. Dengan demikian, faktor lingkungan juga ikut berperan.

Studi Anak Angkat

Studi anak angkat juga memberikan alternatif untuk melihat pengaruh genetik dan lingkungan pada depresi. Angka depresi lebih tinggi pada anak angkat yang berasal dari orang tua kandung dengan gangguan depresi.

Bentuk Transmisi

Bila gangguan mood disebabkan oleh faktor genetik, "Apa bentuk transmisi genetiknya?". Analisis segregasi studi keluarga digunakan untuk menjawab pertanyaan ini. Hasil analisis belum ada yang konsisten. Analisis segregasi awitan dini gangguan depresi berulang mendukung keberadaan pengaruh gen mayor dengan resesif autosom atau bentuk kodominan transmisi. Studi lain menyatakan bahwa penyebab gangguan mood multifaktorial. Ada dugaan bahwa beberapa gen berinteraksi untuk membentuk predisposisi gangguan mood.

Studi keluarga menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kasus dengan berjalannya waktu. Keadaan ini disebut dengan efek kohor. Penyebab pasti *efek kohor* tidak diketahui. Ada dugaan bahwa hal ini terjadi akibat perubahan lingkungan yang berbentuk stresor. Suatu penelitian yang meneliti sampel dalam jumlah besar mendukung keberadaan lokus mayor dominan autosom.

KETIDAKSEIMBANGAN BIOGENIK AMIN

Korteks limbik yang berhubungan dengan neokorteks bekerja mengatur fungsi luhur. Sedangkan yang berhubungan dengan *midbrain* dan batang otak terkait dalam pengaturan sistem otonom, produksi hormon, dan siklus tidur-bangun. Neuron yang mengandung norepinefrin terlibat dalam beberapa fungsi, misalnya kewaspadaan, mood, nafsu makan, penghargaan, dan dorongan kehendak. Neurotransmitter lain yang juga me-mediiasi fungsi ini yaitu dopamin. Neurotransmitter ini penting untuk rasa senang, seks, dan aktivitas psikomotor. Serotonin berperan dalam pengontrolan afek, agresivitas, tidur, dan nafsu makan. Neuron kolinergik mensekresikan asetilkolin dari terminal dendritnya dan bersifat antagonis terhadap katekolamin. Bukti adanya keterlibatan aminoamin dapat dilihat dari:

1. Reserpin adalah obat antihipertensi yang dapat mengurangi penyimpanan biogenik amin. Obat ini dapat mempresipitasi terjadinya depresi.
2. Antidepresan dapat mengatasi depresi dengan cara meningkatkan aktivitas biogenik amin di otak.³

MONOAMIN DAN DEPRESI

Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa zat-zat yang menyebabkan berkurangnya monoamin - seperti reserpin - dapat menyebabkan depresi. Akibatnya timbul teori yang menyatakan bahwa berkurangnya ketersediaan neurotransmitter monoamin, terutama norepinefrin (NE) dan serotonin, dapat menyebabkan depresi. Teori ini diperkuat lagi dengan ditemukannya obat-obat seperti antidepresan trisiklik dan monoamin oksidase inhibitor yang bekerja meningkatkan - dalam jangka pendek - monoamin di sinap. Peningkatan monoamin ini berkaitan dengan terjadinya perbaikan depresi.⁴

Serotonin

Neuron serotoninergik berproyeksi dari nukleus rafe dorsalis batang otak ke korteks serebri, hipotalamus, talamus, ganglia basalis, septum, dan hipokampus. Proyeksinya ke tempat-tempat ini mendasari keterlibatannya pada gangguan psikiatrik.³

Ada sekitar 14 reseptor serotonin, yaitu 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆, dan 5-HT₇. Reseptor-reseptor ini terletak pada lokasi yang berbeda di susunan saraf pusat (SSP).⁵

Reseptor 5-HT_{1A} terletak di hipokampus, septum, neokorteks, rafe nuklei. Reseptor 5-HT_{1B/1D} di palidum dan substansia nigra. Reseptor 5-HT_{2A} terletak di neokorteks dan 5-HT_{2C} di hipotalamus, palidum, substansia nigra, dan di fleksus koroid. Reseptor 5-HT₃ substansia gelatinosa. Reseptor 5-HT₄ di striatum, tuberkulus olfaktorius, nukleus akumben, globus palidus, dan substansia nigra.⁶

Reseptor 5-HT₅ terutama terletak di korteks serebri, hipokampus, habenula, bulbus olfaktorius, dan serebelum. 5-HT₆ ditemukan di tuberkel olfaktorius, striatum, nukleus akumben, hipokampus, bulbus olfaktorius, dan korteks serebri. Reseptor 5-HT₇ terdapat di hipokampus korteks serebri, hipotalamus, talamus, dan amigdala.⁷

Reseptor 5-HT_{1A} ditemukan presinap badan sel, dendrit neuron sdi rafe nukleus, dan postsinap di neuron nonserotoninergik. Reseptor 5-HT_{1B} dan 5-HT_{1D} terletak di pre dan postsinap. Di presinap, 5-HT_{1B} terletak di terminal akson; sedangkan di postsinap

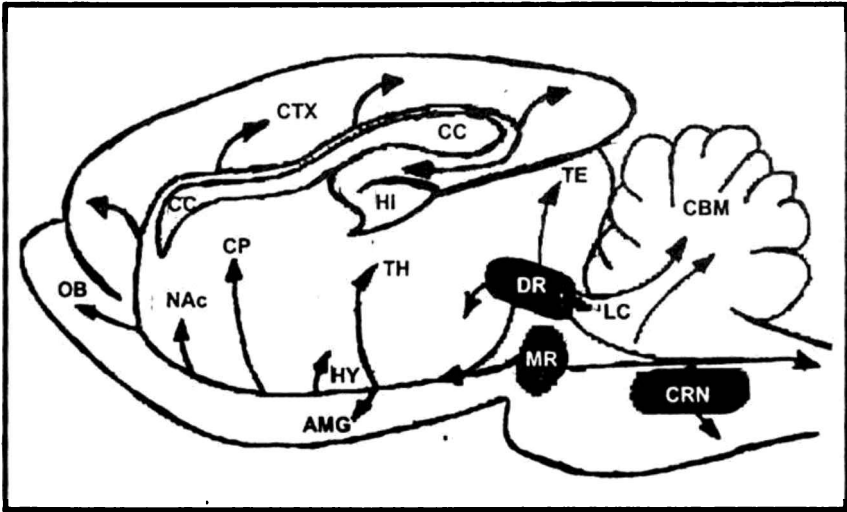
5-HT_{1B} adalah heteroreseptor, terletak di akson terminal neuron nonserotonergik. Reseptor serotonin lain terletak di postsinap.⁸

Walaupun terlihat begitu banyaknya reseptor serotonin, satu neurotransmitter dapat saja memberikan efek ke berbagai struktur otak. Kerja serotonin pada berbagai proses fisiologik dan perilaku terlihat sangat kompleks.

Serotonin berfungsi sebagai pengatur tidur, selera makan, dan libido. Sistem serotonin yang berproyeksi ke nukleus suprakiasma hipotalamus berfungsi mengatur ritmik sirkadian (misalnya, siklus tidur bangun, temperatur tubuh, dan fungsi *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* (HPA)). Serotonin, bersama-sama dengan norepinefrin dan dopamin memfasilitasi motorik yang terarah dan bertujuan. Serotonin menghambat perilaku agresif pada mamalia dan reptilia.

Neurotransmitter serotonin terganggu pada depresi. Dari penelitian dengan alat pencitraan otak terdapat penurunan jumlah reseptor postsinap 5-HT_{1A} dan 5-HT_{2A} pada pasien dengan depresi berat. Adanya gangguan serotonin dapat menjadi penanda kerentanan terhadap kekambuhan depresi.⁹

Dari penelitian lain dilaporkan bahwa respons serotonin menurun di daerah prefrontal dan temporoparietal pada penderita depresi yang tidak mendapatkan pengobatan. Kadar serotonin rendah pada penderita depresi yang agresif dan bunuh diri.³



Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. Hal. 41 Jaras Serotonin; OB, olfactory bulb; NAc, nucleus accumbens; CTX, neocortex; CC, corpus callosum; CP, caudatus putamen; HY, hypothalamus; TH, thalamus; AMG, amygdala; HI, hippocampus; TE, tectum; DR, dorsal raphe nucleus; MR, medial raphe nucleus; LC, Locus coeruleus; CBM, cerebellum; BFC, basal forebrain complex; CRN, caudal raphe nucleus; L TN, lateral tegmental noradrenergic nucleus; MPC, mesopontine complex; PFC, prefrontal cortex; PI, pituitary; SCN, substantia nigra pars compacta; TM, tuberomammillary; VTA, ventral tegmental area

Triptofan merupakan prekursor serotonin. Ia juga terlihat menurun pada pasien depresi. Penurunan kadar triptofan juga dapat menurunkan mood pada pasien depresi yang remisi dan individu yang memiliki riwayat keluarga menderita depresi. Memori, atensi, dan fungsi eksekutif juga dipengaruhi oleh kekurangan triptofan. Neurotisme dikaitkan dengan gangguan mood, tetapi tidak melalui serotonin. Ia dilakukan dengan fungsi kognitif yang terjadi sekunder akibat berkurangnya triptofan.^{3,10}

Hasil metabolisme 5-HIAA (*hidroxyindolancetic acid*). Terdapat penurunan 5-HIAA di cairan serebrospinalis (CSS) pada penderita depresi yang melakukan usaha-usaha bunuh diri.

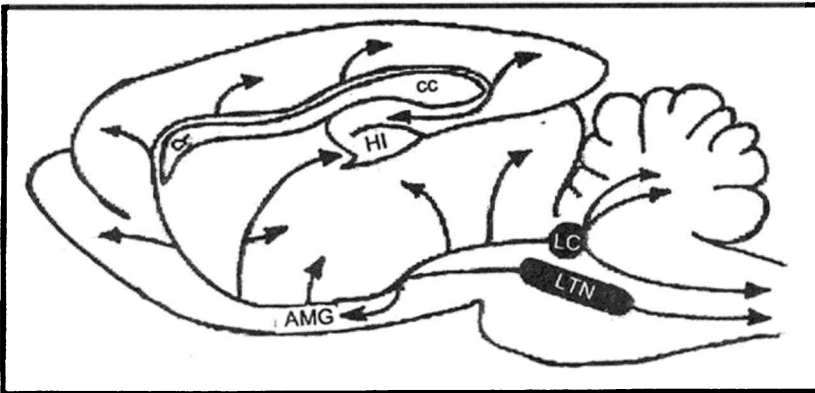
Penurunan serotonin pada depresi juga dapat dilihat dari hasil penelitian EEG tidur dan HPA aksis. Hipofrontalis aliran darah otak dan penurunan metabolisme glukosa otak, sesuai dengan penurunan serotonin. Pada penderita depresi mayor didapatkan adanya

penumpukan respons serotonin prefrontal dan temporoparietal. Ini menunjukkan adanya gangguan serotonin pada depresi.³

Noradrenergik

Badan sel neuron noradrenergik terletak di locus cereolus (LC) batang otak dan berproyeksi ke korteks serebri, sistem limbik, basal ganglia hipotalamus, dan talamus. Ia berperan dalam memulai dan mempertahankan kewaspadaan (proyeksi ke limbik dan korteks). Proyeksi noradrenergik ke hipokampus terlibat dalam sensitivasi perilaku terhadap stresor, dan pemanjangan aktivasi LC dan juga berkontribusi terhadap rasa ketidakberdayaan yang dipelajari. Locus cereolus juga tempat asal neuron-neuron yang berproyeksi ke medula adrenal dan sumber utama sekresi norepinefrin ke dalam sirkulasi darah perifer.

Stresor akut dapat meningkatkan aktivasi LC. Selama terjadi aktivasi fungsi LC, fungsi vegetatif seperti makan maupun tidur menurun. Persepsi terhadap stresor ditangkap oleh korteks yang sesuai dan melalui talamus diteruskan ke LC, dan selanjutnya ke komponen simpatoadrenal sebagai respons stresor akut. Proses kognitif dapat memperbesar atau memperkecil respons simpatoadrenal terhadap stresor tersebut.



Dikutip dari *Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. Hal. 42* Jarak noradrenergik.

Rangsangan bundel *forebrain* media-jarak norepinefrin penting di otak - meningkat pada perilaku yang mencari rasa senang dan perilaku yang bertujuan. Stresor menetap dapat menurunkan kadar

norepinefrin di forebrain medial. Penurunan ini dapat menyebabkan anergia, anhedonia, dan penurunan libido pada depresi.

Hasil metabolisme norepinefrin adalah *3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)*. Penurunan aktivitas norepinefrin sentral dapat dilihat berdasarkan adanya penurunan ekskresi MHPG. Beberapa penelitian melaporkan bahwa MHPG mengalami defisiensi pada penderita depresi.^{3,11}

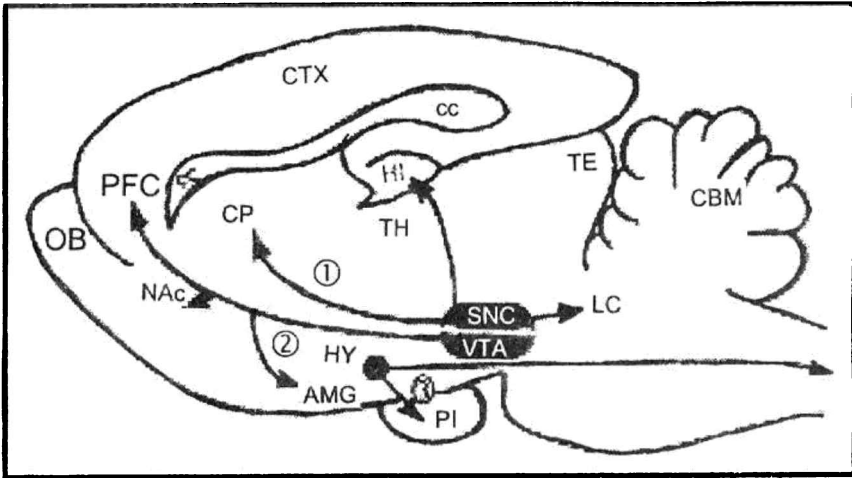
Noradrenergik hipotalamus berproyeksi ke paraventricular nukleus hipotalamus. Aktivasi noradrenergik dapat meningkatkan sintesis dan pelepasan CRH. Sebaliknya, injeksi CRH ke LC dapat menimbulkan perasaan atau perilaku cemas. Stresor mengaktivasi neuron terminal CRH di LC.³

Dopamin

Ada empat jaras dopamin di otak, yaitu :

1. **Sistem tuberoinfundibular** berproyeksi dari badan sel di hipotalamus ke hipofisis dan bekerja menghambat sekresi prolaktin.
2. **Sistem nigrostriatal** berasal dari badan sel di substansia nigra dan berproyeksi ke basal ganglia dan berfungsi mengatur aktivitas motorik.
3. **Sistem mesolimbik** yaitu badan sel terletak di ventral tegmentum yang berproyeksi hampir ke seluruh regio limbik seperti nukleus akumben, amigdala, hipokampus, nukleus dorsalis media talamus, dan girus singulat. Sistem ini mengatur ekspresi emosi, belajar, dan penguatan (*reinforcement*), dan kemampuan hedonia.
4. **Sistem mesokorteks-mesolimbik** juga berasal dari ventral tegmentum mesokorteks yang berproyeksi ke regio korteks orbitofrontal dan prefrontal.

Sistem ini berfungsi ini berfungsi mengatur motivasi, konsentrasi, memulai aktivitas bertujuan, terarah, dan kompleks, serta tugas-tugas fungsi eksekutif. Penurunan aktivitas dopamin pada sistem ini dikaitkan dengan gangguan kognitif, motorik, dan hedonia yang merupakan manifestasi simptom depresi.



Dikutip dari. *Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. Hal. 42 Jaras noradrenergik.*

Neurotransmitter lain

Neuron kolinergik mengandung asetikolin yang terdistribusi difus dikorteks serebri dan mempunyai hubungan timbal balik dengan sistem monoamin. Abnormal kadar kolin yang merupakan prekursor asetikolin terdapat di otak pasien depresi. Obat yang bersifat agonis kolinergik dapat menyebabkan letargi, anergi, dan retardasi psikomotor pada orang normal. Selain itu, ia juga dapat meng-eksaserbasi simptom-simptom depresi dan mengurangi simptom mania. Melalui efek serotonergik atau adrenergik, obat-obat antidepresan dapat mengurangi fungsi kolinergik. Meskipun demikian, efek antikolinergik langsung tidak dikaitkan dengan aktivitas antidepresan. Supersensitivitas efek kolinergik dapat menyebabkan ketidakberadaan yang dipelajari dan supersensitivitas dapat dikurangi dengan memanipulasi aktivitas adrenergik. Agonis kolinergik dapat menginduksi perubahan dalam aktivitas HPA dan EEG tidur yang mirip dengan depresi mayor.

Gamma-aminobutyric-acid (GABA) memiliki efek inhibisi terhadap monoamin, terutama pada sistem mesokorteks dan mesolimbik. pada penderita depresi terjadi penurunan GABA terlihat pada plasma darah dan CSS. Stresor kronik dapat mengurangi kadar GABA dan antidepresan dapat meningkatkan regulasi reseptor GABA.

Asam amino glutamat dan glisin merupakan neurotransmiter eksitatori utama di SSP. Ia terdistribusi hampir di seluruh otak (neuron dan sel glia). Ada lima reseptor glutamat yaitu NMDA, kainat, AMPA (*α -amino-3 hydroxy-5-methylisoxazole-4 propionic acid*), L-AP4 (*L-2 amino-4 phosphorobutyrate*), dan ACPD (*trans-1-aminocyclopentane-1, 3-dicarboxylic acid*). Reseptor AMPA dan kainat disebut juga non-NMDA. Apabila berlebihan, glutamat dapat menimbulkan neurotoksik. Hipokampus merupakan regio yang memiliki konsentrasi reseptor NMDA tertinggi. Obat-obat yang bersifat antagonis terhadap NMDA mempunyai efek antidepresan.

MESSENGER INTRASELULER, FAKTOR NEUROTROPIK, DAN DEPRESI

Ikatan neurotransmiter dengan reseptor postsinap menyebabkan terjadinya perubahan kimia dalam *second messenger system* (SMS). Reseptor berinteraksi dengan intraseluler melalui *guanine nucleotide-binding protein* (G-protein). Protein-G berhubungan dengan berbagai enzim intraseluler dan efek (seperti adenilat siklase, fosfolipase C, dan fosfodiesterase) yang merangsang pembentukan *second messenger* seperti siklik nukleotida *{cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cyclic guanine monophosphate (cGMP), phosphatidylinositols (seperti inositol triphosphate dan diacylglycerol), dan calcium-calmodulin}*. Sistem *second messenger* ini mengatur kanal ion membran neuron, sintesis neurotransmiter, dan rilis neurotransmiter, serta aktivitas protein kinase. Protein kinase terlibat aktivitas sintesis dan degradasi neuroreseptor, kanal ion, protein-G, transkripsi DNA, dan translasi mRNA yang mengatur ekspresi gen.

Reseptor-reseptor tirosin kinase (trk) memediasi kerja neurotropin. Neurotropin terdiri dari *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), neurotropin - 3, neurotropin -4/5, dan *nerve growth factor* (NGF). Semua faktor ini ditemukan hampir di seluruh area otak dengan kadar tertinggi di hipokampus dan korteks serebri. Faktor ini berperan dalam fungsi sensorik, persepsi, aktivitas motorik, regulasi endokrin, kognisi, motivasi, dan emosi. Pada depresi terdapat penurunan aktivitas faktor neurotropik.

ANTIDEPRESAN MENGATUR NEUROTROPIN

Faktor-faktor yang berperan dalam pertumbuhan sel saraf seperti neurotropin, BDNF, dan NGF berperan dalam diferensiasi dan pertumbuhan berbagai bentuk neuron pada otak yang dalam stadium pertumbuhan. Pada otak yang sudah berkembang (orang dewasa), ia berfungsi untuk kesintasan (*survival*) neuron untuk mempertahankan neuron dari kerusakan. Stresor berulang dapat menyebabkan penurunan ekspresi BDNF. Penurunan ini dapat menyebabkan kematian lapisan sel piramid pada regio CA3 hipokampus. Pada penderita depresi terdapat penurunan faktor neurotropik.^{3,12}

GANGGUAN REGULASI HORMON

Abnormalitas aktivitas adenilat siklase platelet, hidrolisis pos-poinositida, metabolisme kalsium intraseluler, dan fungsi protein-G ditemukan pada gangguan depresi. Obat-obat antidepresan dapat menginisiasi suatu seri reaksi intraseluler yang menurunkan sintesis CRH dan mengaktifkan peptida seperti faktor-faktor pertumbuhan neuron.

Cortical-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Cortical Axis (CHPA)

Bila pengalaman yang berbentuk stresor dalam kehidupan sehari-hari kita tercatat dalam korteks serebri dan sistem limbik sebagai stresor atau emosi yang mengganggu, bagian dari otak akan mengirim pesan ke tubuh. Tubuh meningkatkan kewaspadaan dan mempersiapkan kita untuk mengatasi stresor tersebut. Target adalah kelenjar adrenal. Adrenal akan mengeluarkan hormon kortisol untuk mempertahankan kehidupan. Kortisol memegang peranan penting dalam mengatur tidur, nafsu makan, fungsi ginjal, sistem imun, dan semua faktor penting dalam kehidupan kita. Tersedianya kortisol yang cukup adalah kunci untuk keselamatan kita. Peningkatan aktivitas glukokortikoid merupakan respons utama terhadap stresor. Kadar kortisol yang meningkat menyebabkan terjadinya mekanisme umpan-balik negatif, yaitu hipotalamus menekan sekresi CRH, kemudian mengirimkan pesan ini ke hipofisis sehingga hipofisis juga menurunkan produksinya {*adrenocorticotropin-hormone (ACTH)*}. Akhirnya pesan ini juga diteruskan kembali ke adrenal untuk mengurangi produksi kortisol.³

Pengalaman buruk seperti penganiayaan pada masa kanak-kanak (*child abused*) atau penelantaran (misalnya kehilangan orang tua) pada awal perkembangan merupakan faktor risiko yang bermakna untuk terjadinya gangguan mood pada masa dewasa.

Sistem CRH merupakan sistem yang paling terpengaruh oleh stresor yang dialami seseorang pada awal kehidupannya. Stresor yang berulang menyebabkan peningkatan sekresi CRH dan penurunan sensitivitas reseptor CRH adenohipofisis. Stresor pada masa awal perkembangan ini dapat menyebabkan perubahan yang menetap pada sistem neurobiologik atau dapat membuat jejak pada sistem saraf yang berfungsi merespons stresor tersebut. Akibatnya, seseorang menjadi rentan terhadap stresor dan risiko terhadap penyakit-penyakit yang berkaitan dengan stresor jadi meningkat. Salah satu yaitu terjadinya depresi setelah dewasa.^{13,14,15}

Sistem CRH sangat berperan pada depresi. Beberapa hal yang mendukung asumsi tersebut :

1. Distribusi saraf CRH yang sangat menyebar dalam korteks, limbik, dan regio batang otak menyebabkan peran CRH sangat luas. Ia menjadi regulasi utama dalam sistem otonom, endokrin, imunitas, dan respons perilaku terhadap stresor.¹⁶
2. Ada bukti bahwa terdapat konsentrasi CRH yang sangat tinggi pada penderita depresi mayor. Replika percobaan tentang ini sudah dilakukan berkali-kali.¹⁷
3. Dari hasil penelitian terhadap binatang yaitu dengan merangsang CRH didapatkan hasil berupa perubahan fisiologik dan perilaku yang mirip dengan gejala-gejala utama depresi.¹⁸
4. Dari hasil penelitian preklinik yang dilakukan terhadap binatang didapatkan bahwa stresor pada awal kehidupan seperti perpisahan dengan ibu, menyebabkan hiperaktivitas sistem neuron CRH sepanjang kehidupannya. Selain itu, setelah dewasa, reaktivitas aksis HPA sangat berlebihan terhadap stresor.

Selain faktor stresor, adanya faktor genetik semakin meningkatkan kerentanan seseorang terhadap depresi. Adanya faktor genetik yang disertai dengan riwayat stresor pada awal kehidupan - yaitu pada masa plastis dan kritis perkembangan neuron - bisa mengakibatkan hiperaktivitas dan sensitivitas yang menetap pada sistem saraf. Keadaan ini menjadi dasar kerentanan seseorang terhadap depresi setelah ia dewasa. Pada individu ini, kadang-

kadang gangguan depresi dapat dicetuskan hanya oleh stresor yang derajatnya sangat ringan.¹⁹

Peneliti lain juga melaporkan bahwa respons sistem otonom dan hipofisis-adrenal terhadap stresor psikososial pada wanita dan depresi yang mempunyai riwayat penyiksaan fisik dan seksual ketika masa anak-anak lebih tinggi bila dibandingkan dengan kontrol.²⁰

Stresor yang berat pada awal kehidupan menyebabkan sensitivitas aksis HPA terhadap stresor sangat berlebihan. Keadaan ini meningkatkan kerentanan biologik seseorang terhadap efek stresor. Kerentanan ini dapat menyebabkan sekresi CRH relatif sangat tinggi bila orang tersebut berhadapan dengan stresor. Sekresi CRH yang tinggi tersebut berpengaruh pula pada tempat-tempat di ekstrapitotalamus misalnya hipokampus. Akibatnya, mekanisme umpan-balik semakin terganggu. Gangguan mekanisme ini menyebabkan ketidakmampuan kortisol menekan sekresi CRH sehingga pelepasan CRH semakin tinggi. Tingginya kadar CRH mempermudah seseorang untuk menderita depresi mayor, bila ia berhadapan dengan stresor.³

Beberapa penelitian lain juga mencoba melihat kecenderungan biologik seseorang terhadap stresor yaitu dengan memberikan rangsangan terhadap CRH dan ACTH. Pemberian CRH menyebabkan lepasnya ACTH dari sel kotikoprob hipofisis yang kemudian akan merangsang pelepasan kortisol dari korteks adrenal. Adanya perubahan respons hipofisis terhadap CRH menunjukkan adanya perubahan reseptor CRH di kortikoprob. Pemberian ACTH dapat mengetahui kemampuan respons korteks adrenal.

Anak-anak dengan gangguan depresi mayor yang disertai dengan adanya riwayat penyiksaan memperlihatkan peningkatan respons ACTH dan kortisol terhadap stresor akut. Apabila stresor tersebut berlangsung kronik terjadi pelepasan CRH dari hipotalamus secara terus menerus (hipersekreasi). Hipersekreasi ini menyebabkan penurunan regulasi reseptor CRH hipofisis. Akibatnya, hipofisis tidak berespons lagi atau responsnya terhadap stresor menjadi datar.^{21,22}

Selain hipofisis, jaras kortikolimbik dan LC juga meningkat aktivitasnya akibat stresor akut. Neuromodulator lain seperti arginin vasopresin juga meningkat aktivitasnya. Pelepasan dan sensitivitas reseptor arginin vasopresin hipofisis meningkat. Keadaan ini juga

menambah peningkatan disfungsi aksis HPA yang menyebabkan kecenderungan terjadinya gangguan *mood*.

Seperti dikatakan diatas, peningkatan aktivitas aksis HPA meningkatkan kadar kortisol. Apabila peningkatan kadar kortisol berlangsung lama, kerusakan hipokampus dapat terjadi.^{3,23,24} Kerusakan hipokampus menjadi predisposisi depresi. Simptom gangguan kognitif pada depresi dikaitkan dengan gangguan hipokampus.

Dari penelitian yang dilakukan terhadap wanita yang disiksa pada awal kehidupannya dan penelitian mereka tidak memperlihatkan adanya gangguan depresi berat didapatkan peningkatan ACTH ketika ia diberi CRH. Ini menunjukkan bahwa hipofisisnya masih responsif. Sedangkan wanita yang disiksa pada awal kehidupannya yang kemudian menderita depresi maupun wanita dengan gangguan depresi tanpa adanya riwayat stresor awal kehidupan memperlihatkan respons ACTH yang tumpul. Ini menunjukkan bahwa sistem CRH sangat berperan pada depresi.²⁰

Hiperaktivitas aksis HPA merupakan penemuan yang hampir selalu konsisten pada gangguan depresi mayor. Gangguan aksis HPA pada depresi dapat ditunjukkan dengan adanya hiperkortisolemia, resistennya sekresi kortisol terhadap supresi deksametason, tidak adanya respons CSS. Gangguan aksis HPA, pada keadaan depresi, terjadi akibat tidak berfungsinya sistem otheregulasi atau fungsi inhibisi umpan-balik. Hal ini diketahui dengan test DST (*dexamethasone suppression test*).

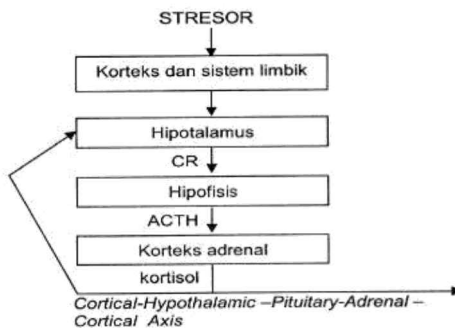
Pemeriksaan inhibisi umpan-balik dilakukan dengan pemberian sintesis deksametason. Pemberian deksametason 0,5, 1, dan 2 mg akan menekan aktivitas aksis HPA selama 24 jam. Gangguan inhibisi umpan-balik ditandai dengan nonsupresi sekresi kortisol. sensitivitas dan spesifisitas tes umpan balik ini tidak bisa untuk memastikan diagnosis depresi. Hiperaktivitas aksis ini juga terlihat pada gangguan psikiatrik lain tetapi dengan prevalensi yang lebih rendah.

Nonsupresi juga menunjukkan adanya kehilangan dini reseptor inhibisi glukokortikoid hipokampus. Hipokampus merupakan regio ekstrapituitary yang ikut berperan dalam sistem umpan-balik aksis HPA.

Sekitar 20%-40% pasien depresi rawat jalan menunjukkan adanya peningkatan sekresi kortisol, sedangkan pada pasien rawat inap peningkatan terjadi pada sekitar 40%-60% pasien. Angka ini

lebih tinggi pada orang tua atau gangguan depresi psikotik. Kadar kortisol bebas dalam urin, plasma, air liur, dan inhibisi mekanisme umpan-balik merupakan pemeriksaan yang sering dilakukan untuk menguji depresi. Hiperkortisolemia yang dikaitkan dengan trauma awal kehidupan juga menyebabkan penurunan permanen sintesis reseptor glukokortikoid atau dapat menyebabkan atrofi neuron-neuron yang rentan. Hiperkortisolemia dan DST positif tidak selalu terjadi bersamaan (konkordans sekitar 60%). Peningkatan aktivitas aksis HPA dapat menginduksi terjadinya atrofi korteks yang bersifat reversibel, dan berperan dalam terjadinya gangguan neurokognitif.

Pasien dengan peninggian aksis HPA kurang responsif terhadap terapi psikososial. Walaupun terapi depresi sudah efektif, kadangkala hiperkortisolemia tetap berlanjut. Hiperkortisolemia dan DST positif yang menetap menjadi faktor risiko kekambuhan.³



Aksis Tiroid

Hubungan antara hipotiroid dengan depresi sudah lama diketahui. Penyakit tiroid primer dikaitkan dengan ansietas dan depresi. Sekitar 5-10% individu yang didiagnosis sebagai depresi mengalami disfungsi tiroid subklinis. Sekitar 25% pasien dengan depresi mayor memperlihatkan gangguan *hypothalamic-pituitary-thyroid axis* (HPT). Hal ini dapat dilihat adanya peningkatan konsentrasi basal atau tidak adanya respons TSH terhadap infus neuropeptida hipotalamus yaitu *thyrotropin-releasing hormone* (TRH). Abnormalitas sering dikaitkan dengan antibodi tiroid dan antitiroglobulin positif. Sekitar empat persen wanita Jepang yang mengalami disfungsi tiroid pada post-partum dikaitkan dengan antibodi tiroid positif. Ada hubungan antara antibodi tiroid positif dengan depresi postpartum.²⁵

Respons TRH terhadap stimulus rangsangan TSH yang diberikan kepada pasien depresi tidak terjadi. Peningkatan ini menyebabkan tingginya angka kemambuhan setelah terapi kejang listrik atau penggunaan antidepressan. Respon TSH menunjukkan adanya penurunan regulasi hipofisis akibat peningkatan sekresi TRH yang lama.

Hormon pertumbuhan

Sekresi hormon pertumbuhan dari hipofisis anterior dirangsang oleh norepinefin, dopamin dan dihambat oleh CRH dan somatostatin, suatu neuropeptida hipotalamus. Somatostatin juga menghambat sekresi CRH. Sekresi hormon pertumbuhan mengikuti ritmik sirkadian 24 jam. Sekresi meningkat pada beberapa jam pertama tidur. Pada depresi terjadi penumpukan respons hormon pertumbuhan.

Somatostatin

Somatostatin merupakan hormon hipotalamik-hipodisiotropik berfungsi di SSP sebagai neurotransmitter, Konsentrasinya paling tinggi terletak di hipotalamus. Somatostatin juga ditemukan di amigdala, hipokampus, nukleus akumben, korteks prefrontal, dan LC. Somatostatin bekerja menghambat hormon pertumbuhan, pelepasan CRH, ACTH, GABA, TSH, dan gonadotropin. Somatostatin dan GABA terdapat bersama-sama di hipotalamus dan korteks; sedangkan dengan neuropeptida Y berkolokalisasi di striatum, hipokampus, dan korteks.

Somatotropin release-inhibiting factor (SRIF) merupakan pro-somatostatin. Di basal *forebrain*, SRIF terletak dalam neuron di nukleus basalis Meynert yang berhubungan langsung dengan neuron kolinergik. Penurunan SRIF hipokampus dikaitkan dengan defisit pada peforman tugas-tugas yang membutuhkan retensi informasi. Penurunan ini dikaitkan dengan beratnya penurunan kognitif. Pada depresi mayor terdapat penurunan kadar somatostatin. Somatostatin lebih rendah pada depresi dibandingkan dengan skizofrenia atau kontrol normal.

Prolaktin

Pelepasan prolaktin dari hipofisis dirangsang oleh serotonin dan dihambat oleh dopamin. TRH juga berperan melepaskan prolaktin. Tidak adanya respons prolaktin terhadap berbagai agonis serotonin menjadi tanda kerentanan seseorang terhadap depresi.

GANGGUAN RITMIK SIRKADIAN

Penderita depresi yang mengalami gangguan tidur memperlihatkan penumpukan ritmik sirkadian sekresi kortisol, hormon pertumbuhan, dan temperatur tubuh. Ritmik sirkadian mungkin dikacaukan oleh keterjagaan nokturnal yang meningkat. Peningkatan CRH, somatostatin, hiperkortisol, dan penurunan serotonin terlibat dalam proses ini.

GANGGUAN METABOLIK SEREBRI

Positron emission tomography (PET) merupakan metode yang penting untuk memvisualisasikan metabolisme otak. Kesedihan dikaitkan dengan peningkatan aliran darah otak ke talamus dan korteks prefrontal medial. Aktivasi yang lebih spesifik terlihat pada amigdala kiri, formatio hipokampus dan parahipokampus. Kesedihan juga dikaitkan dengan peningkatan aliran darah otak ke korteks insula anterior.

Rangsangan langsung terhadap struktur limbik yaitu dengan memberikan infus intravena *procaine hydrochloride* menyebabkan terjadi peningkatan bilateral aliran darah serebri pada amigdala, girus parahipokampus, dan korteks singulat anterior. Pada penderita depresi terjadi penurunan metabolisme otak anterior. Penurunan yang lebih jelas terdapat pada hemisfer kiri. Selain itu, terdapat pula penurunan aliran darah otak dan metabolisme pada traktus yang diinervasi oleh dopaminergik di sistem mesokorteks dan mesolimbik. Antidepresan dapat menormalisasi gangguan ini. Pengurangan global metabolisme serebri anterior dan peningkatan metabolisme glukosa terlihat pada beberapa regio limbik. Keadaan ini sering ditemukan pada pasien depresi berat yang sering mengalami kekambuhan maupun pada pasien depresi yang mempunyai keluarga dengan riwayat depresi. Selama episode depresi peningkatan metabolisme glukosa dikaitkan dengan adanya intrusi pikiran yang berulang-ulang. Hipermetabolisme amigdala dapat memperlihatkan "peningkatan emosi" yang menyebabkan adanya distorsi sinyal. Seseorang akan menginterpretasikan stresor yang relatif ringan sebagai hal yang sangat buruk.³

DAFTAR RUJUKAN

1. Beasley CM, Oornseif BE, Busomworth JC, Sayler ME, Rampey AH, Thompson VE, Murphy OJ, Masica ON. Fluoxetine and suicide; a metaanalysis of controlled trials of treatment for depression. BMJ, 1991 ;303:685-692.
2. Andreasen NC. Mood disorders. Dalam: Brave new brain. Conquering mental illness in the era of the genome. Oxford University Press 2001 :215-240.
3. Thase ME. Mood disorders; Neurobiology. Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, edit, seventh ed, Lippicott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Company, 2000: hal. 1318-1327.
4. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry, 1997;54:597-606.
5. Palacios JM, Waeber C, Hoyer O, Mengod O. Distribution of serotonin receptors. Ann NY Acad Sci 1990,600:36-52.
6. Grossman CJ, Kilpatrick GJ, Bounce KT. Development of a radioligand binding assay for the 5-HT₄ receptor: use a novel antagonist. Br J Pharmacol 1993,108:618-624.
7. Grailhe R, Boschert U, Hen R. The 5-HT₅, 5-HT₆, and 5-HT₇ receptors. Elsevier Science B, 1997, hal. 311-323.
8. Bonaventura P, Voorn P, Luyten WHML, Jurzak M, Schotte A, Leyten JE. Detailed mapping of serotonin 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor messenger RNA and ligand binding sites in guinea-pig brain and trigeminal ganglion: clues for function. Neuroscience. 1999, 82:469-484.
9. Bhagwagar ZB, Whalley R, Cowen PJ. State and trait abnormalities in serotonin function in major depression. Br J Psychiatry 2002, 180:24-28.
10. Stewart ME, O'Carroll IJ, Ebmeier KP. Neuroticism as a predictor of mood change: the effect of tryptophan depletion. Br J Psychiatry 2002, 181:242-247.
11. Post RM, Gordon EK, Goodwin FK, Bunney WE. Central norepinephrine metabolism in affective illness: MHPG in the cerebrospinal fluid. Science 1973; 179: 1002-1003.
12. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. Science 1995; 270:593-598.
13. Heim C, Newport OJ, Bonsall R, Mileer AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge test in adult survivors of childhood abuse. Am J Psychiatry 2001;158:575-581.

14. Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. The prediction of major depression in women: toward and integrated etiology model. Am J Psychiatry 1993;150: 1139-1148.
15. Brenner JD, Southwick SM, Johnson DR, Yehuda R, Charney OS. *Childhood physical abuse and combat related posttraumatic stress disorder in Vietnam Veterans*. Am J Psychiatry 1993;150:235-239.
16. Owens MJ, Nemeroff CB. *Physiology and pharmacology of CRF*. Pharmacol Rev 1991;43: 425-473.
17. Baker DG, West SA, Nicholson SE, Ekhatto NN, Kasckow JW, Hill KK, Bruce AS, Orth ON, Geraciotti T J. *Serial corticotropin-releasing hormone level and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorders*. Am J Psychiatry 1999;156: 585-588.
18. Dum AJ, Berridge CW. *Physiological and behavioral responses to CRF administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses*. Brain Res Rev 1990; 15: 71-100.
19. Heim C, Nemeroff CB. *The impact of early adverse experience on brain systems involved in anxiety and affective disorder*. Biol Psychiatry 1999;46: 1509-1522.
20. Heim C, Newport OJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. *Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abused in childhood*. JAMA 2000, 284: 592-597.
21. Kaufmann J, Birmarker B, Perel J, Dahl RE, Moren P, Nelson B, Wells W, Ryan NO. *The releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children*. Biol Psychiatry 1997;42:669-679.
22. Lodd CO, Owen MJ, Nemeroff CB. *Persistent changes in corticotropin releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation*. Endocrinology 1996;137:1212-1218.
23. Mc Cauley, Kern DE, Kolodner K, Dill L, Schroeder AF, De Chank AK, Ryden J, Derogatis LR, Bass B. *Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse*. JAMA 1997;277:1362-1368.
24. Van Diyken HH, De Goeij DC, Mos J, De Kloet ER, Tilder FJH. *Short inescapable stress produces long-lasting change in the brainadrenal axis of adult male rates*. Neuroendocrinology 1993;58:57-64.
25. Harris B, Oretti R, Lazarus J, Parkes A, John R, Richards C. *Randomized trial of thyroxin to prevent postnatal depression in thyroiddantibody-positive women*. Br J Psychiatry 2002;180:327-330.

Bab 3

Aksis HP, Hipokampus, dan Amigdala: Hubungan dengan Depresi

Depresi merupakan penyakit yang cukup mengganggu kehidupan. Saat ini diperkirakan ratusan juta jiwa di dunia menderita depresi. Depresi dapat terjadi pada semua umur, mulai dari anak-anak sampai dengan usia lanjut. Gangguan ini dapat menimbulkan penderitaan yang berat dan menjadi masalah dalam kesehatan masyarakat. Biaya pengobatannya sangat besar dan bila tidak diobati dapat terjadi hal-hal yang sangat buruk, misalnya kematian karena bunuh diri.

Depresi sudah dikenal sejak beberapa abad yang lalu. Walaupun demikian, penyebabnya belum diketahui secara pasti. Penelitian-penelitian untuk mengetahui mekanisme terjadinya sudah cukup banyak dilakukan, baik dalam bidang genetik, pencitraan otak, kimia otak, atau psikodinamik, namun hasilnya belum memberikan kepastian.

Hipokampus merupakan salah satu struktur otak yang dipelajari secara intensif dalam kaitannya dengan depresi, stresor, dan kerja obat antidepressan. Dalam formasi hipokampus, girus dentata adalah salah satu tempat pembentukan neuron baru pada otak mamalia dewasa. Berbagai faktor seperti faktor genetik, neuroendokrin, dan neurotransmitter ikut mengatur neurogenesis girus dentata. Selain itu, stresor psikososial juga berpotensi mempengaruhi girus dentata. Ia dapat menekan proliferasi sel granul sehingga terjadi pengurangan neurogenesis. Ia juga dapat mengubah morfologi seperti terjadinya retraksi apikal dendrit neuron piramidal CA3. Pengurangan volume hipokampus diduga disebabkan oleh retraksi dendrit dan pengurangan proliferasi sel tersebut.¹

Penelitian yang dilakukan terhadap tikus membuktikan bahwa antidepresan seperti tianeptine dapat mencegah retraksi apikal dengan neuron piramidal CA3 yang diinduksi stresor. Selain itu, ia juga dapat meningkatkan proliferasi sel granula dentata hipokampus. Dapat disimpulkan bahwa antidepresan dapat mencegah kehilangan neuron akibat stresor dengan menghambat atau memperbaiki retraksi neuron hipokampus atau meningkatkan fungsi sel neuron.²

Berdasarkan psikopatologi dikenal trias simptom depresi yaitu **penurunan mood, anhedonia, dan berkurangnya energi atau adanya rasa lelah**. Gejala lain seperti gangguan tidur, turunnya harga diri, perasaan bersalah, agitasi atau retardasi psikomotor, konsentrasi dan kemampuan berpikir menurun, gangguan otonom, gangguan sistem pencernaan, dan adanya tendensi bunuh diri sering pula ditemukan.³

Depresi bukanlah gangguan yang homogen, namun merupakan fenomena yang kompleks. Gejala depresi sangat bervariasi, misalnya ada depresi yang gejalanya ringan, tetapi ada pula yang berat, ada yang dengan maupun tanpa gambaran psikotik. Selain itu, ada depresi yang berkombinasi dengan gangguan psikiatrik atau dengan gangguan fisik lain. Ada gangguan depresi yang mempunyai predisposisi untuk terjadinya suatu periode dan ada pula gangguan depresi yang cenderung menjadi progresif. Keberanekaragaman bentuk depresi ini diduga karena adanya perbedaan etiologi yang mendasari depresi.⁴

Pengalaman-pengalaman menegangkan dapat menyebabkan peningkatan aktivitas sistem otonom dan neuroendokrin. Peningkatan aktivitas ini dibutuhkan oleh semua vertebra untuk beradaptasi atau menyelamatkan diri dari pemangsa atau dari anggota kelompoknya sendiri. Melawan atau melarikan diri dari pemangsa merupakan cara yang digunakan oleh vertebra untuk beradaptasi atau menyelamatkan diri dari keadaan-keadaan yang menegangkan pada vertebra.

Pada manusia, respons melawan atau melarikan diri dari pengalaman yang menegangkan tersebut kadang-kadang tidak terlihat secara nyata atau terbuka. Peningkatan aktivitas saraf dan neuroendokrin sebagai respons terhadap stresor peristiwa-peristiwa yang menegangkan tersebut memberikan dampak yang berbeda pada manusia. Pada binatang, melawan atau melarikan

diri dari stresor tersebut dapat mengakibatkan terjadinya cedera fisik, sedangkan pada manusia cedera yang timbul dapat berupa gangguan sistem pencernaan, ansietas, atau depresi.¹

Salah satu gambaran depresi adalah terjadinya peningkatan aktivitas aksis HPA (*hypothalamic-pituitary-adrenal*) yang ditandai dengan peningkatan *corticotropin-releasing hormone* (CRH), dalam cairan serebrospinal (CSS), *hipersekreasi adrenocorticotropin* (ACTH), meningkatkan episode sekresi ACTH, dan berkurangnya respons terhadap CRH, peningkatan pelepasan kortisol dari korteks adrenal, penambahan volume hipofisis dan korteks adrenal, dan hasil pemeriksaan *dexamethasone suppression test* (DST) positif.^{2,3} Mekanisme yang mendasari perubahan ini belum diketahui secara pasti. Ada dugaan gangguan aksis HPA ini terjadi akibat disregulasi sistem umpan-balik aksis HPA secara menyeluruh. Misalnya, fungsi inhibisi umpan-balik glukokortikoid tidak efisien, baik terhadap kortikotrop hipofisis, maupun terhadap neuron *CRH paraventricular nucleus* (PVN) hipotalamus, atau terhadap area otak di luar hipotalamus. Hal ini disebabkan oleh gangguan interaksi glukokortikoid dengan reseptor kortikosteroid otak atau daerah yang mengatur CRH.⁴

Rangsangan terhadap aksis HPA yang menyebabkan peningkatan sekresi glukokortikoid diperlukan untuk beradaptasi dengan stres. Glukokortikoid memobilisasi energi yang menghambat proses-proses yang tidak penting. Akibat buruk yang timbul karena peningkatan glukokortikoid yang kronik adalah terjadinya gangguan susunan syaraf pusat (SSP), seperti pelebaran ventrikel, atrofi serebri, dan gangguan kognisi. Hal ini terjadi akibat efek neurotoksik glukokortikoid terhadap sel-sel hipokampus. Aktivasi aksis HPA yang lama dapat menyebabkan kerusakan otak permanen.

Hipokampus dan amigdala merupakan dua daerah sistem limbik yang memegang peranan dalam terjadinya gangguan mood. Ia juga berperan dalam proses pembelajaran yang berkaitan dengan mood. Selain itu, ia juga berfungsi mengatur respons sistem otonom dan neuroendokrin terhadap keadaan-keadaan yang menimbulkan stres. Hipokampus dan amigdala mengandung reseptor untuk hormon steroid adrenal dan ia merupakan target utama umpan-balik hormon. Peran hipokampus dan amigdala lainnya adalah mengontrol sekresi steroid adrenal serta pengaruhnya terhadap otak dan tubuh.⁵

AKSIS HPA PADA DEPRESI

Aksis HPA memegang peranan penting dalam beradaptasi terhadap stres baik stres eksternal maupun internal. Ketika berespons terhadap ketakutan, marah, cemas, dan hal-hal yang tidak menyenangkan - bahkan terhadap harapan - dapat terjadinya peningkatan aktivitas aksis HPA.

Pada keadaan depresi terjadi peningkatan aktivitas HPA yang ditandai dengan pelepasan CRH dari hipotalamus. CRH banyak didapatkan di PVN, hipotalamus. Selain di hipotalamus, CRH juga terdapat di luar hipotalamus yaitu di neokorteks, sistem limbik, dan daerah yang mengatur sistem otonim seperti lokus sereuleus. Pada daerah ini, ia bekerja sebagai neurotransmitter yang perannya tidak bergantung dari hipotalamus pelepasan CRH dari hipotalamus.

Penglepasan CRH dari hipotalamus dirangsang oleh noraadrenergik, serotonergik, dan kolinergik, serta dihambat oleh γ -*aminobutyric acid* (GABA) dan α -adrenergik agonis. Hipersekresi CRH dapat disebabkan oleh beberapa gangguan seperti gangguan respons CRH terhadap umpan-balik kortisol dan sistem monoaminergik serta gangguan sistem neuromodulator lain yang mengatur CRH.

Pada keadaan depresi terjadi peningkatan kadar CRH. Akibatnya terjadi peningkatan rangsangan terhadap hipofisis anterior untuk mensekresikan ACTH. CRH bekerja sebagai tropik terhadap kortikotrop hipofisis sehingga rangsangan yang lama terhadap hipofisis dapat menimbulkan hiperplasia dan hipertropi kelenjar hipofisis atau pembesaran glandula hipofisis. Selapin bekerja pada hipofisis, CRH juga bekerja pada sistem simpatis perifer dan medula adrenal.

Penglepasan ACTH - selain oleh CRH - juga ditentukan oleh konsentrasi kortisol plasma, stres fisik atau psikologik, dan siklus tidur bangun. Kadar ACTH berfluktuasi sepanjang hari. Kadar tertinggi terjadi sesaat sebelum bangun pagi dan terendah sebelum tidur. Pelepasan ACTH yang berfluktuasi ini dipengaruhi oleh CRH. Serotonin dan kolin, vasopresin, dan angiotensin II juga dapat merangsang sekresi ACTH. Neurotransmitter ini bekerja langsung pada hipofisis anterior. Sebaliknya β -endorfin dan enkefalin menghambat sekresi ACTH.³

ACTH berperan merangsang keluarnya kortisol dari korteks adrenal, juga merupakan suatu topik atau untuk "bertumbuh". Pada keadaan depresi terjadi peningkatan ACTH. Hipersekresi

ACTH yang berlangsung lama dapat menimbulkan hiperaktivitas kelenjar adrenal sehingga dapat terjadi penambahan volume dan berat kelenjar adrenal.⁷ Hipertropi terjadi pada setiap lapisan korteks adrenal sedangkan medula tidak begitu berperan dalam penambahan volume atau berat adrenal karena massanya hanya 10%. Walaupun demikian, konsentrasi epinefrin dalam urin, CSS, dan plasma meningkat pada pasien depresi. Ukuran kelenjar adrenal kembali menjadi normal setelah depresi mengalami remisi.⁸

Kelenjar adrenal secara anatomi terdiri dari dua bagian, yaitu sebelah dalam (medula) terdiri dari sel-sel kromafin yang menghasilkan katekolamin sedangkan sebelah luar (korteks) mengandung glukokortikoid dan steroid lainnya. Kortisol merupakan glukokortikoid penting pada manusia. Selain terhadap hipotalamus, kortisol juga melakukan umpan-balik terhadap hipokampus, sistem retikularis, septum, dan mungkin kepada kelenjar adrenal sendiri.³

Kortisol dikeluarkan dari kelenjar adrenal dan masuk ke dalam sirkulasi umum. Sekitar 95% kortisol yang ada dalam sirkulasi terikat dengan α -globulin dan disebut transkortin atau *corticosteroid-binding globulin (CBG)*. Sebagian kecil kortisol bebas yang ada dalam plasma merupakan bentuk aktif yang berfungsi untuk memberikan efek umpan-balik negatif terhadap sekresi CRH dan ACTH. Ia berfungsi menghambat sintesis dan pelepasan CRH dan ACTH.⁹

Pada pasien depresi terjadi peningkatan kadar kortisol terutama pada malam hari atau sore hari, sedangkan pada orang normal tidak terjadi peningkatan pada waktu-waktu tersebut. Kortisol yang tinggi ini tidak mampu menginhibisi sekresi CRH dan ACTH. Hal ini diduga karena plastisitas reseptor glukokortikoid menurun pada depresi. Peningkatan kortisol yang lama dapat menyebabkan toksik pada neuron sehingga bisa terjadi kematian neuron terutama di hipokampus. Jadi, mengurangi keterpaparan dengan glukokortikoid (dengan pengangkatan adrenal atau menurunkan kadar glukokortikoid) dapat mencegah degenerasi hipokampus dengan kognitif.¹⁰

Ada pendapat yang menyatakan bahwa depresi bisa membaik bila hiperkortisolemia dinormalkan kembali (misalnya dengan pemberian ketokonazol dan metirapon).¹¹ Ketokonazol merupakan anti jamur bersifat penghambat biosintesis kortisol atau berefek sebagai antagonis reseptor glukokortikoid sedangkan metirapon dipakai untuk mengurangi kadar kortisol pada penyakit Sindroma Cushing.^{12,13}

Reseptor glukokortikoid di otak ikut pula mengatur aktivitas aksis HPA. Reseptor tersebut ditemukan pada neuron CRH hipotalamus. Reseptor tersebut yaitu tipe I dan II.¹⁴ Tipe I atau reseptor mineralokortikoid (MR) terutama ditemukan (paling tinggi) dalam neuron struktur limbik (ekstra hipotalamus) seperti hipokampus (neuron piramidal) dan septum. Konsentrasi MR di hipofisis anterior rendah. MR yang ditemukan pada sirkum ventrikular berfungsi sebagai reseptor MR yang berespons terhadap aldosteron (bekerja mengatur keseimbangan sodium).¹⁵

Tipe II atau reseptor glukokortikoid (GR) terdapat di PVN hipotalamus terutama dalam neuron CR. Selain itu, ia ditemukan di area lain di otak seperti hipokampus (bersamaan dengan MR), septum lateralis, amigdala dan nukleus traktus solitarius. Pada daerah ini reseptor GR berperan dalam mengatur perilaku dan respons saraf otonom dan neuroendokrin terhadap kondisi stres. Konsentrasi GR pada hipofisis anterior tinggi.¹⁶

Selama dalam keadaan depresi tipe I mengalami sedikit perubahan sedangkan tipe II lebih banyak. Dalam berespons terhadap stres untuk mengakhiri pelepasan ACTH, glukokortikoid melakukan umpan-balik negatif. Aktivitas basal aksis HPA diatur pula oleh GR dan MR. Ia juga berfungsi sebagai koordinator pola sirkadian, makan, dan tidur.¹⁷

Reseptor GR berkurang dengan bertambahnya umur. Pengurangan reseptor tipe ini berhubungan dengan penurunan kerja umpan-balik negatif glukokortikoid mengakibatkan menetapnya peningkatan kortikosteroid plasma. Peningkatan yang menetap tersebut merupakan toksik terhadap neuron sehingga bisa terjadi degenerasi atau kematian sel terutama di hipokampus.³

Ketika tikus diberi stres atau glukokortikoid terjadi perubahan pada dendrit yang bersifat reversibel, tetapi bila stres berlanjut dapat terjadi kematian sel terutama CA1-CA4. Penyebab kematian sel secara pasti belum diketahui. Kemungkinan glukokortikoid menghambat *uptake* glukosa neuron atau meningkatkan refluks Ca ke dalam neuron. Dosis glukokortikoid yang tinggi mengurangi long-term potentiation (LTP) di neuron hipokampus. Sebuah penelitian dilakukan terhadap tikus dengan memanipulasi lingkungan pada kehidupan dini tikus, dengan cara mengeluarkan tikus percobaan di keranjang setiap hari. Pada tikus-tikus tersebut terjadi penurunan permanen respons aksis HPA terhadap stres, kerentanan terhadap

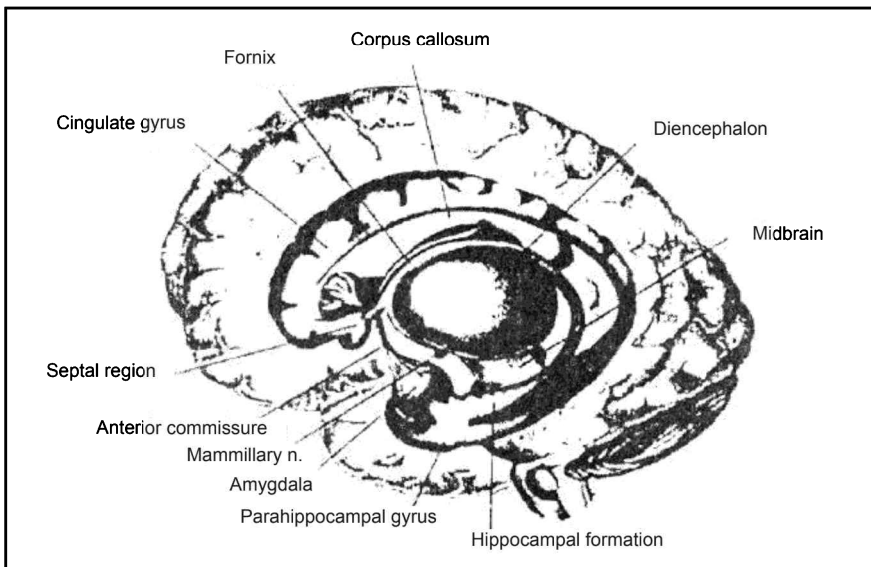
glukokortikoid juga lebih rendah, dan kehilangan sel hipokampus juga lebih sedikit ketika terpapar dengan glukokortikoid serta fungsi kognitif terganggu lebih sedikit. Jadi, memanipulasi kehidupan lebih awal dapat merubah respons terhadap stres secara permanen atau dengan perkataan lain dapat mengurangi pengaruh buruk steroid terhadap otak.¹⁸

HIPOKAMPUS

Anatomi Hipokampus

Salah satu struktur otak, yang dalam kaitannya dengan depresi, sering diteliti adalah hipokampus. Girus dentata (GD), kompleks subikulum (S), dan hipokampus disebut juga formasio hipokampus merupakan selembur korteks yang melengkung serta melipat (hipokampus, GD dan S berbentuk seperti dua huruf "C" yang saling berkaitan).

