

NEUROMODULATION INTERVENTION IN RESISTANT DEPRESSION

Prasetya EC*, Basoeki L**

* Dokter Umum, Peserta PPDS I Prodi Psikiatri Departemen/SMF Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNAIR/RSUD dr. Soetomo Surabaya/RS Muhammadiyah Lamongan

**Guru Besar, Psikiater Konsultan, Staf Pengajar Departemen/SMF Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNAIR/RSUD dr. Soetomo Surabaya

ABSTRACT

Treatment-resistant depression occurs in about 20% of all Major Depression Disorder patients. In addition to the high cost of treatment to be borne, the high functional disability rate, the suicide rate triggered by the disorder is also quite large. Various efforts were made to overcome this, including dose optimization and duration of treatment, substitution of drug selection, combination therapy and augmentation using non-antidepressant drugs and bilateral electroconvulsion therapy. Current pharmacological options according to some experts are no more efficacious than the 1950s. Clearly, a novel therapeutic approach to treatment - resistant depression disorders is urgently needed. Over the last few decades, there has been a renewed interest in focal neuromodulation as a treatment approach for neuropsychiatric conditions. The neuromodulation-based interventions discussed include Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), which are non invasive intervention therapy and Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Deep Brain Stimulation (DBS), which are invasive interventional therapies. This literature review proves that, although today only TMS and VNS have been approved for use by the Food and Drug Administration (FDA) in the United States, but neuromodulation-based intervention therapy has proven to be promising as a more effective and efficient resistant depression therapy in the future.

Keywords: Neuromodulation Intervention, TMS, Treatment Resistant Depression

Corresponding author: Era Catur Prasetya, dr.

Dep/SMF Kedokteran Jiwa FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya/RS Muhammadiyah Lamongan

HP: 08113091719 | email: dr.catur@gmail.com

PENDAHULUAN

Gangguan depresi merupakan gangguan kejiwaan yang paling sering terjadi dan merupakan penyebab utama morbiditas serta menurunnya produktivitas. Sekitar 32 sampai 35 juta orang dewasa di Amerika Serikat pernah mengalami depresi selama masa hidup mereka [1], dan banyak dari mereka mengalami kegagalan respon terhadap pengobatan awal [2]. Hasil studi yang dilakukan oleh Fava dan Davidson menunjukkan bahwa terdapat sekitar 29% sampai 46% dari pasien depresi yang mengalami kegagalan respon terhadap dosis dan durasi obat antidepresan yang adekuat [3]. Bahkan sekitar 15% pasien mengalami kegagalan respon terhadap pemberian multi terapi dan kondisi ini menciptakan beban ekonomi yang cukup berat [4]. Corey-Lisle dan rekan menyatakan bahwa resistensi pengobatan di antara pasien dengan depresi sebenarnya bisa lebih dari 20%. Ketika perkiraan yang lebih tinggi ini digunakan, perkiraan beban sosial dari gangguan depresi utama di Amerika Serikat mencapai 200 miliar dolar per tahun dan beban depresi yang resisten terhadap pengobatan saja mencapai 64 miliar dolar per tahun. Sebuah studi sebelumnya memperkirakan bahwa biaya sosial dari gangguan depresi adalah 124 miliar dolar per tahun, pada tahun 2012. Perkiraan ini mungkin lebih rendah dari perkiraan yang mungkin terjadi yaitu sebesar 188-200 miliar dolar karena perubahan temporer dalam biaya unit layanan, misalnya, kenaikan gaji, dan kemungkinan pengecualian biaya untuk kunjungan pasien yang tidak dilaporkan terutama karena depresi [5].

