

Psikofarmakologi Berbasis Hormon: Perbedaan Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat Psikoaktif pada Perempuan

Toward Hormone-Aware Psychopharmacology: Gender-Specific Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychoactive Drugs in Women

Revanda Nafa Mustofa^{1*}, Reynatha C. A. Pangsidang², Rinda Dwi Sartika³

^{1,2,3}Faculty of Military Pharmacy, The Republic of Indonesia Defence University, Sentul, Indonesia.
Email: revandanafam@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Perbedaan jenis kelamin biologis dan fluktuasi hormon reproduksi dapat memengaruhi respons perempuan terhadap obat psikotropik melalui perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik. **Tujuan:** Tinjauan ini bertujuan menganalisis pengaruh fase hormonal terhadap efektivitas dan keamanan terapi psikofarmaka pada perempuan. **Metode:** Penelitian ini menggunakan desain tinjauan literatur naratif terhadap publikasi tahun 2021–2026 yang membahas pengaruh hormon terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik obat psikotropik pada perempuan. **Hasil:** Pada trimester ketiga kehamilan, konsentrasi plasma beberapa antidepresan golongan SSRI dan SNRI dapat menurun hingga 90% pada kasus tertentu, kemudian meningkat kembali setelah persalinan. Kontrasepsi oral yang mengandung estrogen dapat menurunkan konsentrasi lamotrigin lebih dari 50% melalui peningkatan metabolisme oleh UGT1A4. Perempuan juga dilaporkan memiliki konsentrasi serum beberapa antipsikotik 56–72% lebih tinggi dibandingkan laki-laki pada dosis standar, yang berpotensi meningkatkan risiko hiperprolaktinemia dan pemanjangan interval QT. Selain itu, gangguan regulasi neurosteroid allopregnanolone dan reseptor GABA-A diduga berperan dalam patofisiologi gangguan disforik pramenstruasi. **Kesimpulan:** Terapi psikofarmaka pada perempuan perlu mempertimbangkan perubahan hormonal sepanjang kehidupan melalui pendekatan *hormone-aware psychopharmacology*. Pemantauan kadar obat terapeutik dan penyesuaian dosis secara individual dapat dipertimbangkan untuk mengoptimalkan efektivitas dan keamanan terapi.

Kata kunci: Perbedaan jenis kelamin; Obat psikotropik; Farmakokinetik; Kontrasepsi hormonal; Gangguan disforik pramenstruasi.

Abstract

Background: Biological sex differences are important determinants of responses to psychotropic drugs. Women exhibit significant pharmacokinetic and pharmacodynamic variability due to fluctuations in reproductive hormones. *Objective:* This narrative review aims to analyze the impact of hormonal phases on mental health therapy in women. *Methods:* A narrative literature review was conducted on publications from 2021 to 2026. *Results:* During the third trimester of pregnancy, plasma concentrations of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) decrease substantially, by up to 90% for paroxetine, followed by a postpartum rebound that may increase the risk of toxicity. Additionally, estrogen-containing oral contraceptives induce the UGT1A4 enzyme, reducing lamotrigine concentrations by more than 50% and increasing the risk of toxicity during hormone-free intervals. For antipsychotic therapy, women achieve serum drug concentrations 56–72% higher than men at standard doses, increasing the risk of hyperprolactinemia and QT interval prolongation. Furthermore, the underlying mechanisms of premenstrual dysphoric disorder are associated with impaired GABA-A receptor δ -subunit plasticity in response to the neurosteroid allopregnanolone. *Conclusion:* Psychopharmacological prescribing for women should adopt a hormone-aware approach, incorporating therapeutic drug monitoring and dose adjustments based on life stages to optimize treatment efficacy and safety.

Keywords: Sex differences; Psychotropic drugs; Pharmacokinetics; Hormonal contraceptives; Premenstrual dysphoric disorder.

*Corresponding author: Revanda Nafa Mustofa, Faculty of Military Pharmacy, The Republic of Indonesia Defence University, Sentul, Indonesia.

