

Pengaruh SSRIs untuk Meningkatkan Independensi Fungsional pada Pasien Depresi Pasca Stroke

Effect of SSRIs to Improve Functional Independence in Post-Stroke Depression Patients

Winda Puspita Salim^{1,*}, Yetty Octavia Hutahaean², Fransiska Anggreni Sihotang³

¹Mahasiswa Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

²Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman/RSUD AW. Sjahranie

³Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

*Email korespondensi: windapuspitasalim@yahoo.co.id

Abstrak

Depresi Pasca-Stroke menyebabkan dampak negatif terhadap independensi fungsional pasien dalam melakukan aktivitas sehari-hari. *Selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs) merupakan golongan antidepresan yang direkomendasikan sebagai lini pertama terapi untuk mengobati Depresi Pasca-Stroke karena profil tolerabilitasnya yang menguntungkan. Tinjauan pustaka ini ditujukan untuk menyajikan suatu wawasan pengetahuan yang baru tentang pengaruh SSRIs meningkatkan independensi fungsional pada pasien depresi pasca-stroke. Peneliti menerapkan desain penelitian kualitatif. Referensi yang digunakan diakses dari dua database yaitu PubMed dan Google Scholar dan hanya mengambil jurnal berbahasa Inggris. Peneliti membatasi tahun terbit jurnal mulai 2010 hingga 2020. Dari hasil pencarian, peneliti menemukan sekitar 52.984 jurnal, tetapi peneliti hanya menggunakan 5 jurnal sesuai dengan kriteria inklusi yaitu jurnal *Randomized Controlled Trial* (RCT) yang menguji manfaat pengobatan SSRIs pada pasien Depresi Pasca-Stroke yang dibandingkan dengan antidepresan lain atau modalitas pengobatan lainnya, serta terdapat pengukuran *outcome* independensi fungsional. Berdasarkan tinjauan pustaka dapat disimpulkan bahwa, SSRI berpengaruh terhadap perbaikan independensi fungsional pada pasien Depresi Pasca-Stroke. SSRI pun terbukti memiliki efek yang positif dengan beragam kombinasi modalitas terapi non-farmakologis sebagai penunjangnya.

Kata Kunci: SSRI, depresi pasca-stroke, independensi fungsional

Abstract

Post-stroke depression has a negative impact on the functional independence of patients carrying out daily activities. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are a class of antidepressants that are recommended as the first-line therapy for post-stroke depression because of their favorable tolerability profile. This literature review is intended to present a new insight about the effect of SSRIs in increasing the functional independence in patients with post-stroke depression. We applied a qualitative research design using two notable databases: PubMed and Google Scholar. Only references written in English were used in this paper. We also limited the publication year of journals from 2010 to 2020. From the results of journal searches, we found around 52.984 journals. However only 5 were included that met the inclusion criteria which were: (1), Randomized Controlled Trial (RCT) that tested the benefits of SSRIs treatment in post-stroke depression patients compared to other antidepressants or other treatment modalities; and (2) provided with the outcome measure of functional independence. In conclusion, we believe that SSRIs have an effect on improving functional independence in post-stroke depression patients. SSRIs have also been shown to have positive effects with various combinations of non-pharmacological therapeutic modalities as their support.

Keywords: SSRI, Functional independence, Post-stroke depression, effect

Submitted: 08 September 2020

Accepted: 15 April 2021

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i3.280>

1 Pendahuluan

Depresi pasca-stroke (DPS) merupakan salah satu gangguan kejiwaan yang paling umum terjadi setelah stroke dan memengaruhi hampir sepertiga dari pasien [1-3]. DPS biasanya terjadi dalam 3 bulan pertama pasca-stroke (onset dini), namun dapat terjadi kapan saja setelah stroke (onset lambat) [3]. DPS dapat terjadi sebagai akibat langsung dari proses infark otak atau dapat terjadi sebagai reaksi akibat cacat atau hendaya yang disebabkan oleh stroke [4]. Pasien yang memiliki keterbatasan fisik biasanya memiliki masalah dengan penerimaan dirinya. Hal ini menyebabkan penurunan harga diri pada pasien tersebut. Harga diri yang rendah biasanya memengaruhi perilaku pasien yang cenderung menunjukkan gejala depresi [5,6].

