

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Depresi merupakan suatu kondisi yang ditandai oleh rasa sedih berlebihan, rasa bersalah, menurunnya nafsu makan, terganggunya pola tidur, dan menurunnya konsentrasi. Pasien depresi dapat mengalami gangguan dalam beraktivitas sehari-hari dan pada tingkat terparah dapat berujung bunuh diri. *World Health Organization* menyatakan bahwa depresi merupakan penyebab sekitar 800.000 kasus bunuh diri tiap tahunnya serta penyebab utama disabilitas secara global (*World Health Organization*, 2023). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu indikator awal yang objektif dan dapat digunakan untuk menilai risiko terjadinya depresi pada seseorang (Gatt et al., 2009)

Antidepresan merupakan obat yang digunakan untuk menangani dan mengobati kondisi serius dikarenakan gangguan depresi. Tujuan terapi farmakologi depresi adalah mengatasi gejala yang timbul (remisi) dan mencegah kekambuhan gejala depresi. Antidepresan dapat meningkatkan suasana hati sehingga pasien lebih mudah diterapi dengan psikoterapi dan dapat menurunkan gejala dengan cepat. Antidepresan terdiri dari beberapa macam golongan antara lain *Tricyclic antidepressants* (TCAs), *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI), *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors* (SNRIs), *Monoamine Oxidase Inhibitor* (MAOI), 5-HT₂ receptor antagonists dan heterosiklik.



Obat antidepresan, terutama *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs) dan *Tricyclic Antidepressants* (TCAs) adalah andalan dalam pengobatan depresi baik di rawat inap maupun rawat jalan. Dimana yang direkomendasikan sebagai lini pertama terapi pada sebagian besar pasien dengan gangguan depresi yaitu SSRI. Fluoxetine merupakan *drug of choice* disetujui oleh *Food Drug Administration (FDA) USA* sebagai antidepresan karena spektrum indikasi klinisnya luas. Profil keamanan yang luas menyebabkan fluoxetin digunakan sangat luas di pasaran. Adapun pengobatan lini kedua dapat diberikan antidepresan golongan TCA. Antidepresan trisiklik dan tetrasiklik, tergantung pada jumlah cincin dalam struktur kimianya — tiga (tri) atau empat (tetra) juga disebut antidepresan siklik. Maprotiline, antidepresan tetrasiklik dengan sifat sedatif, menunjukkan efek penghambatan yang kuat pada penyerapan norepinefrin melalui membran sel saraf tetapi relatif sedikit mengganggu mekanisme serotoninergik. Anderson melakukan penelitian meta analisis tentang kemanjuran dan tolerabilitas antara *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors versus Tricyclic Antidepressants*, didapatkan hasil bahwa kemanjuran SSRI sebagai sebuah kelompok tidak berbeda secara signifikan dari TCA sebagai sebuah kelompok. Hal ini menggambarkan bahwa TCA tetap menjadi pilihan terapi meskipun profil efek samping dan keamanannya tidak sebaik SSRI. (Anderson MRCP, 2000).



Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) adalah protein dari neurotropin yang dikodekan oleh gen BDNF yang memainkan penting dalam modulasi proses plastisitas sinaptik yang mendasari

pembelajaran, memori, dan perilaku. Protein ini memainkan peran mendasar dalam perkembangan saraf, bekerja pada neurogenesis dan diferensiasi serta pematangan sistem neurotransmitter seperti sistem stres otak dan sistem penghargaan dan motivasi otak, yang terkait dengan gangguan mental. Beberapa penelitian postmortem menunjukkan penurunan ekspresi BDNF di hipokampus dan korteks prefrontal pasien depresi. Selain itu, neurotropin ini bersirkulasi dalam jumlah besar di aliran darah, terutama di trombosit, dan dapat diukur dalam darah tepi menggunakan tiga teknik persiapan utama: serum, plasma, atau trombosit (Carniel & da Rocha, 2021)

Pengembangan biomarker BDNF akan membantu diagnosis gangguan mood dan pengembangan obat psikiatri yang efektif untuk mengobatinya. Sejumlah studi praklinis menunjukkan bahwa faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) memainkan peran penting dalam patofisiologi depresi. Pada tahun 2003, Hashimoto melaporkan bahwa kadar BDNF serum pada pasien yang belum pernah menggunakan antidepresan dengan gangguan depresi secara signifikan lebih rendah dibandingkan pasien yang diobati dengan antidepresan dan kontrol normal, dan bahwa kadar BDNF serum berkorelasi negatif dengan tingkat keparahan depresi. Selain itu, Hashimoto menemukan bahwa penurunan kadar BDNF serum pada pasien yang belum pernah menggunakan



antidepresan pulih ke tingkat normal terkait dengan pemulihan gangguan setelah pengobatan dengan obat antidepresan. (Hashimoto, 2010)

di kota Makassar sendiri, ketersediaan obat-obat Psikiatri terutama

Fluoxetine dan Maprotiline cukup banyak tersedia di RS dan apotik. Meskipun obat maprotiline merupakan obat antidepresan lini kedua, maprotiline tetap menjadi pilihan utama selain fluoxetine dan obat lainnya. Kedua obat tersebut juga masuk dalam formularium nasional (Fornas) kementerian kesehatan dan masuk dalam obat-obat yang ditanggung oleh BPJS, jaminan kesehatan yang dipakai oleh seluruh masyarakat Indonesia.

Berdasarkan fakta diatas, maka peneliti tertarik untuk mengetahui perbandingan efektifitas terapi obat antidepresan terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar BDNF pasien depresi. Dalam hal ini peneliti memilih menggunakan terapi obat fluoxetine (SSRI) dan maprotiline (*Tetracyclic Antidepressant*). Peneliti ingin melihat perubahan kadar BDNF pasien depresi yang diterapi oleh Fluoxetine yang bekerja di reseptor serotonin dan Maprotiline yang bekerja di reseptor norepinefrin, dimana untuk ketersediaan obat ini sendiri di faskes di Indonesia khususnya Makassar kedua obat ini masih sering digunakan untuk mengobati pasien depresi. Dalam hal ini peneliti akan menggunakan instrumen penelitian yaitu *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). HDRS merupakan kuesioner terdiri atas 21 item yang digunakan untuk mengetahui indikasi depresi dan sebagai panduan dalam melakukan evaluasi terhadap proses pemulihan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas



pat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Bagaimana Perbaikan Gejala Klinis dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Plasma pada Pasien Depresi yang Mendapat Terapi

