SEKRETARIAT
Apartemen Menteng Square Tower A
Lt.3 Unit Office (AO - 01);
Jl. Matraman 30 E, Kel.Kenari,
Kec.Senen Jakarta Pusat 10320
Email : pp_pdskji@yahoo.com;
pp.pdskji@gmail.com
Website: www.pdskji.org

Masa Bakti 2022-2025

Ketua Umum:
Prof. Dr. Andi Jayalangkara Tanra, Sp.KJ(K), Ph.D

Ketua Majelis Kehormatan & Etika Profesi:
Dr. Danardi Sosrosumihardjo, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Kolegium Psikiatri Indonesia:
Prof. DR. Dr. Aris Sudiyanto, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Pengembangan Pelayanan Keprofesian Psikiatri:
Dr. Eka Viora, Sp.KJ

Wakil Ketua
Dr. Agung Frijanto, Sp.KJ, MH

Sekretaris Umum
Dr. Desmiarti, Sp.KJ, MARS

Wakil Sekretaris
DR. Dr. Mustafa M. Amin, M.Ked.KJ.,M.Sc, Sp.KJ(K)

Bendahara Umum
Dr. Prasila Darwin, Sp.KJ

Wakil Bendahara
Dr. Arundhati Nugrahaning Aji, Sp.KJ(K)

Bidang-Bidang

1. **Ketua Bidang Pelayanan**
   Dr. I Dewa Gede Basudewa, Sp.KJ
2. **Ketua Bidang Pengabdian Masyarakat**
   Dr. Anisa Renang Yulianti, M.Sc, SpKJ. MARS
3. **Ketua Bidang Pendidikan, Pelatihan dan Penelitian**
   DR. Dr. Suzy Yusna Dewi, Sp.KJ(K), MARS
4. **Ketua Bidang Hukum, Organisasi, Profesi**
   Dr. Dradjad Witjaksono, Sp.KJ
5. **Ketua Bidang Humas dan Kemitraan**
   Dr. Ida Rochmawati, SpKJ(K), M.Sc
6. **Ketua Bidang Hubungan Luar Negeri**
   Dr. Era Catur Prasetya, Sp.KJ
7. **Ketua Bidang Usaha Dana Kesejahteraan Anggota**
   Dr. Rosmalia Suparso, Sp.KJ
8. **Ketua Bidang Publikasi Ilmiah dan Jurnal**
   Dr. Isa Multazam Noor, M.Sc, Sp.KJ(K)
9. **Ketua BP2KB**
   Dr. Sylvia Detri Elvira, Sp.KJ(K)

SURAT KEPUTUSAN
PENGURUS PUSAT
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA INDONESIA
No.042/SK/PDSKJI/V/2023
Tentang

PEDOMAN PELAYANAN GANGGUAN DEPRESI MAYOR

MENIMBANG :

1. Bahwa Pelayanan pasien dengan gangguan Depresi merupakan salah satu kompetensi di bidang kedokteran jiwa
2. Bahwa Pelayanan pasien dengan gangguan Depresi harus dilakukan secara profesional sesuai kaidah dan etika keilmuan.
3. Berdasarkan poin 1 dan 2 diatas maka dibutuhkan Pedoman pelayanan profesi sebagai acuan pelayanan Depresi di Fasilitas Pelayanan Kesehatan.

MENGINGAT :

1. UU No. 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran Undang-Undang (UU) tentang Praktik Kedokteran.
2. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010. Tentang Standar Pelayanan Kedokteran.
3. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/Menkes/73/2015 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Jiwa.
4. Anggaran Dasar PDSKJI Bab III pasal 7 tentang Visi dan Misi PP PDSKJI.

MEMPERHATIKAN : Pedoman Pelayanan Gangguan Depresi Mayor yang sudah dibuat Pengurus Pusat Perhimpunan Kedokteran Jiwa Indonesia.

M E M U T U S K A N

MENETAPKAN : Keputusan Ketua Umum Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia tentang Pedoman Pelayanan Depresi.

Kesatu : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Pelayanan Skizofrenia sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan ini.

SEKRETARIAT
Apartemen Menteng Square Tower A Lt.3 Unit Office (AO - 01);
Jl. Matraman 30 E, Kel.Kenari, Kec.Senen Jakarta Pusat 10320
Email : pp_pdskji@yahoo.com; pp.pdskji@gmail.com
Website: www.pdskji.org

Masa Bakti 2022-2025

Ketua Umum:
Prof. Dr. Andi Jayalangkara Tanra, Sp.KJ(K), Ph.D

Ketua Majelis Kehormatan & Etika Profesi:
Dr. Danardi Sosrosumihardjo, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Kolegium Psikiatri Indonesia:
Prof. DR. Dr. Aris Sudiyanto, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Pengembangan Pelayanan Keprofesian Psikiatri:
Dr. Eka Viora, Sp.KJ

Wakil Ketua
Dr. Agung Frijanto, Sp.KJ, MH

Sekretaris Umum
Dr. Desmiarti, Sp.KJ, MARS

Wakil Sekretaris
DR. Dr. Mustafa M. Amin, M.Ked.KJ.,M.Sc, Sp.KJ(K)

Bendahara Umum
Dr. Prasila Darwin, Sp.KJ

Wakil Bendahara
Dr. Arundhati Nugrahaning Aji, Sp.KJ(K)

Bidang-Bidang

1. **Ketua Bidang Pelayanan**
   Dr. I Dewa Gede Basudewa, Sp.KJ
2. **Ketua Bidang Pengabdian Masyarakat**
   Dr. Anisa Renang Yulianti, M.Sc, SpKJ. MARS
3. **Ketua Bidang Pendidikan, Pelatihan dan Penelitian**
   DR. Dr. Suzy Yusna Dewi, Sp.KJ(K), MARS
4. **Ketua Bidang Hukum, Organisasi, Profesi**
   Dr. Dradjad Witjaksono, Sp.KJ
5. **Ketua Bidang Humas dan Kemitraan**
   Dr. Ida Rochmawati, SpKJ(K), M.Sc
6. **Ketua Bidang Hubungan Luar Negeri**
   Dr. Era Catur Prasetya, Sp.KJ
7. **Ketua Bidang Usaha Dana Kesejahteraan Anggota**
   Dr. Rosmalia Suparso, Sp.KJ
8. **Ketua Bidang Publikasi Ilmiah dan Jurnal**
   Dr. Isa Multazam Noor, M.Sc, Sp.KJ(K)
9. **Ketua BP2KB**
   Dr. Sylvia Detri Elvira, Sp.KJ(K)

Kedua : Keputusan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan dan dapat dilakukan perbaikan sebagaimana mestinya.

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal : 26 Mei 2023

Pengurus Pusat PDSKJI
Ketua Umum

Prof. Dr. Andi Jayalangkara Tanra, Sp.KJ(K), Ph.D

PNPK Gangguan Depresi Mayor

Tim Penyusun

Ketua

dr. AAAA. Kusumawardhani, SpKJ(K)

Anggota

DR. dr. Nurmiati Amir, SpKJ(K)

dr. Suryo Dharmono, SpKJ(K)

dr. Margarita M. Maramis, SpKJ(K)

dr. Petrin Redayani, SpKJ(K), MPedKed

dr. Desmiarti, SpKJ

dr. Khamelia, SpKJ

Sekretariat

Ervina, SE

Terima kasih kepada Tim *Peer Reviewer*

Prof. Dr. Sasanto Wibisono, SpKJ(K)
Prof. DR. dr. A. Jayalangkara Tanra, PhD, SpKJ(K)
Prof. Dr. Tuti Wahmurti A, SpKJ(K)
Prof. DR.dr. Aris Sudiyanto, SpKJ(K)
DR. dr. Limas Sutanto, SpKJ(K), MPd
dr. Jan Prasetyo, SpKJ(K)
dr. Handoko Daeng, SpKJ(K)
dr. Ike Siregar, SpKJ(K)
dr. Elmeida Effendy, SpKJ(K)
dr. Mahar Agusno, SpKJ(K)
DR. dr. Carla R. Machira, SpKJ(K)
dr. Irmansyah, SpKJ(K)
dr. Robert Reverger, SpKJ(K)
dr. H Made Sugiarta Jasa, SpKJ(K)
dr. Sylvia Detri Elvira, SpKJ(K)
dr. Lahargo Kembaren, SpKJ
dr. Azimatul Karimah, SpKJ
dr. Yuniar, SpKJ
dr. Ayesha Davina, SpKJ

Daftar Isi

Tim Penyusun ii
Tim Peer-Reviewer..... iii
Daftar Isi..... iv
Daftar Tabel, Gambar, Singkatan..... v
Ringkasan Eksekutif..... vi
Bab I. Pendahuluan..... 1
Bab II. Metodologi..... 10
Bab III. Hasil dan Pembahasan..... 11
Bab IV. Simpulan dan Rekomendasi..... 20
Lampiran
Daftar Pustaka

Daftar Tabel, Gambar, Singkatan

Ringkasan Eksekutif (Bahasa Inggris)

Executive Summary

Major depression disorder is one of ten leading cause of global burden of disease and is predicted to become the second highest cause of disability by 2020. Mortality rate are also high, approximately 4% of adults with a mood disorder die by suicide and about two-thirds of suicide are preceded by depression. Untreated depression result in significant impairment in work performance, school, interpersonal relationship, risk of suicidal behavior, occupational maladjustment and impaired social and life functioning.

Pharmacological agents are one of several treatment modalities used for depression.Multiple drug classes exist for the treatment of MDD. and one of the most use class of antidepression drug are the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). While newer classes of medications are usually the first line of treatment, older medications might be chosen, depending on the subtype of MDD, the age of the patient, cost considerations, and the practitioner's preferences. Most antidepressants have similar rates of efficacy overall and time to onset of effectiveness (eg, they all require 4-6 weeks to achieve maximum therapeutic benefit),but differ in terms of side-effect profiles.
The target goal for acute treatment should be remission, which is defined as a resolution of depressive symptoms.

Psychological interventions, especially cognitive-behavioral therapy, psychoeducation and similar approaches, have consistently shown comparable or superior effects compared with psychotropic medications alone.In addition, there is evidence that psychological interventions are more cost effective than antidepressant medications.As with any course of treatment, the clinician and patient should discuss the pros and cons of each treatment approach.

Bab 1. Pendahuluan

Pada zaman Hippocrates dikenal sindroma melankolia yang dideskripsikan sebagai gambaran penyakit yang terpisah dari gejala penyakit fisik maupun gangguan mental.Saat itu konsep melankolia jauh lebih luas dari konsep depresi saat ini.Hal yang ditonjolkan adalah sekumpulan gejala kesedihan, *dejection*, dan *despondency*, dan seringkali termasuk juga rasa takut, marah, delusi dan obsesi.Terminologi depresi sendiri diperoleh dari bahasa Latin yaitu *deprimere,* yang artinya "ditekan ke bawah". Sejak abad ke-14, istilah "*to depress*" yang berarti penurunan semangat dipakai oleh penulis-penulis berkebangsaan Inggris antara lain Richard Baker dan Samuel Johnson pada tahun 1753 untuk menggambarkan seseorang yang memiliki "*a great depression of spirit*". Pada zaman Aristoteles, melankolia dihubungkan dengan kejadian pada laki-laki, sedangkan pada abad ke-19 konsep ini dipatahkan dan lebih dikaitkan dengan perempuan.Emil Kraepelin seorang psikiater Jerman yang pertama kali menggunakan terminologi depresi untuk menggambarkan seseorang dalam kondisi melankolia.[1]

Panduan diagnostik yang terbit pertama kali yaitu *Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorder* (DSM-I, 1952) mencantumkan reaksi depresi (*depressive reaction*). Di dalam DSM-II (1968) dicantumkan beberapa kondisi depresi yaitu neurosis depresi (*depressive neurosis*) untuk kondisi reaksi eksesif terhadap konflik internal atau stresor eksternal, dan juga psikosis manik depresi tipe depresi di dalam kelompok gangguan afektif berat (*major affective disorders*).[1]

Pada pertengahan abad 20 di tahun 1950an, berdasarkan observasi terhadap efek reserpin dan isoniazid yang dapat mengubah kadar neurotransmitter monoamin dan memperlihatkan pengaruhnya terhadap gejala depresi, para peneliti kemudian membuat hipotesis bahwa depresi disebabkan oleh ketidakseimbangan neurotransmiter di otak. Terminologi *major depressive disorder* kemudian diperkenalkan oleh klinisi Amerika pada pertengahan tahun 1970an sebagai bagian dari proposal kriteria diagnosis berdasarkan pola gejala (disebut sebagai RDC "*Research Diagnostic Criteria*") yang kemudian diinkorporasi ke dalam DSM-III pada tahun 1980. Untuk mempertahankan konsistensinya maka ICD-10 memakai kriteria yang sama, dengan sedikit penyesuaian tetapi tetap memakai batasan DSM-III, dan menambahkan batasan untuk menandai episode depresi ringan, depresi sedang dan depresi berat. Ide melankolia tetap mengakar sebagai salah satu tipe yaitu subtipe melankolia.[1]

Gangguan Depresi Mayor (GDM), secara mendasar merupakan gangguan suasana perasaan (mood) atau afek yang depresi, dengan atau tanpa disertai ansietas. Perubahan suasana perasaan ini biasanya disertai dengan suatu perubahan pada keseluruhan tingkat aktifitas.Gejala lainnyasebagian besar merupakan akibat sekunder dari perubahan, atau memiliki hubungan dengan perubahan tersebut.

Sebagian besar dari gangguan ini cenderung berulang, dan timbulnya episode tersendiri sering berkaitan dengan peristiwa atau stresor kehidupan yang bermakna.[2,3]
Menurut ICD-10 atau PPDGJ-III, gangguan depresi berat berada dalam kategori Gangguan Suasana Perasaan (Mood [Afektif]) yang terdiri dari Episode manik, Gangguan afektif bipolar, Episode depresi, Gangguan depresi berulang, Gangguan suasana perasaan (mood[afektif]) menetap, Gangguan suasana perasaan (mood[afektif]) lainnya, Gangguan suasana perasaan (mood[afektif]) YTT.[2]
Episode depresi yang khas terdiri dari 3 variasi yaitu ringan, sedang, dan berat. Individu biasanya menderita suasana perasaan (mood) depresi, kehilangan minat dan kegembiraan, dan berkurangnya energi yang menuju meningkatnya keadaan mudah lelah dan berkurangnya aktivitas.Biasanya ada rasa lelah yang nyata sesudah kerja sedikit saja.Gejala lazim lainnya adalah konsentrasi dan perhatian menurun, harga diri dan kepercayaan diri berkurang, gagasan tentang perasaan bersalah dan tidak berguna (bahkan pada episode tipe ringan sekalipun), pandangan masa depan suram dan pesimistis, gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri, tidur terganggu,dannafsu makan berkurang.[2]
Suasana perasaan (mood) yang menurun itu berubah sedikit dari hari ke hari, dan seringkali tidak terpengaruh oleh keadaan sekitarnya, namun dapat memperlihatkan variasi diurnal yang khas seiring berlalunya waktu. Pada beberapa kasus; ansietas, kegelisahan dan agitasi motorik pada waktu-waktu tertentu lebih menonjol daripada depresinya, dan perubahan suasana perasaan (mood) mungkin juga terselubung oleh ciri tambahan seperti iritabilitas, minum alkohol berlebihan, perilaku histrionik, dan eksaserbasi gejala fobik atau obsesif yang sudah ada sebelumnya, atau oleh preokupasi hipokondrik. Untuk timgkat keparahan dari ketiga episodedepresi tersebut, biasanya diperlukan waktu sekurang-kurangnya 2 minggu untuk penegakan diagnosis, tetapi periode lebih pendek dapat dibenarkan jika gejala luar biasa berat dan berlangsung cepat. [2]
Beberapa di antara gejala tersebut di atas mungkin mencolok dan merupakan ciri khas yang dipandang secara luas mempunyai makna klinis khusus. Contoh paling khas dari gejala “somatik” ialah: kehilangan minat atau kesenangan pada kegiatan yang biasanya dapat dinikmati; tiadanya reaksi emosional terhadap lingkungan atau peristiwa yang biasanya menyenangkan; bangun pagi lebih awal 2 jam atau lebih daripada biasanya; depresi yang lebih parah pada pagi hari; bukti obyektif dari retardasi atau agitasi psikomotor yang nyata; kehilangan nafsu makan secara mencolok; penurunan berat badan (sering ditentukan sebagai 5% atau lebih dari berat badan bulan terakhir); kehilangan libido secara mencolok. Biasanya, sindromasomatikhanyadianggapada apabila empat dari gejala itu pasti dijumpai.[2]
Menurut DSM-V, *Major Depressive Disorder* (MDD) merupakan gangguan tersendiri, di bawah kelompok Gangguan Depresi (*Depressive Disorder*), terpisah dari kelompok Gangguan Bipolar. *Depressive Disorder* meliputi gangguan disregulasi mood disruptif (*disruptive mood dysregulation disorder*), MDD (termasuk episode depresi mayor), distimia (*persistent depressive disorder*), PDD (*premenstrual dysphoric disorder*), *substance/medication-induced depressive disorder*, *depressive disorder due to another medicalcondition*, *other specified depressive disorder*, dan *unspecified depressive disorder*.Gambaran utama dari semua gangguan ini adalah adanya rasa sedih (*sad*), kosong (*empty*), atau mood iritabel, disertai perubahan kognitif dan somatik yang secara bermakna mempengaruhi kapasitas fungsi individu. Perbedaannya adalah masalah durasi, waktu, atau dugaan penyebabnya.[4]

Major Depressive Disorder (MDD) atau selanjutnya disebut Gangguan Depresi Mayor (GDM) merupakan kondisi klasik dalam kelompok ini, ditandai oleh episode jelas selama sedikitnya 2 minggu (umumnya berlangsung lebih lama) termasuk perubahan afek, kognisi, fungsi neurovegetatif dan ada remisi interepisode yang jelas. Diagnosis berdasarkan episode tunggal dimungkinkan, walaupun gangguan ini kebanyakan berulang.Hal yang perlu menjadi perhatian adalah dikeluarkannya kondisi sedih yang normal dan berkabung dari diagnosis episode depresi mayor.Berkabung sangat mungkin menyebabkan kedukaan yang dalam, tetapi tidak secara khusus menginduksi episode dari gangguan depresi mayor. Bila terjadi bersamaan, gejala depresi dan hendaya fungsi akan semakin berat dan prognosis menjadi lebih buruk dibandingkan dengan berduka yang tidak disertai gangguan depresi mayor. Depresi yang berkait dengan berduka cenderung terjadi pada mereka yang memiliki kerentanan terhadap gangguan depresi, dan pemulihannya mungkin membutuhkan antidepresan.[4]

Bab 2. Metodologi

Buku panduan ini disusun melalui beberapa tahapan, mulai dari jajak pendapat kebutuhan praktisi di lapangan (*need assessment)* secara langsung dan melalui media elektronik, telaah kepustakaan, penyusunan naskah, *review* dan diskusi oleh tim pakar, sosialisasi di antara anggota perhimpunan profesi.

Tim penyusun melakukan penelusuran literatur secara intensif untuk merumuskan materi terbaik dan dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah tentang tata laksana gangguan psikiatri utama. Kumpulan bukti ilmiah tersebut dirumuskan dalam sebuah dokumen rancangan PNPK. Setelah melewati diskusi intensif antar anggota Tim Penyusun lalu dibuat dokumen pra-final PNPK. Tahapan selanjutnya, dokumen tersebut diajukan ke pertemuan panel ahli kesehatan jiwa yang dihadiri oleh wakil PDSKJI cabang seluruh Indonesia. Dari revisi dan masukan yang diberikan, maka lahirlah dokumen final PNPK seperti yang tersaji di hadapan pembaca saat ini.
Setelah melewati tahap pengesahan oleh PDSKJI dan Kementrian Kesehatan, selanjutnya sosialisasi agar panduan ini menjadi acuan tiap insitusi pelayanan kesehatan jiwa di Indonesia.

Bab 3. Hasil dan Pembahasan

3. 1. DIAGNOSIS GANGGUAN DEPRESI MAYOR

Terdapat beberapa rujukan yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dan pemberian nomer kode diagnosis GDM, yaitu ICD-10 atau PPDGJ-III, DSM-IV-TR, atau yang terbaru yaitu DSM-V.[1,2,3,]

Menurut DSM-V, Kriteria Diagnosis Gangguan Depresi Mayor (GDM) adalah sebagai berikut:[3]

A. Lima (atau lebih) dari simtom di bawah ini sudah ada bersama-sama selama 2 minggu dan memperlihatkan perubahan fungsi dari sebelumnya; minimal terdapat 1 simtom dari (1) mood depresi atau (2) hilangnya minat atau kenikmatan

   Catatan: Jangan masukkan simtom yang jelas merupakan bagian dari gangguan kondisi medis lainnya.

   1. Mood depresi sepanjang hari, hampir setiap hari, yang ditunjukkan oleh baik laporan subyektif (misalnya, perasaan sedih, kosong, tidak ada harapan) atau observasi orang lain (misalnya terlihat menangis). (Catatan: Pada anak-anak & remaja, bisa berupa mood yang iritabel)

   2. Secara nyata terdapat penurunan minat atas seluruh atau hampir seluruh rasa senang, aktivitas harian, hampir setiap hari (yang ditandai oleh pernyataan subyektif atau observasi)

   3. Kehilangan atau peningkatan berat badan yang nyata tanpa usaha khusus (contoh: perubahan 5% atau lebih dari berat badan dalam 1 bulan terakhir), atau penurunan & peningkatan nafsu makan yang terjadi hampir setiap hari. (catatan: Pada anak2, perhatikan kegagalan mencapai berat badan yang diharapkan)

   4. Sulit tidur atau tidur berlebih hampir setiap hari.

   5. Agitasi atau retardasi psikomotor hampir setiap hari (teramati oleh orang lain, bukan semata-mata perasaan gelisah atau perlambatan yang subyektif)

   6. Kelelahan atau kehilangan energi hampir setiap hari.

   7. Perasaan tak berguna atau rasa bersalah yang mencolok (bisa bersifat waham) hampir setiap hari (bukan semata-mata menyalahkan diri atau rasa bersalah karena menderita sakit)

8. Penurunan kemampuan untuk berpikir atau konsentrasi, atau penuh keragu-raguan, hampir setiap hari (baik sebagai hal yang dirasakan secara subyektif atau teramati oleh orang lain)

9. Pikiran berulang tentang kematian (bukan sekedar takut mati), pikiran berulang tentang ide bunuh diri dengan atau tanpa rencana yang jelas, atau ada usaha bunuh diri atau rencana melakukan bunuh diri yang jelas.

B. Simtom-simtom ini secara klinis nyata menyebabkan distres atau hendaya dalam fungsi sosial, pekerjaan, atau area penting kehidupannya.

C. Episodenya tidak terkait dengan efek fisiologis zat atau kondisi medis lainnya.

Catatan: Kriteria A-C menggambarkan episode depresi.
Catatan: Respons terhadap kehilangan yang bermakna (misalnya berduka, problem finansial, lolos dari bencana, penyakit berat atau disabilitas) termasuk perasaan sedih yang berat, pemikiran tentang kehilangan, sulit tidur, kehilangan nafsu makan, dan penurunan berat badan seperti yang terdapat di kriteria A, mungkin menyerupai episode depresi. Walaupun simtom-simtom tersebut mungkin dapat dipahami atau dipertimbangkan sebagai respons normal terhadap kehilangan yang bermakna, harus secara hati-hati tetap dipertimbangkan. Keputusan ini tak dapat dipungkiri membutuhkan pelatihan keterampilan penilaian klinis berdasarkan riwayat individu dan norma budaya dalam menentukan distress akibat kehilangan.

D. Keberadaan episode depresi tidak dapat dijelaskan akibat gangguan skizoafektif, skizofrenia, skizofreniform, gangguan waham, atau spektrum skizofrenia lainnya yang tidak spesifik atau tidak ditentukan.

E. Tidak pernah dijumpai episode manik atau hipomanik.

Catatan: Perkecualian ini tidak dapat diterapkan bila semua ciri-ciri episode manik atau hipomanik yang terjadi adalah karena induksi zat atau terkait efek fisiologis kondisi medis lainnya.

Prosedur pencatatan & penomoran

Kode diagnosis untuk GDM berdasarkan atas apakah episode tunggal atau berulang, keparahan saat ini, adanya ciri psikotik, dan status remisinya.Keparahan saat ini dan ciri psikotik hanya disebutkan bila memenuhi seluruh kriteria atau saat ini sesuai dengan episode depresi mayor.Penyebutan remisi hanya bila kriteria saat ini tidak memenuhi kriteria episode depresi mayor. Kode-kodenyanya adalah sebagai berikut:[2,3]

Tabel 2.1. Kode Diagnosis Gangguan Depresi Mayor berdasarkan DSM-V[3]

Derajat keparahan/perjalanan penyakit	Episode tunggal	Episode berulang*
Ringan	296.21	296.31
Sedang	296.22	296.32
Berat	296.23	296.33
Dengan ciri psikotik**	296.24	296.34

Dengan remisi parsial	296.25	296.35
Dengan remisi sempurna	296.26	296.36
Tidak ditentukan	296.20	296.30

* Untuk episode yang disebut berulang, harus ditemukan interval waktu sedikitnya 2 bulan berturut-turut di antara episodenya yang kriteria episode depresi mayor tidak terpenuhi.