Meskipun demikian, patogenesis DPS masih belum dapat didefinisikan dengan baik hingga saat ini. Ada beragam hipotesis terkait yang diduga memiliki pengaruh. Feng dkk. (2014) berpendapat bahwa perubahan neurobiologis setelah stroke mungkin lebih terkait dengan DPS. Hipotesis mengenai perubahan neurobiologis itu diantaranya terkait dengan lokasi dan ukuran lesi otak pasca-stroke,

depresi vaskular, neurotransmitter, disfungsi imun tubuh, aktivasi sumbu hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) pasca-stroke, signifikannya penurunan kadar serotonin dalam serum serta cairan serebrospinal, dan masih banyak lagi [7].

DPS merupakan pembatas utama rehabilitasi dan pemulihan pada pasien pasca-stroke. DPS menyebabkan dampak yang spesifik terhadap peningkatan independensi fungsional. Terdapat banyak bukti bahwa DPS terkait dengan peningkatan morbiditas, independensi fungsional yang buruk, dan mortalitas [1,2,8,9]. Oleh sebab itu, DPS menjadi masalah kesehatan yang serius dan membutuhkan intervensi yang tepat guna.

Terapi antidepresan merupakan modalitas tatalaksana yang utama pada DPS [10]. Antidepresan diketahui dapat memperbaiki suasana hati yang tertekan, memulihkan gangguan kognitif dan fungsional, dan menjamin kelangsungan hidup jangka panjang. *Selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs) merupakan golongan antidepresan yang direkomendasikan sebagai terapi lini pertama DPS karena profil tolerabilitasnya yang menguntungkan [11,12].

SSRIs terbukti meningkatkan pemulihan fungsi motorik pasien pasca-stroke [13-16]. SSRIs juga dinyatakan efektif untuk memperbaiki gejala DPS [17]. Chemerinski dkk. (2001) menyatakan bahwa pemulihan DPS berhubungan dengan perbaikan independensi fungsional [18].

Namun, adapula studi yang menemukan bahwa SSRIs tidak bermanfaat untuk meningkatkan independensi fungsional pasca-stroke [19]. Bahkan adapula studi yang tidak menemukan bukti efikasi SSRIs untuk memulihkan fungsi neurologis pasien pasca-stroke [20]. Castilla-Guerra dkk. (2020) juga mengusulkan bahwa tidak ada bukti yang konsisten terkait efek positif antidepresan pada perbaikan dalam aktivitas kehidupan sehari-hari [2].

Merujuk pada permasalahan di atas, maka peneliti ingin melakukan tinjauan pustaka mengenai pengaruh SSRIs dalam meningkatkan independensi fungsional pada pasien depresi pasca-stroke. Tinjauan pustaka ini ditujukan untuk menyajikan suatu wawasan pengetahuan yang baru tentang pengaruh SSRIs pada pasien depresi pasca-stroke dan dapat dijadikan bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam memberikan terapi pada populasi pasien depresi pasca-stroke.

2 Metode Penelitian

Dalam penulisan tinjauan pustaka ini peneliti menerapkan desain penelitian kualitatif dengan pendekatan tinjauan pustaka dengan metode pencarian menggunakan sumber data elektronik. Metode pencarian jurnal melalui dua database yaitu PubMed dan Google Scholar. Peneliti menggunakan kata kunci berbahasa inggris berupa *Effect of SSRI on increasing functional independence in post-stroke depression, Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors treatment of PSD, efficacy of fluoxetine treatment in PSD, efficacy of citalopram treatment in PSD, efficacy of sertraline in treatment of PSD, efficacy of paroxetine treatment in PSD, efficacy of fluvoxamine treatment in PSD* dan, *treatment for PSD*. Kriteria inklusi yaitu jurnal *Randomized Controlled Trial* (RCT) yang menguji manfaat pengobatan SSRIs pada pasien DPS yang dibandingkan dengan antidepresan lain atau modalitas pengobatan lainnya, serta terdapat

pengukuran *outcome* independensi fungsional. Peneliti hanya menggunakan jurnal yang mampu diakses mengingat keterbatasan ruang dan waktu yang peneliti miliki. Peneliti hanya mengakses jurnal berbahasa inggris. Peneliti membatasi tahun terbit jurnal mulai 2010 hingga 2020.

3 Hasil dan Pembahasan

Dari hasil pencarian jurnal, peneliti menemukan sekitar 52.984 jurnal, tetapi peneliti hanya menggunakan 5 jurnal sesuai dengan kriteria inklusi. Jurnal yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini diperoleh dari berbagai jurnal diantaranya *Am J Geriatr Psychiatry*, *SAGE*, *BMC Complementary & Alternative Medicine*, *Lancet Psychiatry*, dan *Zahedan J Res Med Sci*.

