

**DISERTASI**

**KAJIAN BIOPSIKOSOSIOKULTURAL KEJADIAN DEPRESI:  
POTENSI DAMPAK BUDAYA INDIVIDUALISME DI INDONESIA**

*A BIOPSYCHOSOCIOCULTURAL STUDY OF DEPRESSION:  
POTENTIAL IMPACT OF INDIVIDUALISM IN INDONESIA*

**ANDI AGUS MUMANG**

**C013181050**



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**KAJIAN BIOPSIKOSOSIOKULTURAL KEJADIAN DEPRESI:  
POTENSI DAMPAK BUDAYA INDIVIDUALISME DI INDONESIA**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

**PROGRAM STUDI  
ILMU KEDOKTERAN**

**Disusun dan diajukan oleh**

**ANDI AGUS MUMANG**

**C013181050**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**DISERTASI**

**KAJIAN BIOPSIKOSOSIOKULTURAL KEJADIAN DEPRESI: POTENSI DAMPAK  
BUDAYA INDIVIDUALISME DI INDONESIA**

Disusun dan diajukan oleh

**ANDI AGUS MUMANG**  
**C013181050**

*Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal, 30 Juli 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui  
Promotor,

**Prof. dr. Irawan Yusuf. Ph.D**  
Nip. 19570211 198601 1 001

Co. Promotor

**Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ**  
Nip. 19700114 200112 2 001

Co. Promotor

**Dr. Ida Leida M, S.KM, M.KM, M.Sc.PH**  
Nip. 19680226 199303 2 003

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,

**dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)**  
Nip. 19700821 199903 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,

**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**  
Nip. 19661218 199503 1 009



## PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Andi Agus Mumang

NIM : C013181050

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang berjudul: "**Kajian Biopsikososiokultural Kejadian Depresi: Potensi Dampak Budaya Individualisme Di Indonesia**" adalah benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah disertasi ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan/ditulis/diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar Pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Agustus 2021



Yang menyatakan,

**ANDI AGUS MUMANG**

## PRAKATA

*Bismillahirrahmanirrahim.*

*Alhamdulillah wa sholatu wa salamu 'ala Rasulillah. Amma ba'du.*

Segala pujian terbaik dan teragung terpanjatkan kehadirat Allah *subhanahu wa ta'ala*, atas segala limpahan nikmat-Nya yang tak terhitung dan tak mungkin terbalaskan kepada penulis dalam proses penyelesaian studi doktoral terkhusus penyelesaian tugas akhir Disertasi berjudul: “**Kajian Biopsikososiokultural Kejadian Depresi: Potensi Dampak Budaya Individualisme di Indonesia**”. Salam serta salawat semoga selalu tercurah kepada Nabiullah Muhammad *shallallahu 'alaihi wa sallam* sebagai sosok figur dan teladan yang mulia dalam Islam beserta para keluarga, sahabat dan para pengikutnya yang setia hingga akhir zaman.

Rasa syukur ini tentu beriringan dengan rasa terima kasih yang mendalam kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penyelesaian Disertasi ini. Oleh karena itu, izinkan saya untuk menghaturkan rasa terima kasih yang setinggi-tingginya terkhusus yang paling utama dan pertama adalah kedua orang tua saya, yang tercinta Ayahanda **A. Baharuddin M. S.Sos** dan Ibunda **Nurwinah** yang tidak henti-hentinya memberikan dukungan, motivasi dan doa kepada anaknya selama proses studi berlangsung.

Rasa terima kasih dan penghormatan yang tinggi juga tak lupa penulis sampaikan kepada:

1. Ibu **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu M.A** selaku Rektor Universitas Hasanuddin
2. Bapak **Prof. dr. Budu, Sp.M(K), M.Med** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
3. Bapak **dr. Agussalim Bukhri, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K)** selaku Ketua Program Studi S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin
4. Bapak **Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D** selaku Promotor yang dengan penuh kesabaran memberikan arahan dan pembimbingan dalam penyelesaian Disertasi ini
5. Ibu **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** selaku Co-Promotor 1 yang dengan penuh kesabaran memberikan arahan dan pembimbingan dalam penyelesaian Disertasi ini
6. Ibu **Dr. Ida Leida M., S.KM, M.KM, M.Sc.PH** selaku Co-Promotor 2 yang dengan penuh kesabaran memberikan arahan dan pembimbingan dalam penyelesaian Disertasi ini
7. Bapak **Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ** selaku Penguji yang penuh kesabaran memberikan masukan, kritik dan perbaikan-perbaikan yang konstruktif dalam penyelesaian Disertasi ini.

8. Ibu **Dr. Esti Hayu Purnamaningsih, MS** selaku Penguji Eksternal yang penuh kesabaran memberikan masukan, kritik dan perbaikan-perbaikan yang konstruktif dalam penyelesaian Disertasi ini.
9. Bapak **Dr. dr. Burhanuddiin Bahar, MS** selaku Penguji yang penuh kesabaran memberikan masukan, kritik dan perbaikan-perbaikan yang konstruktif dalam penyelesaian Disertasi ini.
10. Ibu **Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K)** selaku Penguji yang penuh kesabaran memberikan masukan, kritik dan perbaikan-perbaikan yang konstruktif dalam penyelesaian Disertasi ini.
11. Bapak **Sudirman Natsir, S.Kd, MWH, Ph.D** selaku Penguji yang penuh kesabaran memberikan masukan, kritik dan perbaikan-perbaikan yang konstruktif dalam penyelesaian Disertasi ini.
12. Ibu **Hasnawati Saleh, M.Sc, Ph.D** selaku Penguji yang penuh kesabaran memberikan masukan, kritik dan perbaikan-perbaikan yang konstruktif dalam penyelesaian Disertasi ini.
13. Seluruh Dosen dan staf Program Studi S3 Kedokteran atas ilmu dan bantuan administrasi selama proses perkuliahan.
14. Penyelenggara beasiswa **PMDSU KEMENRISTEK DIKTI** yang telah memberikan kesempatan sebagai **Awardee PMDSU** dan kesempatan untuk mengikuti *student exchange* melalui program **PKPI PMDSU**

15. Penulis mengucapkan terima kasih kepada **KYOTO UNIVERSITY** terutama **ASAFAS Graduate Program** dan lebih terkhusus kepada supervisor saya **Prof. Takuro Furusawa, Ph.D** yang telah memberikan kesempatan berharga kepada saya untuk menimba ilmu dan pengalaman *joint research* selama disana.
16. **UKM LDK MPM UNHAS** sebagai Lembaga tercinta dan sangat berharga yang telah mengajarkan saya pentingnya ilmu, kesabaran, keikhlasan, perjuangan dan pantang menyerah terutama totalitas kepada Syariat Islam yang wasatiah yang mengantarkan pada banyak kemudahan dalam studi.
17. Seluruh **rekan PMDSU Batch 3** Nasional maupun ditingkat Universitas Hasanuddin dan seluruh teman **S3 Kedokteran Angkatan 2018** yang telah memberikan semangat, serta memberikan *support* dalam penyusunan disertasi ini.

Dengan segala kerendahan hati penulis menyadari bahwa Disertasi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis memberi kesempatan yang seluas-luasnya bagi pembaca sekalian untuk memberi masukan baik itu saran ataupun kritik yang sedianya bermanfaat untuk peningkatan kualitas kedepannya

Sekian dan terima kasih.

Makassar, 13 Agustus 2021

**ANDI AGUS MUMANG**

*“Dan barangsiapa yang bertakwa kepada Allah, niscaya Allah menjadikan baginya kemudahan dalam urusannya.”*

– Q.S At-Talaq: 4

*“Dan bersabarlah kamu, sesungguhnya janji Allah adalah benar.”*

– Q.S Ar-Rum: 60

*“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.”*

– Q.S Al-Insyirah: 5-6

## ABSTRAK

**ANDI AGUS MUMANG.** *Kajian Biopsikososiokultural Kejadian Depresi: Potensi Dampak Budaya Individualisme di Indonesia* (dibimbing oleh Irawan Yusuf, Syaidah Syamsuddin, dan Ida Leida Maria).

Penelitian ini bertujuan mengkaji kompleksitas mekanisme depresi di Indonesia melalui pendekatan biopsikososiokultural sebagai pendekatan yang lebih komprehensif.

Penelitian ini menggunakan rancangan studi observasional analitik dengan dua desain yaitu *case-control* untuk studi depresi di Rumah Sakit dan *cross-sectional* di Komunitas Kota Makassar. Faktor penyebab yang diukur dalam penelitian ini terdiri dari sosio-ekonomi, demografi, perilaku, dan polimorfisme genetik. Metode wawancara dan *self-assesment* dilakukan untuk mengumpulkan informasi dari partisipan menggunakan sejumlah kuesioner terstandar. Deteksi polimorfisme genetik dilakukan menggunakan sampel darah dengan metode Polymerase Chain Reaction (PCR). Efek utama dan interaksi faktor penyebab dianalisis secara multivariat. Prosedur statistik lainnya juga diterapkan untuk meningkatkan akurasi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat sejumlah faktor sosio-ekonomi, demografi, perilaku, dan genetik yang berkontribusi terhadap kejadian depresi. Efek utama dan interaksi faktor lebih dominan ditemukan pada studi depresi di rumah sakit dibandingkan dengan di komunitas. Adapun mekanisme efek utama dan interaksi faktor penyebab yang signifikan dan kemungkinan potensi dampak transisi kultural ke arah individualisme telah dijelaskan secara mendalam di bagian pembahasan implikasi dan rekomendasi dari temuan ini pun telah dibahas. Pendekatan biopsikososiokultural merupakan pendekatan yang lebih efektif dan komprehensif untuk menjelaskan mekanisme kejadian depresi yang multifaktor dan multikausal. Pendekatan ini membuktikan bahwa faktor penyebab depresi bukanlah sekedar efek utama yang independen dari suatu faktor namun juga melibatkan interaksi antarfaktor.

Kata kunci: Depresi, Biopsikososiokultural, Rumah Sakit, Komunitas, Individualism



## ABSTRACT

**ANDI AGUS MUMANG.** *A Biopsychosociocultural Study of Depression: A Potential Impact of Individualism in Indonesia* (supervised by **Irawan Yusuf, Saidah Syamsuddin, and Ida Leida Maria**)

This study aims to examine the complexity of depression mechanism in approach in Indonesia through a biopsychosociocultural approach as a more comprehensive approach.

This study used analytic observational study with two designs namely a case control study for depression in hospitals and a cross-sectional study in the community of Makassar. The determinants measured in this study consisted of socioeconomics, demographics, behaviour, and genetic polymorphisms. Interview and self-assessment methods were used to collect information from participants with standardized questionnaires. Detection of genetic polymorphisms was carried out using blood samples and examined with Polymerase Chain Reaction (PCR) method. The main effect and interaction of determinants were investigated by multivariate analysis. Other statistical procedures were also performed to boost the accuracy.

This study indicates that several socio-economic, demographic, behavioural, and genetic factors contribute to depression. The main effect and interaction are found more dominant in depression at Hospital than in the community. The main effect mechanism and significant interaction determinants and the potential impact of the cultural transition to individualism have been explained in depth in the discussion section. The implications and recommendations of these findings have also been discussed. The biopsychosociocultural approach is a more effective and comprehensive approach to explain the multifactorial and multicausal of depression mechanism. It proves that depression occurrence involves both the main effects and interaction of determinants.

Keywords: depression, biopsychosociocultural, Hospital, general population, individualism



## DAFTAR ISI

<b>SAMPUL</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI</b>	<b>iv</b>
<b>PRAKATA</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GRAFIK</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b>	<b>xxi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>xxiv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	15
C. Tujuan Penelitian	15
D. Kegunaan Penelitian	16
E. Nilai Kebaruan Penelitian	17
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>19</b>
A. Depresi	19
A.1. Pengertian Depresi	19
A.2. Gejala dan Klasifikasi Depresi	21
A.3. Epidemiologi Depresi	30
A.4. Etiologi Depresi	40
B. Kolektivisme-Individualisme	76
B.1. Sejarah Kolektivisme-Individualisme	76

B.2. Model Kolektivisme-Individualisme	78
B.3. Perbedaan Perilaku Kolektivisme-Individualisme	82
C. Teori Interaksi GxE dan GxC	83
C.1. Teori Interaksi GxE	83
C.2. Teori interaksi GxC	88
D. Kerangka Teori Penelitian	100
E. Hipotesa Penelitian	101
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	<b>102</b>
A. Rancangan Penelitian	102
A.1. Desain Penelitian	102
A.2. Kerangka Konseptual	104
A.3. Definisi Operasional Penelitian	105
B. Lokasi dan Waktu	109
B.1. Lokasi Penelitian	109
B.2. Waktu Penelitian	110
C. Populasi dan Teknik Sampel	111
C.1. Populasi Penelitian	111
C.2. Sampel Penelitian dan Teknik Sampling	111
D. Instrumen Pengumpul Data	113
D.1. Alat dan Bahan	113
D.2. Mekanisme Kerja	114
E. Analisis Data	118
E.1. Analisis Data Univariat	118
E.2. Analisis Data Bivariat	118
E.3. Analisis Data Multivariat	119
E.4. Analisis Akurasi Data dan Model	119
E.5. Referensi Kategori dalam Analisis Data	120
E.6. Analisis Missing Data	121

E.7. Instrumen Analisis	122
F. Etik Persetujuan Penelitian	122
G. Bagan Alir Penelitian	123
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>	<b>124</b>
A. Ringkasan Hasil	124
B. Studi case-control depresi berbasis Rumah Sakit	130
C. Studi cross-sectional depresi berbasis Komunitas di Indonesia	180
<b>BAB V PEMBAHASAN</b>	<b>225</b>
A. Pembahasan faktor genetik terhadap kejadian depresi	227
B. Pembahasan faktor karakteristik sosio-ekonomi, demografi terhadap kejadian depresi	236
C. Pembahasan faktor perilaku terhadap kejadian depresi	258
D. Prediksi model biopsikososiokultural berdasarkan akurasi model analisis	281
<b>BAB VI PENUTUP</b>	<b>286</b>
A. Kesimpulan	286
B. Implikasi Penelitian	288
C. Keterbatasan Penelitian	290
D. Saran	292
<b>REFERENSI PUSTAKA</b>	<b>294</b>
<b>LAMPIRAN-LAMPIRAN</b>	<b>336</b>

## DAFTAR TABEL

1.	Tabel 2.1. Perbedaan Perilaku berdasarkan budaya Kolektivisme- Individualisme	82
2.	Tabel 2.2. Studi Pendahuluan Interaksi GxC	99
3.	Tabel 3.1. Definisi operasional dan kriteria objektif	105
4.	Tabel 4.1. Variabel dan persentase nilai <i>missing</i>	131
5.	Table 4.2. Variabel, Original data dengan data <i>missing</i> dan imputasi berganda	132
6.	Table 4.3. Karakteristik dasar sosio-ekonomi, demografi (SED) partisipan	133
7.	Tabel 4.4. Pendapatan dan pasien dengan depresi (pendapatan tinggi versus pendapatan menengah ke bawah)	136
8.	Tabel 4.5. Proporsi pendapatan partisipan kasus-kontrol pada berbagai level SED	137
9.	Table 4.6. Analisis regresi logistik berganda determinan SED terhadap kejadian depresi	140
10.	Tabel 4.7. Nilai Cronbach's alpha skala psikologis versi bahasa Indonesia	142
11.	Tabel 4.8. Karakteristik konstrual diri dan motivasi neurologis perilaku partisipan	145
12.	Tabel 4.9. Model <i>generalized linear</i> univariat skor SCS independen dan interdependen terhadap kejadian depresi	146
13.	Tabel 4.10. Model <i>generalized linear</i> univariat skor motivasi neurologis perilaku terhadap kejadian depresi	147

14	Tabel 4.11. Nilai Cronbach's alpha skala berpikir analitik-holistik	149
15	Tabel 4.12. Karakteristik skala perilaku berpikir analitik-holistik	149
16	Tabel 4.13. Regresi logistik berganda determinan perilaku kejadian depresi	150
17	Tabel 4.14. Analisis interaksi 2-arah perilaku konstrual diri x SED, perilaku psikoneurologis dan psikokognisi analitik-holistik	152
18	Tabel 4.15. Variabel dengan persentase nilai <i>missing</i> >10%	155
19	Tabel 4.16. Variabel, Data original dengan data <i>missing</i> dan imputasi berganda	156
20	Tabel 4.17. Karakteristik sosio-ekonomi-demografi partisipan setelah dilakukan imputasi berganda	158
21	Tabel 4.18. Karakteristik perilaku partisipan setelah dilakukan imputasi berganda	161
22	Tabel 4.19. Distribusi polimorfisme genetik partisipan setelah dilakukan imputasi berganda	162
23	Tabel 4.20. Analisis <i>pooled</i> , original data dengan missing dan data komplet non-missing (CCA) variabel polimorfisme genetik DRD4 kasus-kontrol	163
24	Tabel 4.21. Analisis parsial multivariat karakteristik sosio-ekonomi-demografi terhadap kejadian depresi (model a)	165
25	Tabel 4.22. Analisis parsial multivariat karakteristik perilaku terhadap kejadian depresi (model b)	167
26	Tabel 4.23. Analisis parsial multivariat distribusi polimorfisme genetik terhadap kejadian depresi (model c)	169
27	Tabel 4.24. Analisis total multivariat determinan biopsikososialkultural (model d)	170

28	Tabel 4.25. Analisis multivariat interaksi gen x gen, gen x sosio-ekonomi pendapatan, dan gen x perilaku terhadap kejadian depresi	174
29	Tabel 4.26. Tabel nilai kurva ROC determinan biopsikososiokultural kejadian depresi (efek utama parsial, efek total, dan interaksi)	179
30	Tabel 4.27. Karakteristik partisipan komunitas	181
31	Tabel 4.28. Analisis bivariat prediktor sosio-ekonomi, demografi, skor PSS dan orientasi kultural partisipan	183
32	Tabel 4.29. Analisis regresi logistik multivariat prediktor sosio-ekonomi, demografi, skor PSS dan orientasi kultural	185
33	Tabel 4.30. Analisis interaksi sosio-ekonomi x budaya dan mediasi PSS terhadap kejadian depresi	188
34	Tabel 4.31. Nilai Cronbach's alpha pengukuran perilaku	190
35	Tabel 4.32. Karakteristik perilaku partisipan	191
36	Tabel 4.33. Regresi logistik prediktor perilaku terhadap kejadian depresi	192
37	Tabel 4.34. Distribusi polimorfisme genetik partisipan	194
38	Tabel 4.35. Regresi logistik prediktor genetik terhadap kejadian depresi	195
39	Tabel 4.36. Analisis total multivariat prediktor biopsikososiokultural depresi terhadap kejadian depresi menggunakan uji regresi logistik berganda	197
40	Tabel 4.37. Regresi logistik interaksi prediktor genetik x sosio-ekonomi pendidikan dan pekerjaan terhadap kejadian depresi	199
41	Tabel 4.38. Regresi logistik interaksi prediktor perilaku konstrual diri, psikokognisi analitik-holistik, psikoneurologi BAS/BIS dengan orientasi kultural individualisme horizontal terhadap kejadian depresi	201

42	Tabel 4.39. Regresi logistik interaksi prediktor perilaku konstrual diri, psikokognisi analitik-holistik, psikoneurologi BAS/BIS dengan orientasi kultural individualisme vertikal terhadap kejadian depresi	203
43	Tabel 4.40. Regresi logistik interaksi prediktor perilaku konstrual diri, psikokognisi analitik-holistik, psikoneurologi BAS/BIS dengan orientasi kultural kolektivisme horizontal terhadap kejadian depresi	205
44	Tabel 4.41. Regresi logistik interaksi prediktor perilaku konstrual diri, psikokognisi analitik-holistik, psikoneurologi BAS/BIS dengan orientasi kultural kolektivisme vertikal terhadap kejadian depresi	207
45	Tabel 4.42. Regresi logistik interaksi gen x gen terhadap kejadian depresi	209
46	Tabel 4.43. Regresi logistik interaksi prediktor genetik x perilaku terhadap kejadian depresi	210
47	Tabel 4.44. Regresi logistik interaksi prediktor genetik x orientasi kultural terhadap kejadian depresi	213
48	Tabel 4.45. Regresi logistik interaksi prediktor genetik x PSS terhadap kejadian depresi	214
49	Tabel 4.46. Tabel nilai AUC kurva ROC prediktor biopsikososio-kultural kejadian depresi (efek utama parsial, efek total, dan interaksi)	216
50	Tabel 4.47. Karakteristik demografi dan perilaku orientasi budaya	218
51	Tabel 4.48. Perbedaan rata-rata gender pada simptom depresi total dan empat faktor	220
52	Tabel 4.49. Analisis multivariat perbedaan gender pada simptom depresi total dan empat faktor	221

## DAFTAR GRAFIK

1	Grafik 4.1. Distribusi skala konstrual diri dengan dua <i>loading</i> faktor	143
2	Grafik 4.2. Distribusi skala sistem pendekatan/aktivasi perilaku dan sistem hambatan/penghindaran perilaku dengan dua kluster	144
3	Grafik 4.3. Kurva ROC determinan biopsikososiokultural kejadian depresi (efek utama parsial, efek total, dan interaksi)	178
4.	Grafik 4.4. Kurva ROC determinan biopsikososiokultural kejadian depresi (efek utama parsial, efek total, dan interaksi)	216

## DAFTAR GAMBAR

1. Neurotransmitter pada neuron	44
2. Monoamine Oksidase Tipe A	45
3. Monoamine Oksidase Tipe B	45
4. Struktur Serotonin	46
5. Struktur Dopamin	48
6. Stress dan HPA axis	50
7. Hormon Oksitosin	52
8. Sekuens DNA dan SNP dan Skema Transkripsi-Translasi	53
9. Posisi Gen 5-HTTLPR	55
10. Posisi Gen DRD4	56
11. Posisi Gen OXTR	58
12. Posisi Gen MAO-A	59
13. Model Personalitas ( <i>Five Factor Model</i> )	63
14. Model Klasik Personalitas dan Depresi	67
15. Dimensi Personal Value	70
16. Dimensi Individualisme-Kolektivisme	79
17. Model Interaksi GxE	88
18. Kerentanan Diferensial dalam Konteks GxE	85
19. Sensivitas Keuntungan ( <i>Vantage Sensivity</i> )	86

20. Mediasi Budaya terhadap Fitness Genetik	89
21. Mediasi Budaya terhadap Fitness Budaya	90
22. Proses “Enhancement” dalam Interaksi GxC (a,b)	91
23. Proses “Nuetrality” dalam Interaksi GxC (a,b)	93
24. Proses “Opposition” dalam Interaksi GxC (a,b)	94
25. Gene-Culture co-evolution	95
26. Pola transmisi Gen dan Budaya	97
27. Konstruksi Niche pada co-evolusi GxC	98
28. Kerangka Teori Penelitian	100
29. Kerangka Konseptual Penelitian	104
30. Contoh Hasil PCR gen 5-HTTLPR alel S dan L	115
31. Contoh Hasil PCR gen MAOA alel L dan H	116
32. Contoh Hasil PCR gen DRD4 alel 2R/7R carrier dan non-carrier	117
33. Bagan Alir Penelitian	123
34. Interaksi gen DRD4 x gen MAOA dan depresi	232
35. Interaksi gen DRD4 x gen 5-HTTLPR dan depresi	235
36. Moderasi genetik terhadap hubungan pendapatan dan depresi	238
37. Moderasi genetik terhadap hubungan pendidikan dan depresi	250
38. Moderasi genetik hubungan perilaku Interdependen dan BIS terhadap depresi	274
39. Moderasi genetik hubungan perilaku PSS dan depresi	278

40. Model efek utama faktor penyebab depresi (case-control)	282
41. Model interaksi gen x gen, SED x perilaku, perilaku x perilaku terhadap kejadian depresi (case-control)	283
42. Model interaksi sosio-ekonomi x perilaku orientasi kultural terhadap kejadian depresi (cross-sectional)	284
43. Model interaksi sosio-ekonomi x perilaku orientasi kultural terhadap kejadian depresi (cross-sectional)	285

## DAFTAR SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti
$\mu$ VNTR	Upstream Variable Number Tandem Repeats
5-HTTLPR	serotonin-transporter-linked promoter region
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
AHS	Analysis-Holism Scale
ALE	Age Life Expectancy
AOO	Age of Onset
APA	American Psychiatry Assosiation
APA	American Psychology Assosiation
AUC	Area under the ROC Curve
BAS	Behavioral Activation System
BAS-D	Behavioral Activation System Drive
BAS-FS	Behavioral Activation System Fun Seeking
BAS-RR	Behavioral Activation System Reward Responsiveness
BDV	Borna Disease Virus
BE	Beta-endorphin
BIS	Behavioral Inhibition System
CES-D	Central for Epidemiologic Studies Depression
CD	Communicable Disease
COS	Culture Orientation Scale
CRF	Cotricotropin-releasing Factor
CVD	Cardiovascular Disease
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DIS	Diagnostic interview Schedule

