

**POLA PENGOBATAN PASIEN DEPRESI DI RUMAH SAKIT
JIWA DAERAH Dr. RM. SOEDJARWADI PROVINSI JAWA
TENGAH TAHUN 2009**

SKRIPSI



Oleh :

**NOVITA RENI LUKLUIYYATI
K 100 050 144**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Depresi merupakan gangguan mental yang sering terjadi di tengah-tengah masyarakat. Depresi biasanya terjadi akibat adanya stres yang dialami seseorang tidak kunjung reda dan cenderung berkorelasi dengan kejadian dramatis yang baru saja terjadi atau menimpa seseorang, misalnya kematian seseorang yang sangat dicintai atau kehilangan pekerjaan yang sangat dibanggakan.

Hasil survey yang dilakukan di Amerika Serikat oleh *The National Comorbidity Survey Replication* menyatakan bahwa 16,2 persen penduduk Amerika pernah mengalami depresi selama hidup mereka, dan lebih dari 6,6 persen dari populasi tersebut mengalami depresi selama 12 bulan terakhir. Wanita mempunyai peningkatan resiko 1,7 - 2,7 kali lebih besar mengalami depresi daripada pria. Walaupun depresi dapat terjadi pada berbagai usia, namun angka kejadian depresi tertinggi adalah usia 25 – 44 tahun (Kando *et al.*, 2005).

Gambaran mengenai besarnya masalah kesehatan jiwa, baik anak-anak maupun dewasa, dapat dilihat dari Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1995 yang dilakukan oleh Badan Litbangkes Depkes RI dengan menggunakan rancangan sampel dari Susenas – BPS (Badan Pusat Statistik) terhadap 65.664 rumah tangga. Temuannya menunjukkan bahwa prevalensi gangguan jiwa per 1000 anggota rumah tangga adalah 140 orang menderita gangguan mental emosional lebih dari 15 tahun dan 104 orang selama 5 sampai 14

tahun. Prevalensi di atas 100 per 1000 anggota rumah tangga dianggap sebagai masalah kesehatan masyarakat yang penting (*priority public health problem*). Pada tahun 2020 diperkirakan jumlah penderita gangguan depresi semakin meningkat dan akan menempati urutan kedua penyakit di dunia (Anonim^a, 2007).

Depresi mempengaruhi semua aspek kehidupan seseorang. Hal ini dapat merusak kemampuan untuk tidur, makan, bekerja, dan bergaul dengan orang lain. Selain itu juga dapat merusak harga diri, kepercayaan diri, dan kemampuan untuk menyelesaikan tugas sehari-hari. Orang yang depresi melakukan tugas sehari-hari bagaikan perjuangan yang signifikan. Mudah lelah, namun tidak bisa mendapatkan tidur malam yang baik, tidak memiliki motivasi dan kehilangan minat dalam kegiatan-kegiatan yang menyenangkan (Anonim^b, 2007).

Gangguan depresi merupakan gangguan yang dapat mengganggu kehidupan dan dapat diderita tanpa memandang usia, status sosial, latar belakang maupun jenis kelamin (Anonim^a, 2007). Depresi sebagai suatu gangguan yang dapat diobati sebaiknya ditangani dengan segera mengingat resiko-resiko negatif yang dapat ditimbulkannya. Resiko negatif tersebut antara lain resiko bunuh diri, insomnia atau hiperinsomnia, gangguan pola makan, dan gangguan dalam hubungan, baik itu hubungan sosial masyarakat maupun status pernikahan bagi yang sudah menikah (Lubis, 2009).

Menurut Stotland, Presiden *American Psychiatric Association*, mengatakan bahwa hasil penelitian yang dikepalai oleh Irving Kirsch, seorang profesor psikologi di University Hull di Inggris, diperoleh kesimpulan bahwa tidak setiap antidepresan cocok untuk setiap pasien. Banyak pasien tidak merespon

antidepresan yang pertama mereka pakai. Menurutnya, butuh rata-rata hingga 3 antidepresan yang berbeda hingga ada yang sesuai dengan pasien tertentu (Anonim, 2008).

Saat ini, SSRI (*Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor*) secara umum diterima sebagai obat lini pertama. SSRI atau inhibitor ambilan kembali serotonin selektif merupakan grup kimia antidepresan baru yang khas, hanya mengambil ambilan serotonin secara spesifik. Dibanding dengan antidepresan trisiklik, SSRI menyebabkan efek antikolinergik lebih kecil dan kardi toksisitas lebih rendah. Namun demikian, SSRI harus digunakan secara seksama sampai nanti setelah efek jangka panjang diketahui (Wibisono, 2007). Tingkat kekambuhan depresi tergantung dari tata cara dan tingkat kepatuhan dari penggunaan antidepresan. Penggunaan antidepresan yang tidak sesuai dengan rekomendasi terapi mempunyai resiko relapse 45 persen sampai 70 persen lebih tinggi jika dibandingkan dengan menjalani terapi sesuai dengan rekomendasi terapi (Anonim^c, 2007).

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. RM. Soedjarwadi Provinsi Jawa Tengah. Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. RM. Soedjarwadi Provinsi Jawa Tengah adalah Rumah Sakit dengan tipe B, terletak di jalan Ki Pandanaran Km 2 Klaten, Jawa Tengah. Diresmikan pada 23 Agustus 1953 dengan status kepemilikan Pemerintah Provinsi Jawa Tengah. Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. RM. Soedjarwadi Provinsi Jawa Tengah menyediakan berbagai fasilitas Rumah Sakit seperti pelayanan medis dokter umum, dokter gigi, dokter spesialis jiwa, spesialis saraf, spesialis anak, dan klinik tumbuh kembang anak. Terdapat juga

pelayanan penunjang seperti radiologi, laboratorium, fisioterapi, dan farmasi (Anonim, 2003).

Hasil survey awal yang dilakukan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. RM. Soedjarwadi Provinsi Jawa Tengah, selama tahun 2009 terdapat kurang lebih 400 pasien penderita depresi. Dari jumlah tersebut terbagi dalam beberapa jenis depresi yaitu depresi ringan, depresi sedang dan depresi mayor. Untuk depresi mayor sendiri terdapat 57 pasien selama tahun 2009. Jumlah ini bukan merupakan kasus paling banyak di Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. RM. Soedjarwadi Provinsi Jawa Tengah. Kasus paling banyak untuk penyakit jiwa adalah skizofrenia dan psikosis.

Dilihat dari tingginya angka kejadian dan akibat dari gangguan depresi serta masih kurangnya penelitian mengenai pengobatan pada penyakit psikiatri khususnya depresi mendorong penulis untuk menjadikan pengobatan depresi sebagai bahan penelitian.

