

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Depresi

2.1.1 Definisi Depresi

Gangguan depresi adalah gangguan psikiatri yang menonjolkan *mood* sebagai masalahnya, dengan berbagai gambaran klinis yaitu gangguan episode depresi, gangguan distimia, gangguan depresi mayor dan gangguan depresi unipolar serta bipolar (Soetjningsih, 2013).

2.1.2 Jenis Depresi

Gangguan distimia adalah suatu bentuk gangguan *mood* depresi yang ditandai dengan ketiadaan kesenangan atau kenikmatan hidup yang berlangsung terus menerus selama paling sedikit 2 tahun. Gejala umumnya adalah menghindari dari kehidupan sosial, gangguan tidur, dan tidak bisa menikmati hidup, yang paling buruk dapat berupa keinginan bunuh diri, dan isolasi terhadap kehidupan sosial (Hadi, 2015). Gangguan distimia merupakan gangguan perasaan yang bersifat kronis meliputi perasaan tertekan, keadaan gangguan ini tidak lebih parah daripada gangguan depresi mayor (Wells *et al.*, 2016).

Gangguan depresi mayor (depresi unipolar) adalah gangguan perasaan hati yang ditandai dengan munculnya satu atau lebih gejala episode gangguan depresi seperti perasaan tertekan, kehilangan ketertarikan atau kenyamanan, insomnia, agitasi psikomotor, fatigue, dan kehilangan konsentrasi untuk berfikir tanpa adanya sejarah episode manik, hipomanik, atau campuran keduanya selama lebih dari 2 minggu (Kando *et al.*, 2015). Jika terjadi dalam tempo waktu yang lama depresi mayor dapat berlanjut hingga mengganggu fungsi sosial dan kehidupan sehari-hari pasien (Sarwono, 2016).

Gangguan depresi tipe manik (depresi bipolar) merupakan kebalikan dari gangguan depresi. Hal ini ditandai dengan peningkatan suasana hati atau euforia, peningkatan aktivitas dengan berkurangnya kebutuhan untuk tidur dan peningkatan optimisme yang biasanya jadi begitu ekstrim, peningkatan seksualitas yang mungkin dapat mengganggu status pernikahan bagi pasien yang sudah menikah (Belmaker, 2014).

2.1.3 Etiologi Depresi

Etiologi gangguan depresi sangat kompleks, tidak dapat hanya dijelaskan dari satu macam faktor saja, tetapi melibatkan berbagai faktor seperti faktor sosial, perkembangan jiwa, dan biologis. Faktor-faktor tersebut bisa terjadi bersamaan tetapi bisa juga sendiri-sendiri. Gejala yang dilaporkan oleh pasien penderita depresi mayor mencerminkan terjadinya perubahan *neurotransmitter* monoamin dalam otak, terutama norepinefrin (NE), serotonin (5-HT), dan dopamin (DA) (Kando *et al.*, 2015).

Ketidakseimbangan kimiawi otak yang bertugas menjadi penerus komunikasi antar serabut saraf membuat menerima komunikasi secara salah dalam pikiran, perasaan dan perilaku. Karena itu pada terapi farmakologik maka terapinya adalah memperbaiki kerja *neurotransmitter* norepinefrin, serotonin dan dopamin (Hadi, 2015).

2.1.4 Patofisiologi Depresi

Menurut Kando *et al.* (2015), patofisiologi depresi dapat dijelaskan dalam beberapa teori. Teori amina biogenik menyatakan bahwa depresi disebabkan karena kekurangan (*defisiensi*) senyawa monoamin terutama noradrenalin dan serotonin. Oleh karena itu, depresi dapat dikurangi oleh obat yang dapat meningkatkan kesediaan serotonin, dan noradrenalin, misalnya MAO inhibitor atau antidepresan trisiklik. Namun teori ini tidak dapat menjelaskan fakta mengapa onset obat-obat antidepresan umumnya lama (> 4 minggu setelah pemberian dosis), padahal obat-obat tadi bisa meningkatkan ketersediaan *neurotransmitter* secara cepat. Kemudian munculah hipotesis sensitivitas reseptor.

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

menormalkan kembali saraf yang supersensitif. Proses ini membutuhkan waktu sehingga hal ini dapat menjelaskan mengapa aksi obat antidepresan tidak terjadi secara segera (Sarwono, 2016).