DNA	Deoxyribonucleic Acid
DRD4	Dopamine Receptor D4
DSM-I/-V	Diagnostic and Stastical Measure –I/-V
ECA	Epidemiology Catchment Area
ECT	Electro Convulsive Therapy
FAD	Flavin Adenine Dinucleotida
FFM	Five Factor Model
FMI	Fraction Missing Information
G6PD	Glucose-6 Phosphate Dehydrogenase
GAL	Galanin
GxC	Gene-Culture co-evolution
GxE	Gene – Environment Interaction
GEWIS	Gene-environment-wide interaction studies
HPA Axis	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis
IBM	International Business Machines
ICD-1/-10	International Class of Disease -1/-10
IND	Independent self-construal
INT	Interdependent self-construal
LEK	Leu-enkephalin
MAOA	Monoamine Oxidase A
MDD	Major Depressive Disorder
MEK	Met-enkephalin
MFHS	Maternal and Family Health Services
NCD	Non-Communicable Disease
NCS	Nasional Comorbidity Survei
NCS-R	Nasional Comorbidity Survei Repeat
NIC	Newly Industrialized Country
NIE	Newly Industrialized Economy

NIMH	National Institute of Mental Health
OR <sub>adj</sub>	Adjusted Odds Ratio
OR <sub>c</sub>	Crude Odds Ratio
OXY	Oxytocin Hormone
PNPKJ	Panduan Nasional Penyelenggaraan Kedokteran Jiwa
PPDGJ	Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa
PSS	Perceived Stress Scale
PZS	Prospective Zurich Cohort Study
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RE	Relative Efficiency
ROC	Receiver operating characteristic
SCS	Self-Constual Singelis
SED	Sosio-ekonomi, demografi
SES	Socioeconomic status
SLEs	Stressful Live Events
TCAs	Tricyclic antidepressants
TRH	Thyrotropin-releasing Hormone
UNFPA	United Nations Population Fund
VNTR	Variable Number Tandem Repeats
VP	Vasopresin Hormone
WHO	World Health Organization
WMH	World Mental Health
YLD	Years Life with Disability

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1. Hasil persentase nilai missing pada Tabel 4.1

LAMPIRAN 2. Hasil original dan imputasi variabel pada Tabel 4.2

LAMPIRAN 3. Hasil original dan imputasi variabel sosio-ekonomi, demografi dengan nilai *missing* pada Tabel 4.3

LAMPIRAN 4. Hasil original dan imputasi variabel sosio-ekonomi, demografi dengan nilai *missing* (Pendapatan) pada Tabel 4.4

LAMPIRAN 5. Hasil original dan imputasi variabel sosio-ekonomi, demografi dengan nilai *missing* pada Tabel 4.5

LAMPIRAN 6. Hasil original dan imputasi variabel sosio-ekonomi, demografi dengan nilai *missing* pada Tabel 4.6

LAMPIRAN 7. Hasil analisis faktor perilaku konstrual diri SCS grafik 4.1

LAMPIRAN 8. Hasil analisis faktor perilaku BAS/BIS grafik 4.2

LAMPIRAN 9. Hasil analisis regresi logistik perilaku dengan penyesuaian SED pada Tabel 4.13

LAMPIRAN 10. Hasil analisis interaksi 2-arah perilaku konstrual diri x SED, perilaku konstrual diri x AHS, BAS/BIS pada Tabel 4.14

LAMPIRAN 11. Kurva ROC dan Skor AUC efek utama dan interaksi pada Tabel 4.13-14

LAMPIRAN 12. Hasil analisis missing values Tabel 4.15

LAMPIRAN 13. Hasil original dan imputasi variabel pada Tabel 4.16

LAMPIRAN 14. Hasil original dan imputasi variabel sosio-ekonomi, demografi, perilaku, dan polimorfisme genetik dengan nilai *missing* pada Tabel 4.17-20

LAMPIRAN 15. Hasil analisis regresi logistik faktor SED, Perilaku, dan Polimorfisme Genetik Tabel 4.21-23

LAMPIRAN 16. Hasil total multivariat faktor biopsikososiokultural Tabel 4.24

LAMPIRAN 17. Hasil analisis interaksi gen x gen, gen x sosio-ekonomi pendapatan, dan gen x perilaku Tabel 4.25

LAMPIRAN 18. Kurva ROC dan Skor AUC efek utama dan interaksi Grafik 4.3 dan Tabel 4.26

LAMPIRAN 19. Hasil analisis bivariat Tabel 4.28

LAMPIRAN 20. Hasil analisis regresi logistik Tabel 4.29

LAMPIRAN 21. Hasil analisis interaksi SED x depresi Tabel 4.30

LAMPIRAN 22. Hasil analisis mediasi PSS Tabel 4.30

LAMPIRAN 23. Hasil analisis perilaku Tabel 4.32-33

LAMPIRAN 24. Hasil analisis polimorfisme genetik Tabel 4.34-35

LAMPIRAN 25. Hasil analisis total multivariat prediktor biopsikososiokultural Tabel 4.36

LAMPIRAN 26. Hasil analisis interaksi Gen x SED Tabel 4.37

LAMPIRAN 27. Hasil analisis interaksi perilaku Tabel 4.38-41

LAMPIRAN 28. Hasil analisis interaksi gen x gen Tabel 4.42

LAMPIRAN 29. Hasil analisis interaksi gen x perilaku Tabel 4.43

LAMPIRAN 30. Hasil analisis interaksi Gen x Perilaku terkait orientasi kultural Tabel 4.44

LAMPIRAN 31. Hasil interaksi Gen x PSS

LAMPIRAN 32. Kurva ROC dan Skor AUC efek utama dan interaksi Grafik 4.4 dan Tabel 4.46

LAMPIRAN 33. Hasil analisis SED dan Simptom berdasarkan gender Tabel 4.47-48

LAMPIRAN 34. Kuesioner Penelitian

LAMPIRAN 35. Lembar Informed consent

LAMPIRAN 36. Dokumentasi Penelitian

LAMPIRAN 37. Biografi Penulis

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Depresi merupakan penyakit mental yang serius dan berpotensi mengancam baik secara nasional maupun global. Prevalensi dan insiden depresi secara global terus mengalami peningkatan secara signifikan<sup>1</sup>. Bahkan telah diprediksi menjadi penyebab utama kecacatan diseluruh dunia pada tahun 2020<sup>2</sup> (Kessler and Bromet, 2013).

Sebaran orang dengan depresi di dunia berada pada rentang persentase 2-6% dari total populasi (Ritchie and Rosser, 2018). Hal ini sesuai dengan hasil survei tahun 1993, 2000 dan 2007 yang menunjukkan prevalensi gangguan depresi berturut adalah sebesar 2,2%, 2,8%, dan 2,6% (Mohamed, Shafi and Mohamed, 2014). Selain itu, prevalensi

---

<sup>1</sup> Peningkatan signifikan prevalensi global depresi terjadi selama 10 tahun terakhir pada interval tahun 2005-2015 dengan estimasi sebesar 18.4% berdasarkan GBD *reports* tahun 2015 (Vos *et al.*, 2016). WHO menyatakan angka ini merefleksikan bahwa seiring pertumbuhan populasi global ditemukan depresi sangat prevalen. Selain itu, GBD 2017 melaporkan insiden depresi mayor meningkat dengan estimasi sebesar 11.1% pada interval tahun 2006-2016 (Vos *et al.*, 2017).

<sup>2</sup> Proyeksi ini dilakukan dalam studi oleh Murray dan Lopez (1996) yang dikutip oleh Kessler dan Bromet (2013) dalam studinya lalu diberi komentar penting pada referensi mereka dengan ungkapan, "*studi paling komprehensif tentang beban penyakit komparatif yang pernah dilakukan. Depresi mayor diperkirakan menjadi salah satu gangguan yang paling membebani di seluruh dunia*". Pada proyeksi awal, diperkirakan depresi berada pada peringkat kedua penyebab kecatatan. Namun, Murray dan Lopez dalam studi berikutnya (1997) menyatakan bahwa depresi dapat menjadi penyebab utama kecatatan (DALYs) pada tahun 2020 terutama pada negara berkembang. Hal ini diperkuat oleh laporan GBD 2010 bahwa penyakit mental telah ditegaskan sebagai penyebab utama YLDs dan diprediksi akan terus mengalami peningkatan secara signifikan (Ferrari *et al.*, 2014). Studi GBD selanjutnya yang dilakukan terus mengkonfirmasi peningkatan tersebut (Vos *et al.*, 2016, 2017). WHO dalam laporannya pada tahun 2017 telah menempatkan depresi pada peringkat pertama sebagai kontributor tunggal terbesar untuk *health loss* non-fatal.

depresi yang dilaporkan oleh WHO (2017) secara umum pada setiap negara berdasarkan region juga berada di kisaran 2-6%<sup>3</sup>.

Pada tahun 2015, depresi menjadi kontributor tunggal terbesar disabilitas global sebesar 7,5% dari keseluruhan tahun hidup dengan disabilitas dan menjadi kontributor penyebab bunuh diri sebesar 800.000 kasus per tahun<sup>4,5</sup>. Selain itu, depresi pada tahun 2016 terhitung sebagai salah satu diantara lima penyebab utama masalah kesehatan global<sup>6</sup> (34,1 [23,5–46,0] juta atau 4,2% [3,2%–5,3%] dari total YLDs) (GBD, 2017; WHO, 2017). Lebih lanjut, estimasi prevalensi orang yang mengalami depresi di dunia pada tahun 2016 mencapai 268,172 juta kasus dengan insiden kejadian mencapai angka 274,704 juta kasus (Vos *et al.*, 2017). Estimasi prevalensi ini sedikit dibawah angka yang dilaporkan oleh WHO<sup>7</sup>.

Depresi berada pada peringkat pertama penyakit mental setelah kecemasan berdasarkan laporan WHO tahun 2017. Namun, berada

---

<sup>3</sup> Lihat pada bagian appendiks laporan hal. 17-21

<sup>4</sup> Hal ini menurut WHO bahwa depresi menghasilkan konsekuensi *health lost* yang sangat besar.

<sup>5</sup> Hal ini sejalan dengan studi Ferrari *et al.* (2014) yang mengungkapkan bahwa depresi bertanggung jawab terhadap proporsi terbesar DALYs bunuh diri.

<sup>6</sup> GBD 2016 menegaskan bahwa depresi memimpin penyebab utama beban non-fatal (*non-fatal burden*) pada kategori gangguan mental dan penggunaan narkoba terutama penyakit depresi mayor.

<sup>7</sup> WHO melaporkan sekitar 322 juta orang (atau sekitar 4,4% total populasi) menderita gangguan depresi di dunia pada tahun 2015. Estimasi prevalensi ini lebih tinggi 16.7% dari yang dilaporkan pada studi GBD 2016. Selain itu, prevalensi yang dilaporkan oleh WHO memiliki kemiripan dengan studi GBD tahun 2015 yang melaporkan prevalensi depresi sebesar 311,147 juta kasus atau sebesar 13.8% lebih tinggi dari laporan GBD 2016. Meskipun tampak terjadi penurunan prevalensi depresi, angka tersebut masih tinggi dibandingkan penyakit mental lainnya yang dilaporkan.

diposisi kedua berdasarkan laporan IHME (3,44% berbanding kecemasan 3,76%)<sup>8</sup> (Ritchie and Rosser, 2018).

Selanjutnya, Region Asia Tenggara dan Pasifik Barat menyumbang 27% (85,67 juta kasus) dan 21% (66,21 juta kasus) dari total kasus depresi di dunia atau mencapai hampir seperduanya. Negara dengan total kasus depresi tertinggi pada region tersebut adalah India dan China yang keduanya juga merupakan negara dengan populasi terbesar di dunia<sup>9</sup> (WHO, 2017).

Indonesia merupakan negara diposisi kedua kasus depresi tertinggi di region Asia Tenggara dengan prevalensi mencapai 3,7% total populasi<sup>10</sup> (WHO, 2017). Pada tahun 2010, depresi mayor di Indonesia berkontribusi sebagai penyebab utama dari total DALYs<sup>11</sup> yang hilang sebesar 3,2%<sup>12</sup> (Mahendradhata *et al.*, 2017). Selain itu, Tingkat DALY untuk penyakit mental dan penyalahgunaan obat dan secara khusus YLD<sup>13</sup> untuk depresi di Indonesia per 100.000 individu sama dengan rata-

---

<sup>8</sup> Laporan WHO 2017 berdasarkan informasi data tahun 2015 yang telah sesuai dengan laporan GBD 2016 dengan informasi tahun data yang sama yang menempatkan depresi pada urutan pertama. Laporan IHME yang menginformasikan persentase prevalensi depresi diposisi kedua setelah kecemasan juga sesuai dengan laporan prevalensi depresi GBD pada tahun 2017.

<sup>9</sup> India sebesar 56,7 juta kasus (4,5% total populasi) dan China sebesar 54,8 juta kasus (4,2% total populasi).

<sup>10</sup> Posisi kedua setelah Negara India

<sup>11</sup> DALYs merupakan ringkasan metrik kesehatan populasi. DALYs adalah ukuran absolut dari kehilangan kesehatan yang menghitung berapa tahun hidup sehat yang hilang karena kematian dan penyakit non-fatal atau gangguan. DALYs mencerminkan jumlah individu yang sakit atau meninggal di setiap kelompok umur-jenis kelamin dan lokasi. Ukuran dan komposisi populasi mempengaruhi jumlah DALYs dalam suatu populasi. DALYs merupakan penjumlahan dari dua komponen yaitu tahun hidup yang hilang karena kematian dini (YLLs) dan tahun hidup dengan kecacatan (YLDs) (Murray *et al.*, 2012)

<sup>12</sup> Angka ini terus mengalami peningkatan per lima tahun dimulai sejak tahun 1990.

<sup>13</sup> Satu YLD setara dengan satu tahun penuh kehidupan sehat yang hilang karena kecacatan atau kesehatan yang buruk (<https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/160>)

rata DALYs dan YLDs global. Angka DALYs dan YLDs yang telah disesuaikan dengan perbedaan dalam distribusi usia penduduk masing-masing berkisar 2.402,6-2.599,3 dan 1.180,7-1.230,1 per 100.000 individu (Whiteford *et al.*, 2013; Ferrari *et al.*, 2014). Pada tahun 2015, YLD depresi berkontribusi sebesar 6,6% terhadap total YLD Indonesia (WHO, 2017). Selanjutnya, rata-rata persentase perubahan jumlah DALYs depresi adalah sebesar 19,8 pada tahun 2016<sup>14</sup> (Mboi *et al.*, 2018). IHME (2016) melaporkan bahwa gangguan depresi menempati posisi ketujuh dari sepuluh masalah kesehatan yang menyebabkan disabilitas di Indonesia dengan persentase sebesar 21,7% dan peringkat ini bertahan hingga tahun 2017.

Prevalensi depresi di Indonesia mengalami peningkatan dari 3,7% di tahun 2015 menjadi 6,1% di tahun 2018 (Riskesdas, 2013, 2018; WHO, 2017). Bahkan beberapa studi epidemiologis juga melaporkan peningkatan prevalensi depresi dengan angka yang cukup substansial dari tahun 2010 sebesar 11.7% (Lu, 2010), tahun 2015 sebesar 15% (Christiani *et al.*, 2015), hingga tahun 2018 sebesar 21.8% (Peltzer and Pengpid, 2018) menggunakan skala pengukuran depresi yang sama pada sampel representatif di Indonesia<sup>15</sup>. Selanjutnya, sebaran depresi berdasarkan provinsi di Indonesia sangat bervariasi antara rentang 2-

---

<sup>14</sup> Perubahan jumlah DALYs dalam 10 tahun dimulai sejak tahun 2006.

<sup>15</sup> Skala yang digunakan adalah CES-D

12%. Sulawesi termasuk wilayah dengan kontribusi tinggi – peringkat pertama Sulawesi Tengah sebesar 12,3% – terhadap prevalensi nasional gangguan depresi. Provinsi Sulawesi Selatan secara khusus berada pada peringkat 10 teratas dengan kontribusi sebesar kurang lebih 8% (Riskesdas, 2018).

Berdasarkan sejumlah fakta epidemiologis tentang depresi secara global dan nasional yang disajikan diatas terdapat hal yang penting untuk diperhatikan. Pertama, hampir setengah prevalensi kejadian depresi di dunia berada pada region Asia dengan urutan India (4.5%), China (4.2%), dan Indonesia (3.7%)<sup>16</sup>. Kedua, negara-negara tersebut sedang mengalami fase berkembang yang pesat dibandingkan negara berkembang lainnya yang berdampak pada perubahan sosial budaya<sup>17</sup>. Dalam kondisi ini, perubahan sosial budaya telah dihipotesakan memiliki peran yang cukup besar terhadap kejadian depresi (de Lima and de Oliveira Soares, 2008). Diantara perubahan sosial budaya yang dimaksud adalah dari kolektivisme ke individualisme<sup>18</sup>. Ketiga negara tersebut telah

---

<sup>16</sup> Ketiga negara ini memiliki jumlah populasi terbesar di dunia. Prevalensi depresi ditampilkan berdasarkan persentase kasus terhadap total populasi.

<sup>17</sup> Ketiga negara ini masuk dalam kategori negara industri baru (NIC) atau ekonomi industri baru (NIE) yang pertumbuhan ekonominya jauh lebih tinggi daripada negara berkembang lainnya begitupun dengan konsekuensi sosial dari industrialisasi, seperti urbanisasi dan reorganisasi masyarakat; dikutip pada laman [https://en.wikipedia.org/wiki/Newly\\_industrialized\\_country](https://en.wikipedia.org/wiki/Newly_industrialized_country)

<sup>18</sup> Kolektivisme merupakan nilai budaya dimana orang-orang disuatu negara lebih senang bertindak sebagai bagian dari anggota kelompok dibandingkan sebagai individu, sebaliknya dengan Individualisme (Hofstede, 1993). Konsep kolektivisme-individualisme menjadi populer sejak publikasi Hofstede's Culture's Consequences pada tahun 1980. Meskipun konsep ini telah ada dan dikenal bahkan sejak dimasa Yunani kuno, dengan tema kolektivisme yang tampak jelas di Republik Plato dan nilai-nilai individualistis dalam pengajaran kaum Sofis (Berry, Poortinga and Pandey, 1997). Perbedaan dimensi budaya tersebut dapat dilihat pada Gbr.16 hal. 78.

dikenal memiliki karakteristik sosial budaya kolektif. Namun, hal ini sepertinya telah mengalami pergeseran (kearah sosial budaya yang cenderung individualis)<sup>19</sup> seiring proses berkembangnya negara tersebut.

Berdasarkan laman resmi *Hofstede insight*<sup>20</sup> perbandingan budaya diperoleh bahwa India memiliki skor individualisme yang tinggi dibandingkan China, setelahnya adalah Indonesia<sup>21</sup>. Bahkan India sedikit mengungguli skor individualisme Jepang. Dapat diasumsikan bahwa perubahan budaya kolektif ke individualisme mungkin menjelaskan peningkatan prevalensi kasus depresi di negara-negara tersebut.

Indonesia juga sedang mengalami fase perubahan sosial dan budaya yang signifikan (kolektif ke individualisme) sebagai dampak pertumbuhan sosial ekonomi dan demografi oleh adanya pengaruh faktor globalisasi, modernisasi, dan urbanisasi. Tentu faktor-faktor ini secara umum memberi dampak yang positif bagi kemajuan Indonesia<sup>22</sup> (Lee and Reher, 2011; Mahendradhata *et al.*, 2017). Namun, disisi lain transformasi sosial budaya kolektif ke individualisme oleh pengaruh faktor-faktor tersebut telah berdampak signifikan pada perubahan perilaku menjadi

---

<sup>19</sup> Pergeseran nilai budaya tersebut dominan terjadi di wilayah yang terdampak efek industrialisasi tinggi seperti pada wilayah perkotaan.

<sup>20</sup> Laman website dapat diakses melalui <https://www.hofstede-insights.com/country-comparison>

<sup>21</sup> Pergeseran ini tidak mencerminkan bahwa seluruh populasi di masing-masing negara tersebut mengalami situasi yang demikian. Keanekaragaman etnis disuatu negara perlu menjadi pertimbangan, sebagai contoh Indonesia dengan multi-etnisnya. Boleh jadi pergeseran ini lebih dialami oleh suatu etnis tertentu saja namun beberapa etnis lainnya tidak mengalami atau cenderung lambat. Perlu menjadi catatan penting untuk tidak mendikotomisasi nilai budaya ini secara sewenang-wenang.

<sup>22</sup> Ekspansi yang kuat di bidang pertanian dan ekonomi manufaktur dan jasa, program pengurangan kemiskinan (Lee and Reher, 2011), peningkatan infrastruktur kesehatan termasuk fasilitas kesehatan primer dan rujukan (Mahendradhata *et al.*, 2017), peningkatan pendidikan dan kehidupan sosial yang lebih baik (Matondang, 2019), serta teknologi dan organisasi sosial yang maju (Sairin, 2011).

cenderung individualis (*independen*, *self-interest*, dan kompetitif). Sebagai contoh, penelitian yang dilakukan oleh Mangundajaya (2013) menemukan terjadinya pergeseran orientasi nilai kolektif menjadi lebih individualis pada pekerja BUMN di Indonesia. Perubahan perilaku tersebut lebih lanjut mungkin dapat mempengaruhi aspek kesehatan melalui perubahan pola penyakit<sup>23</sup>.

Fakta empirik telah membuktikan bahwa perubahan lingkungan sosial dan budaya yang berdampak pada perilaku menyebabkan terjadinya pergeseran epidemiologis pola penyakit dari penyakit infeksi (*communicable diseases*) ke penyakit degeneratif/penyakit yang disebabkan *human error* (*non-communicable diseases*), dikenal dengan istilah “transisi epidemiologi” atau “transisi kesehatan”. (Omran, 1971; Caldwell, 1991, 1993, 2001; Johansson, 1991; Defo, 2014).

Berdasarkan data IHME tahun 2013, dari tahun 1990-2010, prevalensi penyakit non-infeksi (NCD) di Indonesia terus meningkat hingga persentasenya mencapai 55,6% pada tahun 2010. Sedangkan penyakit infeksi (CD) turun pada angka 16,4% di tahun 2010 yang

---

<sup>23</sup> Perubahan perilaku yang dipengaruhi oleh kondisi sosial budaya yang berubah dianggap dapat berkontribusi terhadap pergeseran pola penyakit. Dijelaskan pada dua paragraf berikutnya bagaimana Indonesia mengalami transisi epidemiologi penyakit dari infeksi ke non-infeksi, diantara yang signifikan adalah peningkatan kasus depresi di Indonesia. Literatur berjudul “*The impact of globalization on Indonesian socio-cultural life*” yang ditulis oleh Sairin memberi gambaran bagaimana perubahan perilaku disebabkan oleh perubahan budaya. Dalam tulisan ini penulis menerangkan sebuah peringatan dari Koentjaraningrat terhadap potensi ancaman penyakit jiwa (depresi) terhadap masyarakat Indonesia yang dapat menghambat progres pembangunan dengan munculnya kondisi *new mental* yaitu mentalitas *nrubas* (pelanggaran) diikuti dengan fenomena munculnya perilaku *tegel* (tak berperasaan). Sangat paralel dengan tulisan Hidaka (2012) yang intinya menjelaskan bahwa depresi merupakan penyakit modernitas dimana peningkatan prevalensinya dipicu oleh proses modernisasi.

sebelumnya 29,1% di tahun 1990 (Mahendradhata *et al.*, 2017). Selanjutnya, 70% penyakit NCD mendominasi 10 besar penyakit di Indonesia atau 80% dari 5 penyakit peringkat tertinggi di tahun 2019 (IHME, 2019). Meskipun demikian, prevalensi kedua jenis penyakit tersebut masih tinggi di Indonesia<sup>24</sup>. Diantara kasus NCD yang signifikan meningkat di Indonesia sebagai efek transisi penyakit akibat dampak perubahan sosial dan budaya adalah depresi.

Depresi telah dijelaskan berkaitan dengan gangguan aktivitas neurotransmitter di otak (serotonin, dopamin dan monoamin) yang mengatur perilaku. Kadar neurotransmitter yang rendah dalam NCS dikaitkan dengan kejadian depresi (Dunlop and Nemeroff, 2007; England and Sim, 2009; Saveanu and Nemeroff, 2012; Sample and Smyth, 2013; Bemnowska and Joško-Ochojska, 2015; Belujon and Grace, 2017; Chen and Guo, 2017). Olehnya, diantara fungsi *treatment* farmakologis yang diberikan pada penderita depresi adalah dengan memperbaiki aktivitas neurotransmitter spesifik yang terganggu. Namun, *treatment* dengan obat ternyata belum terbukti efektif menyembuhkan penyakit depresi bahkan cenderung memperparah (Kirsch *et al.*, 2008; Fournier *et al.*, 2010; Fountoulakis and Möller, 2011; Gartlehner *et al.*, 2011; Horder, Matthews and Waldmann, 2011; Al-Harbi, 2012; Penn and Tracy, 2012; Gibbons *et*

---

<sup>24</sup> Mahendradhata *et al.* (2017) menjelaskan bahwa transisi makro (sosio-ekonomi dan demografis) sangat mempengaruhi transisi epidemiologi di mana penyakit non-infeksi semakin signifikan, sementara penyakit infeksi juga tetap menjadi bagian penting dari beban penyakit.

*al.*, 2012; Crawford *et al.*, 2014; Cipriani *et al.*, 2018; Qato, Ozenberger and Olfson, 2018; Hieronymus *et al.*, 2018, 2021; Marasine *et al.*, 2020).

Sejumlah teori biomedik lainnya seperti sistem HPA axis, neuroendokrin dan imunologi juga diperkenalkan untuk menjelaskan mekanisme patofisiologis kejadian depresi (Bisette, 2008; Licinio and Wong, 2008; Wingenfeld and Wolf, 2011; Otte *et al.*, 2016). Namun, tidak ada satupun diantara teori-teori tersebut yang secara independen adekuat menjelaskan kejadian depresi<sup>25</sup>.

