

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Andropause

1. Definisi

Kata andropause diambil dari bahasa Yunani, yaitu *andro* yang berarti pria dan *pause* yang artinya penghentian. Jadi, secara harfiah andropause dapat diartikan sebagai berhentinya proses fisiologis pada pria (Setiawati, 2006). Mekanisme terjadinya andropause adalah karena menurunnya fungsi reproduksi pria yang berakibat menurunnya kadar testosteron dalam darah dibawah angka normal. Keadaan ini disebut juga *hypogonadism*. Selain andropause, istilah lain yang sering digunakan untuk keadaan menurunnya kadar testosteron yaitu menopause pria, *viropause*, *Partial Androgen Deficiency in Aging Male* (PADAM), *Partial Testosterone Deficiency in Aging Male* (PTDAM), adrenopause (*deficiency dehydroapiandrosteron/DHEA* dan *DHEA Sulphate/DHEAS*), somatopause (*deficiency growth hormon/GH* dan *Insulin like Growth Factor I/IGF-1*), dan penopause (Setiawan, 2007).

2. Gejala dan tanda

Menurut Setiawan (2010) Gejala dan keluhan yang timbul pada pria andropause bersifat kompleks. Gejala dan keluhan tersebut meliputi:

1. Aspek Vasomotor

Gejala dan keluhan yang timbul antara lain gejalak panas, berkeringat, susah tidur (insomnia), dan rasa gelisah dan takut.

2. Aspek Fungsi Kognitif dan Suasana Hati

Gejala dan keluhan yang timbul antara lain mudah lelah, menurunnya motivasi, berkurangnya ketajaman mental/intuisi, keluhan depresi, hilangnya rasa percaya diri.

3. Aspek Virilitas

Gejala dan keluhan yang timbul antara lain menurunnya kekuatan dan berkurangnya tenaga, menurunnya kekuatan dan massa otot, kehilangan bulu-bulu seksual tubuh, penumpukan lemak pada daerah abdominal, serta osteoporosis.

4. Aspek Seksual

Gejala dan keluhan yang timbul antara lain menurunnya minat terhadap seksual, perubahan tingkah laku dan aktifitas seksual, kualitas orgasme menurun, berkurangnya kemampuan ereksi, berkurangnya kemampuan ejakulasi, dan menurunnya volume ejakulasi.

3. Faktor

Menurut Setiawan (2010), andropause dapat disebabkan oleh berbagai faktor antara lain:

1. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan yang berperan dalam terjadinya andropause ialah adanya pencemaran lingkungan yang bersifat kimia, psikis, dan faktor diet atau makanan. Faktor yang bersifat kimia yaitu pengaruh bahan kimia yang bersifat *estrogenic*. Bahan kimia tersebut antara lain DDT, asam sulfur, *difocol*, pestisida, insektisida, herbisida, dan pupuk kimia. Efek estrogenik yang ditimbulkan dari bahan-bahan tersebut dapat menyebabkan penurunan hormon testosteron. Sedangkan faktor psikis yang berperan yaitu kebisingan, ketidaknyamanan, dan keamanan tempat tinggal. Dan faktor diet yang berpengaruh yaitu kebiasaan mengkonsumsi alkohol dan diet yang tidak seimbang.

2. Faktor Organik

Faktor organik yang berperan dalam terjadinya andropause yaitu adanya perubahan hormonal. Pada pria yang telah mengalami penuaan, perubahan hormonal yang terjadi antara lain:

a. Hormon Testosteron

Hormon Testosteron adalah zat androgen utama yang tidak hanya diproduksi oleh testis, tapi juga oleh ovarium pada wanita dan kelenjar adrenal. Dalam keadaan normal, kira-kira hanya

2% hormon testosteron berada dalam bentuk bebas (tidak terikat), sisanya terikat pada *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), dan hanya sedikit yang terikat pada albumin serta *cortisol binding globulin*. Sedangkan yang menunjukkan bioavailabilitas testosteron ialah yang memiliki bentuk bebas dan terikat pada albumin, bukan yang terikat pada SHBG. Pada usia lanjut terdapat penurunan jumlah testosteron bebas dan bioavailabilitasnya, seiring dengan meningkatnya SHBG. Kondisi yang dapat mempengaruhi penurunan kadar hormon testosteron ialah penuaan, keturunan, peningkatan BMI, stress fisik maupun psikis, dan atrofi testis akibat trauma, orchitis, serta varikokel. Sedangkan kondisi yang mempengaruhi peningkatan SHBG, sehingga dapat mempengaruhi jumlah testosteron bebas adalah obat-obatan. Obat yang dapat meningkatkan SHBG antara lain estrogen, obat anti epilepsi, serta golongan barbiturate. Selain itu SHBG dapat meningkat akibat penurunan *Insulin Growth Factor-1 (IGF-1)*.