Girus dentata terdiri dari tiga lapis, yaitu lapisan molekuler aseluler (sebelah luar, menghadap ke ruangan subarahnoid fisura hipokampus), lapisan granul (tengah), dan lapisan poliformik (sebelah dalam). Dendrit sel-sel granul memanjang ke lapisan molekuler membentuk serabut-serabut halus (*mossy fiber*= *MF*) dan berproyeksi ke hipokampus.

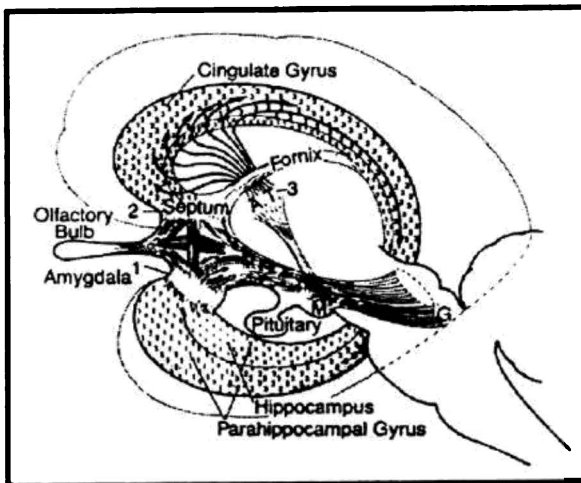


Dikutip dari: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*; 7th ed, 2000, hal. 26.

Kompleks subikulum terdiri dari tiga komponen, yaitu presubikulum, parasubikulum, dan subikulum. Ia berfungsi sebagai regio transisi antara hipokampus dan parahipokampus.

Hipokampus juga terdiri dari tiga lapis, yaitu lapisan molekuler sebelah luar, lapisan sel piramid di bagian tengah, dan lapisan polimorfiksebelah dalam. Berdasarkan sitoarsitektur dan konektivitasnya, sel-sel hipokampus membentang dari subikulum ke girus dentata (CA1-CA4, {CA=cornu ammonis}).

Hipokampus yang disebut juga "kuda laut" (*sea horse*) terletak memanjang dalam dinding medial inferior lobus temporal (posterior amigdala) dan mengelilingi ventrikel lateral. Ada tiga jaras neuron utama yang masuk dan keluar dari hipokampus, yaitu sistem forniks-fimbria, jaras suprakalosal, yang lewat melalui singulat, area entorinal yang kadang-kadang disebut juga dengan gerbang hipokampus. Melalui entorinal, hipokampus menerima proyeksi olfaktorik dan amigdaloid serta serat-serat dari orbitofrontal dan lobus temporal. Melalui forniks dan fimbria, hipokampus berhubungan dengan talamus, nukleus septal, dan hipotalamus.^{19,20}

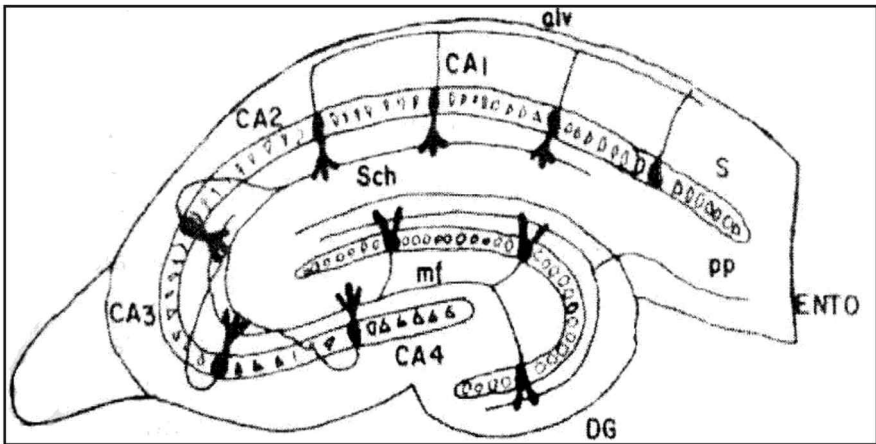


Dikutip dari: *Biological Psychiatry*, 2nd, 1996, hal. 78.

Hubungan intrinsik antara komponen formasio hipokampus adalah satu arah. Girus dentata menerima input dari korteks entorinal (KE) melalui *perforant path* (PP), SA2 dan CA4 menerima input dari

serabut-serabut halus GD, sedangkan CA1 menerima input dari CA3 melalui kolateral Schaffer (Sch) dan subikulum menerima input dari CA1 melalui serabut alvear, dan kemudian subikulum mengirim aferennya kembali ke KE.⁴

Target utama eferen dari hipokampus dan subikulum adalah septum, korteks serebri, anterior, nukleus talamik lateral, nukleus hipotalamik ventrolateral, kompleks mamilari, nukleus akumben, dan nukleus olfaktorik. Selain itu, ia juga berhubungan dengan hipotalamus sehingga ia juga berfungsi dalam mengatur sistem otonom, endokrin, dan perilaku.^{19,21}



Dikutip dari: *J. of Endocrine Rev*, 1991, vol. 12, no. 2, hal. 120

FUNGSI HIPOKAMPUS

Hipokampus berperan dalam mempertahankan keterjagaan atau atensi. Apabila terpajan dengan stimulus baru, hipokampus menghasilkan gelombang teta. Hipokampus melakukan reaksi penyesuaian. Apabila stimulus yang sama berulang, terjadi habituasi pada hipokampus sehingga gelombang teta tidak terlihat lagi. Mula-mula, informasi yang masuk dikenal, kemudian dipelajari, akhirnya disimpan dalam bentuk memori. Setelah itu peran hipokampus akan berkurang. Gelombang teta terlihat hanya selama stadium awal proses belajar.

Apabila hipokampus rusak, kemampuan menghambat respons perilaku atau memindahkan atensi dapat terjadi. Selain itu ada

kegagalan untuk menghentikan pola perilaku yang sudah dimulai, sehingga dapat terjadi persevasi.

Hipokampus - terutama bagian anterior dan ventral - berperan penting dalam proses belajar, mencatat informasi, melakukan penyimpanan awal memori jangka panjang dan mengeluarkan atau mengingat kembali informasi yang baru dipelajari. Proses belajar dan mengingat tersebut dimediasi oleh perubahan pada fungsi sinaps neuron.^{20,22}

Kerusakan hipokampus - terutama bilateral - dapat menimbulkan sindrom amnesia anterograd. Hal ini terjadi karena hipokampus tidak mampu mengkonversikan memori jangka pendek ke memori jangka panjang. Secara normal memori dikonsolidasikan beberapa hari atau minggu (dengan proses yang belum diketahui) untuk penyimpanan jangka panjang diluar hipokampus misalnya di daerah korteks asosiasi. Karena hipokampus hanya berfungsi untuk penyimpanan awal memori kerusakan hipokampus tidak menimbulkan gangguan memori jangka panjang tetapi gangguan memori jangka pendek. Setelah memori disimpan dalam bentuk memori jangka panjang, peran hipokampus kembali berkurang.

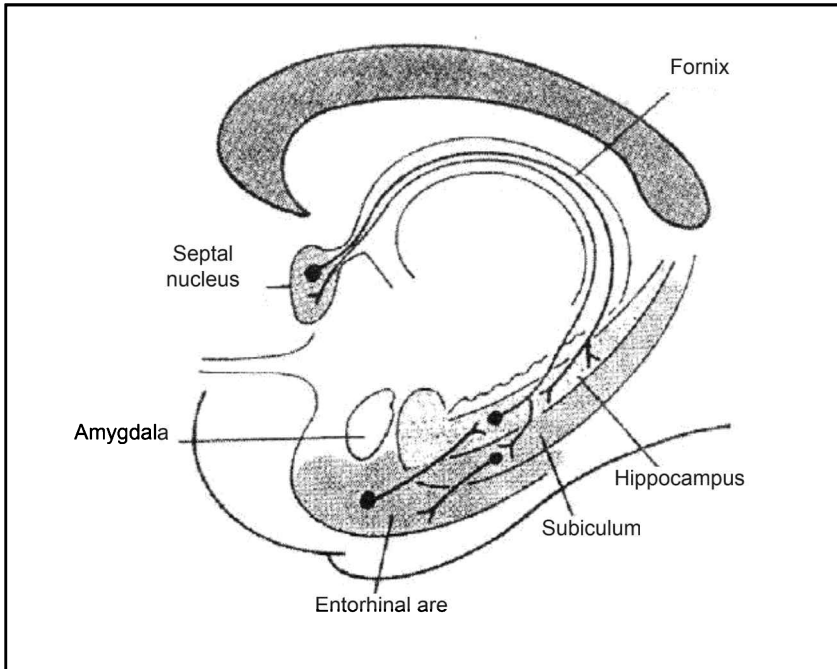
Bila hipokampus kiri rusak, daya ingat untuk kata-kata, kalimat percakapan, dan materi bacaan dapat terganggu. Selain itu, hipokampus juga berperan dalam sesuatu yang berhubungan dengan memori spasial.

Hipokampus bersama-sama dengan neokorteks berkaitan dengan keterjagaan. Bila ada informasi yang masuk, keterjagaan korteks meningkat. Bila keterjagaan terlalu berlebihan, efisiensi dalam memproses informasi, atensi, mempelajari hal baru, dan memori jadi berkurang. Hal ini terjadi karena hipokampus sudah sangat kebanjiran dengan informasi sehingga ia kewalahan. Bila korteks dan hipokampus tidak sinkron distraktibilitas, hiperesponsif, kebingungan dapat terjadi. Atensi, kemampuan belajar, dan memori jadi berkurang. Hal ini terjadi bila individu tegang atau pada keadaan trauma berulang baik fisik atau psikik.

Hipokampus juga berperan dalam menghambat informasi atau sebaliknya, mentransfer informasi ke seluruh daerah neokorteks. Hipokampus bekerja mempengaruhi penangkapan dan penyimpanan informasi pada tingkat neokorteks seperti mengurangi keterjagaan yang berlebihan pada neokorteks, sehingga neokorteks tidak kewalahan dalam menangkap atau memproses informasi.

Selain itu, bersama-sama dengan hipotalamus media dan nukleus septal, hipokampus berperan mencegah keterjagaan yang berlebihan atau berperan mempertahankan keadaan tenang.

Hipokampus bersama amigdala bekerjasama untuk fungsi atensi, pemetaan kognitif dan lingkungan, mengatur gerakan volume perilaku waspada, atensi, imajinasi, dan reaksi penyesuaian diri (*orienting reaction*). Selain itu, ia juga berfungsi mengontrol fungsi vegetatif.^{19,20,23}



Dikutip dari: *Neuropsychology, and Clinical Neuroscience*, 2nd ed, 1996: hal 194.

Amigdala juga berperan menyampaikan pesan dari hipokampus ke hipotalamus. Ia juga berperan dalam menyimpan memori yang berkaitan dengan emosi. Memori yang berkaitan dengan emosi baik yang positif maupun yang negatif lebih sering dipelajari dan diingat oleh amigdala.

Hipokampus berperan dalam memori episodik, verbal, rekognisi, deklaratif, spasial, kontekstual. Selain itu, hipokampus mampu menyaring informasi yang tidak relevan atau mengganggu.

Bila hipokampus rusak, informasi yang masuk jadi berlebihan sehingga sirkuit neuron terbanjiri. Akibatnya fase konsolidasi terganggu sehingga informasi yang relevan tidak disimpan. Akibatnya kemampuan untuk membentuk asosiasi terganggu.²⁰

Selama aktivitas belajar, terjadi *long-term potentiation (LTP)* di hipokampus. Reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) berperan menginduksi LTP. Selama proses belajar, terjadi proliferasi dendrit dan pembentukan sirkuit neuron spesifik di hipokampus. Sel piramid hipokampus melakukan modifikasi sinaps ketika berespons terhadap stimulus.

Potensiasi sinap hipokampus jangka panjang berlangsung lebih lama dan dicapai lebih cepat pada binatang yang lebih muda daripada binatang yang tua. Akibatnya, kemampuan belajar binatang yang tua lebih lambat dan lebih cepat lupa terhadap informasi yang dipelajari. Semakin lama potensiasi, memori yang terjadi semakin kuat dan lama, atau bahkan menetap. Hipokampus juga berperan dalam fungsi vegetatif seperti regulasi aksis.²⁴

DAMPAK STRESOR PSIKOSOSIAL PADA AWAL PERKEMBANGAN

Pengalaman buruk seperti kekerasan fisik, seksual, atau penelantaran (misalnya karena kehilangan orangtua), pada awal perkembangan (masa kanak-kanak) merupakan faktor risiko yang bermakna untuk terjadinya gangguan depresi setelah dewasa. Penderita depresi dengan riwayat kekerasan pada masa kanak-kanak mempunyai risiko yang besar untuk melukai diri sendiri, mempunyai ide-ide, atau perilaku bunuh diri.²⁵ Adanya ide-ide bunuh diri pada penderita depresi dikaitkan dengan riwayat kekerasan fisik pada masa kanak-kanak.²⁶

Sistem saraf (SSP) seperti *corticotropin releasing factory (CRF)* merupakan sistem yang paling terpengaruh oleh stresor masa awal perkembangan. Stresor pada awal perkembangan ini dapat menyebabkan perubahan yang menetap pada sistem neurobiologik atau dapat membuat jejak pada sistem saraf yang berfungsi merespons stresor. Akibatnya seseorang menjadi rentan terhadap stresor, dan risiko terhadap penyakit-penyakit yang berkaitan dengan stresor meningkat.²⁷

Dari hasil penelitian preklinik yang dilakukan terhadap binatang didapatkan bahwa stresor pada awal kehidupan seperti perpisahan

dengan ibu, pola pengasuhan yang buruk, menyebabkan hiperaktivitas sistem neuron CRH sepanjang kehidupannya. Setelah dewasa, reaktivitas aksis HPA binatang tersebut sangat berlebihan terhadap stresor.

Distribusi saraf CRH yang sangat menyebar dalam korteks, limbik, dan regio batang otak menyebabkan peran CRH sangat luas. Ia menjadi regulasi utama dalam sistem otonom, endokrin, imunitas, dan respons perilaku terhadap stresor.²⁸

Selain faktor stresor, adanya faktor genetik semakin meningkatkan kerentanan seseorang terhadap gangguan depresi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa adanya faktor genetik yang disertai dengan riwayat stresor pada awal kehidupan, yaitu pada masa plastis dan kritis perkembangan neuron bisa mengakibatkan hiperaktivitas dan sensitifitas yang menetap pada sistem saraf. Dengan perkataan lain, depresi disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Saat ini belum diketahui tentang gen yang spesifik memprediksi seseorang untuk terjadinya depresi.

Terpapar dengan stresor dapat menyebabkan kerusakan neuron yang kadang-kadang sangat minimal. Kerusakan yang minimal ini belum cukup untuk mempresipitasi perubahan perilaku. Bila kerusakan neuron bertambah, baik karena usia atau stresor yang berlanjut, manifestasi simptom depresi akan muncul. Keadaan ini dapat menjelaskan bahwa gangguan atau penurunan volume struktur otak tertentu telah terjadi sebelum munculnya depresi.

Hipoksia, iskemia, dan infeksi virus dapat menyebabkan kerusakan neuron. Neuron-neuron tersebut menjadi rentan terhadap stresor psikososial. Bila berhadapan dengan stresor, perubahan pada neuron tersebut dapat mempresipitasi episode depresi pada suatu hari. Keadaan ini menjadi dasar kerentanan seseorang terhadap depresi suatu saat. Pada individu ini, kadang-kadang gangguan depresi dapat dicetuskan hanya oleh stresor yang derajatnya sangat ringan.^{19,29}

Peneliti lain juga melaporkan bahwa respons sistem otonom dan hipofisis-adrenal terhadap stresor psikososial pada wanita dengan depresi yang mempunyai riwayat penyiksaan fisik dan seksual ketika anak-anak, lebih tinggi bila dibandingkan dengan kontrol.³⁰

Sensitivitas aksis HPA yang sangat berlebihan ini menyebabkan sekresi CRH juga sangat tinggi, bila orang tersebut berhadapan dengan stresor. Sekresi CRH yang tinggi tersebut berpengaruh pula

pada tempat-tempat di ekstrapitotalamus, misalnya hipokampus. Mekanisme umpan balik hipokampus dapat terganggu. Gangguan mekanisme ini menyebabkan ketidakmampuan kortisol menekan sekresi CRH. Akibatnya, semakin menambah tingginya pelepasan CRH. Tingginya kadar CRH mempermudah seseorang untuk menderita depresi mayor, apabila ia berhadapan dengan stresor.

Anak-anak dengan gangguan depresi mayor yang disertai dengan adanya riwayat penyiksaan dapat memperlihatkan peningkatan respons ACTH dan kortisol terhadap stresor akut.^{19,31,32,33} Apabila stresor terhadap berlangsung kronik terjadi pelepasan CRH dari hipotalamus secara terus-menerus (hipersekreksi). Hipersekreksi ini menyebabkan penurunan regulasi reseptor CRH hipofisis. Akibatnya, hipofisis tidak berespons lagi atau responsnya terhadap stresor menjadi datar.³⁴

Selain hipofisis, jaras kortikolimbik dan lokus seruleus juga meningkat aktivitasnya akibat stresor akut. Neuromodulator lain seperti arginin vasopresin juga meningkat aktivitasnya. Pelepasan dan sensitisasi reseptor arginin vasopresin hipofisis juga meningkat. Keadaan juga menambah peningkatan disfungsi aksis HPA yang menyebabkan kecenderungan terjadinya gangguan depresi.

Seperti dikatakan di atas, peningkatan aktivitas aksis HPA meningkatkan kadar kortisol. Apabila peningkatan kadar kortisol berlangsung lama, kerusakan hipokampus dapat terjadi. Hipokampus mengandung kedua bentuk tipe reseptor kortikosteroid, dan berpengaruh terhadap ketiga aspek aktivitas HPA yaitu respons terhadap stresor, ritmik sirkadian, dan inhibisi umpan-balik kortikosteroid.¹⁹

STRESOR PSIKOSOSIAL DAN HIPOKAMPUS

Hipokampus merupakan regio otak yang sangat rentan atau sensitif terhadap stresor. Stresor dapat mengubah morfologi dan menekan neurogenesis (atau pertumbuhan neuron baru) hipokampus. Gangguan ini dapat membaik dengan terapi. Perubahan itu terjadi karena adanya peningkatan pelepasan glukokortikoid, adanya hambatan *brain-derived neurotrophic factor*, dan perubahan fungsi serotonin.³⁵

Pada keadaan stres kronik, girus dentata dapat berkurang sekitar 30%. Selain pengurangan jumlah sel granular, perubahan

bentuk cabang dendrit dapat pula terjadi. Selain itu, neuron piramid CA3 dan CA1 sering pula terganggu. Regio ini sangat penting dalam pengolahan memori. Tingginya hormon steroid adrenal dan adanya peningkatan aktivitas *excitatory amino-acid (EAA)* mempercepat kerusakan hipokampus.

Pada keadaan depresi terjadi peningkatan hormon kortisol. Hipokampus merupakan target organ hormon target organ hormon tersebut. Hipokampus merupakan salah satu tempat yang penting dari umpan-balik negatif glukokortikoid. Konsentrasi kedua reseptor glukokortikoid tinggi di daerah ini. Ia merupakan regio otak yang cenderung rusak. Ada hubungan antara atrofi hipokampus dengan hiperaktivitas aksis HPA. Kerusakan hipokampus akan membuat disinhibisi aksis HPA sehingga dapat menyebabkan hiperkortisolemia menjadi lebih berat. Hiperkortisolimia berpengaruh terhadap plastisitas neuron dan dapat menimbulkan kerusakan neuron. Mekanismenya sama dengan mekanisme yang terjadi pada kondisi iskemik atau karena proses ketuaan.^{19,36}

HUBUNGAN HIPOKAMPUS DENGAN AKSIS HPA

Hipokampus ikut mengatur ritmik sirkadian aktivitas HPA. Lesi hipokampus dan forniks mengurangi variasi diurnal plasma kortikosteroid misalnya, terjadi peningkatan kadar kortikosteroid pada titik nadir ke kadar kortikosteroid puncak. Walaupun demikian, kadar puncaknya tidak berubah pada kerusakan hipokampus.³⁷

Hipokampus juga mengatur aktivitas aksis HPA yang terinduksi stresor. Awitan dan puncak sekresi HPA yang diinduksi oleh stresor diatur oleh hipokampus. Sama halnya dengan pada keadaan basal, hipokampus menghambat respons HPA terhadap stresor. Rangsangan hipokampus menghambat sekresi kortikosteron yang diinduksi oleh berbagai stresor. Destruksi hipokampus dapat menyebabkan terjadinya peningkatan plasma kortikosteroid.

Tidak semua hasil penelitian melaporkan bahwa hipokampus menghambat sistem adrenokorteks. Ada beberapa peneliti yang menyatakan bahwa hipokampus merangsang aksis HPA dan bahkan ada yang mengatakan bahwa tidak ada pengaruh hipokampus terhadap aksis HPA.^{38,39}

Hasil yang berbeda ini mungkin disebabkan oleh perbedaan lokasi perangsangan ketika melakukan penelitian. Misalnya, rangsangan

pada CA2-CA3 atau girus dentata meningkatkan aktivitas HPA sedangkan pada CA1 sebaliknya. Selain itu, ada pula peneliti yang menyatakan bahwa rangsangan dengan frekuensi rendah pada dorsal hipokampus menghambat aksis HPA, sedangkan frekuensi tinggi meningkatkan.

Tikus dengan lesi forniks tidak mempunyai ritmik sirkadian kortikosteron sampai satu minggu setelah pembedahan. Ritmik sirkadian ter sebut kembali normal setelah tiga minggu. Begitu pula monyet, kadar rata-rata kortisol 24 jam meningkat sampai dua bulan setelah lesi forniks atau hipokampektomi. Setelah itu, kadar kortisol berangsur-angsur turun dan mendekati normal setelah 15 bulan. Normalnya kembali ritmik sirkadian kortikosteroid dan pulihnya fungsi hipofisis menunjukkan bahwa plastisitas neuron pada aksis HPA dapat terjadi.⁴⁰

Faktor-faktor stresor dan kerentanan biologik dapat menimbulkan depresi dan gejala yang terkait afektif. Hiperkortisolemia dapat terjadi pada sebagian besar penderita depresi. Ia dapat merupakan respons terhadap stresor sebelum terjadinya depresi atau ia dapat pula terjadi akibat depresinya itu sendiri. Dengan perkataan lain, hiperkortisol dapat pula menyebabkan gejala-gejala depresi. Gejala-gejala afektif itu sendiri juga menyebabkan abnormal hipokampus yang akhirnya menimbulkan defisit kognitif. Simptom afektif dan hiperkortisolemia secara bersamaan dapat pula disebabkan oleh stresor dan kecenderungan biologik. Hiperkortisol secara langsung dapat menyebabkan perubahan fungsi dan struktur hipokampus.

Ada yang menduga gangguan depresi berawal dari dari gangguan neurogenesis hipokampus (merefleksikan gangguan perkembangan). Gejala afektif dan kognitif disebabkan oleh gangguan ini. Kurangnya volume hipokampus disebabkan oleh gangguan neurogenesis. Keadaan ini menunjukkan bahwa neurogenesis merupakan proses yang kompleks. Neurogenesis terdiri dari proliferasi, diferensiasi, migrasi, dan integrasi sel granule ke dalam jaringan kerja neuron girus dentata.

PERANAN GLUKOKORTIKOID PADA KERUSAKAN DENDRIT

Glukokortikoid yang berlebihan dapat merubah bentuk dendrit dengan cara memodulasi ekspresi reseptor NMDA hipokampus.

Apabila seseorang terpajan dengan glukokortikoid secara kronik, terjadi peningkatan ekspresi reseptor NMDA yaitu subunit mRNA NMDA receptor tipe 2A (NR2A) dan tipe 2B (NR2B).⁴¹ Infus kainat (salah satu glutamat) dapat menyebabkan kerusakan hipokampus, dan selanjutnya kerusakan hipokampus dapat pula semakin meningkatkan glukokortikoid.

Glukokortikoid adrenokortek (kortisol) dirangsang oleh ACTH yang berasal dari kortikotrop yang terletak di hipofisis anterior. Kortikotrop sendiri di bawah kontrol beberapa faktor yang disekresikan oleh neuron ke sirkulasi portal hipotalamus-hipofisis. Faktor-faktor tersebut adalah CRF, vasopressin, oksitosin, dan epinefrin. Kecuali epinefrin, berasal dari nukleus katekolamin batang otak, faktor-faktor yang lain di atas sintesis dan disekresikan oleh neuron-neuron nukleus paraventricular (PVN) dan supraoptik (SON) hipotalamus.

Neuron CRH hipofisiotropik terutama terletak di parvoselular medial PVN.⁴² Meskipun oksitosin dan sebagian neuron vasopresin hipotalamus terletak di SON dan magnoseluler PVN, yang terutama berproyeksi ke hipofisis anterior, beberapa data menunjukkan bahwa neuron-neuron ini mempengaruhi respons ACTH terhadap stresor.⁴³

HIPOKAMPUS PADA DEPRESI

Pada keadaan depresi terjadi atrofi hipokampus. Penurunan volume hipokampus dapat dilihat dengan *magnetic-resonance imaging (MRI)*. Atrofi hipokampus menyebabkan terjadinya defisit kognitif pada penderita depresi. Selain hormon glukokortikoid, NMDA turut pula berpengaruh pada kematian sel neuron hipokampus. Atrofi hipokampus dapat disebabkan oleh peningkatan zat-zat di atas dan stresor psikologik yang berat.

Ada hubungan antara pengurangan volume hipokampus, gangguan memori dan belajar dengan hiperkortisolemia pada penderita depresi (dilihat dengan MRI). Walaupun demikian, ada penelitian lain yang tidak sesuai dengan pendapat ini, yaitu adanya laporan bahwa tidak ada bukti terjadinya kehilangan sel hipokampus pada depresi.

Hipokampus mempunyai dua reseptor steroid adrenal yang berperan dalam eksitabilitas neuron. Steroid adrenal juga terlibat dalam plastisitas neuron hipokampus. Secara reversibel dan bipasik, ia memodulasi eksitabilitas neuron hipokampus dan mempengaruhi LTP dan juga *long-term depression (LTD)*. *Long-term potentiation*

adalah proses penting dalam neuron yang mendasari fungsi memori dan belajar. Proses ini terjadi karena adanya peningkatan amplitude *postsinaps glutamate* akibat stimulasi yang berulang pada sinaps tersebut. Dengan perkataan lain, LTD adalah khas untuk sinaps yang teraktivasi, dan aktivitas tersebut menetap dalam sinaps tersebut.¹⁹

Dalam kondisi normal, eksitasi sinaps dimediasi oleh reseptor glutamat yang disebut *α-amino-3 hydroxy-5 methyl-4-isoxazole propionate (AMPA)*. Glutamat merupakan neurotransmitter utama di hipokampus yang mengontrol eksitasi neuron dan glia. Terjadinya LTD, tidak hanya akibat aktivitas AMPA, tetapi juga reseptor glutamat lain yaitu NMDA. Pada LTP, steroid adrenal bersama-sama dengan AAE berperan dalam mengatur neuron granula girus dentata. Zat-zat tersebut dapat menyebabkan atrofi dendrit apikal pada CA3 hipokampus dan bersifat reversibel.

Suatu penelitian yang dilakukan pada tikus diberi kortikosteroid dan stresor selama 21 hari secara terus-menerus. Kemudian tikus tersebut dinilai dengan morfometri dan elektromikroskopik. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa panjang dan titik cabang dendrit dapat dirusak oleh stresor dan glukokortikoid, terutama bentuk serat halus terminal prasinap di daerah striatum lusidum CA3.

Selain dengan girus dentata, secara anatomi ada hubungan antara hipokampus dengan amigdala, yaitu dua daerah otak yang penting dalam memori dan proses belajar yang berkaitan dengan ketakutan. Menetapnya ingatan terhadap pengalaman atau stresor sosial yang menakutkan disebabkan oleh pengaruhnya regio-regio di atas.

Pada depresi terjadi penurunan volume hipokampus sekitar 20%. Adanya defisit kognitif pada penderita depresi dikaitkan dengan atrofi dengan hipokampus. Semakin lama depresi semakin berat derajat atrofi yang terjadi. Ada dugaan bahwa atrofi tersebut bisa menetap. Sebuah penelitian melaporkan bahwa atrofi tetap ada, meskipun remisi depresi sudah lebih dari dua tahun atau atrofi tidak berkurang dengan bertambahnya durasi remisi.^{20,44}

Pertanyaan yang sering muncul yaitu, “Apakah atrofi hipokampus akibat depresi, atau ia sudah ada sebelum depresi, atau ia merupakan faktor predisposisi untuk depresi?” Sebagian besar menduga perubahan morfologi tersebut terjadi akibat biologik yang mendasari penyakit. Kenapa atrofi tersebut tersebut bisa menetap? Keadaan ini dikaitkan dengan stresor. Ada dugaan bahwa stresor yang menetap dapat merusak hipokampus.

1. Stresor dapat menyebabkan retraksi dendrit di neuron hipokampus.
2. Stresor yang menghambat neurogenesis pada hipokampus
3. Stresor yang menetap dapat menyebabkan neurotoksisitas.

Hambatan neurogenesis dan/atau neurotoksisitas dapat menyebabkan atrofi hipokampus. Studi otopsi yang dilakukan terhadap penderita depresi menunjukkan jumlah sel neuron di regio korteks frontal dan hipokampus berkurangnya sel-sel saraf ini disebabkan oleh tingginya hormon glukokortikoid.

Hormon ini memberikan berbagai pengaruh terhadap otak terutama terhadap hipokampus karena reseptor glukokortikoid terutama terdapat di hipokampus. Akibatnya, retraksi dendrit, inhibisi neurogenesis, dan neurotoksisitas dapat terjadi. Hipersekresi kortisol terdapat pada sebagian besar penderita depresi mayor. Atrofi hipokampus lebih sering ditemui pada penderita depresi mayor dengan hiperkortisolemia. Depresi yang diinduksi oleh stresor pada primata dapat memperlihatkan tanda-tanda penurunan fungsi metabolisme neuron dan proliferasi sel. Proliferasi sel-sel baru di hipokampus menurun sekitar 30%.

Pada binatang, penurunan volume hipokampus dapat disebabkan oleh stresor yang durasinya pendek. Tidak demikian halnya dengan manusia, atrofi hipokampus terjadi pada depresi yang sudah berlangsung bertahun-tahun. Pengurangan yang disebabkan oleh inhibisi proliferasi dapat dinormalisasi oleh obat antidepresin.

Sistem monoaminergik merupakan target obat-obat antidepresin trisiklik. Farmakologik obat-obat ini menghambat ambilan monoamin, penurunan regulasi, dan desensitisasi β -adrenergik, reseptor serotonin, mengubah muskarinik, dopaminergik, α -adrenergik, dan GABA. Sering normalisasi terjadi sebelum didapat kemajuan klinik. Pemberian jangka pendek meningkatkan kadar ekstraseluler monoamin hipokampus dan jaringan otak lainnya. Bila terpapar dalam jangka panjang, penurunan neurotransmisi monoamin dapat terjadi.⁴⁵

PERANAN NEUROTROPIN PADA DEPRESI

Faktor tropik merupakan molekul yang penting dalam perkembangan neuron. Faktor ini berfungsi mengatur perkembangan seperti memodulasi pertumbuhan neurit, diferensiasi fenotip, sinaptogenesis, memodulasi transmisi neuron. Ia juga mengatur fungsi neuron dan respons neuron terhadap trauma sepanjang kehidupan manusia.

Neurotropik berperan dalam mekanisme patofisiologi penyakit neuropsikiatrik seperti depresi. *Nerve growth factor* (NGF) adalah faktor tropik yang mampu meningkatkan pertumbuhan dan pemeliharaan sistem simpatis perifer dan neuron sensorik tertentu. Bila faktor ini tidak ada atau kerjanya dihambat, neuron-neuron pada populasi ini tidak berespons.

Faktor NGF merupakan kelompok gen yang hubungannya sangat erat dengan neurotropin. Neurotropin terdiri dari *brain-derived neuro-tropic factor* (BDNF), neurotropin-3, neurotropin -4/5. Faktor-faktor ini terdapat di sel glia SSP. Faktor BDNF, NT-3, dan NT-4/5 ditemukan hampir seluruh area otak dan kadar paling tinggi di hipokampus dan korteks serebri.

Distribusi NGF lebih terbatas. Ia terlihat di korteks dan hipokampus tetapi daerah lain kadarnya sangat rendah. Jumlah neurotropik mencapai puncaknya selama perkembangan dan kemudian menetap selama kehidupan. Neurotropin juga meningkat bila terjadi kerusakan neuron. Hal ini menunjukkan bahwa neurotropin berperan dalam trauma, yaitu membantu perbaikan neuron.

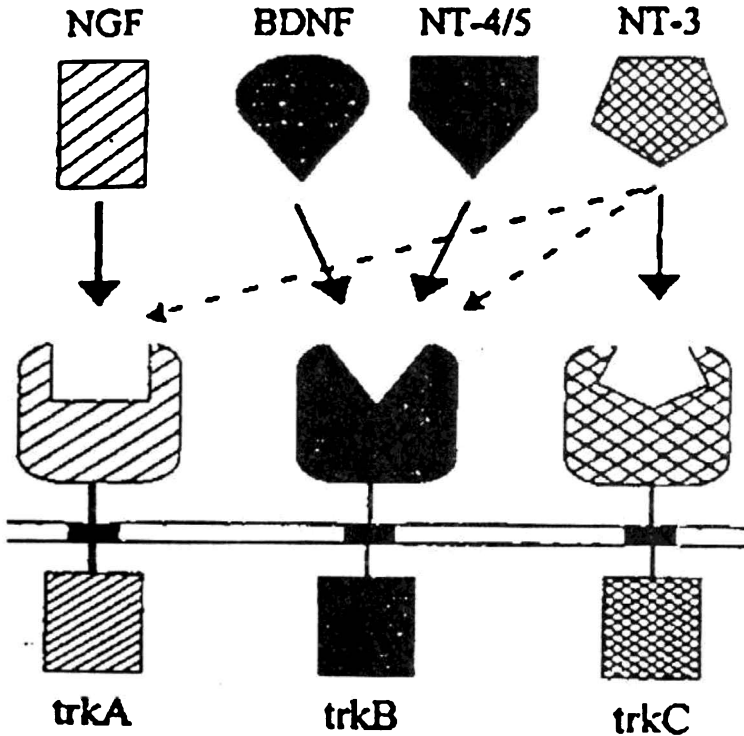
Neurotropin berkaitan dengan reseptor transmembran spesifik dan kemudian mencetuskan perubahan dalam *second messenger*. Reseptor-reseptor *tyrosine kinase* (*trk*) memediasi kerja neurotropin. Ada beberapa *trk* yaitu A, *trk* B, dan *trk* C. Reseptor *trk* A terutama bekerja untuk NGF, *trk* untuk BDNF. NT-3 juga berinteraksi, tetapi dengan afinitas yang rendah, dengan *trk* A dan *trk* B. Distribusi reseptor *trk* meluas sepanjang SSP. *Trk* B dan *trk* C terutama terdapat di hipokampus korteks. Ia juga ditemukan di hipotalamus, talamus, basal ganglia, batang otak, dan serebelum. Ia berperan dalam fungsi sensorik, persepsi, aktivitas motorik, regulasi endokrin, kognisi, motivasi, dan emosi.

Distribusi *trk* A lebih terbatas. Jumlahnya lebih tinggi di striatum dan *forebrain*. Ini menunjukkan bahwa NGF bekerja pada populasi neuron yang lebih terbatas.

Glutamat dan kolin meningkatkan mRNA neurotropin sedangkan GABA menurunkan. Rangsangan gen neurotropin yang terus-menerus mencetuskan perubahan ekspresi gen.⁴⁶

BDNF diperlukan untuk berfungsinya dan terlindungnya neuron dari kerusakan. Stresor yang berulang dapat menurunkan ekspresi BDNF. Penurunan ini dapat menyebabkan kematian lapisan piramid pada regio CA3 hipokampus.⁴⁷

Terapi antidepresan dapat memperbaiki atrofi dengan jalan meningkatkan ekspresi dan fungsi BDNF dan trk B serta menghambat *downregulation* BDNF dalam berespons terhadap stresor. Antidepresan dapat menumbuhkan neuron dan mencegah neuron dari kerusakan serta memperbaiki neuron yang rusak.⁴⁸



Dikutip dari: Comprehensive Textbook of Psychiatry; 7th ed, 2000, hal. 71

Amigdala

Amigdala terletak di bawah unkus di lobus temporalis di ujung anterior formasio hipokampus dan kornu inferior ventrikel lateralis. Amigdala mempengaruhi hipokampus, yaitu monitor dan berespons terhadap aktivitas hipokampus. Amigdala juga bekerja menyampaikan informasi dari hipokampus ke hipotalamus. Bersama-sama dengan hipokampus, amigdala berperan dalam atensi, membangkitkan emosi dan bentuk imaginasi, belajar, dan mengingat. Amigdala (meskipun bergantung pada hipotalamus) berperan mengontrol dan memediasi emosi dan

motivasi dan pembentukan memori emosi. Amigdala menjadi aktif bila mengingat memori emosi dan rangsangan kognitif. Selain dengan hipokampus, ia juga berinteraksi dengan lobus temporal inferior, dan daerah limbik lainnya, batang otak, dan neokorteks. Daerah ini juga penting dalam memori.

Amigdala juga mengandung reseptor hormon steroid untuk rasa takut dan ketakutan yang terkondisi. Ia mempunyai proyeksi ke sistem otonom, respirasi, kardiovaskuler, dan pusat pengontrolan neuroendokrin di otak, serta mengatur ekspresi wajah, interaksi sosial, dan perilaku waspada. Manifestasi gangguan ini dapat terlihat pada keadaan depresi.¹⁹

DAFTAR RUJUKAN

1. Chrousos G, Gold P. *The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis.* Jama 1992; **276**: 1244-1252.)
2. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. *Elevated concentrations of CSF corticotrophin-releasing factor like immunoreactivity in depressed patients.* Science 1984; **226**: 1342-1343,
3. Green AI, Mooney JJ, Ponsener JA, Schildkraut JJ. *Mood Disorder. Biochemical aspects.* Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Sixth Edition. Kaplan HI, Sadock BJ, Ed. Williams & Welkins, Baltimore, Maryland, 1995: 1089-1102.
4. Dinan TG. *Glucocorticoid and the genesis of depressive illness. A psychobiological model.* Br J Psychiatry 1992; **164**: 365-371.
5. Mc Ewen BS. *Adrenal steroids, the hippocampus and the amygdala: relationship to anxiety and depression.* Medicographia 1994; **16**, 1, 60-63.
6. Akiskel HS. *Mood Disorders: Clinical features.* Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Sixth Edition. Kaplan HI, Sadock BJ, Ed. Williams & Welkins, Baltimore, Maryland, 1995: 1123-1130.
7. Nemeroff CB, Krishnan KKR, Reed D, Leder B, Beam C, Dunnick NR. *Adrenal gland enlargement in major depression: A computed tomography study.* Arch Gen. Psychiatry 1992; **49**:384-387.
8. Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, Mc Cracken JT. *Adrenal gland volume; Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment.* Arc Gen. Psychiatry 1995; **52**: 213-218.

9. Johnson EO, Kamilaris TC, Chrousos GP, Gold PW. *Mechanism of stress: A dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis.* Neuroscience and behavioral reviews. 1992; **16**: 115-130. -
10. O'Brien JT. *The glucocorticoid cascade hypothesis in man. Prolonged stress may cause permanent brain damage.* Br J Psychiatry 1997; **170**: 199-201.
11. Murphy B, Dhar V, Chadirian A, Chouinard G, Keller R. *Response to steroid suppression to major depression resistant to antidepressant therapy.* J Clin. Psychopharmacol 1991; **2**: 121-126.
12. Wolkowitz OM, Reus VI, Manfredi F, Ingbar J, Brizendine L, Weingartner H. *Ketoconazole administration in hypercortisolemic depression.* Am J Psychiatry 1993; **10**: 810-812.
13. Kramlinger K, Peterson GC, Watson PK, Lazaro LL. *Metyrapone for depression and delirium secondary to Cushing's Syndrome.* Psychosomatic 1985; **26**: 67-71.
14. Reul J, De Kloet E. *Two receptor systems for corticosterone in rat brain. Micro distribution and differential occupation.* Endocrinology 1985; **177**: 2505-2511.
15. Krozowski ZS, Funder JW. *Mineralocorticoid receptors in rat anterior pituitary: toward a redefinition of mineralocorticoid hormone.* Endocrinology 1981; **117**: 1803-1812.
16. Fuxe K, Wikstrom AC, Okret S, Agnati LF, Harfstrand A, Yu ZY, Granholm L, Zoli M, Vale W, Gustafsson JA. *Mapping of glucocorticoid receptor immunoreactive neurons in the rat tel- and diencephalon using a monoclonal antibody against rat liver glucocorticoid receptor.* Endocrinology. 1985; **117**: 1803-1812.
17. Van Eekelen JAM, Jiang W, De Kloet ER, Bohn MC. *Distribution of the mineralocorticoid and glucocorticoid receptor mRNAs in the rat hippocampus.* J Neurosci Res. 1988; **21** :88-94.
18. O'Donnell D, Larocque S, Seckl JR. *Postnatal handling alters glucocorticoid not mineralocorticoid messenger RNA expression in the hippocampus of adult rats.* Molecular Brain Research 1994; **24**: 242-248.
19. Lewis DA. *Functional neuroanatomy.* Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry. **Seventh Ed**, Sadock BJ, Sadock VA edit, Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, 2000, hal.23-84.
20. Joseph R. *Hippocampus.* Dalam: Neuropsychiatry. Neuropsychology, and Clinical Neuroscience. Emotion. Evolution.

- cognition, Language, Memory, Brain Damage, and Abnormal Behavior. **Second ed.** Williams & Wilkins, 1996;193-216
21. Jacobson L, Sapolsky R. *The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis*. Endoc. Rev, 1991;**12**:118-134.
 22. Squire LR. *Memory and the hippocampus; a synthesis from finding with rats, monkeys, humans*. Psychol Rev 1992;**99**: 195-231.
 23. Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ. *Two functional components of the hippocampal memory system*. Behav Brain Sci 1994;**17**: 449-518.
 24. Eichenbaum H, Otto T. *The hippocampus; what does it do ?* Behav Neural Biol 1992;**57**:2-36
 25. Weiss EL, Longhurst JG, Mazure CM. *Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates*. Am J Psychiatry 1999; **156**: 816-828.
 26. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Mileer AH, Nemeroff CB. *Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge test in adult survivors of childhood abuse*. Am J Psychiatry 2001;**158**:575-581.
 27. McHolm AE, MacMillan HL, Jamieson E. *The relationship between childhood physical abuse and suicidality among depressed women: Result from a community sample*. Am J Psychiatry 2003;**160**: 933-938
 28. Owens MJ, Nemeroff CB. *Physiology and pharmacology of CRF*. Pharmacol Rev 1991;**43**: 425-473.
 29. Heim C, Nemeroff CB. *The impact of early adverse experience on brain systems involved in anxiety and affective disorder*. Biol Psychiatry 1999;**46**: 1509-1522.
 30. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. *Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abused in childhood*. JAMA 2000, **284**: 592-597.
 31. Kaufmann J, Birnmarker B, Perel J, Dahl RE, Moren P, Nelson B, Wells W, Ryan ND. *The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children*. Biol Psychiatry 1997;**42**:669-679.
 32. Lodd CO, Owen MJ, Nemeroff CB. *Persistent changes in corticotropin releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation*. Endocrinology 1996;**137**:1212-1218.
 33. Ryden J, Derogatis LR, Bass B. *Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse*. JAMA 1997;**277**:1362-1368.)

34. Van Dijk HH, De Goeij DC, Mos J, De Kloet ER, Tilder FJH. *Short inescapable stress produces long-lasting change in the brainadrenal axis of adult male rats.* Neuroendocrinology 1993;**58**:57-64.
35. Bremner DJ, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, Nazeer A, Vaccarino LV. *MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder.* Am J Psychiatry 2003; **160**: 924-932.
36. Sousa N, Lukoyanon NV, Madein MD, Almeida -OFX, Paula BMM. *Reorganization of morphology of hippocampal neurites and synapse after stress-induced damage correlates with behavioral improvement.* Neurosci 2000;**97**:235-66
37. Fischette CT, Komisaruk BR, Edinger HM, Feder HH, Siegel A. *Differential fornix ablations and the circadian rhythmicity of adrenal corticosteroid secretion.* Brain Res 1980;**195**:373-382.
38. Casady RL, Taylor AN. *Effect of electrical stimulation of hippocampus upon corticosteroid level in the freely-behaving, non-stressed rats.* Neuroendocrinology. 1976; **20**: 68-75.
39. Wilson M, Critchlow V. *Effect of fornix transection or hippocampectomy on rhythmic pituitary-adrenal function in the rat.* Neuroendocrinology. 1973;**13**: 29-36.
40. Lengvari I, Halasz B. 1973. *Evidence for a diurnal fluctuation in plasma corticosterone levels after fornix transection in the rat.* Neuroendocrinology, 1973; **11**: 191-196.
41. Weiland NG, Orchinik M, Tanapat P. *Chronic corticosterone treatment induces parallel changes in N-methyl-D-aspartate receptor subunit messenger RNA levels and antagonist binding sites in hippocampus.* Neurosci 1997;**78**: 653-662.
42. Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW. *Organization of o vine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study.* Neuroendocrinology 1983;**36**: 165- 172
43. Holmes MC, Antoni FA, Aguilera G, Catt KJ. *Magno cellular axons in passage through the median eminence release vasopressin.* Nature 1986;**319**: 326-331
44. Bremner J, Narayan M, Anderson ER, Staib L, Miller HL, Charney OS. *Hippocampal volume reduction in major depression.* Am J psychiatry 2000; 157: 115-127.
45. Baker GB, Grenshaw AJ. *Effect of long-term administration of antidepressants and neuroleptics on receptors in the central nerves system.* Cell Mol. Neurobiol 1989;**9**:1-44.

46. Levine ES, Black IB. Neurotropic factors. Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Ed, Sadock BJ, Sadock VA edit, Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, 2000,71-75.
47. Wooley CS, Gould I, Mc Ewen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 1990;531: 225-231.
48. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. *Regulation of BDNF and trk B m RNA in rat brain by chronic electro convulsive seizure and antidepressant drug treatments.* J Neurosci 1995; **15**: 7539-7547.

Bab 4

Penatalaksanaan Depresi

Perlu pemeriksaan medik dan psikiatrik untuk menyisihkan depresi sekunder. Tanyakanlah kepada pasien gambaran-gambaran vegetatif dan evaluasi potensi bunuh diri.

Apakah pasien :

- Mengalami ketidakmampuan akibat gangguan ini
- Mempunyai lingkungan rumah tangga yang destruktif atau dukungan lingkungan yang terbatas
- Mempunyai ide-ide bunuh diri.
- Mempunyai penyakit medik terkait yang memerlukan pengobatan atau perawatan.

Semua pasien depresi mesti mendapatkan psikoterapi, dan beberapa memerlukan tambahan terapi fisik. Jenis terapi bergantung dari diagnosis, berat penyakit, umur pasien, respons terhadap terapi sebelumnya.

A. PSIKOTERAPI

Psikoterapi yaitu terapi yang digunakan untuk menghilangkan keluhan-keluhan dan mencegah kambuhnya gangguan psikologik atau pola perilaku maladaptif. Terapi ini dilakukan dengan jalan pembentukan hubungan yang profesional antara terapis dengan pasien.

Psikoterapi dapat diberikan secara individu, kelompok, atau pasangan sesuai dengan gangguan psikologik yang mendasarinya. Beberapa hal dapat menjadi pertimbangan untuk pemilihan jenis psikoterapi yang diindikasikan. Beberapa pasien dan klinis sangat meyakini manfaat intervensi psikoterapi tetapi ada pula yang sebaliknya yaitu tidak percaya dengan psikoterapi. Berdasarkan ini, keputusan untuk melakukan psikoterapi sangat dipengaruhi oleh penilaian dokter maupun pasiennya.

Terapi Kognitif (TK)

Ada dugaan bahwa penderita depresi adalah orang yang “menjadi tak berdaya”. Depresi diterapi dengan memberikan pasien latihan keterampilan dan memberikan pengalaman-pengalaman tentang kesuksesan.

Terapi ini bertujuan untuk menghilangkan simptom depresi melalui usaha yang sistematis, yaitu merubah cara pikir maladaptif dan otomatis pada pasien-pasien depresi. Dasar pendekatannya adalah suatu asumsi bahwa kepercayaan-kepercayaan yang mengalami distorsi tentang diri sendiri, dunia, dan masa depan dapat menyebabkan depresi. Pasien harus menyadari cara berpikirkannya yang salah. Kemudian, ia harus belajar cara merespons cara pikir yang salah tersebut dengan cara yang lebih adaptif. Dari perspektif kognitif, pasien dilatih untuk mengenal dan menghilangkan pikiran-pikiran negatif dan harapan-harapan negatif. Cara ini dipraktikkan di luar sesi terapi dan menjadi modal utama dalam merubah gejala.

Terapi ini berlangsung lebih kurang 12-16 sesi. Ada tiga fase yaitu:

1. **Fase awal (sesi 1-4):** membentuk hubungan terapeutik dengan pasien. Mengajarkan pasien tentang bentuk kognitif yang salah dan pengaruhnya terhadap emosi dan fisik. Menentukan tujuan terapi. Mengajarkan pasien untuk mengevaluasi pikiran-pikirannya yang otomatis.
2. **Fase pertengahan (sesi 5-12):** mengubah secara berangsur-angsur kepercayaan yang salah. Membantu pasien mengenal akan kepercayaan diri. Pasien diminta mempraktikkan ketrampilan berespons terhadap hal-hal yang depresogenik dan memodifikasinya.
3. **Fase akhir (sesi 13-16):** menyiapkan pasien untuk terminasi dan memprediksi situasi beresiko tinggi yang relevan untuk terjadinya kekambuhan, dan mengkonsolidasikan pembelajaran melalui tugas-tugas terapi sendiri.

Terapi Perilaku

Intervensi perilaku terutama efektif untuk pasien yang menarik diri dari sosial dan anhedonia. Terapi ini sering digunakan bersama-sama dengan terapi kognitif. Tujuan terapi perilaku adalah meningkatkan aktivitas pasien, mengikutkan pasien dalam tugas-tugas yang dapat meningkatkan perasaan yang menyenangkan.

Fase awal: pasien diminta untuk memantau aktivitas mereka, menilai derajat kesulitan aktivitasnya, serta kepuasan terhadap aktivitasnya. Pasien diminta untuk melakukan sejumlah aktivitas yang menyenangkan. Latihan ketrampilan sosial, asertif, dapat meningkatkan hubungan interpersonal dan dapat menurunkan interaksi submitif.

Fase akhir: Fokus berpindah ke latihan mengontrol diri dan pemecahan masalah. Diharapkan ilmu yang didapat di dalam terapi dapat digeneralisasi dan dipertahankan dalam lingkungan pasien sendiri.

Psikoterapi Suportif

Psikoterapi ini hampir selalu diindikasikan dengan cara memberikan kehangatan, empati, pengertian dan optimistik. Bantu pasien mengidentifikasi dan mengekspresikan emosinya dan bantu untuk ventilasi. Mengidentifikasi faktor-faktor presipitasi dan membantu mengoreksi. Bantu memecahkan problem eksternal (misalnya masalah pekerjaan, rumah tangga). Latih pasien untuk mengenal tanda-tanda dekompensasi yang akan datang. Temui pasien sesering mungkin (mula-mula 1-3 kali per minggu) dan secara teratur, tetapi jangan sampai tidak berakhir atau selamanya. Kenalilah bahwa beberapa pasien depresi dapat memprovokasi kemarahan terapis (melalui kemarahan, hostilitas, tuntutan yang tak masuk akal, dll).

Psikoterapi Psikodinamik

Dasar terapi ini adalah teori psikodinamik, yaitu kerentanan psikologik terjadi akibat konflik perkembangan yang tak selesai. Terapi ini dilakukan dalam periode jangka panjang. Perhatian pada terapi ini adalah defisit psikologik yang menyeluruh yang diduga mendasari gangguan depresi. Misalnya, problem yang berkaitan dengan rasa bersalah, rasa rendah diri, berkaitan dengan pengalaman yang memalukan, pengaturan emosi yang buruk, defisit interpersonal akibat tak adekuatnya hubungan dengan keluarga.

Psikoterapi Dinamik Singkat (*brief dynamic psychotherapy*)

Sesinya berlangsung lebih pendek. Tujuannya menciptakan lingkungan yang aman buat pasien. Pasien dapat mengenal materi konfliknya dan dapat mengekspresikannya.

Terapi kelompok

Tidak ada bentuk terapi kelompok yang spesifik. Ada beberapa keuntungan terapi kelompok:

1. Biaya lebih murah
2. Ada destigmatisasi dalam memandang orang lain dengan problem yang sama
3. Memberikan kesempatan untuk memainkan peran dan mempraktikkan ketrampilan perilaku interpersonal yang baru
4. Membantu pasien dalam mengaplikasikan ketrampilan baru

Terapi kelompok sangat efektif untuk terapi jangka pendek pasien rawat jalan, dan juga lebih efektif untuk depresi ringan. Untuk depresi yang lebih berat, terapi individu lebih efektif.

Terapi Perkawinan

Terapi perkawinan dan keluarga sering menyertai depresi, dan dapat mempengaruhi penyembuhan fisik. Oleh karena itu, perbaikan hubungan perkawinan merupakan hal penting dalam terapi ini.

Psikoterapi Berorientasi Tilikan

Jangka terapi cukup lama, berguna pada pasien depresi minor kronik tertentu dan beberapa pasien dengan depresi mayor yang mengalami remisi tetapi mempunyai konflik.^{1,2,3}

B. TERAPI BIOLOGIK

Sebagian besar penderita membutuhkan antidepresan (70%-80% pasien berespons terhadap antidepresan), walaupun yang mempresipitasi terjadinya depresi jelas terlihat atau dapat diidentifikasi. Mulailah dengan SSRI atau salah satu antidepresan terbaru. Bila tak berhasil, pertimbangkan antidepresan trisiklik, atau MAOI (terutama pada depresi "atipikal" atau kombinasi beberapa obat yang efektif bila obat pertama tak berhasil. Harus hati-hati dengan efek samping dan harus sadar bahwa anti depresan "dapat" mempresipitasi episode manik pada beberapa pasien bipolar (10% dengan TCA, dengan SSRI lebih rendah, namun konsep tentang "presipitasi manik" masih diperdebatkan).

Setelah sembuh dari episode depresi pertama, obat dipertahankan untuk beberapa bulan, kemudian diturunkan. Beberapa pasien membutuhkan obat pemeliharaan untuk periode jangka panjang. Anti depresan saja (tunggal) tidak dapat mengobati depresi.

Lithium : bermanfaat dalam pengobatan depresi bipolar akut dan beberapa depresi unipolar. Ia cukup efektif pada bipolar serta untuk mempertahankan remisi dan begitu pula pada beberapa pasien unipolar.

Antikonvulsan terlihat juga sama baiknya dengan lithium untuk mengobati kondisi akut, meskipun kurang efektif untuk pemeliharaan. Antidepresan dan lithium dapat dimulai secara bersama-sama dan lithium diteruskan setelah remisi. Psikotik, paranoid atau pasien sangat agitasi membutuhkan antipsikotik, tunggal atau bersama-sama dengan antidepresan, lithium, antipsikotik atipik juga terlihat efektif.