** Bila ada ciri psikotik, penanda kode "dengan ciri psikotik" menunjukkan keparahan episodenya.

Dalam menuliskan nama diagnosis, harus ditambahkan hal-hal seperti tercantum dalam daftar di bawah ini: gangguan depresi mayor, episode tunggal atau berulang, keparahan/ciri psikotik/ penanda remisi, diikuti oleh sebanyak-banyaknya penanda lainnya tanpa kode yang terdapat pada episode terkini.[3]

Penanda:

Dengan distress ansious
Dengan gambaran campuran
Dengan gambaran melankolik
Dengan gambaran atipikal
Dengan gambaran psikotik yang serasi mood
Dengan gambaran psikotik yang tidak serasi mood
Dengan katatonia
Dengan onset peripartum
Dengan pola musim (hanya untuk episode berulang)

Ciri-ciri Utama Diagnosis

Gejala-gejala yang menjadi kriteria gangguan depresi mayor harus ada hampir setiap hari untuk dikatakan memenuhi kriteria, dengan pengecualian untuk perubahan berat badan dan ide-ide bunuh diri.Mood depresi harus ada sepanjang hari, dan ada hampir setiap hari. Sering kali sulit tidur atau kelelahan merupakan hal yang dikeluhkan, dan kegagalan menggali tanda-tanda depresi yang menyertai akan menghasilkan *underdiagnosis*. Rasa sedih (*sadness*) mungkin disangkal pada awalnya tetapi mungkin akan diakui setelah melalui wawancara atau merujuk dari ekspresi wajah dan perilakunya. Pada individu yang terfokus pada keluhan somatik, klinisi harus menentukan apakah *distress* dari keluhan tersebut berkaitan dengan gejala depresi yang spesifik. Proporsi keluhan rasa lelah dan masalah tidur banyak dijumpai; masalah psikomotor tidak terlalu dikeluhkan tetapi menjadi indikator yang lebih berarti dalam menunjukkan keparahannya, seperti juga keberadaan rasa bersalah yang bersifat waham ataupun ide mirip waham.[1]

Menurut ICD-10 atau PPDGJ-III, dapat kita lihat pedoman kriteria diagnosis Episode Depresi Berat dibagi menjadi Episode Depresi Berat tanpa Gejala Psikotik (F32.2) dan Episode Depresi Berat dengan Gejala Psikotik (F32.3).[1]

F32.2 EpisodeDepresi Berat tanpa Gejala Psikotik[1]

Pedoman Diagnostik

Semua tiga gejala khas yang ditentukan untuk episode depresi ringan dan sedang (F32.0, F32.1) harus ada, ditambah sekurang-kurangnya empat gejala lainnya, dan beberapa di antaranya harus berintensitas berat.Namun, apabila gejala penting (misalnya agitasi atau retardasi) menyolok, maka pasien mungkin tidak mau atau tidak mampu untuk melaporkan banyak gejalanya secara terinci.Dalam hal demikian, penentuan menyeluruh dalam subkategori episode berat masih dapat dibenarkan. Episode depresi biasanya seharusnya berlangsung sekurang-kurangnya 2 minggu,

akan tetapi jika gejala amat berat dan beronset sangat cepat, maka mungkin dibenarkan untuk menegakkan diagnosis dalam waktu kurang dari 2 minggu.
Selama episode depresi berat, sangat tidak mungkin penderita akan mampu meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan atau urusan rumah tangga, kecuali pada taraf yang sangat terbatas.
Kategori ini hendaknya digunakan hanya untuk episode depresi berat tunggal tanpa gejala psikotik; untuk episode selanjutnya, harus digunakan subkategori dari gangguan depresi berulang (F33.-)
Termasuk: episode tunggal depresi agitatif
Melankolia atau depresi vital tanpa gejala psikotik

F32.3 EpisodeDepresi Berat dengan Gejala Psikotik[1]
Pedoman Diagnostik
Episode depresi berat yang memenuhi kriteria menurut F32.2 tersebut di atas, disertai waham, halusinasi atau stupor depresi.Isi waham biasanya melibatkan ide tentang dosa, kemiskinan atau malapetaka yang mengancam, dan pasien dapat merasa bertanggung jawab atas hal itu.Halusinasi auditorik atau olfaktorik biasanya berupa suara yang menghina atau menuduh atau bau kotoran atau daging membusuk.Retardasi psikomotor yang berat dapat menuju pada stupor. Jika diperlukan, waham atau halusinasi dapat ditentukan sebagai serasi atau tidak serasi dengan suasana perasaan (mood)
Diagnosis Banding
Stupor depresi perlu dibedakan dari skizofrenia katatonik (F20.2), stupor disosiatif (F44.2) dan bentuk stupor organik lainnya. Kategori ini hendaknya hanya digunakan untuk episode depresi berat tunggal dengan gejala psikotik; untuk episode selanjutnya harus digunakan subkategori gangguan depresi berulang (F33.-)
Termasuk : episode tunggal depresi berat (*major depression*) dengan gejala psikotik, depresi psikotik, psikosis depresi psikogenik, psikosis depresi reaktif

Tabel 2.2. Nomenklatur Diagnosis untuk Kondisi-kondisi Depresi secara Klinis[4]

Kondisi	Kriteria Diagnosis	Durasi waktu
Depresi Mayor (Berat)	≥ 5 dari gejala di bawah ini (harus mencakup mood yang depresi atau anhedonia): • Mood Depresi • Hilang minat pada hampir sebagian besar aktivitas (anhedonia) • Perubahan berat badan atau nafsu makan yang bermakna • Insomnia atau hipersomnia • Penurunan konsentrasi • Penurunan energi • Rasa bersalah atau perasaaan tidak berharga yang tidak serasi • Agitasi atau retardasi psikomotor • Ide-ide bunuh diri	≥ 2 minggu
Distimia	Terdapat 3 atau 4 dari gejala yang tertera di atas,	≥ 2 tahun

	disertai perasaan putus asa tanpa ide bunuh diri (harus ada mood depresi)	
Depresi YTT (Yang Tidak diTentukan))	Variabel: seluruh gangguan yang termasuk di sini harus menyebabkan hendaya klinis yang bermakna dalam fungsi sehari-hari tetapi tidak dapat memenuhi klasifikasi unruk GDM atau Distimia (misalnya depresi ringan dengan 2-4 gejala depresi)	≥ 2 minggu

3.2. ETIOLOGI GANGGUAN DEPRESI MAYOR

Sedih adalah perasaan manusia yang alamiah.Depresi dapat sebagai suatu keadaan sesaat tidak bahagia dan tidak ada harapan. Namun dapat juga sebagai gangguan psikiatrik, yaitu perasaan sedih yang terus menerus paling sedikit 2 minggu disertai dengan kumpulan gejala seperti perasaan tidak ada harapan, kuring minat, kurang energi, kurang konsentrasi, sulit tidur, gejala seksual dan pikiran bunuh diri. Gangguan depresi melibatkan pikiran, perasaan dan gejala fisik yang mempengaruhi makan, tidur, berpikir, nafsu makan, nyeri, dan seksual.
Ada 3 subtipe depresi: *psychotic melancholia, melancholic depression* dan *non-melancholic depression.* Subtipe terakhir lebih disebabkan karena stresor kehidupan. Jenislain adalah gangguan kepribadian depresi (*melancholic personality disorder*). Diagnosis ini kontroversial merujuk pada gangguan kepribadian dengan gambaran depresi.DSM-IV mendefinisikan sebagai pola pervasif dari kognisi dan perilaku yang depresi dimulai masa dewasa muda dan terjadi pada konteks yang bervariasi(DSM-V mengeluarkan diagnosis ini).Gangguan ini terjadi sebelum, selama dan setelah episode depresi mayor, membuat tidak dimasukkan ke dalam episode depresi mayor atau pun gangguan distimik. Diagnosis gangguan kepribadian depresi ditegakkan bila paling sedikit ada 5 atau lebih gejala hampir sepanjang hari untuk paling sedikit 2 tahun, antara lain:

- Perasaan didominasi oleh tidak ceria, tidak bahagia, murung, tertolak, ketidakbahagiaan;
- Konsep diri dan keyakinan seputar ketidakmampuan, ketidakberdayaan, rendah diri;
- Mengkritik diri, menyalahkan diri;
- Mengeluh dan mengalami kecemasan
- Sangat negativistik, kritikal dan menghakimi orang lain;
- Sangat pesimistik;
- Cenderung merasa bersalah atau menyesal.

Etiologi
Tidak ada penyebab utama tunggal pada gangguan depresi.Setiap orang dapat mengalami depresi karena berbagai penyebab dan karena berbagai pencetus yang berbeda.Paling tidak ada 3 model penjelasan etiologi depresi: model biopsikososial (*the biopsychosocial model*), teori dari sistem (*theory of system*) dan model diatesis-stres (*the diatheses-stress model*). Model biopsikososial menjelaskan penyebab depresi terjadi interkoneksi dan interdependen dari faktor biologis, psikologis dan

sosial.Model ini dapat efektif memprediksi terjadinya, keparahan dan kronisitas dari depresi dan memberi informasi subtipe berdasar biopsikososial.
Akhir-akhir ini, berdasar teori dari sistem, suatu teori yang dikembangkan dari sistem dinamik non-linear, dapat diterapkan pada jaringan dari elemen interkoneksi yang padat dan luas seperti proses mental dan kerja otak. Menurut teori ini, kerentanan atau predisposisi untuk depresi berhubungan dengan ketidakseimbangan antara interaksi aktivasi dan inhibisi antara beberapa fungsi kognitif dan emosi pada tingkat mental dan antara beberapa kelompok neuron tertentu pada tingkat otak.Pada otak, terjadi disosiasi fungsi (bisa hiperaktif dan/atau hipoaktif) pada lokasi yang berbeda dan pada tingkat mental, ini berhubungan dengan disosiasi fungsi pada kognitif dan emosi dalam berkomunikasi dengan lingkungan.Faktor percepatan dapat meningkatkan aktivasinya. Bila stresor melampaui batas ambang kerentanan dan umpan balik positif berlebihan, maka akan tidak terjadi cukup hambatan untuk menguranginya, sehingga aktivitas mental tidak dinamis dan fleksibel lagi yang diperlukan untuk interkasi optimal dengan lingkungan (*binding dysfunction*).
Model diatesis-stres menjelaskan tentang hubungan antara penyebab potensial depresi dan derajat kerentanan individu untuk bereaksi terhadap penyebab tersebut.Model ini menjelaskan bahwa individu mempunyai kerentanan atau predisposisi untuk menjadi depresi pada berbagai derajat. Model ini mendukung bahwa mempunyai kecenderungan bawaan untuk menjadi depresi saja tidak cukup untuk mencetuskan terjadinya penyakit, tetapi harus berinteraksi dengan kejadian kehidupan yang stres (*stressful life events*) baik yang bersifat sosial, psikologis atau biologis untuk terjadi onset gangguan depresi.
Makin besar kerentanan bawaan pada seseorang, makin sedikit stresor lingkungan yang diperlukan untuk menjadi depresi dan sebaliknya. Sebelum dicapai sejumlah stresor yang melampaui batas kritis, maka individu secara umum dapat berfungsi normal dan kerentanannya dikatakan '*latent*' atau tersembunyi.Dampak dari stresor berbeda pada orang yang berbeda.Setiap stresor mempunyai dampak pada individu dalam dinamika yang unik.Sehingga menurut hipotesis diatesis-stres, maka faktor biologi secara khas berfungsi sebagai diatesis, faktor psikologis sebagai diatesis atau stresor dan faktor sosial berfungsi sebagai stresor atau pencetus.
Jadi, depresi adalah kondisi yang sangat kompleks yang perlu dipikirkan secara menyeluruh (*wholistic manner*).Karena tidak ada faktor tunggal penyebab depresi, maka mungkin tidak beralasan untuk mengharapkan bahwa satu macam pengobatan dapat menyelesaikan masalah depresi.
Ada beberapa penyebab depresi yang akan dibahas yaitu:

1. **Teori biologi:** dari aspek neurotransmiter, teori *kindling*, neurotropik dan neuroplastisitas, irama sirkadian, faktor intrasel dan mitokondria, neuroendokrin, genetik, epigenetik, neuropencitraan, psikoneuroimunologi.
2. **Teori psikologi:** teori dinamika, teori perilaku, teori kognitif dari Aaron Beck, Albert Ellis, teori pembelajaran kognisi sosial dari Albert Bandura, teori *Learned Helplessness* dari Martin Seligman.
3. **Teori sosial:** aspek kultur, faktor relasi sosial, dukungan sosial, faktor pola kehidupan.

Faktor pencetus lain adalah penggunaan obat (misalnya reserpin, klonidin, metildopa, kortikosteroid, NSAID, benzodiazepin, barbiturat, interleukin-2, varenicilin) dan adanya penyakit fisik. Selain obat yang diresepkan, pencetus depresi dapat karena

obat-obatan OTC (*over-the-counter*) seperti herbal, nutrisi, vitamin dan suplemen terutama bila diminum dalam dosis yang besar dan jangka lama. Penyakit fisik dapat menyebabkan depresi melalui mekanisme penyakitnya sendiri, secara psikologis terjadi respons akibat persepsi penyakit yang diderita individu dan dampak tidak langsung dari pengobatan. Penyakit fisik tersebut antara lain:

- Penyakit jantung dan pembuluh darah: infark miokardiak, gagal jantung, stroke, demensia vascular.
- Sindromaa nyeri kronik: fibromyalgia, nyeri punggung belakang, nyeri pelvik kronik, nyeri tulang kronik.
- Penyakit degeneratif: penurunan pendengaran, penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, penyakit Huntington, dan lainnya.
- Gangguan imunitas: HIV, multiple sklerotik, sistemik lupus eritematosus, sarcoidosis.
- Gangguan metabolik/endokrin: malnutrisi, kekurangan vitamin, hipo/hipertiroidisme, penyakit Addison, diabetes mellitus.
- Gangguan hepar, paru dan ginjal: sirosis, penyakit paru obstruksi menahun, asma, gagal ginjal kronik.
- Penyakit kanker: berbagai jenis terutama kanker pankreas dan susunan saraf pusat.
- Trauma: trauma kepala, amputasi, luka bakar luas.

Teori biologi

Neurotransmiter. Teori biologi dari depresi sering untuk mudahnya dikatakan sebagai ketidakseimbangan neurokimiawi atau neurotransmitters serotonin, norepinefrin dan dopamin serta yang akhir-akhir ini diduga juga terlibat pada depresi adalah glutamat dan *γ-amino butyric acid* (GABA). Walaupun biokimiawi otak terlibat, namun penjelasan ini terlalu sederhana. Bahkan bila hanya melihat dimensi biologis dari depresi, otak mempunyai banyak lapisan dari kekompleksan. Penurunan produksi serotonin dapat menyebabkan depresi pada sebagian orang dan menyebabkan keadaan mood yang menyebabkan orang bunuh diri. Individu yang mengalami perasaan depresi, mengalami kadar norepinefrin yang menurun, namun sebagian lagi mengalami hiperaktivasi pada sistem saraf norepinefrin. Keadaan serotonin yang rendah mencetuskan penurunan kadar norepinefrin yang akhirnya menjadi depresi. Individu yang mengalami episode depresi yang multipel mempunyai saraf norepinefrin yang lebih sedikit daripada yang tidak pernah mengalami depresi. Norepinefrin membantu mengenal dan merespons keadaan stres, sehingga diduga bahwa kerentanan terhadap depresi disebabkan karena sistem norepinefrin yang tidak mampu mengatasi stres dengan efisien. Kadar dopamin yang rendah menyebabkan individu tidak mempunyai gairah dan rasa senang terhadap aktivitas yang biasanya dilakukannya.

Faktor neurotropik dan neuroplastisitas. Ada bukti konsisten tentang penurunan volume hipokampus dan daerah otaklain berkaitan dengan lamanya depresi. Hal ini menunjukkan bahwa depresi yang tidak diobati akan menyebabkan pengecilan hipokampus dan meningkatkan sensitivitas stres dan meningkatkan risiko kambuh.

Neurotoksisitas karena glukokortikoid, glutamatergik, penurunan faktor neurotropik, termasuk *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) dan penurunan neurogenesis diduga sebagai mekanisme penyebab kehilangan neuron ini pada depresi.Sehingga pengobatan dini perlu dilakukan untuk mencegah kehilangan neuron ini.

Dahulu diyakini bahwa otak tidak dapat membuat sel saraf baru untuk mengganti sel yang rusak, ternyata pandangan ini kurang tepat.Sepanjang hidup dapat terjadi pertumbuhan sel otak dan pembentukan jalur saraf pada daerah otak tertentu yang terlibat dalam emosi dan memori.Pemberian antidepresan dan terapi elektrokonvulsif (ECT) meningkatkan pertumbuhan neuron ini. Sebaliknya stres kronik akan menurunkan pertumbuhan sel saraf di daerah ini, sehingga dapat dikatakan bahwa penurunan sel saraf di daerah pusat emosi dari otak akan memperlambat reaksi dan menimbulkan gejala depresi.

Kindling.Banyak orang depresi melaporkan bahwa stresor pencetus episode depresi yang pertama.Studi menemukan bahwa episode depresi berikutnya dimulai dengan episode ketiga cenderung berkembang spontan tanpa stresor.Fenomena ini disebut *kindling effect*.Atau *kindling-sensitization hypothesis*. Menurut teori ini, episode awal menyebabkan perubahan pada zat kimiawi otak yang membuat episode berikutnya makin mudah terjadi atau *kindle.*

Proses intrasel dan mitokondria. Perhatian pada mitokondria dimulai ketika diketahui bahwa peningkatan kadar glukokortikoid (GR) mempengaruhi fungsi mitokondria. Kortisol mengaktivasi reseptor GR yang berhubungan dengan beberapa *chaperone* protein untuk membentuk kompleks GR. Kemudian terjadi translokasi dari sitosol ke nukleus dari sel. Di nukleus GR mengikat langsung glukokortikoid respons element dalam DNA untuk mengatur transkripsi temasuk Bcl-2 berhubungan dengan X protein (BAX), suatu protein pro-apoptotik yang termasuk dalam keluarga *B-cell lymphoma 2* (BCl-2). Ikatan GR dan BAX pada membran mitokondria dapat berkontribusi untuk meregulasi membran potensial mitokondria (MMP), akan merubah potensial membran dan melepas *cytochrome c* dari rongga intermembran mitokondria ke sitosol. Selanjutnya memulai kematian sel yang *caspase dependant* (apoptosis). Pada depresi terjadi peningkatan kadar kortisol yang kronik, dapat mempengaruhi gangguan energi sel dan meningkatkan kerentanan toksisitas neuron melalui mekanisme mitokondria di atas.

Kejadian di atas dapat diikuti oleh sequestrasi kalsium mitokondria yang berlebihan, kalsium menginduksi mitokondria terjadi pembengkakan, depolarisasi, *uncoupling* fosforilasi oksidatif dan stres oksidatif. Pada keadaan patologis, misalnya glutamat yang berlebihan selama stres, mitokondria dari neuron mengakumulasi kalsium dalam jumlah besar untuk mengkompensasi atau menjadi buffer tingkat tinggi kalsium sitosolik yang bebas. Akumulasi dari kalsium mitokondria diduga membangkitkan *reactive oxygenspecies* (ROS) melalui ETC.Pada banyak tipe sel, mitokondria sebagai sumber utama radikal bebas atau ROS.Akibat dari fosforilasi oksidatif adalah terjadi elektron yang tidak berpasangan yang berinteraksi dengan O2 menghasilkan ion superoksid, suatu spesies radikal bebas yang sangat reaktif. Ini siap dikonversikan pada spesies radikal yang lain seperti ion hidroksil (OH_) dan hydrogen peroxide (H2O2) yang merusak *electron transport chain* (ETC) dari mitokondria. ROS dapat menyebabkan peroksidase lipid dan merusak membrane sel dan DNA, termasuk DNA mitokondria (mtDNA), yang tidak berasosiasi dengan histon karenanya kurang

terlindungi dari kerusakan radikal daripada DNA inti sel. Kadar glutamat yang meningkat yang diinduksi stress juga menginduksi toksisitas glutamat oksidatif melalui penurunan dari *glutathione* (GSH). Ini terjadi karena kompetisi antara glutamat dan *cysteine* untuk *cysteine transporter*, mencegah pasokan *cysteine* yang dibutuhkan untuk re-sintesis GSH.Fungsi GSH sebagai antioksidan utama yang bertanggungjawab untuk mengangkat ROS dan toksisitas oksidatif mengikuti penurunan dari GSH melibatkan peningkatan dalam produksi *netto* mitokondria ROS.

Irama Sirkadian. Gangguan irama sirkadian oleh perubahan cahaya dan pola kehidupan sebagai predisposisi untuk terjadi gangguan mood termasuk impulsivitas, mania dan depresi.Gangguan irama sirkadian ini berdampak pada sistem endokrin, fungsi metabolik, fisiologis dan perilaku manusia.Ada hubungan antara sekresi kortisol malam hari, pemendekan REM latensi pada pasien depresi.Efektivitas *chronotherapy* (terapi cahaya, *sleep deprivation*) mengindikasikan peran irama sirkadian ini.

Neuroendokrin. Sistem endokrin dan sistem saraf bertemu di hipotalamus, berfungsi untuk mengeluarkan hormon.Hipotalamus berfungsi juga untuk mengatur tekanan darah, respons imun tubuh, temperatur tubuh, perilaku maternal dan irama tubuh. Banyak pasien depresi mempunyai kadar hormon stres (kortisol) yang tinggi. Organ hormonlain yang juga dihubungkan dengan depresi, seperti kelenjar tiroid, kelenjar adrenal, ovarium dan testis. Depresi dihubungkan dengan kadar tiroid yang rendah. Fungsi kelenjar adrenal dan hormon kortisol meningkat pada pasien depresi.Penurunan hormon estrogen yang diproduksi oleh ovarium dapat mengganggu produksi serotonin dan norepinefrin sehingga menjadi depresi.Demikian pula, penurunan estrogen pada saat premenstruasi, setelah melahirkan atau menjelang menopause sering menyebabkan wanita rentan menjadi depresi. Penurunan hormon testosteron yang diproduksi oleh testis pria pada usia sekitar 50 tahun, juga berhubungan dengan depresi, walaupun hubungan ini tidak sejelas hormon estrogen dan depresi.

Genetik. Kembar identik berisiko 76% untuk menjadi depresi, sedangkan saudara tidak kembar hanya 50% risiko menjadi depresi bila ada salah satu saudaranya depresi. Penelitian pada kembar identik yang dipisahkan dan salah satunya dibesarkan oleh keluarga lain, maka bila salah satu kembar mengalami depresi, maka kembar lainnya juga berisiko menderita depresi sebesar 67%.

Risiko mengalami depresi mayor adalah 1,5-3 kali lebih tinggi di antara keluarga tingkat pertama dari pasien dibandingkan dengan keluarga tingkat pertama dari yang tidak depresi. Dengan kata lain orang yang mempunyai saudara atau orangtua depresi berisiko 3 kali untuk menjadi depresi dibandingkan dengan orang yang tidak mempunyai riwayat depresi pada orangtua atau saudara. Pada keluarga yang peminum alkohol juga berisiko lebih tinggi untuk menjadi deperesi dibandingkan populasi normal.

Hingga saat ini belum ditemukan gen spesifik (’gen depresi’) yang bertanggung-jawab sebagai penyebab depresi.Ada studi yang menduga abnormal pada gen regio spesifik dari kromosom 15. Walaupun ’gen depresi’ diturunkan dari generasi ke generasi, adanya gen ini tidak cukup kemungkinan untuk seseorang menjadi depresi begitu saja seperti didukung oleh *model diathesis-stress*. Kecenderungan menjadi depresi perlu berinteraksi dengan stresor tertentu untuk menimbulkan depresi mayor.

Epigenetik. adalah pengembangan baru pada penyakit non-Mendelian. Mekanisme yang dapat merubah fungsi gen bukan karena adanya perubahan urutan DNA aktual. Mekanisme ini antara lain modifikasi protein dari histon (melalui proses metilasi,

asetilasi dan fosforilasi) dan metilasi DNA. Metilasi histon dan histon deasetilasi dalam region promoter dari faktor neurotropik yang berhubungan dengan depresi, menyebabkan penurunan ekspresi gen tersebut.Metilasi dari DNA dalam region promoter dari kode gen untuk reseptor dan faktor neurotropik juga menyebabkan penurunan ekspresi seperti pada gangguan depresi. Studi menunjukkan bahwa pengasuhan ibu sebagai hal krusial yang mempengaruhi reaktivitas dari aksis hipotalamus-pituitari-adrenokortikal dari keturunannya karena mekanisme epigenetik ini. Perubahan ini sebagian dapat dimodifikasi oleh obat antidepresan.

Epistasis Genetik. Suatu fenomena dimana ekspresi gen tergantung dari adanya satu atau lebih *modifier genes*. Gen yang fenotifnyaterekspresidisebut epistatik, dan gen yang fenotifnya berubah atau tersupresi disebut hipostatik. Bila dua epistatik gen A dan B termutasi, tiap mutasi memproduksi sendiri fenotif masing-masing yang berbeda, tetapi bila kedua mutasi terekspresi bersama, menunjukkan fenotif sebagai gen A mutasi, maka gen A adalah epistatik terhadap gen B. Epistasis berbeda dengan gen dominan, dimana interaksi antara *alele* pada lokus gen yang sama. Epistasis dipelajari pada *polygenicinheritance*.

SLC6A4 adalah salah satu alele untuk protein transporter serotonin. Individu yang mendapatkan gen ini 4 kali lebih berisiko terjadi depresi bila ada stresor kehidupan. Jelas berperan pada kerentanan depresi, tetapi dari pemetaan gen, tidak tampak rasio 1:1 dari gen ini untuk menjadi depresi. Sehingga faktor lain diperlukan. Gen kedua yaitu BDNF. Individu yang mempunyai alele BDNF berkombinasi dengan alele SLC6A4 mempunyai risiko depresi yang sangat signifikan. Interaksi antara kedua gen ini membuat sulit ditentukan genetik yang jelas pada kejadian depresi mayor. Depresi bukan terjadi karena gen tunggal yang termutasi, tetapi terjadi karena kombinasi multifaktor dari beberapa gen dan faktor lingkungan. Efek alele SLC6A4 diduga terjadi selama perkembangan otak, mempengaruhi persepsi negatif terhadap lingkungan, sehingga respons terhadap stresor kehidupan menjadi berlebihan negatif.

***Neuroimaging*.** Tehnik *neuroimaging* atau pencitraan otak secara struktural, termasuk *Computed Axial Tomography* (CT) dan*Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Pada penelitian ditemukan bagian korteks ventromedial lebih kecil pada individu depresi. Bagian ventromedial ini merubah dari satu mood ke mood yang lain seperti mengalami kenikmatan dan penguatan positif (*reward*). Juga jumlah sel glia menurun pada daerah otak ini. Fungsi sel glia adalah memasok energi ke sel saraf, sehingga bila jumlah sel glia pada sebagian area di otak menurun, maka akan terjadi penurunan aktivitas pada neuron asosiasi. Penanda (*marker*) serum darah perifer dari sel glia adalah protein S100B menurun pada pasien depresi dan terkoreksi saat diberi antidepresan.

Depresi berkaitan dengan pelebaran ventrikel lateral, peningkatan cairan serebrospinal dan pengecilan volume ganglia basalis, talamus, hipokampus, lobus frontalis, korteks orbitofrontal dan girus rectus. Saat depresi tampak volume hipokampus lebih kecil. Terdapat penurunan hiperintensitas dari *white matter*dan peningkatan hiperintensitas *gray matter*.

Pada tehnik pencitraan otak secara fungsional, dapat menunjukkan bagian otak yang beraktivitas pada saat yang sama. Tehnik ini mengukur metabolisme otak (konsumsi oksigen dan glukosa) serta kecepatan aliran darah dengan fMRI agar dapat diobservasi. Tehnik *Positron Emission Tomography* (PET) dapat menentukan kecepatan metabolisme otak dengan mengukur penggunaan oksigen dan glukosa.

Area yang menggunakan oksigen dan glukosa lebih banyak akan lebih aktif. Orang depresi mempunyai aktivitas yang rendah (hipoaktivitas) pada korteks prefrontal dan hiperaktivitas di sistem limbik (pusat emosi). Bila korteks prefrontal seseorang kurang aktif, maka emosi negatif, misalnya depresi terekspresi lebih sering dan lebih intens, karena tidak dihambat emosi. Bagian orak lain yaitu lobus parietal dan temporal bekerja lebih lamban pada pasien depresi. Aktivitas otak bagian ini membuat otak dapat fokus dan terhubung dengan lingkungan di luar diri. Ini menjelaskan mengapa pasien depresi lebih fokus pada pikiransendiri dan perasaan internal daripada sekelilingnya.

Ahli bedah saraf berhasil memasukkan elektrode di daerah *subgenual cingulate* (dikenal sebagai area Brodmann 25) dan bagian korteks frontal medial. Elektrode menstimulasi daerah otak ini dan efeknya sama dengan antidepresan, walaupun efek kerjanya belum jelas benar.

Psikoneuroimunologi. Sistem imun manusia berfungsi membedakan antara sel tubuh sendiri dan sel dari luar tubuh sendiri. Sistem imun terdiri dari 3 tipe sel yaitu sel T, sel B dan*natural killer cell* (NK sel), semuanya disebut limfosit atau sel darah putih. Sel T mencari dan merusak sel yang terinfeksi oleh patogen. Sel B memproduksi antibodi yang menyerang antigen (molekul asing atau organisme asing). Sel T dan sel B bersifat antigen spesifik, bereaksi terhadap antigen yang spesifik dalam tubuh. NK sel tidak memerlukan antigen sebagai pencetus kerjanya. NK sel secara terus menerus berkeliling tubuh untuk mengamankan tubuh dan membunuh antigen tanpa perlu dicetuskan lagi. Pada orang depresi terdapat peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-1β dan IL-6.

