

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Depresi merupakan salah satu gangguan mental paling umum yang berdampak besar pada kesehatan masyarakat. Berdasarkan laporan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), lebih dari 264 juta orang menderita gangguan depresi di seluruh dunia. Depresi berkaitan dengan komplikasi yang signifikan seperti perubahan suasana hati, nafsu makan, dan berat badan, kehilangan minat, kurangnya energi, anhedonia, dan perasaan tidak berharga. Depresi yang tidak diobati akan mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas (Gao *et al.*, 2024). Depresi juga mempengaruhi perkembangan beberapa penyakit medis kronis, termasuk penyakit jantung dan diabetes, yang mengakibatkan cacat lebih lanjut dan kualitas hidup yang rendah (Cho *et al.*, 2019).

Kualitas hidup yang buruk pada penderita depresi dapat meningkatkan kerentanan terhadap komplikasi medis seperti penyakit jantung kronis, diabetes melitus, dan hipertensi akibat efek stres yang menurunkan kekebalan tubuh. Saat ini, kualitas hidup dianggap sebagai komponen penting dan indikator prognosis penyakit mental dan direkomendasikan untuk diintegrasikan dalam evaluasi klinis dan intervensi pada penderita penyakit mental berat (Shumye, Belayneh dan Mengistu, 2019).

Pedoman saat ini menyarankan pengobatan depresi mayor dengan antidepresan monoterapi seperti mirtazapine, bupropion, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), dan serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (Barnabé *et al.*, 2015; Gao *et al.*, 2024). Antidepresan generasi kedua memiliki efektivitas yang sama terhadap kualitas hidup, namun berbeda dalam farmakokinetik, farmakodinamik, dan efek sampingnya, yang dapat memengaruhi pemilihan pengobatan. Fluoxetin memiliki spesifisitas pengikatannya lebih baik dibandingkan antidepresan trisiklik dan inhibitor monoamine oksidase (Adjei, Adunlin dan Ali, 2023). Fluoxetin dapat meningkatkan kadar serotonin di otak dan bekerja pada proses inflamasi, menurunkan tingkat sitokin proinflamasi (Almeida *et al.*, 2020). Namun penggunaan fluoxetin dapat menyebabkan penurunan berat badan dan agitasi (Adjei, Adunlin dan Ali, 2023). Strategi baru untuk meningkatkan kemanjuran pengobatan depresi adalah dengan pemberian mikronutrien tambahan seperti asam folat dan metilkobalamin (Gao *et al.*, 2024).

Penggunaan asam folat dan metilkobalamin sebagai adjuvan pengobatan depresi muncul karena adanya metabolisme terkait antara asam folat dan metilkobalamin dengan homosistein. Homosistein merupakan asam amino yang merupakan perantara dalam konversi biokimia metionin menjadi sistein dan akhirnya glutathione. Fungsi normal metabolisme homosistein bergantung pada asupan tiga vitamin yang cukup: vitamin B9 (folat/asam folat), vitamin B12 (kobalamin), dan vitamin

B6 (piridoksal fosfat) (Olaso-Gonzalez *et al.*, 2022).

Pada pasien depresi dilaporkan mempunyai kadar homosistein lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat (Moradi *et al.*, 2021). Tingginya kadar homosistein (hiperhomosisteinemia) dapat menghambat neurotransmitter dan mengubah aktivitasnya, yang dapat menyebabkan depresi. Hiperhomosisteinemia juga menyebabkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan apoptosis pada neuron dopaminergik yang dapat menyebabkan depresi. Penyebab signifikan paling umum dari hiperhomosisteinemia dinyatakan akibat insufisiensi atau gangguan fungsi satu atau lebih vitamin B (folat, B12, B6 dan B2) yang terlibat sebagai koenzim dalam metabolismenya (Smith dan Refsum, 2021). Normalisasi status vitamin dengan suplementasi asam folat dan metilkobalamin dilaporkan dapat menurunkan konsentrasi homosistein (Olaso-Gonzalez *et al.*, 2022).

Penelitian sebelumnya telah dilaporkan oleh Gao *et al.* (2024) bahwa suplementasi asam folat secara signifikan meringankan gejala depresi. Penelitian Dewi *et al.* (2023) meneliti pengaruh terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar homosistein dan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidon dengan hasil bahwa terjadi penurunan signifikan kadar homosistein dan fungsi kognitif setelah 8 minggu terapi. Namun penggunaan terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin belum pernah diteliti pada pasien depresi dalam kaitannya dengan kadar homosistein dan kualitas hidup. Adanya peran asam folat dan

metilkobalamin sebagai adjuvan pada terapi fluoxetin dalam meningkatkan efikasi pengobatan pasien depresi dengan menurunkan kadar homosistein dan meningkatkan kualitas hidup dapat menjadi pilihan pengobatan yang menjanjikan yang lebih manjur dan efek sampingnya rendah. Atas dasar ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait pengaruh pemberian terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar homosistein dan kualitas hidup pasien depresi yang mendapat terapi fluoxetin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Bagaimana pengaruh pemberian terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar homosisteine dan kualitas hidup pasien depresi yang mendapat terapi fluoxetin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk membandingkan pengaruh pemberian terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar homosisteine dan kualitas hidup pasien depresi yang mendapat terapi fluoxetin.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan perubahan kadar homosisteine antara pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetin dan adjuvan asam folat dan

metilkobalamin dengan pasien yang hanya mendapatkan terapi fluoxetin.

2. Membandingkan perubahan kualitas hidup antara pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetin dan adjuvan asam folat dan metilkobalamin dengan pasien yang hanya mendapatkan terapi fluoxetin.
3. Menganalisis lebih baik korelasi perubahan kadar homosistein dan kualitas hidup pada pasien depresi setelah terapi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah pemberian adjuvan asam folat dan metilkobalamin dapat menurunkan kadar homosisteine dan meningkatkan kualitas hidup yang lebih besar dibandingkan tanpa pemberian adjuvan asam folat dan metilkobalamin pada pasien depresi yang mendapatkan fluoxetin.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai bahan acuan bagi Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa/Psikiater untuk penatalaksanaan pasien depresi terutama dalam memperbaiki kualitas hidup pasien.

1.5.2 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh pemberian adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar homosisteine dan kualitas hidup pasien depresi yang mendapatkan fluoxetin.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar homosisteine dan kualitas hidup pasien depresi yang mendapatkan fluoxetin.

1.5.3 Manfaat Metodologik

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian adjuvan asam folat dan metilkobalamin pada pasien depresi yang mendapatkan fluoxetin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Depresi

2.1.1 Definisi depresi

Depresi dapat merujuk pada gejala dan penyakit. Sebagai gejala, depresi dikenali sebagai suasana hati yang berada pada kontinum dari kesedihan hingga depresi berat yang patologis. Menurut edisi kelima dari Manual Diagnostik dan Statistik Gangguan Mental (DSM-5), depresi didiagnosis ketika gejala depresi bertahan selama setidaknya dua minggu dan gejala terkait lainnya, seperti penurunan atau penambahan berat badan tanpa perubahan pola makan, insomnia atau hipersomnia, agitasi atau retardasi psikomotor, kelelahan, perasaan tidak berharga atau rasa bersalah yang berlebihan atau tidak pantas, penurunan kemampuan untuk berpikir atau berkonsentrasi, atau pikiran berulang tentang kematian atau keinginan bunuh diri, harus ditambahkan (Moon, Oh-Park dan Lee, 2018).

Depresi merupakan penyakit dengan suasana hati yang memburuk sebagai simptomatologi utamanya. Ada pula perasaan menyakitkan, humor yang buruk, kesedihan yang mendalam dan serangan panik, penurunan kinerja berbagai fungsi psikis dan kognitif, kecenderungan untuk mengisolasi diri, demotivasi, apatis, abulia, kesulitan untuk menikmati hidup, putus asa, hambatan motorik, hipotonia dan pikiran negatif, termasuk kemungkinan delusi dalam kasus-kasus yang sangat parah. Di sisi lain,

depresi dapat menghadirkan simptomatologi somatik terkait yang sangat beragam, beberapa perubahan organik sering kali sesuai dengan cara-cara larva atau terbungkus untuk menjalani depresi. Depresi dianggap sebagai penyakit mental yang terdiri dari gangguan suasana hati, dengan gejala biasanya berupa keadaan putus asa dan tidak bahagia yang bersifat sementara atau permanen. Dengan demikian, depresi didefinisikan sebagai gangguan mental yang ditandai dengan adanya kesedihan, kehilangan kesenangan, perasaan bersalah dan harga diri yang rendah, disertai dengan perubahan pola tidur dan nafsu makan, kurangnya konsentrasi, dan perasaan lelah, yang dapat menjadi kronis dan berulang, membuat orang tersebut tidak berfungsi dalam aktivitas sehari-hari (Rondón Bernard, 2018).

