

## TINJAUAN PUSTAKA

## Potensi Ketamin Dosis Rendah untuk Penderita Depresi Berat

Nisa Ghaisani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal  
Achmad Yani, Cimahi

### ABSTRAK

Depresi berat merupakan salah satu gangguan jiwa yang sering ditemui yang ditandai dengan 3 gejala utama yaitu afek depresif, kehilangan minat dan kegembiraan, berkurangnya energi hingga mudah lelah. Serta gejala lainnya berupa merasa pesimis atau putus asa, merasa bersalah, gagal, dan sendirian, berbicara atau bergerak dengan lamban, sulit berkonsentrasi, mengingat, maupun mengambil keputusan, tidur yang lebih sedikit atau lebih banyak daripada biasanya, nafsu makan dan perubahan berat badan yang meningkat atau menurun dari biasanya, adanya pikiran atau percobaan bunuh diri minimal dalam waktu 2 minggu. Terapi yang diberikan dapat berupa obat-obatan, psikoterapi, maupun keduanya. Jika terapi tersebut tidak dapat mengurangi gejala maka dapat diberikan *electroconvulsive therapy* (ECT). ECT menyebabkan berbagai efek samping seperti pusing, disorientasi, kehilangan memori. Biasanya efek samping tersebut dalam jangka pendek, namun kehilangan memori berlangsung berkepanjangan. Namun selain ECT belum ada terapi lain yang mendapat hasil secara cepat untuk terapi depresi berat dan menjadi tantangan untuk pasien yang tidak responsif terhadap ECT. Sehingga diperlukan terapi lain untuk penderita depresi berat. Ketamin merupakan obat bius *non-competitive* NMDA (N-methyl-D-aspartate) yang digunakan untuk merawat tentara saat di medan perang. Proses pelepasan metabolit spesifik ketamin akan merangsang terjadinya peningkatan pelepasan sinaps glutamat yang menyebabkan efek antidepresan. Hal tersebut menunjukkan bahwa ketamin dapat menjadi harapan baru untuk pasien dan peneliti dalam kasus depresi berat.

**Kata Kunci:** Antidepresan, Depresi Berat, Glutamat, Ketamin

### ABSTRACT

*Severe depression is one of common mental illness with 3 major signs: depressive mood, loss interest or pleasure with daily activity, decreased energy or fatigue. Also, other signs such as hopelessness or pessimism, feeling guilty and failure, moving or talking more slowly, difficulty concentrating, remembering or making decisions, difficulty sleeping or oversleeping, appetite or weight changes, thoughts of death or suicide minimum in 2 weeks. Depression is usually treated with medication, psychotherapy, or combination of the two. If these treatments do not reduce symptoms, electroconvulsive therapy (ECT) may be option to explore. ECT may cause some side effects, including confusion, disorientation, and memory loss. Usually these side effects are short-term, but sometimes memory problems can linger. There's a challenge for make a new therapy for unresponsive patient with ECT. Ketamine is anaesthesia drugs non-competitive NMDA (N-methyl-D-aspartate) that offer for use as a military anaesthetic agent. Specific ketamine metabolites have also been shown to correlate with antidepressant response by increase synaptic glutamate release. That shown ketamin can be a new treatment for severe depression.*

**Keywords:** Antidepressant, Glutamate, Ketamin, Severe Depression



## 1. PENDAHULUAN

Depresi adalah gangguan jiwa yang sering ditemui yang ditandai dengan adanya perasaan sedih, kehilangan minat atau kesenangan, penurunan energi, perasaan bersalah atau rendah diri, gangguan tidur atau nafsu makan dan kurangnya konsentrasi. Berdasarkan data WHO diperkirakan 350 juta orang menderita depresi.<sup>[1]</sup> Depresi dapat menyebabkan gangguan perasaan, proses berpikir, maupun aktivitas sehari-hari seperti tidur, makan, maupun bekerja. Depresi disebabkan oleh berbagai faktor seperti biologis, psikologis, maupun sosial.<sup>[2]</sup>

Diagnosis depresi berdasarkan DSM IV dapat ditandai dengan 3 gejala utama yaitu afek depresif, kehilangan minat dan kegembiraan, berkurangnya energi hingga mudah lelah. Serta gejala lainnya berupa merasa pesimis atau putus asa; merasa bersalah, gagal, dan sendirian; berbicara atau bergerak dengan lamban; sulit berkonsentrasi, mengingat, maupun mengambil keputusan; tidur yang lebih sedikit atau lebih banyak daripada biasanya; nafsu makan dan perubahan berat badan yang meningkat atau menurun dari biasanya; adanya pikiran atau percobaan bunuh diri minimal dalam waktu 2 minggu (NIMH, 2018). Depresi terdiri dari ringan, sedang, dan berat. Pada depresi berat ditandai dengan 3 gejala utama dengan minimal 5 tanda gejala lainnya.<sup>[2]</sup>

Depresi dapat menimbulkan berbagai perilaku dengan kekerasan seperti tawuran, *bullying*, kekerasan dalam rumah tangga, maupun pembunuhan hingga risiko terburuk yaitu bunuh diri. Lebih dari 800.000 orang meninggal setiap tahun karena bunuh diri yang merupakan penyebab kedua kematian di usia 15-29 tahun.<sup>[1]</sup>

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Penatalaksanaan pada Pasien Depresi Berat

Penatalaksanaan pada kasus depresi dapat dilakukan dengan obat-obatan, psikoterapi, maupun keduanya. Jika terapi tersebut tidak dapat mengurangi gejala maka dapat diberikan *electroconvulsive therapy* (ECT).

ECT menyebabkan berbagai efek samping seperti pusing, disorientasi, kehilangan memori. Biasanya efek samping tersebut dalam jangka pendek, namun kehilangan memori berlangsung berkepanjangan.

