

KARYA AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI FLUOKSETIN
KOMBINASI *RATIONAL EMOTIVE BEHAVIOUR THERAPY*
(*REBT*) TERHADAP PERBAIKAN GEJALA DEPRESI,
FUNGSI KOGNISI SERTA PENINGKATAN KADAR *BRAIN-
DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) SERUM
PASIEEN DEPRESI**

***THE INFLUENCE OF FLUOXETINE THERAPY
COMBINATION OF RATIONAL EMOTIVE BEHAVIOUR
THERAPY AGAINTS THE IMPROVEMENT OF DEPRESSION
SYMPTOMS, COGNITION FUNCTION AND IMPROVEMENT
OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTORS SERUM
LEVELS IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE***

VERAFERIAL MUCHTAR



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PROGRAM
STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA FAKULTAS
KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI FLUOKSETIN
KOMBINASI *RATIONAL EMOTIVE BEHAVIOUR THERAPY*
(*REBT*) TERHADAP PERBAIKAN GEJALA DEPRESI,
FUNGSI KOGNISI SERTA PENINGKATAN KADAR *BRAIN-
DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) SERUM
PASIEN DEPRESI**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Kedokteran Jiwa

Disusun dan Diajukan oleh :

VERAFERIAL MUCHTAR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PROGRAM
STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI FLUOKSETIN KOMBINASI
RATIONAL EMOTIVE BEHAVIOUR THERAPY (REBT) TERHADAP
PERBAIKAN GEJALA DEPRESI, FUNGSI KOGNISI SERTA
PENINGKATAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*
(BDNF) SERUM PASIEN DEPRESI**

Disusun dan diajukan oleh :

VERAFERIAL MUCHTAR

Nomor Pokok : C106215203

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir

Pada tanggal 11 Juni 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat,

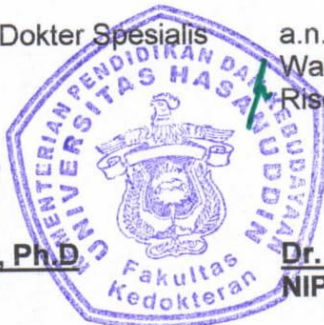
dr. Eryln Limoa, Ph.D, Sp.KJ
Pembimbing Utama

Prof. dr. Nur Aeni, Sp.KJ(K) A&R
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan,
Wakil Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Inovasi

Dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Veraferial Muchtar

Nomor Pokok : C106215203

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir 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 karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2020

Yang menyatakan,



Veraferial Muchtar

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “Pengaruh Pemberian Terapi Fluoksetin Kombinasi *Rational Emotive Behaviour Therapy (REBT)* Terhadap Perbaikan Gejala Depresi, Fungsi Kognisi Serta Peningkatan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* Serum Pasien Depresi” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa. Pada penyusunan karya akhir ini, tentunya penulis mengalami beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya karya akhir ini dapat terselesaikan.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran beserta jajarannya yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa dan atas pelayanan serta bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
2. Ibu dr. Erlyn Limoa, Ph.D, Sp.KJ sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus sebagai Sekretaris Program Studi dan Ibu Prof. dr. Nur Aeni M.A. Fattah, Sp.KJ(K) A&R sebagai Anggota Komisi Penasihat serta Bapak dr. Andi Alfian Zainuddin, MD, MPH, Ph.D.

sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah dalam memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan karya akhir ini.

3. Guru besar di bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ (K) dan Ibu Prof. dr. Nur Aeni M.A. Fattah, Sp.KJ(K) A&R, yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis.
4. Kepala Departemen Psikiatri FK-UNHAS, Bapak Dr.dr. Sonny T. Lisal, Sp.KJ, Ketua Program Studi sekaligus Penasehat Akademik penulis, Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp. KJ yang telah sabar membimbing penulis serta memberikan dukungan moril selama menjalani pendidikan.
5. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Psikiatri FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
6. Kepala Kesdam XIV/Hasanuddin beserta jajarannya serta seluruh dokter dan paramedis atas bantuan, dukungan dan motivasi yang diberikan selama masa pendidikan.
7. Teman-teman seangkatan, dr. dr. Ekachaeryanti Zain dan dr. Lusiana Indah Winata yang bersama-sama selama pendidikan,

dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaran saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan. Teman-teman Residen Psikiatri yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.

8. Kedua Orang tua penulis ayahanda Andi Muchtar Abbas dan Ibunda Rosma serta Nuraeni Hasan atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan kepada penulis sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Suami tercinta Ikhsan Asfari dan anak-anak tersayang Zaskya dan Manggaligi atas pengertiannya, semangat, dan doa yang selalu diberikan kepada penulis.
9. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini.
10. Pihak-pihak yang tidak penulis sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, dan kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, Juli 2020

Veraferial Muchtar

ABSTRAK

Pendahuluan: Depresi merupakan problem kesehatan di dunia yang diderita lebih dari 300 juta orang di seluruh dunia yang ditandai dengan adanya perasaan sedih, murung, iritabilitas serta distorsi kognisi seperti mengeritik diri sendiri, timbul rasa bersalah, perasaan tidak berharga, kepercayaan diri turun, pesimis dan putus asa yang manifestasinya bisa berbeda pada masing-masing individu. **Metode:** Pada penelitian ini membandingkan antara kelompok fluoksetin kombinasi *Rational Emotive Behaviour Therapy (REBT)* dengan kelompok fluoksetin dalam tatalaksana mengurangi gejala depresi dan perbaikan fungsi kognisi. Penelitian ini merupakan penelitian Eksperimental dengan desain penelitian pre test dan post test control group design. Teknik pengambilan sampel dengan cara *Consecutive Sampling* untuk masing-masing kelompok. Pengambilan sampel diawali dengan pemeriksaan *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)*, kemudian sampel dikelompokkan menjadi dua kelompok. Dilakukan pemeriksaan *Montreal Cognitif Assesment versi Indonesia (MoCa-Ina)* dan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* serum sebelum pemberian terapi. Pemeriksaan HDRS, MoCa-Ina dan kadar BDNF serum dilakukan kembali pada minggu ke-7 dan minggu ke-4. **Hasil:** Dari hasil penelitian diperoleh bahwa rerata skor HDRS, MoCA-Ina dan kadar BDNF serum pada sampel yang diberikan terapi kedua kelompok mengalami perbaikan secara statistik. Sampel yang mendapatkan terapi fluoksetin-REBT dilihat dari data statistik pada minggu ke-7 mengalami peningkatan kadar BDNF serum signifikan bermakna $p < 0,05$ (0,000). Setelah terapi minggu ke-14 mengalami peningkatan kadar BDNF serum signifikan bermakna bermakna $p < 0,05$ (0,000). **Kesimpulan:** ada pengaruh pemberian terapi fluoksetin kombinasi REBT dibandingkan terapi fluoksetin saja dalam memperbaiki gejala depresi, fungsi kognisi serta peningkatan kadar BDNF serum.

Kata Kunci: Depresi, Fungsi kognisi, Fluoksetin, *Rational Emotive Behaviour Therapy (REBT)*, *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*

ABSTRACT

Introduction: Depression is a health problem in the world that has affected more than 300 million people around the globe. This health problem is characterized by feeling sad, depressed, irritability as well as distortion of cognition such as self-criticism, feeling of guilt, feeling of worthlessness, lower self-confidence, pessimism and hopelessness where their manifestations may vary for each individual. **Method:** In this study, it compares the fluoxetine group combination of Rational Emotive Behavior Therapy (REBT) with the fluoxetine group in the treatment of reducing symptoms of depression and improving cognitive function. This research is an experimental research with pre-test and post-test control group design. The sampling technique was done by using consecutive sampling for each group. Sampling began with the examination of the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), and then divided into two groups. It was performed the Indonesian version of Montreal Cognitive Assessment (MoCa-Ina) and blood sampling for the examination of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) serum prior to therapy. It was also done an examination of HDRS, MoCa-Ina and serum BDNF levels were performed again after the 7th and 4th week of therapy. **Results:** From the results of the study it was found that the mean of HDRS, MoCA-Ina and serum BDNF levels in the samples given by both groups experienced statistically improvements. Samples that received fluoxetine-REBT therapy seen from statistical data at week 7 experienced an increase in BDNF serum levels significantly $p < 0.05$ (0,000) and after week 14 of therapy experienced an increase in DND serum levels significantly $p < 0.05$ (0.000). **Conclusion:** there is an effect on the provision of fluoxetine therapy combination of REBT compared to fluoxetine therapy alone in improving depressive symptoms, cognitive function as well as increasing BDNF serum levels.

Key words: Depression, Cognitive function, Fluoxetine, *Rational Emotive Behavior Therapy (REBT)*, *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR SKEMA	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Depresi	7
2.1.1 Defenisi Depresi	7
2.1.2 Faktor-Faktor Resiko Depresi	8
2.1.3 Kriteria Diagnosis Depresi	12
2.1.4 Neurobiologi Kognisi	15
2.1.5 Gejala Kognisi Pada Depresi	20
2.2 Fluoksetin	22
2.2.1 Terapi Antidepresan dan Depresi	23
2.2.2 Terapi Antidepresan dan Depresi	24
2.3 <i>Rational Emotive Behaviour Therapy (REBT)</i>	27

2.3.1 Model ABCDE Gangguan dan Perubahan Emosional	28
2.3.2 Teknik-Teknik Terapi Rasional Emotif Behavior	29
2.3.3 Efek Psikoterapi terhadap Disfungsi Kognisi	30
2.4 <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)</i>	31
2.4.1 Lokalisasi, Sintesis, Pelepasan, dan Pengikatan BDNF	32
2.4.2 Abnormalitas BDNF pada Individu dengan Depresi	34
2.4.3 BDNF, Plastisitas, dan Perlindungan Saraf dalam Depresi	36
2.4.4 REBT, BDNF, dan Neuroplastisitas	40
2.5 Instrumen	42
2.5.1 HDRS	42
2.5.2 MoCa-Ina	43
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
3.1 Kerangka Teori	44
3.2 Kerangka Konsep	45
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian	46
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	46
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	46
4.4 Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	48
4.5 Manajemen Penelitian	48
4.6 Etik Penelitian	52
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	52
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	53
4.9 Alur Penelitian	56
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	

5.1 Hasil Penelitian	57
5.2 Pembahasan	63
BAB VI KESIMPULAN, KETERBATASAN, DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan	73
6.2 Keterbatasan penelitian	73
6.3 Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN	82

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kode diagnostik untuk depresi	46
Tabel 5.1 Karakteristik Sosiodemografik berdasarkan Frekuensi	49
Tabel 5.2 Perbandingan skor HDRS	50
Tabel 5.3 Perbandingan skor MoCa-Ina	50
Tabel 5.4 Perbandingan Kadar BDNF	52
Tabel 5.5 Selisih skor HDRS	53
Tabel 5.6 Selisih skor MoCa-Ina	54
Tabel 5.7 Selisih Kadar BDNF	54