2.1.2 Patofisiologi depresi

1. Hipotesis monoamine

Depresi adalah gangguan kejiwaan yang terkenal yang melibatkan disregulasi sistem monoamina yang menyebabkan ketidakseimbangan neurotransmitter, seperti 5HT, dopamin, dan norepinefrin. Monoamina adalah molekul yang terlibat dalam proses transmisi informasi dengan menghubungkan neuron presinaptik ke postsinaptik. 5HT adalah monoamina sistem saraf pusat yang memiliki peran penting dalam mengatur nafsu makan, siklus sirkadian, kecemasan, memori, dan pembelajaran. Selain 5HT, dopamin adalah monoamina penting lainnya yang memicu motivasi dan memodulasi kesenangan, penghargaan, dan

emosi. Selain itu, norepinefrin adalah monoamina penting lainnya yang bertanggung jawab atas perhatian, emosi, kognisi, dan interaksi sosial. Hipotesis monoamina dirumuskan didasarkan pada kemanjuran obat antidepresan, seperti selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), norepinephrine–dopamine reuptake inhibitor (NDRI), tricyclic antidepresan (TCA), dan monoamine oxidase inhibitor (MAOIs). Mekanisme kerja hipotesis ini dengan antidepresan adalah: (1) penghambatan reuptake 5HT dan/atau NA; (2) penghambatan presinaptik antagonis 5HT dan/atau NA; dan (3) penghambatan monoamine oxidase (MAO). Temuan pada mekanisme kerja ini menunjukkan bahwa pengobatan kronis dengan antidepresan pada akhirnya menyebabkan peningkatan kadar monoamina. Selain 5HT, dopamin, dan norepinefrin, asam γ -aminobutyric (GABA) juga dilaporkan mempengaruhi depresi. GABA berperan dalam depresi dan kecemasan melalui interaksinya dengan sitokin inflamasi, NF- κ B, dan jalur pensinyalan p38 MAPK (Zakaria, Samhani dan Mustafa, 2022).

2. Hipotesis inflamasi

Inflamasi mengaktifkan jalur kynurenine dalam depresi [196]. Jalur ini menyebabkan efek kaskade melalui peningkatan ROS dan toksisitas glutamat serta pengurangan 5HT dan BDNF. Karena sifat anti-inflamasinya, Hidrosilat juga dapat mengatur BDNF, sehingga meringankan gejala depresi (Zakaria, Samhani dan Mustafa, 2022)

3. Neurotransmitter systems

Neurotransmitter berperan penting dalam etiologi depresi. Serotonin (5-HT) didistribusikan secara luas ke seluruh sistem saraf dan kekurangannya dapat menyebabkan depresi, fobia, kecemasan, dan gangguan kesehatan mental lainnya. Ada tiga kemungkinan mekanisme yang bertanggung jawab atas gangguan fungsi 5-HT_{1A} pada depresi: isolasi sosial yang mengurangi neurotransmisi 5-HT₁, reseptor 5-HT₂ yang menghambat neurotransmisi 5-HT₁, dan hiperkortisolemia yang menghambat neurotransmisi 5-HT₁. Protein endogen, seperti BDNF dan neurotrophin-3, terkait dengan pertumbuhan dan fungsi neuron 5-HT di otak orang dewasa. Di otak, dopamin (DA) adalah pemancar dominan yang mengatur perilaku dan merupakan prekursor epinefrin dan norepinefrin (NE). Depresi dan transmisi DA berhubungan erat di sistem syaraf pusat (SSP). Selain itu, pasien dengan depresi memiliki peningkatan tingkat transportasi DA, yang membuat neuron presinaptik lebih efektif dalam menyerap kembali DA. Glutamat adalah neurotransmitter eksitatori utama dan berkontribusi pada plastisitas sinaptik, aktivitas kognitif, dan perilaku motivasional dan emosional di otak. Depresi berhubungan dengan sistem glutamat. Peningkatan kadar glutamat dalam darah, cairan serebrospinal (CSF), dan otak pasien dengan depresi, serta gangguan subunit reseptor N-metil-D-aspartat (NMDAR) di otak. Penghambatan fungsi NMDAR memiliki efek antidepresan dan melindungi neuron hipokampus dari perubahan morfologi yang disebabkan oleh stres. Berbeda dengan

glutamat, asam γ -aminobutyric (GABA) adalah neurotransmitter inhibitor utama. Neuron GABA hanya merupakan persentase kecil dibandingkan dengan neuron glutamat, tetapi neurotransmisi inhibitor merupakan aspek penting dari fungsi otak karena menyeimbangkan transmisi eksitatori. Depresi disebabkan oleh ketidakseimbangan sistem GABA dan glutamat, dan aktivasi sistem GABA menghasilkan aktivitas antidepresan melalui keterlibatan mediator reseptor GABA A (Tian *et al.*, 2022).

4. Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal

Sumbu HPA berperan utama terhadap respons stres. Perubahan pada sumbu HPA selama penyakit depresi dapat mencerminkan pengaruh stres dan menentukan manifestasi gejala depresi. Stres memicu pelepasan hormon pelepas kortikotropin (CRH) dari hipotalamus diikuti dengan merangsang produksi hormon adrenokortikotropik (ACTH) di hipofisis, yang kemudian meningkatkan sekresi glukokortikoid dari korteks adrenal. Glukokortikoid berinteraksi dengan reseptornya di beberapa jaringan target, seperti sumbu HPA, di mana mereka bertindak sebagai penghambat umpan balik dari produksi ACTH di kortikotrop hipofisis dan produksi CRH di hipotalamus. Pada pasien dengan depresi, aksis HPA menjadi terlalu aktif dalam kondisi yang penuh tekanan, yang mengakibatkan masalah seperti hiperkortisolemia, penurunan ritme, dan peningkatan kadar kortisol. Gangguan aksis HPA yang disebabkan oleh stres telah terbukti berhubungan dengan depresi sebagai akibat dari peningkatan produksi

kortisol dan penghambatan yang tidak memadai terhadap umpan balik pengaturan reseptor glukokortikoid. Selain itu, kadar kortisol yang tinggi telah dikaitkan dengan tingkat keparahan depresi, terutama dalam kasus depresi melankolis. Selain itu, pasien dengan depresi yang tidak dapat menormalkan aksis HPA setelah pengobatan memiliki hasil klinis dan prognosis yang lebih buruk (Tian *et al.*, 2022)

2.1.3 Pedoman diagnostik depresi

Depresi memiliki diagnosis banding yang luas. Jika episode depresi didiagnosis, penting untuk memastikan apakah episode depresi tersebut merupakan bagian dari gangguan depresi atau penyakit kejiwaan atau medis lainnya. Depresi mayor juga perlu dibedakan dari kesedihan atau dukacita biasa meskipun pada pasien yang sedang berduka, jika gejala depresi parah dan terus-menerus, dapat diagnosis depresi mayor. Diagnosis yang akurat dapat ditentukan melalui anamnesis terperinci, status mental dan pemeriksaan fisik, serta tes laboratorium tambahan sesuai indikasi (Thomas dan Seedat, 2018).

Gangguan depresi menurut DSM-5 meliputi: gangguan disregulasi suasana hati yang mengganggu, gangguan depresi mayor (termasuk episode depresi mayor), gangguan depresi persisten (distimia), gangguan disforik pramenstruasi, gangguan depresi akibat zat/obat, gangguan depresi akibat kondisi medis lain, dan gangguan depresi lain yang ditentukan dan tidak ditentukan (Thomas dan Seedat, 2018).

Berdasarkan PPDGJ III pedoman diagnosis depresi mengacu pada kriteria:

Gejala utama:

- a. Afek depresif
- b. Kehilangan minat dan kegembiraan, dan
- c. Berkurangnya energi yang menuju meningkatnya keadaan mudah lelah (rasa lelah yang nyata sesudah kerja sedikit saja) dan menurunnya aktivitas.

Gejala lainnya:

- a. Konsentrasi dan perhatian berkurang;
- b. Harga diri dan kepercayaan diri berkurang;
- c. Gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna;
- d. Pandangan masa depan yang suram dan tidak berguna;
- e. Gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri;
- f. Tidur terganggu
- g. Nafsu makan berkurang.

Untuk episode depresif dari ketiga tingkat keparahan tersebut diperlukan masa sekurang-kurangnya 2 minggu untuk penegakkan diagnosis, akan tetapi periode yang lebih pendek dapat dibenarkan jika gejala luar biasa beratnya dan berlangsung cepat. Sedangkan kategori untuk diagnosis depresi ringan, sedang dan berat hanya digunakan untuk episode depresi tunggal (yang pertama). Episode depresif berikutnya harus diklasifikasi dibawah salah satu diagnosis gangguan depresif berulang.

1. Episode Depresi Ringan

Pada kriteria ini, sekurang-kurangnya harus ada 2 dari 3 gejala utama depresi tersebut diatas, ditambah sekurang-kurangnya 2 dari gejala lainnya. Selain itu tidak boleh ada gejala yang berat diantaranya. Lama seluruh episode berlangsung sekurang-kurangnya sekitar 2 minggu dan hanya terdapat sedikit kesulitan dalam pekerjaan dan kegiatan sosial yang dilakukan.

2. Episode Depresi Sedang

Pada kriteria ini, sekurang-kurangnya harus ada 2 dari 3 gejala utama depresi tersebut diatas, ditambah sekurang-kurangnya 3 sebaiknya 4 dari gejala lainnya. Selain itu tidak boleh ada gejala yang berat diantaranya. Lama seluruh episode berlangsung sekurang-kurangnya sekitar 2 minggu. Individu dengan episode depresi sedang biasanya menghadapi kesulitan yang nyata untuk meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan dan urusan rumah tangga.