E-mail : revandanafam@gmail.com

Doi : 10.35451/jfm.v9i1.3989

Received : September 30, 2026, Accepted: October 29, 2026, Published: October 30, 2026

Copyright: © 2026 Revanda Nafa Mustofa (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Depresi merupakan beban kesehatan yang signifikan, dan kelompok perempuan muda di Indonesia paling terdampak. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 mencatat prevalensi depresi nasional sebesar 1,4%, tertinggi pada kelompok usia 15–24 tahun (2%) dengan prevalensi 2,8% pada perempuan muda, sementara hanya 10,4% penderita pada kelompok usia tersebut yang mencari pengobatan [1]. Pada saat yang sama, perempuan usia reproduksi yang menjalani terapi psikofarmaka menghadapi kadar hormon yang berubah-ubah sepanjang siklus hidupnya. Perbedaan jenis kelamin biologis karena itu semakin diakui sebagai determinan penting respons terhadap obat psikotropik dalam praktik klinis maupun penelitian [2], [3].

Perempuan berbeda dari laki-laki dalam komposisi tubuh, volume plasma, aktivitas enzim, dan paparan hormon, yang semuanya dapat mengubah farmakokinetik dan farmakodinamik obat [4], [5]. Secara khusus, jenis kelamin perempuan dan estrogen telah dikaitkan dengan perbedaan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat, dengan keterlibatan enzim sitokrom P450 (CYP), jalur UDP-glukuronosiltransferase (UGT), dan protein transpor seperti P-glikoprotein [5]. Perbedaan ini penting secara klinis karena dosis standar dapat menghasilkan konsentrasi subterapeutik yang berisiko menyebabkan kekambuhan, atau konsentrasi berlebih yang meningkatkan efek samping, pada perempuan yang menjalani terapi psikiatri [2], [3].

Pengaruh hormonal sangat relevan dalam kesehatan mental perempuan karena perubahan endokrin terjadi berulang sepanjang siklus menstruasi dan lebih substansial selama kehamilan serta menopause [6], [7]. Estrogen dan progesteron bukan hanya hormon reproduksi, tetapi juga neuromodulator yang dapat memengaruhi jalur serotonergik, dopaminergik, dan sistem saraf pusat lain yang menjadi target obat psikoaktif [5], [8]. Selain itu, kontrasepsi oral dapat mengubah paparan obat psikotropik melalui interaksi obat-obat dua arah, yang menambah kompleksitas persepsian pada perempuan usia reproduksi [9]. Risiko interaksi ini nyata dalam praktik di Indonesia: studi pada 349 pasien rawat jalan menemukan potensi interaksi obat pada 92,8% pasien, dan jumlah obat yang digunakan berhubungan bermakna dengan risiko interaksi tersebut [10]. Dengan demikian, satu pasien yang sama dapat memerlukan strategi dosis yang berbeda pada fase kehidupan yang berbeda.

Sejumlah penelitian terbaru telah mulai mengukur dampak fase hormonal tersebut secara langsung. Pada kehamilan, pemodelan farmakokinetik berbasis fisiologi (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) memprediksi penurunan konsentrasi total pada trimester ketiga sebesar 56% untuk sertraline, 55% untuk escitalopram, dan 90% untuk paroksetin dibandingkan kondisi tidak hamil [11]. Studi kohort prospektif pada 30 perempuan hamil menunjukkan bahwa rasio konsentrasi terhadap dosis (S)-sitalopram meningkat 63% pada 6–8 minggu pascapersalinan, dengan besaran perubahan yang dipengaruhi fenotipe CYP2C19 [12]. Pada siklus menstruasi, studi pilot terhadap 27 perempuan dengan gangguan afektif melaporkan bahwa konsentrasi bupropion berubah bermakna antar fase siklus, sedangkan venlafaksin menunjukkan kecenderungan serupa [13]. Pada antipsikotik, studi BeSt InTro menunjukkan konsentrasi serum terkoreksi dosis 72% lebih tinggi untuk amisulprid dan 56% lebih tinggi untuk aripiprazol pada perempuan dibandingkan laki-laki [14]. Adapun pada perempuan pengguna kontrasepsi hormonal, penelitian terbaru mengevaluasi risiko kegagalan kontrasepsi dan kejadian tidak diinginkan akibat penggunaan bersama kontrasepsi oral kombinasi dan obat psikotropik [15].

