

## TINJAUAN PUSTAKA

# Diagnosis dan Penggunaan Psikofarmaka pada Fobia Sosial

Nurmiati Amir

*Departemen Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*

## ABSTRAK

Fobia sosial merupakan gangguan jiwa yang ditandai dengan adanya kecemasan ketika berhadapan dengan situasi sosial atau melakukan performa di depan umum. Prevalensi satu tahun berkisar antara 1,7%-7,4% sedangkan prevalensi selama hidup sekitar 13,3%. Fobia sosial dapat mengganggu fungsi pekerjaan dan sosial atau dapat menurunkan kualitas hidup. Awitan penyakit biasanya mulai pada usia remaja awal dan biasanya berlangsung kronik.

Ada dugaan bahwa terdapat perubahan biokimia dan fungsional otak pada penderita fobia sosial. Saat ini ada tiga jenis psikofarmaka yang dapat digunakan pada fobia sosial yaitu RIMA, SSRI, dan benzodiazepin. Moclobemide, obat golongan RIMA, merupakan obat pilihan utama. Walaupun demikian, banyak juga hasil penelitian yang menyatakan bahwa SSRI (seperti citalopram, fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, dan sertraline) juga efektif. Benzodiazepin, seperti alprazolam dan clonazepam, juga dapat digunakan untuk fobia sosial. Penggunaan jangka panjang harus hati-hati karena dapat menyebabkan toleransi.

Terapi relaksasi, psikoterapi, dan terapi lain yang dapat menghilangkan penyebab fobia sosial, jauh lebih penting. Menurut penelitian, hasil terapi lebih baik jika terapi obat dengan psikoterapi digabung. Salah satu psikoterapi yang efektif untuk fobia sosial adalah *Cognitive-Behavioral Therapy (CBT)*.

Kata kunci: Fobia Sosial, psikofarmaka

## PENDAHULUAN

Fobia sosial merupakan gangguan jiwa yang ditandai dengan adanya kecemasan ketika berhadapan dengan situasi sosial atau melakukan performa di depan umum. Misalnya, kecemasan muncul ketika menjadi pusat perhatian orang lain atau ada rasa takut akan dinilai atau bertingkah laku memalukan. Kecemasan dapat pula menimbulkan gejala-gejala otonom atau kognitif yang mirip dengan serangan panik. Individu selalu berusaha menghindari situasi sosial yang membangkitkan kecemasan tersebut atau bila ia bertahan pada situasi tersebut dapat terjadi ketegangan yang hebat atau serangan panik<sup>1</sup>.

Fobia sosial cukup sering ditemukan dalam masyarakat. Prevalensi satu tahun berkisar antara 1,7%-7,4% sedangkan prevalensi selama hidup sekitar 13,3%. Awitan mulai biasanya pada awal remaja dan biasanya kronik. Dalam perjalanan penyakitnya, fobia sosial sering berkomorbiditas dengan gangguan ansietas atau mood (*mood*) lain<sup>2,3</sup>. Episode pertama depresi sering didahului oleh fobia sosial. Selain itu, risiko menderita gangguan jiwa lain tiga kali lebih sering pada penderita fobia sosial bila dibandingkan dengan kontrol<sup>4</sup>. Ada dua subtype fobia sosial yaitu spesifik dan umum (*generalized social phobia*). Fobia sosial umum dikaitkan dengan gangguan fungsi (pekerjaan dan sosial) dan kualitas hidup seperti

rendahnya pendidikan, penghasilan serta kurangnya dukungan sosial dan buruknya hubungan perkawinan<sup>5,6</sup>.

Meskipun dampak psikososialnya cukup besar, jumlah penderita fobia sosial yang mencari pengobatan sangat sedikit bila dibandingkan dengan gangguan mud atau ansietas lain (< 20%). Cukup banyak penderita fobia sosial yang tidak dikenali dan tidak mendapat pengobatan. Usaha mendapatkan kasus dalam masyarakat sering terhambat oleh wawancara psikiatri yang sering hanya mencakup situasi sosial yang kisarannya sangat sempit atau hanya pada kasus-kasus berat yang derajat hendayanya juga sangat berat. Kedua hal di atas menyebabkan rendahnya prevalensi fobia sosial dalam masyarakat.

Gejala fobia sosial dapat berupa takut berbicara di depan umum atau di kelompok kecil meskipun orang-orangnya sudah dikenal, takut makan di restoran, menulis di depan umum, berbicara dengan orang asing atau baru, bergabung dengan kelompok sosial, atau berhadapan dengan orang yang memiliki otoritas. Fobia sosial biasanya disertai dengan harga diri yang rendah dan takut akan dikritik. Keluhan dapat berupa rasa malu (wajah merah), tangan gemetar, mual, atau ingin buang air kecil, bila berhadapan dengan kelompok sosial. Pasien cenderung menghindari dan pada keadaan ekstrim dapat terjadi isolasi sosial total<sup>7</sup>

Gejala fobia sosial dapat berupa takut berbicara di depan umum

#### KRITERIA DIAGNOSTIK

Adanya ketakutan yang jelas dan menetap terhadap satu atau lebih situasi sosial misalnya rasa takut muncul bila seseorang berhadapan dengan orang yang tidak dikenal atau menjadi pusat perhatian orang lain atau melakukan performa di depan umum. Individu tersebut takut akan bertindak atau bersikap memalukan.

Pajanan dengan situasi sosial tersebut dapat membangkitkan kecemasan atau bahkan dapat memprovokasi terjadinya serangan panik. Individu tersebut menyadari bahwa kecemasannya tersebut sangat berlebihan dan tidak masuk akal. Individu tersebut menghindari situasi sosial tersebut atau bila ia bertahan dengan situasi tersebut dapat terjadi kecemasan yang intens atau penderitaan (*distress*).