3. Episode Depresi Berat Tanpa Gejala Psikotik

Pada kriteria ini 3 gejala utama depresi harus ada, ditambah sekurang-kurangnya 4 gejala lainnya dan beberapa diantaranya harus berintensitas berat. Bila ada gejala penting misalnya agitasi atau retardasi psikomotorik yang mencolok, maka pasien mungkin tidak mau atau tidak mampu melaporkan banyak gejalanya secara rinci. Dalam hal demikian penilaian secara menyeluruh terhadap episode depresi berat masih dapat dibenarkan. Episode ini harus berlangsung sekurang-kurangnya 2 minggu,

akna tetapi jika gejala amat berat dan beronset sangat cepat maka masih dibenarkan untuk menegakkan diagnosis dalam kurun waktu kurang dari 2 minggu. Pada episode ini sangat tidak mungkin pasien akan mampu meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan atau urusan rumah tangga kecuali pada taraf yang sangat terbatas.

4. Episode Depresi Berat Dengan Gejala Psikotik

Pada episode ini pasien harus memenuhi kriteria depresi berat yang disertai waham, halusinasi atau stupor depresif. Waham biasanya melibatkan ide tentang dosa, kemiskinan atau malapetaka yang mengancam, dan pasien merasa bertanggung jawab atas hal tersebut. Halusinasi auditorik atau olfaktorik biasanya berupa suara yang menghina atau menuduh, atau bau kotoran atau daging membusuk. Retardasi psikomotor yang berat dapat menuju ke stupor. Selain itu, jika diperlukan waham atau halusinasi dapat ditentukan sebagai serasi atau tidak serasi dengan afek (*mood congruent*).

2.1.4 Tatalaksana depresi

Pilihan pengobatan untuk pengelolaan depresi secara garis besar dapat dibagi menjadi antidepresan, terapi elektrokonvulsif (ECT) dan intervensi psikososial (Gautam et al., 2017). Depresi ringan dapat diobati dengan psikoterapi, namun bila depresi sedang atau berat diperlukan pengobatan farmakologis (Rondón Bernard, 2018).

a. Antidepresan

Antidepresan dalam jumlah besar tersedia untuk penatalaksanaan depresi dan secara umum semua antidepresan telah terbukti memiliki kemanjuran yang hampir sama dalam penatalaksanaan depresi. Obat antidepresan dapat digunakan sebagai modalitas pengobatan awal untuk pasien dengan episode depresi ringan, sedang, atau berat. Pemilihan obat antidepresan didasarkan pada faktor spesifik pasien dan faktor spesifik obat. Secara umum, karena efek samping dan profil keamanannya, inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI) dianggap sebagai antidepresan lini pertama. Pilihan lain yang lebih disukai termasuk antidepresan trisiklik, mirtazapine, bupropion, dan venlafaxine. Biasanya pengobatan harus dimulai dengan dosis yang lebih rendah dan dosisnya harus dititiasi, tergantung respon dan efek samping yang dialami (Gautam et al., 2017). Antidepresan memerlukan waktu pemberian yang lama (kecuali esketmine) untuk memperoleh efek terapeutik dan banyak menimbulkan efek samping, seperti penambahan berat badan, disfungsi seksual, pusing, sakit kepala, kecemasan, psikosis, disfungsi kognitif, dll (Stachowicz dan Sowa-Kućma, 2022).

b. Intervensi psikoterapi

Psikoterapi yang spesifik dan efektif dapat dianggap sebagai modalitas pengobatan awal untuk pasien dengan gangguan depresi ringan hingga sedang. Gambaran klinis yang menyarankan penggunaan psikoterapi tertentu termasuk adanya stres psikososial yang signifikan,

konflik intrapsikis, dan kesulitan interpersonal. Preferensi pasien terhadap pendekatan psikoterapi merupakan faktor penting yang dapat dipertimbangkan dalam keputusan menggunakan psikoterapi sebagai modalitas pengobatan awal. Kehamilan, menyusui, atau keinginan untuk hamil juga dapat menjadi indikasi dalam memilih psikoterapi sebagai pengobatan awal. Berbagai intervensi psikoterapi yang dapat dipertimbangkan berdasarkan kelayakan, keahlian yang tersedia, dan keterjangkauan (Gautam et al., 2017).

c. Kombinasi farmakoterapi dan psikoterapi

Ada kelompok pasien yang mungkin memerlukan kombinasi farmakoterapi dan psikoterapi. Secara umum, permasalahan yang sama yang mempengaruhi pilihan pengobatan atau psikoterapi bila digunakan sendiri harus dipertimbangkan ketika memilih pengobatan untuk pasien yang menerima terapi kombinasi (Gautam et al., 2017).

2.2 *Homosisteine*

2.2.1 Fisiologi *homosisteine*

Homosisteine adalah asam amino yang mengandung sulfur dan merupakan perantara dalam konversi biokimia metionin menjadi sistein dan akhirnya glutathione. Sistein mudah mengalami autooksidasi menjadi dimer sistin dan H_2O_2 , sehingga, dalam konsentrasi tinggi, dapat bersifat toksik bagi sel. Homosisteine juga dapat mengalami autooksidasi dengan adanya oksigen molekuler dan katalis logam transisi, yang mendorong

pembentukan ROS seperti hidrogen peroksida, radikal bebas hidroksil, dan tiol (Olaso-Gonzalez *et al.*, 2022).

Kadar plasma normal homosistein adalah $<10 \mu\text{mol/L}$; kadar homosistein $<16 \mu\text{mol/L}$ didefinisikan sebagai hiperhomosisteinemia ringan, sedangkan hiperhomosisteinemia berat didiagnosis ketika kadarnya $>100 \mu\text{mol/L}$. Sekitar 80-90% dari homosistein yang bersirkulasi terikat pada protein; 10-20% dari total homosistein ada sebagai homosistein-sistein dan campuran disulfida homosistein (dimer homosistein), dan $<1\%$ ada dalam bentuk bebas tereduksi (Angelini *et al.*, 2021). Konsentrasi total homosistein dalam plasma/serum merupakan jumlah homosistein dalam ketiga bentuknya (terikat protein, disulfida yang beredar bebas, dan sulfhidril), dan dalam kondisi efisiensi metabolisme maksimal (Olaso-Gonzalez *et al.*, 2022).

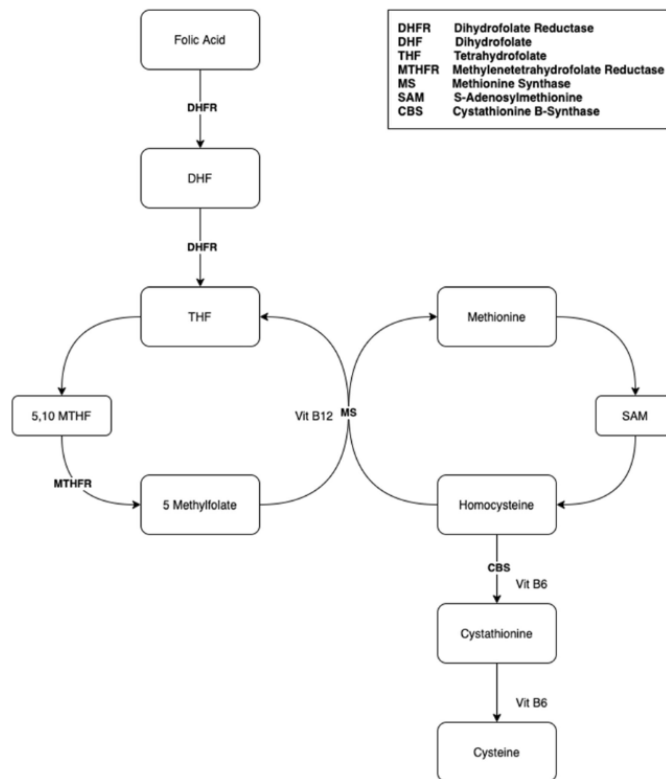
Fungsi normal metabolisme homosistein bergantung pada asupan tiga vitamin yang cukup: vitamin B9 (folat/asam folat), vitamin B12 (kobalamin), dan vitamin B6 (piridoksal fosfat), dan kadar rendah vitamin-vitamin ini merupakan penyebab utama hiperhomosisteinemia. Dosis vitamin B6, B12, dan/atau suplementasi asam folat yang paling efektif untuk mencapai efek penurunan homosistein yang optimal (Olaso-Gonzalez *et al.*, 2022).

2.2.2 Metabolisme homosisteine

Metabolisme homosistein dapat terjadi melalui tiga jalur: (a) remetilasi homosistein untuk membentuk metionin yang dikatalisis oleh

enzim metionin sintase (MTR) (reaksi yang bergantung pada vitamin B12 dan folat); (b) jalur transsulfurasi, yang melaluinya homosistein diubah menjadi sistationin oleh sistationin β -sintase (CBS); dan oleh (c) remetilasi homosistein menjadi metionin melalui betaine-homosistein metiltransferase (BHMT) (Olaso-Gonzalez *et al.*, 2022).

