

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Penelitian Terdahulu

Berikut ini merupakan perbandingan penelitian terdahulu dengan penelitian yang akan dilaksanakan yang tertera pada tabel

**Tabel 2.1** Hasil Penelitian Terdahulu

Hasil Penelitian Terdahulu	Persamaan	Perbedaan
<p>Evaluasi Obat Antidepresan Pada Pasien Depresi Berat Dengan Gejala Psikotik di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta Periode 2017 (Inaz,2019).</p> <p>Hasil :</p> <p>Tepat indikasi terdapat pada 45 pasien dengan jumlah ketepatannya (100%), tepat pasien terdapat pada 45 pasien dengan jumlah ketepatannya (100%), tepat obat terdapat pada 45 pasien dengan jumlah ketepatannya (100%), tepat dosis 41 pasien dengan jumlah (91,1%).</p> <p>Advers Drug Reaction Monitoring of Antidepressants in the Psychiatry Outpatients Department of a Tertiary Care</p>	<p>Menggunakan rancangan deskriptif observasional.</p> <p>Tempat penelitian dilakukan di Rumah Sakit Jiwa yang sama.</p> <p>Penelitian menggunakan jenis non eksperimental.</p> <p>Pengambilan data pada kedua penelitian ini dilakukan di instalasi rawat jalan.</p>	<p>Metode pengambilan data pada penelitian sebelumnya dilakukan secara retrospektif sedangkan pada penelitian ini secara prospektif.</p> <p>Subjek yang diteliti pada penelitian sebelumnya adalah hanya pasien depresi berat dengan gejala psikotik, namun pada penelitian ini subjek yang diteliti seluruh episode dari depresi.</p> <p>Pengambilan data pada penelitian sebelumnya dilakukan di instalasi rawat inap, namun pada penelitian ini dilakukan di instalasi rawat jalan.</p> <p>Penelitian sebelumnya hanya mengevaluasi dari penggunaan antidepresan, namun pada penelitian ini dilakukan juga terkait dengan potensial interaksi dan efek samping yang terjadi pada yang mungkin terjadi.</p> <p>Penelitian sebelumnya hanya mengambil topik ADR's, namun pada penelitian ini dilakukan rasionalitas, dan potensi interaksi.</p>

Hasil Penelitian Terdahulu	Persamaan	Perbedaan
<p>Teaching Hospital</p> <p>Hasil : dari 160 pasien yang menerima antidepresan, 26,87% dilaporkan mengalami ADR's, dengan terdapat setidaknya 1 yang menyebabkan kemungkinan ADR's terjadi. Dari semua hasil yang didapat, belum ada yang dinyatakan pasti karena diadakan pengkajian ulang. ADR's paling banyak terobservasi pada terapi kombinasi (14,37%) dan antidepresan TCA (58,84%).</p> <p>Evaluasi ketepatan dosis obat pasien depresi rawat jalan di RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan</p> <p>Hasil : Pada golongan SSRI yaitu fluoxetin paling banyak digunakan dengan hasil ketepatan dosis sebesar 37,6%, dengan menggunakan antipsikotik lainnya seperti risperidon (37,6%) dan golongan psikotik golongan IV hexymer (40,9%).</p>	<p>Topik kedua penelitian ini membahas tentang efek samping dari antidepresan</p> <p>Subyek yang digunakan pada kedua penelitian ini adalah pasien depresi dengan semua episode.</p> <p>Metode pengambilan data pada kedua penelitian dilakukan secara prospektif.</p> <p>Penelitian menggunakan jenis non eksperimental.</p> <p>Subyek yang digunakan pada kedua penelitian ini adalah pasien depresi dengan semua episode.</p> <p>Topik kedua penelitian ini membahas tentang rasionalitas berdasarkan tepat dosis yang akan berkaitan dengan efektivitas dari antidepresan</p> <p>Pengambilan data pada kedua</p>	<p>Pada penelitian sebelumnya, lamanya waktu selama 4 bulan , sedangkan pada penelitian ini dilakukan selama 2 bulan.</p> <p>Pada penelitian sebelumnya instrument yang digunakan adalah WHO-UMC, namun pada penelitian ini menggunakan Naranjo.</p> <p>Subjek penelitian sebelumnya semua kelompok umur, namun pada penelitian ini menggunakan kelompok usia &gt;15 tahun.</p> <p>Metode pengambilan data pada penelitian sebelumnya dilakukan secara retrospektif sedangkan pada penelitian ini secara prospektif.</p> <p>Pada penelitian sebelumnya, lamanya waktu selama 4 bulan , sedangkan pada penelitian ini dilakukan selama 2 bulan.</p> <p>Penelitian sebelumnya hanya mengambil topik rasionalitas berdasarkan dosis, namun pada penelitian ini dilakukan rasionalitas berbagai aspek, dan potensi interaksi dan efek samping dari antidepresan.</p>

---

**Hasil Penelitian Terdahulu**

**Persamaan**

**Perbedaan**

---

penelitian ini dilakukan di instalasi rawat jalan.

---



## B. Landasan Teori

### 1. Depresi

Menurut Asosiasi Psikiatri Amerika, depresi dapat didefinisikan menjadi perasaan duka serta atau kehilangan minat pada aktivitas yang diminati sebelumnya dan mengakibatkan variasi masalah emosional serta fisik, yang akan berdampak pada penurunan kemampuan seseorang untuk berfungsi di lingkungannya, dengan beberapa gejala yang berlangsung setidaknya selama 2 minggu untuk menetapkan diagnosis (Association., A. P, 2017).

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan depresi, dapat dilihat dari faktor biologik, genetik, psikologis, dan lingkungan. Didapatkan hasil dari penelitian terdahulu mengenai depresi dengan melankolis, bipolar, dan postpartum, adanya keterkaitan meningkatnya kadar sitoksin dan turunnya aktivitas sensitif dari kortisol (Brogan, 2014). Pada umumnya, seseorang yang menderita dan berpotensi akan mengalami depresi menganggap diri mereka buruk, tidak dapat berkonsentrasi dengan baik, terdapat rasa tidak tertarik untuk melakukan beberapa aktivitas atau kemauan untuk mencapai sesuatu, dan penurunan berat badan yang cukup drastis (Brogan, 2014).