Stresor psikososial seperti kematian kekasih, pelecehan atau trauma, perceraian, kegagalan sosial, isolasi sosial atau pengasuhan jangka panjang, dapat melemahkan sistem imun manusia. Makin intensif stresornya, makin melemahkan sistem imun manusia. Stres ringan misalnya proses ujian dapat meningkatkan sel darah putih. Stresor kronik jangka lama menyebabkan fungsi imun terganggu dan akan menyebabkan peningkatan risiko penyakit fisik dan meningkatkan kemungkinan depresi, dengan meningkatkan hormon stres yang dapat mempengaruhi sistem reseptor serotonin, norepinefrin dan dopamin, khususnya pada individu yang terisolasi sosial dan yang mempunyai *coping style* buruk. Stres dapat menyebabkan perlambatan formasi dari neuron baru (neurogenesis) di bagian otak hipokampus. Orang depresi yang melakukan bunuh diri menunjukkan penurunan neurogenesis di hipokampus. Sedangkan pasien depresi yang mendapatkan antidepresan dan terapi ECT, keduanya menunjukkan peningkatan neurogenesis.

Teori psikologi

Teori psikodinamika. Teori awal memfokuskan pada relasi timbal balik antara *mind*/psikis dengan mental, emosional atau motivasi yang berinteraksi membentuk personaliti. Menurut Sigmund Freud dapat terjadi konflik antara bagian sadar dan tidak sadar dari otak manusia yang disebut fenomena represi. Untuk mengatasi represi, seseorang harus melalui dengan optimal konflik perkembangan awal. Teori psikoanalisis mengatakan bahwa depresi disebabkan karena kemarahan dikonversikan menjadi *self-hatred ("anger turned inward").*

Teori psikodinamika yang cukup populer adalah *object relation theory*. Teori ini berfokus pada bagaimana orang memahami dan secara mental merepresentasikan relasinya dengan orang lain. Obyek pada teori ini adalah representasi dari orang lain (bagaimana orang lain mengalami). Perasaan seseorang hanya dapat dipahami dengan baik melalui relasi yang dialaminya, sehingga relasi awal masa kanak akan mengatur nada untuk relasi selanjutnya. Menurut teori ini, depresi terjadi karena masalah seseorang dalam mengembangkan representasi dari relasi yang sehat. Ada 2 pola dasar yang dapat terjadi yaitu pola anaklitik dan pola introyeksi.

Depresi anaklitik melibatkan orang yang merasa tergantung pada relasi dengan orang lain dan berkabung terhadap ancaman atau kehilangan dari relasi tersebut. Ini terjadi karena terganggunya pengasuhan dengan obyek primer dan dicirikan dengan perasaan tidak dapat ditolong, kelemahan,dan biasanya merasa ketakutan yang intens akan ditinggalkan dan berusaha mempertahankan kontak fisik dengan obyek yang diinginkannya.
Depresi introyeksi terjadi bila seseorang merasa gagal untuk menemukan standarnya atau standar dari orang lain yang penting dan karenanya mereka gagal. Ini disebabkan karena perilaku pengasuhan yang kasar, sering dikritik yang menciptakan perasaan tidak berharga, bersalah dan kegagalan. Biasanya mengalami perasaan ketakutan yang intens akan kehilangan, pengenalan dan cinta dari obyek yang dikehendakinya.

Menurut teori interpersonal dari Coyne yang melakukan terapi interpersonal (IPT), depresi terjadi karena perilaku interpersonal yang negatif menyebabkan orang lain menolaknya. Selanjutnya bertambah sangat karena ia mendesak untuk mendapatkan penjaminan dari orang lain dan melakukan banyak permintaan dan orang lain menjadi negatif, menghindar dan menolaknya. Akhirnya gejala depresi bertambah. IPT membantu orang untuk memutus rantai negatif ini.

Teori Perilaku (*Behaviorism*).Teori ini menggunakan prinsip teori belajar untuk menjelaskan perilaku manusia. Disfungsi atau perilaku yang kurang menguntungkan seperti depresi akibat proses belajar. Karena ini dipelajari (*learned*), maka dapat juga dibuat *unlearned*. Pada pertengahan tahun 1970, Peter Lewinshon mengatakan bahwa penyebab depresi adalah transaksi yang maladaptif antara individu dan lingkungannya, yaitu kombinasi dari adanya stresor pada lingkungan seseorang dan kurangnya ketrampilan personal, sehingga kurang mendapat penguatan positif. Lingkungan menjadi kurang memberi penguatan (*reward*) dan lebih menghukum (*punishment*). Penguatan positif terjadi bila seseorang melakukan hal yang dirasakan menyenangkan dan menghasilkan. Penguatan positif dapat meningkatkan kesempatan seseorang mengulangi aksinya yang akan mendapatkan penguatan kembali. Orang depresi tidak mengetahui bagaimana mengatasi kenyataan dan mereka tidak mendapat penguatan positif. Individu depresi mempunyai *self-awareness* yang tinggi akan kekurangan *coping skills*-nya yang menyebabkan ia melakukan *self-criticize*dan menghindari orang lain untuk menghindari rangsang lingkungan yang kurang nyaman. Kadang ia mendapatkan penguatan positif akan perilaku depresinya.

Teori Kognitif. Teori kognitif berawal dari respons terhadap kegagalan teori perilaku yang tidak melihat pikiran dan perasaan sebagai yang utama. Teori ini tidak menolak perilaku, tetapi mengintegrasikan kejadian mental dalam kerangka perilaku. Teori perilaku kognitif (*cognitive behavioral theory*) menyatakan pasien depresi sebagai akibat maladaptasi, kesalahan kognitif atau irasional dalam bentuk distorsi

dan pengambilan keputusan. Secara kognitif, depresi dapat dipelajari secara sosial melalui observasi atau kognisi depresi didapat sebagai hasil dari kekurangan pengalaman yang akan memfasilitasi perkembangan dari ketrampilan mengatasi masalah yang adaptif. Menurut teori ini, orang depresi berpikir berbeda dari orang tidak depresi, yaitu melihat dirinya, lingkungan dan masa depan sebagai negatif dan pesimis. Perbedaan ini menyebabkan depresi, akibatnya salah menginterpretasikan kenyataan dengan cara yang negatif dan menyalahkan diri sendiri untuk segala ketidakberuntungan yang terjadi.

Teori Kognitif dari Aaron Beck. Penyebab gejala depresi yang utama adalah pikiran negatif yang dibangkitkan oleh disfungsi keyakinan. Hubungan langsung terjadi antara jumlah dan keparahan pikiran negatif seseorang dan keparahan gejala depresinya. Makin banyak pikiran negatif muncul, makin menjadi depresi seseorang. Ada 3 disfungsi keyakinan atau skema yang menonjol pada orang depresi, yaitu: saya kurang adekuat, semua pengalaman saya menghasilkan kegagalan dan masa depan tidak ada harapan. Ini disebut *negative cognitive triad.* Bila keyakinan ini ada pada seseorang, maka risiko depresi akan terjadi. Orang depresi melakukan perhatian selektif (*faulty information processing*) pada aspek lingkungan yang mengkonfirmasi apa yang sudah diketahui sesuai dengan pikiran negatifnya dan bahkan bila faktanya adalah sebaliknya. Penanganan depresi yang dikembangkan adalah CBT (*Cognitive Behavior Therapy*).

Teori Kognitif dari Albert Ellis. Orang depresi mengembangkan keyakinan yang irasional, sehingga mereka menuntut yang berlebihan atau tidak masuk akal pada orang lain atau keadaan dan/atau meyakinkan dirinya bahwa apa yang dibutuhkan harus terpenuhi, yang digambarkan sebagai *musterbation*, kecenderungan untuk absolut pada orang depresi. Ellis juga mengamati terjadinya bias kognitif pada orang depresi berupa mengabaikan informasi positif, sangat memperhatikan informasi negatif dan terpaku pada overgeneralisasi. Penanganan depresi yang dikembangkan adalah *Rational Emotive Therapy* (RET) dan selanjutnya dinamakan *Rational Emotive Behavior Therapy* (REBT).

Teori Kognitif dari Albert Bandura. Bandura mengembangkan teori belajar kognitif sosial (*social cognitive learning theory*) dari pengamatan bahwa manusia dibentuk oleh interaksi antara perilaku, pikiran dan kejadian lingkungan. Perilaku manusia hasil dari proses belajar dengan observasi (*observational learning*) dan pengalaman langsung. Konsep diri (*self-concept*) orang depresi berbeda dari orang lain, konsepnya cenderung bertanggung jawab terhadap hal-hal buruk yang terjadi, menyalahkan diri sendiri dan*self-recrimation*. Ia mempunyai *self-efficacy* (keyakinan seseorang bahwa mereka mampu mempengaruhi situasi yang dihadapinya) yang kurang, karenanya salah mengambil keputusan, terlalu tinggi meletakkan tujuan hidup dan mudah jatuh dalam mencapainya. Kegagalan yang berulang menurunkan perasaan *self-efficacy* ini dan menjadi depresi. Konsep yang mirip dengan ini adalah *locus of control* dari Julian Rotter. Seseorang yang mempunyai *locus of control* internal disebut *self-efficacy*-nya tinggi. Seorang depresi merasa bahwa dirinya

sebagai korban dari lingkungan, tidak dapat merubah situasi sehingga mempunyai *locus of control* eksternal, *self-efficacy* yang rendahdan *self-esteem* yang rendah.

Teori kognitif dari Martin Seligman. Teori ini dikembangkan oleh Seligman pada tahun 1965, dari pengamatan bahwa anjing dapat belajar dari terjadinya stimulus tak nyaman yang tidak merusak secara berulang. Pada awalnya menunjukkan reaksi melawan atau mencari jalan lain, akhirnya menjadi diam dan tidak mencoba mencari jalan melepaskan diri dari stimulus tersebut. Ini disebut *learned helplessness* yaitu kondisi menjadi apatis, pesimistik dan tanpa motivasi. Individu depresi belajar menjadi putus asa, apa saja yang telah diusahakan dilakukan percuma dan tidak mempunyai kontrol terhadap lingkungannya. Seligman menerapkan pada teori pola berpikir sebagai orang depresi cenderung berpikir dan menjelaskan dengan pesimis kejadian tidak menyenangkan dalam kehidupan dibandingkan orang tidak depresi, disebut sebagai *pessimistic attributional style*. Pola ini cenderung berisiko menjadi proses *learned helplessness*. Adaptasi dari teori ini adalah bukan saja *helplessness* tapi juga *hopelessness* sebagai akibat pola berpikir yang negatif yang menyalahkan diri sendiri atas kejadian negatif yang dialaminya.

Orang dengan ‘kepribadian depresi’ lebih rentan menjadi depresi daripada yang lain. Contohnya neurotik, melankolik, introvert, *self-criticism*, skeptisisme, mengkritik orang lain, merasa tidak nyaman, banyak kepedihan dan cemas, perilaku dependen, menyerang dan impulsif lebih rentan menjadi depresi.

Teori Sosial

Efek Kultur. Kultur dan etnis menjadi aspek yang penting dalam kesehatan dan sakit, dengan adanya *ethnomedicine.* Gejala apa yang dilabel sebagai depresi oleh persepsi kultur. Banyak gangguan mental dikategorikan sebagai depresi oleh masyarakat di India. Perbedaan kultur dalam melihat seseorang dan seseorang ditempatkan dalam hirarki sosial berhubungan dengan depresi. Perbedaan ini timbul dari orientasi individual (independen, otonom untuk pencapaian individu dan sukses) melawan kolektif. Kultur yang lain melihat lebih penting keluarga atau komunitas sosial daripada individu. Kebahagiaan perseorangan dikorbankan untuk stabilitas kelompok. Kultur yang bersifat kolektif membuat individu tidak berani menempatkan penghargaan diri sebagai yang penting. Kurang fokus pada diri sendiri dapat menurunkan terjadinya gangguan depresi. Norma tentang tanggungjawab spesifik dan kewajiban pada diri sendiri, orang lain dan institusi yang dituntut dan tidak dapat ditawar akan menjadikan seseorang merasa terbelenggu, tidak berkuasa dan terbatas. Sebaliknya, individu dari kultur yang sama ini dapat melihat kewajiban sebagai cara memenuhi perasaan, berguna dan berkompetensi. Perasaan dan pikiran dari seseorang berupa ketidakberdayaan dan ketidakbergunaan membentuk *self-concept* dan *mood* seseorang.

Beberapa kultur menetapkan peran jender yang ketat, sehingga kegagalan untuk melakukan peran jender yang diharapkan sesuai kultur ini akan menyebabkan perasaan tak berharga, ditolak sosial atau tak berguna dan cenderung menjadi depresi.

Identitas kultur mempengaruhi derajat dan ekspresi gejala depresi. Banyak kultur menunjukkan keluhan depresi pada fisik seperti tubuh kurang enak, perasaan dalam tubuh yang tertekan, nyeri, *dizziness*, kelelahan, nyeri perut, kepala, dan leher daripada keluhan mental, misalnya pada kultur Cina dan Jepang.

Beberapa kultur melihat depresi sebagai reaksi normal terhadap kejadian kehidupan yang spesifik. Lamanya berkabung pada berbagai kultur dapat berbeda bahkan hingga lebih dari 2 tahun. Perbedaan konsep biologi tentang depresi dapat terjadi seperti di Cina akan mengatakan bahwa pasien depresi mengalami aliran energi yang kurang, menggantikan konsep Barat tentang zat kimiawi yang tidak seimbang di otak.

Latar belakang kultur seseorang mempengaruhi konstitusi biologinya, mempunyai pola genetik yang berbeda, perbedaan kerentanan terhadap penyakit, termasuk depresi. Latar belakang genetik juga dapat mempengaruhi respons medikasi dengan antidepresan.

Faktor sosial dan dukungan serta pola hidup. Pengalaman yang menekan atau yang tidak menyenangkan menyebabkan rasa kontrol seseorang berkurang dan menimbulkan rasa tak berdaya dan tak tertolongkan (*sense of helplessness* atau *hopelessness*) sehingga timbul reaksi emosi yang labil atau berubah dan nyeri. Efek stres berbeda dialami oleh masing-masing manusia karena persepsi yang berbeda pula. Kejadian yang pada seseorang biasa saja, pada orang lain dapat menyebabkan depresi. Paparan terhadap trauma dapat membangkitkan reaksi stress dan akhirnya dapat menyebabkan depresi. Banyak orang depresi mengalami pengalaman traumatik selama kehidupan masa kanaknya dalam bentuk kejadian seksual, emosional, pelecehan fisik atau perpisahan dari orangtua.

Bila kejadian sosial dapat menyebabkan depresi, maka situasi ini pula dapat mencegahnya. Situasi sosial yang paling dapat mencegah depresi adalah dukungan sosial. Suatu ide yang sederhana, yaitu berupa akses dan jejaring dari relasi interpersonal untuk dukungan pada seseorang. Dukungan sosial ini dapat dilakukan oleh keluarga, teman, teman kerja/sekolah. Dukungannya berupa sebagai pegangan, bimbingan, perawatan, penghiburan, humor dan kasih saat diperlukan.

Dapat membantu memberikan perubahan kebiasaan pola kehidupan yang kurang sehat, seperti minum, merokok, dan lainnya. Fungsinya memonitor dan memberi umpan balik untuk perbaikan atau perburukan gejala, untuk berobat, dan lainnya. Terlibat dalam dukungan sosial dapat meningkatkan arah tujuan hidup dan*self-worth*. Banyaknya jumlah pendukung tidak menjadi penting. Pemeliharaan kesehatan fisik di sini penting dalam kaitan dengan depresi. Pola hidup yang kurang sehat (penyalahgunaan alkohol dan Napza, *workaholic*, nutrisi yang kurang, atau berlebihan, kurang olahraga, pola tidur yang kacau, kurang waktu santai dan rekreasi) dapat menimbulkan sakit fisik yang dapat menimbulkan atau memperberat depresi.

Bab 4. Simpulan dan Rekomendasi

Depresi merupakan penyakit yang episode dan durasinya lama, angka kronisitas, relaps dan rekurennya tinggi serta menyebabkan hendaya psikososial yang bermakna.Tatalaksana gangguan depresi mayor terdiri dari berbagai bentuk intervensi dan harus diberikan pada semua fase terapi.

Tatalaksana Gangguan Depresi Mayor

Tatalaksana gangguan depresi mayor meliputi berbagai modalitas yang diberikan kepada pasien pada setiap fase pengobatan. Hal-hal di bawah ini perlu diperhatikan sebelum memulai pengobatan:

a. Membentuk dan mempertahankan aliansi terapeutik

Dalam membentuk dan mempertahankan aliansi terapeutik, kerja sama dengan pasien untuk menentukan obat yang lebih disukai pasien atau menjadi pilihan pasien amatlah penting. Terapis juga harus waspada adanya transferen dan kontratransferen, meskipun fenomena ini tidak secara langsung berpengaruh terhadap kelangsungan terapi. Menetapnya atau beratnya ketidakpatuhan terhadap pengobatan dapat disebabkan oleh:

- simtom depresi itu sendiri
- adanya konflik psikologik (perlunya psikoterapi untuk mengatasi psikopatologi tertentu)[1]

b. Penilaian psikiatrik lengkap

Evaluasi psikiatrik secara lengkap harus dilakukan untuk menentukan:

- memastikan diagnosis GDM
- mengidentifikasi adanya gangguan psikiatrik lainnya
- mengevaluasi kondisi medik umum
- membuat perencanaan terapi yang komprehensif

Penilaian tersebut meliputi:

- riwayat penyakit sekarang dan gejala saat ini
- riwayat psikiatrik (misalnya, mengidentifikasi adanya simtom mania, hipomania atau campuran sebelumnya; respons terapi sebelumnya, riwayat kondisi medik umum; informasi tentang perkembangan psikologik, respons terhadap transisi kehidupan, adanya stresor kehidupan; sosial dan okupasional, dan riwayat keluarga (misalnya, gangguan *mood* atau bunuh diri); menanyakan adanya obat yang diresepkan atau obat bebas yang digunakan pasien; memeriksa status mentalis; status fisik, pemeriksaan diagnostik yang sesuai untuk menentukan bahwa gangguan depresi mayor tidak disebabkan oleh kondisi medik umum. Menilai adanya penyalahgunaan zat di masa lalu atau saat ini dan zat lainnya yang dapat mencetuskan atau mengeksaserbasi simtom depresi.[1]

c. Mengevalusi keamanan pasien

Mengevaluasi risiko bunuh diri secara terus-meneruspada pasien dengan gangguan depresi mayor harus dilakukan.Tabel di bawah ini memperlihatkan faktor-faktor yang harus dinilai terkait bunuh diri.

Tabel 4.1. Faktor-Faktor yang Perlu Dinilai Terkait Bunuh Diri

a.	Riwayat tindakan, seriusnya, bentuk dan jumlah tindakan bunuh diri sebelumnya
b.	Saat ini atau riwayat bunuh diri, letalitas ide bunuh diri, intensitas atau perencanaannya
c.	Akses terhadap sarana untuk bunuh diri dan letalitas sarananya, misalnya akses ke senjata api.
d.	Tidak adanya harapan, sakit fisik, rendahnya harga diri, kerentanan narsisistik
e.	Adanya ansietas yang berat, serangan panik, agitasi, dan impulsivitas
f.	Adanya riwayat agresi dan kekerasan
g.	Bentuk kognisi (misalnya, hilangnya fungsi eksekutif, konstriksi pikiran, pikiran terpolarisasi, pikiran tertutup, dan buruknya ketrampilan pemecahan masalah atau koping)
h.	Adanya gejala psikotik (misalnya gangguan penilaian realita, misalnya halusinasi perintah).
i.	Penyalahgunaan zat atau alkohol
j.	Adanya gangguan psikiatrik mayor, misalnya gangguan depresi mayor, gangguan bipolar, skizofrenia, anoreksia nervosa, gangguan penggunaan alkohol, gangguan penggunaan zat lainnya, gangguan kepribadian kelompok B
k.	Saat ini dalam perawatan psikiatri
l.	Adanya penyakit fisik berat terutama yang prognosisnya buruk, misalnya nyeri kronik, gangguan medula spinalis dan otak, tumor ganas, HIV, penyakit Huntington, penyakit gagal ginjal dengan hemodialisis kronik,*chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*
m.	Faktor demografi (misalnya, usia, ras, status perkawinan, dan orientasi seksual)
n.	Adanya stresor psikososial akut atau kronik yang menyebab kehilangan hubungan interpersonal yang dipersepsikan atau yang benar suatu fakta, kesulitan finansial, perubahan dalam status sosioekonomi, keretakan hubungan keluarga, kekerasan dalam rumah tangga, kekerasan fisik atau seksual saat ini atau sebelumnya, atau penelantaran
o.	Tidak adanya dukungan psikososial, misalnya buruknya hubungan keluarga, tidak bekerja, hidup sendiri, buruknya atau tidak stabilnya hubungan terapeutik.
p.	Riwayat trauma pada masa kanak-kanak, terutama kekerasan fisik dan seksual
q.	Terpapar dengan bunuh diri, saat ini, atau adanya riwayat keluarga
r.	Adanya faktor protektif, misalnya mempunyai anak, rasa tanggung jawab kepada keluarga, kehamilan, kepuasan terhadap kehidupan, kepercayaan budaya dan agama.

Diadaptasi dari*:* APA's *Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Patients With Suicidal Behaviors.*

Selain menilai risiko bunuh diri, evaluasi derajat perawatan diri, hidrasi dan nutrisi harus pula dinilai, karena kondisi ini dapat disebabkan oleh beratnya derajat depresi.Adanya potensi melukai orang lain, juga harus dievaluasi. Misalnya, adanya riwayat melukai orang lain, atau adanya ide-ide, rencana-rencana atau intensitas untuk membunuh.Penilaian mengenai dampak buruk depresi terhadap kemampuan pasien perlu pula diketahui.Tingkat kebergantungan terhadap lingkungan, merupakan komponen penting dalam mengevaluasi keamanan pasien. Risiko melukai diri sendiri atau orang lain harus pula dipantau sebelum memulai pengobatan.[2]

d. Menentukan tempat pengobatan

Terapis hendaklah menentukan tempat perawatan, tidak hanya memberikan keamanan kepada pasien tetapi juga untuk meningkatkan perbaikan kondisi

pasien.Penentuan tempat yang cocok untuk pengobatan hendaklah mempertimbangkan;

1. Beratnya gejala
2. Adanya gangguan psikiatrik atau kondisi medik lainnya
3. Ketersediaan sistem dukungan
4. Derajat fungsi pasien
5. Kemampuan pasien untuk merawat dirinya secara adekuat dan memberikan umpan-balik kepada terapisnya
6. Kepatuhan terhadap pengobatan
7. Pasiendengan ancaman serius untuk dirinya dan orang lain.

Pasien yang menolak untuk rawat inap dapat dilakukan rawat jalan bila kondisinya memenuhi kriteria standar operasional rawat jalan. Rawat inap, atau bila tersedia rawat intensif siang hari, juga dapat diindikasikan untuk pasien dengan depresi derajat berat yang tidak mempunyai dukungan sosial, pasien dengan kondisi medik umum atau komorbid dengan gangguan psikiatrik lainnya atau yang tidak berespons adekuat dengan terapi rawat jalan.Tempat perawatan yang optimal dan kemungkinan pasien mendapat keuntungan dari tingkat perawatan yang berbeda harus dievaluasi secara terus-menerus selama perawatan.

e. Menilai hendaya fungsi dan kualitas hidup

Gangguan depresi mayor mempengaruhi berbagai fungsi kehidupan, misalnya pekerjaan, sekolah, keluarga, hubungan sosial, aktivitas yang menyenangkan, memelihara kebersihan dan kesehatan.Psikiater harus mengevaluasi aktivitas pasien pada masing-masing ranahnya dan menentukan keberadaan, jenis, berat, dan kronisitas masing-masing disfungsi tersebut.Dalam membuat rencana terapi, intervensi hendaklah bertujuan memaksimalkan derajat fungsi pasien dan membantu pasien membuat tujuan khusus yang sesuai dengan hendaya dan beratnya simtom yang diderita oleh pasien.

f. Mengkoordinasikan perawatan pasien dengan dokter lain

Kebanyakan pasien dengan gangguan depresi mayor akan dievaluasi oleh atau menerima terapi dari profesi kesehatan lainnya. Bila lebih dari satu dokter yang terlibat dalam perawatan pasien, semua dokter harus saling berkomunikasi secara terus-menerus untuk memastikan bahwa pelayanan terkoordinasi dengan baik, informasi yang relevan tersedia untuk menuntun keputusan terapi dan tersingkronisasinya pengobatan.Untuk memastikan bahwa yang menyebabkan gangguan depresi mayor bukan kondisi medik umum, perlu dipastikan bahwa eveluasi medik umum sudah dilakukan, baik oleh psikiater maupun oleh profesi lainnya.

g. Meningkatkan Kepatuhan Pasien Terhadap Pengobatan

Keberhasilan terapi sangat ditentukan oleh kepatuhan pasien terhadap semua rinci pengobatan. Terapis harus memberikan edukasi tentang penyakit, terapinya,

mempertahankan aliansi terapeutik yang kuat, memobilisasi keluarga dan dukungan lainnya (misalnya, memberikan penjelasan dan persepsi yang salah yang biasa ditemui), mengevaluasi faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan, menghilangkan faktor-faktor yang menghambat kepatuhan apabila muncul.

Gangguan depresi mayor merupakan kondisi kronik dan sering rekuren yang memerlukan pasien untuk berpartisipasi aktif dalam kepatuhan terhadap rencana terapi jangka panjang.Efek samping atau kebutuhan untuk terapi efek samping bisa sangat mengganggu. Kadang-kadang pasien memiliki keinginan yang kuat untuk menggunakan terapi atau memilih medikasi tertentu, terutama bila pasien atau keluarganya mempunyai pengalaman sebelumnya dengan terapi atau medikasi tersebut. Faktor yang menyenangkan pasien ini dapat meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan.Selama fase akut, pasien dengan gangguan depresi mayor sering mengalami kurangnya motivasi, agak pesimis terhadap kemungkinan dapat sembuh dengan obat, mengalami defisit memori, dan perawatan diri yang kurang.

Selama fase rumatan, pasien eutimik dapat berkurang penghargaanya terhadap manfaat obat tetapi mereka lebih fokus terhadap biaya pengobatan (mahalnya harga obat).Terapis harus mengenal kemungkinan ini dan memperhatikan pentingnya kepatuhan untuk keberhasilan terapi dan profilaksis, dan mendorong pasien untuk menyampaikan segala sesuatu yang mempengaruhi kepatuhan (misalnya, efek samping, biaya pengobatan, konflik, kurangnya biaya transportasi atau adanya beban perawatan anak).

Sikap pasien dan keluarga terhadap depresi dan terapinya juga mempengaruhi kepatuhan.Anggota keluarga berperanan penting dalam meningkatkan optimisme mengenai terapi.Selain itu, keluarga dapat membantu terapis memberikan informasi mengenai efek samping obat yang dapat mempengaruhi kepatuhan.

Efek samping yang biasanya dapat terjadi hendaklah didiskusikan dengan pasien sebelum memberikan obat.Pasien hendaklah dilibatkan dalam memutuskan terapi dan didorong untuk menyampaikan efek samping obat yang dapat dan yang tidak dapat ditoleransi.Efek samping, misalnya peningkatan berat badan, penumpulan kognitif, disfungsi seksual, sedasi, keletihan, agitasi, dapat memberikan beban yang berbeda untuk individu yang berbeda.

