

## **REVIEW ARTIKEL : FARMAKOTERAPI DEPRESI DAN PENGARUH JENIS KELAMIN TERHADAP EFIKASI ANTIDEPRESAN**

**Ajeng Ratna Ningtyas, Irma Melyani Puspitasari, Rano Kurnia Sinuraya**

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

E-mail: [ajeng5025@gmail.com](mailto:ajeng5025@gmail.com)

### **Abstrak**

Depresi merupakan penyakit yang berhubungan dengan alam perasaan yang sedih dan gejala penyerta berupa perubahan pola tidur dan nafsu makan, psikomotor, konsentrasi, anhedonia, kelelahan, rasa putus asa, dan tidak berdaya serta bunuh diri. Menurut WHO, terdapat 322 juta orang penderita depresi. Depresi menjadi penyebab utama bunuh diri yaitu 800.000 per tahun. Pengobatan depresi dengan menggunakan obat antidepresan. Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui farmakoterapi yang tepat untuk mengobati depresi dan mengetahui pengaruh jenis kelamin terhadap efikasi antidepresan. Metode yang digunakan dalam review artikel ini adalah studi literature. Studi literature dilakukan dengan cara mencari jurnal, *e-book*, dan situs web yang membahas tentang farmakoterapi depresi dan pengaruh jenis kelamin terhadap efikasi antidepresan. Kriteria tahun penerbitan yang dikumpulkan adalah 10 tahun terakhir. Dari hasil studi literature didapatkan 17 jurnal, 5 *e-book*, dan 1 situs web. Dari studi yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa farmakoterapi depresi yang paling sering digunakan dan lini pertama adalah SSRI dan SNRI. Terdapat pengaruh jenis kelamin terhadap efikasi antidepresan.

**Kata Kunci:** Depresi, Pengobatan, Farmakoterapi, Antidepresan

### **Abstract**

Depression is a disease associated with a feeling of sadness and changes of sleep patterns, diet or appetite, psychomotor, concentration, anhedonia, fatigue, despair, helplessness and suicide. According to WHO, there are 322 million people suffering from depression. Depression is the leading cause of suicide about 800,000 per year. Treatment of depression is using antidepressant drugs. This article review have goal to find out the right pharmacotherapy to treat depression and to know the effect of difference sex on efficacy of antidepressants. The method used in this article review is literature study. Literature study was did by searching for journals, e-book and websites that discussed about pharmacotherapy of depression and the effect of difference sex on efficacy of antidepressant. Criteria for year of publication is last 10 years, The result of literature study obtain 17 journal, 5 e-book, and 1 website. From the study that has done can be concluded that most commonly used pharmacotherapy depression and first line is SSRI and SNRI. There is an effect of difference sex on efficacy of antidepressant.

**Keywords:** Depression, Treatment, Pharmacotherapy, Antidepressants

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

## **PENDAHULUAN**

Depresi adalah terganggunya fungsi normal manusia yang berhubungan dengan alam perasaan yang sedih dan gejala penyertanya, termasuk perubahan pola

tidur dan nafsu makan, psikomotor, konsentrasi, anhedonia, kelelahan, rasa putus asa dan tidak berdaya serta bunuh diri (Sadock & Sadock, 2010). Menurut WHO pada tahun 2017, gejala depresi

dapat ditandai dengan kesedihan, kehilangan minat atau kesenangan, perasaan bersalah atau rendah diri, tidur terganggu atau nafsu makan terganggu, perasaan lelah, dan menurunnya konsentrasi.

Menurut WHO, Depresi termasuk kontributor terbesar penyebab ketidakmampuan dan penyebab utama bunuh diri hampir 800.000 per tahun. Jumlah orang yang hidup dengan depresi di dunia sekitar 322 juta.

Penggunaan antidepresan telah meningkat 3 sampai 4 kali lipat di Amerika Serikat dan negara maju lainnya (Paulose-Ram et al, 2007; Olfson et al, 2002). Peningkatan penggunaan antidepresan berhubungan dengan peningkatan pengetahuan, peningkatan kepekaan terhadap penyakit, diagnosis depresi yang lebih baik, dan berkurangnya stigma penyakit yang melekat. Dan dapat terjadi juga karena diperkenalkan obat antidepresan baru yaitu *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) dan *Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI), yang lebih toleransi dan memiliki indikasi yang luas dibandingkan obat antidepresan yang telah beredar sebelumnya yaitu trisiklik (TCA) (Isacson et al, 1999).

Dalam beberapa tahun terakhir secara global, pola penggunaan antidepresan telah berubah. Penggunaan obat – obatan konvensional seperti antidepresan *Tricyclic* (TCA) dan *Monoamine Oxidase Inhibitor*

(inhibitor MAO) secara perlahan mulai digantikan oleh *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI), *Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI), dan jenis antidepresan lainnya (Yerkade dan Siddiqui, 2017).

Depresi lebih sering terjadi 2 kali lipat pada wanita dibandingkan pria. Penyebab terjadinya perbedaan ini masih tidak diketahui, tetapi terdapat beberapa teori yang dapat menjelaskan. Beberapa teori tersebut menyatakan adanya hubungan produksi hormon esterogen dan progesteron, estradiol dalam tubuh, dan penurunan monoamine triptofan (Nolen-Hoeksema S, 1990; Harlow BL et al, 2003; Moreno, 2006). Faktor fisiologi seperti perbedaan berat badan, metabolisme enzim, atau konsentrasi hormon dapat mempengaruhi farmakokinetik antidepresan pada pria dan wanita. Sehingga diharapkan dengan mempertimbangkan jenis kelamin dan efikasi dari obat antidepresan, dapat mempengaruhi pemilihan antidepresan di dunia klinis.