Polimorfisme genetik juga dikaitkan dengan kejadian depresi. Hasil *genome-wide meta-analysis* menunjukkan bahwa terdapat 102 varian genetik dan 269 gen yang berasosiasi terhadap kejadian depresi (Howard *et al.*, 2019) diantaranya adalah region promotor gen serotonin transporter (5-HTTLPR), gen monoamine oxidase A (MAOA), dan gen dopamin reseptor subtype D4 (DRD4) (Shadrina, Bondarenko and Slominsky, 2018). Namun, asosiasi polimorfisme gen tersebut dan kejadian depresi tidaklah konsisten (Serretti *et al.*, 2002; López León *et al.*, 2005; Otte *et al.*, 2007; Fan *et al.*, 2010; Nishioka, Perin, Sampaio, Cordeiro, Cappi, S. R. Mastrososa, *et al.*, 2011; Bobadilla, Vaske and Asberg, 2013; González-Giraldo *et al.*, 2015; Juhasz *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2016; Oo *et al.*, 2016).

---

<sup>25</sup> Wingenfeld and Wolf, 2011 menjelaskan bahwa meskipun disregulasi HPA axis berkaitan dengan MDD namun temuan ini inkonsisten. Beberapa neuropeptida yang diduga berkaitan dengan depresi memiliki penjelasan yang masih belum jelas bahkan kontroversi (Bisette, 2008; Hökfelt *et al.*, 2018). Raison and Miller (2011) menyimpulkan aktivasi proses inflamasi tidak diperlukan atau cukup untuk menghasilkan sindrom depresi

Oleh karena itu, sebatas pendekatan biomedis tidaklah cukup untuk menjelaskan kejadian depresi. Deacon (2013) berkomentar bahwa kajian biomedis semata menyebabkan kurangnya inovasi klinis dan hasil kesehatan mental yang buruk<sup>26</sup>.

Selanjutnya, pendekatan sosial-ekonomi, demografi (SED), perilaku psikososial, dan budaya juga digunakan dalam mengkaji kejadian depresi. Pendekatan SED mengungkapkan hasil yang beragam efek faktor sosio-demografi (Wu *et al.*, 2003; Kessler and Bromet, 2013; Devarajoo and Chinna, 2017; Stahl *et al.*, 2017; Peltzer and Pengpid, 2018; Mumang *et al.*, 2020) dan hubungan yang kontroversial status sosio-ekonomi (SES) (Lorant *et al.*, 2003, 2007; Mumang *et al.*, 2020) dengan depresi.

Pendekatan perilaku psikososial juga telah membuktikan bahwa sejumlah perilaku berkaitan dengan depresi diantaranya personalitas (Michael Bagby *et al.*, 2008; Klein, Kotov and Bufferd, 2011; Hakulinen *et al.*, 2015), konstrual diri (Lam, 2005; Cheung and Park, 2010), BAS/BIS (Li, Xu and Chen, 2015; Toyoshima *et al.*, 2021), dan stress psikososial (Hessels, Rietveld and van der Zwan, 2017; Cristóbal-Narváez, Haro and Koyanagi, 2020). Walaupun demikian, beberapa temuan terkait hubungan perilaku tersebut dan depresi tidak konsisten misalnya tidak ada pengaruh

---

<sup>26</sup> Hal ini sejalan dengan review dari Engel (1977) yang telah lebih dahulu mengkritisi adanya dominasi biomedis dalam *framework* suatu penyakit yang seakan tidak memberi ruang bagi dimensi lainnya seperti sosial, psikologis atau perilaku.

konstrual diri (Okazaki, 1997) atau BAS/BIS (Mellick, Sharp and Alfano, 2014) terhadap depresi.

Pendekatan budaya menghipotesakan bahwa perbedaan nilai budaya antar/dalam suatu negara atau kelompok (terutama antar individu) dapat menghasilkan perbedaan atau variasi dalam kejadian depresi (U.S. Department of Health and Human Services, 2001; Falicov, 2003).

Berdasarkan penjelasan diatas, depresi merupakan penyakit dengan faktor penyebab yang sangat kompleks (*multifactor disease*), namun sejauh ini pendekatan untuk mengkaji penyakit ini sangatlah independen atau terpisah-pisah dan dominan terhadap pendekatan biomedis<sup>27</sup>. Padahal, kompleksitas mekanisme kejadian depresi seharusnya membutuhkan pendekatan yang lebih komprehensif dengan cara pandang atau pemahaman yang lebih holistik.

Sejumlah kajian komprehensif telah direkomendasikan untuk menjelaskan mekanisme kejadian depresi diantaranya *social risk hypothesis, psychosocial and environmental formulations, psychological model, gene-environment interaction, gene-culture co-evolution interaction* atau secara umum dikenal dengan istilah model

---

<sup>27</sup> Dalam konteks Indonesia, kebanyakan literatur terkait mekanisme depresi masih lebih condong pada aspek biomedis. Terbukti tidak berimbang literatur yang menjelaskan mekanisme depresi dengan pendekatan lain seperti psikologis, sosial-budaya ataupun kombinasi yang koheren antar aspek tersebut. Dominasi biomedis terutama di Indonesia pada penyakit depresi tampak pada *treatment* yang hanya mengandalkan obat.

biopsikososial<sup>28</sup> (Allen and Badcock, 2003; Kinderman, 2005; Parker and Parker, 2008; Kim *et al.*, 2011; Halldorsdottir and Binder, 2017). Secara umum model ini mensimulasikan hubungan yang kompleks antara faktor-faktor penyebab kejadian depresi. Pada pendahuluan ini akan lebih dititikberatkan pada interaksi faktor genetik dan lingkungan atau budaya.

Sejumlah studi telah melaporkan adanya keterkaitan antara polimorfisme genetik dan lingkungan (*gene x environment interaction*) terhadap kejadian depresi (Lesch, 2004; Zimmermann *et al.*, 2011; Mandelli and Serretti, 2013; Uher, 2014; Fraguas *et al.*, 2017; Halldorsdottir and Binder, 2017). Misalnya, sebuah studi dari Caspi *et al.* (2003) menginvestigasi interaksi polimorfisme genetik gen serotonin

---

<sup>28</sup> Model *biopsychosocial* ditafsirkan sebagai model yang menyiratkan bahwa faktor biologis, psikologis, dan sosial adalah co-faktor dalam etiologi penyakit mental (Kinderman, 2005). *Social risk hypothesis* menjelaskan depresi terjadi sebagai respon yang berkembang (respon evolusi) dengan maksud mengurangi risiko dalam interaksi sosial ketika individu merasa bahwa rasio nilai sosial dan beban sosial mereka pada orang lain berada pada tingkat yang sangat rendah. Respon ini bersifat psikobiologis defensif terhadap peningkatan risiko (*cost of errors*) diantara salah satu dari dua dimensi fundamental hubungan interpersonal (agensi vs. komunal). Namun, ketika rasio dimana nilai dan beban sosial mencapai titik yang ekuivalen, maka individu berada dalam bahaya pengucilan dari konteks sosial yang selama proses evolusi, penting untuk *fitness* (kecocokan). Dengan demikian, perilaku (penarikan sosial, ketidakberdayaan, dan depresiasi diri) yang semula dibentuk oleh seleksi alam untuk mengirim sinyal ke ekologi sosial tidak lagi dapat diandalkan dan sebagai konsekuensi mekanisme depresi menjadi maladaptif (Allen and Badcock, 2003). *Psychosocial and environmental formulations* menjelaskan bahwa faktor psikososial dan lingkungan mungkin merupakan determinan penjelas (*explanatory factors*) untuk beberapa ekspresi depresi yang mungkin berkontribusi pada suatu ekspresi depresi tertentu namun tidak relevan bagi ekspresi depresi lainnya (Parker and Parker, 2008). *Psychological model* menjelaskan gangguan atau disfungsi dalam proses psikologis (kognisi) adalah jalur umum terakhir dalam perkembangan gangguan mental yang mengusulkan bahwa efek gabungan faktor biologis dan sosial bersama dengan pengalaman individu seseorang dapat menyebabkan gangguan mental (Kinderman, 2005). *Gene-environment interaction* diartikan sebagai efek yang berbeda dari paparan lingkungan (atau dari genotipe pada risiko penyakit) pada risiko penyakit pada orang dengan genotipe yang berbeda (atau orang dengan paparan lingkungan yang berbeda) (Ottman, 1996). *Gene-culture co-evolution* merupakan implementasi dari konstruksi *niche* pada subyek manusia yang mengakui bahwa gen dan budaya merupakan produk evolusi dinamis yang setara dimana konstruksi budaya memfasilitasi perubahan genetik untuk meningkatkan *fitness* (Gintis, 2011).

transporter region promoter 5-HTTLPR dan lingkungan psikososial (*stressful live events/SLEs*) dan menemukan bahwa individu dengan satu atau dua kopian alel S gen 5-HTTLPR menunjukkan lebih banyak gejala depresi, depresi klinis, dan dorongan bunuh diri ketika mengalami peristiwa kehidupan yang penuh tekanan dibandingkan dengan individu homozigot dengan alel L. Berdasarkan hal ini dapat dipahami bahwa kerentanan genetik akan modulasi kejadian depresi pada individu dengan kondisi lingkungan yang negatif.

Studi baru-baru ini oleh Chiao and Blizinsky (2010) melaporkan adanya perbedaan prevalensi polimorfisme genetik 5-HTTLPR antara negara dengan latar belakang kolektivisme dan individualisme. Polimorfisme genetik MAOA- $\mu$ VNTR berkorelasi dengan index Hofstede kolektivisme-individualisme dimana alel L terkait sensitivitas sosial ditemukan prevalen pada masyarakat kolektivis (Way and Lieberman, 2010). Polimorfisme genetik OXTR rs53576 alel G lebih cenderung mencari dukungan sosial pada masyarakat Individualis (Kim *et al.*, 2010). Adanya interaksi gen dan budaya mungkin dapat menjelaskan mekanisme kejadian depresi dimana kerentanan genetik yang cenderung adaptif pada latar belakang budaya tertentu dapat memicu terjadinya depresi ketika terjadi perubahan budaya yang signifikan.

Dengan demikian, melalui pendekatan yang lebih komprehensif atau diistilahkan sebagai pendekatan biopsikososiokultural<sup>29</sup> dapat diperoleh gambaran kompleks mekanisme kejadian depresi yang lebih koheren dan membantu menghindari bias disebabkan oleh diskriminasi suatu efek independen faktor tertentu yang mungkin saja mendiskreditkan peran faktor lainnya. Oleh karena itu, pendekatan yang lebih komprehensif akan membantu pemahaman yang lebih holistik dan proporsional terkait kompleksitas depresi melalui sinergitas antara peran independen ataupun interaksi multifaktor.

Indonesia menjadi pilihan populasi yang menarik untuk melakukan investigasi kejadian depresi dengan menggunakan pendekatan biopsikososiokultural disebabkan latar belakang penduduk yang multietnis (diversitas budaya yang tinggi). Laporan perbedaan prevalensi depresi di setiap provinsi di Indonesia adalah indikasi bahwa mekanisme biopsikososiokultural mungkin terlibat dalam perbedaan tersebut<sup>30</sup>. Oleh karena itu, penelitian menggunakan pendekatan ini menjadi sangat penting dilakukan di Indonesia.

---

<sup>29</sup> Dalam penelitian ini istilah yang digunakan adalah biopsikososiokultural. Efek utama lingkungan (sosial) dan budaya (kultur) begitupun interaksi keduanya dengan faktor genetik dalam membentuk perilaku psikososial dipandang sebagai sesuatu yang independen terhadap *outcome* depresi. Olehnya, untuk menghindari ambiguitas, istilah biopsikososiokultural disamping biopsikososial digunakan untuk lebih memperjelas efek utama dan interaksi antar faktor biologis, psikologis, sosial dan budaya dalam mekanisme kejadian depresi.

<sup>30</sup> Sebaran persentase prevalensi depresi yang tidak sama/berbeda antar wilayah di Indonesia mungkin dikarenakan diversitas etnis yang menghasilkan kondisi budaya yang heterogen. Dinamika sosial yang berbeda antara wilayah urban, peri-urban dan pedesaan juga diduga berperan terhadap perbedaan prevalensi depresi.

## **B. Rumusan Masalah**

Depresi merupakan penyakit dengan penyebab multifaktor melalui serangkaian mekanisme yang sangat kompleks atau diistilahkan sebagai mekanisme biopsikososiokultural. Dengan demikian, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “*Bagaimana pendekatan biopsikososiokultural menjelaskan kejadian depresi di Indonesia?*” dengan rincian pertanyaan penelitian sebagai berikut:

- 1) Apakah faktor sosio-ekonomi, demografi berkontribusi terhadap kejadian depresi di Indonesia?
- 2) Apakah faktor perilaku berkontribusi terhadap kejadian depresi di Indonesia?
- 3) Apakah faktor genetik berkontribusi terhadap kejadian depresi di Indonesia?
- 4) Apakah interaksi biopsikososiokultural berkontribusi terhadap kejadian depresi di Indonesia?

## **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk memberi gambaran mekanisme kejadian depresi melalui pendekatan biopsikososiokultural. Adapun tujuan khususnya sebagai berikut:

- 1) Menentukan faktor sosio-ekonomi, demografi yang signifikan berpengaruh terhadap kejadian depresi di Indonesia.

- 2) Menentukan faktor perilaku yang signifikan berpengaruh terhadap kejadian depresi di Indonesia.
- 3) Menentukan faktor genetik yang signifikan berpengaruh terhadap kejadian depresi di Indonesia.
- 4) Menentukan interaksi biopsikososiokultural yang signifikan berpengaruh terhadap kejadian depresi di Indonesia

#### **D. Kegunaan Penelitian**

Kegunaan dari penelitian ini dapat dilihat pada tiga aspek sebagai berikut:

##### 1) Aspek Akademik

Penelitian ini berkontribusi untuk menambah wawasan dan pemahaman tentang mekanisme kejadian depresi di Indonesia secara komprehensif melalui pendekatan biopsikososiokultural. Pendekatan ini membantu menghindari batasan pemahaman yang hanya bertumpu pada satu faktor penyebab atau dominasi faktor penyebab tertentu terhadap kejadian depresi.

##### 2) Aspek *Public Health/Medicine*

Penelitian ini menghasilkan informasi yang dapat digunakan dalam upaya perancangan dan pengaplikasian model preventif dan kuratif dalam bidang *public health* dan *medicine* terhadap masalah kesehatan mental yang lebih komprehensif dan holistik terutama terhadap penyakit depresi di Indonesia sehingga diharapkan mampu

mewujudkan derajat kesehatan masyarakat baik secara fisik, mental, dan sosial yang lebih baik untuk masa depan Indonesia.

### 3) Aspek Pemerintah

Penelitian ini berimplikasi menghasilkan rekomendasi yang dapat digunakan sebagai bahan masukan atau pertimbangan untuk merancang sekaligus menerapkan kebijakan-kebijakan yang diharapkan mampu mengatasi permasalahan kesehatan mental terutama depresi di Indonesia.

## **E. Nilai Kebaruan Penelitian**

Penelitian ini menghasilkan sejumlah kebaruan, diantaranya:

- 1) Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang menggunakan kajian biopsikososiokultural sebagai pendekatan komprehensif dalam memahami mekanisme kejadian depresi di Indonesia yang sebelumnya hanya terbatas pada pendekatan biomedis, psikososial, lingkungan-budaya secara terpisah atau independen.
- 2) Pendekatan biopsikososiokultural yang digunakan dalam penelitian ini adalah yang pertama mengungkapkan pola eksklusifitas dan inklusifitas kejadian depresi berdasarkan tingkat sosio-ekonomi, pola efek utama perilaku terkait sosial-budaya terhadap kejadian depresi begitupun dengan pola interaksi antar-genetik, genetik dan perilaku psikososikultural terhadap kejadian depresi di Indonesia sebagai

dampak transisi budaya yang sedang terjadi (dari kolektivisme ke individualisme).

- 3) Pendekatan biopsikososiokultural yang digunakan dalam penelitian ini terutama pada penelitian komunitas berhasil menemukan bahwa perbedaan gender dalam depresi di populasi melibatkan sejumlah mekanisme *confounding*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

Kajian kepustakaan pada bab ini secara garis besar membahas tentang teori depresi yang terdiri dari definisi, gejala dan klasifikasi, epidemiologi dan etiologi depresi. Kajian pustaka terkait etiologi depresi dibagi menjadi etiologi biologis (biomedik), psikologis, lingkungan sosial dan budaya. Selanjutnya, kajian teori tentang budaya kolektivisme dan individualisme diawali dengan sedikit pengantar sejarah dilanjutkan dengan model dan perbedaan perilaku budaya kolektivisme dan individualisme. Lebih lanjut, tinjauan teori interaksi biopsikososiokultural berfokus pada teori interaksi gen dan lingkungan dan co-evolusi gen dan budaya.

#### **A. Depresi**

##### **A.1. Pengertian Depresi**

WHO (2017) mendefinisikan depresi sebagai gangguan mental yang umum, ditandai dengan kesedihan terus-menerus dan kehilangan minat dalam kegiatan yang biasanya dinikmati, disertai dengan ketidakmampuan untuk melakukan kegiatan sehari-hari, setidaknya selama dua minggu.

Selanjutnya, depresi dalam panduan DSM-V adalah gangguan dengan suasana hati yang sedih, kosong, atau mudah tersinggung, disertai dengan perubahan somatik dan kognitif yang secara signifikan

mempengaruhi kapasitas dan fungsi individu. Gangguan ini pada umumnya sama dengan gangguan bipolar dan gangguan terkait lainnya. Hanya saja yang membedakannya adalah durasi, waktu dan perkiraan sebab terjadinya (APA, 2013). Depresi lebih dari sekadar kesedihan. Orang dengan depresi mengalami kurangnya minat dan kesenangan dalam kegiatan sehari-hari, penurunan berat badan atau kenaikan berat badan yang signifikan, insomnia atau tidur berlebihan, kurang energi, ketidakmampuan untuk berkonsentrasi, perasaan tidak berharga atau rasa bersalah yang berlebihan dan pikiran berulang tentang kematian atau bunuh diri (APA, 2019).

Depresi (gangguan depresi mayor atau depresi klinis) adalah gangguan yang bersifat umum disertai gangguan suasana hati yang serius (*serious mood disorder*) ditandai dengan gejala berat yang muncul sekurang-kurangnya dua pekan yang dapat mempengaruhi perasaan, pikiran dan aktivitas (tidur, makan atau bekerja) (NIMH, 2018).

Menurut PNPJK yang mengacu pada PPDGI III dan ICD-10, depresi diartikan sebagai gangguan umum ditandai dengan gejala utama (afek depresi, kehilangan minat dan kegembiraan serta berkurangnya energi ditandai dengan meningkatnya keadaan yang mudah lelah) disertai dengan gejala penyerta lainnya (konsentrasi dan perhatian berkurang, harga diri dan kepercayaan diri berkurang, dan lain-lain) (Kemenkes, 2015).

## **A.2. Gejala dan Klasifikasi Depresi**

Berikut adalah gejala dan klasifikasi depresi mengacu pada PNPJK KEMENKES Tahun 2015<sup>31</sup> sebagai berikut:

### **a. Gejala Utama Pada Derajat Ringan, Sedang Dan Berat:**

- 1) Afek depresi
- 2) Kehilangan minat dan kegembiraan
- 3) Berkurangnya energi yang menuju meningkatnya keadaan yang mudah lelah (rasa lelah yang nyata sesudah kerja sedikit saja) dan menurunnya aktivitas.

### **b. Gejala Penyerta Lainnya:**

- 1) Konsentrasi dan perhatian berkurang
- 2) Harga diri dan kepercayaan diri berkurang
- 3) Pandangan masa depan yang suram dan pesimistis -  
Gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri
- 4) Tidur terganggu
- 5) Nafsu makan berkurang

Untuk episode depresi dan ketiga tingkat keparahan tersebut diperlukan masa sekurang-kurangnya 2 minggu untuk penegakkan diagnosis, akan tetapi periode lebih pendek dapat dibenarkan jika gejala luar biasa beratnya dan berlangsung cepat. Kategori diagnosis depresi

---

<sup>31</sup> Seluruh gejala dan klasifikasi sepenuhnya dikutip dari sumber yang diacu tanpa ada perubahan apapun.

ringan (F.32.0), sedang (F.32.1) dan berat (F.32.2) hanya digunakan untuk episode depresi tunggal (yang pertama). Episode depresi berikutnya harus diklasifikasikan di bawah salah satu diagnosis gangguan depresi berulang (F.33).

Selanjutnya berikut klasifikasi depresi dan pedoman diagnostiknya:

**a. Pedoman Diagnostik Episode Depresi Ringan**

- 1) Sekurang-kurangnya harus ada 2 dan 3 gejala utama depresi seperti tersebut di atas
- 2) Ditambah sekurang-kurangnya 2 dari gejala lainnya
- 3) Tidak boleh ada gejala yang berat diantaranya lamanya seluruh episode berlangsung sekurang-kurangnya sekitar 2 minggu.
- 4) Hanya sedikit kesulitan dalam pekerjaan dan kegiatan sosial yang biasa dilakukannya.

**b. Pedoman Diagnostik Episode Depresi Sedang**

- 1) Sekurang-kurangnya harus ada 2 dan 3 gejala utama
- 2) Ditambah sekurang-kurangnya 3 atau 4 dari gejala lainnya.
- 3) Lamanya seluruh episode berlangsung minimum 2 minggu

- 4) Menghadapi kesulitan nyata untuk meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan, dan urusan rumah tangga.

**c. Pedoman Diagnostik Episode Depresi Berat Tanpa Gejala**

**Psikotik**

- 1) Semua 3 gejala utama depresi harus ada
- 2) Ditambah sekurang-kurangnya 4 dari gejala lainnya dan beberapa diantaranya harus berintensitas berat
- 3) Bila ada gejala penting (misal retardasi psikomotor) yang menyolok, maka pasien mungkin tidak mau atau tidak mampu untuk melaporkan banyak gejalanya secara rinci. Dalam hal demikian, penilaian secara menyeluruh terhadap episode depresi berat masih dapat dibenarkan.
- 4) Sangat tidak mungkin pasien akan mampu meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan atau urusan rumah tangga, kecuali pada taraf yang sangat terbatas.

**d. Pedoman Diagnostik Episode Depresi Berat dengan Gejala**

**Psikotik**

Episode depresi berat yang memenuhi kriteria menurut No. 3 di atas (F.32.2) tersebut di atas, disertai waham, halusinasi atau stupor depresi. Waham biasanya melibatkan ide tentang dosa, kemiskinan atau malapetaka yang mengancam dan pasien merasa bertanggung jawab atas hal itu. Halusinasi auditorik

atau alfaktorik biasanya berupa suara yang menghina atau menuduh, atau bau kotoran. Retardasi psikomotor yang berat dapat menuju pada stupor.

### **Kategori**

Kategori Ringan, Sedang atau Berat untuk episode depresif tunggal/pertama, bila berulang masuk dalam gangguan depresi berulang.

#### **a) Episode Depresif Ringan**

- 1) Episode depresi ringan tanpa gejala somatik
- 2) Episode depresi ringan dengan gejala somatik

#### **Pedoman diagnostik**

1. Sekurangnya dua dari:
  - a. Mood yang depresif
  - b. Kehilangan minat dan kesenangan
  - c. Mudah lelah
2. Ditambah sekurangnya dua gejala lain dari episode depresif
3. Tidak boleh ada gejala yang berat
4. Berlangsung sekurangnya dua minggu
5. Resah tentang gejalanya dan sukar menjalankan kegiatan pekerjaan dan sosial yang biasanya, namun tidak berhenti berfungsi sama sekali.

## **b) Episode Depresif Sedang**

- 1) Episode depresi sedang tanpa gejala somatik
- 2) Episode depresi sedang dengan gejala somatik

### **Pedoman diagnostik**

1. Sekurangnya dua dari tiga gejala paling khas untuk episode depresi ringan.
2. Ditambah sekurangnya tiga (sebaiknya 4) dari gejala depresi lainnya.
3. Berlangsung sekurang-kurangnya dua minggu
4. Kesulitan nyata dalam kegiatan sosial, pekerjaan dan urusan rumah tangga

## **c) Episode Depresif Berat Tanpa Gejala Psikotik**

Manifestasi klinis Episode Depresi Berat

- 1) Ketegangan dan kegelisahan amat nyata, kecuali bila retardasi merupakan ciri terkemuka.
- 2) Kehilangan harga diri dan perasaan diri tidak berguna.
- 3) Bunuh diri merupakan bahaya nyata pada beberapa kasus berat
- 4) Sindroma somatik hampir selalu ada pada depresi berat.

### **Pedoman diagnostik**

1. Harus ada ketiga gejala khas pada depresi ringan dan sedang.
2. Ditambah sekurangnya empat gejala lainnya.
3. Beberapa di-antaranya harus berintensitas berat, kecuali agitasi/retardasi sudah mencolok.
4. Berlangsung sekurangnya dua minggu, atau lebih pendek bila gejala sangat berat dan awitannya sangat cepat.
5. Tidak mampu menjalankan kegiatan sosial, pekerjaan atau urusan rumah tangga, kecuali pada taraf sangat terbatas.