Terapi Kejang Listrik (TKL): TKL mungkin merupakan terapi pilihan bila :

1. Obat tak berhasil
2. Kondisi pasien menurut remisi segera (misalnya; bunuh diri yang akut)
3. Pada beberapa depresi psikotik
4. Pada pasien yang tak dapat mentoleransi obat (misalnya pasien tua yang berpenyakit jantung). Lebih dari 90% pasien memberikan respons

KERJA OBAT-OBAT ANTIDEPRESAN PADA AKSIS HPA, HIPOKAMPUS DAN AMIGDALA

Bila terjadi depresi, keseimbangan-keseimbangan neurokimia otak terganggu dan steroid adrenal tidak mampu lagi mempertahankan kerja sistem-sistem terkait berada dalam keadaan normal. Untuk itu dibutuhkan terapi baik terapi kejang listrik maupun obat-obatan antidepresan seperti trisiklik, nontrisiklik, inhibisi *uptake* serotonin, aktivasi *uptake* serotonin. Kerja masing-masing obat antidepresan ini berbeda. Ia tidak hanya bekerja pada satu lokasi atau melalui mekanisme tunggal.⁵

Cukup banyak obat yang dipakai untuk terapi depresi saat ini. Trisiklik merupakan antidepresan yang cukup luas digunakan.

Sekitar 70% pasien memberikan respons yang baik dengan trisiklik. Sistem monoamin merupakan target obat-obat anti depresan trisiklik. Obat-obat ini bekerja menghambat *reuptake* persinaps 5-HT dan noradrenalin (NA). Efek sebagai antidepresan dikaitkan dengan kerja trisiklik terhadap neurotransmitter ini.

Trisiklik juga bekerja sebagai antagonis kuat terhadap α -adrenergik, muskarinik kolinergik, dopaminergik, reseptor histaminergik H₁. Efek samping yang timbul seperti kebingungan, sedasi, hipotensi, konstipasi, mata kabur, retensi urin, dan aritmia jantung dikaitkan dengan efek trisiklik terhadap neurotransmitter di atas. Efek samping ini menyebabkan kepatuhan pasien menggunakan obat berkurang. Untuk mengurangi ketidakpatuhan pasien terhadap pengobatan kadang-kadang terapis memberikan dosis trisiklik yang rendah kepada pasiennya, padahal dosis yang rendah tersebut tidak efektif sebagai antidepresan.⁶

Pemberian jangka pendek (kurang dua minggu) amitriptilin dapat meningkatkan kadar ekstraseluler monoamin hipokampus dan jaringan otak lainnya, sedangkan bila pemberian jangka lama terlihat penurunan transmisi monoamin.⁷ Selain peran terhadap monoamin, amitriptilin juga berpengaruh terhadap kadar kortikosteron. Pemberian akut amitriptilin meningkatkan aktivitas aksis HPA. Setelah tujuh minggu terapi terjadi penurunan kadar GR dan MR yang merupakan salah satu indikasi perbaikan aksis HPA. Perbaikan aksis HPA ini diiringi dengan perbaikan klinik depresi.⁸

Untuk memperbaiki kerja antidepresan dikembangkan *selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)*. Tidak seperti antidepresan trisiklik, SSRI bekerja khusus pada serotonin dan tidak berpengaruh atau pengaruhnya sedikit sekali terhadap muskarinik, histaminergik, α adrenergik sehingga efek sampai otonom dan sentral hampir tidak ada. Karena pengaruhnya terhadap kardiovaskuler yang kurang, SSRI relatif aman untuk pasien dengan gangguan kardivaskuler atau orang tua. Obat ini lebih baik dari trisiklik. Selain terhadap monoamin, SSRI juga meningkatkan konsentrasi interaksi antara steroid neuroaktif dengan GABA_A-ergik/ benzodiazepin. Interaksi ini dapat menurunkan aktivitas aksis HPA.⁴

Walaupun SSRI ditoleransi lebih baik bila dibandingkan dengan trisiklik, efek samping seperti mual, dispepsia, dan diare masih dapat dijumpai. Karena efeknya yang spesifik pada serotonin, untuk pasien dengan depresi berat pengaruhnya lebih rendah. Oleh

karena itu kemudian dikembangkan obat yang merupakan trisiklik dengan SSRI, yaitu *serotonin/ noradrenalin reuptake inhibitors (SNRIs)* seperti venlafaxine dan *selective reuptake inhibitors (NARIs)* seperti reboxetine. Karena *selective* NARIs dan SNRIs afinitasnya terhadap adrenergik dan muskarinik reseptor sangat rendah, efek yang berkaitan dengan kardiovaskuler dan sistem otonomik dapat dihindari.¹⁰

Tianeptin, merupakan antidepresan trisiklik baru yang berdasarkan uji klinis mempunyai efek antidepresan. Tidak seperti trisiklik dan SSRI, tianeptin bekerja meningkatkan *reuptake* serotonin sehingga mengurangi kadar 5-HT ekstra seluler.^{11,12} Terdapat bukti bahwa serotonin memegang peranan penting dalam mengatur aktivitas aksis HPA. Karena terdapat hubungan sinaps secara langsung dengan CRH di PVN, serotonin secara langsung mempengaruhi kadar CRH di neuron hipotalamus,¹³ atau pada pusat-pusat saraf lain yang ikut terlibat dalam pengontrolan aksis HPA, seperti hipokampus. Serat-serat serotonin yang berasal dari rafe dorsalis menginervasi PVN, dan disini terdapat hubungan sinaptik antara serat-serat terminal serotonin dengan badan sel neuron yang mengandung CRH.¹⁴ Dengan menghambat sintesis serotonin dapat terjadi penurunan aktivitas neuron CRH yang mengakibatkan pengurangan kortisol sehingga dapat memperbaiki keadaan depresi.

Serotonin dan kortisol terlibat dalam mekanisme pengurangan panjang dendrit dan pengurangan titik cabang neuron CA3 hipokampus yang menyebabkan terjadinya atrofi hipokampus. Tianeptin dapat mencegah atrofi dendrit neuron CA3 yang diinduksi oleh stres dan kortikosteroid.¹⁵

PERANAN TIANEPTIN PADA DEPRESI

Aktivitas kompleks hipofisis-adrenal diatur oleh CRH yang terdapat di *paraventricular nucleus (PVN)* hipotalamus. Sintesis CRH diinervasi oleh berbagai peptodergik dan terminal aminergik. Salah satu aminergik yang berbagai peptidergik dan terminal aminergik. Serat-serat serotonin yang berasal dari nukleus rafe dorsalis menginervasi PVN (di PVN, terdapat kontak antara sinap neuron terminal serotonin dengan badan sel CRH).¹⁶

Pada depresi terjadi hiperaktivitas aksis HPA, gangguan sirkadian kadar ACTH dan kortisol. Adanya hiperaktivitas aksis HPA

pada depresi tersebut menyebabkan berkembangnya antidepresan baru yang mampu mengurangi aktivitas aksis HPA, antagonis terhadap CRH, ACTH, dan menghambat sintesis kortisol.¹⁷

Tianeptin merupakan dibenzodiazepin yang mempunyai efek antidepresan. Ia bekerja sangat unik, yaitu paradoks bila dibandingkan dengan obat-obat antidepresan lain. Mekanisme kerja tianeptin adalah meningkatkan ambilan serotonin sehingga serotonin PVN menurun. Dengan perkataan lain, kerja tianeptin pada aksis HPA adalah melalui pengurangan atau inhibisi serotonin.

Serotonin bekerja langsung merangsang pelepasan CRH dari PVN hipotalamus, ACTH dari kortikotrop hipofisis, dan pelepasan kortisol sel korteks adrenal. Serotonin juga terlibat dalam aktivitas aksis HPA yang diinduksi oleh stresor, variasi sirkadian ACTH dan kortisol. Beberapa obat yang merangsang neurotransmiter serotonin merangsang aktivitas HPA.¹⁸

Karena berkurangnya serotonin di PVN hipotalamus, rangsangan terhadap aksis HPA juga berkurang sehingga kadar CRH hipotalamus jadi berkurang. Tianeptin menormalkan aksis HPA dengan jalan menghambat rangsangan tonik serotonin ke neuron CRH.

Tianeptin juga bekerja di perifer. Ia bekerja meningkatkan ambilan serotonin platelet (reseptor serotonin juga terdapat di platelet). Kerja tianeptin di perifer ini dapat menurunkan rangsangan serotonin terhadap ACTH dan kortisol. Perbaikan klinis yang didapat setelah penggunaan tianeptin dikaitkan dengan kembalinya fungsi aksis HPA.

Tianeptin dapat pula mencegah kerusakan neuron yang diinduksi oleh stresor. Ia dapat menghambat kerusakan dendrit neuron piramid CA3 hipokampus akibat stresor. Ia juga dapat mencegah terjadinya inhibisi proliferasi.

Tianeptin dapat pula menormalkan kembali fungsi pengontrolan hipokampus terhadap aksis HPA. Hal ini karena tianeptin dapat menormalkan kembali fungsi hipokampus. Dengan perkataan lain, penurunan volume hipokampus bersifat reversibel. Reversibilitas terjadi karena kerusakan terdapat pada dendrit, akson, dan komponen sinaps jaringan neuron hipokampus.¹⁹

Selain memperbaiki kerusakan neuron, tianeptin juga dapat mencegah kerusakan neuron. Ia meningkatkan neurogenesis. Neurogenesis pada hipokampus dewasa hanya terbatas pada zona subgranula. Neuron-neuron yang baru tersebut bermigrasi

hanya didekat lapisan granula dentata. Neurogenesis terjadi hanya sebagian kecil hipokampus. Bila perubahan volume hipokampus sekunder terhadap perubahan proliferasi sel, stresor psikososial yang menyebabkan pengurangan volume lapisan granula dentata dapat dicegah dengan pemberian tianeptin.

Tianeptin mencegah terjadinya pengurangan titik cabang dan panjang apikal dendrit. Ia dapat pula memperbaiki retraksi dendrit yang terjadi. Pemberian antidepresan tianeptin dilaporkan dapat menghambat atrofi neuron piramid CA3 dalam berespons terhadap stresor jangka panjang. Efek terhadap neurogenesis berkaitan dengan perbaikan simptom depresi dan perbaikan fungsi kognitif.²⁰

DAFTAR RUJUKAN

1. Hirschfeld R, Shea MT. Mood disorders: psychotherapy. Dalam: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed, Sadock BJ, Sadock VA, A Wolters Kluwer Company, 1999, hal. 1431-1440.
2. Jorgensen MB, Dam H, Bolwig TG. *The efficacy of psychotherapy in non-bipolar depression: a review*. Acta Psychiatr Scand 1998; **98**:1-13.
3. De Rubies RJ, Gelfand LA, Tang TZ. *Medications versus cognitive behavior therapy of severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons*. Am J Psychiatry 1999; **156**:1007-1013.
4. Rush AJ. Mood disorders: Treatment of Depression. Dalam: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed, Sadock BJ, Sadock VA, A Wolters Kluwer Company, 1999, hal. 1377-1384.
5. Drevets WC, Videon TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael SI, Raichle ME. *A functional anatomical study of unipolar depression*. J. Neurosci 1992; **12**: 3628-3641.
6. Montgomery SA, Kasper S. *Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. A meta-analysis*. International Clinical Psychopharmacology, 1995; **9 (supp 4)**: 33-40.
7. Baker GB, Grenshaw AJ. *Effect of long-term administration of antidepressants and neuroleptic on receptors in the central nervous system*. Cell Mol. Neurobiol 1989; **9**:1-44.
8. Reul JM, Stec I, Soder M, Holsboer F. *Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuate the activity of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system*. Endocrinology 1993; **133**: 312-320.

9. Romeo E, Strohle A, Spalletta G, Hermann B, Holsboer F, Passin A. *Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression.* Am J Psychiatry 1998; **155**: 910-913.
10. Brunello N, Racagni G. *Rationale for the Development of noradrenaline reuptake inhibitors.* Human Psychophar. 1998; **13**: S13-S19
11. Defrance R, Marey C, Kamoun A. *Antidepressant and anxiolytic activities of tianeptine. An overview of clinical trials.* Clin. Neuropharmacol 1988; **11**: S 74-S 82.
12. Fattaccini CM, Bulanos-Jemenez I, Gozlan H, Hamon M. *Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxy-tryptamine in vivo in the rat brain.* Neuropharmacol 1990; **29**: 1-18.
13. Delbende C, Delarue C, Lefebvre H, Tranchand BD. *Glucocorticoid, transmitters and stress.* Br J Psychiatry 1992; **160**: 24-34.
14. Liposits ZS, Phelix C, Paull WK. *Synaptic interaction of serotonergic axons and corticotrophin realizing Factor synthesizing neurons in hypothalamic para ventricular nucleus of the rat. A light and microscopic immunocytochemical study.* Histochemistry 1987; **86**: 541-549.
15. Mulkey RM, Herron CE, Malenka RC. *The cellular mechanisms of hippocampal long-term depression.* Biomedical Research 1994, **15**, Supplement 1, 83-90.
16. Liposits ZC, Paull WK. *Synaptic interaction of serotonergic axons and corticotropin-releasing factor (CRF) synthesizing neurons in the hypothalamic para ventricular nucleus of the rat; A light and electron microscopic immunocytochemical study.* Hystochemistry, 1987, **86**, 541-549.
17. Young EA, Hasskett RF, Murphy WV, Watson SJ, Akil H. *Loss of glucocorticoid fast feedback in depression.* Arch Gen Psychiatry 1991; **48**: 693-699.
18. Fuller RW, Snoddy HD. *Serotonin receptor subtypes involved in the elevation of serum corticosteron concentration in rat by direct-and indirect-acting serotonin agonist.* Neuroendocrinology, 1990; **52**: 206-211.
19. Sousa N, Lukoyanof NV, Madeva MD, Amelda OFX, Paula BM. *Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement.* Neurosci, 2000; **97**: 253-266.
20. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, Mc Ewen BS. *Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus.* Eur J Pharmacol 1992; **222**: 157-162.

Bab 5

Selektif Serotonin Reuptake Inhibitors

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) disebut juga *serotonin specific reuptake inhibitors*. Fluoksetin, diperkenalkan di AS tahun 1988 – adalah SSRIs pertama. Setelah itu diperkenalkan paroksetin dan setraline yang disetujui oleh *Food drug Administration* (FDA) untuk terapi gangguan depresi, gangguan panik, dan gangguan obsesif-kompulsif (GOK). Fluvoksamin disetujui oleh FDA untuk GOK, tetapi di beberapa negara digunakan juga untuk pengobatan depresi.

Obat golongan SSRIs dapat memperbaiki gangguan depresi dan gangguan cemas dan lainnya. Obat-obat ini dapat diterima dengan baik oleh karena efek sampingnya sangat ringan dan batas keamanannya lebih luas. Tidak satupun SSRIs bekerja sebagai penghambat saluran ion sodium jantung sehingga tidak terlihat efek toksiknya terhadap jantung seperti halnya pada trisiklik. Ia juga tidak aktif pada reseptor α -adrenergik, sehingga efek hipotensi ortostatik jarang sekali ditemukan.

Aktivitas terapeutiknya didapat karena kemampuannya menghambat ambilan serotonin ke dalam presinaptik saraf terminal serotonergik. Dari beberapa penelitian tidak terlihat efek yang begitu berbeda antara masing-masing jenis SSRIs. Walaupun demikian, aplikasi pada individu tidak demikian. Masing-masing individu adalah unik sehingga kadang-kadang ia tidak berespons terhadap SSRIs tertentu, tetapi berespons terhadap jenis SSRIs lainnya. Dengan perkataan lain, kerja SSRIs berbeda antara satu individu dengan individu lainnya. Perbedaan ini karena masing-masing SSRIs juga unik, ada perbedaan dalam selektivitas ambilan serotonin, ada pengaruh interaksi obat atau efek farmakokinetik.

Di bawah ini akan dibahas beberapa obat golongan SSRIs dan penggunaannya.¹

NEURON SEROTONERGIK

Neuron serotonergik terletak pada nukleus rafe midbrain, pons, dan medula. Neuron ini berproyeksi secara luas ke seluruh otak dan turun ke medula spinalis. Nukleus rafe media memberikan mayoritas invasi serotonergiknya ke sistem limbik. Nukleus dorsalis primer menginervasi striatum dan talamus. Neuron serotonergik rafe kaudal berproyeksi ke medula, serebelum, dan medula spinalis. Fungsi serta sensitivitas masing-masing neuron ini berbeda, hal ini sangat mempengaruhi efektivitas obat pada masing-masing individu.

Serotonin berasal dari asam-amino triptofan. Asam-amino triptofan berasal dari makanan. Oleh enzim triptofan hidrosilase, ia dihidrosilasi menjadi 5-hidroksitriptofan. Kemudian, ia didekarboksilasi menjadi serotonin oleh asam amino aromatik. Serotonin didegradasi oleh MOA tipe A terletak pada membran mitokondria, membentuk aldehid. Aldehid dioksidasi menjadi *5-hidroxy indolacetic acid (5-HIAA)*.^{1,2}

RESEPTOR SEROTONIN

Saat ini ada 7 klas serotonin dan sekitar 14 sub tipe serotonin yaitu; Reseptor 5-HT₁; terdiri dari beberapa subfamili yaitu 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D α} , 5-HT_{1D β} , 5-HT_{1E}, dan 5-HT_{1F}. Kelima sub tipe reseptor 5-HT₁ memperlihatkan afinitas besar terhadap serotonin dan menginhibisi adenilat siklase. Reseptor 5-HT_{1A} ditemukan dalam membran postsinap yang berfungsi sebagai autoreseptor somat dendrit. Rangsangan terhadap autoreseptor ini menekan aktivitas neuron serotonergik. Pemakaian kronik SSRIs menyebabkan terjadinya desensitisasi reseptor ini, sehingga didapatkan efek antidepresan.

Reseptor 5-HT_{1D α} dan 5-HT_{1D β} mirip strukturnya begitu pula lokasinya di otak. Reseptor 5-HT_D ditemukan pada akson terminal neuron serotonergik dan ia bekerja untuk mengurangi pelepasan serotonin. Reseptor 5-HT_{1E} lebih banyak ditemukan di striatum dan korteks entorinal. Reseptor 5-HT_{1F} banyak terdapat di nukleus rafe dorsalis, hipokampus, korteks, dan striatum. Reseptor 5-HT_{1D} dan 5-HT_{1F} terlihat dalam pembuluh darah otak dan perangsangannya dapat mengatasi migren.

Reseptor 5-HT₂ klasik disebut 5-HT_{2A} saat ini. Reseptor 5-HT_{2B} memberikan pengaruhnya pada kontraksi fundus lambung. Reseptor 5-HT_{2A} banyak ditemukan pada neokorteks dan platelet serta otot polos. Sedangkan 5-HT_{2C} banyak terdapat di formasio hipokampus, korteks prefrontal, amigdala, striatum, hipotalamus, dan fleksus khoroid. Rangsangan terhadap 5-HT_{2C} menimbulkan ansietas (ansiogenik). Bila jumlah reseptor ini berkurang dapat terlihat sindroma obesitas dan kecenderungan untuk kejang. Beberapa antidepresan bersifat antagonis terhadap reseptor ini.

Reseptor 5-HT₃ unik bila dibandingkan dengan reseptor monoamine lain. Ia terletak dalam kanal ion. Reseptornya terlihat di hipokampus, neokorteks, amigdala, hipotalamus, nukleus motorik batang otak, sistem simpatis dan ganglia sensorik.

Reseptor 5-HT₄ terdapat hipokampus, striatum, substansia nigra, dan kolikus superior. Ia terlibat dalam pengaturan fungsi kognisi dan ansietas.

Reseptor 5-HT₅ terdiri dari dua sub tipe, yaitu 5-HT_{5A} dan 5-HT_{5B}. Ia berperan merangsang adenilat siklase. Ia terdapat dalam hipokampus rafe nukleus dan serebelum.

Reseptor 5-HT₆, terlibat dalam kerja beberapa antidepresan dan antipsikotik. Reseptornya terbanyak di neokorteks, hipokampus, striatum, dan amigdala.

Reseptor 5-HT₇ terdapat pada hipotalamus dan talamus, reseptor ini berkontribusi memodulasi serotonergik ritmik sirkadian.

Masing-masing reseptor mempunyai fungsi dan lokasi tertentu. Selain itu, ia juga memiliki afinitas yang berbeda terhadap SSRIs. Aktivitas SSRIs tida saja dipengaruhi oleh peristiwa-peristiwa di reseptor, tetapi juga oleh peristiwa-peristiwa postreseptor seperti aktivitas *intracellular messenger pathways* dan pengaturan ekspresi gen neuron yang turut memainkan peranan penting perubahan adaptif jangka panjang fungsi neuron yang relevan dengan kerja SSRIs.

JENIS-JENIS SSRIs

CITALOPRAM

Citalopram (Cipram) dapat diberikan secara oral dan intravena (IV). Absorbsinya tidak dipengaruhi oleh makanan. Konsentrasi plasma

puncak dicapai empat jam setelah pemakaian oral. Selain dalam bentuk tablet, citalopram juga tersedia dalam bentuk injeksi.

Sekitar 80% citalopram dan dua hasil metabolitnya yaitu *demethylcitalopram (DCT)* dan *didemethylcitalopram (DDCT)* terikat pada protein serum. Ekresi – sekitar 20% - dikeluarkan melalui ginjal.

Citalopram dimetabolisme menjadi DCT, DDCT, *citalopram-N-oxidase*. Selain itu, ada juga asam propionat inaktif yang berasal dari deaminasi citalopram. Citalopram ditemukan terutama di dalam darah. Dibandingkan metabolitnya, citalopram menghambat ambilan serotonin delapan kali lebih kuat. Metabolisme terutama terjadi di hati dengan waktu paruh 35 jam. Klirensnya berkurang pada orang tua. Gangguan fungsi hati dapat mempengaruhi metabolisme citalopram sehingga klirens turun menjadi 37% dan waktu paruh meningkat dua kali lipat. Dosis 20 mg/hari merupakan dosis maksimum untuk pasien tua dan pasien dengan gangguan hati.

Citalopram paling selektif dan paling kuat memblok serotonin. Afinitasnya terhadap kolinergik muskarinik, histamin tipe 1(H1), α 1- α 2, β -adrenergik, dopamin tipe 1(D1) dan D2, serotonin sub tipe 1a (5-HT 1A), 5-HT2A, dan GABA, sangat kecil.

Penggunaan

Gangguan Depresi Berat

Dosisnya adalah 40-60 per hari. Rata-rata dosis citalopram pada minggu pertama sekitar 30 mg, dan pada minggu keempat sekitar 52 mg per hari. Dosis kurang dari 20 mg per hari tidak efektif. Dosis 40-60 mg per hari lebih efektif dibandingkan dengan plasebo. Tidak ada perbedaan efektivitas antara citalopram 40 mg dengan 60 mg. Begitu pula, tidak ada perbedaan efikasi antara citalopram dengan sertraline. Kedua obat tersebut ditoleransi dengan baik. Efikasi dan tolerabilitasnya sama dengan fluvoxamin dan fluoksetin. Klomipramin (menghambat ambilan norepinefrin dan serotonin) mempunyai efikasi yang lebih baik daripada citalopram. Sedangkan maprotilin mempunyai efikasi sama dengan citalopram.

Trikotilomania

Sekitar 38,5% berespons dengan citalopram setelah 12 minggu pengobatan. Rata-rata dosis 36,2 mg per hari.

GOK

Sekitar 75% penderita GOK memberikan respons yang baik dengan citalopram. Dosis sekitar 40-60 mg per hari.

Gangguan Panik

Dengan dosis 20 mg per hari, frekuensi serangan panik dapat diturunkan secara signifikan.

Fobia Sosial

Sekitar 86% penderita fobia sosial berespons setelah 12 minggu pengobatan dengan dosis 40 mg perhari.

Ketergantungan Zat

Efikasi terhadap penderita ketergantungan alkohol yang menjalani detoksifikasi sama kuatnya dengan fluvoksamin (150 mg per hari). Kombinasi citalopram dengan terapi kognitif perilaku (CBT) dapat mempertahankan abstinensia dan mencegah kecanduan terhadap alkohol.

Fibromialgia

Dengan dosis 40 mg per hari, efikasi citalopram sama dengan plasebo.

Pengaruh terhadap Organ atau Sistem

Sistem pernafasan

Tidak ada efek buruk terhadap sistem pernafasan.

Sistem Kardiovaskuler

Tidak ada perubahan EKG dan tidak ada perubahan tekanan darah baik dalam keadaan berbaring maupun berdiri. Pada uji klinik prapemasaran terdapat penurunan denyut jantung 1,7 kali per menit. Perubahan hantaran EKG terlihat pada dosis tunggal lebih dari 600 mg.

Darah

Tidak menimbulkan pendarahan. Ada dugaan bahwa obat-obat yang menghambat ambilan serotonin juga menghambat agregasi

platelet yang dapat menimbulkan pendarahan pada orang-orang yang cenderung menderita pendarahan.

Sistem Pencernaan

Citalopram cenderung menimbulkan mual. Keluhan mual juga ditemukan ketika pemberhentian obat (sekitar 4% penderita), namun bersifat sementara dan sangat berhubungan dengan dosis. Meminum obat bersamaan dengan makanan dan memulai pemberian obat dengan dosis rendah (10 mg) dapat mengurangi mual. Dari sebuah uji klinik jangka pendek (6-8 minggu) dilaporkan adanya penurunan berat badan sekitar 0,55 kg. Mulut kering dan diare juga pernah dilaporkan.

Kulit

Gatal-gatal dan kemerahan pada kulit pernah dilaporkan pada uji klinik prapemasaran.

Sistem Saraf Pusat

Pada uji klinik dilaporkan sekitar 8% penderita mengalami tremor dan sekitar 2% merasakan pusing, sehingga mereka berhenti dari penelitian. Selain itu juga pernah dilaporkan adanya mengantuk dan berkeringat. Pada uji klinik prapemasaran juga ditemukan adanya pengaruh disfungsi seksual yang sama dengan SSRI lainnya.

Interaksi Obat

Interaksi dengan obat-obat lain sangat kurang. Hal ini disebabkan oleh pengaruhnya yang minimal terhadap sistem isoenzim sitokrom 450. Kemampuan menghambat isoenzim CYP 1A dan 2C19, 2D6, CY3A4 kecil. Walaupun demikian, interaksi dengan cimetidin (Tagamet)[®] dan metoprolol dapat terjadi. Cimetidin meningkatkan konsentrasi citalopram. Kombinasi dengan MAOI berpotensi menimbulkan sindroma serotonin. Bila ingin menukar citalopram dengan MAOI atau sebaliknya, diperlukan waktu bebas obat selama 14 hari.

Dosis dan Pemberian

Citalopram tersedia dalam bentuk tablet 20 dan 40 mg. Dosis untuk pasien gangguan depresi berat dapat dimulai dengan 20 mg. Dosis efektif antara 20-80 mg. Untuk pasien yang sensitif dengan

citalopram atau SSRIs lain hendaklah dimulai dengan dosis rendah, yaitu 10 mg dan dinaikkan setelah 4 atau 6 hari. Dosis untuk gangguan panik dan GOK lebih besar daripada untuk gangguan depresi berat. Karena penderita gangguan panik lebih sensitif terhadap efek samping daripada penderita gangguan depresi, penderita sangat memerlukan titrasi dosis yang perlahan atau sedikit demi sedikit. Data klinik belum ada untuk menentukan dosis pada anak-anak. Dosis pada anak mungkin sama dengan orang dewasa, hanya perlu disesuaikan dengan indeks masa tubuh.

FLUOKSETIN

Mulanya fluoksetin (Prozac®) disetujui oleh FDA untuk pengobatan gangguan depresi berat. Kemudian, FDA juga menyetujui untuk pengobatan GOK dan bulimia nervosa. Beberapa penelitian mendukung bahwa fluoksetin juga efektif untuk pengobatan gangguan distimik, gangguan panik, fobia sosial, sindroma prahaid, dan gangguan bipolar tipe depresi.

Fluoksetin diabsorpsi secara oral. Metabolisme utama di hepatosit hati. Konsentrasi plasma maksimum dicapai setelah 6-8 jam pemberian (dosis 40 mg). Makanan tidak mengganggu penyerapannya.

Sekitar 95% fluoksetin terikat dengan protein serum (albumin dan α_1 - asam glikoprotein). Distribusi fluoksetin sangat luas dan terdapat dalam ASI.

Fluoksetin didemetilasi dalam hati menjadi norfluoksetin dan beberapa metabolit lain yang belum teridentifikasi. Metabolit inaktif yang diproduksi melalui metabolisme hati dikeluarkan melalui ginjal. Waktu paruh eliminasi fluoksetin, setelah pemberian jangka pendek, yaitu 1-3 hari dan setelah pemberian jangka panjang yaitu 4-6 hari. Waktu paruh yang panjang – baik fluoksetin maupun norfluoksetin – dapat menyebabkan interaksi farmakokinetik obat sampai periode waktu tertentu setelah obat dihentikan.

Gangguan fungsi hati dikaitkan dengan gangguan metabolisme. Waktu paruh pasien dengan gangguan fungsi hati meningkat menjadi rata-rata 7,6 hari dan norfluoksetin menjadi rata-rata 12 hari. Oleh karena itu penurunan dosis pada pasien dengan gangguan hati. Gangguan metabolisme fluoksetin atau norfluoksetin dosis tunggal tidak berulang belum teliti. Oleh sebab itu, penurunan dosis pada pasien gangguan ginjal diperlukan.

Kemampuan fluoksetin menghambat ambilan serotonin 23 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan kemampuannya menghambat ambilan norepinefrin (NE). Afinitas terhadap muskarinik kolinergik, histamin (H_1), α_1 adrenergik, $5-HT_1$ atau $5-HT_2$ kurang. Afinitasnya juga kurang terhadap saluran ion sodium jantung, sehingga pasien aman dari toksisitas jantung. Tidak ada pengaruhnya terhadap aktivitas *monoamine oxidase (MAO)*.

Penggunaan

Gangguan Depresi Berat

Efikasi pada dosis 20, 40, dan 60 mg terlihat sama. Pasien berhenti menggunakan obat lebih sering terjadi pada dosis lebih dari 60 mg. Uji klinik yang dilakukan pada orang tua memperlihatkan bahwa fluoksetin dengan dosis antara 20-80 mg per hari memperlihatkan efikasi yang sama dengan doksepin 50-200 mg per hari, selama 6 minggu terapi. Pada wanita tua, penambahan estrogen lebih efektif dari pada hanya menggunakan fluoksetin.

Efikasi amitriptilin dan imipramin hampir sama dengan fluoksetin, tetapi efek samping fluoksetin sangat minimal. Begitu pula dengan RIMA dan paroksetin, efikasinya hampir sama dengan fluoksetin.

Fluoksetin dapat digunakan pada anak dan remaja (7-17 tahun). Perbaikan cukup signifikan, dan remisi sempurna terlihat pada 31-33% kasus.

Gangguan Bipolar

Fluoksetin – seperti antidepresan lain – dapat menginduksi mania. Dari uji klinik prapemasaran yang dilakukan terhadap pasien GOK dan gangguan depresi berat, terlihat bahwa mania dan hipomania muncul pada 1% penderita. Fluoksetin efektif untuk pengobatan gangguan bipolar tipe depresi.

Gangguan Distimik

Uji klinik yang dilakukan terhadap pasien distimik yang tanpa riwayat episode berat memperlihatkan respons yang baik yaitu sekitar 62,5 % mendapat perbaikan, sedangkan dengan plasebo hanya 19%.

Seasonal Affective Disorder

Efikasi fluoksetin untuk gangguan ini lebih baik daripada plasebo.

Trikotilomania

Uji klinik yang dilakukan selama 31 minggu tidak memperlihatkan perbedaan efektivitas antara fluoksetin dengan plasebo.

GOK

Fluoksetin merupakan SSRIs pertama yang mendapat persetujuan FDA untuk pengobatan GOK. Perbaikan dengan dosis 20, 40, dan 60 mg didapat setelah pengobatan lima minggu. Efektivitas yang didapat akan lebih besar bila dosis yang digunakan lebih tinggi, tetapi efek samping yang didapat juga lebih besar. Penderita GOK cenderung mempunyai toleransi yang lebih tinggi terhadap efek samping bila dibandingkan dengan penderita gangguan cemas lainnya. Dosis terapi awal adalah 20 mg, kemudian dosis dinaikkan secara bertahap. Respons terapi pada penderita GOK lebih lambat bila dibandingkan dengan penderita depresi. Fluoksetin mempunyai efektivitas sama dengan klomipramin (juga disetujui oleh FDA untuk terapi GOK).

Bulimia Nervosa

Dosis 60 mg efektif untuk terapi bulimia nervosa. Uji klinik yang dilakukan selama delapan minggu menyatakan bahwa fluoksetin lebih efektif daripada plasebo. Ia dapat mengurangi makan berlebihan dan episode memuntahkan. Fluoksetin dapat mengurangi depresi, kecanduan karbohidrat, dan perilaku makan berlebihan.

Gangguan Panik

Fluoksetin efektif pada gangguan panik. Pasien gangguan panik membutuhkan dosis awal yang lebih kecil dibandingkan pasien depresi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa dosis awal yang dibutuhkan adalah sekitar 5 mg. Penderita gangguan panik yang diberikan dosis awal 20 mg per hari sering melaporkan adanya perburukan gejala, sehingga tidak mau meneruskan pengobatan.

Fobia Sosial

Pada uji klinik terbuka didapatkan bahwa fluoksetin efektif untuk fobia sosial. Tidak ada penelitian dengan kontrol saat ini.

Ketergantungan Zat

Fluoksetin efektif dalam mencegah kekambuhan ketergantungan alkohol derajat berat dan ketergantungan kokain. Pasien dengan fluoksetin bertahan dalam terapi lebih lama (11 minggu) bila dibandingkan dengan plasebo (3 minggu).

Ejakulasi Dini

Disfungsi seksual efek samping yang umum obat-obat penghambat ambilan serotonin. Walaupun demikian, efek samping ini sering digunakan sebagai terapi ejakulasi dini. Sebuah penelitian yang membandingkan efektivitas fluoksetin dengan plasebo terhadap ejakulasi dini melaporkan bahwa fluoksetin (20 dan 40 mg) lebih unggul dibandingkan dengan plasebo.

Fibromialgia

Efikasi didapat setelah 6 minggu terapi

Pengaruh terhadap Organ dan Sistem

Sistem Pernafasan

Kadang-kadang dapat terjadi alergi sistem pernafasan dan dispneu. Anafilaktoid pernah pula dilaporkan (kasus sangat jarang).

Jantung dan Pembuluh Darah

Pada uji klinik prapemasaran didapatkan penurunan denyut jantung 3 kali per menit. Tidak ditemukan adanya perubahan hantaran jantung sampai dengan pemberian dosis 80 mg. Uji klinik yang membandingkan pengaruh fluoksetin dengan perubahan doksepin terhadap jantung menghasilkan bahwa tidak terdapat perubahan. EKG pula fluoksetin sedangkan doksepin memperlihatkan peningkatan denyut jantung 12 kali per menit dan pemanjangan interval QT.

Darah

Tidak ada laporan pendarahan. Kemampuan SSRIs mengurangi agregasi platelet mungkin dapat digunakan untuk intervensi pada pasien dengan koronaria oklusif atau pasien dengan gangguan pembuluh darah serebri.

Sistem Pencernaan

Dapat menimbulkan mual. Keadaan ini sangat dipengaruhi dosis. Pemberian obat bersama makanan dan mengurangi dosis dapat mengurangi rasa mual. Bila dibandingkan dengan plasebo, penderita yang menggunakan fluoksetin lebih sering mengalami diare dan anoreksia. Kadang-kadang ditemukan penurunan berat badan. Walaupun demikian, hal yang sebaliknya dapat pula terjadi.

Kulit

Ada laporan bahwa terdapat gatal-gatal dan banyak keringat.

Susunan Saraf Pusat

Ketegangan, insomnia, mengantuk, pusing, tremor, dan kelelahan pernah dilaporkan. Kadang-kadang penderita mengalami mimpi-mimpi. Pada tahun 1990, ada perdebatan yang menyatakan bahwa fluoksetin meningkatkan ide-ide bunuh diri. Dari uji klinik didapatkan bahwa bila dibandingkan dengan trisiklik munculnya ide-ide bunuh diri pada pemakaian fluoksetin jauh lebih rendah. Fluoksetin dapat menimbulkan gejala-gejala mirip akatisia yang dilaporkan oleh pasien sebagai kegelisahan.

Interaksi Obat

Fluoksetin dapat berinteraksi secara farmakodinamik dan farmakokinetik dengan obat lain. Potensial untuk terjadinya sindroma serotonin terutama bila digabung dengan MAOIs. Sindroma serotonin ditandai dengan instabilitas otonom, nyeri perut, mioklonus, hiperperaksia, syok kardiovaskuler, dan kematian. Fluoksetin dapat diberikan dua minggu setelah penghentian fluoksetin. Hal ini disebabkan oleh waktu paruh norfluoksetin yang panjang. Fluoksetin dapat menimbulkan hipoglikemia pada penderita diabetes yang mendapat terapi insulin. Oleh karena itu, penurunan dosis insulin diperlukan.

Dosis

Tersedia dalam bentuk tablet 20 dan 40 mg. selain itu, juga tersedia dalam bentuk larutan, 20 mg per ml. Obat ini ditoleransi dengan baik. Untuk gangguan panik, dosis awal 5 mg kemudian dinaikkan sedikit demikian sedikit. Dosis awal 10 mg pada anak-anak, remaja dan orang tua. Penyesuaian dosis tergantung respons klinik dan toleransi efek samping.

FLUVOKSAMIN

Fluvoksamin (Luvox®) disetujui oleh FDA untuk GOK. Tetapi ia juga digunakan untuk terapi depresi. Absorbsinya tidak dipengaruhi oleh makanan dan konsentrasi maksimal dicapai 3-8 jam setelah pemberian. Terikat dengan protein serum terutama albumin. Keberadaannya dalam ASI tidak diketahui. Metabolisme terutama melalui demetilasi oksidasi dan deminasi di hati. Metabolit utamanya asam fluvoksamin, kurang kuat menghambat ambilan serotonin. Waktu paruh pada orang tua lebih panjang yaitu rata-rata 17, 4 hari (dosis 50 mg) dan rata-rata 25,9 hari untuk dosis 100 mg. Disfungsi hati menurunkan klirens 30%, tetapi gangguan fungsi ginjal tidak menyebabkan penurunan klirens.

Penggunaan

GOK

Terdapat perbaikan GOK. Bila dibandingkan dengan klomipramin, perbaikan GOK yang didapat hampir sama. Fluvoksamin juga efektif untuk terapi GOK pada anak dan remaja. Suatu studi yang membandingkan fluvoksamin 10 mg, pada anak GOK usia 8-17 tahun dengan plasebo melaporkan bahwa pada kelompok fluvoksamin didapat kan rata-rata penurunan skor *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS)* sebanyak 6 unit, sedangkan pada plasebo 3 unit.

Gangguan Depresi Berat

Efektivitasnya sama dengan plasebo. Efektivitas fluvoksamin (100-150 mg) sama dengan fluoksetin (20-80 mg) yaitu perbaikan sekitar 60% penderita selama 7 minggu terapi.

Gangguan Panik

Fluvoksamin efektif untuk mengobati gangguan panik. Ansietas berkurang setelah pemberian fluvoksamin pada penderita panik yang diprovokasi dengan yohimbin. Efek terapi didapat setelah 8 minggu pengobatan.

Fobia Sosial

Suatu uji klinik buta ganda yang membandingkan fluvoksamin dengan plasebo melaporkan bahwa setelah 12 minggu terapi dengan fluvoksamin (150 mg), 7 dari 15 pasien mendapat perbaikan.¹

Kondisi lain

Berjudi patologik

Ada bukti terdapatnya patologi serotonin pada penderita berjudi patologik. Fenomena ini mirip dengan kompulsif. Fluvoksamin efektif mengobati berjudi patologik.³

Gangguan Makan Berlebihan (*Binge eating disorder*)

Gangguan makan sangat berlebihan (besar) ditandai dengan makan sangat berlebihan berulang kali tanpa disertai perilaku yang bertujuan untuk mengurangi berat badan seperti menginduksi muntah. Fluvoksamin efektif untuk mengurangi frekuensi makan sangat berlebihan, menurunkan berat badan atau indeks masa tubuh setelah 9 minggu pengobatan.⁴

Pengaruh terhadap Organ dan Sistem

Sistem Pernafasan

Tidak terlihat pengaruh yang berarti terhadap sistem pernafasan. Interaksi obat antara teofilin dengan fluvoksamin perlu diperhatikan terutama pada pengobatan penderita asma dan penyakit paru obstruktif. Peningkatan batuk dan sinusitis pernah dilaporkan.

Kardiovaskuler

Tidak ada pengaruh terhadap tekanan darah, denyut nadi, dan EKG.

Darah

Tidak ada pengaruh terhadap indeks hematologi atau kimia darah.

Sistem Pencernaan

Fluvoksamin, sama dengan SSRI lain, dapat menimbulkan mual, terutama pada awal pemberian. Diare atau konstipasi lebih jarang terjadi pada penderita dengan fluvoksamin daripada penderita dengan SSRIs lain.

Kulit

Peningkatan keringat pernah dilaporkan.

Susunan Saraf Pusat

Dapat ditemukan adanya insomnia, mengantuk, mulut kering, kegelisahan, pusing, tremor, dan ansietas. Sakit kepala terjadi pada 22% kelompok yang diobati dengan fluvoksamin dan plasebo 20%. Mania dan hipomania dilaporkan pernah ditemui pada uji klinik prapemasaran.

Interaksi Obat

Ikatannya dengan protein kurang dibandingkan SSRI lain. Metabolisme teofilin, aminofilin, propranolol dan kafein dihambat oleh fluvoksamin melalui CYP 1A2. Benzodiazepin seperti alprazolam, klonazepam, triazolam, midazolam metabolisme melalui oksidasi hepatic via isoenzim CYP 3A4. Terdapat peningkatan dua kali lipat konsentrasi serum alprazolam setelah pemberian fluvoksamin. Begitu pula konsentrasi tegretol, klozapin, metadon, propranolol, amitriptilin, klomipramin, dan imipramin.

Dosis dan Pemberian

Tersedia dalam tablet 25, 50, dan 100 mg. Terapi GOK orang dewasa, dapat dimulai dengan 50 mg, sebelum tidur. Dosis dapat dinaikkan 50 mg setiap 4-7 hari. Kisaran dosis efektif antara 100-300 mg. Terapi GOK pada anak dan remaja., sebaiknya dimulai dengan dosis 25 mg per hari dan dinaikkan 25 mg setiap 4-7 hari. Dosis efektif berkisar antara 50 dan 200 mg per hari. Orangtua dosisnya

lebih rendah. Kisaran dosis untuk penderita gangguan depresi berat antara 100-300 mg per hari. Dosis untuk gangguan panik sebaiknya dimulai dengan 25 mg per hari.

PAROKSETIN

Paroksetin (Seroxat®) mulanya disetujui oleh FDA untuk terapi depresi berat. Saat ini juga disetujui untuk terapi GOK, gangguan panik dan fobia sosial. Paroksetin diabsorpsi secara oral dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Konsentrasi sistemik maksimum dicapai 5, 2 jam setelah pemberian. Ia terikat kuat dengan protein serum. Paroksetin tidak mengganggu metabolisme fenitoin. Metabolisme paroksetin melalui oksidasi dan metilasi. Beberapa metabolit sudah diketahui. Kekuatannya hanya 1/50 obat aktifnya. Baik penderita gangguan ginjal maupun gangguan hati hendaklah menggunakan dosis kecil (10 mg per hari).

Paroksetin dapat menghambat ambilan norepinefrin ke dalam membran sinaptosomal hipotalamus, tetapi dosis yang dibutuhkan adalah 320 kali lebih tinggi bila dibandingkan dosis yang dibutuhkan untuk menghambat ambilan serotonin. Walaupun demikian, paroksetin adalah SSRIs yang paling kuat menghambat NE – bahkan lebih kuat dari venlafaksin (suatu *serotonin-noradrenergic reuptake inhibitor*).

Afinitas terhadap antikolinergik cukup bermakna, dan inilah yang menimbulkan adanya gejala mulut kering, konstipasi, mata kabur, dan gangguan buang air kecil. Walaupun demikian bila dibandingkan dengan amitriptilin, efek samping paroksetin jauh lebih kecil. Ia tidak bekerja pada saluran sodium cepat jantung sehingga tidak menimbulkan gangguan konduksi jantung. Paroksetin tidak menghambat aktivitas MAO.

Pada orang tua, dosis 20, 30, dan 40 mg dapat meningkatkan konsentrasi plasma sekitar 70-80% lebih tinggi. Gangguan ginjal dan hati dapat meningkatkan konsentrasi plasma. Oleh karena itu, dosis awal mesti lebih kecil, yaitu 10 mg per hari. Afinitas paroksetin terhadap α_1 , α_2 , β adrenergik, D_2 , H_1 , $5-HT_1$ dan $5-HT_2$ hampir tidak ada. Paroksetin mempunyai afinitas yang cukup signifikan terhadap kolinergik dan inilah yang menyebabkan adanya keluhan mulut kering, konstipasi, dan mata kabur. Walaupun demikian, bila dibandingkan dengan trisiklik, efek samping paroksetin jauh lebih rendah. Paroksetin tidak aktif pada saluran ion sodium cepat jantung

sehingga tidak mengganggu efek konduksi jantung. Aktivitas MAO tidak dihambat oleh paroksetin.

Penggunaan

Gangguan Depresi Berat

Paroksetin (10 dan 50 mg) dibandingkan dengan imipramin (65-275 mg per hari) dan dibandingkan lagi dengan plasebo pada sebuah uji klinik menunjukkan bahwa paroksetin dan imipramin lebih efektif daripada plasebo. Paroksetin dan imipramine ternyata mempunyai efektivitas yang sama, hanya saja efek samping paroksetin lebih kurang daripada imipramin. Suatu penelitian yang membandingkan antara efektivitas paroksetin dengan klomipramin juga menunjukkan bahwa keduanya mempunyai efektivitas sama. Tetapi untuk pemakaian jangka panjang ternyata paroksetin lebih ditoleransi karena efek samping kurang, sedangkan klomipramin efek sampingnya lebih berat sehingga angka putus berobatnya lebih tinggi.

GOK

Untuk mengobati GOK, efektivitas paroksetin sama dengan klomipramin tetapi toleransi terhadap paroksetin lebih baik dari terhadap klomipramin. Dengan dosis 40-60 mg per hari, selama 12 minggu, paroksetin lebih efektif daripada plasebo.

Gangguan Panik

Paroksetin, dosis 40 mg per hari, lebih efektif daripada plasebo. Sekitar 76% penderita panik yang mendapat paroksetin 40 mg per hari selama 10 minggu bebas dari serangan panik.

Fobio Sosial

Uji klinik terbuka dengan dosis rata-rata 36,6 mg per hari, dilakukan terhadap penderita fobia sosial, menunjukkan bahwa 15 dari 18 pasien mendapat perbaikan.

Gangguan Disforik Prahaid (GDP)

Gejala iritabilitas dan kemarahan, sebagai gambaran utama GDP, memberikan perbaikan yang sangat memuaskan dengan paroksetin. Bila dibandingkan dengan maprotiline, kemampuan paroksetin menga-

tasi iritabilitas, penambahan nafsu makan, kecanduan karbohidrat dan pembengkakan di payudara pada GDP lebih baik.

Ejakulasi Prematur

Paroksetin 40 mg efektif mengobati ejakulasi prematur.

Pengaruh terhadap Organ dan Sistem

Sistem Pernafasan

Frekuensi menguap dan rinitis meningkat pada sekitar 3-4% penderita.

Jantung dan Pembuluh Darah

Tidak ada pengaruh terhadap pembuluh darah dan jantung.

Darah

Tidak ditemui adanya gangguan pada darah.

Susunan Pencernaan

Hampir sama dengan SSRIs lain, ditemukan adanya keluhan mual. Kadang-kadang ditemukan adanya diare atau konstipasi.

Susunan Saraf Pusat

Efek samping yang ditemukan biasanya adalah sedasi. Insomnia, tremor, dan pusing. Sedasi dan insomnia dapat diatasi dengan pemberian obat pada pagi hari atau mau tidur. Pengaruh lain astenia dan sakit kepala.

Interaksi Obat

Hampir sama dengan SSRIs lain, yang menghambat enzim yang dimediasi oleh sistem isoensim P 450.

SERTRALIN

Mulanya sertraline (Zoloft®) disetujui untuk pengobatan gangguan depresi berat, kemudian FDA juga menyetujuinya untuk pengobatan gangguan panik dan GOK. Diabsorpsi secara oral, sediaan dalam bentuk tablet dan cairan. Konsentrasi sistemik maksimum dicapai

setelah 4, 5-8, 4 jam. Bila diberikan bersama makanan, rata-rata konsentrasi plasmanya naik 25%.

Sekitar 98% terikat dengan plasma protein. Sertralin terdapat dalam ASI. Didemetilasi di hati menjadi N-desmethylsertraline. Waktu paruhnya 26 jam, sedangkan metabolitnya 62-104 jam. Kekuatan metabolitnya menghambat ambilan serotonin 1/5 dari zat aktifnya. Dapat ditemukan di dalam urin (dalam bentuk tidak aktif), sedangkan dalam feses ditemukan dalam bentuk aktif.

Penyakit hati mengganggu metabolismenya. Pada penderita sirosis hati ringan, waktunya paruhnya meningkat menjadi 52 jam. Oleh karena itu, perlu dilakukan penurunan dosis. Untuk penderita gangguan ginjal tidak diperlukan penurunan dosis.

Sertralin sangat lemah menghambat ambilan dopamin. Tidak ada pengaruhnya terhadap ambilan norepinefrin. Sertralin menghambat pula ambilan serotonin platelet. Tidak ada pengaruhnya terhadap kolinergik muskarinik, H1, α_1 , α_2 , β adrenergik, reseptor 5-HT1, 5-HT2. Toleransinya baik dan tidak berpengaruh terhadap MAO dan jantung.

Penggunaan

Gangguan Depresi Berat

Sertralin, dosis 50, 100 mg, dan 200 mg per hari, lebih efektif daripada plasebo. Bila dibandingkan dengan imipramin dan paroksetin, efektivitasnya untuk depresi lebih baik. Efeknya sama dengan fluoksetin dalam mengobati depresi berat.

Distimia

Sertralin dan imipramin lebih efektif dibandingkan plasebo serta dapat memperbaiki derajat depresi, fungsi psikososial, dan kualitas hidup.

GOK

Terapi sertralin dosis 50 dan 200 mg selama 12 minggu efektif untuk GOK.

Gangguan Panik

Lebih efektif dibandingkan dengan plasebo.

Gangguan Disforik Prahaid

Responsnya sangat baik

Depresi Postpartum

Dari sebuah uji terbuka, dengan dosis rata-rata 37 mg per hari selama 8 minggu, dilaporkan bahwa sekitar 50% penderita mendapat remisi.

Sindroma Stres Pasca Trauma (SSPT)

Uji klinik terbuka selama 12 minggu dengan dosis rata-rata 105 mg per hari, menunjukkan bahwa sertralin sangat baik untuk SSPT.

Ejakulasi Dini

Disfungsi seksual yang ditandai dengan ejakulasi tertunda pada laki-laki, orgasmus tertunda atau tidak ada orgasmus pada wanita dapat ditemui pada pemakaian sertralin. Berdasarkan ini, sertralin dipakai pada ejakulasi prematur karena ia memperpanjang masa laten untuk ejakulasi.

Pengaruh terhadap Organ dan Sistem

Jantung dan pembuluh darah

Sertralin tidak mempengaruhi denyut jantung dan tekanan darah. Uji klinik prapemasaran melaporkan bahwa terdapat kenaikan kolesterol dan trigliserida sebanyak 5%.

Darah

Pendarahan relatif jarang. Ada efek urikosurik lemah yaitu dapat menurunkan kadar asam urat rata-rata 7%. Adanya penurunan kadar Na juga pernah dilaporkan.

Sistem Pencernaan

Mulai lebih sering terjadi pada sertralin dibandingkan dengan pada plasebo. Begitu pula penurunan berat badan atau penambahan berat badan. Insiden diare lebih sering terjadi pada sertralin dibandingkan plasebo, fluoksetin, dan paroksetin.

Kulit

Kulit merah dan banyak keringat tiga kali lebih sering ditemukan pada sertralin bila dibandingkan dengan plasebo.

Susunan Saraf Pusat

Insiden sakit kepala jarang terjadi. Insomnia, mengantuk, tegang, ansietas, agitasi, menguap, dan gangguan konsentrasi lebih sering ditemukan pada sertralin daripada plasebo. Begitu pula insidens pusing dan tremor.

Interaksi Obat

Tidak boleh digabung dengan MAOI. Sertralin baru dapat diberikan setelah 14 hari bebas MAOI dan sebaliknya. Sertralin menghambat cytochrome P 450 (CYP) 2D6 isoensim. Oleh karena itu tidak boleh digabung dengan obat-obat yang menggunakan ensim ini.

Dosis Dan Pemberian

Tersedia dalam bentuk tablet 25, 50, dan 100 mg dengan dosis awal 50 mg, setelah 4-7 dosis dapat dinaikkan.¹

DAFTAR RUJUKAN

1. Kelsey JE, Nemeroff CB. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry, seventh ed. Sadock BJ, Sadock VA, Edit. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, 1999. Hal. 2432-2454
2. Hyman SE, Nestler EJ. *Overview of Neuropsychopharmacology*. Dalam: The Molecular Foundations of Psychiatry. American Psychiatric Press, Inc, 1st ed, 1993, hal. 55-65.
3. Hollander R, De Caria CM, Marie E, Wong CM, Masovich S, Grossman R, Begaz T. *Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling*. Am J Psychiatry 1998; **155**: 1781-1783.
4. Hudson JI, McElroy SL, Raymond NC, Crow S, Keck PE, Carter WP, Mitchell JE, Pope HG, Coleman BS, Jonas JM. *Fluvoxamine in the treatment of binge eating disorder; A multi center placebo-controlled, double blind trial*. Am J Psychiatry 1998; **155**: 1756-1762.

Bab 6

Gangguan Depresi Pada Tumor Otak

Tumor otak dapat menyebabkan gangguan psikologik, fisik, dan sosial. Ketakutan utama adalah cemas akan kematian, ketergantungan, disabilitas, menjadi cacat, gangguan dalam hubungan interpersonal, gangguan fungsi, dan kekurangan finansial.

Hampir semua orang yang didiagnosis dengan kanker beranggapan bahwa diagnosis kanker otomatis berhubungan dengan “kematian”. Konsep yang salah ini memberikan dampak negatif, misalnya terjadi fobia terhadap kanker bagi orang-orang yang sebenarnya tidak menderita kanker. Sebaliknya terjadi mekanisme pertahanan (*defense mechanism*) patologik, misalnya penyangkalan bagi orang-orang yang sebenarnya memang mempunyai gejala-gejala kanker. Selain itu, terdapat pula *nemesis complex*, yaitu ketakutan meninggal karena kanker pada umur yang sama dengan umur ketika saudara kandungnya meninggal akibat kanker.

Gangguan psikiatrik pada tumor otak dapat berupa defisit kognitif, perubahan kepribadian, atau gangguan mood seperti ansietas dan depresi. Sebuah penelitian melaporkan bahwa prevalensi gejala-gejala psikiatrik pada pasien dengan tumor lobus temporalis adalah 94%, lobus frontalis 90%, dan infra tentorial 47%. Penelitian ini melaporkan pula bahwa sekitar 51% pasien dengan tumor otak memperlihatkan gejala-gejala neuropsikiatrik. Sekita 18% telah memperlihatkan perubahan perilaku pada manifestasi awal tumor otak. Prevalensi depresi pada pasien kanker meningkat dengan bertambah beratnya penyakit, munculnya nyeri, dan keletihan. Sekitar 2% kematian akibat kanker disebabkan oleh tumor otak.

Respons stres akut merupakan reaksi pertama terhadap diagnosis tumor otak. Respons ini bisa sangat berat, tetapi keadaan ini biasanya sementara.¹ Depresi pada kanker sering tidak terdiagnosis dan tidak

diobati karena ada kepercayaan bahwa depresi merupakan reaksi normal akibat penyakit serius. Walaupun demikian, ada bukti bahwa depresi dapat mempercepat progresifnya kanker dan mortalitas. Penatalaksanaan yang berfungsi mengurangi depresi dan ansietas dapat memperpanjang waktu bertahan hidup (*survival time*).²

JENIS-JENIS TUMOR OTAK

Tumor otak dapat dibagi menjadi dua, yaitu *tumor primer* (berasal dari otak) dan *tumor metastasis* (berasal dari bagian tubuh lainnya). Tumor otak yang sering ditemukan adalah :

Tumor jinak

- Meningioma
- Adenoma hipofisis
- Neuroma akustik
- Kraniofaringioma
- Pilositik astrositoma
- Tumor epidermoid
- Hemangioblastoma

Tumor ganas

- Glioma
- Limfoma
- Meduloblastoma
- Chordoma
- Choroid plexus carcinoma
- Germ cell tumor*

Tumor otak metastasis

Metastasis bisa tunggal atau multipel. Tumor tertentu di tempat lain dapat pula bermetastasis ke otak dan manifestasi gangguan mental dapat terlihat. Misalnya sekitar 105 kanker paru bermetastasis ke otak saat awitan penyakit dan 30% pada stadium akhir. Pasien dengan kanker payudara dapat pula bermetastasis ke otak (6%-10% kasus). Baik tumor primer maupun tumor metastasis mempengaruhi fungsi otak.¹

TAHAPAN-TAHAPAN PSIKOLOGIK KETIKA DINYATAKAN MENDERITA TUMOR OTAK

1. **Penyangkalan**

Terapis harus menyadari kemungkinan adanya penyangkalan pasien terhadap diagnosis yang dinyatakan dokter. Penyangkalan yang hebat menunjukkan rapuhnya ego. Pemberitahuan kepada pasien yang menggunakan mekanisme penyangkalan tentang penyakitnya hendaklah dilakukan dengan hati-hati. Bila tidak hati-hati, pasien bisa menjadi sangat frustrasi sehingga ia bunuh diri. Usaha mengurangi penyangkalan perlu dilakukan sehingga pasien bisa lebih adaptif.