Hipotesis *disregulasi*, gangguan depresi dan psikriatik disebabkan oleh ketidakaturan *neurotransmitter*, antara lain gangguan regulasi mekanisme homeostasis, gangguan pada ritmik sirkadian, gangguan pada sistem regulasi sehingga terjadi penundaan level *neurotransmitter* untuk kembali ke baseline. Hipotesis *permisif* memberikan gambaran bahwa kontrol emosi diperoleh dari keseimbangan antara serotonin (5-HT) dan norepinefrin (NE). Serotonin (5-HT) mempunyai fungsi regulasi terhadap norepinefrin (NE) sehingga dapat menentukan kondisi emosi apakah terjadi depresi atau manik. Teori ini mempostulatkan bahwa serotonin (5-HT) yang rendah dapat menyebabkan kadar norepinefrin (NE) menjadi tidak normal yang dapat menyebabkan gangguan *mood*. Jika kadar norepinefrin (NE) rendah akan terjadi depresi, dan jika kadarnya tinggi akan terjadi manik. Menurut hipotesis ini meningkatkan kadar serotonin (5-HT) akan memperbaiki kondisi sehingga tidak muncul gangguan *mood*.

2.1.5 Gejala Klinis

Gejala gangguan depresi berbeda-beda dari satu orang ke orang lainnya, dipengaruhi juga oleh beratnya gejala (Santrock, 2012). Pada pasien depresi ditemui adanya gejala emosional, gejala fisik, gejala intelektual atau kognitif, dan gangguan psikomotor (Kando *et al.*, 2015).

Gejala emosional berupa berkurangnya kemampuan untuk menikmati kesenangan, kehilangan minat pada aktifitas yang biasa dilakukan, sedih, pesimis, menangis, tidak punya harapan, kecemasan, perasaan bersalah, dan keadaan-keadaan psikotik seperti halusinasi pendengaran dan delusi (Kando *et al.*, 2015).

Gejala fisik meliputi fatigue, rasa sakit (khususnya sakit kepala), gangguan tidur, gangguan nafsu makan (menurun ataupun meningkat), kehilangan gairah seksual, keluhan pada sistem gastrointestinal atau kardiovaskuler, khususnya palpitasi (Kando *et al.*, 2015).

Gejala intelektual atau kognitif dapat berupa perubahan cara berpikir, terganggunya konsentrasi dan pengambilan keputusan, sulit mempertahankan memori jangka pendek, dan terkesan sebagai sering lupa, tidak percaya diri, sering dihinggapi pikiran negatif seperti keinginan untuk bunuh diri atau membunuh orang lain (Halgin&whitbourne, 2014). Gangguan psikomotor depresi ditunjukkan dengan adanya retardasi psikomotor berupa keterlambatan dalam proses berpikir dan berbicara (Belmaker, 2014).

Kriteria episode depresi mayor menurut Kando *et al.* (2015) adalah lima atau lebih gejala-gejala episode depresi mayor pernah terjadi selama periode 2 minggu dan terjadi perubahan fungsional dari sebelumnya. Paling tidak disertai gejala perasaan depresi/tertekan atau kehilangan ketertarikan. Gejala ini tidak termasuk gejala yang disebabkan karena kondisi pengobatan, halusinasi atau delusi.

Gejala-gejala episode depresi mayor tersebut adalah perasaan tertekan, kehilangan ketertarikan atau kenyamanan dalam semua atau hampir semua aktifitas, insomnia atau hiperinsomnia, agitasi psikomotor atau retardasi (tidak selalu berupa perasaan subyektif berupa tidak bisa beristirahat atau menjadi lamban), fatigue atau kehilangan energi, perasaan tak berguna atau perasaan bersalah secara berlebihan (dapat berupa delusi), kehilangan kemampuan untuk berfikir, berkonsentrasi, atau tidak dapat membuat keputusan. Gejala-gejala tersebut terjadi hampir sepanjang hari dan setiap hari. Selain gejala di atas, pasien depresi mayor juga mengalami penurunan atau kenaikan berat badan yang signifikan dalam keadaan tidak sedang diet khusus (misalnya terjadi perubahan berat badan sebesar 5% dalam sebulan), dan mempunyai pikiran berulang untuk mati, bunuh diri tanpa rencana spesifik, atau percobaan bunuh diri, atau adanya rencana spesifik untuk bunuh diri (Davison, 2015).

Gejala-gejala tersebut menyebabkan kesukaran atau kerusakan yang signifikan dalam hal kehidupan sosial, pekerjaan, atau fungsional-fungsional lainnya, bukan disebabkan karena efek fisiologis secara langsung dari obat-obatan (misalnya karena penyalahgunaan obat-obatan atau karena pengobatan tertentu) atau bukan pula disebabkan karena kondisi kesehatan secara umum (misalnya karena penyakit hipotiroid). Gejala-gejala tersebut tidak mengalami perbaikan setelah terjadinya peristiwa kehilangan (misalnya setelah kehilangan orang yang dicintainya), gejala ini bertahan selama lebih dari 2 bulan atau

dikarakterisasikan dengan kerusakan fungsional, keasikan yang tidak wajar dengan perasaan tak berharga, ide bunuh diri, gejala-gejala psikotik atau retardasi psikomotor (Karasu *et al.*, 2016).