- b. Hormon *dehydroepiandrosteron* (DHEA) dan *dehydroepiandrosteron sulphate* (DHEAS)

Hormon DHEA dan DHEAS merupakan hormon yang berbentuk steroid C-19 dan merupakan steroid terbesar dalam tubuh manusia. Hormon ini terutama disekresi oleh zona retikularis kelenjar adrenal. Dalam darah, hormon ini terutama

berbentuk ikatan dengan sulfat disebut sebagai *dehydroepiandrosteron sulfat* (DHEAS). Konsentrasi DHEAS dalam darah kira-kira 300-500 kali konsentrasi konsentrasi DHEA. Sekresi DHEAS selain oleh kelenjar adrenal, sebagian kecil berasal dari konversi DHEA jaringan perifer. Hormon DHEAS, terutama akan dimetabolisir menjadi DHEA, kemudian berubah lagi menjadi α 5-androstenedion, kemudian akhirnya menjadi testosteron. Sisanya, sebagian kecil akan dimetabolisir menjadi α 5-androstenediol sulfat tanpa kehilangan gugus sulfatnya dan atau sebaliknya. DHEA dalam sirkulasi kebanyakan berasal dari DHEAS dan sebagian kecil berasal dari kelenjar adrenal. DHEA yang berasal dalam sirkulasi sebagian besar terikat albumin, sisanya pada SHBG dan dalam bentuk bebas. Puncak kadar DHEA/DHEAS ialah pada umur 20-30 tahun. Berikutnya mulai terjadi penurunan secara perlahan-lahan dengan kecepatan kira-kira 2% per tahun.

3. Faktor Psikogenik

Faktor-faktor psikogenik yang sering dianggap dapat mendorong timbulnya keluhan adropause antara lain:

- 1) Pensiun;
- 2) Penolakan terhadap kemunduran;
- 3) Stress tubuh atau fisik;

Untuk mekanisme pasti mengenai hubungan berbagai gangguan psikologis dalam terjadinya berbagai keluhan pria andropause, belumlah begitu jelas. Akan tetapi berbagai gangguan psikologis tersebut dapat menurunkan kadar testosteron dalam darah perifer.

4. Diagnosis

Menurut Indrayanto (2009) dalam menegakkan diagnosa andropause dapat dilakukan dengan cara yaitu:

1. Perubahan Hormonal, dengan pemeriksaan laboratorium mengukur kadar testosteron serum, total testosteron, testosteron bebas, SHBG, DHEA, DHEAs, dll.
2. Perubahan Mental dan Fisik, dikonfirmasi dengan pemeriksaan fisik, fungsi tubuh, dan pemeriksaan psikologi.
3. Perubahan Tingkah Laku, dikonfirmasi dengan anamnesa.

Cara lain untuk mempermudah penegakan diagnosa andropause dapat dilakukan dengan menggunakan daftar pertanyaan mengenai gejala-gejala hipoandrogen yang dikembangkan oleh kelompok studi St. Louis-ADAM dari Kanada. *ADAM test* memuat 10 pertanyaan tentang gejala andropause, "ya/tidak" yang dijawab oleh subjek penelitian. Bila menjawab "ya" untuk pertanyaan 1 dan 7 atau ada 3 jawaban "ya" selain nomor tersebut, maka kemungkinan besar pria tersebut mengalami andropause. Sepuluh daftar pertanyaan *ADAM* dari program St. Louis ini

terbukti mempunyai sensitivitas 88% dan spesifitas 60% serta akan mengenal andropause simptomatik pada sebagian besar kasus.