B. Perumusan Masalah

Permasalahan yang akan diteliti dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana pola pengobatan pada pasien depresi di Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. RM. Soedjarwadi Provinsi Jawa Tengah tahun 2009?
2. Bagaimana kesesuaian pola pengobatan tersebut dengan *guideline* yang dikeluarkan oleh *American Psychiatric Association* tahun 2000?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui pola penggunaan obat antidepresan bagi penderita depresi di Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. RM. Soedjarwadi Provinsi Jawa Tengah tahun 2009 dan kesesuaian dengan *guideline* dari *American Psychiatric Association* tahun 2000.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui golongan, jenis, variasi, dosis, frekuensi, durasi penggunaan antidepresan, dan interaksi obat yang mungkin terjadi serta terapi non farmakologi yang diberikan pada pasien depresi di Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. RM. Soedjarwadi Provinsi Jawa Tengah tahun 2009.
- b. Mengetahui kesesuaian pola penggunaan obat dengan *guideline* dari *American Psychiatric Association* tahun 2000 berdasarkan parameter tepat obat dan tepat dosis.

D. Tinjauan Pustaka

1. Depresi

Gangguan depresi adalah gangguan psikiatri yang menonjolkan *mood* sebagai masalahnya, dengan berbagai gambaran klinis yaitu gangguan episode depresi, gangguan distimia, gangguan depresi mayor dan gangguan depresi unipolar serta bipolar (Anonim, 2007).

a. Jenis Depresi

Gangguan distimia adalah suatu bentuk gangguan *mood* depresi yang ditandai dengan ketiadaan kesenangan atau kenikmatan hidup yang berlangsung terus menerus selama paling sedikit 2 tahun. Gejala umumnya adalah menghindari dari kehidupan sosial, gangguan tidur, dan tidak bisa menikmati hidup, yang paling buruk dapat berupa keinginan bunuh diri, dan isolasi terhadap kehidupan sosial (Anonim, 2007). Gangguan distimia merupakan gangguan perasaan yang bersifat kronis meliputi perasaan tertekan, keadaan gangguan ini tidak lebih parah daripada gangguan depresi mayor (Wells *et al.*, 2006).

Gangguan depresi mayor (depresi unipolar) adalah gangguan perasaan hati yang ditandai dengan munculnya satu atau lebih gejala episode gangguan depresi seperti perasaan tertekan, kehilangan ketertarikan atau kenyamanan, insomnia, agitasi psikomotor, fatigue, dan kehilangan konsentrasi untuk berfikir tanpa adanya sejarah episode manik, hipomanik, atau campuran keduanya selama lebih dari 2 minggu (Kando *et al.*, 2005). Jika terjadi dalam tempo waktu yang lama depresi mayor dapat berlanjut hingga mengganggu fungsi sosial dan kehidupan sehari-hari pasien (Anonim, 2007).

Gangguan depresi tipe manik (depresi bipolar) merupakan kebalikan dari gangguan depresi. Hal ini ditandai dengan peningkatan suasana hati atau euforia, peningkatan aktivitas dengan berkurangnya kebutuhan untuk tidur dan peningkatan optimisme yang biasanya jadi begitu ekstrim, peningkatan seksualitas yang mungkin dapat mengganggu status pernikahan bagi pasien yang sudah menikah (Belmaker, 2004).

b. Etiologi dan Patofisiologi Depresi

Etiologi gangguan depresi sangat kompleks, tidak dapat hanya dijelaskan dari satu macam faktor saja, tetapi melibatkan berbagai faktor seperti faktor sosial, perkembangan jiwa, dan biologis. Faktor-faktor tersebut bisa terjadi bersamaan tetapi bisa juga sendiri-sendiri. Gejala yang dilaporkan oleh pasien penderita depresi mayor mencerminkan terjadinya perubahan *neurotransmitter* monoamin dalam otak, terutama norepinefrin (NE), serotonin (5-HT), dan dopamin (DA) (Kando *et al.*, 2005).

Ketidakseimbangan kimiawi otak yang bertugas menjadi penerus komunikasi antar serabut saraf membuat menerima komunikasi secara salah dalam pikiran, perasaan dan perilaku. Karena itu pada terapi farmakologik maka terapinya adalah memperbaiki kerja *neurotransmitter* norepinefrin, serotonin dan dopamin (Anonim, 2007).

Menurut Kando *et al.* (2005), patofisiologi depresi dapat dijelaskan dalam beberapa teori. Teori amina biogenik menyatakan bahwa depresi disebabkan karena kekurangan (*defisiensi*) senyawa monoamin terutama noradrenalin dan serotonin. Oleh karena itu, depresi dapat dikurangi oleh obat yang dapat meningkatkan kesediaan serotonin, dan noradrenalin, misalnya MAO inhibitor atau antidepresan trisiklik. Namun teori ini tidak dapat menjelaskan fakta mengapa onset obat-obat antidepresan umumnya lama (> 4minggu setelah pemberian dosis), padahal obat-obat tadi bisa meningkatkan ketersediaan *neurotransmitter* secara cepat. Kemudian munculah hipotesis sensitivitas reseptor.

Hipotesis sensitivitas reseptor menjelaskan bahwa depresi merupakan hasil perubahan patologis pada reseptor yang diakibatkan oleh terlalu kecilnya stimulasi oleh monoamin. Syaraf post-sinapsis akan berespon sebagai kompensasi terhadap besar kecilnya stimulasi oleh *neurotransmitter*. Jika stimulasi terlalu kecil maka saraf akan menjadi lebih sensitif (*supersensitivity*) atau jumlah reseptor akan meningkat (*upregulation*). Jika terjadi stimulasi yang berlebihan saraf akan menjadi kurang sensitif (*desensitivity*) atau jumlah reseptor akan berkurang (*downregulation*). Obat-obat antidepresan umumnya bekerja meningkatkan *neurotransmitter* sehingga meningkatkan stimulasi saraf dan menormalkan kembali saraf yang supersensitif. Proses ini membutuhkan waktu sehingga hal ini dapat menjelaskan mengapa aksi obat antidepresan tidak terjadi secara segera.

Hipotesis *disregulasi*, gangguan depresi dan psikiatik disebabkan oleh ketidakaturan *neurotransmitter*, antara lain gangguan regulasi mekanisme homeostasis, gangguan pada ritmik sirkadian, gangguan pada sistem regulasi sehingga terjadi penundaan level *neurotransmitter* untuk kembali ke baseline.

Hipotesis *permisif* memberikan gambaran bahwa kontrol emosi diperoleh dari keseimbangan antara serotonin (5-HT) dan norepinefrin (NE). Serotonin (5-HT) mempunyai fungsi regulasi terhadap norepinefrin (NE) sehingga dapat menentukan kondisi emosi apakah terjadi depresi atau manik. Teori ini mempostulatkan bahwa serotonin (5-HT) yang rendah dapat menyebabkan kadar norepinefrin (NE) menjadi tidak normal yang dapat menyebabkan gangguan *mood*. Jika kadar norepinefrin (NE) rendah akan terjadi depresi, dan jika kadarnya

tinggi akan terjadi manik. Menurut hipotesis ini meningkatkan kadar serotonin (5-HT) akan memperbaiki kondisi sehingga tidak muncul gangguan *mood*.

c. Gejala Klinis

Gejala gangguan depresi berbeda-beda dari satu orang ke orang lainnya, dipengaruhi juga oleh beratnya gejala (Anonim, 2007). Pada pasien depresi ditemui adanya gejala emosional, gejala fisik, gejala intelektual atau kognitif, dan gangguan psikomotor (Kando *et al.*, 2005).