2.1.6 Penatalaksanaan Terapi

Tujuan dari pengobatan depresi adalah untuk mengurangi gejala depresi akut, memudahkan pasien agar dapat kembali kepada fungsi hidupnya seperti semula sebelum terkena depresi dan untuk mencegah depresi lebih lanjut (Kando *et al.*, 2015). Banyak jenis terapi, efektifitas akan berbeda dari orang ke orang dari waktu ke waktu. Psikiater memberikan medikasi dengan antidepresan dan medikasi lainnya untuk membuat keseimbangan kimiawi otak pasien depresi. Pilihan terapi sangat tergantung pada hasil evaluasi riwayat kesehatan fisik dan mental pasien (Lubis, 2014).

Saat merencanakan intervensi pengobatan penting untuk menekankan kepada pasien bahwa ada beberapa fase pengobatan sesuai dengan perjalanan gangguan depresi. Fase tersebut adalah fase akut, fase pencegahan (terapi lanjutan), dan fase pemeliharaan/rumatan (Lubis, 2014)

Menurut Mann (2015), tiap fase pengobatan mempunyai tujuan tertentu. Tujuan terapi fase akut yaitu untuk mencapai masa remisi, yaitu masa ketika gejala-gejala depresi seminimal mungkin. Pada masa remisi ini kriteria-kriteria terjadinya episode depresi mayor pada pasien sudah berkurang, dan terjadinya peningkatan fungsi psikososial. Rawat inap dibutuhkan jika pasien menunjukkan gejala-gejala yang parah.

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

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

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

Terapi fase pemeliharaan dilakukan selama 12-36 bulan untuk mengurangi resiko terjadinya *recurrence* hingga 2/3. Pendekatan ini diindikasikan bagi pasien yang tiap tahunnya mengalami episode depresi, pasien yang mengalami kerusakan fisik akibat gejala residual yang ringan, pasien yang menderita depresi mayor atau minor yang kronis, atau bagi pasien depresi berat dengan resiko bunuh diri. Durasi terapi pemeliharaan ini tergantung dari sejarah penyakit dan untuk kasus yang mengalami *recurrence*, terapi pemeliharaan ini dapat diperpanjang atau bahkan dilakukan dalam waktu yang tak terbatas.

Pilihan pertama untuk terapi fase pemeliharaan adalah antidepresan yang dapat mengarahkan ke fase remisi (Mann, 2015). Secara umum, terapi yang terbukti efektif pada fase akut dan fase lanjutan, juga digunakan pada fase pemeliharaan (Karasu *et al.*, 2016).

Kriteria respon pasien terhadap terapi antidepresan dibagi menjadi beberapa poin. Antidepresan tidak berespon jika keparahan gejala depresi berkurang $\leq 25\%$, respon parsial jika keparahan gejala depresi berkurang sebesar 26-49%, remisi parsial, yaitu jika keparahan gejala depresi berkurang sebesar $\geq 50\%$ (masih ada gejala residual), remisi yaitu tidak ada gejala depresi sama sekali, kembali ke fungsi normal, *relapse* jika pasien kembali ke keadaan depresi dengan gejala penuh dan hal ini terjadi ketika pasien berada pada masa remisi, *recovery* adalah perpanjangan masa remisi, *recurrence* jika terjadi episode baru depresi ketika pasien berada pada masa *recovery* (Mann, 2015).

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

kombinasi antidepresan dan antipsikotik (Kando *et al.*, 2015).

Penghentian terapi dilakukan jika tidak terjadi *recurrence* atau *relapse* selama terapi lanjutan, maka setelah paling tidak 6 bulan menjalani terapi lanjutan, dilakukan penghentian terapi secara bertahap. Penghentian terapi yang sangat dini tanpa adanya terapi lanjutan mempunyai resiko relapse 77% lebih tinggi jika dibandingkan dengan menjalani terapi lanjutan terlebih dahulu (Mann, 2015).

Proses tapering dosis dalam masa penghentian terapi dapat meminimalisir sindrom penghentian obat yang dapat terjadi selama beberapa hari. Sindrom ini berupa ketidakseimbangan fisik, seperti gejala gangguan gastrointestinal, gejala yang menyerupai influenza, gangguan tidur dan gangguan sensori. Sedangkan gejala psikologi yang dapat muncul yaitu berupa ansietas, agitasi, iritabilitas. Sindrom penghentian obat ini biasanya disebut sebagai sindrom withdrawal (Mann, 2015).