### **d) Episode Depresif Berat Dengan Gejala Psikotik**

#### **Pedoman Diagnostik:**

- 1) Memenuhi kriteria depresi berat disertai waham, halusinasi atau stupor depresif.
- 2) Isi waham biasanya ide tentang dosa, kemiskinan atau tentang malapetaka yang mengancam dan individu merasa bertanggung-jawab atas hal tersebut.
- 3) Halusinasi auditorik/olfaktorik berupa suara menghina atau menuduh atau bau kotoran/daging busuk
- 4) Retardasi motorik berat yang dapat menuju stupor.

5) Waham/halusinasi bisa serasi atau tidak serasi dengan afek.

**e) Gangguan Depresif Berulang**

**Manifestasi klinis:**

- a. Episode depresi berulang tanpa adanya riwayat mania atau hipomania.
- b. Awitan, keparahan, durasi, dan frekuensi episode depresi sangat bervariasi.
- c. Lama berlangsung antara 3 – 12 bulan, rata-rata enam bulan, frekuensi lebih jarang daripada bipolar
- d. Remisi sempurna antara episode, sebagian kecil, terutama pada usia lanjut bisa menetap.
- e. Seringkali tiap episode dicetuskan oleh stresor
- f. Bila dibandingkan dengan pada lelaki, kejadian pada wanita dua kali lebih sering.

**f) Gangguan depresi berulang, episode kini ringan  
Gangguan suasana perasaan berulang lainnya**

Gangguan depresi berulang, episode kini ringan, tanpa gejala somatik  
Gangguan depresi berulang, episode kini ringan, dengan gejala somatik  
Pedoman diagnostik

- 1) Memenuhi kriteria gangguan depresi berulang, sekarang episode depresif ringan dan

- 2) Sekurangnya dua episode telah berlangsung selama minimal dua minggu dan sela waktu beberapa bulan tanpa gangguan suasana perasaan yang bermakna.

**g) Gangguan Depresi Berulang, Episode Kini Sedang**

- 1) Gangguan suasana perasaan berulang lainnya
- 2) Gangguan depresi berulang, episode kini sedang, tanpa gejala somatik
- 3) Gangguan depresi berulang, episode kini sedang, dengan gejala somatik

**Pedoman diagnostik, Pasti**

1. Memenuhi kriteria gangguan depresi berulang, sekarang episode depresif sedang dan
2. Sekurangnya dua episode telah berlangsung selama minimal dua minggu dan sela waktu beberapa bulan tanpa gangguan suasana perasaan yang bermakna.

**h) Gangguan Depresi Berulang, Episode Kini Berat Tanpa Gejala Psikotik**

- 1) Gangguan suasana perasaan berulang lainnya
- 2) Gangguan depresi berulang, episode kini berat, tanpa gejala somatik

3) Gangguan depresi berulang, episode kini berat, dengan gejala somatik

**Pedoman diagnostik, pasti**

1. Memenuhi kriteria gangguan depresi berulang, sekarang episode depresif berat tanpa gejala psikotik, dan
2. Sekurangnya dua episode telah berlangsung selama minimal dua minggu dan sela waktu beberapa bulan tanpa gangguan suasana perasaan yang bermakna.

**i) Gangguan Depresi Berulang, Episode Kini Berat Dengan Gejala Psikotik**

**Pedoman diagnostik**

1. Memenuhi kriteria gangguan depresi berulang, sekarang episode depresif berat dengan gejala psikotik, dan
2. Sekurangnya dua episode telah berlangsung selama minimal dua minggu dan sela waktu beberapa bulan tanpa gangguan suasana perasaan yang bermakna.

## **j) Gangguan Depresi Berulang, Kini Remisi**

### **Pedoman diagnostik**

1. Dimasa lampau pernah gangguan depresi berulang sekarang tidak sedang mengalami gangguan apapun, dan,
2. Sekurangnya dua episode telah berlangsung selama minimal dua minggu dan sela waktu beberapa bulan tanpa gangguan suasana perasaan yang bermakna.

### **A.3. Epidemiologi Depresi**

Epidemiologi depresi berfokus pada insiden, prevalensi, distribusi, penyebab (faktor risiko), korelasi sosio-demografi, dan *societal cost* terkait depresi. Epidemiologi juga berfokus pada hubungan statistik antara gangguan/penyakit dan variasinya pada berbagai populasi (Lehtinen and Joukamaa, 1994; Wong, 2008; Kessler and Wang, 2009).

Informasi epidemiologis tentang gangguan mental atau psikologis pertama kali dilakukan pada tahun 1950 oleh Midtown Manhattan Study dan Stirling Country Study yang melakukan survey epidemiologi pada populasi general Amerika Utara menggunakan skala dimensional skirining gangguan psikologis non-spesifik. Hanya saja survei ini tidak melaporkan estimasi prevalensi tentang depresi (Kessler and Wang, 2009).

Pada tahun 1980-1992, Amerika Serikat pertama kali melaporkan estimasi *lifetime* prevalensi depresi melalui survei nasional yang dilakukan oleh NIMH ECA (1980-1985) dan NCS (1990-1992) yang berfokus pada orang dewasa dengan rentang usia antara 15-45 sebesar 5,2% oleh ECA dan 17,1% oleh NCS (terjadi peningkatan prevalensi yang cukup besar) (Wong, 2008).

Kontroversi sempat terjadi saat beberapa survei epidemiologis yang dilakukan mencoba mengdikotomisasikan skor pengukuran untuk mendefinisikan sebuah kasus gangguan mental berdasarkan standar eksternal dari nilai *cut off point* yang relevan secara klinis. Olehnya, sebuah instrumen bernama DIS diperkenalkan pada akhir tahun 1970 oleh ECA. Bersamaan dengan hal tersebut, pengukuran menggunakan skala skrining dimensional pun meluas dalam pelayanan primer kasus mental, pengkajian keparahan gejala dan efektivitas pengobatan. Namun, kecenderungan para psikolog, psikiatri bahkan epidemiolog pada saat itu adalah menggunakan DIS sebagai instrumen survei pada populasi general. Temuan epidemiologis menunjukkan fakta adanya ketersediaan informasi non-adekuat oleh sistem interview DIS. Olehnya, integrasi antara penggunaan instrumen interview kasus yang bersifat dikotomis terhadap suplementasi instrumen dimensional sangat diperlukan untuk perencanaan kebijakan

kesehatan dalam upaya mengoptimalkan layanan primer kesehatan mental (Helzer and Robins, 1988; Kessler and Wang, 2009).

#### **A.4.1 Prevalensi Depresi (Prevalensi titik, prevalensi 12 bulan (1 tahun), prevalensi *lifetime*)**

Prevalensi kejadian depresi – dalam hal ini depresi mayor – dilaporkan pertama kali oleh sebuah studi yang dilakukan ECA di Amerika Serikat (1980-1985) dengan prevalensi titik terendah pada anak-anak sebesar <1%, 6% pada remaja dan 2-4% pada dewasa (beberapa studi menyebutkan 1,5% dan diantara 3-4%). Studi prospektif Zurich di Switzerland melaporkan prevalensi MDD berkisar 1,5-4,9%. Prevalensi 12 bulan (1 tahun) MDD juga dilaporkan oleh ECA pada orang dewasa sebesar 6,6% dan oleh PZS sebesar 2,6-6,2%. Sedangkan prevalensi lifetime depresi oleh ECA dan PZS sebesar 6-25% dan 4,4-18%. MFHS juga melaporkan prevalensi MDD sebesar 19%. Laporan survei epidemiologi yang dilakukan sekitaran akhir abad ke-19 menunjukkan bahwa prevalensi kejadian MDD di beberapa negara dapat mencapai angka estimasi >15% (Angst, 1992; Lehtinen and Joukamaa, 1994; Kessler and Wang, 2009).

Selanjutnya, sebuah studi dilakukan dengan mengkaji prevalensi depresi pada 30 negara dari tahun 1994 hingga tahun

2014 – melibatkan 90 studi literatur dengan meta-analisis (n>1 juta orang dewasa) – diperoleh prevalensi poin sebesar 12.9, prevalensi 1 tahun sebesar 7.2%, dan prevalensi lifetime sebesar 10.8%. Berdasarkan kontinen, prevalensi depresi (*pooled prevalence*) di Africa 11.5%, Asia 16.7%, Australia 7.5%, Eropa 11.9%, Amerika Utara 13.4%, dan Amerika Selatan 20.6% (Lim et al., 2018).

Depresi berada pada peringkat pertama penyakit mental setelah kecemasan berdasarkan laporan WHO tahun 2017. Namun, berada diposisi kedua berdasarkan laporan IHME (3,44% berbanding kecemasan 3,76%). Laporan WHO 2017 berdasarkan informasi data tahun 2015 yang telah sesuai dengan laporan GBD 2016 dengan informasi tahun data yang sama yang menempatkan depresi pada urutan pertama. Laporan IHME yang menginformasikan persentase prevalensi depresi diposisi kedua setelah kecemasan juga sesuai dengan laporan prevalensi depresi GBD pada tahun 2017 (Ritchie and Rosser, 2018).

Selanjutnya, Region Asia Tenggara dan Pasifik Barat menyumbang 27% (85,67 juta kasus) dan 21% (66,21 juta kasus) dari total kasus depresi di dunia atau mencapai hampir seperduanya. Negara dengan total kasus depresi tertinggi pada region tersebut adalah India dan China yang keduanya juga merupakan negara dengan populasi terbesar di dunia. India

sebesar 56,7 juta kasus (4,5% total populasi) dan China sebesar 54,8 juta kasus (4,2% total populasi) (WHO, 2017).

Indonesia merupakan negara diposisi kedua setelah kasus depresi tertinggi setelah India di region Asia Tenggara dengan prevalensi mencapai 3,7% total populasi (WHO, 2017).

#### **A.4.2 Faktor Risiko**

Faktor resiko terkait depresi diantaranya adalah usia onset, riwayat depresi, keluarga, gender, stressful/adverse life events, penyakit medis lainnya, ras/etnis/kultur, dan *violence*. Faktor sosio-demografi lainnya seperti pendidikan, status sosial, pekerjaan, status perkawinan juga merupakan faktor risiko kejadian depresi. (Lehtinen and Joukamaa, 1994; de Lima and de Oliveira Soares, 2008; Wong, 2008; Kessler and Bromet, 2013).

#### **Onset Usia (AOO)**

Pada kebanyakan negara, kasus gangguan mental menunjukkan AOO pada usia anak-anak dan umumnya pada remaja. Lebih tepatnya, pada pertengahan usia atau akhir usia 20 tahun. Adapun, perkiraan untuk AOO MDD dapat relatif lebih luas dibandingkan gangguan mental lainnya. Analisis survei yang pernah dilakukan oleh Kessler et.al. (2005) terhadap hasil NCS-R (2001-2003) menunjukkan proyeksi lifetime MDD lebih besar dengan estimasi 23,3% – secara kasar terhitung 40% risiko lebih

tinggi – dari lifetime prevalensi amatan sebesar 16,6%. Hal ini juga sangat berbeda pada laporan sebelumnya sebesar 16,2%, dan studi lainnya sebesar 13,23%. Proyeksi lifetime prevalensi MDD yang cukup besar terkait dengan asumsi AOO yang konstan pada usia tertentu diseluruh kohort sehingga mengakibatkan distribusi AOO MDD cukup lebar (median usia 32 tahun, interkuartil usia 19-44 tahun, 10% estimasi kasus tidak menunjukkan onset pertama sampai setelah usia 55 tahun). Padahal AOO berbeda secara substansial pada setiap kohort. Bahkan cenderung banyak pada usia lebih muda. Hal ini sesuai dengan analisis yang dilakukan oleh ECA dan NCS (Kessler et al., 2003; Hasin et al., 2005; Wong, 2008; Kessler and Wang, 2009; Kessler and Bromet, 2013)

Hasil survey WMH mengindikasikan AOO MDE berada pada kisaran pertengahan – akhir masa remaja hingga awal usia 40-an. AOO MDD juga dapat terjadi pada usia lanjut yang dikenal dengan late onset depression (usia antara 60-65 tahun dan  $\geq 65$  tahun). Meskipun prevalensi early onset depression lebih besar dibandingkan late onset of depression (Heun et al., 2001; Harris et al., 2006; Sözeri-Varma, 2012; Kessler and Bromet, 2013; SAMHSA, 2014).

## Gender

Gender juga merupakan faktor risiko kejadian depresi dimana wanita memiliki prevalensi yang tinggi dan berisiko sekitar 2 kali lebih besar terkena depresi dibandingkan laki-laki (Hasin et al., 2005; Wong, 2008; Kessler and Bromet, 2013; SAMHSA, 2014; Albert, 2015; WHO, 2017; Weinberger et al., 2018).

Laporan ECA dan NCS mengkonfirmasi bahwa sebesar 6,5% perempuan mengalami depresi (pada laki-laki sebesar 3,3%) (Wong, 2008). Sumber lainnya menyebutkan sebesar 5,5% vs 3,2% (Albert, 2015), 8,1% vs 5,1% (SAMHSA, 2014), 5,1% vs 3,6%, dan prevalensi dari 7 region (Africa, Asia Tenggara, dst) juga menunjukkan perempuan dominan daripada laki-laki (WHO, 2017). Lifetime depresi pada wanita cenderung 2 kali besar dibandingkan laki-laki. Hal yang sama pada prevalensi 12 bulan depresi (Kessler et al., 2003; Hasin et al., 2005; Wong, 2008; Hasin et al., 2018). Tidak ada alasan yang adekuat mengapa perempuan cenderung lebih berisiko mengalami depresi dibandingkan laki-laki, namun beberapa studi menjelaskan wanita cenderung lebih terbuka, sensitif, dipengaruhi oleh faktor hormonal, *low self-esteem*, cenderung memiliki *negative cognitive style*, dan lain-lain (Cyranowski et al., 2000; Wong, 2008; Appel et al., 2011).

## **Komorbid Gangguan Mental**

Prevalensi depresi cenderung tinggi pada orang dengan gangguan mental lainnya atau penyakit medis parah (misalnya, penyakit kardiovaskuler, kanker, HIV/AIDS, dan lainnya) yang sering disebut dengan istilah komorbid (Wong, 2008). Terdapat sekitar 80% pasien depresi dengan komorbid kecemasan (Gorman, 1996). Temuan yang sama pada survei NSC-R, dari 19 gangguan NCS-R, sekitar 80% memiliki kasus komorbid yang tinggi (tiga atau lebih gangguan) (Ronald C Kessler et al., 2005). Selanjutnya, prevalensi 12 bulan depresi dengan komorbid gangguan kecemasan relatif sama pada tahun 10 tahun terakhir sekitar 36% (Hasin et al., 2005, 2018) – jika dibandingkan dengan studi lainnya terjadi penurunan pada 10 tahun terakhir yang sebelumnya sebesar 57.5% (Kessler et al., 2003) – dengan korelasi kuat komorbid gangguan kecemasan umum terhadap MDD ( $r = 0,62$ ) (Ronald C Kessler et al., 2005). lifetime prevalensi komorbid MDD dengan beberapa gangguan mental lainnya cenderung tinggi (Kessler et al., 2003; Hasin et al., 2005, 2018). Prevalensi komorbid distimia dan  $\geq 1$  komorbid gangguan kecemasan pada pasien HIV dengan MDD lebih tinggi (49% dan 62%) dibandingkan dengan Depresi tunggal yang hanya 18%.

Penderita diabetes dan CVD komorbid dengan MDD berisiko 2 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak (Glassman, 2007; Halaris, 2009; Gaynes et al., 2015).

### **Sosio-ekonomi, demografis (SED)**

Pendidikan, pekerjaan, pendapatan, status marital, dan ras/etnis juga dapat menjadi faktor risiko kejadian depresi. Pada banyak studi melaporkan prevalensi kejadian depresi yang tinggi berkaitan dengan faktor tersebut diatas (Kessler et al., 2003; Ronald C Kessler et al., 2005; Ronald C. Kessler et al., 2005; Akhtar-Danesh and Landeen, 2007; de Lima and de Oliveira Soares, 2008; Wong, 2008; Eissa et al., 2013; Familiar et al., 2016; Hasin et al., 2018). Kondisi sosio-demografi terkait pendapatan (*personal or family income*) dan status marital adalah faktor risiko paling berpengaruh dibandingkan kondisi lainnya. Di rerata studi menunjukkan taraf signifikansi – dua kondisi sosio-demografi diatas – sangat rendah dari 0,05 sehingga pengaruhnya sebagai faktor risiko amatlah kuat dengan odd ratio mencapai 2 kali – pada prevalensi 12-bulan sepanjang depresi lifetime ditemukan odds ratio *low income* sebesar 4 kali berisiko (Kessler et al., 2003) – berisiko untuk *lower income* dan status janda/duda/bercerai (Akhtar-Danesh and Landeen, 2007; Eissa et al., 2013; Kessler and Bromet, 2013; Familiar et al., 2016) dengan

prevalensi *lifetime* meningkat sekitar hampir 2 kali selama 10 tahun terakhir (Hasin et al., 2005, 2018). Pendidikan yang rendah – tidak sekolah atau putus sekolah usia muda – ditemukan 1,1 – 1,2 kali berisiko dengan peningkatan sebesar 6,4% pada prevalensi *lifetime* selama 10 tahun terakhir (Hasin et al., 2005, 2018).

Prevalensi *lifetime* MDD untuk pensiunan cenderung lebih rendah dibandingkan dengan pekerjaan seperti IRT, siswa, dan pekerjaan lainnya (Kessler et al., 2003). Sebuah studi melaporkan bahwa MDD juga berasosiasi terhadap pengangguran (Kessler and Bromet, 2013). Ras/Etnis Asia memiliki prevalensi rendah (Korea 2.9-3.7%, Taiwan 1.5%, Indonesia 3.7%) kejadian depresi dibandingkan dengan Ras Amerika (antara 5.2-5.9%). Asia berisiko 0,6 kali lebih rendah, sedangkan Amerika berisiko 1.2 kali lebih tinggi untuk kasus MDD (Hasin et al., 2005; Wong, 2008; WHO, 2017; Hasin et al., 2018). Meskipun demikian ada kecenderungan perkembangan kasus gangguan mental terutama depresi di beberapa negara berkembang. Selain itu, pada kasus negara berkembang, pendapatan yang rendah, perubahan sosial, *Stressful Life Event* (SLE), kekerasan/insecuritas/kriminalitas memiliki peran yang cukup besar terhadap kejadian depresi (de Lima and de Oliveira Soares, 2008).

#### A.4. Etiologi Depresi

Depresi dapat dimanifestasikan sebagai gejala/sindrom, gangguan bahkan penyakit yang memiliki etiologi yang kompleks, luas (*wide-range etiology*), multikausal, beragam (*multi-faceted*), pluralistik dan heterogen (Lesch, 2004; Parker and Parker, 2008; England and Sim, 2009; Bembnowska and Joško-Ochojska, 2015).

Di era psikiatri lama (*psychiatry old age*), sekitaran tahun 1970-an, etiologi depresi pernah digolongkan kedalam dua cakupan mayor yaitu faktor etiologi endogen (*endogenous etiological factor*) atau yang cenderung dikenal sebagai faktor biologis (molekuler, genetik, dsb) dan faktor etiologi eksogen (*exogenous etiological factor*) yang cenderung pada faktor diluar tubuh seperti lingkungan.

Adanya penggolongan etiologi seperti itu oleh seorang psikiater bernama Martin Roth kemudian membagi depresi menjadi dua manifestasi klinis yakni depresi endogen dan eksogen/neurotik/reaktif. Meskipun kemudian pembagian ini menuai pro-kontra hingga pada akhirnya para ahli psikiatri meninggalkan menggunakan pembagian tersebut (Wong, 2008; Ghaemi, 2011; Wakefield, 2013; Fukuda, 2014).

Hingga saat ini belum jelas apa yang menjadi penyebab (etiologi) pasti kejadian depresi (Brigitta, 2002; Hanley and Van de

Kar, 2003; Taylor and Triggle, 2007; England and Sim, 2009; Saveanu and Nemeroff, 2012; Sample and Smyth, 2013; Akbarian and Lubin, 2014; Fukuda, 2014; Liu *et al.*, 2017; Helm *et al.*, 2018). Semua teori yang terkait etiologi kejadian depresi merupakan manifestasi kausal yang secara takaran probabilitas memiliki efek kontribusi terhadap pato-mekanisme kejadian depresi. Oleh sebab itu, pengetahuan dan kajian terhadap etiologi tidaklah selalu menjadi alasan untuk mendikotomisasi penyakit. Namun, prospektif etiologi adalah lebih untuk memperkaya khazanah keilmuan tentang penyebab kejadian suatu penyakit guna menghasilkan cara terbaik dalam usaha preventif dan kuratif.

Karena manifestasi etiologi kejadian depresi sangat multikausal, maka secara garis besar dalam pandangan klinis dan epidemilogis etiologi depresi dapat dikaji dalam tiga faktor kausal yakni faktor predisposisi, faktor prespitasi dan faktor perpetuasi (Lievesley, Rimes and Chalder, 2014; Racine *et al.*, 2016).

#### **A.4.1 Faktor Predisposisi**

Faktor predisposisi merupakan faktor yang melatarbelakangi atau memiliki kecenderungan dan berisiko menjadi sebab kerentanan suatu penyakit. Etiologi berdasarkan faktor ini terdiri dari etiologi biologi molekuler dan etiologi psikologis (*personality*) depresi.

#### **A.4.1.a. Etiologi Biologi Molekuler Depresi**

Penyebab kejadian depresi telah berusaha dikaji dari perspektif biologi molekuler meskipun hingga saat ini belum dapat memberikan gambaran yang jelas dan meyakinkan terkait perannya dalam memahami mekanisme patofisiologi depresi (England and Sim, 2009; Saveanu and Nemeroff, 2012). Namun, walaupun demikian, kontribusi biologi molekuler telah menjadi kemajuan yang besar dalam dunia psikiatri masa kini (Insel and Collins, 2003; Roth, 2006; Umesh and Nizamie, 2014).

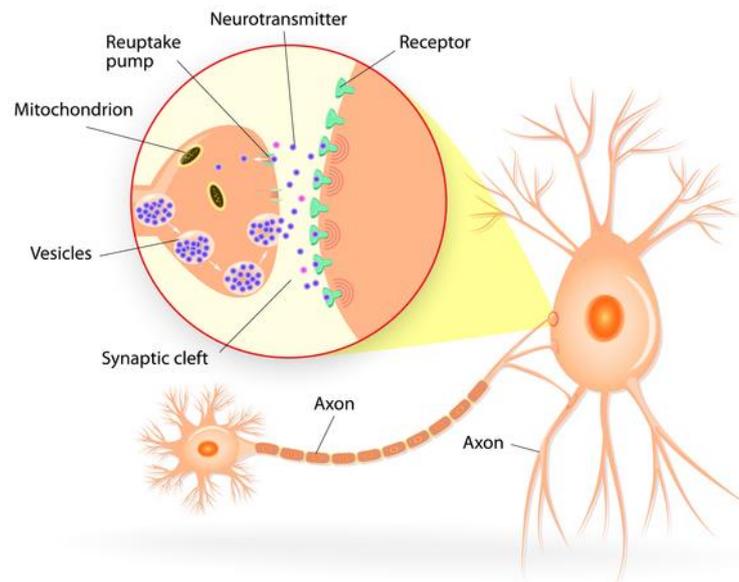
Kejadian depresi diduga erat kaitannya dengan gangguan pada struktur dan fungsional – alterasi biologis – di otak. Alterasi biologis pada otak dapat ditinjau pada aspek genetik, substansi neurobiologis (neurotransmitter, hormon neuroendokrin, dan neuropeptida) (England and Sim, 2009; Sample and Smyth, 2013), dan disregulasi sistem stress pada otak (HPA axis) (Hanley and Van de Kar, 2003; Gold, 2008; Wingenfeld and Wolf, 2011; Gold, Machado-Vieira and Pavlatou, 2015). Kajian etiologi biologis lainnya juga dapat dikaitkan dengan aspek imunologi dan *cellular factor* (Fuchs and Flügge, 2004; Stockmeier and Rajkowska, 2004; de Beaurepaire, Swiergiel and Dunn, 2008).

Setelah satu dekade penemuan obat antridepresan, sebuah penelitian yang dilakukan oleh BBG di NIH menemukan kaitan

deplesi bagian penyimpanan monamina serotonin dan norephineprin dengan kejadian depresi pada binatang coba menggunakan reserpin. Pada manusia, pemberian pre-kursor katekolamin L-DOPA tampak mengurangi gejala depresi pada pasien dengan treatment reserpin. Selanjutnya, diperkuat dengan efek obat isoniazid dalam meningkatkan mood pada treatment pasien TB (efek inhibitor pada enzim deaminasi monoamine (MAO)) (Iversen, 2008). Penemuan ini menghasilkan hipotesa depresi monoamine (sekitar tahun 1964-1965) (Hanley and Van de Kar, 2003; Taylor and Triggle, 2007; Iversen, 2008; Wong, 2008; Akbarian and Lubin, 2014).

#### **A.4.1.a.i. Hipotesa Depresi Monoamine**

**Monoamine** merupakan substansi bioaktif pada NCS dalam bentuk neurotransmitter atau neuromodulator yang terdiri dari serotonin, dopamin dan norepineprin yang memiliki banyak peranan fisiologis penting dalam tubuh seperti regulasi mood/emosi, rasa lapar, regulasi tidur, *learning* dan memori (Smith-Hicks and Raymond, 2009; Bianca Velasco and Tan, 2014; Chen and Guo, 2017).