#### a. Epidemiologi

Depresi tidak hanya dialami pada usia yang tergolong dewasa saja, melainkan pada remaja kasus depresi juga ditemukan. Terdapat tingginya faktor yang mengakibatkan seseorang mengalami depresi dan terpukul. Depresi termasuk asal penyebab utama kejadian bunuh diri (*suicide*). Angka yang mencapai 40% penderita depresi mempunyai ide untuk bunuh diri, dan hanya lebih kurang 15% saja yang sukses melakukannya (Ikawati, 2011).

Menurut WHO proporsi populasi global dunia dengan depresi pada tahun 2015 diperkirakan 4,4%. Depresi lebih sering terjadi pada wanita (5,1%) daripada pria (3,6%). Peningkatan kasus depresi pada tahun 2005 hingga 2015 sebesar 18,4 % dengan jumlah total orang yang hidup dengan depresi di dunia adalah 322 juta. Hampir setengah dari kasus dari depresi berasal dari wilayah

Asia Tenggara dan wilayah Pasifik Barat, mencerminkan populasi yang relatif lebih besar dari kedua wilayah tersebut seperti pada negara China dan India (WHO, 2017).

Depresi dapat dialami oleh semua kelompok golongan umur. Hasil RISKESDAS pada tahun 2018 menunjukkan bahwa pada kelompok umur (15-24 tahun), sudah mulai terjadi hal ini dapat dikaitkan dengan emosional yang berkaitan dengan masa pubertas. Semakin meningkatnya usia prevalensi depresi semakin meningkat, sebesar 8,9% di usia 75+, 8,0% pada usia 65-74 tahun, dan 6,5% di usia 55-64 tahun. Hal ini berkaitan dengan riwayat penyakit dan juga tekanan dari hidup tiap individu. Hasil dari pendataan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) di tahun 2018 Daerah Istimewa Yogyakarta mendapatkan prevalensi depresi pada penduduk di kelompok usia >15 tahun 5,5 % dari jumlah 10.811 jiwa. Kulonprogo memiliki kasus tertinggi dengan prevalensi 4.67, dilanjut Bantul 4.0, dan Kota Yogyakarta 2,14. Dari hasil data tersebut Daerah Istimewa Yogyakarta menempati posisi ke 14 dari kejadian yang terjadi di seluruh provinsi di Indonesia.

Pandemi Covid 19 saat ini sangat berdampak di berbagai aspek, seperti aspek ekonomi, sosial, maupun kesehatan. Pada aspek kesehatan sendiri terjadinya peningkatan kejadian depresi. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan di tahun 2020 bahwa, sebesar 63,6% dari keseluruhan jumlah responden diindikasikan mengalami permasalahan pada mental mereka selama pandemi COVID-19. Hal ini menunjukkan bahwa selama kurang dari 2 tahun ini COVID-19 berdampak besar terhadap kesehatan mental (Kaiser, 2020).

#### b. Etiologi

Etiologi gangguan depresi terlalu kompleks untuk dijelaskan sepenuhnya oleh satu teori sosial, psikologik, atau biologis. Beberapa faktor tampaknya bekerja sama untuk menyebabkan atau memicu gangguan depresi (Dipiro, 2020). Dari

sisi biologis terdapat adanya gangguan pada neurotransmitter norepinephrin, serotonin dan dopamin. Terjadinya ketidakseimbangan dari kimiawi otak yang bertugas menjadi penerus komunikasi antar serabut saraf membuat tubuh menerima komunikasi sehingga menghasilkan respon yang salah dalam pikiran, perasaan dan perilaku. Karena itu pada terapi farmakologik adalah memperbaiki kerja *neurotransmitter* norepinephrin, serotonin dan dopamin (Dipiro, 2020).

Terdapat faktor dari psikologik, faktor ini paling banyak menjadi faktor pencetus dari gangguan depresi dikarenakan faktor psikologik dapat terjadi pada gangguan depresif ringan hingga sedang. Seperti faktor kepribadian dan psikodinamika biasanya pasien depresi meluapkan kemarahan langsung ditunjukkan ke dalam diri sendiri sebagai identifikasi dengan obyek. Beberapa menganggap depresi adalah emosi yang timbul dari tekanan ke dalam ego antara aspirasi dan realita. Pada saat menyadari segala sesuatu tidak sesuai yang diharapkan maka akan merasa tidak berdaya dan tidak berguna (Dipiro, 2020).

Pada Faktor psikososial atau sisi sosiokultural seperti peristiwa kehidupan dan stres lingkungan dalam kehidupan dapat menimbulkan episode depresi pertama kali dan mempengaruhi neurotransmitter dan sistem intra neuron untuk jangka lama dan menetap. Dengan dampak stres dalam kehidupan memegang peran penting dalam hubungannya dengan onset depresi (Dipiro, 2020).

#### c. Patofisiologi

Patofisiologi yang mendasari gangguan depresi masih belum bisa ditentukan dengan tepat. Bukti yang ada saat ini mengacu pada interaksi kompleks antara ketersediaan neurotransmitter dan regulasi reseptor dan sensitifitas yang mendasari gejala gejala berkenaan. Transmisi kimia memerlukan beberapa langkah termasuk sintesis neurotransmitter,

penyimpanannya dalam vesikel sekretori, dan pelepasannya yang diatur ke dalam celah sinaptik antara neuron pra dan pascasinaps, tetapi juga penghentian aksi neurotransmitter dan induksi respons seluler akhir melalui berbagai langkah-langkah dalam transduksi sinyal (Bondy, 2002).

Fungsi neurotransmitter abnormal yang menyebabkan depresi juga bisa timbul dari perubahan fungsi reseptor. Abnormalitas tersebut dapat terjadi akibat gangguan kopling reseptor neurotransmitter (biasanya karena penurunan afinitas reseptor terhadap neurotransmitter atau penurunan jumlah reseptor) yang menyebabkan transmisi yang tidak efektif atau abnormal (Jesulola *et al.*,2018). Perubahan jumlah dan afinitas reseptor serotonin (5-HT1 dan 5-HT2) di otak, dan supersensitivitas 2-presinaptik adrenoseptor (yang memodulasi pelepasan NE serebral). Juga, perubahan pada G-protein dan protein kinase (pemain utama dalam kaskade transduksi sinyal) telah ditemukan di beberapa situs dalam jalur siklik adenosin monofosfat (cAMP) jalur menggunakan perifer sistem model sel dan sampel jaringan otak post-mortem (Jesulola *et al.*,2018).