B. Depresi

1. Definisi

Depresi merupakan penyakit mental yang paling sering pada pasien yang berusia diatas 60 tahun dan merupakan penyakit yang paling umum terjadi dengan tampilan gejala tidak spesifik (Sudoyo, 2009). Depresi merupakan salah satu gangguan mental yang sering ditemukan pada pasien geriatri. Secara umum depresi ditandai oleh suasana perasaan yang murung, hilang minat terhadap kegiatan, hilang semangat, lemah, lesu, dan rasa tidak berdaya. Pada pasien usia lanjut tampilan yang paling umum adalah keluhan somatis, hilang selera makan dan gangguan pola tidur (Dewi, 2007). Sumber lain mendefinisikan depresi sebagai salah satu terganggunya fungsi manusia yang berkaitan dengan alam perasaan sedih dan gejala penyertanya, termasuk perubahan psikomotor, pola tidur dan nafsu makan, konsentrasi, anhedonia, kelelahan, rasa putus asa dan tak berdaya, serta gagasan bunuh diri (Kaplan, 1997).

2. Epidemiologi

Menurut Kaplan (1997):

1. Jenis Kelamin

Pada pengamatan yang hampir universal, terlepas dari kultur atau negara, terdapat prevalensi gangguan depresif berat yang dua kali lebih besar pada wanita dibandingkan laki-laki.

2. Usia

Rata-rata onset untuk gangguan depresif berat adalah kira – kira 40 tahun, 50 % dari semua pasien mempunyai onset antara usia 20-50 tahun.

3. Ras

Prevalensi gangguan mood tidak berbeda dari satu ras ke ras lain.

4. Status Perkawinan

Pada umumnya, gangguan depresif berat terjadi paling sering pada orang yang tidak memiliki hubungan intrapersonal yang erat atau bercerai atau berpisah

5. Pertimbangan Sosioekonomi dan Kultural

Gangguan depresif yang lebih tinggi dari biasanya ditemukan pada kelompok sosioekonomi yang rendah. Depresi mungkin lebih sering ditemukan di daerah pedesaan daripada di daerah perkotaan.

3. Etiologi

Faktor penyebab depresi dapat dibagi menjadi faktor biologis, faktor genetika dan faktor psikososial. Ketiganya mungkin dapat berinteraksi antara satu dengan yang lain (Kaplan, 1997).

1. Faktor Biologis

Sejumlah penelitian melaporkan bahwa pada pasien gangguan mood terjadi kelainan metabolit neurotransmitter yang bekerja untuk menyampaikan impuls antar saraf. Neurotransmitter yang berperan yaitu norepinefrin dan serotonin yang termasuk dalam senyawa amin biogenik yang mengatur sistem emosional di sistem limbik dan hipotalamus. Terjadinya penurunan neurotransmitter tersebut dan memiliki respon neuroendrokin yang abnormal dapat mencetuskan terjadinya depresi. Selain norepinefrin dan serotonin, depresi juga dipengaruhi oleh dopamin, kelainan neuroendokrin seperti penurunan kadar melatonin, FSH, LH, dan testosteron.

2. Faktor Genetika

Data genetik menyatakan bahwa salah satu faktor penting dalam perkembangan gangguan mood adalah genetika. Tetapi pola penurunan genetik jelas melalui mekanisme yang kompleks bukan saja tidak mungkin untuk menyingkirkan efek psikososial, tetapi faktor nongenetik kemungkinan memainkan peranan kausatif dalam perkembangan gangguan mood pada sekurangnya beberapa orang.

Jika orang tua menderita depresi maka anak 8–18 kali untuk menderita gangguan bipolar 1 dan 2.

3. Faktor Psikososial

1) Peristiwa kehidupan dan stres lingkungan

Beberapa klinisi sangat memercayai bahwa peristiwa kehidupan memainkan peranan primer atau utama dalam depresi. Klinisi lain menyatakan bahwa peristiwa kehidupan hanya memiliki peranan terbatas dalam onset dan waktu depresi. Data yang paling mendukung menyatakan bahwa peristiwa kehidupan paling berhubungan dengan perkembangan depresi selanjutnya adalah kehilangan orangtua sebelum usia 11 tahun. Stresor lingkungan yang paling berhubungan dengan onset suatu episode depresi adalah kehilangan pasangan.

2) Faktor kepribadian pramorbid.

Tidak ada sifat atau tipe kepribadian tunggal yang secara unik mempredisposisikan seseorang kepada depresi. Semua manusia, apapun pola kepribadiannya dapat dan memang menjadi depresi dalam keadaan yang tepat, tetapi tipe kepribadian tertentu seperti obsesif kompulsif dan histerikal mungkin berada dalam resiko yang lebih besar untuk mengalami depresi daripada tipe kepribadian antisosial, paranoid, dan lainnya yang menggunakan

proyeksi dan mekanisme pertahanan mengeksternalisasikan lainnya.

