

Pengalaman Pengobatan Depresi Dengan Nomifensin

Oleh: R. Soejono Prawirohardjo, Mutrarsi dan Sumarni D. W.

Bagian Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

R. Soejono Prawirohardjo *et al.* — *Clinical experience with nomifensine*

The paper describes the epidemiology and pathology of depression. The history of therapy against depression and in particular the neurotransmitters hypothesis is presented.

A clinical trial was carried out in the Out-Patient Department of the Central General Hospital Dr. Sardjito, Yogyakarta. Twenty depressed patients with ages of 15—25 years were treated with Nomifensine, during two weeks period, with a daily dose of 50 mg in the morning and 50 mg at noon.

Intensity of depression was tested with Hamilton Depression Rating Scale, before treatment, a week after treatment and finally two weeks after. A pairwise t-test of differences between two item differences, was chosen for analysis of the means of the initial —, mid —, and terminal depression intensity.

There is a significant decrease in intensity of depression between the initial and terminal evaluation. Remarkable side effects were absent in almost all the patients treated.

Nomifensine in daily dose of 2×50 mg a day is effective in the treatment of depression. In most instances reduction in total score can be expected within 1—2 weeks of drug treatment.

Finally, a recommendation is offered.

Key Words: nomifensine — depression — neurotransmitters — psychiatry — anti-depressive agents

PENGANTAR

Depresi

Depresi bisa berarti perasaan, gejala, sindroma atau kesatuan penyakit nosologik tertentu. Apapun istilahnya depresi tetap merupakan suatu hal yang menyedihkan (*distress*), yang mengganggu manusia dalam perjalanan hidupnya. Ia mempunyai prevalensi yang tinggi ($\pm 10\%$ di masyarakat), merupakan penyakit umum, dijumpai pada kedua jenis sex, segala tingkatan umur, status sosial ekonomi dan pendidikan, tidak terikat faktor rasial, ada pada semua jenis status marital, agama dan kepercayaan. Lebih banyak dijumpai pada wanita, golongan umur muda, status sosial ekonomi rendah dan status tidak kawin. Ia mempunyai asosiasi dengan disabilitas dan gangguan fungsi sosial individu (Hirschfeld & Cross, 1982).

Banyak variabel yang berinteraksi dalam pelbagai kombinasi menciptakan suatu kondisi tertentu yang berpengaruh terhadap tinggi rendahnya frekuensi

depresi: genetik-herediter, pengalaman dengan stresor kehidupan (*stressful life events*) baik akut maupun kronik, adanya sumber-sumber penanggulangan (*coping resources*) baik personal maupun dari lingkungan, seperti kepribadian, falsafah hidup, agama, kepercayaan, bentuk keluarga, bantuan sosial (*social supports*); demikian pula variabel-variabel kontrol seperti jenis kelamin, umur, pendidikan, status sosial ekonomi, pekerjaan (Kennedy, 1973; Prawirohardjo, 1983).

Bagaimana terjadinya depresi, ada beberapa konsep:

1. *Genetik-herediter*. Kallmann (1953) menyatakan bahwa keluarga penderita skizofrenia atau manik-depresif mempunyai risiko yang lebih besar untuk mendapat penyakit tersebut dibanding dengan populasi umum.
2. *Konstitusi*. Kretschmer (1949) menyatakan ada korelasi antara bentuk tubuh dengan penyakit jiwa. Bentuk tubuh "pycnic" ada kecenderungan ke arah penyakit jiwa afektif.
3. *Psikodinamik*. Freud (1924) menyatakan, bahwa penderita depresi mempunyai superego yang keras dan suka menghukum, sedang gejala depresi adalah gejala permusuhan atau agresi yang membalik kepada dirinya sendiri.
4. *Psikologi analitik* (Jung, 1928). Dalam menerangkan penyakit jiwa, dia beranggapan, bahwa pada kepribadian manusia tidak hanya ada satu "unconsciousness" seperti teori Freud, tetapi disamping "personal unconsciousness" masih ada "collective unconsciousness" yang berisi material-material yang tidak bersifat personal, tetapi rasial.
5. *Psikologi individual* (Adler, 1929). Penyakit jiwa, termasuk depresi adalah akibat pengerahan kekuatan dalam mengatasi dominasi atau superioritas lingkungan dan setiap individu mempunyai tujuan khusus dan cara-cara yang unik dalam mencapai hal ini.
6. *Psikologi* (Meyer, 1935), yang menyatakan bahwa terjadinya penyakit jiwa, termasuk depresi merupakan "reaction type" individu sebagai makhluk dengan unsur biologik, psikologik, sosiologik dan kultural.
7. *Biodinamik* (Masserman, 1946) menyatakan bahwa terjadinya penyakit jiwa, termasuk depresi, adalah karena ketidak-sesuaian adaptasi individu dengan lingkungannya, dalam memenuhi kebutuhan biologiknya.
8. *Sosiologik* (Villanova, 1250—1303; Holmes & Rake, 1967; Thoits, 1982, Wheaton, 1983). Teori ini mengatakan bahwa depresi adalah akibat pengalaman individu dengan stresor kehidupan yang bersifat tidak diharapkan, dirasakan sebagai suatu musibah, baik akut maupun kronik.
9. *Neurotransmitter* (Sulser & Bickel, 1962; Schildkrant, 1965; Asberg, 1973; Leonard, 1975; Maas, 1978). *Neurotransmitter* (NT) adalah zat kimia di otak yang mempunyai aktivitas listrik, baik secara biokimiawi maupun neurofisiologik, sehingga neuron-neuron bisa berfungsi secara adekuat. Beberapa NT yang ada hubungannya dengan depresi antara lain adalah noradrenaline (NA), serotonin (5-HT) dan depamine (DA).

Bila karena sebab genetik atau lingkungan ada reduksi dalam sintesa atau pelepasan noradrenaline dan serotonin, maka akan terjadi hipoaktivitas reseptor

prasinoptik dan ini akan menimbulkan adaptasi reseptor pascasinoptik, menimbulkan hipersensitivitas pascasinoptik dan ini menimbulkan depresi. Oleh karena itu dalam menerangkan terjadinya depresi ada dua hipotesis: hipotesis defisiensi amino biogenik di reseptor sentral dan hipotesis hipersensitivitas reseptor pascasinoptik.

Terapi depresi

Bila ditinjau faktor-faktor yang berpengaruh dalam timbulnya depresi, depresi adalah suatu problema yang multi faktorial, maka dalam memberikan terapi kepada penderita depresi, khususnya depresi di Indonesia, yang kita hadapi bukan depresi sebagai suatu penyakit (*disease*), tetapi depresi sebagai reaksi psikososial individu terhadap penyakit tersebut (*illness*), jadi bukan sekedar patologi biokimiawi molekular, tetapi reaksi psikososial penderita dan keluarganya dengan segala persepsinya, baik medik maupun non-medik terhadap depresi. Jadi pengobatan bukan sekedar "curing the disease", tetapi "healing the illness". Sikap penderita dan keluarganya dalam menghadapi depresi adalah:

1. tidak berobat sama sekali (beberapa depresi bisa sembuh sendiri),
2. menyembuhkan atau mengobati sendiri (*self-treatment*): kasus-kasus tertentu bisa berhasil,
3. penyembuhan tradisional (dalam hal-hal tertentu penyembuh tradisional mampu "healing the illness"),
4. Berobat medik (Kleinman, 1983).

Termasuk pengobatan medik depresi adalah: psikoterapi, ECT dan farmakoterapi.

Psikoterapi dengan segala keterbatasannya adalah terapi yang paling tua, sudah dikerjakan sejak abad ke-19. "Electro Convulsive Therapy" sudah dikerjakan sejak 1938 dan bertahan sampai sekarang, suatu cara terapi yang masih belum ada bandingannya dalam menghadapi kasus-kasus depresi berat dengan gejala percobaan bunuh diri.

Farmakoterapi terhadap depresi dimulai sejak diperkenalkannya *M. A. O. inhibitor* (Kline, 1958), imipramine (Kuhn, 1958) dan lithium (Baastrup, 1966).