Topik khusus yang dapat meningkatkan kepatuhan:[2,3]

1. Menjelaskan waktu dan frekuensi minum obat
2. Menyarankan penggunaan sistem pengingat (misalnya, alarm)
3. Mendiskusikan bahwa manfaat obat baru terlihat 2-4 minggu setelah makan obat
4. Tetap memakan obat meskipun sudah merasa nyaman
5. Sebelum memutuskan untuk menghentikan pengobatan, hendaklah konsultasi terlebih dahulu kepada dokter.
6. Memberikan pasien kesempatan untuk mengekspresikan pendapatnya dan mendengarkan keprihatinannya serta mengoreksi setiap persepsi yang salah
7. Menjelaskan bila muncul masalah atau pertanyaan.

Farmakoterapi Gangguan Depresi Mayor

Ada tiga modalitas terapi untuk depresi yaitu farmakoterapi, psikoterapi dan neurostimulasi (*electroconvulsive therapy (ECT)* dan *repetitiveTranscranial Magnetic Stimulation [rTMS])*.Bagian ini akan membahas farmakoterapi pada gangguan depresi mayor.

Tujuan farmakoterapi adalah;

a. mencapai remisi semua tanda dan simtom depresi
b. memperbaiki fungsi pekerjaan dan psikososial
c. mencegah relaps dan rekuren

Antidepresan direkomendasikan sebagai pilihan utama untuk pasien dengan gangguan depresi mayor.Penilaian keefektifan antidepresan hendaklah berdasarkan bukti.Tabel di bawah ini memperlihatkan derajat keefektifan antidepresan berdasarkan bukti penelitian.

Tabel 4.2. Kriteria Derajat Keefektifan Berdasarkan Bukti

Kriteria	
Tingkat 1	o Paling sedikit dua *randomised clinical trial (RCT)* dengan ukuran sampel yang cukup, dengan kontrol plasebo yang cukup memadai *(preferably placebo controlled)* /atau meta-analisis dengan konfidens interval yang sempit *(narrow confidence intervals).*
Tingkat 2	o Paling sedikit satu RCT dengan ukuran sampel yang adekuat dan/atau meta-analisis dengan konfidens interval luas *(wide confidence intervals).*
Tingkat 3	o Studi prospektif dengan kontrol, tidak randomisasi, atau seri kasus
Tingkat 4	o Pendapat pakar/konsensus

Tabel berikut ini memperlihatkan lini terapi antidepresan

Tabel 4.3. Kriteria Lini Terapi

Lini Terapi	Kriteria
Lini 1	o Berdasarkan bukti tingkat 1 atau tingkat 2 + dukungan klinik
Lini 2	o Berdasarkan bukti tingkat 3 + dukungan klinik
Lini 3	o Berdasarkan bukti tingkat 4 atau lebih tinggi + dukungan klinik

Antidepresan Lini Pertama

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), dan serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), dan obat-obat baru merupakan obat lini pertama pada pengobatan depresi. Profil tolerabilitas dan keamanannya lebih baik dibandingkan dengan obat-obat lama misalnya, trisiklik dan *monoamine oxidase (MAO) inhibitors*. Keamanan dan tolerabilitas yang baik ini menempatkan obat-obat tersebut pada lini pertama.[4]

Ada tiga fase pengobatan yaitu;

a. Fase akut yang bertujuan untuk mencapai remisi
b. Fase lanjutan yang bertujuan untuk mencegah relaps
c. Fase rumatan yang bertujuan untuk mencegah episode baru depresi (rekuren).

Tabel di bawah ini memperlihatkan fase-fase pengobatan depresi

Tabel 4.4. Fase-Fase Terapi Gangguan Depresi Mayor

Fase Terapi	Lama Terapi	Tujuan Terapi
Akut	2-8 minggu	Tercapainya respons yaitu perbaikan ≥ 50% dari *base-line* (HAM-D atau MADRS), menjalin aliansi terapeutik, memperbaiki fungsi, mengedukasi, menyeleksi dan penggunaan terapi, memantau progresi penyakit
Fase Lanjutan	2-6 bulan	Meningkatkan respons, mencapai remisi, mempertahankan remisi, menghilangkan simtom residual, memperbaiki fungsi, mencegah relaps. Remisi yaitu periode bebas gejala tiga minggu berturut-turut. Bebas gejala yaitu paling sedikit HAM-D ≤ 7 atau MADRS ≤ 8, CGI-S = 1
Fase rumatan	6-24 bulan	Pulih dari simtom, kembali ke fungsi semula (sosial dan pekerjaan, paling sedikit berlangsung enam bulan) dan kualitas hidup baik, edukasi, rehabilitasi, mencegah rekuren, mengobati komorbiditas dan memantau rekuren

Antidepresan Sebagai Terapi Lini Pertama

Semua antidepresan mempunyai efektivitas yang sama. Tidak satu pun antidepresan efektif untuk semua pasien. Pemilihan antidepresan tidak hanya ditentukan oleh faktor pasiennya, misalnya komorbid dengan kondisi medik umum, dan obat lain yang digunakan, tolerabilitas dan efek samping, serta ketersediaan tetapi juga harus mempertimbangkan harga obat.Antidepresan dikelompokkan sebagai berikut;

Tabel 4.5. Jenis Antidepresan Berdasarkan Mekanisme Kerjanya

Jenis Antidepresan Berdasarkan Mekanisme Kerjanya	
1. Antidepresan Triksiklik dan Tetrasiklik	Amitriptilin, klomipramin, imipramin, dan maprotilin
2. Serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs)	Fluoksetin, sertralin dan escitalopram
3. *Reversible inhibitor of MAO-A (RIMA)*	Moklobemid
4. Dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI).	Venlafaksin dan duloksetin
5. Antidepresan lainnya	Agomelatin

Sebagian besar pasien cukup baik responsnya dengan SSRI,SNRI, mirtazapin, dan *reversible monoamine oxidase inhibitors (RIMA)* serta agomelatin.Karena keefektifan

antidepresan secara umum adalah sebanding di antara klas antidepresan, pemilihan awal antidepresan hendaklah mempertimbangkan;

a. Efek samping, keamanan dan tolerabilitas, dan perkiraan efek samping
b. Waktu paruh dan mekanisme kerja obat
c. Kerja obat pada enzim cyp 450, dan interaksi obat, kesederhanaan pemberiannya
d. Kompleksitas penyakit (adanya kondisi psikiatrik lain atau kondisi medik umum)
e. Riwayat pengobatan sebelumnya (respons sebelumnya terhadap antidepresan)
f. Harga obat
g. Pilihan atau yang disenangi oleh pasien

Tabel di bawah ini memperlihatkan obat antidepresan yang tersedia saat ini di Indonesia dan yang direkomendasikan.

Tabel 4.6. Obat Antidepresan yang Direkomendasikan dan Tersedia di Indonesia

(Tahun 2013)[5]

Antidepresan	Mekanisme Kerja	Dosis per hari
Rekomendasi Lini Pertama		
Agomelatin	Agonis MT_1 and MT_2 dan antagonis 5-HT_{2C}	25-50 mg
Duloksetin	SNRI	60-120 mg
Escitalopram	ASRI	10-20 mg
Fluoksetin	SSRI	20-80 mg
Mirtazapin	Agonis α_2-adrenergik dan antagonis 5-HT_2	30-60 mg
Sertraline	SSRI	50-200 mg
Venlafaksin	NRI	75-375 mg
Rekomendasi Lini Kedua		
Amitriptilin	TCA	100-300 mg
Klomipramin,		100-225 mg
Imipramin,		100-300 mg
Marprotilin		100-225mg
Terapi Tambahan		
Aripiprazol	Antipsikotika Atipikal	2,5-15 mg
Quetiapin	Antipsikotika Atipikal	50-300 mg

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

Serotonin (5-HT) merupakan indolamin yang distribusinya sangat luas di otak manusia.Ia terlokalisir pada jaras neuron tertentu dan badan sel. Serotonin berasal dari nukleus rafe dorsalis dan media.Inervasi serotonin sangat luas.Kadar serotonin tinggi pada beberapa struktur limbik.Serotonin tidak melewati sawar otak.Ia disintesis secara lokal di otak.Serotonin dilepaskan ke dalam sinap dari sitoplasmik dan vesikel. Setelah dilepaskan, ia diambil kembali ke dalam saraf terminal untuk diinaktifkan. Serotonin dimetabolisme oleh enzim monoamin oksidase dan disimpan kembali dalam vesikel.

Paling sedikit ada 14 subtipe reseptor serotonin yang terletak di pre dan pascasinap. Reseptor 5-HT_{1A} yaitu terletak di somatodentrit, autoreseptor presinap (menghambat *firing* 5-HT) dan reseptor pascasinap.Reseptor pascasinap terutama terletak di hipokampus dan sensitivitasnya meningkat setelah terpapar dengan antidepresan secara kronik.

Antidepresan SSRI yang tersedia saat ini adalah fluoksetin, sertralin dan escitalopram.Dalam pengobatan gangguan depresi mayor, SSRI lebih superior bila dibandingkan dengan plasebo.Efikasi SSRI sebanding dengan trisiklik antidepresan.[6]

Setelah pemberian kronik, beberapa antidepresan memperlihatkan *down-regulation*atau berkurangnya ikatan densitas 5-HT_2 di korteks frontal.Beberapa SSRI cara kerjanya dikaitkan dengan efeknya pada tempat ini.Gangguan fungsi serotonin sentral dihipotesiskan yang mendasari gangguan *mood*, ansietas, kognisi, agresi, rasa kenyang, dan dorongan seksual. Golongan SSRI dinyatakan menormalkan densitas reseptor 5-HT_{1A} dan 5-HT_2 pada penderita depresi.[7]

Penelitian elektrofisiologi menunjukkan sebagian besar antidepresan meningkatkan transmisi 5-HT setelah pemberian kronik pada tempat yang berbeda.Misalnya, trisiklik meningkatkan sensitivitas reseptor 5-HT_{1A} pascasinap.Antidepresan SSRI dan MAOI menurunkan sensitivitas somatodenrit 5-HT_{1A} dan autoreseptor terminal 5-HT_{1D}. Mekanisme yang berbeda ini dapat menjelaskan penyebab simtom depresi tertentu tidak berespons dengan klas antidepresan tertentu tetapi akan berespons dengan klas antidepresan lainnya. Begitu pula, peningkatan respons dapat terjadi bila dilakukan kombinasi antidepresan.Secara umum, kisaran dosis titrasi sebagian besar antidepresan SSRI relatif sempit. Tingginya dosis dikaitkan dengan tingginya efek samping.[8]

1. Fluoksetin

Profil Farmakologi

Fluoksetin adalah SSRI pertama yang disetujui oleh *Food Drug Administration* (FDA) US, sebagai antidepresan.Spektrum indikasi klinisnya luas.Profil keamanan yang luas menyebabkan fluoksetin digunakan sangat luas di

pasaran.Meskipun demikian, ada laporan yang kurang menguntungkan tentang efek samping tindakan kekerasan dan bunuh diri.Efek samping yang kontroversi ini sangat jarang terjadi.

Fluoksetin bekerja menghambat ambilan kembali *(reuptake)* neurotransmiter serotonin.Obat-obat yang menghambat ambilan kembali serotonin mempunyai selektivitas yang bervariasi.Struktur dan aktivitas masing-masing SSRI adalah berbeda.Tidak seperti paroksetin dan sertralin yang memiliki satu isomer, fluoksetin mirip dengan sitalopram, yaitu suatu *racemate.*Rantai R-enantiomer fluoksetin mengantagonis reseptor 5-HT_{1C} pada konsentrasi hampir mikromolar. Relevansi klinisnya dalam hal ini tidak diketahui.[9]

Fluoksetin bekerja menghambat sementara penembakan *(firing)* rafe dorsalis, menurunkan fungsi autoreseptor terminal, dan meningkatkan transmisi sinap 5-HT dalam sel piramida CA3 di hipokampus.Meskipun dinyatakan selektif terhadap serotonin, dengan otoradiografi terlihat fluoksetin menginduksi *down-regulation* reseptor β-adrenergik.Efeknya pada β-adrenergik ini sangat minimal sehingga tidak berarti secara klinis.Kemampuannya menghambat histaminergik dan adrenergik sangat minimal.Fluoksetin tidak terikat dengan reseptor muskarinik. Oleh karena itu, efek sampingnya sangat ringan bila dibandingkan dengan trisiklik.[10]

Farmakokinetik

Farmakokinetik SSRI bervariasi.Ada atau tidaknya metabolit aktif hendaklah menjadi pertimbangan dalam penggunaan antidepresan. Fluoksetin dimetabolisme menjadi norfluoksetin yang aktivitasnya sama dengan fluoksetin dalam ambilan 5-HT. Eliminasi waktu paruh norfluoksetin lebih panjang yaitu 4-16 hari sedangkan fluoksetin hanya 4-6 hari.Waktu paruh yang panjang ini memberikan perlindungan terhadap sindroma diskontinyu atau ketidakpatuhan terkait penghentian terapi.Sebaliknya, panjangnya waktu paruh ini menjadi perhatian dalam interaksi obat setelah diskontinyu fluoksetin sebelum memulai antidepresan baru.

Mekanisme Kerja

Ambilan kembali serotonin ke presinap untuk diinaktifkan.Fluoksetin bekerja menghambat ambilan kembali serotonin ke presinap sehingga meningkatkan serotonin di celah sinap.Lamanya terapi dengan SSRI menyebabkan suatu desensitisasi somatodenrit dan autoreseptor 5-HT di terminal saraf.Desensitisasi menormalkan kembali angka penembakan. Akibatnya, neuron dapat melepaskan lebih banyak lagi 5-HT perimpuls ke dalam celah sinap.[11]

Manfaat Fluoksetin pada Depresi

Sebuah uji klinis buta ganda dengan kontrol plasebo, menunjukkan bahwa fluoksetin lebih superior dari pada plasebo.[12] Terdapat penurunan yang bermakna nilai skala *Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)* dalam minggu kedua setelah pemberian terapi.Bagaimanapun, angka dan kualitas respons untuk

masing-masing SSRI sangat individual (10-42 hari).Secara keseluruhan, efikasi fluoksetin sebanding atau sedikit lebih baik bila dibandingkan dengan trisiklik. Dalam klas SSRI itu sendiri, tidak ada bukti jenis SSRI tertentu lebih superior daripada SSRI lainnya.[13]

Sebagian besar penelitian tidak memperlihatkan hubungan antara respons klinis dengan konsentrasi plasma fluoksetin. Konsentrasi dalam sinap dan/atau efek farmakodinamik tidak direfleksikan oleh kadar plasma.[14] Fluoksetin efektif untuk terapi rumatan. Rekuren terjadi pada 26% pasien yang mendapatkan fluoksetin sedangkan pada pasien yang mendapat plasebo adalah 57%. Fluoksetin efektif untuk pasien depresi dengan gambaran cemas dan agitasi psikomotor.[15]

2. Sertralin

Profil Farmakologi

Sertralin hidroklorida bekerja menghambat ambilan kembali 5-HT di soma dan regio terminal neuron serotonergik.Kemampuan sertralin menghambat ambilan kembali 5-HT adalah dua puluh kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan kemampuannya menghambat norepinefrin atau dopamin. Bila dibandingkan dengan trisiklik dan SSRI lain yang kemampuan menghambat dopaminnya jauh lebih kuat.[16]

Neuron serotonin di nukleus rafe *midbrain* memiliki autoreseptor di soma (5-HT_{1A}) dan di regio terminal (5-HT_{1B}) yang distimulasi oleh peningkatan akut di neuron 5-HT.Efek segera hambatan transporter adalah meningkatkan jumlah 5-HT di sinap aksosomatik dan menurunkan tembakan neuron.Setelah beberapa minggu, autoreseptor mengalami desentisasi dan meningkatkan angka penembakan. Tidak seperti trisiklik, minimalnya efek antagonis terhadap reseptor histamin 1 (H_1) dan muskarinik atau D_2 dikaitkan dengan ringannya efek samping konstipasi, mulut kering, dan mengantuk. Antagonis terhadap α_1- adrenoreseptor juga minimal sehingga efek hipotensi atau refleks takikardinya sangat kecil.Sertralin menurunkan aktivitas sistem saraf simpatis.Penurunan respons simpatis memberikan efek ansiolitik yang dikaitkan dengan stimulasi reseptor 5-HT_{1A}.[17] Sertralin dimetabolisme menjadi desmetilsertralin yang kekuatannya menghambat ambilan serotonin hanya sekitar sepersepuluh kekuatan sertralin. Aktivitas antidepresan desmetilsertralin sangat minimal.[16]

Profil Farmakologik

Selektivitas sertralin terhadap transporter dopamin sangat rendah.Sertralin bekerja menghambat aktivitas beberapa enzim sitokrom 450.Derajat kemampuannya menghambat sitokrom P450 2D6 adalah sedang.Begitu pula terhadap sitokrom P450 1A2, kemampuan hambatannya sangat kecil meskipun digunakan dosis besar. Sertralin memiliki efek yang kompleks terhadap sitokrom P450 3A3/4, awalnya ia memperlihatkan kemampuan menghambat ringan tetapi setelah beberapa lama pengunaan, ia menginduksi enzim ini dalam derajat sedang.[18]

Farmakokinetik

Sertralin diabsorbsi secara lambat di gastrointestinal. Puncak kadar plasma tercapai antara 6-8 jam setelah pemberian. Lambatnya pencapaian puncak plasma disebabkan oleh sirkulasi enterohepatik. Bila dikonsumsi bersama makanan, pencapaian puncak plasmanya turun menjadi sekitar 5,5 jam. Sertralin terikat dengan protein lebih dari 95%.[16]

Waktu paruh eliminasi sertralin adalah 26-32 jam dan kadar*steady-state* dicapai setelah tujuh hari. Farmakokinetik terlihat dalam kisaran dosis 50-200 mg/hari dan tidak menghambat atau menginduksi metabolismenya. Kadar puncak plasmanya lebih rendah pada lelaki muda bila dibandingkan dengan perempuan dan lelaki lanjut usia.[19]

Sertralin dimetabolisme di hati melalui metabolisme oksidasi.Konsentrasi metabolit utamanya desmetilsertralin adalah tiga kali lebih kuat bila dibandingkan dengan komponen induknya (sertralin).Metabolit minornya adalah keton dan komponen alkohol. Sebanyak 0,2% dosis oral sertralin diekskresikan melalui urin dan sebanyak 50% ditemukan dalam feses.[20]

Pasien dengan penyakit hati mengalami penurunan metabolisme sertralin.Untuk pasien dengan gangguan hati ringan, waktu paruh obat meningkat tiga kali lipat. Waktu paruh akan lebih besar pada pasien dengan ganguan hati yang berat. Gangguan ginjal tidak mempengaruhi metabolisme sertralin.[16]

Mekanisme Kerja

Efek segera sertralin adalah menurunkan angka *firing* neuron.Peningkatan angka *firing* terjadi setelah autoreseptor mengalami desensitisasi.Normalnya angka *firing* berkaitan dengan lamanya waktu perbaikan dalam simtom depresi.Terjadinya *down-regulation* autoreseptor sangat penting dalam memperbaiki simtom depresi.[21] Aktivitas neuron noradrenergik juga terpengaruh.Karena aktivitas dalam neuron presinap meningkat, neuron noradrenergik distimulasi oleh 5-HT pascasinap yang terletak di terminal neuron noradrenergik.Mekanisme ini dapat menyebabkan terjadinya *down-regulation* reseptor β-adrenergik yang akhirnya memperlihatkan efek antidepresan.Penurunan produksi mRNA dikaitkan dengan efek terapeutik sertralin. Mekanisme ini memerlukan waktu dan hal ini yang menyebabkan lambatnya efek terapeutik yang didapat.[22]

Manfaat Sertralin Pada Depresi

Manfaat sertralin dalam mengobati gangguan depresi mayor telah dibuktikan oleh sejumlah uji klinis pada terapi fase akut. Sebanyak 369 subjek diacak untuk mendapatkan dosis 50 mg, 100 mg, dan 200 mg per hari dan plasebo. Uji klinis dilakukan selama enam minggu.Alat ukur yang dipakai yaitu *Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)* dan *Clinical Global Impression (CGI) Scale*. Terdapat perbaikan yang equivalen pada masing-masing dosis bila dibandingkan dengan plasebo.[23]

Sebuah penelitian lain, multisenter, dengan jumlah subjek yang didiagnosis gangguan depresi mayor sebanyak 448, membandingkan sertralin dengan amitriptilin dan plasebo. Dosis sertralin adalah fleksibel yaitu diberikan hingga 200 mg per hari.Dosis amitriptilin mencapai 150 mg per hari.Kedua obat tersebut lebih superior bila dibandingkan dengan plasebo dalam mengobati gangguan depresi mayor. Perbaikan sudah terlihat pada minggu ketiga.[24]

Sertralin juga efektif untuk terapi fase rumatan baik pada pasien dengan gangguan depresi mayor akut atau pun kronik (gangguan depresi mayor yang berlangsung lebih dari dua tahun) atau gangguan depresi mayor yang berkomorbiditas dengan gangguan distimia. Sebuah penelitian yang dilakukan terhadap 450 subjek dengan gangguan depresi mayor pada fase akut, selama delapan minggu, dosis sertralin fleksibel mulai dari 50 mg per hari sampai dengan 200 mg per hari, dengan kontrol plasebo, menujukkan bahwa sebanyak 68% subjek berespons baik terhadap sertralin. Sebanyak 300 subjek melanjutkan ke penelitian fase rumatan buta ganda, kontrol plasebo. Setelah 44 minggu fase rumatan terlihat bahwa hanya 13% pasien yang mendapat sertralin dibandingkan dengan 46% yang mendapat plasebo mengalami relaps. Sebagai simpulan, sertralin efektif mencegah relaps.[25]

Sertalin juga efektif untuk mencegah rekurennya depresi.Sebanyak 55% subjek yang berespons pada fase akut (378 dari 426 subjek yang diobati dengan sertralin) meneruskan ke fase lanjutan dan sebanyak 169 subjek memenuhi kriteria remisi (skor CGI-I adalah 1 atau 2, skor HAM-D $\leq$ 8).Kemudian, sebanyak 161 subjek memasuki fase rumatan dan diacak untuk mendapatkan sertralin atau plasebo.Uji klinis ini berlangsung 52 minggu dan dosis sertralin maksimum 200 mg per hari.Sebanyak 60% dari subjek penelitian adalah perempuan dengan episodee terkini depresi dan lama sakit lebih dari delapan tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 20% subjek yang mendapat sertralin dan 50% yang mendapat plasebo mengalami rekuren. Simpulannya sertralin lebih efektif mencegah rekuren bila dibandingkan dengan plasebo.[26]

3. Escitalopram

Profil Farmakologi

Escitalopram adalah rantai S-enantiomer SSRI dari antidepresan citalopram.Kerjanya pada transporter tiga puluh kali lebih kuat bila dibandingkan dengan R-isomer.Semua aktivitas escitalopram pada ambilan serotonin terletak pada S-enantiomer. Tahun 2002, escitalopram disetujui oleh FDA untuk terapi gangguan depresi mayor.[27]

Escitalopram terlihat lebih selektif bila dibandingkan dengan R-citalopram dalam menghambat ambilan serotonin dan dalam berinteraksi dengan reseptor lainnya.Ia tidak menghambat ambilan norepinefrin.Ambilannya pada dopamin hanya bila konsentrasi escitalopram sangat tinggi.Ia tidak mempengaruhi aktivitas enzim monoamin oksidase (MAO).Interaksinya dengan enzim hati sitokrom P450 lebih rendah bila dibandingkan dengan R-citalopram. Oleh karena itu, kemungkinan interaksinya dengan obat lain lebih kecil pada metabolisme obat bila dibandingkan dengan R-citalopram.[28].

Farmakokinetik

Escitalopram diabsorbsi secara baik setelah pemberian oral.Penyerapannya tidak terpengaruh oleh makanan. Konsetrasi plasma puncaknya dicapai dalam 2-4 jam setelah pemberian oral. Waktu paruh escitalopram adalah 42±13 jam.Waktu paruh ini lebih pendek bila dibandingkan dengan waktu paruh R-enantiomer (R-citalopram) yaitu 66±11 jam. Pendeknya waktu paruh escitalopram sesuai dengan kecenderungan lebih rendahnya konsentrasi *steady-state* escitalopram dibandingkan dengan R-citalopram.[29]

Manfaat Escitalopram Pada Gangguan Depresi Mayor

Tiga buah uji klinis melaporkan efikasi escitalopram dalam mengatasi gangguan depresi mayor.Penelitian tersebut merupakan uji klinis buta-ganda multi-senter dengan kontrol plasebo, dosis tetap (10 mg/hari atau 20 mg/hari), dengan jumlah sampel sebanyak 491.Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa escitalopram memberikan perbaikan yang bermakna bila dibandingkan dengan plasebo. Perbaikannya sudah terlihat pada minggu pertama dengan dosis 10 mg/hari.[30]
Uji klinis lainnya juga memperlihatkan hasil yang sama yaitu subjek dengan gangguan depresi mayor, menerima escitalopram 10 mg/hari, dengan jumlah subjek sebanyak 191 dan kontrol adalah plasebo sebanyak 189, dilakukan selama delapan minggu, memperlihatkan bahwa escitalopram lebih superior bila dibandingkan dengan plasebo.[31]

Penelitian lainnya yaitu studi buta-ganda, citalopram dengan dosis 20 mg/hari (n=160), escitalopram dengan dosis 10 mg/hari (n=155), dibandingkan dengan plasebo (n=154) dalam mengobati gangguan depresi mayor. Baik citalopram maupun escitalopram lebih superior bila dibandingkan dengan plasebo.Perbaikan yang bermakna terlihat pada escitalopram pada minggu pertama pengobatan.Perbaikan ini dipertahankan hingga empat minggu.Escitalopram juga memperlihatkan perbaikan pada CGI-I dan CGI-S, pada minggu pertama. Perbaikan ini tidak terlihat pada citalopram.[32]

Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA)

Mirtazapin

Profil Farmakologi

Mirtazapin adalah kelompok piperazinoazepin yang disebut dengan *noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA)*.

Farmakodinamik

Kerjanya sangat kuat di 5-HT_2, 5-HT_3 dan antagonis reseptor α_2-adrenergik sentral.Antagonis reseptor 5-HT_2 dan reseptor 5-HT_3 dapat meningkatkan neurotransmiter 5-HT_{1A}, sehingga efeknya lebih spesifik terhadap neurotransmiter serotonin.Karena reseptor α_2-adrenergik secara normal bekerja menghambat

transmisi pada serotonergik dan noradrenergik terminal akson, mirtazapin bekerja meningkatkan pelepasan 5-HT dan NE dengan jalan menghambat reseptor α_2 sentral. Mirtazapin tidak memiliki afinitas yang bermakna terhadap dopamin dan afinitasnya terhadap reseptor kolinergik muskarinik sangat rendah tetapi afinitasnya terhadap H_1 sangat tinggi.[33]

Farmakokinetik

Mirtazapin diabsorbsi dengan baik di gastrointestinal.Ia tidak terpengaruh oleh makanan.Sebanyak 85% terikat dengan protein plasma. Mirtazapin dimetabolisme di hati melalui demitilasi, hidroksilasi dan diikuti konyugasi glukoronida.Metabolit utamanya adalah demetil mirtazapin yang aktivitas dan konsentrasinya rendah bila dibandingkan dengan komponen induknya.Autoinduksi dan autoinhibisi pada sitokrom P450 adalah kurang. Mirtazapin merupakan inhibisi kompetitif ringan pada enzim sitokrom P450 2D6.[34]
Mirtazapin dan metabolitnya dikeluarkan tertutama melalui urin (75%) dan feses (15%).Waktu paruh eliminasi mirtazapin adalah 20-40 jam.Pengeluarannya (*clearance*) dipengaruhi oleh gangguan hati dan ginjal.Waktu paruh eliminasinya dapat meningkat 30%-40% pada pasien dengan gangguan hati. Pengeluaran pada pasien dengan gangguan ginjal sedang hingga berat dapat berkurang hingga 30%-50%.[34]

Manfaat Mirtazapin Pada Depresi

Satu penelitian randomisasi, buta-ganda, kontrol plasebo, yang dilakukan terhadap 90 subjek dengan gangguan depresi selama enam minggu menunjukkan perbaikan yang bermakna pada skor HAM-D, dan perbaikan tersebut sudah terlihat pada minggu pertama.[35]Satu penelitian meta-analisis, empat uji klinis, randomisasi buta ganda enam minggu, menunjukkan bahwa mirtazapin sama efektifnya dengan amitriptilin dalam mengobati depresi mayor. Namun, efek samping antikolinergik, serotonergik, dan kardiovaskuler lebih sedikit pada mirtazapin bila dibandingkan dengan amitriptilin.[36].