## METODOLOGI PENELITIAN

### Pencarian pustaka

Pencarian pustaka berupa jurnal, buku maupun situs web dilakukan menggunakan Komputer. Digunakan kalimat yang berhubungan dengan penyakit depresi untuk pencarian.

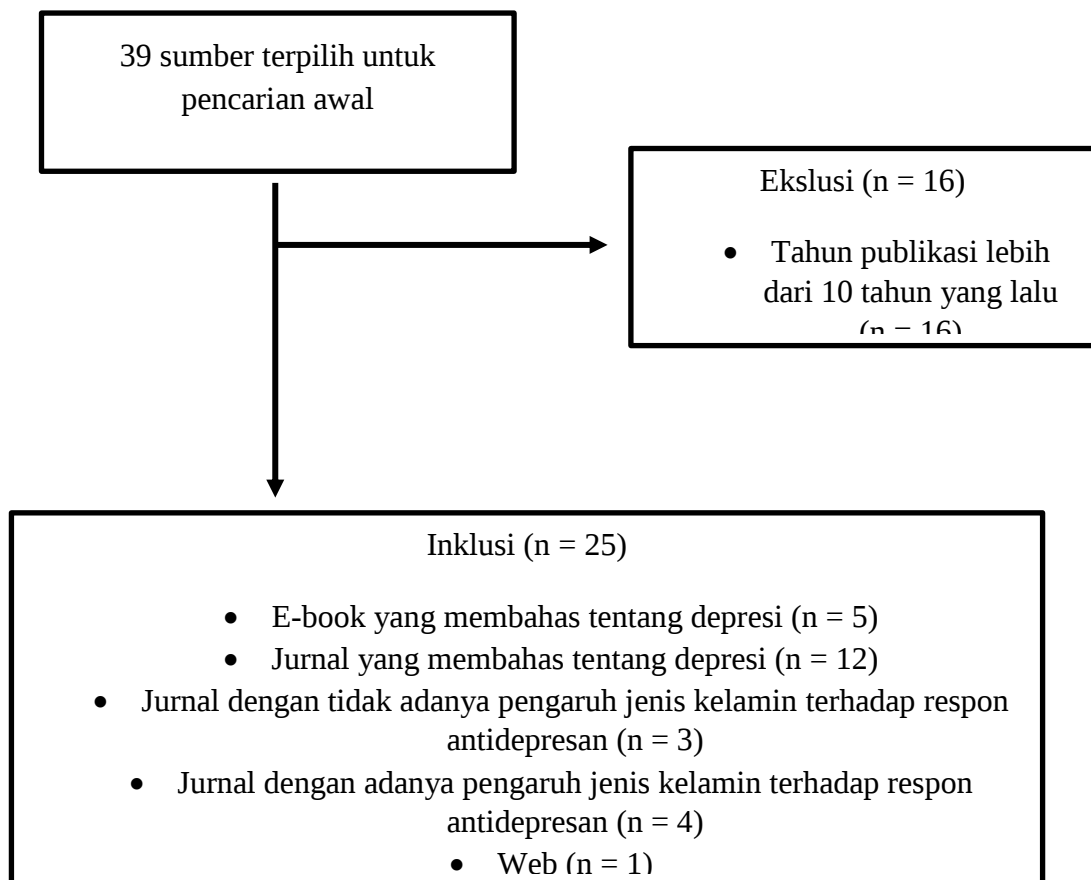
Pencarian pustaka dilakukan menggunakan google.com, google scholar, ncbi, Elsevier, science direct, springer link, dan situs penyedia jurnal lainnya. Pustaka yang dikumpulkan dari tahun 2008-2018.

### Kriteria Seleksi

Setelah mengidentifikasi pustaka potensial, pustaka tersebut diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk kriteria inklusi adalah pustaka yang memuat tentang informasi depresi, pustaka yang memuat informasi tentang pengobatan depresi 10 tahun terakhir, studi

populasi terdiri dari pasien yang menderita depresi, dan studi populasi yang menganalisis efikasi antidepresan terhadap jenis kelamin. Sedangkan untuk kriteria eksklusi adalah pustaka yang memuat informasi tentang pengobatan depresi tetapi lebih dari 10 tahun terakhir, pustaka yang memuat informasi tentang pengobatan depresi tetapi dengan penyakit lain (komorbid), pustaka yang memuat informasi tentang pengobatan depresi tetapi tidak untuk orang dewasa, pustaka yang tidak memiliki informasi yang cukup.