2.1.7. Antidepresi

Antidepresan adalah obat-obat yang mampu memperbaiki suasana jiwa atau *mood* dengan menghilangkan atau meringankan gejala keadaan murung, yang tidak disebabkan oleh kesulitan sosial-ekonomi, obat-obatan atau penyakit (Tjay dan Rahardja, 2017).

a. Antidepresan Trisiklik (TCA)

Antidepresan Trisiklik (TCA) bekerja dengan menghambat *reuptake* serotonin dan norepinefrin secara tidak selektif di dalam otak (Kando *et al.*, 2015). Efek samping yang paling sering ditimbulkan oleh antidepresan trisiklik yaitu sedasi, mulut kering, konstipasi, pandangan buram, retensi urin, takikardi, kerusakan konduksi kardiak (Unutzer, 2017). Efek antikolinergik ini timbul akibat adanya blokade reseptor kolinergik oleh antidepresan trisiklik (Kando *et al.*, 2015).

Hipotensi ortostatik dan pusing serta mudah jatuh merupakan akibat efek antinoradrenalin, hal ini sering terjadi pada penderita lansia dan mengakibatkan gangguan fungsi seksual. Efek antiserotonin akibat blokade reseptor serotonin post-sinapsis dapat berupa bertambahnya nafsu makan dan berat badan. Efek lainnya, kelainan darah seperti leukopenia dan gangguan kulit. Pada penghentian terapi dengan mendadak dapat timbul

antara lain gangguan lambung-usus, agitasi, sukar tidur, serta nyeri kepala dan otot (Kando *et al.*, 2015).

Obat-obat yang termasuk antidepresan trisiklik antara lain amitriptilin dengan dosis lazim 100-300 mg/hari, klomipramin 100-250 mg/hari, imipramin 100-300 mg/hari, desipramin 100-300 mg/hari, nortriptilin 75-200 mg/hari, maproptilin 75-200 mg/hari (Mann, 2015)

b. Selectif Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)

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

Antidepresan yang termasuk golongan SSRI antara lain fluoksetin dosis lazim 20-40 mg/hari, paroksetin 20-40 mg/hari, sertraline 50-150 mg/hari, fluvoxamin 100-250 mg/hari, citalopram 20-40 mg/hari, escitalopram 10-20 mg/hari. Diantara antidepresan SSRI, metabolit aktif fluoksetin mempunyai waktu paro yang paling panjang, sehingga dapat digunakan hanya satu kali sehari (Mann, 2015).

Efek samping yang sering ditimbulkan oleh SSRI yaitu berupa gejala-gejala gastrointestinal seperti mual, muntah, dan diare. Juga menyebabkan disfungsi seksual pada pria maupun wanita, sakit kepala, insomnia, dan fatigue. Efek samping ini bersifat sementara dan ringan (Kando *et al.*, 2015).

c. Antidepresan golongan Serotonin/Norepinefrin Reuptake Inhibitor (SNRI).

Antidepresan golongan *Serotonin/Norepinefrin Reuptake Inhibitor (SNRI)* misalnya venlafaksin, duloksetin, dan milnasipran bekerja dengan jalan mengeblok transporter monoamin secara lebih selektif daripada antidepresan trisiklik, tidak menimbulkan efek konduksi jantung sebagaimana yang tidak ditimbulkan oleh antidepresan trisiklik. Aksi ganda antidepresan ini mempunyai efikasi yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan SSRI dan TCA dalam mengatasi remisi pada depresi yang parah. Dosis lazim venlafaksin 75-225 mg/hari, duloksetin 30-90 mg/hari, milnasipran 100-200 mg/hari (Mann,

2005). Beberapa efek samping yang umum terjadi karena pemakaian obat jenis ini adalah kenaikan berat badan, mulut kering dan konstipasi (Kando *et al.*, 2015).

d. Antidepresan golongan aminoketon

Antidepresan golongan aminoketon tidak memiliki efek yang cukup besar dalam *reuptake* norepinefrin dan serotonin. Satu-satunya antidepresan aminoketon yang dipasarkan adalah bupropion, mempunyai mekanisme aksi obat yang unik. Bupropion tidak memiliki efek yang cukup besar dalam *reuptake* norepinefrin dan serotonin (Kando *et al.*, 2005). Bupropion memiliki struktur kimia mirip amfetamin. Seperti amfetamin, bupropion diduga bekerja lewat efek dopaminergik (Gunawan, 2008). Bupropion juga mengeblok norepinefrin, namun efek pengeblokan ini lebih poten pada *reuptake* dopamin. Bupropion tidak beraksi secara langsung pada sistem serotonin (Mann, 2005). Secara umum bupropion mempunyai efikasi yang mirip dengan TCA dan SSRI. Bupropion digunakan sebagai terapi alternatif atau sebagai terapi tambahan pada pasien yang tidak berespon terhadap SSRI.