Meskipun demikian, bukti tersebut masih terfragmentasi. Setiap penelitian umumnya berfokus pada satu fase hormonal, satu golongan obat, atau satu aspek saja, sering kali dengan ukuran sampel kecil atau desain pilot [12], [13]. Bukti interaksi kontrasepsi hormonal dengan antipsikotik tertentu bahkan masih berupa laporan kasus [16], dan rekomendasi yang tersedia cenderung disusun per kondisi klinis, misalnya skizofrenia [17], bukan lintas fase hormonal. Di Indonesia, studi penggunaan obat yang tersedia, misalnya pada terapi antiepilepsi dengan 53,14% pasien perempuan [18], bersifat deskriptif mengenai pola persepsian, sedangkan pelaporan reaksi obat yang tidak diinginkan di Asia Tenggara masih rendah [19], sehingga masalah yang terkait jenis kelamin dan hormon berpotensi tidak terdeteksi. Akibatnya, berdasarkan penelusuran literatur penulis pada periode 2021–2025, belum ditemukan sintesis yang menghubungkan perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik obat psikoaktif lintas fase hormonal perempuan, yaitu kehamilan dan pascapersalinan, siklus menstruasi, penggunaan kontrasepsi hormonal, serta menopause, menjadi implikasi praktis bagi pemantauan kadar obat dan

penyesuaian dosis. Padahal, pemantauan obat terapeutik (*therapeutic drug monitoring*, TDM) telah didorong untuk diperluas penggunaannya dalam neuropsikofarmakologi [20].

Kebaruan (*novelty*) artikel ini terletak pada tiga hal. Pertama, tinjauan ini mengintegrasikan empat fase hormonal dalam satu kerangka psikofarmakologi berbasis hormon (*hormone-aware psychopharmacology*) [2], bukan membahasnya secara terpisah. Kedua, tinjauan ini memadukan aspek farmakokinetik (misalnya induksi UGT1A4 oleh estrogen dan perubahan klirens pada kehamilan) dengan aspek farmakodinamik (misalnya disregulasi neurosteroid dan reseptor GABA-A serta peningkatan pengikatan transporter serotonin pada gangguan disforik pramenstruasi) [21], [22]. Ketiga, temuan dirangkum menjadi implikasi praktis berupa rekomendasi pemantauan kadar obat dan penyesuaian dosis yang disajikan dalam bentuk tabel (Tabel 1–4) untuk memudahkan penerapan klinis.

Berdasarkan urgensi dan kesenjangan tersebut, artikel ini bertujuan menganalisis farmakokinetik dan farmakodinamik obat psikoaktif yang spesifik jenis kelamin serta dampak pengaruh hormonal terhadap efektivitas dan keamanan terapi kesehatan mental pada perempuan. Secara khusus, tinjauan ini bertujuan (1) menelaah perubahan farmakokinetik antidepresan selama kehamilan dan pascapersalinan; (2) menelaah variasi konsentrasi obat psikoaktif sepanjang siklus menstruasi serta mekanisme neurosteroid pada gangguan disforik pramenstruasi; (3) menganalisis variabilitas konsentrasi antipsikotik berdasarkan jenis kelamin serta interaksi lamotrigin dengan kontrasepsi hormonal; (4) menelaah depresi terkait menopause dan pertimbangan terapi hormon; dan (5) merumuskan implikasi klinis berupa pemantauan kadar obat dan penyesuaian dosis secara individual.

2. METODE

2.1 Desain penelitian

Artikel ini disusun menggunakan desain tinjauan literatur naratif (*narrative literature review*) untuk mengkaji farmakokinetik dan farmakodinamik obat psikoaktif yang spesifik jenis kelamin serta dampak pengaruh hormonal terhadap terapi kesehatan mental pada perempuan. Tinjauan naratif sesuai untuk mengintegrasikan bukti dari tinjauan mekanistik, studi klinis, studi pilot, dan evaluasi terapi ketika literatur bersifat heterogen dalam desain dan ukuran luaran [5], [9].