Penelitian Mikami dkk. [2011] adalah penelitian RCT *double-blind* yang menguji pengaruh antidepresan SSRI dan TCA pada pasien pasca-stroke dengan kontrol plasebo. Baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol terdiri dari pasien 3 bulan pasca-stroke baik dengan maupun tanpa depresi. Kelompok perlakuan terdiri dari dua jenis. Kelompok perlakuan ke 1 diberikan SSRI fluoxetine 10-40 mg/hari, sedangkan kelompok perlakuan ke 2 diberikan TCA nortriptyline 25-100 mg/hari. Dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan plasebo. Baseline ketiga kelompok tersebut terbukti tidak ada perbedaan signifikan. Skor mRS hari ke 90 setelah perlakuan dibandingkan dengan skor mRS awal perlakuan. Terbukti bahwa pasien yang diberikan SSRI maupun TCA menunjukkan perbaikan skor mRS signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo. Demikian pula dengan skor FIM juga meningkat pada kelompok perlakuan. Namun, kelompok perlakuan SSRI menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan TCA meskipun, pada penelitian ini tidak dilakukan uji perbandingan *outcome* dari kelompok SSRI dan TCA [21].

Kelemahan dalam penelitian tersebut yaitu tidak menjelaskan mengenai pengaruh antidepresan untuk mengobati depresi pasca-strokenya melainkan pengaruhnya untuk mengobati disabilitas pasca-stroke baik ada pasien depresi maupun nondepresi. Sehingga tidak dapat dibedakan pengaruhnya pada peningkatan disabilitas pasien yang depresi

ataupun nondepresi pasca-stroke. Selain itu, hasil penelitian kurang kuat sebab masing-masing kelompok pengobatan memiliki jumlah sampel yang sedikit.

Hasil yang diperoleh dari penelitian di atas didasari oleh mekanisme kerja SSRI yang dipaparkan oleh Hashioka dkk. (2007), Kaneko dkk. (2008), dan Obuchwicz dkk. (2008) dalam Mikami dkk. (2011) bahwa fluoxetine meningkatkan neurogenesis hipokampus melalui mediasi reseptor serotonin 5HT1A. Dan juga adanya peran neuroplastisitas (kemampuan untuk berubah, atau mudah diubah) pada orang dewasa yang mengatur reorganisasi fungsional pasca-stroke. SSRI mampu menghambat produksi sitokin proinflamasi oleh mikroglial, sehingga meningkatkan pemulihan beberapa fungsi spesifik. Hal tersebut dihasilkan melalui proses inhibisi sitokin inflamatori yang mengantarkan pada proses augmentasi neurogenesis dan plastisitas sinaptik. Sehingga bermanifestasi pada pemulihan fisik serta kognitif pasca-stroke [21].

Menurut Ming & Song (2005) dalam Schmidt & Duman (2007) bahwa perkembangan sel saraf baru pada orang dewasa umumnya terbatas pada area otak tertentu, yaitu sel subependimal dari sistem ventrikel dan zona subgranular dari girus di hipokampus. SSRI meningkatkan neurogenesis dan ekspresi faktor pertumbuhan atau neurotropik di hipokampus dewasa [22]. Neuron memiliki kompensasi plastisitas yang berlangsung singkat selama 3-4 minggu setelah stroke, sehingga tidak menutup kemungkinan jika pemberian antidepresan lewat dari masa tersebut akan memperkecil proses pemulihan fungsionalnya [23].

Penelitian Kim dkk. (2017) adalah RCT *double blind* yang menguji pengaruh administrasi awal SSRI pada pasien pasca-stroke dibandingkan dengan kontrol plasebo. Baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol terdiri dari pasien 21 hari pasca-stroke baik dengan atau tanpa depresi. Hal ini disebabkan sebagian besar pasien memiliki gejala depresi saat penilaian awal, dimana jumlah pasien depresi ditemukan lebih banyak pada kelompok perlakuan. Pada kelompok perlakuan, pasien DPS diberikan SSRI escitalopram dengan dosis awal 5 mg/hari lalu naik menjadi 10 mg/hari sampai minggu ke 12.

Pada minggu ke 13, kelompok SSRI diberikan escitalopram 10 mg/hari lalu dihentikan. Skor mRS dan BI hari ke 90 setelah perlakuan dibandingkan dengan skor awal perlakuan. Pada hari ke 90 perlakuan, kedua kelompok sama-sama menunjukkan peningkatan skor mRS dan BI, namun, perbandingannya tidak signifikan [24].