2. **Kemarahan**

Pada fase ini pasien sering marah pada dokternya atau tim medis. Manifestasi kemarahan dapat berupa penolakan pasien terhadap pemeriksaan, ingin mengganti dokter, atau minta keluar dari rumah sakit. Psikiater sering diminta oleh sejawat lain bila keadaan ini terjadi. Strategi terapi kognitif untuk mengoreksi kepercayaan-kepercayaan yang salah terhadap kanker dapat digunakan.

3. **Bargaining**

Pada fase ini pasien melakukan tawar-menawar dengan Tuhan atau takdir. Pasien berjanji akan hidup lebih baik, memperbaiki kesalahan-kesalahan, dan akan melakukan amal kebaikan bila selamat. Pasien menjadi lebih dekat dengan dokternya. Mereka meyakini bahwa dokter mempunyai kemampuan untuk mengatasi masalahnya. Apabila hasil pengobatan tidak sesuai dengan harapannya, dokter akan disalahkan dan hubungannya dengan dokter menjadi buruk.

4. **Penerimaan**

Pasien siap menerima diagnosis kanker, tetapi kadang-kadang tidak siap menerima kenyataan bahwa kanker sedang mengancam jiwanya. Beberapa pasien dapat dengan mudah melewati fase-fase di atas, sehingga ia lebih cepat menerima kenyataan bahwa ia menderita kanker. Penerimaan ini mempermudah kelancaran terapi. Pasien bersikap kooperatif, sehingga kita dapat memberikan pilihan-pilihan terapi dengan mudah, memobilisasi dukungan-dukungan yang diperlukan, pasien dapat mengerti

proses penyakitnya, mengontrol penyakitnya, dan mengerti proses kehidupan atau kematiannya. Pasien harus dibantu agar ia lebih cepat memasuki fase penerimaan ini.

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI RESPONS PASIEN

Respons pasien ditentukan oleh faktor psikologik, interpersonal, dan medik. Faktor medik meliputi misalnya nyeri, muntah, perkiraan perjalanan penyakit, dan lokasi tumor. Faktor psikologik ditentukan oleh karakter atau kepribadian pasien, kemampuan coping, kekuatan ego, stadium perkembangan kehidupan, dan pengaruh serta arti kanker pada stadium perkembangan kehidupan tersebut. Faktor interpersonal ditentukan oleh dukungan pasangan, keluarga, sosial, dan tim yang merawat.³

RESPONS PSIKOLOGIK TERHADAP TUMOR OTAK

Reaksi pasien dapat berupa kecemasan, kesedihan, ketakutan, kemarahan, tanpa emosi (emosi tumpul) atau tidak bereaksi. Secara kognitif pasien bisa menjadi sangat penuh perhatian sehingga ia mencari informasi sebanyak-banyaknya atau menjadi bingung, tidak bisa berkonsentrasi atau menyerah. Keluhan somatik dapat bertambah seperti tidak ada nafsu makan, gangguan tidur, dan gangguan aktivitas sehari-hari.

Respons stres akut bisa sangat berat tetapi keadaan ini biasanya berlangsung sementara. Diagnosis yang paling sering adalah gangguan penyesuaian dengan mood depresi, depresi mayor atau minor, ansietas, dan campuran depresi dengan ansietas, atau dapat pula hanya gejala-gejala yang sangat ringan sehingga tidak bisa dikualifikasikan sebagai sindrom.

RESPONS STRES AKUT

Kecemasan dalam berrespons terhadap penyakit kanker adalah lumrah. Ketakutan merupakan reaksi awal terhadap tumor otak yang sering ditemui. Oleh karena itu, sumber-sumber ketakutan terhadap tumor ini harus segera dieksplorasi. Sumber-sumber kecemasan biasanya adalah:

1. Kecemasan terhadap yang tidak diketahui (kecemasan yang mengambang).

2. Takut terhadap kematian yaitu ketakutan yang berkaitan dengan cemas perpisahan takut berpisah dengan orang-orang yang dicintai).
3. Takut terhadap mutilasi, yaitu kecemasan yang dikaitkan dengan ketakutan terhadap kerusakan integritas tubuh atau fungsi tubuh atau terjadinya distorsi *body image*.
4. Takut terhadap ruangan tertutup, yaitu kecemasan yang timbul oleh prosedur pemeriksaan seperti *magnetic imaging* (MRI), perawatan yang lama, harus selalu di tempat tidur, atau fantasi tentang kematian serta dikubur.
5. Takut terjadinya keluhan fisik lain seperti nyeri, mual, muntah, atau akibat kemoterapi.

Oleh karena itu keprihatinan, fantasi-fantasi, pemikiran-pemikiran yang salah tentang tumor yang diderita pasien mesti dieksplorasi. Membangun hubungan dokter-pasien yang bersifat empati dan memberikandukungan sertamenciptakanperasaanamanperlu dilakukan. Memberikan kesempatan kepada pasien untuk mengungkapkan perasaannya (ventilasi) sangat membantu mengurangi kecemasan. Dibawah ini ada beberapa intervensi yang dapat dilakukan:

1. Psikoterapi individu singkat yang fokusnya untuk membantu pasien menormalisasi perasaan takut yang hebat dan konflik yang terjadi
2. Intervensi keluarga untuk memperkuat koping, memperlambat hubungan, dan memperbaiki komunikasi.
3. Memberikan edukasi dan merujuk pasien dan keluarga ke dalam jaringan dukungan atau kelompok-kelompok yang memberikan dukungan guna memaksimalkan mobilisasi pasien.
4. Intervensi farmakologik untuk kecemasan yang serius.

Respons stres akut merupakan suatu kontinum, yaitu respons stres akut pada awal penyakit dan kemudian terjadi gangguan depresi.⁴

GEJALA-GEJALA DEPRESI

Gejala depresi pada pasien kanker mungkin koinsiden atau reaksi fungsional. Adanya perasaan sedih, murung, iritabilitas, ansietas, ikatan emosi berkurang, menarik diri dari hubungan interpersonal dan preokupasi dengan kematian menunjukkan adanya depresi. Pasien sering mengkritik diri sendiri, mempunyai perasaan tak berharga, merasa bersalah, pesimis, tak ada harapan, putus asa, bingung,

konsentrasi buruk, tak pasti dan ragu-ragu, gangguan memori, serta tanda-tanda neurovegetatif seperti lesu tidak bertenaga, penurunan nafsu makan dan gangguan tidur.

Depresi sering tidak terdiagnosis, karena klinikus beranggapan bahwa gejala-gejala depresi yang muncul disebabkan oleh reaksi pasien terhadap diagnosis kanker. Diagnosis depresi bisa ditegakkan bila gejala-gejala tersebut berlangsung paling sedikit dua minggu. Perasaan tidak berharga, rasa bersalah yang berlebihan merupakan pembeda kuat antara kesedihan normal dengan depresi mayor. Pasien depresi merasakan kebencian yang kuat terhadap dirinya sendiri. Pikiran berulang tentang kematian paling sering pada pasien depresi.⁵

Beberapa peneliti berusaha membedakan antara gejala inti depresi dengan gejala neurovegetatif, karena tanda-tanda neurovegetatif, karena tanda-tanda neurovegetatif dapat pula disebabkan oleh tumornya sendiri. Ada beberapa pendekatan dalam mendiagnosis depresi pada penyakit fisik. *Pendekatan inklusif* memasukkan semua gejala tanpa menghiraukan penyebabnya. *Pendekatan etiologi* tidak memasukkan gejala-gejala yang tidak berkaitandenganpenyakitfisik. *Pendekatan substitusi* yaitu mengganti kriteria somatik dengan gejala kognitif. Selanjutnya, *pendekatan eksklusif* menggunakan kriteria riset nonstomatik yang sangat ketat.⁶

MEKANISME TERJADINYA DEPRESI

Stresor Psikososial

Ada asumsi bahwa munculnya depresi pada penderita kanker merupakan hal yang dapat dimengerti, normal atau hal yang lumrah dalam bereaksi terhadap kanker. Walaupun demikian tidak semua kanker menimbulkan depresi, sehingga ada dugaan bahwa kanker merupakan suatu faktor risiko terjadinya depresi.⁷ Kanker merupakan stresor psikososial, dan stresor psikososial adalah salah satu faktor predisposisi terjadinya depresi. Oleh karena itu – meskipun ada tendensi yang menyatakan bahwa depresi merupakan reaksi alamiah terhadap kanker dan terdapat tumpang tindih antara gejala penyakit dengan depresi – adanya depresi harus dinilai secara akurat pada pasien kanker.

Gejala-gejala akibat kanker seperti muntah, insomnia, dan nyeri juga merupakan stresor yang menjadi faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya depresi. Pemberian obat atau antidepresan untuk

mengatasi gejala-gejala tersebut dapat mencegah terjadinya sindrom depresi lengkap. Walaupun demikian, data yang tersedia tentang penggunaan antidepresan untuk mengatasi gejala-gejala tersebut masih sangat kurang. Oleh karena itu, pemberian antidepresan pada pasien tumor otak, yang juga telah mendapat berbagai obat lain, perlu hati-hati karena pasien sangat sensitif terhadap efek samping yang berkaitan dengan antidepresan.^{4,7}

Perubahan Fisiologik

Saat ini diketahui bahwa perubahan fisiologik akibat kanker dapat pula berkontribusi dalam terjadinya depresi. Misalnya, peningkatan aktivitas inflamator akibat kanker atau pengobatannya (kemoterapi atau radiasi) dapat pula menimbulkan depresi atau gejala-gejala terkait kanker seperti gangguan tidur, anoreksia, penurunan berat badan, fatig, gangguan kognitif, dan perlambatan promotor. Sindrom ini dinamakan *sickness syndrom* (sindrom penyakit).⁸

Terdapat kesulitan untuk membedakan antara gejala neurovegetatif depresi dengan gejala-gejala yang terjadi akibat penyakit itu sendiri (sindrom penyakit). Akibatnya, muncul perdebatan apakah gejala-gejala neurovegetatif harus dikeluarkan bila mendiagnosis depresi pada pasien kanker. Untuk menjawab masalah ini ada dua alternatif yang dikemukakan, yaitu **untuk riset** pendekatan eksklusif lebih cocok karena diagnosis depresi lebih spesifik) dan **untuk klinik atau penatalaksanaan pasien** (pendekatan inklusif lebih sesuai). Pendekatan inklusif memasukkan semua simptom yang sesuai untuk mendiagnosis depresi tanpa membedakan apakah simptom itu akibat penyakit atau gangguan mood. Dengan kata lain, memasukkan sindroma penyakit atau pendekatan inklusif untuk mendiagnosis depresi pada pasien dengan kanker dan penyakit medik lainnya sangat relevan agar gejala-gejala ini juga menjadi target terapi.

Dampak negatif depresi terhadap keluaran penyakit sudah banyak diteliti. Oleh karena itu, pendekatan inklusif untuk menegakkan diagnosis depresi pada pasien tumor otak dan penyakit lain lebih bermanfaat untuk pasien. Selain itu, obat-obat antidepresan generasi baru memberikan respons terhadap simptom depresi, baik simptom itu berasal dari simptom depresi maupun simptom penyakit.⁹ Di bawah ini terlihat perbandingan antara sindrom penyakit dengan sindrom depresi.¹⁰

Sindrom penyakit

Anhedonia
Isolasi sosial
Fatig
Anoreksia
Penurunan berat badan
Gangguan tidur
Gangguan kognitif
Penurunan libido
Retardasi psikomotor
Hiperalgesia

Sindrom depresi

Anhedonia
Isolasi sosial
Fatig
Anoreksia
Penurunan berat badan
Gangguan tidur
Gangguan kognitif
Penurunan libido
Retardasi psikomotor
Rasa nyeri otot
Mood depresi*
Rasa bersalah*
Rasa tak berguna*
Ide-ide bunuh diri*

*gejala-gejala yang membedakan antara sindrom penyakit dengan sindrom depresi

Pasien kanker dengan depresi mengalami peningkatan rasa nyeri dan antidepresan terutama trisiklik, venlafaksin, dan bupropion dapat mengurangi nyeri tersebut. Begitu pula nyeri pada pasien yang tidak menderita depresi, antidepresan dapat pula menghilangkannya.¹¹ Antidepresan misalnya mirtazapin, dapat mengobati mual dan insomnia pada pasien kanker.¹² Selain itu, ada pula laporan bahwa fluoksetin, paroksetin, dan venlafaksin dapat mengurangi rasa aliran panas pada pasien dengan kanker.¹³

Ada anjuran untuk melihat depresi dengan konteks yang lebih luas karena banyak data menunjukkan bahwa subsindrom depresi juga dikaitkan dengan morbiditas yang signifikan pada pasien, baik dengan atau tanpa berkormorbiditas dengan kondisi medik. Dengan kata lain, meskipun simptom depresi tidak dapat dikualifikasikan sebagai sindrom depresi mayor, ia dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas pada pasien tumor otak. Oleh karena itu penatalaksanaannya perlu segera dilakukan.¹⁴

SITOKIN DAN PERILAKU

Data penelitian menunjukkan bahwa pelepasan sitokin pro-inflamatori (tumor necrosis factor- α , IL-1, dan IL-6) akibat kerusakan

jaringan (dan akibat inflamasi) dapat mempengaruhi perubahan perilaku. Perilaku tersebut dapat terlihat pada manusia maupun binatang yang menderita sakit. Perilaku tersebut dinamakan perilaku penyakit, dan gambarannya bertumpang tindih dengan depresi. Dengan kata lain sitokinin berkontribusi dalam tingginya angka depresi pada kanker otak. Apabila mekanisme kerja sitokinin dalam mempengaruhi neuron sehingga terjadi perubahan perilaku diketahui dengan pasti, strategi baru untuk mengidentifikasi dan mengobati depresi pada tumor otak, tumor lain atau kondisi medik lain dikembangkan. Pencegahan depresi pada kanker dapat pula dilakukan.¹⁵

Konsentrasi plasma IL-6 lebih tinggi pada pasien kanker dengan depresi bila dibandingkan dengan pasien kanker yang tidak depresi. Konsentrasi plasma IL-1 dan IL-6 dikaitkan pula dengan pasien yang sedang mengalami kemoterapi atau radioterapi.¹⁶

Hubungan sitokinin dengan depresi atau perilaku sakit:

1. Sitokinin proinflamatori (TNF- α , IL-1, IL-6) mempengaruhi metabolisme monoamin seperti dopamin, serotonin, dan norepinefrin. Ketiga neurotransmitter ini berkaitan dengan depresi.¹⁷
2. Sitokinin merangsang aksis HPA (*hypothalamic pituitary adrenal*). Akibatnya terjadi peningkatan pelepasan *corticotrophic-releasing hormone (CRH)*. Pada pasien depresi terlihat peningkatan kadar CRH di dalam cairan serebrospinal. Selain itu terdapat pula peningkatan *messenger ribonucleic acid (mRNA)* para ventrikular hipotalamus. Tidak ada respons ACTH (*adnocorticotrophic hormone*) terhadap CRH.¹⁸
3. Sitokinin (IL-1) dapat menginduksi resistensi syaraf, endokrin dan sistem imun. Sitokinin mempunyai efek inhibisi langsung terhadap fungsi reseptor glukokortikoid sehingga terjadi resistensi. Pada pasien depresi juga terjadi resistensi glukokortikoid. Hal ini ditandai dengan adanya peningkatan kortisol dan DST (*dexamethasone suppression test*) positif. Glukokortikoid berkontribusi dalam gangguan regulasi umpan-balik CRH dan sitokinin.¹⁹
4. Sitokinin (TNF- α) dapat menurunkan konsentrasi serum L-triptofan dan menginduksi enzim *indolamine 2,3 dioxygenase (IDO)* yang bekerja memecah triptofan menjadi kinurenin. Triptofan merupakan prekursor serotonin. Rendahnya kadar triptofan dikaitkan dengan depresi pada orang yang rentan.²⁰

5. Sitokinin dikaitkan pula dengan *euthyroid sick syndrom* yang ditandai dengan kadar TSH normal disertai T4 normal, tetapi kadar T3 rendah pada stadium awal dan TSH normal disertai T3 dan T4 rendah pada stadium akhir. Rendahnya kadar hormon tiroid dikaitkan dengan depresi.²¹

LOKASI TUMOR

Tumor Lobus Frontal

Pada awal perjalanan penyakit, tumor lobus frontal sering kali secara klinik tenang. Setelah tumor membesar, perubahan perilaku seperti disinhibisi, iritabilitas, gangguan daya nilai, tidak adanya inisiatif (*abulia*) dapat terlihat. Hemiparese, kejang, afasia, gangguan berjalan (*gait*) dapat muncul. Refleks primitif dan gangguan tatapan mata dapat terlihat.

Perilaku mania juga bisa terjadi. Lokasi lesi merupakan faktor yang menentukan dalam terjadinya mania sekunder. Lesi area otak ventral hemisfer kanan dikaitkan dengan mania (terutama orbitofrontal kanan dan korteks baso temporal). Sebaliknya, pasien dengan lesi di korteks prefrontal dorsolateral memperlihatkan gejala apati, masa bodoh, retardasi psikomotor. Pasien dengan lesi di singulat anterior dapat memperlihatkan akinesia dengan mutisme dan ketidakmungkinan merespons perintah. Pasien dengan lesi frontal kiri memperlihatkan akinesia, *abulia*, dan mood depresi.

Tumor Lobus Temporal

Tumor lobus temporal sering menyebabkan kejang. Biasanya kejang parsial sederhana yang ditandai dengan halusinasi olfaktorik dan gustatorik, *dejavu*, dan perasaan takut. Tumor pada lobus ini juga dapat menyebabkan gangguan memori dan defek lapangan penglihatan. Bila terjadi lesi pada lobus temporal dominan, afasi dapat terjadi. Tumor temporo-limbik dapat menyebabkan gejala-gejala psikosis dan gejala seperti skizofrenia. Hal ini disebabkan oleh rusaknya struktur limbik atau komponen sirkuit Papez seperti hipokampus, forniks, badan mamilari, traktus mamilo-talamik, nukleus talamus anterior, girus singulat dan girus parahipokampus.

Tumor Lobus Parietal

Lobus parietal tidak dikaitkan dengan simptom depresi.

Ventrikel tiga

Tumor sekitar ventrikel tiga dapat menimbulkan gejala-gejala akibat disfungsi hipotalamus, disfungsi otonom, gangguan memori. Tumor di talamus dapat menyebabkan perubahan kepribadian dan mood. Gejala vegetatif depresi dikaitkan dengan disfungsi hipotalamus.

Korpus kalosum

Tumor pada korpus kalosum dapat menyebabkan berbagai manifestasi psikiatrik. Depresi dan gejala-gejala kognitif dapat disebabkan oleh lesi di sepanjang anterior korpus kalosum.

Tumor hipofisis

Tumor hipofisis dinyatakan menyebabkan berbagai simptom neuropsikiatrik seperti depresi, apati, dan paranoia. Gangguan psikiatrik ini terjadi akibat gangguan endokrin.

Pengaruh lateralisasi lesi

Pasien dengan lesi pada hemisfer kiri cenderung untuk depresi. Sedangkan lesi pada hemisfer kanan memperlihatkan euforia. Frekuensi depresi mayor dan akinesia dikaitkan dengan lesi di korteks anterior kiri, sedangkan lesi di sisi kanan dikaitkan dengan mania.¹

DIAGNOSIS BANDING

Dokter mesti menyadari gejala dini tumor otak. Kejang, kepala sakit, mual, muntah, perubahan sensorik, kehilangan minat terhadap aktivitas biasa, dan adanya tanda-tanda neurologi fokal lainnya menunjukkan adanya dugaan tumor otak. Penyebab organik mesti dipertimbangkan bila menghadapi pasien dengan gejala-gejala psikiatrik tanpa riwayat psikiatrik sebelumnya, tidak ada riwayat keluarga dengan gangguan psikiatrik, atau gambaran tidak khas.³

PERJALANAN PENYAKIT DAN PROGNOSIS

Perjalanan penyakit dan prognosis tumor otak bergantung pada jenis histologi, cepatnya pertumbuhan dan invasinya, serta respons terapinya. Penggunaan psikofarma harus hati-hati pada tumor otak karena efek samping obat seperti sedasi yang berlebihan dan

penurunan ambang kejang dapat terjadi. Sebagian besar pasien tumor otak dengan gejala neuropsikiatrik diobati dengan obat-obat yang sering digunakan untuk pasien-pasien dengan gejala-gejala psikiatrik fungsional. Untuk membuktikan obat-obat yang digunakan untuk mengobati gangguan mood juga bermanfaat untuk mengobati mood yang disebabkan oleh tumor otak masih memerlukan penelitian.¹

DAFTAR RUJUKAN

1. Manes FF, Robinson RG. *Neuropsychiatry Aspects of Brain Tumor*. Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry, **seventh ed**. Sadock BJ, Sadock VA, Edit, Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, 1999, hal. 253-261
2. Newport DJ, Nemeroff CB: *Assessment and treatment of depression in the cancer patients*. J Psychosom Res, 1998;**45**:215-237.
3. Lederberg MS, Hllan JS: *Psycho-oncology*. Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry, **seventh ed**. Sadock BJ, Sadock VA, Edit, Lippincott, Williams & Wilikins, A Wolters Kluwer Company, 1999, hal. 1850-1858.
4. Blumenfield M, Tiamson M: *Psychooncology*. Dalam: Consultation Liaison Psychiatry, Practical Guides in Psychiatry, Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, 2003, hal 36-49.
5. Akistal HS: *Mood Disorders*. Comprehensive Textbook of Psychiatry, seventh ed. Sadock BJ, Sadock VA, Edit, Lippincott, Williams & Wilikins, A Wolters Kluwer Company, 1999, hal. 1338-1346.
6. Spiegel D, Davis JG: *Depression and cancer: Mechanisms and disease progression*. Biol Psychiatry 2003, **54**: 269-282.
7. Mc Daniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB: *Depression in patients with cancer: Diagnosis, biology, and treatment*. Arch Gen Psychiatry 1995;**52**: 89-99.
8. Dantzer R: *Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand*. Brain Behav Immune 2001; **15**: 7-24.
9. Von Ammon Cavanaugh S, Furlanetto LM, Creech SD, Powell LH: *Medical illness, past depression, and present depression: A predictive triad for-in hospital mortality*. Am J Psychiatry 2001;**158**:43-48.

10. Raison CL, Miller AH: *Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment*. Biol Psychiatry 2003; **54**:283-294.
11. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B: *Double-blind, randomized trial of bupropion SR for treatment of neuropathic pain*. Neurology 2001, **57**:1583-1588.
12. Kast RE: *Mirtazapine may be useful in treating nausea and insomnia of cancer chemotherapy*. Support Care Cancer 2001; **9**: 469-470.
13. Loprinzi CL, Stella PJ, Sloan JA, Mailiard JA: *Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes*. J Clin Oncol 2002; **20**: 1578-1583.
14. Evans DL, McCartney CF, Haggerty JJ Jr, Nemeroff CB, Golden RN, Simon JB. *Treatment of depression in cancer patients is associated with better life adaptation*. Psychosom Med 1988; **50**:73-76.
15. Musselman DL: *Higher than normal plasma interleukin-6 concentration in cancer patient with depression*. Am J Psychiatry 2001; **158**: 125221257.
16. Bower JE, Ganz PA, Fahey JL: *Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors*. Psychosom Med 2002; **64**:604-611.
17. Dunn AJ, Wang J, Ando T: *Effects of cytokines on cerebral neurotransmitter. Comparison with the effects of stress*. Adv Med Biol 1999; **461**: 117-127.
18. Holsboer F: *The corticosteroid hypothesis of depression*. Neuropsychopharmacology 2000; **23**: 477-501
19. Holsboer F, Barden N: *Antidepressants and hypothalamiccortical regulation*. Endor Rev 1996; **17**:187-205.
20. Lestage J, Verrier D, Pallin K, Dantzer R: *The enzyme indolamine 2,33 dioxygenase is induced in the mouse brain response to peripheral administration of lipopolysaccharide and superantigen*. Brain Behav immune 2003; **16**: 596-601.
21. Papanicolaou DA: *Euthyroid sick syndrome and the role of cytokine*. Rev Endocr Metab 2000; **1**: 43-48

Bab 7

Penatalaksanaan Komorbiditas Depresi Dengan Coronary Artery Disease (CAD)

Sampai dengan tahun 1930-an diketahui bahwa kematian pasien psikiatri yang dirawat di bangsal psikiatri lebih tinggi bila dibandingkan dengan kematian pada populasi umum. Tingginya angka kematian itu disebabkan oleh komorbiditas penyakit jiwa kronik dengan penyakit fisik akibat institusional jangka panjang. Seorang peneliti ketika itu menamakan penyakit jiwa tersebut sebagai *involutional melancholia* (dikenal juga dengan depresi). Ia menyatakan bahwa angka kematian pada kelompok ini enam kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan populasi umum dan sekitar 40% penyebab kematiannya adanya penyakit jantung.^{1,2}

Di Amerika Serikat, depresi mengenai hampir tujuh belas juta penduduk setiap tahun. Biaya pengobatan depresi baik langsung atau tidak langsung yaitu sekitar 43 milyar dolar per tahun. Biaya tersebut bertambah besar karena depresi yang diderita oleh pasien sering berkombiditas dengan penyakit fisik lain. Salah satu komorbidnya adalah CAD. Sekitar 20%-45% penderita CAD menderita depresi.³

Di Rumah Sakit Jantung Harapan Kita, dilakukan pula penelitian untuk melihat proporsi depresi pada pasien pasca infark miokard akut (IMA). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa sekitar 57,4% penderita pasca IMA dengan kepribadian tipe A menderita depresi. Proporsi gangguan depresi tertinggi ditemukan pada kasus dengan IMA derajat berat dan sangat berat. Selain itu, juga terdapat hubungan positif antara derajat keparahan IMA dengan derajat berat depresi.⁴

Depresi dan CAD merupakan dua masalah kesehatan yang menyebabkan disabilitas. Meskipun sudah diketahui menjadi faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dan sebagai faktor prediktor independen terhadap buruknya prognosis penyakit jantung, depresi masih belum banyak diketahui sehingga banyak penderita depresi belum mendapat pengobatan sebagaimana mestinya.

Berbagai pertanyaan yang berkaitan dengan penggunaan obat misalnya keamanan dan efektivitas obat untuk pasien depresi yang berkomorbiditas dengan CAD masih sering diajukan. Selain itu, manfaat obat dalam mengurangi morbiditas dan mortalitas CAD yang dikaitkan dengan depresi juga sering ditanyakan. Penatalaksanaan depresi yang berkomorbiditas dengan CAD secara holistik masih belum mendapat perhatian.

HAL-HAL PENTING

- Pasien yang pertama kali mendapat serangan jantung hampir selalu menyangkal bahwa gejala-gejala penyakit yang dirasakannya berasal dari jantung.
- Depresi dan stres emosi lainnya dapat mempresipitasi gejala jantung akut atau kematian mendadak.
- Psikofarmaka dapat memberikan efek samping berupa gangguan jantung tetapi klinikus tidak perlu takut menggunakannya.
- Depresi merupakan faktor risiko yang berdiri sendiri pada CAD baik pada laki-laki maupun pada wanita.
- Depresi setelah infark jantung dikaitkan dengan peningkatan risiko infark berulang dan kematian (depresi memperburuk prognosis CAD).
- Depresi dapat menyebabkan kematian mendadak melalui aktivitas nervus vagus mempengaruhi denyut jantung.
- Penurunan serotonin yang dikaitkan dengan depresi dapat menyebabkan perubahan dalam platelet.
- Risiko terjadinya kematian setelah serangan jantung pada pasien depresi adalah dua sampai dengan empat kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan pasien yang tidak menderita depresi.^{1,5}

DEPRESI DAN CAD

Depresi dan CAD merupakan dua masalah kesehatan yang menyebabkan disabilitas. Meskipun sudah diketahui bahwa depresi

merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dan sebagai faktor prediktor independen terhadap buruknya prognosis penyakit jantung, mekanisme hubungannya belum banyak diketahui.

Depresi dikaitkan dengan perubahan kondisi kesehatan seseorang. Ia dapat mempengaruhi perjalanan penyakit kardiovaskuler seperti ketidakpatuhan terhadap pengobatan dan keberadaan faktor risiko lain seperti merokok dan hipertensi. Depresi juga dikaitkan dengan perubahan fisiologik seperti peningkatan aktivitas sistem saraf, gangguan irama jantung, inflamasi, dan hiperkuagulasi. Semua faktor ini mempengaruhi sistem kardiovaskuler.⁶

HUBUNGAN DEPRESI DAN KETIDAKPATUHAN DENGAN CAD

Ketidakpatuhan terhadap pengobatan dapat memperburuk prognosis CAD. Risiko kematian setelah infark jantung meningkat dua-tiga kali pada pasien yang tidak patuh terhadap pengobatan. Pasien depresi sering tidak patuh terhadap pengobatan. Misalnya, mereka sering tidak memakan aspirin atau antihipertensi secara teratur. Selain itu mereka juga tidak patuh terhadap program rehabilitasi.⁷

Ketidakpatuhan terhadap pengobatan mengakibatkan buruknya prognosis. Suatu studi analisis melaporkan bahwa ketidakpatuhan terhadap plasebo dikaitkan dengan risiko yang tinggi terhadap morbiditas dan mortalitas. Ketidakpatuhan terhadap pengobatan merupakan *marker* (penanda) depresi atau penanda buruknya perilaku kesehatan sehingga mengakibatkan buruknya prognosis.⁸

HUBUNGAN DEPRESI DAN BEBERAPA FAKTOR RISIKO DENGAN CAD

Sejumlah faktor risiko seperti merokok, hipertensi, diabetes, hiperkolesterolemia, obesitas, dan tingginya kadar homosistein berperan dalam terjadinya CAD.⁹ Pasien depresi terkait, paling sedikit, dengan satu faktor risiko tersebut, misalnya merokok.

Merokok

Merokok dikaitkan dengan tingginya angka CAD. Jumlah rokok yang dihisap per hari dikaitkan dengan risiko CAD. Di Amerika Serikat

Sekitar 49% penderita depresi merokok, sedangkan pada populasi umum hanya sekitar 20%-30%.¹⁰ Peneliti lain melaporkan bahwa prevalensi merokok selama hidup (*life time*) pada pasien depresi 30%-45%, sedangkan pada populasi umum 5%-10%. Penderita depresi yang merokok sering gagal dalam program berhenti merokok dan mereka lebih sering mengalami gejala putus zat selama usahanya berhenti merokok. Keadaan ini membuat penderita depresi lebih sering merokok dibandingkan dengan populasi yang tidak depresi.²

Hipertensi

Peningkatan tekanan darah diatolik 10 mm Hg di atas nilai normal dikaitkan dengan peningkatan risiko CAD. Terdapat hubungan antara depresi dengan hipertensi. Suatu penelitian longitudinal (20 tahun) melaporkan bahwa risiko menderita CAD lebih tinggi kelompok yang menderita depresi sejak awal penelitian dibandingkan dengan kelompok yang tidak menderita depresi.¹¹ Peneliti lain mengamati selama lima tahun dan mendapatkan hasil yang sama.¹²

Diabetes Melitus (DM)

Risiko terjadinya CAD dan kematian akibat CAD meningkat tiga-empat kali pada pasien diabetes melitus. Depresi lebih sering pada penderita DM bila dibandingkan dengan populasi umum.¹³ Depresi menyebabkan tingginya kadar glukosa, dan berpengaruh terhadap pengontrolan kadar glikema. Selain itu risiko komplikasi seperti nefropati, neuropati, dan retinopati meningkat akibat depresi.¹⁴

Hiperkolesterolemia

Kematian CAD meningkat 9 persen untuk kenaikan 10 mg/dL plasma kolesterol. Kematian tersebut tiga kali lebih sering pada individu yang kolesterolnya tinggi bila dibandingkan dengan yang kolesterolnya rendah. Walaupun demikian, depresi tidak dikaitkan dengan kolesterol yang tinggi tetapi dengan yang rendah. Ada penelitian yang melaporkan bahwa zat-zat yang menurunkan kolesterol dapat menyebabkan depresi. Laki-laki yang secara kronik mengalami hiperkolesterol lebih sering mengalami depresi dibandingkan kontrol. Perbaikan klinik terjadi setelah kadar kolesterol naik mencapai nilai normal.^{15,16}

Asam lemak berkompetensi dengan triptofan (prekursor serotonin) untuk berikatan dengan albumin yang tersedia lebih banyak, sehingga ikatannya dengan triptofan menjadi lebih banyak. Akibatnya triptofan dapat diubah menjadi serotonin jadi berkurang. Depresi dikaitkan dengan rendahnya kadar serotonin.¹⁷

Obesitas

Obesitas juga suatu faktor risiko terjadinya CAD. Kelebihan berat badan atau *body mass index (BMI)* 25.0-29.9 dan obesitas (BMI ≥ 30) dikaitkan dengan risiko relatif CAD sekitar 1.2 dan 1.64 bila dibandingkan dengan berat normal (BMI 18.5-24.9). Pada wanita, obesitas dikaitkan dengan depresi.¹⁸

Plasma Homosistein

Peningkatan plasma homosistein dikaitkan dengan CAD. Penurunan kadar homosistein dengan penambahan suplemen vitamin B dapat mengurangi CAD. Pada pasien depresi terdapat peningkatan kadar homosistein.¹⁹

PENGARUH FISIOLOGIK

Hypothalamic-Pituitary-adrenocortical Axis dan Sympathoadrenal

Hiperaktivitas *hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis* (HPA) dapat mempercepat terjadinya CAD. Peningkatan kadar kortisol menyebabkan terjadinya arterosklerosis, hipertensi, dan kerusakan sel endotel pembuluh darah. Hiperaktivitas HPA juga menyebabkan terjadinya hiperaktivitas simpatoadrenal (SA) melalui jaras sentral. Akibatnya terjadi peningkatan plasma katekolamin yang akhirnya menimbulkan vasokonstriksi, peningkatan denyut jantung dan aktivitas platelet yang semua ini dapat merusak sistem kardiovaskuler.²⁰

Pada pasien depresi terdapat peningkatan aktivitas HPA yang ditandai dengan tingginya kadar *corticotropin-releasing factor (CRF)* dalam cairan serebrospinalis. Selain itu, respons *adrenocorticotrophic hormone (ACTH)* terhadap CRF berkurang. Terdapat pula hiperkortisolemia, pelebaran kelenjar adrenal dan hipofisis serta DST positif (*dexamethasone suppression test*).²¹ Hubungan depresi dengan CAD melalui mekanisme ini.

Gangguan Irama Jantung

Gangguan irama jantung dikaitkan dengan buruknya prognosis CAD. Sebagian besar kematian mendadak pada pasien CAD disebabkan oleh aritmia ventrikel.²² Pasien CAD dengan depresi lebih sering memperlihatkan episode takikardi ventrikel bila dibandingkan dengan yang tidak depresi. Sekitar 30% penderita depresi dikaitkan dengan penurunan sensitivitas barorefleks. Pasien dengan depresi mayor mengalami peningkatan aktivitas sistem SA dan disregulasi aksis HPA. Kombinasi kedua hal ini dapat meningkatkan aktivitas simpatis dan menurunkan aktivitas parasimpatis. Kedua keadaan ini dapat pula meningkatkan risiko terjadinya aritmia fatal pada pasien depresi memberikan dampak yang buruk terhadap prognosis CAD dengan mempengaruhi irama jantung.²³

Inflamasi

Proinflamasi sitokin berperan dalam patogenesis aterosklerosis dan terjadinya CAD. Kerusakan dinding arteri koronaria menyebabkan pelepasan proinflamatori sitokin seperti interleukin (IL)-1, IL-2, dan *tissue necrosis factor alpha (TNF- α)*. Kemudian makrofag dan sel-T menginvasi pembuluh darah dan semakin mengaktifasi sitokin. Selain itu, terjadi pula peningkatan pelepasan *growth factor*. Akibatnya, sel otot polos intima berproliferasi dan terbentuk plak aterosklerosis. Degradasi matriks plak menyebabkan terjadinya trombus yang dapat menyumbat pembuluh darah.²⁴

Pasien depresi baik yang berkomorbiditas dengan CAD maupun yang tidak memperlihatkan peningkatan kadar plasma *marker* inflamatori.²⁵ Depresi dikaitkan dengan peningkatan IL-1. Stresor juga meningkatkan sekresi IL-6 melalui mekanisme HPA aksis dan reseptor β -adrenergik.

Sebaliknya inflamasi dapat pula menyebabkan depresi. Ada kemungkinan bahwa IL-1 dan sitokin lain dapat mempengaruhi *onset* dan progresifnya depresi yang melalui efek sistemik bukan melalui kerusakan endotel lokal. Pasien yang diobati dengan IL-1 atau interferon alpha cenderung mengalami depresi seperti terjadinya anokresia dan menarik diri secara sosial. Walaupun demikian data yang mendukung pendapat ini sangat sedikit. Tidak bisa ditentukan apakah inflamasi terjadi akibat depresi atau berkontribusi dalam patogenesis depresi.²⁶

Hiperkoagulabilitas

Ada empat komponen hemostasis, yaitu koagulasi darah, antikoagulasi, aktivitas platelet, dan fibrinolisis yang berperan dalam patogenesis dan prognosis CAD. Apabila komponen ini mengalami disregulasi, hiperkoagulasi dapat terjadi. Penumpukan fibrin di dinding pembuluh darah menambah progresifnya CAD. Begitu pula dengan peningkatan faktor koagulasi lain seperti faktor VII, VIII, dan fibrinogen menyebabkan sindrom koronaria seperti angina tak stabil, MI, dan kematian jantung mendadak. Antikoagulasi dan fibrinolitik berperan dalam mengobati pasien dengan sindrom koroner akut atau kronik.²⁷

Kadar fibrinogen dikaitkan dengan depresi. Individu dengan depresi memperlihatkan peningkatan fibrinogen dan faktor VIIc. Hubungan antara faktor koagulasi dengan depresi dimediasi oleh aksis HPA dan aktivitas SA. Kedua faktor ini merangsang koagulasi darah. Hiperkortisol menyebabkan peningkatan faktor VIII dan faktor *von Willebrand* serta penurunan aktivitas fibrinolitik.

Pasien depresi yang tidak mendapat pengobatan menunjukkan kelainan pada fungsi platelet yaitu peningkatan aktivitas platelet. Aktivitas platelet seperti β -thromboglobuline (β -TG), platelet faktor-4 (PF4) lebih tinggi 40% bila dibandingkan kontrol normal. Derajat aktivitasnya sama dengan pasien arteriosklerotik pembuluh darah besar. Walaupun demikian, responsnya terhadap trombin, adenosin, difosfat, dan kolagen tidak konsisten.²⁹ Depresi dikaitkan dengan abnormalitas pada reseptor 5-HT_{2A} serotonin platelet. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pasien depresi memperlihatkan penurunan agregasi platelet ketika berespons dengan serotonin.³⁰ Oleh karena itu, serotonin berperan pada aktivitas platelet pada pasien depresi. Sertralin dan metabolitnya yaitu N-desmethyl sertralin menghambat aktivitas platelet. Pasien CAD dengan depresi yang menggunakan sertralin mendapat perbaikan berupa revaskularisasi. Aktivitas platelet lebih rendah pada pasien yang menggunakan sertralin.³¹ Pemberian paroksetin terhadap pasien depresi dengan CAD juga bermanfaat yaitu terdapat penurunan PF4 dan β -TG yang signifikan dan setelah enam minggu pengobatan terlihat pengurangan aktivitas platelet. Sebaliknya dengan nortriptilin, ia tidak memberikan efek yang demikian.³²

PENATALAKSANAAN

Depresi memberikan dampak buruk terhadap CAD. Angka mortalitas meningkat pada pasien depresi yang mengalami CAD. Oleh karena itu, depresi pada CAD harus segera kenali dan diobati. Obat-obat *tricyclic antidepressants (TCA)* dan SSRIs efektif untuk mengobati depresi pada CAD. Selain itu, psikoterapi sangat diperlukan untuk memberikan pengobatan yang holistik supaya penyembuhan yang diharapkan lebih cepat didapatkan. Tidak ada perbedaan respons terapi antara pasien depresi dengan CAD dengan pasien depresi tanpa CAD.

Ada tiga pertanyaan dasar yang sering muncul berkaitan dengan pengobatan depresi yang berkombiditas dengan CAD, yaitu:

1. Apakah obat aman dan efektif untuk pasien depresi yang berkombiditas dengan CAD.
2. Apakah terapi depresi dan atau pencegahan kekambuhan mengurangi terjadinya CAD.
3. Apakah terapi depresi pada pasien CAD mengurangi morbiditas dan mortalitas yang dikaitkan dengan CAD.

PENGARUH TCA TERHADAP DEPRESI PADA CAD

Obat-obat TCA meningkatkan denyut jantung sekitar 11%, menginduksi hipotensi ortostatik (sehingga pasien bisa jatuh dan patah), dan memperlambat hantaran jantung. Pemanjangan interval QT, PR, dan QRS yang berpotensi memblok jantung baik primer, sekunder atau tertier dapat terjadi. Peningkatan denyut jantung dan pemanjangan QT meningkatkan risiko kematian mendadak pada pasien depresi dengan dan tanpa CAD karena fibrilasi ventrikel. Ambang fibrilasi ventrikel turun dengan peningkatan input simpatis dan meningkat bila tonus parasimpatis ditingkatkan sehingga menurunkan risiko fibrilasi ventrikel.

Obat TCA mempunyai efek antiaritmia yang signifikan karena profil elektrofisiologiknya sama dengan komponen antiaritmia tipe A (quinidine dan moricizine). Terjadinya mortalitas akibat overdosis TCA dikaitkan dengan efek antiaritmia.

Penggunaan TCA bersama-sama dengan dengan diuretik, vasodilator, dan benzodiazepin dapat menurunkan tekanan darah yang sangat berlebihan. Meskipun TCA efektif untuk pengobatan depresi,

namun dapat meningkatkan denyut jantung, menginduksi hipotensi ortostatik, dan memperlambat hantaran jantung. Karenanya penggunaan TCA untuk pengobatan depresi pada CAD tidak dianjurkan.

PENGARUH SSRI TERHADAP DEPRESI PADA CAD

Obat-obat golongan SSRIs efektif mengobati depresi yang berkomorbiditas dengan CAD karena obat-obat ini jarang sekali menyebabkan efek samping kardiovaskuler. Karena SSRI merupakan antiplatelet yang signifikan, mortalitas dapat berkurang.

Pasien dengan depresi mengalami diregulasi sistem SA yang dapat dilihat dengan tingginya kadar plasma epinefrin. Peningkatan aktivitas katekolamin meningkatkan aktivasi dan agregasi platelet sehingga pembentukan trombus juga meningkat. Pasien depresi yang sehat (tidak menderita CAD) dan pasien depresi dengan CAD sama-sama menunjukkan adanya peningkatan agregasi platelet bila dibandingkan dengan kontrol yang tidak depresi.³³

Obat SSRI mempengaruhi akumulasi serotonin di platelet. Ia mampu menormalisasi aktivitas dan agregasi platelet pada pasien depresi dengan CAD. Sebuah penelitian mencoba membandingkan paroxetine dengan nortriptilin pada pasien depresi dengan CAD. Sebelum mendapat terapi (*base line*) secara khas terlihat PF4 dan β -TG lebih tinggi pada pasien depresi dengan CAD bila dibandingkan dengan pasien yang menderita CAD dan kontrol normal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengobatan dengan paroxetine menormalkan aktivitas platelet bahkan sebelum efek antidepresan didapat. Tidak begitu hanya dengan nortriptilin, meskipun merupakan antidepresan yang efektif tetapi tidak dapat menurunkan aktivitas platelet.

Efek antiplatelet dapat mengurangi risiko iskemik. Suatu penelitian membandingkan antara angka MI pada pasien depresi yang diobati dengan SSRI dengan yang tidak diobati dengan SSRI-melaporkan bahwa MI lebih rendah pada pasien depresi yang diobati dengan SSRI.³⁴ Obat SSRI tidak memperlambat hantaran jantung dan tidak menimbulkan hipotensi ortostatik. Denyut jantung mungkin sedikit turun (1-3 kali per menit) tetapi tidak bermakna secara klinik. Kematian akibat TCA sering terjadi, sedangkan akibat SSRI sangat jarang atau hampir tidak ada.³⁵ Beberapa penelitian secara konsisten melaporkan bahwa TCA menurunkan

denyut jantung dan meningkatkan interval QT. Sebaliknya SSRI (fluoksetine, paroksetine, dan sertraline) tidak memperlihatkan efek terhadap denyut jantung atau QT. Karena efektivitasnya yang tinggi dan efek sampingnya yang ringan serta efek terhadap jantung relatif ringan, penelitian SSRI untuk pasien depresi dengan penyakit jantung cukup banyak dilakukan.

FLUOKSETIN

Suatu penelitian dilakukan terhadap lansia (lanjut usia) dengan depresi yang berkomorbiditas dengan CAD, rata-rata umur 73,3 tahun, dengan tujuan untuk melihat efek fluoksetin terhadap kardiovaskuler. Hasil penelitian tersebut melaporkan bahwa setelah dua minggu pengobatan tekanan darah sistolik (rata-rata) ketika terlentang meningkat dari 128 mm Hg menjadi 131 mmHg, denyut jantung menurun dari 78 kali/menit menjadi 73 kali/menit, dan peningkatan fraksi ejeksi dari 35% menjadi 37.5%. Secara statistik perubahan ini bermakna tetapi secara klinik tidak berarti. Fluoksetin tidak menimbulkan pemanjangan interval PR, QRS, atau QTc atau tidak menyebabkan aritmia ventrikel. Selain itu, ia juga tidak menimbulkan hipotensi ortostatik, perlambatan hantaran, dan efek antiaritmia. Penelitian itu menyimpulkan bahwa fluoksetin aman pada pasien lansia depresi yang berkomorbiditas dengan CAD.^{36,37}

PAROKSETIN

Sebuah penelitian dilakukan untuk membandingkan keamanan dan efektivitas paroksetin dengan TCA (nortriptilin) terhadap penderita depresi yang berkomorbiditas dengan CAD. Penelitian ini bersifat multisenter dan buta ganda. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien depresi berat, pasien dengan penyakit jantung iskemik, ada bukti menderita infark jantung sebelumnya, pasien dengan bedah pintas jantung koroner, angioplasti, dan pasien dengan angiografi yang memperlihatkan adanya oklusi lumen koronaria. Dosis paroksetin yang diberikan adalah 20-30 mg/hari dan dosis nortriptilin sesuai dengan konsentrasi plasma 80-120 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Dilakukan pencatatan terhadap tekanan darah dan EKG 12 *lead*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa efektivitas kedua obat ini sama, meskipun demikian, terdapat perbedaan efek samping yaitu pada pasien yang diberikan paroksetin tidak terlihat adanya

perubahan denyut jantung, tekanan darah, dan interval hantaran sedangkan dengan nortriptilin terdapat peningkatan denyut jantung yang menetap dan variasi denyut jantung serta efek samping buruk lainnya. Peningkatan denyut jantung yang menetap pada penggunaan nortriptilin (juga TCA lain) dikaitkan dengan tingginya mortalitas pada CAD.^{36,38} Di Indonesia persediaannya ada dua, yaitu dalam bentuk tablet dan cairan yang tersedia adalah bentuk tablet.

SERTRALIN

Suatu penelitian dilakukan untuk melihat efektivitas dan keamanan sertraline terhadap pasien depresi yang mengalami infark jantung. Pasien yang diikutkan dalam penelitian ini adalah pasien yang mendapat serangan infark miokard tiga puluh hari sebelum ikut penelitian. Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa sertraline tidak mempengaruhi denyut jantung dan tekanan darah. Penelitian ini berlangsung 16 minggu dengan dosis antara 50-200 mg/hari.³⁹

Sebelumnya (*SADHART Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial*) juga melihat efek dan keamanan sertraline pada CAD. Penelitian ini berupa penelitian buta ganda, randomisasi, dan dilakukan oleh beberapa negara. Penelitian ini berlangsung selama 24 minggu dengan dosis 50-200 mg/hari. Pasiennya terdiri dari pasien pasca infark jantung dan *unstable angina*. Hasil penelitian ini juga menyatakan bahwa sertraline efektif untuk depresi dan tidak memberikan dampak terhadap fungsi ventrikel kiri, tekanan darah (sistolik dan diastolik), interval hantaran jantung seperti PR, QRS, QTc atau kompleks prematur ventrikular. Suatu hasil yang cukup mencengangkan adalah ternyata insiden efek samping kardiovaskuler yang berat lebih sering ditemukan pada plasebo (22,4%) dibandingkan sertraline (14,5%), walaupun secara statistik tidak signifikan. Simpulan penelitian ini menyatakan bahwa sertraline aman dan efektif untuk mengobati depresi pada pasien pasca infark jantung dan *unstable angina*. Penelitian ini tidak dapat menyimpulkan penyebab terjadinya perbaikan atau berkurangnya morbiditas atau mortalitas pada CAD yang mendapat sertraline. Ada dugaan mungkin karena membaiknya depresi atau efek antiplatelet sertraline.³⁹

ANTIDEPRESAN LAIN

Selain TCA dan SSRI tidak banyak antidepresan lain yang diteliti pada pasien depresi dengan penyakit CAD. Ada beberapa obat antidepresan lain, misalnya:

Bupropion

Pada awal penelitian pasien diberikan dosis 150 mg/hari dan dosis dinaikkan sampai 450 mg/hari setelah satu minggu. Tidak terlihat efek samping yang signifikan pada denyut jantung, fraksi ejeksi, dan hantaran jantung tetapi sekitar 82% pasien mengalami supresi depolarisasi prematur ventrikel. Sekitar 13,8% pasien berhenti dari penelitian karena efek samping seperti eksaserbasi hipertensi, jatuh karena ortostatik, serta memburuknya angina.³⁶

Trazodon

Obat ini merupakan trisiklik jenis baru. Ia sering digunakan sebagai obat tambahan pada penggunaan SSRI untuk membantu tidur. Efek samping kardiovaskulernya kurang bila dibandingkan dengan TCA konvensional. Ia dapat menyebabkan hipotensi postural dan berbagai aritmia. Oleh karena itu penggunaan bersama-sama dengan obat yang diketahui menimbulkan pemanjangan QT harus hati-hati.

INTERAKSI OBAT

Hendaklah dibiasakan mengenal adanya kemungkinan interaksi obat yang diresepkan. Rekaman medik dapat dilihat untuk mengetahui obat-obat yang diberikan oleh sejawat lain. Cukup banyak obat yang secara teori dikatakan saling berinteraksi, namun kenyataan hanya sedikit yang secara klinik cukup signifikan. Interaksi obat bukan berarti kontraindikasi tetapi peningkatan pemantauan ketika menggunakannya. Obat-obat di bawah ini dapat berinteraksi dengan obat-obat jantung:

SSRI

Afinitasnya terhadap protein tinggi sehingga ia dapat mempengaruhi kadar digoksin. Sebuah penelitian melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar digoksin ketika menggunakan paroksetin. Penelitian

lain melaporkan pula bahwa terdapat peningkatan waktu protrombin ketika menggunakan fluoksetin bersama dengan warfarin.

Carbamazepine dan Lithium

Kedua obat ini dapat pula digunakan sebagai antidepresan. Kadar kedua obat ini dapat meningkat akibat pemberian *calcium channel blocker*. Kadar lithium dapat meningkat pada pemberian diuretika. Oleh karena itu pasien mesti dipantau dengan ketat.

Obat-obat Jantung

Obat-obat jantung dapat pula menimbulkan depresi atau efek psikiatrik lain. Penggunaan obat-obat di bawah ini berpotensi memberikan efek psikiatrik:

1. Antiaritmia (*prokainamid, flekainid, disopyramide mexiletin*), obat-obat ini dapat menimbulkan depresi dan kebingungan.
2. Beta bloker (*propranolol*), efek yang sering terjadi yaitu depresi. Bermimpi menakutkan atau mungkin, manifestasi psikotik merupakan efek samping yang jarang didapatkan. Obat-obat beta bloker terbaru seperti *atenolol, metoprolol*, lebih kardioselektif, efek psikiatriknya sangat sedikit.
3. Reserpin, obat ini jarang digunakan dan dapat menimbulkan depresi.
4. *Metildopa*, penggunaan jangka lama kadang-kadang dapat menyebabkan depresi, halusinasi, paranoid, penurunan konsentrasi.
5. *Klonidin*, efek samping obat ini sama dengan obat di atas tapi lebih ringan.
6. *Calcium channel blockers* (*veramil, nifedipin, diltiazem, nimodipin, dan amlodipin*). Efek samping adalah depresi dan bingung.
7. *Prozasin*, obat ini dapat meningkatkan ansietas dan depresi.
8. ACE inhibitors (*kaptopril, enalapril, quinapril, dan ramipril*) mempunyai efek ketegangan, depresi, dan penurunan libido.
9. Preparat digitalis dapat menimbulkan depresi, halusinasi, dan delirium.¹

PSIKOTERAPI

Untuk mempercepat penyembuhan dan mengurangi angka kekambuhan, psikoterapi sangat berperan. Salah satu psikoterapi yang

dapat diberikan adalah *cognitive behavioral therapy (CBT)*. Terapi ini merupakan terapi jangka pendek, terstruktur, biasanya berorientasi terhadap problem saat ini dan bersifat terapi individu. Kerjasama antar pasien dengan terapis sangat diperlukan.

Tujuan CBT adalah untuk mengubah cara berpikir seseorang, menghilangkan sindrom depresi, dan mencegah kekambuhan. Hal ini dapat dicapai dengan cara membantu pasien mengidentifikasi kondisi negatif, mencari alternatif, membuat skema yang sudah ada menjadi lebih fleksibel, mencari kognitif perilaku baru yang lebih adaptif.

Kognitif negatif dapat meliputi ide yang salah tentang diri sendiri, dunia dan masa depan. Terapis harus dapat membawapatient kepada fase penerimaan. Persepsi diri sebagai orang yang mempunyai defek, tidak adekuat, dan tak berharga harus dihilangkan. Sikapnya yang melihat dunia sebagai tempat yang tidak lagi menyenangkan, hukuman, deprivasi dan kegagalan masa depan harus diubah.

Ada empat strategi pendekatan CBT, yaitu: *menghilangkan pikiran otomatis, menguji pikiran otomatis, mengidentifikasi asumsi maladaptif, dan menguji validitas asumsi.*

KOMBINASI FARMAKOTERAPI DENGAN PSIKOTERAPI

Antidepresan dapat memperbaiki mood, fungsi vegetatif seperti nafsu makan, tidur, dan gairah seksual serta anhedonia. Psikoterapi mampu memperbaiki hubungan keluarga dan perkawinan, fungsi sosial, dan pekerjaan. Selain itu psikoterapi dapat mengubah skema negatif yang ada pada pasien serta mampu pula memperbaiki gaya hidup (seperti merokok dan diet). Melalui psikoterapi suportif motivasi untuk rehabilitasi dapat ditingkatkan. Oleh karena itu, penatalaksanaan depresi yang borkomorbiditas dengan CAD hendaklah menggabungkan psikoterapi dengan farmakoterapi.⁴⁰

DAFTAR RUJUKAN

1. Blumenfield M, Tiamson M. *Psycho cardiology*. Dalam: Consultatio Liaison Psychiatry, Practical Guides in Psychiatry, Lippincott Williams, Wilkins, A Wolters Kluwer Company, Philadelphia, Baltimore, 2003: ha 17-35.
2. N.emeroff CB, Rudish B. *Epidemiology of comorbid coronary arier disease and depression*. Biol Psychiatry 2003; **54**: 227-230.
3. American Heart Association. Lets talk fact about depression Washington, DC: APA 1998.
4. Brilliantina D, Wibisono S, Pleyte EH, Setianto B, Ariawan I. *Hubungan antara deraJat keparahan infark miokard akut (IMA) dan stres psikososial dengan gangguan depresi pada pasien pasca IMA yam mempunyai perilaku tipe A di RS*. Jantung dan Pembuluh Daral Harapan Kita. Tesis, 2004.
5. Penninx BW: Beekman AT, Honig A, Oeeg OJ, Schoevers SA, van Eijl JT: *Depresslon and cardiac moriality: Results from a community-based longitudinal study*. Arc Gen Psychiatry, 2001; **58**: 221-227.
6. Joynt KE, Whellan OJ, O'Connor CM: *Depression and cardiovascula, disease: Mechanism of interaction*. Biol Psychiatry 2003;**54**:248-261.
7. Glazer KM, Emery CF, Frid OJ, Banyasz RE: *Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation*. Cardiopul Rehabil, 2002; **22**:40-46.
8. Ziegelstein RC, Bush DE, Faverback JA: *Depression, adherence behavior, and coronary disease outcome*. Arch Intern Med, 1998;**158**:808-809.
9. Wilson PW, O'Agustio RB, Levy B, Belanger AM, Silbershatz H, Kane WB: *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation 1998, **97**: 1837-1847.
10. Quatrocky E, Baird A, Yurgekun-Todd: *Biological aspects of the link between smoking and depression*. Harv Psychiatry, 2000; **8**: 99-110.
11. Shin EH, Poston WS, Kimbal KT,'St Jeor ST, Foreyt JP: *Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: A prospective study*. Am J Hipertens, 2001; **14**: 660-662.
12. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH: *Do depression symptoms predict early hyperiension incidence in young adults in the CARDIA study?* Arch Intern Med, 2000: **160**: 1495-1500.
13. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ: *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis*. Diabetes Care, 2001; **24**: 1069-1078.

