

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Depresi merupakan gangguan mental yang ditandai dengan adanya kesedihan, kehilangan minat atau kesenangan, perasaan bersalah atau harga diri rendah, gangguan tidur atau nafsu makan, perasaan lelah, dan konsentrasi yang buruk (Villatte et al., 2017). Depresi merupakan salah satu permasalahan kesehatan di dunia termasuk di Indonesia. Menurut data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017, terdapat sekitar 350 juta orang yang mengalami depresi. WHO menemukan bahwa 1 dari 20 orang dilaporkan memiliki episode depresi pada tahun sebelumnya. Di Indonesia, dengan berbagai faktor biologis, psikologis dan sosial dengan keanekaragaman penduduk, maka jumlah kasus gangguan jiwa terus bertambah yang berdampak pada penambahan beban negara dan penurunan produktivitas manusia untuk jangka panjang. Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan prevalensi depresi dari total penduduk berusia 15 tahun ke atas mencapai sekitar 14 juta orang atau 6,1% dan sekitar 8% di Sulawesi Selatan (Litbang Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Salah satu mekanisme yang mendasari gangguan depresi adalah proses inflamasi. Aktivitas aksis *hipotalamus-hipofisis-adrenal* (HPA) yang terganggu dapat dipicu oleh keberadaan sitokin tertentu, dimana kondisi tersebut sering ditemukan pada penderita depresi. Sitokin-sitokin ini turut berperan dalam mengatur sistem neurotransmitter otak, khususnya norepinefrin dan serotonin, yang diketahui berkaitan erat dengan timbulnya gejala depresi serta respons terhadap pengobatannya (Lu et al., 2017). Di antara sitokin pro-inflamasi tersebut, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) memiliki peran penting karena dapat memicu peradangan, menginduksi kematian sel melalui proses apoptosis, dan merangsang pelepasan berbagai mediator inflamasi lainnya (Yao et al., 2020).

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) berperan penting dalam aktivasi mikroglia di sistem saraf pusat dengan menstimulasi respons imun yang tidak terkontrol atau inflamasi kronik, serta bertindak sebagai sinyal yang menghambat proses pembentukan neuron baru (Almeida et al., 2020). TNF- α menunjukkan efek antiproliferatif terhadap sel-sel progenitor saraf melalui interaksi dengan reseptor TNF-R1, yang menyebabkan gangguan pada proses neurogenesis dan berhubungan dengan penurunan volume hipokampus yang umum ditemukan pada pasien dengan depresi. Di samping itu, TNF- α juga memengaruhi sistem neurotransmitter serotonin dengan mengatur aktivitas transporter serotonin dan meningkatkan pengambilan ulang serotonin oleh neuron. Bersama dengan sitokin proinflamasi lainnya, TNF- α juga mengaktifkan enzim indolamin-2,3-dioksigenase yang memecah triptofan, sehingga menurunkan ketersediaan prekursor serotonin dan berkontribusi terhadap defisit serotonergik yang khas pada depresi (Yao et al., 2020).

Fluoxetine merupakan agen antidepresan lini pertama yang termasuk dalam kelompok *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), dengan kemampuan absorpsi yang baik melalui jalur oral dan penetrasi efektif ke dalam sistem saraf pusat (Almeida et al., 2020). Mekanisme utama fluoxetine adalah meningkatkan konsentrasi serotonin di otak, sehingga efektif digunakan dalam terapi gangguan depresi dan kecemasan. Selain efek pada neurotransmisi, fluoxetine juga menunjukkan aktivitas imunomodulator, yakni dengan menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α melalui penghambatan aktivitas faktor transkripsi NF- κ B serta jalur pensinyalan p38 MAPK di sel mikroglial (Almeida et al., 2020; Kostadinov et al., 2015). Meskipun efektif, fluoxetine dapat menimbulkan efek samping berupa penurunan berat badan, gejala agitasi, dan peningkatan kecemasan (Adjei, Adunlin, dan Ali, 2023). Sejumlah studi menunjukkan bahwa kombinasi antara fluoxetine dan asam lemak omega-3 dapat menghasilkan efek antidepresan yang lebih kuat dibandingkan monoterapi (Laino et al., 2014).

Asam lemak omega-3 dapat bertindak sebagai antidepresan dengan mengubah sinyal sel dan struktur membran sel (Wani, Bhat dan Ara, 2015). Asam lemak omega-3 yang digunakan khususnya *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) (Grosso, Pajak, et al., 2014). Asam lemak omega-3 membantu dalam meningkatkan jumlah DHA di otak. Peningkatan jumlah asupan EPA dan DHA berhubungan dengan peningkatan materi abu-abu di wilayah otak yang berperan penting dalam mengatur depresi (Wani, Bhat dan Ara, 2015). Penggunaan asam lemak omega-3 sebagai adjuvan dan bukan terapi tunggal memiliki kemanjuran klinis yang signifikan terhadap gangguan depresi mayor (Grosso, Pajak, et al., 2014). Selain itu, omega-3 juga diketahui berperan dalam menurunkan proses inflamasi di otak melalui modulasi sitokin dan peningkatan fungsi sel glial, yang turut berkontribusi pada perbaikan gejala depresi.

Penelitian oleh Jazayeri et al. (2008) telah mengevaluasi efek terapi EPA, Fluoxetine, serta kombinasi keduanya pada pasien dengan depresi berat. Hasilnya menunjukkan bahwa kombinasi EPA dan fluoxetine memberikan perbaikan gejala depresi yang lebih signifikan dibandingkan penggunaan tunggal masing-masing agen, bahkan sejak minggu keempat pengobatan. Meskipun demikian, kajian mengenai penggunaan Omega-3 sebagai terapi tambahan fluoxetine pada pasien depresi masih terbatas, terutama yang mengevaluasi efeknya terhadap respons inflamasi yang diukur melalui kadar TNF- α . Padahal, peran omega-3 sebagai adjuvan memiliki potensi untuk meningkatkan efektivitas terapi antidepresan sekaligus menurunkan risiko efek samping fluoxetin. Hingga saat ini, belum ada penelitian yang secara khusus meneliti kemampuan omega-3 dalam menekan respons inflamasi sebagai bagian dari mekanisme pengobatan depresi di wilayah Makassar, Sulawesi Selatan. Berdasarkan hal tersebut, peneliti terdorong untuk melakukan studi mengenai pengaruh terapi tambahan omega-3 terhadap kadar TNF- α dan perbaikan gejala klinis pada pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetine.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini yaitu : Bagaimana pengaruh Omega-3 terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) pada pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetine?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi pengaruh adjuvant Omega-3 terhadap perbaikan gejala klinis (HAMD-17) dan kadar *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) pada pasien depresi yang mendapatkan terapi fluoxetine.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar TNF- α pasien depresi yang hanya mendapatkan monoterapi fluoxetin pada awal penelitian dan minggu ke-6.
2. Mengetahui kadar TNF- α pasien depresi yang mendapatkan kombinasi terapi fluoxetin dan omega-3 pada awal penelitian dan minggu ke-6.
3. Mengetahui nilai HAMD-17 pasien depresi yang hanya mendapatkan monoterapi fluoxetin pada awal penelitian dan minggu ke-6.
4. Mengetahui nilai HAMD-17 pasien depresi yang mendapatkan kombinasi terapi fluoxetin dan omega-3 pada awal penelitian dan minggu ke-6.
5. Membandingkan perubahan kadar TNF- α antara pasien depresi yang hanya mendapatkan monoterapi fluoxetin dengan kombinasi terapi fluoxetin dan omega-3 setelah 6 minggu terapi.
6. Membandingkan perbaikan nilai HAMD-17 antara pasien depresi yang hanya mendapatkan terapi fluoxetin dengan kombinasi terapi fluoxetin dan omega-3 setelah 6 minggu terapi.
7. Menentukan korelasi perubahan kadar TNF- α dan nilai HAMD-17 pada

pasien depresi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah “Omega-3 membantu perbaikan gejala klinis dan penurunan kadar *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) pasien Depresi yang mendapat terapi Fluoxetine”

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai bahan acuan bagi Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa untuk penatalaksanaan pasien depresi terutama dalam memperbaiki gejala klinis depresi.

1.5.2 Manfaat Teoritis

- a. Menambah pengetahuan mengenai pengaruh pemberian omega-3 dan fluoxetin terhadap kadar TNF- α dan gejala klinis depresi.
- b. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh omega-3 dan fluoxetin terhadap kadar TNF- α dan gejala klinis depresi.

1.5.3 Manfaat Metodologik

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian adjuvan omega-3 pada pasien depresi yang mendapatkan fluoxetine.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Depresi

2.1.1 Definisi depresi

Menurut *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-V), depresi adalah suasana perasaan ekstrim yang berlangsung sekurang-kurangnya selama dua minggu dan meliputi gejala-gejala kognitif (seperti perasaan tidak berharga dan tidak pasti) dan fungsi fisik yang terganggu (seperti perubahan pola tidur, perubahan nafsu makan dan berat badan yang signifikan, atau kehilangan banyak energi) sampai titik dimana aktivitas atau gerakan yang paling ringan sekalipun membutuhkan usaha yang besar. Depresi memiliki karakteristik dengan adanya satu atau lebih episode depresi mayor kriteria diagnosis menunjukkan beberapa gejala yang harus ada pada waktu yang sering, sekurang-kurangnya dalam 2 minggu, walaupun durasinya terkadang lebih lama dari waktu yang terlihat. Gejala yang muncul juga harus memperlihatkan perubahan fungsi yang signifikan (American Psychiatric Association, 2013).