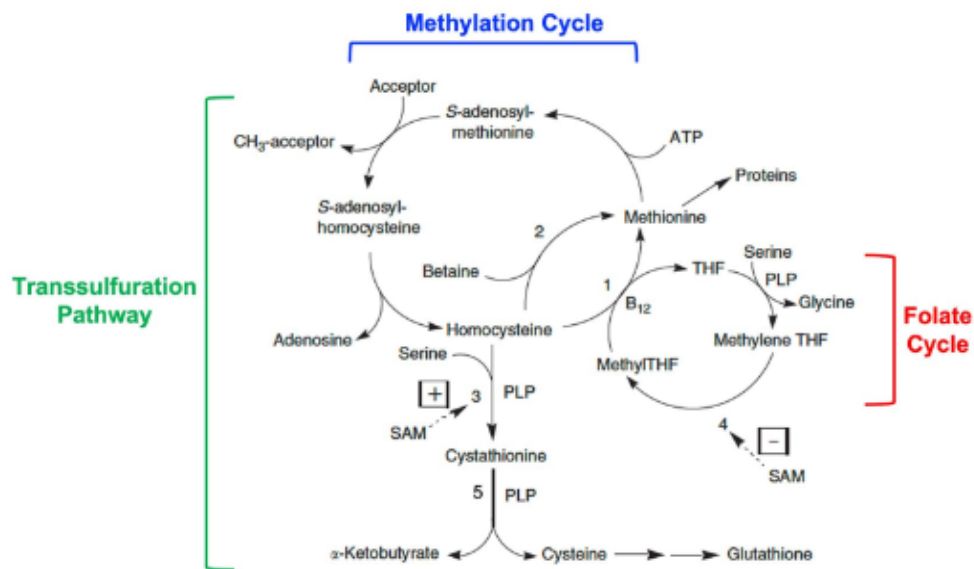
Homosistein adalah asam amino non-esensial yang berasal dari metabolisme metionin dari makanan. Metionin dari makanan biasanya ada dalam jumlah sekitar 60% lebih banyak dari yang dibutuhkan untuk sintesis protein. Kelebihan ini didegradasi melalui siklus metilasi menjadi homosistein (Gambar 1) (McCaddon dan Miller, 2023). Hal ini dicapai melalui salah satu dari dua jalur: jalur yang bergantung pada vitamin B12 dan folat, atau jalur yang bergantung pada betaine. Selain itu, homosistein dapat mengalami transsulfurasi ireversibel hingga akhirnya menjadi sistein. Metabolisme homosistein dan asam folat diilustrasikan dalam Gambar 1 (Kaye *et al.*, 2020).



Gambar 2.1. Metabolisme homosistein dan asam folat
Sumber: (Kaye et al., 2020)

Selanjutnya, homosistein diremetilasi kembali menjadi metionin atau dikatabolisme melalui transulfurasi menjadi sistein dan metabolit hilir lainnya. Dalam siklus metilasi, metionin diaktifkan dengan penambahan gugus adenosil dari ATP untuk membentuk S-adenosilmetionin (SAM). SAM dikenal sebagai "donor metil universal" karena berfungsi menyediakan gugus metil untuk berbagai reaksi metilasi, termasuk yang melibatkan DNA, RNA, histon, protein, fosfolipid membran, sintesis kreatin, dan sintesis serta metabolisme neurotransmitter. Dalam proses ini, S-adenosilhomosistein terbentuk, yang kemudian dimetabolisme lebih lanjut menjadi adenosin dan homosistein. Homosistein kemudian dapat didaur ulang kembali menjadi metionin oleh enzim metionin sintase (juga dikenal sebagai 5-

metiltetrahydrofolat-homosistein metiltransferase) dalam reaksi yang membutuhkan folat dalam bentuk 5-metiltetrahydrofolat sebagai donor metil dan vitamin B12 dalam bentuk metilkobalamin sebagai kofaktor. Reaksi ini terjadi di semua sel. Reaksi alternatif yang tidak bergantung pada folat dan vitamin B12 menggunakan betain (metabolit kolin) sebagai donor metil untuk mengubah homosistein menjadi metionin. Reaksi ini hanya terjadi di hati dan ginjal dan dikatalisis oleh enzim betain-homosistein metiltransferase. Sebagai alternatif, homosistein dikatabolisme melalui jalur transsulfurasi dengan terlebih dahulu berkondensasi dengan asam amino, serin, untuk membentuk sistationin, yang kemudian dibelah untuk membentuk sistein dan α -ketobutirat. Reaksi-reaksi ini dikatalisis oleh enzim, sistationin β -sintase dan sistationin γ -liase, yang keduanya memerlukan piridoksal 5'-fosfat (bentuk aktif vitamin B6) sebagai kofaktor. Metabolisme sistein lebih lanjut mengarah pada pembentukan tripeptida glutathione (antioksidan intraseluler utama) atau konversi menjadi taurin, sulfat, dan piruvat. Aktivitas remetilasi dan transsulfurasi terkoordinasi erat dan kedua jalur tersebut dapat dianggap bersaing untuk mendapatkan homosistein yang tersedia. Perubahan dalam metionin dalam makanan akan menyebabkan perubahan dalam siklus homosistein melalui jalur metilasi. Ketika metionin dalam makanan dikurangi setengahnya, jumlah siklus per bagian homosistein menjadi dua kali lipat. Sebaliknya, ketika metionin dalam makanan ditingkatkan, siklus homosistein menurun (McCaddon dan Miller, 2023).



Gambar 2.2. Metabolisme homosistein: hubungan timbal balik antara siklus metilasi, jalur transsulfurasi, dan siklus folat
Sumber: (McCaddon dan Miller, 2023)

Pada Gambar 2, homosistein merupakan produk dari siklus metilasi di mana metionina makanan diaktifkan oleh penambahan gugus adenosil dari ATP untuk membentuk S-adenosilmetionina (SAM). SAM kemudian menyumbangkan gugus metil ke salah satu dari berbagai penerima metil, seperti DNA, RNA, histon, protein, fosfolipid membran, neurotransmitter, dan guanidinoasetat. S-adenosilhomosistein diproduksi sebagai produk, yang kemudian kehilangan gugus adenosinnya untuk membentuk homosistein. Homosistein kemudian dapat diubah kembali menjadi metionina oleh metionina sintase (1) dengan metiltetrahidrofolat (MethylTHF) yang berfungsi sebagai donor metil dan vitamin B₁₂ yang berfungsi sebagai kofaktor (terjadi di semua jaringan), atau oleh betaine-homosistein metiltransferase (2) dengan betaine (produk metabolisme

kolina) yang berfungsi sebagai donor metil (hanya terjadi di hati dan ginjal). MetilTHF diproduksi dalam siklus folat melalui reduksi metilentetrahidrofolat (metilenTHF) yang dikatalisis oleh enzim metilentetrahidrofolat reduktase atau MTHFR (4), enzim yang bergantung pada FAD (riboflavin). Sebagai alternatif, homosistein dapat dikatabolisme melalui jalur transsulfurasi menjadi sistationin oleh enzim sistationin β -sintase (3) dan kemudian sistein oleh enzim sistationin γ -liase (5), dua reaksi yang bergantung pada vitamin B6 atau piridoksal-5'-fosfat (PLP). Metabolisme sistein lebih lanjut menghasilkan antioksidan glutathione di antara produk-produk lainnya. Apakah homosistein diremetilasi kembali menjadi metionin atau dikatabolisme melalui transsulfurasi sebagian diatur oleh SAM melalui aktivasi alosterik sistationin β -sintase (3) dan penghambatan alosterik MTHFR (McCaddon dan Miller, 2023).

2.2.3 Peran *homosisteine* pada depresi

Homosistein adalah asam amino yang terbentuk selama metabolisme asam amino esensial metionina yang memainkan peran penting dalam metabolisme energi dan sintesis neurotransmitter. Kadar homosistein yang tinggi telah dikaitkan dengan depresi. Penelitian pada gangguan depresi mayor, konsentrasi homosistein rata-rata adalah 7,9 $\mu\text{mol/L}$. Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur yang terbentuk selama metabolisme asam amino esensial metionina. Vitamin B-12 memfasilitasi pemindahan gugus metil dari 5'-metiltetrahidrofolat ke

homosistein, mengubahnya menjadi metionina, prekursor langsung S-adenosilmetionina (SAM), donor reaksi metilasi yang terlibat dalam sintesis DNA, protein, fosfolipid, neurotransmitter, dan poliamina. Folat, yang diperoleh dari makanan, diperlukan untuk konversi homosistein. SAM terlibat dalam sintesis dopamin, norepinefrin, dan serotonin di otak, neurotransmitter yang telah dikaitkan dengan depresi (Bremner, Goldberg dan Vaccarino, 2021).

