

BAB I
PENDAHULUAN
A. Latar Belakang

Depresi merupakan salah satu masalah kesehatan mental utama saat ini, yang mendapatkan perhatian serius. Orang yang mengalami depresi umumnya mengalami gangguan yang meliputi keadaan emosi, motivasi, fungsional, dan tingkah laku serta kognisi bercirikan ketidakberdayaan yang berlebihan (Kaplan et al., 1997). Depresi dapat terjadi pada anak-anak, remaja, dewasa, dan orang tua. Orang yang mengalami depresi akan memunculkan emosi-emosi yang negatif seperti rasa sedih, benci, iri, putus asa, kecemasan, ketakutan, dendam dan memiliki rasa bersalah yang dapat disertai dengan berbagai gejala fisik (Korff and Simon., 1996).

WHO (2012) menyatakan bahwa depresi berada pada urutan keempat penyakit paling sering di dunia. Depresi sering ditemui dalam kasus gangguan jiwa. Prevalensi pada wanita diperkirakan 10-25% dan laki-laki 5-12%. Walaupun depresi lebih sering pada wanita, bunuh diri lebih sering terjadi pada laki-laki terutama usia muda dan usia tua (Nurmiati, 2005). Prevalensi gangguan jiwa berat pada penduduk Indonesia sebesar 1,7 per mil. Penderita gangguan jiwa berat paling banyak terdapat di Yogyakarta, Aceh, Sulawesi Selatan, Bali dan Jawa Tengah. Proporsi rumah tangga yang pernah memasung anggota rumah tangga gangguan jiwa berat sebesar 14,3% serta pada kelompok penduduk dengan indeks kepemilikan terbawah sebesar 19,5%. Prevalensi gangguan mental emosional pada penduduk Indonesia sebesar 6%. Provinsi dengan prevalensi gangguan emosional paling tinggi adalah Sulawesi Tengah, Sulawesi Selatan, Jawa Barat, DI Yogyakarta dan Nusa Tenggara Timur (Depkes RI, 2013).

Antidepresan adalah obat yang digunakan untuk pengobatan depresi. Kadar neurotransmitter terutama norepinefrin dan serotonin dalam otak sangat berpengaruh dalam keadaan depresi dan gangguan Sistem Saraf Pusat. Rendahnya kadar norepinefrin dan serotonin didalam otak yang menyebabkan gangguan depresi, dan apabila kadarnya terlalu tinggi menyebabkan mania. Oleh karena itu

antidepresan adalah obat yang mampu meningkatkan kadar norepinefrin dan serotonin di dalam otak (Prayitno, 2008).

Salah satu masalah dari penggunaan obat adalah reaksi obat yang tidak dikehendaki (*adverse drug reactions*). *Adverse Drug Reactions (ADR)* dapat memperburuk penyakit dasar yang sedang diterapi serta menjadikan bertambahnya permasalahan baru bahkan kematian. Keracunan dan syok anafilatik merupakan contoh ADR berat yang dapat menimbulkan kematian. Rasa gatal dan mengantuk adalah sebagian contoh ringan akibat ADR. Sebuah penelitian di Perancis dari 2067 orang dewasa berusia 20-67 tahun yang mendatangi pusat kesehatan untuk pemeriksaan kesehatan dilaporkan bahwa 14,7 % memiliki efek samping terhadap satu atau lebih obat (Mariyono dan Suryana, 2008). Diantara 160 pasien yang menggunakan obat antidepresan dilaporkan 26,87 % mengalami ADR. ADR paling banyak disebabkan oleh obat antidepresan golongan Trisiklik dengan persentase 58,84 % dan politerapi sebanyak 14,37% (Mishra, 2013)

Dari uraian diatas perlu diadakan penelitian tentang potensi ADR (*Adverse Drug Reactions*) karena penggunaan jangka panjang obat antidepresan memicu timbulnya ADR (*Adverse Drug Reactions*) dan untuk mencegah reaksi obat yang tidak dikehendaki terhadap pasien depresi rawat jalan di RSJD Surakarta periode Agustus tahun 2015.

B. Perumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut dapat dikembangkan rumusan masalah yaitu :

1. Apakah terjadi ADR pada penggunaan obat antidepresan terhadap pasien depresi rawat jalan di RSJD Surakarta periode Agustus tahun 2015
2. Obat antidepresan apa yang paling banyak menyebabkan ADR pada pasien depresi rawat jalan di RSJD Surakarta periode Agustus tahun 2015

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini :

1. Mengetahui apakah terjadi ADR pada penggunaan obat antidepresan terhadap pasien depresi rawat jalan di RSJD Surakarta periode Agustus tahun 2015.
2. Mengetahui obat antidepresan apa yang paling banyak menyebabkan ADR pada pasien depresi rawat jalan di RSJD Surakarta periode Agustus tahun 2015.

D. Tinjauan pustaka

1. Depresi

Depresi adalah gangguan psikiatri yang menonjolkan *mood* sebagai masalahnya, dengan berbagai gambaran klinis yakni gangguan episode depresif, gangguan distimik, gangguan depresif mayor dan gangguan depresif unipolar serta bipolar (Depkes, 2007). Depresi dapat juga diartikan sebagai suatu periode terganggunya fungsi manusia yang dikaitkan dengan perasaan yang sedih serta gejala penyertanya yang mencakup hal-hal seperti perubahan pola tidur dan nafsu makan, psikomotor, konsentrasi, rasa lelah, murung, rasa tak berdaya, putus asa dan bunuh diri (Kaplan et al., 1997). Gambaran penting pada kelainan depresi mayor adalah keadaan klinis yang ditandai dengan satu atau lebih episode depresi tanpa riwayat mania, gabungan depresi mania atau hipomania. Kelainan distimik adalah gangguan suasana hati (*mood*) kronis yang melibatkan depresi suasana hati dan sekurangnya dua gejala yang lain, kelainan ini biasanya lebih ringan dibandingkan kelainan depresi mayor (Dipiro et al., 2008).

a) Epidemiologi

Gangguan depresi dapat terjadi pada semua umur dengan riwayat keluarga mengalami gangguan depresi, biasanya dimulai pada usia 15 dan 30 tahun. Usia paling awal dikatakan 5-6 tahun sampai 50 tahun dengan rerata pada usia 30 tahun. Gangguan depresif berat rata-rata dimulai pada usia 40 tahun. Epidemiologi ini tidak tergantung ras dan tak ada korelasinya dengan sosioekonomi. Perempuan juga dapat mengalami depresi pasca melahirkan anak.

Beberapa orang mengalami gangguan depresif musiman, di negara barat biasanya pada musim dingin. Gangguan depresif ada yang merupakan bagian gangguan bipolar (dua kutub: kutub yang satu gangguan depresif, kutub lainnya mania). Gangguan depresif berat adalah suatu gangguan dengan prevalensi seumur hidup kira-kira 15%, pada perempuan mungkin sampai 25%. Perempuan mempunyai kecenderungan dua kali lebih besar mengalami gangguan depresif daripada laki-laki karena masalah hormonal, dampak melahirkan, stressor dan pola perilaku yang dipelajari. Gangguan depresif sangat umum terjadi, setiap tahun lebih dari 17 juta orang Amerika mengalaminya (Depkes, 2007).

b) Patofisiologi

Depresi dapat disebabkan oleh penurunan jumlah neurotransmitter norepineprin (NE), serotonin (5-HT) dan dopamin (DA) dalam otak (Dipiro et al, 2008). Ketidakseimbangan kimiawi otak yang bertugas menjadi penerus komunikasi antar serabut saraf membuat tubuh menerima komunikasi secara salah dalam pikiran, perasaan, dan perilaku. Oleh karena itu pada terapi farmakologik maka terapinya adalah memperbaiki kerja neurotransmitter norepinefrin, serotonin dan dopamin. Berbagai faktor psikologik memainkan peran terjadinya gangguan depresif. Kebanyakan gangguan depresif karena faktor psikologik terjadi pada gangguan depresif ringan dan sedang, terutama gangguan depresif reaktif. Gangguan depresif reaktif biasanya didiagnosis sebagai gangguan penyesuaian diri selama masa pengobatan (Depkes, 2007) .