Depresi ditandai dengan kesedihan, kehilangan minat atau kesenangan, perasaan bersalah atau harga diri rendah, gangguan tidur atau nafsu makan, perasaan lelah, dan konsentrasi yang buruk. Depresi dapat berlangsung lama atau berulang, secara substansial mengganggu kemampuan individu untuk berfungsi di tempat kerja atau sekolah atau mengatasi kehidupan sehari-hari. Paling parah, depresi dapat menyebabkan bunuh diri. Depresi meliputi dua kategori gejala, gejala utama: afek depresif, kehilangan minat dan kenikmatan, dan penurunan energi, dan gejala lainnya yaitu: Konsentrasi kurang, harga diri dan kepercayaan diri berkurang, gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna, pandangan masa depan yang suram dan pesimistis, gagasan yang membahayakan diri atau bunuh diri, tidur terganggu dan nafsu makan berkurang. Depresi tergantung pada jumlah dan beratnya gejala, episode depresi dapat dikategorikan ringan, sedang, atau berat. Gangguan depresi mayor terjadi tanpa riwayat episode manik, campuran, atau hipomanik. Episode depresi mayor harus berlangsung setidaknya 2 minggu untuk penegakan diagnosis (World Health Organization, 2023).

Definisi klinis depresi diperlukan untuk menginformasikan keputusan klinis.

Definisi depresi yang paling banyak diterima berasal dari Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) edisi ke-5 yang diterbitkan oleh American Psychiatric Association. DSM-5 menguraikan tiga derajat keparahan (ringan, sedang, dan berat) berdasarkan jumlah gejala yang diperlukan dan tingkat gangguan fungsional. Ada atau tidaknya ciri-ciri psikotik, seperti halusinasi atau paranoia, membantu menentukan pengobatan spesifik (Arroll, Moir dan Kendrick, 2017).

2.1.2 Epidemiologi depresi

Prevalensi depresi dilaporkan berbeda-beda karena kombinasi faktor pengukuran, desain penelitian, dan substansi yang berbeda-beda. *World Mental Health (WMH) Survey Initiative* menemukan prevalensi depresi dari survei epidemiologis komunitas terkoordinasi menggunakan *WHO-Composite International Diagnostic Interview (WHO-CIDI)* versi 3.0 di berbagai negara di tiap benua. Prevalensi 12 bulan dari episode depresi di 19 negara berada di rentang antara 2.2 % (Jepang) dan 10.4% (Brazil). Sedangkan prevalensi rata-rata untuk semua negara sebesar 5% (Kessler dan Bromet, 2014; World Health Organization, 2017; Lim *et al.*, 2018).

Prevalensi populasi global depresi pada tahun 2015 diperkirakan 4,4%. Depresi lebih sering terjadi pada wanita (5,1%) daripada pria (3,6%). Prevalensi bervariasi berdasarkan Wilayah WHO, dari yang terendah 2,6% di antara laki-laki di Wilayah Pasifik Barat hingga 5,9% di antara perempuan di Wilayah Afrika. Tingkat prevalensi depresi bervariasi berdasarkan usia, memuncak pada usia dewasa yang lebih tua (di atas 7,5% pada wanita berusia 55-74 tahun, dan di atas 5,5% pada pria). Depresi juga terjadi pada anak-anak dan remaja di bawah usia 15 tahun, tetapi pada tingkat yang lebih rendah daripada kelompok usia yang lebih tua. Jumlah total orang yang hidup dengan depresi di dunia adalah 322 juta. Hampir setengah dari orang-orang ini tinggal di Wilayah Asia Tenggara dan Wilayah Pasifik Barat, yang mencerminkan populasi yang relatif lebih besar dari kedua Wilayah tersebut. Total perkiraan jumlah orang yang hidup dengan depresi meningkat sebesar 18,4% antara tahun 2005 dan 2015. Kondisi ini mencerminkan pertumbuhan populasi global depresi secara keseluruhan, serta peningkatan proporsional pada kelompok umur. Jumlah total orang yang hidup dengan depresi di dunia adalah 322 juta dimana prevalensi terbesar terjadi di wilayah asia

tenggara sebesar 27% yang disusul dengan wilayah pasifik barat sebesar 21%. Kejadian depresi paling rendah terjadi di wilayah Afrika sebesar 9% (World Health Organization, 2023).

2.1.3 Diagnosis depresi

Berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition* (DSM-5) (del Barrio, 2014):

- A. Lima (atau lebih) gejala yang ada berlangsung selama 2 minggu dan memperlihatkan perubahan fungsi, paling tidak salah satu gejala dari (1) mood depresi, (2) kehilangan minat.
1. Mood depresi terjadi sepanjang hari atau bahkan setiap hari, diindikasikan dengan laporan yang subjektif (merasa sedih atau kosong) atau yang dilihat oleh orang sekitar. Catatan: pada anak dan remaja, dapat mudah marah.
 2. Ditandai dengan hilangnya minat di semua atau hampir semua hal.
 3. Penurunan berat badan yang signifikan ketika tidak diet, atau penurunan atau peningkatan nafsu makan hampir setiap hari. Catatan : pada anak-anak, berat badan yang tidak naik
 4. Insomnia atau hipersomnia hampir setiap hari
 5. Agitasi psikomotor atau retardasi hampir setiap hari (dilihat oleh orang lain, bukan perasaan yang dirasakan secara subjektif dengan kelelahan atau lamban)
 6. Cepat lelah atau kehilangan energi hampir setiap hari
 7. Merasa tidak berguna atau bersalah berlebihan (bisa terjadi delusi) hampir setiap hari
 8. Tidak dapat berkonsentrasi atau berpikir hampir setiap hari
 9. Pemikiran untuk mati yang berulang, ide bunuh diri yang berulang tanpa perencanaan yang jelas, atau ide bunuh diri dengan perencanaan.
- B. Gejala yang ada menyebabkan distress yang signifikan secara klinis atau hendaya dalam sosial, pekerjaan, atau area fungsional lain.
- C. Gejala yang ada tidak merupakan akibat dari efek fisiologis zat maupun kondisi medis lain.
- D. Kejadian Major Depressive Episode tidak dapat dijelaskan sebagai gangguan

skizoafektif, skizofrenia, gangguan skizofreniform, gangguan delusional, atau spektrum skizofrenia tertentu dan kelainan psikotik lain.

E. Tidak pernah ada episode manik atau hipomania

2.1.4 Etiologi depresi

2.1.4.1. Faktor Neurobiologis

Faktor biologis yang berperan dalam patofisiologi depresi melibatkan disregulasi sistem neurotransmitter, khususnya kelompok amina biogenik seperti norepinefrin, serotonin, dan dopamin. Norepinefrin berkontribusi melalui penurunan sensitivitas atau regulasi reseptor β -adrenergik, yang berhubungan dengan respons terhadap antidepresan. Aktivasi reseptor presinaptik dapat menghambat pelepasan norepinefrin yang berdampak pada modulasi pelepasan serotonin, mengingat adanya korelasi antara neuron noradrenergik dan serotonergik. Efektivitas obat antidepresan yang bekerja pada sistem noradrenergik turut memperkuat peran norepinefrin dalam manifestasi gejala depresi (Kaplan & Sadock's, 2022).

Serotonin merupakan neurotransmitter yang paling sering dikaitkan dengan depresi, didukung oleh keberhasilan terapi menggunakan selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) seperti fluoxetin. Penemuan berbagai sub tipe reseptor serotonin dan efektivitas antidepresan serotonergik menegaskan keterlibatan sistem ini dalam patofisiologi depresi. Selain norepinefrin dan serotonin, dopamin juga diduga berperan dalam mekanisme neurobiologis depresi, meskipun keterlibatannya tidak sekuat dua neurotransmitter lainnya. Ketiga sistem neurotransmitter ini saling berinteraksi dan berkontribusi terhadap gangguan suasana hati yang menjadi ciri khas depresi (Kaplan & Sadock's, 2022).

Aktivitas aksis tiroid memiliki peran penting dalam patofisiologi depresi. Sekitar 5 hingga 10 persen individu dengan gangguan depresi ditemukan mengalami disfungsi tiroid. Oleh karena itu, evaluasi fungsi tiroid menjadi langkah penting dalam pemeriksaan klinis pasien dengan gangguan afektif, guna menyingkirkan kemungkinan adanya kelainan endokrin yang menyertai. Pada sepertiga pasien dengan depresi berat tanpa riwayat gangguan tiroid yang jelas, ditemukan adanya respons tirotropin yang menurun terhadap infus protirelin, yaitu hormon pelepas tirotropin (TRH), yang seharusnya

merangsang sekresi hormon perangsang tiroid (TSH). Respons yang tumpul ini mencerminkan gangguan dalam regulasi neuroendokrin (Kaplan & Sadock's, 2022).

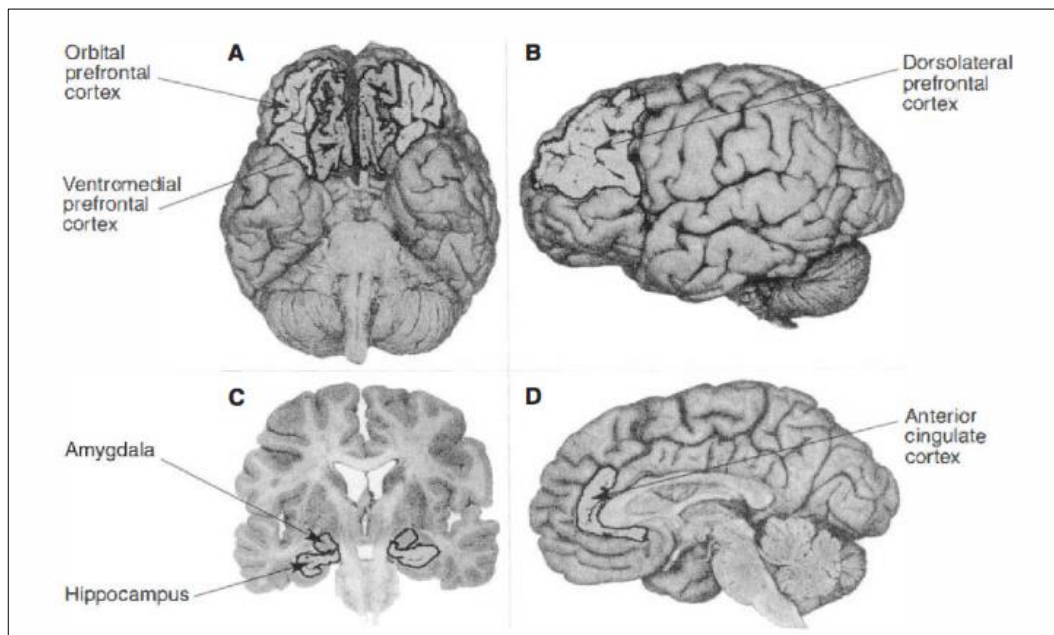
Penelitian menunjukkan bahwa sistem neuroendokrin, terutama hormon pertumbuhan dan prolaktin, berkontribusi terhadap patofisiologi depresi. Pada pasien depresi, respons pelepasan hormon pertumbuhan akibat stimulasi tidur cenderung menurun, sejalan dengan gangguan tidur yang umum ditemukan pada kondisi ini. Sekresi prolaktin yang dipengaruhi serotonin dan dopamin umumnya tetap normal, namun respons terhadap agonis serotonin dapat tumpul, terutama pada individu tertentu. Temuan ini jarang terjadi pada wanita premenopause, yang mengindikasikan peran protektif estrogen dalam modulasi sistem ini (Kaplan & Sadock's, 2022).