### HASIL



| No | Jenis Sumber Data | Nama Jurnal/Buku/Web             | Penulis                                | Judul Jurnal/Buku/Web                                                         | Informasi                                                                                                                                                              |
|----|-------------------|----------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Buku              | Depresi: Tinjauan Psikologis     | Lumis, 2009                            | Depresi: Tinjauan Psikologis                                                  | Definisi Depresi                                                                                                                                                       |
| 2. | Web               | American Psychiatric Association | American Psychiatric Association, 2018 | What is depression?                                                           | Definisi Depresi                                                                                                                                                       |
| 3. | Jurnal            | Annual Review Public Health      | Kessler and Evelyn, 2011               | The Epidemiology of Depression                                                | Wanita memiliki resiko depresi 2 kali lebih tinggi dibandingkan pria; Prevalensi lamanya hidup bervariasi; Terjadi depresi lebih tinggi di negara berpendapatan tinggi |
| 4. | Buku              |                                  | Wells et al., 2009                     | Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition                                      | Terdapat 5 jenis hipotesis terjadinya depresi; mekanisme MAOI; Mekanisme trisklik                                                                                      |
| 5. | Jurnal            | Behavior Analyst Journal         | Kanter et al., 2008                    | The Nature of Clinical Depression: Symptoms, Syndromes, and Behavior Analysis | Gejala depresi tiap individu dapat berbeda beda.                                                                                                                       |
| 6. | Buku              |                                  | NICE, 2010                             | Depression: The Treatment and Management of Depression in Adult.              | Kriteria diagnosis menurut ICD terdapat 2-3 gejala, sedangkan DSM terdapat 5 atau lebih                                                                                |
| 7. | Jurnal            | Journal of Clinical Psychiatry   | Nutt et al., 2010                      | International Consensus Statement on Major Depressive Disorder                | SSRI dan SNRI digunakan sebagai lini pertama; Algoritma terapi depresi yang diadaptasi dari algoritme terapi yang ada di Jepang                                        |
| 8. | Jurnal            | Drug Context                     | Santarsieri and Schwartz, 2014         | Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians  | SSRI digunakan sebagai lini pertama karena cenderung memiliki efek samping yang lebih aman; Contoh obat                                                                |

| No   | Jenis Sumber Data | Nama Jurnal/Buku/Web                               | Penulis                    | Judul Jurnal/Buku/We b                                                                                                                              | Informasi                                                                                                    |
|------|-------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MAOI |                   |                                                    |                            |                                                                                                                                                     |                                                                                                              |
| 9.   | Buku              |                                                    | Katzung et al, 2012        | <i>Basic &amp; Clinical Pharmacology 12<sup>th</sup> edition</i>                                                                                    | Sifat sifat obat SSRI                                                                                        |
| 10.  | Jurnal            | <i>Journal of American Physicians and Surgeons</i> | Kauffman et al, 2009       | <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Drugs: More Risks than Benefits?</i>                                                               | Contoh obat golongan SSRI dan efek samping                                                                   |
| 11.  |                   | <i>. Worst Pills Best Pills News</i>               | Wolfe, 2008                | <i>SSRI can have dangerous interaction with other drugs</i>                                                                                         | Pelaporan SSRI berinteraksi dengan 40 jenis obat lain                                                        |
| 12.  | Jurnal            | <i>Journals Acta Poloniae Pharmaceutica</i>        | Dwizota and Olajossy, 2016 | <i>Vortioxetine – The new antidepressant agent with precognitive properties.</i>                                                                    | Penemuan vortioxetine sebagai golongan SSRI yang dapat ditoleransi dengan baik dan efek samping paling kecil |
| 13.  | Buku              |                                                    | Tjay & Rahardja, 2010      | <i>Obat Obat Penting</i>                                                                                                                            | Mekanisme kerja SSNI dengan pengangkutan serotonin dan norepinefrin; Mekanisme MAOI                          |
| 14.  | Jurnal            | <i>Innovations in Clinical Neuroscience</i>        | Sansone dan Sansone, 2014  | <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake inhibitor: A Pharmacological Comparison</i>                                                                    | Contoh obat SNRI                                                                                             |
| 15.  | Jurnal            | <i>Journal of ECT</i>                              | Lisabnb y et al, 2009      | <i>Toward Individualized post-electroconvulsive therapy care: piloting the symptom-titrated, algorithm-based longitudinal (STABLE) intervention</i> | Terapi dengan ECT lebih memiliki respon tinggi dibandingkan dengan antidepresan                              |
| 16.  | Jurnal            | <i>Journal of ECT</i>                              | McClinctock, 2011          | <i>A Systematic Review of the Combined Use of Electroconvulsive</i>                                                                                 | Strategi pencegahan kambuhnya depresi setelah terapi ECT                                                     |

| No  | Jenis Sumber Data | Nama Jurnal/Buku/Web                    | Penulis               | Judul Jurnal/Buku/We b                                                                                                                                                                                                              | Informasi                                                              |
|-----|-------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|     |                   |                                         |                       | <i>Therapy and Psychotherapy for Depression</i>                                                                                                                                                                                     |                                                                        |
| 17. | Jurnal            | <i>Journal Clinical Psychopharmacol</i> | Kornstein et al, 2010 | <i>Analysis by age and sex of efficacy data from placebo-controlled trials of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder</i>                                                                                      | Tidak terdapat pengaruh perbedaan jenis kelamin terhadap respon terapi |
| 18. | Jurnal            | <i>Journal Clinical Psychiatry</i>      | Kornstein et al, 2014 | <i>Influence of sex and menopausal status on response, remission, and recurrence in patient with recurrent depressive disorder treated with venlafaxine extended release or fluoxetine: analysis of data from the PREVENT study</i> | Tidak terdapat pengaruh perbedaan jenis kelamin terhadap respon terapi |
| 19. | Jurnal            | <i>Depress Anxiety</i>                  | Cuijpers et al, 2014  | <i>Gender as predictor and moderator of outcome in cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy for adult depression: an individual patient data meta analysis</i>                                                               | Tidak terdapat pengaruh perbedaan jenis kelamin terhadap respon terapi |
| 20. | Jurnal            | <i>Journal of Psychiatry Research</i>   | Young et al, 2009     | <i>Sex differences in response to citalopram: a STAR*D report</i>                                                                                                                                                                   | Perempuan menunjukkan respon yang lebih baik dibandingkan laki laki    |
| 21. | Jurnal            | <i>Journal of Psychiatry Research</i>   | Yang et al, 2011      | <i>. Gender differences in 12-week</i>                                                                                                                                                                                              | Perempuan menunjukkan respon yang lebih baik                           |