Penghindaran, antisipasi cemas, atau penderitaan akibat situasi sosial atau performa di depan umum dapat mempengaruhi fungsi pekerjaan, akademik, aktivitas sosial, atau hubungan dengan orang lain atau ada penderitaan yang

jelas karena fobia tersebut. Bila terjadi pada individu di bawah usia 18 tahun, durasi fobia hendaklah paling sedikit enam bulan. Ketakutan atau penghindaran tidak disebabkan oleh efek zat atau kondisi medik umum atau bukan disebabkan oleh gangguan mental lain<sup>1</sup>

Ada beberapa instrumen yang dapat digunakan untuk menilai fobia sosial. Sebagian besar instrumen tersebut dipakai untuk penelitian sedangkan untuk sehari-hari terutama di puskesmas dapat digunakan *Social Phobia Inventory (SPIN)*<sup>8</sup>.

#### ASPEK BIOKIMIA

Pada subyek normal, biasanya konsentrasi norepinefrin dan denyut jantung meningkat beberapa menit pertama berbicara di depan umum dan setelah itu kembali normal (paling lama 15 menit). Sedangkan pada penderita fobia sosial, peningkatan denyut jantung jauh lebih tinggi dan kembalinya ke keadaan normal juga lebih lama. Peningkatan *thyrotropin releasing hormone (TRH)* juga ditemukan pada pasien dengan fobia sosial. Pemberian yohimbin (stimulansia) dapat meningkatkan ansietas dan juga dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi plasma MHPG - suatu hasil metabolit norepinefrin. Serangan panik pada pemberian infus laktat atau inhalasi CO<sub>2</sub> kepada pasien fobia sosial lebih jarang jika dibandingkan dengan pasien dengan gangguan panik. Kafein tidak memprovokasi terjadinya kecemasan pada pasien dengan fobia sosial. Pentagastrin dapat menginduksi serangan panik pada fobia sosial dan kejadiannya hampir sama dengan yang ditemukan pada pasien dengan gangguan panik. Dari data penelitian terlihat adanya persamaan dasar neurobiologi antara fobia sosial dengan gangguan panik. Tidak ada perbedaan antara fobia sosial dengan kontrol normal mengenai kadar kortisol urin dan *dexamethasone suppression test*<sup>9</sup>.

#### SISTEM DOPAMINERGIK

Kadar dopamin prefrontal diduga sebagai penyebab utama ekspresi ansietas. Enzim *catechol-o-methyltransferase (COMT)* berfungsi mengkatalisir degradasi dopamin. Polimorfisme gen COMT menyebabkan substitusi metionin ke valine. Peningkatan aktivitas allele valine dapat meningkatkan metabolisme dopamin dan meningkatkan risiko ansietas fobik. Oleh karena itu, polimorfisme COMT dikaitkan dengan terjadinya ansietas fobik<sup>10</sup>. Perbaikan klinis setelah pemberian obat golongan *monoamine oxidase inhibitor (MAOI)* menunjukkan bahwa terjadi defisiensi dopamin pada fobia sosial. Selain itu, pemberian MAOI juga lebih efektif bila dibandingkan dengan trisiklik. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa dopamin berperan pada fobia sosial. Dengan

*single photon emission computed tomography* (SPECT) terlihat penurunan densitas dopamin di striatum. Pemeriksaan dengan *magnetic resonance spectroscopy* menunjukkan adanya penurunan aktivitas energi seluler, neuronal, dan fungsi membran di daerah ganglia basalis. Terdapat pula pengurangan ukuran putamen pada penderita fobia sosial (dilihat dengan *magnetic resonance imaging*). Kedua regio ini kaya dengan dopamin.

### SISTEM SEROTONIN

Pelepasan serotonin dapat berefek ansiogenik atau ansiolitik. Hal ini sangat bergantung dari regio dan subtype reseptor yang diaktivasi. Sebagian besar efek ansiogenik dimediasi oleh serotonin  $2A$  (5-HT $_{2A}$ ) sedangkan ansiolitik oleh stimulasi 5HT $_{1A}$ . Tikus percobaan yang dirusak reseptor 5HT $_{1A}$  nya memperlihatkan perilaku mirip ansietas (*anxiety-like behaviors*). Tidak terlihat adanya perbedaan respons prolaktin terhadap fenfluramin antara pasien dengan fobia sosial dengan kontrol<sup>9</sup>.

### PENATALAKSANAAN

Gabungan psikofarmaka dengan psikoterapi lebih baik bila dibandingkan dengan obat atau psikoterapi saja. Saat ini ada tiga jenis psikofarmaka yang dapat digunakan pada fobia sosial yaitu: *Monoamine Oxidase Inhibitors*, Antidepresan SSRI dan Benzodiazepine

### MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS

Obat yang paling efektif untuk mengobati fobia sosial adalah MAOI. Beberapa obat yang termasuk golongan MAOI antara lain iproniazide. Obat ini ditarik dari peredaran karena toksik terhadap hepar. Tranylcypromine dan phenelzine juga ditarik dari peredaran karena berinteraksi dengan tyramine (*the cheese reaction*) dan dapat menyebabkan krisis hipertensi. Karena harus membatasi diet dan efek samping yang berbahaya, MAOI tidak lagi menjadi pilihan.

Enzim MAO memiliki dua bentuk isoenzim (A dan B) yang memetabolisme neurotransmitter berbeda. MAO tipe A memetabolisme serotonin dan norepinefrin sedangkan dopamin di metabolisme MAO tipe A dan B.

Saat ini tersedia RIMA (*reversible inhibitor of monoamine oxidase A*) yaitu obat yang juga memblok MAO tetapi bersifat reversibel. Moclobemide (Aurorix®) merupakan contoh golongan RIMA atau antidepresan yang efektif untuk fobia sosial. Moclobemide merupakan suatu substrat CYP 2 C 19 dan menghambat CYP2C19, CYP2D6 dan CYP1A2 dan CYP 2D. Aktivitas enzim MAO kembali baik dengan sempurna dalam 24-48 jam setelah dihambat oleh

RIMA. Moclobemide ditoleransi dengan baik dan pada pemakaiannya tidak perlu diet pembatasan tiramin. Obat ini menjadi pilihan pertama (*first-line treatment choice*) untuk pengobatan fobia sosial. Komorbiditas gangguan panik dengan fobia sosial juga dapat efektif diatasi dengan moclobemide.