Fluoxetine dan Maprotiline.?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Menilai perbedaan skor HDRS pada pasien depresi yang mendapat terapi fluoxetine dengan yang mendapat terapi maprotiline.
2. Menilai perbedaan kadar BDNF pada pasien depresi yang mendapat terapi fluoxetine dengan yang mendapat terapi maprotiline.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan skor HDRS sebelum terapi antara kelompok fluoxetine dengan kelompok maprotiline.
2. Membandingkan skor HDRS setelah terapi minggu ke 4 dan minggu ke 8 antara kelompok fluoxetine dengan kelompok maprotiline.
3. Membandingkan perubahan skor HDRS sebelum dan setelah terapi antara kelompok fluoxetine dengan kelompok maprotiline.
4. Membandingkan kadar BDNF sebelum terapi antara kelompok fluoxetine dengan kelompok maprotiline.
5. Membandingkan kadar BDNF setelah terapi minggu ke 8 antara kelompok fluoxetine dengan kelompok maprotiline.
6. Membandingkan perubahan kadar BDNF sebelum dan setelah terapi antara kelompok fluoxetine dengan kelompok maprotiline.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Ada perbedaan skor HDRS pada pasien depresi yang mendapat terapi fluoxetine dengan yang mendapat terapi maprotiline.
ada perbedaan kadar BDNF pada pasien depresi yang mendapat terapi fluoxetine dengan yang mendapat terapi maprotiline.



1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan bagi para psikiater untuk manajemen farmakoterapi pasien depresi.

1.5.2 Manfaat Teoritis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi kontribusi ilmiah tentang pengaruh pemberian fluoxetine atau maprotiline terhadap kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Plasma
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam memberikan terapi farmakologik pada pasien dengan gangguan depresi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Depresi

Depresi adalah suatu keadaan emosi yang timbul berkaitan dengan suatu tekanan perasaan sebagai faktor presipitasi dan tekanan perasaan itu hampir selalu bersifat suatu kehilangan (loss) yang terlihat dalam bentuk kehilangan energi, minat, merasa bersalah, sedih, sulit konsentrasi, hilangnya nafsu makan atau bahkan sampai berpikir tentang bunuh diri. Depresi juga dapat dikatakan sebagai suatu keadaan sesaat tidak bahagia dan tidak ada harapan.(World Health Organization, 2023) (Peveler et al., 2003)

Tidak ada penyebab tunggal dalam depresi. Setiap orang dapat mengalami depresi karena berbagai penyebab dan karena berbagai pencetus yang berbeda. Individu yang mengalami depresi dapat dilihat dari faktor biologis, faktor psikologis, dan faktor sosial dalam berbagai variasi kualitas dan derajat serta proporsi antara ketiga faktor tersebut.(Kusumawardhani AAAA, 2013)

Diperkirakan 3,8% populasi mengalami depresi, termasuk 5% orang dewasa (4% pada pria dan 6% pada wanita), dan 5,7% orang dewasa berusia lebih dari 60 tahun. Sekitar 280 juta orang di dunia mengalami



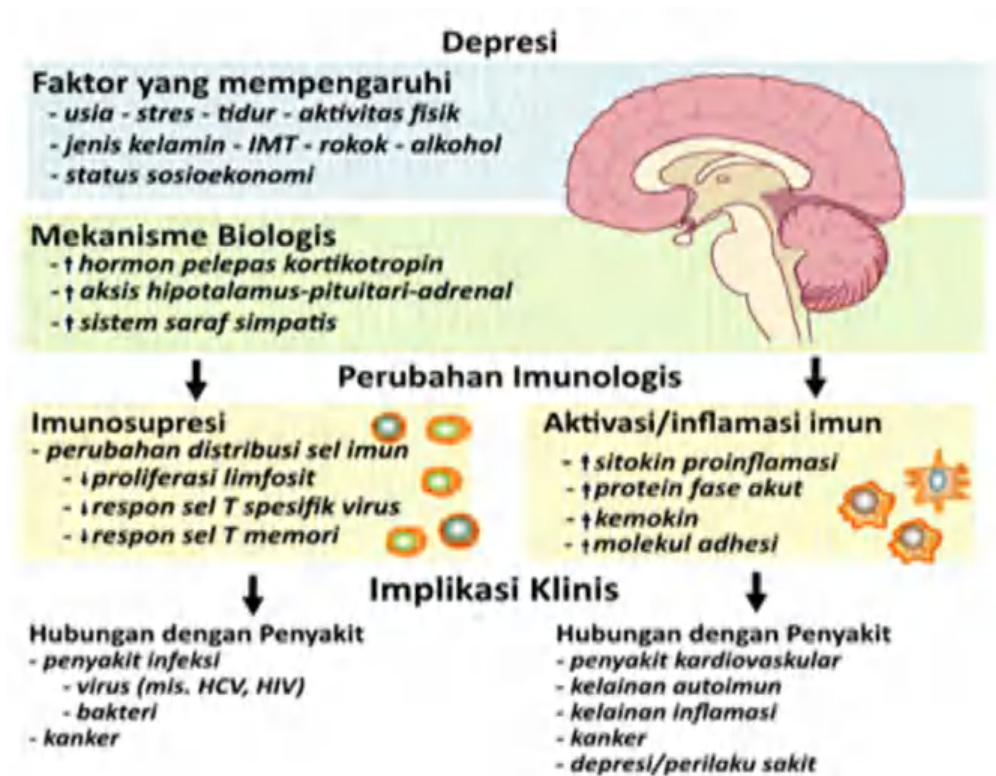
Depresi sekitar 50% lebih umum terjadi pada wanita dibandingkan seluruh dunia, lebih dari 10% wanita hamil dan baru melahirkan mi depresi. Lebih dari 700.000 orang meninggal karena bunuh diri

setiap tahunnya. Bunuh diri adalah penyebab kematian keempat pada kelompok usia 15-29 tahun.(Phillips, 2017a)

2.1.1 Epidemiologi

Gangguan depresi paling sering terjadi, dengan prevalensi seumur hidup sekitar 15 %. Penderita perempuan dapat mencapai 25%, sekitar 10% di perawatan primer dan 15% di perawatan rumah sakit. Pada anak sekolah didapatkan prevalensi 2%, dan usia remaja 5%. Jenis kelamin perempuan dua kali lipat lebih besar dibandingkan laki-laki. Usia rata-rata sekitar 40 tahunan. Hampir 50% awitan diantara usia 20-60 tahun. Status perkawinan paling sering pada orang yang tidak memiliki hubungan interpersonal yang erat atau pada yang bercerai. Hasil penelitian *The National Comorbidity Survey-Adolescent supplement* (NCSA), prevalensi depresi meningkat secara signifikan di seluruh remaja, dengan peningkatan yang sangat mencolok di antara wanita daripada di antara pria. Sebagian besar kasus depresi utamanya dikaitkan dengan komorbiditas psikiatri dan gangguan peran berat, dan minoritas substansial melaporkan bunuh diri. Faktor Sosioekonomi dan Budaya tidak ditemukan kolerasi, depresi lebih sering terjadi di perdesaan.(Elvira, 2017)(Zarate et al., 2013)