Beberapa aspek biologis turut berperan dalam patofisiologi depresi. Gangguan tidur pada pasien depresi, serta efek terapeutik sementara dari deprivasi tidur, mengindikasikan adanya disfungsi dalam pengaturan ritme sirkadian. Selain itu, disregulasi sistem imun juga ditemukan pada pasien depresi, kemungkinan akibat gangguan pada aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HHA) yang memengaruhi respons imun, terutama pada individu yang mengalami stres berat atau kehilangan. Di sisi lain, pencitraan otak dengan CT scan dan MRI menunjukkan peningkatan frekuensi hiperintensitas abnormal di wilayah subkortikal, termasuk periventrikular, ganglia basal, dan thalamus, yang mengindikasikan adanya perubahan struktural pada otak pasien depresi (Kaplan & Sadock's, 2022).

Hipotesis neuroanatomis menyatakan bahwa gangguan mood berkaitan dengan disfungsi pada sistem limbik, ganglia basalis, dan hipotalamus. Lesi pada sistem limbik dan ganglia basalis, khususnya di hemisfer non-dominan, sering dikaitkan dengan gejala depresi. Struktur-struktur seperti *korteks prefrontal* (PFC), *anterior cingulate cortex* (ACC), hipokampus, dan amigdala memiliki peran penting dalam regulasi emosi. Struktur otak di area PFC berfungsi dalam perencanaan tujuan dan respons adaptif, dengan hemisfer kiri terkait dengan motivasi, sedangkan hemisfer kanan berperan dalam mekanisme penghindaran. Beberapa subarea PFC otak juga berhubungan dengan mekanisme regulasi terhadap respon *reward* dan *punishment* (Kaplan & Sadock's, 2022).

Sebagai pusat integrasi informasi atensi dan emosi, ACC terbagi menjadi bagian

afektif (rostral dan ventral) yang terhubung dengan sistem limbik, dan bagian kognitif (dorsal) yang lebih banyak berinteraksi dengan PFC. Aktivasi ACC diperkirakan membantu mengontrol respons emosional, terutama saat menghadapi hambatan dalam pencapaian tujuan atau dalam situasi masalah baru. Sementara itu, Hippokampus berperan penting dalam berbagai bentuk pembelajaran, memori, dan penghambatan aktivitas aksis HPA. Pembelajaran emosional atau kontekstual melibatkan interaksi antara hippocampus dan amigdala. Amigdala, yang terletak di atas hippocampus secara bilateral, berfungsi sebagai pusat pemrosesan rangsangan emosional baru dan mengatur respons kortikal. Sebagai inti sistem limbik, amigdala tidak hanya merespons rangsangan menyakitkan, tetapi juga dipicu oleh ambiguitas atau kebaruan suatu stimulus, bukan semata-mata oleh sifat ancamannya (Kaplan & Sadock's, 2022).



Gambar 2.1. Area otak yang pada Depresi (Kaplan & Sadock's, 2022)

2.1.4.2. Faktor genetik

Faktor genetik terbukti memiliki kontribusi signifikan dalam munculnya gangguan mood, meskipun pola pewarisannya bersifat kompleks. Studi keluarga menunjukkan bahwa risiko depresi meningkat jika terdapat riwayat pada orang tua, yaitu sekitar 10 hingga 25 persen jika satu orang tua terpengaruh, dan menjadi dua kali lipat jika kedua orang tua mengalami gangguan. Risiko ini juga meningkat seiring banyaknya anggota

keluarga yang terlibat, terutama jika merupakan kerabat tingkat pertama. Selain itu, depresi lebih sering ditemukan pada wanita, yang kemungkinan disebabkan oleh frekuensi pencarian pengobatan yang lebih tinggi, paparan stresor lingkungan yang lebih besar, serta ambang stres yang lebih rendah dibandingkan pria (Kaplan & Sadock's, 2022).

Studi adopsi, kembar, dan linkage memberikan pendekatan penting untuk membedakan kontribusi faktor genetik dan lingkungan terhadap gangguan depresi. Meskipun studi adopsi masih terbatas dan hasilnya bervariasi, beberapa temuan menunjukkan adanya peningkatan risiko depresi hingga dua kali lipat pada individu yang diadopsi dari orang tua biologis dengan gangguan tersebut. Studi kembar menawarkan bukti paling kuat, menunjukkan bahwa faktor genetik menyumbang sekitar 50 hingga 70 persen terhadap etiologi depresi. Tingkat kesesuaian gangguan depresi jauh lebih tinggi pada kembar monozigot dibandingkan dizigot, masing-masing berkisar antara 70–90 persen dan 16–35 persen. Studi linkage menggunakan penanda DNA untuk mengidentifikasi lokasi kromosom tertentu yang secara genetik terkait dengan depresi, memperkuat bukti adanya dasar genetik dalam gangguan depresi (Kaplan & Sadock's, 2022).

2.1.4.3. Faktor psikososial

Pengamatan klinis menunjukkan bahwa peristiwa hidup yang penuh tekanan sering kali mendahului timbulnya episode depresi. Salah satu teori menyatakan bahwa stres berat yang dialami pada episode awal dapat memicu perubahan biologis jangka panjang di otak. Perubahan ini dapat memengaruhi keseimbangan dan fungsi sistem neurotransmitter serta sinyal intraneuronal, bahkan bisa menyebabkan kerusakan neuron dan penurunan jumlah hubungan sinaptik. Akibatnya, individu menjadi lebih rentan mengalami episode depresi berikutnya, meskipun tidak lagi ada pemicu stres eksternal (Kaplan & Sadock's, 2022).

Tidak ada tipe kepribadian tunggal yang secara spesifik menyebabkan depresi, karena semua individu dengan berbagai pola kepribadian berpotensi mengalami depresi dalam kondisi tertentu. Namun, orang dengan gangguan kepribadian seperti obsesif kompulsif, histrionik, dan borderline cenderung memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan

dengan mereka yang memiliki kepribadian antisosial atau paranoid. Secara psikodinamik, pendekatan klasik yang dikembangkan Freud dan Abraham menjelaskan depresi sebagai akibat dari gangguan hubungan bayi-ibu pada fase oral awal (10–18 bulan), yang meningkatkan resiko depresi. Depresi juga dapat muncul akibat kehilangan objek, baik nyata maupun imajiner. Individu merespons kehilangan ini dengan mekanisme introjeksi, yaitu menginternalisasi objek yang hilang. Karena objek tersebut seringkali dikaitkan dengan ambivalensi cinta dan benci, kemarahan yang ditimbulkan akhirnya diarahkan ke dalam diri sendiri (Kaplan & Sadock's, 2022).

Terdapat dua pendekatan utama dalam memahami depresi selain model biologis dan psikodinamik. Pertama, teori kognitif menyatakan bahwa depresi muncul akibat distorsi kognitif yang disebut *skema depresogenik*, yaitu pola pikir negatif yang terbentuk dari pengalaman awal dan memengaruhi cara individu memandang diri, lingkungan, dan masa depan. Aaron Beck menggambarkan hal ini dalam *triad kognitif depresi*, yang mencakup tentang pandangan negatif terhadap diri sendiri, dunia yang dianggap penuh tuntutan dan ancaman, serta harapan masa depan yang pesimistis. Kedua, Teori ketidakberdayaan menjelaskan bahwa depresi dapat terjadi ketika seseorang mengalami situasi yang terasa di luar kendalinya, sehingga ia merasa tidak mampu mengubah atau memengaruhi keadaan tersebut. Perasaan tidak berdaya ini, jika berlangsung terus-menerus, dapat menimbulkan sikap pasrah dan akhirnya menyebabkan gejala depresi (Kaplan & Sadock's, 2022).

2.1.5 Tatalaksana depresi

Pilihan pengobatan untuk pengelolaan depresi secara garis besar dapat dibagi menjadi antidepresan, terapi elektrokonvulsif (ECT) dan intervensi psikososial. Perawatan lain yang kurang umum digunakan atau pengobatan yang digunakan pada pasien dengan depresi yang resistan terhadap pengobatan termasuk stimulasi magnetik transkraniat berulang (RTMS), terapi cahaya, stimulasi langsung transkraniat, stimulasi saraf vagal, stimulasi otak dalam, dan pengobatan kurang tidur. Dalam banyak kasus, benzodiazepin digunakan sebagai pengobatan tambahan, terutama pada tahap awal pengobatan. Selain itu dalam beberapa kasus, suplemen litium dan tiroid dapat

digunakan sebagai agen tambahan ketika pasien tidak merespons terhadap antidepresan (Gautam *et al.*, 2017).

Antidepresan berperan penting dalam penatalaksanaan gangguan depresi dengan menormalkan ketidakseimbangan neurotransmitter otak, khususnya serotonin, norepinefrin, dan dopamin, yang diketahui mengalami disregulasi pada pasien depresi. Berbagai kelas antidepresan, seperti SSRI, SNRI, TCA, MAOI, dan antidepresan atipikal, bekerja dengan mekanisme berbeda untuk meningkatkan ketersediaan neurotransmitter di celah sinaptik, sehingga membantu memperbaiki suasana hati, mengurangi anhedonia, memperbaiki tidur, serta menurunkan pikiran bunuh diri. Selain efek neurokimia, antidepresan juga mendukung perbaikan neuroplastisitas, serta menstabilkan respons neuroendokrin dan imun melalui penurunan aktivitas aksis HPA dan kadar sitokin proinflamasi (Simon *et al.*, 2023).

