

**EFEK PEMBERIAN *FISH OIL* TERHADAP KADAR TNF- α
PADA KEADAAN DEPRESI**

***THE EFFECT OF FISH OIL SUPPLEMENTATION ON TNF- α
LEVEL IN DEPRESSIVE CONDITION***

M A R A N I



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**EFEK PEMBERIAN *FISH OIL* TERHADAP KADAR TNF- α
PADA KEADAAN DEPRESI**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan diajukan oleh

MARANI

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2013

TESIS

EFEK PEMBERIAN *FISH OIL* TERHADAP KADAR TNF- α PADA KEADAAN DEPRESI

Disusun dan diajukan oleh :

MARANI

Nomor Pokok P1507208198

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 10 Oktober 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

dr. Agussalim Bukhari M.Med.,Ph.D,Sp.GK
Ketua

Prof.Dr.dr.Nurpudji A.Taslim,MPH, Sp.GK
Anggota

Ketua Program Studi Biomedik

Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D

Prof. Dr. Ir. Mursalim

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Marani

Nomor Mahasiswa : P 1507208198

Program Studi : Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Oktober 2013

Yang Menyatakan,

Marani

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, oleh karena atas Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “ Efek Pemberian *Fish Oil* Terhadap Kadar TNF- α Pada Pasien Keadaan Depresi “.

Banyak kendala yang dihadapi penulis dalam rangka penyusunan tesis ini, yang hanya berkat bantuan berbagai pihak maka tesis ini selesai pada waktunya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK sebagai Ketua Penasihat, Prof. Dr. dr. Nurpudji Astuti Taslim, MPH, Sp.GK, sebagai Sekretaris Penasihat, Prof. Dr. dr. R. Satriono, M.Sc, Sp.A(K), Sp.GK, Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK dan Prof. dr. Andi Djayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K) sebagai anggota Tim Penilai atas bantuan dan bimbingannya serta saran-saran yang diberikan. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo, RSKD Provinsi Sulawesi Selatan dan RSD Daya, Penyelenggara/Pimpinan PPDS dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas segala bantuan yang diberikan sehingga penelitian ini dapat dilakukan. Ucapan terima kasih terkhusus kepada suami tercinta Abdul Malik, S.Pi., M.Si, anakda tersayang Farhanah Rahmah, Fauziah Rahmah dan Fahirah Rahmah serta saudara-saudaraku atas dukungan, doa, kasih sayang, kesabaran dan pengorbanannya. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada dr. Salmah, dr. Rahmawaty Samad dan teman-

teman sejawat residen Gizi Klinik serta staf Laboratorium Kesehatan Makassar dan laboratorium Prodia yang telah membantu dalam penelitian ini. Terakhir ucapan terima kasih kepada mereka yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Makassar, Oktober 2013

Marani

ABSTRAK

MARANI. *Efek Pemberian Fish Oil terhadap Kadar TNF- α pada Keadaan Depresi* (dibimbing oleh **Agussalim Bukhari** dan **Nurpudji A.Taslim**)

Penelitian ini bertujuan menilai efek pemberian *fish oil* terhadap kadar TNF- α pada keadaan depresi.

Metode penelitian uji klinis acak tersamar tunggal dengan sampel penelitian wanita keadaan depresi (skor BDI > 16), IMT 23–30 kg/M², usia 20-50 tahun yang dibagi atas 2 kelompok : kelompok perlakuan mendapat antidepresi dan *fish oil* (1200 mg EPA, 800 mg DHA) per hari dan kelompok kontrol, mendapat antidepresi saja selama 8 minggu.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan terjadi penurunan yang tidak bermakna, rerata kadar TNF- α , ($p = 0,155$). Pada kelompok kontrol terjadi peningkatan rerata kadar TNF- α , namun tidak ditemukan peningkatan yang bermakna ($p = 0,063$). Perbandingan rerata perubahan kadar TNF- α antara kelompok perlakuan ($-0,32 \pm 1,16$ pg/ml) dan kelompok kontrol ($0,39 \pm 0,87$ pg/ml) menunjukkan perbedaan bermakna, ($p = 0,017$). Terdapat penurunan Skor BDI yang bermakna baik pada kelompok perlakuan maupun pada kelompok kontrol ($p < 0,000$). Perbandingan rerata penurunan skor BDI dua kali lebih besar pada kelompok perlakuan ($-11,00 \pm 2,80$) dibandingkan pada kelompok kontrol ($-6,44 \pm 2,73$), dan perbedaan ini bermakna secara statistik ($p = 0,000$).

Kata Kunci : Fish oil, TNF- α , Depresi.

ABSTRACT

MARANI, *The Effects of Fish Oil Supplementation on TNF- α Level in Depressive Condition (supervised by Agussalim Bukhari and Nurpudji A.Taslim)*

This research is aimed to evaluate the effect of fish oil supplementation on the level of TNF- α in depressive condition.

The Method was single blind randomized clinical trial. Samples of research were women in depressive condition (scores of BDI <16), BMI 23 - 30 kg/M², aged 20-50 years divided into 2 groups i.e treatment group receiving antidepressant and fish oil (1200 mg EPA, 800 mg DHA) 2 x 2 soft gel per day and control group receiving antidepressant only for 8 weeks.

The results indicated that the average of TNF- α level in the treatment group decreased but not significant, ($p=0,155$), while in the control group there was an increase trend, but also not significant ($p=0.063$). There was a significant differences in the decrease level of TNF- α before and after intervention between treatment group, $-0,32 \pm 1,16$ pg/ml and control group, $0,39 \pm 0,87$ pg/ml, ($p=0,017$). BDI score was significantly decreased after intervention on both treatment group and control group ($p < 0,000$). The decrease of BDI scores two times greater in the treatment group ($-11,00 \pm 2,80$) than in the control group ($-6,44 \pm 2,73$) and statistically significant ($p = 0.000$).

Key words: Fish oil, TNF- α , depression

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Hipotesis	4
E. Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Depresi	6
B. Tumor Nekrosis Faktor Alfa	10
C. Depresi dan Inflamasi	12
D. <i>Fish Oil</i> dan Omega 3	16
E. Peranan <i>Fish Oil</i> Pada Depresi	20
F. Efek <i>Fish Oil</i> terhadap Kadar TNF- α dan Inflamasi	22

G. Efek Antidepresan terhadap Inflamasi dan Keadaan Depresi	25
III. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	27
A. Kerangka Teori	27
B. Kerangka Konsep	28
IV. METODE PENELITIAN	29
A. Desain Penelitian	29
B. Tempat dan Waktu Penelitian	29
C. Populasi dan Sampel	29
D. Perkiraan Besar Sampel	30
E. Izin Penelitian Dan Etik Penelitian	31
F. Cara Kerja	31
G. Alur Penelitian	36
H. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	37
I. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	37
J. Pengumpulan dan Analisis Data	38
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	40
A. Hasil Penelitian	41
B. Pembahasan	48
VI. KESIMPULAN DAN SARAN	56
A. Kesimpulan	56
B. Saran	56
VI. DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN-LAMPIRAN	64

DAFTAR TABEL

No	Halaman
1. Kandungan Omega 3 Pada Beberapa Jenis Ikan	16
2. Karakteristik Subyek Penelitian pada awal penelitian	42
3. Perbandingan kadar TNF- α , sebelum dan sesudah intervensi Pada kelompok perlakuan dan Kontrol	43
4. Perbandingan Perubahan kadar TNF alfa antara kelompok perlakuan dan Kontrol	44
5. Perbandingan skor BDI , sebelum dan sesudah Intervensi Pada kelompok perlakuan dan Kontrol	44
6. Perbandingan Perubahan skor BDI antara kelompok perlakuan dan Kontrol	45
7. Perbandingan Asupan Nutrisi Sebelum dan Sesudah Intervensi Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	46
8. Perbandingan Perubahan Asupan Nutrisi antara Kelompok Perlakuan dan Kontrol	47

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Inflamasi dan Neurodegenerasi pada depresi	13
2. Stress Meningkatkan Sitokin Proinflamasi	15
3. Mekanisme Omega 3 Terhadap Depresi	21
4. Efek Omega 3 Terhadap Depresi dan Inflamasi	24
5. Kerangka teori	27
6. Kerangka konsep	28
7. Alur Penelitian	36

DAFTAR LAMPIRAN

No	Halaman
1. Naskah penjelasan untuk mendapatkan Persetujuan dari subjek penelitian	64
2. Formulir Persetujuan <i>informed consent</i>	68
3. Kuesioner Skor BDI	69
4. Lembar Edukasi Gizi	72
5. Etik Penelitian	73

DAFTAR RINGKASAN

5-HT	Serotonin
5-LOX	5-lipoxygenase
ACTH	Adrenocorticotropic hormone
ALA	Alpha Linolenic Acid
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
cAMP	Cyclic Adenosin Monofosfat
CREB	cAMP Respon Elemen Binding Protein
CRH	Corticotrophin Releasing Hormone
COX-2	cyclooxygenase-2
DHA	Docosahexaenoic Acid, asam dokosaheksanoat
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPA	Eicosapentaenoic Acid, asam eikosapentanoat
FPH	Fish Protein Hidrolisated, Protein ikan terhidrolisa
GR	Glucocorticoid Receptor
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
IDO	Indolamine 2,3 dioxygenase
IFN- γ	Interferon gamma
IL	Interleukin
IMT	Indeks Massa Tubuh
iNOS	inducible nitric oxide synthase

LPS	<i>Lipopolisakarida</i>
MHPG	<i>3-methoxy-4-hydroxyphenylglicol</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MAOIs	<i>Mono-Amine Oxidase Inhibitors</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor kappa Beta</i>
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
PLA2	<i>Fosfolipid A2</i>
PPL	<i>Plasma Fosfolipid</i>
PUFA	<i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis factor-alfa</i>
PGE2	<i>Prostaglandin E seri 2</i>
RBC	<i>Red Blood Cell</i>
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
TRYCATs	<i>Tryptophan catabolites</i>
TXA3	<i>Tromboxan seri A3</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Gangguan depresi adalah salah satu gangguan jiwa yang paling sering terjadi. Prevalensi gangguan depresi pada populasi dunia adalah 3-8 % dengan 50% kasus terjadi pada usia produktif yaitu 20-50 tahun (Depkes RI, 2007). Di Indonesia jumlah penderita depresi diperkirakan 6 juta orang atau sekitar 2,5 % dari total penduduk Indonesia (Hawari, 2008). *World Health Organization* menyatakan bahwa gangguan depresi berada pada urutan keempat penyakit di dunia. Pada tahun 2020 diperkirakan jumlah penderita gangguan depresif semakin meningkat dan akan menempati urutan kedua penyakit di dunia (Depkes RI, 2007).

Gangguan depresi mengganggu kehidupan dan diderita siapa saja tanpa memandang usia, status sosial, maupun jenis kelamin. Gangguan depresi dapat terjadi tanpa disadari sehingga penderita terkadang terlambat ditangani dan dapat menimbulkan penderitaan yang berat, bahkan bisa bunuh diri (Depkes RI 2007).

Penatalaksanaan depresi pada tahap pencegahan dan terapi diperlukan metode pendekatan yang holistik, yaitu mencakup psikofarmaka, psikoterapi, psikososial dan psikoreligius. Di samping itu kekebalan individu terhadap stressor juga perlu ditingkatkan agar tidak mudah mengalami depresi (Depkes RI, 2007; Parker dkk. 2006).

Nutrisi mempunyai peranan dalam penatalaksanaan gangguan psikiatri. Otak manusia memerlukan berbagai nutrisi, termasuk asam lemak tak jenuh ganda omega 3. Defisiensi asupan omega 3 dapat menyebabkan gangguan fungsi serotonergik dan mengakibatkan gangguan pada pengaturan system neurotransmitter oleh cortiko-limbik. Oleh karena itu kadar omega 3 yang rendah merupakan faktor yang berkaitan dengan depresi yang selanjutnya meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler (Hibbeln dkk. 2006).

Bukti penelitian mendukung penggunaan asam lemak omega 3 pada pasien gangguan jiwa (Peet dan Stokes, 2005; Logan, 2003). Pemberian 1 gram Eicosapentanoic acid (EPA) efektif dalam pengobatan gangguan kepribadian borderline, diberikan selama dua bulan dibandingkan kontrol, menunjukkan bahwa EPA memiliki efek memperbaiki mood, memperbaiki gejala klinis depresi dan agresi tanpa efek samping (Zanarini and Prankenburg, 2003).

Sistem imunitas memegang peranan terjadinya depresi dan pada pasien depresi mayor terjadi peningkatan biomarker inflamasi. Depresi merupakan proses inflamasi yang ditandai dengan meningkatnya produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IF- γ , dan TNF- α (Miller dkk. 2008).

Defisiensi omega 3 berkaitan dengan gangguan depresi dan inflamasi sehingga pemberian fish oil yang mengandung omega 3 dan mempunyai efek antiinflamasi bermanfaat pada keadaan depresi.

Penelitian sebelumnya yang bertujuan untuk menilai efek pemberian suplementasi fish oil (omega 3) pada keadaan depresi yang membandingkan kelompok dosis rendah (1,25 gram omega 3), kelompok dosis tinggi (2,5 gram omega 3) dan kelompok placebo, mendapatkan terjadi penurunan kadar TNF- α pada kelompok dosis rendah 0,2% dan pada kelompok dosis tinggi -2,3% sedangkan pada kelompok placebo terjadi peningkatan 12 % (Kiecolt-Glaser dkk. 2012). Penelitian lain menemukan bahwa pemberian *fish oil* (omega 3) menurunkan produksi TNF- α oleh makrofag yang diinduksi lipopolisakarida pada tikus (Novak dkk. 2003). Mengonsumsi ikan yang mengandung asam lemak omega 3 dapat menurunkan ekspresi TNF- α (Rudkowska dkk. 2010).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian singkat latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah ada efek dari suplementasi *fish oil* terhadap kadar TNF- α dan skor *Beck Depression Inventory* (BDI) pada pasien keadaan depresi ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menilai efek suplementasi *fish oil* terhadap kadar TNF- α dan skor BDI pada pasien keadaan depresi.

2. Tujuan Khusus .

- a. Menentukan kadar TNF- α dan skor BDI sampel keadaan depresi sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok yang mendapat *fish oil* dan antidepresan.
- b. Menentukan kadar TNF- α dan skor BDI sampel keadaan depresi sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok yang mendapat antidepresan saja.
- c. Membandingkan kadar TNF- α dan skor BDI sampel keadaan depresi sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok yang mendapat *fish oil* dan antidepresan.
- d. Membandingkan kadar TNF- α dan skor BDI sampel keadaan depresi sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok yang mendapat obat antidepresan saja.
- e. Membandingkan perubahan kadar TNF- α dan skor BDI pada kelompok yang mendapat *fish oil* dan antidepresan dengan kelompok yang mendapat antidepresan saja.

D. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah : Pemberian fish oil mempengaruhi kadar TNF- α dan skor BDI pada pasien keadaan depresi, pada kelompok yang diberikan *fish oil* dan antidepresan terjadi penurunan kadar TNF- α dan skor BDI lebih tinggi dibanding pada kelompok yang diberikan antidepresan saja.

E. Manfaat Penelitian

1. Perkembangan ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manfaat *fish oil* terhadap kadar TNF- α pada keadaan depresi.

2. Kepentingan praktisi dan masyarakat

Dapat digunakan pada aplikasi klinis sebagai pedoman penanganan nutrisi pada keadaan depresi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Depresi

Depresi merupakan suatu masa terganggunya fungsi manusia yang berkaitan dengan alam perasaan yang sedih dan gejala penyertanya, termasuk perubahan pada pola tidur dan nafsu makan, psikomotor, konsentrasi, anhedonia, kelelahan, rasa putus asa dan tidak berdaya, serta bunuh diri (Kaplan dkk, 2010).

Depresi mayor adalah suasana hati yang sedih atau kehilangan minat atau kesenangan dalam semua aktifitas selama sekurang-kurangnya dua minggu yang disertai dengan beberapa gejala yang berhubungan, seperti kehilangan berat badan dan kesulitan berkonsentrasi (Depkes RI, 2007)

Etiologi Depresi

Kaplan dkk (2010) menyatakan bahwa faktor penyebab depresi meliputi faktor biologi, faktor genetik, dan faktor psikososial.