Hipotesis neuroendokrin memberikan penjelasan terkait adanya kelainan hormon dengan depresi. Terjadinya depresi dilaporkan berhubungan dengan peningkatan kadar kortisol. Hubungan antara glukokortikoid eksogen dan peningkatan kortisol endogen dengan gejala-gejala mood dan defisit kognitif serupa yang dapat meningkatkan terjadinya depresi (Katzung *et al.*, 2014). Selain itu terdapat beberapa hormon yang berkaitan pada neuroendokrin ini termasuk perubahan kadar hormon pertumbuhan (GH), tiroid, kelainan hormon dan disfungsi sumbu Hipotalamus-Pituitary-Adrenal (HPV) (Jesulola *et al.*,2018).

#### d. Gejala Depresi

Ciri umum dari gangguan depresi ini adalah adanya kesedihan,suasana hati yang kosong, atau mudah tersinggung,

disertai dengan perubahan somatik dan kognitif yang secara signifikan mempengaruhi kapasitas individu untuk berfungsi. Yang membedakan diantaranya adalah masalah durasi, waktu, atau dugaan etiologi. Gejala gangguan depresi biasanya berkembang selama sehari-hari hingga berminggu-minggu. Gejala awal, termasuk kecemasan umum, panik serangan, fobia, atau gejala depresi yang tidak memenuhi ambang diagnostik dapat terjadi selama beberapa bulan sebelumnya. Namun, pada beberapa individu, gejala depresi berat dapat berkembang secara tiba-tiba, seperti di bangun dari stres psikososial yang parah. (Michael, 2013).

Gejala utama dan penyerta depresi adalah sebagai berikut :

- 1) Gejala utama pada depresi ringan, sedang dan berat :
    - a) Afek depresi
    - b) *Unhedonia*
    - c) Menurunnya energi dan meningkatnya keadaan yang mudah lelah dan aktivitas menurun.
  - 2) Gejala penyerta lainnya :
    - a) Menurunnya konsentrasi dan perhatian.
    - b) Berkurangnya harga diri dan kepercayaan diri.
    - c) Memiliki gagasan rasa bersalah dan tidak berguna.
    - d) Memiliki pandangan masa depan yang suram dan pesimistis
    - e) Memiliki rasa ingin membahayakan diri sendiri dan bunuh diri.
    - f) Terganggunya pola tidur
    - g) Menurunnya napsu makan (Moeloek, 2013).
- e. Episode Depresi

Durasi episode dari gangguan depresi bervariasi. Durasi rata-rata dari episode depresi mayor adalah 16 minggu, dengan durasi rata-rata untuk episode depresi terpanjang 24 minggu. Pada pasien yang dirawat, waktu rata-rata untuk pemulihan dari episode

depresi mayor adalah sekitar 20 minggu. Jika tidak diobati, episode biasanya berlangsung 6 bulan atau lebih. Beberapa pasien dengan gangguan depresi mayor akhirnya memiliki episode manik atau hipomanik, dan mereka kemudian akan menerima diagnosis baru gangguan bipolar I atau gangguan bipolar II (Laura J, 2010).

Pada episode depresi dan tingkat keparahan tersebut dilihat masa terjadinya 2 minggu dapat ditegakan diagnosisnya, namun pada depresi mayor akan terjadi secara tiba-tiba. Depresi dikategorikan ringan, sedang dan berat hanya digunakan untuk episode depresi tunggal (yang pertama). Episode depresi selanjutnya disebut dengan kejadian depresi berulang (Moeloek, 2013).

1) Episode Depresi Ringan

- a) Terdapat 2 dan 3 gejala utama depresi.
- b) Dengan tambahan setidaknya 2 dari gejala lainnya.
- c) Tidak terdapat gejala yang berat durasi seluruh episode berlangsung paling tidak sekitar 2 minggu.
- d) Terdapat sedikit kesulitan dalam melakukan aktivitas setiap hari (Moeloek, 2013).

2) Episode Depresi Sedang

- a) Terdapat harus ada 2 dan 3 gejala utama.
- b) Dengan ditambah setidaknya 3 atau 4 dari gejala lainnya.
- c) Durasi seluruh episode berlangsung minimal 2 minggu.
- d) Mengalami kesulitan nyata dalam melakukan kegiatan sosial, pekerjaan, dan urusan rumah tangga (Moeloek, 2013).

3) Episode Depresi Berat Tanpa Gejala Psikotik

- a) Terdapat 3 gejala utama depresi harus ada.
- b) Dengan tambahan 4 dari gejala lainnya dan diantaranya berintensitas berat.

- c) Jika terdapat gejala penting (seperti retardasi psikomotor) yang terlihat, maka pasien harus melaporkan banyak gejalanya secara rinci. Dengan demikian, penilaian secara pada episode depresi berat masih dapat dibenarkan.
- d) Sangat tidak mungkin pasien dalam melakukan kegiatan sosial, pekerjaan atau urusan rumah tangga, kecuali pada tingkatan yang mudah (Moeloek, 2013).

#### 4) Episode Depresi Berat dengan Gejala Psikotik

- a) Terdapat semua gejala depresi disertai waham, halusinasi atau stupor depresif.
- b) Dalam waham berisi ide tentang dosa, kemiskinan atau tentang hal yang membahayakan, mengancam dan individu tersebut memiliki rasa harus bertanggung-jawab atas hal tersebut.
- c) Halusinasi auditorik atau olfaktorik seperti suara menghina atau menuduh atau mencium bau yang aneh.
- d) Terdapat retardasi motorik berat yang dapat menuju stupor.
- e) Waham atau halusinasi dapat serasi atau tidak serasi dengan afek (Moeloek, 2013).