Dosis lazim bupropion adalah 150-300 mg/hari (Mann, 2015). Efek samping yang disebabkan oleh bupropion yaitu mual, pusing, tremor, insomnia, muntah, konstipasi, mulut kering, dan terjadinya reaksi pada kulit. Terjadinya kejang berkaitan dengan dosis dan dapat meningkat dengan adanya faktor predisposing seperti adanya sejarah trauma kepala, dan tumor otak (Kando *et al.*, 2015).

e. Antidepresan triazolopiridi

Antidepresan triazolopiridin, contohnya trazodon dan nefazodon mempunyai aksi ganda terhadap saraf-saraf serotonergik yaitu sebagai antagonis 5-HT₂ dan sebagai penghambat *reuptake* 5-HT, serta meningkatkan neurotransmisi 5-HT_{1A}. Obat-obatan ini tidak mempunyai afinitas terhadap reseptor histaminergik dan kolinergik. Trazodon digunakan sebagai antidepresan yang dipakai untuk efek samping sekunder (misalnya, pusing dan sedasi) dan peningkatan availabilitas alternatif yang lebih ditoleransi (Kando *et al.*, 2015).

Nefazodon dapat digunakan sebagai antidepresan pasca melahirkan. Dosis lazim untuk trazodon adalah 200-600 mg/hari dan untuk nefazodon 300-600 mg/hari (Mann, 2005). Trazodon dan nefazodon mempunyai efek

antikolinergik dan efek agonis serotonin yang minimal, tetapi dapat menyebabkan hipotensi ortostatik.

Efek samping yang sering ditimbulkan oleh trazodon yaitu sedasi, kelambanan kognitif, dan pusing. Nefazodon sebaiknya tidak diberikan kepada pasien yang menderita penyakit hati. Efek samping yang sering disebabkan oleh nefazodon yaitu sakit kepala, pusing, hipotensi ortostatik, rasa kantuk, mulut kering, mual, dan astenia (Kando *et al.*, 2015).

f. Antidepresan golongan tetrasiklik

Antidepresan golongan tetrasiklik contohnya mirtazapin dan maprotilin. Mirtazapin bekerja sebagai antagonis pada autoreseptor dan heteroreseptor adrenergik L1 di presinaptik sehingga pengeluaran norepinefrin dan serotonin di dalam otak dapat dipicu (Kando *et al.*, 2015). Efikasi mirtazapin mirip dengan TCA dan SSRI (Mann, 2015). Maprotilin bekerja sebagai inhibitor reuptake norepinefrin dengan efek penghambatan yang lemah terhadap reuptake serotonin (Kando *et al.*, 2015).

Dosis lazim untuk mirtazapin adalah 30-60 mg/hari dan untuk maprotilin 75-200 mg/hari (Mann, 2005). Efek samping dari jenis antidepresan ini mirip dengan golongan TCA yaitu sedasi, mulut kering, konstipasi, pandangan buram, retensi urin, takikardi, kerusakan konduksi kardial (Unutzer, 2007). Contoh lain dari golongan tetrasiklik adalah amoksapin yang digunakan dengan dosis lazim 100-400 mg/hari (Karasu *et al.*, 2000). Amoksapin merupakan metabolit antipsikosis loksapin dan memiliki efek antipsikosis. Gabungan efek antidepresan dan antipsikosis membuat obat ini cocok bagi pasien psikosis dengan depresi. Obat ini juga menunjukkan efek sedasi dan antimuskarinik seperti antidepresan trisiklik (Gunawan, 2014).

g. *Mono Amine Oxidase Inhibitor* (MAOI)

Mono Amine Oxidase Inhibitor (MAOI) merupakan suatu sistem enzim kompleks yang terdistribusi luas dalam tubuh, berperan dalam dekomposisi amin biogenik, seperti norepinefrin, epinefrin, dopamin, serotonin (Gunawan, 2014). MAOI meningkatkan konsentrasi dari norepinefrin, serotonin, dan dopamin dalam neuronal sinapse melalui inhibisi dari MAO enzim. Gambarnya mirip dengan yang ditunjukkan oleh TCA, terapi kronis yang menyebabkan perubahan sensitivitas reseptor (yaitu, dari downregulation B-adrenergik, L-adrenergik dan reseptor serotoninergik) (Kando *et al.*, 2015).