Hal tersebut mungkin disebabkan oleh berbagai faktor: pada kelompok SSRI terdapat pasien depresi derajat sedang-berat yang sedikit lebih banyak daripada kelompok kontrol. Sehingga SSRI escitalopram tidak memberikan pengaruh yang signifikan dalam meningkatkan skor mRS maupun BI. Hal ini pun serta-merta mendukung hasil Chollet dkk. (2011) yang memberikan bukti bahwa SSRI memang efektif hasilnya pada pemulihan fungsional pasien pasca-stroke tanpa depresi [13]. Sehingga tidak menutup kemungkinan bila administrasi antidepresan terutama SSRI menjadi kurang efektif jika diberikan saat pasien sudah menderita DPS. Hal ini didasari kenyataan bahwa DPS memiliki dampak negatif terhadap pemulihan fungsional pasca-stroke [25]. Dosis escitalopram 10 mg/hari ini tidak adekuat untuk memberikan pengaruh maksimal pada pasien depresi sedang hingga berat [24]. Efek SSRI menjadi tumpang tindih dengan hasil berbagai intervensi lainnya yang diberikan pada penanganan akut stroke, sehingga menjadi tidak jelas hasil spesifik dari efikasi SSRI ini [26].

Keterbatasan dari penelitian Kim yaitu pengambilan sampel terbatas pada etnis tunggal (Korea) dan durasi pengobatan yang singkat. Padahal, durasi pengobatan untuk DPS yang baik dianjurkan minimal selama 6 hingga 12 bulan setelah respon baik mulai diamati [27].

Selanjutnya, ada penelitian Man dkk. (2014) dan Gao dkk. (2017) yang menguji pengaruh kombinasi SSRI dengan modalitas terapi lainnya pada pasien DPS. Penelitian Man dkk. (2014) dan Gao dkk. (2017) adalah RCT *single blind*. Penelitian Man dkk. (2014) menguji pengaruh kombinasi SSRI dengan elektroakupunktur badan dan kepala, yang terdiri dari dua kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan 1 mendapat terapi SSRI fluoxetine 10-40 mg/hari + elektroakupunktur badan + *Dense Cranial Electroacupuncture stimulation/DCEAS*, sedangkan kelompok 2 mendapat terapi SSRI fluoxetine 10-40 mg/hari

+ elektroakupuntur badan + *non-invasive Cranial Electroacupuncture/n-CEA/sham*. Dalam penelitian ini, fluoxetine dipilih sebagai farmakoterapi karena dapat meningkatkan pemulihan motorik pasien pasca-stroke. Skor BI pada minggu ke 4 setelah perlakuan dibandingkan dengan skor penilaian awal. Skor BI mengalami peningkatan yang signifikan pada kelompok perlakuan 2 dibandingkan kelompok perlakuan 1. Namun, efek spesifik dari SSRI fluoxetine menjadi kabur oleh sebab kombinasi dengan beberapa terapi nonfarmakologi lain (elektroakupuntur) [28].

Jika dihubungkan dengan faktor neurobiologisnya maka, titik akupuntur pada dahi dipersarafi oleh alur sensorik trigeminal yang memiliki hubungan dengan pembentukan retikular batang otak, khususnya nukleus raphe dorsal (NRD) dan lokus coeruleus (LC). Dua struktur otak yang terakhir adalah sumber daya utama dari 5-HT (serotonin) dan badan neuron NA, masing-masing, mengirimkan proyeksi difus ke daerah subkortikal dan kortikal, termasuk korteks prefrontal dan amigdala yang dikenal sangat terlibat dalam patogenesis depresi. Studi pencitraan telah menunjukkan bahwa stimulasi elektroakupuntur mampu memodulasi secara langsung aktivitas daerah otak yang berhubungan dengan pemrosesan emosi, melalui hubungan kolateral yang intim dari jalur sensorik trigeminal ke batang otak 5-HT dan sistem saraf NA, tusuk jarum pada titik akupuntur dahi dengan stimulasi listrik dapat lebih efisien memperoleh sinyal akupuntur aferen melalui reaksi biofisika dan biokimia pada area titik akupuntur dan pada gilirannya, dapat memodulasi fungsi neuronal 5-HT dan NA sentral [28].