Kegagalan obat yang memodulasi monoamin secara signifikan dalam pengobatan kasus depresi yang resisten terhadap pengobatan, memicu para peneliti untuk mengatasi akar dari permasalahan yaitu defisiensi monoamin. Berdasarkan model neurosirkuit otak serta kemajuan teknologi, memungkinkan berbagai upaya dilakukan untuk memodulasi aktivitas dalam struktur inti otak. Potensi terapeutik psikiatri intervensi berbasis neuromodulasi dalam manajemen depresi yang resisten terhadap pengobatan yang dalam 10 tahun terakhir perkembangannya terus meningkat [1]. Pemahaman dan pengembangan ketrampilan akan pentingnya psikiatri intervensi perlu segera untuk diketahui.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *non systematic review*, yaitu sebuah pencarian

literatur baik internasional maupun nasional yang dilakukan dengan menggunakan database PubMed dan SAGE Journals. Pada tahap awal pencarian artikel jurnal diperoleh 55 artikel dari 2008 sampai 2018 menggunakan kata kunci "*treatment resistant depression, transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, vagus nerve stimulation, deep brain stimulation*" yang diidentifikasi yang belum dieksplorasi relevansi dengan artikel untuk dikompilasi. Dari jumlah tersebut hanya 10 artikel yang dianggap relevan. Penulis kemudian menambahkan dengan beberapa sumber dari *textbook* terutama untuk menjelaskan beberapa kriteria mengenai depresi yang resisten terhadap pengobatan.

HASIL

Depresi Yang Resisten terhadap Pengobatan

Depresi yang resisten terhadap pengobatan secara umum didefinisikan sebagai gangguan depresi yang tetap tidak mengalami perbaikan terhadap pemberian obat antidepresan yang adekuat secara dosis, durasi, dan kepatuhan peminuman. Selama satu dekade terakhir, beberapa penulis mengembangkan kriteria yang berbeda untuk mengkategorikan depresi yang resisten terhadap pengobatan, beberapa mendefinisikan dengan tidak adanya perbaikan setelah pemberian obat antidepresan TCA dengan dosis dan durasi yang adekuat (misalnya amytriptilyne), tidak adanya perbaikan setelah pemberian obat antidepresan MAOI (misalnya, phenelzine) selama minimal 4 minggu, tidak adanya perbaikan setelah pengobatan dengan 1 jenis antidepresan yang secara dosis dan durasi adekuat, tidak adanya perbaikan setelah pengobatan dengan 3 atau lebih jenis obat antidepresan secara dosis dan durasi adekuat (salah satunya harus merupakan jenis TCA), tidak adanya perbaikan setelah pengobatan dengan 5 atau lebih perawatan yang secara frekuensi dan durasi adekuat, atau setidaknya tidak adanya perbaikan setelah pemberian terapi elektrokonvulsi, atau pemberian tunggal antidepresan heterosiklik yang lebih baru [4].

Definisi lainnya memberikan hanya kriteria batasan waktu durasi pemberian obat antidepresan dengan frekuensi diberikan secara terus menerus selama minimal 6 minggu. Definisi ini meskipun tidak menyentuh aspek jenis pilihan obat anti depresan akan tetapi dapat untuk menjadi tolak ukur seorang psikiater dimana seharusnya berhenti dan mulai mengevaluasi ulang pilihan terapinya [3]. Meskipun tidak ada konsensus pasti mengenai tingkat

keparahan gejala untuk memenuhi syarat adanya depresi yang resisten terhadap pengobatan, akan tetapi beberapa ahli menyarankan untuk menjadikan skor *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) minimal 16 sampai 17 sebagai konfirmasi bahwa pasien mengalami depresi yang resisten terhadap pengobatan [4].

Beberapa model pengklasifikasian depresi yang resisten terhadap pengobatan telah diusulkan, semuanya dimaksudkan untuk menjelaskan konsep dari depresi yang resisten terhadap pengobatan. Meskipun beberapa tumpang tindih antara satu dengan yang lainnya, terutama dalam pembobotan parameter kuantitatif dan kualitatif yang digunakan sebagai pertimbangan akan tetapi model klasifikasi saat ini berkontribusi pada penentuan diagnosa yang lebih tepat terhadap terjadinya depresi yang resisten terhadap pengobatan [6].

Thase dan Rush mengajukan model klasifikasi 5 tahap resistensi yaitu :

Tahap 0 : tanpa percobaan pengobatan apapun, sampai saat ini dinilai tidak adekuat

Tahap I : Tidak adanya perbaikan gejala setelah pengobatan 1 jenis obat antidepresan dengan dosis dan durasi yang adekuat.