✓ Pemilihan terapi medik dalam kasus depresi tergantung kepada situasi dan kondisi setempat. Dalam pendahuluan ini hanya akan dibahas farmakoterapi depresi yang ada kaitannya dengan hipotesa NT.

Depresi adalah akibat defisiensi aminobiogenik di reseptor sentral atau hipersensitivitas reseptor pascasinoptik. Segala obat atau usaha yang mampu meningkatkan kadar aminobiogenik di presinoptik sentral atau mengurangi sensitivitas reseptor pascasinoptik akan mampu menghilangkan atau mengurangi depresi (Leonard, 1975).

NT adalah zat kimia yang dibuat pada neuron-neuron tertentu, dengan bahan asam amino dari darah yang bisa menembus hambatan darah otak (*blood-brain barrier*). Dari tyrosin bisa dihasilkan dopamin (DA) di neuron dopaminergik dan noradrenaline (NA) di neuron noradrenergik, sedang serotonin (5-HT) dihasilkan di neuron serotoninergik dari tryptofan. Dopamin, noradrena-

lin dan serotonin di darah tak berfungsi, karena tak bisa menembus hambatan darah otak.

Secara singkat kerja NT adalah sebagai berikut: NT yang telah disintesis neuron-neuron tertentu disimpan dalam vesikel-vesikel. Pada waktu ada impuls listrik sampai pada neuron prasinoptik, maka vesikel yang berisi NT tersebut terlempar keluar ke dalam celah sinoptik dan berikatan dengan reseptor pascasinoptik, terjadi aktivitas listrik dan biokimiawi; yang tak terpakai akan diserap kembali (*re-uptake*) oleh membran prasinoptik atau dihancurkan oleh enzim-enzim tertentu; ini dilakukan supaya reseptor-reseptor pascasinoptik tidak terus-menerus dihantam oleh NT. Hal ini melalui dua proses: NT melewati membran prasinoptik dan diabsorpsi ke dalam vesikel. Untuk ini diperlukan ion Na dan energi untuk memompa NT tersebut ke dalam neuron & vesikel. Jadi tujuan obat anti-depresi adalah menghilangkan defisiensi aminobiologi di prasinoptik sentral. Tryptopan merupakan bahan bagi sintesis serotonin, jadi bisa meninggikan kadar serotonin (Coppen *et al.*, 1967). *Monoamino-oxydase inhibitor* (MAOI) mengurangi aktivitas enzim yang menghancurkan NT (Klain, 1958). Mianserine dan ECT memperlancar pelepasan NT (Graham-Smith *et al.* 1978) Iprindole mengurangi hipersensitivitas reseptor pascasinoptik (Sulser, 1962), sedang antidepresan trisiklik: inipramine, desipramine dan amitriptilin menghambat penyerapan kembali NT (Axelrod *et al.*, 1961). Akhir-akhir ini ada antidepresan non-trisiklik (nomifensin) yang juga mempunyai pengaruh mengurangi penyerapan kembali NT.

Golongan trisiklik menghambat penyerapan kembali noradrenalin dan serotonin, sedang nomifensin menghambat penyerapan kembali noradrenalin dan dopamin. Kedua golongan antidepresan terakhir ini disebut "membrane pump inhibitor" (Iskandar, 1981).

Nomifensin

Nomifensin adalah obat antidepresan baru yang non-trisiklik, merupakan derivat tetrahidroisokinolin yang mulai diperkenalkan pada tahun 1976. Penemuan ini merupakan rentetan sejarah terapi depresi, yang dimulai dengan penggunaan "nepenthes" di jaman Junani kuno "cathaedulis", "canabis" dan kopi oleh bangsa Arab, "tinetura opii" digunakan pada tahun 1850, Werner menggunakan hormon sex pada tahun 1934, amphetamine digunakan oleh Meyerson (1936). Kemudian dimulai sejarah penggunaan antidepresan dengan dipergunakannya *M. A. O. inhibitor* oleh Kline (1958), imipramine oleh Kuhn (1958), lithium oleh Baastrup (1966), dan akhirnya nomifensin digunakan pada tahun 1976 (Stonier & Wittels, 1979).