Sehingga jika dilihat dari fenomena ini, sejalan dengan teori neurobiologi DPS bahwa stroke tidak hanya merusak jaringan otak lewat proses infark jaringan otak pada area kritis mood, namun juga mengganggu jalur sentral fungsi neurotransmitter [7,28]. Sehingga pengobatan akan lebih efektif dengan kombinasi SSRI untuk memacu proses perbaikan jaringan otak dan elektroakupuntur yang bersama-sama dengan SSRI untuk meningkatkan fungsi neurotransmitter untuk memengaruhi mood dan perbaikan fungsional tubuh pasien DPS.

Penelitian Gao dkk. (2017) membagi pasien dalam tiga kelompok perlakuan. Kelompok

perlakuan 1 mendapat obat plasebo dan intervensi psikologis berupa sesi diskusi oleh dokter non-psikologis berlangsung selama 1 jam, dua kali seminggu selama 3 bulan. Dalam diskusi, dibahas mengenai pemulihan stroke dan perubahan dalam kehidupan sehari-hari kepada pasien. Kelompok perlakuan 2 mendapat SSRI citalopram 20 mg/hari dan intervensi psikologis yang serupa dengan kelompok 1. Kelompok 3 mendapat obat plasebo dan intervensi psikologis aktif (CBT) oleh psikologis yang terlatih berlangsung selama 1 jam, 2 kali seminggu selama lebih dari 3 bulan. Dalam CBT, pasien mendapat edukasi, latihan, melakukan tugas bertingkat, dan identifikasi serta modifikasi terkait pikiran dan pandangan tidak berdaya yang mereka alami [26].

Penelitian Gao dkk. (2017) fokus pada stratifikasi onset depresi pasca-stroke iskemik berdasarkan periode waktu dan sepenuhnya memperhitungkan waktu onset depresi terkait dengan pengobatannya. Mereka merekrut pasien pada beberapa waktu onset yang berbeda yaitu pada saat keluar dari RS, 3 bulan pasca-stroke, 6 bulan pasca-stroke, dan 9 bulan pasca-stroke. Studi ini ingin menunjukkan fenomena baru dalam bidang penelitian tentang SSRI. Skor BI maupun FIM pada hari ke 90 perlakuan dibandingkan dengan skor penilaian awal. Analisis tanpa stratifikasi waktu menunjukkan peningkatan skor BI lebih baik pada kelompok perlakuan 2, dan peningkatan skor FIM lebih baik pada kelompok perlakuan 1, namun perbandingannya tidak signifikan. Analisis berdasarkan stratifikasi waktu menunjukkan bahwa kelompok perlakuan 2 lebih unggul meningkatkan skor BI pada pasien 3 hingga 9 bulan pasca-stroke, dan skor FIM pada pasien 3 hingga 6 bulan pasca-stroke, namun, tidak signifikan perbandingannya terhadap kelompok lain [26].

Hasil penelitian Gao dkk. (2017) menunjukkan bahwa *Outcome* fungsional pada setiap kelompok mulai dari onset akut hingga kronik tidak menunjukkan hasil yang signifikan berbeda. Adanya pemberian terapi bobath pada semua grup intervensi mungkin juga memiliki pengaruh terhadap hasil spesifik SSRI pada pasien tersebut. Selain itu jika dilihat dari onset depresi pasca-strokenya, pasien yang terdiagnosa DPS pada 9 bulan pasca-stroke lebih mendukung hasil intervensi non

farmakologi. Hal ini disebabkan berkurang bahkan stagnannya perubahan biologi jaringan otak akibat stroke saat periode tersebut, sehingga faktor psikososial yang mungkin memicu onset DPS. Dan oleh sebab itu, psikoterapi yang lebih efektif untuk mengobatinya. Para peneliti tersebut pun mengusulkan bahwa citalopram mungkin akan lebih efektif dibanding CBT jika diberikan pada onset 6 bulan pasca-stroke [26].