1. Faktor Organobiologi

Penurunan serotonin dapat mencetuskan depresi. Pada pasien percobaan bunuh diri, memiliki serotonin yang rendah. Serotonin bertanggung jawab pada regulasi afek, agresi, tidur dan nafsu makan.

Norepineprin berperan dalam patofisiologi depresi Selain itu aktivitas dopamin menurun pada pasien depresi (Kaplan dkk. 2010).

Obat yang menurunkan konsentrasi dopamin seperti resperin, dan penyakit dengan konsentrasi dopamin menurun seperti parkinson disertai gejala depresi. Obat yang meningkatkan konsentrasi dopamin, seperti tyrosin, amphetamine, dan bupropion, menurunkan gejala depresi (Kaplan,dkk., 2010). Penurunan aktivitas norepinefrin sentral dapat dilihat berdasarkan adanya penurunan ekspresi 3-methoxy-4-hydroxyphenylglicol (MHPG). Beberapa penelitian melaporkan bahwa MHPG mengalami defisiensi pada penderita depresi (Amir 2005).

2. Disregulasi Neuroendokrin

Hipotalamus merupakan pusat pengaturan aksis neuroendokrin, menerima input neuron yang mengandung neurotransmitter amin biogenik. Pada pasien depresi ditemukan adanya disregulasi neuroendokrin. Disregulasi ini terjadi akibat kelainan fungsi neuron yang mengandung amin biogenik. Sebaliknya, stres kronik yang mengaktivasi aksis *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)* dapat menimbulkan perubahan pada amin biogenik sentral. Hiperaktivitas aksis HPA sering ditemukan pada gangguan depresi mayor. Gangguan aksis HPA pada depresi ditunjukkan dengan adanya hiperkortisolemia, tidak adanya respons Adrenocorticotropic hormone (ACTH) terhadap pemberian corticotrophin releasing hormone (CRH) dan peningkatan CRH di cairan serebrospinal. Gangguan aksis HPA, pada keadaan depresi, terjadi akibat tidak

berfungsinya system otoregulasi atau fungsi inhibisi umpan balik (Kaplan, 2010; Amir 2005).

3. Faktor Genetik

Angka depresi pada anggota keluarga dengan gangguan depresi lebih tinggi daripada populasi umum. Risiko menderita depresi pada saudara kandung penderita depresi tiga kali lebih tinggi dibanding dengan populasi umum (Amir, 2005)

Hubungan antara gangguan mood, khususnya gangguan bipolar dan petanda genetik telah dilaporkan pada kromosom 5, 11 dan X. Gen reseptor D1 berlokasi pada kromosom 5. Gen untuk tirosin hidroksilase yaitu enzim pembatas kecepatan sintesis katekolamin berlokasi di kromosom 11 (Kaplan dkk, 2010). Pada anak kembar monozigot gangguan depresi sebesar 53 – 69 % sedangkan pada yang kembar dizigot sebesar 13 – 28 % (Ismail dan Siste 2010) .

4. Faktor Psikososial

Faktor psikososial yang mempengaruhi depresi meliputi: peristiwa kehidupan dan stressor lingkungan, kepribadian, psikodinamika, kegagalan yang berulang, dan dukungan sosial. Stressor lingkungan yang paling berhubungan dengan onset suatu episode depresi adalah kehilangan pasangan (Kaplan dkk, 2010).

Penatalaksanaan Depresi

Penatalaksanaan depresi meliputi terapi fisik dan terapi perubahan perilaku, psikoterapi, dan farmakoterapi. Farmakoterapi atau terapi obat

merupakan komponen penting dalam pengobatan gangguan depresif. Psikiater memberikan medikasi dengan antidepresan dan medikasi lainnya untuk membuat keseimbangan kimiawi otak penderita. Pilihan terapi sangat bergantung pada hasil evaluasi riwayat kesehatan fisik dan mental penderita. Pada gangguan depresif ringan seringkali psikoterapi saja dapat menolong. Medikasi akan membantu meningkatkan suasana hati sehingga relatif penderita lebih mudah ditolong dengan psikoterapi dan simtomnya cepat menurun (Depkes RI, 2007).

Obat antidepresan adalah obat-obatan yang mampu memperbaiki suasana jiwa (*mood*) dengan menghilangkan atau meringankan gejala keadaan murung (Tjay, 2002).

Beberapa jenis obat antidepresan yang digunakan sebagai terapi depresi antara lain:

1. Golongan Trisiklik :

Imipramine, Amitriptyline, Clomipramine, Desipramine, Doxepine, Nortriptyline, Protriptyline, Trimipramine.

Antidepresan trisiklik adalah obat yang paling sering digunakan. Antidepresan trisiklik menyebabkan efek dengan menghambat *neuronal uptake of noradrenaline* dan menyebabkan aktivitas antikolinergik. Antidepresan trisiklik juga menghambat *neuronal uptake* dari 5HT dan dopamine. Mekanisme kerjanya yang pasti tidak diketahui. Antidepresan ini efeknya terlihat setelah tiga sampai empat minggu dari pemberian obat (Singh, 2007)

2. Golongan heterosiklik (generasi kedua dan ketiga) atau *Tetracyclics* (TCAs):
Amoxapine, Maprotiline, Trazodone, Bupropion, Mirtazapine Nefazodone. Obat-obatan ini merupakan antidepresi yang relatif baru. Obat-obatan ini merupakan hasil dari usaha mendapatkan obat yang efek sampingnya lebih ringan dari antidepresan terdahulu (Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI, 2007).
3. Golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs):
Fluoxetine Paroxetine, Setraline, Fluvoxamine, Citalopram. SSRIs umumnya adalah obat yang digunakan dalam pengobatan depresi (Singh, 2007). Obat ini merupakan golongan obat yang secara spesifik menghambat ambilan serotonin. Obat ini merupakan inhibitor spesifik P450 isoenzim (Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI, 2007).
4. Penghambat *Mono-Amine Oxidase Inhibitors* (MAOIs):
Isokarboksazid, Phenelzine, Tranylcypromine. Penghambat MAO digunakan untuk mengatasi depresi, tetapi penggunaannya sangat terbatas karena toksik (Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI 2007).

B. Tumor Necrosis Factor Alfa

Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) pada awalnya ditemukan pada tumor tertentu yang mengalami pendarahan. Ternyata pendarahan ini disebabkan adanya nekrosis jaringan. Pada penderita infeksi oleh parasit

ditemukan bahan yang dinamakan *cachectin* sebagai penyebab kekurusan yang berlebihan (kakeksi). Dua jenis mediator tersebut ternyata termasuk golongan sitokin yang kemudian dinamakan faktor nekrosis tumor (TNF) (Subowo, 2009).

Tumor Necrosis Factor α pertama kali diidentifikasi sebagai suatu faktor dengan aktivitas anti tumor. TNF- α mengaktifkan *necrosis factor kappa B* (*NF- κ B*), yang meregulasi ekspresi protein yang berhubungan dengan proliferasi sel. Efek proinflamasi terjadi melalui protein yang diregulasi oleh *NF- κ B* seperti IL-6, IL-8, IL-18, kemokin, *inducible nitric oxide synthase* (*iNOS*), *cyclooxygenase-2* (*COX-2*), dan *5-lipoxygenase* (*5-LOX*), yang semuanya merupakan mediator inflamasi utama. (Aggarwal, 2010).

TNF terutama dihasilkan oleh sel makrofag dan sel-sel jenis lainnya dengan berbagai aktivitas biologi pada sel-sel sasaran yang termasuk sistem imun akibat adanya stressor maupun infeksi. Sejumlah jenis sel baru dapat menghasilkan TNF setelah mendapatkan rangsangan yang *cocok* misalnya dari limfosit dan sel NK. Proses induksi dan efek dari TNF sangat menarik, misalnya IL-1 menginduksi produksi TNF dan sebaliknya TNF menginduksi produksi IL-1 oleh makrofag, produksi IFN- β 1 dan IFN- β 2 oleh fibroblast dan produksi GM-CSF oleh berbagai jenis sel. Ada 2 bentuk TNF, yaitu *TNF- α* dan *TNF- β* . *TNF- α* diproduksi oleh berbagai jenis sel termasuk makrofag, sel T, B, NK, astrosit dan Kupfer. Sebaliknya *TNF- β* disekresi oleh sel T dan sel T teraktivasi. Durum dan Muege (2003)

melaporkan bahwa terjadi peningkatan produksi TNF- α pada beberapa penyakit atau stresor, namun belum ditemukan nilai *cut off point*. Perbedaan relatif kadar TNF α tergantung pada kondisi klinis, genetik dan lingkungan pada populasi tertentu, dan batas nilainya masih kontroversial. Penelitian oleh Gurrolla-Diaz dkk (2009) diperoleh data bahwa pada individu *overweight* dan obes kadar TNF α lebih besar dari 1,36 pg/mL. Kadar TNF α dapat diperiksa dengan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) sensitivitas tinggi.

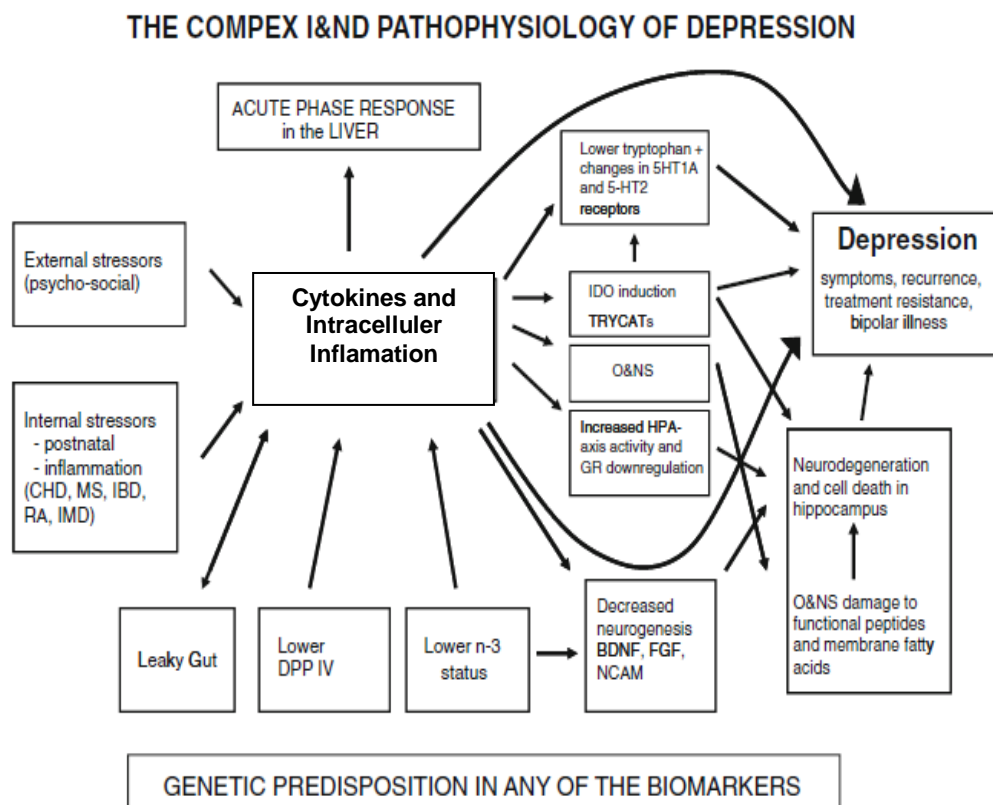
Dowlati dkk (2010) menyimpulkan bahwa TNF- α dan IL-6 meningkat pada sampel depresi dibanding kontrol.

C. Depresi dan Inflamasi

Bukti menunjukkan bahwa gejala depresi dapat meningkatkan inflamasi, sebaliknya inflamasi berkontribusi pada terjadinya depresi (Miller dan Raison, 2008). Sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 dan IL-6) mempengaruhi metabolisme monoamine seperti dopamine, serotonin dan norepinefrin. Ketiga neurotransmitter ini berkaitan dengan depresi (Dunn dkk. 1999). Stresor psikososial berperan pada proses inflamasi yang terjadi pada depresi, dengan merangsang aksis HPA sehingga terjadi peningkatan pelepasan CRH dan mengaktifasi system saraf simpatik. Katekolamine disekresi oleh saraf simpatik menyebabkan peningkatan aktivitas NF κ B makrofag. Hal tersebut menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, yang menyebabkan perubahan pada metabolisme

monoamine, dan menurunnya produksi factor neurotrofik (Gumru and Aricloglu, 2012).

Etiologi dan patofisiologi depresi menurut Maes dkk (2009) dapat dilihat pada gambar 1. Ada dua *pathway* utama depresi yaitu inflamasi dan *neurodegeneratif*. Stressor internal dan stressor eksternal dapat memicu depresi melalui peningkatan respon inflamasi. Beberapa faktor kerentanan biologis meningkatkan predisposisi terjadinya depresi seperti peningkatan permeabilitas saluran cerna, aktifitas peptidase yang rendah dan defisiensi kadar PUFA omega 3 .



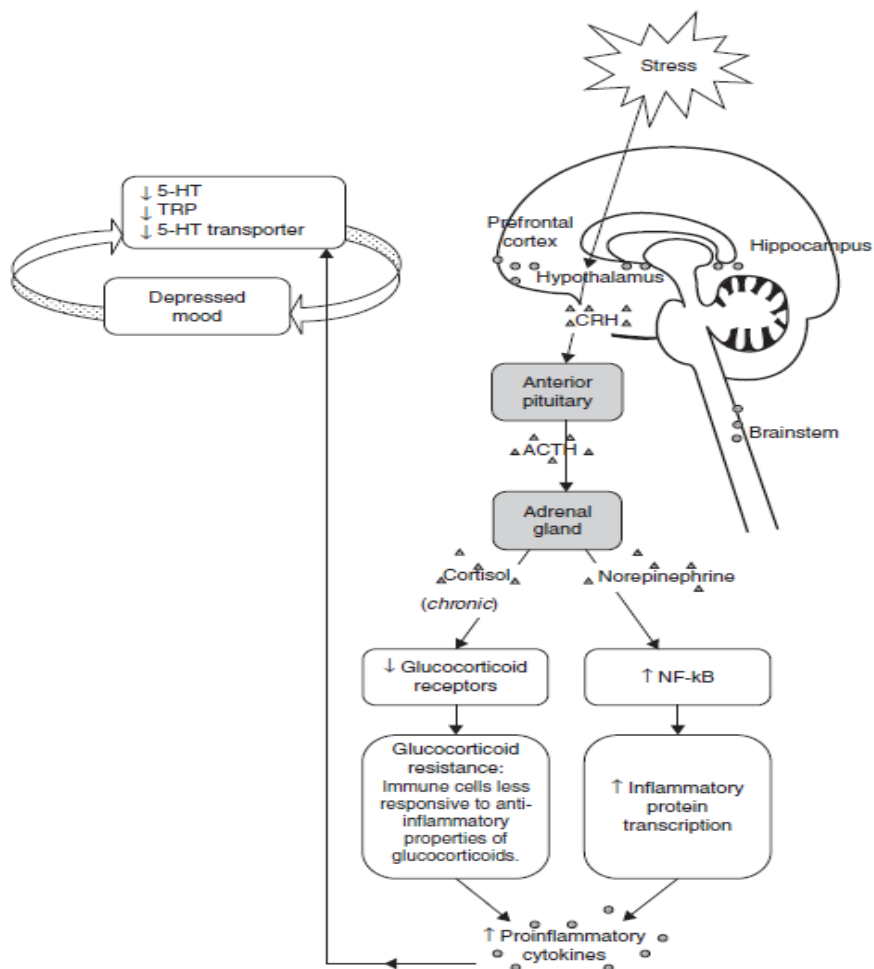
Gambar 1. Inflamasi dan Neurodegenerasi pada depresi (Maes dkk. 2009)

Inflamasi dapat menginduksi depresi melalui menurut Maes (2009) melalui penurunan ketersediaan triptopan dan selanjutnya menurunkan serotonin di otak, peningkatan produksi *TRYCATs* (*tryptophan catabolites*), peningkatan aktifitas *axis HPA* dan downregulasi *glucocorticoid receptor (GR)*, peningkatan stress oksidatif dan *nitrosatif*, dan penurunan *neurogenesis*.