Dosis moclobemide 450 mg/hari. Ia efektif dan aman. Efek samping yang kadang-kadang (20% pasien) ditemui yaitu nyeri kepala, pusing, mual, insomnia dan mulut kering. Moclobemide tidak menimbulkan ketergantungan. Mengganti moclobemide dengan obat lain mudah atau dapat langsung tanpa menunggu jeda waktu. Dosis moclobemide mesti dikurangi setengahnya jika digunakan dengan obat yang menghambat CYP2D6, misalnya cimetidine. Untuk mengurangi kemungkinan terjadinya hambatan metabolisme tiramin, dianjurkan menggunakan moclobemide setelah makan. Insiden insomnia, disfungsi seksual dan penambahan berat badan sangat jarang terjadi pada pemakaian moclobemide.<sup>11</sup>

### SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRI)

Golongan SSRI seperti citalopram, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, menjadi pilihan alternatif untuk fobia sosial; sebagian klinikus menyatakan bahwa SSRI merupakan obat pilihan pertama. Karena pasien fobia sosial tidak memperlihatkan supersensitivitas terhadap obat, seperti yang terlihat pada gangguan panik, dosis SSRI dapat dimulai seperti dosis untuk antidepresan dan dititrasi berdasarkan respons klinik. Berikut beberapa SSRI yang dapat digunakan untuk fobia sosial

### CITALOPRAM

Sekitar 86 % penderita fobia sosial berespons terhadap citalopram. Efeknya terlihat setelah 12 minggu pengobatan. Citalopram (Cipram®) merupakan salah satu SSRI; dapat diberikan oral dan intravena (iv). Absorbsinya tidak dipengaruhi oleh makanan. Konsentrasi plasma puncak dicapai empat jam setelah pemakaian oral. Sekitar 80% citalopram dan dua hasil metabolitnya yaitu *demethylcitalopram* (DCT) dan *di demethylcitalopram* (DDCT) terikat pada protein serum. Ekskresi, sekitar 20%, dikeluarkan melalui ginjal. Citalopram dimetabolisme menjadi DCT, DDCT, citalopram-N-oxidase. Selain itu, ada juga asam propionat inaktif yang berasal dari deaminasi citalopram. Citalopram ditemukan terutama di dalam darah. Dibandingkan metabolitnya, citalopram menghambat ambilan serotonin delapan kali lebih kuat. Metabolisme terutama terjadi di hati. Waktu paruhnya 35 jam. Klirensnya berkurang pada orang

tua.

Gangguan fungsi hati dapat mempengaruhi metabolisme citalopram sehingga klirens turun menjadi 37% dan waktu paruh meningkat dua kali lipat. Dosis 20mg/hari merupakan dosis maksimum untuk pasien tua dan pasien dengan gangguan hati. Citalopram paling selektif dan paling kuat memblok serotonin. Afinitasnya terhadap kolinergik muskarinik, histamin tipe 1( $H_1$ ),  $\alpha_1$ - $\alpha_2$ ,  $\beta$ -adrenergik, dopamin tipe 1( $D_1$ ) dan  $D_2$ , serotonin sub tipe 1a (5-HT<sub>1A</sub>), 5-HT<sub>2A</sub>, dan GABA, sangat kecil

## **PENGARUH TERHADAP ORGAN ATAU SISTEM**

### ***Sistem Pernafasan***

Tidak ada efek buruk terhadap sistem pernafasan.

### ***Sistem Kardiovaskuler***

Tidak ada perubahan EKG dan tidak ada perubahan tekanan darah baik dalam keadaan berbaring maupun berdiri. Pada uji klinik prapemasaran terdapat penurunan denyut jantung 1,7 kali per menit. Perubahan hantaran EKG terlihat pada dosis tunggal lebih dari 600 mg.

### ***Darah***

Tidak menimbulkan perdarahan. Ada dugaan bahwa obat-obat yang menghambat ambilan serotonin juga menghambat agregasi trombosit yang dapat menimbulkan perdarahan pada orang-orang yang cenderung menderita perdarahan.

### ***Sistem Pencernaan***

Citalopram cenderung menimbulkan mual. Keluhan mual juga ditemukan saat penghentian obat (sekitar 4% penderita). Mual bersifat sementara dan sangat berhubungan dengan dosis; dapat dikurangi risikonya jika meminum obat bersama makanan dan memulai pengobatan dengan dosis rendah (10 mg). Dari sebuah uji klinik jangka pendek (6-8 minggu) dilaporkan adanya penurunan berat badan sekitar 1,1 pon. Mulut kering dan diare juga pernah dilaporkan.

### ***Kulit***

Gatal-gatal dan kemerahan pada kulit pernah dilaporkan pada uji klinik prapemasaran

### ***Sistem Saraf Pusat***

Pada uji klinik dilaporkan bahwa sekitar 8 % penderita mengalami tremor dan sekitar 2 % merasakan pusing sehingga mereka berhenti dari penelitian. Selain itu, juga pernah dilaporkan adanya mengantuk dan berkeringat. Pada uji klinik prapemasaran juga ditemukan adanya pengaruh disfungsi seksual yang sama dengan SSRI lainnya.

### ***Interaksi obat***

Interaksi dengan obat-obat lain sangat kurang. Hal ini karena pengaruhnya yang minimal terhadap sistem isoenzim sitokrom 450. Kemampuan menghambat isoenzim CYP 1A dan 2C19, 2D6, CYP 3A4 kecil. Walaupun demikian, interaksi dengan cimetidine dan metoprolol dapat terjadi. Cimetidine meningkatkan konsentrasi citalopram. Kombinasi dengan MAOI berpotensi menimbulkan sindrom serotonin. Bila ingin mengganti citalopram dengan MAOI atau sebaliknya, diperlukan waktu bebas obat selama 14 hari

### ***Dosis dan pemberian***

Citalopram tersedia dalam bentuk tablet 20 dan 40 mg. Dosis anjuran untuk fobia sosial adalah 40 mg per hari. Untuk pasien yang sensitif dengan citalopram atau SSRIs lain hendaknya dimulai dengan dosis rendah yaitu 10 mg dan dinaikkan setelah 4 atau 6 hari.