Penelitian Razazian dkk. (2016) adalah *Randomized Clinical Trial/RCT double blind* yang menguji pengaruh SSRI dibandingkan plasebo aktif pada pasien pasca-stroke iskemik dalam periode akut. Pasien terlebih dahulu dinilai skor HDRS untuk mendapat data *baseline* sebelum menerima perlakuan. Skor *baseline* HDRS pasien rata-rata meunjukkan depresi ringan pada kedua kelompok pengobatan. Pada kelompok perlakuan, pasien mendapat SSRI fluoxetine 20 mg/hari. Pada kelompok pembandingan, pasien diberikan plasebo kapsul. Pengobatan diberikan selama 3 bulan. Skor BI pada hari ke 45 dan 90 setelah pengobatan dibandingkan dengan skor penilaian awal. Hasil menunjukkan bahwa kelompok fluoxetine mengalami peningkatan yang signifikan pada skor BI dibandingkan kelompok plasebo [29]. Temuan ini membuktikan pernyataan dari Chollet dkk. (2011) dalam Kraglund dkk. (2015) yang mengatakan bahwa semakin awal intervensi dengan SSRI maka semakin baik *outcome* yang dihasilkan [16]. Dari hasil ini, mendukung hipotesis bahwa setelah stroke terjadi penurunan proyeksi naik serotonin menuju korteks sereberi, dimana korteks memiliki peran dalam fungsi motorik pasien [29].

Keterbatasan dari penelitian Razazian dkk. (2016) adalah mereka tidak mengidentifikasi gangguan kognitif akibat stroke pada pasien yang masuk dalam studi, sehingga mungkin saja

hasil pengukurannya akan terpengaruh oleh adanya gangguan kognitif yang menyertai pasien [29].

Sejumlah studi berhasil membuktikan bahwa fluoxetine bermanfaat meningkatkan status fungsional pasca-stroke, dimana pasien yang mendapat terapi fluoxetine menunjukkan tingkat pemulihan independensi fungsional yang baik [30–32]. Sejak serotonin (5-HT) menstimulasi fungsi motorik, terdapat beberapa studi yang menginvestigasi hipotesis bahwa obat yang berpotensi pada neurotransmisi serotonin dapat meningkatkan fungsi motorik pasien pasca-stroke [33,34]. Studi oleh Stamenkovic (1996) juga menemukan bukti bahwa fluoxetine mampu meningkatkan independensi fungsional pada pasien DPS. Ia juga berpendapat bahwa terdapat korelasi antara pemulihan depresi dan peningkatan skor *Barthel Index* (BI), walaupun korelasinya kurang kuat [35]. Studi oleh Pariente dkk. (2001) mendapat hasil bahwa pasien hemiparesis yang mendapat terapi fluoxetine menunjukkan peningkatan yang signifikan pada kemampuan motorik di sisi yang terkena [34].

Chollet dkk. (2011) melalui uji coba (FLAME) menemukan bukti bahwa pemberian dini fluoxetine (SSRI) dengan fisioterapi meningkatkan pemulihan motorik dari defisit motorik sedang hingga berat setelah 3 bulan pasca-stroke iskemik [13]. Zhaosheng dkk. (2014) membuktikan manfaat fluoxetine untuk meningkatkan independensi fungsional pasien DPS. Kemudian mereka juga menemukan fakta bahwa faktor pertumbuhan BDNF memiliki korelasi positif terhadap pemulihan independensi fungsional, dimana peningkatan BDNF akibat pemberian SSRI seiring dengan peningkatan skor *modified barthel index* (MBI), dan berkorelasi negatif terhadap skor HAMD [36].

Tabel 1. Karakteristik dari 5 jurnal yang relevan untuk tinjauan pustaka.

No.	Studi	N (Aw/Ak)	TPS	Perlakuan (n;dosis harian)	Kontrol (n)	Durasi medikasi	Instrumen Outcome	Outcome
1.	[21]	83/61	Subakut	1) Fluoxetine (32; 10-40 mg/hari). 2) Nortriptyline (22; 25-100 mg/hari).	Plasebo (29)	3 bln	FIM mRS	<u>P vs K</u> FIM (+P) mRS (+P)
2.	[28]	43/33	Subakut	1) Fluoxetine + elektroakupuntur badan + DCEAS (23; 10-40 mg/hari). 2) Fluoxetine + elektroakupuntur badan + n-CEA (20; 10-40 mg/hari).	-	4 mgg	BI	<u>P1 vs P2</u> BI (+P2)
3.	[26]	274/262	Variasi (early= 3 bln pertama pasca stroke, delayed= 3-6 bln pasca stroke, late= >6 bln pasca stroke).	1) Plasebo + Psikoterapi plasebo (91). 2) Citalopram + Psikoterapi plasebo (91; 20 mg/hari). 3) Plasebo + CBT (92).	-	3 bln	BI FIM	Tanpa stratifikasi waktu TPS: <u>P1 vs P2 vs P3</u> BI (-) M-FIM (-) <u>P1 vs P2</u> BI (-) M-FIM (-) Stratifikasi waktu TPS rekrutmen sampel saat hospitalisasi, 3 bln pasca-stroke, 3-6 bln psaca-stroke, dan 6-9 bln pasca-stroke: <u>P1 vs P2</u> BI (-) M-FIM (-).
4.	[24]	478/405	Akut	Escitalopram (241;5-10mg/hari)	Plasebo (237)	3 bln	mRS BI	<u>P vs K</u> mRS (-) BI (-)
5.	[29]	172/150	Akut	Fluoxetine (86; 20 mg/hari)	Plasebo (86)	90 hari	BI	<u>P vs K</u> BI (+P)