| No  | Jenis Sumber Data | Nama Jurnal/Buku/Web                 | Penulis               | Judul Jurnal/Buku/We b                                                                                                                                                                           | Informasi                                                                         |
|-----|-------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|     |                   |                                      |                       | <i>antidepressant treatment outcomes for a naturalistic secondary care cohort: the CRESCEND study.</i>                                                                                           | dibandingkan laki laki                                                            |
| 22. | Jurnal            | <i>Journal of Affective Disorder</i> | Tsai et al, 2009      | <i>Sexually dimorphic effect of catechol-O-methyltransferase val158 met polymorphism on clinical response to fluoxetine in major depressive pasien</i>                                           | Laki laki dengan genotype COMT memiliki respon lebih buruk terhadap fluoxetine    |
| 23. | Jurnal            | <i>Human Psychopharmacology</i>      | Morishita et al, 2008 | <i>Predictors of response to sertraline in patients with major depression</i>                                                                                                                    | Perempuan jepang lebih memiliki respon terhadap sertraline dibandingkan laki laki |
| 24. | Jurnal            | <i>American Family Physician</i>     | Adams et al, 2008     | <i>Pharmacologic Management of Adult Depression</i>                                                                                                                                              | Dosis obat antidepresan                                                           |
| 25. | Jurnal            | <i>PLOS One</i>                      | Suzuki et al, 2015    | <i>Screening for Major Depressive Disorder with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9 and PHQ-2) in an Outpatient Clinic Staffed by Primary Care Physicians in Japan: A Case Control Study</i> | PHQ-9 dapat digunakan untuk diagnosis dan deteksi depresi                         |

**Tabel 1.** Pustaka yang digunakan

## Definisi

Depresi dapat didefinisikan sebagai perasaan sendu atau sedih yang disertai perlambatan gerak dan fungsi tubuh. Selain

itu depresi juga dapat didefinisikan sebagai gangguan perasaan yang ditandai adanya afek disforik (kehilangan kegembiraan/gairah) disertai gejala gejala

lain, seperti gangguan tidur dan menurunnya selera makan (Lumis, 2009). Sedangkan menurut *American Psychiatric Association*, adalah penyakit serius yang mempengaruhi secara negatif perasaan, cara berpikir pasien, dan perilaku pasien. Depresi menyebabkan rasa sedih atau kehilangan minat terhadap aktivitas yang disenangi. Menyebabkan variasi emosi dan masalah fisik dan penurunan kemampuan pasien ketika bekerja dan di rumah (*American Psychiatric Association*, 2018).

### **Epidemiologi**

Depresi adalah gangguan yang umum terjadi di semua negara. Prevalensi lamanya hidup penderita depresi sangat bervariasi antar negara. Prevalensi terjadinya depresi lebih tinggi di negara berpenghasilan tinggi dibandingkan dengan negara berpenghasilan rendah. Usia yang memiliki resiko terkena depresi terbanyak adalah usia awal dewasa. Jika dibandingkan wanita dan pria, wanita di seluruh dunia menunjukkan nilai konsisten memiliki resiko depresi kira kira dua kali dari pria. Korelasi sosio-demografi lainnya tidak menunjukkan nilai konsisten (Kessler and Evelyn, 2013).

### **Patofisiologi**

#### **1. Hipotesis Biogenik Amin**

Hipotesis ini melibatkan hasil dari beberapa penemuan yang dilakukan pada awal tahun 1950. Ditemukan

bahwa obat antihipertensi reserpine menurunkan kadar neurotransmitter dari norepinephrin, 5-HT, dan dopamin dan memperlihatkan gejala klinis pada 15% atau lebih pasien. Lalu ditemukan bahwa halusinogen asam lisergik dietilamin menghalangi reseptor perifer dari serotonin, dan efek halusinogen dari asam lisergik dietilamin memiliki efek yang serupa pada sistem saraf pusat (SSP) reseptor serotonin (Wells et al, 2009).

#### **2. Teori perubahan postsinaptik pada sensitivitas reseptor**

Teori ini menjelaskan beberapa studi tentang antidepresan yang menyebabkan terjadinya desensitisasi atau perubahan dari norepinephrin atau reseptor 5HT<sub>1A</sub> yang berhubungan dengan efek antidepresan (Wells et al, 2009).

#### **3. Hipotesis disregulasi**

Dalam teori ini terjadi kegagalan regulasi homeostatik dari sistem neurotransmitter daripada peningkatan atau penurunan absolut. Menurut hipotesis ini, agen antidepresan yang efektif adalah agen antidepresan yang dapat mengembalikan regulasi sistem neurotransmitter (Wells et al, 2009).