## **FLUOXETINE**

Pada uji klinik terbuka didapatkan bahwa fluoxetine efektif untuk fobia sosial. Tidak ada penelitian dengan kontrol saat ini. Fluoxetine diabsorpsi secara oral. Metabolisme utama di hepatosit hati. Konsentrasi plasma maksimum dicapai setelah 6-8 jam pemberian (dosis 40 mg). Makanan tidak mengganggu penyerapannya. Sekitar 95% fluoxetine terikat dengan protein serum (albumin dan  $\alpha_1$ -asam glikoprotein). Distribusi fluoxetine sangat luas dan terdapat dalam ASI.

Fluoxetine didemetilasi dalam hati menjadi norfluoxetine dan beberapa metabolit lain yang belum teridentifikasi. Metabolit inaktif melalui metabolisme hati dikeluarkan melalui ginjal. Waktu paruh eliminasi fluoxetine, setelah pemberian jangka pendek, 1-3 hari dan setelah pemberian jangka panjang adalah 4-6 hari. Sedangkan waktu paruh norfluoxetine lebih panjang yaitu 4-6 hari. Waktu paruh yang panjang, baik fluoxetine maupun norfluoxetine, dapat menyebabkan interaksi farmakokinetik obat sampai beberapa saat setelah obat dihentikan.

Gangguan fungsi hati dikaitkan dengan gangguan metabolisme. Waktu paruh pada pasien dengan gangguan fungsi hati meningkat menjadi rata-rata 7,6 hari dan norfluoxetine menjadi rata-rata 12 hari. Oleh karena itu, perlu penurunan dosis pada pasien dengan gangguan hati. Metabolisme fluoxetine atau norfluoxetine dosis tunggal tidak terganggu pada pasien dengan gangguan ginjal. Untuk pemakaian dosis berulang, penelitiannya belum ada. Oleh sebab itu, diperlukan penurunan dosis pada pasien gangguan ginjal.

Kemampuan fluoxetine menghambat ambilan serotonin 23 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan kemampuannya menghambat ambilan norepinefrin (NE). Afinitas terhadap muskarinik kolinergik, histamine ( $H_1$ ),  $\alpha_1$  adrenergik, 5-HT<sub>1</sub> atau 5-HT<sub>2</sub> kurang. Afinitasnya juga kurang terhadap saluran ion sodium jantung sehingga pasien aman dari toksisitas jantung. Tidak ada pengaruhnya terhadap aktivitas *monoamine oxidase (MAO)*.

## **PENGARUH TERHADAP ORGAN ATAU SISTEM**

### ***Sistem Pernafasan***

Kadang-kadang dapat terjadi alergi sistem pernafasan dan dispneu. Anafilaktoid pernah pula dilaporkan (kasus sangat jarang).

### ***Jantung dan Pembuluh Darah***

Pada uji klinik prapemasaran didapatkan penurunan denyut jantung 3 kali per menit. Tidak ditemukan adanya perubahan hantaran jantung sampai dengan pemberian dosis 80 mg. Uji klinik yang membandingkan pengaruh fluoxetine dengan pengaruh doxepin terhadap jantung tidak menemukan perubahan EKG pada fluoxetine sedangkan pada doxepin memperlihatkan peningkatan denyut jantung 12 kali per menit dan pemanjangan interval QT.

### ***Darah***

Tidak ada laporan perdarahan. Kemampuan SSRIs mengurangi agregasi trombosit mungkin dapat digunakan untuk intervensi pada pasien dengan koronaria oklusif atau pasien dengan gangguan pembuluh darah serebri.

### ***Sistem Pencernaan***

Dapat menimbulkan mual yang sangat dipengaruhi dosis. Pemberian obat bersama makanan dan mengurangi dosis dapat mengurangi rasa mual. Bila dibandingkan dengan plasebo, penderita yang menggunakan fluoxetine lebih sering mengalami diare dan anoreksia. Kadang-kadang ditemukan penurunan berat badan. Walaupun demikian, hal yang sebaliknya dapat pula terjadi.

### ***Kulit***

Ada laporan terdapat gatal-gatal dan banyak keringat

### ***Susunan Saraf Pusat***

Ketegangan, insomnia, mengantuk, pusing, tremor, dan keletihan pernah dilaporkan. Kadang-kadang penderita mengalami mimpi-mimpi. Pada tahun 1990, ada perdebatan yang menyatakan bahwa fluoxetine meningkatkan ide-ide bunuh diri. Dari uji klinik ternyata bahwa bila dibandingkan dengan trisiklik munculnya ide-ide bunuh diri pada pemakaian

fluoxetine jauh lebih rendah. Fluoxetine dapat menimbulkan gejala-gejala mirip akatisia yang dilaporkan oleh pasien sebagai kegelisahan.

### ***Interaksi Obat***

Fluoxetine dapat berinteraksi secara farmakodinamik dan farmakokinetik dengan obat lain. Potensial terjadi sindrom serotonin terutama bila digabung dengan MAOIs. Sindrom serotonin ditandai dengan instabilitas otonom, nyeri perut, mioklonus, hiperpireksia, syok kardiovaskuler, dan kematian. Fluoxetine dapat diberikan dua minggu setelah terapi MAOI dihentikan sedangkan untuk memulai terapi MAOI diperlukan waktu 5 minggu setelah penghentian fluoxetine karena waktu paruh norfluoxetine yang panjang. Fluoxetine dapat menimbulkan hipoglikemia pada penderita diabetes yang mendapat terapi insulin; oleh karena itu, diperlukan penurunan dosis insulin.