Gejala emosional berupa berkurangnya kemampuan untuk menikmati kesenangan, kehilangan minat pada aktifitas yang biasa dilakukan, sedih, pesimis, menangis, tidak punya harapan, kecemasan, perasaan bersalah, dan keadaan-keadaan psikotik seperti halusinasi pendengaran dan delusi (Kando *et al.*, 2005).

Gejala fisik meliputi fatigue, rasa sakit (khususnya sakit kepala), gangguan tidur, gangguan nafsu makan (menurun ataupun meningkat), kehilangan gairah seksual, keluhan pada sistem gastrointestinal atau kardiovaskuler, khususnya palpitasi (Kando *et al.*, 2005).

Gejala intelektual atau kognitif dapat berupa perubahan cara berpikir, terganggunya konsentrasi dan pengambilan keputusan, sulit mempertahankan memori jangka pendek, dan terkesan sebagai sering lupa, tidak percaya diri, sering dihindangi pikiran negatif seperti keinginan untuk bunuh diri atau membunuh orang lain (Anonim, 2007). Gangguan psikomotor depresi ditunjukkan dengan adanya retardasi psikomotor berupa keterlambatan dalam proses berpikir dan berbicara (Belmaker, 2008).

Kriteria episode depresi mayor menurut Kando *et al.* (2005) adalah lima atau lebih gejala-gejala episode depresi mayor pernah terjadi selama periode 2 minggu dan terjadi perubahan fungsional dari sebelumnya. Paling tidak disertai gejala perasaan depresi/tertekan atau kehilangan ketertarikan. Gejala ini tidak termasuk gejala yang disebabkan karena kondisi pengobatan, halusinasi atau delusi.

Gejala-gejala episode depresi mayor tersebut adalah perasaan tertekan, kehilangan ketertarikan atau kenyamanan dalam semua atau hampir semua aktifitas, insomnia atau hiperinsomnia, agitasi psikomotor atau retardasi (tidak selalu berupa perasaan subyektif berupa tidak bisa beristirahat atau menjadi lamban), fatigue atau kehilangan energi, perasaan tak berguna atau perasaan bersalah secara berlebihan (dapat berupa delusi), kehilangan kemampuan untuk berfikir, berkonsentrasi, atau tidak dapat membuat keputusan. Gejala-gejala tersebut terjadi hampir sepanjang hari dan setiap hari. Selain gejala di atas, pasien depresi mayor juga mengalami penurunan atau kenaikan berat badan yang signifikan dalam keadaan tidak sedang diet khusus (misalnya terjadi perubahan berat badan sebesar 5% dalam sebulan), dan mempunyai pikiran berulang untuk mati, bunuh diri tanpa rencana spesifik, atau percobaan bunuh diri, atau adanya rencana spesifik untuk bunuh diri.

Gejala-gejala tersebut menyebabkan kesukaran atau kerusakan yang signifikan dalam hal kehidupan sosial, pekerjaan, atau fungsional-fungsional lainnya, bukan disebabkan karena efek fisiologis secara langsung dari obat-obatan (misalnya karena penyalahgunaan obat-obatan atau karena pengobatan tertentu)

atau bukan pula disebabkan karena kondisi kesehatan secara umum (misalnya karena penyakit hipotiroid). Gejala-gejala tersebut tidak mengalami perbaikan setelah terjadinya peristiwa kehilangan (misalnya setelah kehilangan orang yang dicintainya), gejala ini bertahan selama lebih dari 2 bulan atau dikarakterisasikan dengan kerusakan fungsional, keasikan yang tidak wajar dengan perasaan tak berharga, ide bunuh diri, gejala-gejala psikotik atau retardasi psikomotor (Karasu *et al.*, 2000).

2. Penatalaksanaan Terapi

Tujuan dari pengobatan depresi adalah untuk mengurangi gejala depresi akut, memudahkan pasien agar dapat kembali kepada fungsi hidupnya seperti semula sebelum terkena depresi dan untuk mencegah depresi lebih lanjut (Kando *et al.*, 2005). Banyak jenis terapi, efektifitas akan berbeda dari orang ke orang dari waktu ke waktu. Psikiater memberikan medikasi dengan antidepresan dan medikasi lainnya untuk membuat keseimbangan kimiawi otak pasien depresi. Pilihan terapi sangat tergantung pada hasil evaluasi riwayat kesehatan fisik dan mental pasien (Anonim^a, 2007).

Saat merencanakan intervensi pengobatan penting untuk menekankan kepada pasien bahwa ada beberapa fase pengobatan sesuai dengan perjalanan gangguan depresi. Fase tersebut adalah fase akut, fase pencegahan (terapi lanjutan), dan fase pemeliharaan/rumatan (Anonim^a, 2007)

Menurut Mann (2005), tiap fase pengobatan mempunyai tujuan tertentu. Tujuan terapi fase akut yaitu untuk mencapai masa remisi, yaitu masa ketika gejala-gejala depresi seminimal mungkin. Pada masa remisi ini kriteria-kriteria

terjadinya episode depresi mayor pada pasien sudah berkurang, dan terjadinya peningkatan fungsi psikososial. Rawat inap dibutuhkan jika pasien menunjukkan gejala-gejala yang parah.

Terapi fase akut biasanya berlangsung selama 6-10 minggu. Evaluasi terhadap pasien dilakukan seminggu sekali atau 2 minggu sekali. Dosis obat yang diberikan mulai dari dosis yang rendah, kemudian secara bertahap dosis ditingkatkan, tergantung dari respon klinik pasien dan efek samping yang muncul.

Terapi fase lanjutan pada umumnya berlangsung selama 6-9 bulan setelah dimulainya masa remisi. Tujuannya yaitu untuk menghilangkan gejala residual, mengembalikan fungsi-fungsi seperti sebelumnya, dan mencegah terjadinya *recurrence* atau *relapse* yang lebih awal. Adanya gejala residual (remisi parsial) merupakan prediktor yang kuat untuk terjadinya *recurrence* atau *relapse* yang lebih awal atau terjadinya depresi kronis.

Terapi harus dilanjutkan hingga gejala-gejala yang ada hilang. Episode depresi yang berlangsung selama lebih dari 6 bulan dan depresi dengan gejala psikotik membutuhkan masa terapi lanjutan yang lebih lama hingga 12 bulan. Pengobatan dan dosis yang sama seperti pada terapi fase akut digunakan selama terapi lanjutan.