Catatan: N (populasi), TPS (*Time Post Stroke*) kategori (akut= <30 hari; subakut= 1-6 bulan; kronik= >6 bulan), n (sampel), mg (milligram), mgg (minggu), bln (bulan), Aw (awal), Ak (akhir), CBT (*Cognitive Behavioural Therapy*), BI (*Barthel Index*), mRS (*Modified Ranking Scale*), M-FIM (*Motoric-Functional Independence Measure*), DCEAS (*Dense Cranial Electroacupuncture Stimulation*), n-CEA (*non-invasive Cranial Electroacupuncture*)/sham

- +P (menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antar kelompok di $\alpha=0,05$ mendukung kelompok perlakuan);
- +P1 (menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antar kelompok di $\alpha=0,05$ mendukung kelompok perlakuan 1);
- +P2 (menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antar kelompok di $\alpha=0,05$ mendukung kelompok perlakuan 2);
- +k (menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antar kelompok di $\alpha=0,05$ mendukung kelompok kontrol);
- (menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antar kelompok di $\alpha=0,05$ mendukung kelompok).

4 Kesimpulan

Melalui telaah yang dilakukan peneliti terhadap penelitian-penelitian mengenai pengaruh SSRIs terhadap indenpendensi fungsional pasien pasca-stroke, terbukti bahwa SSRI berpengaruh terhadap perbaikan indenpendensi fungsional pada pasien depresi pasca-stroke. SSRI pun terbukti memiliki efek yang positif dangan beragam kombinasi modalitas terapi non-farmakologis, seperti psikoterapi, fisioterapi, maupun metode akupuntur. Namun, terapi non-farmakologis ini berfungsi untuk menunjang hasil yang lebih

maksimal pada pasien depresi pasca-stroke yang menerima SSRI yang merupakan lini pertama terapi untuk DPS saat ini.

5 Daftar Pustaka

- [1] Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e30-43.
- [2] Castilla-Guerra L, Fernandez Moreno M del C, Esparrago-Llorca G, Colmenero-Camacho MA. Pharmacological management of post-stroke