Namun selain ECT belum ada terapi lain yang mendapat hasil secara cepat untuk terapi depresi berat dan menjadi tantangan untuk pasien yang tidak responsif terhadap ECT. Sehingga diperlukan terapi lain untuk penderita depresi berat.<sup>[2]</sup>

### 2.2 Ketamin sebagai Antidepresan

Ketamin merupakan obat bius *non-competitive* NMDA (N-methyl-D-aspartate) yang digunakan untuk merawat tentara saat di medan perang. Namun dikenal juga sebagai obat terlarang karena efek sampingnya berupa euforia dan halusinasi. Pada kasus yang parah dapat menimbulkan koma dan kematian.<sup>[3]</sup>

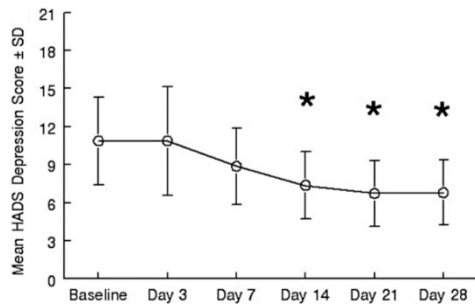
Pada penelitian yang dilakukan oleh (Rasmussen, Lineberry, Galardy, Kung, & Lapid, 2013) menunjukkan bahwa 10 pasien depresi diberikan ketamin sebanyak dua kali seminggu infus ketamin 0,5mg/kg yang diberikan selama 100 menit sampai remisi tercapai atau empat infus yang diberikan. Kemudian efek samping dinilai berdasarkan *Young Mania Rating Scale* (YMRS) dan *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Hasil yang didapatkan adalah 5 dari 10 orang mencapai status remisi tidak ada signifikan pada YMRS maupun BPRS.<sup>[4]</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Kavalali ET dan Monteggia LM (2015) menunjukkan bahwa pasien depresi merasakan gejala depresi semakin berkurang mulai dari 2 jam setelah pemberian ketamin hingga 2 minggu kemudian setelah diberikan ketamin dosis tunggal secara intravena.<sup>[5]</sup>

Dalam beberapa meta-analisis yang melibatkan 20 partisipan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan hasil pemberian ketamin melalui intravena maupun intranasal mulai dari hari ke-1 hingga hari ke-7, namun dapat memberikan efek positif terhadap pasien depresi.<sup>[6]</sup>

Sementara itu terdapat penelitian yang dilakukan oleh Irwin, dkk (2013) terhadap 8 responden depresi dengan

menggunakan skor *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Jika subjek memiliki skor HADS  $\geq 15$  akan dijadikan sebagai responden penelitian kemudian diberikan ketamin dengan dosis 0,5 mg/kg secara peroral lalu dievaluasi dimulai dari hari pertama pemberian ketamin, hari ke-3, hari ke-7, hari ke-14, hari ke-21, serta hari ke-28. Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan hingga 20% atau lebih besar



**Gambar 1.** Penurunan skor HADS setelah diberikan ketamin peroral sebanyak 0,5 mg/kg

### 2.3 Mekanisme Kerja Ketamin sebagai Antidepresan

Metabolit spesifik ketamin menunjukkan adanya hubungan dengan respon antidepresan seperti reseptor antagonis  $\alpha 7$  nikotik asetilkolin yang berkontribusi sebagai mekanisme kerja antidepresan dengan cara melepaskan inhibisi tonik dari neuron piramid eksitatorik untuk meningkatkan pelepasan sinaps glutamat. Postsinaps reseptor NMDA yang terblokir menyebabkan sinaps glutamat mengikat dan mengaktifkan reseptor  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA). Membran postsinaps depolarisasi dan menginisiasi pengiriman pesan intraseluler menuju aktivasi *mammalian target of rapamycin* (mTOR) yang meningkatkan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan inhibisi glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). Respon akut molekular dan selular yang bersifat akut ini menstimulasi plastisitas sinaptik.<sup>[8]</sup>

### 3. KESIMPULAN

Berdasarkan data dan informasi yang diperoleh penulis, terjadi proses pelepasan metabolit spesifik ketamin

akan merangsang terjadinya peningkatan pelepasan sinaps glutamat yang menyebabkan efek antidepresan.

Hal tersebut menunjukkan bahwa ketamin dapat menjadi harapan baru untuk pasien dan peneliti dalam kasus depresi berat.

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. (2012). Depression, a global public health concern. WHO Departemen Mental Health , 6-8.
2. NIMH. (2018, February). Depression. Dipetik 16 Juni 2018, dari nimh.nih.gov: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>
3. Mercer, S. (2009). 'The Drug of War'-a historical review of the use of Ketamine in military conflicts. Diambil kembali dari NCBI:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180434>
4. Rasmussen, K. G., Lineberry, T. W., Galardy, C. W., Kung, S., & Lapid, M. I. (2013). Serial infusions of low dose ketamine for major depression. *Journal of Psychopharmacology* .
5. Kavalali ET, Monteggia LM. How does ketamine elicit a rapid antidepressant response? *Curr Opin Pharmacol* 2015;20:35–96.
6. Lapindus KA, Levitch CF, dkk. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76:970-6
7. Scott AI, Iglewicz A, Nelesen RA, Lo JY, Carr CH, Romero SD, Lloyd LS. Daily Oral Ketamine for the Treatment of Depression and Anxiety in Patients Receiving Hospice Care: A 28-Day Open-Label Proof-of-Concept Trial. *J Palliat Med* 2013;16(8):958-965
8. Zarate, C. A., & Niciu, M. J. (2015). Ketamine for depression: evidence, challenges and promise. *World Psychiatry* , 348–350