DAFTAR GRAFIK

Halaman

Grafik 5.1	Rerata Perbandingan Skor HDRS Kelompok Fluoksetin Dengan Fluoksetin -REBT.....	51
Grafik 5.2	Rerata Perbandingan Skor MoCa-Ina Kelompok Fluoksetin Dengan Fluoksetin -REBT.....	51
Grafik 5.3	Rerata Perbandingan Kadar BDNF Kelompok Fluoksetin Dengan Fluoksetin -REBT.....	52

DAFTAR SKEMA

	Halaman
Skema 3.1 Kerangka Teori	32
Skema 3.2 Kerangka Konsep	33
Skema 4.1 Alur penelitian	47
Skema 5.1 Alur partisipasi subjek penelitian	48

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: Adrenocorticotrophic Hormone
BDNF	: Brain-Derived Neurotrophic Factor
CaMK	: Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase
CBT	: Cognitive Behaviour Therapy
CT	: Cognitive Therapy
CREB	: cAMP Response Element-Binding Protein
CRF	: Corticotropin-Releasing Factor
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
PFC	: Prefrontal Cortex
GABA	: γ -aminobutyric Acid
HDRS	: Hamilton Depression Rating Scale
HPA	: Hypothalamic–Pituitary–Adrenal
LTD	: Long-Term Depression
LTP	: Long-Term Potentiation
MHPG	: 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
mRNA	: Messenger-Ribonucleic Acid
MoCa-Ina	: Montreal Cognitif Assesment versi Indonesia
NMDA	: <i>N</i> -methyl-D-aspartate
PKA	: Protein Kinase A
REBT	: <i>Rational Emotive Behaviour Therapy</i>

SSRI : Selective serotonin reuptake inhibitor

TrkB : Tirosin kinase reseptor B

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Depresi merupakan problem kesehatan di dunia yang diderita lebih dari 300 juta orang di seluruh dunia yang ditandai dengan adanya perasaan sedih, murung, iritabilitas serta distorsi kognisi seperti mengeritik diri sendiri, timbul rasa bersalah, perasaan tidak berharga, kepercayaan diri turun, pesimis dan putus asa yang manifestasinya bisa berbeda pada masing-masing individu. ⁽¹⁾⁽³⁸⁾⁽⁴⁰⁾

Di Kanada, melaporkan sekitar 79% pasien depresi mengalami gangguan fungsional pada fungsi kerja, baik penurunan produktivitas kerja dan ketidakhadiran. Gangguan pekerjaan sering berdampak dalam hubungan keluarga dan psikososial pada pasien depresi. Disfungsi kognisi dapat menjadi mediator utama gangguan fungsional pada depresi. Dalam studi pengamatan selama 3 tahun terhadap pasien depresi, keluhan kognisi dilaporkan sebanyak 94% selama episode depresi akut, dan tersisa sebanyak 44%, dengan remisi gejala penuh atau sebagian selama pengobatan. Meta-analisis menunjukkan bahwa defisit kognisi pada fungsi eksekutif masih dijumpai pada pasien setelah pengobatan depresi, hal ini dapat menjelaskan gangguan psikososial persisten dalam remisi. ⁽²⁾⁽²⁶⁾⁽³³⁾

Cassano *et al.* melakukan penelitian *double blind* yang membandingkan pengobatan paroxetine (20-40 mg setiap hari) dan

fluoksetin (20-60 mg setiap hari) selama 1 tahun, dan sebanyak 242 pasien terlibat. Sebagian besar fungsi kognisi yang diuji meningkat terutama pada ingatan dan perhatian. Cassano *et al* menyimpulkan bahwa kedua antidepresan tersebut terbukti cocok untuk pengobatan jangka panjang depresi, dan bahwa keduanya dapat meningkatkan kognisi.⁽³¹⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Menurut Gabbard dan Kay, Kombinasi psikoterapi dan farmakoterapi merespon lebih baik dibandingkan hanya dengan satu terapi saja. Karena kedua terapi tersebut mempengaruhi otak, mekanisme aksi kedua terapi tersebut dapat terjadi di area otak yang sangat berbeda. Psikoterapi tampaknya mengubah daerah otak yang tidak disentuh oleh obat. Psikoterapi dikaitkan dengan peningkatan aktivitas metabolisme di anterior cingulum cortex dan hipokampus. Sebaliknya, farmakoterapi menunjukkan peningkatan aktivitas metabolisme di prefrontal cortex. Singkatnya, terapi tampaknya bekerja secara “*top down*”, sedangkan farmakoterapi bekerja “*bottom up*”.⁽¹⁶⁾⁽³¹⁾⁽⁴⁵⁾

Analisis penelitian yang dilakukan dalam studi TADS (*Treatment for Adolescents With Depression Study Team*) telah menunjukkan bahwa Strategi CBT baru yang berpotensi dapat menyembuhkan (yaitu, *Rational Emotive Behaviour Therapy (REBT)*), perbaikan klinis dimediasi oleh perubahan perfeksionisme dan pemikiran terdistorsi. Hasil penelitian tersebut menemukan bahwa menggabungkan fluoxetine dengan CBT tampak lebih unggul dibandingkan terapi tunggal lain (yaitu, pada

Clinician's Global Index; CGI) dalam tatalaksana depresi usia muda.

(16)(21)(30)

Berdasarkan penelitian sebelumnya membandingkan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) kelompok fluoxetin dan sertralin minggu ke-6 menunjukkan perbedaan yang bermakna. Dari perbandingan BDNF minggu 6 kedua kelompok, menunjukkan kelompok fluoksetin lebih unggul dalam meningkatkan BDNF dibandingkan kelompok Sertralin. Ramanathan *et al.* mengklaim bahwa fluoksetin dapat memperbaiki kondisi kognisi pasien yang mengalami depresi. Perbaikan tersebut akan terjadi terutama pada kapasitas pembelajaran dan memori. Namun, penelitian khusus tersebut dikembangkan pada model hewan coba tikus Wistar.⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Berdasarkan fakta diatas, maka peneliti tertarik untuk mengetahui apakah REBT dapat meningkatkan respons terapi fluoksetin bisa mempercepat perbaikan gejala klinis depresi, mengembalikan fungsi kognisi seperti sebelum pasien menderita depresi serta peningkatan kadar BDNF serum sebagai indikator utama perbaikan fungsi psikososial. Dalam hal ini peneliti akan menggunakan instrumen penelitian yaitu *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) dan *Montreal Cognitif Assesment versi Indonesia* (MoCa-Ia). HDRS merupakan kuesioner terdiri atas 21 item yang digunakan untuk mengetahui indikasi depresi dan sebagai panduan dalam melakukan evaluasi terhadap proses pemulihan. Fungsi kognisi dapat diukur dengan menggunakan instrument MoCa-Ia, yang meliputi

visuospasial/eksekutif, penamaan, memori, atensi, bahasa, abstraksi, delayed recall dan orientasi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

“Bagaimana pengaruh pemberian terapi fluoksetin kombinasi REBT terhadap perbaikan gejala depresi dan fungsi kognisi serta peningkatan kadar BDNF serum pasien depresi?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi fluoksetin kombinasi REBT terhadap perbaikan gejala depresi dan fungsi kognisi serta peningkatan kadar BDNF serum pasien depresi.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah :

1. Menghitung skor HDRS, MoCA-Ina dan kadar BDNF serum pasien depresi sebelum terapi fluoksetin kombinasi REBT.
2. Menghitung skor HDRS, MoCA-Ina dan kadar BDNF serum pasien depresi minggu ke-7 dan minggu ke-14 terapi fluoksetin kombinasi REBT.

3. Menghitung skor HDRS, MoCA-Ina dan kadar BDNF serum pasien depresi sebelum terapi fluoksetin.
4. Menghitung skor HDRS, MoCA-Ina dan kadar BDNF serum pasien depresi minggu ke-7 dan minggu ke-14 terapi fluoksetin.
5. Membandingkan skor HDRS, MoCA-Ina dan kadar BDNF serum pada kelompok fluoksetin kombinasi REBT dan fluoksetin.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

- Kadar BDNF serum yang meningkat dikaitkan dengan perbaikan gejala klinis dan fungsi kognisi setelah pemberian terapi fluoksetin kombinasi REBT lebih baik dibandingkan fluoksetin pada pasien depresi.
- Skor HDRS yang menurun dikaitkan dengan perbaikan gejala klinis setelah pemberian terapi fluoksetin kombinasi REBT lebih baik dibandingkan fluoksetin pada pasien depresi.
- Skor MoCA-Ina yang meningkat dikaitkan dengan perbaikan fungsi kognisi setelah pemberian terapi fluoksetin kombinasi REBT lebih baik dibandingkan fluoksetin pada pasien depresi.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah sebagai bahan pertimbangan dalam melakukan intervensi fluoksetin kombinasi REBT terhadap perbaikan

gejala klinis dan fungsi kognisi serta peningkatan kadar BDNF serum pasien depresi.

1.5.2 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis penelitian ini adalah

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah tentang pengaruh pemberian terapi fluoksetin kombinasi REBT terhadap perbaikan gejala klinis dan fungsi kognisi serta peningkatan kadar BDNF serum pasien depresi.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam bidang psikiatri biologi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Depresi

Depresi merupakan masalah kesehatan masyarakat yang cukup serius. World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa depresi berada pada urutan ke-empat penyakit di dunia. Prevalensi selama kehidupan pada wanita 10-25% dan laki-laki 5-12%. Depresi lebih sering terjadi pada usia muda. Umur rata-rata awitan antara 20-40 tahun. faktor sosial sering menempatkan seseorang yang berusia muda pada resiko tinggi. Predisposisi biologik, seperti faktor genetik juga sering memberikan pengaruh pada seseorang yang berusia lebih muda. Walaupun demikian, depresi juga dapat terjadi pada anak-anak dan lanjut usia.⁽²⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

2.1.1 Defenisi Depresi

Depresi merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan sejumlah gejala klinik yang manifestasinya bisa berbeda pada masing-masing individu. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) merupakan salah satu instrument yang digunakan untuk menegakkan diagnosis depresi. Bila manifestasi gejala depresi muncul dalam bentuk keluhan yang berkaitan dengan mood (seperti murung, sedih, rasa putus asa), diagnosis depresi dengan mudah dapat ditegakkan. Tetapi bila gejala depresi muncul dalam keluhan psikomotor atau somatik seperti malas bekerja, lamban, lesu, nyeri ulu hati, sakit kepala yang terus

menerus, adanya depresi yang melatar belakangi sering tidak terdiagnosis.⁽²⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾

Depresi ditandai dengan adanya perasaan sedih, murung dan iritabilitas. Pasien mengalami distorsi kognisi seperti mengeritik diri sendiri, timbul rasa bersalah, perasaan tidak berharga, kepercayaan diri turun, pesimis dan putus asa. Terdapat rasa malas, tidak bertenaga, retardasi psikomotor, dan menarik diri dari hubungan sosial. Pasien mengalami gangguan tidur seperti sulit masuk tidur atau terbangun dini hari. Nafsu makan berkurang, begitu pula dengan gairah seksual.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽³⁷⁾

2.1.2 Faktor-faktor Resiko

a. Faktor Genetik

Dalam dua decade terakhir, teknologi genetik molekuler sangat berkembang. Kemajuan ini memberikan kemajuan pula di bidang psikiatri karena ia meningkatkan pengetahuan tentang etiologi biologi depresi, perubahan dalam diagnosis, dan pengobatan depresi. Angka depresi pada anggota keluarga dengan depresi lebih tinggi daripada populasi umum. Risiko sakit pada saudara kandung penderita depresi tiga kali lebih sering dibanding populasi umum.⁽²¹⁾⁽²⁹⁾⁽⁴⁰⁾

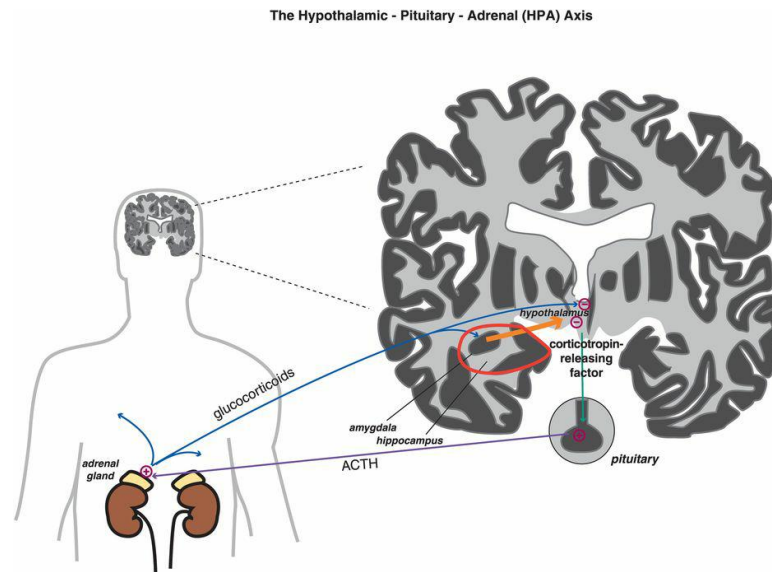
Analisis awitan dini depresi berulang mendukung keberadaan pengaruh gen mayor dengan resesif autosom atau bentuk kodominan transmisi. Studi lain menyatakan bahwa penyebab gangguan mood multifactorial. Ada dugaan bahwa beberapa gen berinteraksi untuk membentuk predisposisi gangguan mood.⁽¹⁰⁾⁽³¹⁾⁽⁴²⁾

b. Ketidakseimbangan Biogenik Amin

Beberapa neurotransmitter diduga terkait dengan depresi. Penurunan kadar serotonin diduga berperan dalam terjadinya depresi. Dari hasil penelitian yang menggunakan alat pencitraan otak didapatkan penurunan jumlah reseptor pascasinaps 5HT1A dan 5HT2A. Juga terdapat penurunan 5HIAA. Hasil metabolisme serotonin, di cairan serebrospinal. Kadar norepinefrin juga menurun. Juga terdapat defisiensi MHPG yang merupakan hasil metabolisme norepinefrin. Beberapa neurotransmitter lain seperti dopamine, GABA, dan glutamate juga mengalami penurunan pada depresi.⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾⁽³⁴⁾

c. Gangguan Neuroendokrin

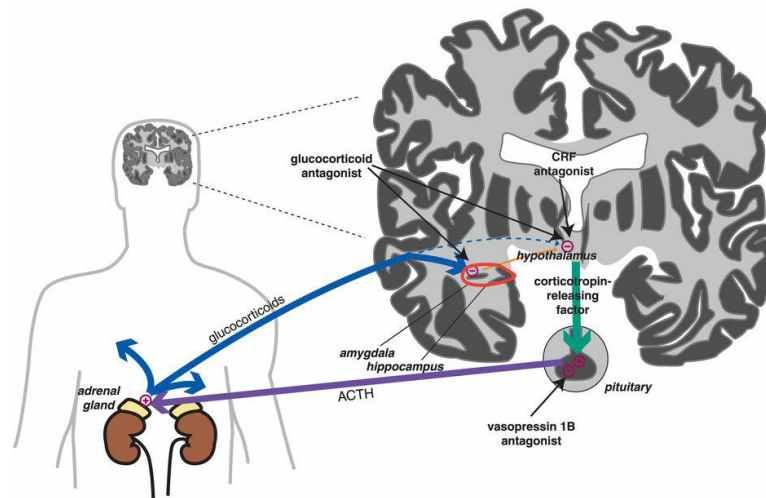
Depresi dapat menyebabkan terjadinya hiperaktivitas HPA aksis. Akibat peningkatan aktivitas HPA aksis terjadilah kenaikan kadar glukokortikoid. Kelebihan glukokortikoid menyebabkan aneogenesis atau berhentinya siklus sel. Hipokampus merupakan region yang sangat rentan terhadap kelebihan hormone glukokortikoid. Retraksi dendrit, penurunan neurogenesis di girus dentate, serta rusaknya sel glia dapat pula terjadi. Akibatnya terjadi kematian sel-sel hipokampus sehingga mengurangi volume hipokampus.⁽⁸⁾⁽¹⁵⁾⁽⁴⁷⁾



Gambar 2.1. HPA Aksis. Respons stres normal melibatkan aktivasi hipotalamus dan peningkatan CRF, yang pada gilirannya merangsang pelepasan ACTH dari hipofisis. ACTH menyebabkan pelepasan glukokortikoid dari kelenjar adrenal, yang memberi feed back kembali ke hipotalamus dan menghambat pelepasan CRF, mengakhiri respons stres.⁽¹³⁾⁽²³⁾⁽³⁵⁾

Hipokampus merupakan salah satu daerah di otak yang sering diteliti dalam kaitannya dengan stressor psikososial, depresi dan obat-obat antidepresan. Hipokampus terdiri dari tiga lapis sel yaitu molekuler, piramid, dan polimorfik. Fungsinya antara lain adalah mempertahankan kewaspadaan atau atensi, belajar. Memori, emosi dan mengatur endokrin. Patofisiologi gangguan memori yang terjadi pada depresi dikaitkan pula dengan berkurangnya volume hipokampus. Gangguan memori tidak hanya dijumpai ketika pasien menderita depresi, bahkan setelah pasien sembuh dari depresi.⁽¹³⁾⁽²⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Hippocampal Atrophy and Hyperactive HPA in Depression



Gambar 2.2. Atrofi hipokampus dan hiperaktif HPA aksis dalam depresi. ⁽¹³⁾

d. Faktor Psikologik

Stresor yang terjadi pada awal perkembangan (pada masa kanak-kanak) dapat menyebabkan perubahan yang menetap dalam sistem neurobiologik atau dapat membuat jejak pada sistem saraf yang berfungsi merepon stressor. Salah satu sistem neurobiologik yang paling sering dipengaruhi oleh stressor adalah HPA aksis. Akibat stressor dapat terjadi hiperaktivitas HPA aksis. Hiperaktivitas ini dapat menyebabkan rentannya seseorang terhadap penyakit-penyakit yang berkaitan dengan stressor setelah dewasa, misalnya depresi. ⁽¹¹⁾⁽³²⁾⁽³⁹⁾

Stressor tersebut dapat berupa pengalaman buruk seperti kekerasan fisik, seksual atau penelantaran, karena kehilangan orang tua. Pengalaman-pengalaman buruk yang terjadi pada masa kanak-kanak ini merupakan faktor risiko yang bermakna untuk terjadi depresi setelah dewasa. Penderita depresi dengan riwayat kekerasan pada masa kanak-

kanak mempunyai risiko yang besar untuk melukai diri sendiri, mempunyai ide-ide, maupun perilaku bunuh diri. Dengan perkataan lain, adanya ide-ide bunuh diri pada penderita depresi dikaitkan dengan riwayat kekerasan fisik pada masa kanak-kanak.⁽³¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴⁵⁾

2.1.3 Kriteria Diagnosis

Diagnosis depresi memiliki klasifikasi berdasarkan DSM-V. Deskripsi singkat diagnosis depresi sebagai berikut ini :⁽⁵⁾⁽¹¹⁾⁽⁴⁴⁾

A. Lima (atau lebih) dari gejala berikut telah hadir selama periode 2 minggu yang sama dan merupakan perubahan dari fungsi sebelumnya: setidaknya salah satu gejalanya adalah (1) mood depresi atau (2) kehilangan minat atau kesenangan.

1. Suasana hati yang depresi sepanjang hari, hampir setiap hari, seperti yang ditunjukkan oleh laporan subyektif (misalnya, terasa sedih, kosong, tanpa harapan) atau pengamatan yang dilakukan oleh orang lain (misalnya, tampak penuh air mata).
2. Hilangnya minat atau kesenangan yang bermakna dalam semua, atau hampir semua, aktivitas sepanjang hari, hampir setiap hari (seperti yang ditunjukkan oleh subyektif atau pengamatan).
3. Penurunan berat badan yang signifikan saat tidak melakukan diet atau kenaikan berat badan (misalnya, perubahan lebih dari 5% berat badan dalam sebulan), atau berkurangnya atau meningkatnya nafsu makan hampir setiap hari.
4. Insomnia atau hipersomnia hampir setiap hari.