Ada dua tipe MAOI yang telah teridentifikasi, yaitu MAO-A dan MAO-B. Kedua enzim ini memiliki substrat yang berbeda serta perbedaan dalam sensitivitas terhadap inhibitor. MAO-A cenderung memiliki aktivitas deaminasi epinefrin, norepinefrin, dan serotonin, sedangkan MAO-B memetabolisme benzilamin dan fenetilamin (Kando *et al.*, 2015).

Obat yang termasuk dalam antidepresan MAOI adalah fenelzin dengan dosis lazim 30-90 mg/hari, tranilsiptomin 20-60 mg/hari, isokarboksazid 20-60 mg/hari, dan seleginin 20-40 mg/hari. Obat-obat tersebut merupakan agen ireversibel, sedangkan obat yang termasuk agen reversible contohnya adalah moklobemid dengan dosis lazim 300-400 mg/hari (Mann, 2015).

Efek samping dari golongan MAO Inhibitor yang sering muncul yaitu postural hipotensi. Efek samping ini lebih sering muncul pada penggunaan fenelzin dan tranilsiptomin. Hipotensi ini dapat diminimalisir dengan pemberian dosis terbagi. Efek antikolinergik berupa mulut kering dan konstipasi. Efek samping ini sering terjadi namun lebih ringan daripada yang disebabkan oleh antidepresan trisiklik (Kando *et al.*, 2015).

Secara umum MAOI dibatasi penggunaannya bagi pasien yang tidak memberikan respon pada pengobatan antidepresan lainnya karena MAOI berpotensi menimbulkan efek samping yang serius dan penggunaannya membutuhkan pembatasan konsumsi makanan tertentu. Biasanya SSRI digunakan sebagai terapi awal karena mempunyai efek samping yang lebih bisa diterima oleh pasien (Karasu *et al.*, 2010).

Pada penggunaan MAOI bersamaan dengan makanan, perlu diperhatikan pola makan pasien. Pasien diperingatkan untuk tidak memakan makanan dengan kandungan tiramin tinggi karena dapat terjadi krisis hipertensi. Contoh makanan dengan kandungan tiramin tinggi yaitu keju, yogurt, hati sapi atau ayam, anggur merah, buah seperti pisang, alpukat, coklat, ginseng, kafein, dll (Karasu *et al.*, 2010).

Pilihan antidepresan yang biasa digunakan dan cukup efektif menurut *American Psychiatric Association* tercantum dalam Tabel 2.1.

Tabel 2.1
Antidepresan yang Biasa Digunakan Dalam Terapi (Karasu et al., 2016)

Nama Generik	Dosis awal (mg/hari)	Dosis lazim (mg/hari)
Tricyclics and tetracyclics		
<i>Tertiary amine tricyclis</i>		
Amitriptyline	25-50	100-300
Clomipramine	25	100-250
Doxepin	25-50	100-300
Imipramine	25-50	100-300
Trimipramine	25-50	100-300
<i>Secondary amine tricyclics</i>		
Desipramine	25-50	100-300
Nortriptyline	25	50-200
Protriptyline	10	50-200
<i>Tetracyclics</i>		
Amoxapine	50	100-400
Maprotiline	50	100-225
SSRIs		
Citalopram	20	20-60c
Fluoxetine	20	20-60c
Fluvoxamine	50	50-300c
Paroxetine	20	20-60c
Sertraline	50	50-200c
Dopamine-norepinephrine reuptake inhibitors		
Bupropion	150	300
Bupropion, sustained release	150	300
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors		
Vanlafaxine	37,5	75-225
Vanlafaxine, extended releaseb	37,5	75-225
Serotonin modulators		
Nefazodone	50	150-300
Trazodone	50	75-300
Norepinephrine- Serotonin modulator		
Mirtazapine	15	15-45
MAOIs		
<i>Irreversible, non selective</i>		
Phenelzine	15	15-90
Tranilcypromine	10	30-60
<i>Reversible MAOI-A</i>		
Moclobemide	150	300-600
Selective-noradrenaline reuptake inhibitors		
Reboxetine		

Terapi penggunaan antidepresan mempunyai beberapa prinsip-prinsip umum yaitu, antidepresan mempunyai efikasi yang setara jika diberikan dalam dosis yang sebanding, terdapat faktor-faktor yang mempengaruhi pemilihan antidepresan seperti sejarah respon pasien terhadap pengobatan yang lalu, sejarah respon pengobatan pada keluarga, sub tipe depresi, potensi interaksi obat, variasi obat dan efek sampingnya dan biaya pengobatan, 65% sampai 70% pasien dengan depresi mayor mengalami kemajuan dengan antidepresan, depresi melankolik berespon baik terhadap antidepresan trisiklik (TCA), *Selektif Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs), dan ECT, respon terhadap *Mono Amine Oxidase Inhibitors* (MAOIs) lebih sering dijumpai pada pasien dengan depresi atipikal, pasien yang mengalami kegagalan respon terhadap TCA, dapat berespon baik dengan SSRI, individu dengan depresi psikotik biasanya diterapi dengan ECT atau kombinasi terapi dengan antidepresan ditambah antipsikotik (Wells *et al.*, 2016).