Kebanyakan antidepresan akan kehilangan peranannya dalam terapi depresi, setelah diuji dalam penggunaan menunjukkan terlalu banyak efek sampingan dibanding dengan kegunaannya. Hambatan utama dalam pengobatan dengan antidepresan adalah adanya efek sampingan: efek sedatif dan antikolinergik.

Nomifensin menunjukkan profil aktivitas yang berlainan dengan antidepresan trisiklik. Menghambat penyerapan kembali noradrenalin sama kuat dengan nortryptilin (Schacht & Heptner, 1974) dan menghambat penyerapan kembali dopamin dua kali lebih kuat dari benzotropin (Hunt *et al.*, 1974) dan

mempunyai pengaruh hambatan yang lemah dalam penyerapan kembali serotonin (Kruse *et al.*, 1977).

Dalam percobaan klinik, baik terbuka maupun terkontrol nomifensin dengan dosis harian 50—150 mg menunjukkan efektivitas yang sejajar dengan antidepresan trisiklik. Diserap darah dengan cepat dengan waktu distribusi pendek (2—4 jam), waktu paruh 2,2 jam dan "steady-state plasma level" akan tercapai dengan pemberian terapi selama 5 hari; 95% akan dikeluarkan melalui urine (Stonier & Wittels, 1979).

Salety *et al.* (1980) menyatakan bahwa antara "plasma level" nomifensin dan respons kliniknya ada hubungan "hysteresis loop", yaitu responsi klinik terjadi lebih lambat dari peningkatan "plasma level". Dalam studi binatang dan manusia, nomifensin menunjukkan kemampuan menghilangkan rasa mengantuk, efek antikolinergik dan sedatif tidak ada atau kurang. Nawishy *et al.* (1979) menyatakan, bahwa nomifensin tidak meninggikan frekuensi serangan epilepsi pada 8 penderita yang diberi nomifensin.

Madalena *et al.* (1973) dan Amin *et al.* (1978) melakukan percobaan yang sama terhadap berturut-turut: 2 orang dan seorang penderita dengan penyakit jantung.

Dari percobaan-percobaan tersebut di atas tak ditemukan efek sampingan kardiovaskular, juga bila terjadi dosis yang berlebihan (Vohra *et al.*, 1978). Hindmarch *et al.* (1979) dalam kesimpulannya terhadap 60 wanita pengendara sukarelawan yang turut dalam penelitian pengaruh nomifensin terhadap kemampuan mengendarai mobil, menyatakan bahwa nomifensin tidak mengganggu kemampuan mengendarai mobil.

Matz (1979) dalam penelitiannya terhadap 65 penderita depresi, menyatakan bahwa nomifensin cukup efektif dengan pemberian sekali di pagi hari dengan dosis 75—150 mg. Dosis yang dianjurkan adalah 75 mg untuk depresi ringan, 100 mg untuk depresi sedang dan 200 mg untuk depresi berat.

BAHAN DAN CARA

Percobaan klinik ini adalah "clinical trial phase IV" atau "postmarketing drug surveillance", merupakan suatu percobaan terbuka (*non-blind*) dan berpola "same subjects or matched subjects design".

Percobaan ini telah memenuhi 3 kriteria "medical act": kegiatan ini mencakup pemberian obat kepada penderita oleh dokter, ada bukti-bukti, bahwa obat yang diberikan bermanfaat bagi penderita, pemberian obat bertujuan mengetahui untung ruginya pemakaian obat tersebut.