Satu uji klinis juga memperlihatkan bahwa sekitar 50% pasien yang diobati dengan mirtazapin dan 20% yang mendapat plasebo mencapai perbaikan ($\geq$ 50% penurunan HAM-D).[34] Penelitian lainnya, multisenter randomisasi buta-ganda, menunjukkan bahwa baik mirtazapin maupun fluoksetin dapat ditoleransi dengan baik pada pengobatan gangguan depresi mayor tetapi mirtazapin memperlihatkan perbaikan yang sangat bermakna pada HAM-D di awal minggu ketiga pengobatan.[37]

Satu uji klinis yang membandingkan mirtazapin dengan paroksetin, randomisasi, buta-ganda, dilakukan terhadap 275 subjek dengan gangguan depresi mayor menunjukkan bahwa efikasi dan tolerabilitas keduanya sama tetapi penurunan skor HAM-D pada minggu pertama terlihat lebih bermakna pada mirtazapin bila dibandingkan dengan paroksetin.[38]

Begitu pula uji klinis yang membandingkan mirtazapin dengan citalopram, penelitian multisenter randomisasi buta-ganda dilakukan delapan minggu terhadap 270 subjek dengan gangguan depresi mayor memperlihatkan bahwa pada akhir penelitian keduanya menunjukkan efikasi dan tolerabilitas yang sama namun pada minggu kedua menunjukkan perbaikan yang bermakna, dinilai dengan HAM-D, HAM-A, dan CGI-I, terlihat lebih bermakna pada kelompok yang mendapat mirtazapin.[39]

Serotonin-Norepinephrine Reuptake-Inhibitors (SNRI)

Venlafaksin

Profil Farmakologi

Venlafaksin adalah kelompok bisiklik feniletilamin.Secara struktur dan kimia berbeda degan trisiklik, tetrasilik, dan antidepresan lainnya. Venlafaksin dan metabolit aktifnya, O-
desmetilvenlafaksin (ODV), menghambat ambilan serotonin, norepinefrin (potensinya lebih rendah) dan dopamin. Selain itu, ia dan metabolitnya tidak menghambat enzim MAO-A dan MAO-B, hambatannya sangat minimal di reseptor muskarinik, kolinergik, dan histaminergik serta α-adrenergik. Oleh karena itu, insiden efek samping antikolinergik dan sedasi (biasanya terjadi pada trisiklik) terlihat sangat minimal pada venlafaksin.[40]

Farmakokinetik

Venlafaksin diabsorbsi dengan baik di gastrointestinal.Metabolisme cepat pertama terjadi di hati dengan metabolitnya hanya ODV. Konsentrasi puncak plasma dicapai dalam dua jam untuk venlafaksin dan tiga jam untuk ODVsetelah pemberian formula lepas cepat. Formula venlafaksin lepas lambat diabsorbsi lebih lambat. Konsentrasi puncak plasma dicapai dalam 5,5 jam untuk venlafaksin dan sembilan jam untuk OVD. Konsentrasi steady-state plasma dicapai dalam 3-4 hari setelah pemberian venlafaksin.[41]

Ekskresi terutama melalui ginjal. Waktu paruh ODV lebih lambat yaitu sepuluh jam sedangkan venlafaksin hanya empat jam. Oleh karena itu, konsentrasi plasma *steady-state* ODV lebih tinggi. Sebanyak 27% venlafaksin, pada dosis terapeutik terikat dengan albumin, dan ODV terikat dengan albumin sebanyak 30%.[42] Pembersihan venlafaksin dan metabolitnya berkurang pada pasien dengan sirosis hati dan gangguan ginjal berat. Dosis harus disesuaikan yaitu sekitar 50% dari dosis terapeutik dan dinaikkan dengan pelan-pelan yaitu setelah 7-10 hari. Penyesuaian dosis tidak begitu diperlukan untuk lansia yang sehat.[43]

Mekanisme Kerja

Venlafaksin bekerja menghambat ambilan 5-HT dan NE.Kerjanya ini mirip dengan kerja dual-aksi trisiklik.Tidak seperti antidepresan lainnya yang memerlukan pengulangan pemberian untuk menginduksi subsensitivitas (*down-*

regulation reseptor β-adrenergik), venlafaksin memberikan efek desensitisasi cepat pada β-adrenergik. Hambatannya kurang pada ambilan dopamin.[44]

Hambatan venlafaksin lebih kuat pada 5-HT daripada di NE.Baik venlafaksin maupun ODV, hambatannya delapan kali lebih besar pada transporter 5-HT. Hal ini yang mendasari hubungan antara peningkatan dosis dengan respons dan yang membedakannya dengan antidepresan lain yang bekerja menghambat ambilan 5-HT. Venlafaksin bekerja seperti SSRI bila dosisnya rendah (75-100mg/hari) tetapi dia akan berefek dual-aksi (menghambat ambilan 5-HT dan NE), bila dosisnya dinaikkan hingga mencapai dosis maksimum.[45]

Manfaat Venlafaksin Pada Gangguan Depresi Mayor

Venlafaksin terlihat sama efektifnya dengan trisiklik imipramin, klomipramin dan amitriptilin.[46] Ia lebih superior bila dibandingkan dengan trazodon. Bila dibandingkan dengan fluoksetin, sertralin dan paroksetin, efikasinya seimbang.Selanjutnya, sebuah penelitian meta-analisis yang membandingkan venlafaksin dengan SSRI menunjukkan bahwa angka respons antidepresan venlafaksin lebih tinggi bila dibandingkan dengan antidepresan SSRI. Angka remisi venlafaksin (total skor HAM-D-17 $\leq$ 7), 10% lebih tinggi vs SSRI.[47]

Awitan kerja venlafaksin lebih cepat bila dibandingkan dengan SSRI. Titrasi dosis yang cepat atau penggunaan dosis yang lebih tinggi tidak meningkatkan insiden efek samping sehingga ia dapat diberikan kepada pasien yang sulit diobati atau refrakter.[48]

Suatu penelitian jangka panjang, randomisasi, buta-ganda, dengan kontrol placebo pada pasien gangguan depresi mayor yang dipantau selama enam bulan dan satu tahun menunjukkan bahwa angka relaps lebih rendah secara bermakna pada kelompok venlafaksin bila dibandingkan dengan kelompok yang mendapat plasebo. Penelitian ini menyimpulkan bahwa venlafaksin efektif mencegah kekambuhan pada terapi jangka panjang pada pasien dengan gangguan depresi mayor.[49]

Duloksetin

Profil Farmakologi

Duloksetin hidroklorida adalah golongan *selective serotonergic and noradrenergic reuptake inhbitors (SNRIs)*.Ia bekerja menghambat ambilan 5–HT dan NE. Duloksetin meningkatkan kadar 5-HT dan NE ekstraseluler di korteks frontal. Efikasi klinis duloksetin didapat karena ia menghambat ambilan 5-HT dan NE dengan cara seimbang. Sebaliknya, venlafaksin, bila dosisnya rendah, hambatannya kurang pada transporter NE tetapi pada 5-HT hambatan ambilannya sangat tinggi (120 kali).Pada venlafaksin, keseimbangan antara 5-HT dengan NE baru dapat dicapai pada dosis besar.[50] Duloksetin juga memiliki afinitas ringan pada transporter dopamin.Afinitasnya juga sangat rendah pada neurotransmiter lainnya misalnya pada muskarinik, α_1-adrenergik, D_2, H_1, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-

HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} dan reseptor opiat.Rendahnya afinitas pada neurotransmiter ini memberi keuntungan. Pada penggunaan duloksetin dampak buruk terhadap kardiovaskular atau efek antikolinergik lainnya seperti hipotensi ortostatik, jatuh dan mata kabur, tidak terjadi.[51]

Farmakokinetik

Duloksetin diabsorbsi secara oral dan tidak terpengaruh oleh makanan.Tidak ada metabolitnya yang aktif.Ia dapat menyeberangi *blood brain barier* sehingga waktu paruhnya di susunan saraf pusat (SSP) lebih panjang daripada di perifer.Bioavailabilitas duloksetin, diberikan 60 mg/kapsul, secara oral, adalah 31.8%-80.2% (rerata 50,2%).Waktu paruh eliminasinya adalah 12 jam. Kadar plasma puncak dicapai setelah 4 jam pemberian.[52]

Mekanisme Kerja

Duloksetin memberikan efek antidepresan melalui kerjanya sebagai penghambat transporter ambilan 5-HT dan NE .Ia hanya memblok transporter tetapi tidak menghambat reseptornya.Efeknya terlihat pada tes ketidakberdayaan yang dipelajari *(learned helplessness test)*.Kerjanya pada jaras desenden 5-HT dan NE dapat menjelaskan kemampuannya memperbaiki simtom fisik pada depresi dan sindroma nyeri. Ia juga mampu mengontrol reflek miksi sehingga dapat memperbaiki stres inkontinensia urin (ketidakmampuan menahan keluarnya urin, misalnya ketika batuk, bersin, membungkuk dan bekerja).[53]

ManfaatDuloksetin Pada Gangguan Depresi Mayor

Duloksetin efektif mengobati depresi mayor. Dosis dalam uji klinis yang pernah dilakukan bervariasi yaitu 40 mg/hari, 60 mg/hari, 80 mg/hari dan 120 mg/hari. Dua uji klinis yang membandingkan antara duloksetin (n = 70) dengan paroksetin 20 mg/hari (n =176), durasi waktunya delapan minggu, dan dengan plasebo (durasi waktu sembilan minggu) menunjukkan bahwa duloksetin dengan dosis 60 mg/hari lebih superior daripada plasebo. Efek duloksetin 80 mg/hari lebih baik bila dibandingkan dengan paroksetin 20 mg/hari.[54]

Mulanya uji klinis duloksetin dilakukan dengan dosis terbagi (dua kali sehari).Karena kurangnya kepatuhan terhadap terapi, pemberiannya diganti menjadi sekali per hari dan ternyata lebih baik efektif. Sebuah uji klinis, multisenter, buta-ganda, grup-paralel, durasi sembilan minggu, dilakukan terhadap 267 pasien gangguan depresi mayor, menunjukkan bahwa duloksetin 60 mg, sekali per hari, efektif, aman, dan ditoleransi dengan baik.[55]

Saat ini, remisi merupakan ukuran utama dalam menilai luaran depresi.Remisi yaitu nilai HAM-D $_{17} \leq 7$. Bila remisi tidak tercapai, rekuren akan sering terjadi, penyakit menjadi kronik dan resisten terhadap terapi. Remisi juga dikaitkan dengan perbaikan kualitas hidup. Beban dan biaya penyakit lebih tinggi pada pasien yang hanya mencapai remisi parsial.[56]

Sebanyak 70% pasien dengan gangguan depresi mayor mencapai perbaikan *(improvement)* dengan SSRI, tetapi yang mencapai remisi bila dibandingkan dengan plasebo, hanya 35%-40%.[57]

Sebuah uji klinis, buta-ganda, kontrolnya plaseo, dilakukan delapan minggu, memperlihatkan bahwa angka remisi pada duloksetin adalah 57% sedangkan pada plasebo hanya 24%. Terdapat perbedaan yang bermakna antara duloksetin dengan plasebo dalam hubungannya dengan remisi.[55]

Awitan kerja duloksetin lebih cepat yaitu simtom nyeri dan simtom inti depresi membaik secara bermakna pada minggu pertama bila dibandingkan dengan plasebo.[58]

Agomelatin

Profil Farmakologi

Agomelatin merupakan antidepresan dengan profil farmakologi baru. Ia efektif mengatasi depresi dan tolerabilitasnya baik. Efek antidepresannya melalui mekanisme kerja sebagai agonis kuat 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.[59]

Farmakokinetik

Agomelatin diabsorbsi dengan cepat melalui oral.Waktu paruh agomelatin pendek yaitu sekitar dua jam, pada manusia. 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.[60]

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}.Reseptor MT_1 dan MT_2 di *suprachiasmatic nucleus (SCN)* berperan dalam memperbaiki gangguan siklus tidur-bangun dan ritmik sirkadian lainnya.

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 dan jumlahnya tidak begitu banyak di SSP. Selain itu, baik penggunaan secara akut maupun kronik, agomelatin tidak memengaruhi densitas 5-HT_{1A} yang banyak terdapat di nukleus rafe dorsalis dan hipokampus. Kerjanya pada 5-HT_{1A} ini berbeda dengan SSRI dan TCA yang bersifat agonis terhadap 5-HT_{1A}.

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 korteks frontal tetapi tidak memengaruhi dopamin di nukleus akumben atau striatum.[61]

Manfaat Agomelatin Pada Gangguan Depresi Mayor

Target antidepresan baru yaitumemiliki efikasi lebih superior dibandingkan dengan yang sudah tersedia saat ini. Efikasi suatu obat 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.

Agomelatin bermanfaat untuk depresi.Pada percobaan binatang, hasil tes ketidakberdayaan yang dipelajari, tes keputusasaan, tes dipaksa berenang dan tes stresor ringan yang berkepanjangan, menunjukkan perbaikan dengan agomelatin.

Penelitian yang dilakukan terhadap manusia menunjukkan bahwa agomelatin terbukti bermanfaat untuk gangguan depresi mayor 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 gangguan depresi mayor, 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, menunjukkkan 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 ($p < 0.05$).[62]

Analisis responder (penurunan skor HAM-D ≥ 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 ini tidak berbeda dengan plasebo.[59]

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 menujukkan 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 responder 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 pada kelompok agomelatin, bila dibandingkan dengan kelompok plasebo.[60]

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 terjadi setelah dua minggu pemberian, sedangkan pada kelompok paroksetin perbaikan baru terlihat setelah

empat minggu.Simpulan, perbaikan depresi terlihat lebih cepat pada kelompok agomelatin.

Pada gangguan depresi sering pula ditemukan simtom 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.[59,63]

Sebuah penelitian lainnya yang dilakukan terhadap 277 subjek, selama dua belas minggu, randomisasi, satu kelompok medapat 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 ≤ 12) yang dicapai kedua kelompok ini adalah seimbang (73% pada agomelatin dan 67% pada kelompok venlafaksin-ER).[64]

Remisi, yang ditandai dengan adanya rasa bahagia dan tidak adanya simtom 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.

Satu uji klinis multisenter, subjek sebanyak 222 pasien, berusia ≥ 65 tahun dengan depresi derajat sedang-berat diberikan agomelatin 25-50mg/hari (n=151) pada malam hari, vs plasebo (n=71), selama periode 8 minggu. Pada awal penelitian total skor HAM-D > 25 dan CGI-S > 5. Angka respons terapi lebih tinggi secara bermakna dengan agomelatin (60%) vs plasebo (39%) pada pasien dengan depresi derajat berat ($p=0.002$). Profil keamanan agomelatin cukup baik.Efek yang tidak dinginkan pada kelompok agomelatin adalah 4,6% dibandingkan dengan pada plasebo (8.5%). Uji klinis menyimpulkan bahwa agomelatin efektif dan cukup aman pada lanjut usia.

Agomelatin juga efektif untuk terapi rumatan yang terbukti dari rendahnya insiden 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.[65]

Antidepresan Trisiklik dan Tetrasiklik

Profil Farmakologi

Antidepresan trisiklik merupakan klas antidepresan pertama. Disebut trisiklik karena ia mempunyai struktur tiga cincin sentral, misalnya amitriptilin dan imipramin. Tetrasiklik yaitu antidepresan yang mempunyai struktur empat cincin sentral, misalnya maprotilin.Trisiklik amin tertier, misalnya amitriptilin dan imipramin mempunyai dua grup metil.Komponen ini dimetilasi menjadi amin sekunder, misalnya desipramin. Semua kelompok amin tersier lima yaitu amitriptilin, klomimpramin dan imipramin, di USA disetujui untuk pengobatan depresi kecuali klomipramin yang hanya disetujui untuk gangguan obsesif kompulsif.

Mekanisme Kerja

Hambatan amitriptilin, imipramin, dan klomipramin pada transporter serotonin sangat kuat. Bila dibandingkan dengan imipramin, amitriptilin memiliki efek antikolinergik, antihistaminergik, dan antiadrenergik (α_1) lebih kuat. Klomipramin paling kuat menghambat transporter serotonin (5-HTT) sedangkan metabolitnya yaitu desmetilklomipramin paling kuat menghambat ambilan NE.[66]

Amin tertier mempunyai afinitas lebih kuat pada 5-HTT sedangkan amin sekunder lebih kuat pada NET.Amitriptilin, imipramin, dan klomipramin (amin tertier) dimetilasi menjadi amin sekunder yang juga punya efek terhadap serotoninergik dan norepinergik. Komponen trisiklik tersier menghambat ambilan 5–HT sehingga kadar 5-HT meningkat. Hambatan pada autoreseptor 5-HT_{1A} presinap menyebabkan penurunan angka tembakan di presinap dan konsentrasi 5–HIAA, metabolit utama 5-HT, menurun dengan cepat.Setelah 10-14 hari, terjadi desensitisasi autoreseptor presinap, angka penembakan tonik kembali ke angka sebelum diterapi. Mekanisme ini menyebabkan normalnya angka penembakan dan akhirnya hambatan ambilan 5-HTT meningkat. Trisiklik juga bekerja meningkatkan regulasi reseptor 5-HT_{1A} pascasinap. Perubahan ini akan meningkatkan efek 5-HT. Perubahan sensitivitas reseptor ini, baik di presinap maupun di pascasinap terjadi setelah dua minggu. Waktu yang dibutuhkan ini sesuai dengan awitan respons awal antidepresan.[67]

Trisiklik juga bekerja pada reseptor 5-HT_2.Depresi dikaitkan dengan tingginya densitas reseptor 5-HT_2 pascasinaps.Trisiklik menurunkan regulasi reseptor 5-HT_2.Reseptor 5-HT_2 memberikan efek eksitasi sedangkan 5-HT_{1A} memiliki efek inhibisi.Pada uji preklinik, bila reseptor 5-HT_2 dihambat dengan suatu antagonis, efek 5-HT ditingkatkan.Efek antagonis trisiklik pada 5-HT_2 relatif sebanding dengan efek ambilannya. Mekanisme kerja ini meningkatkan efek serotonin.[66]

Farmakokinetik

Trisiklik dan tetrasiklik diabsorbsi di usus halus.Penyerapannya cepat dan sempurna. Kadar puncaknya tercapai dalam 2-8 jam setelah pemberian. Kadar puncak mempunyai dampak terhadap efek samping sedang untuk efikasinya tidak

begitu penting.Oleh karena itu, efek samping dapat terjadi lebih cepat bila dibandingkan dengan efikasi yang baru terjadi setelah beberapa minggu.

Trisiklik dan tetrasiklik merupkan amin lipofilik dan konsentrasinya dalam jaringan tubuh bervariasi.Konsentrasinya tertinggi terdapat di jaringan jantung.Ia terikat dalam plasma protein (≥ 90%).Kadar plasma hidroksi metabolitnya lebih rendah bila dibandingkan dengan komponen induknya.

Setelah diabsorbsi, trisiklik masuk ke dalam sirkulasi dan terus langsung ke hati dan metabolismenya terjadi di hati (metabolisme cepat).Eliminasi melalui ginjal sangat sedikit.Angka metabolisme hati bervariasi sehingga konsentrasi *steady-state* plasma pada masing-masing individu sangat berbeda. Waktu paruh eliminasi trisiklik atau tetrasiklik sekitar 24 jam atau lebih lama. Oleh karena itu, pemberiannya cukup sekali per hari.

Metabolisme trisiklik dan tetrasiklik melalui dua prinsip.Demetilasi cincin samping yaitu mengubah amin tersier menjadi amin sekunder, misalnya amitriptilin diubah menjadi nortriptilin. Amin tersier relatif lebih serotonergik sedangkan amin yang mengalami demetilasi lebih noradrenergik. Bentuk metabolisme hati yang lain yaitu hidroksilasi struktur cincin. Hasil hidroksilasi yaitu terbentuknya metabolit hidroksi.

Pada beberapa keadaan kadar metabolit penting. Misalnya, konsentrasi 10-hidroksinortriptilin melebihi komponen induknya.Kadar 2-hidroksidesipramin adalah 40%-50% komponen induknya.Rasio ini sangat bervariasi bergantung pada angka hidroksilasi.Hidroksinortriptilin dan hidroksidesipramin menghambat NET.Keduanya memiliki efek antidepresan. Dalam kemampuannya menghambat ambilan NE, kekuatan hidroksi desipramin sebanding dengan komponen induknya.[68]

Manfaat Trisiklik dan Tetrasiklik Pada Gangguan Depresi Mayor

Komponen trisiklik dan tetrasiklik bermanfaat pada gangguan depresi mayor.Imipramin lebih efektif bila dibandingkan dengan plasebo.Sebanyak 65% subjek pada kelompok imipramin mendapat perbaikan sedangkan pada kelompok plasebo hanya 30%.Efikasi trisiklik dan tertasiklik lainnya sebanding dengan imipramin.

Trisiklik juga efektif untuk terapi rumatan gangguan depresi mayor. Angka relaps berkurang sebanyak 50% pada kelompok yang mendapat trisiklik bila dibandingkan dengan plasebo. Sebuah penelitian jangka panjang, tiga tahun, menunjukkan bahwa 80% subjek yang mengunakan imipramin, dosis penuh, dapat mempertahankan keadaan remisi mereka sedangkan pada kelompok plasebo hanya 10%.[69]

Trisiklik juga efektif untuk subtipe depresi tertentu.Ia juga efektif untuk pasien dengan depresi endogenus dan depresi yang derajatnya berat. Angka respons imipramin dan desipramin pada depresi yang derajatnya berat adalah 85%.[70]

Bila dibandingkan antara SSRI dengan trisiklik, efikasinya dalam mengobati depresi tipe melankolik adalah sebanding.Trisiklik yang efektif tersebut adalah amitriplin dan klomipramin. Ia lebih efektif bila dibandingkan dengan paroksetin atau citalopram untuk pasien depresi berat yang sedang di rawat inap.[71]

.

Strategi Mengganti dan Menambah Antidepresan

Bila tidak berespons dengan antidepresan kita dapat mengganti atau menambah dengan obat lain. Sekitar 30% pasien depresi tidak berespons terhadap antidepresan. Kriteria respons terapi terhadap antidepresan adalah:

1. Tidak berespons: penurunan derajat simtom depresi ≤ 25% bila dibandingkan dengan *baseline* (sebelum mendapat antidepresan).
2. Respons parsial: penurunan derajat simtom adalah 26%-49% bila dibandingkan dengan *baseline*.
3. Berespons: penurunan derajat simtom ≥ 50% bila dibandingkan dengan *baseline*.
4. Berespons dengan simtom residual: berespons dengan remisi parsial.
5. Remisi: hilangnya semua simtom. Tidak adanya simtom dinilai dengan skor skala absolut (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 lain hendaklah segera dilakukan.[72]

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.[73]

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. Mengombinasi dua antidepresan dari klas berbeda (TCA ditambah dengan SSRI).
4. Mengombinasi antidepresan dengan intervensi psikoterapi
5. Menambah antidepresan dengan obat lain, misalnya litium, hormon tiroid, atau dengan antipsikotika atipik.[72]

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, dan quetiapin.[73,74]

Aripiprazol Sebagai Terapi Tambahan Pada Gangguan Depresi Mayor

Aripiprazol merupakan antipsikotika yang profil farmakologiknya berbeda dengan antipsikotika atipik lainnya.Ia merupakan obat pertama yang disetujui oleh *Food and Drug Administration (FDA)* sebagai terapi tambahan terhadap antidepresan yang diberikan kepada pasien dengan gangguan depresi mayor.
Inhibisi neuron noradrenergik akibat inhibisi ambilan *(reuptake)* serotonin dapat menjelaskan kurang optimumnya respons, beberapa pasien, terhadap antidepresan.Reseptor 5-HT_{2A} berperanan 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}. Sebagai antagonis 5-HT_{2A}, aripiprazol juga menyebabkan agonis parsial dengan aktivitas intrinsik yang tinggi pada 5-HT_{1A}, sama dengan buspiron.Aripiprazol dapat meningkatkan pelepasan dopamin di korteks prefrontal yang sebanding dengan agonis 5-HT_{1A}.[75]
Semua antipsikotika atipik, kecuali aripiprazol, bekerja sebagai antagonis reseptor D_2.Transmisi dopamin, dimediasi oleh reseptor D_2 dan D_3.Neurotransmiter ini diduga terlibat pada patofisiologi depresi.Peningkatan aktivitas serotonin, akibat pemberian aripiprazol, memberikan sinergi yang unik dalam meningkatkan respons antidepresan pada pasien dengan gangguan depresi mayor. Aripiprazol bekerja sebagai agonis parsial pada reseptor D_2, D_3, 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.[76]
Sebuah penelitian memperlihatkan bahwa penambahan aripiprazol terhadap antidepresan lebih efektif bila dibandingkan dengan penambahan plasebo terhadap antidepresan pada pasien dengan gangguan depresi mayor yang mempunyai riwayat tidak berespons adekuat terhadap paling sedikit dengan satu antidepresan atau satu antidepresan secara prosfektif selama episode sekarang. Perbaikan pada simtom depresif, terbukti dengan berkurangnya skor total *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS),* terlihat mulai minggu pertama dan bertahan pada setiap titik pemeriksaan selama penelitian. Kisaran dosis adalah 2,5 mg-15 mg/hari.Aripiprazol ditoleransi dengan baik yang terlihat dari rendahnya angka diskontinyu pada kelompok yang mendapat penambahan aripiprazol.[77,78]

Quetiapin-XR Sebagai Terapi Tambahan Pada Gangguan Depresi Mayor

Quetiapin memperlihatkan afinitas pada berbagai reseptor neurotransmiter di otak, misalnya 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, dan 5-HT_{2C}, D_1, D_2, H_1, α_1 dan α_2-adrenergik.[79]Ia memiliki≥20 metabolit dan beberapa di antaranya bersifat aktif. N-desalkilquetiapin (norquetiapin) merupakan metabolit aktif utama quetiapin.Struktur kimia quetiapin dan norquetiapin sangat mirip dengan beberapa antidepresan.