Terapi fase pemeliharaan dilakukan selama 12-36 bulan untuk mengurangi resiko terjadinya *recurrence* hingga 2/3. Pendekatan ini diindikasikan bagi pasien yang tiap tahunnya mengalami episode depresi, pasien yang mengalami kerusakan fisik akibat gejala residual yang ringan, pasien yang menderita depresi mayor atau minor yang kronis, atau bagi pasien depresi berat dengan resiko bunuh diri. Durasi

terapi pemeliharaan ini tergantung dari sejarah penyakit dan untuk kasus yang mengalami *recurrence*, terapi pemeliharaan ini dapat diperpanjang atau bahkan dilakukan dalam waktu yang tak terbatas.

Pilihan pertama untuk terapi fase pemeliharaan adalah antidepresan yang dapat mengarahkan ke fase remisi (Mann, 2005). Secara umum, terapi yang terbukti efektif pada fase akut dan fase lanjutan, juga digunakan pada fase pemeliharaan (Karasu *et al.*, 2000).

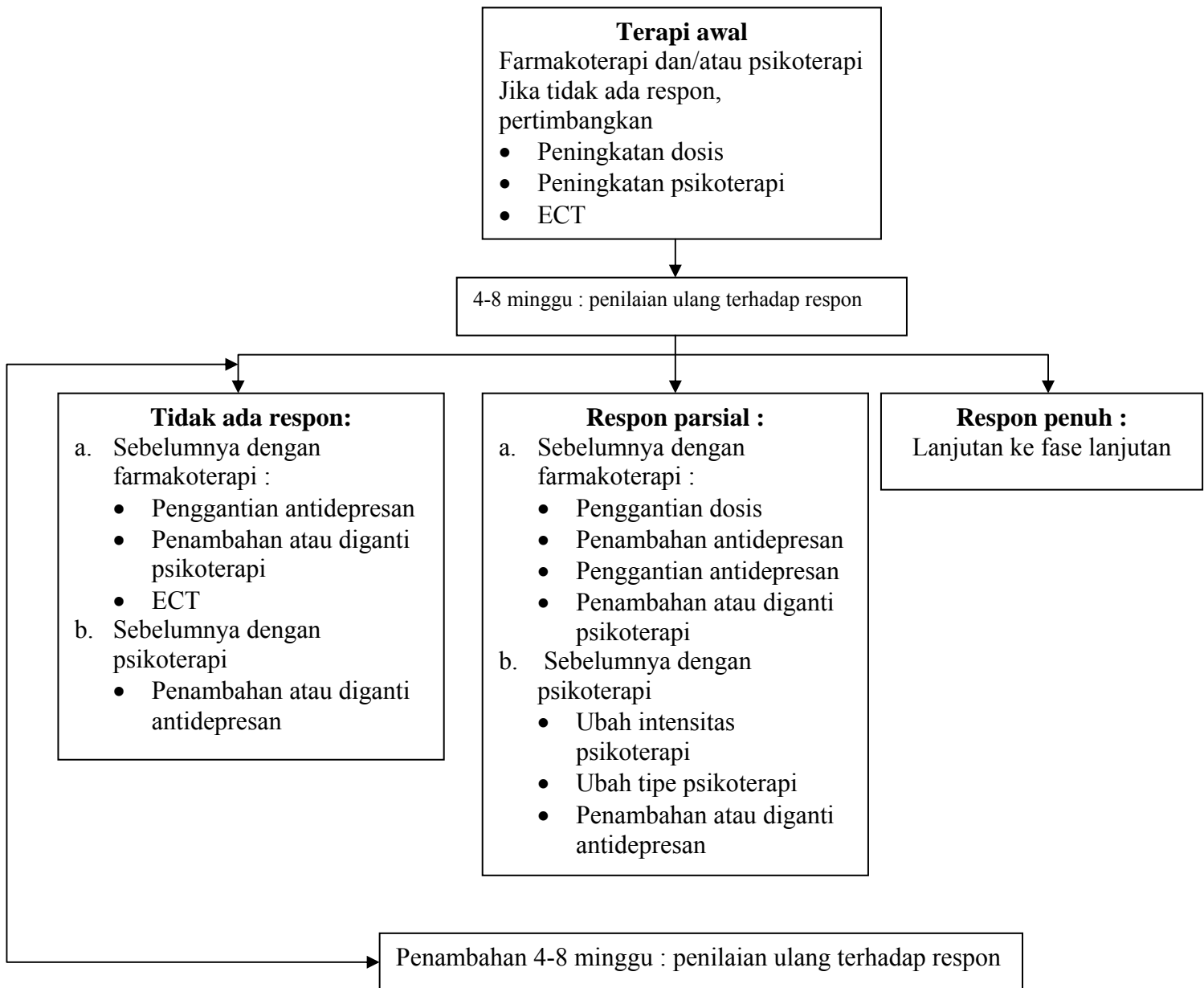
Kriteria respon pasien terhadap terapi antidepresan dibagi menjadi beberapa poin. Antidepresan tidak berespon jika keparahan gejala depresi berkurang $\leq 25\%$, respon parsial jika keparahan gejala depresi berkurang sebesar 26-49%, remisi parsial, yaitu jika keparahan gejala depresi berkurang sebesar $\geq 50\%$ (masih ada gejala residual), remisi yaitu tidak ada gejala depresi sama sekali, kembali ke fungsi normal, *relapse* jika pasien kembali ke keadaan depresi dengan gejala penuh dan hal ini terjadi ketika pasien berada pada masa remisi, *recovery* adalah perpanjangan masa remisi, *recurrence* jika terjadi episode baru depresi ketika pasien berada pada masa *recovery* (Mann, 2005).

Ada 3 pendekatan utama secara farmakologi yang digunakan jika pasien tidak berespon terhadap terapi antidepresan. Pendekatan yang pertama yaitu penghentian penggunaan antidepresan yang sedang digunakan dan menggantikannya dengan antidepresan golongan lain. Kedua, dengan menambahkan antidepresan yang sedang digunakan dengan litium, liotriponin, atau antikonvulsan seperti karbamazepin atau asam valproat, atau penambahan antipsikotik. Ketiga, dengan menggunakan kombinasi antidepresan dari dua kelas