Gambar 1. Faktor-faktor yang memengaruhi depresi (Handawati Wijaya et al., 2019)

2.2.1 Neurobiologi Depresi

Beberapa penelitian telah menginformasikan penelitian di bidang ini. Pertama, heritabilitas gangguan suasana perasaan telah menyarankan bahwa dasar-dasar neurobiologi depresi mungkin terkait dengan gen tertentu. Kedua, pemahaman yang lebih rinci tentang neurobiologi respons stres telah menginformasikan model stresdiatesis interaktif dari kerentanan. Ketiga, penemuan generasi pertama penatalaksanaan "somatik" (yaitu, ECT dan antidepresan TCA dan MAOI) pada tahun 1940-an dan 1950-an



kan target neurobiologis yang berpotensi reversibel untuk si. (Sadock, 2017; Stephen M Stahl, 2021)

epresi merupakan gangguan interaksi antara faktor biologis, genetik

dan lingkungan, dan melibatkan perubahan patogenesis dalam sistem biologis. Sejumlah besar penelitian telah difokuskan pada pemahaman mekanisme yang mendasari depresi. Bukti menunjukkan system saraf pusat (SSP) dan perifer, misalnya darah dan air liur, dapat digunakan untuk menganalisis beberapa biomarker, seperti protein dan metabolit, menggunakan pendekatan teknik kuantitatif, kelainan hormonal dan imunologi, peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi, perubahan hipotalamushipofisis- adrenal (HPA) axis, perubahan neuroplastisitas, dan perubahan oksidatif dan jalur stres nitrosative, semuanya sebagai indikasi dari sifat neuroprogressive dari gangguan depresi.(Maletic et al., 2007)

Depresi mempengaruhi konektivitas dinamis antara struktur neuroanatomi yang terlibat dalam regulasi suasana hati dan respon stres. Struktur limbik (amigdala, hipokampus dan nukleus accumbens) memiliki hubungan timbal balik dengan daerah limbik, daerah kortikal, subgenua anterior cingulate dan korteks prefrontal ventromedial (ventromedial prefrontal cortex: vmPFC). Adanya gangguan 'konektivitas' antara daerah sekitar limbik, limbik dan rostral formasi prefrontal integratif, dalam sistem umpan balik, akibatnya daerah kognitif mengalami hipoaktif, sementara daerah limbik hiperaktif terus merangsang hipotalamus yang mengarah ke neuroendokrin disregulasi dan hiperaktif simpatik.(Maletic et al., 2007)

Sebagai sistem sirkuit terpadu, korteks prefrontal, cingulate, dan hippocampus berfungsi tidak hanya pengaturan mood, tetapi proses belajar dan proses memori kontekstual. Dalam korteks prefrontal, vmPFC berfungsi mengatur rasa sakit, agresi, fungsi seksual dan

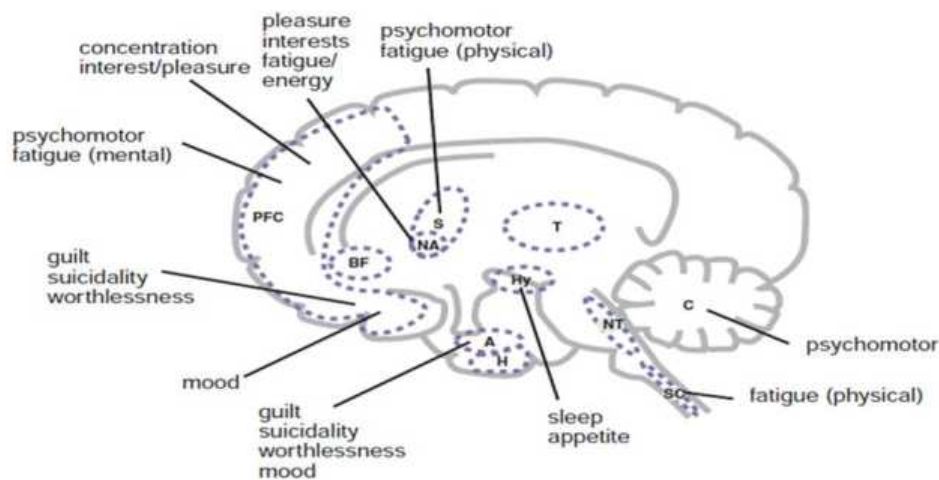


perilaku makan sedangkan lateral orbital prefrontal cortex (LOPFC) menilai risiko dan memodulasi maladaptif dan perseverative afektif (perilaku). Kedua daerah memiliki pola timbal balik aktivitas dengan dorsolateral prefrontal cortex (DLFPC), yang mempertahankan fungsi eksekutif, perhatian dan proses memori. Bagian dari anterior cingulated cortex (ACC) mengasumsikan peran, dengan daerah belakang ACC menjadi bagian dari fungsi kognitif dan ACC ventral terlibat dalam menilai informasi emosional dan motivasi. ACC juga memantau hasil dari perilaku dan kognisi dan penyesuaian berdasarkan perubahan kontinjensi. (Maletic et al., 2007)

Perubahan dalam aktivitas saraf dan dalam efisiensi pemrosesan informasi dalam masing-masing dari sebelas daerah otak yang ditunjukkan di sini dapat menyebabkan gejala episode depresi. Fungsionalitas di setiap wilayah otak secara hipotesis dikaitkan dengan konstelasi gejala yang berbeda. PFC, korteks prefrontal; BF, otak depan basal; S, striatum; NA, nucleus accumbens; T, talamus; Hy, hipotalamus; A, amygdala; H, hippocampus; NT, pusat neurotransmitter batang otak; SC, sumsum tulang belakang; C, serebelum. (Sadock, 2017; Stephen M Stahl, 2021)

Teori neurobiologik depresi memfokuskan pada abnormalitas neurotransmitter golongan monoamin yaitu norepinefrin (NE) dan serotonin (5HT).