Tahap II : Tidak adanya perbaikan gejala setelah pengobatan 2 jenis obat antidepresan dengan dosis dan durasi yang adekuat.

Tahap III : Resistensi tahap II ditambah tidak adanya perbaikan setelah pemberian TCA yang adekuat

Tahap IV : Resistensi tahap III ditambah tidak adanya perbaikan pemberian MAOI yang adekuat

Tahap V: Resistensi tahap IV plus tidak adanya perbaikan setelah terapi elektrokonvulsi bilateral

Dalam model ini, pasien diklasifikasikan sesuai dengan jumlah dan kelompok antidepresan yang tetap tidak menghasilkan perbaikan, dengan klasifikasi yang berurutan dari yang lebih umum (SSRI dan TCA) ke terapi yang kurang umum (MAOIs atau electroconvulsive therapy) [7]. Meskipun dalam model ini dosis dan durasi tidak dijelaskan dengan rinci akan tetapi model ini paling banyak digunakan dan model lainnya biasanya merupakan turunan dari *model Thase and Rush*.

Neurobiologi Depresi Yang Resisten terhadap Pengobatan

Berdasarkan hipotesis monoamina tentang depresi,

pada keadaan normal jumlah neurotransmitter cukup banyak dengan reseptor monoamin yang cukup, selanjutnya jumlah aktivitas neurotransmitter monoamin menjadi berkurang, terkuras, atau disfungsi karena beberapa alasan, pada saat inilah depresi mulai terjadi. Jika pemberian terapi tidak adekuat maka jumlah monoamin tidak akan meningkat yang akan menyebabkan upregulasi dari reseptor monoamine, maka terjadilah depresi yang semakin kronis. Pada pemberian antidepresan yang berulang dan tetap tidak menyebabkan jumlah monoamin bertambah, kondisi inilah yang disebut sebagai depresi yang resisten terhadap pengobatan. Hipotesis neurotrofik tentang depresi menyatakan bahwa depresi dapat disebabkan oleh berkurangnya sintesis protein yang terlibat dalam neurogenesis dan plastisitas sinaptik yaitu *Brain Derived Neurotrophic Factor*. BDNF mempromosikan pertumbuhan dan perkembangan neuron yang belum matang, termasuk neuron monoaminergik, meningkatkan kelangsungan hidup dan fungsi neuron dewasa, dan membantu menjaga koneksi sinaptik. Karena BDNF penting untuk kelangsungan hidup neuron, tingkat penurunan dapat menyebabkan atrofi sel. Dalam beberapa kasus, tingkat BDNF yang rendah bahkan dapat menyebabkan kehilangan sel. Monoamina dapat meningkatkan ketersediaan BDNF dengan memulai kaskade transduksi sinyal yang menyebabkan pelepasannya. Penurunan jumlah monoamin yang lama akan menyebabkan penurunan jumlah BDNF dan terganggunya pertumbuhan dan perkembangan neuron [8].

Intervensi Neuromodulasi

Pemberian intervensi berbasis neuromodulasi menyebabkan terjadinya perubahan aktivitas saraf melalui antara lain penyaluran stimulasi elektrik ke situs target sistem saraf pusat atau perifer. Tujuan neuromodulasi adalah untuk melakukan proses perubahan dengan bantuan gelombang pada fungsi saraf patologis [9].

Otak adalah organ elektrokimia yang dapat diintervensi baik secara kimia maupun elektrik. Area psikiatri pada intervensi otak meliputi interaksi antara pencitraan syaraf fungsional, neurofisiologi, dan stimulasi otak fokal. Pemahaman dasar psikiatri meliputi pengetahuan mengenai sirkuit saraf yang terkait dengan gangguan psikiatri dan mengenali perubahan perilaku yang diakibatkan oleh manipulasi terfokus pada rangkaian tersebut. Keterampilan ini sangat penting untuk mengembangkan perawatan pasien di masa depan. Sebagai contoh, psikiater saat ini mampu mengidentifikasi dan memodulasi aktivitas neuron dalam sirkuit otak disfungsi dan kemudian memantau respon pasien

dan respons neurofisiologis. Dengan demikian, psikiatri sebagai ilmu dapat menghasilkan target stimulasi otak baru dan berpotensi memberikan wawasan penanda biologis gangguan psikiatri [10].