5. Agitasi atau retardasi psikomotor hampir setiap hari (dapat diamati oleh orang lain, bukan hanya perasaan subyektif kegelisahan atau menjadi lambat).
 6. Kelelahan atau kehilangan energi hampir setiap hari.
 7. Perasaan tidak berharga atau rasa bersalah yang berlebihan atau tidak patut (yang mungkin delusi) hampir setiap hari (tidak hanya menyalahkan diri sendiri atau bersalah karena sakit).
 8. Berkurangnya kemampuan berpikir atau berkonsentrasi, atau ragu-ragu, hampir setiap hari (baik dengan subyektif atau seperti yang diamati orang lain).
 9. Pikiran berulang mengenai kematian (tidak hanya takut mati), ide bunuh diri berulang tanpa rencana tertentu, atau usaha bunuh diri atau rencana spesifik untuk melakukan bunuh diri.
- B. Gejala menyebabkan gangguan atau penurunan signifikan secara klinis di area kerja sosial, pekerjaan, atau bidang penting lainnya.
- C. Episode ini tidak disebabkan oleh efek fisiologis zat atau kondisi medis lainnya.
- D. Terjadinya episode depresi utama tidak lebih baik dijelaskan oleh gangguan schizoafektif, skizofrenia, gangguan skizofreniform, gangguan delusional, atau spektrum skizofrenia spesifik dan tidak ditentukan lainnya dan gangguan psikotik lainnya.
- E. Tidak pernah ada episode manik atau episode hipomanik. ⁽¹¹⁾⁽²³⁾⁽³⁷⁾

Kode diagnostik untuk depresi didasarkan pada apakah ini adalah episode tunggal atau berulang, tingkat keparahan saat ini, adanya ciri psikotik, dan status remisi. Tingkat keparahan dan psikosis saat ini hanya ditunjukkan jika kriteria penuh saat ini terpenuhi untuk episode depresi berat. Penspesifikasi remisi hanya ditunjukkan jika kriteria penuh saat ini tidak terpenuhi untuk episode depresi berat.⁽⁹⁾⁽¹⁷⁾⁽⁴³⁾

Tabel 2.1. Kode diagnostik untuk depresi⁽¹¹⁾

Keparahan/perjalanan penspesifikasi	Episode tunggal	Episode Rekuren
Ringan	296.21 (F32.0)	296.31 (F33.0)
Sedang	296.22 (F32.1)	296.32 (F33.1)
Berat	296.23 (F32.2)	296.33 (F33.2)
dengan ciri psikotik	296.24 (F32.3)	296.34 (F33.3)
dengan remisi parsial	296.25 (F32.4)	296.35 (F33.41)
dengan remisi penuh	296.26 (F32.5)	296.36 (F33.42)
yang tidak ditentukan	296.20 (F32.9)	296.30 (F33.9)

Pada semua tiga variasi dari episode depresi khas yang tercantum di bawah ini : ringan, sedang dan berat, individu biasanya menderita suasana perasaan yang depresi, kehilangan minat dan kegembiraan, dan berkurangnya enersi yang menuju meningkatnya keadaan mudah lelah dan berkurangnya aktivitas. Biasanya ada rasa lelah yang nyata sesudah kerja sedikit saja. Gejala lazim lainnya adalah : ⁽¹⁷⁾⁽²⁹⁾⁽⁴¹⁾

- a. Konsentrasi dan perhatian berkurang
- b. Harga diri dan kepercayaan diri berkurang

- c. Gagasan tentang perasaan bersalah dan tidak berguna (bahkan pada episode tipe ringan sekalipun)
- d. Pandangan masa depan yang suram dan pesimistis
- e. Gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri
- f. Tidur terganggu
- g. Nafsu makan berkurang⁽²¹⁾⁽²⁷⁾⁽³¹⁾

Perbedaan antara episode depresi ringan, sedang, dan berat terletak pada penilaian klinis yang kompleks yang meliputi jumlah, bentuk dan keparahan gejala yang ditemukan.⁽¹⁰⁾⁽²³⁾⁽⁴⁷⁾

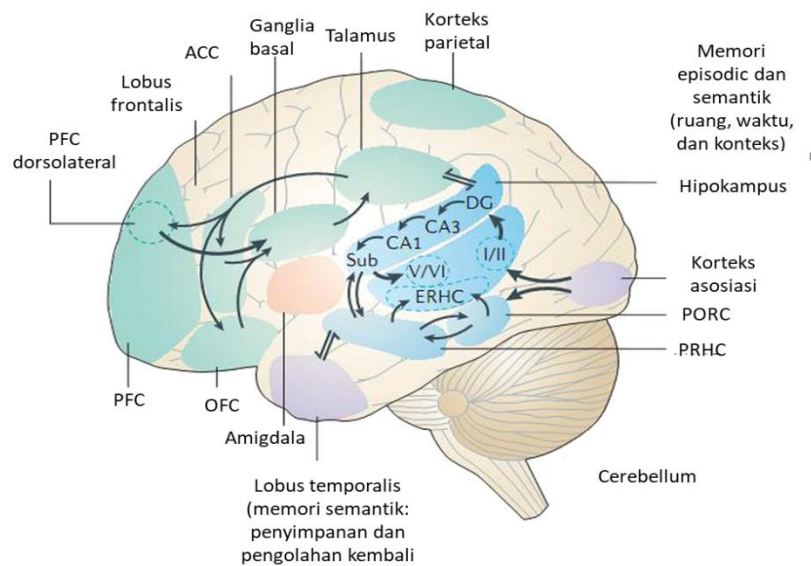
2.1.4 Neurobiologi Kognisi

Kognisi pada orang dewasa yang sehat dimediasi oleh sirkuit saraf yang melibatkan beberapa sistem neurotransmitter dan menghubungkan daerah-daerah ganglia basal, thalamus dan korteks. Sebagai contoh, sirkuit yang menghubungkan korteks prefrontal dorsolateral dengan nukleus caudatus dorsolateral terlibat dalam pemrograman dan perencanaan, sementara sirkuit yang menghubungkan korteks cingulum anterior dengan nukleus accumbens digunakan dalam pengambilan keputusan. Penghambatan respon dikaitkan dengan sirkuit yang menghubungkan korteks orbito-prefrontal dengan caudatus ventromedial. Hipokampus merupakan pusat pembelajaran deklaratif dan memori, dan juga merupakan area yang terhubung dengan banyak daerah kortikal, dan mungkin sangat penting untuk integrasi proses kognisi dan emosional. Beberapa sirkuit saraf yang terlibat dalam proses kognisi tumpang tindih

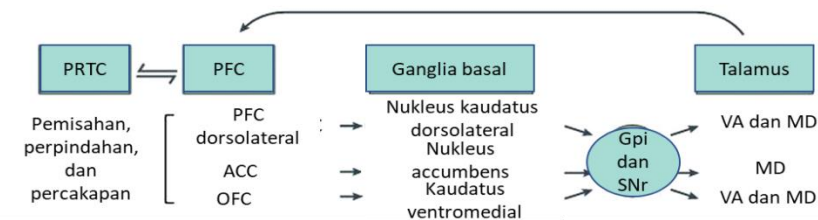
sampai tingkat tertentu dengan mereka yang terlibat dalam suasana hati dan emosi, dan dipengaruhi oleh konektivitas timbal balik dengan HPA aksis dan amigdala, yang keduanya terkait dengan proses emosional. Hal ini merupakan fungsi terintegrasi dari sirkuit ini yang mungkin paling berpengaruh dalam hubungan antara gangguan kognisi dan suasana hati.⁽¹⁰⁾⁽²⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Sirkuit neuron yang menjembatani kognisi dan depresi diciptakan oleh tindakan timbal balik antara neuron serotonin (5HT), norepinefrin (NE), dan dopaminergik (DA). Neuron serotonergik muncul untuk memodulasi aktivitas neuron di korteks prefrontal melalui aksi yang berlawanan dari reseptor 5HT1A dan 5HT2A pada sel piramidal dan interneuron. Tindakan-tindakan ini pada gilirannya memodulasi aktivitas tipe sel neuron lain. Ketersediaan 5HT pada sinaps ditetapkan sebagai target terapi untuk tatalaksana depresi. Selain itu, serotonin telah terlibat dalam regulasi fleksibilitas kognisi, perhatian, dan impulsif pada model manusia dan pra klinis. Seperti yang akan dibahas, bukti awal menunjukkan antidepresan, seperti duloksetin, yang bertindak sebagai reseptor untuk target selain transporter 5HT, tampaknya lebih efektif dalam memperbaiki gejala kognisi. Telah menjadi jelas juga bahwa neuromodulator lain, seperti faktor neurotropik dan sitokin, memainkan peran penting dalam kognisi utuh dan gangguan neuromodulator ini dapat berkontribusi terhadap gangguan kognisi yang terkait dengan depresi. Secara khusus, BDNF dan reseptornya TrkB, telah berada di bawah

pengawasan sebagai target terapi potensial untuk mengobati gejala kognisi. Baik BDNF dan TrkB terlibat dalam pembelajaran dan memori yang membutuhkan plastisitas neuron di hipokampus dan korteks prefrontal. Studi pra klinis telah menunjukkan bahwa aktivasi TrkB melindungi terhadap gangguan memori jangka panjang yang diinduksi stres. Pada manusia, pembawa polimorfisme nukleotida tunggal pada gen BDNF (Val66Met) telah mengganggu memori episodik yang dikaitkan dengan penurunan aktivitas hippocampal pada MRI fungsional. Namun, upaya untuk membangun hubungan antara BDNF (Val66Met) dan depresi telah menghasilkan temuan yang tidak konsisten.⁽²⁾⁽⁹⁾⁽¹⁸⁾



a. Perhatian, memori yang berfungsi dan fungsi eksekutif



Gambar 2.3. Sirkuit saraf yang terlibat dalam kognisi.⁽¹⁰⁾

Bukti menunjukkan bahwa kelainan neurobiologis di daerah otak yang terlibat dalam kognisi muncul di awal perkembangan penyakit. Namun, studi pada depresi awal telah digabung. Abnormalitas struktural pada hipokampus dan amigdala telah diamati pada episode depresi yang pertama kali didiagnosis. Bukti dari meta-analisis melalui data dari 32 studi MRI fungsional menemukan penurunan volume hippocampal yang signifikan pada pasien dengan beberapa episode penyakit atau yang mengalami depresi berdurasi lebih dari 2 tahun. Ukuran populasi yang kecil dari pasien dengan depresi episode pertama mungkin menghalangi deteksi dari perbedaan signifikan dalam volume hippocampal dalam analisis ini. Dalam dua studi lain, salah satunya menggunakan MRI fungsional dan lainnya menggunakan pencitraan difusi tensor, perbedaan morfometrik di daerah kortikolimbik diamati pada pasien yang belum pernah diberikan terapi yang didiagnosis dengan depresi episode pertama.⁽²⁾⁽¹⁸⁾⁽⁴³⁾