### ***Dosis dan Pemberian***

Tersedia dalam bentuk tablet 20 dan 40 mg. Selain itu, juga tersedia dalam bentuk larutan, 20 mg per ml. Dosis awal 10 mg pada anak-anak, remaja dan orang tua. Penyesuaian dosis bergantung pada respons klinik dan toleransi efek samping.

## **FLUVOXAMINE**

Suatu uji klinik buta ganda yang membandingkan fluvoxamine dengan plasebo melaporkan bahwa setelah 12 minggu terapi dengan fluvoxamine (150 mg), 7 dari 15 pasien fobia sosial mendapat perbaikan sedangkan dengan plasebo hanya 1 dari 15 pasien yang mengalami perbaikan. Absorbsinya tidak dipengaruhi oleh makanan dan konsentrasi maksimal dicapai 3-8 jam setelah pemberian. Terikat dengan protein serum terutama albumin. Keberadaannya dalam ASI tidak diketahui. Metabolisme terutama melalui demetilasi oksidasi dan deaminasi di hepar. Metabolit utamanya asam fluvoxamine, kurang kuat menghambat ambilan serotonin. Waktu paruh pada orang tua lebih panjang yaitu rata-rata 17,4 hari (dosis 50 mg) dan rata-rata 25,9 hari untuk dosis 100 mg. Disfungsi hepar menurunkan klirens 30%, tetapi gangguan fungsi ginjal tidak menyebabkan penurunan klirens.

## **PENGARUH TERHADAP ORGAN DAN SISTEM**

### ***Sistem Pernafasan***

Tidak terlihat pengaruh yang berarti terhadap sistem pernafasan. Interaksi obat antara theophylline dengan fluvoxamine perlu diperhatikan terutama pada penderita asthma dan penyakit paru obstruktif. Peningkatan batuk dan sinusitis pernah dilaporkan.

### **Kardiovaskuler**

Tidak ada pengaruh terhadap tekanan darah, denyut nadi, dan EKG.

### **Darah**

Tidak ada pengaruh terhadap indeks hematologi atau kimia darah.

### **Sistem Pencernaan**

Sama dengan SSRI lain, dapat menimbulkan mual, terutama pada awal pemberian. Diare atau konstipasi lebih jarang terjadi daripada pada SSRI lain.

### **Kulit**

Peningkatan keringat pernah dilaporkan.

### **Susunan Saraf Pusat**

Dapat ditemukan insomnia, mengantuk, mulut kering, kegelisahan, pusing, tremor, dan ansietas. Nyeri kepala terjadi pada 22% kelompok yang diobati dengan fluvoxamine dan pada plasebo 20%.

### **Interaksi Obat**

Ikatannya dengan protein kurang dibandingkan dengan SSRI lain. Metabolisme theophylline, aminophylline, propranolol dan kafein dihambat oleh fluvoxamine melalui CYP 1A2. Benzodiazepin seperti alprazolam, clonazepam, triazolam, midazolam dimetabolisme melalui oksidasi hepatik via isoenzim CYP 3A4. Terdapat peningkatan dua kali lipat konsentrasi serum alprazolam setelah pemberian fluvoxamin. Begitu pula konsentrasi carbamazepine, clozapine, metadon, propranolol, amitriptyline, clomipramine, dan imipramine.

### **Dosis dan Pemberian**

Tersedia dalam tablet 25, 50, dan 100 mg. Dosis efektif untuk fobia sosial berkisar antara 50 dan 150 mg per hari. Orang tua dosisnya lebih rendah.

## **PAROXETINE**

Uji klinik terbuka dengan dosis rata-rata 36,6 mg per hari, dilakukan terhadap penderita fobia sosial, menunjukkan bahwa 15 dari 18 pasien mendapat perbaikan. Paroxetine diabsorpsi secara oral dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Konsentrasi sistemik maksimum dicapai 5,2 jam setelah pemberian; terikat kuat dengan protein serum. Metabolisme paroxetine melalui oksidasi dan metilasi, tidak mengganggu metabolisme phenytoin. Beberapa metabolit sudah diketahui. Kekuatannya hanya 1/50 obat aktifnya. Baik penderita gangguan ginjal maupun gangguan hati hendaklah menggunakan dosis kecil (10 mg per hari). Paroxetine dapat menghambat ambilan norepinefrin ke dalam membran sinaptosomal hipotalamus, tetapi dosis yang dibutuhkan 320 kali lebih tinggi bila dibandingkan dosis untuk menghambat ambilan serotonin. Walaupun demikian, paroxetine adalah

SSRI yang paling kuat menghambat NE bahkan lebih kuat daripada venlafaxine (suatu *serotonin-noradrenergic reuptake inhibitor*).

Afinitas terhadap antikolinergik cukup bermakna dan menimbulkan gejala mulut kering, konstipasi, mata kabur, dan gangguan buang air kecil. Walaupun demikian, bila dibandingkan dengan amitriptilin, efek samping paroxetine jauh lebih kecil. Ia tidak bekerja pada saluran sodium cepat jantung sehingga tidak menimbulkan gangguan konduksi jantung. Paroxetine tidak menghambat aktivitas MAO. Pada orang tua, dosis 20, 30, dan 40 mg dapat meningkatkan konsentrasi plasma sekitar 70-80 % lebih tinggi. Gangguan ginjal dan hati dapat meningkatkan konsentrasi plasma. Oleh karena itu, dosis awal mesti lebih kecil yaitu 10 mg per hari. Afinitas paroxetine terhadap  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  adrenergik,  $D_2$ ,  $H_1$ , 5-HT<sub>1</sub> dan 5-HT<sub>2</sub> hampir tidak ada. Paroxetine mempunyai afinitas kolinergik yang cukup signifikan, yang menyebabkan keluhan mulut kering, konstipasi, dan mata kabur. Walaupun demikian, bila dibandingkan dengan trisiklik, efek samping paroxetine jauh lebih rendah. Paroxetine tidak aktif pada saluran ion sodium cepat jantung sehingga tidak mengganggu efek konduksi jantung. Aktivitas MAO tidak dihambat oleh paroxetine.