Jenis Intervensi Neuromodulasi

Penderita gangguan depresi yang telah mendapatkan terapi psikiatri non intervensi secara optimal dan telah mendapatkan terapi *Electroconvulsive Therapy* (ECT) sebagai terapi paralel dan tetap tidak berhasil maka kondisi ini disebut sebagai depresi yang resisten terhadap pengobatan, dalam kondisi ini dianjurkan untuk melakukan intervensi neuromodulasi (meskipun ada beberapa ahli yang menyarankan pada tahap 1 resistensi sudah dapat dilakukan neuromodulasi [11]. Pada beberapa kasus penggunaan ECT masih memiliki stigma negatif dan dianggap menyebabkan kemunduran kognitif [12].

Terapi psikiatri non intervensi yang optimal dimaksudkan meliputi pemberian macam obat, dosis maupun durasi pemberiannya. Rangkaian terapi dengan obat anti depresan ini disebut sebagai terapi psikiatri non intervensi. Dikatakan durasi yang cukup untuk pemberian terapi antidepresan adalah empat sampai enam minggu. Pilihan berikutnya adalah melakukan penggantian obat ke antidepresan dengan mekanisme tindakan yang berbeda. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa beralih dari antidepresan trisiklik ke kelompok antidepresan alternatif dapat menghasilkan tingkat respons positif 50 sampai 60 persen [13]. Selain itu juga dapat dilakukan terapi kombinasi dengan memberikan dua atau lebih agen antidepresan bersamaan misalnya menambahkan trazodone, desipramine atau bupropion dengan fluoksetin dapat menghasilkan respon terapeutik yang berbeda dari pada yang dihasilkan dengan penggunaan fluoksetin saja [6]. Serta juga dapat dilakukan terapi augmentasi melibatkan penambahan obat diluar antidepresan, empat obat yang sering digunakan dalam terapi augmentasi adalah lithium, hormon tiroid, beta blocker pindolol dan buspirone [14].

Jika telah dilakukan pemberian psikofarmaka sebagaimana dijelaskan diatas masih juga tidak memberikan efek perbaikan terhadap gejalanya maka disarankan pemberian terapi elektrokonvulsi. Terapi elektrokonvulsi terbukti mengurangi pemikiran tentang bunuh diri dan meringankan gejala depresi. Hal ini terkait dengan terjadinya peningkatan lini sel glial yang menurun akibat terjadinya penurunan BDNF yang termasuk dalam faktor neurotropika pada penderita depresi [15]. Meskipun sebenarnya ECT merupakan bagian dari intervensi neuromodulasi.

Terdapat semakin banyak bukti untuk efektivitas, tolerabilitas, dan keamanan intervensi neuromodulasi. *Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)* saat ini merupakan rekomendasi lini pertama untuk pasien dengan depresi yang telah gagal setidaknya 1 antidepresan. ECT tetap menjadi lini kedua pengobatan untuk pasien dengan depresi yang resisten terhadap pengobatan, walaupun dalam beberapa situasi, mungkin dianggap sebagai lini pertama. Rekomendasi lini ketiga termasuk *transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)* dan *Vagus Nerve Stimulation (VNS)*. Sedangkan *Deep Brain Stimulation (DBS)* masih berada dalam tahap investigasi penelitian [16,17]. Pada referat ini intervensi neuromodulasi yang dibahas adalah *TMS* dan *tDCS* yang merupakan intervensi neuromodulasi non invasif serta *VNS* dan *DBS*, yang merupakan intervensi neuromodulasi invasif.

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

Transcranial Magnetic Stimulation bekerja dengan melakukan induksi arus listrik ke dalam otak dengan menggunakan medan magnet berdenyut yang dihasilkan di luar otak di dekat kulit kepala. Konsep dasarnya adalah menggunakan listrik untuk menghasilkan medan magnet yang berubah dengan cepat, yang pada gilirannya menghasilkan impuls listrik di otak. Perangkat *TMS* menghasilkan medan magnet yang cukup kuat (sekitar 1,5- 3T), namun hanya sangat singkat (milidetik) [18]. Perangkat ini digunakan pada pengobatan depresi dengan sesi yang dibutuhkan adalah 20-40 menit, 5 hari seminggu selama 4-6 minggu. Untuk menjaga agar pasien tetap diam dan perangkat terpasang dengan benar, pasien berbaring di kursi dan perangkat dipegang dengan aman di kepala saat mereka terjaga dan waspada tanpa memerlukan anestesi [17,19].