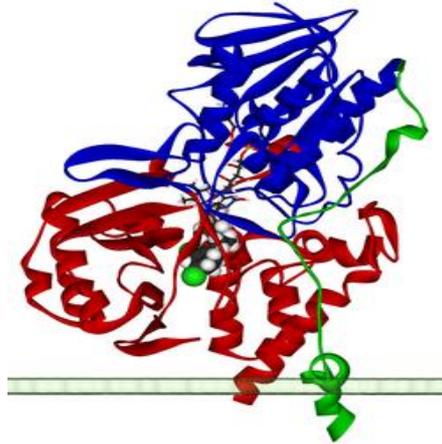


Source : <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/depression#genes>

### **Gbr.1. Neurotransmitter pada Neuron**

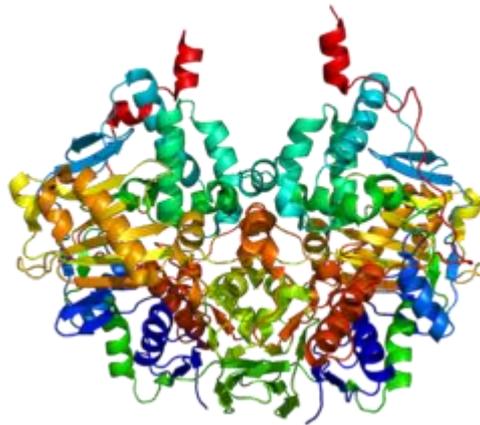
Alterasi yang terjadi pada regulasi neurotransmitter monomamine (disfungsi neurotransmitter, metabolit dan reseptor) dalam NCS pada sejumlah studi terbukti berasosiasi terhadap kejadian depresi (Saveanu and Nemeroff, 2012; Sample and Smyth, 2013; Chen and Guo, 2017).

## Monoamine Oxidase (MAO)



Source : website Wikipedia

**Gbr.2. Monoamine Oxidase Tipe A**



Source : website Wikipedia

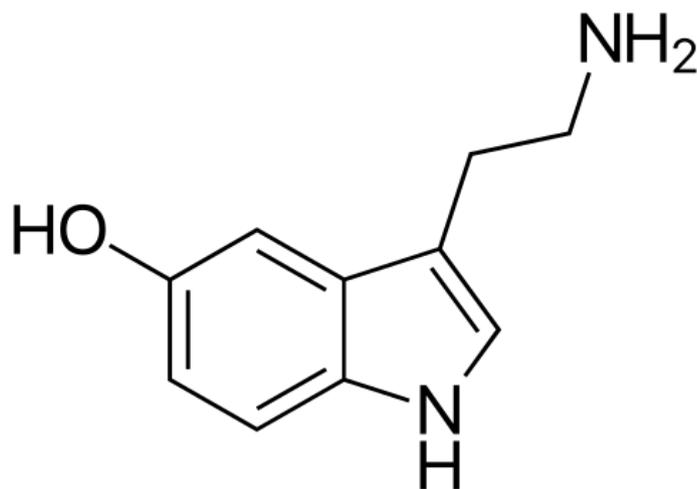
**Gbr.3. Monoamine Oxidase Tipe B**

Monoamina Oksidase merupakan enzim mitokondria FAD-dependen yang berfungsi sebagai katalis dalam proses deaminasi neurotransmitter amina – amina primer, sekunder dan tersier – biogenik endogen seperti 5-HT, NE dan DA (Croom, 2012; P.Markey, 2012; Wallach, Colestock and Adejare, 2017)

Monoamine Oksidase terdiri dari tipe A yang berfungsi mem-*break down* 5-HT dan NE, dan juga DA, dan tipe B yang berfungsi mem-*break down* DA (Garrick and Murphy, 1980; Fowler *et al.*, 1998). Enzim ini ketika bekerja terlalu aktif dapat menurunkan kadar subtan monamine dalam NCS. Obat antidepresan seperti MAOIs dan RIMAs bekerja sebagai inhibitor dari enzim tersebut (Taylor and Triggle, 2007; Sample and Smyth, 2013).

### **Serotonin (5-HT hydroxytryptamine)**

**Serotonin** merupakan diantara bagian penting dari neurotransmitter pada NCS yang berperan utama terhadap regulasi perasaan bahagia dan sejahtera (*happiness and well-being*). Peran fisiologis lainnya pun sangat banyak (Young, 2007; England and Sim, 2009).



Source : website Wikipedia

**Gbr.4. Struktur Serotonin**

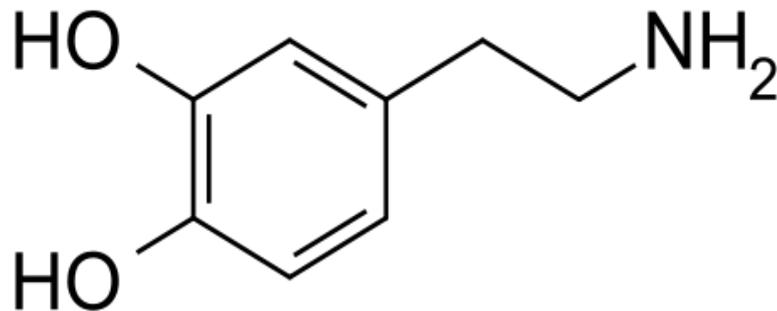
Berkaitan dengan aktivitas sistem serotonergik dalam otak, Kekurangan serotonin berpotensi menyebabkan berbagai macam gangguan psikologis dan psikus seperti depresi atau gangguan mood (England and Sim, 2009; Saveanu and Nemeroff, 2012; Bemnowska and Joško-Ochojska, 2015). Defisit serotonin dapat disebabkan oleh konsentrasi yang rendah, gangguan fungsi *uptake* 5-HT transporter, perubahan receptor pengikat 5-HT dan deplesi tryptopan (England and Sim, 2009). *Treatment* medikasi yang digunakan untuk mengatasi depresi yang disebabkan oleh faktor serotonin dikenal dengan istilah SSRIs – kelompok obat antidepresan yang berfungsi sebagai inhibitor *reuptake* serotonin – lebih spesifik dibandingkan antidepresan sebelumnya (TCAs). Walaupun demikian, efektifitas kerja SSRIs tidak jauh berbeda dari TCAs. Hanya saja, SSRI memiliki keunggulan yang tidak dimiliki oleh TCAs (efek samping yang rendah, dosis toksik obat yang tinggi (Anderson, 2000).

Bagaimanapun, efikasi pengobatan dengan antidepresan masih kontroversi hingga saat ini (Kirsch *et al.*, 2008; Fournier *et al.*, 2010; Fountoulakis and Möller, 2011; Gartlehner *et al.*, 2011; Horder, Matthews and Waldmann, 2011; Gibbons *et al.*, 2012; Cipriani *et al.*, 2018; Hieronymus *et al.*, 2018). Bahkan, sebuah studi menyatakan bahwa alasan kurangnya serotonin sebagai

penyebab depresi tidak lagi dapat dipertahankan (Cowen and Browning, 2015).

### **Dopamin (DA)**

**Dopamin** merupakan neurotransmitter pada CNS – juga sebagai hormon – yang memediasi kemampuan seseorang untuk merasakan senang/bahagia. Selain itu, peran lainnya adalah dalam sistem *reward*, pengaturan lokomosi, belajar, *working memory*, kognisi dan emosi (Drozak and Bryła, 2005; Saveanu and Nemeroff, 2012; Belujon and Grace, 2017).



Source : website Wikipedia

**Gbr.5. Struktur Dopamin**

Sistem dopaminergik didalam CNS sangat kompleks dan melibatkan banyak area dalam otak. Kekurangan dopamin diketahui dapat menyebabkan gangguan yang disebut Anhedonia. Dopamin juga berperan dalam kejadian gangguan psikotik seperti Schizophrenia dan juga berperan dalam kejadian MDD. Hal ini

secara fisiologis disebabkan oleh berkurangnya pelepasan DA dari neuron presinaptik, gangguan transduksi sinyal oleh karena jumlah reseptor (seperti reseptor D2 dan D4) atau perubahan mekanisme sinyal intraseluler. (Dunlop and Nemeroff, 2007; Saveanu and Nemeroff, 2012; Sample and Smyth, 2013; Belujon and Grace, 2017).

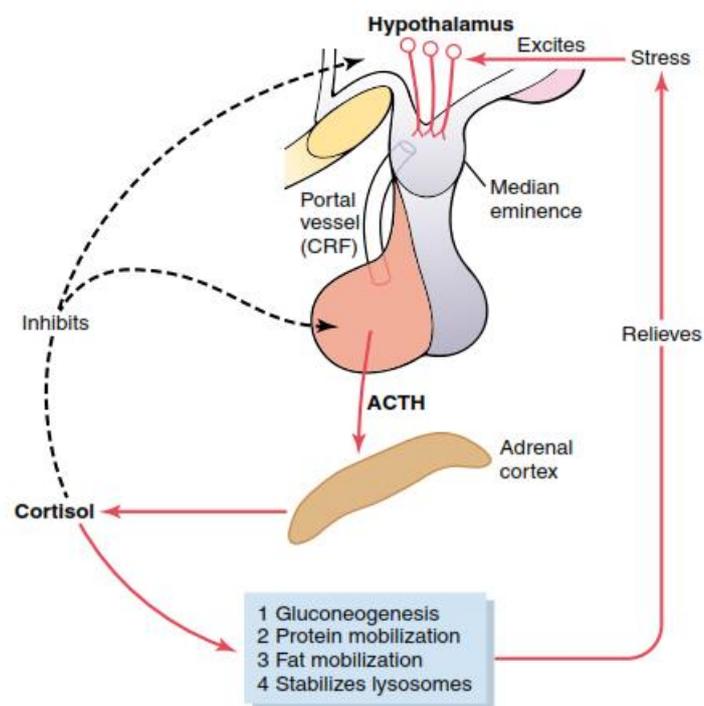
Pemahaman terhadap mekanisme sistem dopaminergik berkontribusi terhadap kemajuan pengembangan *treatment* pengobatan penyakit gangguan jiwa dan depresi seperti penemuan MOAi, DA *reuptake* inhibitor (NDRI/DNRI) dan DA agonis reseptor. Ajuvan DA agonis dapat menjadi pilihan yang menjanjikan dalam *treatment* spesifik sub-grup depresi (Hori and Kunugi, 2012). Begitupun terhadap pengembangan dan investigasi efikasi obat anti-depresan triple inhibitor (5-HT, NE, dan DA) sebagai novel terhadap non-efikasi *treatment* SSRIs (Saveanu and Nemeroff, 2012; Kose and Cetin, 2018).

#### **A.4.1.a.ii. Neuroendokrin Depresi**

##### **HPA Axis System**

Sistem neuroendokrin klasik HPA axis diduga terlibat dalam peran terhadap kejadian depresi lewat kontribusi stress. Secara fisiologis, stress merupakan kondisi yang sering dialami sebagai bagian dari proses adaptasi dan *survive* seseorang dalam

kehidupannya (terutama dalam situasi yang membahayakan). Saat seseorang stress maka melalui regulasi HPA axis, mengakibatkan pelepasan hormon glukokortikoid – dalam hal ini kortisol – oleh korteks adrenal melalui sekresi hormon ACTH. Secara bersamaan, kortisol memberikan efek inhibisi langsung baik pada CRF hipotalamus dan ACTH kelenjar *pituitary anterior* (Hanley and Van de Kar, 2003; Gold, 2008; Wingefeld and Wolf, 2011; Saveanu and Nemeroff, 2012; Akbarian and Lubin, 2014)



Source : *Textbook Guyton 12ed*

**Gbr.6. Stress dan HPA Axis**

Disregulasi yang terjadi pada sistem ini diduga adalah pemicu kejadian depresi. Hal ini pernah dibuktikan pada binatang coba yang mengalami stress kronik. Pada manusia, sekitar tahun 1970, dilaporkan bahwa sejumlah pasien depresi mengalami kondisi hiperkortisolemia. Kondisi ini kemudian dikaitkan dengan adanya disregulasi HPA axis hingga treatment pun dilakukan menggunakan obat dexamethasone. Namun, sayangnya medikasi tersebut gagal menurunkan kadar kortisol pasien depresi. Dugaan selanjutnya adalah terjadi disregulasi HPA pada proses umpan balik dan hiperaktivitas pada pusat HPA axis. Sejak saat itu, kajian tentang hipotesa neuro-hormonal dan neuro-peptida pun berkembang (sekitar tahun 1976) (Hanley and Van de Kar, 2003; Iversen, 2008; Wong, 2008; Saveanu and Nemeroff, 2012).

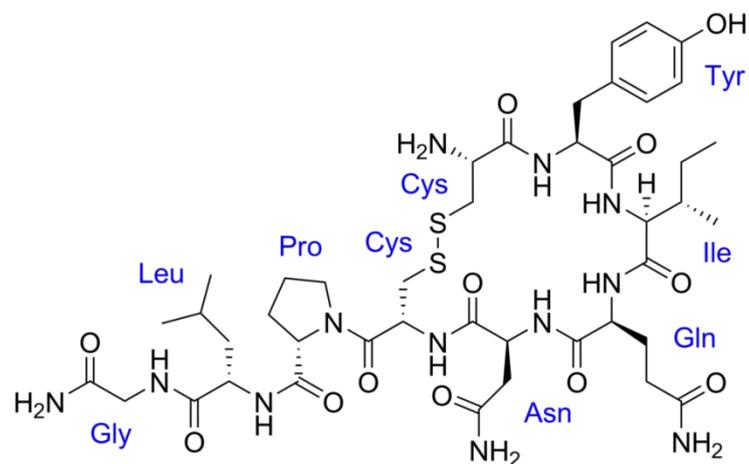
### **Neurohormon/Neuropeptida Depresi**

Semenjak teori neuroendokrin klasik HPA axis dikatakan tidak sepenuhnya *reliable* dalam proses kejadian depresi (Wingenfeld and Wolf, 2011), teori pun berkembang kearah kajian hormon bahkan peptida pada otak untuk menggali lebih dalam etiologi kejadian depresi. Para ahli memulai kefokusannya pada tingkat molekuler hormon-hormon atau peptida yang dihasilkan di NCS. Diantaranya hormon/peptida CRF, ACTH, TRH, OXY, VP,

GAL, BE, LEK, MEK,dll (Bissette, 2008). Pada kajian pustaka ini hanya akan berfokus pada hormon oksitosin.

### Neurohormon Oksitosin

**Oksitosin (OXY)** merupakan neuro-hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pituitari posterior, terdiri dari rantai polipeptida dengan susunan asam amino Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH<sub>2</sub>. Hormon ini hampir identik dengan VP (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH<sub>2</sub>). Perbedaan hanya terletak pada dua asam amino penyusunnya.



Source : website Wikipedia

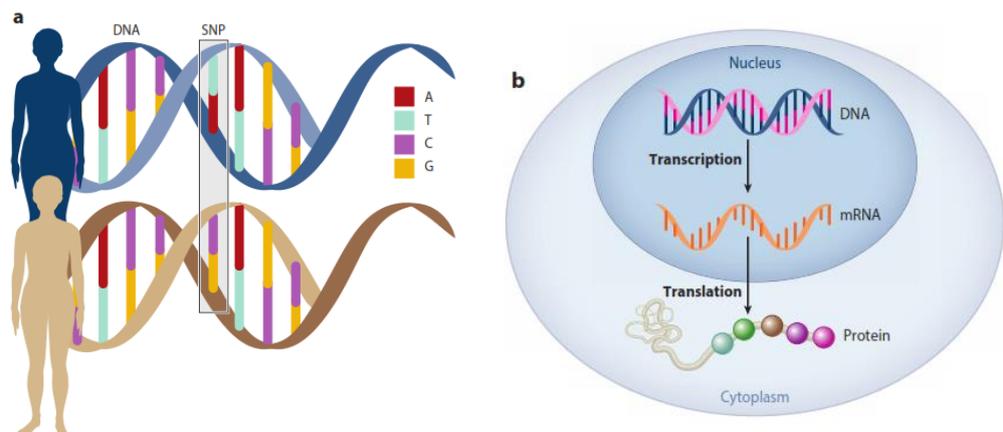
### Gbr.7. Hormon Oksitosin

OXY telah diketahui berperan fisiologis dalam proses parturisi, ejeksi ASI, dan perilaku maternal. Dalam hubungan sosial pun, OXY memainkan peran fisiologis dalam perilaku sosial (rekognisi, prososial, dan interaksi sosial), perasaan empati dan *in-*

*group bonding* (Bissette, 2008; De Dreu *et al.*, 2012; Stallen *et al.*, 2012; Sheng *et al.*, 2013; Shalvi and De Dreu, 2014)

Hormon OXY dianggap memodulasi HPA Axis, dalam hal ini menginhibisi pelepasan ACTH dan Kortisol, berperan antagonis terhadap VP (Hartwig, 1989). Defisit hormon OXY kemungkinan terlibat dalam patofisiologis depresi (Slattery and Neumann, 2010; Cochran *et al.*, 2013; Massey, Backes and Schuette, 2016). Uji coba pada binatang menunjukkan hormon OXY berfungsi seperti efek antidepresan (Matsuzaki *et al.*, 2012). Sildenafil adalah contoh obat yang menjanjikan sebagai antidepresan. Studi selanjutnya, berusaha untuk mempelajari lebih dalam bagaimana mekanisme molekuler OXY sebagai *antidepressant-like effect* (Manning *et al.*, 2012; Hicks *et al.*, 2014; Acevedo-Rodriguez, Mani and Handa, 2015; Shalev and Ebstein, 2015).

#### A.4.1.a.iii. Genetik Depresi



Source : Halldorsdottir and Binder, 2017

**Gbr.8. Sekuens DNA dan SNP & Skema Transkripsi-Translasi**

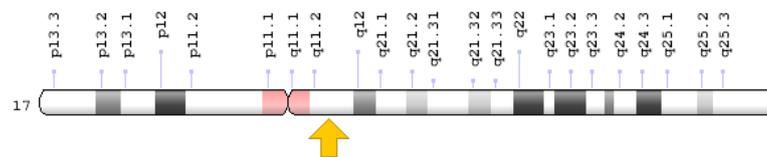
**Depresi** diduga disebabkan oleh faktor genetik. Keterbatasan penjelasan faktor neurobiologi dan model eksperimen gangguan perilaku (depresi) pada hewan membuat paradigma ini tidak terlalu menyakinkan dalam etiologi depresi. Investigasi pun berlanjut ke tingkat gen melalui analisis polimorfisme gen, alterasi ekspresi gen, dan interaksi genotip terhadap aktivitas otak terhadap kejadian depresi (Kohen *et al.*, 2008; Pomerantz, 2009; Daniele *et al.*, 2011; Fuchsova *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2015; P Duprey, 2016; Du Jardin *et al.*, 2017; Yamagata *et al.*, 2017; Gonda *et al.*, 2018).

Studi genetik epidemiologi telah menunjukkan bukti yang meyakinkan bahwa gangguan *mood* seperti depresi erat kaitannya dengan faktor genetik. Hanya saja komponen genetik yang terlibat sangat kompleks, poligenik dan epistatic (Lesch, 2004). Data genetik dari *genome-wide meta-analysis* menyatakan bahwa terdapat 102 varian genetik dan 269 gen yang berasosiasi terhadap kejadian depresi (Howard *et al.*, 2019). Pada kajian pustaka kali ini hanya akan membahas terkait gen 5-HTTLPR, gen DRD4, gen OXTR, dan gen MAO-A.

### **Gen 5-HTTLPR**

**Gen 5-HTTLPR** merupakan region polimorfik fungsional promotor gen SLC6A4 yang diketahui berperan dalam aktivitas

transkripsional, regulasi 5-HTT – efisiensi *uptake* serotonin dan konsentrasi serotonin ekstraseluler di otak – dan densitas *cell line* pada manusia (Quadros, Takahashi and Miczek, 2010; Kobiella *et al.*, 2011; Rahman, 2011).



Source : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SLC6A4#Location>

### Gbr.9. Posisi Gen 5-HTTLPR

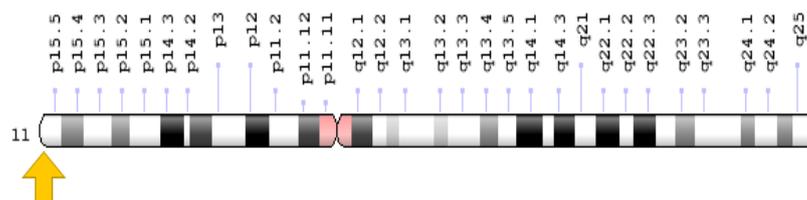
Gen ini berlokasi di kromosom 17q11.1-q12 (tepatnya 17q11.2). Terdapat dua tipe polimorfisme utama pada varian gen 5-HTTLPR yang ditentukan oleh adanya insersi/delesi 44-basa dalam serangkaian pengulangan yakni alel L dan alel S (Tandon and Aitchison, 2008; Stein, Campbell-Sills and Gelernter, 2009; Daniele *et al.*, 2011; Rahman, 2011).

Genotip dengan satu atau dua kopian alel S menunjukkan aktivitas transkripsional yang kurang dan penurunan *uptake* 5-HTT di otak dibandingkan dengan alel L. Efek fenotip seseorang dengan alel S cenderung berisiko untuk mengalami gangguan mood seperti depresi (Stein, Campbell-Sills and Gelernter, 2009; Quadros, Takahashi and Miczek, 2010; Daniele *et al.*, 2011; Kobiella *et al.*, 2011; Juhasz *et al.*, 2015). Hasil meta-analisis dari 24 studi asosiasi

gen HTTLPR dan depresi menunjukkan odds ratio sebesar 1,11 – 1,23 kali (Shadrina, Bondarenko and Slominsky, 2018). Studi meta-analisis pada tahun 1998 oleh Furlong et.al., juga menunjukkan odds ratio sebesar 1,23 kali (Tandon and Aitchison, 2008).

### **Gen DRD4 (Polimorfisme 48 bp VNTR)**

Gen DRD4 merupakan gen penyandi reseptor dopamine subtype 4. Reseptor sub tipe ini merupakan receptor G-Protein yang bekerja menghambat adenyl cyclase. Gen ini terdiri 48 bp VNTR pada exon 3 dengan polimorfisme 2-10 ulangan – 2-11 disebutkan dalam (Ptáček, Kuzelová and Stefano, 2011) – dan terletak pada kromosom 11p15.5 (Tandon and Aitchison, 2008; Ptáček, Kuzelová and Stefano, 2011; Van Os *et al.*, 2014; NCBI, 2019a)



Source : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/DRD4#location>

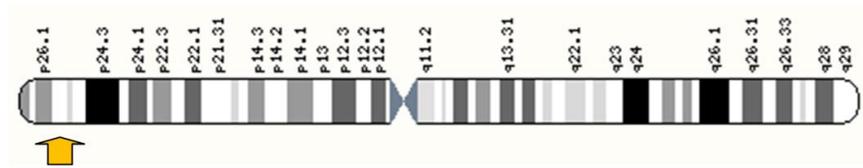
### **Gbr.10. Posisi Gen DRD4**

Gen ini memiliki alel umum yaitu 2R, 4R, dan 7R dimana yang paling banyak adalah 4R. Dibandingkan dengan alel 4R, alel 7R memiliki respon suboptimal sedangkan 2R intermediet terhadap

dopamin. Diketahui 4R Alel 2R cenderung lebih banyak di Asia dan alel 7R cenderung banyak di Amerika (Ptáček, Kuzelová and Stefano, 2011; Jiang, Chew and Ebstein, 2013; Qian *et al.*, 2018). Berdasarkan beberapa studi alel ini berasosiasi terhadap sejumlah kasus gangguan mental dan kepribadian (Mccracken *et al.*, 2000; Szekely *et al.*, 2004; López León *et al.*, 2005; Ptáček, Kuzelová and Stefano, 2011; Jiang, Chew and Ebstein, 2013; Wells *et al.*, 2013; Qian *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2018). Hasil meta-analysis menunjukkan bahwa alel 2R lebih berisiko terhadap gangguan depresi dengan nilai odds ratio sebesar 1,73 kali dibandingkan dengan alel 4R dan 7R (López León *et al.*, 2005; Shadrina, Bondarenko and Slominsky, 2018).

### **Gen OXTR**

Gen OXTR merupakan gen yang mengkode protein – 389-AA polipeptida dengan 7 trans-membran dominan – yang tergolong kedalam keluarga receptor berpasangan G-protein dalam hal ini bertindak sebagai reseptor oksitosin dengan cara memediasi G-protein untuk mengaktifkan sistem *second messenger* phosphatidylinositol-calcium (Tost *et al.*, 2010; NCBI, 2019c).



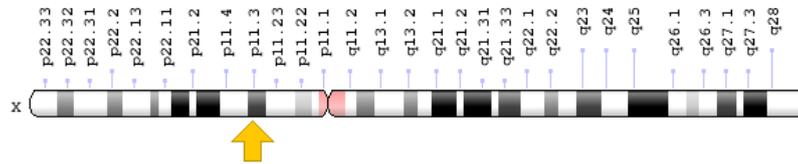
Source : [https://asia.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location](https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Location)

**Gbr.11. Posisi Gen OXTR**

Gen ini terletak pada kromosom 3 pada posisi 3p25.3, dengan rentang 17 kb terdiri dari 4 ekson dan 3 intron. Polimorfisme yang umum pada gen ini terletak pada rs53576 (G/A) intron 3 OXTR, meskipun hingga saat ini fungsinya belum diketahui pasti. Genotip beralel A (AA/AG) lebih berisiko dibandingkan genotip beralel GG homozigot (Tost *et al.*, 2010; Sapphire-Bernstein *et al.*, 2011; Thompson *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2015).