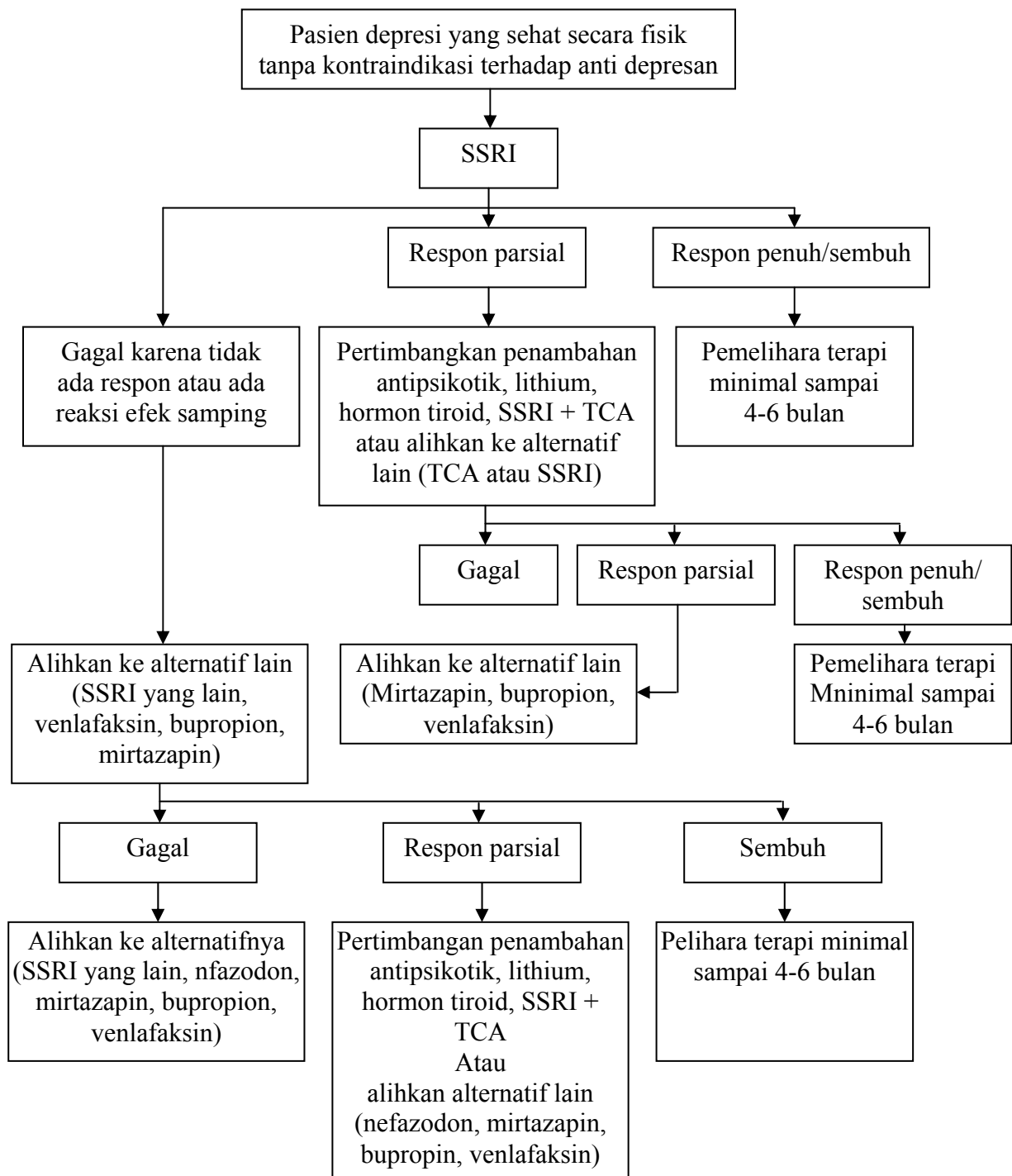
yang berbeda secara bersama-sama. Pasien depresi psikotik membutuhkan kombinasi antidepresan dan antipsikotik (Kando *et al.*, 2005).

Penghentian terapi dilakukan jika tidak terjadi *recurrence* atau *relapse* selama terapi lanjutan, maka setelah paling tidak 6 bulan menjalani terapi lanjutan, dilakukan penghentian terapi secara bertahap. Penghentian terapi yang sangat dini tanpa adanya terapi lanjutan mempunyai resiko relapse 77% lebih tinggi jika dibandingkan dengan menjalani terapi lanjutan terlebih dahulu (Mann, 2005).

Proses tapering dosis dalam masa penghentian terapi dapat meminimalisir sindrom penghentian obat yang dapat terjadi selama beberapa hari. Sindrom ini berupa ketidakseimbangan fisik, seperti gejala gangguan gastrointestinal, gejala yang menyerupai influenza, gangguan tidur dan gangguan sensori. Sedangkan gejala psikologi yang dapat muncul yaitu berupa ansietas, agitasi, iritabilitas. Sindrom penghentian obat ini biasanya disebut sebagai sindrom withdrawal (Mann, 2005).



Gambar 1. Terapi Fase Akut pada Gangguan Depresi (Karasu, 2000)



Gambar 2. Algoritme Terapi Depresi Mayor Tanpa Komplikasi (Kando, 2005)

a. Terapi Non Farmakologi

1) Psikoterapi

Psikoterapi merupakan terapi yang digunakan untuk menghilangkan atau mengurangi keluhan-keluhan dan mencegah kambuhnya gangguan psikologik atau pola perilaku maladaptive. Terapi ini dilakukan dengan jalan pembentukan hubungan profesional antara terapis dengan pasien (Anonim, 2007). Teknik psikoterapi yang terstruktur seperti terapi perilaku kognitif, terapi interpersonal, dan terapi pemecahan masalah yang tepat, efektif pada terapi fase akut, dan dapat menunda terjadinya relapse selama menjalani terapi lanjutan pada depresi ringan sampai sedang (Mann, 2005). Psikoterapi saja tidak direkomendasikan untuk pasien yang menderita depresi mayor yang parah dan/atau dengan psikotik, sedangkan jika depresi yang dialami masih ringan atau sedang, maka psikoterapi merupakan pilihan pertama dalam terapi (Kando *et al.*, 2005).

Psikoterapi pada penderita gangguan depresi dapat diberikan secara individu, kelompok, atau pasangan disesuaikan dengan gangguan psikologik yang mendasarinya. Psikoterapi diberikan dengan memberikan kehangatan, empati, pengertian, dan optimisme (Anonim, 2007). Kombinasi antara psikoterapi dan farmakoterapi dapat meningkatkan respon terhadap pengobatan, mengurangi resiko terjadinya relapse, meningkatkan kualitas hidup, dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Psikoterapi menjadi pertimbangan ketika adanya stresor psikososial, kesulitan interpersonal, atau gangguan personaliti (Mann, 2005).

2) *Electroconvulsive therapy* (ECT)

Electroconvulsive therapy (ECT) adalah terapi dengan melewatkan arus listrik ke otak (Anonim, 2007). *Electroconvulsive therapy* merupakan suatu terapi yang aman dan efektif untuk penyakit mental tertentu, termasuk untuk terapi depresi mayor. Terapi dengan *Electroconvulsive therapy* dilakukan ketika respon yang cepat dibutuhkan, adanya sejarah respon yang buruk terhadap terapi dengan menggunakan obat dan respon yang baik dengan menggunakan, *Electroconvulsive therapy* resiko dengan terapi lainnya lebih besar daripada manfaatnya, dan jika pasien lebih suka menggunakan *Electroconvulsive therapy* (Kando *et al.*, 2005). *Electroconvulsive therapy* juga direkomendasikan bagi pasien yang mempunyai resiko bunuh diri yang besar (Anonim, 2007).