Penggunaan rTMS pada *Dorso Lateral Prefrontal Cortex (DLPFC)* terbukti meningkatkan pelepasan dopamin ipsilateral di daerah Brodmann 25/12 dan 32 serta di daerah Brodmann 11, yang berada di *medial orbitofrontal Cortex* [20]. Efek rTMS terutama ditentukan oleh kombinasi spesifik dari frekuensi stimulasi dan intensitas yang digunakan. Perangsangan pada neuron melalui mekanisme terjadinya pergeseran keseimbangan ion di sekitar kumpulan neuron yang distimulasi; pergeseran ini bermanifestasi sebagai plastisitas sinaptik yang berubah. Sebagian besar peneliti percaya bahwa efek terapi rTMS jangka panjang dan efek stimulasi magnetik pada proses yang dijelaskan di atas terkait dengan dua fenomena: potensiasi jangka panjang (PJP) dan depresi jangka panjang

(DJP). PJP diinduksi oleh stimulasi frekuensi tinggi, atau theta-burst, atau situasi di mana stimulasi neuron presinaptik diikuti oleh stimulasi neuron postsinaptik dalam beberapa puluh milidetik. Di sisi lain, DJP disebabkan oleh stimulasi frekuensi rendah atau stimulasi neuron postsinaptik yang diikuti oleh stimulasi neuron presinaptik dalam beberapa puluh milidetik [20]. Penggunaan TMS juga terbukti meningkatkan jumlah BDNF yang secara tidak langsung meningkatkan jumlah monoamin [20].

rTMS lebih aman untuk penggunaan jangka panjang dan bertindak lebih selektif daripada ECT pada area otak yang terlibat dalam patogenesis depresi yang resisten terhadap pengobatan. rTMS juga memiliki efek yang lebih baik dibandingkan ECT dari segi kognitif. Pada TMS didapatkan lebih sedikit keluhan terkait kehilangan memori subyektif, tetap dipertahankannya pengenalan wajah (netral dan afektif), pengenalan kalimat, dan kelancaran pada tes kategori [21].

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

Stimulasi arus balik transkranial (tDCS) mungkin adalah salah satu cara paling sederhana untuk merangsang otak secara fokal (22). Penggunaan tDCS untuk depresi yang resisten berkembang pesat dan ini tercermin dalam jumlah meta-analisis saat ini tersedia. Seperti TMS, ukuran efek untuk tDCS tampaknya berada dalam kisaran kecil hingga sedang, kemungkinan mencapai respons dan remisi terbukti melampaui ambang untuk signifikansi klinis, dan nanti tampaknya akan menjadi salah satu model terapi yang dapat diterima secara keseluruhan. Penelitian di masa depan pada tDCS untuk Depresi yang resisten harus mengklarifikasi, misalnya, apakah ada perbedaan efektivitas terkait arus listrik, penempatan elektroda serta stabilitas efek antidepresan jangka menengah hingga jangka panjang dan keamanan / manfaat kognitifnya [23].

Vagus Nerve Stimulation (VNS)

Gagasan untuk merangsang saraf vagus untuk memodifikasi aktivitas otak pusat telah dilakukan selama lebih dari 100 tahun. Namun, baru pada pertengahan tahun 1980an metode tersebut tersedia untuk merangsang secara efisien vagus pada manusia dan hewan. Meskipun seseorang dapat merangsang vagus dengan beberapa cara yang berbeda, bahkan secara transkutan, untuk semua maksud dan tujuan, VNS dalam literatur modern mengacu pada teknik di mana ahli bedah (untuk penelitian manusia) atau peneliti (untuk penggunaan hewan non-manusia) membungkus kawat searah di sekitar Vagus saraf di leher (lihat Gambar 1). Kawat ini kemudian dihubungkan ke

generator, subkutan yang dioperasikan dengan baterai, yang ditanamkan secara subkutan di dinding dada kiri, yang sebentar-sebentar mengirimkan arus listrik melalui kawat dan dengan demikian melalui saraf yang kemudian menyampaikan sinyal melalui dorongan saraf ke batang otak [24].