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, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI) dianggap sebagai antidepresan lini pertama. Pilihan lain yang lebih disukai termasuk antidepresan trisiklik, mirtazapine, bupropion, dan venlafaxine. Pengobatan harus dimulai dengan dosis yang lebih rendah dan dosisnya dititrasi tergantung respon dan efek samping yang dialami. Efek terapeutik biasanya mulai tampak dalam 2–4 minggu, dan penggunaan jangka panjang dibutuhkan untuk mencegah kekambuhan. Pemilihan jenis antidepresan harus mempertimbangkan profil gejala pasien, komorbiditas, serta tolerabilitas, dan efektivitas optimal seringkali dicapai melalui kombinasi farmakoterapi dan psikoterapi (Stachowicz & Sowa-Kućma, 2022).

Psikoterapi yang terarah dan berbasis bukti dapat menjadi pilihan pengobatan lini pertama bagi pasien dengan gangguan depresi ringan hingga sedang, terutama ketika ditemukan faktor-faktor klinis seperti stres psikososial yang bermakna, konflik intrapsikis, serta kesulitan dalam relasi interpersonal (Gautam *et al.*, 2017). Preferensi pasien

terhadap pendekatan psikoterapi tertentu juga menjadi pertimbangan penting dalam pemilihan terapi awal. Selain itu, kondisi seperti kehamilan, menyusui, atau rencana kehamilan sering kali menjadi alasan untuk mengutamakan psikoterapi dibandingkan farmakoterapi (Omylinska-Thurston et al, 2024). Dua pendekatan psikoterapi yang paling banyak didukung oleh bukti ilmiah dalam tata laksana depresi adalah terapi perilaku kognitif (CBT) dan terapi interpersonal, yang pemilihannya disesuaikan dengan ketersediaan sumber daya, kompetensi terapis, dan aspek keterjangkauan (Oud et al., 2019).

Terlepas dari jenis terapi yang digunakan, pemantauan terhadap respons pasien secara berkala tetap esensial. Frekuensi sesi dan durasi terapi dapat diindividualisasikan berdasarkan kondisi pasien, dengan pertimbangan klinis dari psikiater. Psikoedukasi kepada pasien dan, bila relevan, kepada keluarga, merupakan bagian integral dari penatalaksanaan depresi. Edukasi ini mencakup pemahaman tentang sifat penyakit, pilihan terapi yang tersedia, kemungkinan efek samping, serta waktu onset kerja antidepresan, guna meningkatkan kepatuhan dan keterlibatan pasien dalam proses terapi. Dalam beberapa kasus, kombinasi antara farmakoterapi dan psikoterapi mungkin diperlukan, dengan prinsip pemilihan yang sama seperti bila masing-masing terapi digunakan secara tunggal. Pemberian edukasi yang komprehensif juga dapat membantu mengurangi stigma terhadap pengobatan dan meningkatkan kesiapan psikologis pasien dalam menjalani terapi. Selain itu, komunikasi terapeutik yang terbuka dan berkelanjutan antara pasien dan tenaga profesional kesehatan jiwa sangat penting untuk menyesuaikan intervensi secara dinamis sesuai perkembangan kondisi pasien (Walter et al., 2021).

2.2 *Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)*

2.2.1 Definisi dan Struktur TNF- α

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) adalah sitokin proinflamasi pleiotropik, awalnya teridentifikasi sebagai penginduksi nekrosis tumor, namun kini dikenal berperan penting dalam patogenesis berbagai penyakit autoimun. TNF- α dibentuk sebagai protein homotrimer 17 asam amino oleh makrofag, sel T, dan sel NK, muncul dalam bentuk transmembran (tmTNF- α) serta bentuk soluble (sTNF- α) setelah diproses melalui *TNF- α -converting enzyme* (TACE). Kedua bentuk tersebut mengikat reseptor TNFR1 dan

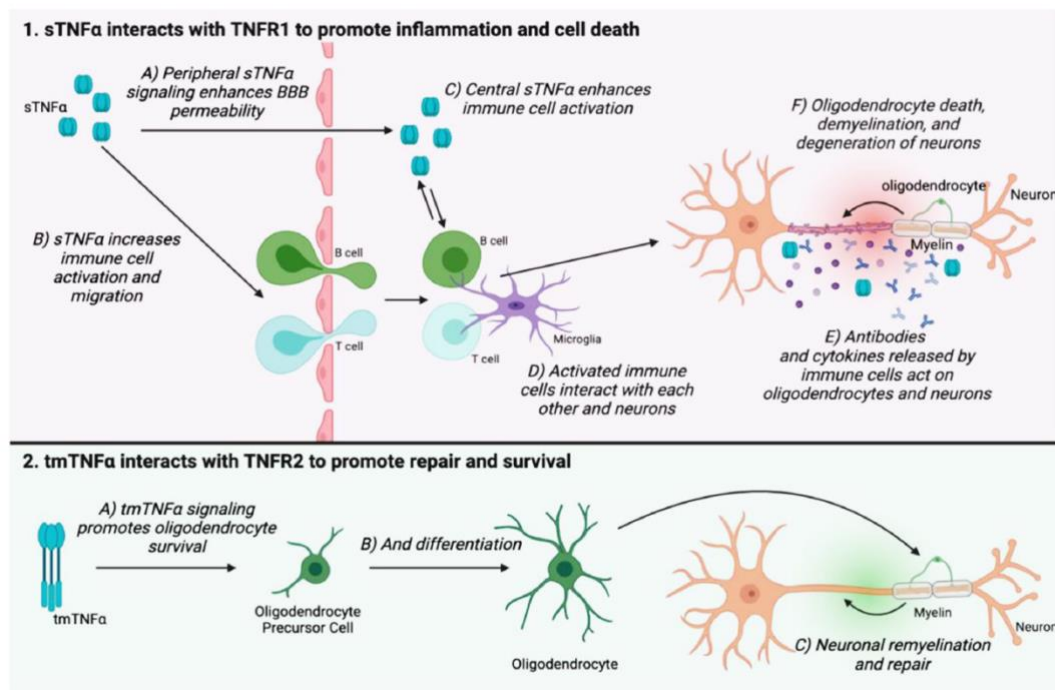
TNFR2, memicu jalur sinyal berbeda; TNFR1 yang terdapat mayoritas di jaringan tubuh mengaktifkan NF- κ B, MAPK dan dapat memicu apoptosis atau necroptosis; sedangkan TNFR2, lebih spesifik pada sel imun dan endotel, menghambat kematian sel dan mendukung proliferasi serta regenerasi jaringan (Jang *et al.*, 2021).

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) merupakan sitokin proinflamasi yang memainkan peran penting dalam sistem imun dan sistem saraf pusat (SSP), dengan efek yang bergantung pada konteks biologis. Menurut Caldito (2023), TNF- α berperan dalam proses fisiologis seperti neuroplastisitas dan myelinasi, namun jika diproduksi secara berlebihan, dapat menyebabkan disfungsi sawar darah otak, neuroinflamasi, dan kerusakan jaringan saraf. TNF- α juga terlibat dalam patogenesis penyakit autoimun SSP seperti multiple sclerosis (MS), neurosarkoidosis, dan neuro-Beçet's, di mana penggunaan terapi anti-TNF- α bersifat dualistik, yakni efektif pada sebagian kondisi, namun kontraindikatif pada MS karena dapat memperburuk demielinasi. Sementara itu, Zhang dan Yao (2016) menunjukkan bahwa TNF- α juga memiliki peran fisiologis dalam menjaga homeostasis imunitas. Dengan demikian, TNF- α merupakan mediator imun yang kompleks, yang dapat menjadi target terapeutik potensial, tetapi penggunaannya harus disesuaikan dengan konteks klinis spesifik.

2.2.2 Peran TNF- α pada peradangan saraf

Secara molekuler, *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) melalui sinyal reseptor TNFR1 memicu aktivasi NF- κ B, menghasilkan efek proinflamasi kuat serta efek eksitotoksik dengan meningkatkan reseptor ionotropik glutamat (AMPA/NMDA) dan menurunkan reseptor *GABA subtype A*, sehingga meningkatkan rasio eksitasi/inhibisi sinaptik dan memicu kematian neuron (Olmos & Lladó, 2014). TNF- α berperan mempertahankan inflamasi intratekal kronik, mempercepat kerusakan neuroaksional, dan berkontribusi terhadap akumulasi disabilitas yang terjadi secara progresif tanpa relaps (PIRA), baik dalam cairan serebrospinal maupun serum pasien. Sementara itu, mikroglia dan astrosit yang teraktivasi melepaskan TNF- α , yang tidak hanya memicu aktivasi sel imun lokal dan stres oksidatif, tetapi juga mengganggu fungsi sinaptik, misalnya menurunkan *Long-Term Potentiation* (LTP) di hipokampus sehingga mengganggu memori dan kognisi (Müller *et al.*, 2025; Uzzan dan Azab, 2021).

TNF- α memiliki peran sentral dalam memicu dan memperkuat proses peradangan di sistem saraf pusat (SSP). Sitokin ini umumnya diproduksi oleh mikroglia yang teraktivasi, namun juga dapat dihasilkan oleh sel endotel, neuron, serta sel-sel imun yang masuk ke SSP. Produksi TNF- α oleh sel glial di otak dapat meningkat sebagai respons terhadap sitokin inflamasi lain, seperti interferon-gamma (IFN- γ), yang dilepaskan oleh sel T yang bermigrasi ke jaringan saraf. IFN- γ menstimulasi mikroglia untuk melepaskan TNF- α dalam jumlah lebih besar, sehingga menciptakan umpan balik yang memperparah peradangan lokal. Interaksi antara TNF- α dan IFN- γ ini turut berkontribusi terhadap peningkatan stres oksidatif, kerusakan sel, dan cedera jaringan. Salah satu peran utama TNF- α di SSP adalah mengatur mekanisme eksitotoksitas serta memperkuat proses neuroinflamasi. Selain itu, TNF- α juga dapat memengaruhi regulasi neurotransmitter dengan menghambat fungsi reseptor *GABA subtype A* dan meningkatkan aktivitas glutamat, yang dapat memperburuk eksitotoksitas dan kerentanan neuron terhadap kerusakan (Caldito, 2023).