## **PENGARUH TERHADAP ORGAN DAN SISTEM**

### **Sistem pernafasan**

Frekuensi menguap meningkat pada sekitar 3% - 4% penderita, begitu pula rinitis.

### **Jantung dan pembuluh darah**

Tidak ada pengaruh terhadap pembuluh darah dan jantung

### **Darah**

Tidak ditemui adanya gangguan darah

### **Susunan pencernaan**

Keluhan mual hampir sama dengan SSRI lain. Kadang-kadang ditemukan diare atau konstipasi.

### **Susunan saraf pusat**

Efek samping biasanya sedasi, insomnia, tremor, dan pusing. Sedasi dan insomnia dapat diatasi dengan pemberian obat pada pagi hari atau mau tidur. Pengaruh lain astenia dan sakit kepala.

### **Interaksi Obat**

Hampir sama dengan SSRI lain yaitu menghambat enzim yang dimediasi oleh sistem isoenzim P 450.

## SERTRALINE

Sertraline efektif untuk pengobatan fobia sosial. Ia diabsorpsi secara oral. Konsentrasi sistemik maksimum dicapai setelah 4,5-8,4 jam. Bila diberikan bersama makanan, rata-rata konsentrasi plasmanya naik 25%. Sekitar 98% terikat dengan plasma protein. Sertraline terdapat dalam ASI. Didemetilasi di hati menjadi N-desmethylsertraline. Waktu paruhnya 26 jam sedangkan metabolitnya 62-104 jam. Kekuatan metabolitnya, menghambat ambilan serotonin, 1/5 dari zat aktifnya. Dapat ditemukan di dalam urin (dalam bentuk tidak aktif) sedangkan dalam feses ditemukan dalam bentuk aktif. Penyakit hepar mengganggu metabolismenya. Pada penderita sirosis hati ringan, waktu paruhnya meningkat menjadi 52 jam sehingga perlu penurunan dosis. Untuk penderita gangguan ginjal tidak diperlukan penurunan dosis. Sertraline sangat lemah menghambat ambilan dopamine; tidak ada pengaruhnya terhadap ambilan norepinefrin. Sertraline menghambat pula ambilan serotonin trombosit. Tidak ada pengaruhnya terhadap kolinergik muskarinik,  $H_1$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  adrenergik, dan reseptor 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>. Toleransinya baik dan tidak berpengaruh terhadap MAO dan jantung.

## PENGARUH TERHADAP ORGAN DAN SISTEM

### *Jantung dan Pembuluh Darah*

Sertraline tidak mempengaruhi denyut jantung dan tekanan darah. Uji klinik prapemasaran melaporkan bahwa terdapat kenaikan kolesterol dan trigliserida sebanyak 5%.

### *Darah*

Perdarahan relatif jarang. Ada efek urikosurik lemah yaitu dapat menurunkan kadar asam urat rata-rata 7%. Adanya penurunan kadar Na juga pernah dilaporkan.

### *Sistem pencernaan*

Mual lebih sering terjadi pada sertraline dibandingkan dengan pada plasebo. Begitu pula penurunan berat badan atau penambahan berat badan. Insidens diare lebih sering terjadi pada sertraline dibandingkan dengan plasebo, fluoxetine, dan paroxetine.

### *Kulit*

Kulit merah dan banyak keringat tiga kali lebih sering ditemukan pada sertraline bila dibandingkan dengan plasebo.

### *Susunan Saraf Pusat*

Insiden nyeri kepala jarang terjadi. Insomnia, mengantuk, tegang, ansietas, agitasi, menguap, dan gangguan konsentrasi

lebih sering ditemukan pada sertraline daripada plasebo. Begitu pula insidens pusing dan tremor.

### *Interaksi obat*

Tidak boleh digabung dengan MAOI. Sertraline baru dapat diberikan setelah 14 hari bebas MAOI dan sebaliknya. Sertraline menghambat cytochrome P 450 (CYP) 2D6 isoensim. Oleh karena itu, ia tidak boleh digabung dengan obat-obat yang menggunakan ensim ini.

### *Dosis dan pemberian*

Tersedia dalam bentuk tablet 25, 50, dan 100 mg. Dosis awal 25 mg dan setelah 4-7 hari dosis dapat dinaikkan. Dosis anjuran 50 mg per hari <sup>(12)</sup>.

## BENZODIAZEPINE

Benzodiazepine, seperti alprazolam dan clonazepam juga efektif untuk fobia sosial. Efek samping benzodiazepin lebih ringan, mula kerjanya cepat tetapi responsnya kurang dan jika obat dihentikan kekambuhan cepat terjadi. Pada gangguan panik, pada dosis terapeutik toleransi jarang terjadi. Dosis awal dan terapeutik benzodiazepin untuk fobia sosial sama dengan untuk gangguan panik.

## FARMAKOKINETIK

### *Absorpsi dan Distribusi*

Benzodiazepin diabsorpsi melalui sistem pencernaan, dan mencapai kadar plasma puncak dalam 30 menit sampai beberapa jam. *Onset* kerjanya bergantung dari solubilitas lemak. Solubilitas lemak mempengaruhi absorpsi dan masuknya benzodiazepin ke dalam otak. Sebagian besar benzodiazepin terikat kuat dengan protein. Diazepam mempunyai solubilitas lemak sangat tinggi sehingga mencapai otak dengan cepat. Solubilitas lemak mempengaruhi durasi kerja benzodiazepin. Kerja benzodiazepin tidak hanya bergantung dari cepatnya mencapai otak tetapi juga klirens dari otak dan area lain. Obat-obat dengan solubilitas lemak rendah akan diekskresi lebih lambat dan durasi kerjanya lebih panjang.