FDA menyetujui penggunaan VNS pada pasien dengan gangguan mood dan depresi yang resisten terhadap pengobatan pada tahun 2005. VNS pada prinsipnya merangsang saraf vagus serviks kiri dengan neurostimulator yang dapat diprogram. Pengamatan elevasi suasana hati selama VNS untuk epilepsi yang resisten telah menyarankan peran potensinya untuk digunakan pada depresi yang resisten terhadap pengobatan. VNS menargetkan *nucleus tractus solitaire*, sirkuit frontolimbik, *locus coeruleus*, dan *dorsal raphe nucleus* yang mengatur suasana hati [25].

Deep Brain Stimulation (DBS)

Deep Brain Stimulation, yang saat ini berada pada tahap level investigasi untuk digunakan oleh *Food and Drug Administration (FDA)* di Amerika Serikat, merupakan teknik invasif reversibel yang melibatkan implan stereotip elektroda yang didukung oleh generator listrik ke daerah otak disfungsi spesifik yang terlibat dalam gangguan mood, penyakit parkinson, penyakit Alzheimer, gangguan gerakan, serta gangguan neuropsikiatri lainnya [22,26].

Data penelitian mendukung keefektifan DBS yang menargetkan area *loop cortico striato palido thalamo cortical*, *Ventral Capsule* dan *Ventral Striatum*, dan jaringan neuron lainnya pada pasien dengan gangguan mood, depresi yang resisten terhadap pengobatan, gangguan obsesif kompulsif, dan sindrom Tourette. Dalam sebuah penelitian, sepuluh pasien dengan depresi yang resisten terhadap pengobatan berat diimplantasikan dengan elektroda DBS bilateral di *Nucleus Accumbens*, dua belas bulan kemudian, lima pasien mencapai pengurangan 50% skor *Hamilton Depression Rating Scale*, dengan aktivitas kesenangan meningkat secara signifikan. Selanjutnya, data tomografi positron emisi [18F] -2-fluoro-2-deoxy-d-glukosa menunjukkan bahwa DBS menurunkan metabolisme di *subgenual cingulated gyrus*, *orbito prefrontal cortex*, dan amigdala. Penelitian ini mendukung efek antidepresan dan antianhedonik DBS pada pasien dengan depresi yang resisten terhadap pengobatan. Namun, ukuran sampel yang kecil membatasi interpretasi hasil, dan penelitian lebih lanjut mengenai perekrutan sampel yang lebih besar diperlukan [22].

Dalam model yang diajukan oleh Mayberg (1997), *cortex cingulate rostral* memainkan peran dominan dalam mengatur sirkuit kortikolimbik. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa depresi dikaitkan dengan peningkatan aktivitas di korteks *cingulate subgenual* (meliputi Cg25, Cg24, BA10) dan remisi dikaitkan dengan pengurangan hipermetabolisme di wilayah ini. Sambungan disfungsi dari korteks *cingulate* ke dorsal (termasuk korteks prefrontal dorsolateral, korteks parietal inferior dan striatum) dan bagian ventral (sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal, insula, cunula subgenual dan batang otak) rangkaian regulasi emosi pada depresi terlibat dalam depresi. Hubungan DBS ke korteks *cingulate* akan menyebabkan efek antidepresan dengan memodulasi jaringan depresi melalui pengurangan aktivitas Cg25 [27]. *Nucleus accumbens (NAcc)* adalah struktur lain yang telah diidentifikasi sebagai pusat utama jaringan depresi. Secara khusus, *Nucleus accumbens (NAcc)* dianggap bertindak sebagai gerbang motivasi antara sistem yang terlibat dalam pengendalian emosi dan motorik. Anhedonia, sebuah gejala yang telah berkorelasi dengan disfungsi *Nucleus accumbens (NAcc)* adalah gejala utama dalam depresi. Bukti konvergen dari penelitian hewan, farmakologis dan pencitraan syaraf menunjukkan disfungsi NAcc dalam depresi dan stimulasi DBS terhadap *Nucleus accumbens (NAcc)* menyebabkan peningkatan semua neurotransmitter monoaminergik di korteks prefrontal; Hal ini sesuai dengan hipotesis yang menyatakan bahwa DBS berpengaruh terhadap *Nucleus accumbens (NAcc)* dengan menyebabkan efek antidepresan melalui modulasi jaringan depresi [28].