Studi neuroimaging studi depresi yang menginduksi atau mengurangi gejala depresi telah digunakan untuk menjelaskan sirkuit mood. Terdiri dari sirkuit-sirkuit ini merupakan beberapa struktur dan daerah otak, khususnya korteks prefrontal dorsal, korteks prefrontal ventral, girus cingulata anterior, amygdala, hipokampus, striatum, dan thalamus. Beberapa proses patofisiologis terlibat dalam sirkuit mood dan disfungsi struktur, termasuk yang terkait dengan faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan. Hasil dari studi kembar menunjukkan bahwa heritabilitas

gangguan depresi yakni sekitar 40%. Studi preklinik telah melibatkan mekanisme epigenetik dengan menunjukkan bahwa perilaku ibu dapat mengubah fungsi gen terkait stres seperti halnya pemberian obat antidepresan yang mengubah regulasi DNA. Penelitian lain menunjukkan bahwa berkurangnya neurotransmitter (mis., Dopamin, serotonin, dan norepinefrin) berkontribusi terhadap gejala depresi dengan mengubah pensinyalan glutamat dan GABA. Dengan demikian, agen-agen terapeutik yang diturunkan baik untuk menghambat penyerapan ulang oleh neuron atau menghambat degradasi monoamine dalam celah sinaps, merupakan langkah yang bertujuan untuk meningkatkan transmisi monoamina. Namun penghabisan monoamine gagal menimbulkan gejala depresi pada orang yang sehat atau memperburuk keparahan gejala pada orang dengan depresi.⁽²⁾⁽¹³⁾⁽³⁴⁾

Hipotesis neurotropik dari depresi mengusulkan bahwa perubahan terkait stres pada tingkat BDNF terjadi pada struktur limbik utama untuk berkontribusi dalam proses patogenik pada gangguan depresi. Gagasan ini diawali dengan bukti bahwa neurotrofin merupakan faktor pertumbuhan yang memainkan peran penting dalam pembentukan dan plastisitas jaringan saraf, namun individu dengan depresi menunjukkan perubahan regio spesifik pada kadar dan fungsi BDNF. Abnormalitas BDNF juga berkontribusi terhadap disfungsi astrosit dan mikroglia pada sirkuit depresi. Telah ditunjukkan bahwa :⁽¹⁶⁾⁽²⁸⁾⁽³¹⁾

1. Individu-individu dengan depresi mengalami penurunan pelepasan protein asam fibrillar glial dan mRNA di daerah kortikal frontolimbik.
2. BDNF memodulasi fungsi glial.
3. Pemberian antidepresan dan stimulasi otak dalam mengurangi defisit glial.

2.1.5 Gejala Kognisi pada depresi

Sejumlah penelitian telah menyelidiki fungsi kognisi dalam depresi di berbagai domain kognisi, seperti perhatian, kecepatan pemrosesan, fungsi eksekutif, dan memori. Sebagian besar merupakan studi potong lintang kecil yang membandingkan keterampilan kognisi pada pasien dengan kontrol yang sehat dan cocok. Beberapa studi longitudinal telah mengevaluasi keterampilan kognisi sebelum dan sesudah remisi episode depresi. Karena dalam sebagian besar studi populasi pasien heterogen sehubungan dengan diagnosis, jumlah episode, status pengobatan dan beratnya gejala depresi, studi ini melaporkan variabilitas yang cukup besar dalam hasil. Dibandingkan menyebutkan berbagai hasil, kami telah memilih untuk membahas meta-analisis yang telah mencoba untuk mengurangi beberapa efek heterogenitas di seluruh studi.⁽¹⁰⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁵⁾

Studi awal yang meneliti gangguan pada tugas eksekutif menyimpulkan hasil yang bertentangan, meskipun, secara umum, gangguan signifikan terlihat pada subjek dengan depresi yang lebih berat. Pola defisit eksekutif yang dijelaskan dalam laporan terkini relatif konsisten pada semua studi, dengan pengecualian tunggal. Dengan demikian, Beats

dkk, memeriksa sampel lansia yang mengalami depresi lebih berat, menemukan bahwa subjek-subjek ini paling terganggu terhadap kefasihan verbal dan pergeseran perhatian. Purcell dkk dalam sebuah penelitian pasien rawat jalan yang lebih muda dengan depresi sedang, melaporkan tidak ada gangguan pada memori kerja, tetapi menemukan gangguan pada pengukuran kecepatan motorik dan pergeseran perhatian, dengan setengah dari kelompok depresi gagal menyelesaikan semua tahapan dari tugas tersebut. Jumlah uji coba untuk mencapai kriteria pada komponen dimensi ekstra dari tugas (yang mungkin menunjukkan kegigihan), serupa dengan yang terlihat pada subjek lansia dengan depresi dalam studi Beats dkk. Subjek-subjek yang 'terganggu' ini memiliki tingkat penerimaan yang lebih tinggi untuk pengobatan depresi, menunjukkan bahwa mereka dengan tingkat keparahan penyakit yang lebih besar secara keseluruhan lebih terganggu pada tugas-tugas yang telah ditetapkan. Namun, penelitian oleh Channon serta Channon & Green akan menyarankan bahwa gangguan fungsi eksekutif juga terjadi pada pasien yang lebih muda (rata-rata usia 20 – 40 tahun) dengan disforia, dan mereka dengan depresi yang kurang berat (rata-rata skor *Beck Depression Inventory* yakni 17 – 21).⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽⁴²⁾

Tinjauan sistematis gejala kognisi dan produktivitas kerja dilakukan oleh Evans dkk. Para penulis mengidentifikasi dua studi yang memenuhi kriteria tinjauan mereka yang menunjukkan bukti masalah kognisi yang terkait dengan depresi unipolar yang mengarah ke gangguan pekerjaan

yang signifikan dan potensi kehilangan pekerjaan. McIntyre dkk juga mengevaluasi efek buruk dari defisit kognisi pada hasil fungsional dalam gangguan depresi mayor termasuk kinerja di tempat kerja. Para penulis mencatat bahwa banyak gangguan kognisi, terutama fungsi eksekutif, memori yang berfungsi, perhatian dan pemrosesan psikomotor, terkena dampak dari gangguan depresi, bertahan setelah remisi gejala, dan merupakan faktor utama dalam penurunan kinerja tenaga kerja. Pasien dengan gangguan perhatian terbagi juga menunjukkan tingkat respon dan remisi yang lebih rendah dan kemungkinan mempengaruhi produktivitas kerja.⁽¹⁰⁾⁽²⁸⁾⁽³¹⁾

2.2 Fluoksetin

Fluoksetin diperkenalkan di AS tahun 1988 adalah *Selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) pertama yang disetujui oleh Food drug administration (FDA), sebagai antidepresan. Meskipun demikian, ada laporan yang kurang menguntungkan tentang efek samping tindakan kekerasan dan bunuh diri. fluoksetin diabsorpsi secara oral. Metabolisme utama di hepatosit hati. Konsentrasi plasma maksimum dicapai setelah 6-8 jam pemberian (dosis 40 mg). Makanan tidak mengganggu penyerapannya.⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽³⁴⁾

Sekitar 95% fluoksetin terikat dengan protein serum (albumin dan α_1 -asam glikoprotein). Distribusi fluoksetine sangat luas dan terdapat dalam ASI. Ia didemetilasi dalam hati menjadi norfluoksetine dan

beberapa metabolit lain yang belum teridentifikasi. Metabolit inaktif yang diproduksi melalui metabolisme hati dikeluarkan melalui ginjal. Waktu paruh eliminasi fluoksetin, setelah pemberian jangka pendek, yaitu 1-3 hari dan setelah pemberian jangka panjang yaitu 4-6 hari. Waktu paruh yang panjang dapat menyebabkan interaksi farmakokinetik obat sampai periode waktu tertentu setelah obat dihentikan. ⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽³⁴⁾

2.2.1 Terapi Fluoksetin dan Depresi

Fluoksetin dapat memperbaiki gangguan depresi. Obat ini dapat diterima dengan baik oleh karena efek sampingnya yang ringan dan batas keamanannya. Fluoksetin bekerja tidak menghambat saluran ion sodium jantung sehingga tidak terlihat efek toksiknya terhadap jantung. Ia juga tidak aktif pada reseptor α -adrenergik, sehingga efek hipotensi ortostatik jarang sekali ditemukan. ⁽²⁰⁾⁽²⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Efek samping yang kontroversi ini sangat jarang terjadi. Fluoksetin bekerja menghambat ambilan kembali (reuptake) neurotransmitter serotonin. Obat-obat yang menghambat ambilan kembali serotonin mempunyai selektivitas yang bervariasi. Struktur dan aktivitas masing-masing SSRI adalah berbeda. Rantai R-enantiomer fluoksetin mengantagonis reseptor 5HT_{1C} pada konsentrasi hampir mikromolar. Relevansi klinisnya dalam hal ini tidak diketahui. ⁽⁵⁾⁽¹⁹⁾⁽³⁷⁾

Fluoksetin bekerja menghambat sementara penembakan (firing) rafe dorsalis, menurunkan fungsi autoreseptor terminal, dan meningkatkan transmisi sinap 5HT₁₇ dalam sel piramida CA3 di hipokampus. Meskipun

dinyatakan selektif terhadap serotonin, dengan otoradiografi terlihat fluoksetin menginduksi down-regulation reseptor β -adrenergik. Efeknya pada β -adrenergic ini sangat minimal sehingga tidak berarti secara klinis. Kemampuannya menghambat histaminergik dan adrenergic sangat minimal. Fluoksetin tidak terikat dengan reseptor muskarinik. Oleh karena itu, efek sampingnya sangat ringan bila dibandingkan dengan trisklik.⁽⁴⁾⁽³⁷⁾⁽⁴¹⁾

2.2.2 Terapi antidepresan dan kognisi

Sementara sebagian besar studi menunjukkan bahwa setidaknya 20% pasien dalam laporan remisi mengalami sedikit kesulitan dengan konsentrasi dan pengambilan keputusan, terapi antidepresan juga telah terbukti memperbaiki hasil kognisi. Dalam meta-analisis oleh Wagner dkk, dampak terapi antidepresan terhadap fungsi kognisi. Hanya 3 dari 15 studi yang memenuhi kriteria inklusi untuk bagian analisis ini, yang menunjukkan perbaikan signifikan dalam fungsi kognisi setelah terapi dibandingkan dengan fungsi kognisi sebelum terapi. Herrera-Guzman dkk menilai fungsi kognisi sebelum terapi dengan escitalopram atau duloxetine, pada akhir 24 minggu terapi, dan sekali lagi setelah 24 minggu penyembuhan tanpa terapi. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hasil tes fungsi kognisi awal antara kedua kelompok obat. Pada akhir 24 minggu terapi, 86% pasien dari keseluruhan populasi pasien dianggap berada dalam remisi penuh dan 14% memiliki remisi parsial. Pasien di kedua kelompok pemberian terapi menunjukkan perbaikan dari awal

dalam memori episodik verbal dan visual, memori yang berfungsi dan kecepatan pemrosesan. Mereka yang berada dalam kelompok duloxetine memiliki lebih banyak perbaikan dalam memori episodik dan memori yang berfungsi dibandingkan yang berada di kelompok escitalopram. Meskipun terdapat bukti perbaikan, namun defisit tetap ada. Pada 24 minggu setelah penghentian terapi, pola disfungsi kognisi yang serupa masih diamati. Sekali lagi, orang-orang dalam kelompok SSRI tetap lebih terganggu dalam memori visual dan verbal episodik daripada kelompok SNRI. Studi yang sama menunjukkan bahwa pada 20 pasien, 12 orang yang merespon terhadap terapi dengan bupropion 150 mg selama 8 minggu, memiliki skor awal yang lebih rendah pada tes memori episodik visual dan kecepatan pemrosesan mental dibandingkan 8 orang yang tidak merespon dengan terapi. Hasil ini menunjukkan bahwa disfungsi proses kognisi bergantung hippocampal dapat menjadi prediksi terhadap respon pengobatan bupropion. Sekali lagi, hasil ini terbatas oleh ukuran sampel kecil yang diteliti.⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽¹⁸⁾