## 2. Antidepresan

### a. Definisi

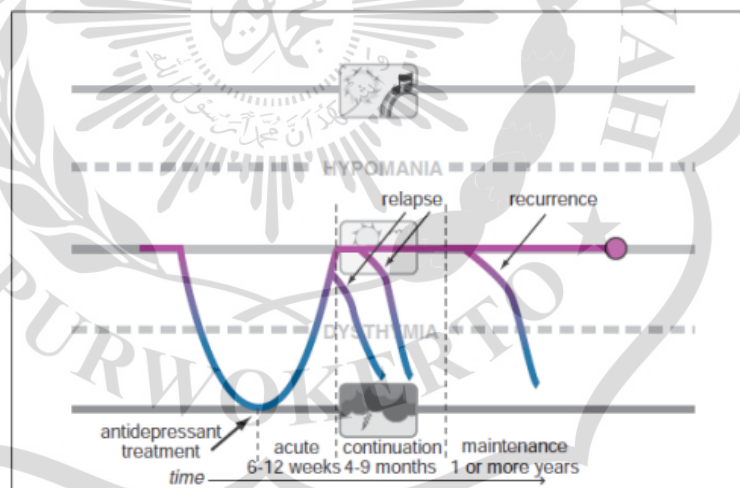
Antidepresan merupakan obat yang dapat mengurangi gangguan depresi, depresi psikosis dan ansietas berat. Mekanisme kerja dari antidepresan ini memiliki interaksi dengan dua neurotransmitter yaitu serotonin dan norepineprin dalam mengatur alam perasaan (*mood*), konsentrasi rangsangan, *sensory processing*, dan nafsu. Bunuh diri merupakan perhatian utama dan khusus dalam menangani pasien depresi. Pengobatan antidepresan

dibutuhkan waktu 4 minggu dalam mencapai teraupetikanya. Dalam hal ini, diperlukan monitoring yang baik jika pasien terdapat ke cenderungan ingin melakukan bunuh diri atau menghentikan sendiri pengobatannya karena tidak merasakan tidak adanya perbaikan dalam kondisi depresinya (Sakti, 2011).

Dalam pengobatan pada pasien dengan gangguan depresi mayor, ada 3 tahapan yang harus dipertimbangkan antara lain :

- 1) Fase akut, berlangsung selama 6 sampai 10 minggu. Fase ini bertujuan untuk mencapai masa remisi (tidak ada gejala).
- 2) Fase lanjutan, berlangsung selama 4 sampai 9 bulan hingga mencapai remisi. Fase ini bertujuan untuk menghilangkan gejala sisa atau mencegah kekambuhan kembali
- 3) Fase pemeliharaan, berlangsung 12 sampai 36 bulan. Fase ini tujuannya untuk mencegah kekambuhan kembali. (Michael, 2013).

Fase pengobatan ini dapat dilihat pada gambar 2.1

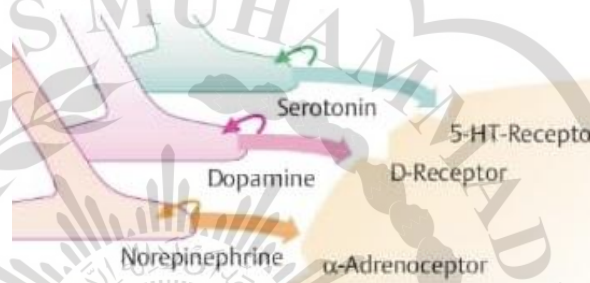


**Gambar 2.1** Fase pengobatan depresi (Stahl, 2013)

#### b. Golongan Antidepresan

Antidepresan dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk penyakit sedang hingga berat pada episode depresi. Dapat diklasifikasikan dalam beberapa cara, termasuk dengan struktur kimia dan mekanisme dugaan aktivitas antidepresan. Terdapat

beberapa golongan dari antidepresan dengan mekanisme aksi yang berbeda-beda dalam menangani gangguan depresi dan gangguan kejiwaan lain yang dapat ditangani oleh antidepresan. Obat antidepresan telah dikelompokkan seperti, TCA, SSRI yang meliputi fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, dan escitalopram, SNRI yang meliputi venlafaxine, desvenlafaxine, dan duloxetine dan obat antidepresan lainnya, termasuk bupropion, nefazodone, trazodone, dan mirtazapine dan MAOI, yang meliputi phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid, dan formulasi transdermal dari selegilin (Laura, 2010).



**Gambar 2.2** Profil aktivitas Antidepresan (Luellmann, 2005)

#### 1) *Tricyclic* Antidepresan (TCA)

Antidepresan trisiklik diperkenalkan segera setelah inhibitor monoamine oksidase. Mereka adalah obat pilihan untuk depresi pada tahun 1980-an, tetapi tidak banyak digunakan sekarang karena memiliki kejadian efek samping yang lebih tinggi dan lebih selektif obat tersedia. Mekanisme kerja dari antidepresan dengan menghambat pengambilan kembali amin biogenik seperti norepinephrine (NE), Serotonin (5-HT) dan dopamin didalam otak, karena mendukung ambilan kembali neurotransmitter yang tidak selektif, sehingga menyebabkan efek samping yang besar.

TCA juga merupakan antagonis kompetitif pada reseptor muskarinik, histaminergik, dan alfa 1 dan 2 adrenergik, yang menghasilkan sisi

karakteristiknya profil efek. Amitriptyline, imipramine, dan doxepin memiliki aktivitas antikolinergik paling banyak, sedangkan nortriptyline dan desipramine antikolinergik lebih sedikit (Khawam et al, 2006). Daftar obat golongan TCA beserta dosis lazim dan dosis maksimum dapat dilihat pada tabel 2.2

**Tabel 2.2** Daftar Dosis Obat Golongan TCA

Obat	Dosis lazim (mg/hari)	Dosis maksimum (mg/hari)
<i>Tricyclic</i>		
<b>Antidepresan (TCA)</b>		
Amitriptilin	25-50	300
Clomipramine	10	250
Doxepin	25	300
Imipramine	25	300
Desipiramine	25-50	300
Nortriptyline	25	150
Trimipramin	25-50	300
Protriptilin	10-20	60

Sumber : Dipiro 2020

## 2) *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)*

*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)* merupakan salah satu golongan antidepresan dengan aksi kerja yang spesifik menghambat pengangkut serotonin (serotonin transporter, SERT). Mekanisme dengan pengembalian serotonin ke dalam sitoplasma neuron presinaptik yang kemudian disimpan di vesikel. Monoamin oksidase subtipe A (MAO-A) memetabolisme serotonin

menjadi asam hidroksiindolasetik kemudian ekskresikan lewat urin. SSRI mempunyai sensitivitas dalam pengangkutan serotonin sebanyak 300 sampai dengan 3000 kali lebih besar dibandingkan dengan pengangkut noepinefrin (Richard, 2011).