c) Gejala

Depkes (2007) menyatakan bahwa gejala gangguan depresif berbeda-beda dari satu orang ke orang lainnya, dipengaruhi juga oleh beratnya gejala. Gangguan depresif mempengaruhi pola pikir, perasaan, dan perilaku seseorang serta kesehatan fisiknya. Gangguan depresif tidak mempunyai simptom fisik yang sama dan pasti pada satu orang dan bervariasi dari satu orang ke orang lain. Keluhan yang banyak ditampilkan adalah sakit, nyeri bagian atau seluruh tubuh, keluhan pada sistem pencernaan. Kebanyakan gejala dikarenakan penderita mengalami stres yang besar, kekuatiran dan kecemasan terkait dengan gangguan depresifnya.

Simptom dapat digolongkan dalam kelompok terkait perubahan dalam cara pikir, perasaan, dan perilaku.

Gejala fisik yang biasanya muncul adalah kelelahan, nyeri (terutama sakit kepala), gangguan tidur (sulit tidur, terbangun di malam hari), gangguan nafsu makan, keluhan pada sistem pencernaan, keluhan pada sistem kardiovaskuler (terutama palpilasi) dan hilangnya gairah seksual (Teter et al., 2007). Menurut Sukandar et al (2009) gejala intelektual atau kognitif, meliputi : penurunan kemampuan untuk konsentrasi, ingatan yang lemah terhadap kejadian yang baru terjadi, kebingungan, dan ketidakyakinan. Gejala psikomotorik yang biasanya muncul yaitu retardasi psikomotorik (perlambatan gerakan fisik, proses berpikir, dan bicara) atau agitasi psikomotor.

d) Penatalaksanaan Terapi

Tujuan terapi depresi adalah untuk meminimalkan efek samping, mengurangi gejala, memastikan kepatuhan pengobatan, membantu pengembalian ketinggian fungsi sebelum depresi dan mencegah episode lebih lanjut (Sukandar et al., 2009). Depkes (2007) menyatakan bahwa penderita mengalami gangguan depresif berat, dan gejalanya sangat membuat tidak berdaya maka perlu diketahui bahwa anti depresan tidak menyembuhkan gangguan depresif, tetapi mengurangi sampai menghilangkan gejala.

Ada 3 fase pengobatan gangguan depresif yaitu:

- 1) Fase akut bertujuan untuk meredakan gejala.
- 2) Fase kelanjutan untuk mencegah relaps.
- 3) Fase pemeliharaan/rumatan untuk mencegah rekuren. (Kupfer, 1991)

e) Terapi non farmakologi

1) Psikoterapi

Psikoterapi adalah terapi pengembangan yang digunakan untuk menghilangkan atau mengurangi keluhan-keluhan serta mencegah kambuhnya gangguan pola perilaku maladaptik. Teknik psikoterapi tersusun seperti teori terapi tingkah laku, terapi interpersonal dan terapi untuk pemecahan sebuah masalah. Dalam fase akut terapi efektif dan dapat menunda terjadinya kekambuhan selama

menjalani terapi lanjutan pada depresi ringan atau sedang (Depkes, 2007). Pasien penderita depresi major parah dan atau dengan psikotik tidak direkomendasikan untuk menggunakan psikoterapi. Psikoterapi adalah pilihan utama penderita depresi ringan atau sedang (Teter et al., 2007).

2) *Electro Convulsive Therapy* (ECT)

Depkes RI (2007) menyatakan ECT adalah terapi dengan melewati arus listrik ke otak. Metode terapi semacam ini sering digunakan pada kasus depresif berat atau mempunyai risiko bunuh diri yang besar dan respon terapi dengan obat antidepresan kurang baik. Terapi ECT terdiri dari 6 – 12 terapi dan tergantung dengan tingkat keparahan pasien. Terapi ini dilakukan 2 atau 3 kali dalam seminggu dan sebaiknya terapi dilakukan oleh psikiater yang berpengalaman (Mann, 2005).