McLennan dan Mathias mengevaluasi data dari 17 laporan yang melibatkan 1.269 subjek untuk menguji hipotesis bahwa disfungsi eksekutif, penanda neuropatologi dari sirkuit saraf frontokortikal, akan berkorelasi negatif dengan respon terhadap terapi dengan serotonin selective reuptake inhibitor. Hasil tinjauan sistematis ini menggambarkan kesulitan dalam mencapai kesimpulan berbasis bukti tentang kognisi. Dalam analisis ini, kinerja awal pada berbagai tes kognisi (untuk fungsi

eksekutif dan atribut kognisi lainnya) berkorelasi positif dengan respon terhadap terapi dalam sebagian besar studi, yang berbeda dengan hasil dengan bupropion. Berbeda juga dengan studi bupropion, responden secara signifikan lebih muda dan memiliki depresi kurang berat pada awal dibandingkan yang bukan responden. Sebanyak 9 penilaian fungsi eksekutif digunakan dalam uji coba yang termasuk dalam analisis. Hasil dari hanya 1 dari 9 tes respon terhadap pengobatan yang diprediksi, dan dengan demikian tidak mendukung hipotesis awal. Prosedur pengujian yang tidak konsisten dan populasi pasien yang digunakan lintas percobaan menghalangi pengambilan kesimpulan dengan satu atau lain cara.⁽²⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁹⁾

Cassano dkk. melakukan penelitian yang membandingkan pengobatan paroxetine (20-40 mg setiap hari) dan fluoksetin (20-60 mg setiap hari) selama 1 tahun, dan sebanyak 242 pasien terlibat. Penulis mengamati bahwa tidak dijumpai kemunduran fungsi kognisi. Sebaliknya, sebagian besar fungsi kognisi yang diuji meningkat terutama pada ingatan dan perhatian. Penulis menyimpulkan bahwa kedua antidepresan tersebut terbukti cocok untuk pengobatan jangka panjang untuk depresi, dan bahwa keduanya dapat meningkatkan kognisi. Namun, penelitian ini memiliki sampel peserta lansia, dan bagaimanapun, profil khusus peserta ini mungkin bukan parameter untuk orang dewasa yang lebih muda.⁽⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽²¹⁾

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa skor tes kognisi yang digunakan tidak meningkat atau menurun pada kelompok fluoksetin. Hal ini mungkin menunjukkan bahwa fluoksetin itu sendiri tidak sangat mempengaruhi kognisi pada pengobatan pasien dewasa yang mengalami depresi sedang. Terdapat kemungkinan bahwa efek fluoksetin pada kognisi mungkin lebih mudah ditunjukkan pada pasien yang mengalami depresi berat.⁽⁷⁾⁽³¹⁾⁽⁴²⁾

2.3 Rational Emotive Behaviour Therapy (REBT)

REBT adalah sistem psikoterapi mengajari individu bagaimana sistem keyakinannya menentukan yang dirasakan dan dilakukannya pada berbagai peristiwa dalam kehidupan. Penekanan REBT pada cara pikiran memengaruhi perasaan menempatkan pendekatan ini pada aliran terapi perilaku-kognisi di mana REBT ini menjadi salah satu pendiri aliran tersebut.⁽⁶⁾⁽²¹⁾⁽⁴⁵⁾

REBT membantu individu-individu menanggulangi problem-problem perilaku dan emosi mereka untuk membawa mereka ke kehidupan yang lebih bahagia, lebih sehat, dan lebih terpenuhi. Hal tersebut dicapai dengan cara setiap individu berpikir lebih rasional, berperasaan tidak terganggu, dan bertindak dengan cara-cara yang dapat mencapai tujuan akhir. Terapis REBT bertujuan membuat dirinya tidak diperlukan lagi dengan mengajari para klien bagaimana menjadi terapis bagi diri mereka

sendiri untuk memecahkan problem di masa sekarang dan masa mendatang.⁽²⁰⁾⁽³⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Menurut Gerald Corey mengasumsikan bahwa Terapi rasional emotif behavior itu adalah terapi yang menitikberatkan untuk berfikir, menilai, memutuskan, menganalisis dan bertindak. Dia juga menegaskan bahwa manusia itu memiliki sumber yang tak terhingga bagi aktualisasi potensi dirinya dan bisa mengubah ketentuan-ketentuan pribadi yang dihadapi dalam tatanan masyarakat.⁽⁶⁾⁽³²⁾⁽⁴¹⁾

2.3.1 Model ABCDE Gangguan dan Perubahan Emosional

REBT menawarkan model relatif sederhana untuk memahami bagaimana aspek pemikiran kita bisa menciptakan perasaan terganggu kita, dan untuk mengatasi pikiran-pikiran yang menimbulkan gangguan seperti itu :⁽⁶⁾⁽¹⁵⁾⁽²⁸⁾

A = *Activating event*, peristiwa yang memicu.

B = *Belief*, keyakinan yang mendasari pandangan seseorang tentang peristiwa tersebut.

C = *Emotional and behavioural consequence*, konsekuensi perilaku dan emosi terutama ditentukan oleh kepercayaan seseorang tentang peristiwa tersebut.

D = *Disputing*, mendebatkan keyakinan yang menyebabkan gangguan.

E = *Effective*, pandangan rasional dan baru yang diikuti perubahan emosional dan perilaku.

REBT menegaskan bahwa keyakinan yang kaku dan absolut dalam bentuk 'mesti', 'seharusnya', 'harus', dan sejenisnya, biasanya ditemukan pada inti gangguan emosional. Kepercayaan tersebut berbentuk sebagai perintah atau tuntutan yang diterapkan pada diri sendiri, orang lain, dunia.⁽⁶⁾⁽²⁸⁾⁽⁴⁶⁾

2.3.2 Teknik-Teknik Terapi Rasional Emotif Behavior

a. Teknik Kognisi

Teknik ini membantu klien berpikir mengenai pemikirannya dengan cara yang lebih konstruktif. Klien diajar untuk memeriksa bukti-bukti yang mendukung dan menentang keyakinan-keyakinan irasionalnya dengan menggunakan tiga kriteria utama :

1. Logika. Hanya karena Anda sangat ingin presentasi dengan bagus, bagaimana logikanya bahwa Anda harus presentasi dengan bagus?
2. Realisme. Di mana buktinya bahwa dunia mematuhi tuntutan Anda? Jika benar, Anda akan dijamin melakukan presentasi dengan bagus setiap saat tanpa mengalami kecemasan apa pun. Itukah problem sebenarnya?
3. Kemanfaatan. Seberapa bermanfaatkah untuk selalu berpegang pada keyakinan itu? Apa manfaat keyakinan itu jika Anda terus menuntut diri Anda harus melakukan presentasi yang bagus?⁽¹⁵⁾⁽²⁷⁾⁽³⁶⁾

b. Teknik Perilaku

Teknik ini dinegosiasikan dengan klien atas dasar sifatnya yang menantang, tetapi tidak sampai membuat kewalahan, yaitu tugas-tugas

yang cukup menstimulasi untuk mewujudkan perubahan terapeutik, namun tidak terlalu menakutkan karena justru akan menghambat klien menjalankan tugas-tugas tersebut.⁽⁵⁾⁽²⁰⁾⁽²⁷⁾

c. Teknik Emotif

Ini sepenuhnya melibatkan emosi klien saat ia dengan penuh semangat melawan keyakinan-keyakinan irasionalnya. Teknik ini merupakan latihan penyerangan rasa malu di mana klien berperilaku dengan cara yang memalukan di kehidupan nyata untuk menimbulkan cemoohan atau celaan publik.⁽⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽²⁸⁾

2.3.3 Efek Psikoterapi terhadap Disfungsi Kognisi

Strategi psikoterapi dapat membantu untuk keluhan kognisi pada depresi, tetapi terdapat beberapa studi yang mengejutkan tentang psikoterapi dan disfungsi kognisi secara subyektif atau objektif. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa terapi CBT tidak hanya memperbaiki gejala depresi, tetapi juga memperbaiki fungsi psikososial pada pasien dengan depresi berulang; masuk akal bahwa perbaikan tersebut dapat dimediasi oleh perbaikan kognisi. Kelompok REBT/CBT mengikuti prinsip-prinsip terapi REBT dan disampaikan dalam 16 sesi kelompok mingguan. Terdapat 6 hingga 8 anggota dalam kelompok terapi. Protokol diadaptasi setelah yang sebelumnya digunakan pada orang dewasa di Rumania. Protokol tersebut mencakup penggunaan gabungan dari aktivasi perilaku dan teknik restrukturisasi kognisi untuk mengatasi inti keyakinan irasional (mis., tuntutan dan depresiasi diri, tetapi juga menimbulkan

malapetaka/mengerikan dan intoleransi frustrasi, jika muncul) dan merestrukturisasi mereka menjadi keyakinan rasional (mis., preferensi/fleksibilitas daripada tuntutan; penerimaan diri daripada depresiasi diri). Dengan demikian, protokol kelompok REBT/CBT difokuskan pada : ⁽⁶⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴⁶⁾

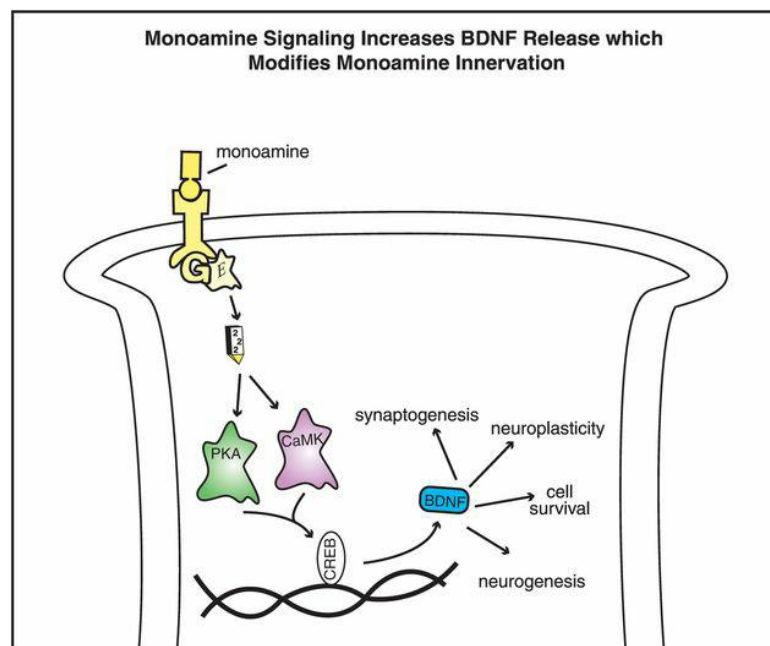
- a. Menekankan penerimaan diri tanpa syarat.
- b. Masalah sekunder seperti depresi tentang depresi.
- c. Restrukturisasi tuntutan khususnya, yang dianggap sebagai inti keyakinan pada depresi.