14. De Groot M, Anderson R, Freedland KE: *Association of depression and diabetes complication: A meta-analysis.* Psychosom Med. 2001; **63**: 619-630.
15. Anderson KM, Castelli WP, Levy D: *Cholesterol and mortality, 30 years follow-up from the Framingham study.* JAMA 1987; **257**: 2176-2180.
16. Hyppa MT, Kornholm E, Virtanen A, Leino A, Julia A: *Does simvastatin affect mood and steroid level in hipercholesterolemic men? A randomized double-blind trial.* Psychoneuroendocrinology 2003; **28**: 181-194.
17. Steegmans PH, Fekkes D, Hoes AW, Bak AA, van der Does E, Grobbee DE: *Low serum cholesterol concentration and serotonin metabolism in men.* BMJ, 1996; 312-321.
18. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB: *Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience.* Arch Intern Med, 2002; **162**: 1867-1872.
19. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouter EG: *T polymorphism and risk of coronary heart diseases: A meta-analysis.* JAMA 2002; **288**: 2023-2031.
20. Remme WJ: *The sympathetic nervous system and ischemic heart disease.* Eur Heart J, 1998; **19 (suppl F)**: F 62-F 71.
21. Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M: *Psychoneuroendocrinological contribution to the etiology of depression, post traumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamuspituitary adrenal axis.* Biol Psychiatry, 2001; **57**: 141-152.
22. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Wyse DG, Fisher JD, Lehmann MH: *Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: An analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardial trial.* Circulation, 2002; **106**: 2466-2472.
23. Watkins LL, Grossmann P: *Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease.* Am Heart J, 1999; **137**: 453-457.
24. Mulviheil NT, Foley JB: *Inflammation in acute coronary syndromes.* Heart, 2002; **87**: 254-273.
25. Kop WJ, Gottdiner JS, Tangen CM, Fried LP, Me Burnei MA, Walston J: *Inflammation and coagulation in persons with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia.* AM J Cardiol, 2002; **89**: 419-424.

26. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsayden A, Nemeroff CB: *Neurobehavioral effects on interferon-alpha in cancer patients*. Neuropsychopharmacology, 2002; **26**: 643-652.
27. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley I, Deedwania PC, Douglas JS: *Guideline update for the management of patients with chronic stable angina*. Circulation, 2002; **107**: 149-158.
28. Von Kanel R, Mills PJ, Faiman C, Dimsdale JE: *Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: A biobehavioral pathway to coronary artery disease?* Psychosom Med, 2001; **63**: 531-544.
29. Kuijpers PM, Hamulyok K, Strik JJ, Wellens HJ, Honig A: *Beta thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression*. Psychiatry Res, 2002; **109**: 207-210.
30. Shimbo D, Child J, Davidson K, Geer E, Osende JL, Redy S: *Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes*. Am J Cardiol 2002; **89**: 331-333.
31. Serebruany VL, O'Connor CM, Gurbel PA: *Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelets in patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol 2001; **87**: 1398-1400.
32. Murselman DL, Marzec UM, Manatunga A, Penna S, Reemsnyder A, Knight BT: *Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine*. Arch Gen Psychiatry, 2002; **57**: 875-882.
33. Pollock BG, Lagrissi-Thode F, Wagner WR: *Evaluation of platelet activation in patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment*. J Clin Psychopharmacol, 2000; **20**: 137-140.
34. Saver WH, Berlin JA: *Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction*. Circulation, 2001; **104**: 1894-1898.
35. Barbey JT, Roose SP: *SSRI safety in overdoses*. J Clin Psychiatry, 1998; **59 (suppl15)**: 42-48.
36. Kelsey JE, Nemeroff CB: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. Dalam Comprehensive Textbook of Psychiatry, seventh ed. Sa dock BJ, Sadock VA, Edit. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, 1999. Hal. 2432-2454
37. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woording S, Giardina EGV, Bigger J Jr: *Cardiovascular effect of fluoxetine in depressed patients with heart disease*. Am J Psychiatry, 1998; **155**: 660-665
38. Roose SP, Lagrissi-thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT, Pollock BG,: *A comparison of paroxetine to nortriptyline in depressed patients with IHD*. JAMA, 1997; **279**: 287-291

39. Shapiro PA, Lesperance F, Frasure-Smith N, O'Connor CM, Baker B, Jiang JW: *An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction. Sertraline Antidepressant Heart Attack Trial. Am Heart J, 1999: 137: 1100-1106.*
40. Beck AT, Rush AJ. *Depression; Psychotherapy. Dalam Comprehensive Textbook of Psychiatry, seventh ed.* Sa dock BJ, Sadock VA, Edit. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, 1999. Hal. 2167-2171.

Bab 8

Depresi Pasca Stroke (DPS)

Gangguan depresi merupakan gangguan emosi yang paling sering dikaitkan dengan stroke. Sekitar 15%-25% pasien stroke yang ada di antara masyarakat menderita depresi, sedangkan sekitar 30-40% pasien stroke yang sedang dirawat di rumah sakit menderita depresi, baik mayor ataupun minor.¹

Fenomenologi simptom depresi fungsional hampir sama dengan simptom DPS. Sekitar 50% pasien yang memenuhi kriteria diagnostik untuk DSP melaporkan adanya kesedihan, kecemasan, ketegangan, kehilangan minat, terbangun dini hari, hilangnya nafsu makan dan penurunan berat badan, sulit konsentrasi dan berpikir, serta pikiran-pikiran tentang kematian.²

Meskipun penyebab pasti DPS belum diketahui, sejumlah peneliti menyatakan bahwa lokasi lesi di otak memegang peranan penting. Penelitian yang dilakukan terhadap penderita stroke dengan lesi hemisfer kiri, melaporkan bahwa terdapat hubungan terbalik antara beratnya depresi dengan jarak antara batas anterior lesi dengan kutub frontal depresi stroke.³

PREVALENSI

Sekitar 26% pasien pasca stroke menderita depresi mayor dan 20% depresi tipe distimik. Sekitar 4%-50% pasien dapat menjadi depresi dalam beberapa bulan pertama setelah stroke.⁴

Sebuah studi prospektif (dua tahun) yang dilakukan terhadap pasien stroke melaporkan bahwa sebanyak 26% pasien mengalami depresi mayor dan 20% depresi minor ketika dievaluasi di rumah sakit. Pasien yang mengalami depresi mayor ketika di dalam rumah sakit, setelah satu atau dua tahun mengalami kesembuhan sempurna. Prognosis pasien dengan depresi minor kurang baik,

hanya 30% yang sembuh setelah satu atau dua tahun pascastroke. Sekitar 30% yang tidak mengalami depresi selama perawatan di rumah sakit menjadi depresi setelah dua tahun pascastroke. Durasi depresi mayor secara alamiah berlangsung sekitar satu tahun, tetapi durasi depresi minor lebih lama. Pada beberapa kasus depresi minor berlangsung lebih lama. Pada beberapa kasus depresi minor berlangsung lebih dari dua tahun, sehingga memenuhi kriteria gangguan distimik.⁵

Dua faktor telah diidentifikasi yang dapat mempengaruhi perjalanan alamiah DPS, yaitu:

1. Terapi dengan antidepresan
2. Lokasi lesi

Berdasarkan lokasi, frekuensi kesembuhan depresi pada pasien dengan lesi subkorteks dan serebelum lebih tinggi bila dibandingkan dengan pasien yang lesinya di korteks. Impermen dalam aktivitas kehidupan sehari-hari juga berbeda secara signifikan. Depresi bukanlah penyakit yang sifatnya sementara tetapi penyakit yang berlangsung lama. Durasi untuk depresi mayor adalah satu tahun, sedangkan untuk depresi minor sekitar dua tahun.

LESI KORTEKS DAN SUBKORTEKS

Dari suatu penelitian yang dilakukan terhadap pasien pascastroke didapatkan bahwa sekitar 44% pasien dengan lesi di korteks kiri mengalami depresi, sedangkan pada pasien dengan lesi di subkorteks kiri 39%. Depresi pada lesi di korteks kanan 11% dan di subkorteks kanan 14%. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna mengenai kejadian depresi antara lesi di korteks dengan subkorteks. Perbedaan yang signifikan terdapat antara lesi di hemisfer kiri dengan lesi di hemisfer kanan, yaitu prevalensi depresi lebih tinggi pada pasien stroke dengan lesi di hemisfer kiri daripada hemisfer kanan.⁶

Bila dilihat jauh, pasien dengan lesi korteks frontal kiri anterior mengalami depresi lebih sering bila dibandingkan dengan pasien dengan lesi korteks frontal kiri posterior. Dengan perkataan lain, depresi akan lebih berat bila lesi lebih dekat ke kutub frontal.

Depresi lebih tinggi pada pasien dengan lesi di hemisfer anterior kiri daripada lesi hemisfer anterior kanan. Lesi pada korteks frontal dorsolateral dan lesi ganglia basal kiri menimbulkan depresi mayor

yang frekuensinya lebih sering dan lebih berat bila dibandingkan dengan lesi di tempat lain.

LESI SIRKULASI SEREBRI MEDIA DAN POSTERIOR

Suatu penelitian yang dilakukan terhadap 37 pasien dengan lesi sirkulasi serebri posterior dibandingkan dengan 42 pasien dengan lesi sirkulasi serebri media. Lesi sirkulasi serebri posterior dibagi lagi menjadi hemisfer temporo-okspital dan lesi batang otak/serebelum. Depresi mayor/minor terjadi pada 48% pasien dengan sirkulasi serebri media dan 35% pada pasien dengan lesi batang/otak serebelum. Setelah pemantauan enam bulan, frekuensi depresi adalah 82% pada pasien dengan lesi sirkulasi serebri media dan 20% pada sirkulasi serebri posterior. Pada pemantauan 1-2 tahun, frekuensi depresi adalah 68% dan 0%. Perjalanan depresi di regio batang otak/serebelum lebih pendek. Penemuan ini menunjukkan bahwa mekanisme depresi akibat lesi di arteri serebri media berbeda dengan lesi di batang otak/serebelum. Hal ini disebabkan karena lesi di batang otak biasanya ukurannya kecil dan tidak begitu merusak jaras biogenik amin. Jaras biogenik amin berperan penting dan memodulasi emosi.

LESI HEMISFER KANAN

Suatu penelitian yang dilakukan terhadap 54 pasien stroke (diagnosis ditegakkan dengan CT-scan) melaporkan bahwa 66% dengan depresi minor mempunyai lesi di lobus parietal. Lesi pada masa putih (*white matter*) di parietal menyebabkan terjadinya depresi lebih tinggi dibandingkan pasien dengan lesi di tempat lain.

Riwayat psikiatrik dalam keluarga pasien dengan lesi hemisfer kanan yang menderita depresi, lebih tinggi secara signifikan bila dibandingkan dengan pasien dengan lesi di hemisfer kanan yang tidak depresi.⁷

FAKTOR RISIKO PREMORBID DAN DEPRESI

Meskipun pasien dengan lesi anterior kiri dan posterior kanan berhubungan dengan depresi pasca stroke, tidak semua pasien dengan lesi ini menjadi depresi. Pasien depresi lebih sering mempunyai riwayat keluarga atau pribadi menderita depresi

dibandingkan dengan pasien nondepresi. Dengan perkataan lain, lokasi bukanlah faktor tunggal dalam terjadinya depresi pascastroke. Adanya atrofi subkorteks, riwayat keluarga dan pribadi menderita depresi yang terjadi sebelum stroke merupakan faktor yang berperan dalam terjadinya depresi pasca stroke.⁸

Pasien dengan hemisfer kanan yang berkembang menjadi depresi mayor setelah stroke mempunyai riwayat keluarga menderita gangguan psikiatrik lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak depresi. Ini menunjukkan bahwa faktor genetik juga ikut berperan dalam terjadinya depresi pascastroke.⁷

HUBUNGAN DENGAN IMPERMEN FISIK

Penelitian yang menggunakan instrumen *activity daily living* (ADL) untuk menilai impermen fungsi sehari-hari penderita pascastroke melaporkan adanya hubungan antara depresi ringan dengan impermen fisik atau fungsi. Impermen fungsi dapat menimbulkan depresi, dan depresi dapat mempengaruhi beratnya impermen fungsi sehari-hari.

Pasien stroke yang tidak depresi tidak menunjukkan adanya perubahan dalam fungsi sehari-hari bahkan dengan berjalannya waktu fungsi kehidupan sedikit lebih meningkat. Depresi berpengaruh terhadap penyembuhan, yaitu memperlambat penyembuhan fisik.¹

DEPRESI DAN IMPERMEN KOGNITIF

Pasien stroke dengan depresi mengalami defisit intelektual. Dengan mengobati depresi, defisit intelektualnya membaik. Impermen kognitif (penurunan skor *Mini Mental State Examination* (MMSE) lebih berat pada pasien dengan lesi hemisfer kiri yang mengalami depresi mayor daripada pasien dengan lesi yang sama tetapi tidak mengalami depresi. Sedangkan pada pasien dengan lesi hemisfer kanan tidak terlihat adanya perbedaan penurunan fungsi kognitif antara kelompok yang depresi dengan nondepresi. Dengan perkataan lain, depresi mayor yang dikaitkan dengan stroke hemisfer kiri terlihat menimbulkan impermen kognitif yang signifikan.

DEPRESI DAN AFASIA

Sekitar 53% pasien afasia mengalami depresi. Penemuan ini hampir sama dengan pasien frekuensi depresi mayor atau minor di antara

pasien stroke nonafasia. Frekuensi depresi lebih tinggi pada pasien afasia motorik daripada afasia global (71%:44%). Peneliti lain juga melaporkan bahwa depresi pada pasien afasia motorik lebih tinggi daripada global (635:16%).^{1,9} Tingginya frekuensi depresi pada pasien afasia motorik disebabkan oleh tingginya kesadaran mereka akan impermen mereka. Selain itu, lesi yang menimbulkan afasia motorik juga menimbulkan depresi. Menegakkan diagnosis depresi pada pasien dengan defisit pemahaman yang agak sulit. Diagnosis dapat dibuat berdasarkan perilaku yang dapat diobservasi seperti kurang tidur, menolak makan, gelisah, agitasi, atau retardasi, dan adanya pemeriksaan DST positif.¹⁰

MEKANISME TERJADINYA DPS

Penyebab pasti belum diketahui. Ada dugaan DPS disebabkan oleh disfungsi biogenik amin. Badan sel serotogenik dan noradrenergik terletak di batang otak dan ia mengirim proyeksinya melalui bundel *forebrain* media ke korteks frontal. Lesi yang mengganggu korteks prefrontal atau ganglia basalis dapat merusak serabut-serabut ini. Ada dugaan bahwa DPS disebabkan oleh depresi serotonin dan norepinefrin akibat lesi frontal dan ganglia basalis.¹¹ Respons biokimia terhadap lesi iskemik bersifat lateralisasi. Lesi hemisfer kiri menyebabkan penurunan biogenik amin tanpa adanya kompensasi peninggian regulasi serotonin, dan akibatnya gejala depresi dapat muncul. Sebaliknya, lesi pada hemisfer kanan menyebabkan peninggian regulasi serotonin (karena mekanisme kompensasi) yang bersifat protektor terhadap depresi.

TEORI PSIKOBIOLOGIK

Teori psikoanalitik

Menurut Freud, pasien depresi menderita kehilangan yang nyata atau berupa imajinasi obyek cinta yang bersifat ambivalen. Pasien bereaksi dengan kemarahan yang kemudian diarahkan kepada diri sendiri, dan ini menyebabkan penurunan harga diri dan terjadi depresi.

Teori kognitif menyebutkan suatu “tri tunggal kognitif” tentang distorsi persepsi, yaitu :

- a. Interpretasi negatif seseorang tentang pengalaman hidupnya
- b. Menyebabkan devaluasi dirinya
- c. Akhirnya menyebabkan depresi

Teori biologik: memfokuskan pada abnormalitas norepinefrin (NE) dan serotonin (5-HT) serta dopamin (D). Hipotesis katekolamin menyatakan bahwa depresi disebabkan oleh rendahnya kadar NE otak dan dopamin. Walaupun demikian, pada beberapa pasien kadar MHPG (metabolit utama NE) tetap rendah. Hipotesis indolamin menyatakan bahwa rendahnya 5-HT otak (atau metabolit utama, 5-HIAA) dapat menyebabkan depresi. Mekanisme kerja antidepresan, yang diketahui, mendukung teori ini – trisiklik memblok ambilan NE dan 5-HT dan menghambat monoamin oksidase inhibitor mengoksidasi NE. Depresi juga dihubungkan dengan ketidak seimbangan neurohormonal.

Teori neurofisiologik: penelitian terbaru menyatakan bahwa mungkin terdapat hipometabolisme otak di lobus frontal/menyeluruh pada depresi atau beberapa abnormalitas fundamental ritmik sirkadian pada pasien-pasien depresi.

PEMERIKSAAN BIOLOGIK DEPRESI

Ada beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis dan prognosis depresi.

Dexamethasone suppression test (DST): hasil test positif bila tidak terjadi penekanan plasma kortisol 6-24 jam setelah menggunakan dexamethasone oral.

- Peningkatan kortisol serum (30% pasien depresi mengalami hipertrofi adrenal)
- *Pemeriksaan MHPG:* terdapat penurunan MHPG (*3-methoxy – 4 – hydroxyphenylene – glycol* urin, suatu hasil katabolit metanorepinefrin) dan 5-HIAA cairan serebrospinalis (CSS), yaitu metabolit serotonin pada penderita depresi.
- *Uji stimulasi TSH* (TSH turun dan tidak ada respons TSH dan GH terhadap TRH eksogen, menunjukkan depresi unipolar).
- *Rekaman tidur.* terdapat gangguan pola tidur : Latensi REM mrendek – waktu antara masuk tidur dengan mulai tidur REM (suatu indikator paling baik)-; sering terbangun, terbangun dini hari, penurunan tidur NREM; peningkatan densitas REM

(frekuensi gerakan bola mata cepat tidur REM). Semua ini mungkin ciri-ciri bagi orang yang rentan untuk depresi.

- *Uji tantangan stimulasi* : beberapa pasien depresi membaik untuk sementara bila diberi 10 mg amfetamin.

Beragam uji ini dalam penggunaan klinik rutin sangat sedikit, yang paling baik dilihat adalah:

1. Penelitian abnormal tidur
2. Abnormal kadar TH dan respons TRH
3. Bila setelah pengobatan DST positif, ini merupakan indikator ukuran hasil terapi yang buruk.

Semua uji ini tidak mempunyai sensitivitas dan spesifikasi yang cukup baik (terlalu banyak positif palsu dan negatif palsu). Bagaimanapun, keadaan ini dapat menunjukkan bahwa faktor biologi memegang peranan pada beberapa pasien depresi (lingkungan juga berperan penting, karena 25% pasien dengan kondisi medik serius dan yang menderita stres psikososial yang berat akan menimbulkan depresi mayor.¹

Penelitian dengan PET dan fMRI untuk mengetahui lokasi gangguan ini di SSP telah memberikan harapan. Depresi mayor diduga berkaitan dengan penurunan aktivitas korteks prefrontal lateralis terutama sisi kiri, kaudatus, putamen, dan kemungkinan juga amigdala.^{1,3}

DAFTAR RUJUKAN

1. Beasley CM, Dornseif BE, Busomworth JC, Sayler ME, Rampey AH, Thompson VE, Murphy OJ, Masica ON. *FJuoxetine and suicide; a metaanalysis of controlled trials of treatment for depression*. BMJ, 1991;**303**:685-692.
2. Andreasen NC. *Mood disorders*. Dalam: *Brave new brain. Conquering mental illness in the era of the genome*. Oxford University Press 2001 :215-240.
3. Thase ME. *Mood disorders; Neurobiology*. Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, edit, **seventh ed**, Lippicott Williams &Wilkins, a Wolters Kluwer Company, 2000: hal. 1318-1327.
4. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. *A molecular and cellular theory of depression*. Arch Gen Psychiatry, 1997;**54**:597-606.
5. Palacios JM, Waeber C, Hoyer O, Mengod O. *Distribution of serotonin receptors*. Ann NY Acad Sci 1990,600:36-52.
6. Grossman CJ, Kilpatrick GJ, Bounce KT. *Development of a radioligand binding assay for the 5-HT4 receptor: use a novel antagonist*. Br J Pharmacol 1993,**108**:618-624.
7. Grailhe R, Boschert U, Hen R. *The 5-HT5, 5-HT6, and 5-HT1 receptors*. Elsevier Science B, 1997, hal. 311-323.
8. Bonaventura P, Voorn P, Luyten WHML, Jurzak M, Schotte A, Leyten JE. *Detailed mapping of serotonin 5-HT1B and 5-HT-1D receptor messenger RNA and ligand binding sites in guinea-pig brain and trigeminal ganglion: clues for function*. Neuroscience, 1999, **82**:469-484.
9. Bhagwagar ZB, whale R, Cowen PJ. *State and trait abnormalities in serotonin function in major depression*. Br J Psychiatry 2002, **180**:24-28.
10. Stewart ME, Deary IJ, Ebmeir KP. *Neuroticism as a predictor of mood change: the effect of tryptophan depletion*. Br J Psychiatry 2002, **181**:242-247.
11. Post RM, Gordon EK, Goodween FK, Bunney WE. *Central norepinephrine metabolism in affective illness: MHPG in the cerebrospinal fluid*. Science 1973; **179**: 1002-1003.

Bab 9

Gangguan Ritmik Pada Depresi Mayor

C*ircadian* berasal dari Bahasa Latin yaitu *circa* (kira-kira) dan *dies* (hari). Jadi, ritmik sirkadian yaitu perubahan siklus yang terjadi secara teratur dalam sehari atau 24 jam. Siklus istirahat-aktif merupakan gambaran utama ritmik sirkadian. Binatang nokturnal aktif pada malam hari sedangkan makhluk diurnal aktif pada siang hari. Kebanyakan binatang mulai aktif di senja hari.¹

Depresi merupakan gangguan jiwa yang penyebabnya adalah multifaktor. Penyebab tersebut belum diketahui secara pasti. Kompleksnya interaksi patofisiologi, terapinya, dan penyembuhannya serta subtipe psikopatologinya disebabkan oleh perbedaan dalam etiopatogenetik psikososial dan neurobiologinya. Perbedaan ini menyebabkan ketidaksamaan dalam respons pada pengobatan, prognosis jangka panjang, komorbiditas dengan gangguan somatik atau psikiatrik lainnya. Perbedaan ini juga menyebabkan adanya variasi depresi pada masing-masing-masing individu yang berpengaruh terhadap luaran (*outcome*) penyakit, misalnya respons terhadap terapi dan remisi.²

Sebagian besar fungsi manusia menunjukkan ritmikitas sirkadian. Gangguan pada mesin endogen yang mengatur bioritmik dapat menyebabkan gangguan fisik dan jiwa. Gangguan ritmik biologik endogen dikaitkan dengan gangguan mood, misalnya depresi mayor.

Pada makalah ini akan dibahas salah satu faktor yang terkait dengan depresi mayor, yaitu ritmik sirkadian.

Kronobiologi

Kronobiologi adalah ilmu yang mempelajari waktu biologi. Manifestasi waktu biologi adalah ritmikitas biologi. Periode ritmikitas biologi bervariasi sangat luas. Kisarannya antara detik hingga sehari-hari, bahkan sampai dengan berbulan-bulan. Misalnya, ritmik pernafasan terjadi dalam periode detik sedangkan ritmik depresi yang terkait dengan musim terjadi dalam periode waktu sekitar satu tahun. Di antara ritmik biologik, ritmik sirkadian yang paling banyak dipelajari.¹

Ritmik sirkadian

Ritmik sirkadian tetap berjalan meskipun tidak ada sinyal waktu. Hal ini karena ritmik sirkadian tidak hanya digerakkan oleh siklus lingkungan 24 jam. Percobaan yang dilakukan terhadap binatang yaitu meletakkan binatang di suatu tempat, terus-menerus selama berbulan-bulan, dengan suasana gelap, temperatur dan kelembaban yang konstan, tetap menunjukkan ritmik sirkadian. Menetapnya ritmikitas dalam lingkungan tanpa sinyal tersebut disebabkan oleh adanya sistem jam biologik internal yang bertanggung jawab terhadap ritmik endogen.

Pada mamalia, jam biologik internal atau *pacemaker* (alat pacu) merupakan osilator sirkadian primer. Osilator sirkadian primer ini, pada mamalia, terletak di *suprachiasmatic nucleus (SCN)* di hipotalamus anterior. Rerata periode sirkadian yang dilakukan oleh SCN yaitu 24,18 jam. Dengan kata lain, ada keterlambatan sekitar 10 menit, 80 detik setiap hari. Keterlambatan ini, secara berangsur-angsur, setelah tiga bulan, ritmik sirkadian akan keluar atau tidak sinkron lagi dengan periode hari sesuai astronomi. Secara transien, makhluk diurnal akan menjadi makhluk nokturnal. Hal ini tidak terjadi karena jam sirkadian distel kembali (*reset*) secara teratur agar tetap efektif mempertahankan ritmik sirkadian. Seimbangnnya kembali ritmik sirkadian dapat pula menyebabkan seimbangnnya ritmik perilaku dan fisiologi dalam periode 24 jam.

Dalam perjalanan evolusinya, organisme mengembangkan mekanisme jam seluler yang sensitif terhadap cahaya. Organisme mencocokkan aktivitas mereka dalam siklus waktu 24 jam yang ditentukan oleh siang dan malam. Siklus ini tidak hanya merefleksikan respons pasif organisme terhadap perubahan lingkungan, misalnya siklus terang-gelap tetapi juga terhadap ritmik endogen yang

diadaptasi sebelumnya. Ritmik endogen ini menetap meskipun tanpa stimulus dari lingkungan. Neuron SCN yang diisolasi dan ditempatkan dalam kultur, tetap memperlihatkan ritmik sirkadian secara terus-menerus, dalam beberapa minggu.

Untuk bisa berfungsi lebih baik, sistem jam biologik menyiapkan tubuh untuk berespons terhadap lingkungan (siang-malam). Organisme menggunakan perubahan cahaya (siang-malam) sebagai isyarat waktu atau *zeitgeber* (Bahasa Jerman: *zeit*, *time*; *geber*, *giver*). *Zeitgeber* menyetel kembali jam sirkadian endogen.

Pengaturan alat pacu sirkadian memerlukan kemampuan mendeteksi perubahan dalam pencahayaan. Oleh karena itu, organisme membutuhkan alat fotoreseptif yang terletak dalam mata. Alat ini yang akan berkomunikasi dengan osilator sentral.

Jam biologik menggerakkan berbagai ritmik, misalnya ritmik perilaku, temperatur basal tubuh, tidur-bangun, makan, minum, dan kadar hormon. Sirkadian mengatur indolamin dan hormon. Sintesis melatonin dikontrol oleh SCN. Melatonin disintesis di glandula pinealis. Kadar plasma melatonin meningkat pada malam hari dan kembali ke kadar dasar (*baseline*) pada siang hari. Meningkatnya melatonin pada malam hari merupakan *marker* fase sirkadian yang tepat. Terpapar dengan cahaya dapat menimbulkan dua profil melatonin yaitu:

1. Cahaya menekan kadar melatonin dengan cara menurunkannya segera ke kadar dasar.
2. Cahaya memindahkan fase ritmik sirkadian sintesis melatonin. Karena melatonin dapat dinilai dengan mudah, ia dapat menjadi alat ukur yang cocok untuk mengetahui alat pacu sirkadian. Setiap kekacauan jam biologik direfleksikan dalam gangguan profil melatonin. Oleh karena itu, melatonin dapat digunakan untuk mempelajari regulasi alat pacu sirkadian sentral.

Fungsi aksis sirkadian pada mamalia yaitu:

1. Alat pacu induk (*master pacemaker*) yang terletak di SCN
2. Asupan fotoreseptif ke SCN yang terletak dimata

Ritmikitas intrinsik jam biologik endogen membutuhkan sinkronisasi harian yang secara teratur terjadi sesuai sinyal lingkungan. Cahaya, merupakan *zeitgeber* utama untuk SCN dan mencapai SCN secara langsung melalui traktus retinohipotalamik. Jaras ini tidak membentuk bayangan.

Aktivitas saraf SCN juga dimodulasi oleh serotonin. Serotonin dilepaskan oleh serat-serat saraf yang berasal dari nukleus rafe dan oleh melatonin yang disekresikan oleh glandula pinealis.³

Sinyal utama dari SCN masuk ke *paraventricular nucleus (PVN)* hipotalamus. Kemudian, melalui jaras multisinaps menuju glandula pinealis, tempat disintesisnya melatonin. Sintesis melatonin sesuai dengan panjangnya periode cahaya (*photoperiod*). Melatonin merupakan transduser biokimia informasi fotoperiodik ke seluruh sel dalam tubuh termasuk sel saraf di susunan saraf pusat (SSP).

Pada PVN juga terdapat saraf otonom yang mengkomunikasikan sinyal waktu siang ke organ tubuh tertentu. Selain itu, di PVN juga terdapat sel saraf yaitu *hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis* yang mensekresikan *corticotrophin-releasing-factor CRF*). Sekresi hormon ini sesuai dengan dengan ritmikitas diurnal. Sinyal dari SCN diteruskan ke PVN dan diterjemahkan menjadi sinyal hormon dan otonom yang akhirnya menuju organ perifer.

Selain cahaya, ada beberapa *zeitgebers* nonfotik, misalnya latihan visi, ketersediaan makanan, temperatur, pekerjaan, dan aktivitas sosial. Sinyal nonfotik ini juga bekerja secara langsung atau tidak langsung ke SCN. Ia dapat pula menyingkronkan aktivitas ritmik sirkadian. Jam endogen terdistribusi pada setiap organ. Bahkan, kemungkinan pada setiap sel organisme dan masing-masingnya mempunyai *zeitgebers* sendiri.⁴

Gangguan Ritmik Sirkadian Pada Depresi Mayor

Sebagian besar fungsi manusia menunjukkan ritmikitas sirkadian. Gangguan pada alat pacu sirkadian, yang mengatur bioritmik, dapat menyebabkan gangguan fisik dan jiwa. Salah satu gangguan jiwa yang dikaitkan dengan gangguan pada pengatur alat pacu sirkadian di SCN yaitu depresi mayor.⁵

Komputer molekuler sistem jam biologik berperan dalam gangguan ritmik sirkadian. Mesin seluler jam di SCN berada di bawah kontrol genetik. Elemen esensial yang mengkode gen, pada mamalia yaitu periode (*per 1, per 2, per 3*), *neuronal PAS domain protein-2 (NPAS 2)*, *circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK)*, *cryptochrome (Cry1, Cry2)*, dan *brain and muscle ARNT-like-1 (bmal 1) gen*. Protein yang dikode oleh gen ini merupakan bagian dari *loop autoregulator* sirkadian yang membuat ritmikitas endogen neuron SCN.

Terdapat bukti peranan gen sirkadian pada gangguan *mood*. Mutasi pada gen CLOCK memperlihatkan perilaku yang sama dengan mania pada manusia. Misalnya, hiperaktivitas, berkurangnya tidur, berkurangnya perilaku depresi, rendahnya ansietas, meningkatnya rasa senang terhadap kokain, sukrosa, dan stimulai *bundle forebrain medial*.⁶ Pemberian litium kronik dapat memperbaiki perilaku tersebut dan perbaikan tersebut juga terlihat dari membaiknya fungsi protein CLOCK di *ventral tegmental area (VTA)*. Selain itu, juga terdapat polimorfisme di gen sirkadian tertentu yang terkait dengan gangguan *mood*. *Single nucleotide polymorphism (SNP) T3111C* dari gen CLOCK juga terganggu pada depresi mayor dan gangguan bipolar.

Variasi mood diurnal

Kebanyakan pasien dengan gangguan depresi mengalami siklus episode mood berulang yang regular, tetapi sekitar 20% memperlihatkan gangguan mood diurnal yang jelas. Dari penelitian *Sequenced Treatment Alternatives Relieve Depression Study (STAR*D)* dilaporkan bahwa mereka mengalami variasi mood diurnal menunjukkan derajat depresi yang lebih berat dan lebih sering memenuhi kriteria depresi subtype melankolik. Memburuknya mood di pagi hari menjadi kriteria formal subtype melankolik, sesuai DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition*).⁷

Sebuah penelitian yang membandingkan variasi diurnal efek positif dan efek negatif antara kelompok pasien dengan depresi mayor dengan kelompok kontrol normal menunjukkan rendahnya semua derajat pada efek positif pada pasien dengan depresi dibandingkan dengan dengan kelompok kontrol normal. Pada kelompok normal terjadi peningkatan efek positif dengan berjalannya waktu dalam sehari dan sebaliknya yaitu peningkatan efek negatif. Tingginya afek negatif terjadi di pagi hari dan menurun setelahnya. Variasi mood diurnal pada pasien dengan depresi mayor sesuai dengan variasi diurnal metabolisme glukosa otak regional.

Temperatur Basal Tubuh

Nilai tertinggi temperatur basal tubuh terjadi di malam hari dan titik terendah (nadir) terjadi di sepertiga akhir malam. Peningkatan temperatur tubuh nokturnal terlihat pada pasien depresi dan ini menunjukkan abnormalitas sirkadian dan abnormalitas ini normal kembali dengan membaiknya depresi.⁸

Majunya fase temperatur tubuh dalam keseluruhan 24 jam juga dilaporkan pada pasien dengan depresi. Pada pasien depresi, perubahan temperatur tubuh di malam hari berhubungan terbalik dengan perubahan plasma hormon *thyroid stimulating hormone (TSH)*. Rerata konsentrasi puncak TSH selamat tidur, konsentrasi puncak nokturnalnya, dan amplitudo ritmik sirkadiaannya dilaporkan lebih rendah pada subjek depresi bila dibandingkan dengan pasien yang telah mengalami remisi dan kontrol normal. Waktu puncak TSH nokturnal dilaporkan lebih maju selama episode depresi.⁹

Sekresi Kortisol

Pada orang sehat, sekresi maksimum kortisol terjadi pada pagi hari, kemudian terjadi penurunan yang progresif hingga mencapai nilai nadir pada malam hari yaitu segera setelah tertidur. Disregulasi aksis HPA sering terjadi pada pasien dengan depresi. Sebuah penelitian meta-analisis yang bertujuan melihat profil kortisol pada penderita depresi menunjukkan:

- a. Peningkatan sekresi kortisol secara keseluruhan
- b. Efek paling besar pada nadir ritmik sirkadian
- c. Awitan episode sekresi kortisol terjadi lebih awal
- d. Majunya fase ritmik sirkadian kortisol.¹⁰

Sekresi Melatonin dan Siklus Tidur-Bangun

Konsentrasi melatonin dalam darah lebih rendah dan fasenya lebih maju atau cenderung lebih maju pada individu dengan gangguan depresi.¹¹ Meskipun demikian, tidak semua penelitian menunjukkan hasil yang sama.¹² Siklus tidur-bangun merupakan ritmik sirkadian yang paling jelas pada manusia. Gangguan tidur merupakan gambaran yang paling menonjol pada gangguan depresi. Sebanyak 50%-90% pasien dengan depresi mengeluhkan adanya gangguan tidur.¹³ Keluhan tidur yang sering dikemukakan adalah sulitnya masuk tidur, seringnya terbangun di malam hari, dan terbangun dini hari. Insomnia tidak hanya dikeluhkan secara subjektif tetapi juga dapat dinilai secara objektif, yaitu melihat arsitektur tidur dengan menggunakan *electro encephalography (EEG)* tidur.

Pada pasien dengan depresi terlihat adanya:

- a. Gangguan dalam durasi dan kontinuitas tidur
- b. Berkurangnya *slow-wave sleep (SWS)*
- c. Memendeknya latensi fase awal *rapid eye movement (REM)*

- d. Meningkatnya proporsi tidur REM di awal malam
- e. Memanjangnya periode pertama REM
- f. Meningkatnya jumlah total tidur REM
- g. Meningkatnya jumlah gerakan mata selama periode REM (densitas REM).¹⁴

Abnormalitas tidur REM membaik dengan membaiknya depresi.¹⁵ Sebaliknya, penelitian lainnya melaporkan bahwa abnormalitas tidur REM dan SWS menetap meskipun telah terjadi remisi atau tidak lagi menggunakan obat. Menetapnya atau adanya residu gangguan tidur dikaitkan dengan tingginya risiko kekambuhan. Menetapnya pengurangan SWS dikaitkan cepatnya atau seringnya terjadi rekuren depresi.¹⁶

Aktivitas Motorik

Ritmik sirkadian aktivitas motorik terlihat khas pada manusia. Beberapa penelitian melaporkan majunya fase ritmik sirkadian aktivitas motorik pada gangguan bipolar baik pada fase manik, depresi, bahkan pada fase eutimik.¹⁷

Gangguan Afektif Terkait Musim

Perubahan musim mempengaruhi fisiologi tubuh pada beberapa individu. Fisiologi tubuh yang terpengaruh yaitu mood, selera makan, tidur dan fungsi kehidupan sehari-hari. Perubahan fisiologi ini dapat cukup berat sehingga memenuhi kriteria episode depresi mayor. Bila musim panas, ia sebut dengan *seasonal affective disorder (SAD)*. Pada SAD terjadi abnormalitas ritmik sirkadian. Pasien dengan SAD menunjukkan abnormalitas kronobiologi yang dikaitkan dengan gangguan ritmik biologik musim. Gangguan ritmik sirkadian pada pasien SAD meliputi gangguan tidur, perubahan kuantitatif dan tertundanya fase sekresi kortisol dan melatonin, dan meningkatnya temperatur tubuh malam hari dan tertundanya ritmik 24-jamnya.¹⁸

Menyetel Kembali Jam Sirkadian

Stabilnya waktu antara ritmik internal (misalnya, temperatur dan tidur) dengan siklus eksternal (misalnya, siang dan malam) adalah penting rasa untuk bahagia. Untuk mencapai kestabilan ini diperlukan dua hal yaitu adekuatnya amplitudo alat pacu sirkadian (ritmik endogen yang baik) dan cukup kuatnya *zeitgeber* (asupan sinyal eksogen 24 jam yang baik). Kedua karakteristik ini terganggu pada depresi.

Tidak adanya ritmik internal (*flat*) dapat menyebabkan desinkronisasi. Berkurangnya kekuaran *zeitbeger* (terpapar dengan cahaya atau sosial) juga menyebabkan tidak sinkronnya ritmik sirkadian dan memperlihatkan variasi dari hari ke hari sangat besar. Tidak sinkronnya ritmik sirkadian dapat menginduksi terjadinya perubahan mood terutama pada orang yang rentan.¹⁹

Meskipun sudah cukup banyak obat antidepresan yang tersedia saat ini, tidak semua pasien dengan depresi mendapat manfaat dari obat tersebut. Pencapaian remisi pada pasien dengan depresi hanya 30%. Pasien yang mempunyai simptom residual (gangguan tidur, disfungsi seksual, dan peningkatan berat badan) cukup banyak. Simptom residual dan efek samping obat dapat mengurangi kualitas hidup. Beberapa efek samping antidepresan dapat mempengaruhi kepatuhan pasien terhadap pengobatan dapat meningkatkan kekambuhan.

Menyetel kembali ritmik sirkadian dapat memperbaiki depresi. Beberapa hal yang dapat menyetabilkan kembali ritmik sirkadian yaitu cahaya, struktur sosial, waktu makan, dan latihan. Semua hal ini mempunyai efek positif terhadap mood. Agomelatin, antidepresan baru, yang bekerja sebagai agonis melatonergik dan antagonis pada reseptor 5-HT_{2C}, dapat menyinkronkan kembali gangguan ritmik sirkadian sehingga bermanfaat pada depresi.²⁰

SIMPULAN

Hampir semua fungsi perilaku dan fisiologi manusia bersifat ritmik. Misalnya, pola sekresi hormon (prolaktin, kortikotropin, kortisol, hormon pertumbuhan, dan melatonin), siklus tidur-bangun, temperatur tubuh, fungsi tiroid, pengeluaran urin, dan reaktivitas otot polos bronkhial. Ritmik ini membuat organisme selalu menyinkronkan proses endogen untuk mengantisipasi fluktuasi periodik dalam lingkungan eksternal dengan tujuan agar tetap sinkron.

Depresi mayor dikaitkan dengan gangguan pada pengatur alat pacu sirkadian di SCN. Gangguan alat pacu ini menyebabkan gangguan ritmik sirkadian. Manifestasi gangguan ritmik sirkadian yaitu terdapatnya gangguan pada variasi mood diurnal, temperatur basal tubuh, sekresi kortisol, melatonin dan siklus tidur-bangun. Misalnya, memburuknya mood di pagi hari pada pasien dengan gangguan mood subtipe melankolia dikaitkan dengan gangguan ritmik sirkadian. Menormalkan kembali ritmik sirkadian dapat memperbaiki depresi.

DAFTAR RUJUKAN

1. Provencio I. *Chronobiology*. Dalam: kaplan & Shaddock's Comprehensive Textbook of psychiatry, **Eighth Ed.** Shaddock BJ, Shaddock VA. Edit. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolter Kluwer Company, Philadelphia, 2005, hal 161-170.
2. Belmaker RH, Agam G. *Major depressive disorder*. N Engl J Med 2008; **358**: 55-68.
3. Moore RY, Speh JC. *Serotonin innervations of the primate suprachiasmatic nucleus*. Brain Res. 2004;**1010**: 169-173.
4. Buijs RM, Kaalbeek A. *Hypothalamic integration of central and peripheral clocks*. Nat Rev Neurosci 2001; **2**:521-526.
5. Morris DW, Rush AJ, Jain S. *Diurnal mood variation in outpatient with major depressive disorder: implication for DSM-V from an analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study (STAR*D) data*. J Clin Psychiatry 2007; **68**: 1339-1347.
6. Roybal K, Theobald G, Graham A. *Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK*. Proc Natl Acad Sci USA 2007; **104**: 6406-6411.
7. Noorman BM, Wehr TA. *Diurnal variation: reliability of measurement and relationship to typical and atypical symptoms of depression*. J Affect Disord 1992; **26**: 199-204.
8. Paykel ES. *Remission and residual symptomatology in major depression*. Psychopathology 1998; **31**: 5-14.
9. Souetre E, Salvati E, Belugou JL, dkk. *Circadian rhythm in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality*. Psychiatry Res. 1989; **28**: 263-278.
10. Van Cauter E, Reproult R, Kupfer DJ. *Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol*. J Clin Endocrinol Metab. 1996;**81**: 2468-2473.
11. Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G. *A chronobiological abnormality study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin a biochemical maker in major depression*. Biol Psychiatry. 1984; **19**: 1251-1258.
12. Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno RA, Markus RF. *Melatonin level in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere*. Psychoneuroendocrinology 2006; **31**: 761-768.
13. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. *Sleep and depression: results from psychobiological studies: an overview*. Biol Psychol. 2001; **57**: 67-103.

14. Thase ME, Carpenter L, Kupfer DJ, Frank E. *Clinical significance of reversed vegetative subtypes of major depression.* Psychopharmacol Bull. 1991; **27**: 17-22.
15. Knowles JB, Cairns J, McLean AW. *The sleep of remitted bipolar depressive: comparison with sex and age-matched controls.* Can J Psychiatry. 1986;**31**: 295-298.
16. Kupfer DJ, Frank E, McEachran AB, Grochocinski VJ. *Delta sleep ratio: a biological correlate of early recurrence in unipolar affective disorder.* Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 1100-1105.
17. Salvastore P, Ghidini S, Zita G. *circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients.* Bipolar Disord. 2008; **10**: 256-265.
18. Schwartz PJ, Rosenthal NE, Turner EH, Drake CL, Liberty V, Wher TA. *Seasonal variation in core temperature regulation during sleep in patients with seasonal affective disorder.* Biol Psychiatry 1997; **42**: 122-131.
19. Justice AW. *Diurnal variation of depressive symptom.* Dialogues Clin Neurosci. 2008; **10**: 337-343.
20. Guilleminault C. *agomelatine versus venlafaxine on subjective sleep of patients with major depression disorder.* Eur Neuropsychopharm. 2005; **15 (suppl 3)**: S419.

Bab 10

Luaran (*Outcome*) Terapi pada Gangguan Depresi Mayor

Gangguan depresi mayor (GDM) merupakan gangguan jiwa serius dan sering rekuren. Menurut World Health Organization (WHO), pada tahun 2010, GDM menduduki peringkat kedua di antara semua penyakit. Gangguan depresi mayor menjadi isu utama kesehatan masyarakat dan beban berat bagi manusia.

Banyak tantangan yang dihadapi dalam mengobati depresi. Pasien depresi sering tidak merasa puas dengan obat antidepresan yang tersedia saat ini. Ketidakpuasan tersebut disebabkan oleh tidak efektifnya dan tidak baiknya tolerabilitas obat antidepresan yang ada. Akibatnya, sebagian besar pasien dengan GDM mengalami simptom residual.

Simptom residual merupakan faktor risiko terjadinya relaps, rekuren serta buruknya kualitas hidup. Pasien yang mencapai remisi sempurna, setelah diberikan pengobatan, prognosis dan derajat fungsinya lebih baik bila dibandingkan dengan pasien yang tidak mencapai remisi sempurna.

Akhir-akhir ini, konsep remisi dalam mengobati GDM menjadi perhatian utama. Untuk menilai efisiensi klinik antidepresan, tidak hanya sekedar memperhatikan angka respons tetapi juga angka remisi. Remisi dapat memprediksi stabilitas jangka panjang dan menjadi indikator dalam menilai luaran (*outcome*) hasil terapi.¹

Mekanisme terjadinya depresi belum sepenuhnya diketahui. Penyebabnya multifaktor. Terdapat perbedaan respons terapi, derajat panjang di antara pasien. Perbedaan ini disebabkan oleh tidak samanya patofisiologi. Subtipe psikopatologi, kontribusi neurobiologi, komorbiditas dengan penyakit fisik dan psikiatrik lainnya. Akibatnya, luaran hasil terapi, misalnya durasi respons dan remisi sangat bervariasi.²

Etiologi Depresi

Penyebab depresi secara pasti belum diketahui. Ada empat faktor risiko yang diduga berperan dalam terjadinya depresi. Keempat faktor risiko tersebut yaitu psikologik, lingkungan, biologik, dan genetik.

Stresor Kehidupan dan Interaksi Gen-Lingkungan

Kejadian-kejadian yang berbentuk stresor yang terjadi selama kehidupan manusia (*stressful life events*) dapat mempengaruhi awitan (*onset*) atau perjalanan GDM. Hubungan antara stresor kehidupan yang bersifat dependen (peristiwa kehidupan akibat perilaku yang bersangkutan) atau stresor kehidupan yang bersifat independen (peristiwa kehidupan akibat ketidakberuntungan, misalnya gempa bumi) telah banyak diteliti, baik pada kembar monozigot maupun dizigot. Baik stresor kehidupan yang bersifat dependen maupun independen berhubungan dengan episode depresi. Hubungan yang sangat kuat terlihat pada peristiwa kehidupan yang bersifat dependen.³

Stresor kehidupan yang berbentuk kehilangan (*loss*) berhubungan erat dengan depresi. Yang berbentuk ancaman atau bahaya berhubungan dengan ansietas sedangkan gabungan kedua stresor tersebut (kehilangan dan bahaya) berhubungan dengan komorbiditas antara depresi dengan ansietas. Selain itu, derajat gejala pada komorbiditas lebih berat dan lebih persisten.⁴

Dampak stresor kehidupan lebih berat terhadap perempuan daripada terhadap laki-laki. Perbedaan dampak ini menyebabkan adanya perbedaan prevalensi depresi antara lelaki dengan perempuan.⁵

Gangguan depresi mayor dapat pula terjadi tanpa stresor kehidupan sebelumnya. Sebaliknya, tidak semua individu yang terpapar dengan stresor kehidupan, mengalami depresi. Stresor kehidupan dapat menyebabkan depresi hanya pada orang-orang tertentu. Ada dugaan bahwa depresi sering terjadi akibat interaksi antara gen dan lingkungan.

Penelitian yang dilakukan terhadap 1.037 anak-anak yang dinilai secara komprehensif yaitu pada usia 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18, dan 21 tahun menunjukkan bahwa polimorfisme fungsional pada gen transporter serotonin (5-HT) berperan dalam terjadinya depresi. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa:

1. Stresor kehidupan yang terjadi setelah usia 21 tahun, secara bermakna menyebabkan terjadinya depresi pada usia 26 tahun. Depresi hanya terjadi pada karier dengan S-alel yang tidak mempunyai riwayat depresi sebelumnya. Depresi tidak terjadi pada 1/1 homozigot.
2. Ide bunuh diri- biasanya mempunyai dasar genetik – juga terjadi pada individu dengan S-alel bukan pada 1/1/ homozigot.
3. Anak-anak yang mengalami perlakuan salah (*maltreatment*) selama dekade pertama kehidupannya dan kemudian mengalami depresi setelah dewasa adalah anak-anak dengan S-alel bukan dengan 1/1 homozigot.

Hipotesis Monoamin Defisiensi

Hipotesis defisiensi monoamin tetap penting. Antidepresan bekerja setidaknya pada salah satu monoamin (dopamin, serotonin, norepinefrin). Triptofan merupakan sumber serotonin. Rendahnya kadar triptofan dapat menimbulkan depresi pada pasien yang berhasil diobati dengan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI). Pada orang normal, defisiensi *α-methyl paratyrosine* tidak menimbulkan depresi kecuali pada pasien yang berhasil dengan pengobatan *norepinephrin reuptake inhibitor* (NRI).⁷

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis (HPA)

Hubungan antara stresor kehidupan dengan depresi diduga melalui aksis HPA. Peningkatan kadar kortisol plasma dan *corticotrophin releasing hormone* (CRH) di cairan serebro spinal (CSS) sering terlihat pada pasien dengan depresi.⁸

Pada sebagian besar penderita depresi terdapat respons tes supresi kortisol atau *dexamethasone suppression Test* (DST) yang abnormal. Antidepresan yang menyebabkan perbaikan depresi dikaitkan dengan kemampuannya menormalkan kembali hasil pemeriksaan DST. Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara depresi dengan aktivitas HPA. Beberapa obat anti depresan terbaru, bekerja menghambat reseptor glukokortikoid.⁹

Tingginya kadar glukokortikoid dikaitkan dengan berkurangnya neurogenesis dan mengecilnya ukuran hipokampus pada pasien

dengan depresi. Selain itu, *brain derived neurotrophic factor (BDNF)* – berperan penting dalam neurogenesis, plastisitas neuron, pertumbuhan sinaps, dan kehidupan sel- secara bermakna berkurang pada individu yang melakukan bunuh diri. Terapi antidepresan, aktivitas fisik yang teratur, *electroconvulsive therapy (ECT)* dapat meningkatkan BDNF secara bermakna.¹⁰

Ritmik Sirkadian

Gangguan ritmik sirkadian dapat terjadi pada depresi. Ia tidak saja mengganggu parameter biologik (misalnya sekresi kortisol) tetapi juga mengganggu siklus tidur-bangun dan mood. Terapi yang bertujuan menormalkan kembali ritmik sirkadian, secara bermakna, dapat menghilangkan simtom depresi.¹¹

Karena keanekaragaman dan kompleksnya etiopatogenesis depresi dan mekanisme kerja farmakologi antidepresan, pendekatan pengobatan depresi hendaklah bersifat individual. Berbedanya kondisi medik, respons terapi dan derajat remisi yang dicapai menyebabkan strategi terapi tidak mungkin dalam bentuk tunggal. Dengan kata lain, untuk mencapai tujuan terapi yang baik, hendaklah digunakan kombinasi farmakologi, strategi augmentasi, terapi cahaya, deprivasi tidur, ECT, *transcranial magnetic stimulation (TMS)*, dan psikoterapi.¹²

Luaran Terapi Pada Gangguan Depresi

Depresi merupakan penyakit kronik yang cenderung rekuren. Tujuan (*goal*) pengobatan depresi adalah asimtomatik atau pulih (*recovery*). Ada tiga jenis luaran terapi depresi yaitu:

1. *Respons* yaitu berkurangnya simtom depresi, bila dibandingkan dengan ketika terapi dimulai (*base line*), sebanyak $\geq 50\%$ dinilai dengan HAM-D₁₇, selama tiga minggu berturut-turut.
2. *Remisi* yaitu simtom depresi hampir atau tidak sama sekali. Nilai skor HAM-D₁₇ adalah ≤ 7 atau skor MADRS adalah ≤ 3 , berturut-turut tiga minggu.
3. *Pulih* yaitu menetapnya remisi(asimtomatik) dalam waktu yang lebih lama ($\pm 4-6$ bulan). Fungsi pekerjaan dan sosial kembali putih seperti semula.

Sampai saat ini, konsensus mengenai definisi remisi belum ada. *The America College of Neuropsychopharmacology Task*

Force mendefinisikan remisi sebagai tidak adanya simptom utama depresi (mood depresi dan hilangnya minat atau rasa senang) disertai dengan tidak atau hampir tidak ada sembilan simptom depresi lainnya, sesuai kriteria diagnosis depresi berdasarkan DSM-IV, paling sedikit 2-3 minggu berturut-turut.

Konsensus *American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) Task Force* memutuskan bahwa kriteria remisi yaitu bila nilai HAM-D₁₇, yang skornya ≤ 7 menetap dalam tiga minggu berturut-turut. Fungsi sehari-hari tidak merupakan kriteria untuk definisi remisi.¹³

Kriteria lainnya untuk remisi yaitu bila nilai HAM-D₁₇ ≤ 7 atau HAM-D₇ ≤ 3 . Remisi parsial yaitu bila skor HAM-D₁₇ antara 7-13. Skor 3 pada HAM-D₇ ekuivalen dengan skor 7 pada HAM-D₁₇. Skala HAM-D₇ cukup sensitif untuk menilai remisi bervariasi yaitu ≤ 8 , ≤ 9 , ≤ 10 atau ≤ 11 .¹⁵

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa angka remisi, setelah diterapi selama 8-12 minggu, dengan bupropion dan SSRI, dengan skor HAM-D₁₇ ≤ 7 adalah 47%, sedangkan pada kelompok yang mendapat plasebo adalah 36%. Angka remisi pada praktik klinik, setelah diterapi selama 8-12 minggu, lebih rendah yaitu 32% (HAM-D ≤ 8).

Angka remisi yang dilaporkan oleh penelitian *Sequenced Treatment Alternative to Relieve Depression (STAR*D)*, menggunakan citalopram, setelah pengobatan 12 minggu, nilai skor HAM-D ≤ 8 , adalah 27,5%. Tidak ada perbedaan angka remisi antara pasien yang diobati perawatan primer (26,6%) dengan yang dirawat di perawatan psikiatri (28,8%).¹⁶

Remisi parsial yaitu:

- a. Beberapa simptom depresi mayor masih ada (residual simptom) tetapi tidak lagi memenuhi kriteria episode depresi atau
- b. Simptom depresi tidak ada lagi tetapi waktunya kurang dari dua bulan.

Remisi parsial atau adanya simptom residual merupakan faktor risiko terjadinya relaps. Menetapnya simptom, meskipun ringan, dapat mengurangi harapan untuk mencapai pulihnya fungsi secara sempurna. Oleh karena itu, mengevaluasi simptom residual merupakan strategi terapeutik untuk mencapai remisi sempurna.¹⁷

Fungsi psikososial pasien yang memiliki skor HAM-D₁₇ ≤ 2 atau skor MADRS ≤ 4 lebih baik bila dibandingkan dengan yang memiliki skor HAM-D₁₇ antara 3-7 atau MADRS antara 5-9. Penetapan skor

HAM-D₁₇ atau MDRS untuk mendefinisikan remisi, sebelum ini, dianggap terlalu tinggi.¹⁸

Sebaliknya, bila nilai skor remisi terlalu rendah, individu yang tidak depresi bila dinilai seperti dalam keadaan depresi. Sebuah penelitian melaporkan, rerata skor HAM-D₁₇ kelompok kontrol sehat yaitu 3.2 ± 3.2 (SD).¹⁹

Untuk menilai ada atau tidak adanya diagnosis depresi, *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)* dapat digunakan, instrumen yang dapat digunakan untuk menilai beratnya derajat depresi antara lain, *Hamilton Depression Rating Scale (MADRS)*. Ada dua simtom yang merupakan simtom kunci pada GDM, yaitu mood yang sedih dan hilangnya minat. Kedua simptom ini tidak boleh ada dalam keadaan remisi.