Data preklinik memperlihatkan bahwa norquetiapin menghambat ambilan norepinefrin dengan cara menghambat *norepinephrine transporter (NET)*.Norquetiapin merupakan penghambat yang sangat kuat pada NET.Selain itu, norquetiapin juga memiliki afinitas yang tinggi di 5-HT_{2C} dan 5-HT_{1A}. [80]

Quetiapin dan norquetiapin memberikan efek kombinasi pada berbagai neurotransmiter, misalnya afinitasnya sedang terhadap dopamin D_2 dan 5-HT_{2A}, ringan-sedang terhadap reseptor 5-HT_{1A}.Norquetiapin berkontribusi dalam manfaat klinis quetiapin fumarat.Ia memediasi aktivitas antidepresan quetiapin melalui afinitasnya yang tinggi terhadap NET. Tingginya afinitas pada NET menjelaskan efek antidepresannya. Afinitas yang tinggi terhadap NET juga terlihat pada beberapa antidepresan, misalnya trisiklik dan SNRI. [81]

Bila dibandingkan dengan quetiapin, norquetiapin memperlihatkan okupansi yang tinggi pada NET (> 80%). Sebuah penelitian yang menilai okupansi quetiapin pada NET dilakukan terhadap 9 subjek berusia 20-45 tahun. Setiap subjek diperiksa dengan PET sebelum dan sesudah mendapat quetiapin-XR, dosis 150mg-300mg/hari untuk enam hari. Okupansi NET ditentukan oleh (S,S) [^{18}F] FMeNER-D2. Regio otak yang dilihat yaitu talamus dan nukleus kaudatus.Konsentrasi maksimum norquetiapin adalah 90 ηg/ml dengan quetiapin XR 300mg/hari dan 30 ηg/ml dengan quetiapin XR 150mg/hari. Rerata okupansi NET dalam talamus adalah 35% dengan quetiapin XR 300mg/hari dan 19% dengan dosis 150mg/hari. Ini adalah studi imajing pertama (PET), yang memperlihatkan okupansi NET dengan APG-II.Mekanisme kerja ini tidak dimiliki oleh antipsikotika lainnya dan inilah yang menjelaskan efek quetiapin sebagai antidepresan.[82]

Manfaat Quetiapin Sebagai Terapi Tambahan Pada Gangguan Depresi Mayor

Pasien dengan gangguan depresi mayor membutuhkan terapi yang efektif agar dapat mengatasi gejala dan memperbaiki disabilitas fungsinya.Pencapaian respons yang adekuat tetap menjadi tantangan.Pada beberapa pasien dengan gangguan depresi mayor, antidepresan yang tersedia saat ini tidak efektif mencapai respons insial yang adekuat. Sebanyak 50% pasien dengan gangguan depresi mayor tidak mencapai respons dan 60%-70% tidak mencapai remisi sempurna.[83]

Quetiapin XR memperlihatkan efek antidepresan yang signifikan baik sebagai monoterapi maupun sebagai obat tambahan terhadap antidepresan.Untuk terapi akut gangguan depresi mayor, dosis quetiapin 50mg-300mg per hari yang diberikan sebelum tidur, terlihat efektif. Sebuah penelitian yang membandingkan dengan penambahan litium menunjukkan bahwa pasien dengan gangguan depresi mayor yang mendapat antidepresan dan kemudian mendapat tambahan quetiapin memperlihatkan perbaikan yang bermakna bila dibandingkan dengan yang mendapat tambahan litium.[84] Efek antidepresan quetiapin tidak hanya terlihat pada gangguan depresi

mayor tetapi juga efektif sebagai monoterapi pada pasien gangguan bipolar I dan II, akut maupun rumatan.[85]

Satu penelitian lain yang dilakukan selama enam minggu, randomisasi, buta-ganda, subjek berusia 18-65 tahun menunjukkan bahwa penambahan quetiapin-XR (150mg dan 300mg per hari) efektif dalam mengobati pasien dengan gangguan depresi mayor yang tidak berespons adekuat terhadap ≥ 1 jenis antidepresan. Efikasinya lebih besar bila dibandingkan dengan plasebo.Perbedaan efikasi sudah terlihat pada minggu pertama dan tetap berlanjut hingga akhir penelitian.Selain itu, penambahan quetiapin juga menurunkan skor HAM-A mulai minggu pertama sampai dengan akhir penelitian.Gangguan tidur merupakan gejala inti depresi juga membaik dengan penambahan quetiapin.Perbaikan tidur terlihat pada butir gangguan tidur pada HAM-D.

Secara keseluruhan quetiapin ditoleransi dengan baik. Efek sampingnya sama dengan yang ditemukan pada skizofrenia dan bipolar yaitu mulut kering, konstipasi, sedasi, mengantuk, dan perubahan dalam berat badan serta parameter metabolik, misalnya berat badan, lipid, dan gula darah puasa. Total kolesterol, kolesterol HDL dan trgliserida terlihat pada kelompok dengan penambahan quetiapin.Meskipun insiden efek samping neurologi sangat jarang dengan APG-II, klinikus hendaklah waspada juga dengan EPS, tardif diskinesia, dan sindroma neuroleptik malignansi dengan semua APG-II, termasuk quetiapin.Sebagai simpulan penelitian ini yaitu quetiapin memberikan manfaat klinis sebagai terapi tambahan terhadap antidepresan pada pengobatan gangguan depresi mayor.Untuk subjek yang menerima antidepresan konvensional (SSRI dan SNRI), bila tidak terlihat responsnya, quetiapin dapat ditambahkan.Dosis tambahan berkisar antara 150mg-300mg/hari.Dosis yang rendah memperlihatkan tolerabilitas yang lebih baik pada subpopulasi tertentu.[86]

Mengakhiri Terapi Antidepresan

Bila keputusan untuk menghentikan pengobatan dibuat, dosis antidepresan hendaklah diturunkan secara bertahap.Penurunan bertahap bertujuan untuk menghindari sindromadiskontinyu.Pemantauan dan penilaian masih diperlukan untuk memastikan tidak terjadinya episode baru.Mengedukasi pasien mengenai hal-hal yang harus diperhatikan, menyarankan untuk kembali sesegera mungkin bila terjadi gejala dini kekambuhan, sangatlah penting. Bila terjadi kekambuhan, mulailah kembali pemberian antidepresan yang sebelumnya efektif dan gunakan dosis yang sama.

Food and Drug Administration memberikan peringatan mengenai pengobatan antidepresan.Penggunaan antidepresan, paroksetin dan antidepresan lainnya, meningkatkan risiko perilaku bunuh diri pada anak-anak.Gejala depresi dapat mengalami perburukan dan dapat menimbulkan pikiran atau perilaku bunuh diri setelah antidepresan diinisiasi atau ketika dosis antidepresan dinaikkan atau diturunkan.Meskipun tidak ada penelitian yang memperlihatkan hubungan antara terapi antidepresan dengan bunuh diri, FDA terus-menerus mengevaluasi ulang data klinis yang tersedia.

Terapi Kombinasi

Kombinasi terapi antara obat dengan psikoterapi sejak memulai pengobatan sangat menguntungkan pasien.Kombinasi terapi sangat bermanfaat untuk pasien depresi dengan riwayat episode kronik, kesembuhan interepisodenya buruk, masalah psikososial jangka panjang, dan pasien yang kepatuhannya terhadap terapinya kurang baik.

Terapi Neurostimulasi

Electroconvulsive therapy (ECT)

*Electroconvulsive therapy*bekerja menginduksi terjadinya kejang dengan mengaplikasikan rangsangan listrik ke otak. Parameter stimulusnya adalah arus (500-800 mA), frekuensi (20-120 Hz), luas getaran (0,25-2 ms), durasi (0,5-8 detik atau lebih). Beban *(charge)* listrik yang diberikan diukur dalam milikolom (< 600 mC), dan energinya diukur dalam jul*(joul).* Beban minimal yang dapat menginduksi terjadinya kejang disebut dengan ambang kejang.Elektroda dapat diletakkan bilateral (bitemporal atau bifrontal) atau unilateral (biasanya di sisi kanan).

Efikasi antidepresan ECT dikaitkan dengan parameter stimulusnya.Penempatan bilateral memperbaiki depresi lebih cepat dan lebih efektif bila dibandingkan dengan unilateral pada stimulus listrik dosis rendah.Namun, penempatan bitemporal dikaitkan dengan efek samping gangguan kognitif akut. Penempatan stimulus unilateral kanan, dosis di atas ambang, sama efektifnya dengan stimulus bilateral tetapi efek samping kogitif akutnya lebih sedikit. Penempatan elektroda bifrontal sama efektifnya dengan bitemporal atau unilateral kanan tetapi efek samping kognitifnya lebih ringan.[87]

Pemberian ECT biasanya dua atau tiga kali per minggu.Efek antidepresannya lebih cepat bila diberikan tiga kali per minggu. Namun, intensitas efek samping kognitif lebih berat pada pasien yang mendapatkan ECT tiga kali per minggu dibandingkan dengan yang mendapat dua kali per minggu.[88]

Indikasi ECT

Electroconvulsive therapy dapat diberikan kepada;

a. Ide bunuh diri akut
b. Episode depresi mayor dengan gambaran psikotik
c. Depresi yang resisten dengan terapi
d. Episodee depresi mayor dengan katatonia
e. Intoleransi obat berulang
f. Menolak makan atau minum
g. Pasien dengan kondisi medik umum yang tidak bisa menggunakan antidepresan
h. Pasien dengan respons positif dengan ECT
i. Pilihan pasien

Efek Samping ECT

*Electroconvulsive therapy*merupakan prosedur yang aman dengan angka mortalitas yang rendah (0.2 per 100.000,-). Pasien dengan iskemia jantung, aritmia jantung, aneurisma aorta abdominal mempunyai risiko morbiditas dan mortalitas yang

tinggi.Efek samping yang sering dilaporkan yaitu mual, sakit kepala, nyeri otot, dan laserasi oral.Kebingungan sementara dan hilangnya memori jangka pendek dapat ditemui. Gangguan memori ini biasanya pulih dalam waktu 4-6 minggu.[89]

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation merupakan tindakan non-ivasif, superfisial, rangsangan magnit yang kuat terhadap otak.Lapangan magnit (1,5-2,5 T) dibangkitkan ketika arus dialirkan melalui sebuah gulungan *(coil)* atau induksi elektromaknetik diberikan melalui tulang tengkorak.Di dalam otak, lapangan magnit menginduksi arus listrik dan memengaruhi fungsi neuron.

Gulungan TMS biasanya berbentuk angka delapan (kupu-kupu).Bentuk ini lebih menghasilkan lapangan yang lebih kuat dan terpusat bila dibandingkan dengan gulungan berbentuk bulat.Yang berbentuk kupu-kupu lebih sering digunakan untuk memberikan stimulus berulang (rTMS). Ada dua jenis yaitu;

1. rTMS frekuensi rendah (≤ 5 Hz) yang dapat mengurangi sementara eksitabilitas korteks
2. rTMS frekuensi tinggi (≥ 5 Hz) yang dapat meningkatkan eksitabilitas korteks.[90]

Pemberian rTMS secara berurut-urutan *(train)*, berlangsung beberapa detik setiap urutan dan diberikan interval di antara urutan tersebut. Dapat diberikan beberapa urutan per sesi dan biasanya lima sesi per minggu. Laporan awal dilakukan untuk mengevaluasi efek rTMS selama dua minggu pertama (sepuluh sesi) dan evaluasi berikutnya dilakukan dalam durasi 4-6 minggu.Variasi dalam frekuensi sesi berkisar antara dua sesi per hari hingga satu sesi setiap dua atau tiga hari.

Intensitas stimulus bergantung pada ambang motorik individu (intensitas minimal yang dibutuhkan untuk membangkitkan kedutan otot) dan biasanya antara 90% dan 120% ambang ini.Area target yang dirangsang adalah *dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)* kiri dan kanan. Cukup banyak bukti yang mendukung bahwa rTMS frekuensi tinggi yang diletakkan di DLPFC kiri memberikan hasil yang positif namun ada juga beberapa penelitian yang melaporkan hasil positif bila rTMS frekuensi rendah diletakkan di DLPFC kanan, kombinasi simultan antara rangsangan frekuensi tinggi di DLPFC kiri dengan frekuensi rendah di DLPFC kanan, dan sekuensi frekuensi rendah ke hemisfer kanan dan diikuti frekuensi tinggi ke hemisfer kiri.[91]

<u>Manfaat rTMS pada Ganguan Depresi Mayor</u>

Di Kanada, rTMS disetujui untuk pasien dewasa yang gagal berespons paling sedikit dengan satu jenis antidepresan. Kanada menggunakan TMS tahun 2002 dan US tahun 2008.Terdapat beberapa penelitian label terbuka dan RCT yang mengevaluasi manfaat rTMS pada depresi.Namun, perbandingan langsung antara penelitian rTMS dengan terapi lainnya sangat terbatas.[92] Hasil penelitian rTMS kontroversi.Ada penelitian yang melaporkan bahwa tidak ada bukti yang mendukung bahwa rMTS lebih superior bila diabandingkan dengan ECT.Penelitian lainnya menunjukkan

efikasi keduanya sebanding.Sebaliknya, ada yang melaporkan ECT lebih efektif. Meskipun efikasi ECT dengan rTMS sebanding, biaya rTMS lebih mahal.[93]

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation frekuensi tinggi di DLPFC kiri diduga akan positif bila durasi episode depresinya lebih pendek dan tidak berkomorbiditas dengan ansietas.[94]Mayoritas penelitian menunjukkan bahwa ECT lebih superior bila dibandingkan dengan rTMS dalam mengobati pasien depresi dengan simtom psikotik tetapi mengenai manfaatnya pada depresi resisten, hasilnya kontroversi.[95]

Secara umum rTMS adalah aman dan ditoleransi baik.Efek samping jangka pendek adalah sakit kepala dan rasa sakit di kulit kepala (berespons baik dengan antinyeri).Pasien dan staf hendaklah menggunakan sumbatan *(plug)* di telinga untuk melindungi terjadinya kerusakan pendengaran.rTMS tidak menggunakan anastesi atau induksi kejang dan tidak dikaitkan dengan efek samping kognitif. Tidak ada bukti adanya gangguan kognitif akibat rTMS.Sebaliknya, pasien yang menggunakan rTMS memperlihatkan terjadinya perbaikan fungsi eksekutif.[96] Ada laporan, dua belas kasus mengalami kejang selama dilakukan rTMS.Oleh karena itu, sebelum diberikan rTMS perlu dilakukan penapisan tentang kejang. Penelitian pada wanita hamil tidak ada sehingga tidak dianjurkan untuk ibu hamil.Kontra indikasi absolut adalah kejang, adanya materi feromagnetik di kepala, misalnya implan kokhlea, elektroda, klep aneurisma dan alat pacu jantung. Peningkatan tekanan intra kranial, penyakit jantung yang berat dan kondisi medik serius juga merupakan kontraindikasi.[97]

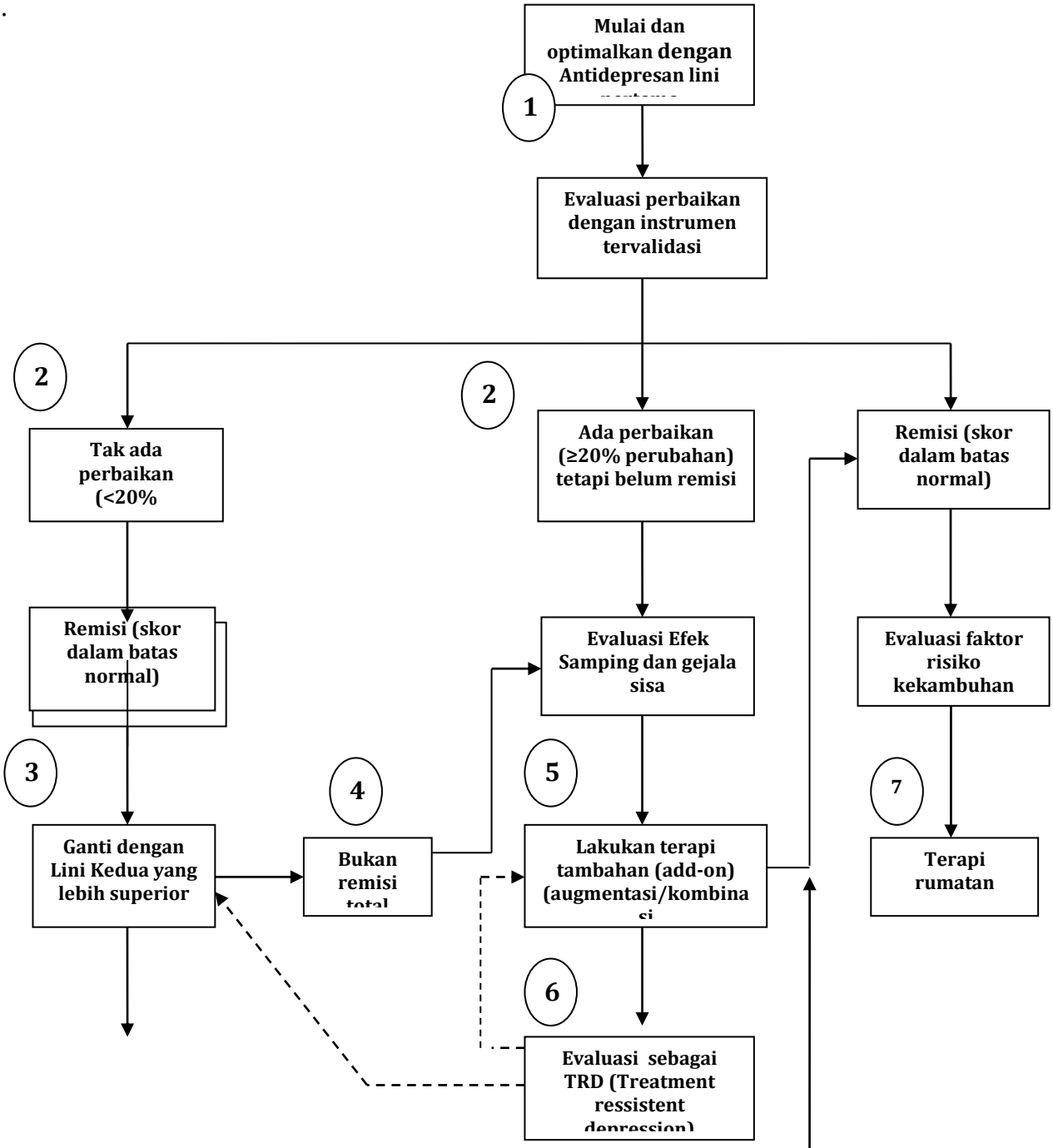
Penggunaan Alat Ukur Pada Penatalaksanaan Depresi

Pelayanan berdasarkan pengukuran dapat meningkatkan kualitas perawatan dan memperbaiki luaran klinis.Oleh karena itu, penggunaan alat ukur pada penatalaksanaan gangguan depresi sangat perlu.Skala yang dinilai oleh klinikusatau yang dinilai sendiri oleh pasiennya dapat menentukan manfaat terapi dan trajektori perjalanan penyakit.Berbagai skala tersedia dalam beberapa versi yang bervariasi dalam jumlah butirnya.Skala yang dinilai sendiri lebih nyaman digunakan, tetapi interpretasi, telaah ulang dan diskusi dengan pasien diperlukan. Beberapa instrumen yang sering digunakan yaitu:[98]

a. *Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)*, instrumen ini dinilai oleh klinikus
b. *Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*, dinilai oleh klinikus
c. *Patient Health Questionnaire (PHQ-9*), sembilan butir pertanyaan yang dinilai sendiri oleh pasien
d. *The Beck Depression Inventory(BDI, BDI-II*), 21 pertanyaan yang dijawab sendiri
e. Skala Likert menilai efek samping yang dialami minggu sebelumnya.

Algoritme Terapi Gangguan Depresi Mayor Berdasarkan CANMAT 2009[5]

.



menggunakan obat tambahan lain, atau beralih ke antidepresan lini pertama lain dengan beberapa bukti lebih superior, atau beralih ke antidepresan lini ketiga termasuk TCA (terutama clomipramine), quetiapine, atau MAO inhibitor.

7. Setelah mencapai remisi total, terapi rumatan antidepresan dipertahankan selama 6-9 bulan. Pasien dengan faktor risiko kekambuhan (Tabel 12) harus dilakukan penilaian tersendiri, sebagian harus mendapat terapi rumatan antidepresan minimal 2 tahun dan sebagiannya memerlukan terapi rumatan seumur hidup. Dosis terapi rumatan antidepresan harus sama dengan pengobatan pada fase akut.

Tabel 4.7. Antidepresan lini pertama yang terbukti lebih superior dengan pembandingnya[5]

Antidepresan	Pembanding
• Duloxetine (Tingkat 2) • Escitalopram (Tingkat 1) • Milnacipram* (Tingkat 2) • Mirtazapine (Tingkat 2) • Sertraline (Tingkat 1) • Venlafaxine (Tingkat 1)	• Paroxetine*; semua SSRI • Citalopram; Duloxetine; Paroxetine; semua SSRI • Fluvoxamine; semua SSRI • Trazodone* • Fluoxetine; semua SSRI • Duloxetine; Fluoxetine; semua SSRI

*tidak tersedia di Indonesia

Tabel 4.8. Rekomendasi terhadap terapi dengan respons sebagian atau tanpa respons terhadap antidepresan pertama[5]

• Lini pertama	• Beralih pada obat yang terbukti lebih superior • Obat tambahan (add-on)	• Duloxetine (tingkat 2) • Escitalopram (tingkat 1) • Milnacipran* (tingkat 2 • Mirtazapin (tingkat 2) • Sertraline (tingkat 1) • Venlafaxine (tingkat 1) • Aripiprazole (tingkat 1) • Lithium (tingkat 1) • Olanzapine (tingkat 1) • Risperidone (tingkat 2)
• Lini Kedua	• Obat tambahan (add-on) • Beralih pada obat yang terbukti lebih superior dengan efek samping terbatas.	• Bupropion (tingkat 2) • Mirtazapine/Mianserin(tingkat 2) • Quetiapine(tingkat 2) • Triodotironin (tingkat 2) • Antidepresant lain(tingkat 3) • Amitriptiline (tingkat 2) • Clomipramine (tingkat 2) • MAO Inhibitors* (tingkat 2)
• Lini Ketiga	• Obat tambahan (*add-on*)	• Buspirone (tingkat 2) • Modafinil* (tingkat 2) • Stimulants (tingkat 3) • Ziprazidone* (tingkat 3)

*tidak tersedia di Indonesia

Tabel 4.9. Faktor risiko untuk diberikannya terapi rumatan jangka panjang (2 tahun sampai seumur hidup)[5]

Faktor Risiko
• Usia tua • Episode kekambuhan yang berulang 3 kali atau lebih • Episode kronis • Episode Psikotik • Episode Berat • Respons terapi yang kurang baik • Komorbiditas bermakna (penyakit fisik atau mental) • Gejala sisa (tidak remisi total) • Riwayat kekambuhan saat dihentikan antidepresan

B. PSIKOTERAPI

Banyak faktor yang mempengaruhi keputusan kapan kita memberikan psikoterapi pada pasien Gangguan Depresi Mayor (GDM) [1], antara lain:

- Pasien: kesesuaian kondisi klinis yang dialami pasien, pada kondisi khusus, misalnya pasien depresi yang sedang hamil, kontraindikasi menggunakan farmakoterapi, keinginan pasien (dipengaruhi faktor sosial dan budaya, takut akan efek samping pemberian medikasi), serta kemampuan pasien untuk bekerjasama dalam proses psikoterapi
- Penyedia layanan kesehatan: kemampuan melakukan teknik psikoterapi yang sesuai bagi kebutuhan pasien, waktu yang tersedia untuk memberikan layanan psikoterapi, serta kemampuan untuk membawa pasien bekerja sama dalam proses psikoterapi
- Sistem kesehatan: pemberian jaminan kesehatan untuk layanan psikoterapi

Dari beragam layanan psikoterapi yang disarankan untuk gangguan depresi mayor, hanya beberapa yang memiliki rekomendasi berbasis bukti , seperti yang terlihat di tabel berikut ini.

Tabel 5.1. Teknik psikoterapi berbasis bukti yang dapat diberikan bagi pasien GDM[2]

Psikoterapi lini pertama	Terapi kognitif perilaku** Terapi Interpersonal
Psikoterapi lini kedua	Biblioterapi Aktivasi Perilaku** *Cognitive-Behavioral Analysis System of Psychotherapy* (Episode akut GDM kronik) Terapi kognitif perilaku berbasis komputer Terapi kognitif perilaku dan Terapi Interpersonal melalui

	telepon
Psikoterapi lini ketiga	*Acceptance and Commitment Therapy* *Motivational interviewing*** Terapi Psikodinamik** *Emotion Focused Therapy***

*terapi lini pertama didukung dengan adanya data klinis, efektivitas, dan tolerabilitas yang seimbang. Terapi lini kedua dan ketiga diberikan bila terapi lini pertama bukan merupakan indikasi, tidak dapat digunakan, atau tidak memberikan perbaikan klinis yang efektif.
** Psikoterapi yang tersedia di Indonesia (tahun 2013)

Layanan psikoterapi diberikan dengan mempertimbangkan terapi lini pertama yang sesuai dengan kondisi pasien, populasi khusus seperti wanita hamil dan lanjut usia. Terapis juga mengevaluasi efektivitas pemberian psikoterapi sebagai monoterapi ataukah bersamaan dengan pemberian farmakoterapi. Pasien dengan kondisi depresi yang berat, terlebih lagi bila terdapat ancaman bunuh diri, akan lebih cepat tertolong dengan pemberian farmakoterapi bersama dengan psikoterapi.

Beberapa pendekatan psikoterapi yang dapat digunakan bagi pasien GDM adalah:

1. Terapi Kognitif Perilaku (*Cognitive behavioral therapy*)[3,4]

   Terapi Kognitif Perilaku bagi pasien Gangguan Depresi dikembangkan oleh A. Beck (1950-an).Depresi merupakan hasil dari keyakinan atau skema pikir pasien yang memandang dirinya, dunianya dan masa depannya secara negatif.

   Proses terapi dilaksanakan dengan pendekatan yang bersifat edukatif, bekerja sama dengan pasien, memberikan panduan untuk ‘menemukan’ (*guided discovery*). Pasien belajar mengenali skema-skema pikirannya yang negatif, dan mengevaluasi ulang pikiran negatif tersebut. Kemudian ia berlatih mencari alternatif pikiran yang lebih rasional, serta mempelajari perilaku baru, melatihnya berulang kali (tugas rumah). Dengan metode ini diharapkan pasien akan memiliki perilaku dan cara pikir baru yang lebih rasional.

   Intervensi perilaku efektif untuk mengatasi gejala penarikan sosial dan anhedonia. Fokus terapi adalah perubahan perilaku pasien agar lebih mudah bergaul di lingkungannya, sehingga akan memunculkan perasaan yang lebih nyaman dan lebih mampu.

   Panduan pelaksanaan terapi kognitif perilaku kepada pasien depresi adalah:

   - Terapis dan pasien bekerja sama mengidentifikasi tipe dan efek dari pikiran, keyakinan, yang menyebabkan munculnya gejala-gejala saat ini, gangguan suasana alam perasaan, dan masalah yang dihadapi

- Terapis membantu pasien mengembangkan keterampilan untuk mengenali, memantau pikiran dan keyakinan yang bermasalah, serta bagaimana cara untuk mengatasinya (berlatih mencari dan menggunakan pikiran alternatif yang rasional), dihubungkan dengan gejala dan masalah yang dihadapi
- Melatih keterampilan yang telah dipelajari tersebut, agar menjadi sebuah keterampilan (cara pikir, berkeyakinan, dan berperilaku) yang baru, dan dapat dipergunakan untuk mengatasi masalah-masalah yang dihadapi selanjutnya.

Sesi terapi dan pencegahan kekambuhan dapat berlangsung 16-20 sesi.

Terapi kognitif perilaku efektif untuk pasien GDM ringan hingga sedang, GDM pada fase akut.Studi tentang efektivitas terapi kognitif perilaku pada pasien GDM dengan komorbiditas gangguan kepribadian tidak menunjukkan bukti yang konsisten.