Sitokin proinflamasi seperti aktifitas *trycats*, stress oksidatif dan nitrosatif serta neurogeneratif dapat menginduksi beberapa gejala depresi seperti anhedonia, anxietas, kelelahan, perasaan nyeri dan gejala neurokognitif. Faktor genetik mempengaruhi beberapa pathway tersebut untuk terjadinya depresi (Maes, 2009).

Gejala dan sindrom depresi dihubungkan dengan peningkatan marker inflamasi. sebaliknya stress dan emosi negatif dapat memicu suatu keadaan inflamasi low grade kronik yang berhubungan dengan berbagai gangguan kesehatan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa inflamasi merupakan refleksi adanya faktor risiko atau merupakan marker dari proses penyakit. Bukti lain menunjukkan bahwa inflamasi merupakan suatu proses patofisiologi dari depresi. Depresi dapat meningkatkan respon inflamasi dari suatu stressor psikologis dapat dilihat pada gambar 2 (Gouin dkk. 2011). Suatu stress akan mempengaruhi hipotalamus mensekresi CRH dan selanjutnya menginduksi pelepasan cortisol dan norepinefrin oleh kelenjar adrenal. Stress kronik release kortisol berlebihan akan menyebabkan umpan balik pada reseptor glukokortikoid.

Hal ini akan mengakibatkan respon imun, antiinflamasi dari glukokortikoid menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi. Norepinefrin mengaktivasi NF-kB yang meningkatkan produksi gen dari protein inflamasi. Sitokin proinflamasi mempengaruhi fungsi serotonergik yang dapat mempengaruhi *mood*.



Gambar 2. Stress Meningkatkan Sitokin Proinflamasi (Gouin dkk. 2011).

D. *Fish Oil* dan Omega 3

Ikan dikenal sangat berguna bagi kesehatan, yang mengandung berbagai zat gizi seperti protein, vitamin, mineral dan lemak. Ikan mengandung asam lemak jenuh yang rendah, serta mengandung protein, selenium, zinc, vitamin A dan D yang lebih tinggi dibanding daging, unggas dan telur. Minyak ikan merupakan sumber utama dari PUFA omega 3 terutama EPA dan DHA. Diet yang mengandung PUFA omega 3 tinggi bermanfaat untuk perbaikan *mood* dan perilaku, khususnya depresi (Robert, 2005; Kiecolt-Glaser, 2011; Li Duo, 2009).

Kandungan Omega 3 pada beberapa jenis ikan dapat di lihat pada table 1 (Robert, 2005)

Tabel 1. Kandungan Omega 3 Pada Beberapa Jenis Ikan

FISH	EPA dan DHA (mg per 100 g of edible fish)
<i>Herring</i>	1700
<i>Salmon</i>	1600
<i>Mackerel</i>	1400
<i>Flounder</i>	500
<i>Halibut</i>	500
<i>Tuna</i>	300
<i>Bluefin</i>	1500
<i>Canned white</i>	900
<i>Canned light</i>	300
<i>Cod</i>	200
<i>Catfish</i>	200
<i>Haddock</i>	200

Minyak ikan mempunyai konsentrasi kandungan omega 3 yang lebih tinggi dibanding ikan utuh, sehingga dapat dijadikan pilihan alternatif khususnya bagi orang yang bermasalah untuk makan ikan atau orang yang memerlukan asupan omega 3 dalam jumlah banyak. Penelitian bertujuan membandingkan peningkatan kadar PUFA omega 3 pada *Red Blood Cell* (RBC) dan plasma fosfolipid (PPL) antara kelompok yang mengkonsumsi ikan 2 porsi per minggu dengan kelompok yang mengkonsumsi kapsul minyak ikan 1-2 kapsul per hari pada wanita premenopause sehat. Peneliti menemukan bahwa setelah mengkonsumsi ikan atau minyak ikan, efek peningkatan PUFA omega 3 tidak berbeda baik dalam RBC atau PPL. Peneliti juga menemukan bahwa peningkatan konsentrasi EPA dan DHA lebih cepat pada PPL daripada RBC (Harris dkk. 2007)

Asam lemak tidak jenuh ganda PUFA omega 3 adalah asam lemak yang mengandung dua atau lebih ikatan rangkap, dengan ikatan rangkap terakhir terletak pada atom karbon ketiga dari ujung metil rantai asam lemak. Asam lemak omega 3 yang paling umum adalah asam alfa linolenik (ALA, 18:3), asam eikosapentanoik (EPA, 20:5), dan asam dokosaheksaenoik (DHA, 22:6).

Sumber utama omega 3 ALA antara lain biji-bijian (kanola, biji rami, dan kenari), sayuran hijau dan kacang-kacangan. ALA dapat dikonversi menjadi EPA dan DHA di hati. Konversi ALA menjadi DHA hanya 5-15 %. Konversi ALA menjadi DHA terganggu oleh adanya penyakit kronik,

stress, aging, defisiensi nutrisi, dan diet tinggi Linoleic Acid (Logan, 2006; Collin dkk., 2010; Hegarty and Parker, 2011). Minyak ikan dan lemak ikan seperti ikan salmon, makarel, hering dan tuna adalah sumber utama EPA dan DHA. Di antara asam lemak, PUFA omega 3 paling poten terhadap aktifitas imunomodulator, dan di antara PUFA omega 3, EPA dan DHA lebih poten daripada ALA. Beberapa efek dari PUFA omega 3, dengan memodulasi jumlah dan tipe dari *eikosanoid*, termasuk aksi terhadap jalur signal intraseluler, aktivasi faktor transkripsi, dan ekspresi gen. Kompetisi antara PUFA omega-6 dan omega 3 terjadi pada proses pembentukan prostaglandin. EPA berkompetisi dengan asam arakhidonat (AA) yang merupakan PUFA omega-6, untuk sintesis prostaglandin dan leukotrien pada tingkat enzim *cyclooxygenase* dan *lipoxigenase* (Simopoulos, 2002).

PUFA omega 3 dan omega-6 tidak hanya berkompetisi pada metabolisme enzim, tetapi juga pada pembentukan membran sel, yang berpengaruh pada kestabilan membran dan fungsi pokok pada ikatan membran, termasuk reseptor dan enzim. EPA memodifikasi membran pada sel imun. Sel imun yang kaya AA yang memproduksi *eikosanoid* pro-inflamasi. EPA secara khusus menghambat pelepasan AA dari fosfolipid, sehingga mengurangi substrat untuk produksi *eicosanoid* pro-inflamasi dan meningkatkan kestabilan membrane (Simopoulos, 2010).

Komposisi asam lemak membran sel saraf merupakan refleksi dari asupan diet. Tingkat desaturasi asam lemak menentukan struktur, fluiditas dan fungsi membrane saraf. Pada binatang percobaan ratio PUFA

omega 3 dan omega 6 mempengaruhi neurotransmisi dari serotonergik dan katekolaminergik. Hidrolisis asam lemak fosfolipid A2 (PLA2) dari membrane PUFA omega 6 dimetabolisme menjadi prostaglandin yang mempunyai potensi inflamasi tinggi dibanding dengan PUFA omega 3. Aktifitas couple PLA2 dan komposisi asam lemak membrane memegang peranan penting terjadinya *disfungsi neuronal*. Penelitian intervensi pada manusia menunjukkan bahwa PUFA omega 3 mempunyai efek positif pada pengobatan beberapa gangguan psikiatrik, tetapi data belum memadai membuat kesimpulan pasti. (Haag, 2003).

Di samping manfaatnya yang menguntungkan bagi kesehatan, omega 3 mempunyai efek negatif. Efek negative omega 3 berdasarkan hasil observasi terhadap suku Inuit di *Greenland*. Orang Eskimo sulit mengalami pembekuan darah apabila mengalami perdarahan. Orang Eskimo memiliki fosfolipid membrane yang didominasi oleh EPA sehingga eikosanoid yang dihasilkan juga merupakan deret eikosanoid yang berasal dari EPA, yaitu *tromboxan* seri A3 (TXA3). TXA3 ini bersifat proagregasi yang lemah sehingga sulit terjadi pembekuan darah (Estiasih, 2009). Pada dosis lebih dari 3 gram EPA/DHA per hari perlu dilakukan pemantauan terhadap koagulasi darah, kolesterol LDL, dan toleransi glukosa (Grober, 2013). Penelitian oleh Valagussa dkk (1999), pemberian omega 3, dosis 1 gram per hari selama 3,5 tahun menemukan efek samping berupa gangguan gastrointestinal 4,9% dan mual 1,4% dibandingkan 2,9% dan 0,4 % pada kelompok vitamin E.

E. Peranan *Fish Oil* pada Depresi

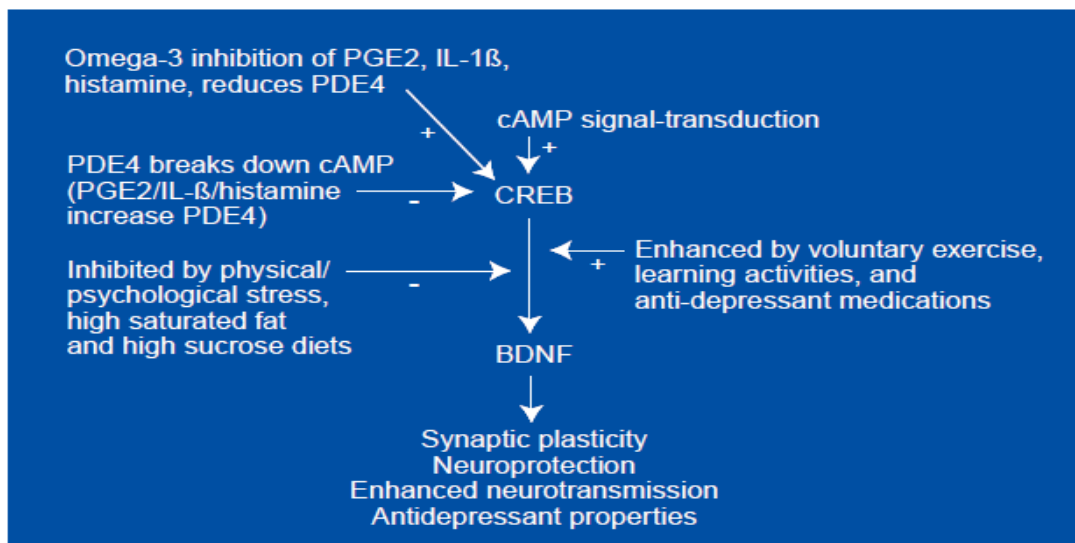
Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar PUFA omega 3 yang rendah di dalam darah mempengaruhi kondisi tubuh seperti gangguan depresi mayor, gangguan bipolar, schizophrenia, dan gangguan pemusatan perhatian (Mamalakis dkk. 2002; Mamalakis dkk. 2006). Ada hubungan antara PUFA omega 3 dan gangguan depresi. (Bradbury dkk. 2012). Penelitian observasional menemukan bahwa ada hubungan antara kadar PUFA omega 3 yang rendah dengan depresi (Kiecolt-Glaser dkk, 2007; Lin dkk, 2007)

PUFA omega 3 mempunyai peranan pada pasien psikiatri. PUFA Omega 3 adalah komponen penting dari dinding, atau membran sel neuron. DHA ditemukan tinggi pada sel neuron, di mana DHA merupakan bahan pembentuk struktur sel neuron (Bourre, 2004)

PUFA Omega 3 dapat mempengaruhi stabilisasi struktur dan fungsi dari sel-sel saraf dengan mempengaruhi bentuknya. Asupan omega 3 yang adekuat menyebabkan sel saraf menjadi lebih fleksibel dan ini memungkinkan untuk terjadinya komunikasi, transportasi, dan penerimaan bahan kimia yang mengatur mood. Sebaliknya jika asupan omega 3 tidak adekuat maka sel saraf menjadi kaku karena kolesterol dan omega-6 menggantikan omega 3. Ketika sebuah sel saraf menjadi kaku karena kekurangan omega 3, menyebabkan gangguan neurotransmisi antar dan inter sel (Yehuda, 2003; Haag, 2003).

Asam lemak omega 3 mengatur pelepasan hormon stres. Hormon stres kortisol meningkat (sampai 60%) pada beberapa kasus depresi (Parker dkk. 2006). Minyak ikan yang mengandung EPA dan DHA telah terbukti dapat mencegah peningkatan hormon stres adrenalin termasuk kortisol (Logan, 2006).

Mekanisme omega 3 terhadap depresi dapat dilihat pada gambar 3, dimana PUFA omega 3 menghambat pembentukan PGE 2 dan IL-1 β , memicu cascade cAMP untuk meningkatkan ekspresi CREB dan brain-derived neurotrophic factor (BDNF). BDNF memegang peranan penting pada depresi mayor (Logan, 2003).



Gambar 3. Mekanisme Omega 3 Terhadap Depresi (Logan, 2003).

Defisiensi asam lemak omega 3 dalam makanan menyebabkan menurunnya DHA pada otak dan meningkatkan turnover dari AA menjadi eikosanoik. Pada keadaan trauma dan penyakit neurodegeneratif terjadi

peningkatan eikosanoik derivat AA. Sebaliknya DHA dapat mencegah neuroinflamasi. Eikosanoik sangat penting agar otak dapat berfungsi optimal, dan PUFA penting untuk menyusun struktur dan fungsi membran (Tassoni dkk. 2008).

F. Efek *Fish Oil* terhadap Kadar TNF- α dan Inflamasi pada Keadaan Depresi

Penelitian menunjukkan bahwa sistim imun memegang peranan terjadinya depresi. Pada pasien depresi mayor ditemukan bukti terjadi peningkatan biomarker inflamasi (Miller Dan Raison, 2008). Depresi merupakan proses inflamasi yang ditandai dengan meningkatnya produksi sitokin proinflamasi IL-1 β , IF- γ , dan TNF- α (Maes, 2009).

Penelitian pada tikus model depresi menunjukkan bahwa pemberian EPA memperbaiki gangguan perilaku dan mengurangi ekspresi CRF dan sekresi kortikosteron. EPA dapat menurunkan konsentrasi IL-1 dan PGE2 serum dan meningkatkan NGF. Efek anti-inflamasi dari obat celecoxib yang sama dengan EPA, secara bermakna mengurangi konsentrasi PGE2, IL-1, dan kortikosteroid darah dan meningkatkan ekspresi NGF pada *olfactory bulbectomize* tikus model depresi. Pemberian anti-NGF menghambat efek EPA pada perilaku. Peneliti sebelumnya menyimpulkan bahwa fish oil (EPA) dapat memperbaiki depresi melalui efek antiinflammation dan upregulasi pada NGF (Song dkk. 2009)

Studi yang dilakukan oleh Kiecolt-Glaser, meneliti hubungan omega 3, depresi dan proses inflamasi, dengan mengukur IL-6, TNF- α dan reseptor IL-6 menunjukkan bahwa sampel dengan diet rasio Omega 6 : Omega 3 yang tinggi memiliki kecenderungan mengalami depresi lebih tinggi dan memiliki kadar IL-6 dan TNF- α yang juga lebih besar sehingga meningkatkan resiko inflamasi. Sebaliknya sampel yang mendapat asupan Omega 3 yang cukup terjadi perbaikan mood, mencegah penyakit kardiovaskular, inflamasi dan penyakit autoimun (Kiecolt-Glaser dkk. 2011).