Pada penelitian meta analisis dilaporkan bahwa kadar homosistein lebih tinggi pada pasien yang mengalami depresi dibandingkan dengan kontrol sehat (selisih rata-rata berat badan = $2,53 \mu\text{mol/L}$) (Moradi *et al.*, 2021). Hiperhomosisteinemia memiliki kemungkinan peran patofisiologis dalam depresi. Hiperhomosisteinemia dapat menghambat neurotransmitter dan mengubah aktivitasnya, yang dapat menyebabkan depresi. Selain itu, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan apoptosis pada neuron dopaminergik yang disebabkan oleh hiperhomosisteinemia juga dapat menyebabkan depresi. Homosistein adalah perantara metabolisme metionin yang diubah menjadi S-adenosilmetionin (SAM) dengan adanya kobalamin dan folat. SAM memiliki sifat antidepresan dan bertindak sebagai antidepresan trisiklik dalam pengobatan depresi. Terakhir, SAM diubah menjadi S-adenosilhomosistein (SAH), di mana SAH-hidrolase mengkatalisis interkonversi SHA dan homosistein. Oleh karena itu, pada hiperhomosisteinemia, SAH-hidrolase bekerja dengan cara yang berlawanan dan meningkatkan konversi homosistein menjadi SHA. SHA

merupakan penghambat kompetitif yang kuat dari metiltransferase yang bergantung pada SAM di otak, dan dengan demikian, hipometilasi SAM mengganggu fungsi otak dan meningkatkan risiko depresi. Selain itu, hiperhomosisteinemia menyebabkan aktivasi reseptor glutamat N-metil-D-aspartate dan selanjutnya meningkatkan kalsium sitoplasma. Aktivasi reseptor ini menyebabkan akumulasi spesies oksigen reaktif dan neurotoksisitas, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan otak dan depresi (Moradi *et al.*, 2021).

2.2.4 Faktor yang berhubungan dengan *homosisteine*

Peningkatan homosistein plasma, juga dikenal sebagai hiperhomosisteinemia, dapat menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskular, penyakit Parkinson, gangguan kognitif, gangguan neurodegeneratif dan kejiwaan, seperti penyakit Alzheimer, skizofrenia, dan kecemasan. Hiperhomosisteinemia dapat disebabkan oleh gangguan fungsi ginjal, merokok, kurang aktivitas fisik, tekanan darah tinggi dan hiperlipidemia karena beberapa obat penurun lipid mungkin juga memiliki efek pada kadar homosistein, sedangkan asupan alkohol berlebihan, asupan kopi tinggi dan kekurangan vitamin B12 dan folat dapat meningkatkan risiko hiperhomosisteinemia (Moradi *et al.*, 2021).

Hormon juga berperan sebagai pengatur. Kadar homosistein darah cenderung meningkat pada wanita setelah menopause, yang menunjukkan bahwa estrogen mengatur metabolisme homosistein. Pada hipotiroidisme, konsentrasi homosistein darah meningkat dan menurun setelah dimulainya

suplementasi hormon tiroid. Pada diabetes tipe 1, homosistein darah cenderung menurun karena berkurangnya produksi insulin. Kadar homosistein sering kali meningkat pada pasien diabetes pada stadium lanjut penyakit ketika terjadi gangguan fungsi ginjal. Ginjal merupakan organ utama untuk metabolisme homosistein, dan insufisiensi atau gagal ginjal menyebabkan hiperhomosisteinemia (McCaddon dan Miller, 2023). Stres oksidatif, disfungsi endotel, peradangan kronis, kalsifikasi vaskular pada penyakit ginjal kronis-gangguan mineral dan tulang menyebabkan hiperhomosisteinemia (Angelini *et al.*, 2021).

Penyebab signifikan paling umum dari hiperhomosisteinemia adalah insufisiensi atau gangguan fungsi satu atau lebih vitamin B (folat, B12, B6 dan B2) yang terlibat sebagai koenzim dalam metabolismenya. Sembilan penanda berikut dikaitkan secara positif dengan peningkatan homosistein yaitu folat serum rendah, B12 serum rendah, usia, kreatinin, asam urat serum, alkali fosfatase, kotinin, hemoglobin sel rata-rata, dan lebar distribusi sel darah merah. Peningkatan homosistein jga terjadi pada penyakit sistem saraf pusat, penyakit mata yaitu degenerasi makula, ectopia lentis, oklusi vaskular retina dan arterosklerosis retina seperti retinopati diabetik, Sindrom eksfoliasi dan glaukoma, Kebutaan nutrisi (Smith dan Refsum, 2021).

2.3 Kualitas hidup

2.3.1 Definisi dan pengukuran kualitas hidup

Menurut WHO, kualitas hidup adalah persepsi individu terhadap situasi mereka dalam kehidupan yang berkaitan dengan tujuan, standar, prospek, dan perhatian mereka serta budaya dan sistem nilai tempat mereka tinggal. Gangguan kualitas hidup (Quality of Life) berkorelasi signifikan dengan gangguan kejiwaan, yang secara berulang sebanding dengan atau lebih besar daripada gangguan medis (Sevak dan Balamurugan, 2023). Pengukuran kualitas hidup yang ada tidak mampu menangkap keluaran komprehensif dan nilai manfaat intervensi perawatan kesehatan mental secara akurat. Pengukuran psikometrik multidimensi sangat penting untuk memastikan bahwa alat yang digunakan komprehensif dan secara psikometrik baik untuk mengukur dan menilai manfaat kualitas hidup dengan tepat. Sejumlah besar pengukuran kualitas hidup telah digunakan dalam gangguan depresi salah satunya menggunakan WHOQOL-BREF (Sevak dan Balamurugan, 2023).

WHOQOL-BREF merupakan instrumen untuk mencatat kualitas hidup subjektif. Dasarnya adalah definisi kualitas hidup sebagai persepsi individu terhadap situasi kehidupannya sendiri dalam konteks budaya dan sistem nilai masing-masing serta berkenaan dengan tujuan, harapan, standar penilaian, dan minat pribadi. WHOQOL-BREF terdiri dari 26 pertanyaan yang dinilai dalam domain berikut: kualitas hidup global, kesehatan fisik, kesehatan psikologis, hubungan sosial, dan lingkungan.

Setiap pertanyaan dinilai pada skala 5 poin, skor domain diubah menjadi antara 0 dan 100. Instrumen ini tersedia dalam lebih dari 30 bahasa, yang memungkinkan perbandingan data kualitas hidup di seluruh dunia. Konsistensi internal (Cronbach's Alpha) dari subskala WHOQOL-BREF berada di antara $\alpha = .57$ dan $\alpha = .88$. Kuesioner ini cocok untuk status dan juga untuk diagnostik lanjutan, dan dapat membedakan dengan baik antara orang dengan gangguan kesehatan dan subjek sehat serta antara orang dengan penyakit fisik dan penyakit mental (Pardeller et al., 2020).

WHOQOL-BREF disusun ke dalam empat domain utama yang masing-masing merepresentasikan aspek berbeda dari kualitas hidup, yaitu: (1) kesehatan fisik, (2) kesehatan psikologis, (3) hubungan sosial, dan (4) lingkungan. Domain fisik mencakup aspek seperti energi/kemampuan beraktivitas, mobilitas, rasa sakit/ketidaknyamanan, tidur/istirahat, dan kapasitas bekerja. Domain psikologis mencakup suasana hati, fungsi kognitif (berpikir, konsentrasi, memori), citra diri dan harga diri, perasaan positif/negatif, serta persepsi makna hidup. Domain hubungan sosial menilai relasi interpersonal, dukungan sosial, kepuasan terhadap hubungan pribadi, serta aspek sosial dan sosiodemografis dalam kehidupan sehari-hari. Domain lingkungan meliputi kondisi dan kualitas lingkungan hidup, keamanan, akses ke layanan kesehatan dan fasilitas, sarana/prasarana, stabilitas finansial serta sumber daya dan kesempatan untuk memenuhi kebutuhan hidup. Struktur ini adalah inti dari model teoretis WHOQOL-BREF dan mendasari profil multidimensional kualitas hidup (Lin & Yao,

2022).

Dalam konteks penelitian kualitas hidup, terutama pada populasi dengan gangguan mental, penggunaan skor per-domain lebih direkomendasikan dibandingkan skor total, karena WHOQOL-BREF memang dirancang sebagai instrumen multidimensional. Validasi psikometrik terbaru mendukung bahwa model empat-domain asli tetap dapat dipertahankan: misalnya pada sampel ibu hamil di Swedia, analisis faktor dan konfirmatori mendukung struktur empat faktor (fisik, psikologis, sosial, lingkungan), dengan konsistensi internal yang baik untuk domain fisik ($\alpha = 0.885$) dan psikologis ($\alpha = 0.826$), meskipun domain sosial dan lingkungan menunjukkan reliabilitas yang lebih lemah namun tetap bermakna (Rondung, 2023). Demikian pula pada sampel pasien dengan penyakit kronis, misalnya pada penelitian dengan pasien penyakit sel sabit, WHOQOL-BREF menunjukkan reliabilitas tinggi (α total = 0.91), dan analisis konfirmatori memperkuat bahwa struktur empat-domain memberikan model terbaik (Almarabheh, 2023).