Tujuan percobaan adalah untuk mengetahui khasiat nomifensin terhadap penderita depresi dan efek sampingannya. Parameter keberhasilan terapi adalah penurunan intensitas depresi pada observasi terminal dibandingkan dengan intensitas depresi inisial. Instrumen yang dipakai adalah "Hamilton Depression Rating Scale" (Hamilton, 1960) atau HDRS dengan batasan (*cut-off point*) skor 17. Dalam seleksi penderita hanya dipakai demarkasi diagnostik dan tidak menggunakan antisipasi prognostik (Feinstein, 1970). Kriteria diagnostik ialah penderita dengan skor HDRS 17 ke atas. Kriteria ko-morbid hanya dibatasi de-

ngan tidak mengikutsertakan penderita hamil, penderita dengan agitasi yang hebat dan kelaianan jantung yang menyolok, demikian pula penderita dengan epilepsi. Kriteria preterapi yang diperhatikan hanya status sosial ekonomi dan tingkat pendidikan. Tak ada pembatasan sex, tapi ada pembatasan umur (15—25 tahun).

Dua puluh enam penderita depresi pria dan wanita, berumur antara 16—25 tahun dengan skor HDRS antara 17—42 memasuki percobaan ini, yang dilakukan antara Oktober 1983—Maret 1984. Mereka adalah penderita rawat jalan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito di Yogyakarta. Sebelum pemberian nomifensin, dilakukan pemeriksaan intensitas depresi (DEPR I). Kemudian diberikan nomifensin dengan dosis pagi 50 mg dan siang 50 mg selama 1 minggu. Akhir minggu pertama dilakukan pemeriksaan intensitas depresi lagi (DEPR II). Terapi dilanjutkan dengan pemberian nomifensin dengan dosis yang sama selama satu minggu. Pada akhir minggu ke II dilakukan pemeriksaan lagi dengan intensitas depresi (DEPR III).

Selama percobaan diobservasi selain kemajuan, juga efek sampingan. Pemeriksaan laboratorium dan ECG dikerjakan selama percobaan. Pemeriksaan intensitas depresi dilakukan oleh 2 orang calon psikiater, yang sudah dilatih dalam menggunakan HDRS. Untuk menghindari "examiner's bias" telah dilakukan *cross-test* terhadap dua penderita ini.

HASIL

Selama percobaan ini 6 penderita dengan alasan tidak muncul lagi di klinik rawat jalan, terpaksa tidak diikuti-sertakan dan 20 penderita bisa dianalisis: 12 orang dianalisis sampai minggu kedua, 8 orang dianalisis pada akhir minggu pertama. Status sosial ekonomi dinilai dengan cara Singarimbun & Penny (1976). Tingkat pendidikan dengan cara Collete (1976).

Analisis yang dipakai adalah "pairwise t-test of differences between two item means" (t-test for related means) dan dicoba pula dicari korelasi antara variabel-variabel: DEPR I, DEPR II, DEPR III, pendidikan dan keadaan sosial ekonomi.

TABEL 1. — Daftar penderita, intensitas depresi, pendidikan dan keadaan sosial ekonomi.

Nomor Penderita	DEPR I 1	DEPR II 2	DEPR III 3	Pendidikan 4	Keadaan Sosial Ekonomi 5
1	34	15	M	9	6250
2	23	34	28	9	5950
3	31	15	12	12	6150
4	42	27	26	10	5650
5	22	20	16	12	2000
6	37	9	10	12	7500
7	26	20	16	10	3500
8	39	25	21	10	7150
9	33	27	15	16	5995
10	20	18	14	12	2250
11	25	12	9	12	7250
12	33	29	M	9	2550
13	19	17	17	12	750

TABEL 1. — Lanjutan

Nomor Penderita	DEPR I	DEPR II	DEPR III	Pendidikan	Keadaan Sosial Ekonomi
	I	2	3	4	5
14	23	10	9	12	19000
15	19	15	M	12	1250
16	24	20	M	9	4250
17	17	10	M	9	7800
18	23	17	M	17	5750
19	41	29	M	12	12000
20	36	20	M	10	8150

TABEL 2. — Daftar hasil pemeriksaan korelasi antara variabel-variabel: DEPR I, DEPR II, DEPR III, pendidikan dan keadaan sosial ekonomi