#### **4. Hipotesis 5-HT/Norepinephrin**

Teori ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara 5-HT dan aktivitas norepinephrin, dan kedua sistem serotonergik dan noradrenergik terlibat

dalam respon antidepresan (Wells et al, 2009).

## 5. Peran dopamin

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan neurotransmisi dopamin pada jalur mesolimbik terkait dengan mekanisme kerja antidepresan (Wells et al, 2009).

## Gejala

Perubahan mood atau disforia adalah salah satu gejala yang dapat digunakan untuk mendiagnosis depresi. Sebagai tambahan, terdapat beberapa gejala dari depresi, termasuk kehilangan minat terhadap suatu aktivitas, perubahan tidur dan nafsu makan, merasa bersalah, putus asa, lelah, permasalahan konsentrasi, dan keinginan bunuh diri, retardasi fisikomortor, dan agitasi. Namun, gejala depresi tiap pasien bisa berbeda beda antara satu pasien dengan yang lain. Contohnya, beberapa pasien merasakan gejala vegetatif dari depresi (penurunan nafsu makan dan insomnia), terdapat juga beberapa pasien yang mengalami kebalikan dari gejala vegetatif ini (peningkatan nafsu makan dan hypersomnia) (Kanter et al, 2008).

## Diagnosis

Kriteria untuk diagnosa episode depresi menurut ICD-10 dan DSM-IV hampir sama namun memiliki beberapa perbedaan. Menurut ICD-10, pasien harus

mempunyai dua dari tiga gejala awal (suasana hati yang tertekan, kehilangan minat dalam kegiatan sehari – hari dan penurunan energi) ditambah dengan setidaknya dua dari tujuh gejala yang lain. Sedangkan menurut DSM-IV, pasien harus mempunyai lima atau lebih gejala dari Sembilan gejala yang ada dengan satu dari dua gejala utama (suasana hati yang tertekan dan kehilangan minat). Kriteria gejala yang muncul menurut ICD-10 dan DSM-IV harus mengakibatkan gangguan fungsional yang meningkat seiring dengan peningkatan keparahan episode depresi (NICE, 2010).

Selain gejala, terdapat alat bantuan yang dapat digunakan untuk mendiagnosis depresi yaitu kuisioner PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire*). PHQ-9 adalah kuisioner yang diisi sendiri oleh pasien yang terdiri dari 9 pertanyaan seputar gejala depresi. Batas minimal skor untuk deteksi depresi dapat berbeda tiap negara. Skor 0-4 tidak depresi, skor 5-9 depresi ringan, skor 10-14 depresi sedang, skor 15-19 depresi sedang menuju berat, skor 20-27 depresi berat. Kuisioner ini telah digunakan diberbagai negara dan terbukti efektif untuk diagnosis depresi. Namun skor minimal  $\geq 11$  untuk deteksi depresi di Jepang (Suzuku et al, 2015).

## Farmakoterapi

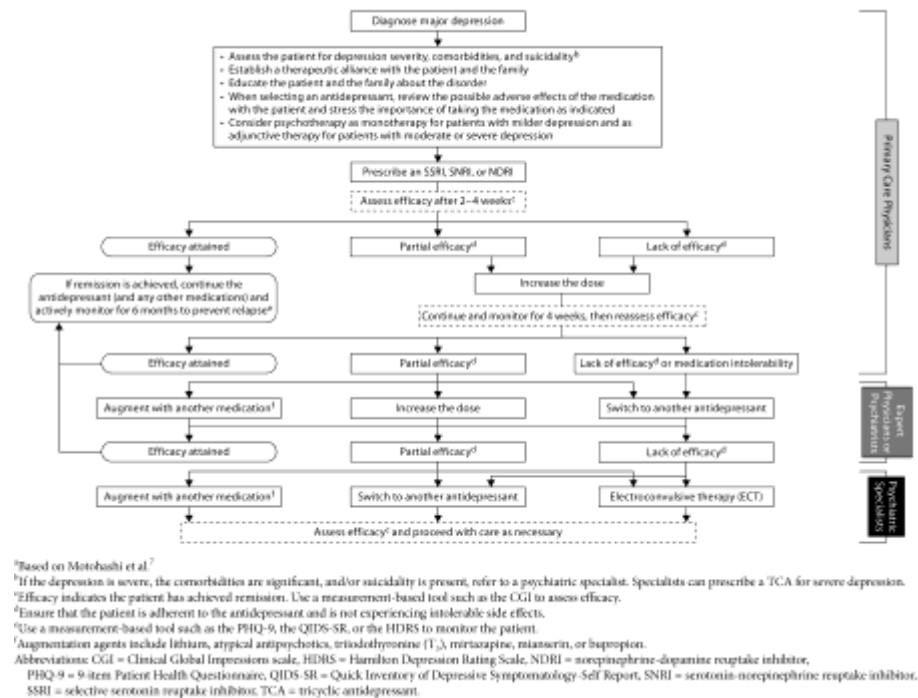
Pengobatan depresi biasanya menggunakan obat antidepresan. Pembagian obat

antidepresan dibedakan berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI),

*Serotonine Norepinephrine Reuptake Inhibitor* (SNRI), Inhibitor Monoamin Oksidase, Trisiklik

## Algoritma

Figure 1. International Consensus Algorithm for Treating Major Depressive Disorder<sup>a</sup>



Gambar 1, Algoritma terapi depresi

(Nutt et al, 2010).