Tiap domain menangkap aspek kehidupan yang berbeda; penggunaan skor domain memungkinkan peneliti untuk mengidentifikasi secara spesifik aspek mana dari kualitas hidup—fisik, psikologis, sosial, atau lingkungan—yang paling terdampak dalam subjek penelitian. Hal ini sangat relevan dalam penelitian gangguan kejiwaan: misalnya, gangguan mental mungkin menyebabkan penurunan signifikan pada domain psikologis dan sosial, namun domain fisik atau lingkungan bisa kurang

terpengaruh—pola seperti ini akan tersamar jika hanya menggunakan skor total. Dengan demikian, pelaporan skor per-domain memberikan gambaran komprehensif dan nuansa yang lebih tepat terhadap kualitas hidup individu dibanding skor gabungan. Dengan memperhatikan bukti empiris dan kekuatan psikometrik WHOQOL-BREF pada berbagai populasi terkini, maka pendekatan pelaporan skor per-domain—bukan skor total—lebih sesuai untuk penelitian yang menilai dampak gangguan mental terhadap kualitas hidup.

2.3.2 Kualitas hidup pasien depresi

Gangguan depresi berdampak negatif pada kehidupan seseorang seperti fungsi, kepuasan kerja, kenikmatan pola kerja seseorang, status hubungan, kesehatan fisik, fungsi seksual, pola tidur, pandangan masa depan, dan rasa kepuasan secara umum. Berbagai aspek kualitas hidup berkorelasi secara signifikan dengan gangguan depresi mayor (Sevak dan Balamurugan, 2023). Gejala kesehatan mental secara umum dan berbanding terbalik dengan kualitas hidup dan memberikan bukti baru bahwa beberapa jenis gejala, khususnya gejala depresi somatik, merupakan prediktor yang lebih kuat terhadap penurunan kualitas hidup (Tang dan Thomas, 2020).

Penilaian kualitas hidup menjadi elemen standar evaluasi klinis komprehensif pasien yang dapat berdampak buruk pada semua aspek kehidupan. Intervensi terapeutik spesifik melibatkan tidak hanya diagnosis

penyakit yang tepat dan penerapan farmakoterapi yang efektif tetapi juga evaluasi yang akurat dari semua komponen penting kualitas hidup dan tingkat kepuasan pasien dalam kebutuhan mental, emosional, fisik, dan sosial. Kualitas Hidup digunakan sebagai alat terapi dan sangat dipengaruhi oleh depresi yang secara langsung disebabkan oleh gangguan suasana hati. Intervensi yang berfokus pada gejala dapat mengarahkan protokol pengobatan yang menyesatkan bahwa pasien telah pulih (Sevak dan Balamurugan, 2023).

2.3.3 Faktor yang berhubungan dengan kualitas hidup pasien depresi

Penuaan memiliki efek buruk pada Kualitas Hidup terutama bagi mereka yang mengalami depresi. Depresi di kemudian hari dikaitkan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas, dan lansia yang mengalami depresi lebih mungkin menderita perubahan kognitif, gejala somatik, kehilangan minat, dan kecenderungan untuk bunuh diri [19]. Penuaan adalah proses perubahan fisik dan biologis yang pasti memerlukan banyak modifikasi medis yang mencakup perubahan neurologis, kardiovaskular, endokrin, inflamasi, dan muskuloskeletal. Lansia mungkin menderita berbagai gangguan kesehatan karena kerentanan terhadap banyak gangguan fisik dan mental. [20] Kesepian, disabilitas fungsional atau nyeri karena penyakit kronis, kesulitan dalam penglihatan atau pendengaran dan gangguan aktivitas seksual dapat menurunkan Kualitas Hidup lansia. [21] Hasil dari penelitian kami telah

menemukan status sosial ekonomi yang lebih rendah (pendapatan rendah, tingkat pendidikan rendah, dan pengangguran) dikaitkan dengan Kualitas Hidup yang rendah. Komorbiditas fisik kronis dan kondisi sosial ekonomi rendah telah dilaporkan berdampak negatif pada Kualitas Hidup. [22]. Obesitas juga dikaitkan dengan kualitas hidup yang lebih rendah dalam penelitian. Beberapa penelitian telah berbagi hasil serupa dalam melaporkan hubungan antara obesitas dan penurunan kualitas hidup.[25–28] Mayoritas penelitian yang diterbitkan menunjukkan bahwa obesitas memperburuk kualitas hidup, dan bahwa tingkat obesitas yang lebih tinggi dikaitkan dengan gangguan yang lebih besar.[27] Dimensi kesehatan mental (stres, melankolis, konsultasi, ide bunuh diri, dan percobaan bunuh diri) terbukti merusak kualitas hidup. Dalam Tabel 3, dikonfirmasi bahwa masing-masing dimensi ini mempertahankan signifikansi setelah mengendalikan usia/jenis kelamin dan faktor sosial ekonomi dan terkait kesehatan. Menurut hasil, kesehatan mental tampaknya memiliki hubungan independen dengan kualitas hidup. Telah dilaporkan bahwa beban penyakit yang signifikan ada pada MDD, dan beban ini meningkat seiring dengan meningkatnya depresi [29]. Studi juga telah melaporkan perbaikan dalam kualitas hidup subjektif setelah pengobatan depresi dan perbaikan gejala [30, 31]. Dalam beberapa studi, merokok tidak dikaitkan dengan kualitas hidup. Peminum dan pasien yang berolahraga secara teratur memiliki kualitas hidup yang lebih tinggi, tetapi tidak menunjukkan hasil yang signifikan setelah analisis multivariat. Hubungan antara kualitas hidup dan

minum atau merokok tidak diamati dalam beberapa studi lain juga.[32, 33] Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa efek merokok dan minum pada kualitas hidup pasien depresi tidak signifikan. Sebagai kesimpulan, usia yang lebih tua, tingkat pendidikan yang lebih rendah, pendapatan yang lebih rendah, pengangguran, persepsi subjektif yang lebih buruk tentang kesehatan, obesitas dan perjuangan kesehatan mental dikaitkan dengan gangguan kualitas hidup pada individu depresi. Pasien dengan depresi yang memiliki faktor risiko untuk kualitas hidup rendah harus diidentifikasi dan dikelola dengan tepat. Studi ini bermakna karena memberikan data dasar untuk meningkatkan kualitas hidup pasien depresi.(Cho *et al.*, 2019)

Mengenali variabel-variabel yang memengaruhi pasien dengan gangguan depresi memberikan gambaran klinis kepada dokter dan pembuat kebijakan serta membantu dalam menetapkan pedoman untuk strategi manajemen jangka panjang bagi pasien-pasien ini. Bukti dari berbagai studi berbasis populasi menyimpulkan bahwa Kualitas Hidup yang buruk pada gangguan depresi dikaitkan dengan: usia responden yang lebih tua, status sosial ekonomi yang lebih rendah, intensitas gejala depresi, tingkat pendidikan yang lebih rendah, persepsi subjektif yang lebih buruk tentang kesehatan, pengangguran, obesitas, pengaturan tempat tinggal, stigma yang dirasakan, dukungan sosial, dan tingkat ketahanan yang lebih rendah.19-23 Studi-studi tersebut juga menyimpulkan bahwa peningkatan positif dalam semua aspek Kualitas Hidup dapat dicapai melalui intervensi komprehensif seperti memperkuat sistem dukungan sosial, pengenalan dini

dan pengobatan penyakit, dan mengurangi stigma, serta menyarankan para pembuat keputusan harus memfokuskan perhatian mereka untuk memberikan manajemen yang tepat untuk gangguan dengan meningkatkan Kualitas Hidup.(Sevak dan Balamurugan, 2023)

Pasien dengan depresi yang timbul lebih awal dan durasi tindak lanjut yang lebih lama (lebih dari 5 tahun) memiliki persepsi yang sangat berkurang tentang Kualitas Hidup terkait kesehatan mereka. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di antara pasien rawat jalan dengan depresi di Tiongkok [41]. Hal ini mungkin dijelaskan oleh fakta bahwa pasien dengan depresi yang timbul lebih awal dan durasi tindak lanjut yang lebih lama lebih mungkin memiliki prognosis yang tidak baik, tingkat kekambuhan yang lebih tinggi, kronisitas penyakit yang meningkatkan kemungkinan ketidakpuasan dengan Kualitas Hidup terkait kesehatan mereka [37]. Demikian pula, domain kesehatan fisik Kualitas Hidup telah berkurang sebesar 1,92 unit di antara pasien dengan depresi yang tinggal sendiri dibandingkan dengan mereka yang tinggal dengan keluarga mereka sendiri. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Swedia yang mengungkapkan bahwa tinggal bersama keluarga berhubungan dengan kualitas hidup yang lebih baik [15]. Hal ini mungkin disebabkan oleh fakta bahwa hidup sendiri dengan sendirinya dapat memiliki lebih banyak tekanan psikologis dan memperburuk citra diri yang rendah dari orang-orang dengan keadaan depresi [43]. Secara umum, temuan studi terkini merekomendasikan agar para profesional yang menyediakan layanan bagi

penderita penyakit mental meningkatkan kualitas hidup penderita depresi dengan memadukan pendekatan kesehatan mental positif yang baru diinovasi dan dukungan psikososial bersama dengan pengobatan farmakologis untuk depresi. Para pengelola kesehatan dan pembuat kebijakan juga diharapkan mempertimbangkan masalah ini dalam rencana mereka, dan sumber daya yang sesuai harus dialokasikan.(Shumye, Belayneh dan Mengistu, 2019)