2. Aktivasi Perilaku (*Behavioral Activation*)[3,4]

Terapi aktivasi perilaku dirancang berdasarkan teori belajar (*operant* dan *classical conditioning*).Pasien memiliki perilaku depresi sebagai hasil dari pembelajaran terhadap perilaku di sekitarnya.Depresi dianggap sebagai hasil dari rendahnya *positive reinforcement* yang didapat seseorang, dan perilaku depresi dipertahankan karena seringnya mendapatkan *negative reinforcement*. Biasanya pasien akan berusaha menghindar untuk mengurangi emosi dan situasi negatif yang dikhawatirkan akan memunculkan hal yang tidak menyenangkan.

Terapis perilaku memfokuskan terapi pada aktivasi perilaku yang bertujuan untuk mendukung dan memberi semangat kepada pasien agar mengembangkan perilaku-perilaku yang lebih adaptif agar pasien mendapatkan lebih banyak *reward*.Perilaku adaptif ini sekaligus dapat menghindarkan dirinya dari pola *negative reinforcement*.
Pendekatan ini dikembangkan oleh Lewinsohn (1975), kemudian diperbaharui oleh Hopko dkk., 2003; Jacobson dkk., 2001). Pendekatan ini merupakan bagian dari terapi kognitif perilaku bagi pasien depresi (Beck dkk., 1997).

Pada proses terapi, aktivasi perilaku merupakan intervensi psikologik terstruktur berupa:

- Terapis dan pasien bekerja sama mengidentifikasi perilaku-perilaku terkait gejala depresi, status alam perasaannya dan masalah yang dihadapi
- Mengurangi gejala dan perilaku problematik (maladaptif) melalui tugas-tugas perilaku yang perlu dilatih oleh pasien, misalnya

mengurangi perilaku menghindar, *graded exposure*, penjadwalan kegiatan, menginisiasi perilaku yang memunculkan *positive reinforcement* (perilaku adaptif).

Terapi aktivasi perilaku efektif untuk terapi pada fase akut dan pencegahan kekambuhan.

3. Pemecahan Masalah (*Problem Solving*)[3]

   Pasien depresi sering mengalami kesulitan penyelesaian masalah (Nezu, 1987).Kesulitan menyelesaikan masalah terkait efek dari kondisi depresi, dan kurangnya pengetahuan.Intervensi pemecahan masalah ditujukan untuk membantu pasien mengembangkan keterampilan pemecahan masalah.

   Terapi berfokus pada pembelajaran untuk menghadapi masalah yang dihadapi pasien.Terapis dan pasien bekerja bersama mengidentifikasi dan menentukan prioritas masalah yang dihadapi, mengurai permasalahan menjadi satu masalah yang lebih spesifik, sehingga dapat dikelola, dan diselesaikan.Pada akhirnya pasien mampu mengembangkan perilaku yang sesuai untuk menyelesaikan masalah yang dihadapi.

   Terapi pemecahan masalah dilakukan singkat sebanyak 6-12 sesi. Terapi ini dapat pula diberikan oleh perawat dan pekerja sosial, untuk mencegah munculnya gangguan depresi pada pasien lanjut usia dan pasien dengan gangguan kondisi medis umum. Terapi ini efektif untuk pasien GDM dengan gejala ringan.

4. Terapi Pasangan, Terapi Keluarga, dan Terapi Marital[3,4]

   Masalah dalam keluarga dan perkawinan sering mewarnai perjalanan pasien GDM.Masalah perkawinan, pasangan, dan keluarga dapat muncul sebagai akibat adanya GDM, atau dapat memperberat GDM dan mengganggu pemulihan pasien GDM.

   Perilaku pasangan yang bersifat kritikal dapat memicu terjadinya episode depresi, memperpanjang episode depresi atau memunculkan eksaserbasi kekambuhan jangka panjang (studi oleh Hooley & Teasdale, 1989).

   Agresi fisik yang timbul dalam sebuah relasi pasangan, akan memunculkan depresi pada wanita. Kesulitan mengembangkan relasi, mengatasi konflik, merupakan prediksi munculnya depresi pada pria dan wanita (Christian dkk, 1994).

   Systemic couples therapy bertujuan memberikan sebuah perspektif yang baru kepada pasangan tentang masalah yang mereka hadapi. Misalnya terapis

membantu pasangan menemukan cara baru berelasi, untuk memperbaiki perilaku relasi mereka yang selama ini menimbulkan depresi (Jones & Asen, 1999).

Terapi pasangan berdasarkan model proses interaksi pada sebuah relasi, dan bertujuan:

- Menolong pasangan memahami efek yang muncul akibat interaksi di antara mereka yang menyebabkan munculnya gejala dan masalah yang dihadapi, dan bagaimana kondisi tersebut dapat membuat gejala dan masalah terus dipertahankan.
- Mengubah suasana interaksi pasangan sehingga mereka dapat mengembangkan relasi yang lebih suportif dan tidak berkonflik.

Terapi marital dan terapi keluarga menggunakan pendekatan perilaku, pendekatan berfokus masalah, dan *strategic marital therapy*.Terapi ini efektif mengobati keadaan depresi yang lebih berat, diberikan bersamaan dengan pemberian obat dan perawatan.

5. Terapi Interpersonal[3,4]

Terapi interpersonal dikembangkan oleh Klerman dan Weissman (1984), bagi pasien depresi.Terapi berfokus pada pola relasi interpersonal saat ini (bukan masa lalu, dan bukan memproses perihal intrapsikis).Terapi berfokus pada munculnya kesulitan pasien dalam memelihara sebuah relasi yang adekuat dalam kehidupan sehari-hari, yang memunculkan penderitaan (bagian dari episode depresi).

Tugas utama terapis adalah menolong pasien untuk mempelajari bagaimana menghubungkan perasaannya dengan kontak interpersonal, bagaimana mengenalinya, dan mengekspresikan pada situasi interpersonal secara tepat, sehingga sekaligus akan meningkatkan kemampuan menjalin relasi yang adekuat dan juga memperbaiki kondisi depresi.

Pada awal terapi, pasien dan terapis membuat kesepakatan untuk bekerja bersama membahas area utama relasi interpersonal yang menjadi masalah bagi pasien (misalnya transisi peran interpersonal, peran atau konflik interpersonal, defisit interpersonal, berduka cita).

Terapi interpersonal cocok diterapkan bagi pasien yang memiliki masalah interpersonal yang spesifik dapat dikenali sehingga dapat pula diatasi secara spesifik.Terapi dapat dilaksanakan dalam seting individu maupun kelompok (Wilfley dkk, 2000).Terapis bertugas memfasilitasi pasien untuk mendapatkan pemahaman terhadap peristiwa saat kini dalam konteks interpersonal, dan mengeksplorasi cara alternatif untuk menghadapi situasi interpersonal yang

menjadi masalah baginya.Pasien dapat pula diberi tugas untuk melatih cara alternatif tersebut di antara sesi terapi.

Proses terapi befokus pada masalah interpersonal yang berhubungan dengan gangguan afektif. Terapis dan pasien bertugas:

- Bekerja bersama mengidentifikasi area permasalahan yang berhubungan dengan konflik interpersonal, pergeseran peran, berduka dan kehilangan, serta keterampilan sosial. Memahami bagaimana permasalahan tersebut berdampak terhadap munculnya gejala, perasaan, dan masalah saat ini.

- Mengupayakan untuk mengurangi gejala dengan cara mengatasi dan menyelesaikan area-area masalah interpersonal.

Terapi Interpersonal efektif untuk pasien dengan gejala depresi yang lebih berat, remaja, wanita hamil, post partum, pasien dengan HIV, mengalami masalah kehidupan yang berat. Terapi ini juga dapat diberikan setiap bulan untuk mencegah kekambuhan.

6. Konseling[3,4]

Konseling merupakan proses sistematik untuk memberikan kesempatan kepada individu mengeksplorasi, menemukan, dan mengklarifikasi cara hidup mereka agar lebih berdaya guna, sehingga menghasilkan situasi yang lebih nyaman dan sejahtera. Konselor bersikap menghargai dengan ketulusan hati dan berempati kepada pasien.

Konseling dikembangkan oleh Carl Roger (1957), ia meyakini bahwa setiap manusia memiliki kemampuan untuk menyembuhkan dirinya, menyelesaikan masalahnya, serta berkembang secara baik, bila dapat diciptakan kondisi suasana lingkungan yang baik di sekitarnya.

Model konseling dapat terdiri dari tiga tingkatan yaitu eksplorasi, personalisasi, dan aksi (Egan, 1990). Saat ini konseling dilakukan dengan berfokus pada kepentingan pasien (*client-centred counseling*).

7. Psikoterapi Psikodinamik[3,4]

Intervensi psikodinamik dikembangkan dari model psikoanalitik dan psikodinamik.Terapis dan pasien berkolaborasi mengeksplorasi konflik nir sadar, sehingga pasien mendapatkan tilikan dan dapat memahami bagaimana konflik tersebut mempengaruhi situasi dan relasi saat ini.Kondisi depresi dapat berasal dari kerentanan psikologik, gangguan pada perkembangan

kepribadian, atau terbentuk karena adanya konflik-konflik pada awal masa kehidupan seseorang.

Pada proses terapi pasien dibantu mengenali konfliknya terkait dengan perasaan bersalah, malu, masalah dalam relasi interpersonal, kecemasan, impuls yang direpresi. Terapi juga membantu pasien mengatasi defisit pada perkembangan kepribadian (masalah *self esteem*, *self* yang rapuh, regulasi emosi) akibat masalah relasi dan emosional dengan figur bermakna yang terjadi pada masa awal kehidupan.

Psikoterapi dinamik memperhatikan relasi terapi yang terjadi seperti munculnya transferensi dan kontra transferensi.Pasien diberi kesempatan untuk mengeksplorasi perasaannya, konflik yang disadari dan tidak disadari (yang berasal dari masa lalunya). Terapis bersikap non direktif, berperan menampung proyeksi materi nir sadar pasien, dan mengelola transferensi, kontra transferensi, resistensi. Melalui interpretasi dan *working through* terhadap konflik-konflik pasien, terapis membantu pasien mendapatkan tilikan terhadap konflik-konflik nirsadar yang memunculkan kondisi depresi saat ini.

Psikoterapi dinamik sering digunakan pada praktik klinik, namun studi tentang efektivitas pada fase akut GDM tidak banyak.Manfaat psikoterapi dinamik dapat dirasakan lebih karena terapi ini melihat permasalahan pasien saat kini dan masa lalu, sehingga terapis dan pasien mendapatkan pemahaman lebih jauh tentang problem psikologik yang mendasari kondisi depresi. Psikoterapi dinamik juga dapat menolong pasien menerima, memahami kepentingan pemberian farmakoterapi, sehingga ia mematuhi dan bekerja sama dalam proses terapi.

8. *Rational Emotive Behavioral Therapy* [5]

Rational Emotive Behavioral Therapy merupakan bentuk terapi kognitif perilaku yang dikembangkan Albert Ellis (1962). Proses terapi membantu pasien menemukan hubungan antara pikiran, perasaan dan perilakunya. Terapis mengajak pasien memahami bahwa pikirannya mendasari masalah emosi dan perilaku yang dihadapinya saat ini.Pasien belajar untuk berlatih dan menantang pikiran-pikirannya yang tidak membantu bagi dirinya.

9. *Emotion Focused Therapy* (EFT)[6]

Terapi ini relatif baru, dilaksanakan 16-20 sesi individual bagi pasien GDM (Greenberg, 2002).Tujuan EFT adalah menolong pasien agar lebih mudah mengekspresikan emosi-emosi dengan cara memproses emosi, sehingga ingatan yang terkait emosi dapat menjadi disadari oleh pasien. Teknik yang digunakan adalah fokus pada penghayatan diri yang kabur, dialog dengan

bagian diri yang mengkritik, dan dialog *"empty chair"* dengan figur bermakna terkait dengan isu-isu yang belum terselesaikan. Cara ini membantu pasien GDM mengubah penataan emosi dalam dirinya.

EFT juga memperbaiki kondisi depresi pada fase akut (Watson dkk, 2003; Goldman dkk, 2006). Perbaikan klinis sama dengan kelompok pasien yang mendapatkan terapi kognitif perilaku.

C. **PSIKOEDUKASI**

Psikoedukasi adalah suatu intervensi yang dapat dilakukan pada individu, keluarga, dan kelompok yang fokus pada mendidik partisipan mengenai tantangan signifikan dalam hidup, membantu partisipan mengembangkan sumber-sumber dukungan dan dukungan sosial dalam menghadapi tantangan tersebut, dan mengembangkan keterampilan coping untuk menghadapi tantangan tersebut (Griffith, 2006).[1]

Definisi lain menyebutkan psikoedukasi adalah suatu bentuk pendidikan ataupun pelatihan terhadap seseorang dengan gangguan psikiatri yang bertujuan untuk proses treatment dan rehabilitasi. Sasaran dari psikoedukasi adalah untuk mengembangkan dan meningkatkan penerimaan pasien terhadap penyakit ataupun gangguan yang ia alami, meningkatkan pertisipasi pasien dalam terapi, dan pengembangan *coping mechanism* ketika pasien menghadapi masalah yang berkaitan dengan penyakit tersebut. (Goldman, 1998).[1]

Dalam penatalaksanaan gangguan jiwa, psikoedukasi merupakan modalitas terapi yang dilakukan oleh professional kesehatan jiwa dengan integrasi dan sinergi antara intervensi psikoterapi dan edukasi, dengan tujuan meningkatkan keterampilan individu atau kelompok dalam mengatasi gejala-gejala gangguan jiwa yang dialaminya.[1]
Berdasarkan definisi-definisi di atas, Psikoedukasi (PE) dapat diterapkan tidak hanya kepada individu tetapi juga dapat diterapkan pada keluarga dan kelompok. Dalam proses pemulihan seseorang dari gejala-gejala gangguan jiwanya maka modalitas psikoedukasi dapat diterapkan sebagai bagian dari langkah pengenalan dini, pengelolaan gejala awal, penatalaksanaan lanjutan sampai dengan upaya rehabilitasi dan pencegahan kekambuhan gangguan jiwa.[1]

Dasar teori psikoedukasi

Psikoedukasi adalah pendekatan kesehatan jiwa yang bersifat holistik, berparadigma sehat dan menekankan pada kolaborasi, partisipasi dan pemberdayaan diri, melalui peningkatan pengetahuan dan keterampilan menghadapi masalah.Psikoedukasi lebih memfokuskan pada pendekatan kekinian, berorientasi realitas, dan berbasis kompetensi. Diharapkan dengan berbekal pengetahuan dan keterampilan yang baik maka individu akan mampu secara proaktif mengelola masalah psikososial yang dihadapinya.

Pasien dan/atau keluarga dianggap sebagai mitra terapi, dengan anggapan bahwa semakin berpengetahuan seseorang, baik penerima rawat maupun pelaku rawat maka

semakin positif keluaran-kesehatan buat semuanya.Untuk mempersiapkan partisipan untuk kerja sama ini, teknik psikoedukasi digunakan untuk mengatasi penghalang dalam memahami dan mengelola masalah yang kompleks dan bermuatan emosional, selanjutnya mengembangkan strategi dengan menggunakan informasi secara proaktif. Asumsinya adalah ketika seseorang berhadapan dengan perubahan hidup yang bermakna atau penyakit, fungsi dan fokus mereka menjadi terganggu.[2]

Psikoedukasi meliputi beberapa teori yang saling melengkapi dan model praktik klinis.Diantaranya teori sistim ekologi, teori kognitif-perilaku, teori belajar, model praktik kelompok, model dukungan sosial dan pendekatan naratif.[3]

Teori sistim ekologi berperan sebagai kerangka kerja dalam melakukan penilaian (*assessment)* dan membantu seseorang memahami penyakit mereka dalam hubungannya dengan sistim lain di kehidupan (misalnya pasangan, keluarga, sekolah, penyedia layanan kesehatan dan penyusun kebijakan). Di bawah payung besar ini, psikoedukasi dapat diadaptasikan pada individu, keluarga atau kelompok . Meski psikoedukasi umumnya dipraktekkan satu-terapis-satu-pasien, namun jika dilakukan pada model praktik kelompok memberikan pengalaman dialog kelompok, pembelajaran sosial, perluasan dukungan dan kerjasama, pengaruh kelompok yang potensial terhadap perubahan positif dan membangun jejaring. [4]

Model kelompok dapat mereduksi isolasi dan berfungsi sebagai forum untuk mengenali dan menormalisasi pengalaman di antara partisipan.

Teknik kognitif perilaku seperti pemecahan masalah dan bermain-peran (*role-play*) dapat memperkuat materi didaktif dengan membiarkan pasien mempraktikan dan melatih informasi dan keterampilan baru di *seting* yang aman.Hal ini dapat diperkuat lewat teknik manajemen stres dan teknik koping lainnya.[3]

Menurut White (1989) dengan model naratif pasien didorong untuk menceritakan pengalamannya, digunakan untuk membantu mereka mengenali kekuatan dan sumber daya pribadi serta meluaskan kemungkinan untuk pertumbuhan. [3]

Secara umum, psikoedukasi menghasilkan keluaran positif baik untuk pasien maupun keluarga. Di antaranya pengurangan simtomatologi dan perbaikan fungsi sosial pasien.[5,6,7](dan meningkatkan rasa sejahtera dan menurunkan level gangguan medis di antara anggota keluarga [5,6,7]

Manfaat psikoedukasi pada gangguan depresi mayor

Hampir semua panduan klinis tatalaksana depresi merekomendasikan intervensi psikoedukasi dan psikoterapi singkat sebagai langkah pertama dalam protokol tatalaksana.[8]

Secara khusus, salah satu intervensi psikologis yang efektif pada depresi adalah psikoedukasi. Meta analisis memperlihatkan psikoedukasi mempunyai *effect-size* yang bisa diperbandingkan dengan modalitas terapi lainnya. Psikoedukasi lebih murah dan membutuhkan keterampilan yang lebih mudah dalam melaksanakannya, sehingga menambah daya tariknya.Studi oleh Shimodera dkk (2011) menunjukkan bahwa psikoedukasi keluarga efektif dari segi biaya dalam mencegah kekambuhan dibanding kelompok kontrol.[9]

Dari studi di layanan primer terhadap pasien dengan simtom ringan hingga sedang, psikoedukasi merupakan terapi yang efektif pada tatalaksana depresi pada orang dewasa ditandai dengan reduksi simtom dan pencegahan depresi.[8]Edukasi pasien tentang depresi berhubungan dengan perbaikan bermakna terhadap status mental,

kepuasan hidup, psikopatologi, pengetahuan khusus tentang depresi dan kepatuhan terapi.[9]
Pengetahuan yang kurang tentang depresi dan pengobatannya di antara pasien depresi masih sering ditemukan.Saat ini terdapat bukti bahwa pengetahuan dapat ditingkatkan dengan kampanye edukasi.Peningkatan pengetahuan dapat memperbaiki sikap negatif terhadap penyakitnya dan terapi antidepresan.Juga, peningkatan pengetahuan tentang depresi terutama tentang terapi dapat menggantikan sikap negatif dengan sikap positif terhadap terapi dan kepatuhan pengobatan antidepresan, serta menjadi prediktor keluaran depresi yang baik dari suatu terapi depresi. Olehnya itu, partisipasi aktif dalam bentuk keinginan-tahu tentang depresi sangat penting dalam proses pembelajaran pasien.Psikoedukasi kelompok selama 6 sesi terbukti efektif dalam penanganan gangguan depresi mayor dan pencegahan kekambuhan hingga 9 bulan berikutnya.Waktu untuk kambuh lebih panjang di kelompok psikoedukasi dan keluaran simtom depresi serta fungsi lebih baik pada kelompok intervensi dibanding kelompok kontrol.Temuan ini tidak berhubungan dengan obat yang diberikan.[10]
Beberapa faktor yang dapat menjelaskan efektivitas psikoedukasi pada gangguan depresi.Salah satunya berhubungan dengan keteraturan berobat.Selain itu karena efek psikoedukasi.Identifikasi tanda awal kekambuhan dan intervensi dini lebih efektif pada kelompok yang dilakukan edukasi.[11]

Psikoedukasi kelompok ini tidak diberikan sebagai tambahan terapi obat tapi juga dilaksanakan bersamaa dengan terapi individual seperti terapi kognitif-perilaku dan psikoterapi interpersonal.[11,12] Angka *drop-out* pada kelompok pasien program edukasi di 3 bulan pertama lebih rendah dibanding kelompok yang diberikan paroxetine dan SSRI lainnya tanpa intervensi psikoedukasi.[12]

Terkait dengan strategi edukasi, disarankan untuk dilakukan seawal mungkin (misalnya di bulan pertama pemberian antidepresan) sehingga dapat berkaitan dengan keteraturan berobat.[12]

Intervensi psikoedukasi terbukti efektif untuk jangka pendek dan jangka panjang pada simtom depresi ringan.Hasilnya berupa angka remisi yang tinggi, direkomendasikan dilaksanakan di pusat kesehatan primer dan dilakukan oleh perawat terlatih.Di kelompok pasien depresi sedang, psikoedukasi kelompok efektif dalam jangka pendek.[8]

Dari studi Shimazu dkk tentang psikoedukasi dengan desain *randomized controlled trial, single blinding* yang dilakukan di Jepang antara bulan April 2004 sampai April 2006. Subjek pada studi ini 57 pasien dan keluarganya yang dirandomisasi dalam dua kelompok.Pada kelompok intervensi diberikan psikoedukasi pada anggota keluarga utama pasien selain terapi standar, sedangkan pada kelompok kontrol hanya diberikan terapi standar.Hasil studi menunjukkan psikoedukasi pada keluara meliputi empat sesi secara signifikan menguangi kekambuhan depresi mayor selama sembilan bulan dibandingkan terapi standar (RR=0,17; NTT=2.4; CI=1.6-4.9). Berdasarkan *level of evidence* dari *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* 2011, studi Shimazu berada pada level dua dan sampai saat ini (2013) belum ada lagi studi yang menilai efektivitas psikoedukasi pada keluarga dalam mencegah kekambuhan pada pasien gangguan depresi mayor .[13]

Metode Psikoedukasi pada gangguan depresi mayor

Merujuk cara penyampaian materi, maka psikoedukasi secara umum dibedakan menjadi dua kategori, yaitu psikoedukasi pasif dan psikoedukasi aktif.Sedangkan berdasarkan target perlakuan psikoedukasi dibedakan atas psikoedukasi individual, kelompok dan keluarga.Psikoedukasi cara pasif berupa diseminasi informasi tentang depresi melalui berbagai jenis sarana edukasi yang menarik dan mudah diakses, misalnya penyebaran indormasi melalui buklet, leaflet, laman internet dan media massa.[10]

a. Instrumen pengetahuan tentang depresi untuk individual

Sumber pengetahuan tentang depresi dapat diberikan dalam bentuk [10]:

1. Materi bacaan

   Materi bacaan seperti selebaran, brosur dan buku merupakan metode edukasi yang paling sering digunakan, berisi dasar-dasar tujuan edukasi kogntif depresi dan pengobatannya.Metode edukasi ini mudah dilakukan, sedikit waktu persiapan dan gampang didistribusikan (Stein dkk, 1997; Tiller, 1993). Membaca saja merupakan proses pasif dan tidak ditujukan pada perubahan sikap seperti sikap negatif terhadap depresi, serta tidak mempengaruhi perubahan perilaku seperti keteraturan berobat atau perilaku mencari-pertolongan (Bloom dkk, 1956). Meski bukti-bukti masih bercampur, secara umum pasien yang menerima buklet atau membaca materi memperlihatkan peningkatan pengetahuan tentang depresi dan memperlihatkan perbaikan keluaran seperti peningkatan keteraturan berobat (Grime dan Pollock, 2004; Robinson dkk, 1997; Sawamura dkk, 2010; Scholes dkk, 2007)

2. Sumber internet

   Internet berpotensi mengantarkan informasi secara global dan untuk orang-orang yang tidak mencari pertolongan terhadap depresi mereka (Christensen dkk, 2002). Karena kesempatan bertemu muka di daerah urban cukup jarang, maka internet menawarkan cara untuk mendapatkan informasi tentang depresi. Sumber edukasi berbasis web sangat banyak, termasuk laman yang diprakarsai oleh institusi yang terpercaya misalnya asosiasi psikiater internasional dan departemen psikiatri. Sebagai contoh laman *American Psychiatric Association* (http://www.psy.org/public_info/read_list.cfm), dan laman *The National Institute of Mental Health* menampilkan beberapa klip *role-model* laki-laki dan perempuan dengan depresi (http://www.nimh.nih.gov/publicat/depression.cfm).

   Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa psikoedukasi dapat memperbaiki sikap negatif dan stigma terhadap depresi (Griffith dkk, 2004) dan psikoedukasi menggunakan internet dapat mencegah depresi pada populasi umum, dan mengurangi pikiran bunuh diri di antara pasien depresi (Van Spijker dkk, 2010). Meski internet efektif dari segi biaya, namun ada keterbatasan intervensi kesehatan public termasuk akses yang selektif, ketidakmampuan promosi ke pengguna potensi dan *follow-up* partisipasi yang buruk setelah mengunjungi laman tertentu (Christinsen dkk, 2002).

3. Sumber audio-visual

Sumber audio-visual terpercaya menggunakan perangkat audio-visual seperti video dan CD agar pasien mempunyai role-model untuk perubahan perilaku yang diharapkan (Bloom dkk, 1956). Kemungkinan bahwa visualisasi materi edukasi efektif untuk perubahan perilaku. Sebagai contoh, sebuah pilot studi tentang video panduan interaksi ditawarkan kepada ibu dengan depresi post-partum. Ibu depresi yang belajar tentang interaksi dengan bayi mereka dari menyaksikan interaksi yang direkam, mampu beradaptasi dengan baik dan mempunyai imaji diri yang baik tentang pengalaman mengasuh mereka (Vik dan Hafting, 2006).

b. Psikoedukasi Kelompok

Sebagian besar penelitian tentang efektivitas psikoedukasi menggunakan modul "*Coping with Depression* (CWD)" atau versinya. CWD adalah intervensi kognitif, psikoedukasi, perilaku berdasarkan tori depresi dan belajar sosial bertujuan memperbaiki rasa percaya diri dan dukungan sosial, dan memperbaiki keterampilan yang diketahui mencegah depresi: keterampilan sosial, manajemen level aktivitas dan manajemen pikiran depresif. [14]

Format intervensi kelompok psikoedukasi baru ini berdasarkan aspek perawatan dasar pasien dengan depresi: meningkatkan pengetahuan tentang depresi, promosi gaya hidup sehat dan kebiasaan yang menguntungkan kesehatan, pengembangan diri saat berhadapat dengan situasi kritis (teknik aktivasi perilaku, terapi kognitif perilaku dan latihan pernafasan). Intervensi dilakukan dalam 12 minggu, 90 menit tiap sesi, didampingi oleh 2 (dua) orang perawat.