3) Faktor psikoanalitik dan psikodinamika.

Berikut pendapat beberapa pakar mengenai faktor psikoanalitik dan psikodinamika:

a. Sigmund Freud

Sigmund Freud mendalilkan suatu hubungan antara kehilangan objek dan melankolia. Ia menyatakan bahwa kekerasan yang dilakukan pasien depresi diarahkan secara internal karena identifikasi dengan objek yang hilang. Ia membedakan melankolia atau depresi dari duka cita atas dasar bahwa pasien terdepresi merasakan penurunan harga diri yang melanda dalam hubungan dengan perasaan bersalah dan mencela diri sendiri, sedangkan orang berkabung tidak demikian.

b. Melanie Klein

Melanie Klein menghubungkan depresi dengan posisi depresif. Ia mengerti siklus manik depresif sebagai pencerminan kegagalan pada masa anak-anak untuk mendapatkan introjeksi mencintai. Di dalam pandangannya, pasien depresi menderita akibat permasalahan bahwa mereka mungkin memiliki objek cinta yang dihancurkan melalui

destruktivitas dan ketamakan mereka sendiri. Sebagai akibat dari destruksi yang dikhayalkan tersebut, mereka mengalami penyiksaan oleh objek lain yang dibenci.

c. E. Bibring

E. Bibring memandang depresi sebagai suatu keadaan afektif primer yang tidak dapat melakukan apa-apa terhadap agresi yang diarahkan ke dalam. Selain itu, ia memandang depresi sebagai suatu afek yang berasal dari ketegangan di dalam ego antara aspirasi seseorang dan kenyataan seseorang. Jika pasien terdepresi menyadari bahwa mereka tidak hidup sesuai idealnya, sebagai akibatnya mereka merasa putus asa dan tidak berdaya.

d. Heinz Kohut

Baru-baru ini, Heinz Kohut mendefinisikan kembali depresi didalam istilah psikologi diri. Jika objek diri yang diperlukan untuk bercermin, kekembaran, atau idealisasi tidak datang dari orang yang bermakna, orang yang terdepresi merasakan suatu ketidaklengkapan dan putus asa karena tidak menerima respon yang diinginkan. Didalam pengertian tersebut respon tertentu di dalam lingkungan adalah diperlukan untuk mempertahankan harga diri dan perasaan kelengkapan.

4) Ketidakberdayaan yang dipelajari (*learned helplessness*).

Di dalam percobaan di mana binatang secara berulang dipaparkan dengan kejutan listrik yang tidak dapat dihindarinya, binatang akhirnya menyerah dan tidak melakukan usaha sama sekali untuk menghindari kejutan selanjutnya. Mereka belajar bahwa mereka tidak berdaya. Pada manusia yang terdepresi, kita dapat menemukan keadaan ketidakberdayaan yang mirip. Menurut teori ketidakberdayaan yang dipelajari, depresi dapat membaik jika klinisi mengisi pada pasien yang terdepresi suatu rasa pengendalian dan penguasaan lingkungan. Klinisi menggunakan teknik perilaku berupa dorongan yang menyenangkan dan positif di dalam usaha tersebut.

5) Teori kognitif

Menurut teori kognitif, interpretasi yang keliru (*misinterpretation*) kognitif yang sering adalah melibatkan distorsi negatif pengalaman hidup, penilaian negatif, pesimisme, dan keputusasaan. Pandangan negatif yang dipelajari tersebut selanjutnya menyebabkan perasaan depresi.

4. Gejala

Manusia bereaksi secara holistik, sehingga pada depresi terdapat komponen psikologik dan komponen somatik (Maramis, 2005).

1. Gejala-gejala psikologik yang ada pada depresi yaitu: menjadi pendiam, rasa sedih, pesimistik, putus asa, nafsu bekerja dan nafsu bergaul berkurang, tidak dapat mengambil keputusan, lekas lupa, timbul pikiran-pikiran bunuh diri. Perlu dibedakan antara perasaan yang kadang-kadang timbul bahwa hidup ini tidak ada gunanya, dan pemikiran khusus tentang bunuh diri, serta rancangan bunuh diri yang sering.
2. Gejala-gejala somatik yaitu: penderita kelihatan tidak senang, lelah, tak bersemangat atau apatis, bicara dan gerak-geriknya pelan dan kurang hidup, terdapat anoreksia (kadang-kadang makan terlalu banyak sebagai pelarian), insomnia (sukar untuk tertidur) dan konstipasi.