Efek samping yang dilaporkan hampir semua terkait dengan prosedur pembedahan (misalnya pendarahan intrakranial, infeksi perangkat DBS), kerusakan perangkat DBS (misalnya dislokasi timbal balik, gangguan kontak) atau stimulasi (misalnya eritema, peningkatan kecemasan, agitasi, peningkatan mood). Dan masalah yang berkaitan dengan pembedahan ini jarang terjadi serta efek samping akibat stimulasi bersifat sementara atau bisa diperbaiki segera dengan perubahan pengaturan stimulasi. Meskipun demikian, penilaian pasien yang cermat diperlukan setelah parameter diubah. Gagasan bunuh diri terjadi pada ketiga kelompok target tersebut, baik itu percobaan bunuh diri maupun yang berhasil dilakukan [7].

KESIMPULAN

Bidang neuromodulasi dalam psikiatri berada pada tahap yang sangat berkembang. TMS - Stimulasi magnetik

transkranial berulang (rTMS) melibatkan perangkat elektromagnetik yang menghasilkan medan magnet transkranial dengan besaran yang cukup untuk menginduksi potensial aksi saraf telah diterima oleh Food and Drug Administration (FDA) di Amerika Serikat sebagai intervensi modulasi pada depresi yang resisten terhadap pengobatan melalui induksi berulang kali potensi aksi saraf di Prefrontal Cortex (PFC) selama beberapa minggu. Penggunaan Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) untuk depresi yang resisten berkembang pesat dan ini tercermin dalam jumlah meta-analisis saat ini tersedia akan tetapi penelitian mengenai penggunaan tDCS dimasa mendatang masih dibutuhkan untuk mengklarifikasi apakah ada perbedaan efektivitas terkait arus listrik, penempatan elektroda serta stabilitas efek antidepresan jangka menengah hingga jangka panjang dan keamanan / manfaat kognitifnya [23]. FDA juga telah menyetujui Vagus Nerve Stimulation (VNS) untuk terapi depresi yang resisten terhadap pengobatan. Berbeda dengan ECT dan TMS, VNS tidak bekerja secara akut, namun memerlukan waktu beberapa bulan untuk mencapai efek klinis puncak. Deep Brain Stimulation-DBS memfasilitasi neuromodulasi fokus fokal dari rangkaian yang berubah melalui implantasi elektroda. Depresi yang resisten terhadap pengobatan juga telah berhasil diobati dengan DBS. DBS dipersiapkan untuk pasien dengan depresi yang paling parah dan sulit diobati, masih membutuhkan eksplorasi lebih lanjut. Bentuk stimulasi otak yang baru dan inovatif, termasuk ultrasonik intensitas rendah, stimulasi magnetik medan rendah dan stimulasi epidural pada permukaan kortikal, sedang dalam tahap awal eksplorasi dan belum mengarah pada domain klinis. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan perawatan stimulasi otak mana yang paling berguna, dan pada kelompok pasien mana saja [29]. Terapi psikiatri intervensi psikiatri terus berkembang dan menawarkan paradigma yang sama sekali berbeda baik itu terhadap psikofarmaka maupun psikoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Lipsman N, Sanjar T, Downar J, Sidney H, Kennedy, Lozano A, et al. Review Neuromodulation for treatment-refractory major. 2014;186(1):33–9.
- [2] Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder. Natl Comorbidity Surv Replication. 2003;289(23):3095–105.