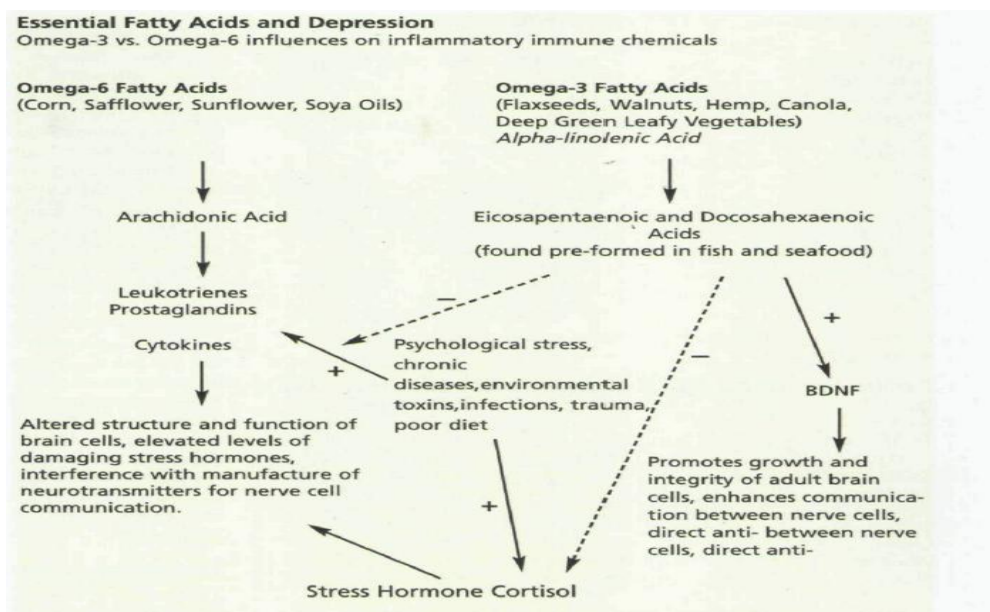
Penelitian untuk mengetahui efek anti inflamasi dari mengkonsumsi ikan menunjukkan ikan yang mengandung asam lemak omega 3 dapat menurunkan ekspresi TNF- α (Rudkowska dkk. 2010). Pada penelitian lain Konsumsi ikan telah menunjukkan efek anti-inflamasi yang dimungkinkan oleh kandungan asam lemak omega 3 terutama EPA dan DHA. Suatu penelitian pada orang sehat di Australia yang bertujuan untuk menilai efek asam lemak omega 3 pada stress psikologis yang dinilai melalui peningkatan sitokin proinflamasi. Peneliti menyimpulkan bahwa efek DHA pada depresi dimediasi melalui inhibisi produksi sitokin proinflamasi (Bradbury dkk. 2012).

Suplementasi dengan EPA dan DHA juga mengurangi inflamasi melalui penurunan kadar sitokin proinflamasi TNF α , IL-1 dan IL-6 dalam sirkulasi. Mekanisme ini mungkin terkait dengan kemampuannya untuk memodulasi faktor transkripsi. Sintesis sitokin diatur oleh NF κ B. Secara in

vitro EPA mencegah aktivasi NF κ B yang diinduksi oleh LPS dan ekspresi TNF α , mRNA (Duda MK, 2009)

Studi kultur sel menunjukkan bahwa EPA dan DHA dapat menghambat produksi IL-1 dan TNF α oleh monosit dan produksi IL-6 dan IL-8 oleh sel endotel vena. Terdapat korelasi terbalik yang signifikan antara kandungan EPA sel mononuklear dan kemampuan sel-sel untuk memproduksi TNF α dan IL-1 sebagai respon terhadap endotoksin (Calder, 2006).

Peneliti menemukan bahwa makanan yang mengandung tinggi EPA dan DHA menstimulasi produksi prostaglandin dan tromboksan yang menurunkan respon inflamasi. Omega 3 dapat mempengaruhi depresi dan inflamasi tersebut dapat dilihat pada gambar 4 (Logan, 2006)



Gambar 4. Efek Omega 3 Terhadap Depresi dan Inflamasi (Logan, 2006)

G. Efek Antidepresan terhadap Inflamasi dan Keadaan Depresi

Beberapa studi baik secara in-vivo maupun in-vitro menunjukkan bahwa terapi dengan antidepresan pada kondisi depresi memberikan efek terhadap perbaikan kondisi mediator atau menjadi normal kembali. Studi yang dilakukan Sut cigil dkk., (2007) yang bertujuan untuk menilai efek pemberian sertraline terhadap profil sitokin pro- dan anti-inflamasi seperti: IL-2, IL-4, IL-12, dan TNF- α pada pasien dengan depresi dengan melibatkan subyek sebanyak 30 responden. Seluruh pasien memenuhi kriteria sebagai depresi mayor sesuai dengan DSM-IV. Derajat depresi dinilai dengan HDRS (Hamilton Depression Rating Scale), dan selanjutnya diberikan sertraline dengan dosis 50 – 100 mg per hari selama 8 minggu. Parameter-parameter di atas dilakukan evaluasi sebelum dan setelah pengobatan. Hasil dari studi ini menunjukkan bahwa, sitokin-sitokin pro-inflamasi seperti IL-2, IL-12, dan TNF- α menunjukkan secara bermakna lebih tinggi dan sitokin-sitokin anti-inflamasi seperti IL-4 secara bermakna lebih rendah pada pasien dengan depresi mayor jika dibandingkan dengan orang-orang yang sehat. Kesimpulan dari studi tersebut bahwa terapi dengan antidepresan sertraline mampu memperbaiki keseimbangan mediator-mediator imunitas, meningkatkan sitokin anti-inflamasi serta menurunkan sitokin pro-inflamasi.

Penelitian pada tikus menunjukkan pemberian antidepresan mempunyai efek antiinflamasi (Yirmiya dkk., 2001 ; Roumestan dkk., 2007), sedangkan penelitian pada manusia oleh Hannestad dkk (2011)

menyimpulkan bahwa terapi antidepresan tidak menurunkan kadar TNF- α tetapi dapat memperbaiki keadaan depresi. Penelitian oleh Eller dkk. (2008) membandingkan responden yang mendapat terapi SSRI dan yang tidak mendapat terapi SSRI, menemukan tidak ada perbedaan pada kadar TNF- α , tetapi terdapat perbedaan pada perubahan derajat depresi (penurunan 74 % pada kelompok perlakuan vs 33 % pada kelompok kontrol).

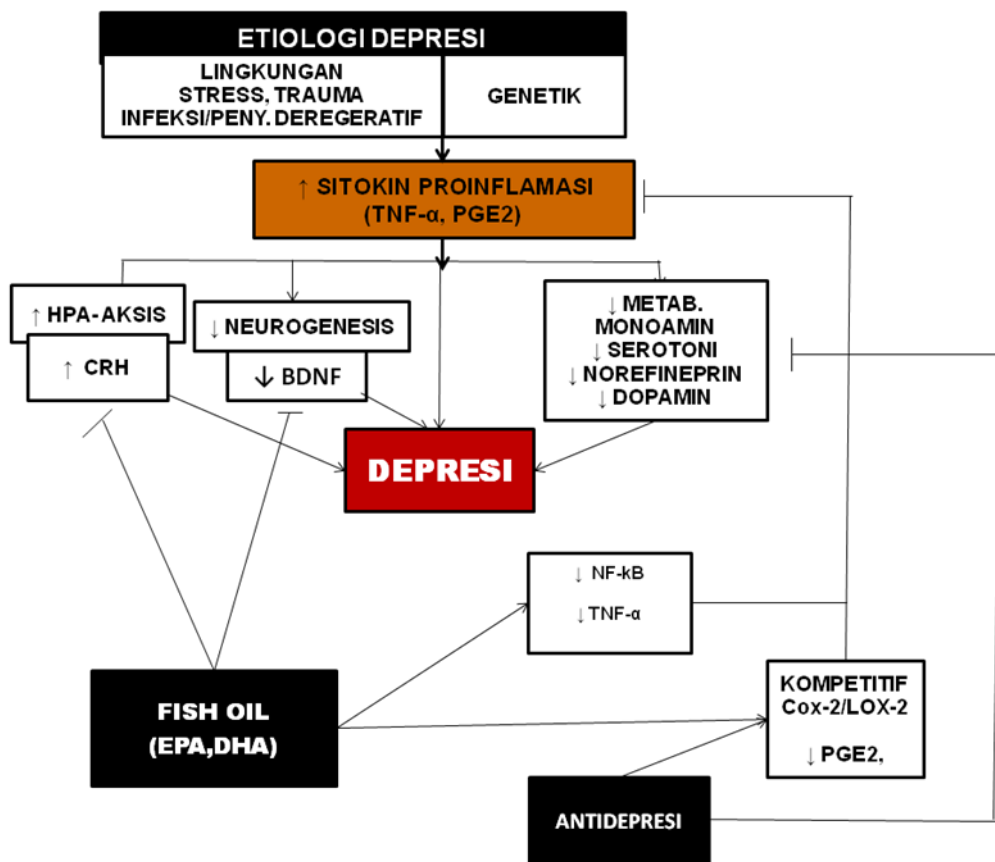
Antidepresan dapat memperbaiki atrofi hipokampus dengan jalan meningkatkan ekspresi dan fungsi BDNF serta menghambat *downregulation* BDNF dalam berespon terhadap stressor. Antidepresan dapat menumbuhkan neuron dan mencegah neuron dari kerusakan, serta memperbaiki neuron yang rusak (Nibuya, 1995).

Obat antidepresan yang sering dipakai saat ini seperti trisiklik dan SSRI. Kerja obat ini berbeda, tidak hanya bekerja pada satu lokasi atau melalui mekanisme tunggal (Drevets dkk., 1992). Trisiklik bekerja menghambat *reuptake* presinaps 5-HT dan Noradrenalin. Pemberian akut amitriptilin meningkatkan kadar ekstraseluler monoamine hipokampus dan jaringan otak lainnya, sedangkan bila pemberian jangka lama terlihat penurunan neurotransmisi monoamine (Baker dan Grenshaw, 1989). SSRI bekerja pada serotonin dan meningkatkan interaksi antara steroid neuroaktif dengan GABA, yang selanjutnya menurunkan aktivitas aksis HPA (Rush, 1999). SSRI menghambat ambilan serotonin ke dalam presinaptik saraf terminal serotonergik.

BAB III

KERANGKA PENELITIAN

A. Kerangka Teori

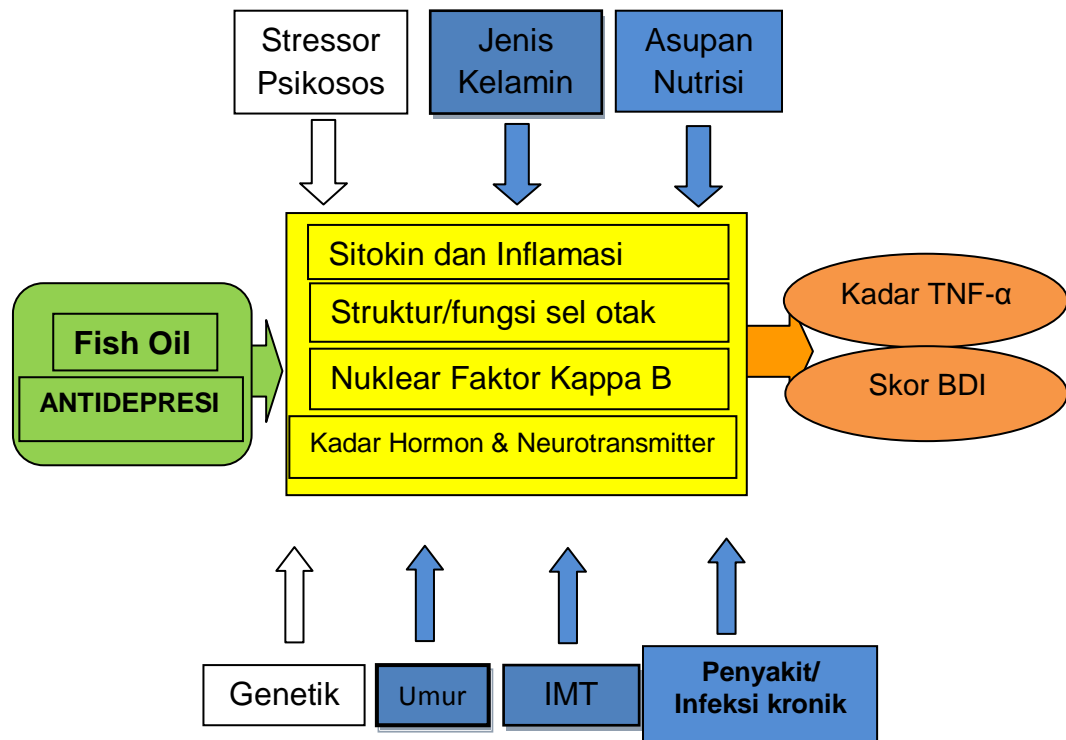


Keterangan : —————> : Memicu











—————| : Menghambat

Gambar 5. Kerangka teori

B. Kerangka Konsep



Keterangan :

- | | | | |
|---|-----------------------|---|--------------------------------|
|  | = Variabel Bebas |  | = Hubungan Variabel Bebas |
|  | = Variabel tergantung |  | = Hubungan Variabel tergantung |
|  | = Variabel Antara |  | = Hubungan Variabel Antara |
|  | = Variabel Kendali |  | = Hubungan Variabel Kendali |
|  | = Variabel Perancu |  | = Hubungan Variabel Perancu |

Gambar 6. Kerangka konsep

BAB IV

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini uji klinis acak tersamar tunggal.

B. Tempat & Waktu Penelitian

1. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan mulai bulan September 2012 sampai Maret 2013.

2. Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo, RSKD Provinsi Sulawesi Selatan dan RSD Daya .

C. Populasi Dan Sampel

1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah pasien depresi yang berkunjung di RS Daya, RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSKD Provinsi Sulawesi Selatan.

2. Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah bagian dari populasi penelitian sesuai dengan kriteria inklusi.

3. Kriteria inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi:

- a. Pasien keadaan depresi berdasarkan skor BDI > 16 (Skala depresi sedang sampai berat) dan mendapat terapi antidepresan.
- b. Umur 20 – 50 tahun.
- c. Wanita
- d. IMT : >23 – 30,5 kg/M²
- e. Menyatakan kesediaan disertakan dalam penelitian

Kriteria eksklusi :

- a. Pasien yang tidak dapat berkomunikasi
- b. Pasien yang mengalami gangguan jiwa skizoprenia.
- c. Pasien yang mengkonsumsi obat dislipidemia.

D. Perkiraan Besar Sampel

Perkiraan besar sampel ditentukan berdasarkan rumus:

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

dimana :

n = jumlah sampel

X₁ – X₂ = Perbedaan Klinis yang diinginkan : 0,05

S = simpang baku kedua kelompok (dari pustaka) : 0,04

Z_α = Derajat kepercayaan untuk (α : 5%) : 1,96

Z_β = Tingkat kekuatan uji statistik untuk (β: 90%) : 1,28

Berdasarkan persamaan di atas maka diperoleh besar sampel minimal tiap kelompok adalah 13.

E. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik

Penelitian ini mendapat persetujuan Etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Informasi dan penjelasan rinci tentang penelitian diberitahukan kepada pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien yang bersedia turut dalam penelitian menandatangani *informed consent* sebagai bukti persetujuan ikut serta dalam penelitian.

F. Cara Kerja

1. Alokasi Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien keadaan depresi dengan skor BDI > 16. Pasien yang memenuhi kriteria penelitian mendapatkan penjelasan tentang tujuan dan prosedur penelitian. Pasien yang bersedia menjadi sampel penelitian menandatangani *informed consent*. Sampel penelitian dialokasikan dalam dua kelompok yaitu kelompok perlakuan yang mendapat anti depresi dan *fish oil* dan kelompok kontrol yang hanya mendapat anti depresi. Kedua kelompok mendapat terapi *antidepressan* sesuai anjuran dokter sejawat psikiatri.

2. Instrumen Penelitian

- a. Data dasar tentang identitas pasien tentang nama, umur, jenis kelamin dan aktivitas diperoleh dengan menggunakan formulir.

- b. Data antropometri yang diukur adalah tinggi badan dengan menggunakan *microtoice* dengan ketelitian 0.1 cm dan Berat badan dengan menggunakan Timbangan dengan ketelitian 0.1 cm.
- c. Data konsumsi makanan diperoleh dengan wawancara dan menggunakan formulir *Food Recall* 24 jam.
- d. Derajat depresi dinilai berdasarkan skor BDI.
- e. Pemeriksaan kadar TNF- α oleh petugas laboratorium.

3. Prosedur Penelitian

- a. Pasien keadaan depresi yang memenuhi kriteria inklusi mendapatkan penjelasan lengkap tentang penelitian yang akan dilakukan dan menandatangani *informed consent* sebagai bukti kesediaan untuk mengikuti penelitian.
- b. Sampel penelitian dibagi dalam dua kelompok secara random tersamar tunggal dimana hanya sampel yang tidak mengetahui alokasi sampel sedang peneliti mengetahui alokasi sampel.
- c. Kelompok perlakuan mendapat *fish oil* 1 gram yang mengandung 500 mg *omega 3* sebanyak 4 *soft gel* perhari dan diminum dua kali sehari masing-masing 2 *soft gel*. Sedangkan kelompok kontrol mendapatkan terapi antidepresan sesuai dokter sejawat psikiatri yang juga diterima oleh kelompok perlakuan.
- d. Dilakukan Wawancara tentang identitas dan keterangan lainnya mengenai sampel penelitian.