Ada banyak faktor yang harus dipertimbangkan dalam pemilihan farmakoterapi antidepresan, misalnya target simptom, kerja obat, farmakokinetik, cara pemberian, efek samping, interaksi obat, sampai harga obat (Mann, 2015). Durasi rata-rata yang diperlukan untuk mengobati satu episode depresi yaitu selama 6 bulan, itupun masih ada resiko untuk terjadinya episode depresi lanjutan (Mann, 2015).

Berbagai antidepresan mempunyai keefektifan yang setara. Karena itu, seleksi awal terapi dengan antidepresan didasarkan pada pertimbangan keamanan dan toleransi pasien terhadap efek samping antidepresan, kecocokan pasien, data klinik mengenai kuantitas dan kualitas penggunaan antidepresan. Berdasarkan pertimbangan ini, maka antidepresan berikut adalah antidepresan yang memberikan hasil yang optimal bagi kebanyakan pasien: SSRI, desipramin, nortiptilin, bupropion, dan venlavaksin (Karasu *et al.*, 2010).

2.2. Resep

2.2.1. Definisi Resep

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 35 Tahun 2014 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian Di Apotek, resep adalah permintaan tertulis dari Dokter atau dokter gigi, kepada Apoteker, baik dalam

bentuk paper maupun elektrolik untuk menyediakan dan menyerahkan obat bagi pasien sesuai peraturan yang sesuai.

Resep disebut juga *formulee medicane*, yang terdiri dari *formule officinalis* (yaitu resep tercantum dalam buku farmakope atau buku lainnyadan merupakan standard) dan *formulae magistralis*(yaitu resep yang ditulis oleh belakang tanda ini (R/) biasanya tertera nama jumlah obat. Umumnya, resep di tulis dalam bahasa lain.

2.2.2. Syarat Resep Yang Lengkap

Syarat suatu resep yang lengkap, harus memuat beberapa hal seperti berikut:

- a. Nama, alamat, dan nomor izin praktek , dokter gigi atau dokter hewan
- b. Tanggal penulisan resep, nama dan komposisi obat
- c. Tanda R/ pada bagian kiri setiap penulisan resep
- d. Tanda atau paraf dokter penulisan resep
- e. Nama penderita, jenis hewan, umur, serta alamat\pemilik hewan
- f. Tanda seru pada taraf dokter untuk resep yang mengandung obat dengan jumlah melebihi dosis maksimum

Yang berhak menulis rsep adalah dokter/dokter gigi (terbatas pada pengobatan gigi dan mulut), dan dokter hewan (terbatas pada pengobatan hewan). Dokter gigi berizin menulis resep dari segala macam obat untuk pemakaian melalui mulut, injeksi (parenteral) atau cara pemakaian lainnya, khusus mengobati penyakitnya gigi serta mulut. Sedangkan pembiusan secara umum tetap dilarang bagi dokter gigi berdasrkan Depkes No.19\ph\62 Mei 1962

Adapun untuk penderita yang memerlukan pengobatan segala maka dokter dapat memberikan tanda berikut:

Cito : Segera

Urgent : penting

Statim : Penting

P.I.M : *Periculum In Mora* = Berbahaya bila ditunda

2.2.3. Jenis-Jenis Resep

- a. Resep standar (R/, Officanalis), yaitu resep yang komposisinya telah dibakukan dan dituangkan kedalam buku farmakope atau buku standar lainnya. Penulisan resep sesuai dengan buku standar
- b. Resep magistrales (R/, Polifarmasi), yaitu resep yang sudah dimodifikasi atau diformat oleh dokter, bisa berupa campuran atau tunggal yang diencerkan dalam pelayanannya harus diracik terlebih dahulu
- c. Resep medical yaitu resep obat jadi, bisa berupa obat paten, merek dagang maupun generik, dalam pelayanannya tidak mengalami peracikan.
Buku referensi : Organisasi internasional untuk Standarisasi (ISO), indonesia Index Medical Specialities (IIMS), Daftar Obat di Indonesia (DOI) dan lain-lain
- d. Resep obat generik, yaitu penulisan resep obat dengan nama generik dalam bentuk sediaan dan jumlah tertentu. Dalam pelayanannya bisa atau tidak mengalami peracikan (Jas 2013).