2.4 Terapi fluoxetin pada depresi

Berbagai macam obat yang tersedia untuk pengobatan depresi dan SSRI pertama yang ditemukan adalah fluoxetin pada tahun 1972, yang terbukti menjadi antidepresan yang sangat selektif untuk menghambat penyerapan kembali serotonin (5-HT), toksisitas rendah (Almeida *et al.*, 2019). Fluoxetin diindikasikan untuk pengobatan kondisi kejiwaan seperti gangguan depresi mayor, gangguan obsesif kompulsif, bulimia nervosa, dan gangguan panik (Deodhar *et al.*, 2021). Fluoxetin mendapat persetujuan FDA untuk gangguan depresi mayor (usia delapan tahun ke atas), gangguan obsesif-kompulsif (usia tujuh tahun ke atas), gangguan panik, bulimia, gangguan makan berlebihan, gangguan dysphoric pramenstruasi, depresi bipolar (sebagai tambahan dengan olanzapine), dan depresi yang resistan terhadap pengobatan bila digunakan dalam kombinasi dengan olanzapine. Penggunaan fluoxetin yang tidak disetujui FDA termasuk gangguan kecemasan sosial (fobia sosial), gangguan stres

pasca-trauma pada orang dewasa, gangguan kepribadian ambang, fenomena Raynaud, dan mutisme selektif. Obat-obatan yang mempunyai hipersensitivitas terhadap fluoxetin meliputi inhibitor monoamine oksidase (MAOI), linezolid, pimozide, thioridazine, atau tamoxifen. Fluoxetin juga tidak dianjurkan untuk digunakan selama kehamilan karena meningkatkan risiko cacat jantung septum (Sohel, Shutter dan Molla., 2022).

Pada depresi, konsentrasi serotonin rendah dalam cairan serebrospinal dan jumlah tempat serapan serotonin yang lebih rendah terletak pada trombosit pasien depresi. Reseptor serotonin presinaptik (5HT_{1A}) berada di nukleus raphe dorsal dan menonjol ke korteks prefrontal. Fluoxetin memberikan efeknya dengan memblokir reuptake serotonin ke dalam neuron serotonin presinaptik dengan memblokir protein transporter reuptake yang terletak di terminal presinaptik. Fluoxetin juga memiliki aktivitas ringan pada reseptor 5HT_{2A} dan 5HT_{2C} (Sohel, Shutter dan Molla., 2022).

Fluoxetin adalah obat yang mampu menghambat reuptake serotonin (5-HT) secara kuat dan selektif, yang mempotensiasi neurotransmisi serotonergik. Mekanisme kerja fluoxetin dikaitkan dengan penghambatan reuptake neuronal 5-HT dan peningkatan "neurotransmisi serotonergik" yang dihasilkan dalam Sistem Saraf Pusat. Fluoxetin bekerja dengan merangsang dan meningkatkan "neurotransmisi serotonergik" di celah sinaptik dan dalam hal yang berkaitan dengan 5-HT, karena fluoxetin berpartisipasi dalam pengaturan suasana hati, tidur, aktivitas seksual, nafsu

makan, irama jantung, kepekaan terhadap rasa sakit, aktivitas motorik dan fungsi neuroendokrin (Almeida *et al.*, 2019).

Efek samping paling umum fluoxetin pada orang dewasa meliputi insomnia, mual, diare, anoreksia, mulut kering, sakit kepala, mengantuk, gelisah, gugup, menguap, penurunan libido, penurunan gairah, memar, pendarahan (jarang), hiperhidrosis, kejang (jarang), induksi mania, aktivasi ide dan perilaku bunuh diri yang jarang terjadi (terutama pada remaja), penambahan/penurunan berat badan, penurunan orgasme (anorgasmia dan latensi ejakulasi), kelemahan otot, tremor, dan faringitis. Antagonisme 5HT_{2C} diperkirakan menyebabkan kecemasan, insomnia, dan agitasi yang dirasakan pasien dengan fluoxetin. Pasien bahkan dapat mengalami serangan panik dengan pemberian fluoxetin. Sebagian besar efek samping terjadi secara langsung dan hilang seiring berjalannya waktu. Oleh karena itu, yang terbaik adalah menunggu hingga efek samping mereda sebelum mengubah pengobatan. Sebagian besar efek samping bergantung pada dosis dan waktu. Penting untuk berhati-hati terhadap munculnya agitasi atau aktivasi, yang mungkin mengindikasikan keadaan bipolar dan memerlukan penambahan penstabil suasana hati atau antipsikotik atipikal. Pasien harus diperingatkan tentang efek samping; jika gejala terus berlanjut, peralihan ke antidepresan lain mungkin diindikasikan setelah beberapa minggu (Sohel, Shutter dan Molla., 2022).

Fluoxetin ditoleransi dengan baik pada dosis terapeutik dengan risiko rendah. Mengenai farmakokinetik, bioavailabilitasnya tinggi dan

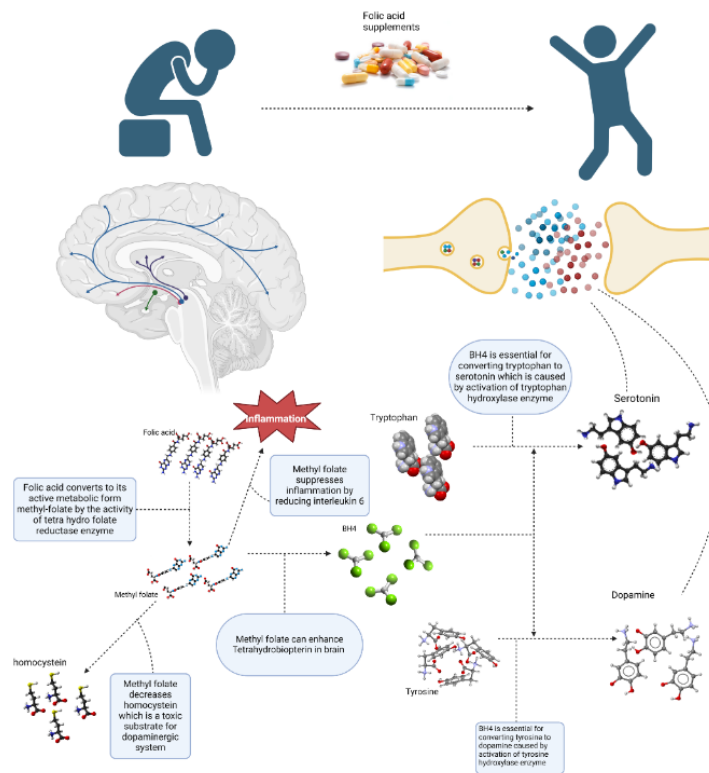
konsentrasi plasma diperoleh dari enam hingga delapan jam. Fluoxetin memiliki dosis harian 20 mg hingga 80 mg, metabolismenya terjadi melalui jalur hati dan biasanya dihilangkan melalui jalur urin. Penggunaan fluoxetin harus dimulai dengan dosis rendah (misalnya 5 mg hingga 10 mg) dengan peningkatan bertahap dan berangsur-angsur. Ketika dosis optimal tercapai, perlu menunggu empat hingga enam minggu untuk mengevaluasi respons terapeutik (Almeida *et al.*, 2019).

2.5 Peran asam folat pada depresi

Folat merupakan zat gizi esensial dari kelompok vitamin B dan terdapat secara alami dalam makanan seperti buah-buahan dan sayuran berdaun hijau, ginjal, dan hati. Pada manusia, folat diperoleh dari makanan dan diangkut melintasi membran brush border enterosit di jejunum. Setelah diserap, folat dilepaskan ke sirkulasi portal dan diserap oleh hati, yang merupakan pengatur utama homeostasis folat. Di dalam plasma, hingga 40% folat terikat pada protein pembawa seperti albumin dan transferin. Pengangkutan ke dalam sel dilakukan melalui mekanisme yang diperantarai reseptor dan pembawa. Bentuk poliglutamat dari folat yang dikenal sebagai THF adalah molekul akseptor sentral dalam siklus satu karbon. Folat secara berurutan direduksi menjadi dihidrofolat dan THF oleh enzim dihidrofolat reduktase. Dengan menghambat dihidrofolat reduktase secara ireversibel, metotreksat menurunkan pembentukan THF, yang pada akhirnya menghambat biosintesis DNA dan RNA. Setelah THF terbentuk,

satu gugus karbon kemudian ditransfer dari serin ke THF dalam reaksi yang dimediasi oleh serin hidroksimetiltransferase, membentuk 5,10-metilen-THF dan glisin dalam prosesnya. Kemudian, 5,10-metilen-THF bersama dengan enzim timidilat sintase berpartisipasi dalam metilasi reduktif deoksiuridin monofosfat, yang menghasilkan pembentukan deoksitimidin monofosfat (dTMP) dan dihidrofolat (DHF) (Kaye *et al.*, 2020).

Folat merupakan molekul koenzimatik esensial yang dibutuhkan untuk membawa gugus karbon tunggal yang digunakan dalam biosintesis metionina. Metionina kemudian diubah menjadi S-adenosilmetionina (SAM) melalui jalur trans-sulfurasi. Proses ini memungkinkan metionina untuk memberikan gugus metilnya guna membantu mensintesis neurotransmitter seperti norepinefrin, serotonin, dan dopamin. SAM juga memulai modifikasi epigenetik yang mengubah struktur genom secara reversibel dan mengatur ekspresi gen tanpa memengaruhi urutan DNA itu sendiri (Lam *et al.*, 2022).