- e. Dilakukan penilai derajat depresi berdasarkan skor BDI pada awal dan akhir penelitian.
- f. Dilakukan penilaian status gizi secara antropometri, berupa tinggi badan dan berat badan. Pengukuran ini dilakukan dua kali yaitu pada awal dan akhir penelitian.
- g. Dilakukan penilai asupan makanan dengan menggunakan *Food Recall* 24 jam pada awal dan akhir penelitian.
- h. Dilakukan pemeriksaan kadar TNF alfa pada kedua kelompok sebanyak dua kali yaitu pada awal dan akhir penelitian.
- i. Hasil pemeriksaan dicatat dalam format penelitian.
- j. Data dikumpulkan dan selanjutnya dianalisis.
- k. Data disajikan

4. Prosedur Pemeriksaan

a. Penilaian Derajat Depresi

Penilaian derajat depresi dilakukan dengan menggunakan lembar kuesioner *Beck Depression Inventory* (BDI) dan cara pengukuran dengan pengisian BDI diisi sendiri oleh responden. *Beck Depression Inventori* (BDI) mengevaluasi 21 gejala depresi, 15 diantaranya menggambarkan emosi, perubahan sikap, 6 gejala somatik. Setiap gejala dirangking dalam skala intensitas 4 poin dan nilainya ditambahkan untuk memberi total nilai dari 0-63. nilai yang lebih tinggi mewakili tingkat depresi yang lebih berat. Nilai 0-16

menunjukkan tidak depresi dan 17-63 menunjukkan bahwa responden mengalami depresi (Beck, 1996).

b. Penilaian Asupan Makanan

Penilaian asupan makanan sampel dilakukan dengan metode food recall 24 jam dan dihitung menggunakan program perangkat lunak komputer Nutrisurvey versi Indonesia.

c. Pengukuran Antropometri

Pengukuran antropometri dilakukan untuk mengetahui tinggi badan, berat badan dan IMT. Pengukuran berat badan menggunakan alat timbangan digital dengan ketelitian 0,1 kg. Sampel ditimbang dalam keadaan pakaian minimal dan tidak memakai alas kaki. Sampel diminta berdiri tegak dengan pandangan lurus ke depan.

Pengukuran tinggi badan dilakukan dengan alat *microtoice* dengan ketelitian 0,1 cm. Alat ditempelkan pada dinding yang rata dengan pengukur diletakkan di lantai dan menunjukkan angka nol. Pada waktu pengukuran dilakukan, sampel berdiri tegak dengan kaki, bokong, bahu dan kepala bagian belakang menempel di dinding. Kepala posisi tegak dengan dan pandangan lurus ke depan (ujung/bagian tepi mata membentuk garis dengan telinga bagian atas). Pengukur *microtoice* diturunkan sampai menyentuh puncak kepala. (SOP Gizi Klinik FKUH, 2011)

Penilaian IMT dihitung dengan rumus berat badan dibagi hasil kuadrat tinggi badan ($IMT = BB/TB^2$) dinyatakan dalam satuan kg/M^2 .

d. Pemeriksaan Kadar TNF alfa

Setiap sampel diambil darah vena sebanyak 3 ml menggunakan spuit 3 ml, selanjutnya darah disentrifus selama 15 menit pada kecepatan 1.000 rpm, pada suhu 2 – 8 °C. Serum diberi label dan disimpan dalam freezer pada suhu -20 °C.

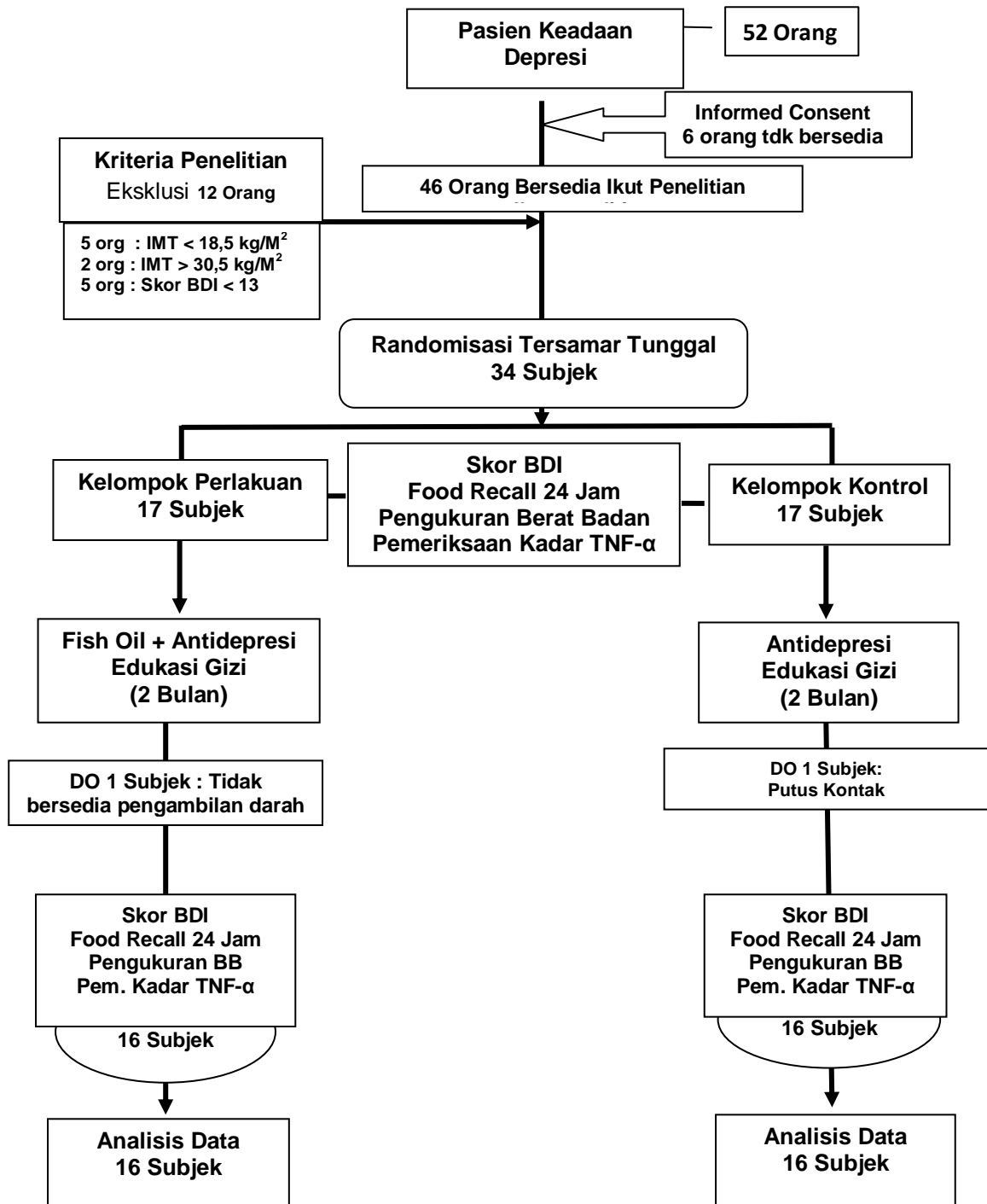
Setelah jumlah sampel mencapai target, dilakukan pemeriksaan kadar TNF alfa di laboratorium prodia dengan metode ELISA kit.

e. Cara Intervensi

Kelompok perlakuan diberikan *fish oil* setiap 14 hari. Kepatuhan sampel mengkonsumsi *fish oil* diawasi oleh peneliti via telepon. Kelompok kontrol hanya mendapat mendapatkan terapi antidepresan dan edukasi gizi.

G. Alur Penelitian

Rancangan Penelitian dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 7. Alur Penelitian

H. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel

1. Variabel bebas adalah *fish oil* dan antidepresan.
2. Variabel tergantung adalah kadar TNF alfa dan Skor BDI.
3. Variabel antara sitokin dan inflamasi, struktur dan fungsi sel otak, nuklear faktor kaffa B, kadar hormon dan neurotransmitter
4. Variabel kendali umur, IMT, asupan gizi, infeksi/ penyakit kronis
5. Variabel perancu stressor psikologis dan factor genetik

I. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

1. *Fish oil* adalah minyak ikan 1000 mg dalam bentuk *soft gel* yang mengandung 500 mg omega 3 yang terdiri dari 300 mg EPA dan 200 mg DHA, dengan merek dagang *Wellness*
2. Obat antidepresan adalah farmakoterapi untuk pasien depresi dari golongan SSRI.
3. Pasien Keadaan Depresi adalah pasien yang didiagnosis depresi berdasarkan skor BDI.

Derajat Depresi ditentukan berdasarkan Skor BDI dengan kriteria :

Skor 0 – 16 : Tidak Depreri

Skor 17 – 63 : Depresi
4. Kadar TNF- α adalah kadar TNF- α dalam serum darah penderita depresi, diperiksa dengan teknik ELISA dengan satuan pg/mL.

Pada individu *overweight* dan obes kadar TNF α > 1,36 pg/mL.

(Gurrolla-Diaz dkk. 2009).

5. Status Gizi adalah keadaan gizi yang ditentukan berdasarkan parameter IMT.

Status Gizi berdasarkan standar Asia.

< 18,5	: berat badan kurang
18,5–22,9	: berat badan normal
23-24,9	: berat badan berisiko
25 – 29,9	: obese I
> 30	: obese II.

6. Jumlah Asupan Nutrisi adalah jumlah energi, karbohidrat, protein, lemak, kolesterol dan PUFA yang dikonsumsi dalam 24 jam berdasarkan *food recall* 24 jam dan dihitung dengan *nutrisurvey*.

J. Pengumpulan dan Analisis Data

1. Pengumpulan Data

Data yang diperoleh dari pemeriksaan (wawancara, pemeriksaan antropometri dan laboratorium) dicatat dalam format khusus atau tabel induk, kemudian diolah dengan menggunakan statistik sesuai skala ukur dan tujuan penelitian. Diperoleh 32 sampel penelitian yang memiliki data yang lengkap untuk dianalisis.

2. Analisis Data

Data dianalisis dengan menggunakan program *Statistical Package for Social Science* (SPSS-x). Analisis Data diawali dengan uji normalitas distribusi data. dengan uji Shapiro-wilk, dengan ketentuan nilai $p > 0,05$ menunjukkan distribusi data normal. Pada kelompok data dengan

distribusi normal dianalisis dengan uji parametrik, sedangkan pada kelompok data dengan distribusi tidak normal dianalisis dengan uji nonparametrik untuk menilai efek dari suplementasi.

Analisis univariat digunakan untuk mendapatkan karakteristik dasar dari sampel penelitian, selanjutnya dibandingkan kesetaraannya dengan uji T independen atau uji Mann Whitney.

Untuk menilai membandingkan kadar TNF- α sebelum dan sesudah intervensi baik pada kelompok perlakuan maupun pada kelompok kontrol, dianalisis dengan *uji Wilcoxon* karena distribusi data tidak normal. Untuk membandingkan perubahan kadar TNF- α antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dianalisis dengan *Uji Mann Whitney*.

Batas kemaknaan yang digunakan pada penelitian ini adalah 5% ($p=0,05$) dengan ketentuan bila $p < 0,05$: bermakna dan bila $p > 0,05$: tidak bermakna.

Hasil analisis kemudian disajikan dalam bentuk mean \pm SD untuk data kontinyu, terdistribusi normal dan median(min-max) untuk data kontinyu tidak terdistribusi normal.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Deskripsi Sampel Penelitian

Penelitian ini dilakukan di poliklinik jiwa RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya, RSKD Propinsi Sulawesi Selatan, RSUD Daya. Penelitian ini berlangsung sejak bulan September 2012 hingga Maret 2013. Selama periode penelitian ditemukan 52 orang yang didiagnosis depresi oleh dokter psikiatri, 46 orang yang menyatakan kesediaan untuk ikut serta dalam penelitian dan menandatangani persetujuan penelitian, selanjutnya dilakukan penapisan dengan menilai derajat depresi dan IMT. Didapatkan 34 orang yang memenuhi kriteria inklusi penelitian, 12 orang yang tidak memenuhi kriteria, yaitu lima orang karena skor BDI < 16, lima orang karena IMT < 23 kg/M² dan dua orang masuk dalam kategori obesitas dengan IMT > 30 kg/M².

Penentuan alokasi sampel penelitian dilakukan dengan cara randomisasi tersamar tunggal, 17 orang masuk ke dalam kelompok perlakuan dan 17 orang sebagai kelompok kontrol. Selanjutnya, dilakukan penilaian asupan energi, edukasi gizi seimbang dan pemeriksaan kadar TNF- α sebelum perlakuan.

Perlakuan dilakukan selama delapan minggu. Pada akhir perlakuan, satu sampel dari kelompok kontrol dan satu sampel kelompok perlakuan tidak bersedia lagi untuk pengambilan darah.

Penilaian derajat depresi, IMT, asupan energi dan pemeriksaan kadar TNF- α setelah intervensi dilakukan pada 16 orang kelompok perlakuan dan 16 orang kelompok kontrol. Kedua kelompok tersebut dilakukan analisis terhadap sejumlah variabel untuk menilai perubahan akibat dari perlakuan. Deskripsi karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Jenis Kelamin, Umur dan Status Gizi

Sampel penelitian semua berjenis kelamin perempuan. Umur sampel penelitian dari 23 tahun sampai 50 tahun, pada kelompok perlakuan berkisar 23 - 47 tahun dan kelompok kontrol berkisar 32 - 50 tahun. Rerata IMT sampel penelitian adalah $28,0238 \pm 2,3749$ pada kelompok perlakuan $27,5713 \pm 2,2589$ sedang pada kelompok kontrol $26,7637 \pm 2,4913$ pada awal penelitian tidak berbeda signifikan.

Asupan Nutrisi

Pada awal penelitian, asupan energi, karbohidrat, protein, lemak, kolesterol dan PUFA tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol. Perbandingan rerata asupan energi sampel pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna, dengan nilai $p = 0,830$. Perbandingan rerata asupan karbohidrat sampel pada kelompok perlakuan dengan

kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna, dengan nilai $p = 0,844$. Rerata asupan protein sampel pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $p = 0,882$. Rerata asupan lemak sampel pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $p = 0,199$. Rerata asupan kolesterol sampel pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $p = .$ Rerata asupan PUFA sampel pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $p = 0,872$, dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian pada awal penelitian

Variabel	Perlakuan (n = 16)	Kontrol (n = 16)	Nilai p
Umur (Tahun) (mean \pm SD) {median (min-max)}	39,44 \pm 6,06 41,50 (23-47)	41 \pm 6,151 42(32-50)	0,308**
IMT(Mean \pm SD)	27,5713 \pm 2,2589	26,76 \pm 2,49	0,258*
Skor BDI (mean \pm SD) median (min-max)	22,13 \pm 4,603 20(17 – 28)	21,88 \pm 3,667 20(17 – 28)	0,849**
Asupan:			
Energi (kkal) (mean \pm SD)	1796,250 \pm 191,7974	1780,706 \pm 241,1361	0,830*
Protein (gram) (mean \pm SD)	66,725 \pm 13,1143	66,025 \pm 13,3568	0,882*
Karbohidrat (gram) (mean \pm SD)	283,138 \pm 44,0600	286,531 \pm 52,4458	0,844*
Lemak (gram) (mean \pm SD)	47,550 \pm 14,9667	41,127 \pm 12,5810	0,199*
Kolesterol (gram/hari) (mean \pm SD)	241,581 \pm 115,6414	197,656 \pm 108,9703	0,278*
PUFA (gram/hari) (mean \pm SD)	9,094 \pm 4,8735	9,363 \pm 4,5110	0,872*

*uji t tidak berpasangan, **uji Mann-whitney. p signifikan < 0,05

Kadar TNF Alfa Setelah Intervensi Pemberian *Fish oil*

Tabel 3 menunjukkan perbandingan kadar TNF- α sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar TNF- α , tetapi tidak bermakna, nilai $p = 0,155$ dengan uji Wilcoxon, sedangkan kadar TNF- α sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok kontrol terjadi peningkatan tetapi tidak bermakna, nilai $p = 0,063$ dengan uji Wilcoxon.