Biasanya *Electroconvulsive therapy* diberikan 3 kali seminggu selama kurang lebih 6-12 perawatan, tergantung pada keparahan pasien dan kecepatan respon (Lisanby, 2007). Pada keadaan tertentu tidak dianjurkan *Electroconvulsive therapy*, bahkan pada beberapa kondisi tindakan *Electroconvulsive therapy* merupakan kontraindikasi, yaitu pada pasien yang usianya masih muda (kurang dari 15 tahun), masih sekolah atau kuliah, mempunyai riwayat kejang, kondisi fisik kurang baik, wanita hamil dan menyusui, epilepsi (Anonim, 2007).

Efek samping penggunaan *Electroconvulsive therapy* meliputi disfungsi kognitif, disfungsi kardiovaskuler, sakit kepala, mual, dan nyeri otot (Kando *et al.*, 2005). Perubahan kognitif dapat berupa amnesia, akan tetapi segera sembuh setelah *Electroconvulsive therapy* selesai dilakukan. Kejang yang berkepanjangan jarang terjadi pada terapi dengan menggunakan *Electroconvulsive therapy*

(Lisanby, 2007). Kebanyakan gangguan kognitif tidak bersifat permanen, tetapi beberapa pasien juga ada yang mengalami kehilangan memori yang permanen terhadap kejadian-kejadian beberapa bulan yang lalu setelah atau selama menjalani terapi *Electroconvulsive therapy*. Jika tidak disertai dengan terapi antidepresan, pasien yang telah menjalani terapi *Electroconvulsive therapy* dapat mengalami waktu relapse yang tinggi (Kando *et al.*, 2005).

b. Terapi Farmakologi

Antidepresan adalah obat-obat yang mampu memperbaiki suasana jiwa atau *mood* dengan menghilangkan atau meringankan gejala keadaan murung, yang tidak disebabkan oleh kesulitan sosial-ekonomi, obat-obatan atau penyakit (Tjay dan Rahardja, 2007).

1) Antidepresan Trisiklik (TCA)

Antidepresan Trisiklik (TCA) bekerja dengan menghambat *reuptake* serotonin dan norepinefrin secara tidak selektif di dalam otak (Kando *et al.*, 2005). Efek samping yang paling sering ditimbulkan oleh antidepresan trisiklik yaitu sedasi, mulut kering, konstipasi, pandangan buram, retensi urin, takikardi, kerusakan konduksi kardiak (Unutzer, 2007). Efek antikolinergik ini timbul akibat adanya blokade reseptor kolinergik oleh antidepresan trisiklik (Kando *et al.*, 2005). Hipotensi ortostatik dan pusing serta mudah jatuh merupakan akibat efek antinoradrenalin, hal ini sering terjadi pada penderita lansia dan mengakibatkan gangguan fungsi seksual. Efek antiserotonin akibat blokade reseptor serotonin post-sinapsis dapat berupa bertambahnya nafsu makan dan berat badan. Efek lainnya, kelainan darah seperti leukopenia dan gangguan kulit. Pada penghentian

terapi dengan mendadak dapat timbul antara lain gangguan lambung-usus, agitasi, sukar tidur, serta nyeri kepala dan otot (Anonim, 2007).

Obat-obat yang termasuk antidepresan trisiklik antara lain amitriptilin dengan dosis lazim 100-300 mg/hari, klomipramin 100-250 mg/hari, imipramin 100-300 mg/hari, desipramin 100-300 mg/hari, nortriptilin 75-200 mg/hari, maproptilin 75-200 mg/hari (Mann, 2005).

2) *Selectif Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)*

Selectif Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) merupakan golongan obat yang secara spesifik menghambat *reuptake* serotonin dan norepinefrin di dalam otak (Kando *et al.*, 2005). SSRI memiliki efikasi yang setara dengan TCA pada penderita depresi mayor. SSRI dapat diberikan kepada pasien depresi yang tidak berespon terhadap TCA. Untuk kasus depresi mayor yang parah atau depresi melankolis, efikasi TCA lebih tinggi daripada SSRI, namun untuk kasus depresi bipolar, SSRI lebih tinggi efikasinya daripada TCA karena TCA dapat memicu terjadinya mania atau hipomania.

Antidepresan yang termasuk golongan SSRI antara lain fluoksetin dosis lazim 20-40 mg/hari, paroksetin 20-40 mg/hari, sertraline 50-150 mg/hari, fluvoksamin 100-250 mg/hari, citalopram 20-40 mg/hari, escitalopram 10-20 mg/hari. Diantara antidepresan SSRI, metabolit aktif fluoksetin mempunyai waktu paro yang paling panjang, sehingga dapat digunakan hanya satu kali sehari (Mann, 2005).

Efek samping yang sering ditimbulkan oleh SSRI yaitu berupa gejala-gejala gastrointestinal seperti muntah, dan diare. Juga menyebabkan disfungsi

seksual pada pria maupun wanita, sakit kepala, insomnia, dan fatigue. Efek samping ini bersifat sementara dan ringan (Kando *et al.*, 2005).

3) Antidepresan golongan *Serotonin/Norepinefrin Reuptake Inhibitor* (SNRI)

Antidepresan golongan *Serotonin/Norepinefrin Reuptake Inhibitor* (SNRI) misalnya vanlafaksin, duloksetin, dan milnasipran bekerja dengan jalan mengeblok transporter monoamin secara lebih selektif daripada antidepresan trisiklik, tidak menimbulkan efek konduksi jantung sebagaimana yang tidak ditimbulkan oleh antidepresan trisiklik. Aksi ganda antidepresan ini mempunyai efikasi yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan SSRI dan TCA dalam mengatasi remisi pada depresi yang parah.

Dosis lazim vanlavaksin 75-225 mg/hari, duloksetin 30-90 mg/hari, milnasipran 100-200 mg/hari (Mann, 2005). Beberapa efek samping yang umum terjadi karena pemakaian obat jenis ini adalah kenaikan berat badan, mulut kering dan konstipasi (Kando *et al.*, 2005).

4) Antidepresan golongan aminoketon

Antidepresan golongan aminoketon tidak memiliki efek yang cukup besar dalam *reuptake* norepinefrin dan serotonin. Satu-satunya antidepresan aminoketon yang dipasarkan adalah bupropion, mempunyai mekanisme aksi obat yang unik. Bupropion tidak memiliki efek yang cukup besar dalam *reuptake* norepinefrin dan serotonin (Kando *et al.*, 2005). Bupropion memiliki struktur kimia mirip amfetamin. Seperti amfetamin, bupropion diduga bekerja lewat efek dopaminergik (Gunawan, 2008). Bupropion juga mengeblok norepinefrin, namun efek pengeblokan ini lebih poten pada *reuptake* dopamin. Bupropion tidak beraksi

secara langsung pada sistem serotonin (Mann, 2005). Secara umum bupropion mempunyai efikasi yang mirip dengan TCA dan SSRI. Bupropion digunakan sebagai terapi alternatif atau sebagai terapi tambahan pada pasien yang tidak berespon terhadap SSRI.