Gambar 2.2. Efek TNF- α di Sistem Saraf Pusat (Maguire et al., 2021)

Gambar 2.2 menggambarkan peran dualistik dari TNF- α dalam sistem saraf pusat, yang bergantung pada bentuk TNF- α dan jenis reseptor yang terlibat. Bentuk

terlarut TNF- α (sTNF- α) berikatan dengan TNFR1, meningkatkan permeabilitas sawar darah otak, mengaktivasi sel imun (T, B, Mikroglia), dan memicu respons proinflamasi yang menyebabkan nekrosis oligodendrosit, demielinasi, dan degenerasi neuron. Sebaliknya, bentuk transmembran TNF- α (tmTNF- α) yang berikatan dengan TNFR2 mendukung kelangsungan hidup dan diferensiasi sel prekursor oligodendrosit menjadi oligodendrosit matang, yang selanjutnya memproduksi mielin dan memungkinkan remielinasi serta perbaikan neuron. Dengan demikian, TNF- α memiliki peran kompleks di SSP, yakni dapat menjadi mediator kerusakan bila teraktivasi secara berlebihan melalui TNFR1, serta berpotensi juga menjadi target terapeutik untuk perbaikan jaringan saraf bila diarahkan melalui TNFR2 (Maguire et al., 2021).

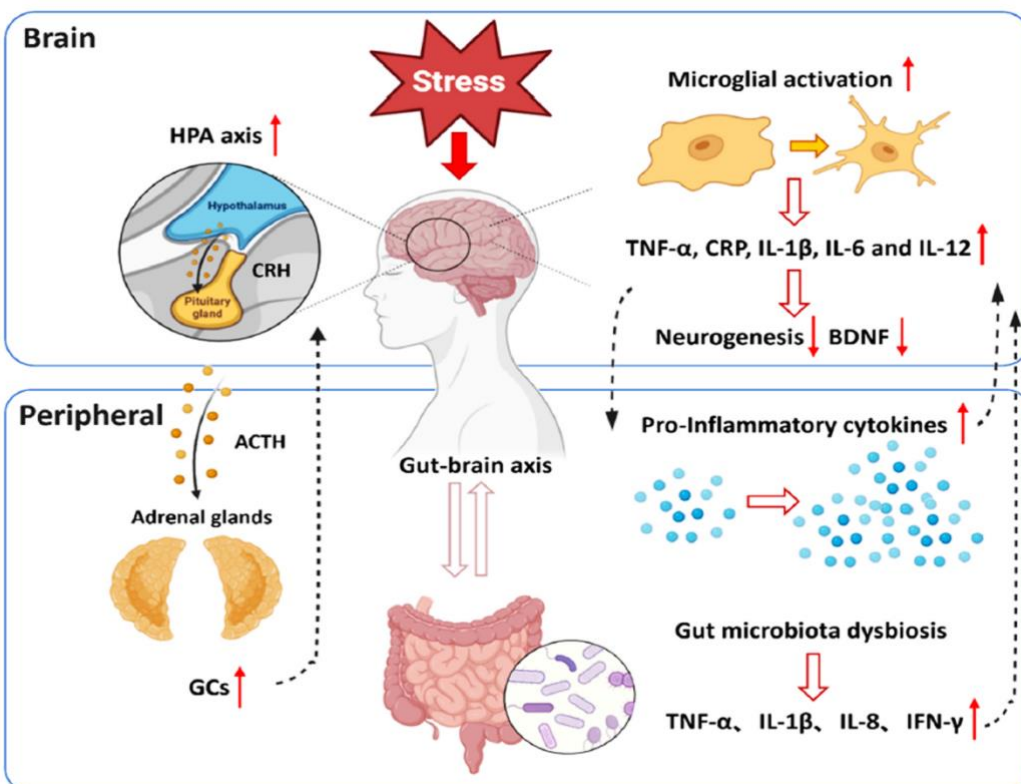
2.2.3 Peran TNF- α pada Gejala Klinis Depresi

Das et al. (2021) meneliti perubahan dan peran serum IL-1 β dan TNF- α pada pasien depresi mayor. Hasil menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar serum IL-1 β dan TNF- α pada pasien depresi mayor dibandingkan dengan kontrol sehat. Tingkat penanda perifer yang lebih tinggi ini berkorelasi positif dengan tingkat keparahan depresi. Selain itu, perempuan dengan skor Ham-D lebih tinggi menunjukkan kadar IL-1 β dan TNF- α serum yang lebih besar dibandingkan laki-laki. Peningkatan kadar IL-1 β dan TNF- α serum dapat digunakan sebagai indikator penilaian risiko depresi mayor. Penelitian Leon et al. (2013) juga menyatakan bahwa pasien dengan depresi yang tidak memiliki gangguan inflamasi lainnya menunjukkan peningkatan konsentrasi TNF- α dan sitokin lain (IL-1, IL-6, dan CRP) dalam darah. Namun, hasil studi Ma & Baloch (2016) menunjukkan bahwa secara keseluruhan dibandingkan dengan sitokin inflamasi lainnya, TNF- α berperan integral dalam perkembangan depresi mayor dan mekanisme pengobatan antidepresan.

TNF- α dan sitokin inflamasi lainnya berperan kunci dalam patogenesis depresi yang dikenal dengan teori makrofag. Ada 3 mekanisme yang dihipotesiskan untuk menjelaskan bagaimana TNF- α dan sitokin inflamasi lainnya berperan dalam patogenesis depresi. Hipotesis pertama adalah bahwa sitokin, misalnya TNF- α , mengaktifkan aksis HPA yang akan menyebabkan peningkatan kadar hormon stres

kortisol yang sering meningkat pada pasien depresi. Hipotesis kedua, sitokin mampu menstimulasi penyerapan serotonin dengan mengaktifkan transporter serotonin saraf, yang akan menyebabkan defisiensi serotonin. Temuan tersebut didasarkan pada teori bahwa defisiensi serotonin merupakan kontributor penting terhadap timbulnya gejala depresi. Sementara Hipotesis ketiga, sitokin dapat merangsang *indoleamin 2,3-dioxygenase* (IDO), yang selanjutnya menyebabkan penipisan triptofan. Asam amino triptofan adalah prekursor sintesis serotonin di otak sehingga akan menyebabkan penurunan serotonin (Das et al., 2021).

TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang disekresikan oleh makrofag, *sel natural killer*, dan limfosit T sebagai bagian dari respons imun terhadap stres atau peradangan (**Gambar 2.3**). Peningkatan kadar TNF- α dapat mengaktifkan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), yang kemudian merangsang pelepasan hormon CRH (*corticotropin-releasing hormone*) dan ACTH (*adrenocorticotropic hormone*), serta meningkatkan aktivitas katekolamin dan serotonin. TNF- α juga berperan dalam mengganggu keseimbangan sistem neurotransmitter, terutama dengan menurunkan *reuptake* serotonin di celah sinaptik, yang berkontribusi terhadap munculnya gejala depresi. Selain itu, peningkatan kadar TNF- α diketahui mempercepat metabolisme dopamin, yang turut memperburuk gangguan suasana hati. Gangguan terhadap homeostasis serotonin dan dopamin akibat aktivitas TNF- α ini merupakan salah satu mekanisme penting dalam patofisiologi depresi (Yin et al., 2024).



Gambar 2.3. Mekanisme kerja TNF- α pada depresi (Yin et al., 2024)

Sistem sitokin, termasuk TNF- α , memainkan peran penting dalam patofisiologi depresi melalui pengaruhnya terhadap metabolisme serotonin dan aktivasi sumbu HPA. TNF- α dapat meningkatkan pelepasan CRH dari hipotalamus, yang memicu sekresi ACTH dari hipofisis anterior dan pada akhirnya merangsang produksi glukokortikoid oleh korteks adrenal. Aktivasi kronis sumbu HPA, yang ditemukan pada hampir setengah dari penderita gangguan mood, sering disertai resistensi terhadap glukokortikoid serta gangguan pada sistem neurotransmitter seperti noradrenalin, dopamin, dan serotonin. Kondisi ini dapat mengganggu regulasi stres dan emosi, serta meningkatkan kerentanan individu terhadap munculnya episode depresif yang persisten (Ma & Baloch, 2016; Postal et al., 2016).