Tabel 3. Perbandingan kadar TNF- α , sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	TNF- α Pre (pg/ml)	TNF- α Post (pg/ml)	Nilai p
Perlakuan (n=16)			
Median(min-Max)	1,9950(1,37 - 5,68)	1,8800(1,44 - 6,47)	0,155
Mean \pm SD	2,6781 \pm 1,4868	2,3494 \pm 1,2911	
Kontrol (n=16)			
Median(min-Max)	1,44(0,68-2,69)	1,67(0,88 – 5,25)	0,063
Mean \pm SD	1,6794 \pm 0,6321	2,0788 \pm 1,1675	

Uji Wilcoxon, p signifikan $< 0,05$

Tabel 4 menunjukkan perbandingan perubahan kadar TNF- α antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol terdapat perbedaan bermakna, nilai $p = 0,017$ dengan Uji Mann Whitney.

Tabel 4. Perbandingan perubahan kadar TNF alfa antara kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Perlakuan (n = 16)	Kontrol (n = 16)	Nilai <i>p</i>
Perubahan Kadar TNF- α (pg/ml)			
Median (min-max)	-0,2950(-3,01 - 1,83)	0,115(-0,071 – 2,71)	0,017
Mean \pm SD	-0,3288 \pm 1,1661	0,3994 \pm 0,8719	

Uji Mann Whitney, *p* signifikan < 0,05

Derajat Depresi

Skor BDI pada penelitian ini berkisar 17 – 28. Tabel 5 menunjukkan perbandingan skor BDI sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok perlakuan dan kontrol. Skor BDI sebelum dan sesudah intervensi terjadi penurunan yang bermakna baik pada kelompok perlakuan maupun pada kelompok kontrol, nilai *p* < 0,05, dengan *Uji Wilcoxon*.

Tabel 5. Perbandingan skor BDI , sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Skor BDI Pre	Skor BDI Post	Nilai <i>p</i>
Perlakuan (n =16)			
Median(Min-Max)	20 (17 – 28)	10 (8 – 18)	0,000
Mean \pm SD	22,13 \pm 4,603	11,13 \pm 3,117	
Kontrol (n =16)			
Median(Min-Max)	20 (17 – 28)	15 (9 -21)	0,000
Mean \pm SD	21,88 \pm 3,667	15,44 \pm 3,306	

Uji Wilcoxon, *p* signifikan < 0,05

Tabel 6 menunjukkan perbandingan rerata perubahan skor BDI antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol terdapat perbedaan bermakna, nilai $p = 0,000$ dengan Uji T tidak berpasangan.

Tabel 6. Perbandingan perubahan skor BDI antara kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Perlakuan (n=16)	Kontrol (n=16)	Nilai p
Perubahan Skor BDI Mean \pm SD	-11,00 \pm 2,805	-6,44 \pm 2,732	0,000

Uji T tidak berpasangan, p signifikan $< 0,05$

Asupan Nutrisi

Tabel 7 menunjukkan perbandingan asupan nutrisi sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok perlakuan dan kontrol. Pada kelompok perlakuan, asupan energi sebelum dan sesudah intervensi terjadi peningkatan yang bermakna, nilai $p = 0,000$, sedang pada kelompok kontrol, asupan energi sebelum dan sesudah intervensi juga terjadi peningkatan, tetapi tidak bermakna, nilai $p = 0,302$, dengan Uji T berpasangan. Asupan karbohidrat sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan, tetapi tidak bermakna, nilai $p = 0,097$, demikian juga pada kelompok kontrol, nilai $p = 0,190$, dengan uji T berpasangan. Asupan protein sebelum dan sesudah intervensi baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol terjadi peningkatan, tetapi tidak bermakna, nilai $p = 0,110$ dan $p = 0,666$, dengan uji T berpasangan. Asupan lemak sebelum dan sesudah intervensi terjadi peningkatan baik

pada kelompok perlakuan maupun pada kelompok kontrol, tetapi tidak bermakna, nilai $p = 0,117$ dan $p = 0,855$, dengan uji T berpasangan.

Tabel 7. Perbandingan asupan nutrisi sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Variabel	Sebelum Intervensi (Mean ± SD)	Sesudah Intervensi (Mean ± SD)	Nilai p
Energi (kkal)			
Perlakuan	1796,25 ± 191,79	1961,238 ± 112,26	0,00
Kontrol	1757,62 ± 229,09	1807,01 ± 184,68	0,302
Karbohidrat (g)			
Perlakuan	283,13 ± 44,06	306,53 ± 54,28	0,097
Kontrol	277,65 ± 53,74	290,66 ± 36,97	0,190
Protein (g)			
Perlakuan	66,72 ± 13,11	73,61 ± 13,73	0,110
Kontrol	64,25 ± 12,43	66,19 ± 13,84	0,666
Lemak (g)			
Perlakuan	47,55 ± 14,96	53,369 ± 14,28	0,112
Kontrol	43,36 ± 12,68	44,22 ± 19,39	0,855
Kolesterol (g)			
Perlakuan	241,58 ± 115,64	197,65 ± 108,97	0,810
Kontrol	197,65 ± 108,97	171,64 ± 107,28	0,447
PUFA (g)			
Perlakuan	9,09±4,87	13,71±5,70	0,005
Kontrol	9,36±4,51	8,10±4,10	0,254

Uji T Berpasangan, p signifikan < 0,05
 PUFA : Polyunsaturated Fatty Acid

Tabel 8 menunjukkan perbandingan perubahan asupan nutrisi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah intervensi. Perbandingan perubahan asupan energi setelah intervensi tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol,

nilai $p = 0,072$ dengan *Uji Mann Whitney*. Perbandingan perubahan asupan karbohidrat setelah intervensi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna, nilai $p = 0,377$. Perbandingan perubahan asupan protein setelah intervensi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna, nilai $p = 0,430$ dengan *Uji Mann Whitney*. Perbandingan perubahan asupan lemak setelah intervensi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna, nilai $p = 0,391$ dengan uji T tidak berpasangan.

Tabel 8. Perbandingan perubahan asupan nutrisi antara kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Perlakuan (n = 16)	Kontrol (n = 16)	Nilai p
Perubahan Asupan Energi			
Median (min-max)	142,05 (17,7 – 541,1)	76,70 (-225,9 – 389,4)	0,014**
Mean \pm SD	164,99 \pm 134,03	30,58 \pm 157,36	
Perubahan Asupan Karbohidrat			
Mean \pm SD	23,40 \pm 52,91	13,39 \pm 30,62	0,517*
Perubahan Asupan Protein			
Median (min-max)	6,89 \pm 16,23	-0,24 \pm 16,39	0,226**
Mean \pm SD			
Perubahan Asupan Lemak			
Mean \pm SD	5,90 \pm 14,33	-0,61 \pm 15,53	0,227*
Perubahan Asupan Kolesterol (g)			
Mean \pm SD	8,75 \pm 143,02	-26,02 \pm 133,16	0,482*
Perubahan Asupan PUFA (g)			
Mean \pm SD	4,56 \pm 5,67	-1,25 \pm 4,23	0,003*

*Uji T tidak berpasangan ** *Uji Mann Whitney*.
PUFA : *Polyunsaturated Fatty Acid*

B. Pembahasan

Telah dilakukan penelitian uji klinik acak tersamar tunggal pada pasien keadaan depresi, membandingkan kelompok perlakuan yang mendapat *soft gel fish oil* dan terapi antidepresan dengan kelompok kontrol yang hanya mendapat terapi antidepresan saja.

Sampel Penelitian

Kriteria penerimaan penelitian meliputi sampel perempuan berusia 20-50 tahun dengan skor BDI lebih dari 17 dan IMT antara 23 – 30 kg/M². Sebanyak 34 pasien perempuan berusia antara 20-50 tahun ditemukan setelah didiagnosis mengalami gangguan depresi menyatakan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani persetujuan penelitian. Pemilihan jenis kelamin sampel penelitian dibatasi hanya perempuan, karena angka kejadian depresi lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Prevalensi depresi pada perempuan dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Alasan dalam penelitian di negara barat dikatakan karena masalah hormonal, dampak melahirkan, stressor dan pola perilaku.

Pemilihan usia dibatasi antara 20 – 50 tahun karena gangguan depresi rata-rata dimulai pada usia 15-30 tahun sampai usia 50 tahun. Dipilih sampel dengan menilai IMT 23 – 30 kg/M², overweight sampai obes karena terjadi peningkatan kadar IL-6 dan mRNA TNF α pada sampel obes dan penurunan pada keadaan kehilangan berat badan. Skor BDI > 16 yang menunjukkan pasien keadaan depresi. Didapatkan 34 orang

sampel yang memenuhi kriteria penerimaan penelitian, diberikan intervensi selama 8 minggu, pada akhir penelitian hanya 32 sampel yang memiliki data yang lengkap, dua orang tidak bersedia lagi untuk pengambilan darah setelah intervensi. Data sampel yang dianalisis hanya 32 sampel, 16 kelompok perlakuan, 16 kelompok kontrol.

Penelitian dilakukan mulai bulan September 2012 sampai bulan Maret 2013 di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Khusus Daerah Propinsi Sulawesi Selatan dan Rumah Sakit Umum Daerah, Daya. Telah dilakukan intervensi pemberian suplemen *fish oil* dan terapi anti depresi pada 16 sampel dan 16 sampel mendapatkan terapi antidepresan saja selama 2 bulan.

Pengaruh Suplementasi *Fish oil* Terhadap Kadar TNF- α

Perbandingan perubahan kadar TNF- α , sebelum dan sesudah intervensi terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Hasil tersebut sesuai yang ditemukan penelitian sebelumnya, yang menilai hubungan omega 3, depresi dan proses inflamasi, dengan mengukur IL-6, TNF- α dan reseptor IL-6 menunjukkan bahwa sampel dengan diet rasio omega 6 : omega 3 yang tinggi memiliki kecenderungan mengalami depresi lebih tinggi dan memiliki kadar IL-6 dan TNF- α yang juga lebih besar sehingga meningkatkan resiko inflamasi sebaliknya sampel yang mendapat asupan Omega 3 yang cukup terjadi perbaikan mood, mencegah penyakit kardiovaskular, inflamasi dan penyakit autoimun (Kiecolt-Glaser dkk.

2011). Rudkowska dkk (2010) melaporkan terjadi penurunan ekspresi TNF- α oleh makrofag sebesar 9 – 11 % setelah pemberian omega 3 dikombinasi dengan protein ikan terhidrolisa (FPH). Penelitian sebelumnya juga menemukan bahwa pemberian omega 3 menurunkan produksi TNF- α oleh makrofag yang diinduksi lipopolisakarida pada tikus (Babcock dkk. 2003).

Pada kelompok perlakuan terjadi penurunan yang tidak signifikan pada rerata kadar TNF- α . Hasil tersebut sesuai yang ditemukan oleh Kiecolt-Glaser dkk (2011) melakukan penelitian uji klinik membandingkan kelompok yang mendapat omega 3 dengan dosis 2,5 gram per hari selama 12 minggu dengan kelompok kontrol menemukan bahwa terjadi penurunan kadar TNF- α pada kelompok intervensi ($0,54 \pm 0,027$) dibandingkan kelompok kontrol ($0,61 \pm 0,028$) dengan nilai $p=0,06$. Hasil tersebut berbeda yang didapatkan penelitian sebelumnya yang menunjukkan pemberian omega 3 tidak menurunkan kadar TNF- α , bahkan pemberian DHA secara bermakna meningkatkan ratio IFN- γ /IL-10 dan EPA tidak bermakna meningkatkan produksi sitokin, sedangkan AA menurunkan kadar TNF- α secara bermakna (Maes dkk. 2007).

Pada penelitian ini kelompok kontrol terjadi peningkatan yang tidak signifikan pada rerata kadar TNF- α . Faktor yang mempengaruhi proses inflamasi dan keterlibatan sitokin pada keadaan depresi sangat kompleks, seperti status gizi (IMT), penyakit/infeksi kronik, umur, jenis kelamin, dan asupan nutrisi. Pada penelitian ini hal tersebut dikendalikan sedangkan

beberapa faktor seperti stressor psikososial, faktor genetik dan lama menderita depresi, onset depresi (depresi pertama atau depresi berulang) serta lama mengkonsumsi terapi antidepresan merupakan variable perancu yang tidak dikontrol pada penelitian ini. Pemberian antidepresan dapat memperbaiki sistem imunitas baik humoral maupun seluler, menurunkan pelepasan sitokin pro-inflamasi, serta faktor imunologi yang lainnya. Antidepresan dapat juga memperbaiki rasio antara Th1 dan Th2 ataupun rasio sitokin pro dan antiinflamasi, namun terapi antidepresan tidak selalu terjadi penurunan kadar dari sitokin proinflamasi. Peningkatan kadar TNF- α pada kelompok kontrol pada penelitian ini disebabkan oleh adanya stressor yang tidak teridentifikasi menyebabkan peningkatan kadar TNF- α . Hasil tersebut sesuai dengan *meta-analysis* oleh Hannestad dkk (2011) menyimpulkan bahwa terapi antidepresan tidak menurunkan kadar TNF- α tetapi dapat memperbaiki keadaan depresi.

Faktor genetik mempengaruhi produksi TNF α . Grimbale dkk (2002) melaporkan bahwa *fish oil* mampu menurunkan produksi TNF α pada subyek sehat melalui polimorfisme TNF- α dan gen limfotoksin- α .

Pengaruh pemberian *fish oil* terhadap kadar TNF- α pada pasien keadaan depresi dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme yaitu EPA dan DHA dapat menghambat produksi sitokin melalui *pathway* eikosanoik (menekan produksi eikosanoik oleh AA terutama PGE2) dan secara langsung dapat mempengaruhi signal intraseluler selanjutnya

menghambat aktivasi faktor transkripsi seperti NF- κ B serta mengubah mikroorganisasi membrane plasma. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa EPA dapat menghambat ekspresi TNF- α melalui penghambatan aktivasi NF- κ B dan EPA mencegah aktivasi NF- κ B dengan menghambat fosforilasi dari I κ B- α (Calder, 2009; Zhao dkk 2004; Chapkin dkk. 2009). Sintesis sitokin diatur oleh NF- κ B. Secara in vitro EPA mencegah aktivasi NF- κ B dan ekspresi TNF- α mRNA yang diinduksi oleh LPS (Duda, 2009).

Pengaruh Suplementasi *Fish oil* Terhadap Depresi.

Perbandingan Skor BDI sebelum dilakukan intervensi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna. Setelah dilakukan intervensi terdapat perbedaan bermakna pada skor BDI antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan nilai $p = 0,001$. Data tersebut menunjukkan bahwa pada kelompok yang mendapat omega 3 dan antidepresan terjadi penurunan skor depresi dua kali lebih besar dibanding dengan kelompok kontrol yang tidak mendapat suplementasi *fish oil*, hanya mendapat antidepresan. Hasil ini sesuai dengan peneliiian sebelumnya yang menunjukkan bahwa Omega 3 dapat memperbaiki membran sel pasca sinaps, dan selanjutnya memperlancar transmisi dari serotonin intra dan antar sel. Selain itu Reseptor serotonin (5-HT) juga dipengaruhi oleh asam lemak omega 3 (Parker, 2006). Freeman dkk (2006) menyimpulkan bahwa asupan omega 3 khususnya EPA dan DHA mempunyai efek protektif pada gangguan mood. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Trisnadi

(2012) yang memberikan *fish oil* sebanyak 1 gr pada pasien depresi yang mendapatkan terapi SSRI, menunjukkan bahwa setelah intervensi selama satu bulan dan dua bulan mengalami penurunan yang signifikan nilai HRSD pada kelompok yang diberikan fish oil dibandingkan pada kelompok kontrol yang hanya mendapatkan terapi SSRI.

Berbeda dengan penelitian observasional oleh Hakkarainen dkk (2004) meneliti hubungan antara tingkat konsumsi ikan dan asupan omega 3 dengan depresi dan menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara konsumsi ikan dan asupan omega 3 dengan kejadian depresi. Penelitian lain melakukan suplementasi omega 3 dengan dosis 1,5 gr/hr selama 12 minggu pada pasien depresi, menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada skor BDI dan DASS antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol (Rogers dkk. 2008).