Fungsi kognisi tidak secara khusus ditargetkan pertama dalam psikoterapi (seperti dalam strategi REBT/CBT lainnya), tetapi fungsi kognisi diidentifikasi, dianalisis, dan digunakan untuk mengakses dan kemudian mengubah inti keyakinan (yaitu, keyakinan irasional, sering dalam bentuk tuntutan dan/atau depresiasi diri). ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁴⁶⁾

2.4 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) adalah neurotrofin yang sangat penting untuk kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan pemeliharaan neuron pada sirkuit otak utama yang terlibat dalam fungsi emosional dan kognisi. Bukti konvergen menunjukkan bahwa mekanisme neuroplastik yang melibatkan BDNF berubah secara merusak pada depresi. Disini, bukti klinis dan praklinis menunjukkan bahwa patologi depresi yang diinduksi stres berkontribusi pada perubahan kadar dan

fungsi BDNF pada orang dengan depresi dan, dengan demikian, gangguan neuroplastisitas pada tingkat sirkuit dan regional. Sebaliknya, terapi efektif yang mengurangi gejala-gejala yang terkait depresi (misalnya, antidepresan dan psikoterapi) mengoptimalkan BDNF di bagian utama otak, mendukung fungsi kesehatan dan pemulihan saraf pada sirkuit terkait depresi, dan meningkatkan respons farmakoterapi. Pengetahuan yang lebih besar tentang hubungan timbal balik antara BDNF, depresi, mekanisme kerja terapi, dan neuroplastisitas penting karena harus mendahului asal mula dan penyebaran pengobatan.⁽⁹⁾⁽¹⁾⁽¹⁷⁾



Gambar 2.4. Pensinyalan monoamina dan pelepasan BDNF dari otak.⁽¹⁵⁾

2.4.1 Lokalisasi, Sintesis, Pelepasan, dan Pengikatan BDNF

Neurotrofin adalah keluarga protein yang sangat erat kaitannya di otak yang berkontribusi terhadap kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan pemeliharaan neuron dan berpartisipasi dalam berbagai fungsi

pembelajaran dan memori. Tidak diragukan lagi, sebagian besar literatur yang menghubungkan neurotrofin dengan depresi melibatkan penelitian BDNF. BDNF telah terbukti menjadi salah satu neurotrofin yang paling dapat diinduksi dengan psikoterapi, mendorong fokus pada neurotrofin ini.⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽¹⁸⁾

Sintesis BDNF terjadi pada sistem saraf pusat dan perifer oleh neuron target dalam kondisi fisiologis dan oleh astrosit yang menyertai cedera, peradangan, atau pemberian antidepresan. Pada otak, neuron dianggap sebagai sumber seluler yang signifikan dari BDNF, dan sintesis terjadi di daerah yang berpartisipasi dalam fungsi emosional dan kognisi. Studi ekspresi gen pada manusia telah mengungkapkan bahwa BDNF merupakan pusat tertinggi pada korteks, hipokampus, amigdala, dasar otak bagian depan, kompleks vagal dorsal, otak bagian belakang, dan otak bagian tengah. Beberapa bagian otak secara terbalik mengangkut BDNF dari daerah proyeksi mereka. Neuron noradrenergik dari lokus coeruleus secara terbalik mengangkut BDNF dari korteks frontal dan entorhinal. Tampaknya bahwa sembilan promotor gen yang berbeda menginduksi pelepasan spesifik jaringan dari 24 transkrip BDNF yang berbeda, menunjukkan regulasi bertingkat dari pelepasan di seluruh regio otak. Penggunaan promotor yang berbeda dapat memfasilitasi keterlibatan berbagai faktor pengaturan transkripsi dan sinyal penargetan mRNA, faktor-faktor yang mendorong tranlasi BDNF ke lokasi sinaptik yang teraktivasi.⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽¹⁸⁾

BDNF disintesis sebagai prekursor (protein pra-pro-BDNF) yang dihasilkan dari pembelahan protein pro-BDNF 32kDa. Pro-BDNF dapat dipecah secara proteolitik intraseluler oleh enzim PC7 dan disekresikan sebagai bentuk dewasa 14kDa atau dapat disekresikan sebagai pro-BDNF dan kemudian dibelah secara ekstraseluler oleh protease. Kedua bentuk BDNF (pro-BDNF dan matur) diurutkan dan dikemas menjadi vesikel untuk sekresi yang bergantung pada aktivitas. Pro-BDNF dapat diinternalisasi dan disimpan oleh astrosit dan kemudian dirilis sebagai bentuk yang belum matang (pro-BDNF) atau matur (BDNF).⁽²⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽¹⁰⁾

2.4.2 Abnormalitas BDNF pada Individu dengan Depresi

Terdapat bukti klinis yang kuat yang melibatkan peran BDNF dalam patobiologi depresi. Pengurangan perifer pada BDNF matur dalam serum dan plasma telah diamati pada individu dengan depresi dan dalam kasus bunuh diri, serta stress psikososial tampaknya berperan dalam penurunan tersebut. Temuan dari meta-analisis dan tinjauan sistematis terbaru menunjukkan kadar dan bentuk pro-dan matur dari BDNF serum yang secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan gangguan depresi yang bebas antidepresan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat. Meskipun demikian, kadar BDNF serum cenderung menormalisasikan dalam merespon beberapa perawatan (mis., antidepresan, terapi elektrokonvulsif) dan psikoterapi.⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽³²⁾

Pengurangan sentral dalam BDNF di regio otak tertentu juga telah dilaporkan. Sebuah studi postmortem dari orang dengan depresi

melaporkan penurunan protein BDNF pada hipokampus, bersama dengan volum hipokampus yang lebih kecil. Dunham dan rekannya melaporkan penurunan pro-BDNF pada semua lapisan hipokampus kanan pada individu dengan depresi. Sampel postmortem hipokampus yang diambil dari kelengkapan kasus bunuh diri menunjukkan peningkatan mRNA untuk reseptor p75, mengisyaratkan bahwa LTP dan pemangkasan dapat mendasari patologi hipokampus. Thompson dan rekannya melaporkan penurunan mRNA BDNF pada lapisan II dari korteks entorhinal relatif terhadap kontrol. Kadar BDNF berkurang dalam hipokampus sampel postmortem yang diambil dari kelengkapan bunuh diri. Aktivitas pensinyalan MAP kinase, jalur pensinyalan hilir utama yang terkait dengan TrkB, berkurang pada individu dengan depresi. Sebaliknya, individu yang diobati dengan obat antidepresan menunjukkan peningkatan ekspresi BDNF dan *cAMP Response Element-Binding Protein* (CREB) di daerah otak tertentu.⁽¹³⁾⁽¹⁸⁾⁽³⁶⁾

Pengetahuan tentang kadar dan fungsi BDNF relevan untuk tujuan penelitian dan pengobatan depresi karena beberapa alasan yang tercantum.

1. Fungsi BDNF yang berubah dapat berkontribusi pada peningkatan risiko depresi dan perilaku bunuh diri.
2. Dengan penyempurnaan pengetahuan saat ini, BDNF akhirnya dapat berfungsi sebagai biomarker depresi dan perilaku bunuh diri pada

individu dengan depresi dan meningkatkan upaya terhadap diagnostik dan pengobatan.

3. Normalisasi yang diinduksi oleh pengobatan BDNF dapat meningkatkan kesehatan saraf dan pemulihan fungsi dari penyakit. Selain itu, pemberian teknik penambah BDNF (mis., psikoterapi) dapat meningkatkan respons farmakoterapi. ⁽²⁰⁾⁽³⁸⁾⁽⁴¹⁾

2.4.3 BDNF, Plastisitas, dan Perlindungan Saraf dalam Depresi

Telah diusulkan bahwa pensinyalan BDNF adalah mediator utama plastisitas saraf yang bergantung pada aktivitas dan penghitungan ulang sirkuit terkait depresi. Studi neuroimaging telah menunjukkan defisit fungsional dalam proses kognisi dan afektif selama fase awal penyakit, perubahan yang menjadi semakin terganggu dengan perkembangan penyakit, dan munculnya gangguan struktural pada korteks frontal dan hipokampus. Bersama-sama, defisit fungsional dan struktural mengganggu regulasi kognisi dan afektif yang bergantung pada integritas tingkat-sirkuit dari sistem prefrontal-thalamo-limbik dan limbik-striatal-pallidal-thalamik. Secara wajar, gangguan tingkat sirkuit dapat menghambat pembelajaran di masa depan. Regio korteks terdiri dari jaringan kontrol kognisi, sedangkan daerah subkorteks terdiri dari jaringan pemrosesan afektif. Individu yang mengalami depresi menunjukkan gangguan pada jaringan kontrol kognisi yang dibuktikan dengan ketidakmampuan mereka untuk melepaskan diri dari rangsangan negatif. ⁽¹⁶⁾⁽²⁷⁾⁽³¹⁾⁽⁴³⁾

Yang melekat pada keadaan depresi yaitu ketidakmampuan untuk kembali ke fungsi sirkuit normal setelah pengurangan situasi yang penuh tekanan (baik secara psikologis atau fisik), sebuah fenomena yang tampaknya mencerminkan plastisitas yang berkurang. Atrofi hipokampus dan sirkuit otak yang terputus menjadi semakin resisten terhadap perubahan tanpa adanya intervensi eksogen yang mendorong pemulihan. Bagian dari perlawanan ini adalah hasil dari pemutusan dan hilangnya fungsi yang terjadi secara sekunder dari penurunan sinaptik.⁽²⁾⁽¹⁸⁾⁽³⁵⁾