Gambar 2. Gejala depresi dan sirkuit di otak(Sadock, 2017; Stephen M Stahl, 2021)

1.1.2.1 Momoamin dan Depresi

Norepinefrin jelas mengatur norepinefrin neuron melalui reseptor α_2 , menunjukkan bahwa dopamine mengatur dopamine neuron melalui reseptor D2, kami menunjukkan serotonin itu mengatur neuron serotonin melalui 5HT1A dan 5HT1B/ D reseptor presinaptik dan via Reseptor 5HT3 dan 5HT7 reseptor postsinaptik. Tentunya, tiga monoamine semuanya mampu mengatur pelepasan mereka sendiri. Ada juga banyak cara di mana ketiganya monoamina berinteraksi untuk mengatur satu sama lain. Sebagai contoh, kami menunjukkan bahwa serotonin mengatur pelepasan dopamine melalui reseptor 5HT1A, reseptor 5HT2A dan reseptor 5HT2C; kami juga menunjukkan serotonin mengatur pelepasan norepinefrin melalui 5HT2C reseptor dan menyebutkan bahwa serotonin mengatur dopamin dan norepinefrin melalui reseptor 5HT3. (Sadock, 2017)



Ada banyak area otak di mana 5HT, NE, dan DA proyeksi tumpang

tindih, menciptakan peluang untuk interaksi monoamina di seluruh otak dan banyak orang memiliki sub tipe reseptor yang berbeda. Banyak jalur dan reseptor inter-regulasi yang dikenal interaksi ada di antara tiga monoaminergik sistem neurotransmitter agar mereka dapat mempengaruhi satu sama lain dan mengubah pelepasan tidak hanya mereka sendiri neurotransmitter, tetapi juga monoamina lainnya.(Sadock, 2017)

Proses molekuler dipengaruhi oleh stres dan depresi, terdapat hubungan saling timbal balik di antara keduanya. Stres menyebabkan pelepasan glucocorticoids dan corticotrophin releasing hormone (CRH) dan kemudian sitokin pro-inflamasi (TNF, IL-1, IL-6). Dalam depresi, gangguan serotonin (5HT), norepinefrin (NE) dan dopamin (DA) transmisi merusak loop umpan balik HPA Aksis. Overaktivitas simpatik berkontribusi terhadap aktivasi kekebalan dan pelepasan sitokin inflamasi. Sitokin inflamasi lebih lanjut mengganggu pensinyalan monoaminergik dan neurotropik. Selain itu juga dapat mengurangi sensitivitas reseptor kortikosteroid sentral, yang mengarah ke gangguan control umpan balik. Jadi, stress kronik dapat mengganggu HPA aksis, yang kemudian menyebabkan disregulasi neurotransmitter monoamin.(Stephen M Stahl, 2021)

1.1.2.2 Sistem Noradrenergik

Hampir semua badan sel neuron noradrenergik di otak berada dalam lokus seruleus dari batang otak dan proyek rostrally ke hipotalamus, ganglia system limbik, dan korteks serebral. NE memiliki peran dalam dan mempertahankan limbik dan aktivitas kortikal, serta modulasi araf lainnya. Proyeksi noradrenergik ke amigdala dan hippocampus



yang terlibat dalam memori emosional dan sensitisasi perilaku stres, dan aktivasi berkepanjangan dari lokus seruleus kontribusi untuk belajar ketidakberdayaan. Medial Forebrain Bundle (MFB) adalah kunci jalur NE untuk anterior struktur kortikal. Stimulasi MFB memunculkan kadar peningkatan perilaku yang diarahkan pada penghargaan dan motivasi. Stres berkelanjutan akhirnya menghasilkan penurunan neurotransmisi MFB, yang dapat menjelaskan anergia, anhedonia, dan libido berkurang pada depresi. Lokus seruleus juga adalah asal dari neuron yang memproyeksikan rostrally untuk berinteraksi dengan sel tubuh dari sistem saraf simpatik dan, karenanya, medula adrenal. (Amir, 2006; Sadock, 2017)

Kami sekarang menunjukkan bahwa NE secara timbal balik mengatur Neuron 5HT melalui reseptor α_1 dan α_2 : reseptor α_1 adalah akselerator, dan reseptor α_2 pada pelepasan 5HT. Artinya, neuron NE dari locus coeruleus perjalanan jarak pendek ke otak tengah raphe dan di sana mereka melepaskan NE ke reseptor α_1 postsynaptic 5HT badan sel saraf. Itu langsung merangsang 5HT neuron dan bertindak sebagai akselerator untuk pelepasan 5HT, menyebabkan pelepasan 5HT dari hilirnya akson. Neuron Norepinefrin juga menginervasi terminal akson dari neuron 5HT. Di sini NE dilepaskan langsung ke reseptor α_2 postsynaptic yang menghambat neuron 5HT, bertindak sebagai rem pada 5HT, sehingga menghambat pelepasan 5HT. Tindakan NE yang mendominasi akan tergantung pada ujung neuron

nerima lebih banyak masukan noradrenergik pada waktu tertentu.

(M Stahl, 2021)



Sistem Serotonergik

Neuron serotoninergik berproyeksi dari inti raphe batang otak dorsal ke korteks serebral, hipotalamus, thalamus, basal ganglia, septum, dan hipokampus. Jalur 5-HT memiliki dapat menghambat dan fasilitasi fungsi di otak. Sebagai contoh, banyak bukti menunjukkan bahwa 5-HT adalah regulator penting dari tidur, nafsu makan, suhu tubuh, metabolisme, dan libido. Selain itu, 5-HT menghambat perilaku agresif di seluruh mamalia dan spesies reptil. neuron serotoninergic memproyeksikan ke *suprachiasmatic nucleus* (SCN) dari hipotalamus membantu mengatur ritme sirkadian (misalnya, siklus tidur-bangun, suhu tubuh, dan HPA axis fungsi). (Sadock, 2017)

Secara khusus, stres akut meningkatkan pelepasan 5-HT sementara, sedangkan stres kronis akhirnya menyebabkan penurunan aktivitas 5-HT dan menipisnya 5-HT. Stres kronis juga dapat meningkatkan sintesis dari 5-HT jenis 1A (5-HT_{1A}) Autoreseptor dalam inti dorsal raphe, yang selanjutnya menurunkan 5- transmisi HT. Tingkat glukokortikoid tinggi cenderung meningkatkan 5-HT berfungsi dan dengan demikian dapat memiliki efek kompensasi yang signifikan di depresi kronis.(Sadock, 2017)

Bukti untuk teori serotoninergik termasuk temuan bahwa serotonin metabolit berkurang pada pasien yang didiagnosis dengan gangguan depresi. Neurotransmitter serotonin terganggu pada depresi. Dari penelitian dengan alat pencitraan otak terdapat penurunan jumlah reseptor postsinap



dan 5-HT 2A pada pasien dengan depresi berat. Adanya gangguan

1 dapat menjadi penanda kerentanan terhadap kekambuhan

Antidepresan seperti antidepresan trisiklik, selective serotonin

reuptake inhibitor, dan serotonin-norepinefrin reuptake inhibitor telah ditunjukkan untuk meningkatkan kadar serotonin di otak. Selanjutnya, pengobatan antidepresan kronis telah terbukti mengatur penghambatan presinaptik 5-HT_{1A} autoreseptor somatodendritic. Karena ini autoreseptor presinaptik menghambat pelepasan 5-HT, mereka down-regulasi meningkatkan kemungkinan pelepasan 5-HT, yang telah dikaitkan dengan respon antidepresan. (Amir, 2006; Dean & Keshavan, 2017; Sadock, 2017)

1.1.2.4 Sistem Dopaminergik

Ada empat jalur DA di otak:

- 1. Sistem tuberoinfundibular**, dari badan sel di hipotalamus ke hipofisis, mengontrol penghambatan sekresi prolaktin.
- 2. Sistem nigrostriatal**, berasal dari badan sel di substansia nigra dan berproyeksi pada ganglia basalis, mengatur aktivitas motorik.
- 3. Sistem mesolimbik Badan sel**, terletak di tegmentum ventral dan proyek difus ke nucleus accumbens, amigdala, hipokampus, medial punggung inti dari thalamus, dan cingulate gyrus. Jalur ini memodulasi ekspresi emosional, belajar dan penguatan, dan kemampuan hedonis.
- 4. Sistem mesocortical**, juga berasal ventral tegmentum, yang berproyeksi ke orbitofrontal dan daerah kortikal prefrontal. Jalur mesocortical membantu mengatur motivasi, konsentrasi, dan inisiasi diarahkan pada tujuan dan kompleks tugas-tugas kognitif eksekutif.



runan aktivitas mesocortical dan mesolimbic memiliki implikasi yang dalam kognitif, motorik, dan gangguan hedonis yang berhubungan an depresi dan merupakan menargetkan untuk tindakan untuk

beberapa senyawa yang diteliti. (Amir, 2006; Sadock, 2017)

Peningkatan aktivitas pada jalur DA potensial oleh input nikotinik dan glukokortikoid, dan tingkat DA yang berbanding terbalik dengan indeks otak aktivitas 5-HT monoamin, berpendapat bahwa depresi disebabkan oleh perubahan dalam tingkat satu atau lebih dari monoamina, termasuk serotonin (5-HT), norepinefrin (NE) dan dopamin (DA). (Sadock, 2017)

Ada beberapa baris bukti yang melibatkan transmisi dopaminergik diubah dan jalur mesolimbic dalam patofisiologi depresi. Ini termasuk fakta bahwa beberapa gejala neurovegetative depresi, termasuk anhedonia dan motivasi berkurang, yang terkait dengan gangguan fungsi sistem reward, serta pengakuan bahwa gangguan neurologis utama produksi dopamin, seperti penyakit Parkinson, dapat menyebabkan depresi. Akhirnya, fakta bahwa agen antidepresan seperti bupropion meningkatkan kadar dopamin di otak memberikan bukti tidak langsung untuk peran dopamin dalam pengaturan mood. Telah dikonseptualisasikan depresi sebagai gangguan dari sistem mesolimbic, di mana seorang individu yang telah mengalami stres yang signifikan mengembangkan shutdown dari jalur reward, yang dialami sebagai anhedonia dan putus asa. Sejalan dengan teori ini, penelitian telah menunjukkan bahwa stres kronis menyebabkan perubahan



adaptive di jalur mesolimbic dopaminergik, dan bahwa perubahan terlibat dalam ekspresi diubah faktor neurotropik yang diturunkan dari (BDNF) dan neuroplastisitas. (Dean & Keshavan, 2017)

Serotonin, NE, dan dopamin semuanya saling berhubungan dan mempengaruhi konsentrasi masing-masing di dalam otak. Misalnya, dopamin telah terbukti memiliki efek penghambatan pada pelepasan NE dari lokus seruleus, sementara NE memiliki rangsang dan efek penghambatan pada pelepasan dopamin di daerah tegmental ventral, melalui stimulasi dari α -1 dan α -2 reseptor masing-masing. Kedua NE dan dopamin meningkatkan pelepasan serotonin dari inti dorsal raphe melalui α -1 dan reseptor D-2, masing-masing. Temuan ini menunjukkan bahwa neurotransmitter monoamine tidak beroperasi dalam isolasi, melainkan bahwa sistem neurotransmitter ini secara integral yang saling berhubungan. Sebuah perubahan di salah satu neurotransmitter efek kemungkinan fungsi dua lainnya. (Dean & Keshavan, 2017)

1.1.3 Kriteria Diagnosis

Dalam menegakan diagnosis depresi kita dapat menggunakan pedoman diagnosis menurut PPDGJ III.

Pedoman diagnosis menurut PPDGJ III (Maslim Rusdi., 2019)

F32 Episode Depresif

Gejala utama (pada derajat ringan, sedang, dan berat):

- Afek depresif
- Kehilangan minat dan kegembiraan
- Berkurang energi yang menuju meningkatnya keadaan mudah lelah (rasa lelah yang nyata sesudah kerja sedikit saja) dan aktivitas menurun.



Gejala lainnya:

- Konsentrasi dan perhatian kurang
- Harga diri dan kepercayaan diri berkurang
- Gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna
- Pandangan masa depan yang suram dan pesimistis
- Gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri
- Gangguan tidur
- Nafsu makan berkurang

Untuk episode depresif dari ketiga tingkat keparahan tersebut diperlukan masa sekurang-kurangnya dua minggu untuk penegakan diagnosis, akan tetapi periode lebih pendek dapat dibenarkan jika gejala luar biasa beratnya dan berlangsung cepat. Kategori diagnosis episode depresif ringan (F32.0), sedang (F32.1), dan berat (F32.2) hanya digunakan untuk episode depresi tunggal (yang pertama). Episode depresif berikutnya harus diklasifikasi pada salah satu diagnosis gangguan depresi berulang (F33).

F32.0 Episode Depresif Ringan

Pedoman diagnosis:

- Sekurang-kurangnya harus ada dua dari tiga gejala utama depresi seperti tersebut diatas
- Ditambah sekurang-kurangnya dua dari gejala lainnya
- Tidak boleh ada gejala yang berat
- Lamanya seluruh episode berlangsung sekurang-kurangnya sekitar dua minggu



- Hanya sedikit kesulitan dalam pekerjaan dan kegiatan sosial yang biasa dilakukannya
- Dapat dengan gejala somatik atau tanpa gejala somatik

F32.1 Episode Depresi Sedang

Pedoman diagnosis:

- Sekurang-kurangnya harus ada dua dari tiga gejala utama depresi seperti pada episode ringan
- Ditambah sekurang-kurangnya ada tiga (dan sebaiknya empat) dari gejala lainnya
- Lamanya seluruh episode berlangsung minimum sekitar dua minggu
- Menghadapi kesulitan nyata untuk meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan dan urusan rumah tangga
- Dapat dengan gejala somatik atau tanpa gejala somatik

F32.2 Episode Depresif Berat tanpa Gejala Psikotik

Pedoman diagnosis:

- Semua gejala utama depresi harus ada
- Ditambah sekurang-kurangnya empat dari gejala lainnya dan beberapa diantaranya harus berintensitas berat
- Bila ada gejala penting (misalnya agitasi atau retardasi psikomotor) yang mencolok, maka pasien mungkin tidak mau atau tidak mampu untuk melaporkan banyak gejala secara rinci. Sehingga penilaian secara menyeluruh terhadap episode depresif berat masih dapat dibenarkan.