PUFA Omega 3 dapat mempengaruhi stabilitas struktur dan fungsi sel-sel saraf dengan mempengaruhi bentuknya. Asupan omega 3 yang adekuat menyebabkan sel saraf menjadi lebih fleksibel dan memungkinkan terjadi transmisi dari neurotransmitter yang mengatur mood. Sebaliknya jika asupan omega 3 tidak adekuat maka sel saraf menjadi kaku karena kolesterol dan omega-6 menggantikan omega 3. Ketika sel saraf menjadi kaku karena kekurangan omega 3, menyebabkan gangguan neurotransmisi antar dan inter sel (Yehuda, 2003; Haag, 2003). Mekanisme omega 3 terhadap depresi menurut Logan (2003) bahwa PUFA omega 3 dapat menghambat pembentukan PGE2 dan IL-1 β ,

memicu kaskade cyclic adenosin monofosfat (cAMP) untuk meningkatkan ekspresi (CREB) dan brain-derived neurotrophic factor (BDNF). BDNF memegang peranan penting pada depresi mayor.

Minyak ikan yang mengandung EPA dan DHA telah terbukti dapat mencegah peningkatan hormon stres adrenalin termasuk kortisol (Logan, 2006). Penelitian lain menyimpulkan bahwa EPA dapat memperbaiki depresi melalui efek antiinflamasi dan upregulasi NGF (Song dkk. 2009). Suatu penelitian pada orang sehat di Australia yang bertujuan untuk menilai efek asam lemak omega 3 pada stress psikologis yang dinilai melalui peningkatan sitokin proinflamasi. Peneliti menyimpulkan bahwa efek DHA pada depresi dimediasi melalui inhibisi produksi sitokin proinflamasi (Bradbury dkk. 2012).

Pada kelompok perlakuan, asupan energi sebelum dan sesudah intervensi terjadi peningkatan yang bermakna, hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian *fish oil* dapat memperbaiki nafsu makan. Asupan karbohidrat, protein, dan lemak juga meningkat pada kelompok kontrol, tetapi peningkatan tersebut tidak bermakna. Hal ini juga terjadi karena dengan pemberian antidepresan dan *fish oil* maka terjadi perbaikan mood yang juga memperbaiki nafsu makan. Asupan PUFA terjadi peningkatan yang bermakna pada kelompok kontrol dan hal ini terutama omega 3, dengan demikian maka ratio omega 6/omega 3 menurun.

Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Kelebihan penelitian ini adalah merupakan penelitian uji klinis acak tersamar tunggal. Pada penelitian ini sampel semua perempuan, umur dibatasi 20 – 50 tahun.

Keterbatasan penelitian ini pertama penilaian skor depresi dengan BDI hanya menunjukkan keadaan depresi, lama dan berat keadaan depresi serta jenis antidepresan beragam. Kedua penilaian asupan gizi dengan metode *food recall* 24 jam, dimana recall bisa bias, sampel lupa atau tidak melaporkan hal yang sebenarnya, bias interviewer terjadi perbedaan persepsi antara sampel dengan pewawancara tentang porsi makanan. Ketiga analisis asupan dengan program nutrisurvey, ditemukan beberapa makanan lokal tidak tercantum pada program tersebut, sehingga harus diperkirakan jumlah dari kandungan makanan tersebut, dimana hal ini bisa menyebabkan *overestimate* atau *underestimate*.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan analisis hasil penelitian yang dilakukan pada 32 sampel, untuk mengetahui efek pemberian *fish oil* terhadap kadar TNF- α pada pasien keadaan depresi, maka dapat disimpulkan :

1. Ada pengaruh pemberian *fish oil* terhadap kadar TNF- α dan skor BDI pada pasien keadaan depresi.
2. Rerata perubahan kadar TNF- α pada kelompok yang mendapat antidepresan dan suplementasi *fish oil* lebih besar dibanding dengan kelompok yang hanya mendapat antidepresan saja pada pasien keadaan depresi, dan perbedaan tersebut bermakna secara statistik.
3. Rerata penurunan skor BDI pasien keadaan depresi yang mendapat suplementasi *fish oil* dan antidepresan dua kali lebih besar dibandingkan dengan pasien keadaan depresi yang hanya mendapat antidepresan, perbedaan tersebut bermakna secara statistik.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian pada sampel dengan waktu dan derajat depresi serta antidepresan yang sama dan menilai kadar omega 3, serotonin dan kadar CRH plasma.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, B. 2010. Targeting Inflammation-Induced Obesity and Metabolic Diseases by Curcumin and Other Nutraceuticals. *Annu Rev Nutr* ; 21 (30) : 173 – 99.
- Amir, N. 2005. Depresi Aspek Neurobiologi Diagnosis dan Tatalaksana. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Balai Penerbit. Jakarta :
- Babcock, T.A., Novak, T., Ong, E., Jho, D.H., Helton, W.S., Espat N.J. 2002. Modulation of lipopolysaccharide-stimulated macrophage tumor necrosis factor-alpha production by omega 3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10. *J Surg Res* 107: 135-139.
- Bagian Gizi Klinis FK UNHAS.2011. Standar Operasional Prosedur Gizi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Baker, G.B., Grenshaw, A.J. 1989. Effect of Long-term Administration of Antidepressants and Neuroleptics on Receptors in the central Nervus System. *Cell Mol. Neurobiol* 9 : 1 – 44.
- Beck. (1996). *Beck Depression Inventory*. Harcourt.
- Bourre, J.M. 2004. Roles Of Unsaturated Fatty Acids (Especially Omega 3 Fatty Acids) in Brain at Various Ages and During Ageing. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. Vol 8 No 3.
- Bradbury, J., Brooks, L., Myers, S.P. 2012. Are The Adaptogenic Effect of Omega 3 Fatty Acid Mediated via Inhibition of Proinflammatory Cytokines ?. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume, Article ID 209197, 14 pages doi:10.1155/2012/209197.
- Calder, P.C. 2006. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Inflammation and Inflammatory Diseases. *Am J Clin Nutr* ; 83(suppl) : 1505S – 19S.
- Calder, P.C. 2009. Review Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Processes : New Twists in an Old Tale. *Biochimie* ; 91: 791–5.
- Chapkin, R.S., Kim, W., Lupton, J.R., McMurray, D.N. 2009. Dietary Docosahexanoic And Eicosapentaenoic Acid : Emerging Mediators of Inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid*, : 81 (2-3) : 187 – 191.

Collin, J.J. 2010. Omega 3 (Ω -3) Essential fatty Acid, Recent Health and Nutrition Information from Douglas Laboratories, *Nutri News*, Vol 9, No. 2, May.

Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2007. Farmakologi dan terapi. Jakarta : Gaya Baru, ed 5 : 171-177.

Departemen Kesehatan RI. 2007, Farmaceutikal Care Untuk Penderita Gangguan, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Ditjen BinaKefarmasian,
<http://ilmufarmasis.files.wordpress.com/2011/03/ph-caredepresi.pdf>.

Drevets, W.C., Videon, T.O., Price, J.L., Preskom, S.H., Carmichael, S.I., Raichle, M.E. 1992. A Fungsional Anatomical Study of Unipolar Depression. *J Neurosci* 12 : 3628 – 3641.

Duda, M.K., O'Shea, K.M., Stanley, W.C. 2009. Review ω – 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation for The Treatment of Heart Failure : Mechanisms and Clinical Potential. *Cardiovasc. Research.* ; 84 : 33 – 41.

Dunn, A.J., Wang, J., Ando, T. 1999. Effect of cytokines on cerebral neurotransmitter. Comparison with the effects of stress. *Adv Med Biol*; 461: 117 – 127.

Dowlati, Y., Herman, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K. and Lanctot. 2010. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression, *Biol Psychiatry*, 67 : 446 – 457.

Eller, T., Vasar, V., Shlik, J., Maron, E. 2008. Pro-inflammatory cytokines And treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 445–450.

Estiasih, T. 2009. *Minyak Ikan Teknologi Dan Penerapannya Untuk Pangan Dan Kesehatan*. Edisi 1 Graha Ilmu : Yogyakarta.

Freeman, M.P., Hibbeln, J.R., Wisner, K.L., Davis, J.M., Mischoulon, D., Peet, M., *et al.* 2006. Omega 3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67:1954-1967.

Gouin, J.P., Hantsoo, L.H. and Kiecolt-Glaser, J.K. 2011. Stress, Negative Emotions and Infammation. 54-Decety indd : 814 - 829

- Grimble, R.F., Howell, W.M., O'Reilly, G., Turner, S.J., Markovic, O., Hirrell, S., *et al.* 2002. The Ability of Fish Oil to Suppress Tumor Necrosis Factor α Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells in Healthy Men is Associated with Polymorphisms in Genes that Influence Tumor Necrosis Factor α Production. *Am J Clin Nutr.* ; 76 ; 454 – 9.
- Grober, U. 2013. *Mikronutrien : Penyelesaian Metabolik, Pencegahan dan Terapi.* EGC : Jakarta.
- Gumru, S. and Aricloglu, F. 2012. Imflamation in Depression : The Role of Cytokines. *Journal of Mamara University Institute of Health Sciences.* Volume 2, No. 3. 103 – 107.
- Gurrolla-Diaz, C.M., Enriquez, S.S., Romero, E.O., Lopez, P.M.G., Mora, P.G., Ramirez, B.E.B., *et al.* 2009. Establishment of a Cut-Point Value of Serum TNF- α Levels in the Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* ; 23 : 51 – 6.
- Haag, M. 2003. Review : Paper Essential Fatty Acids and the Brain. *J Psychiatry.* Vol. 48 No 3 April ; 48 : 195–203.
- Hakkarainen, R., Partonen, T., Haukka, J., Virtamo, J., Albanes, D., Lonnqvist, J. 2004. Is low dietary intake of omega 3 fatty acids associated with depression? *Am J Psychiatry*, 161:567-569.
- Hannestad, J., Gioia, N.D., and Bloch, M. 2011. The Effect of Antidepressant Medication treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines : Meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 36 : 2452 – 2459.
- Harris, W.S., Pottala, J.V., Sands, S.A. and Jones, P.G. 2007. Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n-3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* ;86:1621–5.
- Hawari, D. 2008. *Manajemen Stres, Cemas dan Depresi*, Ed – 2, Balai Penerbit FKUI ; Jakarta.
- Hegarty, B.D., and Parker, G.B. 2011. Clinical Overview: Marine Omega 3 Fatty Acids and Mood Disorders – Linking The Sea and The Soul. *Acta Psychiatr Scand*: 124: 42–51.
- Hibbeln, J.R., Ferguson, T.A., and Blasbalg, T.L. 2006. Omega 3 Fatty Acid Deficiencies in Neurodevelopment, Aggression and Autonomic Dysregulation: Opportunities for intervention. *International Review of Psychiatry*, April; 18 (2) : 107–118.

- Ismail, R.I. dan Siste, K. 2010. *Buku Ajar Psikiatri : Gangguan Depresi*. Editor : Sylvia D. Elvira, Gitayanti Hadikusuma. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : Jakarta
- Kaplan, H.I., Sadock, B.J. and Grebb, J.A. 2010. *Sinopsis Psikiatri : Ilmu Pengetahuan Perilaku Psikiatri Klinis*. Jilid Satu. Editor : Dr. I. Made Wiguna S. Bina Rupa Aksara : Jakarta.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Belury, M.A., Porter, K., Beversdorf, D., Lemeshow, S., Glaser, R. 2007. Depressive symptoms, omega-6:omega 3 fatty acids, and inflammation in older adults. *Psychosom. Med.* 69, 217–224.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Belury, M.A., Andridge, R., Malarkey, W.B., Glaser, R. 2011. Omega 3 Supplementation Lowers Inflammation and Anxiety in Medical Students: A randomized controlled trial. *Brain Behav. Immun*, doi:10.1016/j.bbi.2011.07.229.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Belury, M.A., Andridge, R., Malarkey, W.B., Hwang, B.S., Glaser, R. 2012. Omega 3 Supplementation Lowers Inflammation in Healthy Middle-Aged and Older Adults: A randomized controlled trial. *Brain Behav. Immun* 26 : 988-995.
- Li, D. and Hu, X. 2009. Fish and its Multiple Human Health Effects in Times of Threat to Sustainability and Affordability : are There Alternatives ? *Asia Pac J Clin Nutr* ; 18 (4) : 553 – 563.
- Lin, P.Y. And Su, K.P. 2007. A Meta-Analytic Review of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of Antidepressant Efficacy of Omega -3 Fatty Acid. *J Clin Psychiatry*, 68 : 1056 – 1061.
- Logan, A.C. 2003. Neurobehavioral Aspects of Omega 3 Fatty Acids: Possible Mechanisms and Therapeutic Value in Major Depression. *Alternative Medicine Review*. Volume 8, Number 4.
- Logan, A.C. 2006. Omega 3 Fatty Acids and Depression. *Positive Health* September.
- Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M., Bosmans, E. 2007. Why *Fish oil* May Not Always be Adequate Treatment for Depression or Other Inflammatory Illnesses : Docosahexaenoic Acid, an Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acid, Induces a Th-1-Like Immune Respon, *Neuroendocrinology Letters* Vol 28 No.6.
- Maes, M. 2008. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets

for adjunctive treatments in depression. *Neuroendocrinology Letters*, Volume 29 No. 3.

Maes, M., Yirmiya, R., Noraberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., *et al.* 2009. The Inflammatory & Neurodegenerative (I&ND) Hypothesis of Depression: Leads for Future research and New Drug Developments in Depression. *Metab Brain Dis*, 24:27–53.

Mamalakis, G., Kiriakakis, M., Tsibinos, G., Hatzis, C., Flouri, S., Mantzoros, C., Kafatos, A. 2006. Depression and serum adiponectin and adipose omega 3 and omega-6 fatty acids in adolescents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 85, 474–479.

Mamalakis, G., Tornaritis, M., Kafatos, A. 2002. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 67(5), 311-318.

Miller, A.H., and Raison, C. 2008. Immune System Contributions to The Pathophysiology of Depression, *Focus. Winter*, Vol. VI, No.1:36-45.

Nibuya, M., Morinobu, S., Duman, R.S. 1995. Regulation of BDNF and trk B mRNA in Rat Brain by Chronic Electro Convulsive Seizure and Antidepressant drug treatment. *J Neurosci* 15 : 7539 - 7547

Parker, G., Gibson, N.A., Brotchie, H., Heruc, G., Anne-Marie, R. 2006. Omega 3 Fatty Acids and Mood Disorders. *Am J Psychiatry*; 163:969–978.

Peet, M. dan Stokes, C. 2005. Omega 3 Fatty Acids in the Treatment of Psychiatric Disorders, *Drugs* Vol 65 No 8; 1051 – 1059.

Robert, O.B. 2005. Clinical Review Practical Applications of *Fish oil* (N-3 Fatty Acids) in Primary Care. *JABFP January–February*, Vol. 18 No.1.

Rogers, P.J., Katherine, M., Appleton, Kessler, D., Peters, T.J, Gunnell, D, 2008. No effect of *n*-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial, *British Journal of Nutrition*, 99, 421–431.

Roumestan, C., Michel, A., Bichon, F., Portet, K., Detoc, M., Henriquet, C., *et al.* 2007. Anti-inflammatory properties of desipramine and fluoxetine. *Respir Res* 8: 35.