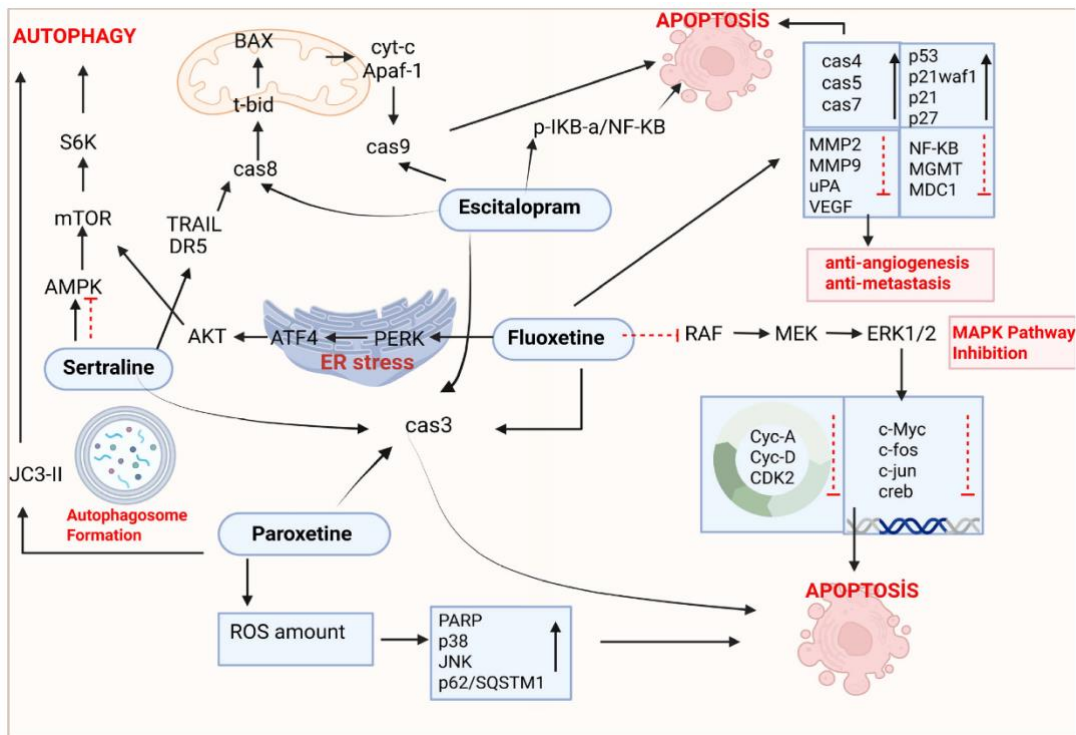
TNF- α juga memengaruhi sistem serotonin dengan meningkatkan aktivitas transporter serotonin, meskipun individu dengan depresi justru mengalami penurunan penyerapan serotonin. Penelitian menunjukkan bahwa TNF- α dapat secara akut mengatur aktivitas transporter serotonin melalui jalur p38 MAPK, yang menyebabkan penurunan ketersediaan serotonin dan berkontribusi terhadap gejala depresif. Selain itu, TNF- α juga meningkatkan metabolisme monoamin seperti dopamin, yang ditunjukkan oleh peningkatan asam homovanilat tanpa perubahan kadar dopamin, sehingga menimbulkan gejala seperti anhedonia. Temuan ini menegaskan peran sentral sitokin proinflamasi dalam mengganggu keseimbangan neurotransmitter otak, yang menjadi landasan biologis penting dalam mekanisme munculnya depresi (Ma & Baloch, 2016; Postal et al., 2016).

Lebih lanjut, TNF- α juga berkontribusi terhadap gangguan metabolisme triptofan. Dalam kondisi peradangan, metabolisme triptofan bergeser dari jalur sintesis serotonin menuju jalur kynurenin akibat aktivasi enzim indoleamine 2,3-dioxygenase atauIDO. Enzim ini ditemukan dalam makrofag jaringan, monosit, dan sel mikroglial otak, dan bertanggung jawab mengubah triptofan menjadi kynurenin. Akibatnya, ketersediaan

triptofan untuk sintesis serotonin berkurang, yang menyebabkan penurunan kadar serotonin dan berkontribusi terhadap gejala depresi (Ma & Baloch, 2016).

2.3 Farmakoterapi Fluoxetin pada Depresi

Obat antidepresan golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) yang banyak digunakan untuk mengatasi berbagai gangguan psikiatri, seperti gangguan depresi mayor, gangguan obsesif kompulsif, gangguan panik, bulimia nervosa, serta gangguan dysphoric pramenstruasi (Cârcu-Dobrin et al., 2017; Deodhar et al., 2021). Obat ini telah mendapatkan persetujuan dari *Food and Drug Administration* (FDA) untuk digunakan pada pasien dengan gangguan depresi mayor mulai usia delapan tahun ke atas. Efek terapeutik SSRI tidak hanya bergantung pada peningkatan ketersediaan serotonin di sinaps, tetapi juga melalui efek neuroprotektif dan imunomodulator yang kompleks. SSRI dapat menghambat proliferasi sel abnormal, menekan proses inflamasi, meningkatkan kemampuan sel untuk membersihkan diri melalui autophagy, dan memfasilitasi eliminasi sel yang rusak melalui apoptosis. Mekanisme ini memberikan kontribusi penting dalam memperbaiki disfungsi neurobiologis yang mendasari gejala depresi (Özkaya & Aydemir, 2025).



Gambar 2.4. Potensi SSRI pada Depresi (Özkaya & Aydemir, 2025)

Gambar 2.4 menjelaskan mekanisme kerja antidepresan golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI), termasuk Fluoxetine, dalam mengatasi depresi melalui berbagai jalur molekuler yang melibatkan apoptosis, autophagy, stres retikulum endoplasma (ER stress), serta penghambatan jalur inflamasi dan proliferasi. Fluoxetine diketahui menghambat jalur pensinyalan MAPK (melalui RAF–MEK–ERK1/2), yang menyebabkan penurunan ekspresi gen terkait proliferasi sel seperti c-Myc, c-fos, c-jun, dan creb. Hambatan ini mendorong terjadinya apoptosis pada sel-sel yang mengalami disregulasi, sekaligus menekan faktor-faktor pro-angiogenik dan pro-metastatik seperti MMP2, MMP9, uPA, dan VEGF. Fluoxetine juga menurunkan stres pada retikulum endoplasma melalui modulasi jalur PERK–ATF4 dan mengaktifasi caspase-3, yang berperan sentral dalam memicu proses apoptosis. Selain itu, fluoxetine juga berperan dalam meningkatkan mekanisme autophagy protektif melalui aktivasi jalur AMPK dan inhibisi mTOR, yang berkontribusi terhadap stabilitas homeostasis seluler pada kondisi stres (Özkaya & Aydemir, 2025).

Fluoxetin bekerja dengan menghambat pengambilan kembali serotonin ke dalam neuron presinaptik melalui penghambatan protein transporter serotonin yang berada di terminal presinaptik, serta memiliki aktivitas ringan terhadap reseptor 5HT_{2A} dan 5HT_{2C} (Sohel et al., 2022). Studi oleh Yang et al. (2017) menunjukkan bahwa pemberian fluoxetin 20 mg selama enam minggu pada pasien rawat inap dengan gangguan depresi mayor memberikan perbaikan signifikan terhadap gejala depresif berdasarkan penilaian HAMD-17. Hasil serupa juga ditemukan oleh Reyad et al. (2021) dalam meta-analisis yang menunjukkan bahwa fluoxetin efektif mengurangi intensitas gejala depresi pada pasien muda dan umumnya ditoleransi dengan baik. Selain itu, Sonawalla et al. (2002) juga melaporkan bahwa fluoxetin dosis 20 mg per hari selama delapan minggu efektif dalam menangani gejala depresi dan kecemasan pada pasien dengan depresi berat yang disertai gangguan kecemasan.

Fluoxetin tersedia dalam bentuk sediaan oral dengan dosis berkisar antara 20 mg hingga 90 mg, dan umumnya diberikan sekali sehari pada pagi atau sore hari dengan dosis awal 20 mg per hari (Deodhar et al., 2021). Meskipun efektivitas dapat dicapai pada dosis serendah 5 mg, fluoxetin biasanya digunakan pada dosis harian 20 hingga 40 mg

untuk kebanyakan pasien. Dosis dapat disesuaikan, terutama pada individu yang mengalami efek samping, misalnya dengan penggunaan tablet 10 mg untuk meminimalkan ketidaknyamanan (Díaz-Tufinio et al., 2023). Fluoxetin terutama bekerja melalui penghambatan pengambilan kembali serotonin dan memiliki efek pengaktifan yang ditunjang oleh waktu paruh yang panjang, dengan onset efek antidepresan dalam waktu dua hingga empat minggu. Waktu paruh fluoxetin berkisar antara dua hingga empat hari, sedangkan metabolit aktifnya, norfluoxetin, memiliki waktu paruh tujuh hingga sembilan hari (Sohel et al., 2022).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa fluoxetine memiliki efek antidepresan melalui mekanisme antiinflamasi yang melibatkan modulasi berbagai sitokin proinflamasi dan jalur pensinyalan terkait. Meta-analisis oleh García-García et al. (2021) terhadap 292 pasien dengan gangguan depresi mayor yang menjalani terapi fluoxetine selama lebih dari enam minggu menemukan bahwa pengobatan ini secara signifikan menurunkan kadar IL-1 β , IL-6, dan TNF- α . Hasil serupa juga ditunjukkan oleh hasil studi oleh Mojiri-Forushani et al. (2023) yang menunjukkan bahwa fluoxetine mampu menurunkan kadar IL-1 β , IL-6, dan TNF- α dalam berbagai dosis setelah terstimulasi dengan lipopolisakarida (LPS), serta mampu menekan ekspresi gen JAK/STAT3 dan TLR4/JNK dalam 24 jam. Meskipun efek ini tidak bertahan penuh hingga 48 jam, fluoxetine tetap menunjukkan penurunan ekspresi STAT3 dan TLR4 secara bermakna. Selain itu, studi Kostadinov et al. (2015) menunjukkan bahwa fluoxetine menghambat produksi TNF- α dalam kultur sel mikroglial melalui penghambatan aktivasi NF- κ B dan fosforilasi p38 MAPK, memperkuat bukti bahwa fluoxetine berperan penting dalam modulasi peradangan sistem saraf pusat.

2.4 Omega-3

2.4.1 Tinjauan Umum Omega-3

Asam lemak omega-3 adalah asam lemak tak jenuh dengan setidaknya satu ikatan rangkap yang terletak antara karbon ujung omega ketiga dan keempat. Saat ini, tiga asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) omega-3 yang paling relevan secara klinis adalah asam α -linolenat, *Eicosapentaenoic acid* (EPA), dan *Docosahexaenoic acid* (DHA). Minyak yang mengandung asam lemak ini berasal dari sumber nabati dan dapat ditemukan pada ikan, produk ikan, biji-bijian, kacang-kacangan, sayuran berdaun hijau, dan kacang-kacangan (Krupa et al., 2023). Asam α -linolenat digolongkan sebagai

Omega-3 esensial karena tidak dapat disintesis secara endogen dan ditemukan dalam sumber nabati seperti kacang-kacangan dan biji-bijian. EPA dapat disintesis dari asam α -linolenat atau diperoleh melalui makan ikan berminyak, dan DHA dapat disintesis dari asam α -linolenat dan EPA dengan kecepatan yang bervariasi dan juga ditemukan pada ikan berminyak (Arsenyadis *et al.*, 2022).