Waktu paruh benzodiazepin juga berperan dalam durasi kerja obat. Selain itu, waktu paruh metabolit aktif juga menentukan. Misalnya, waktu paruh lorazepam 2 jam, tetapi metabolit utamanya, desalkillorazepam, waktu paruhnya 25 kali komponen induknya. Diazepam mempunyai waktu paruh hampir 100 jam. Bila diazepam digunakan untuk ansietas, dapat memberikan efek positif karena lupa makan obat tidak begitu berpengaruh atau penghentian obat tidak begitu sulit. Untuk benzodiazepin dengan waktu paruh pendek diperlukan

frekuensi pemberian obat lebih sering (3 atau 4 kali per hari). Gejala-gejala dapat muncul kembali pada penggunaan benzodiazepin durasi kerja pendek. Benzodiazepin, sebagian besar, dapat melalui sawar plasenta dan juga ditemukan dalam ASI. Bayi yang lahir dari ibu yang menggunakan benzodiazepin dalam jangka lama dapat mengalami letargi, gangguan pernafasan, atau bahkan gejala-gejala putus obat.

### Metabolisme

Hampir semua benzodiazepin dimetabolisme melalui hati, Sebagian besar mengalami beberapa biotransformasi dan membentuk metabolit aktif. Hampir semua dibiotransformasi dengan oksidasi (juga dikenal dengan metabolisme fase pertama) seperti diazepam, chlordiazepoxide, chlorazepate, yang masing-masing membentuk berbagai metabolit aktif. Beberapa benzodiazepin mengalami biotransformasi dengan konjugasi glukuronidasi (fase 2) menjadi glukuronida tak aktif, atau sulfat, atau zat asetilasi. Diazepam dimetabolisme melalui fase 1 dan fase 2.

Bentuk metabolisme memiliki arti klinis penting. Pasien dengan gangguan fungsi hati atau pasien lansia lebih diuntungkan oleh metabolisme fase 2 karena obat mengalami biotransformasi sederhana menjadi bentuk tidak aktif. Oleh karena itu, untuk orang tua atau pasien dengan gangguan hepar, benzodiazepin yang dikonyugasi (temazepam, oxazepam, dan lorazepam) lebih aman daripada yang dioksidasi (diazepam dan alprazolam)

Saat ini ada tiga jenis psikofarmaka yang dapat digunakan pada fobia sosial yaitu RIMA, SSRI dan benzodiazepin

### FARMAKODINAMIK

Benzodiazepin bekerja pada sistem  $\gamma$ -aminobutirat (GABA). Sekitar 30% terdapat pada sistem inhibitorik talamik dan korteks. Ikatan benzodiazepin dengan GABA dapat meningkatkan aktivitas reseptor GABA terutama GABA<sub>A</sub>. Ada dua tipe reseptor utama GABA yaitu GABA<sub>A</sub> dan GABA<sub>B</sub>. Reseptor GABA<sub>A</sub>, terutama bekerja menghambat transmisi sinaps di otak. Ia merupakan *ligand-gate ion channel*. Neurotransmitter yang terikat di tempat ini mempunyai efek pada kanal ion. Karena kanal dalam reseptor GABA selektif terhadap Cl<sup>-</sup>, aktivasi reseptor GABA<sub>A</sub>

menyebabkan hiperpolarisasi neuron sehingga menghambat aktivitas *firing*. Karena peran inhibisinya di otak, reseptor GABA<sub>A</sub> menjadi target obat-obat sedatif atau ansiolitik.

Benzodiazepin meningkatkan frekuensi dan jumlah pembukaan kanal chlorida sehingga terjadi penurunan eksitabilitas seluler. Ataksia terjadi karena adanya efek terhadap neuron GABA di serebelum, sedasi di formasio retikularis, dan memori di hipokampus, serta relaksasi otot di medula spinalis.

Reseptor GABA<sub>B2</sub> merupakan glikoprotein oligometrik dengan 4 membran terdiri dari 20—30 asam amino hidrofobik pada masing-masing subunit. Ada sekitar 16 subunit. Paling sedikit ada 15 jenis protein dalam respetor. Ada dugaan bahwa lebih dari 500 variasi reseptor benzodiazepin. Efek farmakologi benzodiazepin bergantung dari bentuk subunit ini. Reseptor-reseptor ini terletak di berbagai regio otak. Pemberian kronik obat-obat benzodiazepin dapat menimbulkan toleransi, terutama dosis sedasi dan antikonvulsi. Walaupun demikian, toleransi dengan dosis ansiolitik jarang terjadi. Secara klinik efek ansiolitik didapat dengan pemberian benzodiazepin dosis rendah, sedangkan efek sedasi didapat pada pemakaian dosis besar. Kelebihan dosis bisa menyebabkan ataksia atau pembicaraan tidak jelas (*slurred*). Benzodiazepin dengan potensi tinggi juga dapat menimbulkan ketergantungan dan penghentian bisa menyebabkan sindroma putus obat, baik gejala fisik maupun psikologik seperti mengantuk, cemas, kesemutan. Pada beberapa kasus dapat terjadi kejang.

### Durasi kerja

Durasi kerja terapeutik ditentukan terutama oleh kecepatan (*rate*) dan luas distribusi obat bukan oleh kecepatan eliminasi. Distribusi benzodiazepin ditentukan oleh lipofilitasnya. Diazepam yang mempunyai waktu paruh lebih panjang daripada lorazepam ternyata durasi kerjanya lebih pendek (setelah dosis tunggal). Hal ini karena solubilitas lipid diazepam lebih besar dan distribusinya ke perifer lebih ekstensif terutama ke jaringan lemak. Akibatnya, ia lebih cepat pindah dari otak dan darah ke dalam tempat penyimpanan inaktif sehingga efek pada saraf pusat (SSP) lebih cepat berakhir. Benzodiazepin yang kurang lipofilik bertahan efektif dalam otak lebih lama karena didistribusikan ke perifer kurang ekstensif<sup>10</sup>.