- Rudkowska, I., Marcotte, B., Pilon, G., Lavigne, C., Marette, A., and Vohl, M.C. 2010. Fish Nutrients Decrease Expression Levels of Tumor Necrosis Factor- α in Cultured Human Macrophages. *Physiol Genomic*, 40 : 189 -194.
- Rush, A.J. 1999. *Treatment of Depression*. Dalam : *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed, Sadock, B.J., Sadock, V.A. A Wolters Kluwer Company. 1377 – 1384.
- Simopoulos, A.P. 2002. The importance of the ratio of omega-6/omega 3 essential fatty acids, *Biomed Pharmacother* 56; 365–379.
- Simopoulos, A.P. 2010. Evolutionary Aspects of Diet: The Omega-6/Omega 3 Ratio and The Brain.
- Singh, S. 2007. *Pharmacology for dentistry*. New Delhi : New Age International. Limited, Publishers : 101-104
- Song, C., Zhang, X.Y. and Manku, M. 2009. Increased Phospholipase A2 Activity and Inflammatory Response But Decreased Nerve Growth Factor Expression in the Olfactory Bulbectomized Rat Model of Depression: Effects of Chronic Ethyl-Eicosapentaenoate Treatment. *The Journal of Neuroscience*, January 7; 29(1):14 –22.
- Sutçigil, L., Oktenli, C., Musabak, U., Bozkurt, A., Cansever, A., Uzun O., dkk. 2007. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Major Depression: Effect of Sertraline Therapy. *Clinical and Developmental Immunology*. Article ID 76396, 6 pages.
- Tassoni, D., Kaur, G., Weisinger, R.S., Sinclair, A.J. 2008. Review Article :The Role of Eicosanoids in The Brain. *Asia Pac J Clin Nutr*, 17 : 220 – 228.
- Tjay, T.H., Rahardja, K. 2002. Obat-obat penting khasiat penggunaan dan efek sampingnya. PT Elex Media Komputindo : Jakarta : 434-439.
- Trisnadi, N. 2013. *Efektivitas Omega 3 Sebagai Terapi Adjuvan terhadap Perbaikan Depresi*. Tesis tidak diterbitkan. Makassar : Program Pascasarjana FK – UNHAS.
- Valagussa, F., Franzosi, M.G., Geraci, E., Mininni, N., Nicolosi, G.L., Santini M., dkk. 1999. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354, 447–455.

- Yehuda, S. 2003. Omega-6/Omega-3 Ratio and Brain-Related Functions: The Scientific Evidence. *World Rev Nutr Diet. Basel, Karger*, vol 92, pp 37-56.
- Yirmiya ,R., Pollak, Y., Barak, O., Avitsur, R., Ovadia, H., Bette, M. et al. (2001). Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to lipopolysaccharide (LPS) in rodents. *Neuropsychopharmacology* 24: 531-544.
- Zanarini, M.C. and Prankenburg, F.R. 2003. Omega 3 Fatty Acid Treatment of Women With Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Psychiatry*, Vol 160: 167-169.
- Zhao, Y., Joshi, S., Barve, S, Chen, .LH. 2004. Eicosapentaenoic acid LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappa B activation. *J Am Coll Nutr* 23: 71-78.

Lampiran 1

NASKAH PENJELASAN UNTUK MENDAPAT PERSETUJUAN DARI SAMPEL PENELITIAN

“Efek Pemberian *Fish oil* Terhadap Kadar TNF- α Pada Keadaan Depresi”

Selamat pagi Bapak/Ibu, perkenalkan saya dr. Marani dari Bagian Gizi Klinik Universitas Hasanuddin, yang akan melayani ibu/bapak.

Kami bermaksud mengajak Bapak/Ibu untuk berpartisipasi dalam penelitian yang bertujuan untuk melihat efek Pemberian minyak ikan (*Fish oil*) terhadap Status Gizi, keadaan kadar lemak dalam darah (Profil Lipid), dan kadar dari salah satu zat petanda proses radang (TNF- α) Pada Keadaan Depresi“. Keadaan Depresi terjadi karena berbagai faktor, oleh karena itu penanganan keadaan depresi juga harus secara terpadu/lengkap yang meliputi obat-obatan (psikofarmaka), nasehat-nasehat/motivasi, dukungan keluarga dan lingkungan serta pendekatan keagamaan. Disamping itu kekebalan/ketahanan seseorang juga perlu ditingkatkan agar tidak mudah mengalami stress/depresi. Zat Gizi mempunyai peranan dalam penatalaksanaan gangguan jiwa. Otak manusia memerlukan berbagai zat gizi, termasuk asam lemak omega 3 yang banyak dalam minyak ikan. Keadaan Depresi merupakan suatu proses perjalanan penyakit yang berlangsung lambat dan lama. Pemberian *Fish oil* (minyak ikan) diharapkan bermanfaat pada keadaan

depresi karena *fish oil* (minyak ikan) mengandung omega 3 dapat meningkatkan zat yang berguna bagi otak (Neurotrofin). Disamping itu omega 3 juga dapat menekan proses pembentukan lemak dan meningkatkan pemecahan lemak sehingga diharapkan pemberian *fish oil* (minyak ikan) dapat berpengaruh pada status gizi/berat badan, kadar lemak dalam darah (Profil lipid) dan kadar dari salah satu zat petanda proses radang (TNF- α).

Kami sangat mengharapkan kiranya Bapak/Ibu bersedia untuk ikut dalam penelitian ini, dan bila bersedia diharapkan dapat memberikan persetujuan secara tertulis keikutsertaan Bapak/Ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan.

Jika Bapak/Ibu setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, maka kami akan menanyakan beberapa hal antara lain data pribadi bapak/ibu (nama, alamat, umur, jenis kelamin), riwayat penyakit/kelainan jiwa Bapak/Ibu, obat-obatan yang dikonsumsi termasuk obat penurun kolesterol dan berat badan, kebiasaan makan dan asupan makanan. Kami juga mengukur berat badan, tinggi badan, lingkar perut dan mengambil sampel darah Bapak/Ibu. Proses pengambilan darah ini berlangsung selama kurang lebih lima menit. Pengambilan darah dilakukan pada lipatan siku bagian depan kanan atau kiri, akan terasa sakit sedikit. Setelah pengambilan darah dapat terjadi perdarahan pada jaringan di sekitar tempat pengambilan. Namun kemungkinan ini sangat kecil karena yang mengambil darah adalah petugas laboratorium/perawat

yang sudah terlatih dan berpengalaman. Darah yang diambil sekitar 5 cc atau sebanyak 1 sendok teh.

Untuk menghindari hal-hal yang tidak diinginkan, maka Bapak/Ibu akan dipantau minimal selama 30 menit setelah pengambilan darah, dan pemantauan perdarahan selama 1 hari setelah pengambilan darah. Bila terjadi masalah pada Bapak/Ibu misalnya perdarahan, maka segera kami akan memberikan pengobatan perdarahan yang timbul dan pasien berhak untuk menolak atau melanjutkan pemeriksaan dalam hal ini pasien bisa menolak untuk menjadi sampel penelitian. Biaya semua pemeriksaan dan pengobatan efek samping yang ada hubungannya dengan penelitian ini akan ditanggung oleh peneliti.

Darah yang diambil akan digunakan untuk beberapa pemeriksaan laboratorium, yaitu pemeriksaan untuk menentukan keadaan lemak darah (profil lipid) dan TNF-alfa. Pemeriksaan ini dilakukan di Laboratorium Rumah sakit UNHAS.

Manfaat langsung yang bisa Bapak/Ibu rasakan adalah mengetahui status gizi, kadar lemak darah dan kadar TNF-alfa Bapak/Ibu serta mendapatkan suplemen *fish oil* (minyak Ikan).

Bapak/Ibu kami beri *fish oil* (minyak ikan) untuk dimakan 2 x 2 soft gel per hari selama 2 bulan mengikuti penelitian ini. Disamping itu ibu harus tetap makan obat yang diberikan oleh Dokter Spesialis Jiwa.

Bila masih ada hal-hal yang Bapak/Ibu ingin ketahui, atau masih ada hal-hal yang belum jelas, maka Bapak/Ibu bisa bertanya atau

meminta penjelasan pada kami di Bagian Ilmu Gizi Klinik RS dr. Wahidin Sudirohusodo atau secara langsung melalui nomor *HP* peneliti : 081355303917.

Semua data dari penelitian ini akan dicatat dan dipublikasikan tanpa membuka data pribadi Bapak/Ibu. Data pada penelitian ini akan dikumpulkan dan disimpan dalam file manual dan elektronik, diaudit dan diproses serta dipresentasikan secara lisan dan tertulis pada forum ilmiah di Universitas Hasanuddin maupun di tingkat nasional/international.

Jika Bapak/Ibu setuju untuk berpartisipasi, diharapkan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesediaan dan kerjasamanya kami ucapkan banyak terima kasih.

Tanda tangan / identitas peneliti :

Nama : dr. Marani

Alamat : BTP Blok L No. 93 Makassar

Telepon : 081355303917

Lampiran 2

FORMULIR PERSETUJUAN

INFORMED CONSENT

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :

Usia :

Jenis kelamin :

Alamat lengkap :

Hubungan dengan penderita :

Setelah mendapat keterangan secukupnya dan mengerti manfaat penelitian tersebut dibawah ini, yang berjudul :

EFEK SUPLEMENTASI *FISH OIL* TERHADAP KADAR TNF- α PADA PASIEN KEADAAN DEPRESI

dengan menandatangani formulir ini, saya setuju ikut dalam penelitian ini secara sukarela, dengan catatan bila sewaktu-waktu merasa dirugikan dalam bentuk apapun, berhak membatalkan persetujuan ini.

Makassar,

Yang menyetujui,

(.....)

Keluarga/ penderita

Mengetahui:

Saksi:

Penanggung jawab penelitian :

(M a r a n i)

(.....)

Lampiran 3

KUESIONER SKOR BECK DEPRESSION INVENTORY (BDI)

(Pilihlah salah satu pernyataan yang anda anggap sesuai dengan diri anda saat ini, dengan memberi tanda silang (x) pada huruf di depan pernyataan yang anda pilih)

1. 0. Saya tidak merasa sedih
 1. Saya merasa sedih
 2. Saya merasa sedih sepanjang waktu dan saya tidak dapat menghilangkannya.
 3. Saya begitu sedih sehingga saya merasa tidak tahan lagi
2. 0. Saya tidak merasa berkecil hati terhadap masa depan
 1. Saya merasa berkecil hati terhadap masa depan
 2. Saya merasa tidak ada sesuatu yang saya nantikan
 3. Saya merasa bahwa tidak ada harapan di masa depan dan segala sesuatunya tidak dapat diperbaiki
3. 0. Saya tidak merasa gagal
 1. Saya merasa lebih banyak mengalami kegagalan daripada rata – rata orang
 2. Kalau saya meninjau kembali hidup saya, yang dapat saya lihat hanyalah banyak kegagalan
 3. Saya merasa sebagai seorang pribadi yang gagal total
4. 0. Saya memperoleh kepuasan atas segala sesuatu seperti biasanya
 1. Saya tidak dapat menikmati segala sesuatu seperti biasanya
 2. Saya tidak lagi memperoleh kepuasan yang nyata dari segala sesuatu
 3. Saya merasa tidak puas atau bosan terhadap apa saja
5. 0. Saya tidak merasa bersalah
 1. Saya cukup sering merasa bersalah
 2. Saya sering merasa sangat bersalah
 3. Saya merasa bersalah sepanjang waktu
6. 0. Saya tidak merasa bahwa saya sedang dihukum
 1. Saya merasa bahwa saya mungkin dihukum
 2. Saya mengharapkan agar dihukum
 3. Saya merasa bahwa saya sedang dihukum
7. 0. Saya tidak merasa kecewa terhadap diri saya sendiri
 1. Saya merasa kecewa terhadap diri saya sendiri
 2. Saya merasa jijik terhadap diri saya sendiri
 3. Saya membenci diri saya sendiri
8. 0. Saya tidak merasa bahwa saya lebih buruk daripada orang lain
 1. Saya selalu mencela diri saya sendiri karena kelemahan atau kekeliruan saya

2. Saya menyalahkan diri saya sendiri sepanjang waktu atas kesalahan – kesalahan saya
 3. Saya menyalahkan diri saya sendiri atas semua hal buruk yang terjadi
- 9.
0. Saya tidak mempunyai pikiran untuk bunuh diri
 1. Saya mempunyai pikiran – pikiran untuk bunuh diri, tetapi saya tidak akan melaksanakannya
 2. Saya ingin bunuh diri
 3. Saya akan bunuh diri kalau ada kesempatan
- 10.
0. Saya tidak menangis lebih dari biasanya
 1. Sekarang saya lebih banyak menangis daripada biasanya
 2. Sekarang saya menangis sepanjang waktu
 3. Saya biasanya dapat menangis, tetapi sekarang saya tidak dapat menangis meskipun saya ingin menangis
- 11.
0. Sekarang saya tidak merasa lebih jengkel daripada sebelumnya
 1. Saya lebih mudah jengkel atau marah daripada biasanya
 2. Saya sekarang merasa jengkel sepanjang waktu
 3. Saya tidak dibuat jengkel oleh hal – hal yang biasanya menjengkelkan saya
- 12.
0. Saya masih tetap senang bergaul dengan orang lain
 1. Saya kurang berminat pada orang lain dibandingkan dengan biasanya
 2. Saya tak kehilangan sebagian besar minat saya terhadap orang lain
 3. Saya telah kehilangan seluruh minat saya terhadap orang lain
- 13.
0. Saya mengambil keputusan – keputusan sama baiknya dengan sebelumnya
 1. Saya lebih banyak menunda keputusan daripada biasanya
 2. Saya mempunyai kesulitan yang lebih besar dalam mengambil keputusan daripada sebelumnya
 3. Saya sama sekali tidak dapat mengambil keputusan apa pun
- 14.
0. Saya tidak merasa bahwa saya kelihatan lebih jelek daripada sebelumnya
 1. Saya merasa cemas jangan – jangan saya tua atau tidak menarik
 2. Saya merasa bahwa ada perubahan – perubahan tetap pada penampilan saya yang membuat saya kelihatan tidak menarik
 3. Saya yakin bahwa saya kelihatan jelek
- 15.
0. Saya dapat bekerja dengan baik seperti sebelumnya
 1. Saya membutuhkan usaha istimewa untuk mulai mengerjakan sesuatu
 2. Saya harus memaksa diri saya untuk mengerjakan sesuatu
 3. Saya sama sekali tidak dapat mengerjakan apa – apa
- 16.
0. Saya dapat tidur nyenyak seperti biasanya
 1. Saya tidak dapat tidur nyenyak seperti biasanya
 2. Saya bangun 2-3 jam lebih awal dari biasanya dan sukar tidur kembali

3. Saya bangun beberapa jam lebih awal daripada biasanya dan tidak dapat tidur kembali
17. 0. Saya tidak lebih lelah dari biasanya
 1. Saya lebih mudah lelah dari biasanya
 2. Saya hampir selalu merasa lelah dalam mengerjakan segala sesuatu
 3. Saya merasa terlalu lelah untuk mengerjakan apa saja
 18. 0. Nafsu makan saya masih seperti biasanya
 1. Nafsu makan saya tidak sebesar biasanya
 2. Sekarang nafsu makan saya jauh lebih berkurang
 3. Saya tidak mempunyai nafsu makan sama sekali
 19. 0. Saya tidak banyak kehilangan berat badan akhir - akhir ini
 1. Saya telah kehilangan berat badan 2,5 kg lebih
 2. Saya telah kehilangan berat badan 5 kg lebih
 3. Saya telah kehilangan berat badan 7,5 kg lebih. Saya sengaja berusaha mengurangi berat badan dengan makan lebih sedikit :- ya – tidak
 20. 0. Saya tidak mencemaskan kesehatan saya melebihi biasanya
 1. Saya cemas akan masalah kesehatan fisik saya, seperti sakit dan rasa nyeri; sakit perut; ataupun sembelit
 2. Saya sangat cemas akan masalah kesehatan fisik saya dan sulit memikirkan hal – hal lainnya
 3. Saya begitu cemas akan kesehatan fisik saya sehingga saya tidak dapat berpikir mengenai hal – hal lainnya
 21. 0. Saya tidak merasa ada perubahan dalam minat saya terhadap seks pada akhir – akhir ini
 1. Saya kurang berminat terhadap seks kalau dibandingkan dengan biasanya
 2. Sekarang saya sangat kurang berminat terhadap seks
 3. Saya sama sekali kehilangan minat terhadap seks

TOTAL :

KRITERIA :

1 – 16 : Tidak Depresi

17 – 63 : Mengalami Depresi.

Rentang skor yang digunakan dalam penelitian ini adalah skor > 16 untuk menyatakan adanya gejala depresi

Lampiran 4

LEMBAR EDUKASI GIZI

Nama Subyek ;

Umur :

Jenis kelamin :

Berat badan;

Tinggi badan:

Kebutuhan kalori :.....kkal (BBI x 30 kkal)

Komposisi : Protei : 10-15% =.....gram

lemak : 20-25% =.....gram

Karbohidrat : 60-70% =gram

Informasi dan anjuran:

Konsumsi Ikan tinggi PUFA omega 3, minimal 2 x seminggu.

Konsumsi sumber karbohidrat terutama karbohidrat kompleks

Pembanyak makan sayur dan buah

Olah raga 2-3 kali seminggu selama 30-60 menit