*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* merupakan obat yang memiliki batas keamanan yang luas dan memiliki perbedaan efek samping pada masing-masing obatnya. SSRI diduga mampu meningkatkan serotonin ekstraseluler yang awalnya mengaktifkan autoreseptor, aktivitas penghambat pelepasan serotonin dan menurunkan serotonin ekstraseluler ke kadar sebelumnya (Potter, Z., B.G,2012). Daftar obat golongan SSRI beserta dosis lazim dan dosis maksimum dapat dilihat pada tabel 2.3

**Tabel 2.3** Daftar Dosis Obat Golongan SSRI

Obat	Dosis Lazim (mg/hari)	Dosis Maksimum (mg/hari)
<i>Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor (SSRI)</i>		
Fluoxetin	20	60
Citalopram	20	40
Escitalopram	10	20
Paroxetin	20	50
Sertalin	50	200
Fluvoksamin	50	300

Sumber : Dipro 2020

### 3) *Serotonin/Norepinephrin Reuptake Inhibitor (SNRI)*

SNRI bekerja dengan mengeblok monoamin menjadi lebih selektif dan melakukan antidepresan TCA, serta tidak memunculkan efek yang tidak ditimbulkan antidepresan TCA. SNRI memiliki aksi ganda dan efikasi yang lebih baik dibandingkan dengan SSRI dan TCA dalam mengatasi remisi pada depresi parah. Antidepresan dalam kelompok ini termasuk duloxetine, milnacipran dan venlafaxine. Mereka menghambat pengambilan kembali serotonin dan noradrenalin tetapi dengan selektivitas yang berbeda. Milnacipran memblokir serotonin dan noradrenalin reuptake, tetapi duloxetine dan pada tingkat yang lebih besar venlafaxine memiliki selektivitas untuk serotonin. Duloxetine dan venlafaxine dilaporkan secara lemah menghambat reuptake dopamin (Keren, 2010). Daftar obat golongan SNRI beserta dosis lazim dan dosis maksimum dapat dilihat pada tabel 2.4

**Tabel 2.4** Daftar Dosis Obat Golongan SNRI

Obat	Dosis lazim (mg/hari)	Dosis Maksimum (mg/hari)
<i>Serotonin</i>		
<i>Norepinephrin</i>		
<i>Reuptake</i>		
<i>Inhibitor</i>		
<b>(SNRI)</b>		
Venlafaxine	75	225
Duloxetin	30	120
Desvenlafaxine	50	50

Sumber : Dipro 2020

#### 4) *Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor* (NDRI)

Bupropion tidak memiliki efek yang berarti pada reuptake 5-HT, tetapi menghambat keduanya pengambilan kembali NE dan DA yang menjadikannya salah satu yang paling aktif antidepresan. Aktivasi ini dapat sangat membantu untuk penurunan motivasi, energi rendah, dan kelelahan (gejala umum pada pasien usia lanjut). Bupropion memiliki kemiripan efikasi dengan antidepresan TCA dan SSRI. Bupropion digunakan untuk terapi pada pasien depresi yang resisten terhadap antidepresan SSRI (Dipiro, 2020). Daftar obat golongan NDRI beserta dosis lazim dan dosis maksimum dapat dilihat pada tabel 2.5

**Tabel 2.5** Daftar Dosis Golongan NDRI

Obat	Dosis lazim	Dosis Maksimum
<i>Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor (NDRI)</i>	(mg/hari)	(mg/hari)
<b>Antidepresan</b>		
Bupropion	150	450

Sumber : Dipiro 2020

#### 5) *Monoamine Oxidase Inhibitors* (MAOI)

MAOI dapat memicu peningkatan dari konsentrasi 5HT, NE, dan DA pada neuronal bersinaps melalui penghambatan enzim MAO. Mirip dengan TCA, kronis terapi dapat mengakibatkan berubahnya sensitivitas reseptor

seperti, *downregulation* reseptor adrenergik, - adrenergik, dan serotonergik. Terdapat 2 macam MAO yang telah teridentifikasi seperti, MAO-B dan MAO-A. Kedua enzim ini memiliki substrat yang berbeda serta perbedaan dalam sensitivitas terhadap inhibitor. MAO-A cenderung memiliki aktivitas deaminasi epinefrin, norepinefrin, dan serotonin, sedangkan MAO-B memetabolisme benzilamin dan fenetilamin. Dopamin dan tiramin dimetabolisme oleh kedua isoenzim (Dipiro, 2020).

Pada jaringan syaraf, sistem enzim ini mengatur dekomposisi metabolik katekolamin dan serotonin. MAOI hepatic menginaktivasi monoamin yang bersirkulasi atau yang masuk melalui saluran cerna ke dalam sirkulasi portal (misalnya tiramin). MAOI isocarboxazid, phenelzine, dan tranylcypromine adalah inhibitor nonselektif dari MAO-A dan MAO-B (Dipiro,2020). Daftar obat golongan MAOI beserta dosis lazim dan dosis maksimum dapat dilihat pada tabel 2.6

**Tabel 2.6** Daftar Dosis Obat Golongan MAOI

Obat	Dosis lazim (mg/hari)	Dosis Maksimum (mg/hari)
<b>Antidepresan</b>		
<b>MAOI</b>		
Phenelzine	15	90
Tranylcypromine	10	60
Selegiline	6	12
Isocarboxazid	10-20	60

Sumber : Dipiro 2020

### 6) Serotonin and $\alpha_2$ Adrenergic Receptor Antagonists

Mirtazapine meningkatkan aktivitas noradrenergik dan serotonergik pusat melalui antagonisme dari pusat presinaptik  $2$ -autoreseptor adrenergik dan heteroreseptor sehingga meningkatkan aktivitas nonadrenergik dan serotonergik (Dipiro,2020). Daftar obat golongan *Serotonin and  $\alpha_2$  Adrenergic Receptor Antagonists* beserta dosis lazim dan dosis maksimum perhari dapat dilihat pada tabel 2.7.