Pada penderita dengan risiko bunuh diri, ECT menjadi sangat penting karena ECT akan menurunkan risiko bunuh diri dan dengan ECT lama rawat di rumah sakit menjadi lebih pendek. Terapi antidepresi yang pasti dengan obat atau kejang listrik (ECT) membutuhkan beberapa minggu atau lebih lama dan tidak dilakukan dalam UGD. Namun demikian, agitasi, ansietas, dan insomnia dapat diobati (Kaplan et al., 1997).

2. Antidepresan

Antidepresan adalah obat yang dapat digunakan untuk memperbaiki perasaan (*mood*) yaitu dengan meringankan atau menghilangkan gejala keadaan murung yang disebabkan oleh keadaan sosial – ekonomi, penyakit atau obat-obatan (Tjay and Raharja, 2007). Menurut Mutchler (1991) antidepresan merupakan obat-obat yang efektif pada pengobatan depresi, meringankan gejala gangguan depresi, termasuk penyakit psikis yang dibawa sejak lahir. Antidepresan digunakan untuk tujuan klinis dalam sejumlah indikasi untuk mengurangi perasaan gelisah, panik, dan stres, meringankan insomnia, untuk mengurangi kejang/ serangan dalam perawatan epilepsi, menyebabkan relaksasi otot pada kondisi ketegangan otot, untuk menurunkan tekanan darah dan atau denyut jantung dan untuk meningkatkan *mood* dan atau meningkatkan kesupelan.

Menurut (Depkes, 2007) penggolongan obat anti depresan mencakup 3 golongan obat yaitu:

a. Antidepresan Klasik (Trisiklik dan Tetrasiklik)

Mekanisme kerja: Obat-obat ini menghambat resorpsi dari serotonin dan noradrenalin dari sela sinaps di ujung-ujung saraf.

b. Antidepresan Generasi ke-2

Mekanisme kerja :

- 1) SSRI (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor*) menghambat *resorpsi* dari serotonin.
- 2) NaSA (*Noradrenalin and Serotonin Antidepressants*) tidak berkhasiat selektif, menghambat *re-uptake* dari serotonin dan noradrenalin. Terdapat beberapa indikasi bahwa obat-obat ini lebih efektif daripada SSRI.

c. Antidepresan MAO.

Monoamine Oxidase Inhibitor (MAO) merupakan suatu sistem enzim kompleks yang terdistribusi luas dalam tubuh, berperan dalam dekomposisi amin biogenik, seperti norepinefrin, epinefrin, dopamin, serotonin. MAOI menghambat sistem enzim monoamin oksidase, sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi amin endogen.

3. Adverse Drug Reactions

1) Definisi

Adverse Drug Reactions (ADR) atau reaksi obat tidak dikehendaki merupakan respon suatu obat yang berbahaya dan tidak diharapkan serta terjadi pada dosis lazim yang dipakai oleh manusia dengan tujuan profilaksis, diagnosis maupun terapi. Hal ini membuktikan bahwa obat membawa potensi yang tidak diinginkan. Dalam semua keadaan belum ada obat yang benar-benar aman dalam penggunaannya (WHO, 2012). *Adverse Drug Reactions* mencakup semua reaksi yang merugikan, tidak melihat besar kecilnya. Efek yang berbahaya yang ditimbulkan secara signifikan disebabkan oleh obat pada dosis yang dimaksud untuk efek terapeutik, profilaksi atau diagnosis (Edward and Aronson, 2000).

b. Klasifikasi

Reaksi obat yang merugikan awalnya diklasifikasikan ke dalam dua sub tipe yaitu ADR tipe A dan tipe B. ADR tipe A yaitu ADR yang tergantung dosis dan dapat diprediksi. ADR tipe A diketahui dari efek obat, seperti hipotensi ortostatik dengan obat antihipertensi. ADR tipe B jarang dan tak terduga tergantung dari sifat farmakologi obat. ADR tipe B biasanya terjadi karena hipersensitivitas (alergi) terhadap obat. ADR tipe C adalah ADR *continue* (lanjutan) yang terjadi karena hubungan dosis dan waktu. ADR tipe D atau ADR *Delayed* (tertunda) biasanya terkait dengan dosis dan menjadi jelas setelah penggunaan obat yang menyebabkan ADR (Edward and Aronson, 2000).