Menurut ICD 10 gejala – gejala depresi yaitu (Sudoyo, 2009):

1. Gejala utama depresi adalah:
 - 1) Perasaan (afek) yang depresif.
 - 2) Hilangnya minat dan kegembiraan.
 - 3) Berkurangnya energi yang menuju meningkatnya keadaan mudah lelah (rasa lelah yang nyata sesudah kerja sedikit saja) dan menurunnya aktifitas.
2. Gejala lainnya adalah:
 - 1) Konsentrasi dan perhatian berkurang.
 - 2) Harga diri dan kepercayaan diri berkurang

- 3) Gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna
- 4) Pandangan masa depan yang suram dan pesimistis.
- 5) Gagasan atau perbuatan yang membahayakan diri atau bunuh diri
- 6) Tidur terganggu
- 7) Nafsu makan berkurang
- 8) Menurunnya libido

5. Diagnosa

Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) digunakan untuk menentukan derajat depresi. *Hamilton Rating Scale for Depression* ini telah digunakan sebagai *gold standard* untuk penilaian dari depresi selama lebih dari 40 tahun (Bagby et al., 2004). HRS-D terdiri atas 17 item yaitu (Clin, 1967):

1. Keadaan perasaan depresi
2. perasaan bersalah
3. bunuh diri
4. insomnia awal
5. insomnia tengah
6. insomnia akhir
7. kerja dan kegiatan-kegiatannya
8. kelambanan
9. kegelisahan dan agitasi

10. anxietas psikis
11. anxietas somatik
12. gejala somatik dan gastrointestinal
13. gejala somatik umum
14. gejala genital
15. hipokondriasis
16. kehilangan berat badan
17. insight.

Untuk penilaian derajat depresi dilakukan dengan menjumlah nilai yang diperoleh dari masing-masing item sehingga hasil yang didapatkan sebagai berikut:

Tabel 1. Jumlah Skor dan Derajat Depresi

Hasil skor	Derajat depresi
0-6	Tidak ada
7-17	Ringan
18-24	Sedang
lebih dari 24	Berat

6. Derajat

Dalam menentukan derajat dari depresi, berdasarkan gejala – depresi menurut ICD 10 (Sudoyo, 2009).

1. Gejala utama depresi adalah:
 - 1) Perasaan (afek) yang depresif.

- 2) Hilangnya minat dan kegembiraan.
 - 3) Berkurangnya energi yang menuju meningkatnya keadaan mudah lelah (rasa lelah yang nyata sesudah kerja sedikit saja) dan menurunnya aktifitas.
2. Gejala lainnya adalah:
- 1) Konsentrasi dan perhatian berkurang.
 - 2) Harga diri dan kepercayaan diri berkurang
 - 3) Gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna
 - 4) Pandangan masa depan yang suram dan pesimistis.
 - 5) Gagasan atau perbuatan yang membahayakan diri atau bunuh diri
 - 6) Tidur terganggu
 - 7) Nafsu makan berkurang
 - 8) Menurunnya libido

Berdasarkan gejala tersebut di atas dapat dikategorikan derajat depresi dengan menggunakan diagnostik sebagai berikut (Maslim, 2004):

1. Depresi ringan
 - 1) Minimal harus ada 2 atau 3 gejala utama.
 - 2) Ditambah minimal 2 dari gejala lainnya.
 - 3) Tidak ada gejala yang berat di antaranya.
 - 4) Lamanya seluruh episode berlangsung minimal 2 minggu.

- 5) Hanya sedikit kesulitan dalam pekerjaan dan kegiatan sosial yang biasanya dilakukan.
2. Depresi sedang
 - 1) Minimal harus ada 2 atau 3 gejala utama.
 - 2) Ditambah minimal 3 (dan sebaiknya 4) dari gejala lainnya.
 - 3) Lamanya seluruh episode berlangsung minimal 2 minggu
 - 4) Menghadapi kesulitan nyata untuk meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan dan urusan rumah tangga
3. Depresi berat
 - 1) Semua gejala utama depresi harus ada.
 - 2) Ditambah minimal 4 gejala lainnya, dan beberapa di antaranya harus berintensitas berat.
 - 3) Bila ada gejala penting misalnya agitasi dan retardasi mental yang mencolok, maka pasien mungkin tidak mau atau tidak mampu melaporkan gejalanya secara rinci.
 - 4) Episode depresi harus berlangsung minimal 2 minggu, tetapi jika gejalanya amat berat dan beronset sangat cepat, maka dibenarkan untuk menegakkan diagnosa dalam kurun waktu kurang dari 2 minggu.
 - 5) Penderita tidak mampu meneruskan kegiatan sosial, pekerjaan atau urusan tangga, kecuali pada taraf yang sangat terbatas.