**Tabel 2.7** Daftar Dosis Obat Golongan *Serotonin and  $\alpha_2$  Adrenergic Receptor Antagonists*

Obat	Dosis lazim (mg/hari)	Dosis maksimum (mg/hari)
<b>Antidepresan</b>		
<b>Tetrasiklik</b>		
Mirtazapin	15	45
Maprotilin	75	225

Sumber : Dipiro 2020

### 3. Penatalaksanaan terapi

★ Penatalaksanaan dari gangguan depresi memiliki *guideline* yang sesuai dan telah di tetapkan di berbagai negara. Di seluruh dunia menetapkan penggunaan pedoman yaitu *American Psychiatric Association* 2010 dan di Indonesia menggunakan pedoman *Pharmaceutical Care* yang ditunjukkan pada penderita depresi. Menurut *American Psychiatric Association* 2010 pada fase akut pengobatan berlangsung minimal 6-12 minggu. Selama fase ini, tujuan pengobatan adalah untuk menginduksi remisi gejala dan mencapai pemulihan penuh tingkat fungsi dasar pasien. Sebagai tambahan manajemen psikiatri umum, pengobatan dapat terdiri dari farmakoterapi atau terapi somatik (misalnya, ECT, terapi cahaya), psikoterapi yang berfokus pada depresi, atau kombinasi terapi somatik dan terapi psikososial. Pemilihan modalitas

pengobatan awal dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk profil gejala, adanya gangguan yang terjadi bersama atau stresor psikososial, pengalaman pengobatan pasien sebelumnya, dan preferensi pasien (Laura J, 2010)

Obat antidepresan dapat digunakan sebagai modalitas pengobatan awal oleh pasien dengan gangguan depresi berat ringan, sedang, atau berat. Penggunaan antidepresan disarankan pada riwayat respons positif sebelumnya untuk obat antidepresan, kehadiran moderat gejala yang parah, gangguan tidur atau nafsu makan yang signifikan, agitasi, preferensi pasien, danantisipasi kebutuhan untuk terapi pemeliharaan. Pasien dengan gangguan depresi mayor dengan ciri psikotik memerlukan kombinasi penggunaan antidepresan dan antipsikotik obat-obatan atau *Electroconvulsive therapy* (ECT) (Laura J, 2010).

Farmakoterapi fase lanjutan sangat dianjurkan setelah antidepresan fase akut yang berhasil terapi, dengan durasi lanjutan yang direkomendasikan terapi sekitar 4-9 bulan (dengan asumsi baik dan kontrol yang konsisten dari gejala depresi). Tujuan dari pengobatan lanjutan adalah untuk mencegah kekambuhan (yaitu, munculnya kembali gejala atau disfungsi depresi yang signifikan) pada periode rentan segera setelah remisi (yaitu, pengurangan gejala yang lengkap). Untuk mengurangi risiko kekambuhan selama fase lanjutan, pengobatan umumnya harus dilanjutkan dengan dosis, intensitas, dan frekuensi yang sama seperti sebelumnya efektif selama fase akut (Laura J, 2010).

Terapi pemeliharaan harus lebih dipertimbangkan kuat untuk pasien dengan faktor risiko tambahan terjadinya kekambuhan, seperti adanya sisa gejala, berkelanjutan stresor psikososial, riwayat keluarga, gangguan mood, dan tingkat keparahan episode sebelumnya. Pertimbangan tambahan yang mungkin berperan dalam keputusan untuk menggunakan terapi pemeliharaan termasuk preferensi pasien, adanya efek samping selama terapi lanjutan, dan tingkat keparahan episode depresi sebelumnya, termasuk, faktor-faktor seperti psikosis atau risiko bunuh diri. Karena risiko kekambuhan dan pentingnya deteksi dini gejala berulang,

pasien harus dipantau secara berkala dan secara sistematis selama fase pemeliharaan. Penilaian tersebut dapat difasilitasi dengan penggunaan skala penilaian standar. Ketika kambuh terjadi, dokter biasanya mengatasinya menggunakan pendekatan yang sama seperti yang dijelaskan untuk mengobati tanggapan yang tidak lengkap terhadap pengobatan, seperti meningkatkan dosis obat, mengubah ke yang lain pengobatan, atau menambahkan obat lain atau psikoterapi yang berfokus pada depresi untuk meningkatkan respons terapeutik (Laura J, 2010).

Dalam memilih obat antidepresan, banyak psikiater juga mempertimbangkan preferensi pasien, sifat respons sebelumnya terhadap pengobatan, kemanjuran dan efektivitas relatif, keamanan, tolerabilitas, dan efek samping yang diantisipasi, psikiatri atau medis umum yang terjadi bersamaan kondisi, potensi interaksi obat, biaya. Adanya gangguan psikiatri atau umum yang terjadi bersamaan kondisi medis dapat menjadi faktor signifikan yang mempengaruhi pemilihan obat antidepresan (Laura J, 2010).

#### 4. Rasionalitas

Penggunaan obat yang dapat dikatakan rasional jika pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhan klinisnya atau sesuai dengan indikasinya, dosis, periode waktu yang *adequate* dan rasional dalam pembiayaan. Tujuan penggunaan obat secara rasional untuk meningkatkan efektivitas dan menghindari efek samping yang akan terjadi serta efisiensi biaya pengobatan. Selain itu mempermudah masyarakat luas dalam mengakses pembelian obat dengan harga yang terjangkau, mencegah hal yang membahayakan pasien, dan meningkatkan kepercayaan pasien pada mutu pelayanan kesehatan yang tersedia (Lisni, Octavia and Iskandar, 2020).

Efek dari penggunaan obat yang tidak rasional yaitu menurunkan kualitas terapi yang akan berdampak dalam meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas, meningkatkan biaya pengobatan dan dalam penggunaan antibiotik dapat terjadi resistensi. Terdapat penilaian dalam penggunaan obat secara rasional yaitu persepan, pelayanan pasien, dan

fasilitas kesehatan. Ketiga indikator ini digunakan dalam menilai penggunaan obat secara rasional di unit pelayanan dengan membandingkan anatar unit atau dan mlihat terjadinya perubahan dari interversi (Lisni *et al*, 2020).