Tabel 6.1. Contoh format program psikoedukasi kelompok[14]

Sesi	Tujuan Sesi
1	Kontak pertama dengan kelompok Teknik pernafasan
2	Aktivasi perilaku 1 Edukasi kesehatan dan identifikasi simtom depresi
3	Aktivasi perilaku
4	Bagaimana Tentang 1: tidur, diet, edukasi terapi obat
5	Menyelesaikan masalah I
6	Menyelesaikan masalah II
7	Kepercayaan Diri
8	Bersikap Asertif
9	Bagaimana Tentang 2: Aktivitas yang menyenangkan, keterampilan sosial, Latihan Fisik
10	Perspektif Kognitif-Perilaku 1
11	Perspektif Kognitif-Perilaku 2
12	Penutup (*Group Farewell*) Evaluasi Akhir

c. Psikoedukasi Keluarga [13]

Psikoedukasi pada keluarga dilakukan secara kelompok dan tiap kelompok beranggotakan maksimal lima orang anggota keluarga. Anggota keluarga yang diikutkan dalam psikoedukasi merupakan anggota keluarga utama pasien seperti orang tua, suami, istri atau anak.Jumlah partisipan untuk setiap kelompok dibatasi 5 orang untuk memotivasi mereka agar berkontribusi dalam diskusi kelompok. Sesi berlangsung 2 (dua) minggu sekali dan terdiri dari empat sesi yaitu:

1. Sesi Epidemiologi dan Penyebab Depresi
2. Sesi Gejala Depresi
3. Sesi Tatalaksana dan Perjalanan Penyakit
4. Sesi *Coping* dengan pasien

Setiap sesi PE berlangsung 90-120 menit yang terbagi menjadi dua yaitu 30 menit pertama menginformasikan tentang konten depresi, kemudian 60-90 menit berikutnya diskusi kelompok dan pemecahan masalah oleh anggota kelompok ketika berhadapan dengan situasi ekspresi emosi yang tinggi. Pemberian informasi tentang depresi menggunakan alat bantu kaset video dan buku. Saat diskusi kelompok dan latihan memecahkan masalah, anggota keluarga diminta membuat daftar solusi masalah, mendiskusikan keuntungan dan kerugiannya, mengambil keputusan solusi mana yang paling mungkin dan baik dari anggota keluarga dalam menghadapi situasi ekspresi emosi tinggi. Terapis berusaha meminimalkan intervensi untuk menghormati otonomi anggota keluarga.Setiap sesi dipandu oleh dua psikiater dan satu psikologi klinis yang telah berpengalaman.

Studi tentang metode ini telah diteliti oleh Shimazu (2011) terbukti efektif dalam mencegah kekambuhan pasien gangguan depresi. Kelebihan lain adalah psikoedukasi keluarga yang tersusun dalam empat sesi menggunakan kaset video dan buku ini singkat dan mudah untuk dikerjakan. Intervensi yang terbatas pada anggota keluarga juga merupakan kelebihan karena anggota keluarga saling berinteraksi memberikan solusi yang terbaik dalam menghadapi pasien gangguan depresi mayor.Kekurangan studi ini adalah sampel yang terbatas dan tidak melibatkan intervensi pada pasien.

Lampiran

Contoh Selebaran (*leaflet*) Psikoedukasi



Lembar Informasi

27 Maret 2003

Mengenal Depresi

DR. ALBERT MARAMIS, SPKJ

Apakah depresi itu?

Setiap orang pada suatu waktu merasa sedih, depresi, tertekan atau murung. Merasa sedih itu normal sebagai reaksi terhadap kehilangan, perjuangan hidup, atau harga diri yang terluka. Tetapi kadang kala perasaan sedih ini menjadi begitu hebat, berlangsung dalam waktu yang lama dan menghalangi orang itu untuk menjalani kehidupan yang normal. Depresi yang mempunyai ciri-ciri seperti itu adalah kondisi medik yang dapat diobati yang disebut gangguan depresi; salah satu dari sejumlah penyakit depresif dan merupakan bagian dari sejumlah besar gangguan mental. Jenis-jenis depresi di antaranya depresi mayor, distimia, depresi bipolar, dan depresi musiman.

Bunuh diri sangat erat kaitannya dengan depresi, ia merupakan penyebab kematian utama pada usia 10-24 tahun. Sayangnya, kebanyakan orang tidak pernah mencari pengobatan. Jika tidak terdiagnosis dan tidak diobati, depresi dapat memburuk, berlangsung selama bertahun-tahun dan menyebabkan penderitaan yang tidak terkatakan, dan mungkin berakhir dengan bunuh diri.

Apa saja gejala-gejala depresi itu?

Berikut ini adalah beberapa tanda dan gejala depresi yang harus diwaspadai:

- Kesedihan
- Kehilangan tenaga
- Merasa tidak berdaya atau tidak berharga
- Tidak dapat menikmati hal-hal yang dulunya menyenangkan
- Sulit berkonsentrasi
- Sulit mengambil keputusan
- Bertambahnya kebutuhan untuk tidur
- Insomnia (sulit tidur) atau sebaliknya tidur terlalu banyak
- Nyeri dan rasa sakit yang tidak dapat dijelaskan
- Nyeri perut dan masalah pencernaan
- Dorongan seks yang berkurang
- Masalah seksual
- Nyeri kepala
- Perubahan nafsu makan yang menyebabkan kehilangan berat badan atau malah tambah gemuk
- Berpikir tentang kematian atau bunuh diri
- Mencoba bunuh diri

Tanda bahaya bunuh diri

Jika anda atau orang yang anda kenal menunjukkan salah satu gejala di bawah ini, segera hubungi ahli kedokteran jiwa atau pergilah ke unit gawat darurat untuk pertolongan.

- Berpikir atau berbicara tentang kematian atau bunuh diri
- Berpikir atau berbicara tentang mencederai diri sendiri atau orang lain
- Percobaan bunuh diri sebelumnya
- Perilaku yang agresif atau impulsif.

Setiap pengutaraan bunuh diri atau kekerasan harus ditanggapi dengan serius. Jika anda bermaksud atau berencana untuk bunuh diri, pergilah ke unit gawat darurat untuk mendapat pengobatan segera.

Bagaimana saya mendapat pertolongan untuk depresi saya?

Jika anda atau orang yang anda kenal mengalami gejala depresi, mintalah nasihat dokter untuk pengobatan atau rujukan ke ahli kedokteran jiwa.

(Dimuat atas ijin Albert Maramis, Leaflet Depresi Seksi

Daftar Pustaka

Bab I. Pendahuluan

1. Wikimedia Foundation Inc. *History of Depression*. Wikipedia: The Free Encyclopedia. Tanggal update terbaru (15 Mei 2013). Web. Tanggal Akses (8 Oktober 2013). http://en.wikipedia.org/wiki/Major_depressive_disorder

2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pelayanan Medik. Pedoman Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ-III), 1993: 150-167

3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, 4tg ed., text rev. Washington DC. 2000: 345-429

4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, 5th ed., American Psychiatric Publishing. Arlington VA. 2013: 155-188

Bab II. Hasil dan Pembahasan

Diagnosis

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pelayanan Medik. Pedoman Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ-III), 1993: 150-167

2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, 4tg ed., text rev. Washington DC. 2000: 345-429

3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, 5th ed., American Psychiatric Publishing. Arlington VA. 2013: 155-188

4. Department of Veteran affairs, Department of Defense. *Va/DodClinical Practice Guideline for Management Of Major Depressive Disorder*, May 2009; 45.

Etiologi

1. Burroughs S, French D. 2007. *Depression and anxiety: Role of mitochondria*. Current Anaesthesia & Critical Care (2007) 18, 34–41.

2. Butler, A. C. & Beck, A. T. (1995). *Cognitive therapy for depression*.The Clinical Psychologist, 48*(3), 3-5.*

3. Garcia-Toro Mhttp://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987706001976 -aff1#aff1, Aguirre I. 2006. *Biopsychosocial model in Depression revisited.* http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987706001976 -aff2#aff2http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.049. Diakses tanggal 31 Mei 2013.

4. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. 2012. *Functional Neuroimaging of Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis and New Integration of Baseline Activation and Neural Response Data*. Am J P sychiatry 2012; 169:693 –703.

5. Hasler G. 2010. *Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?* World Psychiatry 2010;9:155-161)

6. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, Williams SC. 2011. *Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder.*Arch Gen Psychiatry. 2011 Jul;68(7):675-90. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.60.

7. Licinio J, Wong ML. 1999. *The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection* Molecular Psychiatry 4, 317–327.

8. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. 2010. *Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies.*Neurobiol Dis. 2010 March; 37(3): 519–533.

9. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. 2000. *Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders.* Molecular Psychiatry (2000) 5, 578–593.

10. Mathews, Christine O. 1977. *A review of behavioral theories of depression and a self-regulation model for depression.* Psychotherapy: Theory, Research & Practice, Vol 14(1), 79-86.

11. Nemade R, Reiss NS, Dombeck M. 2013. *Current Understandings of Major Depression-Diathesis-Stress Model*. Emergence Health Network. http://info.emergencehealth network.org/poc/view_doc.php?type=doc&id=13012&cn=5. Diakses tanggal 9 Juli 2013.

12. Nutt DJ. 2008. *Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder.*J Clin Psychiatry. 2008;69 Suppl E1:4-7.

13. Paslakis G, Bleich S, Frieling H, Deuschle M. *Epigenetic mechanisms in major depression*. Nervenarzt. 2011 Nov;82(11):1431-2, 1434-8. doi: 10.1007/s00115-010-3200-8.

14. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Goldman AL, Verchinski BA, Chen G, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 2008. *Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression*. Molecular Psychiatry. doi: 10.1038/mp.2008.32.

15. Raison CL, Capuron L, Miller AH. 2006. *Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression*. Trends in Immunology, vol.27 No.1 January 2006.

16. Salgado-Delgado R, Osorio AT, Saderi N, EscobarC. 2011. Disruption of Circadian Rhythms: *A Crucial Factor in the Etiology of Depression. Depression Research and Treatment*, volume 2011 (2011), Article ID 839743, 9 pages. doi:10.1155/2011/839743.

17. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K. 2010. Mood Disorders Are Glial Disorders: *Evidence from In Vivo Studies. Cardiovascular Psychiatry and Neurology,* volume 2010, pp. 1-7, Hindawi Publishing Corporation. doi:10.1155/2010/780645.

18. Stahl SM. 2013. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical* Applications 3rd edition. Cambridge University Press.

Terapi Biologi

1. Walker E, Robinson P: *The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy*. Med Care 1995; **33**:67–74

2. American Psychiatric Association: *Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Patients with Suicidal Behaviors.*Am J Psychiatry 2003;**160(Nov suppl)**:1–60

3. McIntyre JS, Yager J, Anzia DJ, dkk. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive.American Journal of Psychiatry, 2010.*

4. Kennedy, S.H., Lam, R.W. *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders:* Can. J. Psychiatry, 2001; **46**: 1S–92S.

5. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults.Pharmacotherapy*. Journal of Affective Disorders 2009; **117** :S26–S43

6. Anderson IM: *Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability*. J Affect Disord 2000; **58**:19–36

7. Leonard BE: *Pharmacological difference of serotonin reuptake inhibitors and possible clinical relevance*. Drug 1992; **43 (suppl 2)**: 3-10

8. Blier P, de Montigny C, Chaput Y: *A role for the serotonin system in the mechanism of action antidepressants.*J Clin Psychiatry 1990; **51 (suppl 4)**: 14-20

9. Wong DT, Reid LR, Bymaster FP. *Chronic effects of fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake, on neurotransmitter receptor*. J Neural Transm 1985; **64**: 251-259.

10. Richelson E. *Synaptic effects of antidepressants.*J Clin Psychopharmacol 1996; **16(suppl 2)**:1S-9S.

11. Rosenbaum JF, Tollefson GD. *Fluoxetine*. Dalam: Textbook of Psychopharmacology. Edit. Schatzberg AF, Nemeroff CB. 3rd Edition. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, London, England. 2004; hal.231-236.

12. Kasper S, Fuger J, Moller HJ. *Comparative Efficacy of antidepressant*s. Drug 1992; **43 (suppl 2)**: 11-23.

13. Kroenke K, West SL, Swindle R, dkk. *Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial*. JAMA 2001; **286 (23):** 2947-2955.

14. Kelly MW, Holstad SG, Pery J. *Serum fluoxetine and norfluoxetine concentrations and antidepressant response*. Ther Drug Monit 1989; **11**: 165-170.

15. Beasley CM, Sayler ME, Bosomworth JC. *High-dose fluoxetine: efficacy and activating-sedating effects in agitated and retarded depression*. J Clin Psychopharmacol 1991; **11**: 166-174.

16. Hiemke C, Haarter S. *Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors.*Pharmacol Ther 2000; **85**: 11-28.

17. Shores M, Pascually M, Lewis N, dkk. *Short-term sertraline treatment suppresses sympathetic nervous system activity in healthy human subjects. Psychoneuroendocrinology* 2001; **26**: 433-439.

18. Preskorn S. *Effects of antidepressants on cytochrome P450 system*. Am J Psychiatry 1996; **153**: 1655-1670.

19. Warrington SJ. *Clinical implications of the pharmacology of sertraline*. Int Clin Psychopharmacol 1991; **6 (2)**: 11-21.

20. Greenblatt D, von Moltke L, Harmatz J, dkk. *Human cytochromes mediating sertraline biotransformation: seeking attribution*. J Clin Psychopharmacol 1999; **19**: 489-493.

21. Blier P. *Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies*. J Clin Psychiatry 2001; **62**:12-17.

22. Anthony J, Sexton, Neumaier J. *Antidepressant-induced regulation of 5-HT 1B mRNA in rat dorsal raphe nucleus reverses rapidly after discontinuation*. J Neurosci Res 2000; **61**: 82-87.

23. Fabre L, Abuzzahad F, Amin M, dkk. *Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed dose comparison with placebo*. Biol Psychiatry 1995; **38**: 592-602.

24. Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, dkk. *Antidepressant efficacy of sertraline: a double blind, placebo and amitriptyline-controlled multicenter comparison study in out-patients with major depression*. J Clin Psychiatry 1990; **51 (12, suppl B)**: 18-27.

25. Doogan DP, Caillard V. *Sertraline in the prevention of depression*. Br J Psychiatry 1992; **160**: 217-222.

26. Keller M, Kocsis J, Thase M, dkk. *Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial*. JAMA 1999; **280**: 1665-1672.

27. Roseboom PH, Kalin NH. *Citalopram and S-Citalopram*. Dalam: Textbook of Psychopharmacology, 3rd Ed. Schatzberg AF, Nemeroff CB,edit. American Psychiatric Publishing, Inc, Wilson Boulevard, 2004: hal 291-302.

28. Owen MJ, Knight DL, Nemeroff CB. *Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine*. Biol Psychiatry 2001; **50**: 345-350

29. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, dkk. *Dose-dependent inhibition of CYP 1A2, CYP 1C19 and CYP 2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine*. Eur J Clin Pharmacol 1995; **51**: 73-78.

30. Burke WJ, Gergel I, Bose A. *Fixed-dose trila of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients.*J Clin Psychiatry 2002; **63**: 331-336.

31. Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. *Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care*. Int Clin Psychopharmacol 2002; **17**: 95-102

32. Montgomery SA, Loft H, Sanchez C, dkk. *Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model*. Pharmacol Toxicol 2001; **88**: 282-286

33. Bengtsson HJ, Kele J, Johansson J, dkk. *Interaction of antidepressant mirtazapine with α2 adrenoceptors modulating the release of 5-HT in different rat brain regions vivo*. Arch Pharmacol 2000; **362**: 406-412.

34. Fawcett J, Barkin RL. *Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety, and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression*. J Affect Disord 1998; **51**: 267-285.

35. Claghorn JL, Lesem MD. *A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients*. J Affect Disord. 1995;**34**: 165-171.

36. Stahl S, Zivkov M, Reimitz PE, dkk. *Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety studies of mirtazapine versus amitriptyline in major depression*. Acta Psychiatr Scand 1997; **(suppl 391)**: 22-30

37. Wheatly DP, Van Moffaert M, Timmerman L, dkk. *Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder*. J Clin Psychiatry 1998; **59(6)**: 306-312.

38. Benkert O, Szegedi A, Kohnen R, dkk. *Mirtazapine compared with paroxetine in major depression.*J Clin Psychiatry 2000; **61(9)**: 656-663.

39. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, dkk. *Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a doule-blind, randomized study in patients with major depressive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 1999; **14**: 329-337.

40. Owens MJ, Morgen WN, Plott SJ, dkk. *Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites*. J Pharmacol Exp Ther 1997; **283**: 1305-1322.

41. Troy SM, DiLea C, Martin PT, dkk. *Pharmacokinetic of once daily venlafaxine extended release (XR) in healthy volunteers*. Current Therapeutic Research 1997; **58**: 504-514.

42. Klamerus KJ, Maloney K, Rudolph RL, dkk. *Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite*. J Clin Pharmacol 1992; **32**: 716-764.

43. Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL, dkk. *Effect of age and gender on venlafaxine and O-desmethylphenlavaxine pharmacokinetics*. Pharmacotherapy 1996; **16**: 915-923.

44. Moyer JA, Andree TH, Haskins JT, dkk. *The preclinical pharmacologic profile of venlafaxine: a novel antidepressant agent*. Clin Neuropharmacol 1992; **15**: 435 B.

45. Entsuah R, Gao B. *Global benefit-risk evaluation of antidepressant action: comparison of pooled data for venlafaxine, SSRI, and placebo*. CNS Spectrums 2002; **7**: 882-888.

46. Benedictis E: *Double blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. J Psychopharmacol* 2000; **169**: 445-448.

47. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L. *Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety*. Int J Neuropsychopharmacol 2002; **5**: 115-120.

48. Thase ME, Friedman ES, Howland RH. *Venlafaxine and treatment-resistant depression*. Depress Anxiety 2000;**12**: 55-62.

49. Kunz NR, Entsuah R, Lei D, dkk. *Venlafaxine to prevent reccurent MDD*. World J Biol Psychiatry 2001; **(suppl 2)**: 331S.

50. Richelson E: *The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and receptors*. Psychopharmacol Bull. 2002;**36**: 133-150.

51. Bymaster FP, Ahmad LF, Threlkeld PD, dkk. *Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes and other neuronal receptors*. Neuropsychopharmacology 2001; **25**: 871-880.

52. Yyldyz A, Sachs GS. *Administration of antidepressants: single vs. split dosing: a meta-analysis.*J Affect Disord 2001;**66**: 199-206.

53. Zhou M, Gebhart GF. *Characterization of descending facilitation and inhibition of spinal nociceptive transmission from the nuclei reticularis gigantocellularis pars alpha in the rat*. J Neorophysiol 1992; **67**: 599-614.

54. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, dkk: *Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind placebo-controlled trial*. J Clin Psychiatry 2002; **63**: 225-231.

55. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ. *Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression*. J Psychiatr Res 2002; **36**: 383-390.

56. Crown WH, Filkenstein S, Berndt ER, dkk. *The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs*. J Clin Psychiatry 2002; **11**: 963-971.

57. Thase EA, Entsuah AR, Rudolph RL. *Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors*. Br J Psychiatry 2001; **178**: 234-241.

58. Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ, dkk. *Duloxetine for the treatment of major depressive disorder*. Psychopharmacol Bull 2002; **36**: 106-132.

59. Loo H, Hale A, D'haenen H. *Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic 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.

60. Rouillon F. *Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients*. Int Clin Psychopharmacol 2006; **21 (Supll1)**: S 31-S35.

61. Giorgetti M, Tecott lH. *Contribution of 5-HT2C receptor to multiple actions of central serotonin systems*. Eur J Pharmacol 2004; **488**: 1-9.

62. Kennedy SH, Emsley R. *Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder*. Eur Neuropsychopharmacology 2006; 16: 93-100.

63. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A. *Anxyolitic properties of agomelatin, an antidepressant with melatoninergic and serotonergic properties: role of 5-HT2C receptor blockade*. Psychopharmacol 2005; **177**: 448-458

64. Kennedy SH, Guilleminault C. *Antidepressant efficacy of agomelatine 25 -50 mg vs. venlafaxine 75-150 mg: two randomized double-blind studies*. J Clin Psychiatry 2007; **68**: 1723-1732.

65. Sonawalla SB, Fava M. *Severe depression: is there a best approach?*CNS Drug 2001; **15**: 765-767.

66. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, dkk. *Pharmacological profile of antidepressants and realated compounds at human monoamine transporters*. Eur J Pharmacol 1997; 340: 249-28.

67. Charnay Y, Leger L. *Brain Srotonergic Circuitries*. Dalam. Dialogues Clinical Neuroscience 2010: **vol 12**: 471-482.

68. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI. *Antidepressant activity of 2-hydroxy-desipramine.*Clin Pharmacol Ther 1988; **44**: 283-288.

69. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, dkk. *Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression*. Arch Gen Psychiatry 1990; **47**: 1093-1099.

70. Nelson JC, Jatlow P, Mazure C. *Desipramine plasma concentrations and antidepressant response*. Arch Gen Psychiatry 1982; **39**: 1419-1422.

71. Anderson I, Tomenson B. A meta-analysis of the efficacy of s*elective serotonin reuptake inhibitors compared to tricyclic antidepressants in depression.* Neuropsychopharmacology 1994;**10 (suppl)**: 106.

72. 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

73. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O. *Randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder*. J Clin Psychiatry 2007; 68(2): 224-236.

74. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I. *Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial*. Ann Intern Med 2007; 147(9); 593-602.

75. Bortolozzi 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.

76. 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

77. 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.

78. Marcus RN, McQuade RD, 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.

79. Yatham LN, Goldstin JM, Vieta E, dkk. *Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action.*J Clin Psychiatri 2005; **66 (suppl 5)**: 40-48.

80. Jenssen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, dkk. *N-desalqylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT (1A) agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity.*Neuropsychopharmacology 2008; **33**: 2303-2312.

81. Moret C, Briley M. *The importance of norepinephrine in depression*. Neuropsychiatr Dis Treat 2011; **7(suppl 1)**: 9-13

82. Winter HR, Early WR, Hamer-Maanson JE, dkk. *Steady-state pharmacokinetic, safety, tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008; **18**: 81-98.

83. Nemeroff CB. *Prevalence and management of treatment-resistant depression.*J Clin Psychiatry 2007; **68(suppl 8)**: 17-25

84. Doree JP, Des RJ, Lew V, dkk. *Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: comparation with lithium*. Curr Med Res Opin 2007; 23: 333-341.

85. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, dkk. *Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and bipolar II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study)*. J Clin Psychopharmacol 2006; 26: 600-609.

86. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Early WL, Szmosi J, Brecher M. *Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. J Clin Psychiatry 2009; **70 (4)**: 540-549.

87. SackeimHA, Pridic J, Nobler MS, dkk. *Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy*. Brain Stim 2008; **1**: 71-83.

88. Shapira B, Tubi N, Lerer B. *Balancing speed of response to ECT in major depression and adverse cognitive effects: role of treatment schedule*. J ECT 2000; 169: 97-109

89. Wijeratne C, halliday GS, Lyndon RW. *The present status of electroconvulsive therapy: a systematic review*. Med J Aust 1999; **171**: 250-254.

90. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. *A comprehensive review of the effect rMTS on motor cortical excitability and inhibition.*Clin Neurophysiol 2006; 117: 2584-2596.

91. Fitzgerald PB, Hunstman S, Gunewardene R, Kulkarini J, dkk. *A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment resistant major depression*. Int J Neurpsychopharmacol 2006; **9**: 655-666.

92. O'Reardon JP, Solvasonm HB, Janikac PC, dkk. *Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial*. Biol Psychiatry 2007; **62**: 1208-1216.

93. Kanpp M, Romeo R, Moog A, dkk. *Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation vs. electroconvulsive therapy for severe depression: a multi-centre randomized controlled trial*. J Affect Disord 2008; **109**: 273-285.

94. Lisanby SH, Husain M, Rosenquist PB, dkk. *Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite randomized controlled clinical trial*. Neuropsychopharmacology 2009; **34**: 522-534.

95. Loo CK, Mcfarquhar TF, Mitchell PB. *A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression*. Int J Neuropsychopharmacol 2008; **11**: 131-147

96. Moser DJ, Jorge RE, Manes F, dkk. *Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation*. Neurology 2002; **58**: 1288-1290.

97. Nahas Z, Kozel FA, Molnar C. *Methods of administering transcranial magnetic stimulation.*Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry 2008; 39-57

98. Blacker D. *Psychiatric Rating Scale*.Kaplan & Shadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sadock BJ, Sadock VA. Edit. **8th Edition**. Lippncott Williams & Wilkins, A Wollters Kluwer Company, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Boines Aires, Hongkong, Sydney, Tokyo.2005; 929-952.

Psikoterapi

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. *National Clinical Practice Guideline*. Depression: the treatment and management of depression in adults. Final Draft. 2009;185-250.

2. Parikh SV. Segal ZV. Grigoriadis S. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication.* Journal of Affective Disorders. 2009;117: S15–S25

3. Gelenberg AJ. Freeman MP. Markowitz JC. *Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*. American Psychiatric Association. 3rd ed. 2010: 46-9.

4. The Office of Quality and Performance, VA and Quality The Management of MDD Working Group. *VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Major Depressive Disorder* (MDD). Washington DC. 2009; 101-25

5. Sava FA, Yates BT, Lupu V. *Cost-effectiveness and cost-utility of Cognitive Therapy, Rational Emotive Behavioral Therapy and Fluoxetine in Treating Depression: A Randomized Clinical Trial*. Journal of Clinical Psychology. 2009;Vol. 65(1): 36-52.

6. Dhingra S, Parle M. *Non-drug strategies in the management of depresssion: A comprehensive study of systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Journal of Neuroscience and Behavioral Health . May 2001; Vol. 3(5):66-73.

Psikoedukasi

1. Dixon, L., McFarlane, W., Lefley, H., Lucksted, A., Cohen, M., Falloon, I., et

al. *Evidence-based practices for services to families of people with psychiatric disabilities*. Psychiatric Services, 2001;52:903–908.

2. Mechanic, D. *Sociological dimensions of illness behavior*. Social Science and Medicine, 1996; 41: 1207–1216.

3. Anderson, C., Reiss, D. J., & Hogarty, G. E. *Schizophrenia and the family: A practitioner's guide to psychoeducation and management.* New York: Guilford Press,1986.

4. Penninx, B. W., van Tilburg, T., Kriegsman, D. M., Boeke, A. J., Deeg, D. J., & van Eijk, J. T. *Social network, social support, and loneliness in older persons with different chronic diseases*. Journal of Aging and Health, 1999;11*:* 151–168.

5. Lukens EP; McFarlane WR. *Psychoeducation as Evidence-Base Practice*. Brief Treatment and Crisis Intervention 2004; Vol. 4 No. 3, Oxford University Press.

6. Lukens, E., & Thorning, H. *Psychoeducation and severe mental illness: Implications for social work practice and research.* In J. B. W. Williams & K. Ell (Eds.), Advances in mental health research: Implications for practice 1998*:* 343–364. Washington, DC: NASW Press.

7. McFarlane, W. *Multifamily groups in the treatment of severe psychiatric disorders.* New York: Guilford Press. 2002.

8. Casañas et al. *Effectiveness of a psycho-educational group program for major depression in primary care: a randomized controlled trial.* BMC Psychiatry, 2012;12: 230-5

9. Shimodera S, Furukawa TA, Mino Y, Shimazu K, Nishida A, Inoue S. *Cost-effectiveness of family psychoeducation to prevent relapse in major depression: result from a randomized controlled trial*. Departmenf of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kohatsu, Kochi 783-8505, Japan. BMC Psychiatry. 2012:345-51.

10. Gabriel A, Violato C. *Psychoeducational methods for patients suffering from depression: The knowledge seeking instrument (KSI).* Journal of Affective Disorders 2011;133: 406–412.

11. Morokuma, I et al. *Psychoeducation for major depressive disorders: A randomised controlled trial*. Psychiatry Research 2013: *230-45.*

12. Seedat S, Haskish A, Stein DA. *Benefit of consumer psychoeducation: A pilot*

program in South Africa. Int'l. J. Psychiatry in Medicine2008;38:31-42

13. Shimazu K et al. *Family Psychoeducation for Major Depression: Randomised Controlled Trial*. The British Journal of Psychiatry, 2011; 198: 385-390.

14. Solomon, P., Draine, J., & Mannion, E. *The impact of individualized consultation and group workshop family education interventions on ill relative outcomes*. Journal of Nervous and Mental Disease,1996; 184*:* 252–254

Daftar Pustaka