Gambar 2.3. Mekanisme kerja folat dalam meredakan gejala depresi
Sumber: (Gao et al., 2024)

Folat dianggap sebagai faktor penting untuk fungsi otak dan organ lainnya yang tepat. Kekurangan folat dapat meningkatkan risiko depresi dan menurunkan respons terhadap pengobatan antidepresan. Ada bukti yang terus bertambah bahwa pasien depresi yang memiliki kadar folat serum rendah lebih berisiko mengalami kekambuhan dan fungsi kognitif memburuk. Suplemen dengan folat dapat secara efektif mencegah depresi. Mekanisme pasti bagaimana folat dapat meningkatkan depresi belum dipahami, tetapi salah satu mekanisme yang dipostulatkan adalah hipotesis monoamina. Asam folat berperan penting dalam mensintesis monoamina seperti norepinefrin, serotonin, dan epinefrin. Asam folat tidak dapat disintesis oleh tubuh dan dipasok oleh makanan. Saat memasuki tubuh,

asam folat diubah menjadi metabolit aktifnya, l-metil folat. Proses ini dilakukan oleh enzim kunci yang disebut metilen tetrahidrofolat reduktase (MTHFR). L-metil folat melintasi penghalang darah-otak dan menginduksi tetra-hidrobiopterin (BH4). BH4 adalah substrat penting untuk mengaktifkan tirosin hidroksilase dan triptofan hidroksilase, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan produksi neurotransmitter seperti dopamin dan 5-hidroksitriptofan (5-HTP) (Gambar 3) (Gao *et al.*, 2024).

Ada peran 5-HT, dopamin, dan norepinefrin dalam fungsi otak, kinerja kognitif, motivasi, pengendalian diri, dan reaksi stres. Neurotransmitter tersebut menurun di hipotalamus pasien depresi. Suplemen folat dapat meningkatkan kadar neurotransmitter. Mekanisme lain yang efek antidepresan folat adalah interaksinya dengan IL-6. Peningkatan kadar serum IL-6 dikaitkan dengan depresi. IL-6 dapat menurunkan BH4, yang penting untuk sintesis neurotransmitter. Efek antiinflamasi asam folat dan kemampuannya untuk mengurangi IL-6, yang mengakibatkan peningkatan kadar neurotransmitter. Mekanisme kerja asam folat lainnya pada pasien depresi adalah efeknya pada homosistein. Asam folat dapat mengurangi homosistein, agen toksik untuk sistem dopa-minergik. Kadar asam folat yang rendah dan kadar homosistein yang tinggi dikaitkan dengan produksi neurotransmitter yang lebih rendah pada pasien dengan depresi. Faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) adalah substrat lain yang dipengaruhi oleh suplemen asam folat. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar BDNF yang rendah dikaitkan

dengan depresi, dan terapi antidepresan dapat merangsang produksi BDNF. Asam folat dapat meningkatkan sintesis BDNF sehingga menghasilkan penyembuhan depresi (Gao *et al.*, 2024).

Suplementasi folat harus disesuaikan dengan kondisi masing-masing individu, dengan mempertimbangkan pola makan, status defisiensi folat, dan polimorfisme gen dalam jalur metabolisme folat. Studi klinis pada manusia juga menunjukkan bahwa individu yang mengonsumsi asam levomefolik 400–500 µg secara oral selama 24 minggu atau 15 mg secara oral setiap hari selama 12 bulan atau terapi oral selama 1 bulan yang diikuti dengan penghentian selama 2 bulan selama 24 bulan melaporkan tidak ada perbedaan dalam efek samping dibandingkan dengan kelompok plasebo (Lam *et al.*, 2022).

2.6 Peran metilkobalamin pada depresi

Vitamin B terlibat dalam siklus folat dan metionina serta metabolisme glukosa, yang semuanya penting untuk fungsi seluler. Disfungsi mekanisme tersebut berhubungan dengan depresi. Kekurangan salah satu vitamin B juga dapat berkontribusi pada akumulasi homosistein, yang dapat memiliki konsekuensi seluler yang negatif dan telah dianggap berperan dalam perkembangan depresi. Di dalam otak, vitamin B memiliki banyak peran, termasuk produksi energi, sintesis dan perbaikan DNA/RNA, regulasi epigenetik, dan sintesis neurotransmitter, dengan kadar vitamin B yang memadai untuk fungsi fisiologis dan neurologis yang tepat. Vitamin B

berperan dalam berbagai jalur neurokimia yang terlibat dalam depresi dan kondisi kejiwaan lainnya, seperti sistem serotonergik, noradrenergik, dopaminergik, glutamatergik, GABAergik, dan kolinergik (Ryan *et al.*, 2020).

Metilkobalamin adalah satu-satunya bentuk vitamin B12 yang mengandung gugus metil, dan sebagai konsekuensinya merupakan satu-satunya bentuk vitamin B12 yang dapat secara langsung mengurangi homosistein. Bentuk vitamin B12 lainnya (yaitu sianokobalamin disintesis secara artifisial dan digunakan secara luas dalam suplemen dan fortifikasi makanan dan minuman, hidroksokobalamin dan adenosilkobalamin) saat masuk ke aliran darah harus diubah dalam tubuh menjadi metilkobalamin sebelum dapat digunakan dalam siklus folat untuk remetilasi homosistein menjadi metionin. Proses konversi ini diperlukan untuk mempertahankan kadar homosistein yang tidak berbahaya, dan dalam kasus sianokobalamin dapat memakan waktu empat hingga sembilan minggu, dengan asumsi bahwa tidak ada gangguan oleh faktor genetik, masalah terkait usia, dan masalah metabolisme (Obersby *et al.*, 2015).

2.7 Pengaruh suplementasi asam folat dan metilkobalamin terhadap *homosisteine* dan kualitas hidup

Kadar homosistein terutama dipengaruhi oleh folat dan vitamin B12. Homosistein plasma dapat berfungsi sebagai indikator status dan mungkin asupan vitamin seperti folat dan vitamin B12. Konsentrasi folat dan vitamin B12 yang rendah berhubungan dengan kadar homosistein yang tinggi

(Barnabé *et al.*, 2015).

Homosistein berfungsi sebagai perantara penting dalam reaksi metilasi. Asam folat dibuat dari metionina dan diubah kembali menjadi metionina atau diubah menjadi sisteina. Proses ini dibantu oleh beberapa enzim dan tiga vitamin, asam folat, B12, dan B6. Suplementasi harian dengan 0,5–5,0 mg asam folat biasanya menurunkan kadar plasma sekitar 25%. Suplementasi asam folat harus direkomendasikan kepada setiap pasien yang memiliki kadar homosistein tinggi, dan kadar ini harus diukur dan diobati pada usia dini, karena asam folat mudah diperoleh (Kaye *et al.*, 2020).

Pada gangguan kognitif ringan, suplementasi vitamin B6, B12, dan/atau suplemen asam folat selama 1 bulan dapat menurunkan signifikan kadar homosistein dan peningkatan homosistein plasma (Olaso-Gonzalez *et al.*, 2022). Penelitian mengenai efikasi metilkobalamin untuk menormalkan total homosistein plasma vegetarian yang kekurangan vitamin B12 menunjukkan bahwa metilkobalamin menurunkan rerata homosistein plasma dasar sebesar 15,5 $\mu\text{mol/L}$ menjadi rerata kadar homosistein plasma sebesar 8,4 $\mu\text{mol/L}$ (Obersby *et al.*, 2015). Penelitian bertujuan untuk menilai kadar folat serum dan B12 pada pasien hemodialisis kronis dan hubungannya dengan kadar homosistein dan hsCRP dalam darah didapatkan adanya korelasi negatif sedang antara asam folat serum dan kadar homosistein dan korelasi lemah antara vitamin B12 serum dan kadar homosistein. Kadar vitamin B12 dan asam folat

berhubungan negative dengan kadar homosistein, terutama pada kelompok dengan risiko kardiovaskular risiko tinggi (Lydia *et al.*, 2021).

2.8 Pengaruh terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin pada depresi

Penelitian meta-analisis memperoleh efek menyeluruh mengenai peran folat dalam depresi dengan hasil bahwa suplementasi folat secara signifikan meringankan gejala depresi. Kekurangan folat secara signifikan meningkatkan rasio kemungkinan depresi sebesar 35%. Temuan ini mendukung fakta bahwa suplementasi folat dapat disarankan sebagai agen dan adjuvan dalam mengurangi gejala depresi bersama dengan pengobatan rutin (Gao *et al.*, 2024). Penelitian lain meneliti pengaruh terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap kadar homosistein dan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidon dengan hasil bahwa perubahan nilai homosistein pasien skizofrenia yang mendapat terapi adjuvant dengan asam folat plus metilkobalamin dan kelompok metilkobalamin lebih bermakna dibandingkan kelompok kontrol setelah 8 minggu terapi (Dewi *et al.*, 2023).