Dosis lazim bupropion adalah 150-300 mg/hari (Mann, 2005). Efek samping yang disebabkan oleh bupropion yaitu mual, pusing, tremor, insomnia, muntah, konstipasi, mulut kering, dan terjadinya reaksi pada kulit. Terjadinya kejang berkaitan dengan dosis dan dapat meningkat dengan adanya faktor predisposing seperti adanya sejarah trauma kepala, dan tumor otak (Kando *et al.*, 2005).

5) Antidepresan triazolopiridin

Antidepresan triazolopiridin, contohnya trazodon dan nefazodon mempunyai aksi ganda terhadap saraf-saraf serotonergik yaitu sebagai antagonis 5-HT₂ dan sebagai penghambat *reuptake* 5-HT, serta meningkatkan neurotransmisi 5-HT_{1A}. Obat-obatan ini tidak mempunyai afinitas terhadap reseptor histaminergik dan kolinergik. Trazodon digunakan sebagai antidepresan yang dipakai untuk efek samping sekunder (misalnya, pusing dan sedasi) dan peningkatan availabilitas alternatif yang lebih ditoleransi (Kando *et al.*, 2005). Nefazodon dapat digunakan sebagai antidepresan pasca melahirkan.

Dosis lazim untuk trazodon adalah 200-600 mg/hari dan untuk nefazodon 300-600 mg/hari (Mann, 2005). Trazodon dan nefazodon mempunyai efek antikolinergik dan efek agonis serotonin yang minimal, tetapi dapat menyebabkan hipotensi ortostatik.

Efek samping yang sering ditimbulkan oleh trazodon yaitu sedasi, kelambanan kognitif, dan pusing. Nefazodon sebaiknya tidak diberikan kepada pasien yang menderita penyakit hati. Efek samping yang sering disebabkan oleh nefazodon yaitu sakit kepala, pusing, hipotensi ortostatik, rasa kantuk, mulut kering, mual, dan astenia (Kando *et al.*, 2005).

6) Antidepresan golongan tetrasiklik

Antidepresan golongan tetrasiklik contohnya mirtazapin dan maprotilin. Mirtazapin bekerja sebagai antagonis pada autoreseptor dan heteroreseptor adrenergik L_1 di presinaptik sehingga pengeluaran norepinefrin dan serotonin di dalam otak dapat dipicu (Kando *et al.*, 2005). Efikasi mirtazapin mirip dengan TCA dan SSRI (Mann, 2005). Maprotilin bekerja sebagai inhibitor reuptake norepinefrin dengan efek penghambatan yang lemah terhadap reuptake serotonin (Kando *et al.*, 2005).

Dosis lazim untuk mirtazapin adalah 30-60 mg/hari dan untuk maprotilin 75-200 mg/hari (Mann, 2005). Efek samping dari jenis antidepresan ini mirip dengan golongan TCA yaitu sedasi, mulut kering, konstipasi, pandangan buram, retensi urin, takikardi, kerusakan konduksi kardiak (Unutzer, 2007). Contoh lain dari golongan tetrasiklik adalah amoksapin yang digunakan dengan dosis lazim 100-400 mg/hari (Karasu *et al.*, 2000). Amoksapin merupakan metabolit antipsikosis loksapin dan memiliki efek antipsikosis. Gabungan efek antidepresan dan antipsikosis membuat obat ini cocok bagi pasien psikosis dengan depresi. Obat ini juga menunjukkan efek sedasi dan antimuskarinik seperti antidepresan trisiklik (Gunawan, 2008).

7) *Mono Amine Oxidase Inhibitor* (MAOI)

Mono Amine Oxidase Inhibitor (MAOI) merupakan suatu sistem enzim kompleks yang terdistribusi luas dalam tubuh, berperan dalam dekomposisi amin biogenic, seperti norepinefrin, epinefrin, dopamine, serotonin (Anonim, 2007). MAOI meningkatkan konsentrasi dari norepinefrin, serotonin, dan dopamin dalam neuronal sinapse melalui inhibisi dari MAO enzim. Gambarannya mirip dengan yang ditunjukkan oleh TCA, terapi kronis yang menyebabkan perubahan sensitivitas reseptor (yaitu, dari downregulation B-adrenergik, L-adrenergik dan reseptor serotonergik) (Kando *et al.*, 2005). Ada dua tipe MAOI yang telah teridentifikasi, yaitu MAO-A dan MAO-B. Kedua enzim ini memiliki substrat yang berbeda serta perbedaan dalam sensitivitas terhadap inhibitor. MAO-A cenderung memiliki aktivitas deaminasi epinefrin, norepinefrin, dan serotonin, sedangkan MAO-B memetabolisme benzilamin dan fenetilamin (Anonim, 2007).

Obat yang termasuk dalam antidepresan MAOI adalah fenelzin dengan dosis lazim 30-90 mg/hari, tranilsipromin 20-60 mg/hari, isokarboksazid 20-60 mg/hari, dan seleginin 20-40 mg/hari. Obat-obat tersebut merupakan agen ireversibel, sedangkan obat yang termasuk agen reversible contohnya adalah moklobemid dengan dosis lazim 300-400 mg/hari (Mann, 2005).

Efek samping dari golongan MAO Inhibitor yang sering muncul yaitu postural hipotensi. Efek samping ini lebih sering muncul pada penggunaan fenelzin dan tranilsipromin. 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).

Secara umum MAOI dibatasi penggunaannya bagi pasien yang tidak memberikan respon pada pengobatan antidepresan lainnya karena MAOI berpotensi menimbulkan efek samping yang serius dan penggunaannya membutuhkan pembatasan konsumsi makanan tertentu. Biasanya SSRI digunakan sebagai terapi awal karena mempunyai efek samping yang lebih bisa diterima oleh pasien (Karasu *et al.*, 2000).

Pada penggunaan MAOI bersamaan dengan makanan, perlu diperhatikan pola makan pasien. Pasien diperingatkan untuk tidak memakan makanan dengan kandungan tiramin tinggi karena dapat terjadi krisis hipertensi. Contoh makanan dengan kandungan tiramin tinggi yaitu keju, yogurt, hati sapi atau ayam, anggur merah, buah seperti pisang, alpukat, coklat, ginseng, kafein, dll (Anonim, 2007). Pilihan antidepresan yang biasa digunakan dan cukup efektif menurut *American Psychiatric Association* tercantum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Antidepresan yang Biasa Digunakan Dalam Terapi (Karasu *et al.*, 2000)

Nama Generik	Dosis awal (mg/hari)	Dosis lazim (mg/hari)
Tricyclics and tetracyclics		
<i>Tertiary amine tricyclics</i>		
Amitriptyline	25-50	100-300
Clomipramine	25	100-250
Doxepin	25-50	100-300
Imipramine	25-50	100-300
Trimipramine	25-50	100-300
<i>Secondary amine tricyclics</i>		
Desipramine ^b	25-50	100-300
Nortriptyline ^b	25	50-200
Protriptyline	10	50-200
<i>Tetracyclics</i>		
Amoxapine	50	100-400
Maprotiline	50	100-225