- Episode depresif biasanya harus berlangsung sekurang-kurangnya dua minggu, akan tetapi jika gejala amat berat dan beronset sangat cepat, maka masih dibenarkan untuk menegaskan diagnosis dalam kurun waktu kurang dari dua minggu
- Sangat tidak mungkin pasien akan mampu meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan atau urusan rumah tangga kecuali pada taraf yang sangat terbatas.

F32.3 Episode Depresif Berat dengan Gejala Psikotik

Pedoman diagnosis:

- Episode depresi berat yang memenuhi kriteria menurut episode depresif berat tanpa gejala psikotik
- Disertai waham, halusinasi atau stupor depresif. Waham biasanya memperlihatkan ide tentang dosa, kemiskinan atau malapetaka yang mengancam, dan pasien merasa bertanggung jawab atas hal itu. Halusinasi auditorik atau olfaktorik biasanya berupa suara yang menghina atau menuduh, atau bau kotoran atau daging busuk. Retardasi psikomotor yang berat dapat menuju stupor.

F33 Gangguan Depresif Berulang

Pedoman diagnosis:

- Gangguan ini bersifat episode berulang dari: episode depresi ringan, episode depresi sedang, episode depresi berat. Episode masing-masing rata-rata lamanya sekitar enam bulan,



akan tetapi frekuensinya lebih jarang dibandingkan dengan riwayat bipolar.

- Tanpa riwayat adanya episode tersendiri dari peninggian afek dan hiperaktivitas yang memenuhi kriteria mania
- Pemulihan keadaan biasanya sempurna diantara episode, namun sebagian kecil pasien mungkin mendapat yang akhirnya menetap, terutama pada usia lanjut
- Episode masing-masing dalam berbagai tingkat keparahan, seringkali dicetuskan oleh peristiwa kehidupan yang penuh stress atau trauma mental lain (adanya stress tidak esensial untuk menegakkan diagnosis)

F33.0 Gangguan Depresif Berulang, Episode Kini Ringan

Pedoman diagnosis:

- Kriteria untuk gangguan depresif berulang harus dipenuhi, dan episode sekarang harus memenuhi kriteria episode depresif ringan
- Sekurang-kurangnya dua episode telah berlangsung masing-masing berlangsung selama dua minggu dengan selang waktu beberapa bulan tanpa gangguan afektif bermakna

F33.1 Gangguan Depresif Berulang, Episode Kini Sedang

Pedoman diagnosis:

- Kriteria untuk gangguan depresif berulang harus dipenuhi, dan episode sekarang harus memenuhi kriteria episode depresif sedang



- Sekurang-kurangnya dua episode telah berlangsung masing-masing minimal selama dua minggu dengan sela waktu beberapa bulan tanpa gangguan afektif yang bermakna

F33.2 Gangguan Depresif Berulang, Episode Kini Berat tanpa Gejala

Psikotik

Pedoman diagnosis:

- Kriteria untuk gangguan depresif berulang harus dipenuhi, dan episode sekarang harus memenuhi kriteria episode depresif berat tanpa gejala depresif
- Sekurang-kurangnya dua episode telah berlangsung masing-masing minimal selama dua minggu dengan sela waktu beberapa bulan tanpa gangguan afektif yang bermakna

F33.3 Gangguan Depresif Berulang, Episode Kini Berat dengan

Gejala Psikotik

Pedoman diagnosis:

- Kriteria untuk gangguan depresif berulang harus dipenuhi, dan episode sekarang harus memenuhi kriteria episode depresif berat dengan gejala psikotik
- Sekurang-kurangnya dua episode telah berlangsung masing-masing berlangsung selama dua minggu dengan sela waktu beberapa bulan tanpa gangguan afektif bermakna

33.4 Gangguan Depresif Berulang, kini dalam Remisi

Pedoman diagnosis:



- Kriteria untuk gangguan depresif berulang harus pernah dipenuhi di masa lampau, tetapi keadaan sekarang seharusnya tidak memenuhi kriteria untuk episode depresif dengan derajat keparahan apapun atau gangguan lain apapun
- Sekurang-kurangnya dua episode telah berlangsung masing-masing minimal selama dua minggu dengan sela waktu beberapa bulan tanpa gangguan afektif yang bermakna.

Gambar 3. Tabel Kode diagnostik untuk depresi (Association AP, 2015)

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)

2.2 Fluoxetine

Fluoxetine diperkenalkan di AS tahun 1988 merupakan golongan

→ *Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) pertama yang disetujui oleh

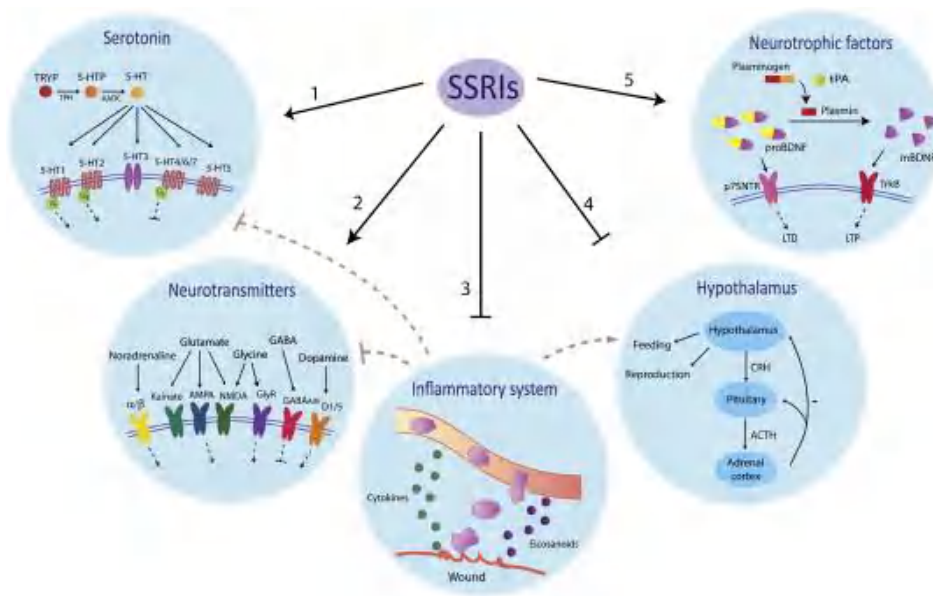
Drug Administration (FDA) sebagai antidepresan. SSRI ini juga