C. Hubungan andropause dengan depresi

Gejala-gejala andropause berhubungan dengan berkurangnya kadar testosteron dalam plasma yang diakibatkan oleh adanya penurunan massa sel Leydig, disfungsi testikular (hipogonad primer), disfungsi yang mengontrol homeostasis hipotalamus-hipofisis (hipogonad sekunder), peningkatan protein pengikat hormon seks yaitu *Sex Hormone Binding Globulin* (SHGB), dan berkurangnya bioavailabilitas testosteron. Penelitian yang akhir-akhir ini dipublikasikan menyatakan bahwa kadar testosteron yang rendah berkaitan dengan gejala depresi dan gangguan psikologis lainnya. Beberapa laporan menyatakan efek dari rendahnya kadar testosteron dapat menyebabkan kehilangan kemampuan dalam berkonsentrasi, perubahan suasana hati, emosional, mudah marah, merasa rendah diri, merasa lemah, gangguan memori, kelelahan, berkurangnya kemampuan intelektual, berkurangnya minat terhadap keadaan sekitar, dan hipokondriasis. Kesemuanya merupakan gejala klinik dari depresi (Pazuchowski, 2009).

Hal yang menjadi pertimbangan penting untuk para psikiater yaitu penelitian akhir-akhir ini menyatakan bahwa pria-pria yang menderita depresi mempunyai tingkat testosteron yang lebih rendah daripada pria tanpa depresi. Bagi beberapa pria, peningkatan level testosteron bebas dapat terbukti menjadi terapi antidepresan yang efektif. Banyak penelitian menunjukkan bahwa mempertahankan level testosteron bebas ke dalam keadaan ideal dapat mengembalikan kekuatan, stamina, kognisi, fungsi jantung, seksualitas, dan

harapan pada pria menua termasuk meringankan depresi (Pazuchowski, 2009).

Hipotetsis lain yang mendukung adanya hubungan antara depresi dengan kadar testosteron yang lemah yaitu (Wong, 2011):

1. Estrogen dan androgen yang akan berefek pada mood dan perilaku, dimana hubungan terjadi pada hormon sex dan neurotransmitter termasuk serotonin.
2. Pada perbedaan *gender*, testosteron yang mungkin memiliki efek proteksi pada patogenesis dari depresi, hal ini dibuktikan dengan prevalensi depresi lebih banyak dialami oleh wanita.
3. Kejadian depresi pada usia lanjut, merupakan hubungan antara testosteron yang rendah namun hal tersebut masih perlu penelitian–penelitian lebih lanjut.

Testosteron dapat dibentuk melalui metabolisme dari hormon DHEAS, akan menjadi DHEA, kemudian berubah lagi menjadi σ 5-androstenedion, kemudian akhirnya menjadi testosteron (Setiawan, 2010). DHEA merupakan hormon neurosteroid yang disintesis di sistem saraf dan berasal dari kolsterol yang berhubungan dengan depresi. Pada orang yang mengalami depresi, akan terjadi penurunan kadar DHEA dan DHEAS, dimana kadar hormon tersebut juga menurun dengan bertambahnya usia. DHEA yang banyak digunakan sebagai antidepresan bekerja di GABA (*Gamma Aminobutirat Acid*). Pada pasien depresi memiliki kadar GABA yang rendah. Hal ini dibuktikan

melalui kadar GABA lebih rendah yang terdapat pada cairan serebrospinal. GABA berhubungan dengan depresi pada kortikal temporal dan frontal, dan juga merupakan regulator penting dari dopamin yang berhubungan dengan depresi (Genud, 2009). DHEA dan DHEAS juga berperan pada neurobiology pada depresi, melalui hubungan antara sigma reseptor 1 agonis DHEA, noradrenaline, dan serotonin neurotransmisi. Penurunan serotonin dan dopamin yang merupakan penyebab dari depresi, namun penjelasan dalam patogenesis hal tersebut menjadi depresi masih belum adekuat (Malkesman, 2009).