c. Insidensi

Studi ADR pada pasien rawat inap rumah sakit, cenderung terjadi dalam dua kategori. Kategori pertama adalah pasien yang mengalami ADR di masyarakat kemudian menyebabkan masuk rumah sakit. Kategori kedua adalah pasien yang mengalami pengembangan ADR selama menjalani perawatan di rumah sakit. Amerika Serikat mempunyai 4-6 juta jiwa mengalami kematian akibat dari ADR (Davies et al., 2007).

d. Faktor resiko terjadinya ADR

1) Usia Tua

Usia tua terjadi perubahan fungsi anatomi dan fisiologi manusia, seperti kehilangan unit fungsional organ, misalnya nefron dan neuron. Sebagai akibatnya obat di dalam tubuh tidak dapat bekerja secara maksimal. Perubahan penanganan tubuh terhadap obat juga dapat mengakibatkan perubahan dalam respon farmakodinamik (Davies et al., 2007).

2) Polifarmasi

Polifarmasi menjadi salah satu penyebab terjadinya ADR, khususnya terjadi pada orang tua. Kecenderungan ini akan meningkat setelah penggunaan obat diteruskan untuk mengendalikan penyakit. Pada pasien yang memakai obat berlebih resiko ADR juga semakin besar. Penelitian menunjukkan bahwa 5-15 % dari klinis signifikan karena efek samping. Pasien usia lanjut yang terkena efek samping potensial sekitar 35-60 % (Davies et al., 2007).

3) Jenis Kelamin

Beberapa studi telah menemukan, bahwa wanita lebih berpotensi mengalami ADR dibanding dengan pria karena wanita lebih sensitif terhadap reaksi obat (Davies et al., 2007).

e. Penilaian ADR

Penilaian efek samping obat yang merugikan atau tidak dapat dilihat dari hubungan sebab akibat antara obat dan efek terapi yang diinginkan. Untuk itu dalam penilaian ADR dibagi menjadi 3 fase. Fase 1 ADR didefinisikan sebagai reaksi obat yang berbahaya, yang tidak diinginkan setelah dosis yang diberikan kepada manusia, baik untuk terapi, profilaksis, maupun diagnosis. Penggunaan definisi ini tidak termasuk dalam kegagalan terapi, keracunan yang disengaja, maupun keracunan yang tidak disengaja, penyalahgunaan obat. Fase 2 meliputi pengamatan data yang diperoleh dan menganalisisnya menggunakan skala probabilitas ADRs. Fase 3 untuk menentukan apakah ada perbaikan dalam kehandalan fase 2 (Naranjo.C.A. et al., 1981).

f. ADR yang ditimbulkan oleh penggunaan antidepresan

ADR yang paling sering ditimbulkan oleh penggunaan antidepresan golongan trisiklik berupa sedasi, mulut kering, konstipasi, pandangan buram, retensi urin, takikardi, kerusakan konduksi kardiak (Unutzer, 2009). ADR yang sering muncul pada penggunaan obat antidepresan golongan *Selectif Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) berupa gejala gastrointestinal seperti muntah, diare dan menyebabkan disfungsi seksual pada pria maupun wanita, sakit kepala, insomnia, dan fatigue. Efek samping ini bersifat sementara dan ringan (Kando et al., 2005). Untuk penggunaan antidepresan golongan tetrasiklik muncul ADR yang mirip dengan golongan TCA yaitu sedasi, mulut kering, konstipasi, pandangan buram, retensi urin, takikardi, kerusakan konduksi kardiak (Unutzer, 2009).

ADR yang ditimbulkan oleh antidepresan golongan MAO yaitu postural hipotensi. Efek ini lebih sering muncul pada penggunaan fenelzin dan tranilspromin. Hipotensi ini dapat diminimalisir dengan pemberian dosis terbagi. Efek antikolinergik berupa mulut kering dan konstipasi. Efek samping ini sering

terjadi namun lebih ringan daripada yang disebabkan oleh antidepresan trisiklik (Kando et al., 2005).

E. Keterangan Empiris

Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh data tentang *Adverse Drug Reactions* (ADR) yang ditimbulkan oleh obat-obat antidepresan pada pasien rawat jalan di RSJD Surakarta periode Agustus tahun 2015.