- depression. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2020;20(2):157–66. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1707666>
- [3] Espárrago Llorca G, Castilla-Guerra L, Fernández Moreno MC, Ruiz Doblado S, Jiménez Hernández MD. Depresión post ictus: Una actualización. *Neurologia* [Internet]. 2015;30(1):23–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.06.008>
- [4] Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist J, Kaste M. Poststroke depression in acute phase after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(1):14–20.
- [5] Vika WN, Syarifah AS, Ratnawati M. Hubungan Status Fungsional Dengan Tingkat Depresi Pada Pasien Stroke Di Ruang Flamboyan Rsd Jombang. *J Ilm Kebidanan (Scientific J Midwifery)*. 2018;4(1):52–9.
- [6] Khomsiatun. Hubungan status fungsional terhadap depresi pada pasien stroke di ruang fisioterapi di rsud wilayah kabupaten semarang, 2015;
- [7] Feng C, Fang M, Liu XY. The neurobiological pathogenesis of poststroke depression. *Sci World J*. 2014;2014.
- [8] Guajardo VD, Terroni L, Sobreiro MDFM, Zerbini MIDS, Tinone G, Scaff M, et al. The influence of depressive symptoms on quality of life after stroke: A prospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(1):201–9.
- [9] Cai W, Mueller C, Li YJ, Shen WD, Stewart R. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2019;50:102–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.013>
- [10] Dar et al. Post Stroke Depression Frequently Overlooked, Undiagnosed, Untreated. *Neuropsychiatry (London)*. 2017;07(06):906–19.
- [11] Stokes&Hasan. Depression after stroke: A review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 2: Treatment alternatives. *Clin Rehabil*. 2002;16(3):248–60.
- [12] Gruenbaum BF, Kutz R, Zlotnik A. Blood glutamate scavenging sebagai pendekatan terapi berbasis glutamat baru untuk depresi pasca-stroke. 2020;0:1–14.
- [13] Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011;10(2):123–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70314-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70314-8)
- [14] Savadi Oskouie D, Sharifipour E, Sadeghi Bazargani H, Hashemilar M, Nikanfar M, Ghazanfari Amlashi S, et al. Efficacy of Citalopram on Acute Ischemic Stroke Outcome: A Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(7):638–47.
- [15] Gu SC, Wang C De. Early Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Recovery after Stroke: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2018;27(5):1178–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.031>
- [16] Kraglund KL, Mortensen JK, Grove EL, Johnsen SP, Andersen G. TALOS: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test the effects of citalopram in patients with acute stroke. *Int J Stroke*. 2015;10(6):985–7.
- [17] Hong W, Zhao Z, Wang D, Li M, Tang C, Li Z, et al. Altered gray matter volumes in post-stroke depressive patients after subcortical stroke. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2020;26(September 2019):102224. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102224>
- [18] Chemerinski et al. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke*. 2001;32(1):113–7.
- [19] Zhou S, Liu S, Liu X, Zhuang W. Selective serotonin reuptake inhibitors for functional independence and depression prevention in early stage of post-stroke: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2020;99(6):1–8.
- [20] Kwon CY, Lee B, Chung SY, Kim JW, Shin A, Choi Y yong, et al. Efficacy and safety of Sihogayonggolmoryeo-tang (Saikokaryukotsuboreito, Chai-Hu-Jia-Long-Gu-Mu-Li-Tang) for post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–20.
- [21] Mikami K, Jorge RE, Adams HP, Davis PH, Leira EC, Jang M, et al. Effect of antidepressants on the course of disability following stroke. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2011;19(12):1007–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e31821181b0>
- [22] Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*. 2007;18(5–6):391–418.
- [23] Imran et al. Efektifitas New Bobath Concept Terhadap Peningkatan Fungsional Pasien Stroke Iskemik dengan Outcome Stroke Diukur Menggunakan Fungsional Independent

- Measurement (Fim) dan Glasgow Outcome Scale (GOS) Di RSUDZA 2018. *J Med Sci*. 2020;1(1):14-20.
- [24] Kim et al. Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017;4(1):33-41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30417-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30417-5)
- [25] Robinson et al. *Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. 2006;
- [26] Gao J, Lin M, Zhao J, Bi S, Ni Z, Shang X. Different interventions for post-ischaemic stroke depression in different time periods: A single-blind randomized controlled trial with stratification by time after stroke. *Clin Rehabil*. 2017;31(1):71-81.
- [27] Lanctôt KL, Lindsay MP, Smith EE, Sahlas DJ, Foley N, Gubitz G, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue following Stroke, 6th edition update 2019. *Int J Stroke*. 2019;0(0):1-21.
- [28] Man S, Hung BHB, Ng RMK, Yu X, Cheung H, Fung MPM, et al. A pilot controlled trial of a combination of dense cranial electroacupuncture stimulation and body acupuncture for post-stroke depression. 2014;1-8.
- [29] Razazian N, Esmaeili O, Almasi A. Effect of Fluoxetine on Motor Improvement in Ischemic Stroke Patients: A Double Blind Clinical Trial Study. *Zahedan J Res Med Sci*. 2016;18(7).
- [30] Miyai I, Reding MJ. Effects of Antidepressants on Functional Recovery Following Stroke: A Double-Blind Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 1998;12(1):5-13.
- [31] Gonzalez-Torrecillas JL, Mendlewicz J, Lobo A. Effects of Early Treatment of Poststroke Depression on Neuropsychological Rehabilitation. *Int Psychogeriatrics*. 1995;7(4):547-60.
- [32] Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(2):258-61.
- [33] Loubinoux I, Pariente J, Boulanouar K, Carel C, Manelfe C, Rascol O, et al. A single dose of the serotonin neurotransmission agonist paroxetine enhances motor output: Double-blind, placebo-controlled, fMRI study in healthy subjects. *Neuroimage*. 2002;15(1):26-36.
- [34] Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher JF, Leger A, Manelfe C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol*. 2001;50(6):718-29.
- [35] Stamenkovic et al. Poststroke Depression and Fluoxetine. 1996;(March):446-7.
- [36] Zhaosheng D, Fang Z, Maming LIN, Yun W. Effect of Fluoxetine on Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor in Patients with Post-stroke Depression. 2014;2(4):467-71.