### 1. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI)

Mekanisme kerja dari SSRI adalah menghambat pengambilan 5-HT ke dalam neuron presinaptik. Sering digunakan sebagai lini pertama karena efek samping yang cenderung aman (Santarsieri and Schwartz, 2015). Obat jenis ini memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor monoamine tetapi tidak memiliki afinitas terhadap adrenoreseptor  $\alpha$ , histamin, muskarinik atau asetilkolin yang terdapat juga pada obat antidepresan trisiklik (Katzung, et al., 2012). Beberapa contoh

obat yang termasuk ke dalam golongan SSRI adalah citalopram, fluvoxamine, paroxetine, fluoxetine, sertraline (Kaufman, 2009). Efek samping dari SSRI adalah sakit kepala, insomnia, kelelahan, kecemasan, disfungsi seksual, peningkatan berat badan (Santarsieri and Schwartz, 2015). SSRI dilaporkan berinteraksi dengan 40 obat lainnya menyebabkan serotonin syndrome. Ciri ciri dari sindrom ini adalah kekakuan, tremor, demam, kebingungan, atau agitasi. SNRI juga dapat menyebabkan sindrom serotonin. Namun, obat trisiklik tidak memiliki efek

samping tersebut kecuali amitriptyline (Wolfe, 2009). Penelitian terbaru menyebutkan terdapat obat golongan SSRI yaitu vortioxetine yang dapat ditoleransi dengan baik dan prevalensi efek samping kecil. Vortioxetine dapat meningkatkan kualitas hidup pasien yang menderita depresi dengan signifikan (Dziwota and Olajosy, 2016).

## **2. Serotonine Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)**

SNRI bekerja dengan melakukan pengangkutan serotonin dan norepinefrin. Pengangkutan norepinefrin secara struktur mirip dengan pengangkutan serotonin. Pengangkutan norepinefrin memiliki afinitas ringan terhadap dopamine. Afinitas sebagian besar SNRI cenderung lebih besar untuk pengangkut serotonin daripada norepinefrin (Tjay & Rahardja, 2010). Beberapa contoh obat yang termasuk ke dalam golongan SNRI adalah venlafaxine, duloxetine, desvenlafaxine, milnacipran, levomilnacipran (Sansone and Sansone, 2014).

## **3. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)**

Bekerja dengan mekanisme meningkatkan konsentrasi norepinefrin, 5-HT, dan dopamine dalam neuron sinaps melalui penghambatan sistem enzim monoamine oxidase (MAO) (Wells et al, 2009). Monoamin oksidase dalam tubuh memiliki fungsi deaminasi oksidatif katekolamin di

mitokondria. Proses ini dihambat oleh MAOI karena terbentuknya suatu kompleks antara MAOI dan MAO sehingga mengakibatkan peningkatan kadar epinefrin, norepinefrin, dan serotonin. MAOI tidak hanya menghambat MAO, tetapi menghambat juga enzim lain yang mengakibatkan terganggunya metabolisme obat di hati (Tjay & Rahardja, 2010). Penggunaan obat golongan MAOI sudah sangat jarang dikarenakan efek toksik. Efek samping yang sering terjadi adalah hipotensi dan hipertensi. Contoh obat MAOI adalah isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine, selegiline (Santarsieri and Schawrtz, 2015).

## **4. Trisiklik (TCA)**

Obat golongan trisiklik efektif untuk penyakit depresi, tetapi penggunaannya telah berkurang karena telah tersedia obat yang mempunyai efektivitas terapi yang sama tetapi mempunyai dosis yang lebih aman dan lebih toleransi. Mekanisme obat golongan trisklik ini bekerja adalah dengan menngambat ambilan dari norephinefrin dan 5-HT, menghambat adrenergik, kolinergik, dan reseptor histaminergik (Wells., et al., 2009).

## **5. Terapi Elektrokonvulsif (ECT)**

Elektrokonvulsif adalah salah satu pengobatan yang efektif untuk mengobati depresi mayor. Pengobatan ini efektif karena repson relative tinggi dibandingkan dengan pengobatan menggunakan

antidepresan (Lisanby, 2007). Walaupun memiliki efikasi yang tinggi, kambuh depresi juga tinggi. Untuk melindungi dari kambuhnya depresi, terdapat 2 strategi

yaitu augmentasi ECT dengan farmakoterapi pada saat fase akut, atau melanjutkan terapi dengan salah satu dari terapi (McClintock, 2011).

| No  | Golongan                    | Nama Obat     | Dosis        |
|-----|-----------------------------|---------------|--------------|
| 1.  | SSRI                        | Citalopram    | 20-60 mg     |
| 2.  | SSRI                        | Escitalopram  | 10-20 mg     |
| 3.  | SSRI                        | Fluoxetine    | 20-80 mg     |
| 4.  | SSRI                        | Paroxetine    | 2-50 mg      |
| 5.  | SSRI                        | Sertraline    | 50-200 mg    |
| 6.  | SNRI                        | Duloxetine    | 530-90 mg    |
| 7.  | SNRI                        | Venlafaxine   | 37,5-22,5 mg |
| 8.  | Generasi kedua antidepresan | Bupropion     | 100-200 mg   |
| 9.  | Generasi kedua antidepresan | Bupropion     | 150-450 mg   |
| 10. | Generasi kedua antidepresan | Mirtazapine   | 15-45 mg     |
| 11. | Generasi kedua antidepresan | Nefazodone    | 100-300 mg   |
| 12. | Generasi kedua antidepresan | Trazodone     | 150-600 mg   |
| 13. | Trisklik                    | Amitriptyline | 25-300 mg    |
| 14. | Trisklik                    | Imipramine    | 25-200 mg    |
| 15. | Trisklik                    | Notriptyline  | 25-150 mg    |

**Tabel 2, Dosis obat antidepresan**

(Adams et al, 2008).