Penelitian sebelumnya membuktikan rs53576A berkaitan dengan defisit *socio-behavioral*, sikap optimis dan *self-esteem* yang rendah. Bahkan dengan depresi dari hasil meta-analisis (Jacondino, Borges and Gottlieb, 2014; Thompson *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2015). Meskipun, sejumlah studi dengan kajian yang sama melaporkan tidak ada korelasi antara polimorfisme tersebut dengan kejadian depresi (Li *et al.*, 2015; Conner *et al.*, 2018).

## Gen MAO-A (Polimorfisme $\mu$ VNTR)



Source: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MAOA#location>

**Gbr.12. Posisi Gen MAO-A**

Gen MAO-A terletak pada kromosom X antara Xp11.23 and Xp11.4, tepatnya pada posisi Xp11.3. Gen ini merupakan salah satu dari gen yang mengkode enzim mitokondrial (enzim MAO-A) yang berfungsi mengkatalisasi proses deaminasi oksidatif amina, dalam hal ini serotonin, dopamin dan norepineprin, atau yang lebih dikenal sebagai neurotransmitter (Nishioka, Perin, Sampaio, Cordeiro, Cappi, R. S. Mastroso, *et al.*, 2011; NCBI, 2019b; NIH, 2019).

Polimorfisme yang umum pada gen MAO-A terletak pada region promotor 1,2 kb bagian *upstream* pengkodean gen MAO-A, terdiri dari 30 bp VNTR dengan 2 sampai 5 kali ulangan. Polimorfisme inilah yang mempengaruhi efisiensi transkripsional dari MAO-A (Brummett *et al.*, 2007; Nishioka, Perin, Sampaio, Cordeiro, Cappi, R. S. Mastroso, *et al.*, 2011; Samochowiec *et al.*, 2015).

Transkripsi alel pendek (3R) menghasilkan aktivitas MAO-A yang kurang, sehingga disebut sebagai alel berisiko dibandingkan

dengan alel panjang (4R). Adapun alel 2R dan 3.5R adalah alel yang jarang namun terdapat bukti yang menunjukkan kemiripan fungsi alel 2R dengan 3R dan alel 3.5R dengan 4R. Adapun alel 5R dikategorikan mirip dengan 3R dan 4R, namun studi terbaru mengatakan sampai saat ini masih belum jelas (inkonsisten). Alel 3R lebih prevalen pada populasi Asia dibandingkan Eropa (Brummett *et al.*, 2007; Nishioka, Perin, Sampaio, Cordeiro, Cappi, R. S. Mastrorosa, *et al.*, 2011; Samochowiec *et al.*, 2015).

Polimorfisme MAO-A  $\mu$ VNTR telah diketahui berasosiasi pada sejumlah kasus gangguan kejiwaan dan juga kepribadian (Nishioka, Perin, Sampaio, Cordeiro, Cappi, R. S. Mastrorosa, *et al.*, 2011; Kuepper *et al.*, 2013; Samochowiec *et al.*, 2015; Hwang *et al.*, 2018), diantaranya adalah depresi dengan hasil meta-analisis menunjukkan odds ratio sebesar 1,73 (Du *et al.*, 2004; Brummett *et al.*, 2007; Lung *et al.*, 2011; Cao *et al.*, 2014; Shadrina, Bondarenko and Slominsky, 2018).

#### **A.4.1.b. Etiologi Psikologis Depresi**

Depresi bukan hanya persoalan biologis, akan tetapi juga menyangkut persoalan psikologis. Faktor predisposisi kejadian depresi berdasarkan etiologi personalitas secara umum terdiri dari predisposisi kognisi, interpersonal dan personalitas.

#### **A.4.1.b.i. Etiologi predisposisi kognisi**

Teori ini mulai berkembang semenjak kemunculan para peneliti yang berfokus pada perilaku kognitif – dimensi vurnabilitas dan prosesnya terhadap kejadian depresi – diantara tahun 1992 dan 2001 (Ingram, 2003).

Beck (1967) mengemukakan bahwa terdapat skema perkembangan kognitif dalam respon kejadian stress di masa kanak dimana hal ini dapat menimbulkan efek traumatik. Masa perkembangan – anak-anak dan remaja – sangat sensitif terhadap hal ini. Efek traumatik akan menginisiasi sikap negatif yang menggabungkan konstelasi depresi sebagai sebuah protipe – menghasilkan keyakinan disfungsi dan skema kognisi – yang dikemudian hari ketika hal ini dipicu oleh sebuah peristiwa yang mirip maka akan memungkinkan terjadinya depresi. (Ingram, 2003; Ingram, Miranda and Segal, 2006; Reilly et al., 2012)

Teori ini kemudian berkembang dengan sejumlah model alternatif yang berfokus pada aspek kognitif negatif yang berbeda dan metode analisis yang berbeda pula. Diantaranya. model *hopelessness*, model *depressogenic attributional style*, model *self-esteem*, model asosiatif dan reflektif (*dual process model*), dan lain sebagainya. Beberapa studi dan review literatur menunjukkan bahwa model-model alternatif tersebut berperan penting, diusulkan

dan direkomendasikan untuk memprediksi onset dan *maintenance* kejadian depresi *overtime* (Ingram, 2003; Beevers, 2005; Ingram, Miranda and Segal, 2006; Reilly et al., 2012)

#### **A.4.1.b.ii. Etiologi predisposisi interpersonal**

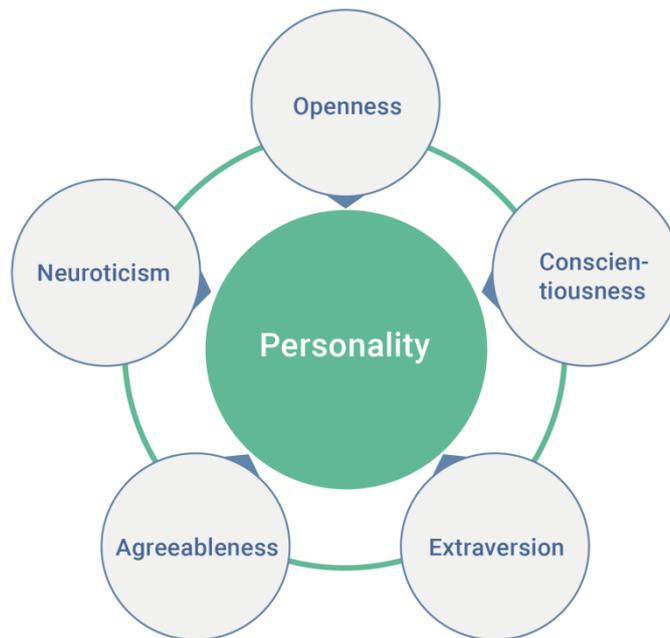
Teori ini pertama kali diperkenalkan oleh seorang psikiater Harry Stack Sullivan pada tahun 1953. Dia mengatakan bahwa kepribadian adalah sesuatu yang tidak bisa dilepaskan dari hubungan interpersonal kompleks dimana seseorang hidup dan memiliki keberadaannya. Teori ini menekankan pada tahapan perkembangan sejak masa bayi (0 tahun) hingga masa remaja akhir ( $\geq 15$  tahun) (Feist and Feist, 2008; H. Morgan, 2014).

Depresi diketahui terjadi disebabkan adanya gangguan fungsi interpersonal selama masa perkembangan. Terkait depresi, teori interpersonal menjelaskan bahwa depresi secara esensial, penyebab dan mediasi adalah bersifat interpersonal. Selain itu, depresi juga dapat ditangani dengan pendekatan interpersonal (Joiner, Coyne and Blalock, 1999; England and Sim, 2009).

Beberapa gangguan fungsi interpersonal yang dapat menjadi penyebab kejadian depresi diantaranya perselisihan perkawinan, kekerasan pada pasangan intim, kesulitan mengasuh anak, *attachment* yang tidak aman, dan dukungan sosial yang rendah (England and Sim, 2009).

#### A.4.1.b.iii. Etiologi predisposisi personalitas dan personal value

#### Predisposisi Personalitas (Kepribadian)



Source : Website Wikipedia

#### **Gbr. 13. Model Personalitas (*Five Factor Model*)**

Pemahaman terkait predisposisi personalitas (kepribadian) terhadap kejadian depresi sangatlah penting. Ada enam alasan yang mendasarinya sebagai berikut :

- Depresi bersosiasi dengan pengalaman emosional dimana ekspresi dan regulasinya sebagai fenotip intermediet memberikan kajian lebih luas untuk penelitian

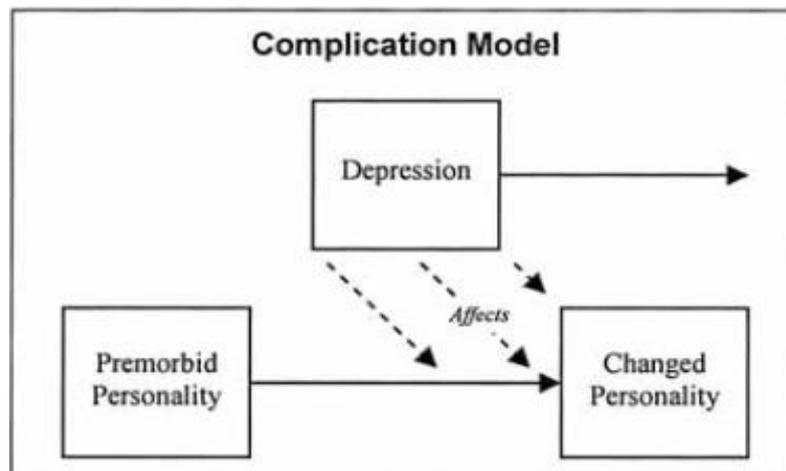
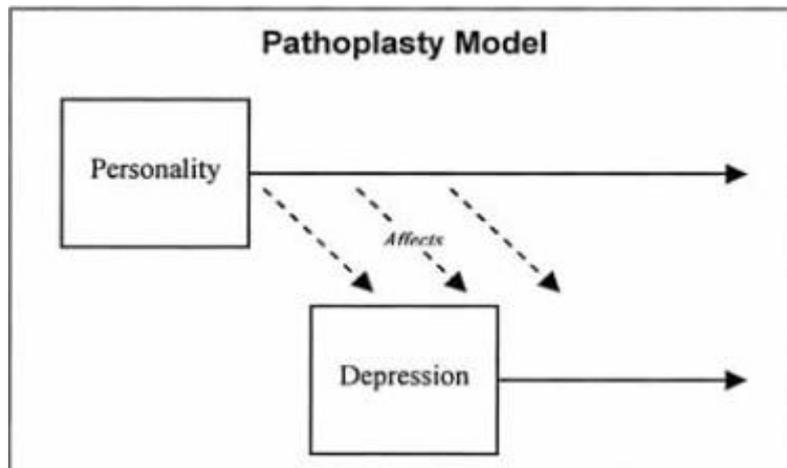
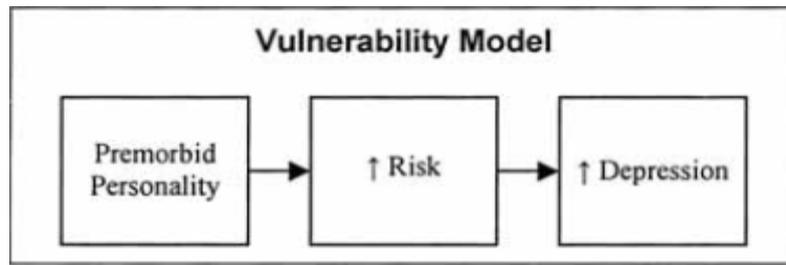
neurobiologi dan genetik dibandingkan dengan sekedar diagnosa depresi

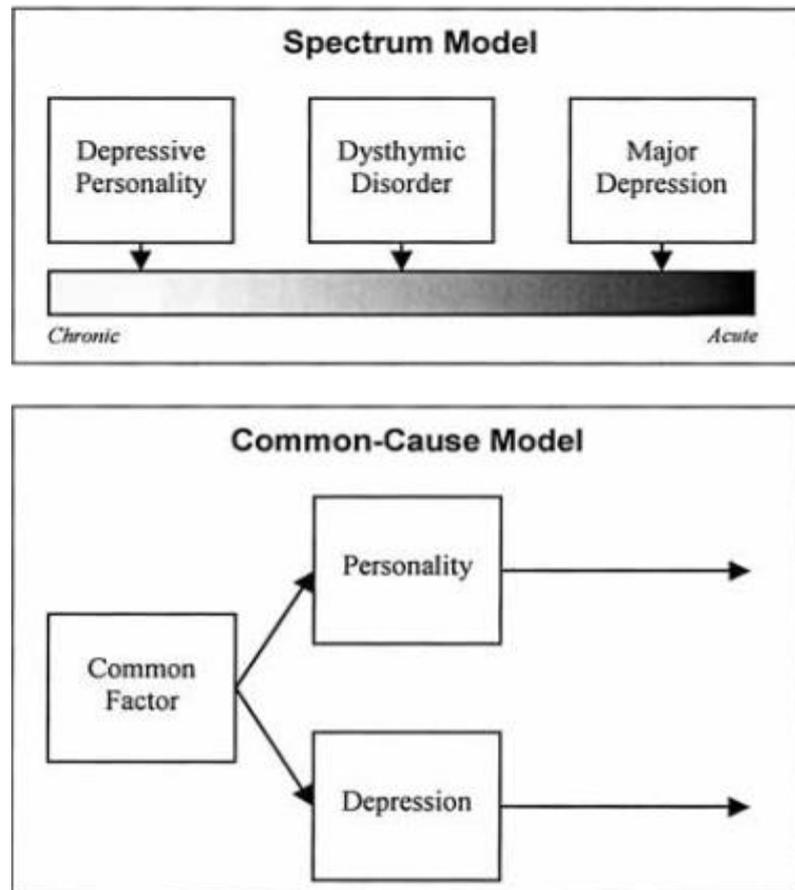
- Personalitas memungkinkan kegunaannya untuk mengidentifikasi sub-kelompok homogen gangguan depresi yang berbeda dari segi jalur perkembangan dan etiologi
- Mengidentifikasi jalur antara kepribadian dan gangguan depresi sehingga dapat membantu menjelaskan proses yang lebih proksimal berkaitan dengan perkembangan gangguan mood
- Personalitas memungkinkan penyesuaian perawatan dan sebagai predictor respon medikasi
- Kepribadian sebagai sarana untuk mengidentifikasi individu berisiko guna untuk upaya pencegahan dan intervensi awal
- Adanya hubungan substansial antara gangguan depresi dan bentuk psikopatologi lainnya (komorbid) (Klein, Kotov and Bufferd, 2011)

Pada tahun 1980, disepakati sebuah konsensus berkaitan dengan taksonomi personalitas yang dikenal dengan istilah FFM (*neuroticism, extraversion, conscientiousness, agreeableness, and openness to experience*). Depresi cenderung pada tiga kondisi

personalitas yakni *neuroticism*, *extraversion*, dan *conscientiousness* (Michael Bagby *et al.*, 2008; Klein, Kotov and Bufferd, 2011). Hasil meta-analisis menunjukkan adanya level *neurotism* yang tinggi dan level *extraversion* and *conscientiousness* yang rendah berkaitan dengan sindrom depresi (Kotov *et al.*, 2010; Hakulinen *et al.*, 2015). Studi lainnya mengatakan bahwa personalitas *neurotism* adalah prediktor terbaik kejadian depresi sedangkan personalitas lainnya merupakan faktor protektif (Alizadeh *et al.*, 2018).

Selanjutnya, berbagai model klasik yang menggambarkan hubungan antara depresi dan personalitas terdiri dari model *common cause*, *continuum/spectrum*, *precursor*, *predisposition/vulnerability*, *pathoplasticity*, *concomitants*, dan model *scars (consequence/complication)* (Michael Bagby *et al.*, 2008; Klein, Kotov and Bufferd, 2011). Beberapa model dapat digambarkan sebagai berikut:





Source : Michael Bagby et al., 2008

**Gbr. 14. Model Klasik Personalitas dan Depresi**

Pada model *common cause*, *continuum/spectrum*, dan *precursor*, depresi dan kepribadian memiliki pengaruh kausal yang serupa, akan tetapi model ini tidak melihat pengaruh kausal antara satu dengan yang lain. Model *predisposition/vulnerability* dan *pathoplasticity* memiliki efek kausal pada *onset* dan *maintenance* depresi. Adapun model *concomitants* dan *scars* melihat depresi memiliki pengaruh kausal pada kepribadian. Selain model-model klasik diatas, terdapat model lainnya yakni model dinamis. Model

ini lebih kompleks dan dinamis dalam menjelaskan pengaruh personalitas terhadap onset depresi dibandingkan dengan model klasik yang cenderung lebih stabil (Klein, Kotov and Bufferd, 2011)

### **Model BAS/BIS**

Model personalitas lainnya adalah model Gray (1993). Model ini memperkenalkan bahwa predisposisi personalitas berkaitan dengan biologis otak (neurobiologi) yang kemudian berkembang menjadi gangguan psikopatologis. Menurut Gray, terdapat dua sistem dasar otak yang mengendalikan perilaku dan emosi yakni BAS dan BIS. Stimulus terhadap perilaku BAS berkaitan dengan *reward* dan terminasi hukum. Adapun stimulus perilaku BIS berlaku sebaliknya. Teori ini didasarkan pada prinsip bahwa perbedaan kepribadian tiap individu merupakan cerminan variasi sensitivitas terhadap rangsangan positif (BAS) dan negatif (BIS) (Franken, Muris and Georgieva, 2006; Klein, Kotov and Bufferd, 2011)

### **Personal Value**

Konsep personal value diperkenalkan oleh Schwartz (1992), sebagai tujuan/motivasi hidup yang luas, bersifat cukup stabil, dan penting bagi orang-orang dalam kehidupan mereka terutama untuk membimbing persepsi, penilaian, dan perilaku mereka. Nilai-nilai ini diatur secara pribadi berdasarkan hierarki kepentingan, sehingga

setiap orang dapat berbeda-beda (Bilsky and Schwartz, 1994; Parks-Leduc, Feldman and Bardi, 2015; Simón Llovet *et al.*, 2017).

Personalitas berbeda dengan value. Value (nilai) adalah konsep atau kepercayaan, spesifik pada keadaan akhir yang diinginkan (perilaku), melampaui situasi tertentu, memandu pemilihan atau evaluasi perilaku dan peristiwa, dan berdasarkan kepentingan relatif (Bilsky and Schwartz, 1994; Simón Llovet *et al.*, 2017). Perbedaan mendasar antara personalitas dan value adalah sebagai berikut:

- Personalitas merupakan deskripsi dari pola perilaku yang diamati, sedangkan value merupakan kriteria yang digunakan individu untuk menilai keinginan perilaku, orang atau peristiwa.
- Praktik personalitas berbeda dalam hal seberapa banyak karakteristik tersebut ditunjukkan oleh individu, sedangkan value bersifat variatif dan relatif terhadap tujuan tertentu
- Personalitas menggambarkan tindakan yang secara alami dimiliki seseorang (nature), sedangkan value mengacu pada tujuan individu yang disengaja dan disadari (nurture) (Bilsky and Schwartz, 1994)

- Personalitas lebih berciri *emotionally-based traits*, sedangkan nilai lebih berciri *cognitively-based trait* (Parks-Leduc, Feldman and Bardi, 2015)



Source: Schwartz et al., 2012

**Gbr. 15. Dimensi Personal Value**

Berdasarkan studi meta-analisis diketahui bahwa personal value merupakan prediktor bermakna dan dapat digunakan sebagai unit analisis yang menjanjikan dalam mengaitkan permasalahan kesehatan masyarakat, *cross-culture*, dan isu modernisasi termaksud masalah kesehatan masyarakat (Maercker et al., 2015).

#### **A.4.2 Faktor Presipitasi**

Faktor presipitasi merupakan faktor pemicu yang berkontribusi terhadap onset suatu penyakit (Racine *et al.*, 2016). Etiologi faktor presipitasi terdiri dari lingkungan dan budaya.

##### **A.4.2.a. Etiologi Lingkungan dan Depresi**

Depresi berdasarkan hasil studi tidak hanya melibatkan peran biologis dan perilaku saja sebagai penyebabnya (patofisiologi/pskiptologi). Namun, etiologi lainnya dapat berasal dari lingkungan (patologi lingkungan). Lingkungan merupakan faktor presipitasi yang dapat memicu faktor predisposisi (biologis/personalitas).

Faktor lingkungan secara garis besar dikategorikan kedalam tiga kelompok besar yakni lingkungan natural (*natural environment*), lingkungan binaan – melibatkan campur tangan manusia (*built-environment*) – dan lingkungan sosial (*social habit/environment*). Lingkungan natural seperti iklim, suhu, topografi, dll. Lingkungan binaan seperti transportasi, jalan, bangunan dan regulasinya. Adapun lingkungan sosial seperti jaringan sosial (struktural/fungsional), dukungan sosial, sosio-ekonomi, urbanitas, dan lain-lain (Nielsen, 2012).

Faktor-faktor diatas berpotensi menyebabkan seseorang mengalami kejadian hidup yang negatif/sulit/penuh tekanan

(*negative or acute or adverse or stressful live event*), mengantarkan seseorang pada keadaan stress jangka panjang (*chronic stress*), bahkan paparannya bahkan bisa dimulai sejak masa kanak-kanak (*exposure to early adversity*). Studi epidemiologi telah banyak menjelaskan bagaimana potensi dan asosiasi faktor lingkungan tersebut memicu kejadian depresi terutama bagi mereka yang secara faktor predisposisi berisiko (Parker and Parker, 2008; Wong, 2008; England and Sim, 2009; Nielsen, 2012; Kessler and Bromet, 2013, lihat Faktor Risiko, pada hal. 36).

#### **A.4.2.b. Etiologi Budaya dan Depresi**

Pada tahun 1970, pemahaman terkait perbedaan manifestasi budaya – mengenai kondisi jiwa dan raga – berkontribusi terhadap perbedaan manifestasi psikopatologi. Perbedaan berbasis budaya ini tidak hanya pada persoalan perbedaan sosio-kultural. Akan tetapi perbedaan ini sampai pada tingkat paling dasar dalam sistem biologis manusia (genetik melalui proses evolusi) (Juhasz et al., 2012).

Budaya sendiri didefinisikan sebagai ide, kebiasaan, dan perilaku yang dipelajari oleh sekelompok orang atau komunitas tertentu, ditransmisikan dalam konteks aktivitas sosial, adaptif, dinamis, dan bervariasi dari waktu ke waktu (Marsella, 2003; Mohamed, Shafi and Mohamed, 2014).

Budaya dapat dipengaruhi oleh gender, usia, ras, agama, negara tempat tinggal/asal dan edukasi. Proses akulturasi atau integrasi budaya sangat dipengaruhi oleh efek globalisasi yang terjadi saat ini, Depresi lintas budaya telah dikaji, direview hingga dibukukan dengan judul Depresi dan Budaya pada tahun 1980 dengan sejumlah konklusi sebagai berikut :

- Tidak ada konseptualisasi universal tentang gangguan depresi
- Pengalaman, pengertian, dan ekspresi terkait depresi bervariasi sebagai fungsi dari konteks budaya tempat dimana gangguan tersebut muncul
- Tanda somatik, gejala, dan keluhan sering mendominasi presentasi pengalaman depresi dalam konteks budaya non-Barat
- Rasa bersalah, mencela diri sendiri, ide bunuh diri dan gestur, serta keluhan eksistensial berbeda-beda di berbagai budaya dan terutama cenderung lebih jarang di dalam budaya non-Barat
- Korelasi kepribadian standar dari depresi dalam masyarakat Barat (mis., harga diri rendah), mungkin tidak ada di seluruh budaya

- Terdapat kebutuhan untuk mempelajari idiom “kesusahan/kesulitan” khusus untuk lintas budaya (Marsella, 2003).

Depresi menjadi sebuah istilah yang sulit secara kontekstual lintas budaya disebabkan persepsi depresi sangat dipengaruhi oleh definisi barat sebagai berikut:

- Budaya barat menekankan bahwa definisi normal dan sehat terletak pada emosi positif dan perasaan yang baik. Sedangkan budaya lain mungkin mentolerir sejumlah emosi negatif sebagai sesuatu yang normal/sehat.
- Budaya barat menekankan pandangan tentang depresi lebih pada aspek biologis hingga konsepsi medis terkait depresi lebih biologis. Sedangkan kebanyakan budaya non-barat tidak memandang pikiran sebagai sebuah aspek yang terpisah dari tubuh
- Budaya barat memandang individu sebagai sesuatu yang otonom dan mandiri (individualisme), sehingga gejala depresi kerap dikaitkan dengan gangguan internal. Namun, terdapat budaya yang memandang individu sebagai bagian yang terkoneksi dengan individu lainnya, mengaitkan kondisi emosional terhadap konteks

interpersonal dan bereaksi kuat terhadap sindrom depresi pada kasus rejeksi sosial (kolektivisme) (Falicov, 2003).

Budaya dapat mempengaruhi simptom depresi berdasarkan pada pengalaman dan komunikasi/persepsi. Tradisi sejarah dan budaya yang berbeda mampu menghasilkan pengalaman gangguan depresi dalam konteks yang berbeda – membatasi atau meluaskan gejala – sehingga menghasilkan pemahaman dan pemaknaan yang berbeda pula (Marsella, 2003).