Sinaps biasanya menunjukkan plastisitas, suatu keadaan di mana fungsi dan strukturnya dimodifikasi sebagai respons terhadap aktivitas dan faktor-faktor dalam lingkungan seluler. LTP adalah salah satu bentuk plastisitas sinaptik fungsional, dimana koneksi antara sinaps diperkuat dengan aktivitas, sebuah proses yang mendasar untuk pembelajaran dan memori. Namun, syarat untuk memperkuat LTP yaitu dengan keberadaan BDNF yang matur. LTP merupakan bentuk plastisitas fungsional lainnya, di mana satu set sinaps menunjukkan pengurangan kapasitas untuk mendapatkan respons satu sama lain, sebuah proses yang sangat penting untuk dilupakan. Persyaratan untuk LTP adalah kadar pro-BDNF yang memadai. LTP dan LTD mengatur plastisitas homeostatis dan fungsi sirkuit neuron dalam sirkuit emosional. Regulasi ini dilakukan dengan kemampuan stimulasi frekuensi tinggi (tetapi bukan frekuensi rendah) untuk menginduksi sekresi aktivator plasminogen jaringan, suatu protease yang mengubah pro-BDNF ekstraseluler menjadi BDNF matur. Tidak

mengherankan, penelitian tentang hipokampus pada individu dengan gangguan depresi telah mengungkapkan bahwa penurunan volume secara positif terkait dengan tingkat keparahan gejala, durasi, dan hasil pengobatan.⁽²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁸⁾

Untungnya, pemberian obat antidepresan meningkatkan pergantian sinaps, meningkatkan aktivasi gen plastisitas sinaptik, dan mendukung konektivitas fungsional dalam hipokampus pasca stres, proses yang bergantung pada pensinyalan TrkB. Juga, pemberian antidepresan meningkatkan fosforilasi reseptor TrkB di hipokampus dan korteks dari tikus dalam beberapa jam dan meningkatkan translokasi reseptor TrkB ke lokasi sinaps. Melalui fosforilasi BDNF dan mekanisme lainnya, obat antidepresan tampaknya mengaktifkan kembali neuroplastisitas.⁽²⁾⁽¹³⁾⁽²⁷⁾

Vetencourt dan koleganya sebelumnya melaporkan bahwa pemberian fluoksetin kronis, pada dosis yang menghasilkan kadar fluoksetin serum dalam rentang terapeutik pada manusia, dapat mengembalikan plastisitas dominasi okular pada masa dewasa dan mendukung pemulihan visual pada hewan coba dewasa dengan amblyopia. Efek ini disertai dengan penurunan inhibisi intrakortikal dan peningkatan ekspresi BDNF pada korteks visual. Demikian pula, infus BDNF langsung ke dalam korteks visual merekapitulasi efek fluoksetin, menunjukkan bahwa obat antidepresan mengembalikan plastisitas seperti periode kritis pada korteks visual.⁽⁹⁾⁽¹⁶⁾⁽³¹⁾

Kobayashi dan rekannya menunjukkan bahwa pengobatan kronis tikus dewasa dengan fluoksetin sangat mengurangi ekspresi calbindin, sebuah penanda untuk sel granula matur di hipokampus. Selain itu, pemberian kronis fluoksetin menginduksi sifat membran aktif yang menyerupai sel granula yang imatur dan secara bersamaan mengurangi fasilitasi sinaptik yang merupakan karakteristik dari transmisi sinyal dentate ke CA3 yang matur, menunjukkan bahwa obat membalikkan keadaan maturasi neuronal pada hipokampus dewasa.⁽²⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁷⁾

Karpova dan rekannya menyelidiki efek antidepresan pada pengalaman perilaku dengan menggunakan paradigma mengondisikan ketakutan dan memunahkan ketakutan pada tikus. Mereka menggabungkan pelatihan kepunahan dengan pemberian fluoksetin lama dan menginduksi hilangnya memori ketakutan yang dikondisikan pada hewan dewasa, efek yang tidak dapat diproduksi tanpa obat. Secara mengejutkan, pemberian fluoksetin memengaruhi plastisitas sinaptik yang terefektasi dan memfasilitasi konversi sirkuit memori ketakutan menjadi keadaan yang belum matang, efek yang dimediasi oleh BDNF. Para penulis menyimpulkan bahwa plastisitas yang diinduksi oleh fluoksetin memungkinkan penghapusan rasa takut dengan remodeling sirkuit memori, menunjukkan bahwa obat antidepresan dapat digunakan untuk plastisitas utama pada sirkuit yang mendahului rehabilitasi psikologis untuk memfasilitasi reorganisasi dan fungsi yang tepat dari jaringan depresi.⁽⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽²³⁾

Dalam penelitian lain, Chollet dan koleganya tentang pasien yang menderita stroke yang mendapatkan fluoksetin sebagai tambahan untuk terapi fisik. Hasil uji coba menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan resep fluoksetin dengan terapi fisik mengalami peningkatan terhadap pemulihan motorik setelah 3 bulan. Temuan ini mendukung gagasan bahwa mekanisme obat antidepresan melibatkan reaktivasi neuroplastisitas dan fasilitasi reorganisasi fungsional dari jaringan saraf ketika disertai dengan pengayaan lingkungan. Dengan sewajarnya, mereka menggaris bawahi pentingnya menyelesaikan situasi stres yang awalnya menginduksi gangguan fungsional dan struktural dalam sirkuit yang berhubungan dengan suasana hati dan dari perolehan biomarker yang memfasilitasi pendeteksian dan rehabilitasi dini sebelum penyakit memperoleh pijakan yang kuat. Juga, bukti ini menyoroti kebutuhan kritis yang belum terpenuhi untuk terapi antidepresan baru yang mengerahkan onset kerja yang lebih cepat dan efikasi yang lebih besar. Oleh karena itu, beragam investigasi praklinis dan klinis yang bertujuan untuk memahami bagaimana terapi dapat digunakan untuk memanfaatkan mekanisme homeostatis yang mengatur pelepasan dan fungsi neurotrofin untuk mengurangi penyakit terkait gangguan depresi, khususnya psikoterapi.⁽¹⁾⁽²²⁾⁽⁴⁰⁾

2.4.4 REBT, BDNF, dan Neuroplastisitas

Penelitian praklinis menunjukkan bahwa REBT meregulasi ekspresi BDNF dalam hipokampus. Sejumlah penelitian lain menggarisbawahi

hubungan yang tak terpisahkan antara REBT dan optimisasi kadar BDNF. REBT mengoptimalkan kadar dan fungsi sistem neurotransmitter (mis., glutamat, GABA, serotonin, dopamin, dan noradrenalin). Pada gilirannya, perubahan dalam transmisi saraf memediasi perubahan pelepasan gen BDNF di berbagai regio otak (mis., hipokampus, nucleus accumbens, dan amigdala). Penelitian praklinis dan klinis yang kuat menunjukkan bahwa REBT meningkatkan neurogenesis dan plastisitas melalui mekanisme yang bergantung pada BDNF, terutama ketika dipasangkan dengan pengayaan lingkungan. Penelitian lain menunjukkan bahwa REBT melemahkan proses inflamasi dan menginduksi respon stres yang lebih tangguh. Kemampuan REBT untuk mengurangi disregulasi HPA aksis sangat penting untuk mencegah atrofi hipokampus pada orang dengan depresi akibat paparan kronis dari neuron hipokampus pada peningkatan kadar glukokortikoid menginduksi retraksi dendrit.⁽⁶⁾⁽¹⁹⁾⁽⁴²⁾

Bukti praklinis yang timbul menunjukkan bahwa REBT dapat mengurangi disfungsi astrosit yang terlihat pada gangguan depresi. Penelitian menunjukkan bahwa stres kronis mengurangi jumlah proyeksi astrosit, sedangkan REBT meningkatkan jumlah proyeksi astrosit, sebuah temuan yang signifikan mengingat bahwa tingkat proyeksi astrosit merupakan penanda kesejahteraan dalam sel-sel tersebut. Memperkuat gagasan tentang hubungan antara fungsi astrosit dan BDNF merupakan penelitian praklinis yang menunjukkan bahwa infus BDNF mampu melemahkan pengurangan kadar asam fibrillar sel glial hipokampus yang

merupakan konsekuensi dari stres kronis yang tidak dapat diprediksi.⁽¹⁶⁾⁽²⁷⁾⁽³¹⁾

Hubungan antara REBT dan BDNF adalah penyelidikan klinis dari struktur dan fungsi otak. Studi-studi ini menegaskan REBT meningkatkan kadar BDNF perifer, volume darah dalam gyrus dentata, materi substansia grisea pada korteks prefrontal dan cingulata, ukuran hipokampus kanan dan kiri, dan kinerja memori pada manusia. Yang menggembirakan, peningkatan ukuran hippocampal berkorelasi dengan peningkatan kinerja memori spasial pada orang yang sehat dan mengalami perubahan neurodegeneratif, menunjukkan bahwa REBT dapat mengurangi defisit kognisi yang dialami dalam depresi. Studi klinis telah menunjukkan bahwa REBT, meningkatkan kadar BDNF plasma, yang penting oleh karena kadar BDNF plasma terkait dengan perubahan kadar BDNF, plastisitas sinaps, dan kemampuan belajar, sedangkan blokade BDNF pada reseptor TrkB mengurangi efek REBT pada plastisitas sinaps.⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽¹⁴⁾⁽⁴³⁾

2.5 Instrumen

2.5.1 HDRS (Hamilton Depression Rating Scale)

HDRS adalah beberapa item kuesioner yang digunakan untuk mengetahui indikasi depresi dan sebagai panduan dalam melakukan evaluasi terhadap proses pemulihan. Kuesioner dirancang untuk dirancang untuk orang dewasa dan digunakan melalui penyelidikan terhadap suasana hati, perasaan bersalah, gagasan bunuh diri, insomnia, agitasi atau retardasi,

kecemasan, penurunan berat badan, dan gejala somatik. Skala HDRS terdiri dari 21 item pernyataan dengan pilihan 0 Tidak ada gejala, 1 gejala ringan, 2 gejala sedang, 3 gejala berat, 4 gejala sangat berat. Interpretasi pada penilaian skala HDRS mencakup, nilai total \leq = normal, nilai keseluruhan 8-13= depresi ringan, nilai keseluruhan 14-18= depresi sedang, nilai keseluruhan 19-22= depresi berat.⁽¹²⁾

2.5.2 MoCa-Ina

Fungsi kognisi meliputi kemampuan atensi, memori, bahasa, visuospasial dan kemampuan eksekutif seperti merencanakan, menilai, mengawasi dan melakukan evaluasi. Dari beberapa penelitian fungsi kognisi dapat diukur dengan menggunakan instrument *Montreal Cognitif Assesment versi Indonesia* (MoCa-Ina), yang meliputi visuospasial/eksekutif, penamaan, memori, atensi, Bahasa, abstraksi, delayed recall dan orientasi. MoCa-Ina dipilih karena sensitivitasnya lebih baik untuk menilai fungsi kognisi dibandingkan instrument lainnya seperti *Mini Mental State Exam* (MMSE).⁽¹²⁾