Sebuah penelitian naturalistik, mengikutsertakan 1.014 pasien rawat inap, melaporkan bahwa setelah dua minggu pertama pengobatan, skor HAM-D₂₁ menurun sebanyak 34% dan skor MDRS sebanyak 33%.²⁰

Sebuah penelitian lainnya, dilakukan terhadap 11.760 pasien rawat jalan dengan diagnosis GDM, menunjukkan bahwa setelah dua minggu pengobatan dengan escitalopram terjadi penurunan simtom MADRS sebanyak 30%.²¹

Antidepresan mulai bekerja setelah satu bulan. Awitan kerja tersebut masih menjadi perdebatan. Ada yang menyatakan bahwa perbedaan awitan kerja antara antidepresan dengan plasebo dapat dilihat sebelum tiga minggu pengobatan. Cepatnya perbaikan (*earlier*) dikaitkan dengan efek plasebo, karena efek plasebo perbaikannya tidak menetap. Awitan efek antidepresan lebih lambat tetapi perbaikannya lebih menetap.

Cepatnya awitan perbaikan dapat memprediksi luaran. Perbaikan dini didefinisikan dengan berkurangnya sebanyak 20% skor HAM-D₁₇ dalam dua minggu pengobatan. Cepatnya awitan kerja antidepresan menunjukkan baiknya respons antidepresan. Bila setelah dua minggu tidak terlihat sama sekali perbaikan dengan suatu antidepresan, sebaiknya penyesuaian atau penggantian obat dapat dilakukan. Meskipun diperpanjang waktu pengobatan, kemungkinan akan berespons dengan antidepresan yang sedang digunakan adalah sangat kecil ($\leq 20\%$). Oleh karena itu, daripada menunggu dua atau tiga minggu lagi lebih baik dilakukan segera

penyesuaian atau penggantian obat. Contoh, pasien dapat diberikan terapi yang lebih sesuai, misalnya *dual-acting antidepressant*, strategi penambahan (dengan lithium, antipsikotik atipik), atau ECT. Sebaliknya, bila dalam dua minggu terlihat ada perubahan, meskipun kecil, sebaiknya obat yang sedang digunakan diteruskan atau dilakukan penyesuaian dosis.²²

Evaluasi Remisi Fungsi Pada Depresi

Evaluasi fungsi perlu dilakukan untuk menilai remisi fungsi. Beberapa hal yang perlu dievaluasi yaitu sosial, pekerjaan, fungsi eksekutif, rasa senang dan kualitas hidup. Menurut pasien, ada tiga hal penting yang perlu dijadikan pertimbangan untuk menyatakan remisi yaitu:

1. Memiliki kesehatan mental positif (misalnya, optimis dan percaya diri)
2. Kembali ke kehidupan normal
3. Kembali ke derajat fungsi sebelumnya

Selain tiga faktor di atas, tidak adanya simtom depresi merupakan prasarat untuk mendefinisikan remisi. Jadi, kualitas hidup dan derajat fungsi merupakan aspek penting yang perlu dievaluasi secara rutin dalam menentukan remisi pada depresi. Tujuan terapi depresi saat ini yaitu kembalinya ke aktivitas normal dan fungsi premorbid.²³

Apabila fungsi tetap terganggu sedangkan simtom sudah tidak ada lagi, evaluasi kembali adanya gangguan kepribadian. Instrumen yang dapat digunakan yaitu SCID, *Structured Interview for DSM-IV Personality (SIDP-IV)* atau *Personality Assessment Schedule (PAS)*.²⁴

Simptom Residual depresi

Remisi sempurna menentukan luaran penyakit. Luaran pada pasien yang bebas gejala lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan simtom residual. Simtom residual, misalnya ansietas dan keluhan somatik dapat menimbulkan kekambuhan atau rekuren. Kadang-kadang sulit membedakan antara simptom residual dengan efek samping antidepressan. Beberapa gejala dapat disebabkan oleh efek samping antidepressan, misalnya gangguan tidur, hendaya kognitif, dan beberapa keluhan somatik lainnya.²⁵

Residual dalam hendaya fungsi pekerjaan dan aktivitas lainnya sering lebih dahulu hilang bila dibandingkan dengan residual simptom. Status remisi hilang bila muncul episode baru yang memenuhi kriteria episode depresi mayor. Apabila terjadi perburukan simptom tetapi tidak memenuhi kriteria remisi, status remisi masih tetap dapat digunakan.²⁶

Fase Pengobatan Depresi

Ada tiga fase pengobatan depresi yaitu:

1. Fase akut, biasanya berlangsung selama 6-10 minggu
2. Fase lanjutan, sering berlangsung sekitar 16-20 minggu dan dapat berlangsung hingga 9-12 bulan
3. Fase rumatan, pasien dengan depresi rekuren, fase ini dapat berlangsung selama hidup.²⁷

Tujuan terapi pada fase lanjutan yaitu untuk mempertahankan atau untuk meningkatkan respons terhadap terapi akut akan mencegah relaps. Terapi rumatan bertujuan untuk mencegah rekuren.²⁸

Pasien depresi membutuhkan terapi dalam jangka panjang. Beberapa pasien, durasi episode depresinya berlangsung sangat panjang. Sekitar 50% individu dengan episode pertama depresi mayor, pulih dalam tiga bulan.²⁹

Sebanyak 37% tidak pulih setelah 6 bulan dan 20% tidak pulih setelah 24 bulan. Terapi jangka panjang dapat mengurangi relaps. Obat antidepresan, psikoterapi, dan kombinasi keduanya efektif mencegah relaps dan rekuren.²⁸ Sebuah penelitian melaporkan bahwa angka relaps dengan terapi antidepresan adalah 18% sedangkan dengan plasebo sebanyak 41%.³⁰

Tuntunan Terapi Pada Episode Depresi Mayor

Farmakoterapi

Respons terapi akan berkurang bila terjadi keterlambatan pengobatan. Semakin kronik depresi semakin buruk respons penyakit terhadap pengobatan. Ketidakberhasilan dalam mengobati episode depresi mayor sering ditemui. Tidak ada ketentuan yang pasti untuk menentukan waktu pengobatan yang dianggap tidak berhasil. Ada beberapa sekuensi dalam pengobatan depresi, yaitu:

- a. Meningkatkan dosis obat bila tidak berespons
Hal ini dapat dilakukan bila obat yang diberikan memiliki efek samping minimal atau tidak ada efek samping.
- b. Mengganti dengan antidepresan lain
Mengganti dengan antidepresan lain sering dilakukan terutama mengganti dengan klas yang sama. Misalnya, terjadi peningkatan efikasi setelah mengganti SSRI dengan venlafaksin .
Potensi terjadinya interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik perlu diperhatikan. Misalnya, penggantian dari *monoamine oxidase inhibitor (MAOI)* ke SSRI dapat menimbulkan sindrom serotonin.
- c. Penambahan terhadap antidepresan
Terdapat bukti adanya perbaikan depresi setelah antidepresan ditambah dengan lithium, olanzapin, risperidon, quetiapin, dan aripiprazol. Penambahan dengan aripiprazol terlihat lebih efektif.³¹

Terapi Psikologik

Kombinasi antidepresan dengan *cognitive behavioral therapy (CBT)* lebih efektif bila dibandingkan hanya dengan antidepresan atau CBT.

Terapi fisik

Electroconvulsive therapy (ECT) dapat digunakan pada depresi yang sangat berat yang tidak berhasil dengan dua atau lebih terapi lainnya. Penempatan elektroda mempengaruhi efikasi dan efek samping. Penempatan unilateral lebih baik.

Vagal nerve stimulation, merupakan pilihan untuk pasien dengan depresi kronik yang resisten terhadap pengobatan.²⁷

Simpulan

Gangguan depresi mayor merupakan gangguan yang berat dan sering rekuren. Terdapat perbedaan respons terapi, derajat kesembuhan dan prognosis jangka panjang di antara pasien. Perbedaan ini disebabkan oleh ketidaksamaan etiopatogenesis. Akibatnya, luaran hasil terapi, misalnya durasi respons dan remisi sangat bervariasi.

Tujuan pengobatan depresi adalah asimptomatik atau pulih. Ada tiga bentuk luaran terapi depresi: yang berespons, remisi,

dan pulih. Tidak ada kesepakatan tentang definisi masing-masing bentuk luaran tersebut.

Pencapaian remisi sempurna masih sangat rendah. Sebanyak 37% tidak pulih setelah 6 bulan dan 20% tidak pulih setelah 24 bulan. Dengan kata lain, remisi parsial atau adanya simtom residual sering ditemukan. Evaluasi simptom residual perlu dilakukan karena ia merupakan faktor risiko terjadinya relaps. Kualitas hidup dan fungsi lebih buruk pada pasien yang mempunyai simptom residual.

Pasien depresi membutuhkan terapi jangka panjang. Terapi jangka panjang dapat mengurangi relaps atau rekuren. Karena beragamnya penyebab depresi, beberapa modalitas terapi dapat digunakan kombinasi farmakoterapi dengan psikoterapi lebih efektif untuk mengobati depresi, mencegah relaps atau rekuren, bila dibandingkan dengan hanya farmakoterapi atau psikoterapi.

DAFTAR RUJUKAN

1. Mendlewicz J. *Defining remission in depression: the challenge of complete recovery*. Medicographia, 2009; **31**,113.
2. Moller HJ, Seemuler FH, Riedel M. *Time course of response and remission during antidepressant treatment*. Medicographia 2009; **31**: 118-125.
3. Kendler KS, Karskowski LM, Presscott CA. *Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression*. Am J Psychiatry 1999; **156**: 837-841.
5. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE. *Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women*. Am J Psychiatry 1995; **152**: 833-842.
6. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE. *Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene*. Science 2003; **301**: 386-389.
7. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. *Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine, and dopamine levels in human: a meta-analysis of monoamine depletion studies*. Mol Psychiatry 2007; **12**: 331-359.
8. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. *Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology 2005; **30**: 846-856.
9. Flores BH, Kenna H, Keller J, Solvason HB, Schatzberg AF. *Clinical and biological effects of mifepristone treatment for psychotic depression*. Neuropsychopharmacology 2006; **31**: 628-636.

10. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perraud L, LaHarpe R. *Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs.* Brain Res Mol Brain Res. 2005; **136**: 29-37
11. Kennedy SH. *Agomelatine: an antidepressant with a novel mechanism of action.* Future Neurology 2007; **2**: 145-151.
12. Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava F. *Early no response to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome.* Am J Psychiatry 1995; **152**: 1500-1503.
13. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E. *Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder.* Neuropsychopharmacology 2006; **31**: 1841-1853.
14. McIntyre R, Kennedy S, Bagby RM, Bakish D. *Assessing full remission.* J Psychiatr Neurosci. 2002; **27**: 235-239.
15. Carmody TJ, Rush AJ, Berinstein I, Warden O, Brannan S, Burnham D. *The Montgomery Asberg and the Hamilton ratings of depression: a comparison of measure.* Eur Neuropsychopharmacol 2006; **16**: 601-611.
16. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden O, Ritz L. *Evaluation of outcome with citalopram for depression using measurement based-care in STAR*D: implication for clinical practice.* Am J psychiatry 2006; **163**: 28-40
17. Thase ME. *Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome.* J Clin Psychiatry 2003; **64 (suppl13)**: 18-25.
18. Zimmerman M, Posternak M, Chelminski I. *Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high?* J Nerv Ment Dis 2005; **193**: 170-175
19. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. *A review of the Hamilton Depression Rating Scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression.* J Rev Ment Dis 2004; **192**: 595-601
20. Seemuller F, Riedel M, Obermeier M. *Outcomes of 1014 naturalistic treated-inpatients with major depressive episode.* Poster Presented at: XXVI CINP Congress; July 13-17, 2008, Munich, Germany.
21. Moller HJ, Langer S, Schmauss M. *Escitalopram in clinical practice: results of an open-label trial in outpatients with naturalistic setting in Germany.* Pharmacopsychiatry 2007; **40**: 53-57.
22. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Taylor BP, Klein DF. *Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment?* Neuropsychopharmacology 1996; **15**: 390-394.

23. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Boerescu D, Attiullah N. *Discordance between self reported symptom severity and psychosocial functioning ratings in depressed outpatients: implications for how remission from depression should be defined.* Psychiatry Res 2006; **141**: 185-191.
24. Pfohl B, Blum N, Zimmerman M. *Structured Interview for DSM-IV Personality (SIDP-IV).* Iowa City, USA: University of Iowa Hospitals and Clinics; 1983. Tyrer P, Cicchetti DV, Casey P. *Cross-national reliability study of schedule for assessing personality disorders.* J Nerv Ment Dis. 1984; **172**: 718-721
25. Fava M, Graves LM, Benazzi F. *A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment.* J Clin Psychiatry 2006; **67**: 1754-1759.
26. Mojtabai R. *Residual symptoms and impairment in major depression in the community.* Am J Psychiatry 2001; **158**: 1645-1651.
28. Blier P, Keller MB, Pollack MH, Thase ME, Zajecka JM, Dunner DL. *Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder.* J Clin Psychiatry 2007; **68**: e06.
29. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman ATF, Onnel J, Nolen WA. *Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and incidence Study (NEMESIS).* Br J Psychiatry 2002; **181**: 208-213.
30. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E. *Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review.* Lancet 2003; **361**: 653-661
31. Nelson JC, Papaskostas GI. *Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a metaanalysis of place-controlled randomized trials.* Am J Psychiatry 2009; **166**: 980-991.

Bab 11

Depresi dan Nyeri Kronik Serta Penggunaan Antidepresan

Nyeri merupakan pengalaman sensorik emosional yang tidak nyaman yang dikaitkan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau yang berpotensi rusak atau yang diimajinasikan sebagai kerusakan. Selain itu, nyeri juga merupakan fenomena multidimensi yang melibatkan berbagai komponen, misalnya sensorik, afek, kognisi, motivasi, dan lingkungan.¹

Nyeri hampir selalu bersifat subjektif. Setiap individu belajar mempersepsikan nyeri melalui pengalaman yang dikaitkan dengan luka (*injury*) yang dialami pada awal kehidupan mereka. Sensasi yang tidak menyenangkan di bagian tubuh selalu disertai pengalaman emosi. Walaupun demikian, seseorang dapat merasakan nyeri meskipun tidak ada jaringan yang rusak atau tidak jelas patofisiologinya. Biasanya nyeri seperti ini disebabkan oleh faktor psikologik. Nyeri ini sulit dibedakan dengan nyeri yang disebabkan oleh kerusakan jaringan.

Nyeri kronik merupakan masalah kesehatan masyarakat yang cukup bermakna. Di Amerika Serikat, akibat nyeri, hari kerja diperkirakan hilang sekitar tujuh juta dalam satu tahun. Kehilangan hari kerja ini dikaitkan dengan kerugian sekitar 40 juta dolar AS per tahun. Dengan kata lain, dampak nyeri kronik terhadap beban ekonomi cukup besar.²

Neurotransmitter serotonin, norepinefrin, dan dopamin terlibat dalam patogenesis dan persepsi terhadap nyeri. Neurotransmitter tersebut ikut pula memediasi terjadinya depresi. Depresi dan nyeri mempunyai jaras neurotransmitter yang sama. Obat yang menghambat sinyal nyeri dan meningkatkan kadar monoamin, selain dapat menghilangkan nyeri dapat pula mengatasi gangguan psikiatrik

lainnya, misalnya depresi. Oleh karena itu, antidepresan efektif untuk mengatasi nyeri, baik nyeri tanpa depresi maupun nyeri yang disertai dengan depresi. Selain itu, antidepresan dapat pula meningkatkan kualitas hidup pasien yang menderita nyeri kronik. Psikoterapi dan edukasi juga harus diberikan supaya pasien dapat mencapai fungsi yang optimum.³ Makalah ini membahas peranan antidepresan pada nyeri kronik.

Perbedaan Nyeri Akut dengan Nyeri Kronik

Nyeri akut dapat dibedakan dengan nyeri kronik berdasarkan waktu, respon terapi, dan adanya sekuele psikologik. Waktu atau durasi nyeri akut lebih pendek, respons terapinya lebih baik dan jarang terjadi sekuele psikologik. Pada nyeri kronik terjadi hal yang sebaliknya. Nyeri akut merupakan respons protektif atau tanda adanya suatu luka atau rangsangan yang berbahaya (*noxious*). Secara umum, nyeri akut terlokalisir, berlangsung sebentar (beberapa hari hingga beberapa minggu), berespons baik terhadap analgesik. Nyeri akut sering menunjukkan adanya masalah medik dan sering pula merupakan salah satu tanda utama suatu penyakit. Gejala-gejala otonom sering dijumpai pada pasien dengan nyeri akut. Pasien merasa ketakutan, cemas atau adanya antisipasi terhadap nyeri. Pasien dapat menggambarkan sensasi nyeri tersebut sebagai rasa terbakar, tertusuk, berdenyut, atau rasa remuk. Nyeri akut dikaitkan dengan trauma, prosedur pembedahan atau pasca operasi, atau penyakit (misalnya, nyeri angina pektoris) dan secara umum mengalami kesembuhan (1). Tabel 1 di bawah ini memperlihatkan perbedaan nyeri akut dengan nyeri kronik.⁴

Tabel 1. Perbedaan nyeri akut dengan nyeri kronik

Gambaran nyeri akut	Nyeri akut	Nyeri Kronik
Berkaitan dengan trauma atau penyakit	+++	++
Berkaitan dengan insensitas penyakit	++	+
Nyeri berkaitan dengan stadium penyembuhan	+	-
Nyeri mereda sesuai dengan kesembuhan	+	-
Adanya keterlibatan psikik	+	-
Keterlibatan gaya hidup	+	+++
Keterlibatan keluarga	+	+++
Nyeri dipengaruhi oleh lingkungan	+	+++

Minus = tidak ada kaitannya; + = kaitannya minimal; ++ + kaitannya sedang; +++ = kaitannya kuat

Nyeri Kronik

Nyeri dapat merupakan gejala suatu penyakit atau dapat pula merupakan penyakit. Pada kanker, trauma, krisis *sickle-cell*, nyeri dapat merupakan suatu gejala. Tidak begitu halnya dengan nyeri/*phantom*, nyeri neuropatik, atau nyeri migren, nyeri merupakan penyakit. Penyakit merupakan suatu gangguan yang dibedakan berdasarkan gambaran klinis, epidemiologi, patologi kimia serta neurologi.

Nyeri kronik merupakan nyeri yang berlangsung lama, biasanya lebih dari tiga bulan, atau melebihi waktu penyembuhan yang seharusnya pada suatu penyakit tertentu. Nyeri kronik biasanya dikategorikan menjadi dua bentuk, yaitu nyeri kronik yang berkaitan dengan keganasan dan nyeri kronik yang tidak dihubungkan dengan keganasan.

Penelitian mengenai nyeri dilakukan dengan cara membuat nyeri lebih objektif, yaitu dengan memberikan zat yang bersifat mengiritasi kepada tikus, rangsangan nyeri ke kaki atau kepala tikus, atau pemberian rangsangan panas ke kulit seseorang. Ambang nyeri ditentukan bila kaki tikus yang diberi rangsangan tersebut ditariknya atau bila seseorang meminta agar percobaan dihentikan. Nyeri dipengaruhi oleh konteks dan keadaan emosi. Misalnya, seorang laki-laki, berusia 50 tahun, yang ayahnya meninggal pada usia 50 tahun, akibat serangan jantung, dapat merasakan nyeri dada yang dialaminya lebih berat. Ketakutan atau kecemasan akan meninggal seperti bapaknya, dapat memperberat persepsinya terhadap nyeri sehingga nyeri tersebut dirasakannya lebih berat.

Ambang nyeri menurun, bila seseorang mengalami depresi atau kecemasan. Oleh karena itu, *The International Association for the Study of Pain (IASP)* menyatakan pentingnya mengetahui faktor psikologik bila berhadapan dengan penderita nyeri. Penilaian nyeri di klinik hendaklah selalu memperhatikan konteks terjadinya nyeri tidak hanya berdasarkan informasi yang diberikan oleh pasien, secara verbal, tetapi dapat pula dinilai dari perilaku non-verbalnya. Peranan *the consultation-liason psychiatry (CLP)* adalah memastikan bahwa aspek fisik dan psikiatrik nyeri telah dievaluasi dan diobati secara tepat. Psikiater harus memeriksa dengan cermat mengenai adanya gangguan psikiatrik. Gangguan psikiatrik dapat meningkatkan persepsi pasien tentang nyeri dan dapat pula memperberat penderitaannya.¹

Epidemiologi Nyeri Kronik

Nyeri kronik sering terjadi dan menjadi beban masyarakat. Nyeri dapat sangat mengganggu penderitanya, mempengaruhi sistem imun, meningkatkan pertumbuhan tumor, mengganggu fungsi pernafasan, dan mendorong seseorang menjadi penyalahguna zat. Nyeri otot, punggung, kepala, wajah, nyeri pasca trauma, atau nyeri yang sekunder terhadap gangguan psikiatrik dapat menyebabkan disabilitas dan meningkatkan biaya yang terkait dengan nyeri tersebut. Biaya nyeri kronik, tidak disebabkan oleh keganasan, adalah 40 juta dolar US per tahun.²

Nyeri tulang belakang merupakan penyebab disabilitas tersering (5%-10% individu). Sebuah penelitian, mengevaluasi tentang adanya nyeri dalam lima bulan terakhir, melaporkan bahwa sekitar 9% populasi menyatakan bahwa mereka telah merasakan nyeri punggung atau sendi lebih dari seratus hari. Nyeri otot (fibromialgia) mengganggu sekitar 6 juta orang, di Amerika Serikat, dan sekitar 5% dari penderita tersebut mengunjungi klinik umum.⁵

Sakit kepala menjadi masalah sekitar 73% populasi umum dan mereka melaporkan bahwa sakitnya tersebut lebih dari 100 hari per tahun. Perkiraan kerugian akibat hilangnya produktivitas, di Amerika Serikat, akibat sakit kepala migren, adalah 5,6-17,2 juta dolar.⁶

Mekanisme Terjadinya Nyeri Kronik

Mekanisme terjadinya nyeri kronik belum diketahui secara pasti. Fenomenanya sangat kompleks dan melibatkan pula neuroplastisitas. Nyeri merupakan persepsi susunan saraf pusat (SSP). Reseptornya disebut nosiseptor, yaitu reseptor yang sangat sensitif terhadap suatu rangsangan bahaya atau terhadap kerusakan jaringan. Saat terjadi kerusakan jaringan, terjadi pula pelepasan bradikinin dan prostaglandin. Keduanya mengaktifasi nosiseptor. Rangsangan pada nosiseptor menyebabkan keluarnya substansi P dan peptida lainnya, substansi P pada sel *mast* menimbulkan degranulasi dan pengeluaran histamin yang secara langsung semakin mengaktifkan nosiseptor. Substansi P menimbulkan dilatasi pembuluh darah perifer sehingga timbul edema yang akhirnya semakin meningkatkan pengeluaran bradikinin.

Nyeri akut yang disebabkan oleh trauma, melalui serabut saraf C dan delta A, diteruskan ke medula spinalis kornu dorsalis.

Selanjutnya, rangsangan nyeri diteruskan ke neuron di kortek dan subkortek. Getaran yang berulang menyebabkan terjadinya neuroplastisitas. Proses neuroplastisitas menyebabkan nyeri akut berubah menjadi nyeri kronik. Oleh karena itu, untuk mencegah terjadinya nyeri kronik (akibat neuroplastisitas), nyeri akut harus segera diobati.⁷

Fenomena Klinis Nyeri

Ada empat fenomena nyeri yaitu:

1. Nosisepsis merupakan pendeteksian kerusakan jaringan yang disebabkan oleh suhu, mekanik, dan bahan kimia (yang ditransmisikan ke susunan saraf pusat melalui serabut C dan delta A).
2. Nyeri merupakan persepsi terhadap rangsangan berbahaya (*noxious stimulus*) yang dirasakan setelah informasi nosiseptif mencapai SSP atau ada pula nyeri tanpa adanya nosisepsis.
3. Penderitaan merupakan respons afektif negatif terhadap nyeri atau keadaan afektif lainnya (misalnya, depresi, isolasi, ketakutan, dan kecemasan) yang terjadi di pusat saraf tertinggi (misalnya, lobus limbik).
4. Perilaku nyeri (dihubungkan dengan penderitaan) merupakan segala sesuatu yang diucapkan pasien atau dilakukan atau tidak dilakukan yang menunjukkan bahwa telah terjadi kerusakan jaringan (misalnya, berbicara tentang nyeri, merintih, menyeringai, berjalan pincang, menggunakan obat antinyeri, atau mengunjungi dokter)

Sumber Utama Nyeri Kronik

Nyeri merupakan gejala utama dari berbagai penyakit. Ada empat sumber utama nyeri kronik yaitu;

1. Penyakit medik atau bedah yang tidak terdiagnosis
2. Lesi neurologik
3. Lesi somatik (misalnya, penyakit, rematik, kondisi-kondisi inflamasi, dan penyakitdegeneratid, tumor metastasis, fibromialgia, nyeri punggung kronik, sakit kepala atau migren dan masalah neurologik yang terkait dengan HIV)
4. Gangguan psikiatrik

Pada beberapa pasien, nyeri kronik berguna sebagai fungsi protektif terhadap penyakitnya. Misalnya, pasien dengan artritis atau penyakit sendi lainnya, dengan adanya nyeri, ia tidak banyak bergerak sehingga ia terhindar dari kerusakan sendi lebih lanjut. Bagaimanapun, kadang-kadang terdapat kesulitan dalam memberikan penatalaksanaan pada nyeri kronik karena, pada beberapa kasus, tidak ada penyebab medik, psikiatrik dan neurologik yang dapat diidentifikasi dengan jelas. Oleh karena itu, nyeri kronik lebih sulit diatasi.

Nyeri kronik cenderung menetap melebihi perjalanan trauma awalnya atau melebihi proporsi kerusakannya. Derajat nyeri kronik dapat bervariasi dari derajat ringan sampai berat sekali. Tanpa memperhatikan derajatnya, nyeri kronik dapat berdampak terhadap kualitas hidup manusia. Nyeri kronik sering mengakibatkan terjadinya gangguan psikiatrik lainnya, misalnya depresi, ansietas, dan gangguan stres pasca trauma atau *posttraumatic stress disorder* (PTSD). Oleh karena itu, nyeri kronik memerlukan pendekatan yang paripurna misalnya farmakoterapi, modifikasi perilaku, dan psikoterapi.

Depresi Pada nyeri Kronik

Depresi sering ditemukan pada pasien dengan nyeri kronik. Prevalensi depresi (selama hidup) pada penderita nyeri kronik berkisar antara 20%-70%. Sebuah penelitian melaporkan bahwa 16,4% subjek dengan nyeri kronik mengalami depresi hanya 5,7%.⁸

Hubungan antara nyeri kronik dengan depresi sangat kompleks dan belum semuanya dimengerti. Depresi dapat terjadi sekunder atau sebagai komplikasi nyeri kronik atau sebaliknya yaitu depresi merupakan gangguan depresinya. Selain itu, depresi dan nyeri kronik dapat terjadi secara sendiri atau berjalan bersama.

Sebuah penelitian longitudinal, dilakukan selama tiga tahun, melaporkan bahwa pasien depresi lebih sering melaporkan adanya nyeri, misalnya nyeri dada, sakit kepala, atau nyeri temporo-mandibula.⁹ Depresi tidak hanya bermanifestasi sebagai gejala-gejala depresi yang khas, misalnya mood yang terdepresi atau hilangnya minat terhadap aktivitas-aktivitas yang biasa dilakukan, tetapi juga dalam bentuk keluhan-keluhan somatik, misalnya nyeri.¹⁰

Nyeri yang tidak dapat dijelaskan secara medik dinyatakan sebagai nyeri yang tidak berhubungan dengan penyakit fisik tetapi

dengan psikologik. Keadaan nyeri lebih sering pada kelompok yang sebelum masuk penelitian telah didiagnosis sebagai depresi. Walaupun demikian, pasien dengan nyeri kronik sering menyangkal bahwa mereka menderita depresi. Oleh karena itu, pertanyaan-pertanyaan yang berempati kepada pasien dapat diajukan untuk mengetahui adanya depresi pada pasien dengan nyeri kronik misalnya, "Nyeri yang Anda derita mungkin sangat sulit mengatasinya. Apakah Anda kadang-kadang merasa tertekan akibat nyeri tersebut?" atau dapat pula dilakukan usaha-usaha menormalisir pengalaman-pengalaman mereka tentang nyeri misalnya, "Kebanyakan pasien merasa tertekan dengan rasa nyeri yang mereka keluhkan. Apakah hal ini juga terjadi pada Anda?". Kadang-kadang, pasien lebih berespons bila diajukan pertanyaan-pertanyaan mengenai gejala depresi lainnya, misalnya kehilangan minat, tidak adanya rasa senang terhadap aktivitas-aktivitas yang sebelumnya sangat menarik, adanya gangguan tidur, keletihan, penurunan berat badan, atau buruknya konsentrasi daripada ditanyakan tentang adanya perasaan murung atau sedih. Selain itu, pertanyaan-pertanyaan tentang adanya kecenderungan bunuh diri, dapat pula diajukan.¹ Tabel 2 di bawah ini memperlihatkan kriteria diagnosis gangguan depresi.¹¹

Tabel 2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th Edition (DSM-IV) Criteria for Major Depressive Episode

Paling sedikit terdapat lima gejala-gejala di bawah ini dalam periode yang sama. Harus ada gejala mood yang depresi atau kehilangan minat atau rasa senang. Gejala-gejala harus dirasakan sepanjang hari, hampir setiap hari, dan paling sedikit dua minggu.

- Mood yang depresi (kadang-kadang iritabel) yang berlangsung hampir sepanjang hari dan setiap hari .
 - Berkurangnya minat atau rasa senang yang jelas terhadap semua atau hampir semua aktivitas, sepanjang hari dan hampir setiap hari.
 - Penurunan dan peningkatan berat badan atau nafsu makan yang bermakna
 - Insomnia atau hipersomnia
 - Agitasi atau retardasi psikomotor
 - Letih atau tidak adanya tenaga
 - Perasaan tidak berharga atau rasa bersalah yang tidak sesuai
 - Buruknya konsentrasi atau selalu ragu-ragu
 - Pikiran berulang tentang kematian, ide-ide bunuh diri dengan atau tanpa rencana yang spesifik atau usaha-usaha bunuh diri.
-

Ekspresi nyeri pada pasien depresi

Depresi mempengaruhi persepsi pasien terhadap nyeri kronik. Bila dibandingkan dengan pasien yang tidak depresi, pasien depresi mempersepsikan nyeri yang mereka derita lebih berat. Perilaku nyeri dapat diketahui dari keluhan verbal, keluhan nonverbal, posisi berdiri, wajah yang meringis, keterbatasan mobilitas, bahasa tubuh, penggunaan obat, atau penggunaan alat bantu (misalnya tongkat).

Jaras biologik nyeri dan depresi

Neurotransmitter serotonin, norepinefrin, dan dopamin terlibat dalam patogenesis dan persepsi terhadap nyeri pada pasien depresi. Depresi dan nyeri kronik mempunyai jaras yang sama. Neurotransmitter nyeri dimediasi oleh serotonin dan begitu pula depresi. Antidepresan trisiklik dan berbagai antidepresan lainnya efektif dalam mengobati berbagai sindrom nyeri kronik misalnya, nyeri neuropatik perifer, sakit kepala, migren, nyeri fasial, fibrositis, dan nyeri reumatik.¹

Penggunaan Antidepresan pada Nyeri Kronik

Meskipun teknik penatalaksanaan nyeri sudah berkembang dengan pesat, nyeri kronik masih saja menjadi masalah klinis. Sebuah penelitian yang dilakukan terhadap pasien dengan nyeri kronik, neuropati diabetik, melaporkan bahwa sebelum memasuki penelitian, semua pasien dengan nyeri kronik mengalami depresi. Setelah pemberian antidepresan trisiklik, nyeri berkurang sehingga disimpulkan bahwa antidepresan memiliki efek analgesik. Efek analgesiknya tidak bergantung pada efek antidepresan. Dengan kata lain, antidepresan trisiklik memiliki efek analgesik murni yang tidak bergantung pada efeknya sebagai antidepresan. Beberapa hal di bawah ini sebagai buktinya;

1. Anti depresan bekerja lebih cepat pada nyeri daripada depresi. Efek antinyeri terjadi sebelum terjadinya efek antidepresan. Respons antinyeri biasanya terlihat dalam minggu pertama pemberian antidepresan sedangkan respons antidepresan terjadi setelah minggu kedua.¹²
2. Pada nyeri, antidepresan bekerja pada konsentrasi yang lebih rendah bila dibandingkan dengan pada depresi.

3. Nyeri bisa hilang baik pada pasien depresi maupun pada mood normal.
4. Antidepresan bekerja pada nyeri eksperimental.¹³

Klinikus hendaklah menilai pasien secara seksama, sebelum memulai antidepresan. Meskipun pasien didiagnosis depresi, pengobatan pasien dengan nyeri kronik tidak berbeda dengan pasien tanpa nyeri. Pasien dengan nyeri kronik hendaklah dinilai kemungkinan adanya depresi. Antidepresan hendaklah segera diberikan. Depresi yang diobati secara dini dan diberikan obat yang sesuai maka responsnya terhadap antidepresan akan lebih baik. Terapi depresi yang efektif dapat memutus lingkaran nyeri dan dapat memperbaiki kualitas hidup pasien.⁴

Walaupun dinyatakan bahwa antidepresan memiliki efek antinyeri tetapi efeknya tidak sama. Masing-masing kelompok antidepresan memiliki efek yang berbeda. Misalnya, untuk nyeri neuropatik, antidepresan trisiklik lebih efektif bila dibandingkan dengan antidepresan golongan *selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)*.¹⁴

Antidepresan hendaklah dipertahankan paling sedikit empat minggu sebelum dihentikan karena kurangnya efikasi. Untuk mempertahankan kepatuhan terhadap antidepresan yang digunakan, sebagai antinyeri, informasi mengenai jenis obat, efek sampingnya, tujuan terapi, onset kerjanya yang tidak segera, harus diberikan kepada pasien. Tiga hingga enam bulan setelah remisi, dosis dapat diturunkan secara bertahap dan tetap memperhatikan terjadinya kekambuhan nyeri. Penghentian antidepresan secara tiba-tiba dapat menimbulkan mual, muntah, dan gemetar.

Antidepresan trisiklik

Saat ini, berbagai antidepresan yang efektif secara klinis banyak tersedia sehingga terapis dapat memilih sesuai dengan kebutuhan pasien. Pemilihan dapat berdasarkan respons antidepresan sebelumnya, profil efek samping, dosis dan potensi interaksinya dengan obat lain. Karena disfungsi kehidupan sering terdapat pada pasien dengan nyeri kronik, dampak antidepresan terhadap kualitas hidup seseorang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan antidepresan.

Dalam pengobatan depresi saat ini, antidepresan trisiklik merupakan antidepresan lini kedua atau ketiga bila dibandingkan

dengan antidepresan baru. Hal ini disebabkan oleh baiknya tolerabilitas obat antidepresan baru. Dosis rendah antidepresan trisiklik, misalnya amitriptilin dengan dosis 25 mg-150 mg/hari, memperlihatkan efek analgesik pada nyeri kronik. Meskipun tidak mengalami depresi, antidepresan trisiklik tetap memperlihatkan efek analgesik pada pasien dengan nyeri kronik. Efek ini menunjukkan bahwa obat-obat antidepresan memiliki aktivitas analgesik intrinsik yang tidak bergantung pada efeknya sebagai antidepresan.¹⁵

Amitriptilin merupakan antidepresan dengan efek dominan pada serotonergik dan noradrenergik. Dosis rendah amitriptilin (10-30 mg per hari) dapat memberikan efek analgesik. Efek desipramin lebih dominan noradrenergik. Kedua obat ini memperlihatkan efikasinya dalam pengobatan neuropati diabetik.¹⁶ Klomipramin juga merupakan serotonergik kuat yang berespons sangat baik pada nyeri neuropati.¹⁷ Penilaian efikasi antidepresan tidak hanya terbatas terhadap nyeri tetapi juga menilai manfaatnya terhadap hal lainnya misalnya, kualitas dan lama tidur, fungsi pekerjaan serta efeknya terhadap psikososial.

Antidepresan trisiklik berspektrum luas, ia bekerja pada berbagai neurotransmitter misalnya, kolinergik, histaminergik, serotonergik dan dopaminergik. Kerjanya yang tidak spesifik ini menyebabkan munculnya berbagai efek samping misalnya, mulut kering, konstipasi, mata kabur (efek antikolinergik), sedasi dan penambahan berat badan (efek antihistaminergik) dan disfungsi seksual (efek serotonergik).¹⁸

Obat ini bersifat letal bila dosisnya berlebihan (*overdose*). Selain itu, terdapat pula berbagai efek samping lainnya misalnya, hipotensi ortostatik (bisa jatuh dan patah tulang), disfungsi kognitif, efek terhadap jantung sehingga bisa terjadi blok jantung total atau kematian mendadak. Efek samping bergantung pada besarnya dosis. Pada orang tua, sebelum pemberian antidepresan trisiklik, tekanan darah harus diperiksa dan dilakukakn pemeriksaan EKG.

Efek samping antidepresan yang dilakukan sebagai antinyeri adalah sama dengan yang digunakan sebagai antidepresan. Ia harus dievaluasi sejak awal pemberian dan selama pengobatan.

Efek samping akibat adanya interaksi obat, harus pula dipantau. Misalnya, kombinasi antidepresan trisiklik dengan tramadol.¹⁹

Pemberian antidepresan trisiklik sebaiknya dimulai dengan dosis rendah dan kadar obat dalam plasma harus dipantau. Bila

obat dapat ditoleransi dengan baik, dosis dapat dititrasi secara periodik sehingga mencapai efek terapeutik maksimum. Untuk obat imipramin, doksepin, nortriptilin, dan desipramin, tidak perlu dilakukan pemantauan. Golongan antidepresan trisiklik tersebut dapat ditoleransi dengan baik.²⁰

Monoamine Oxidase Inhibitors

Obat ini berefek buruk bila digabung dengan SSRI, antidepresan trisiklik, atau dengan simpatomimetik. Penggunaannya sangat terbatas karena efek sampingnya tidak dapat ditoleransi. Fenelzin dan tranilspromin merupakan golongan MAOIs ireversibel.

Nyeri kronik yang diobati dengan meperidin yang dikombinasi dengan antidepresan trisiklik dosis tinggi, dapat menyebabkan hiperpireksia serius. Efek samping MAOIs lainnya yaitu hipotensi ortostatik, pusing, sakit kepala, mulut kering, insomnia, sedasi, penurunan memori, konstipasi, mata kabur, mual, edema perifer, kelemahan dan kedutan otot, penambahan berat badan, dan disfungsi seksual. Keterbatasan ini menyebabkan MAOIs (ireversibel) digunakan sebagai lini ketiga.²¹

Moklobemid merupakan inhibitor MAO-A yang bersifat reversibel. Setelah pemberian moklobemid, dosis tunggal atau berulang, aktivitas MOA-A segera kembali normal. Sebaliknya, fenelzin dan klogilin menginhibisi MOA-A secara ireversibel. Hasil metabolit moklobemid menghambat MAO-B tetapi hambatannya tersebut tidak bermakna. Moklobemid dapat meningkatkan konsentrasi serotonin, norepinefrin, epinefrin, dan dopamin. Pemberiannya yang berulang tidak meningkatkan inhibisi. Oleh karena itu, moklobemid lebih aman bila dibandingkan dengan MAOI yang bersifat irebersibel.

Moklobemid efektif untuk semua jenis depresi. Efektivitasnya sama dengan antidepresan imipramin, desipramin, klomipramin, amitriptilin. Dosisnya berkisar antara 300-600 mg per hari. Pemberiannya bersama tiramin tidak meningkatkan tekanan darah. Efek sampingnya yang dapat ditemui hanya mual. Tidak ada pengaruh terhadap fungsi kognitif, berat badan dan parameter hematologi.²²

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)

Fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, dan paroksetin merupakan anti-depresan lini pertama untuk terapi nyeri karena efikasinya lebih baik

dan profil efek sampingnya lebih dapat ditoleransi bila dibandingkan dengan antidepresan trisiklik atau MAOIs (ireversibel).²³ Efek samping SSRI adalah mual, sakit kepala, gangguan tidur dan disfungsi seksual. Mual dapat terjadi pada awal pengobatan dan biasanya hilang dalam satu atau dua minggu kemudian. Efek samping tersebut dikaitkan secara langsung dengan mekanisme kerjanya sebagai obat yang secara selektif menghambat ambilan kembali serotonin di persinaps. Tidak diperlukan pemeriksaan fisik sebelum memulai pengobatan SSRI. Walaupun demikian, kombinasi dengan tramadol tetapi tidak dianjurkan.²⁴

Kecenderungan bunuh diri merupakan konsekuensi pada pasien depresi tidak diobati atau pengobatannya tidak adekuat. Risikonya semakin tinggi pada pasien dengan nyeri kronik. Indeks terapeutik SSRI tidak tinggi secara bermakna dan lebih aman bila digunakan dalam dosis besar (*overdose*) bila dibandingkan dengan antidepresan trisiklik atau MAOIs (ireversibel). Oleh karena itu, SSRI merupakan pilihan yang cukup aman dan pengobatan pasien dengan kronik yang disertai depresi yang mempunyai kecenderungan bunuh diri.²⁵

Kebanyakan pasien tidak dapat menerima dan sering memperlihatkan kecemasan yang berlebihan terhadap perjalanan dan prognosis nyeri yang mereka derita. Pasien dengan nyeri kronik yang mengalami depresi dan cemas akan berespons lebih baik terhadap antidepresan yang bersifat tidak mengaktivasi, misalnya paroksetin. Paroksetin dikaitkan dengan rendahnya insiden terjadinya eksaserbasi gejala cemas atau terjadinya kecemasan selama pengobatan. Selain itu, paroksetin memiliki efek positif terhadap nyeri neuropati.²⁶

Fluoksetin lebih sering menimbulkan gejala-gejala kecemasan, perasaan gelisah secara subjektif dan gugup. Untuk mengurangi gejala-gejala ini, pemberian alprazolam 0,5-4 mg/hari, jangka pendek (selama dua minggu), pada awal pengobatan dan kemudian diturunkan perlahan-lahan dapat mengurangi efek samping akibat pemberian fluoksetin. Kondisi fungsi pencernaan pasien juga perlu dipertimbangkan dalam pemilihan SSRI terutama pada pasien-pasien yang konstipasi akibat opioid, diare akibat kemoterapi atau radioterapi. Misalnya, sertralin dikaitkan dengan diare dan paroksetin dengan konstipasi ringan. Berdasarkan ini, penggunaan antidepresan harus disesuaikan dengan keadaan masing-masing pasien.²⁷

Dosis awal dan efektif secara klinis untuk fluoksetin dan paroksetin adalah 20 mg/hari. Ada beberapa pasien yang membutuhkan dosis lebih besar yaitu mencapai 100 mg – 150 mg/hari. Pasien dengan nyeri kronik sering mengonsumsi berbagai jenis obat. Oleh karena itu, penambahan SSRI atau antidepresan lainnya harus mempertimbangkan terjadinya interaksi obat.

Kombinasi antara SSRI dengan MAOIs (ireversibel) dapat menyebabkan stimulasi serotonin yang berlebihan sehingga terjadi sindrom serotonin yang berakibat fatal. Kerentanan terhadap sindrom serotonin dapat terjadi pada saat penggantian SSRI dengan MAOIs (ireversibel). Oleh karena itu, harus ada periode bebas SSRI (paroksetin dan sertraline yang waktu paruhnya sekitar 24 jam) selama dua minggu, sebelum pemberian MAOIs (ireversibel) pada orang tua, periode bebas obatnya paling sedikit 5-10 minggu. Walaupun demikian, kombinasi dengan MAO yang reversibel tidak memerlukan periode bebas obat.

Interaksi obat dimediasi oleh inhibisi enzim hati, sitokrom 450, yang berfungsi memetabolisme obat. Saat ini diketahui bahwa efek samping SSRI atau antidepresan lainnya dikaitkan dengan enzim sitokrom tersebut. Dalam penelitian *in vitro* dinyatakan bahwa SSRI menghambat sitokrom P450 3A4 yaitu enzim hati utama yang berfungsi memetabolisme beberapa obat. Fluoksetin merupakan inhibitor sitokrom P450 3A4 kuat dan merupakan SSRI yang paling sering terkait dengan interaksi obat. Beberapa obat yang dimetabolisme oleh sitokrom P450 3A4 adalah karbamazepin, alprazolam, triazolam, midazolam dan astemizol. Interaksi dengan obat-obat yang menghambat sitokrom P450 3A4 (ketokonazol) dapat menyebabkan atrimia ventrikular yang fatal.^{28,29}

Fluoksetin, sertraline, dan paroksetin menghambat metabolisme antidepresan trisiklik melalui sitokrom P450 2D6 sehingga dapat terjadi peningkatan konsentrasi antidepresan trisiklik. Kombinasi ini dapat diberikan bila menurut klinikus pasien sudah refrakter dengan monoterapi antidepresan. Bila antidepresan trisiklik diberikan untuk mengurangi nyeri kronik, pada pasien yang sedang mengonsumsi SSRI, untuk terapi depresinya, peningkatan kadar antidepresan trisiklik dengan berbagai dampak klinis dapat terjadi. Walaupun demikian, penambahan dosis rendah antidepresan trisiklik untuk mengatasi nyeri, misalnya 10-100 mg/hari, dapat mengurangi

konsekuensi klinis akibat interaksi obat. Interaksi antara fluoksetin, sertraline dan fluvoxamin dengan obat-obat yang dimetabolisme oleh sitokrom P450 2C, misalnya fenitoin, diazepam, warfarin, dan talbutamid dapat pula terjadi. Fluvoxamin merupakan SSRI yang agak unik karena ia juga berpotensi menghambat sitokrom P450 1A2. Pemberiannya dapat meningkatkan konsentrasi teofilin, kafein, dan klozapin.³⁰ MMD, dihubungkan dengan efek langsung duloxetine terhadap nyeri, membuktikan bahwa menghambat pengambilan kembali 5-HT dan NE, efektif pada gangguan nyeri yang tidak disertai MMD, misalnya nyeri neuropati. Duloxetine aman dan efektif pada gangguan nyeri derajat berat pada pasien dengan *diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP)* yang tidak mengalami depresi, baik nyerinya disebabkan oleh diabetes melitus tipe-1 maupun tipe -2. Dosis yang biasanya digunakan adalah 60 mg dan 120 mg per hari.³⁷

Trazodon

Trazodon merupakan antidepresan yang efektif. Ia bekerja menghambat pengambilan kembali serotonin. Beberapa efek samping yang sering terjadi pada penggunaan trazodon yaitu sedasi, hipotensi ortostatik, priapismus, pusing, sakit kepala dan mual. Efek samping ini membatasi penggunaan trazodon. Efek samping sedasi yang ditemukan sering pula digunakan untuk mengatasi gangguan tidur pada pasien depresi. Trazodon digunakan sebagai terapi tambahan pada gangguan tidur tersebut dengan kisaran dosis antara 50-100 mg per hari. Dosis trazodon berkisar antara 200-600 mg per hari.

Nefazodon

Nefazodon analog dengan trazodon. Ia ditoleransi dengan baik. Nefazodon tidak mempengaruhi arsitektur tidur dan tidak menyebabkan hipotensi ortostatik atau priapismus. Ia merupakan inhibitor P450 3A4 kuat. Dosis alprazolam, triazolam, atau midazolam harus lebih kecil bila digunakan bersamaan dengan nefazodon untuk menghindari gangguan kognitif dan terjadinya sedasi. Total dosis per hari yaitu 300-600 mg dan diberikan dalam dosis terbagi karena waktu paruh dan metabolit aktifnya pendek.³⁹

Bupropion

Mekanisme kerja bupropion tidak diketahui secara pasti dan diduga dikaitkan dengan efeknya terhadap sistem serotonergik, dopaminergik, noradrenergik. Tidak seperti antidepresan trisiklik atau venlafaksin, bupropion tidak dikaitkan dengan efek antikolinergik, antihistaminergik atau efek terhadap jantung. Kerjanya pada dopamin menyebabkan dapat menekan nafsu makan, insomnia, gejala-gejala psikotik, dan kejang (sangat jarang). Pasien nyeri kronik yang berkomorbiditas dengan depresi yang memperlihatkan retardasi psikomotor atau peningkatan berat badan menjadi lebih baik setelah pemberian bupropion. Bila depresi ditandai dengan kehilangan nafsu makan atau penurunan berat badan, bupropion bukanlah pilihan karena ia dapat menekan nafsu makan. Dosis per hari berkisar antara 150-300 mg/hari. Aktivasi dan rendahnya ambang kejang akibat pemberian bupropion dapat diatasi dengan pengurangan dosis bupropion (tidak lebih dari 450 mg per hari) dengan interval pemberian paling sedikit 6 jam.¹⁸

Simpulan

Nyeri kronik merupakan masalah kesehatan masyarakat yang cukup bermakna. Nyeri hampir selalu bersifat subjektif. Depresi dapat terjadi akibat nyeri kronik. Sebaliknya, nyeri dapat pula merupakan manifestasi depresi. Adakalanya nyeri dan depresi tidak saling berhubungan. Oleh karena itu, kemungkinan adanya depresi, pada pasien dengan nyeri kronik dan sebaliknya, kemungkinan adanya nyeri pada penderita depresi, hendaklah selalu dievaluasi.

Neurotransmitter serotonin, norepinefrin, dan dopamin terlibat dalam patogenesis dan persepsi terhadap nyeri. Neurotransmitter tersebut ikut pula memediasi terjadinya depresi. Depresi dan nyeri kronik mempunyai jaras neurotransmitter yang sama. Dengan demikian, antidepresan efektif untuk mengatasinya, baik nyeri tanpa depresi maupun nyeri yang disertai dengan depresi.

Manfaat antidepresan tidak berbeda antara pasien dengan nyeri kronik yang berkomorbiditas dengan depresi dengan yang tanpa depresi. Klinikus hendaklah menilai pasien secara seksama sebelum memulai antidepresan. Respons antidepresan lebih baik bila diberikan lebih dini kepada penderita depresi. Terapi depresi

yang efektif dapat memutus lingkaran nyeri dan memperbaiki kualitas hidup pasien dengan nyeri kronik. Selain dapat mengatasi depresi, antidepresan dapat pula meningkatkan kualitas hidup penderita dengan nyeri kronik.

Efek samping antidepresan yang digunakan untuk mengobati nyeri sama dengan yang digunakan untuk mengobati depresi. Untuk meningkatkan kepatuhan, pasien yang menggunakan antidepresan harus diberikan informasi mengenai efek samping dan tujuan pengobatan. Bila diberikan pada orang tua, tekanan darah, fungsi kognitif, dan gejala intestinal harus dipantau.

Pemberian antidepresan sebaiknya dipertahankan selama empat minggu, sebelum menggantinya dengan jelas lain, bila dianggap efikasinya kurang. Tiga hingga enam bulan setelah remisi, dosis dapat diturunkan secara bertahap dan munculnya kembali nyeri tetap diperhatikan. Penghentian antidepresan secara tiba-tiba dapat menimbulkan mual, muntah, dan gemetar.

DAFTAR RUJUKAN

1. Holmgren A, Wise MG, Bouckoms AJ. *Pain mnagement*. Dalam: The American Psychiatric Publishing Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry. Psychiatry in the Medically III, 2nd Ed. Wise MG, Rundell JR. Ed. American Psychiatric Publishing, Inc, Washington, DC, London, England. 2005; hal. 990-1008.
2. CDS Report of the Panel on Pain to the National Advisory Council of the National Institute of Neurological Communication Disorders and Stroke. Washington DC. Department of Health, Education, and Welfar, 1979.
3. Arnold LM, Jain R, Glazer WM. *Pain and the Brain*. J Clin Psychiatry 2008; **69**: 25-35.
4. Ruoff GE, Kalamazoo, M. *Depression in the patient with chronic pain*. J Fam Pract 1996; **43**: 25-34.
5. Liebeskin JC. *Pain can kill*. Pain 1991; **44**: 3-4.
6. Osterhause JT, Guttermann DL, Plachetka JR. *Healthcare resource and lost labor cost of migraine headache in the US*. Pharmaco Economics 1992; **2**: 67-76.
7. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL. *Contribution of central neuroplacity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence*. Pain 1993; **52**: 259-285.

8. Magni G, Marchetty M, Moreschi CL, Merskey H, Luchini SR. *Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. Epidemiologic follow-up study.* Pain 1993; **53**: 163-168.
9. Von Korff, Le Resche L, Drorkin SF. *First onset of common paint symptoms: a prospective study of depression of risk factor.* Pain 1993; **55**: 251-158.
10. Katon W, Von Korff M, Lin E. *Distressed high utilizes of medical care. DSM-III-R Diagnoses and treatment needs.* Gen Hosp Psychiatry 1990; **12**: 355-362.
11. American Psychiatric Association. *Major Depressive Episode.* Dalam: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington DC, 2005: hal: 365-380.
12. Onghena P, Van Houden B. *Antidepressants-induced analgesia in chronic non malignant pain.* Pain 1992; **49**: 2052-2056.
13. Sindrup SH. *Antidepressan and chronic pain.* Dalam: Clinical Pain Management. Jensen TS, Wilson PR, Rice AS edited. Arnold, A. member of the Hodder Headline Group, London, 2003, hal. 239-247.
14. Lynch EE. *Antidepressant as analgesics: a review of randomized controlled trials.* J Psych neurosci 2001; **26**: 30-36.
15. Magni G. *The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence.* Drug 1991; **42**: 730-748.
16. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dudner R. *Effects of desipramine, amitriptyline, and fuoxetine on pain in diabetic neuropathy.* New Eng J Med 1992; **326**: 1250-1256.
17. Langohr HD, Stohr M, Petrucci F. *An open and double-blind crossover study on the efficacy of clomipramine in patients with painful mono-and polyneuropathies.* Eur neuro 1982; **21**: 209-317.
18. Richelson E. *Antidepressants and brain neurochemistry.* Mayo Clin Proc 1990; **65**: 1227-1236.
19. Reus VV, Rawitscher L. *Possible interaction of tramadol and antidepressant.* Am J Psychiatry 2000; **157**: 839-842.
20. Andrews JM, Nemeroff CB. *Contemporary management of depression.* Am J Med 1994; **67**: 24-33.
21. White K, Psitole T, Boyd JL. *Combined monoamine oxidase inhibitor-tricyclic antidepressant treatment.* Am J Psychiatry. 1980; **137**: 1422-1425.

22. Krishnan RR. *Monoamine oxidase inhibitors*. Dalam: Textbook of Psychopharmacology. Schatberg AF, Nemeroff CD edit. American Psychiatry Publishing, Inc. Washington, DC, London, England, 2004; hal. 303-312.
23. Tollefson GD. *Selective serotonin reuptake inhibitors*, Schatzberg AF, Nemeroff CB. Dalam: Textbook of Psychopharmacology, 3rd Ed. The American Psychiatry Publishing, Inc. Washington, DC, London, England, 2004; hal. 231-283.
24. Ohrberg S, Christiansen PE, Severin B. *Paroxetine and imipramine in the treatment of depressive patients in psychiatric practice*. Acta Psychiatr Scand 1992; **86**: 437-444.
25. Ansari A. *The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain*. Harvard Rev Psychiatry 2000; **7**: 757-277.
26. Seehan D, Dunbar GC, Fule DL. *The effects of paroxetine on anxiety and agitation associated with depression*. Psychopharmacol Bull 1992; **28**: 139-143.
27. Andrews JM, Nemeroff CB. Contemporary management of depression. Am J Med 1994; **67**: 24-33.
28. Hinug PK, Worthan DC, Zamani K, Conner DP, Mullin JC, Cantelina LR. *Terfenadine-ketoconazole interaction: pharmacokinetics and electrocardiographic consequences*. JAMA 1993; **269**: 1513-1518.
29. Foster CA, Bafaloukos J. *Paroxetine in the treatment of chronic daily headache*. Headache; An explanatory double-blind trial. Headache 1994; **34**: 587-589.
30. DeVane CL. *Pharmacogenetics and drug metabolism of newer antidepressants agents*. J Clin Psychiatry 1994; **55**: 38-45.
31. Roseboom PH, Kalin NH. *Citalopram and S-Citalopram*. Dalam: Textbook of Psychopharmacology. Schatberg AF, Nemeroff CD edit. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, Dc, London, England. 2004: hal. 291-297.
32. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. *Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer*. Eur J Pain. 2002; **6**: 17-24.
33. Sayar K, Aksu G, AK I, Tosun M. *Venlafaxine treatment of fibromyalgia*. Ann Pharmacother 2003; **37**: 1561-1565.
34. Ren K, Dubner R. Descending modulation in persistent pain: an update. Pain 2002; **100**: 1-6.
35. Iyengar S, Webster AA, Hemrick LSK, Xu JY, Simmons RMA. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrineinhibitor in persistent pain models in rats. J Pharmacol Ther 2004; **311**: 576-584.

36. Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ, Detke MJ, Mallinkrodt CH, Lu Y, Tan PV. *Duloxetine for the treatment of major depressive disorder*. Psychopharmacol Bull 2002; **36 (4)**: 106-32.
37. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. *Pain* 2005; **116**: 109-118.
38. Golden RN, Bebehuk JM, Leatherman ME. *Trazodone and other antidepressants*. Dalam: Textbook of Psychopharmacology. Swartzberg AF, Nemeroff CB edit. American Psychiatric Press. 2004, hal.: 847-865.