## PEMBAHASAN

Pada dasarnya efektifitas obat antidepresan cenderung sama antara satu golongan dengan golongan lainnya. Yang membedakan antar golongan tersebut adalah efek samping, interaksi obat, dan harga. Riwayat respon positif pada obat tertentu pada individu atau keluarga, dapat digunakan sebagai acuan terhadap pengobatan pasien.

SSRI sering digunakan sebagai lini pertama. Sedangkan lini kedua biasanya adalah kombinasi venlafaxine dan bupropion. Trisiklik dan kombinasi inhibitor sebagai lini ketiga. MAOI sebagai

lini terakhir jika pasien tidak memberikan respon terhadap obat golongan lainnya.

Hal ini sejalan dengan algoritma yang dibuat oleh Nutt et al., 2010. SSRI atau SNRI sebagai lini pertama, jika tidak efektif dapat ditingkatkan dosisnya. Selain dengan terapi obat antidepresi, terapi pendukung yaitu elektrokonvulsif. Elektrokonvulsif adalah terapi kejut listrik dimana tubuh pasien akan dialiri oleh listrik. Beberapa penelitian menyatakan bahwa terapi cukup aman efektif untuk mengobati depresi mayor.

Terapi pendukung lainnya adalah olahraga teratur. Penelitian yang dilakukan oleh Carek et al pada tahun 2011

menyatakan bahwa ketidakaktifan fisik dapat menyebabkan penyakit fisiologis. Penelitian ini menunjukkan bahwa penurunan gejala depresi ketika digunakan sebagai terapi pendukung dengan obat-obatan.

Terdapat beberapa teori yang dapat menjelaskan prevalensi terjadinya depresi pada wanita lebih besar 2 kali lipat dibandingkan pria. Adanya hubungan hormone reproduksi pada wanita ketika pubertas (Nolen-Hoeksema, 1990). Adanya penurunan monoamine triptofan yang menyebabkan penurunan transmisi, dan peningkatan gejala depresi secara signifikan pada wanita dibandingkan pria (Morena et al, 2006). Sebuah studi yang terdiri dari 75 relawan dengan umur yang berbeda 21-80 tahun dan terdiri dari 40 perempuan dan laki laki menunjukkan adanya peningkatan platelet monoamine oxidase pada perempuan dibandingkan laki laki (Veral et al., 1997).

Dari pustaka yang terdapat pada tabel menunjukkan bahwa wanita lebih memiliki respon baik terhadap SSRI dibandingkan pria. Namun jika melihat banyaknya subjek dan jenis studi yang dilakukan tidak terdapat adanya perbedaan respon antara pria dan wanita.

Tidak terdapat penjelasan yang cukup terhadap adanya kontradiksi pada data ini, metodologi yang dilakukan mungkin dapat menjelaskan kontradiksi

ini. Contohnya perbedaan sosio-demografi antara subyek yang satu dengan lainnya, kelas dari agen terapeutiknya, dan parameter lain yang berhubungan dengan jumlah dan regimen obat. Kriteria respon yang baik antara satu studi dengan studi lainnay berbeda. Variasi umur antara pasien satu dengan pasien lain juga berpengaruh terhadap hasil, dimana kadar hormon berubah seiring dengan berjalannya waktu.

Adanya pemahaman yang lebih baik terhadap pengaruh perbedaan jenis kelamin pada prevalensi depresi dan pengobatan depresi diharapkan dapat memberikan pengetahuan tambahan terhadap pemilihan terapi antidepresan.

## **SIMPULAN**

Keefektifan antidepresan antara satu golongan dan golongan lainnya cenderung hampir sama. Namun, SSRI digunakan sebagai golongan pertama karena efek samping yang lebih baik aman dibandingkan yang lain. Adanya perbedaan jenis kelamin dapat mempengaruhi pemilihan antidepresan yang cocok.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Rasa syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena rahmat serta karunia-Nya sehingga dapat menyelesaikan review artikel ini. Penulis mengucapkan terimakasih kepada kedua orang tua yang selalu mendukung dan mendoakan penulis,

kepada dosen mata kuliah metodologi penelitian yang telah memberikan ilmu serta kepada dosen pembimbing Ibu Irma Melyani Puspitasari dan Bapak Rano Kurnia Sinuraya yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing penulis, memberikan kritik dan saran serta perbaikan.

### KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, penulisan, dana atau publikasi artikel ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Lumis, Namora L. 2009. *Depresi: Tinjauan Psikologis*. Jakarta: Kencana.
- Nolen-Hoeksema S. 1990. *Sex Differences in Depression*. California: Stanford University Press
- Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. 2003. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: The Harvard Study of Mood and Cycle. *Arch Gen Psychiatry*. 60(1): 29-36
- Moreno FA, McGahuey CA, Freeman MP, Delgado PL. 2006. Sex differences in depressive response during monoamine depletions in remitted depressive subject. *J Clin Psychiatry*. 67(10): 1618-1623.
- Sadock, B. J. & Sadock, V. A., 2010. *Buku Ajar Psikiatri Klinis Edisi 2*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Olfson M, Marcus SC., Druss B., et al. 2002. National Trends in the Outpatient Treatment of Depression. *JAMA*. 287: 203-209
- Paulose-Ram R., Safran MA., Jonas Bs., et al. 2007. Trends in Psychotropic Medication Use Among U.S Adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 16: 560-570
- Isacson G., Boethius G., Henriksson S., et al. 1999. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Have Broadened the Utilisation of Antidepressant Treatment in Accordance with recommendation. Findings from a Swedish Prescription Data Base. *J Affect Disord*. 53:15-22.
- Yerkade & Siddiqui. 2017. A Drug Utilization Study of Antidepressant Drug in A Tertiary Care Hospital. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 6(6): 1405-1409.
- American Psychiatric Association. 2018. What is depression. Available at <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>
- Kessler and Evelyn. 2013. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu Rev Public Health*. 34: 119-138.
- Kanter JW., Busch AM, Weeks CE., et al. 2008. The Nature of Clinical Depression: Symptoms, Syndromes, and Behavior Analysis. *Behav Anal*. 31(1):1-21.
- NICE. 2010. *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adult*. Leicester: National Collaborating Centre for Mental Health.
- Nutt DJ., Jonathan RT., Alan JG., Higuchi T et al. 2010. International Consensus Statement On major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 71(Suppl E1): e08.
- Young EA., Kornstein SG., Marcum SM., et al. 2009. Sex differences in response to citalopram: a STAR\*D

- report. *J Psychiatry Res.* 43(5): 503-511.
- Yang SJ, Kim SY, Stewart R., et al. 2011. Gender differences in 12-week antidepressant treatment outcomes for a naturalistic secondary care cohort: the CRESCEND study. *Psychiatry Res.* 189(1): 82-90.
- Kornstein SG., Clyaton Ah., Soares CN., Padmanabhan SK., Guico-Pabia Ch. 2010. Analysis by age and sex of efficacy data from placebo-controlled trials of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 30(3): 294-299.
- Kornstein SG., Pedersen RD, Holland PJ., et al. 2014. Influence of sex and menopausal status on response, remission, and recurrence in patient with recurrent major depressive disorder treated with venlafaxine extended release or fluoxetine: analysis of data from the PREVENT study. *J Clin Psychiatry.* 75(1):62-68.
- Cuijpers P., Weitz E., Twisk J., et al. 2014. Gender as predictor and moderator of outcome in cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy for adult depression: an individual patient data meta analysis. *Depress Anxiety.* 31(11):941-951.
- Tsai SJ., Gau YT., Hong CJ., et al. 2009. Sexually dimorphic effect of catechol-O-methyltransferase val158 met polymorphism on clinical response to fluoxetine in major depressive patient. *J affect Disord.* 113:183-187.
- Morishita S., Kinoshita T. 2008. Predictors of response to sertraline in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol.* 23: 647-651.
- Wolfe SM. 2008. SSRI can have dangerous interaction with other drugs. *Worst Pills Best Pills News.* 14(1): 2-5.
- Kauffman. 2009. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Drugs: More Risks than Benefits?. *Journal of American Physicians and Surgeons.* 14(1): 2009.
- Santarsieri and Schwartz. 2014. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs Context.* 4:212290.
- Sansone and Sansone. 2014. Serotonin Norepinephrine Reuptake inhibitor: A Pharmacological Comparison. *Innov Clin Neurosci.* 11(3-4): 37-42.
- Dziwota and Olajosy. 2016. Vortioxetine – The new antidepressant agent with precognitive properties. *Acta Pol Pharm.* 73(6): 1433-1437.
- McClintock. 2011. A Systematic Review of the Combined Use of Electroconvulsive Therapy and Psychotherapy for Depression. *Journal ECT.* 27(3): 236-243.
- Lisanby SH., Sampson S, Husain MM, et al. 2008. Toward Individualized post-electroconvulsive therapy care: piloting the symptom-titrated, algorithm-based longitudinal (STABLE) intervention. *J ECT.* 24(3): 179-182.
- Tjay, T. H. & Rahardja, K., 2010. *Obat Obat Penting.* Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Carek PJ., Laibstein SE., Cark SM. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int J Psychiatry Med.* 41(1): 15-28.
- Katzung, B. G., Masters, S. B. & Trevor, A. J., 2012. *Basic & Clinical Pharmacology 12th Edition.* USA: The Mc Graw Hill.
- Wells, B. G., Dipiro, J. T., Schwinghammer, T. L. & Dipiro, C. V., 2009. *Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition.* New York: The McGraw-Hill Companies.

- Veral A., Alper G., Montes G., Ersoz B. 1997. Age and sex related alterations in serum and platelet monoamine oxidase. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 35(4): 265-268.
- Moreno FA., McGahuey CA., Freeman MP., Delgado PL. 2006. Sex differences in depressive response during monoamine depletion in remitted depressive subject. *J Clin Psychiatry.* 67(10): 1618-1623.
- Adams et al. 2008. Pharmacologic Management of Adult Depression. *American Family Physician* 77(6):785-792.
- Suzuki et al. 2015. Screening for Major Depressive Disorder with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9 dan PHQ-2) in an Outpatient Clinic Staffed by Primary Care Physicians in Japan: A Case Control Study. *Journal PLOS One.* 10(3)