5HT_{2C} antagonis. Memblokir serotonin ini dapat meningkatkan



pelepasan NE dan DA. Fluoxetine selain serotonin reuptake inhibisi, fluoxetine memiliki inhibisi reuptake norepinefrin (NRI) dan serotonin 2C (5HT) antagonis, dimana fluoxetin meningkatkan konsentrasi 5-hydroxytryptamine (5-HT) di banyak area otak tanpa mempengaruhi reseptor neurotransmitter lainnya. Fluoxetine juga merupakan inhibitor di CYP 2D6 dan 3A4. Efek terjadi di transpoter serotonin, meningkatkan ekstraseluler 5-HT dengan cara menghambat *reuptake* nya kedalam sel *presinaptik*. Fluoxetine dan metabolit aktifnya norfluoxetine memiliki waktu paruh yang panjang, yang dianggap menguntungkan, karena meminimalkan penghentian obat. Meskipun demikian, ada laporan yang kurang menguntungkan tentang efek samping tindakan kekerasan dan bunuh diri, namun efek samping yang kontroversi ini sangat jarang terjadi. Dosis terapeutik fluoxetin 20mg - 80mg per hari. Fluoxetin diabsorbsi secara oral, metabolisme utama di hepatosit hati, konsentrasi plasma maksimum dicapai setelah 68 jam pemberian (dosis 40 mg). Makanan tidak mengganggu penyerapannya. (Guo WB, 2011; Harold I Kaplan and Benjamin J Sadock., 1995) (Perez-Caballero et al., 2014)(Stephen M Stahl, 2021)





Gambar 4. Mekanisme kerja SSRI(Kroeze et al., 2012)

Sekitar 95% fluoxetine terikat dengan protein serum (albumin dan α_1 -asam glikoprotein). Distribusi fluoxetine sangat luas dan terdapat dalam ASI. Fluoxetine 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 fluoxetine 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. (Årdal & Hammar, 2011; Cohen et al., 2001; Guo WB, 2011)



Terapi Fluoxetine dan Depresi

Fluoxetine dapat memperbaiki gangguan depresi. Obat ini dapat dengan baik oleh karena efek sampingnya yang ringan dan batas

keamanannya. Fluoxetin tidak bekerja menghambat saluran ion sodium jantung sehingga tidak terlihat efek toksiknya terhadap jantung. (Burdick et al., 2011; Frank, 1971; LaBar & Cabeza, 2006)

Efek samping yang kontroversi ini sangat jarang terjadi. Fluoxetin 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 fluoxetin mengantagonis reseptor 5HT_{1C} pada konsentrasi hampir mikromolar. Relevansi klinisnya dalam hal ini tidak diketahui. (Austin MP, 2001; Patterson, 2015)

Meskipun dinyatakan selektif terhadap serotonin, dengan otoradiografi terlihat fluoxetin 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. Fluoxetin tidak terikat dengan reseptor muskarinik. Oleh karena itu, efek sampingnya sangat ringan bila dibandingkan dengan trisiklik. (Hajszan et al., 2005; Patterson, 2015; Tang et al., 2008)

2.3 Maprotiline



aprotiline (N-methyl-9, 10-ethanoanthracene-9 (10H)-mine) adalah antidepresan tetrasiklik, merupakan inhibitor reuptake frin yang sangat selektif. Maprotiline berbeda dari antidepresan

trisiklik khas lainnya berdasarkan struktur tetrasikliknya. Maprotiline sangat menghambat penyerapan noradrenalin di otak dan jaringan perifer, dan maprotilin diketahui tidak mempengaruhi metabolisme 5 hydroxytryptamine (5-HT). Maprotiline tidak berpengaruh pada fungsi pernapasan, dan berbeda dengan imipramine, efeknya tidak signifikan terhadap tekanan darah dan detak jantung.

Maprotiline memblokir penyerapan noradrenalin tapi tampaknya tidak memiliki pengaruh pada metabolisme 5-HT. Karena 5-HT diyakini sangat penting dalam etiologi depresi endogen, ini menarik dan perlu diperhatikan bahwa maprotiline mungkin kurang efektif dalam jenis depresi endogen daripada neurotik. Maprotiline mungkin tampak efektif pada depresi endogen, akan tetapi maprotiline lebih efektif pada depresi neurotik dan sebagian besar uji coba hanya melibatkan kelompok pasien yang heterogen. Maprotiline menyerupai antidepresan trisiklik seperti imipramine dan amitriptyline dalam banyak efek farmakologisnya pada model hewan yang menderita penyakit depresi. Namun, maprotiline memiliki sifat sedatif dan anti-agresif berbeda dengan imipramine yang bersifat stimulan, dan hanya memiliki efek antikolinergik yang lemah dan aktivitas pemblokiran adreno reseptor α yang lebih sedikit dibandingkan dengan amitriptyline. (Yavuz et al., 2009)(Pinder et al., 1977)

Tiga neurotransmitter utama yang terlibat dalam depresi adalah norepinefrin, dan serotonin (5-HT). Antidepresan trisiklik (TCA) akan efek neurotransmitter sebesar menghalangi pengambilan nya (re-uptake). Serotonin (5-hydroxytryptamine) adalah



neurotransmitter monoamine yang disintesis di neuron serotonergik di sistem saraf pusat (SSP) dan sel enterochromaffin di saluran pencernaan hewan termasuk manusia. Pada sistem saraf pusat, serotonin berperan penting sebagai neurotransmitter. Beberapa kelas obat menargetkan sistem 5-HT termasuk beberapa antidepresan. Maprotiline memberikan efek pemblokiran reseptor 5-HT yang tampaknya meningkat setelah pemberian berulang pada tikus. Berbeda dengan efek kuatnya yang mirip Clomipramine dalam menghambat penyerapan noradrenalin di otak tikus setelah penipisan noradrenalin dengan 4,adimethylmetatyramine (H 77/77), maprotiline tidak berhasil mempengaruhi serapan 5-HT di otak dan tidak ada perubahan pada kadar 5-HT otak.(Yavuz et al., 2009)(Pinder et al., 1977)

Maprotiline biasanya diberikan secara oral, meskipun pengobatan dapat dimulai melalui infus atau rute intramuskular dalam kasus depresi berat atau ketika efeknya sangat cepat diinginkan. Dosis awal pada depresi adalah 25 mg 3 kali sehari, atau lebih biasanya 75 mg pada malam hari, dengan jumlah dua kali lipat pada kasus yang lebih parah atau resisten. Pasien dengan gangguan mood depresi, serta orang muda atau lanjut usia, dapat menerima 10 mg 3 kali sehari meningkat menjadi 25 atau 50 mg seperlunya. Kisaran dosis harian yang biasa untuk depresi adalah 75 hingga 150 mg, dan ini mungkin bermanfaat untuk memberikan ini sebagai dosis tunggal yang diminum pada malam hari.(Pinder et al., 1977)(Yavuz et al.,



aprotiline diserap secara perlahan dan sempurna setelah an oral pada manusia. Waktu paruhnya dalam darah adalah sekitar