Dalam konteks psikiatri, sejumlah studi menunjukkan bahwa suplementasi EPA atau kombinasi EPA-DHA secara signifikan menurunkan gejala depresi, baik pada pasien dengan gangguan mood primer maupun mereka yang memiliki kondisi komorbid seperti gangguan metabolik, kehamilan, atau penyakit neurodegeneratif (Calvani *et al.*, 2012). Omega-3 juga menunjukkan efek protektif terhadap penuaan kognitif dan dapat memperlambat penurunan fungsi kognitif pada gangguan neurodegeneratif seperti Alzheimer, menjadikannya agen nutrasetikal yang menjanjikan dalam praktik medis preventif maupun terapeutik (Arsenyadis *et al.*, 2022). Selain itu, efek antiinflamasi Omega-3 juga berperan dalam modulasi neurotransmitter dan fungsi neuroplastisitas, yang berkontribusi penting terhadap perbaikan gangguan suasana hati. Omega-3 telah menunjukkan potensi neuroprotektif melalui peningkatan plastisitas sinaptik, ekspresi *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), dan perbaikan struktur otak seperti hipokampus dan korteks prefrontal (Krupa *et al.*, 2023).

2.4.2 Farmakologi Omega-3

Secara farmakologis, asam lemak Omega-3 merupakan senyawa lipid bioaktif yang bekerja melalui berbagai mekanisme molekuler dan seluler yang kompleks, sebagaimana dijelaskan dalam sejumlah jurnal ilmiah kedokteran. Setelah dikonsumsi, Omega-3 mengalami absorpsi di usus halus dalam bentuk trigliserida, etil ester, atau bentuk bebas, kemudian diangkut oleh lipoprotein menuju jaringan target seperti hati, otak, dan sistem kardiovaskular. Di dalam tubuh, EPA dan DHA dimasukkan ke dalam membran sel, menggantikan asam arakidonat, sehingga menurunkan produksi eikosanoid proinflamasi (seperti prostaglandin dan leukotrien) dan meningkatkan pembentukan mediator resolusi inflamasi seperti resolvin, protectin, dan maresin. Omega-3 juga mengaktifasi jalur reseptor nuklir seperti PPAR- α dan PPAR- γ yang berperan dalam regulasi ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme lipid, inflamasi, dan homeostasis glukosa. Selain itu, EPA dan DHA menurunkan aktivasi jalur transkripsi

proinflamasi NF- κ B dan meningkatkan aktivitas Nrf2, yang memperkuat pertahanan antioksidan seluler (Krupa et al., 2023).

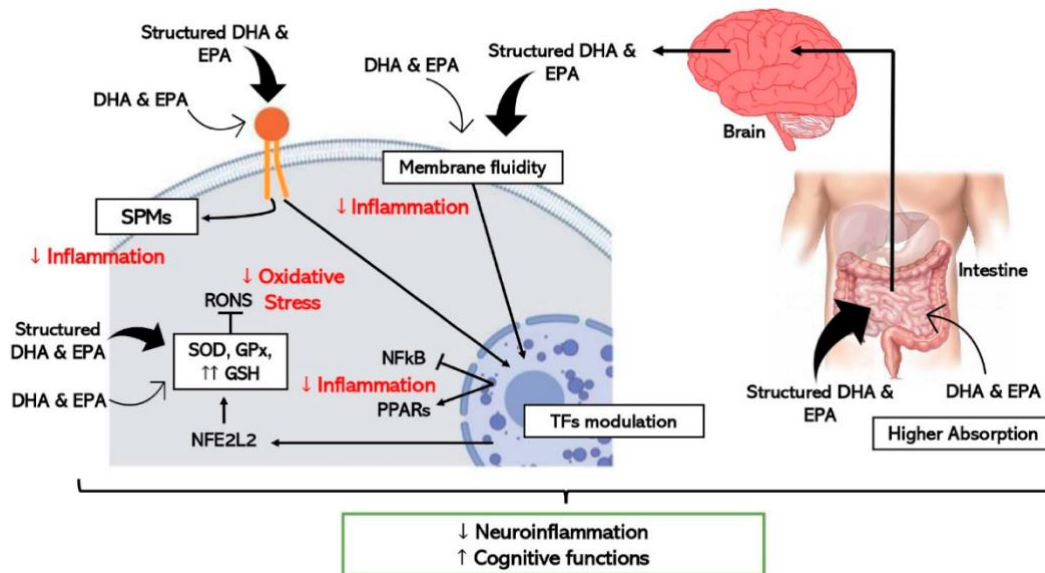
Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) telah memberikan persetujuan terhadap dua formulasi resep berbasis asam lemak omega-3, yaitu *Icosapent Ethyl* dan *Omega-3 Acid Ethyl Esters* (O3AEE). Beberapa uji klinis menunjukkan bahwa pemberian suplementasi Omega-3 dengan dosis antara 1 hingga 3 gram per hari selama 10 hingga 48 minggu pada populasi dewasa usia 39 hingga 73 tahun yang menggunakan antidepresan, menghasilkan penurunan gejala depresi yang signifikan secara klinis. Efektivitas intervensi ini diperkirakan terkait dengan sifat antiinflamasi EPA dan efek modulasi neurobiologis terhadap sistem neurotransmiter. Dengan profil farmakodinamik yang luas dan efek farmakokinetik yang tergantung pada formulasi dan dosis, Omega-3 menjadi kandidat terapi tambahan yang potensial dalam manajemen penyakit kardiovaskular, inflamasi kronik, dan gangguan neuropsikiatri seperti depresi dan gangguan kognitif (Arsenyadis et al., 2022).

2.4.3 Peran Omega-3 terhadap Depresi

Asam lemak Omega-3, khususnya *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) dan *Docosahexaenoic Acid* (DHA), telah banyak diteliti karena perannya yang signifikan dalam modulasi gejala depresi melalui berbagai mekanisme biologis (Chmielarz et al., 2017). EPA dan DHA berperan sebagai agen antiinflamasi yang menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan CRP, yang diketahui berkontribusi terhadap patofisiologi depresi. Studi klinis dan meta-analisis menunjukkan bahwa suplementasi Omega-3 secara signifikan menurunkan skor depresi pada pasien dewasa, terutama mereka yang memiliki inflamasi sistemik atau resistensi terhadap antidepresan konvensional. Dengan berbagai kaskade yang bersifat imunomodulasi, neuroprotektif, dan neuromodulasi, Omega-3 menjanjikan sebagai adjuvan yang efektif dalam tata laksana depresi, terutama pada pasien dengan profil inflamasi yang tinggi (Reily et al., 2023).

Meta-analisis oleh Zhang et al. (2020) mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan asam lemak omega-3 sebagai monoterapi pada pasien dengan depresi perinatal, dibandingkan dengan plasebo. Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 secara signifikan dapat meredakan gejala depresi pada

perempuan dalam masa kehamilan maupun pascapersalinan, dengan profil tolerabilitas yang baik. Efektivitas terapi ini lebih terlihat pada individu dengan gejala depresi ringan hingga sedang, serta pada formula omega-3 yang mengandung proporsi EPA yang lebih tinggi. Sementara itu, meta-analisis oleh Liao et al. (2019) menilai kemanjuran DHA dan EPA dalam mengurangi gejala depresi. Studi tersebut menyimpulkan bahwa omega-3 dengan kandungan EPA $\geq 60\%$ dan dosis ≤ 1 gram per hari menunjukkan manfaat klinis yang signifikan dalam pengelolaan depresi. Dosis efektif EPA berada pada kisaran 720 mg hingga 1000 mg per hari, dengan batas bawah yang menunjukkan efek terapeutik dimulai pada 720 mg/hari (Liao et al., 2019).



Gambar 2.5. Peran Omega-3 pada neuroinflamasi (Mora et al., 2025)

Omega-3 dalam bentuk terstruktur memiliki bioavailabilitas usus yang lebih tinggi dibandingkan bentuk bebas, sehingga lebih optimal didistribusikan ke jaringan target, termasuk otak (**Gambar 2.5**). Setelah mencapai sel, DHA dan EPA diintegrasikan ke dalam membran, meningkatkan kelenturan membran sel saraf dan mendukung transmisi sinyal saraf. Di tingkat molekuler, Omega-3 bekerja menekan peradangan melalui pembentukan *Specialized Pro-Resolving Mediators* (SPMs), inhibisi jalur NF- κ B, dan aktivasi PPARs, yang keseluruhannya menurunkan ekspresi gen proinflamasi. Selain itu,

Omega-3 mengaktifasi jalur NFE2L2, yang meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti SOD, GPx, dan GSH, sehingga menurunkan stres oksidatif akibat *Reactive oxygen species* (RONS). Kombinasi efek antiinflamasi dan antioksidatif ini memodulasi faktor transkripsi di inti sel, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap penurunan neuroinflamasi dan perbaikan fungsi kognitif seperti memori, perhatian, dan proses berpikir. Dengan demikian, suplementasi Omega-3 berpotensi sebagai strategi terapeutik dalam menjaga fungsi otak dan mendukung pemulihan pada gangguan neuropsikiatri (Mora et al., 2025).

Tinjauan sistematis oleh Arsenyadis et al. (2022) terhadap uji coba terkontrol acak dan tersamar ganda mengevaluasi keamanan serta efektivitas suplementasi omega-3 terhadap gejala depresi pada individu dengan penyakit kardiometabolik. Dosis omega-3 yang digunakan berkisar antara 1–3 gram dengan durasi intervensi antara 10 hingga 48 minggu. Hasil menunjukkan bahwa enam dari tujuh studi tidak menemukan perbedaan bermakna secara statistik maupun klinis dibandingkan dengan plasebo. Meski demikian, suplementasi omega-3 tetap dianggap aman untuk digunakan pada populasi tersebut.