### Eliminasi

Kecepatan eliminasi (waktu paruh eliminasi) mempengaruhi kecepatan dan luas akumulasi serta waktu pencapaian *steady state*; juga mempengaruhi waktu habisnya obat setelah pemberian. Bila waktu paruh panjang, akumulasi

lebih lama. Karena eliminasi obat dari tubuh sangat lama, kekambuhan juga muncul berangsur-angsur dan gejalanya tidak intens serta fenomena *rebound* tidak terjadi. Walaupun demikian, efek samping akibat penggunaan benzodiazepin dengan waktu paruh panjang (misalnya sedasi dan bingung) juga berlangsung lebih lama bila dibandingkan dengan benzodiazepin yang waktu paruhnya pendek. Oleh karena itu, orang tua dianjurkan menggunakan benzodiazepin dengan waktu paruh pendek atau sedang.

### Benzodiazepin pada Fobia Sosial

Alprazolam dapat digunakan untuk terapi fobia sosial. Rata-rata dosis per hari 1 mg. maksimum sekitar 3 mg per hari untuk orang dewasa. Rata-rata waktu paruh 6-20 jam. Obat ini berpotensi menimbulkan ketergantungan sehingga penghentiannya dapat membangkitkan kembali gejala awal penyakit. Selain itu, obat ini juga menimbulkan rasa kantuk di siang hari. Meskipun relatif kurang menimbulkan toksisitas pada keadaan kelebihan dosis, penggunaan bersama dengan alkohol dapat fatal. Benzodiazepin lebih dianjurkan untuk menghilangkan ansietas berat dalam penggunaan jangka pendek.

Terapi relaksasi, psikoterapi, dan terapi lain yang dapat menghilangkan penyebab fobia sosial jauh lebih penting. Menurut penelitian, hasil terapi lebih baik bila terapi obat dengan psikoterapi digabung. Terapi gabungan ini dapat mempercepat kerja obat dan efek terapi dapat bertahan lama walaupun obat telah dihentikan. Dengan kata lain, kekambuhan jarang terjadi bila farmakoterapi disertai dengan psikoterapi. Salah satu psikoterapi yang efektif untuk fobia sosial adalah *Cognitive-Behavioral Therapy (CBT)*<sup>13,14</sup>.

### KESIMPULAN

Fobia sosial merupakan gangguan jiwa yang ditandai dengan kecemasan ketika berhadapan dengan situasi sosial atau melakukan performa di depan umum. Ada dugaan terdapat perubahan biokimia dan fungsional otak pada penderita fobia sosial.

Saat ini ada tiga jenis psikofarmaka yang dapat digunakan pada fobia sosial yaitu RIMA, SSRI, dan benzodiazepin. Moclobemide, obat golongan RIMA, merupakan obat pilihan utama untuk fobia sosial. Walaupun demikian, banyak juga hasil penelitian yang menyatakan bahwa SSRI (seperti citalopram, fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, dan sertraline) juga efektif untuk fobia sosial. Benzodiazepin, seperti alprazolam dan clonazepam, juga dapat digunakan. Penggunaan jangka panjang harus hati-hati karena dapat menyebabkan toleransi.

Terapi relaksasi, psikoterapi, dan terapi lain yang dapat menghilangkan penyebab fobia sosial, jauh lebih penting. Menurut penelitian, hasil terapi lebih baik bila digabungkan antara terapi obat dengan psikoterapi. Salah satu psikoterapi yang efektif untuk fobia sosial adalah *Cognitive-Behavioral Therapy (CBT)*.

### KEPUSTAKAAN

1. Horwath E, Weissman MA. Anxiety disorders: Epidemiology. Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. Sadock BJ, Sadock VA, Eds. Lippincott Williams & Wilkins, 1999, hal. 1453-54.
2. Narrow WE, Rae DS, Robins LN. Revised prevalence estimates of mental disorders in United States; using a clinical significance criterion to reconcile 2 survey estimates. Arch Gen Psychiatr. 2002; 59: 115-29.
3. Merikangas RA, Angst, Eaton WW. Comorbidity and boundaries of affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: result of international task force. Br J Psychiatr. 1996; 168: 58-67.
4. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen H-U, Kendler KS: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatr. 1994; 51: 8-19
5. Mendlowcz MV, Stein MB. Quality of life in individuals with anxiety disorders. Am J Psychiatr. 2002;157: 669 - 82.
6. Stein BM, Kean YM: Disability and quality of life in social phobia: epidemiologic findings. Am J Psychiatr. 2000; 157: 1606 - 13.
7. Stein BM, Walker JR, Forde DR. Setting diagnostic threshold for social phobia: Consideration from a community survey of social anxiety. Am J Psychiatr. 1994; 151: 408 - 12.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Specific Anxiety Disorders in Primary Care. December 2001, hal 16-8.
9. Bonne O, Brevets WC, Neumeister A, Charney DS. Neurobiology of Anxiety Disorders. Dalam: Textbook of Psychopharmacology, Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. American Psychiatric Publ. Inc, Washington, DC, London, England, 3rd ed. 2004, pp.775 - 88.
10. McGrath M, Kawachi I, Ascherio A, Colditz GA, Hunter DJ, Devivo I: Association between catechol -o- methyltransferase and phobic anxiety. Am J Psychiatr. 2004; 161:1703 - 5
11. Papp AA. Anxiety Disorders: Somatic treatment. Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. Sadock BJ, Sadock VA, eds. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, 1999, hal. 1490 - 7.
12. Kelsey JE, Nemeroff CB. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Dalam. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. Sadock BJ, Sadock VA eds. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Co 1999. Hal. 2432 - 54
13. Raj A, Sheehan D. Benzodiazepine. Dalam: Textbook of Psychopharmacology. Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. American Psychiatric Publ. Inc, Washington DC, London, England; 2004: hal. 371-387.
14. Wolkowitz LA. Anxiety Disorders: Psychological treatment. Dalam: Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th ed. Sadock BJ, Sadock VA, eds. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Co. 1999. Hal. 1498-1500.