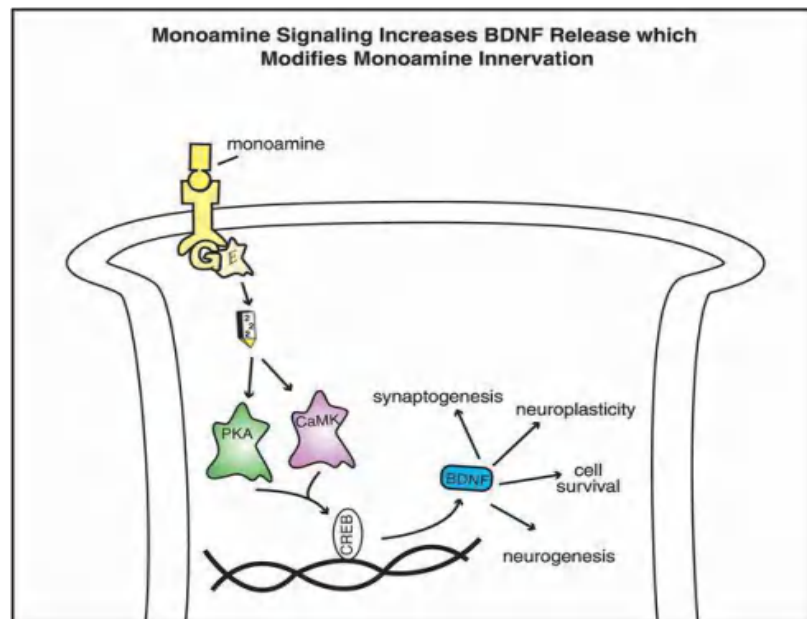
dua hari, dan kadar dalam darah yang stabil tergantung dosis dicapai setelah satu minggu pemberian berulang. Maprotiline dieliminasi secara perlahan, terutama dalam bentuk metabolit dan sebagian besar dalam bentuk glukuronida, dengan sekitar dua pertiga dosis muncul dalam urin dan sepertiga dalam tinja. Dalam uji coba terkontrol plasebo terbatas pada kelompok pasien campuran dengan berbagai jenis depresi, maprotiline belum terbukti lebih unggul dibandingkan plasebo.(Pinder et al., 1977)

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



DNF, depresi, mekanisme kerja terapi, dan neuroplastisitas penting harus mendahului asal mula dan penyebaran pengobatan.(Erickson



Gambar 5. Pensinyalan monoamina dan pelepasan BDNF dari otak.(Kumar, 2018)

Banyak penderita skizofrenia merokok. Hal ini dapat dikaitkan dengan penyakit itu sendiri atau pengobatannya. Ada banyak laporan tentang gangguan transmisi kolinergik otak pada pasien dengan skizofrenia. Pasien menyampaikan bahwa merokok membantu mereka meredakan gejala negatif yang dapat dikaitkan dengan kekurangan reseptor nikotinik. Tingginya tingkat perokok di antara pasien skizofrenia mendorong penelitian tentang peran reseptor nikotinik dalam gangguan ini. Mempelajari reseptor $\alpha 7$ dengan pengamatan spesifik menunjukkan bahwa reseptor $\alpha 7$ terletak di daerah otak yang terlibat dalam kognisi (misalnya, korteks dan hipokampus). Kemerosotan kemampuan kognitif seperti memori kerja dan fleksibilitas kognitif, serta perhatian, mengantisipasi gejala psikotik dan

dan prognostikator hasil fungsional (Brunzell & McIntosh, 2011; & Bertrand, 2015).



Penelitian praklinis dan klinis menunjukkan bahwa pengurangan penekanan P50 pendengaran menimbulkan potensi pada pasien skizofrenia dapat dikaitkan dengan penurunan kepadatan reseptor nikotinik $\alpha 7$ di SSP. Pasien skizofrenia menunjukkan lemahnya penghambatan respon yang ditimbulkan oleh P50 terhadap rangsangan pendengaran berulang, yang dapat diakibatkan oleh gerbang sensorik yang rusak. Pengaruh merokok, bagaimanapun, pada pembalikan gerbang sensorik pendengaran yang diturunkan pada skizofrenia dapat melemah sebagai akibat dari desensitisasi reseptor nikotin. Ini terhubung dengan lokus kromosom 15q14 dari gen reseptor nikotinik $\alpha 7$. Akibatnya, reseptor nikotinik dapat menjadi target obat yang menarik untuk pengobatan skizofrenia (Azmanova et al., 2018; Brunzell & McIntosh, 2011; Wallace & Bertrand, 2015)

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. (Lu et al., 2015; Oral et al., 2012; Phillips, 2017b)



Sintesis BDNF terjadi pada sistem saraf pusat dan perifer oleh neuron dalam kondisi fisiologis dan oleh astrosit yang menyertai cedera, gan, 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 translasi BDNF ke lokasi sinaptik yang teraktivasi. (Lu et al., 2015; Oral et al., 2012; Phillips, 2017b)

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 proBDNF dan kemudian dibelah secara ekstraseluler oleh protease. Kedua bentuk BDNF (pro-BDNF dan matur) diurutkan dan dikemas menjadi vesikel untuk



yang bergantung pada aktivitas. Pro-BDNF dapat diinternalisasi dan oleh astrosit dan kemudian dirilis sebagai bentuk yang belum (pro-BDNF) atau matur (BDNF). (Austin MP, 2001; Lam RW, 2014;

Lu et al., 2015; Trivedi & Greer, 2014)

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 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. (Fossati et al., 2002; Oral et al., 2012; Phillips, 2017b)

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

ari patologi hipokampus. Thompson dan rekannya melaporkan an mRNA BDNF pada lapisan II dari korteks entorhinal relatif 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. (Lu et al., 2015; Makizako et al., 2015; Stephen M. Stahl, 2013)

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. (Frank, 1971; Staats et al., 2005; Tang et al., 2008)

2.4.3 BDNF, Plastisitas, dan Perlindungan Saraf dalam Depresi

Telah diusulkan bahwa pensinyalan BDNF adalah mediator utama kesehatan saraf yang bergantung pada aktivitas dan penghitungan ulang terkait depresi. Studi neuroimaging telah menunjukkan defisit awal 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-striatalpallidal-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.(Phillips, 2017a) (Lee et al., 2007; Maurizio Fava & Lesley M Graves, 2006;

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. (Guo et al., 2011; Lu et al., 2015; Trivedi & Greer, 2014)



sinaps biasanya menunjukkan plastisitas, suatu keadaan di mana strukturnya dimodifikasi sebagai respons terhadap aktivitas dan 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. (Phillips, 2017a)

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

Melalui fosforilasi BDNF dan mekanisme lainnya, obat antidepresan ya mengaktifkan kembali neuroplastisitas. (Phillips, 2017a)



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. (Harold I Kaplan and Benjamin J Sadock., 1995)