Variabel	N	Koefisien Korelasi & Probable Error
1 DEPR I	20	R = ,397
2 DEPR II		P = ,0803 NS
1 DEPR I	12	R = ,237
3 DEPR III		P = ,5354 NS
2 DEPR II	12	R = ,901
3 DEPR III		P = ,0002 **
1 DEPR I	20	R = -,105
4 PENDIDIKAN		P = ,6629 NS
2 DEPR II	20	R = -,144
4 PENDIDIKAN		P = ,5518 NS
3 DEPR III	12	R = -,571
4 PENDIDIKAN		P = ,0504 *
1 DEPR I	20	R = ,273
5 SOS EK		P = ,2433 NS
2 DEPR II	20	R = -,186
5 SOS EK		P = ,561 NS
3 DEPR III	12	R = -,332
5 SOS EK		P = ,2922 NS
4 PENDIDIKAN	20	R = ,048
5 SOS EK		P = ,8349 NS

* bermakna ** sangat bermakna NS tidak bermakna

Terdapat perbedaan yang sangat bermakna dalam arti penurunan antara *mean* DEPR I & DEPR II; DEPR I & DEPR III dan DEPR II & DEPR III.

Efek sampingan yang tercatat, 3 orang mengeluh agak terganggu tidurnya, tetapi tidak sampai menghentikan atau mengurangi dosis. Kenaikan suhu badan, mulut kering, berdebar-debar, mual dan sakit kepala tak dijumpai. Hasil-hasil korelasi tak dinilai, karena terbatasnya contoh.

TABEL 3. -- Daftar hasil pemeriksaan *pairwise t-test* antara mean DEPR I, DEPR II dan DEPR III

	Mean	N	T
1 DEPR I	28,35	20	-4,786
2 DEPR II	19,45		
SE	1,859		P = 0003 **
1 DEPR I	28,333	12	-4,838
3 DEPR III	16,083		
DE	2,532		P = 0008 **
2 DEPR II	19,5	12	-3,512
3 DEPR III	16,083		
SE	,973		P = 005 **

DISKUSI

Percobaan klinik ini merupakan percobaan yang menggambarkan penggunaan nomifensin yang agak longgar pengontrolannya, jadi sesuai dengan situasi praktek dokter di luar institusi medik yang ketat, dengan ciri-ciri: kriteria diagnostik, ko-morbid dan preterapi yang tidak terlalu ketat hingga mirip dengan atribut populasi pasien praktek partikular atau klinik rawat jalan.

Pembatasan penderita depresi yang tak bisa dimasukkan dalam percobaan hanya dengan cara-cara yang bisa dijangkau oleh dokter praktek partikular atau dokter umum dengan fasilitas yang relatif terbatas. Hal ini bisa dikerjakan, karena nomifensin telah melampaui tahap-tahap evaluasi obat: farmakologi-toxikologi praklinik dengan hewan percobaan, penelitian farmasi dan penelitian klinik tahap I (efek farmakologi pada sekelompok kecil manusia sukarelawan); tahap II (apakah hasil tahap I cukup bermakna bagi pengobatan, dengan parameter kesembuhan atau pengurangan gejala klinik, jadi persoalan "risk and benefit" obat); tahap III (meneliti hal-hal yang belum terungkap pada tahap II, seperti efek sampingan, bagaimana profil aktivitas obat bila digunakan terhadap penderita-penderita yang tidak terkontrol ketat atau oleh dokter dan tenaga medik yang tidak terlatih; diperlukan jumlah penderita lebih banyak pada tahap ini); tahap IV, lebih bersifat survei sesudah obat dipasarkan, untuk mengungkap hal-hal yang belum terlihat pada tahap-tahap sebelumnya, seperti situasi kondisi setempat.

Percobaan ini berpola "same subject design". Karena mempunyai pola seperti tersebut di atas, tidak diadakan "concurrent control". Satu-satunya komparasi yang bisa disajikan adalah "historic control" atau "literature control" yang memenuhi persyaratan Pocock (1979), misalnya penelitian Setyanegoro *et al.* (1980) dan penelitian Notosoedirdjo *et al.* (1982).

Hasil percobaan ini baik mengenai efektivitas nomifensin, maupun efek sampingannya tidak berbeda dengan penelitian Setyanegoro *et al.* (1980) dan Notosoedirdjo *et al.* (1982).

KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

Percobaan ini menunjukkan, bahwa dengan takaran terapeutik (pagi 50 mg, siang 50 mg) nomifensin efektif secara bermakna ($p = 0,005 - 0,0003$) da-

lam mengurangi intensitas depresi pada penderita-penderita depresi yang berumur antara 15—25 tahun, dengan efek sampingan yang sangat minimal.

Tidak dianjurkan penggunaan nomifensin pada penderita depresi dengan kelainan ginjal, hamil dan penyakit jantung berat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada Hoechst Pharmaceutical Company yang telah memberikan Nomifensin (Merital (R)) untuk kepentingan penelitian ini; penghargaan kepada Dr. Rossi Sanusi yang telah melakukan analisa penelitian dan dr. Soesilo Setyodarmoko yang telah membuat "slides".

KEPUSTAKAAN

- Amin, M. M., Ban, T. A., & Lehman, H. E. 1978 Nomifensine in the treatment of depression. A report of the Canadian part of a transcultural study. *Psychopharm. Bull.* 14:35-43.
- Asberg, M., Bertilsson, L., Tuck, D., Cronholm, B., & Sjöqvist, F. 1973 Indolcamine metabolites in the cerebrospinal fluid of depressed patients before and during treatment with nortryptiline. *Clin. Pharm. Ther.* 14:277-86.
- Axelrod, J., Whithy, L. C., & Hertting, G. 1961 Effect of psychotropic drugs on the up take of 3-H-norepinephrine by tissues. *Science* 133:883-91.
- Baastrup, P. C. 1966 Lithium-behandling of maniodepressiopsykose. *Nord Psykiat. T.* 20:441-50.
- Collete, H. J. A. 1976 *Epidemiologische Aspecten van het Cervix Carcinoom*. Proefschrift, Rijksuniversiteit te Utrecht. Drukkerij Boeiijinga, Apeldoorn.
- Coppen, A. 1967 The biochemistry of affective disorders. *Brit. J. Psychiat.* 113:1237-64.
- Feinstein, A. R. 1970 Clinical biostatistics IV. The architecture of clinical research (continued). *Clin. Pharmacol. Ther.* 11:595-610.
- Freud, S. 1924 *Collected papers*. The International Psychoanalytic Press, New York.
- Grahame-Smith, D. G., Green, A. R., & Costain, D. W. 1978 Mechanism of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. *Lancet* 1:254-61.
- Hindmarch, I., & Parrott, A. C. 1980 The effects of nomifensine and HOE 8476 on car-driving and related psychomotor performance. *Royal Soc. Med.* 25:47-54.
- Hirschfeld, R. M. A., & Cross, C. K. 1982 Epidemiology of affective disorders. *Arch. Gen. Psychiat.* 39:35-48.
- Holmes, T. H., & Rake, R. H., 1967 The social readjustment rating scale. *J. Psychosom. Res.* 11:213-8.
- Hunt, P., Kannengiesser, M. H., & Raynand, J. P. 1974 Nomifensin: A new potent inhibitor of dopamine uptake into synaptosomes from rat brain corpus striatum. *J. Pharm. Pharmacol.* 26:370-78.
- Iskandar, Y. 1981 Depresi suatu pendekatan psikiatri biologik, dalam Kusumanto Setyonegoro, Yul Iskandar, Rudy Salor & Kedja Musadik (eds): *Depresi*, pp. 63-7. Yayasan Dharma Graha, Jakarta.
- Jung, C. C. 1928 *Contributions to Analytic Psychology*. Harcourt Brace & Co., New York.
- Kallmann, F. J. 1953 *Heredity in Health and Mental Disorder*. W. W. Norton & Co., New York.
- Kennedy, J. G. 1973 Cultural psychiatry, dalam John J. Honigmann (ed.): *Handbook of Social and Cultural Anthropology*, pp. 1119-99 Rand McNally & Co., Chicago.
- Kleinman, A. 1983 The relationship of biomedicine and psychiatry to traditional healing systems. *Proc. Asean Mental Hlth Teach. Sem. on Tradit. Healing*, pp. 66-81. Jakarta.