Nama Generik	Dosis awal (mg/hari)	Dosis lazim (mg/hari)
SSRIs^b		
Citalopram	20	20-60 ^c
Fluoxetine	20	20-60 ^c
Fluvoxamine	50	50-300 ^c
Paroxetine	20	20-60 ^c
Sertraline	50	50-200 ^c
Dopamine-norepinephrine reuptake inhibitors		
Bupropion ^b	150	300
Bupropion, sustained release ^b	150	300
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors		
Vanlafaxine ^b	37,5	75-225
Vanlafaxine, extended release ^b	37,5	75-225
Serotonin modulators		
Nefazodone	50	150-300
Trazodone	50	75-300
Norepinephrine- Serotonin modulator		
Mirtazapine	15	15-45
MAOIs		
<i>Irreversible, non selective</i>		
Phenelzine	15	15-90
Tranilcypromine	10	30-60
<i>Reversible MAOI-A</i>		
Moclobemide	150	300-600
Selective-noradrenaline reuptake inhibitors		
Reboxetine	^d	^d

^a Dosis awal yang rendah dianjurkan untuk pasien lanjut usia dan pasien dengan gangguan panik, kegelisahan yang meningkat atau signifikan, atau penyakit hati dan gangguan comorbidity umum.

^b Obat ini akan optimal dalam istilah efek samping yang diterima pasien, keamanan, kuantitas dan kualitas data klinis percobaan.

^c Dosis bervariasi tergantung diagnosis.

^d Persetujuan FDA yang diantisipasi. Jika ada dikonsultasikan ke produsen atau Physician's Desk Referency untuk merekomendasikan dosis awal dan dosis lazim.

Terapi penggunaan antidepresan mempunyai beberapa prinsip-prinsip umum yaitu, antidepresan mempunyai efikasi yang setara jika diberikan dalam dosis yang sebanding, terdapat faktor-faktor yang mempengaruhi pemilihan antidepresan seperti sejarah respon pasien terhadap pengobatan yang lalu, sejarah respon pengobatan pada keluarga, subtype depresi, potensi interaksi obat, variasi obat dan efek sampingnya dan biaya pengobatan, 65% sampai 70% pasien dengan depresi mayor mengalami kemajuan dengan antidepresan, depresi melankolik

berespon baik terhadap antidepresan trisiklik (TCA), *Selektif Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs), dan ECT, respon terhadap *Mono Amine Oxidase Inhibitors* (MAOIs) lebih sering dijumpai pada pasien dengan depresi atipikal, pasien yang mengalami kegagalan respon terhadap TCA, dapat berespon baik dengan SSRI, individu dengan depresi psikotik biasanya diterapi dengan ECT atau kombinasi terapi dengan antidepresan ditambah antipsikotik (Wells *et al.*, 2006).

Ada banyak faktor yang harus dipertimbangkan dalam pemilihan farmakoterapi antidepresan, misalnya target simptom, kerja obat, farmakokinetik, cara pemberian, efek samping, interaksi obat, sampai harga obat (Anonim, 2007). Durasi rata-rata yang diperlukan untuk mengobati satu episode depresi yaitu selama 6 bulan, itupun masih ada resiko untuk terjadinya episode depresi lanjutan (Mann, 2005).

Berbagai antidepresan mempunyai keefektifan yang setara. Karena itu, seleksi awal terapi dengan antidepresan didasarkan pada pertimbangan keamanan dan toleransi pasien terhadap efek samping antidepresan, kecocokan pasien, data klinik mengenai kuantitas dan kualitas penggunaan antidepresan. Berdasarkan pertimbangan ini, maka antidepresan berikut adalah antidepresan yang memberikan hasil yang optimal bagi kebanyakan pasien: SSRI, desipramin, nortiptilin, bupropion, dan venlavaksin (Karasu *et al.*, 2000).

c. Terapi tambahan

Terapi tambahan sering digunakan untuk meningkatkan efek antidepresan, serta mencegah terjadinya manik. Obat-obatan yang digunakan sebagai tambahan pada pengobatan depresi yaitu mood stabilizer dan antipsikotik (Mann, 2005).

1) *Mood Stabilizer*

Mood stabilizer yang sering digunakan adalah litium dan lamotrigin. Litium adalah suatu antimanik dan juga berfungsi sebagai mood stabilizer, digunakan untuk mencegah terjadinya mania atau depresi. Efeknya lebih bagus pada kasus depresi bipolar daripada kasus depresi mayor. Litium digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien yang tidak berespon terhadap terapi tunggal antidepresan. Lamotrigin adalah suatu antikonvulsan yang mengurangi aktivitas glutamanergik, dan juga digunakan sebagai agen penguat pada depresi mayor, juga digunakan untuk menterapi dan mencegah terjadinya relapse pada depresi bipolar. Lamotrigin dapat memicu terjadinya reaksi kulit yang parah, yaitu sindrom Stevens-Johnson dan ketoksikan necrolisis epidermal, walaupun titrasi dosis dapat mengurangi resiko tersebut. Mood stabilizer lainnya yaitu asam valproat (antikonvulsan), divalproex, dan karbamazepin (Mann, 2005).

2) Antipsikotik

Antipsikotik juga digunakan sebagai terapi tambahan untuk meningkatkan efek antidepresan. Antipsikotik dibedakan dua jenis yaitu antipsikotik tipikal dan antipsikotik atipikal.

Antipsikotik tipikal (misalnya, chlorpromazine, fluphenazine, dan haloperidol) memblokir dopamine D2 receptor (Mann, 2005). Kebanyakan antipsikosis golongan tipikal mempunyai afinitas tinggi dalam menghambat reseptor D2, hal ini yang diperkirakan menyebabkan reaksi ekstrapiramidal yang kuat.

Antipsikotik atipikal (misalnya, clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, dan aripiprazole), seperti nefazodone, bertindak sebagai 5HT_{2A} antagonists (Mann, 2005). Disebut atipikal karena golongan obat ini sedikit menyebabkan reaksi ekstrapiramidal (EPS= extrapyramidal symptom) yang umum terjadi dengan obat antipsikotik tipikal yang ditemukan lebih dahulu. Obat golongan atipikal pada umumnya mempunyai afinitas yang lemah terhadap D₂, selain itu juga memiliki afinitas terhadap reseptor D₄, serotonin, histamin, reseptor muskarinik dan reseptor alfa adrenergik. Golongan antipsikotik atipikal diduga efektif untuk gejala positif (seperti bicara kacau, halusinasi, delusi) maupun gejala negatif (miskin kata-kata, efek yang datar, menarik diri dari lingkungan, inisiatif menurun) pasien skizofrenia (Gunawan, 2008).

Untuk kasus depresi sedang sampai berat, antidepresan merupakan terapi pilihan. Kombinasi antipsikotik dan antidepresan atau ECT diberikan pada pasien depresi dengan psikotik (Karasu *et al.*, 2000).