## 5. Interaksi Obat

Interaksi obat adalah interaksi yang muncul ketika efek dari suatu obat berubah karena adanya obat lainnya, obat herbal, makanan, minuman, atau zat kimia yang ada. Interaksi antar obat dapat memberikan dampak negatif seperti meningkatkan toksisitas atau menurunkan efikasi. Namun beberapa interaksi obat juga memiliki dampak positif untuk meningkatkan *outcome* terapi yang diharapkan. Mekanisme interaksi obat dapat digolongkan menjadi dua yaitu interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang memiliki hubungan dengan dengan ADME obat (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Eliminasi).

Pada interaksi obat dalam fase absorpsi, interaksi yang dapat muncul antara lain, perubahan efek akibat pH gastrointestinal, adsorpsi, pembentukan khelat, dan pembentukan kompleks, perubahan motilitas gastrointestinal, induksi atau inhibisi dari protein transport obat, malabsorpsi karena obat.

★ Pada interaksi obat dalam fase distribusi yang dapat muncul antara lain, interaksi protein-binding, dan induksi atau inhibisi transporter protein obat. Pada interaksi obat dalam fase metabolisme, interaksi yang dapat muncul antara lain, perubahan *first-pass metabolism*, induksi enzim, inhibisi enzim, perubahan akibat faktor genetic, prediksi interaksi obat dengan isoenzyme sitokrom P450.

Pada interaksi obat dalam fase ekskresi, interaksi yang dapat muncul antara lain, perubahan pH urin, berubah ekskresi aktif tubular renal, perubahan aliran darah dalam renal dan perubahan jalur ekskresi bilier dan entero-hepatic.

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang disebabkan oleh perubahan efek obat akibat adanya kehadiran obat lain pada situs aksi.

Beberapa obat secara langsung berkompetisi pada reseptor tertentu dan beberapa secara tidak langsung yang berhubungan dengan mekanisme fisiologis. Beberapa contoh interaksi farmakodinamik antara lain :

- a) Interaksi aditif dan sinergik, yaitu ketika dua obat memiliki efek yang sama ditambahkan maka akan meningkatkan efeknya. Selain meningkatkan efek terapinya, efek sampingnya juga akan meningkat.
- b) Interaksi berlawanan (antagonis), yaitu bersifat kontras dengan interaksi aditif atau sinergik. Ketika obat memiliki efek berlawanan maka akan menurunkan efektivitas terapinya.
- c) Interaksi obat atau neurotransmitter uptake, yaitu ketika obat yang berefek pada neuron adrenergic dicegah dengan kehadiran obat lainnya.
- d) Interaksi obat dengan herbal, yaitu interaksi antara obat yang bersifat 'konvensional' dengan obat tradisional atau herbal.
- e) Interaksi obat dengan makanan, yaitu interaksi antara obat dengan makanan yang dapat mempengaruhi absorpsi obat melalui efek dari perubahan motilitas gastrointestinal atau pengikatan obat (Baxter, 2010)

*Drug Interaction Probability Scale* telah dikembangkan untuk memberikan panduan dalam mengevaluasi penyebab interaksi obat pada pasien spesifik. Tujuannya adalah untuk membantu praktisi dalam *assessment* penyebab efek yang merugikan dari obat yang disebabkan oleh interaksi obat. DIPS menggunakan seri pertanyaan yang berkaitan dengan potensi interaksi obat yang diperkirakan dengan skor probabilitas. Pemeriksaan yang akurat menggunakan DIPS membutuhkan pengetahuan sifat farmakologi dari objek dan obatnya. Pengetahuan yang inadekuat terhadap obat yang terlibat dan mekanisme dasar dari interaksi dapat menjadi pembatas untuk beberapa penggunaannya. DIPS juga dapat digunakan untuk bahan pembuatan artikel yang menjelaskan laporan kasus dari interaksi obat, dan evaluasi dari laporan kasus yang telah dipublikasikan (Horn *et al.*, 2007).

**Tabel 2.8** Daftar kuesioner DIPS

<b>Pertanyaan DIPS</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unknown atau NA</b>
1. Apakah ada laporan yang dapat dipercaya sebelumnya mengenai interaksi ini pada manusia?	+1	-1	0
2. Apakah interaksi obat yang diobservasi ini sesuai dengan literatur tentang mekanisme interaksi dari obat presipitan?	+1	-1	0
3. Apakah interaksi obat yang diobservasi ini sesuai dengan literatur tentang mekanisme interaksi dari obat objek?	+1	-1	0
4. Apakah interaksi tersebut terjadi pada waktu yang tepat (onset atau offset)?	+1	-1	0
5. Apakah terjadi penurunan efek interaksi ketika obat presipitan dihentikan tetapi tidak ada perubahan pada obat objek. (Jika obat presipitan tidak dihentikan, maka pilihlah "Unknown atau NA" dan melewati Pertanyaan	+1	-2	0
6. Apakah interaksi muncul kembali ketika obat presipitan diberikan lagi pada penggunaan obat objek yang	+2	-1	0

---

lama

7. Adakah penyebab lain dari kejadian interaksi obat tersebut?      -1      +1      0

8. Apakah obat objek terdeteksi dalam darah atau cairan tubuh lain pada konsentrasi yang sesuai dengan interaksi yang tersebut diatas?      +1      0      0

9. Apakah interaksi obat telah didukung oleh bukti objektif yang sesuai dengan efek pada obat objek (selain disebabkan konsentrasi obat berdasarkan pertanyaan 8)?      +1      0      0

10. Apakah interaksi lebih besar ketika dosis obat presipitan ditingkatkan atau berkurang ketika dosis obat presipitanya diturunkan?      +1      -1      0

SKOR TOTAL

---

*The Drug Interaction Probability Scale (DIPS)*

Penafsiran nilai total :

- Tidak ada interaksi = <2
- Kemungkinan interaksi = 2-4
- Kemungkinan besar = 5-8
- Pasti terdapat interaksi = >8

(Horn *et al.*, 2007)

## 6. Efek Samping Obat

*World Health Organization* (WHO) mengemukakan bahwa efek samping obat yang tidak diinginkan atau *Adverse Drug Reactions* (ADRs) merupakan obat yang memberikan respon yang merugikan dan terjadi pada dosis lazim digunakan sebagai diagnosis, terapi pencegahan, dan untuk modifikasi fungsi fisiologis (Sharma R, 2014).