- Kline, N. S. 1958. Clinical experience with iproniazid (Mardilid). *J. Clin. Exper. Psychopath. Quart. Rev. Psychiat. Neurol.* 19:72-9.
- Kretschmer, E. 1949 *Textbook of Medical Psychology*. Oxford University Press, New York.
- Kuhn, R. 1958 The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochlorida). *Amer. J. Psychiat.* 115:459-64.
- Kruse, H., Hoffmann, I., Gerhards, J., Keven, M., & Schacht, U. 1977 Pharmacological and biochemical studies with three metabolites of nomifensine. *Psychopharmacol.* 53:117-26.
- Leonard, B. E. 1975 Neurochemical and neuropharmacological aspects of depression. *Int. Rev. Neurobiol.*, 18:357-64.
- Maas, J. W. 1978 Clinical implications of pharmacological differences among antidepressants, dalam M. A. Lipton, A. Diniascio & K. F. Killman (eds): *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, pp. 955-61. Raven Press, New York.
- Madalena, J. C., Asevedo, O. F., de Morais, M. L., Santana, R. L., Rzezinsky, P. C., Almeida, M. J., & Lovenkron, T. S. 1973 A new antidepressive psychotropic substance, nomifensine: First clinical trials. *Rev. Bras. Clin. Ther.* 2:311-21.
- Masserman, J. H. 1946 *Principles of Dynamic Psychiatry*. W. B. Saunders, Philadelphia.
- Matz, R. S. 1980 Clinical trials with nomifensine in the USA. *Royal Soc. Med.* 25:73-80.
- Meyer, A. 1935 Scope and teaching of psychobiology. *J. A. Am. Coll.* 10:93-112.
- Nawishy, S., Triple, M. R., & Richens, A. 1980 Antidepressants and epilepsy: The place of nomifensine. *Royal Soc. Med.* 25:11-16.
- Notosoedirdjo, M. Hendromartono & Ananda, J. B. 1982 *Clinical Assessment on the Efficacy and Safety of Nomifensine*. Universitas Airlangga, Surabaya.
- Pacock, C. I. 1979 The combination of randomized and historical control in clinical trial. *J. Chron. Dis.* 29:175-88.
- Prawirohardjo, S. 1984 *Depresi*. Bagian Kedokteran Jiwa Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Salety, E., & Taeuber, K. 1980 Serum levels of nomifensine and pharmacodynamics assessed by the computer-pharmacology-EGG. *Royal Soc. Med.* 25:31-8.
- Schacht, U., & Heptner, W. 1974 Effect of nomifensine (HOE 984) a new antidepressant, on the uptake of noradrenaline in rat-brain synaptosomes. *Biochem. Pharmacol.* 23:3413-24.
- Schildkraut, J. J. 1965 The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiat.* 122:509-518.
- Setyonegoro, K., Iskandar, Y., Anwar, A. H., Reverger, R. Banunaek, Tjahjana, L., & Segol, N. 1980 Clinical experience with nomifensine. *Kongr. Nas. II PNPCh*, Bandung.
- Singarimbun, M., & Penny, D. H. 1976 *Penduduk dan Kemiskinan*. Bhatara Karya Aksara, Jakarta.
- Stonier, P. D., & Wittels, P. Y. 1980 Clinical profile of nomifensine. *Royal Soc. Med.* 25:131-40.
- Sulser, F., & Bickel, M. H. 1962 On the role of brain catecholamines in the antiserpine action of desmethylimipramine. *Pharmacologist* 4:178-87.
- Thoits, P. A. 1982 Conceptual, methodological and theoretical problems in studying social support as a buffer against life stress. *J. Hlth Soc. Behav.* 23:145-59.
- Vohra, J. K., Burrows, G. D., McIntyre, I., & Davies, B. 1978 Cardiovascular effects of nomifensine. *Lancet*, 2:902-909.
- Wheaton, B. 1983 Stress, personal coping resources, and psychiatric symptoms: An investigation of interactive models. *J. Hlth Soc. Behav.* 24:208-229.