NEUROTRANSMITER DAN RESEPTORNYA SERTA CARA BEKERJANYA

V. Sutarmo Setiadji

Universitas Pelita Harapan



Bab 12

Terapi Farmakologis Pada Pasien Depresi dengan Disfungsi Seksual

Disfungsi seksual merupakan salah satu simptom gangguan depresi mayor (GDM). Depresi ditandai dengan hilangnya minat, berkurangnya tenaga, rendahnya kepercayaan diri, ketidakmampuan mengalami rasa senang, iritabilitas, menarik diri, dan terganggunya kemampuan untuk menjalin dan mempertahankan keakraban dengan orang lain. Semua simptom ini dapat menyebabkan gangguan dalam hubungan seksual.¹

Sebuah penelitian yang dilakukan pada 132 subjek dengan gangguan depresi melaporkan 72% subjek dengan depresi unipolar dan 77% subjek dengan depresi bipolar menunjukkan tidak adanya minat seksual. Tidak adanya minat seksual tersebut ditandai dengan hilangnya libido, berkurangnya gairah atau potensi seksual. Berkurangnya atau hilangnya gairah seksual merupakan keluhan yang sering dikemukakan oleh pasien kepada dokternya. Namun, setelah diwawancarai ternyata pasien menderita depresi. Tidak jarang berkurangnya gairah seksual mendahului awitan depresi.² Prevalensi disfungsi seksual pada populasi umum yaitu 20%-30%, sedangkan pada pasien dengan GDM adalah 25%-47%.³ Pada pasien depresi yang tidak diobati, prevalensinya lebih tinggi, yaitu 50%.⁴

Klasifikasi Disfungsi Seksual dan Pengukurannya

The International Classification of Disease and Related Health Problem 10th Edition (ICD-10) mencatat sepuluh jenis disfungsi seksual yang dikaitkan dengan kondisi fisik, psikiatrik, terapi obat atau faktor psikososial. Gangguan disfungsi seksual tersebut yaitu:¹

- a. Berkurangnya atau tidak adanya hasrat atau gairah seksual (*sexual desire*)
- b. Keengganan seksual (*sexual aversion*) dan berkurangnya kenikmatan seksual (*sexual enjoyment*)
- c. Gagalnya respons genital
- d. Disfungsi orgasme
- e. Ejakulasi prematur
- f. Vaginismus nonorganik
- g. Dispareunia nonorganik
- h. Berlebihannya dorongan seksual
- i. Disfungsi seksual lainnya (tidak disebabkan oleh gangguan organik akibat penyakit fisik)
- j. Disfungsi seksual yang tidak dapat dispesifikasi, tidak disebabkan gangguan organik atau penyakit fisik.

Respons seksual pada orang normal dibagi menjadi empat fase. Gangguan seksual paling sedikit dapat terjadi pada salah satu fase tersebut. Fase-fase tersebut yaitu:

- a. Hasrat (*desire*) yang secara spesifik terdiri dari fantasi tentang atau hasrat untuk melakukan aktivitas seksual.
- b. Kesenangan (*excitement*) yaitu perasaan subjektif tentang kenikmatan seksual (*sexual pleasure*) yang disertai dengan perubahan fisiologis misalnya ereksi pada lelaki, sementara pada perempuan berupa vasikongesti pelvik, pembengkakan genitalia eksterna, ekspansi dan lubrikasi vagina.
- c. Orgasme merupakan puncak kenikmatan seksual dengan lepasnya keregangannya seksual dan terjadinya kontraksi ritmik otot perineal serta organ-organ reproduksi. Pada lelaki, terjadinya sensasi ejakulasi dan kemudian diikuti oleh ejakulasi sperma, sedangkan pada perempuan terjadi kontraksi dinding vagina.
- d. Resolusi yaitu perasaan senang secara menyeluruh dan otot-otot relaks. Secara fisiologik, pada lelaki, refrakter untuk ereksi dan orgasme dengan rangsangan berikutnya, sedangkan perempuan tetap berespons bila kembali dirangsang.

Hasrat dan minat seksual merupakan salah satu butir dalam HAMD-₁₇ untuk menilai beratnya simptom depresi. Skala HAM-D tidak menilai dampak disfungsi seksual terhadap kualitas hidup.⁵

Ada beberapa instrumen yang dapat menilai dampak disfungsi seksual misalnya *Arizona Sexual Experience Scale*, *Changes in Sexual Functioning Questionnaire*, *Psychotropic-Related Sexual*

Dysfunction Questionnaire, Sex Effects Scale. Penggunaan instrumen yang dapat menilai fungsi seksual dapat meningkatkan cakupan simptom disfungsi seksual (69%) bila dibandingkan dengan hanya mengharapkan laporan pasien secara spontan (35%).⁴

Pada episode depresi yang awitannya terjadi lebih cepat, turunnya libido seksual dengan keinginan bunuh diri sering merupakan simptom pertama. Adanya penurunan libido sering tidak diketahui karena pertanyaan mengenai disfungsi seksual jarang diajukan oleh pemeriksa.⁵

Epidemiologi Disfungsi Seksual

Angka prevalensi disfungsi seksual pada depresi sangat bervariasi. Bervariasinya angka tersebut disebabkan oleh:

- a. Beragamnya metode yang digunakan untuk mengetahui adanya disfungsi seksual. Sekitar 58% pasien melaporkan disfungsi seksual yang dideritanya setelah dinyatakan oleh pemeriksa dan hanya 14% yang melaporkannya secara langsung.
- b. Harapan masyarakat terkait performa seksual dan keinginan mereka untuk membahas masalah seksual sangat dipengaruhi oleh budaya. Faktor ini ikut mempengaruhi bervariasinya angka prevalensi disfungsi seksual.
- c. Selain itu, istilah yang digunakan untuk mendefinisikan disfungsi seksual atau seksual yang normal sangat subjektif dan juga bervariasi.
- d. Meningkatnya kesadaran, pengetahuan tentang seksual dan ketersediaan obat-obat untuk mengatasi disfungsi seksual meningkatkan cakupan disfungsi seksual.⁶

Penelitian yang dilakukan terhadap populasi umum menunjukkan prevalensi disfungsi seksual adalah antara 20%-30%. Pada perempuan lebih tinggi yaitu 43%, sedangkan pada lelaki 31%.³ Sebuah penelitian lainnya yang menilai disfungsi seksual dalam dua belas bulan terakhir memperlihatkan bahwa 22% perempuan menunjukkan penurunan gairah seksual, 14% dengan masalah keterangsangan (*arousal*) seksual, dan 7% mengalami rasa nyeri terkait hubungan seksual. Sebanyak 21% lelaki menunjukkan ejakulasi prematur, 5% mengeluh adanya disfungsi ereksi, dan 5% dengan penurunan gairah seksual. Disfungsi seksual lebih tinggi pada perempuan bila dibandingkan dengan pada lelaki.⁷

Sebuah penelitian lainnya melaporkan 16% lelaki menyatakan tidak mempunyai gairah seksual, 10%-20% mengalami disfungsi ereksi, dan 35% mengalami ejakulasi prematur. Sebanyak 35% perempuan melaporkan tidak mempunyai gairah seksual, dan 5% -15% tidak mampu mencapai orgasmus.⁸

Penelitian lainnya yang dilakukan terhadap penderita depresi mendapatkan hasil yang berbeda, yaitu penurunan gairah seksual ditemukan baik pada lelaki maupun perempuan, berkisar antara 40%-50%. Sedangkan gangguan ejakulasi terjadi pada 15%-20% subjek.⁹

Derajat disfungsi seksual lebih berat pada pasien depresi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak depresi. Hilangnya gairah seksual lebih sering ditemukan bila dibandingkan dengan gangguan keterangsangan atau orgasmus. Sebaliknya, tidak ada perbedaan prevalensi impotensi, orgasmus atau ejakulasi antara pasien depresi dengan kontrol.

Sebuah penelitian lainnya melaporkan bahwa prevalensi problem seksual pada subjek depresi (misalnya, depresi mayor, distimia, dan depresi singkat berulang adalah dua kali lebih sering bila dibandingkan dengan kontrol (50% vs 24%). Perbedaan ini mencakup masalah emosional, disfungsi seksual, dan penurunan atau peningkatan libido. Penelitian ini dilakukan pada kelompok usia 28-35 tahun.¹¹

Pada penderita depresi yang tidak diobati, prevalensi disfungsi seksual pada pasien depresi yang tidak diobati adalah sama dengan pasien depresi yang menerima obat (50% pada benzodiazepin dan 50% pada antidepresan) atau psikoterapi. Namun demikian, derajat disfungsi seksual lebih ringan pada pasien yang menerima terapi (62%) bila dibandingkan dengan yang tidak menerima terapi (45%). Prevalensi disfungsi seksual lebih tinggi pada kedua kelompok tersebut bila dibandingkan dengan kontrol (26%). Selanjutnya tidak ada perbedaan prevalensi disfungsi seksual yang bermakna secara statistik antara pasien yang diterapi obat (62%) atau hanya yang mendapat psikoterapi (63%).¹¹

Berkurangnya hasrat seksual lebih sering merupakan simptom depresi, sedangkan tertundanya ejakulasi dan orgasmus kerap dikaitkan dengan efek samping antidepresan. Hasrat seksual dipengaruhi oleh berbagai faktor psikologik misalnya, rasa senang, sedih, saling mencintai, dan ketidakharmonisan pernikahan.¹²

Disfungsi ereksi lebih sering dikaitkan dengan penyakit fisik, misalnya diabetes melitus dan hipertensi. Berbagai obat, misalnya antihipertensi dan preparat hormon (antiandrogen dan agonis *gonadotropin-releasing-hormone*) juga berperan dalam terjadinya disfungsi seksual. Antidepresan, misalnya *selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)*, dapat pula menyebabkan disfungsi seksual. Relawan sehat yang diberikan fluvoksamin memperlihatkan efek samping disfungsi seksual, yaitu tertundanya ejakulasi.¹³

Evaluasi Klinis Disfungsi Seksual

Disfungsi seksual merupakan masalah yang kompleks pada depresi. Evaluasi disfungsi seksual pada pertemuan pertama (sebelum mendapat pengobatan) sangat perlu. Ada enam ranah yang harus dievaluasi sebagai pemeriksaan awal, yaitu:

1. Fungsi seksual premorbid dan sebelum mendapatkan pengobatan
2. Komorbiditas gangguan psikiatrik dan penyalahgunaan zat (termasuk tembakau)
3. Gangguan medik
4. Semua obat yang digunakan (termasuk obat yang tidak diresepkan)
5. Fungsi seksual selama episode depresif tetapi sebelum pengobatan dimulai
6. Hubungan interpersonal terkait fungsi seksual (hubungan perkawinan).¹⁴

Evaluasi fungsi seksual premorbid dan sebelum mendapat pengobatan hendaknya ditanyakan lebih rinci (tidak terbatas hanya pada "Bagaimana kehidupan seks Anda?". Klinikus perlu menanyakan tentang fase fungsi seksual, (libido, kemampuan ereksi, atau orgasmus), fantasi seksual, frekuensi hubungan seksual dan masturbasi, serta kepuasan seksual secara menyeluruh. Untuk dapat dikuantifikasi beratnya disfungsi seksual, instrumen yang sudah divalidasi dapat digunakan, misalnya Arizona Sexual Experience Scale.¹⁵

Faktor Risiko Disfungsi Seksual

Penelitian melaporkan faktor risiko disfungsi seksual di antara pasien-pasien psikiatri yang mendapat perawatan di ruangan rawat inap adalah :

1. Riwayat kekerasan seksual, emosi dan fisik
2. Melukai diri sendiri dan depresi
3. Buruknya kesehatan fisik, penyakit jantung dan paru-paru
4. Penggunaan antidepresan.¹⁶

Disfungsi Seksual Akibat Antidepresan

Menurut DSM-IV disfungsi seksual dikaitkan dengan obat atau terkait dengan hubungan seksual. Gangguan ini menimbulkan penderitaan atau disfungsi. Selain itu, terdapat bukti bahwa disfungsi seksual disebabkan oleh penggunaan antidepresan, terjadi dalam satu bulan penggunaan obat, atau penggunaan antidepresan secara etiologi dikaitkan dengan gangguan disfungsi seksual.

Adanya disfungsi seksual akibat obat untuk pertama kalinya dilaporkan pada tahun 1960-an, yaitu dikaitkan dengan penggunaan *monoamine oxidase inhibitor (MAOI)* dan antidepresan trisiklik. Pada tahun 1980 ditemukan antidepresan baru, yaitu SSRI, dan semenjak itu terjadi peningkatan laporan efek samping disfungsi seksual. Peningkatan ini dapat disebabkan oleh:

1. Semakin luasnya penggunaan antidepresan
2. Evaluasi efek samping antidepresan yang semakin baik
3. Meningkatnya perhatian terhadap
4. Yang mendapat SSRI lebih sering mengalami disfungsi seksual bila dibandingkan dengan mendapat trisiklik
5. Kompetisi pemasaran di antara perusahaan farmasi

Selective serotonin reuptake inhibitor sering memberikan dampak negatif terhadap semua fase siklus seksual, menyebabkan penurunan atau tidak adanya libido, gangguan hasrat, disfungsi ereksi, tertundanya ejakulasi, tidak ada atau tertundanya orgasme.¹⁷ Insiden disfungsi seksual terkait SSRI antara 30%-50%.¹⁸

Disfungsi seksual juga dilaporkan sebagai efek samping *serotonin norepinefrin reuptake inhibitor (SNRI)* tetapi angkanya lebih rendah terutama pada duloksetin, desvenlafaksin, dan milnacipram.¹⁹

Efek samping disfungsi seksualnya nefazodon lebih rendah, namun ia lebih toksik terhadap hepar. Begitu pula dengan bupropion yang bekerja pada sistem dopamin dan norepinefrin, efek samping disfungsi seksualnya juga lebih rendah bila dibandingkan dengan SSRI atau venlafaksin. Moklobemid, *reversible inhibitor of*

monoamine oxidase A (RIMA), mempunyai efek minimal terhadap fungsi seksual.²⁰

Agomelatin, antidepresan baru dengan efek agonis langsung pada MT_1 , MT_2 dan antagonis pada $5-HT_{2C}$. Ia tidak berefek buruk terhadap fungsi seksual. Kurangnya dampak buruk terhadap fungsi seksual dikaitkan dengan efeknya yang sinergis pada melatonin dan serotonin tersebut.²¹

Disfungsi seksual misalnya hasrat seksual pada lelaki serta orgasme pada perempuan lebih rendah pada kelompok yang mendapat agomelatin bila dibandingkan dengan venlafaksin. Adanya disfungsi seksual nilai dengan *Sex Effects Scale*.²²

Penelitian lainnya menggunakan Arizona Sexual Experience Scale, memperlihatkan angka disfungsi seksual adalah sama antara agomelatin dengan plasebo. Penelitian lainnya yang dilakukan terhadap relawan lelaki sehat menunjukkan bahwa disfungsi seksual yang derajatnya sedang hingga berat pada kelompok yang mendapat agomelatin adalah < 5%, paroksetin adalah 62, dan pada plasebo adalah 0%.²³

Disfungsi seksual akibat penggunaan antidepresan dapat menyebabkan penderitaan yang bermakna bagi penderita depresi. Selain itu, disfungsi seksual dapat pula menyebabkan ketidakpatuhan terhadap antidepresan atau penghentian pengobatan, baik pengobatan jangka pendek maupun panjang. Sebuah penelitian yang dilakukan terhadap pasien yang menerima antidepresan selama tiga bulan melaporkan bahwa disfungsi seksual merupakan efek samping yang paling mengganggu.²⁴ Sebanyak 42% lelaki dan 15% perempuan menghentikan penggunaan antidepresan karena efek samping disfungsi seksual.²⁵ Di bawah ini adalah tabel frekuensi disfungsi seksual pada pengobatan antidepresan.²⁶

Frekuensi Disfungsi Seksual pada Penggunaan Antidepresan

<10%	10%-30%	> 30%
Bupropion	Citalopram	Fluoksetin
Milnacipram	Duloksetin	Fluvoksamin
Mirtazapin	Escitalopram	Paroksetin
Moklobemid	Venlafaksin	Sertralin
Reboksetin		
Agomelatin		

Adanya perbedaan frekuensi disfungsi seksual pada penggunaan antidepresan dikaitkan dengan neurotransmitter dan neuropeptida yang berperan dalam terjadinya disfungsi seksual tersebut, misalnya:

- a. Penurunan aktivitas dopamin
- b. Agonis reseptor 5HT₂ dan 5-HT₃
- c. Hambatan pada reseptor adrenergik dan kolinergik
- d. Hambatan sintesis nitrit oksida

Obat-obat yang dapat memperbaiki neurotransmitter dan neuropeptida di atas dapat mengurangi disfungsi seksual, misalnya:

1. Meningkatkan aktivitas dopamin

Bupropion, psikostimulansia, dan amantadin dapat mengatasi disfungsi seksual. Penelitian yang menambahkan bupropion yang dosis 150 mg tidak dapat memperbaiki disfungsi seksual yang disebabkan oleh SSRI.²⁷

Penelitian lainnya yang bertujuan untuk mengetahui frekuensi aktivitas seksual dan perbaikan hasrat seksual pada pasien depresi yang sedang menggunakan SSRI menunjukkan bahwa penambahan bupropion dengan dosis 150 mg dua kali sehari memperbaiki hasrat seksual dan meningkatkan frekuensi hubungan seksual secara bermakna.²⁸

Penambahan bupropion terhadap venlafaksin juga dapat memperbaiki disfungsi seksual, namun dapat pula meningkatkan tekanan darah.²⁹

Penambahan metilfenidat terhadap antidepresan monoterapi tidak memperbaiki luaran (*outcome*) depresi secara bermakna tetapi ia dapat memperbaiki fungsi seksual.³⁰

2. Antagonis reseptor 5-HT₂ dan 5-HT₃ atau agonis 5-HT_{1A}

Beberapa antidepresan bersifat antagonis terhadap reseptor 5-HT₂ atau 5-HT₃. Penambahan mirtazapin tidak memperlihatkan perbaikan disfungsi seksual yang disebabkan oleh pemberian fluoksetin. Sebaliknya, mirtazapin menunjukkan perbaikan disfungsi seksual yang diinduksi oleh duloksetin.³¹

Obat-obat yang bekerja sebagai agonis 5-HT_{1A} dapat memperbaiki disfungsi seksual akibat SSRI, terutama pada wanita.³²

3. Blokade reseptor adrenergik dan kolinergik

Yohimbin suatu agonis α -adrenergik dapat memperbaiki disfungsi seksual, tetapi juga mempunyai dampak negatif lainnya.³³ Sildenafil, *inhibitor pospodiesterase* dengan dosis 25-100 mg memperlihatkan perbaikan yang signifikan pada fungsi seksual akibat penggunaan SSRI, pada fase remisi depresi, baik pada lelaki maupun pada perempuan.^{34,35}

Neurotransmitter serotonin menghambat reflek ejakulasi. Prevalensi disfungsi seksual akibat penggunaan SSRI sangat bervariasi. Bervariasinya prevalensi ini disebabkan oleh:

1. Sedikitnya data pada populasi umum, sehingga sulit menentukan normal pada *base line*
2. Karena pengaruh penyakit terhadap hubungan sosial dan perilaku, risiko disfungsi seksual lebih tinggi pada pasien dengan gangguan jiwa
3. Perilaku seksual manusia dipengaruhi oleh sosial dan budaya, misalnya bervariasi di antara kelompok etnik, waktu, tempat, dan kelas sosial
4. Data mengenai perilaku seksual lebih rendah, karena hanya 60% klinikus yang menanyakan secara langsung kepada pasien
5. Skala yang digunakan tidak divalidasi, tidak ada penilaian pada awal penelitian
6. Banyak penelitian tidak mempertimbangkan faktor perancu, misalnya komorbiditas dengan gangguan jiwa lainnya, penyalagunaan zat, penyakit fisik, atau penggunaan obat lainnya (obat kardiovaskular)³⁶

Fungsi Seksual Sebagai Komponen Remisi dan Kualitas Hidup

Disfungsi seksual merupakan aspek yang relatif terabaikan ketika menilai remisi dan kualitas hidup, meskipun prevalensinya cukup tinggi dan berdampak buruk terhadap kepatuhan terapi.

Selain tidur dan fungsi neurokognitif, fungsi seksual yang sehat merupakan ukuran penting untuk menilai baiknya kualitas hidup seseorang.³⁷ Penelitian yang dilakukan terhadap 6.000 pasien yang mendapat antidepresan menunjukkan bahwa 85% menilai fungsi seksual sebagai “sangat-sangat penting”, “sangat penting”, atau “penting”, hanya tiga persen yang menyatakan “tidak penting”.¹⁸

Penatalaksanaan Disfungsi Seksual pada Pasien Depresi

Disfungsi seksual pada depresi hendaklah diobati secara komprehensif. Pemilihan antidepresan perlu hati-hati karena antidepresan tertentu dapat menyebabkan disfungsi seksual.

Peningkatan gaya hidup sehat, misalnya mengurangi, latihan fisik, menghentikan kebiasaan merokok dan penyalahgunaan zat lainnya harus dilakukan. Sehatnya gaya hidup dapat membantu dalam berbagai hal, misalnya peningkatan citra diri, rasa bahagia, kesehatan menyeluruh, dan sistem terkait respons seksual.

Cognitive behavior therapy (CBT) yang fokus pada disfungsi seksual dapat membantu pasien mengatasi disfungsi, mengurangi berat gejala yang membantu mencegah memperburuknya simptom disfungsi seksual. Mengedukasi pasien misalnya tentang masturbasi, saling masturbasi, dan penggunaan vibrator juga dapat membantu pasien.³⁸

Langkah-langkah Untuk Memperbaiki Kehidupan Seksual

1. Meningkatkan pengetahuan tentang seksual: hal-hal yang terkait seksual dapat dipelajari melalui buku-buku, internet dan lain-lain. Informasi tentang tersebut dapat diaplikasikan dalam kehidupan sehari-hari bersama pasangan.
2. Sediakan waktu untuk diri sendiri: bila usia bertambah, respons seksual mulai menurun. Lingkungan yang tenang, nyaman, tidak ada gangguan dapat meningkatkan fungsi seksual. Perubahan fisik membutuhkan waktu yang lebih banyak untuk terangsang dan mencapai orgasme. Hal ini bukanlah sesuatu yang buruk.
3. Menggunakan lubrikasi: kekeringan vagina yang sering ditemukan pada masa perimenopause dapat diatasi dengan penggunaan cairan lubrikasi dan gel. Gunakan lubrikasi untuk mengatasi rasa nyeri ketika berhubungan seks. Bila lubrikasi tidak dapat bekerja, diskusikan pilihan lain dengan dokter.
4. Mempertahankan afeksi fisik: berciuman untuk menentukan emosi atau ikatan fisik dapat dilakukan.
5. Sentuhan: teknik yang fokus terhadap sensasi yang terapis seks gunakan untuk menetapkan kembali intimasi fisik tanpa perasaan tertekan. Berbagai buku atau video memberikan variasi dalam

hal ini. Meminta pasangan untuk menyentuh dengan cara yang diinginkan dapat membantu.

6. Lakukan posisi berbeda: melakukan posisi yang berbeda tidak saja menambah minat, tetapi juga dapat membantu mengatasi masalah.
7. Menuliskan fantasi: latihan ini dapat membantu untuk mengetahui kemungkinan aktivitas yang dapat kembali menghidupkan fantasi. Memikirkan pengalaman-pengalaman atau ingatan yang menggairahkan dapat membantu meningkatkan hasrat seksual.
8. Lakukan latihan untuk menguatkan otot-otot panggul: laki-laki dan perempuan dapat memperbaiki kebugaran seksnya dengan melatih otot lantai pelviknya. Latihan ini dapat dilakukan misalnya, menguatkan otot yang digunakan ketika sedang menahan kencing. Tahan kontraksi ini sekitar 2-3 detik, kemudian lepaskan, ulangi sepuluh kali dan lakukan lima kali sehari. Latihan ini dapat dilakukan pada setiap tempat dan situasi
9. Cobalah santai: lakukan sesuatu sebelum melakukan hubungan seks misalnya, makan malam bersama. Lakukan yoga atau latihan pernafasan.
10. Gunakan vibrator: vibrator dapat membantu perempuan belajar tentang respons seksualnya dan menunjukkan kepada pasangannya hal yang diinginkannya.
11. Jangan menyerah; bila usaha Anda tidak terlihat hasilnya, jangan menyerah. Dokter Anda dapat menentukan penyebabnya dan dapat memberikan terapi yang efektif.

Memilih antidepresan yang rendah efek samping disfungsi seksualnya, sejak awal pengobatan, sangat dianjurkan. Bupropion, milnacipram, mirtazapin, moklobemid, reboksetin, agomelatin merupakan antidepresan yang efek samping disfungsi seksualnya lebih ringan. Untuk mengurangi ketidakpatuhan terhadap pengobatan adanya efek samping disfungsi seksual akibat penggunaan antidepresan, penggantian jenis antidepresan perlu dilakukan. Selain itu, beberapa obat, misalnya siproheptadin, mianserin, neostigmin, amantadin, dan deksamfetamin dapat pula diberikan sebagai terapi tambahan. Penelitian mengenai obat ini masih sangat sedikit.³⁹ Sildenafil dapat menghilangkan disfungsi seksual pada depresi. Sebuah penelitian yang dilakukan terhadap 136 pasien disfungsi

seksual dengan depresi menunjukkan bahwa sebanyak 76%, mendapat perbaikan dengan sildenafil sedangkan 18% menerima plasebo.⁴⁰

Simpulan

Disfungsi seksual merupakan salah satu simptom GDM. Prevalensi disfungsi seksual pada populasi umum yaitu 20%-30% sedangkan pada pasien dengan GDM adalah 25%-47%. Pada pasien depresi yang tidak diobati, prevalensinya lebih tinggi yaitu 50%. Angka prevalensi disfungsi seksual pada depresi sangat bervariasi. Bervariasinya angka ini disebabkan oleh beberapa hal, misalnya beragamnya instrumen yang digunakan untuk mengevaluasi disfungsi seksual tersebut.

Antidepresan dapat menginduksi disfungsi seksual. Obat-obat yang bersifat serotonergik poten, misalnya SSRI, dikaitkan dengan disfungsi seksual. Oleh karena itu, evaluasi disfungsi seksual pada pertemuan pertama (sebelum mendapat pengobatan), sangat perlu.

Faktor risiko terjadinya disfungsi seksual, misalnya kekerasan seksual yang pernah dialami, perlu ditelusuri. Fungsi seksual yang sehat merupakan ukuran penting untuk menilai baiknya kualitas hidup seseorang. Obat-obat yang rendah kerjanya pada serotonin mempunyai efek samping disfungsi seksual minimal. Salah satu anti depresan yang efek samping disfungsi seksualnya minimal yaitu agomelatin.

DAFTAR RUJUKAN

1. Baldwin DS. *Depression and sexual function*. J Psychopharmacol 1996; **10** (Suppl.1): S 30-34.
2. Schreiner-Engel P, Schiavi RC. *Lifetime psychopathology in individuals with low sexual desire*. J Nerv Ment Dis 1986; **174**: 646-651.
3. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual dysfunction in the United State: prevalence and predictors*. JAMA 1999; **281**: 537-544.
4. Bonierbale M, Lancon C, Tignol J. *The ELIXIR study; evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France*. Curr Med Res Opin 2003; **19**: 114-124.
5. Montejo A, Lloarca G, Izquierdo J. *Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients*. J Clin Psychiatry 2001; **62**: 10-21.

6. Bhugra D, De Silva P. *Sexual dysfunction across cultures*. Int Rev Psychiatry 1993; **5**: 243-252
7. Dunn KM, Croft PR, Hackett JI. *Sexual problem: a study of the prevalence and need for health care in the general population*. Fam Pract 1998; **15**: 519-524.
8. Ernst C, Foldenyi M, Angst J. The Zurich Study: XXI. *Sexual dysfunctions and disturbances in young adults*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1993; **243**: 179-188.
9. Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, Bagby RM. *Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression*. J Affect Disord 1999; **56**: 201-208.
10. Mathew RJ, Weinman ML. *Sexual dysfunctions in depression*. Arch Sex Behav 1982; **11**: 323-325.
11. Angst J. *Sexual problems in healthy and depressed patients*. Int Clin Psychopharmacol 1998; **13 (Suppl 6)**: S1-3.
12. Levine SB. *The nature of sexual desire: a clinicians perspective*. Arch Sex Behav 2003; **32**: 279-285.
13. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Oliver B. *Effect of SSRI antidepressants on ejaculation; a double-blind, randomized, placebocontrolled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline*. J Clinical Psychopharmacol 1998; **18**: 274-281.
14. Gillin MJ. *Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches*. J Clin Psychiatry 1994; **55**: 406-413.
15. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, Manber R. *The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity*. J Sex Marital Ther 2000; **26**: 25-40.
16. Perlman CM, Martin L, Hirdes JP, Curtin TN, Perez E. *Prevalence and predictors of sexual dysfunction in psychiatric inpatients*. Psychosomatics. 2007; **48**: 309-318.
17. Rosen RC, Lane RM, Menza M. *Effects of SSRIs on sexual function: a critical review*. J Clin Psychopharmacology 1999; **19**: 67-85.
18. Clayton AH, Pradko JF, Croft AH, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden WC, Bass KL, Donahue RM, Jamerson BD, Metz A. *Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants*. J Clin Psychiatry 2002; **63**: 3577-366
19. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SR. *Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder*. Curr Med Res Opin 2008; **24**: 1877-1890.

20. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE. *Antidepressant induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine.* J Clin Psychiatry 2000; **61**: 276-281.
21. Sand L, Arranz B. *Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system.* Eur Psychiatry 2008; **23**: 396-402.
22. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K. *A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR.* J Clin Psychopharmacol. 2008; **28**: 329-333.
23. Kennedy SH, Rizvi S. *Sexual functioning and quality of life in patients in remission from depression.* Medicographia; 2009; **31**: 146-151.
24. Bull SA, Hunkeler EM, Lee JY. *Discontinuing or switching serotonin reuptake inhibitors.* Am J Pharmacother. 2002; **36**: 578-584.
25. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. *Survey sexual side effects among severely mental ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance.* J Sex Marital Ther. 2003; **29**: 289-296.
26. Kennedy SH, Lam RW, Nutt J, Thase ME. *Treating depression effectively, 2nd.ed.* Oxfordshire, UK: Informa Healthcare; 2007.
27. Masand PS, Ashton AK, Gupta S, Frank B. *Sustained-release bupropion for selective-serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.* Am J Psychiatry 2001; **158**: 805-807.
28. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG. *A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction.* J Clin Psychiatry 2004; **65**: 62-67.
29. Kennedy SH, McCann SM, Masellis M. *Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects.* J Clin Psychiatry 2002; **63**: 181-186.
30. Ravindran AV, Kennedy SH, O'Donovan ME. *Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder; result of double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* J Clin Psychiatry 2008; **69**: 87-94.
31. Ravindran LN, Eisfeld BS, Kennedy SH. *Combining mirtazapine and duloxetine in treatment-resistant depression improve*

- outcome and sexual function. J Clin Psychopharmacol.* 2008; **28**: 107-109.
32. Landen M, Erikson E, Agren H. *Effects of buspiron on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors.* *J Clin Psychopharmacol.* 1999; **19**: 268-271.
 33. Michelson D, Kociban K, Tamura R, Morrison MF. *Mirtazapin, yohimbin or planzapine augmentation therapy for serotonin reuptake-associated female sexual dysfunction: a randomized, placebo controlled trial.* *J Psychiatry Res* 2002; **36**: 147-152.
 34. Numberg HG, Hensley PL. *Sildenafil citrate for the management of antidepressant-associated erectile dysfunction.* *J Clin Psychiatry* 2003; **64 (suppl10)**: 20-25.
 35. Numberg HG, Hensley PL, Heyman JR, Croft HA, Debattista C, Paine S. *Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled-trial.* *JAMA* 2008; **300**: 395-404.
 36. Corretti G, Pierucci S, De sciociolo M, Nisita C. *Comorbidity between social phobia and premature ejaculation: study on 242 males affected by sexual disorders.* *J Sex Marital Ther* 2006; **32**: 183-187.
 37. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. *Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction.* *J Affect Disord.* 2002; **69**: 119-140.
 38. Clayton AH, McGarvey L, Claver GJ. The Questionnaire (CSFQ): development, *Psychopharmacol Bull* 1997; **33**: 731-745.
 39. Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim V, Tepner R. *Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention.* *Am J Psychiatr* 2000; **157**: 239-243
 40. Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ. *An open trial of sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction.* *Psychother Psychosom* 1998; **67**: 328-331.

Bab 13

Agomelatin: Antidepresan dengan Mekanisme Kerja Baru

Gangguan depresi merupakan gangguan jiwa yang sering ditemui, kronik dan kerap kali kambuh. Ia menyebabkan disabilitas dan meningkatkan morbiditas, mortalitas, penggunaan pelayanan kesehatan, dan biaya akibat penggunaan antidepresan.¹

Di Eropa, prevalensi gangguan depresi, selama kehidupan, adalah 16,4 % {12,3% *major depressive disorder* atau gangguan depresi mayor (GDM) dan 4,1% distimia}. Prevalensi GDM dalam satu tahun adalah 3,9% dan distimia sebanyak 1,15 tetapi hanya 21,7 & dari kasus-kasus tersebut yang teridentifikasi dengan tepat dan mendapat pengobatan yang sesuai. Tingginya jumlah gangguan depresi yang tidak terdiagnosis dapat menyebabkan buruknya luaran (*outcome*) depresi tersebut.²

Pengobatan dengan *tricyclic antidepressants (TCAs)* sering dibebani oleh efek samping atau kurangnya tolerabilitas. Kurangnya tolerabilitas dapat menyebabkan ketidakpatuhan terhadap pengobatan. Ketidakpatuhan terhadap pengobatan dapat pula menyebabkan tidak sempurnanya pengobatan depresi.

Antidepresan *selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)* memiliki keamanan dan tolerabilitas lebih baik bila dibandingkan dengan TCAs atau *monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)*. Walaupun demikian, SSRI sering pula mempunyai efek samping saluran pencernaan, penambahan berat badan, disfungsi seksual dan simptom penghentian obat (*discontinuation symptoms*), serta buruknya kepatuhan terhadap terapi jangka panjang.

Data mengenai perbedaan efikasi antara SSRI dengan TCA tidak konsisten. Beberapa peneliti menyatakan bahwa efikasi SSRI tidak

sebaik TCA, tetapi ada pula yang menyatakan bahwa kedua golongan obat tersebut memiliki efikasi yang sama. Meskipun demikian, The American Psychiatric Association's Practice Guidelines menyatakan bahwa pemilihan antidepresan dapat berdasarkan pertimbangan efek samping, tolerabilitas, dan harganya.³

Tersedianya antidepresan baru dengan efikasi dan toleransi yang baik serta dapat memberikan keuntungan yang bermakna bagi pasien, sangat diperlukan. Antidepresan dengan respons yang baik, aktivitas yang lebih luas, awitan kerja yang lebih cepat, kurangnya interaksi obat, tidak adanya potensi kardi toksik, minimalnya efek antikolinergik dan adrenergik, serta tidak berpotensi menginduksi mania, merupakan antidepresan yang diharapkan oleh klinikus.

Agomelatin merupakan antidepresan baru dengan profil farmakologi baru. Ia efektif mengatasi depresi dan tolerabilitasnya baik. Efek antidepresannya yaitu melalui mekanisme kerjanya sebagai agonis kuat terhadap melatonin (MT_1 dan MT_2) dan antagonis selektif reseptor $5-HT_{2C}$. Baiknya tolerabilitas agomelatin disebabkan tidak adanya afinitas yang bermakna terhadap reseptor muskarinik, histaminik, adrenergik, noradrenergik, dopaminergik, reseptor $5-HT_{1A}$, atau terhadap transporter monoamin.⁴

Beban dan Profil Klinis Depresi

Menurut World Health Organization (WHO), depresi merupakan ranking keempat penyebab beban penyakit. Diperkirakan pada tahun 2020, depresi menjadi penyebab morbiditas kedua. Depresi mempengaruhi kualitas hidup dan produktivitas kerja. Sebuah penelitian lainnya menunjukkan bahwa angka prevalensi satu tahun adalah 5% dengan kekambuhan 85%. Biaya langsung dan tidak langsung di Amerika Serikat pada tahun 2000 adalah 80 juta dolar.⁵

Gejala depresi ditandai dengan adanya mood depresi dan hilangnya minat terhadap aktivitas yang biasa dilakukan. Selain itu, terdapat paling sedikit tiga gejala lainnya, misalnya perubahan nafsu makan, berat badan, konsentrasi, tidur, energi, dan aktivitas psikomotor, rasa tidak berguna, rendah diri, rasa bersalah, dan ide-ide bunuh diri.⁶

Penyebab depresi adalah multifaktor. Interaksi faktor genetik dengan faktor lingkungan diduga berkontribusi pada berbagai subtype depresi. Gangguan sirkadian, misalnya tidur-bangun merupakan marker biologik depresi yang utama.

Keterbatasan Antidepresan yang Tersedia saat ini

Selective serotonin reuptake inhibitors dan *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)* merupakan antidepresan lini pertama karena tolerabilitasnya dan keamanannya baik. Kemudian berkembang lagi obat antidepresan dengan formulasi sedikit berbeda misalnya paroksetin, bupropion, escitalopram, dan duloksetin. Berdasarkan penelitian meta-analisis, efikasi obat-obat baru ini seimbang dengan SSRI atau SNRI yang terdahulu.⁸

Antidepresan TCA dan MAOI dikelompokkan sebagai antidepresan lini kedua dan ketiga karena profil tolerabilitasnya kurang baik tetapi obat ini masih diberikan bila terapi dengan antidepresan lainnya tidak berhasil.⁹

Meskipun tolerabilitas SSRI dan SNRI lebih baik bila dibandingkan dengan TCA dan MAOI, ia masih dikaitkan dengan berbagai efek samping, misalnya ansietas di awal terapi, mual, insomnia, disfungsi seksual, somnolen dan penambahan berat badan.

Bupropion adalah antidepresan yang bekerja pada dopamin dan norepinefrin, dapat menyebabkan keterjagaan yang berlebihan dan insomnia. Tidak begitu halnya dengan trazodon, nefazodon, mirtazapin, obat-obat ini memberikan efek antidepresan melalui mekanisme kerjanya sebagai antagonis 5-HT_{2A/2C} pasca sinap. Antagonis pada 5-HT_{2A/2C} ini menyebabkan adanya perbaikan insomnia dan tidak adanya gangguan fungsi seksual.¹⁰

Efek samping terutama yang melibatkan sistem pencernaan, metabolik dan susunan saraf pusat (SSP) paling sering disebabkan oleh antidepresan. Gangguan tidur dilaporkan oleh hampir 90% pasien dengan depresi. Keadaan ini dapat menjadi lebih berat karena sebagian besar antidepresan mempunyai efek samping gangguan tidur. disfungsi seksual, misalnya gangguan ereksi dan orgasme dialami oleh hampir 50% pasien yang menggunakan SSRI. Selain itu, penambahan berat badan juga sering terjadi dan sering pula menyebabkan ketidakpatuhan terhadap terapi. Penghentian antidepresan secara tiba-tiba, misalnya paroksetin dan venlafaksin, dikaitkan pula dengan pemanjangan simptom penghentian obat.¹¹

Mekanisme Kerja Agomelatin

Agomelatin adalah antidepresan yang bekerja sebagai agonis kuat pada reseptor melatonin (MT_1) dan (MT_2) serta antagonis selektif pada reseptor 5-HT_{2C}.¹² Reseptor MRT_1 dan MT_2 di *suprachiasmatic nucleus* (SCN) berperan dalam memperbaiki gangguan pada siklus tidur-bangun dan ritmik sirkadian lainnya.¹³

Penelitian yang dilakukan untuk melihat kerja agomelatin terhadap enzim dan 80 reseptor lainnya menunjukkan bahwa agomelatin hanya mempunyai afinitas terhadap MT_1 , MT_2 , dan 5-HT_{2C}. Meskipun agomelatin, secara *in vitro* berinteraksi dengan 5-HT_{2B} (antagonis), interaksinya dianggap tidak berarti karena fungsi reseptor tersebut belum jelas tidak begitu banyak di SSP. Selain itu, baik penggunaan secara akut maupun kronik, agomelatin tidak mempengaruhi densitas 5-HT_{1A} yang banyak terdapat di nukleus rafe dorsalis dan hipokampus. Kerjanya pada 5-HT_{1A} ini berbeda dengan SSRI dan TCA yaitu kedua antidepresan ini bersifat agonis terhadap 5-HT_{1A}.¹⁴

Agomelatin bersifat antagonis terhadap reseptor 5-HT_{2C}. Ia memblok ereksi penis yang disebabkan oleh agonis reseptor 5-HT_{2C}. Selain itu, agomelatin juga meningkatkan kadar dopamin di nukleus akumben atau striatum.¹⁵

Waktu paruh agomelatin pendek, yaitu 2 jam pada manusia. Agomelatin diabsorpsi dengan cepat melalui oral. Metabolismenya terjadi di hepar oleh enzim sitokrom P450 1A2 dan 2C9. Ia diekskresikan terutama melalui urin. Dosisnya satu kali per hari dan diberikan di malam hari.¹⁶

Melatonin

Melatonin merupakan hormon yang diekskresikan oleh glandula pineal. Ia berasal dari molekul serotonin. Melatonin berperan dalam mengatur siklus tidur-bangun manusia dan mamalia lainnya. Produksi melatonin bervariasi sesuai ritmik sirkadian yang dikontrol oleh SCN di hipotalamus. Pada manusia, produksi melatonin sesuai dengan tidur malam. Tingginya kadar melatonin pada malam hari dikaitkan dengan awitan rasa-rasa mengantuk dan rasa ingin tidur.

Melatonin berperan pula mengontrol secara fotoperiodik peristiwa-peristiwa endokrin lainnya terutama *hypothalamic-pituitary-gonadal axis* (HPG). Ia juga berfungsi memodulasi fungsi imun,

mood, dan sistem reproduksi. Melatonin merupakan antioksidan kuat, mampu menangkap radikal bebas dan dapat pula berfungsi sebagai onkostatik. Ia mempunyai efek menekan eksitabilitas SSP dan memiliki efek neuroprotektif dengan cara melawan eksitotoksisitas. Selain itu, melatonin juga berefek analgesik melalui kerjanya di reseptor opioid dan memiliki efek regulasi metabolisme serotonin.

Peranan MT1 dan MT2 dalam mengatur jam sirkadian SCN mendasari mekanisme kerja agomelatin dalam memperbaiki gangguan pada siklus tidur-bangun dan ritmik sirkadian lainnya. Peningkatan aktivitas reseptor MT1 di SCN dan region limbik memberikan efek perbaikan terhadap tidur, sedangkan peningkatan aktivitas MT2 dapat pula memperbaiki perpindahan fase ritmik sirkadian. Dengan kata lain, agomelatin berperanan meresinkronisasikan gangguan ritmik sirkadian.

Gangguan sekresi dan kadar melatonin ditemukan pada berbagai gangguan psikiatrik, misalnya depresi bipolar dan unipolar, gangguan mood terkait musim, bulimia, anoreksia, memperbaiki gangguan fase sirkadian, misalnya *jet lag* dan pula meningkatkan kecepatan masuk tidur, mempertahankan, dan memperbaiki kualitas hidup.¹⁷

Serotonin 5-HT_{2C}

Neuron serotonin terletak di nukleus rafe *midbrain*, pons, dan medula. Sekitar 20% serotonin dalam tubuh terdapat di SSP. Di perifer serotonin terletak di platelet, sel mas dan sel enterokromafin di sistem pencernaan. Ia berperanan memodulasi motilitas sistem pencernaan.

Saat ini, paling sedikit telah teridentifikasi empat belas reseptor serotonin. Reseptor-reseptor tersebut yaitu 5-HT₁ (A-F), 5-HT₂ (A-C), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅ (α - β), 5-HT₆, dan 5-HT₇. Reseptor 5-HT_{2C}, dalam kadar yang tinggi, terdapat di formasio hipokampus, korteks prefrontal, amigdala, striatum, hipotalamus dan pleksus koroid. Rangsangan terhadap reseptor 5-HT_{2C} dapat menyebabkan ansiogenik dan efek anorektik. Berkurangnya reseptor ini dikaitkan dengan peningkatan nafsu makan dan obesitas. Pada penelitian biopsi ditemukan adanya peningkatan reseptor 5-HT_{2C} pada otak korban bunuh diri dengan riwayat depresi mayor. Berbagai antidepresan dan antipsikotik bekerja sebagai antagonis reseptor 5-HT_{2C}.¹⁸

Manfaat Antidepresan Agomelatin

Target antidepresan baru yaitu memiliki efikasi lebih superior bila dibandingkan dengan yang sudah tersedia saat ini. Efikasi suatu coba dikatakan superior bila efikasinya lebih baik dan awitan kerjanya lebih cepat. Cepatnya respons antidepresan dapat pula mempercepat hilangnya penderitaan akibat depresi tersebut dan rendahnya biaya pengobatan depresi (tidak memerlukan rawat inap atau memperpendek hari rawat). Selain itu, respons yang cepat dapat pula meningkatkan kepatuhan terhadap terapi karena pasien segera merasakan manfaat pengobatan.

Efikasi superior juga dikaitkan dengan manfaat suatu obat dalam mengatasi depresi pada kelompok yang sulit diobati, misalnya pada kelompok pasien dengan depresi berat atau depresi lebih rendah bila dibandingkan dengan antidepresan kerja ganda (klomipramin dan venflaksin).¹⁹

Agomelatin bermanfaat untuk depresi. Pada percobaan binatang, hasil tes ketidakberdayaan yang dipelajari, tes keputusan, tes dipaksa berenang dan tes stresor ringan yang berkepanjangan, menunjukkan perbaikan dengan agomelatin.²⁰

Penelitian yang dilakukan terhadap manusia menunjukkan bahwa agomelatin terbukti bermanfaat untuk GDM dengan dosis standar 25 mg/hari. Sebuah uji klinis yang dilakukan secara multisenter, multinasional, plasebo-kontrol, dosis tetap agomelatin (1,5, 25 mg/hari) dan paroksetin 20 mg/hari, selama delapan minggu, terhadap 711 pasien dengan GDM (sesuai kriteria DSM-IV), berusia antara 18-65 tahun, skor *Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)* dan *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)* pada *baseline* adalah 27,4 dan 31,5, menunjukkan bahwa setelah delapan minggu pengobatan dengan agomelatin, hanya dosis 25 mg/hari yang memperlihatkan penurunan bermakna pada skor HAM-D dan MADRS bila dibandingkan dengan plasebo ($p < 0.05$).

Analisis responder (penurunan skor HAM-D $\geq 50\%$ dari skor *baseline*), pada dua minggu pertama pengobatan menunjukkan bahwa pada agomelatin, 25 mg/hari, terdapat perbaikan pada 61,5% pasien dan pada plasebo adalah 46,3%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah yang mengalami perbaikan depresi lebih banyak pada kelompok yang mendapat agomelatin bila dibandingkan dengan plasebo. Jumlah perbaikan pada kelompok

yang mendapat paroksetin adalah 56,3% dan hasil tidak berbeda dengan plasebo.

Untuk melihat manfaat peningkatan dosis agomelatin dari 25 mg/hari menjadi 50 mg/hari dilakukan penelitian terhadap 212 pasien yang tidak berespons dengan 25 mg/hari. Penelitiannya bersifat randomisasi, plasebo-kontrol, dan dilakukan selama enam minggu. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok yang dosis obatnya ditingkatkan menjadi 50 mg/hari terlihat adanya penurunan skor HAM-D secara bermakna bila dibandingkan dengan plasebo. Bila dibandingkan dengan plasebo, angka respknder juga lebih tinggi, secara bermakna, pada kelompok agomelatin 50 mg/hari (49,1% vs 34,3%, $p = 0.03$). Jadi, dosis 50 mg/hari bermanfaat bagi pasien yang tidak berespons dengan dosis 25 mg/hari. Pada kelompok yang depresinya sangat berat (skor HAM-D ≥ 25), pada akhir penelitian, penurunan skor total HAM-D tetap lebih tinggi kelompok agomelatin, bila dibandingkan dengan kelompok plasebo.²¹

Penelitian lainnya yang membandingkan antara paroksetin 20 mg/hari dengan plasebo menunjukkan bahwa paroksetin juga lebih efektif bila dibandingkan dengan plasebo ($p < 0.05$). Tidak begitu halnya dengan respons pertama, penurunan skor HAM-D dan MADRS, lebih cepat secara bermakna pada kelompok agomelatin bila dibandingkan dengan kelompok plasebo ($p = 0,008$). Pada kelompok agomelatin, perbaikan yang bermakna setelah dua minggu pemberian, sedangkan pada kelompok paroksetin perbaikan baru terlihat setelah empat minggu. Simpulan, perbaikan depresi terlihat lebih cepat pada kelompok agomelatin.²²

Pada gangguan depresi sering pula ditemukan simptom ansietas. Apabila dibandingkan dengan pemberian plasebo, perbaikan ansietas tersebut, secara bermakna, lebih sering ditemukan pada kelompok yang mendapatkan agomelatin bila dibandingkan dengan plasebo ($p < 0.05$, agomelatin 25 mg/hari). Subjek yang tidak berespons dengan agomelatin dosis 25 mg/hari, dalam dua minggu pemberian, mengalami perbaikan setelah dosis dinaikkan menjadi 50 mg/hari. Perbaikan yang sama juga terlihat pada kelompok yang mendapat paroksetin. Penelitian ini menyimpulkan bahwa agomelatin bermanfaat terhadap komponen ansietas yang terdapat pada depresi.²³

Sebuah penelitian lainnya yang dilakukan terhadap 277 subjek, selama dua belas minggu, randomisasi, satu kelompok mendapat agomelatin 50 mg/hari dan sebagai pembandingnya yaitu kelompok yang mendapat venlafaksin *extended-release* (ER) dengan dosis 75 mg/hari yang setelah dua minggu dinaikkan menjadi 150 mg/hari, menunjukkan bahwa angka remisi (skor MADRS \leq 12) yang dicapai kedua kelompok ini adalah seimbang (73% pada agomelatin dan 67% pada kelompok venlafaksin-ER).²⁴

Remisi, yang ditandai dengan adanya rasa bahagia dan tidak adanya simptom depresi, merupakan target pada terapi akut. Angka remisi pada agomelatin 25 mg/hari, lebih tinggi bila dibandingkan dengan plasebo ($p < 0,01$). Begitu pula halnya dengan paroksetin 20 mg/hari bila dibandingkan dengan plasebo ($p < 0,05$).

Depresi berat merupakan suatu kondisi yang sulit diobati. Semakin berat depresi semakin sedikit pasien yang mengalami remisi spontan atau berespons terhadap terapi. Respons terhadap terapi antidepresan pada pasien dengan depresi derajat berat lebih kurang bila dibandingkan dengan pasien yang derajat depresinya sedang. Dengan kata lain, SSRI memiliki keterbatasan dalam mengatasi depresi derajat berat.²⁵

Depresi dikaitkan pula dengan gangguan fungsi reseptor glukokortikoid dan neurogenesis hipokampus. Agomelatin bekerja pula pada kedua gangguan ini. Perubahan perilaku yang disebabkan oleh agomelatin tidak dihubungkan dengan perubahan pada aksis *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Walaupun demikian, pemberian kronik agomelatin meningkatkan proliferasi sel di girus dentata ventra hipokampus. Hasil ini sesuai dengan bukti terbaru yang menyatakan bahwa depresi dikaitkan dengan pengurangan neurogenesis sel granula di hipokampus dan antidepresan, dari berbagai golongan, dapat meningkatkan neurogenesis. Agonis melatonergik dan antagonis 5-HT_{2C} (agomelatin) bermanfaat pada neurogenesis.²⁶

Agomelatin juga efektif untuk terapi rumatan yang terbukti dari rendahnya insidens kekambuhan bila dibandingkan dengan plasebo. Rendahnya kekambuhan juga didapat pada terapi jangka panjang dengan fluoksetin. Pada populasi dengan depresi yang sangat berat, agomelatin juga mampu mengurangi secara bermakna insiden kekambuhan bila dibandingkan dengan plasebo.²⁵

Gangguan Tidur pada Depresi

Gangguan tidur sering dialami oleh pasien depresi. Abnormalitas arsitektur tidur merupakan psikobiologi yang sangat terkait dengan depresi. Sebagian besar antidepresan mempengaruhi pola fisiologi tidur yang akhirnya memperbaiki simtom tidur bersamaan dengan simtom depresi lainnya. Sebaliknya, beberapa antidepresan juga memperburuk tidur, misalnya menyebabkan insomnia, sedasi, dan mengantuk di siang hari.²⁷

Pola tidur bervariasi sangat luas di antara individu. Pada umumnya, dewasa tidur sekitar 7-8 jam di malam hari tetapi ada pula yang tidur hanya 4-5 jam, namun tetap segar di pagi hari. Selanjutnya ada pula yang harus tidur 10-12 jam agar bisa segar di pagi hari. Secara keseluruhan, manusia menghabiskan 1/3 waktu kehidupannya untuk tidur. Kualitas tidur yang dirasakan adalah salah satu indikator utama dalam rasa nyaman secara subjektif.

Gangguan tidur merupakan simtom dan tanda-tanda fisik paling sering pada depresi ia menjadi salah satu kriteria diagnostik berdasarkan DSM-IV untuk GDM. Sekitar 80% pasien rawat inap dan 70% pasien rawat jalan, diagnosis GDM, melaporkan adanya kesulitan memulai dan mempertahankan tidur, atau sering terbangun dini hari.²⁸

Keluhan tidur lainnya yang sering dikemukakan oleh pasien dengan depresi adalah tidur yang tidak menyegarkan dan gelisah, meskipun durasinya normal. Insomnia kadang-kadang merupakan keluhan yang paling dominan pada pasien dengan depresi.²⁹

Gangguan tidur pada depresi ditandai dengan berkurangnya efisiensi tidur, total durasi tidur, meningkatkan *rapid eye movement (REM)* tidur, dan berkurangnya *slow wave sleep (SWS)*.³⁰ Meskipun tidak spesifik untuk gangguan tidur, perubahan ini digunakan untuk mengetahui mekanisme regulasi tidur sebagai bagian penting patogenesis, bukan hanya sebagai epifonomenon gangguan mood. Perbaikan tidur selama terapi dengan antidepresan adalah penting.

Proses sirkadian juga berperan dalam konsolidasi tidur. Oleh karena itu, perhatian terhadap ritmik sirkadian dapat memberikan manfaat pada terapi depresi. Pada sistem sirkadian mamalia, melatonin bekerja sebagai *chemical messenger* terhadap *pacemaker* sirkadian. Reseptor MT_1 dan MT_2 melatonin sentral, terkonsentrasi terutama di SCN. Di SCN, melatonin berfungsi sebagai umpan

balik. Dengan adanya sinyal siang/malam ke *pacemaker* sirkadian endogen, melatonin keluar dan ia bekerja mengatur ritmik beberapa fungsi tubuh sehingga menginduksi tidur.³¹

Pacemaker sistem sirkadian sentral (sumber utama informasi temporal ritmik) untuk semua proses fisiologik termasuk memodulasi tidur-bangun terletak di SCN, hipotalamus. Asupan cahaya ke retina menyinkronkan *pacemaker* dengan siklus terang-gelap eksternal, melalui traktur retinohipotalamik dari retina ke SCN, yang juga menerima asupan nonfotik tak langsung (dari nukleus rafe). Jaras neuron ini menghubungkan SCN dengan glandula pineal, yaitu tempat disekresikannya melatonin pada pola sirkadian dengan awitan sekresi pada awal malam, puncaknya terjadi pada pertengahan malam, dan paling rendah atau tidak ada pada siang hari.³²

Disorganisasi ritmik sirkadian dikaitkan dengan depresi. Derajat gangguan ritmik sirkadian dikaitkan pula dengan beratnya depresi. Terdapat bukti-bukti peranan sistem sirkadian interna dan siklus tidur-bangun pada depresi. Gangguan tidur merupakan tanda yang kerap ditemukan pada pasien depresi. Manifestasinya dapat berupa sulit jatuh tidur, interupsi tidur, atau bangun dini hari.

Gangguan tidur pada depresi dapat dievaluasi secara objektif dengan polisomnografi, misalnya memantau aktivitas otak dengan *electro encephalography (EEG)*, gerakan bola mata dengan *electrooculography (EOG)* dan aktivitas otot dengan *electro myography (EMG)*.

Tabel di bawah ini memperlihatkan abnormalitas tidur yang terlihat pada pasien depresi. Bila dibandingkan dengan subjek normal, pasien dengan depresi memperlihatkan penurunan efisiensi tidur akibat peningkatan latensi tidur, terbangun setelah awitan tidur, terbangun dini hari, penurunan SWS, perpindahan tidur REM menjadi lebih awal pada malam (latensi REM memendek), dan peningkatan densitas REM. Selama depresi, polisomnogram juga memperlihatkan kurangnya tidur delta pada siklus pertama dan lebih banyak tidur delta pada siklus kedua.