2.3. Profil Lahan

Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. M. Ildrem Medan terletak di Jl. Jamin Ginting/Tali Air No.21 Kecamatan Medan Tuntungan Pelayanan yang diberikan di Rumah Sakit Jiwa meliputi pelayanan kesehatan jiwa dan merupakan rumah sakit pendidikan, sesuai dengan kemampuan pelayanan yang dimiliki saat ini, Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. M. Ildrem Medan juga merupakan Rumah Sakit Jiwa rujukan bagi Rumah Sakit lain yang ada di Provinsi Sumatera Utara dan bagi Rumah Sakit- Rumah Sakit Umum yang ada di Sumatera Utara.

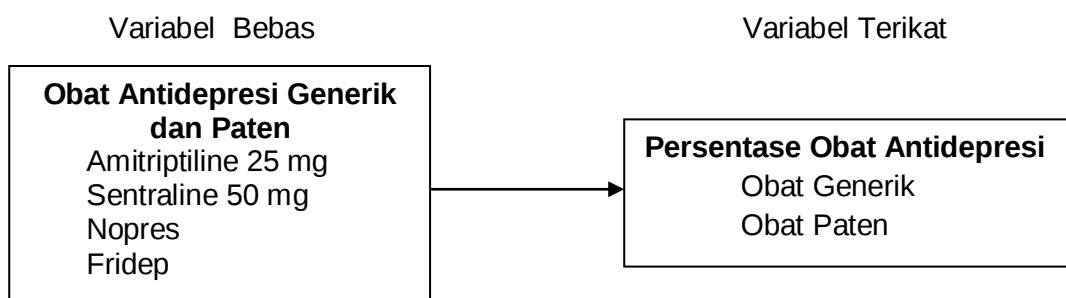
Visi dan Misi Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. M. Ildrem Medan dijadikan sebagai pedoman dalam memberikan pelayanan kesehatan sesuai dengan surat keputusan Dirut Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. M. Ildrem Medan. Visi, Misi, Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. M. Ildrem Medan. Adapun visi Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. M. Ildrem adalah menjadikan pelayanan kesehatan jiwa dan fisik yang terbaik secara profesional untuk kepuasan masyarakat, dan misinya yaitu melaksanakan pelayanan kesehatan jiwa dan fisik yang terpadu, meningkatkan upaya pencegahan dan penanggulangan jiwa dan masalah psikososial masyarakat, menyediakan dan mengembangkan fasilitas pendidikan, pelatihan dalam bidang pelayanan kesehatan jiwa dan meningkatkan upaya profesionalisme, dan SDM melalui pengembangan ilmu filosofi, keterampilan dan etika profesi.

Depo farmasi Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. M. Ildrem Medan sebagai salah satu unsur pelaksana utama kepala instalasi Farmasi, bertugas membantu kepala instalasi untuk menyelenggarakan dan mengkoordinasikan terhadap perencanaan penerimaan, penyimpanan, pendistribusian dan pengendalian stok perbekalan farmasi serta melaksanakan instalasi farmasi terhadap kebutuhan perbekalan farmasi untuk pasien Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. M. Ildrem.

Jumlah lembar resep obat anti depresi selama 3 bulan pada bulan Oktober – Desember 2019, untuk Amitriptiline sebanyak 50 resep, Sentraline sebanyak 49 resep, Nopres Sebanyak 48 resep dan Fridep sebanyak 51 resep.

2.4. Kerangka Konsep

Kerangka konseptual penelitian adalah suatu hubungan atau kaitan antara konsep satu terhadap konsep yang lainnya dari masalah yang ingin diteliti (Setiadi, 2010).



Gambar 2.1. Kerangka Konsep

2.5. Definisi Operasional

- Obat antidepresan adalah obat-obat yang mampu memperbaiki suasana jiwa atau *mood* dengan menghilangkan atau meringankan gejala keadaan murung, yang disebabkan oleh kesulitan sosial-ekonomi, obat-obatan atau penyakit.
- Persentase jumlah peresepan obat antidepresi di rumah sakit jiwa Prof. Dr. M. Ildrem Medan.
- Obat generik adalah obat yang telah habis masa patennya, sehingga dapat diproduksi oleh semua perusahaan farmasi tanpa perlu membayar royalti

- d. Obat paten adalah obat baru yang diproduksi serta dipasarkan oleh sebuah perusahaan farmasi yang sudah memiliki hak paten terhadap produksi obat baru tersebut.
- e. Persentase obat antidepresi Amitriptyline sebanyak 1510 tablet (25,2%), sentraline sebanyak 1508 tablet (25,1%), nopres sebanyak 1460 tablet (24,3%), Fridep sebanyak 1528 tablet (25,5%), obat generik sebanyak 3018 tablet (50,2%), dan obat paten sebanyak 2988 tablet (49,8%).