Perbedaan ini menjadikan definisi patologis depresi menjadi beragam bahkan budaya mengambil peran tersendiri dalam kejadian depresi (patologi budaya). Terdapat banyak bukti epidemiologis yang menunjukkan perbedaan kejadian depresi lintas budaya. Sistem kasta dalam populasi, disparitas ekonomi antara etnik minoritas dalam masyarakat multietnik diseluruh dunia, kerentanan gender oleh sebab budaya, industrialisasi dan non-industrialisasi, individualisme dan kolektivisme menjadi sebab keragaman potensi depresi berbagai negara (Patel, 2001; Falicov, 2003; Marsella, 2003; Lawrence et al., 2006; Lu et al., 2010; Juhasz et al., 2012; Mohamed, Shafi and Mohamed, 2014).

#### **A.4.3 Faktor Perpetuasi**

Faktor perpetuasi merupakan faktor yang cenderung mempertahankan (*maintaining*) bahkan memperluas

gangguan/penyakit sejak pertama kali muncul. Diantara faktor predisposisi dan perpetuasi dapat beralih menjadi faktor perpetuasi (Shah and Jain, 2012; Racine *et al.*, 2016).

## **B. Kolektivisme-Individualisme**

### **B.1. Sejarah Kolektivisme-Individualisme**

Konsep Kolektivisme-Individualisme menjadi populer sejak publikasi *Hofstede's Culture's Consequences* pada tahun 1980. Meskipun konsep ini telah ada dan dikenal bahkan sejak dimasa Yunani kuno, dengan tema kolektivisme yang tampak jelas di Republik Plato dan nilai-nilai individualistis dalam pengajaran kaum Sofis (Berry, Poortinga and Pandey, 1997).

Pada abad ke-17, Individualisme terkenal di Inggris. Dimulai dengan Hobbes, dimana individu yang mementingkan diri sendiri, *homo economicus* adalah yang utama, dan konsep individualisme ekonomi yang berakar pada gagasan Adam Smith (*The Wealth of Nations*, 1776). Selanjutnya, konsep "*Utilitarianisme*" Jeremy Bentham, yang mengklaim bahwa kebebasan berekspresi atas kehendak dan minat individu akan memberikan harmoni alami dan efisiensi maksimal. Tema kolektivis juga ditemukan dalam filsafat Eropa kontinental dan pemikiran sosial. Misalnya, dalam *Du Contrat Social* (1762) karya Jean-Jacques Rousseau, yang mengajukan istilah "*general will*". Pada awal abad ke-19, filsuf Jerman Hegel menganggap negara sebagai perwujudan

tertinggi moralitas sosial, dan Karl Marx kemudian mengajukan risalah kolektivisnya yang berpengaruh. Setelah Perang Dunia Kedua "sosialisme etis," yang dianut oleh gerakan sosial demokrat di Jerman, Prancis, dan Belanda, misalnya, tertarik untuk mengintegrasikan individualisme dengan kolektivisme sosialis (Berry, Poortinga and Pandey, 1997).

Namun walaupun demikian, individualisme telah menjadi ciri khas sejarah sosial Eropa terutama sejak periode modern awal (awal abad ke-16). Konsep serupa juga berkembang di Amerika pada masa pra-Industri. Secara umum berdasarkan latar belakang historis, konsep individualisme mendominasi negara barat (Berry, Poortinga and Pandey, 1997).

Konfusius di Timur pada abad ke-5 SM, menekankan "kebajikan," termasuk "kesetiaan" terhadap sifat sejati seseorang, hubungan "timbang balik" manusia, kebajikan, dan kebaktian seorang anak. Moralitas sosial semacam itu, yang mendasari pandangan dunia kolektif, juga terlihat dalam agama-agama dan filsafat-filsafat timur lainnya, seperti Taoisme, Budha, Hindu, dan Shinto. Agama-agama monoteistik yang timbul di Timur Tengah (Yudaisme, Kristen, Islam) juga menekankan kesetiaan kolektif, meskipun reformasi Eropa dalam kekristenan kemudian menekankan tanggung jawab individu (Berry, Poortinga and Pandey, 1997).

Dengan demikian, Westen (1985) melihat munculnya agama-agama besar yang berkontribusi terhadap kolektivisme yang lebih besar dalam populasi agraris menetap (*sedentary agrarian*), dibandingkan dengan kelompok nomaden animistik (*animistic nomadic*) atau pemburu-pengumpul (*hunters-gatherers*). Saat ini, mayoritas umat manusia berbagi setidaknya beberapa aspek kolektivisme. Negara Barat, di mana individualisme lebih luas, terdapat kurang dari 30 persen umat manusia dan bahkan di sana etnis minoritas dan kelompok status sosial ekonomi rendah cenderung lebih kolektivistik (Berry, Poortinga and Pandey, 1997).

## **B.2. Model Individualisme-Kolektivisme**

### **B.1.a. Model Hofstede (1980)**

Model ini diperkenalkan oleh Hofstede pada tahun 1980 untuk yang mencoba mengkonseptualisasikan budaya kedalam istilah yang memiliki makna. Model ini dikembangkan – secara tidak sengaja – dari hasil survei nilai karyawan pada sekitar 50 negara pada database sebuah korporasi multinasional IBM sekitar tahun 1970. Dari sejarah awalnya, Hofstede menerapkan 4 dimensi model tentang budaya (termasuk orientasi individualisme-kolektivisme), kemudian berkembang menjadi 5 (pada tahun 2000-an) hingga pada tahun 2010 menjadi 6 dimensi. Pada kajian pustaka kali ini hanya akan berfokus pada dimensi individualisme-

kolektivisme (Berry, Poortinga and Pandey, 1997; Hofstede, 2011). Berikut model Hofstede yang ditunjukkan dalam potret gambar tabel dibawah ini :

Individualism	Collectivism
Everyone is supposed to take care of him- or herself and his or her immediate family only	People are born into extended families or clans which protect them in exchange for loyalty
"I" – consciousness	"We" –consciousness
Right of privacy	Stress on belonging
Speaking one's mind is healthy	Harmony should always be maintained
Others classified as individuals	Others classified as in-group or out-group
Personal opinion expected: one person one vote	Opinions and votes predetermined by in-group
Transgression of norms leads to guilt feelings	Transgression of norms leads to shame feelings
Languages in which the word "I" is indispensable	Languages in which the word "I" is avoided
Purpose of education is learning how to learn	Purpose of education is learning how to do
Task prevails over relationship	Relationship prevails over task

Source :Hofstede, 2011

### **Gbr.16. Dimensi Individualisme - Kolektivisme**

#### **B.1.b. Model Schwarts (1990,1994)**

Model ini diperkenalkan oleh Schwarts (1990,1994) lewat usahanya mengkarakterisasi perilaku kedalam bentuk “*value*” atau yang dikenal dengan *personal value*. Menurutnya, nilai-nilai dasar manusia merupakan perpanjangan dari pendekatan komparatif interkultural (individualisme-Kolektivisme). Meskipun Schwarts (1994), mengkonfirmasi bahwa dikotomisasi individualisme-Kolektivisme tidaklah cukup sebagai sebagai

ruang untuk menampung kebermaknaan nilai-nilai dasarnya (Berry, Poortinga and Pandey, 1997).

### **B.1.c. Model Fiske (1990,1992)**

Model ini mengidentifikasi hubungan sosial yang terkait dengan kebutuhan universal (distribusi sumber daya dalam masyarakat) kedalam empat pola dasar yaitu :

- Komunal/Kolektivisme Vertikal (KV) → berbagi bersama (*communal sharing*) dan peringkat otoritas (*authority ranking*)
- Komunal/Kolektivisme Horizontal (KH) → berbagi bersama (*communal sharing*) dan *matching* kesetaraan (*equality matching*)
- Otoritas/Individualisme Vertikal (IV) → pembagian berdasarkan kontribusi (*market pricing*) and peringkat otoritas (*authority ranking*)
- Otoritas/individualisme Horizontal (IH) → pembagian berdasarkan kontribusi (*market pricing*) dan *matching* kesetaraan (*equality matching*) (Singelis *et al.*, 1995; Berry, Poortinga and Pandey, 1997)

#### **B.1.d. Model Triandis (1995)**

Model ini mirip dengan model Fiske, membagi individualisme dan kolektivisme kedalam model vertical (*hierarchy*) dan horizontal (*equality*). Individualisme-Kolektivisme dibagi sebagai berikut :

- Individualisme Vertikal (IV) → Pola budaya dimana individu pada dasarnya adalah seorang yang otonom, akan tetapi melihat dirinya berbeda dengan yang lain (memperlihatkan ketimpangan)
- Individualisme Horizontal (IH) → Pola budaya di mana individu pada dasarnya adalah seorang yang otonom, akan tetapi kurang lebih statusnya sama dengan orang lain
- Kolektivisme Vertikal (KV) → Pola budaya dimana individu melihat dirinya sebagai bagian dari kelompoknya, akan tetapi berbeda dalam hal status.
- Kolektivisme Horizontal (KH) → Pola budaya dimana individu melihat dirinya bagian dan berstatus sama dengan kelompoknya (*in-group*) (Singelis *et al.*, 1995; Berry, Poortinga and Pandey, 1997)

#### **B.1.e. Model Konsensus Bayesian**

Model konsensus budaya mengacu pada "*family of models*" yang memungkinkan peneliti untuk belajar tentang pengetahuan budaya berdasarkan informasi dari informan menggunakan

teknologi deteksi sinyal dan psikometri. Teori ini diperkenalkan oleh Romney et al. (1986)(Oravec, Vandekerckhove and Batchelder, 2014)

### B.3. Perbedaan Perilaku Kolektivisme-Individualisme

**Tabel 2.1. Perbedaan Perilaku Berdasarkan Budaya Kolektivisme-Individualisme**

Item Perilaku	Individualisme	Kolektivisme
Persepsi dan Kognisi Sosial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompetitif individual</li> <li>• <i>Self-confidence</i></li> <li>• Kebebasan diri (<i>self-freedom</i>)</li> <li>• Egosentris</li> <li>• <i>Other-to-self</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pro-sosial (<i>agreeableness</i>)</li> <li>• Solidaritas sosial</li> <li>• Penerimaan otoritas</li> <li>• Sosiosentris</li> <li>• <i>Self-to-other</i></li> </ul>
Emosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Other-focused</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ego-focused</i></li> </ul>
Atribusi dan Pertimbangan Moral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atribusi personal/disposisional</li> <li>• Cenderung memaksakan konflik</li> <li>• Egoisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atribusi situasional</li> <li>• Responsibilitas sosial</li> <li>• <i>Benefisience</i> (cenderung untuk kebaikan orang lain)</li> <li>• Alturisme</li> </ul>
Interaksi Sosial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Individual-orientation</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Social-orientation</i></li> </ul>
Bias Pelayanan Diri ( <i>Self-Serving</i> ) dan Kefokusan Diri ( <i>Self-Focusing</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Self-serving</i> tinggi</li> <li>• <i>Self-focusing</i> tinggi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Self-serving</i> rendah</li> <li>• <i>Self-focusing</i> rendah</li> </ul>
Motivasi Penghargaan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Individualist-self actualization</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Collectivist-self actualization</i></li> </ul>
Distribusi Keadilan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Equal orientation</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Equity orientation</i></li> </ul>
Kerjasama-Kompetisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompetisi tinggi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kooperasi tinggi</li> </ul>
Komunikasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>High-context communication</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Low-context communication</i></li> </ul>

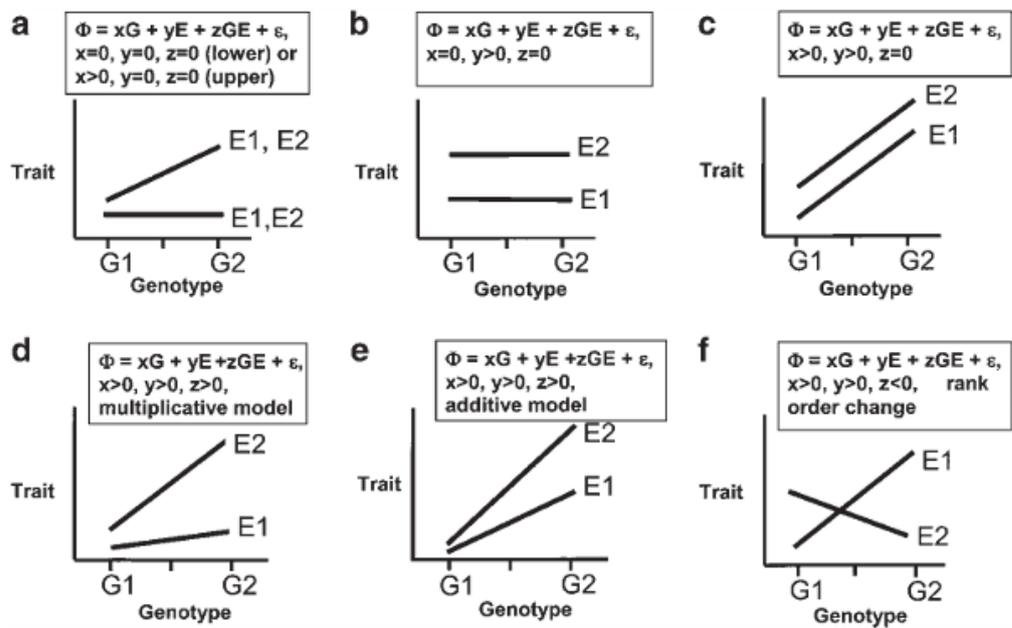
	• Terjadi penularan emosional	
--	-------------------------------	--

Source : Berry, Poortinga and Pandey, 1997

## C. Teori Interaksi GxE, dan GxC

### C.1. Teori Interaksi G x E

Definisi dari teori ini dapat dijelaskan dari model gambar dibawah ini :

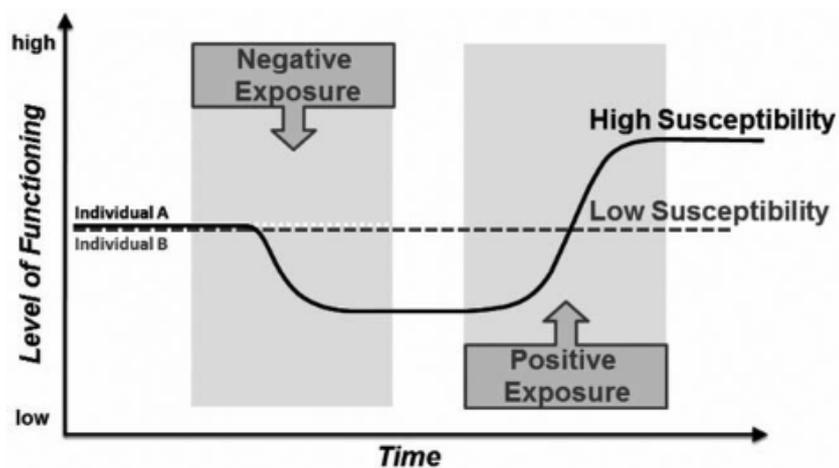


Source : Wright, Carothers and Campbell, 2002

Gbr.17. Model Interaksi GxE

- a) Definisi I: Interaksi GxE dapat bermakna sebagai kurangnya efek genetik (rendah) atau lingkungan (atas dan bawah) pada sifat fenotipik.

- b) Definisi II: Interaksi GxE dapat bermakna adanya efek lingkungan pada sifat akan tetapi tidak dengan genetik dan tidak pula dengan interaksi GxE
- c) Definisi III: Interaksi GxE dapat bermakna adanya efek lingkungan dan genetik namun tidak terjadi interaksi antara genotipe dan lingkungan (tidak ada sinergi atau antagonisme, masing-masing efek bersifat independen).
- d) Definisi IV: Interaksi GxE dapat bermakna adanya efek sinergitas/multiplikasi (rasio asosiasi) antara genetik dan lingkungan serta interaksinya dilihat dari nilai sifat
- e) Definisi V: Interaksi GxE dapat bermakna bahwa efek genetik, lingkungan dan interaksinya terlihat konsisten dengan model aditif (ukuran asosiasi/risiko) sederhana
- f) Definisi VI: Interaksi GxE dapat bermakna adanya efek genetik, lingkungan dan interaksinya dalam menghasilkan perubahan urutan genotip sesuai dengan pengaruh lingkungan (Wright, Carothers and Campbell, 2002).



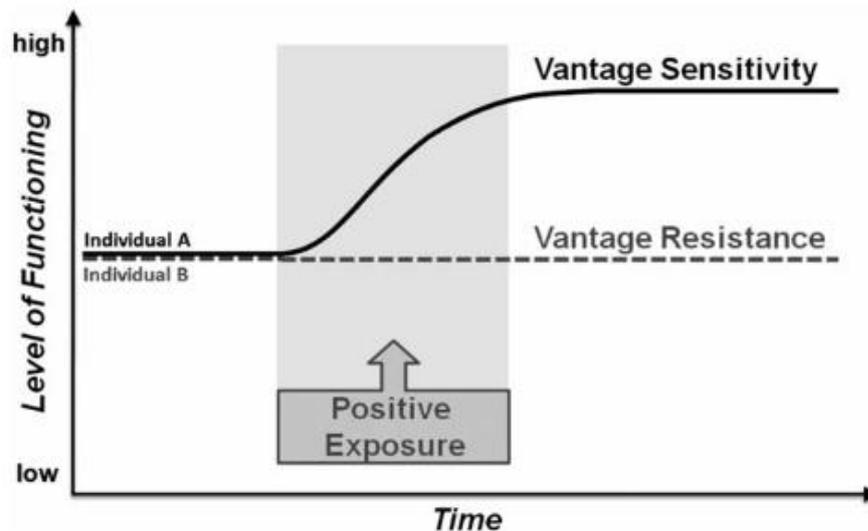
Source : Pluess, 2017

**Gbr.18. Kerentanan Diferensial dalam konteks GxE**

Dalam konsep GxE, varian genetik tertentu terhadap kondisi lingkungan yang merugikan dapat berpotensi menyebabkan efek negatif pada seseorang. Sebagaimana yang diketahui bahwa varian genetik dengan status “beresiko” sangat prevalen dalam populasi. Dugaan terhadap hal ini karena adanya efek menguntungkan dari lingkungan terhadap variant genetik tersebut dengan alasan sebagai berikut:

- Adanya “ketahanan genetik” yang muncul bersama dengan “genetik yang rentang” dibawah kondisi lingkungan merugikan yang sama
- Kerentanan genetik umum terhadap kualitas lingkungan “low” dan “high”

- Adanya “*vantage sensivity*” dimana genetik yang rentan juga berinteraksi terhadap lingkungan yang menguntungkan (*positive environment*).



Source : Pluess, 2017

### Gbr.19. Sensivitas Keuntungan (*Vantage Sensitivity*)

Konteks “*vantage sensivity*” berbeda terhadap “kerentanan diferensial” sebagaimana yang disajikan pada Gbr.18 dan 19. Dalam konteks “kerentanan diferensial”, *low-high susceptibility* bergantung pada kerentanan gen menanggapi eksposur lingkungan (negatif-positif). Kerentanan yang tinggi ditandai dengan meningkatnya kerentanan terhadap paparan lingkungan. Adapun kerentanan rendah adalah sebagai efek inersia psikologis terhadap pengaruh paparan lingkungan (Gbr.18). Adapun konteks “*vantage sensivity*”, tergantung

bagaimana kerentanan gen menanggapi eksposur lingkungan-positif. Kerentanan tinggi terhadap eksposur positif lingkungan yang disukai disebut sebagai *vantage sensitivity*. Sedangkan kerentanan yang rendah menandakan ketidakmampuan untuk merespon efek positif dari lingkungan (Pluess, 2017).

Pendekatan terhadap mekanisme interaksi GxE telah dilakukan dengan sejumlah metode mulai dari pendekatan konvensional (*familial study*, *twin study* dan *adoption study*) hingga pendekatan ketingkat molekuler (*single gene* (SNP), *multiple gene*, dan GEWIS) (Lesch, 2004; Dick, 2011; Klengel and Binder, 2013; Winham and Biernacka, 2013; Assary *et al.*, 2018). Studi GxE telah menjadi perdebatan yang sangat lama bahkan hingga kini. Sejumlah kontroversi yang berujung pada perdebatan para ahli terkait teori *nature vs nurture* ini pada sejumlah studi seperti yang telah dilakukan oleh Fisher dengan studi eugenic-nya, Arthur dengan studi IQ-nya dan yang terbaru dan terhangat didunia kesehatan adalah Caspi dengan studi polimorfisme gen 5-HTTLPR (Tabery, 2015). Meskipun demikian, studi ini tetap menuai dukungan dan menjadi kajian yang terus diperhatikan dan berkembang dalam bidang kesehatan (*public health* dan kedokteran-psiikiatri) (Wright, Carothers and Campbell, 2002; Dick, 2011; Tabery, 2015; Assary *et al.*, 2018) terutama dalam kajian etiologi tentang gangguan mental (depresi) (Saveanu and Nemeroff, 2012; Manuck

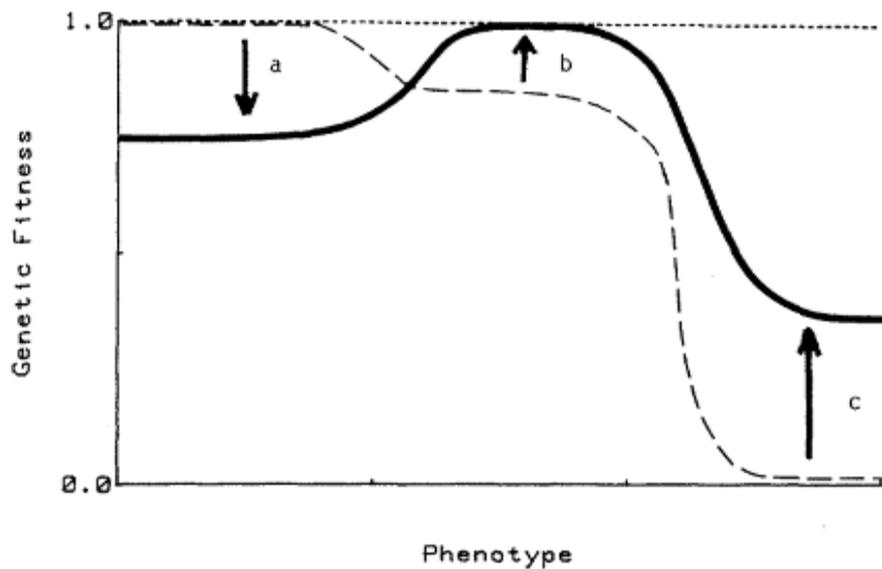
and McCaffery, 2014; Schmitt *et al.*, 2014; Halldorsdottir and Binder, 2017; Petkus *et al.*, 2017).

## **C.2. Teori Interaksi G x C**

Dalam konsep evolusi, evolusi bersama gen dan lingkungan (GxE) pada individu disebut sebagai evolusi mikro terbatas (*constrained microevolution*) dengan empat asumsi utama :

- Evolusi budaya dan juga evolusi genetik biasanya berasal dari proses transmisi diferensial alternatif “instruksi” diantara individu.
- Bahwa proses genetik dan budaya secara langsung berinteraksi melalui pengaruh timbal balik pada perbedaan transmisi satu sama lain dalam suatu populasi.
- Proses budaya seringkali melakukan seleksi mandiri sesuai dengan kriterianya.
- Proses ko-evolusi gen dan budaya berperan umum meningkatkan daripada menentang adaptasi manusia

Berikut adalah model interaksi ko-evolusi GxC yang terdiri dari model mediasi budaya, mediasi genetik, model *enhancement*, model *neutrality*, dan *model opposition* (Durham, 1982)



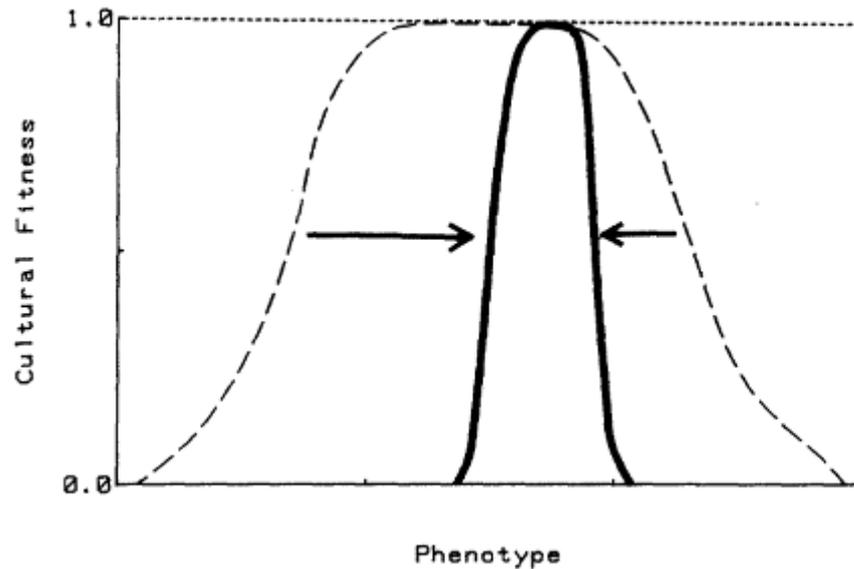
Source : Durham, 1982

### Gbr.20. Mediasi Budaya terhadap Fitness Genetik

#### (Cont; Genetik Fitness *Sickle Cell Hemoglobin (HbS)*)

Model asumsi “mediasi budaya” adalah model dimana budaya diasumsikan terlibat dalam fitness genetik sehingga terjadi perubahan pada penotipe. Contoh yang paling tepat untuk menggambarkan model hipotesa ini adalah pengaruh budaya pertanian hutan tropis dan prevalensi HbS di Afrika. Pada ilustrasi diatas tampak genetik fitness a menurun (a diasumsikan sebagai fenotip normal), sedangkan pada poin b dan c meningkat (b adalah fenotip carrier HbS dan c adalah genotip HbS). Mediasi budaya akibat pembukaan lahan pertanian hutan tropis mengakibatkan invasi nyamuk penyebab malaria. Hal ini menyebabkan terjadinya evolusi pada genetik dengan menaikkan genetik fitness HbS

carrier menjadi 100%. Seleksi genetik menguntungkan ini menjadikan fenotip dengan HbS carrier resisten terhadap malaria.