Tabel 1. Abnormalitas Tidur Terlihat pada Pasien dengan GDM

Awitan dan kontinuitas tidur	Arsitektur tidur
↑ Latensi awitan tidur	↓ Latensi REM (< 60 menit)
↑ Terjaga	↑ Siklus pertama densitas REM
↓ Efisiensi tidur	↓ Tidur gelombang lambat
↑ Terbangun dini hari	↑ Terbangun intratidur
↓ Total durasi tidur	↓ Rasio tidur delta

REM, meningkat (↑) atau menurun (↓) dibandingkan dengan subjek yang tidak depresi

Beberapa abnormalitas tidur yang terlihat pada depresi juga terjadi pada gangguan psikiatrik lainnya. Beberapa bentuk pergantian tidur REM (pendeknya latensi tidur, meningkatnya densitas REM, pemendekan rerata latensi gerakan mata selama tidur REM) dilaporkan lebih spesifik pada gangguan mood.³³

Kemungkinan gangguan tidur merupakan bagian dari gejala depresi atau penyebab depresi masih belum dapat dipastikan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat depresi memperlihatkan perubahan arsitektur tidur yang menetap hingga fase remisi. Penelitian lainnya melaporkan bahwa perubahan arsitektur tidur tetap berlanjut hingga remisi bahkan hingga antidepresan dihentikan.³⁴ Ada pula penelitian yang memperlihatkan bahwa kekambuhan dan perbaikan klinis depresi sering didahului oleh perubahan pada tidur.³⁵

Antidepresan dan Tidur: Terapeutik versus Efek Samping

Secara umum, dengan pengukuran secara subjektif dan objektif, perbaikan tidur pada pasien depresi terjadi dalam 3-4 minggu pengobatan antidepresan. Sebagian besar antidepresan mempengaruhi fisiologi stadium tidur dan memperlihatkan manfaat yang spesifik pada variabel poligrafi tidur. Manfaat tersebut lebih jelas dan konsisten pada tidur REM sedangkan manfaat pada tidur NREM, terutama pada SWS, hampir tidak ada bukti.³⁶

Supresi tidur REM dan peningkatan latensi awitan tidur REM merupakan efek yang paling konsisten terhadap tidur yang disebabkan oleh sebagian besar obat antidepresan, misalnya antidepresan

trisiklik dan SSRI. Penurunan aktivitas kolinergik dan peningkatan aktivitas serotonergik merupakan dua faktor utama yang mempengaruhi tidur REM. Penurunan dalam jumlah tidur REM terlihat lebih besar pada awal terapi dan secara berangsur-angsur berkurang selama terapi jangka panjang, kecuali padapemberian MAOI yang menyebabkan tidak adanya tidur REM untuk beberapa bulan.³⁷

Beberapa antidepresan misalnya trimipramin, nefazodon, trazodon, tidak menimbulkan inhibisi tidur REM pada pasien depresi. Trazodon dikaitkan dengan peningkatan total durasi tidur dan peningkatan SWS. Obat antidepresan yang bekerja sebagai antagonis serotonin 5-HT_{2C} misalnya, mianserin, mirtazapin, nefazodon, dan trazodon sering meningkatkan tidur dan memperbaiki kontinuitas tidur.³⁸

Efek antidepresan terhadap tidur, secara subjektif jarang diteliti secara sistematis. Fokus utama biasanya terhadap respons terapi. Perubahan tidur pada pasien depresi sering dianggap ukuran luaran sekunder. Efek tidur subjektif dapat diukur dengan *visual analog scale (VAS)* yaitu instrumen yang bisa menilai aspek tidur dan fungsi di siang hari. Pada instrumen HAM-D terdapat tiga butir aspek tidur, yaitu insomnia awal, pertengahan, dan akhir.

The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) merupakan instrumen yang banyak digunakan yaitu pasien menilai sendiri keadaan tidurnya, saat ini, dan membandingkannya dengan keadaan sebelum mendapat terapi. Instrumen LSEQ dapat menilai waktu jatuh tidur, kualitas tidur, terbangun dari tidur, dan perilaku setelah bangun. Instrumen ini dapat digunakan berulang kali, merupakan satu seri ukuran, dan cukup reliabel dan konsisten.³⁹

Inisiasi tidur dan pemeliharaan tidur dipengaruhi oleh anti-depresan tetapi efeknya tidak konsisten untuk masing-masing obat. Beberapa antidepresan misalnya, klomipramin dan SSRI terutama fluoksetin, dapat mengganggu tidur pada awal pengobatan. Anti-depresan lainnya, misalnya amitriptilin dan antagonis reseptor 5-HT_{2C}, dapat meningkatkan tidur. efek ini terjadi dalam jangka pendek tetapi setelah beberapa minggu tidak terlihat lagi perbedaan yang bermakna untuk masing-masing obat.

Beberapa obat antidepresan juga memiliki efek terhadap tidur. Insomnia dapat terjadi akibat stimulasi terhadap 5-HT_{2A}, misalnya SSRI dan SNRI yang bekerja merangsang reseptor 5-HT₂ berkontribusi terhadap perubahan arsitektur tidur dan insomnia. Keluhan lainnya adalah tidur berlebihan atau mengantuk di siang hari.

Bila insomnia sangat mengganggu pada pasien dengan depresi, antidepresan yang dipilih hendaklah yang efektif dan aman serta dapat memperbaiki tidur supaya kepatuhan terhadap terapi meningkat. Saat ini, ketersediaan antidepresan dengan awitan kerja yang cepat terhadap tidur, sangat terbatas. Beberapa antidepresan, pada awal pemberian, menyebabkan buruknya tidur. Ada kebutuhan terhadap antidepresan baru yang ideal untuk memperbaiki simtom depresi dan memperbaiki tidur tanpa efek sedasi. Penggunaan antidepresan dengan khasiat demikian menghindari kebutuhan terapi tambahan misalnya hipnotik. Sebagian besar antidepresan memperbaiki tidur dengan memperbaiki depresi. Beberapa antidepresan dapat menginduksi gangguan tidur, misalnya fluoksetin yang dapat meningkatkan keterjagaan di malam hari.

Perbaikan tidur pada pasien dengan depresi merupakan hal yang sangat penting terutama pasien-pasien yang sangat menginginkan perbaikan tidurnya. Sering terjadi penggabungan antidepresan dengan hipnotik. Mirtazapin, merupakan antagonis 5-HT_{2C}, dapat memperbaiki tidur dan mempertahankannya. Meskipun demikian, obat ini juga bekerja sebagai antagonis H₁, sehingga dapat pula menginduksi somnolen di hari berikutnya. Oleh karena itu, obat yang didapat memperbaiki gangguan tidur sejak awal pengobatan tanpa menginduksi somnolen dan mengganggu kewaspadaan di siang hari, sangat diperlukan di dalam klinik.⁴⁰

Depresi dan Tidur: suatu pendekatan dengan antidepresan baru

Efek antidepresan agomelatin dan venlafaksin adalah sebanding, tetapi efek terhadap cepatnya jatuh tidur, berkurangnya terbangun setelah awitan tidur, meningkatnya kualitas tidur, dan kurangnya mengantuk di siang hari, yang dinilai dengan LSEQ, agomelatin lebih baik bila dibandingkan dengan venlafaksin. Agomelatin dapat meningkatkan SWS dan peningkatan ini dikaitkan dengan perbaikan tidur. Perbaikan tidur sudah terlihat sudah terlihat pada minggu pertama.

Penelitian polisomnografi lainnya yang bertujuan menilai efek agomelatin, 25 mg/hari, terhadap arsitektur tidur pada pasien dengan depresi, dilakukan selama enam minggu, menunjukkan bahwa agomelatin memperbaiki kualitas dan kontinuitas tidur. Agomelatin juga meningkatkan durasi SWS tanpa memodifikasi durasi tidur REM.⁴²

Selain itu, agomelatin terbukti pula memiliki manfaat terhadap regulasi siklus tidur-bangun pada pasien depresi. Pemberian obat yang dapat memperbaiki keluhan tidur, meningkatkan durasi SWS (dalam), mengatur arsitektur tidur dengan menormalkan distribusi SWS sepanjang malam dapat memperbaiki depresi.

Pada orangtua, derajat kedalaman tidur sangat berkurang sehingga mereka mudah terbangun. Mereka sering terbangun disertai waktu terjaga yang panjang. Beberapa ritmik hormon 24 jam, misalnya melatonin, prolaktin, *growth hormone (GH)*, kortisol, *thyroid stimulating hormone (TSH)*, berkurang. Keadaan ini menunjukkan gangguan dalam proses yang terlibat dalam ritmik sirkadian. Penuaan dikaitkan dengan berkurangnya respons jam sirkadian baik terhadap agen fotik maupun nonfotik. Usia lanjut (usila) mengalami kesulitan dalam beradaptasi dengan perpindahan waktu yang tiba-tiba, misalnya yang terjadi selama *jet lag* atau rotasi jam kerja.

Pengaruh perpindahan fase melatonin terhadap ritmik sirkadian terlihat pada dewasa muda. Agomelatin, adalah agonis melatonin kuat, diberikan pada malam hari, dapat memperbaiki sensitivitas SCN terhadap rangsangan eksterna tetapi besarnya perpindahan berkurang sekitar 30% pada usia bila dibandingkan dengan usia muda. Terdapatnya pengurangan dalam berespons terhadap cahaya pada usila. Melatonin juga dapat mempengaruhi adaptasi sirkadian melalui peranan hipnotiknya.

Pada usila, fase tidurnya maju dua jam lebih awal, dua minggu setelah pemberian agomelatin secara oral, setiap hari. Hal ini menunjukkan bahwa agomelatin memperbaiki ritmik sirkadian melalui efeknya pada SCN. Gabungan mekanisme kerja agomelatin (agonis melatonin dan antagonis 5-HT_{2C}) dapat menghambat perpindahan fase yang diinduksi oleh cahaya sesuai ritmik sirkadian. Efek ini terlihat dimediasi oleh 5-HT_{2B} bukan oleh 5-HT_{2C}. Oleh karena itu, ada dugaan bahwa efek pemindahan fase oleh agomelatin disebabkan oleh kerjanya sebagai agonis melatonin, bukan karena aktivitasnya di 5-HT_{2C}. Penemuan ini menunjukkan bahwa agomelatin memfasilitasi penyesuaian ritmik sirkadian pada usila.⁴³

Keamanan dan Tolerabilitas

Agomelatin memiliki keamanan dan tolerabilitas yang baik. Pada penelitian jangka pendek, efek yang tidak diinginkan atau *adverse*

effect (AE) terlihat lebih pendek pada kelompok yang mendapat agomelatin (25-50 mg/hari) bila dibandingkan dengan kelompok yang mendapat plasebo. *Adverse effect* yang paling sering adalah sakit kepala, mual, dan fatig. Rata-rata derajat AE adalah ringan hingga sedang. Selain itu, AE paling sering terjadi pada dua minggu pertama pengobatan dan bersifat sementara serta tidak memerlukan intervensi. Tidak ada perubahan berat badan dan sinrom serotoninik.²¹

Pada terapi jangka panjang, proporsi subjek yang melaporkan AE lebih sedikit bila dibandingkan dengan terapi jangka pendek. Dengan kata lain, terpapar dengan agomelatin dalam jangka panjang tidak menimbulkan masalah.

Agomelatin juga aman terhadap kardiovaskuler bila dibandingkan dengan plasebo. Rerata tekanan darah dan denyut jantung tidak berubah. Tidak begitu halnya dengan venlafaksin, ia dapat meningkatkan tekanan darah sistolik. Hasil EKG adalah sama antara agomelatin dengan plasebo.¹²

Tingginya angka penghentian pengobatan akibat AE merupakan masalah utama karena dapat menyebabkan ketidakpatuhan terhadap terapi antidepresan. Angka penghentian pengobatan akibat AE adalah sama antara pasien yang mendapat agomelatin 25-50 mg/hari dengan yang menerima plasebo. Hal ini menunjukkan bahwa tolerabilitas agomelatin hingga dosis 50 mg/hari, cukup baik.

Berdasarkan parameter laboratorium, terlihat adanya gangguan di hati dan ginjal pada pemberian agomelatin. Cukup baiknya profil tolerabilitas dicapai karena uniknya profil reseptor agomelatin. Kurangnya afinitas terhadap muskarinik, histaminik, reseptor 5-HT_{1A}, atau transporter monoamin, menyebabkan agomelatin tidak menginduksi efek samping yang terkait dengan reseptor tersebut, misalnya, sedasi, peningkatan berat badan, mulut kering, dan konstipasi. Tidak meningkatnya kadar monoamin menyebabkan tidak adanya gangguan gastrointestinal, disfungsi seksual, dan tidak adanya pengaruh terhadap SSP dan kardiovaskuler seperti yang sering terlihat dengan SSRI, SNRI, dan TCA.

Disfungsi seksual

Penurunan fungsi seksual (terutama dorongan atau gairah seks) sering ditemukan pada penderita depresi yang tidak mendapat pengobatan. Ia menjadi penyebab utama ketidakpatuhan terhadap terapi antidepresan, sehingga dapat pula menyebabkan seringnya

terjadi kekambuhan. Meskipun disfungsi seksual dikaitkan dengan depresi, terdapat pula bukti bahwa antidepresan sering pula berkontribusi (meningkatkan) dalam terjadinya disfungsi seksual (terutama gangguan ereksi, orgasmus atau ejakulasi dini). Antidepresan yang terkait dengan disfungsi seksual yaitu SSRI dan SNRI. Insiden disfungsi seksual tidak sama untuk masing-masing antidepresan. Insiden tertinggi terjadi dengan TCA terutama klomipramin, MAOI, SSRI (terutama paroksetin dan sitalopram), dan SNRI (milnasipram dan venlafaksin).⁴⁴

Mirtazapin yang bekerja sebagai antagonis 5-H_{2C} tidak menginduksi terjadinya disfungsi seksual. Mekanisme kerjanya sama dengan agomelatin dan pemberian agomelatin juga tidak menunjukkan efek samping disfungsi seksual yang dinilai dengan *Arizona Sexual Experience Scale (ASES)*.

Disfungsi seksual dapat berdampak buruk terhadap kualitas hidup dan dapat pula mempengaruhi kesembuhan dari episode depresi. Selain itu, disfungsi seksual merupakan efek samping yang paling sering menyebabkan berhentinya seseorang dari pengobatan.

Gangguan fungsi seksual yang dipengaruhi oleh antidepresan dapat mempengaruhi semua fase aktivitas seksual misalnya gairah, ereksi, orgasmus, dan ejakulasi dini. Agomelatin tidak mempengaruhi fungsi seksual. Dalam perkembangannya, insiden pasien yang mengalami AE (paling sedikit satu gejala) sangat rendah dan tidak berbeda dengan plasebo. Skala ASES, digunakan pada penelitian jangka pendek, menunjukkan bahwa disfungsi seksual pada pasien yang mendapat agomelatin sangat rendah bila dibandingkan dengan yang mendapat plasebo. Bila dibandingkan dengan venlafaksin, efikasi agomelatin adalah sama dengan venlafaksin tetapi psikologi (gairah ereksi) dan fisik (orgasmus) pada pasien depresi yang aktif melakukan hubungan seks, agomelatin lebih baik.²⁴

Simptom penghentian obat

Penghentian secara tiba-tiba antidepresan dapat menimbulkan simptom penghentian obat. Misalnya, apabila penggunaan SSRI dan SNR dihentikan secara tiba-tiba, mual, pusing, dan gangguan tidur, dapat terjadi. Beratnya gejala-gejala tersebut tidak sama untuk masing-masing antidepresan (frekuensi lebih sering pada paroksetin

dan fluvoksamin tetapi agak jarang pada fluoksetin). Perbedaan ini dikaitkan dengan waktu paruh zat aktif tersebut. Misalnya, waktu paruh fluoksetin yaitu 24 jam tetapi waktu paruh metabolit aktifnya dua minggu. Simptom penghentian obat dilaporkan terjadi enam minggu setelah berhenti dari fluoksetin.⁴⁵

Sebuah penelitian yang membandingkan agomelatin 25 mg/hari dengan paroksetin 20 mg/hari memperlihatkan bahwa tidak ada simptom penghentian obat, dinilai setelah satu minggu dan dua minggu, pada kelompok yang mendapat agomelatin, sedangkan pada kelompok paroksetin terdapat simptom penghentian obat (insomnia, pusing, mual, dan nyeri otot) setelah satu minggu penghentian obat. Setelah dua minggu simptom-simptom tersebut tidak terlihat lagi.

Tidak adanya simptom penghentian obat dengan agomelatin sangat bermanfaat pada praktik klinik sehari-hari. Simptom penghentian obat dapat menimbulkan penderitaan dan dapat menimbulkan ketidakpatuhan. Jika terapis tidak menyadari simptom ini, salah interpretasi simptom tersebut sebagai kekambuhan depresi, dapat pula terjadi. Jadi, obat yang tidak memiliki simptom penghentian obat dapat membuat pasien dan terapis merasa lebih nyaman.⁴⁶

Pengaruh Agomelatin Terhadap Temperatur Tubuh

Pemberian plasebo terhadap usila memperlihatkan bahwa temperatur maksimum terlihat pada senja hari dan penurunan yang tajam ke nilai minimal terjadi pada tengah malam. Waktu penurunan temperatur tersebut lebih maju pada kelompok agomelatin bila dibandingkan dengan kelompok plasebo (pukul 18.13 ± 27 menit vs pukul 23.01 ± 42 menit, $p = < 0.02$). Jadi, penurunan temperatur tersebut lebih maju sekitar lima jam pada kelompok agomelatin. Penurunan temperatur ini merefleksikan kombinasi antara majunya fase sirkadian intrinsik dengan penurunan yang dini dari temperatur tubuh yang menunjukkan efek hipotermik agomelatin. Waktu titik terendah (*nadir*) temperatur tubuh juga maju sekitar dua jam. Keadaan ini dapat disebabkan oleh efek hipotermik agomelatin dan dapat pula akibat majunya fase jam sirkadian atau sesuai efek melatonin terhadap *pacemaker* sirkadian.²⁵

Pengaruh Agomelatin Terhadap TSH

Dengan pemberian plasebo, konsentrasi TSH sesuai dengan pola yang diharapkan yaitu kadang siang harinya rendah dan diikuti dengan peningkatan sebelum awitan tidur. Kemiringan regresi linier TSH periode waktu pukul 22.00-07.00 tidak berbeda secara bermakna bila dibandingkan dengan pukul 00.00. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh inhibisi TSH, secara normal, yang biasanya terjadi pada usia muda, selama tidur, tidak terlihat pada orang tua. Pada pemberian agomelatin, waktu awitan peningkatan sirkadian TSH memperlihatkan kecenderungan lebih maju bila dibandingkan dengan plasebo (19.00 ± 12 menit vs 20.09 ± 34 menit; $p < 0.07$). Nilai amplitudo TSH dengan agomelatin cenderung lebih tinggi ($193 \pm 13\%$ vs $172 \pm 10\%$, $p < 0.01$ dan $48 \pm 7\%$ vs $39 \pm 5\%$, $p < 0.10$). Di antara pukul 22.00-07.00, regresi linier TSH memperlihatkan kemiringan negatif berbeda secara bermakna, dengan pukul 0.00 $p < 0.04$, dan berbeda secara bermakna bila dibandingkan dengan plasebo ($p < 0.02$). Agomelatin dapat memperbaiki inhibisi sekresi TSH terkait tidur pada usila yang biasanya terlihat pada subjek usia muda yang normal. Jadi, agomelatin terlihat memperbaiki inhibisi sekresi TSH yang terkait dengan tidur normal.

Pengaruh Agomelatin Terhadap Sekresi GH

Puncak plasma GH meningkat secara bermakna, pada pukul 19.0-21.00, setelah pemberian agomelatin. Peningkatan sekresi GH, rata-rata 350% lebih tinggi daripada angka sekresi yang terlihat pada pemberian plasebo ($p = 0.01$). Rangsangan agomelatin terhadap GH tidak bersifat sementara, tetapi peningkatan sekresi GH secara bermakna terlihat sepanjang periode terjaga, yaitu dengan plasebo 155 ± 41 μg dengan agomelatin 295 ± 75 μg ($p < 0.02$). Peningkatan sekresi GH pada pemberian agomelatin disebabkan oleh peningkatan kekuatan denyutan (*pulse*) dan tidak disebabkan oleh peningkatan jumlah denyutan.

Jumlah sekresi GH selama tidur adalah sama pada kedua penelitian. Rerata GH turun 239 ± 160 μg (dengan plasebo) menjadi 184 ± 82 μg (dengan agomelatin) dan perbedaan ini tidak bermakna. Selama 24 jam, rerata sekresi GH adalah 220 ± 52 μg dengan plasebo dan 382 ± 93 μg dengan agomelatin ($p < 0.03$). Tidak ada

pengaruh agomelatin terhadap IGF-I yaitu $136 \pm 13 \mu\text{g/L}$ setelah pemberian agomelatin vs $136 \pm 12 \mu\text{g/L}$ setelah pemberian plasebo. Nilai sama dengan nilai yang tercatat pada skrining ($134 \pm 9 \mu\text{g/L}$).

Agomelatin meningkatkan sekresi GH selama periode terjaga dan sekresi GH 24 jam meningkat. Tingginya sekresi GH 24 jam tersebut tidak disertai dengan peningkatan kadar plasma IGF-I. Oleh karena itu, pemberian agomelatin dapat pula memberikan manfaat terhadap variabel metabolik yang bergantung pada aksis GH, misalnya komposisi tubuh, kekuatan otot dan metabolisme tulang. Mekanisme yang mendasari efek agomelatin terhadap sekresi GH tidak diketahui. Stimulasi rilis GH setelah pemberian melatonin telah dilaporkan oleh beberapa penelitian.⁴⁷

Pengaruh Agomelatin Terhadap Sekresi Prolaktin

Dengan pemberian plasebo, terlihat peningkatan sekresi nokturnal prolaktin yang terjadi sesuai dengan waktu yang biasanya ditemui pada lelaki normal. Peningkatan prolaktin nokturnal berkisar antara $219 \pm 11\%$ dari kadar *baseline*, peningkatan ini adalah dua kali lipat dan terjadi pukul 03.45 ± 36 menit.

Pemberian agomelatin dikaitkan dengan peningkatan prolaktin, dua jam setelah pemberian, tetapi konsentrasinya tetap dalam kisaran fisiologis. Terapi dengan agomelatin dikaitkan peningkatan jangka pendek prolaktin yaitu setelah satu jam pemberian agonis. Hasil penelitian ini, sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya tentang pemberian agonis melatonin eksogen. Mekanisme terjadi belum diketahui. Pengelepasan prolaktin distimulasi oleh 5-HT dan komponen serotonergik terutama dimediasi oleh 5-HT_{2C}.⁴⁸

Simpulan

Gangguan depresi merupakan gangguan jiwa kronik dan sering kambuh. Ia menyebabkan disabilitas, morbiditas, dan mortalitas. Pengobatan dengan TCA sering dibebani oleh efek samping dan kurangnya tolerabilitas. Begitu pula halnya dengan SSRI dan SNSRI, meskipun memiliki efikasi dan keamanan yang baik bila dibandingkan dengan TCA, tetap saja masih ditemui efek samping yang tidak nyaman bagi pasien, misalnya gangguan saluran pencernaan, penambahan berat badan, disfungsi seksual, dan gangguan tidur.

Agomelatin merupakan antidepresan baru yang memperlihatkan efikasi terhadap depresi. Ia memiliki manfaat tambahan lain yaitu dapat memperbaiki tidur dan sistem sirkadian. Agomelatin mengatasi keluhan tidur tanpa adanya residu gangguan fungsi di siang hari.

Agomelatin memperlihatkan efikasinya pada GDM termasuk depresi yang sangat berat. Tolerabilitas dan keamanannya baik. Ia aman untuk saluran cerna, kardiovaskuler, liver, ginjal dan SSP. Fungsi seksual tidak dipengaruhinya, tidak menimbulkan simptom penghentian obat pada akhir pengobatan. Baiknya efikasi dan keamanan agomelatin disebabkan oleh kerja farmakologinya yang baru. Ia tidak terikat dengan neurotransmitter lainnya, misalnya dopaminergik, histaminergik dan noradrenergik. Agomelatin hanya bekerja sebagai agonis kuat terhadap melatonin dan antagonis selektif pada 5-HT_{2C}. Oleh karena itu, agomelatin merupakan pendekatan baru dalam mengobati depresi.

Efek antidepresan agomelatin terjadi dalam dua minggu. Ringannya efek samping dapat meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan serta kualitas hidup penderita akan semakin baik. Agomelatin 25-50 mg/hari merupakan antidepresan efektif dan profil akseptabilitasnya baik, sehingga cocok untuk mengobati depresi termasuk depresi dengan derajat sangat berat.

DAFTAR RUJUKAN

1. Brown P. *Effective treatment for mental illnesses is not being used. WHO says?* BMJ 2001; **323**: 769-773.
2. Alonso J, Angenmeyer MC, Lepine JP. *The European Study of the Epidemiology of mental disorders project.* Act Psychiatr Scand 2004; **suppl 420**: 64-69.
3. American Psychiatric Association (APA). *Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorders.* Am J Psychiatry 2000; **157** (suppl 44): 1-45.
4. Loo H, Hale A, D'haenen H. *Determination of the dose of agomelatine, a melatonineric agonist and selective 5-HR2C antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study.* Int Clin Psychopharmacol. 2002; **17**: 239-247.
5. Greeberg PE, Kessler SE, Birnbaum HG. *The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000?* J Clin Psychiatry 2003; **64**: 1465-14745.

6. American Psychiatry Association. *Mood Disorder*. Dalam: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th Ed, Text Revision, Eashington DC, 2005: hal. 345-425.
7. Sautre E, Salvati E, Rix H. *Effect of recovery on the cortisol circadian rhythm of depressed patients*. Biol Psychiatry 1988; **24**: 3336-340.
8. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. *Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis*. J Psychiatry Neurosci 2006; **31**: 122-131.
9. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran A V. CANMAT Depression Work Group. *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorder, IV Medication and other biological treatment*. Can Psychiatry 2001; **46 (Supll 1)**, 38S-58S.
10. Millan MJ. *Multi target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application*. Pharmacol Ther. 2006; **110**: 135-370.
11. Kennedy SH. *Review of antidepressant treatment today*. Eur Neuropsychopharmacol 2006; **16**: S619-S624.
12. Rouillon F. *Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients*. Int Clin Psychopharmacol 2006; **21 (Supll 1)**: S 31-S35).
13. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Peschi RL. *Molecular dissection of two distinct action of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock*. Neuron 1997; **19**: 91-102.
14. Hanoun N, Mocaer E, Boyer FA. *Differential effects of the novel antidepressant agomelatine versus fluoxetine on 5-HT_{1A} receptor in the rat brain*. Neuropharmacology 2004; **47**: 515-526.
15. Giorgetti M, Tecott IH. *Contribution of 5-HT_{2C} receptor to multiple actions of central serotonin systems*. Eur J Pharmacol 2004; **488**: 1-9.
16. Kennedy SH. *Agomelatine: an antidepressant with a novel mechanism of action*. Future Neurol. 2007; **2**: 145-152.
17. Harris DS, Wollpwitz OM, Reus VI. *Psychoendocrinology*. Dalam: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* **8th Ed**, Sadock BJ, Sadock VA, Edit. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia, Baltimore, New York, London Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo. 2005, hal. 134-5.

18. Tecott LH, Smart SL. Monoamine neurotransmitter. Dalam: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 8th Ed, Sadock BJ, Sadock VA, Edit. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia, Baltimore, New York, London uenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo. 2005, hal. 49-56.
19. Clerc G. *Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipram, a dual serotonin and noradline reuptake inhibitor: a comparison with fluoxetine*. In Clin Psychopharmacol; 16: 145-151.
20. Papp M, Gruca P, Boyer PA. *Effect of agomelatin in the chronic mild stress model of depression in the rat*. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 694-703.
21. Kennedy, Emsley R. *Placebo-controlled trial of agomelatin in the treatment of major depressive disorder*. Eur Neuropsychopharmacology 2006; **16**: 93-100.
22. Denboer JA, Bosker FJ, Mester Y. *Clinical efficacy of agomelatin in depression: the evidence*. In Clin Psychopharmacol 2006; **21 (suppl 1)**: S 21-S24.
23. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A. *Anxiolytic properties of agomelatin, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade*. Ps chopharmacol 2005;177: 448-458.
24. Kennedy SH, Guilleminault C. *Antidepressant efficacy of agomelatin 25-50 mg vs. venlafaxine 75-150 mg: two randomized double-blind studies*. J Clin Psychiatry 2007; **68**: 1723-1732.
25. Sonawalla SB, Fava M. *Severe depression: is there a best approach?* CNS Drug 2001; **15**: 765-767.
26. Barden N, Shink E, Labbe M. *Antidepressant action of agomelatin (S20098) in a transgenic mouse model*. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2005; **29**: 908-916.
27. Lam RW. *Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants*. In Clin Psychopharmacol 2006; **21 (suppl 1)**: S 25-S29).
28. Ohayon MM, Shapiro CM. *Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population*. Compr Psychiatry 2000; 41: 4699478.
29. Van Moffaert MM. *Sleep disorders and depression: the "chicken and egg" situation*. Psychosom Res 1994; **38 (suppl 1)**: 9-13).
30. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin Jc. *Sleep and psychiatric disorder. A met analysis*. Arc Gen Psychiatry 1992; **49**: 651-668.

31. Brown GM. *Melatonin in psychiatric and sleep disorder. Therapeutic implications.* CNS Drug 1995; **3**: 209-226.
32. Moore RY, Speh JC. *Serotonin innervations of the primate suprachiasmatic nucleus.* Brain Res 2004; **1010**: 169-173.
33. Wichniak A, Riemann D, Kiemen A, Voderholzer U. *Comparison between eye movement latency and REM sleep parameter in major depression.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2000; **250**: 48-52.
34. Rush AJ, Emman MK, Giles DE, Carpenter G, Vasavada N. *Polysomnography finding in recently drug-free and clinically remitted depressed patients.* Arch Gen Psychiatry 1986; **43**: 878-884.
35. Kupfer DJ, Spiker DG, Coble PA, Neil JF, Ulrich R, Shaw DH. *Sleep and treatment prediction in endogenous depression.* Am J Psychiatry 1981; **138**: 429-434.
36. Vogel GW, Buffenstein A, Minter K, Hennessy A. *Drugs effects on REM sleep and on endogenous depression.* Neurosci Biobehav Rev 1990; **14**: 49-63.
37. Wilson SJ, Bell C, Coupland NU, Nutt DJ. *Sleep changes during long-term treatment of depression withluvoxamine - a home base study.* Psychopharmacology 2000; **149**: 360-365.
38. Wilson S, Argyropoulos S. *Antidepressant and sleep: a qualitative review of the literature.* Drug 2005; **65**: 927-947.

Bab 14

Aripiprazol Sebagai Terapi Tambahan Pada Gangguan Depresi Mayor

Gangguan Depresi Mayor (GDM) merupakan gangguan mood yang dikaitkan dengan mortalitas, morbiditas, dan disabilitas yang signifikan. Ia dapat mengenai semua umur dan ras. Polanya hampir sama di dunia.¹

Untuk pasien-pasien yang memenuhi kriteria GDM, terapi farmakologi dan nonfarmakologi harus segera diberikan. Tujuan terapi tidak hanya mengurangi gejala, tetapi juga membantu pasien mencapai dan mempertahankan remisi. Meskipun antidepresan tersedia cukup banyak, dua per tiga pasien tidak mencapai remisi setelah pemberian satu jenis antidepresan dengan durasi dan dosis yang adekuat. Bahkan, beberapa pasien tidak mencapai remisi meskipun telah menggunakan beberapa antidepresan.²

Tidak tercapainya remisi atau remisi parsial menyebabkan penyakitmenjadikronik,seringnyakekambuhan,buruknyakesehatan fisik, rendahnya kualitas hidup dan tingginya risiko bunuh diri.³ Ada beberapa pilihan terapi yang dapat diberikan kepada pasien yang tidak berespons atau responsnya parsial terhadap antidepresan. Misalnya, mengganti dengan antidepresan lainnya dari klas farmakologik yang berbeda, mengganti dengan antidepresan lain dari klas farmakologi yang sama, menggabungkan dua antidepresan dari klas berbeda dan menambah antidepresan dengan obat lain, misalnya litium, hormon tiroid, atau dengan antipsikotika atipik.

Beberapa antipsikotika atipik, misalnya risperidon, olanzapin, quetiapin, ziprasidon dan aripiprazol dapat digunakan sebagai terapi tambahan.⁴ Bab ini akan membahas penambahan aripiprazol

terhadap pasien GDM yang tidak berespons atau responsnya parsial terhadap antidepresan.

Gangguan mood

Gangguan depresi mayor merupakan salah satu bentuk gangguan mood atau gangguan yang gambaran utamanya adalah gangguan pada mood. Gangguan mood terdiri dari:

1. Gangguan depresi (gangguan depresi mayor, gangguan distimia, gangguan depresi yang tidak dapat diklasifikasikan)
2. Gangguan bipolar (gangguan bipolar I, gangguan bipolar II, gangguan siklotimia, dan gangguan bipolar yang tidak dapat diklasifikasikan)
3. Gangguan mood akibat kondisi medik umum
4. Gangguan mood akibat (diinduksi) zat

Kriteria Diagnosis Gangguan Depresi Mayor

Gangguan depresi mayor ditandai dengan satu atau lebih episod depresi mayor. Gambaran esensial episod depresi mayor yaitu adanya satu periode yang berlangsung paling sedikit dua minggu yang ditandai dengan adanya mood depresi atau hilangnya minat atau rasa senang pada hampir semua aktivitas. Penderita juga mengalami paling sedikit empat gejala tambahan. Di bawah ini adalah kriteria episod depresi mayor.⁵

- A. Lima (atau lebih) gejala berikut terdapat paling sedikit selama periode dua minggu dan terlihat perubahan dari fungsi sebelumnya. Paling sedikit terdapat satu dari simptom ini yaitu mood depresi atau hilangnya minat atau rasa senang.
 1. Mood depresi terjadi hampir sepanjang hari, hampir setiap hari, diindikasikan oleh laporan subjektif (sedih, hampa) atau yang diobservasi oleh orang lain (misalnya, terlihat menangis). Catatan: pada anak dan remaja dapat berupa mood iritabel.
 2. Jelas terlihat pengurangan minat atau rasa senang pada semua atau hampir semua aktivitas, sepanjang hari dan hampir setiap hari (dilaporkan secara subjektif atau terlihat oleh orang lain)
 3. Penurunan berat badan yang bermakna (bukan karena diet) atau peningkatan berat badan (perubahan lebih dari

- 5% dalam satu bulan) atau penurunan atau peningkatan nafsu makan hampir setiap hari.
4. Insomnia atau hipersomnia hampir sepanjang hari
 5. Agitasi atau retardasi psikomotor hampir sepanjang hari (dapat diobservasi oleh orang lain)
 6. Hilangnya tenaga atau lelah hampir setiap hari
 7. Perasaan tidak berharga atau rasa bersalah berlebihan atau tidak sesuai (mungkin waham) hampir setiap hari (tidak hanya sekadar menyalahkan diri atau bersalah karena menjadi sakit)
 8. Berkurangnya kemampuan untuk berpikir atau berkonsentrasi atau ragu-ragu hampir setiap hari (dilaporkan secara subjektif atau diamati oleh orang lain)
 9. Pikiran berulang tentang kematian (bukan takut mati), ide bunuh diri berulang tanpa rencana khusus atau tindakan bunuh diri atau rencana spesifik untuk melakukan bunuh diri
- B. Gejala-gejala tidak memenuhi kriteria episode campuran
- C. Gejala-gejala menimbulkan penderitaan yang bermakna secara klinik atau hendaya dalam sosial, pekerjaan dan pada fungsi penting lainnya
- D. Gejala-gejala tidak disebabkan oleh efek fisiologik langsung dari zat (misalnya, zat yang disalahgunakan atau obat) atau kondisi medik umum (misalnya, hipotiroid)
- E. Gejala tidak sesuai dengan dengan berkabung, misalnya setelah kehilangan seseorang yang dicintai, gejala-gejala menetap lebih dari dua bulan, atau ditandai oleh hendaya fungsi yang nyata, preokupasi dengan ketidakberhargaan, ide bunuh diri, simptom psikotik, atau retardasi psikomotor.

Epidemiologi dan Perjalanan Penyakit

Gangguan depresi mayor ditandai dengan episod depresi mayor tunggal atau berulang. Rerata prevalensi selama kehidupan adalah 16,1% (kisaran antara 4,4%-18%). Gangguan depresi mayor terjadi sekitar 5%-10% pada populasi dewasa setiap tahun. Risiko pada perempuan lebih tinggi daripada lelaki (rasio 2:1).⁶

Sekitar 10% pasien yang mengunjungi pelayanan kesehatan primer, menderita depresi. Sebanyak 50% keluhan utama mereka adalah somatik. Sekitar 25% dari pasien yang menderita depresi

tersebut, didiagnosis sebagai GDM, 30% adalah depresi minor, dan 45% menunjukkan simptom depresif yang nonspesifik.⁷

Awitan GDM dapat saja terjadi pada semua usia, bahkan pada anak-anak dan remaja. Ada dua puncak awitan, yaitu umur 20-an dan 40-an. Rerata usia awitan yaitu 30 tahun.⁸ Bila tidak diobati, episode depresi mayor dapat berlangsung sekitar enam bulan, bahkan bisa lebih lama. Farmakologi dapat mengatasi fase akut dan respons serta remisi dapat terjadi lebih cepat bila diobati dengan baik. Selain itu, GDM merupakan gangguan yang rekuren. Sebanyak 50%-85% dapat mengalami kekambuhan di kemudian hari.⁹

Prognosis episod depresif adalah baik. Sebagian besar pasien, kembali ke fungsi normalnya setelah sembuh dari episod depresi. Meskipun demikian, 20%-30% mengalami remisi tidak sempurna yaitu beberapa simptom depresi menetap secara kronik.¹⁰

Gangguan depresi mayor dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas. Pada beberapa pasien, episod pertama depresi dapat berlangsung kronik dan rekuren dengan hendaya fungsi psikososial yang menyeluruh dan bermakna. Dampak depresi terhadap kualitas hidup yang dikaitkan dengan kesehatan terlihat sama atau mungkin lebih berat bila dibandingkan dengan penyakit jantung iskemik atau diabetes melitus.¹¹ Simptom-simptom GDM yang berkombiditas dengan penyakit fisik cenderung tidak mencapai remisi dan memperlihatkan tingginya angka kekambuhan selama pengobatan.¹²

Dampak GDM yang paling serius adalah bunuh diri. Sebuah penelitian meta-analisis memperlihatkan bahwa prevalensi bunuh diri, selama kehidupan, pada populasi umum adalah 0,5%. Prevalensi bunuh diri pada pasien dengan gangguan mood, gabungan populasi rawat inap dan rawat jalan, adalah 2,3%-86.13 Depresi juga meningkatkan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskuler.¹⁴

Kriteria Respons Terapi Antidepresan

Sekitar 30% pasien depresi tidak berespons terhadap antidepresan. Kriteria respons terapi terhadap antidepresan adalah:

1. Tidak berespons: penurunan derajat simptom depresi \leq 25% bila dibandingkan dengan *baseline* (sebelum mendapat antidepresan).

2. Respons parsial: penurunan derajat simptom adalah 26%-49% bila dibandingkan dengan *baseline*
3. Berespons: penurunan derajat simptom $\geq 50\%$ bila dibandingkan dengan *baseline*
4. Berespons dengan simptom residual: berespons dengan remisi parsial.
5. Remisi: hilangnya semua simptom dinilai dengan skor skala absolut (kadang-kadang-kadang disebut juga dengan respons sempurna atau remisi sempurna, misalnya skor HRSD ≤ 7).

Setelah dua-empat minggu pemberian antidepresan, respons terapi hendaklah dievaluasi. Bila responsnya tidak adekuat, dosis obat harus dioptimalkan. Dibutuhkan waktu paling sedikit sekitar delapan-sepuluh minggu untuk menyatakan penurunan gejala. Bila terapi awal dihentikan karena efek samping yang tidak dapat ditoleransi, pergantian ke terapi awal dihentikan karena efek samping yang tidak dapat ditoleransi, pergantian ke terapi lain hendaklah segera dilakukan.¹⁵

Mengganti terapi terlalu cepat dapat menyebabkan kesalahan dalam mengambil simpulan, misalnya menganggap obat yang tidak efektif sehingga dapat pula mengecewakan pasien. Sebaliknya, mempertahankan terapi terlalu lama, tanpa respons, dapat menyebabkan pemanjangan penderitaan pasien dan lamanya durasi episod.

Suatu konsensus umum adalah, bila tidak terlihat sedikit pun perbaikan setelah dua-empat minggu terapi dengan antidepresan, dosisnya lebih tinggi dari dosis standar, kemungkinannya akan berespons dengan obat tersebut, nantinya, adalah sangat kecil. Apabila pasien memperlihatkan respons parsial setelah dua-empat minggu, ada kemungkinan bahwa pasien akan berespons sempurna setelah delapan-dua belas minggu.¹⁶

Strategi Mengatasi Parsial atau Tidak Berespons Terhadap Antidepresan

Sebelum pasien dinyatakan tidak berespons atau responsnya parsial terhadap antidepresan, reevaluasi keakuratan diagnosis, dosis obat, dan kepatuhan terhadap obat, harus dilakukan. Beberapa strategi untuk mengatasi pasien yang tidak berespons atau responsnya parsial tersebut adalah:

1. Mengganti dengan antidepresan lainnya dari klas farmakologik yang berbeda (misalnya dari SSRI ke TCA)
2. Mengganti dengan antidepresan lain dari klas farmakologi yang sama (misalnya, dari SSRI ke SSRI lainnya)
3. Mengkombinasi dua antidepresan dari klas berbeda (TCA ditambah dengan SSRI)
4. Mengkombinasi antidepresan dengan intervensi psikoterapi
5. Menambah antidepresan dengan obat lain, misalnya lithium, hormon tiroid, atau dengan antipsikotika atipik.

Untuk meningkatkan efek antidepresan yang tidak berespons atau responsnya parsial, penambahan dengan obat yang bukan antidepresan dapat dilakukan salah satu keuntungan penambahan adalah menghindari periode transisi antara satu antidepresan dengan obat yang ditambahkan. Penambahan ini dapat meningkatkan efek antidepresan yang responsnya parsial.

Bila obat tambahan bekerja, strategi penambahan dapat mempercepat tercapainya efek obat. Pemberian obat tambahan bermanfaat untuk pasien yang telah mempunyai atau mendapat respons dari antidepresan namun belum optimal. Penambahan dapat menghindari hilangnya respons atau perbaikan yang telah dicapai.

Salah satu strateginya adalah penambahan antipsikotika atipik terhadap antidepresan yang responsnya parsial atau tidak berespons. Ada beberapa antipsikotika atipik yang dapat digunakan, misalnya aripiprazol, olanzapin, risperidon dan quetiapin.^{17,18}

Aripiprazol Sebagai Terapi Tambahan

Aripiprazol merupakan antipsikotika yang profil farmakologiknya berbeda dengan antipsikotika atipik lainnya. Aripiprazol merupakan obat pertama yang disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) sebagai terapi tambahan terhadap antidepresan yang diberikan kepada pasien dengan GDM.

Inhibisi neuron noradrenergik akibat inhibisi ambilan (*reuptake*) serotonin dapat menjelaskan kurang optimumnya respons, beberapa pasien, terhadap antidepresan.¹⁹ Reseptor 5-HT_{2A} berperan penting dalam mengatur interaksi antara sistem serotonin dengan norepinefrin di otak. Antipsikotika atipik dapat memperbaiki inhibisi neuron adrenergik (inhibisi yang diinduksi SSRI) melalui kerjanya sebagai antagonis 5-HT_{2A}.^{20,21} Sebagai antagonis 5-HT_{2A}, aripiprazol

juga menyebabkan agonis parsial dengan aktivitas intrinsik yang tinggi pada 5-HT_{1A}, sama dengan buspiron.²² Aripiprazol dapat meningkatkan pelepasan dopamin di korteks prefrontal yang sebanding dengan agonis 5-HT_{1A}.²³

Semua antipsikotika atipik, kecuali aripiprazol, bekerja sebagai antagonis reseptor D₂. Transmisi dopamin, dimediasi oleh reseptor D₂ dan D₃. Neurotransmitter ini diduga terlibat pada patofisiologi depresi. Peningkatan aktivitas serotonin, akibat pemberian aripiprazol, memberikan sinergi yang unik dalam meningkatkan respons antidepresan pada pasien dengan GDM.²⁴

Aripiprazol bekerja sebagai agonis parsial pada reseptor D₂, D₃, dan reseptor 5-HT_{1A} serta antagonis pada 5-HT_{2A}. Kerjanya pada beberapa reseptor ini memberikan efek antidepresan. Oleh karena itu, ia dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien yang tidak berespons atau responsnya parsial terhadap antidepresan.²⁵

Efikasi dan tolerabilitasnya sebagai terapi tambahan terhadap antidepresan diperlihatkan oleh dua penelitian besar, identik, randomisasi, tersamar-ganda, plasebo-kontrol yang melibatkan pasien dengan riwayat memiliki respons yang tidak adekuat terhadap paling sedikit satu jenis antidepresan dan yang memperlihatkan respons yang tidak adekuat terhadap terapi antidepresan yang berbeda selama delapan minggu. Hasil kedua penelitian tersebut memperlihatkan adanya perbaikan yang bermakna pada simptom depresi, setelah dua minggu, pada kelompok yang mendapat penambahan aripiprazol terhadap antidepresan bila dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat tambahan plasebo terhadap antidepresan.

Pasien yang dimasukkan ke dalam penelitian adalah yang tidak berespons dengan paling sedikit satu antidepresan, dengan dosis dan lama terapi yang adekuat (durasi > 6 minggu) dan pengurangan skor *Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire* < 50%. Penelitian ini terdiri dari tiga fase, yaitu:

1. Fase skrining (7-28 hari), obat-obat yang dilarang (benzodiazepin dan hipnotik) dihentikan pada fase ini.
2. Fase terapi antidepresan prospektif (8 minggu)
3. Fase randomisasi (6 minggu). Total kunjungan penelitian adalah 9-14 minggu

Selama fase prospektif, pasien dengan GDM, dengan total Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17), adalah ≥ 18 , mendapat terapi esitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, atau venlafaksin XR. Peneliti memilih dosis yang akan diberikan. Baik pasien maupun peneliti tidak mengetahui waktu berakhirnya fase dua dan mulainya fase tiga. Pasien yang responsnya tidak adekuat pada akhir fase dua yang didefinisikan sebagai penurunan skor total HAM-D-17 $< 50\%$, skor HAM-D-17 ≥ 14 dan skor Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) ≥ 3 , diacak untuk tetap mendapat tambahan plasebo dan satu kelompok lainnya untuk mendapat tambahan aripiprazol, dosis fleksibel (2-20 mg/hari; dosis awal 5 mg/hari), selama enam minggu. Dosis maksimum aripiprazol sebagai tambahan pada paroksetin dan fluoksetin adalah 15 mg/hari. Dosis tambahan dibatasi hingga 15 mg/hari ketika diberikan bersamaan dengan obat yang bersifat sebagai penghambat kuat sitokrom P450 2D6 (CYP2D6), paroksetin dan fluoksetin, karena dapat meningkatkan konsentrasi aripiprazol.

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa penambahan aripiprazol terhadap antidepresan lebih efektif bila dibandingkan dengan penambahan plasebo terhadap antidepresan pada pasien GDM yang mempunyai riwayat tidak berespons adekuat terhadap paling sedikit dengan satu antidepresan secara prospektif selama episod sekarang. Perbaikan pada simptom depresif, terbukti dengan berkurangnya skor total Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MDARS), terlihat mulai minggu pertama dan bertahan pada setiap titik pemeriksaan selama penelitian. Penelitian ini juga memperlihatkan bahwa penambahan aripiprazol lebih efektif pada wanita bila dibandingkan dengan lelaki.

Aripiprazol ditoleransi dengan baik yang terlihat dari rendahnya angka diskontinu pada kelompok yang mendapat penambahan aripiprazol. Perbaikan depresi terlihat pada kelima antidepresan yang digunakan. Pasien yang mencapai remisi lebih sering pada kelompok yang mendapat penambahan aripiprazol bila dibandingkan dengan kelompok yang mendapat penambahan plasebo.

Selain perbaikan simptom, penambahan aripiprazol juga memperlihatkan perbaikan fungsi yang dinilai dengan Sheehan Disability Scale (SDS). Sheehan Disability Scale adalah instrumen yang dapat mengukur fungsi pekerjaan/sekolah, kehidupan sosial dan keluarga.

Penambahan aripiprazol efektif baik pada kelompok yang responsnya minimal maupun pada yang responsnya parsial terhadap antidepresan sebelumnya. Selain bermanfaat untuk pasien yang responsnya parsial, data juga menunjukkan bahwa penambahan aripiprazol juga bermanfaat untuk yang responsnya minimal atau tidak berespons terhadap antidepresan sebelumnya. Informasi dapat berguna dalam memilih obat tambahan untuk pasien dengan GDM yang kurang berespons terhadap antidepresan monoterapi.

Sebagai simpulan, penelitian ini menunjukkan bahwa aripiprazol efektif sebagai terapi tambahan pada GDM yang lebih sulit diobati (gagal berespons terhadap paling sedikit satu antidepresan, responsnya minimal, atau responsnya parsial).^{26,27}

Simpulan

Gangguan depresi mayor merupakan gangguan yang sering ditemui. Tujuan terapi GDM adalah untuk mencapai dan mempertahankan remisi. Tidak tercapainya remisi menyebabkan tingginya angka kekambuhan, buruknya keadaan fisik, tingginya angka bunuh diri, serta buruknya kualitas hidup. Meskipun cukup banyak antidepresan yang tersedia, sekitar 30% pasien depresi tidak berespons terhadap antidepresan. Penambahan aripiprazol merupakan strategi yang efektif untuk kelompok pasien GDM yang tidak berespons atau responsnya atau responsnya parsial terhadap antidepresan. Efek terapi sudah terlihat pada minggu kedua dan ditoleransi dengan baik.

DAFTAR RUJUKAN

1. Murray CJL, Lopez AD. *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study*. Lancet 1997;**34**:1436-1442.
2. Rush AJ, Trivedi MI, Winiewski SR. *Acute and longer-term outcome in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. AM J Psychiatry 2006; **163** (11): 1905-1917.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. AM P Psychiatry 2006; **163**: 1905-1917.
4. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M. *A Novel augmentation strategy for treating resistant major depression*. AMJ J Psychiatry 2001; **158**: 131-134.

5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC, 2005: 245-356.
6. Ialongo N, McCreary BK, Person JL. *Major depressive disorder in a population of urban, African-American young adults: prevalence, correlates, comorbidity, and unmet mental health service need*. J Affect Disord 2004; **79**: 127-136.
7. Backenstrass M, Frank A, Joest K, Hingmann S, Mundt C, Kronmuller KT. *A comparative study of nonspecific depressive symptoms and minor depression regarding functional impairment and associated characteristics in primary care*. Comp Psychiatry 2006; **47(1)**: 35-41.
8. Wittchen HU. *Epidemiology of affective disorders*. Dalam: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N. edit. Contemporary Psychiatry Vol.3. Heidelberg: Springer 2000; hal: 231-241.
9. Mueller TI, Leon AD, Keller MB. *Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up*. AM J Psychiatry 1999; **156**: 1000-1006.
10. Bauer M, Whybrow PC, Angst, Versiani M, Moller HJ. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 2; maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic of depressive disorders and subthreshold depressions*. World J Biol Psychiatry 2002; **3**: 69-86.
11. Unutzer J, Patrick DL, Diehr P, Grembowski D, Katon W. *Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders*. Int Psychogeriatr 2000; **12**: 15-33.
12. Iosifescu V, Bankier B, Fava M. *Impact of medical comorbid disease on antidepressant treatment of major depressive disorder*. Curr Psychiatry Rep 2004; **6**: 193-201.
13. Bostwick JM, Pankratz VS. *Affective disorders and suicide risk: a reexamination*. AM J Psychiatry 2000; **157**: 1925-1932.
14. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. *A systematic review of the mortality of depression*. Psychosom Med 1999; **61**: 6-17.
15. Rush AJ, Kupfer DJ. *Strategies and tactics in the treatment of depression*. Dalam: Gabbard GO, ed. Treatment of Psychiatric Disorders. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc. 2001: hal. 1417-1439.
16. Szegedi A, Muller, MJ, Angheliescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O. *Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression*. J Clin Psychiatry 2003; **64**: 413-420.

17. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O. *Randomized, double-blind comparison of olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder.* J Clin Psychiatry 2007; **68(2)**: 224-236.
18. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I. *Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial.* Ann Intern Med 2007; **147(9)**: 593-602.
19. Szabo ST, de Montingnya C, Blier P. *Progressive attenuation of the firing activity of locus coeruleus noradrenergic neurons by sustained administration of selective serotonin reuptake inhibitors.* Int J Neuropsychopharmacol 2003; **3(1)**: 1-11.
20. Blier P, Szabo ST. *Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medication in treatment-resistant depression and anxiety.* Clin Psychiatry 2005; **66(suppl 8)**: 30-40.
21. Szabo S, Blier P. *Effects of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) reuptake inhibition plus 5-HT (2A) receptor antagonism on the firing activity of norepinephrine neurons.* J Pharmacol Exp Ther 2002; **302(3)**: 983-991.
22. Stark AD, Jordan S, Aller KA. *Interaction of the novel antipsychotic aripiprazole with 5-HT (2A) receptors: functional receptor-binding and in vivo electrophysiological studies.* Psychopharmacology 2007; **190(3)**: 373-382.
23. Bortolozzu A, Diaz-Mataix L, Toth M. *In vivo actions of aripiprazole on serotonergic and dopaminergic system in rodent brain.* Psychopharmacology (Berl) 2007; **191(3)**: 373-382.
24. Thase ME, Trivedi MH, Nelson C, Fava M, Swanink R, Pikalov A, Yang H, Calson BX, Marcus RN, Berman RM. *Examining the efficacy of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: A pooled analysis of 2 studies.* J Clin Psychiatry 2008; **10**: 440-447.
25. Jordan S, Keprivica V, Dunn R. *In vivo effects of aripiprazole on cortical and striatal dopaminergic and serotonergic function.* Eur J Pharmacol 2004; **483(1)**: 45-53.
26. Berman RM, Marcus RN, Swanink R. *The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study.* J Clin Psychiatry 2007; **68(6)**: 843-853.
27. Marcus RN, McQuade R, Carson WH. *The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study.* J Clin Psychopharmacol 2008; **28(2)**: 156-165.

RIWAYAT HIDUP

Dr. dr. Nurmiati Amir, SpKJ (K) lahir di Painan, Sumatera Barat, pada tanggal 1 Maret 1953. Saat ini bekerja di Departemen Psikiatri, Divisi Neuropsikiatri, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta. Beliau bertugas sebagai Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa (Konsultan) dengan pangkat Pembina Tk I / Gol IV B.

Riwayat Pendidikan

- Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, 1981
- Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1993
- Kursus Mental Health Care, the Japanese Association of Psychiatric Hospital, Jepang, 1999
- Kursus Prolonged Exposure Therapy for Posttraumatic Stress Disorder, University of Pennsylvania, Amerika Serikat, 2005
- Doktor, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007

Riwayat Pekerjaan

- Dokter Umum, Puskesmas Kampung Laut, Jambi, 1982-1987
- Dokter Umum, RS Jiwa Bogor, 1988
- Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa, FKUI/RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo 1993- sekarang
- Koordinator Penelitian, Departemen Psikiatri, FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, 2005-2007
- Kepala Klinik Empati, Departemen Psikiatri, FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, 2008-2010
- Ketua Divisi Neuropsikiatri, Departemen Psikiatri, FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, 2009-sekarang

Organisasi

Nasional

- Anggota, Ikatan Dokter Indonesia (IDI), 1981 –sekarang
- Anggota, Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa (PDSKJI), 1993 – sekarang

- Ketua Bidang Penelitian dan Pelayanan: PDSKJI ,2009-2013
- Anggota Komisi Akreditasi dan Jaminan Mutu, Kolegium Psikiatri Indonesia, 2009-2013
- Wakil Ketua Seksi Skizofrenia PDSKJI, 2008-2013
- Ketua Bidang Ilmiah Seksi Bipolar PDSKJI, 2010-sekarang
- Advisory and Supervisory Board, Addiction and AIDS Research Center (ARC), 2010-sekarang
- Anggota Komisi CPD/P2KB Kolegium Psikiatri Indonesia, 2014-sekarang
- Ketua Majelis Pengembangan Pelayanan Keprofesian Psikiatri, PDSKJI, 2014-sekarang
- Advisory and Supervisory Board, Institute of Mental Health, Addiction, and Neuroscience (IMAN), 2013-sekarang

Internasional

Research Coordinator, Asian Network of Bipolar Disorder (AND), 2008-2010

Council Member, Asian Network of Bipolar Disorder (AND), 2010-sekarang

Founding Members, Asian Association of Neuropsychopharmacology, 2011

Council Members of BETA Forum, 2010-sekarang

Steering Committee of PsyAcademy Asia-Pacific, 2012

Presentasi Ilmiah

Nasional

Jakarta, Bandung, Semarang, Surabaya, Yogyakarta, Solo, Malang, Magelang, Bali, Mataram, Makassar, Manado, Palembang, Padang, Pekanbaru, Aceh, Medan, Batam, Bogor, Pontianak

Internasional

Singapura, Austria, Vietnam, Jepang, Malaysia, Korea Selatan, Filipina, Hong Kong