Upaya meminimalisir terjadinya resiko dari efek samping suatu obat yang tidak diinginkan, terdapat beberapa proses keamanan dengan mengevaluasi dan mengkonfirmasi jika didapatkan adanya tanda bahaya, tindakan pengaturan yang tepat akan segera diambil untuk meminimalkan risiko, seperti merubah obat yang digunakan, pembatasan dosis, atau kontraindikasi (Goedecke T, 2018).

Efek samping yang sering ditemukan pada golongan SSRI adalah gangguan pada saluran cerna, insomnia dan disfungsi seksual. Pada golongan Trisiklik dan tetrasiklik yaitu antikolinergik. Pada golongan SNRI efek samping yang sering terjadi adalah meningkatnya berat badan, hipertensi dan mengantuk. Serotonin and  $\alpha_2$  adrenergic receptor antagonists menyebabkan mual dan sakit kepala (Moeloek, 2013). Algoritma Naranjo merupakan kuisisioner dalam perancangannya ditujukan untuk menjadi acuan apakah efek yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh obat atau faktor lain. Algoritma Naranjo tersusun pada sepuluh pertanyaan dan akan digunakan untuk menilai apakah jika terdapat efek yang yang tidak diinginkan disebabkan oleh obat atau faktor lain.

**Tabel 2.9** Daftar kuesioner Naranjo

No	Pertanyaan	Skala		
		Ya	Tidak	N/A
1	Apakah ada laporan efek samping obat yang serupa?	1	0	0
2	Apakah efek samping obat terjadi setelah pemberian obat yang	2	-1	0

	dicurigai?				
<b>3</b>	Apakah efek samping obat membaik setelah obat dihentikan atau obat antagonis khususdiberikan?	1	0	0	
<b>4</b>	Apakah Efek Samping Obat terjadi berulang setelah obat diberikan kembali?	2	-1	0	
<b>5</b>	Apakah ada alternative penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadinya efek samping obat?	-1	2	0	
<b>6</b>	Apakah efek samping obat muncul kembali ketika placebo diberikan?	-1	1	0	
<b>7</b>	Apakah obat yang dicurigai terdeteksi di dalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik?	1	0	0	
<b>8</b>	Apakah efek samping obat bertambah parah ketika dosis obat	1	0	0	

	ditingkatkan atau bertambah ringan ketika obat diturunkan dosisnya?			
9	Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya?	1	0	0
10	Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti yang obyektif?	1	0	0

### SKOR Total

Penafsiran Nilai Total :

- Lebih dari 9 : *definite* ADR (pasti ADR)
- Antara 5-8 : *probable* ADR (kemungkinan besar ADR) Antara 1-4 : *possible* ADR (kemungkinan ADR)
- 0 ★ : *doubtful* ADR (bukan ADR)

Keterangan :

N/A : not available (tidak dapat diterapkan pada situasi tsb/tidak diketahui)

Cara pengisian algoritma Naranjo

- 1) Pertanyaan nomor 1 dijawab berdasarkan literatur.
- 2) Pertanyaan nomor 2-4 ditanyakan langsung ke pasien.
- 3) Pertanyaan nomor 5 dijawab dengan melihat ADR obat lain dan keluhan karena penyakit.
- 4) Pertanyaan nomor 6-9 dijawab berdasarkan uji klinis.
- 5) Pertanyaan nomor 10 didukung oleh data lab
- 6) Semua *score* dijumlah berdasarkan angka yang sudah tertera dalam

algoritma Naranjo.

Sumber : Naranjo et.al.,1981

#### 7. Rumah Sakit Jiwa Grhasia (RSJ Grhasia)

Sebelum diresmikan dan berubah nama menjadi Rumah Sakit Grhasia, nama dari awal di bentuknya di tahun 1938 dikenal dengan Rumah Perawatan atau Koloni Orang Sakit Jiwa (KOSJ) Lalijiwo. Visi dari RSJ Grhasia ini adalah "Menjadi Pusat Pelayanan Kesehatan Jiwa dan NAPZA Paripurna yang Berkualitas dan Beretika" dan memiliki misi salah satunya adalah "Mewujudkan pelayanan yang berkualitas dan menjamin keselamatan pasien" dengan motto "Melayani dengan senyum". Rumah Sakit Jiwa Grhasia (RSJ Grhasia) memiliki sistem pelayanan pasien berpegang pada konsep yakni upaya kesehatan jiwa meliputi promosi, prevensi, rehabilitas dan kurasi. Rumah Sakit Jiwa Grhasia (RSJ Grhasia) menjadi salah satu rumah sakit di Daerah Istimewa Yogyakarta ini yang menyediakan pelayanan rawat jalan jiwa dan pelayanan spesialisik lain yang terkait dengan kesehatan jiwa melalui Tri Upaya Bina Jiwa (<http://grhasia.jogjaprov.go.id/>).

Rumah Sakit Jiwa Grhasia (RSJ Grhasia) memiliki 6 Psikiater dan 2 Psikolog yang melayani di setiap harinya. Selain melayani Poli Jiwa, Rumah Sakit Jiwa Grhasia (RSJ Grhasia) juga terdapat pelayanan poli umum, gigi, laboratorium, klinik radiologi, rehabilitas NAPZA, klinik tumbang, rehab medik, pelayanan kegawatdaruratan, pelayanan rawat jalan, pelayanan rawat inap, pelayanan farmasi, pelayanan diklat litbang dan klinik psikologi. Pada saat ini Rumah Sakit Jiwa Grhasia (RSJ Grhasia) memiliki 245 *bed*. Instalasi rawat inap memiliki perawatan intensif dan rawat inap. Wisma rawat inap terdiri dari rawat psikiatri anak dan remaja, rawat psikiatri dewasa dan lanjut usia, rawat psikiatri, rawat anak dan geriatri (<http://grhasia.jogjaprov.go.id/>).

### C. Kerangka Konsep