- [3] Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am.* 1996;19(2):179–98.
- [4] Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: A review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry.* 2007;52(1):46–54.
- [5] Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A Review of the Clinical, Economic, and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: 1996–2013. *Psychiatr Serv [Internet].* 2014;65(8):977–87.
- [6] Fornaro M, Giosuè P. Current Nosology of Treatment Resistant Depression: A Controversy Resistant to Revision. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal.* 2010;6:20–4.
- [7] Souery D, Amsterdam J, Montigny C De, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999;9:83–91.
- [8] Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology.* Fourth Edi. New York: Cambridge University Press; 2013. 535 p.
- [9] Sharma M, Zibly Z, Deogaonkar M, Rezai A. Neuromodulation in psychiatry. *The Medical Basis of Psychiatry: Fourth Edition.* 2016. 847-867 p.
- [10] Wijeratne C, Sachdev P. Treatment-Resistant Depression: Critique of Current Approaches. *Aust New Zeal J Psychiatry [Internet].* 2008;42(9):751–62. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1080/00048670802277206>
- [11] Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-neto JP, Boechat R, et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(3):433–51.
- [12] Blumberger DM, Mulsant BH. What Is the Role of Brain Stimulation Therapies in the Treatment of Depression? *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(28 May):368.
- [13] Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(8):17–25.
- [14] Kasper S, Montgomery S. Treatment-Resistant Depression. Vol. 234. 2009. p.229-234
- [15] Olchanski N, McInnis Myers M, Halseth M, Cyr PL, Bockstedt L, Goss TF, et al. The Economic Burden of Treatment-Resistant Depression. *Clin Ther [Internet].* 2013;35(4):512–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.09.001>
- [16] Milev R V, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder : Section 4 . Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry.* 2016;6(9):561–75.
- [17] Akhtar H, Bukhari F, Nazir M, Nabeel M. Therapeutic Efficacy of Neurostimulation for Depression : Techniques , Current Modalities , and Future Challenges. *Neurosci Bull.* 2016;32(1):115–26.
- [18] Williams NR, Taylor JJ, Snipes JM, Short EB, Kantor EM, George MS. Interventional psychiatry: How should psychiatric educators incorporate neuromodulation into training? *Acad Psychiatry.* 2014;38(2):168–76.
- [19] George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology [Internet].* 2010;35(1):301–16.
- [20] Chervyakov A V, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial. *Front Neurosci.* 2015;9(June):1–14.
- [21] Moreines JL, McClintock SM, Holtzheimer PE. Neuropsychological Effects of Neuromodulation Techniques for Treatment-Resistant Depression: A Review. *Brain Stimul.* 2012;4(1):17–27.
- [22] Saad Al-Harbi K, Qureshi NA, Akhtar N. MDER-33198-neuromodulation-therapies-and-treatment-resistant-depression. *Med Devices Evid Res.* 2012;5–53.
- [23] Mcgirr A, Berlim MT. Clinical Usefulness of Therapeutic Neuromodulation for Major

- Depression A Systematic Meta-Review of Recent Meta-Analyses. *Psychiatr Clin NA* [Internet]. 2018;41(3):485–503.
- [24] Higgins E, George MS. *Brain Stimulation Therapies for the Clinician*. first Edit. Arlington, Virginia: American Psychiatric Publication; 2009. 97-120 p.
- [25] Gillum LA, Gouveia C, Dorsey ER, Pletcher M, Mathers CD, McCulloch CE, et al. NIH disease funding levels and burden of disease. *PLoS One*. 2011;6(2).
- [26] Dumitriu D, Collins K, Alterman R, Mathew SJ. Neurostimulatory Therapeutics in Management of Treatment-Resistant Depression with Focus on Deep Brain Stimulation. *Mt Sinai J Med*. 2008;75:263–75.
- [27] Mayberg HS. Limbic-Cortical Dysregulation: A Proposed Model of Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9:471–81.
- [28] Schlaepfer TE, Bewernick BH. Neuromodulation for treatment resistant depression: State of the art and recommendations for clinical and scientific conduct. *Brain Topogr*. 2014;27(1):12–9.
- [29] Fitzgerald PB. Non-pharmacological biological treatment approaches to difficult-to-treat depression. *MJA Open*. 2012;1(4):48–51.
-