Sementara itu, peradangan kronis diakui sebagai salah satu mekanisme utama yang terlibat dalam patofisiologi gangguan neuropsikiatri dan neurodegeneratif, namun intervensi antiinflamasi yang efektif masih terbatas. Asam lemak omega-3 memiliki potensi antidepresan dan antiinflamasi melalui pembentukan mediator resolusi inflamasi khusus (SPM), seperti resolvin D (RvD), resolvin E (RvE), protectin, dan maresin. Senyawa-senyawa ini bekerja dengan menurunkan sitokin proinflamasi dan memodulasi jalur sinyal seluler seperti mTOR, MAP/ERK, dan NF- κ B. Studi menunjukkan bahwa RvD dan RvE memperbaiki gejala depresi, sedangkan protectin dan maresin mendukung fungsi neurologis serta mencegah kerusakan dan kematian sel saraf (Giacobbe et al., 2020).

Selain efek antiinflamasi, suplementasi EPA memberikan sejumlah keuntungan neurobiologis lain yang relevan dengan pengelolaan depresi. EPA terbukti meningkatkan N-asetil-aspartat, penanda homeostasis saraf, serta meningkatkan rasio fosfomonoester terhadap fosfodiester yang mencerminkan perbaikan metabolisme fosfolipid otak. Kombinasi ini berkontribusi pada pembalikan atrofi otak pada pasien depresi mayor. EPA

juga berperan sebagai ligan alami PPAR γ yang menekan aktivasi NF- κ B dan menghambat kaskade peradangan saraf. Dalam konteks model hewan depresi, EPA menunjukkan potensi antidepresan melalui modulasi IL-6 dan PGE2 (Liao et al., 2019).

Secara umum, Asam lemak omega-3, termasuk EPA dan DHA, memodulasi struktur dan fungsi membran sel, meningkatkan neurogenesis hipokampus, serta meningkatkan volume materi abu-abu di area otak yang mengatur mood. Ketidakseimbangan rasio omega-3 dan omega-6 berkontribusi pada disfungsi neuron dan peningkatan risiko depresi. EPA dan DHA menurunkan sintesis eikosanoid proinflamasi dengan menggantikan asam arakidonat dalam membran fosfolipid dan bersaing dalam jalur enzim siklooksigenase. Efek ini juga mencakup penurunan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 melalui penghambatan jalur NF- κ B dan MAPK, serta regulasi fosforilasi protein seperti JNK, ERK, dan I κ B. Selain itu, efek antiinflamasi dan neuroprotektif tersebut turut mendukung stabilitas sinaptik dan meningkatkan ekspresi faktor neurotropik yang berperan penting dalam adaptasi stres dan pemulihan fungsi emosional pada depresi (Wani et al., 2015).

Meta-analisis oleh Liao et al. (2019) menunjukkan bahwa suplementasi Omega-3 dalam rentang dosis 180–4000 mg/hari efektif menurunkan peradangan melalui penurunan produksi eikosanoid dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α . Omega-3 juga memodulasi sistem imun dengan menghambat COX, faktor transkripsi NF- κ B, dan produksi sitokin (Zhou et al., 2022). Secara neurobiologis, efek antidepresan omega-3 melibatkan mekanisme antiinflamasi saraf, regulasi aksis HPA, antioksidan, perlindungan terhadap neurodegenerasi, peningkatan neuroplastisitas, serta modulasi neurotransmiter. Salah satu mekanisme penting adalah aktivasi PPAR- γ , faktor transkripsi antiinflamasi yang dapat menghambat translokasi NF- κ B dan menurunkan TNF- α serta IL-6, terutama setelah diinduksi oleh DHA (Simon et al., 2023). Selain itu, omega-3 juga berinteraksi dengan reseptor GPR120 yang diekspresikan pada makrofag inflamasi, di mana aktivasi reseptor ini menekan respons inflamasi terhadap endotoksin melalui penurunan TNF- α dan IL-6 (Calder, 2013).

2.4.4 Korelasi Omega-3, TNF- α , Fluoxetine, dan Kejadian Depresi

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) adalah salah satu sitokin proinflamasi utama yang berperan dalam patogenesis depresi melalui jalur neuroimunologis. Peningkatan kadar TNF- α telah ditemukan secara konsisten pada pasien depresi, terutama pada mereka dengan depresi mayor atau depresi yang tidak responsif terhadap antidepresan konvensional. TNF- α memengaruhi fungsi sistem saraf pusat melalui beberapa mekanisme, termasuk gangguan metabolisme neurotransmitter, penghambatan neurogenesis, peningkatan stres oksidatif, serta disfungsi aksis HPA. Sitokin ini juga dapat menginduksi enzim *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO) yang mengalihkan metabolisme triptofan dari jalur serotonin ke jalur kynurenin, sehingga mengurangi ketersediaan serotonin yang berperan dalam regulasi mood. Kadar TNF- α yang tinggi juga dikaitkan dengan aktivasi mikroglia di otak, yang memperkuat respons inflamasi lokal dan berkontribusi terhadap perubahan struktural serta fungsional di area otak yang terlibat dalam pengaturan emosi, seperti hipokampus dan korteks prefrontal (Das et al., 2021).

Asam lemak omega-3, khususnya *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) dan *Docosahexaenoic Acid* (DHA), telah terbukti memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi yang kuat (Chmielarz et al., 2017). Omega-3 dapat menurunkan ekspresi TNF- α dan sitokin proinflamasi lainnya (seperti IL-1 β dan IL-6) melalui beberapa jalur molekuler, termasuk inhibisi faktor transkripsi NF- κ B dan MAPK, serta peningkatan produksi mediator resolusi inflamasi seperti resolvin dan protectin. Selain itu, omega-3 menggantikan asam arakidonat dalam membran sel dan menurunkan produksi eikosanoid proinflamasi. Beberapa studi menunjukkan bahwa suplementasi omega-3, khususnya dengan rasio EPA \geq 60%, secara signifikan menurunkan kadar TNF- α dan berkorelasi dengan perbaikan gejala depresi, terutama pada pasien yang memiliki tanda-tanda inflamasi sistemik atau resistensi terhadap terapi farmakologis standar (Reily et al., 2023).

Fluoxetine, sebagai *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), tidak hanya bekerja meningkatkan kadar serotonin di sinaps, tetapi juga memiliki efek antiinflamasi yang mulai banyak diungkap pada penelitian mutakhir (Deodhar et al., 2021). Fluoxetine

dilaporkan dapat menurunkan kadar TNF- α dan IL-6, serta menekan aktivasi mikroglia dan astrosit di otak, yang merupakan sumber utama sitokin proinflamasi dalam sistem saraf pusat (Sohel et al., 2022). Efek imunomodulator ini memberikan kontribusi tambahan terhadap efek antidepresan fluoxetine, terutama pada pasien dengan komponen peradangan yang tinggi (Reyad et al., 2021). Dengan demikian, fluoxetine bekerja secara sinergis baik pada level neurokimia (serotonin) maupun neuroimunologis (penurunan sitokin proinflamasi), memberikan dasar rasional penggunaan pendekatan kombinasi dalam kasus depresi dengan disregulasi imun (Özkaya & Aydemir, 2025).

Beberapa studi klinis telah mengevaluasi efek kombinasi Omega-3 dan fluoxetine terhadap gejala depresi dan kadar TNF- α . Kombinasi ini terbukti lebih efektif dibandingkan monoterapi dalam menurunkan skor depresi serta menekan kadar TNF- α secara signifikan. Efek sinergis ini dapat dijelaskan oleh peran fluoxetine dalam meningkatkan ketersediaan serotonin dan menurunkan aktivasi mikroglia, sementara Omega-3 bekerja pada tingkat membran sel, mengatur transduksi sinyal imun dan meningkatkan neuroplastisitas (Jazayeri et al., 2008). Dalam konteks *inflammation-related depression*, strategi ini menjanjikan sebagai pendekatan komprehensif untuk mengatasi patofisiologi multifaktorial dari gangguan depresi, khususnya pada individu dengan kadar TNF- α yang tinggi atau respons suboptimal terhadap SSRI Tunggal. Temuan ini didukung oleh hasil meta-analisis yang menunjukkan bahwa pasien dengan profil inflamasi tinggi memperoleh manfaat terapeutik yang lebih besar dari pendekatan kombinasi omega-3 dan fluoxetine dibandingkan dengan penggunaan SSRI saja, baik dalam hal perbaikan gejala klinis maupun normalisasi biomarker inflamasi seperti TNF- α . (Mocking et al., 2016).

2.5 Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17)

Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) merupakan salah satu instrumen paling banyak digunakan untuk menilai tingkat keparahan gejala depresi pada populasi klinis (Müller & Dragicevic, 2003). Skala ini pertama kali dikembangkan oleh Max Hamilton pada tahun 1960 dan terdiri dari 17 item yang mencakup berbagai dimensi gejala depresi, seperti mood depresif, gangguan tidur, gejala somatik, perasaan bersalah, agitasi, retardasi psikomotor, kecemasan, dan ide bunuh diri (Hamilton, 1960). Setiap

item dinilai dengan skala ordinal (skor 0–2 atau 0–4), dengan total skor berkisar antara 0 hingga 52. Skor total HAMD-17 umumnya diinterpretasikan sebagai berikut, 0–7 tidak menunjukkan depresi, 8–16 menunjukkan depresi ringan, 17–23 depresi sedang, dan ≥ 24 menandakan depresi berat. Skala ini banyak digunakan dalam penelitian klinis maupun praktik psikiatri untuk mengevaluasi respons terhadap terapi antidepresan dan perubahan gejala selama proses pengobatan (Ma et al., 2021).

Penggunaan HAMD-17 secara internasional telah divalidasi sebagai alat ukur yang sensitif dan andal dalam mengevaluasi respons terapi antidepresan dan memantau perubahan gejala selama perawatan. Di Indonesia, penggunaan instrument HAMD-17 pada penelitian psikiatri juga telah dievaluasi, seperti dalam studi oleh Almi et al. (2018), yang menunjukkan bahwa HAMD-17 dapat digunakan secara efektif di setting klinis Indonesia. Selain itu, sensitivitas HAMD-17 dalam mengidentifikasi perubahan kecil pada gejala depresif menjadikannya alat yang sangat bermanfaat dalam studi longitudinal maupun praktik psikiatri sehari-hari. Validitas konstruk dan reliabilitas internal yang tinggi dari HAMD-17 juga mendukung potensinya sebagai standar emas dalam penilaian derajat keparahan depresi pada berbagai populasi klinis (Ma et al., 2021).