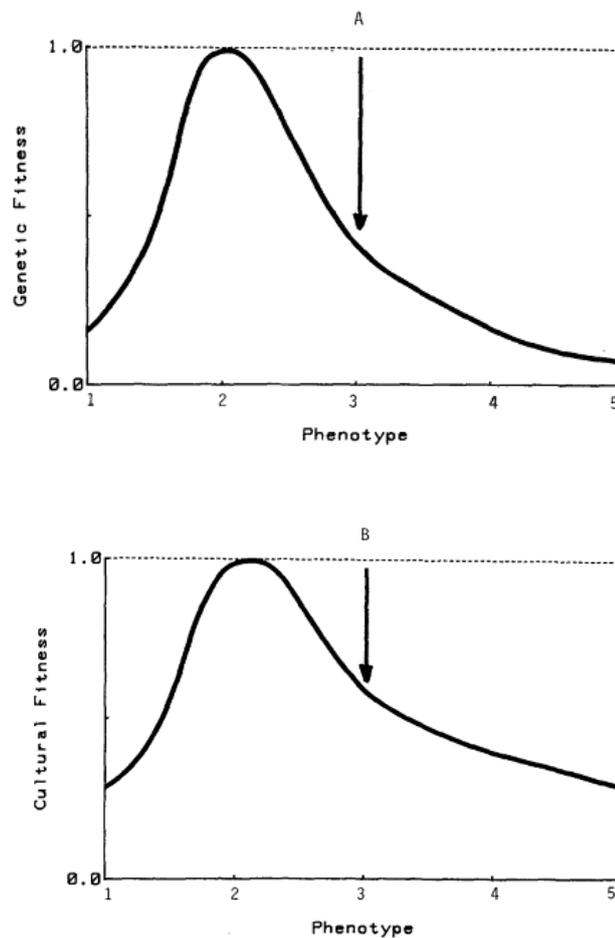


Source : Durham, 1982

**Gbr.21. Mediasi Genetik terhadap Fitness Budaya**  
**(Cont; *basic color term*)**

Model asumsi ke-2 adalah model “mediasi genetik” merupakan model yang mengacu pada pengaruh logis simetris konstitusi genetik pada evolusi budaya. Dalam mediasi genetik, sifat yang diturunkan secara biologis dari organisme manusia memengaruhi penularan instruksi budaya. Dengan kata lain, beberapa fitur konstitusional mempengaruhi probabilitas penerimaan dan fitness dalam transmisi budaya, yang pada gilirannya mempengaruhi laju dan arah evolusi budaya. Contohnya pengenalan warna dasar. kurva garis hitam

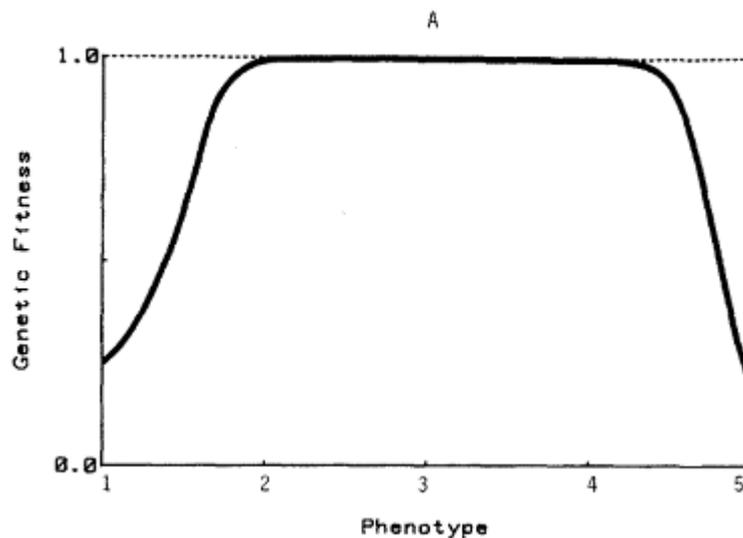
mewakili fenotip 22 leksikon warna yang dikenal secara universal lintas-budaya dengan transmisibilitas tinggi (konsekuensi neurofisiologis terhadap pengenalan umum tentang warna). Adapun kurva putus-putus merupakan kemungkinan fenotip leksikon warna yang dapat dikenali (sekitar 2048 leksikon). Mediasi genetik diasumsikan terlibat dalam pengenalan ini.

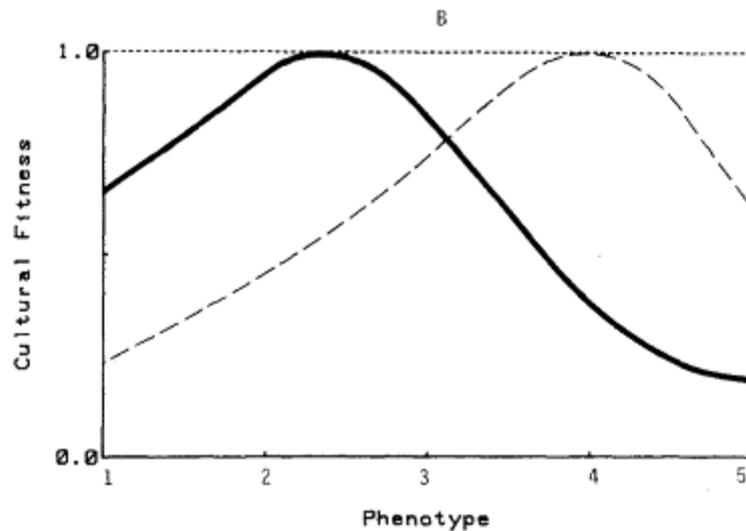


Source: Durham, 1982

**Gbr.22. Proses “Enhancement” dalam Interaksi GxC (a,b)  
(cont; lactose persintance)**

Model asumsi ke-3 adalah model “Enhancement”. Model ini merupakan model dimana interaksi yang terjadi antara budaya dan genetik berefek pada fitness keduanya. Fitness genetik sebagai fungsi dari fenotip budaya (Gbr.a). Adapun fitness budaya sebagai fungsi dari fenotip yang diciptakan (Gbr.b). Pada model ini, efek “*enhancement*” terjadi ketika fitness budaya dipengaruhi oleh kriteria budaya berkorelasi dengan fungsi fitness genetik (tanda panah). Contohnya pada kasus “toleransi laktosa (*lactose persintante*)”. Fitness genetik “toleransi laktosa” diduga disebabkan oleh efek budaya domestikasi ternak sapi sejak dimasa nenek moyang. Adaptasi terhadap budaya ini menghasilkan seleksi positif pada gen yang mengkode enzim laktosa.

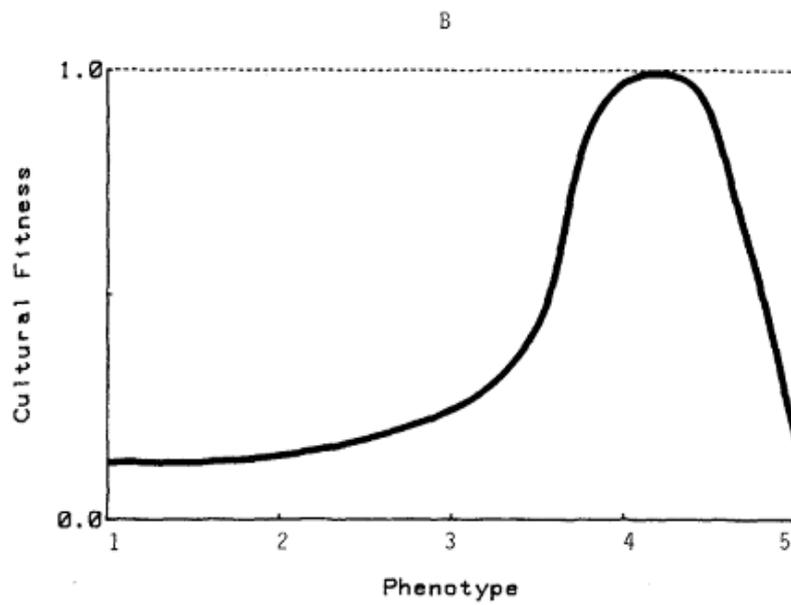
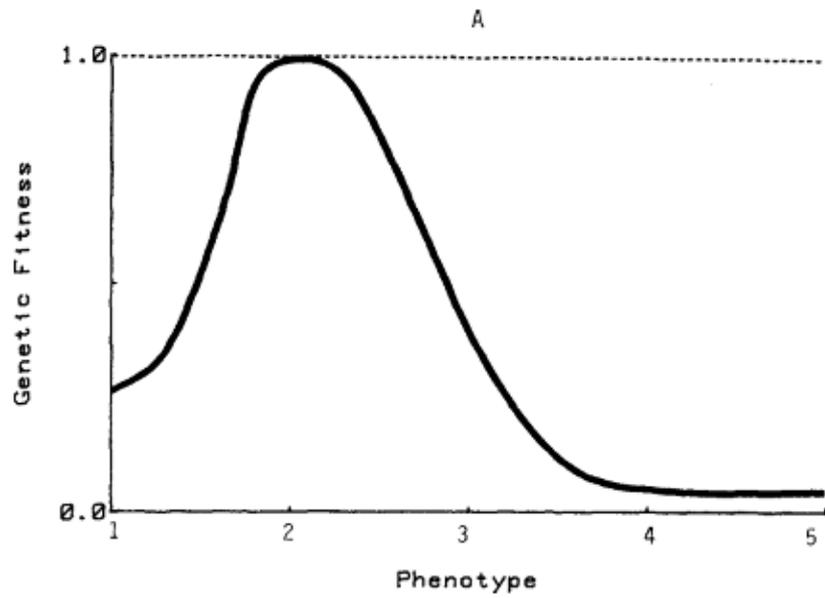




Source: Durham, 1982

**Gbr.23. Proses “Neutrality” dalam Interkasi GxC (a,b)  
(Cont; *art forms and architectual designs*)**

Model selanjutnya adalah model “Neutrality” dimana tidak ada pengaruh budaya terhadap fitness genetik begitupun sebaliknya (efek netral). Contohnya, adalah dalam hal budaya seni dan desain arsitektur. Efek netralitas ini dihasilkan diduga karena faktor nilai-nilai budaya yang lebih arbiter, adanya efek kebetulan, adanya sejarah keterpaksaan, dan peluang dalam populasi.

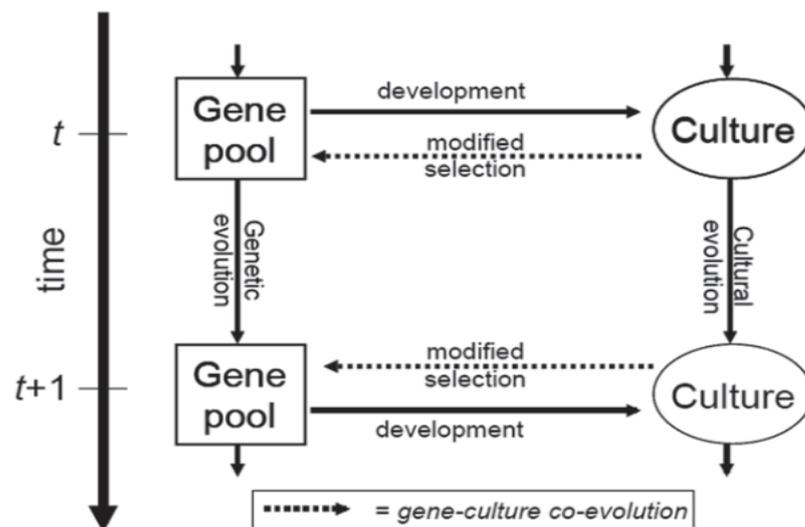


Source: Durham, 1982

**Gbr.24. Proses "Opposition" dalam Interkasi GxC (a,b)**  
**(Cont; fava beans cultivation and G6PD deficiency)**

Model asumsi yang terakhir adalah model “*Opposite*” model dimana interaksi yang terjadi antara genetik dan budaya saling bertolak belakang. Contoh yang dapat menjelaskan model ini adalah kultivasi kacang Fava dan defisiensi G6DP (sebuah enzim yang berfungsi mencegah kerusakan sel akibat oksidasi). Adaptasi budaya kultivasi kacang Fava diduga berkontribusi menyebabkan penurunan Fitness genetik G6DP melalui mutasi yang menyebabkan fungsi G6DP menurun.

Berdasarkan model interaksi diatas, model yang paling umum adalah model 1,2, dan 3. Adapun model 4,5 adalah model yang mungkin terjadi namun dengan frekuensi sangat jarang dan kurang konsekuensial.

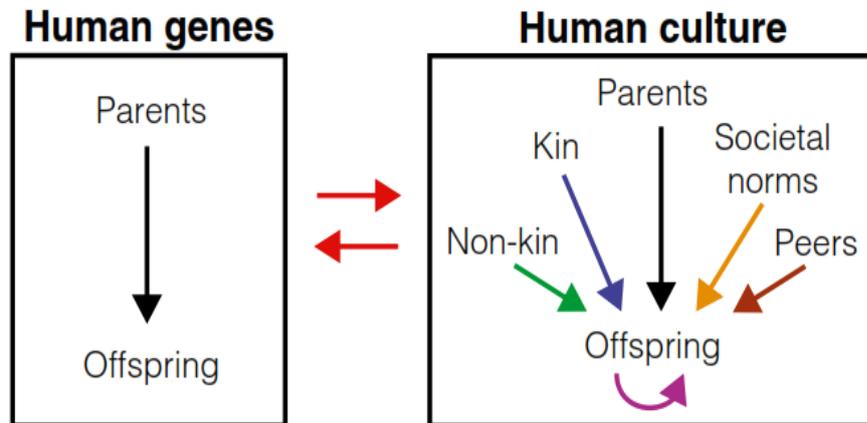


Source : Morgan, Cross and Rendell (2015)

**Gbr.25. Gene-Culture Co-Evolution**

Proses co-evolusi budaya dan gen merupakan proses yang terjadi secara dinamis. Model interaksi GxC menunjukkan bahwa perubahan frekuensi alel pada suatu populasi dapat disebabkan oleh budaya melalui serangkaian proses seleksi dan modifikasi. Evolusi budaya cenderung bersifat lebih cepat evolusi biologis disebabkan adanya konsep “*learning*” dalam budaya. Perubahan ini ketika semakin besar dan teradaptasi pada suatu populasi maka akan cenderung mengubah intensitas seleksi pada gen. Karena waktu gen untuk berevolusi hingga sampai pada fiksasi alel yang berasosiasi dengan trait budaya, maka budaya dalam hal ini dapat mendorong alel pada frekuensi intermediet melalui proses hapusan selektif parsial (*partial selective sweeps*) (Laland, Odling-Smee and Myles, 2010).

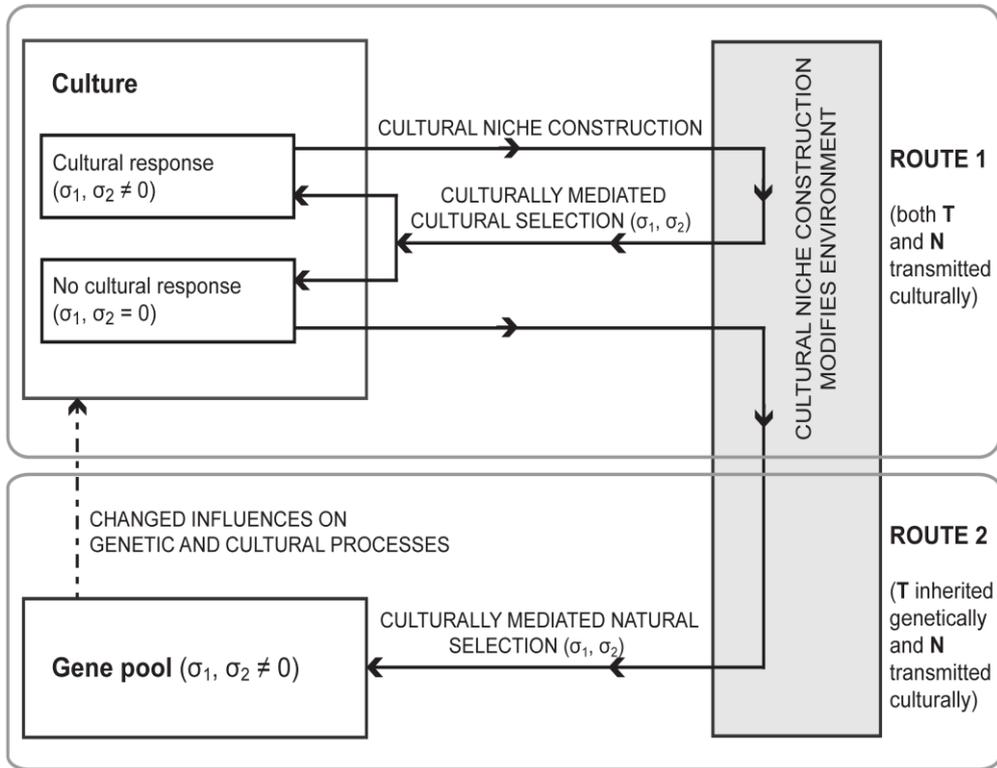
Transmisi budaya dapat berlangsung cepat bahkan dalam hitungan satu generasi disebabkan jalur transmisi budaya sangatlah kompleks dan bersifat multi-transmisi sedangkan gen hanya mampu melalui transmisi tunggal (Creanza, Kolodny and Feldman, 2017). Pola transmisi dapat dilihat dari gambar berikut :



Source : Creanza et.al. 2017

**Gbr.26. Pola Transmisi Gen dan Budaya**

Pada proses evolusi, manusia sebagai suatu organisme mampu melakukan serangkaian modifikasi pada lingkungan sehingga berdampak pada perubahan tekanan selektif disamping seleksi natural yang terjadi. Model ini disebut sebagai konstruksi niche manusia (*human niche construction*). Konstruksi niche dapat berperan sebagai *co-director* dalam proses co-evolusi gen dan budaya (Laland, Odling-Smee and Myles, 2010; Creanza, Kolodny and Feldman, 2017).



Source: Creanza, Fogarty and Feldman (2012)

**Gbr.27. Konstruksi Niche Pada Co-Evolusi GxC**

Berikut adalah sejumlah penelitian yang telah mengkaji adanya

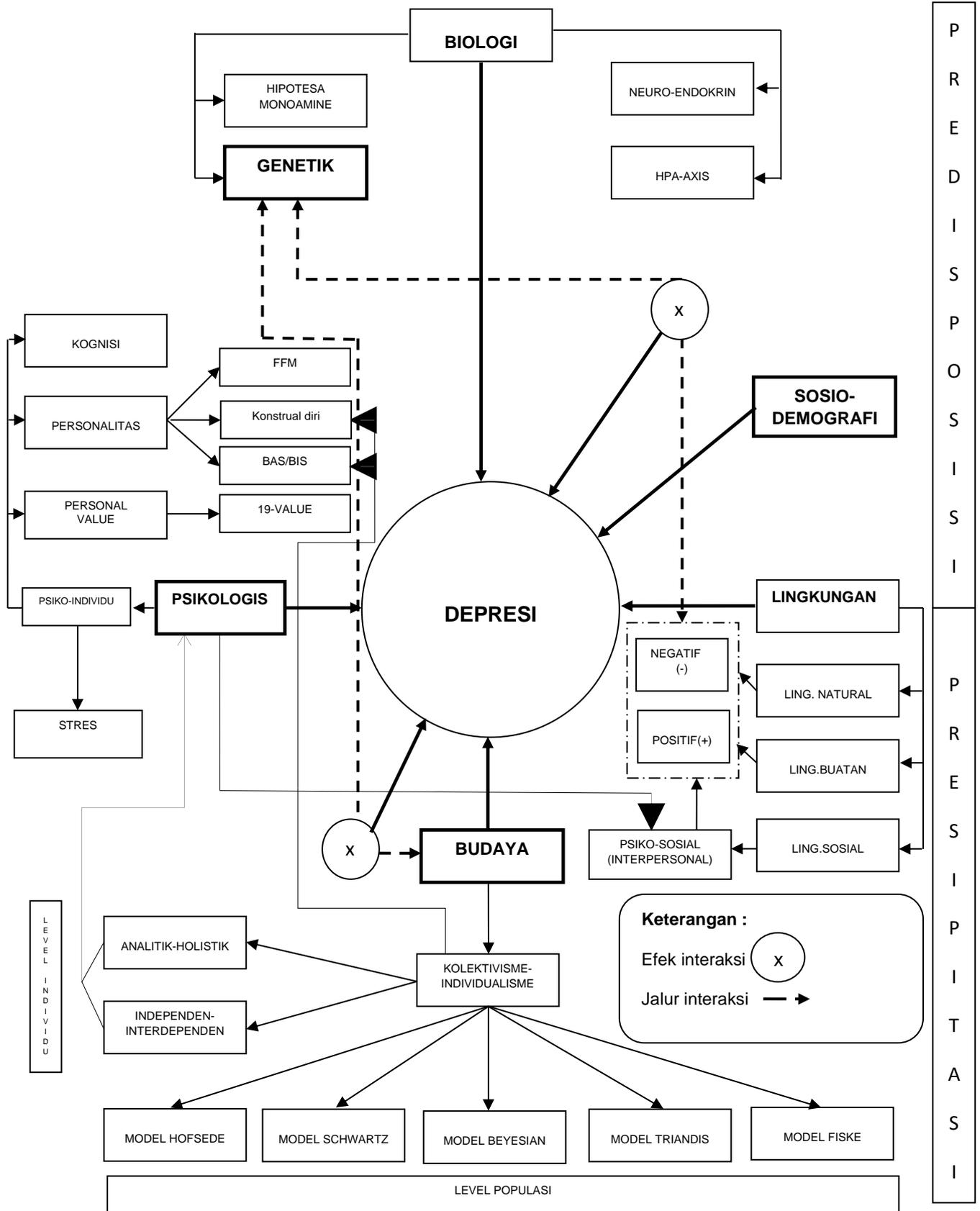
dugaan interaksi GxC :

**Tabel 2.2. Studi Pendahuluan Interaksi GxC**

No.	Judul Penelitian	Tahun Publikasi	Penulis	Hasil Telaah Literatur
1.	Culture–gene coevolution of individualism–collectivism and the serotonin transporter gene	2010	Chiao et.al.	Genotip 5-HTTLPR beralel S (pendek) bersifat adaptif pada masyarakat kolektif.
2.	Is there a genetic contribution to cultural differences? Collectivism, individualism and genetic markers of social sensitivity	2010	Way dan Lieberman	Kolektivisme diduga telah berkembang dan bertahan dalam populasi dengan proporsi alel sensitivitas sosial yang tinggi (5-HTTLPR, A118G, MAOA-uVNTR)
3.	Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking	2010	Kim et.al.	Polimorfisme rs53576, genotip G (ancestral) karier lebih cenderung mencari dukungan mental pada masyarakat individualisme akan tetapi perilaku ini menghilang pada masyarakat kolektivisme
4.	The Dopamine D4 Receptor Gene (DRD4) Moderates Cultural Difference in Independent Versus Interdependent Social Orientation	2014	Kitayama et.al.	Karier VNTR-2R atau -7R cenderung independen pada masyarakat pada Eropa-Amerika, adapun pada masyarakat Asia dan kelahiran Asia cenderung interdependen

Source : (Chiao and Blizinsky, 2010; Kim et al., 2010; Way and Lieberman, 2010; Kitayama et al., 2014)

### D. Kerangka Teori Penelitian



## **E. Hipotesa Penelitian**

Adapun hipotesa secara umum dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

- 1) Terdapat sejumlah faktor sosio-ekonomi, demografi yang signifikan merupakan determinan yang berpengaruh terhadap kejadian depresi di Indonesia oleh adanya potensi dampak budaya Individualisme di Indonesia
- 2) Terdapat sejumlah faktor perilaku yang signifikan merupakan determinan yang berpengaruh terhadap kejadian depresi di Indonesia oleh adanya potensi dampak budaya Individualisme di Indonesia
- 3) Terdapat sejumlah faktor genetik yang signifikan merupakan determinan yang berpengaruh terhadap kejadian depresi di Indonesia oleh adanya potensi dampak budaya Individualisme di Indonesia
- 4) Terdapat sejumlah faktor interaksi biopsikososiokultural yang signifikan merupakan determinan yang berpengaruh terhadap kejadian depresi di Indonesia oleh adanya potensi dampak budaya Individualisme di Indonesia.