2.2 Sumber data dan strategi pencarian

Pencarian literatur difokuskan pada publikasi tahun 2021 sampai 2025 yang terindeks di Google Scholar, PubMed, dan Scopus untuk memprioritaskan bukti terbaru mengenai perbedaan jenis kelamin, hormon reproduksi, variasi siklus menstruasi, respons obat psikotropik, dan pertimbangan terapi yang spesifik perempuan [2], [13]. Kata kunci pencarian meliputi *sex differences in psychotropic drugs*, *female sex estrogens pharmacokinetics*, *hormonal influences on antidepressant response*, *psychotropic drugs menstrual cycle*, *oral contraceptives psychotropic interactions*, dan *menopause depression hormone therapy* [5], [6].

2.3 Kriteria inklusi dan eksklusi

Artikel yang disertakan adalah publikasi jurnal berbahasa Inggris yang telah ditelaah sejawat (*peer-reviewed*) dan membahas perempuan, perbedaan jenis kelamin, pengaruh hormonal, atau aspek farmakokinetik atau farmakodinamik obat psikoaktif [4], [23]. Artikel dieksklusi apabila berada di luar periode 2021–2025, tidak jelas relevan dengan terapi psikotropik pada perempuan, atau membahas endokrinologi umum tanpa kaitan bermakna dengan farmakologi psikiatri [3], [7].

3. HASIL

Perbedaan jenis kelamin biologis memengaruhi farmakokinetik obat karena perempuan dan laki-laki berbeda dalam komposisi tubuh, paparan hormon, fungsi enzim hati, dan sistem transpor obat. Pada perempuan, estrogen terbukti memengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat melalui jalur seperti enzim CYP,

UGT, dan P-glikoprotein [5]. Dalam konteks obat psikotropik, perbedaan ini penting karena dapat memengaruhi konsentrasi obat, kebutuhan dosis, dan risiko efek samping.

3.1 Perubahan farmakokinetik antidepresan selama kehamilan dan pascapersalinan

Perubahan fisiologis selama kehamilan, terutama pada trimester ketiga, menyebabkan penurunan paparan sebagian besar antidepresan. Pemodelan farmakokinetik berbasis fisiologi (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) menunjukkan penurunan konsentrasi obat total sekitar 56% untuk sertraline, 55% untuk escitalopram, dan 90% untuk paroksetin [11], sebagaimana dirangkum pada Tabel 1. Kondisi ini dapat menyebabkan paparan obat subterapeutik apabila dosis tidak disesuaikan. Sebaliknya, segera setelah persalinan tubuh mengalami *rebound* pascapersalinan, yaitu klirens obat berangsur kembali ke tingkat normal, yang berpotensi meningkatkan konsentrasi sitalopram hingga 63% dalam 6–8 minggu [12]. Pemantauan obat terapeutik (*therapeutic drug monitoring*, TDM) sangat dianjurkan pada masa transisi ini untuk mencegah efek samping.

Tabel 1. Perubahan Farmakokinetik Antidepresan pada Kehamilan (Trimester Ketiga) dan Periode Pascapersalinan

Nama Obat	Penurunan Konsentrasi (Trimester Ketiga)	Rasio Tali Pusat terhadap Ibu (Paparan Janin)	Temuan Utama/Perubahan Pascapersalinan	Sumber
Sertraline	~56%	0,45	Paparan yang menurun berkaitan dengan gejala depresi	[11]
Escitalopram	~55%	0,91 atau 0,70	Pemodelan PBPK memprediksi penurunan yang signifikan	[11]
Paroksetin	~90%	0,58	Risiko sangat tinggi terhadap pemberian dosis subterapeutik	[11]
Fluoksetin	~24,9% (dibandingkan pascapersalinan)	~0,3	Konsentrasi obat meningkat secara bertahap setelah persalinan (<i>rebound</i> pascapersalinan)	[24]
Venlafaksin	Membutuhkan dosis 225 mg dibandingkan 150 mg	~1,0 (paparan tinggi)	Konsentrasi obat menurun seiring bertambahnya usia kehamilan	[25]
Sitalopram	Penurunan signifikan selama fase luteal	–	Peningkatan konsentrasi obat sebesar 63% dalam 6–8 minggu pascapersalinan	[12]

3.2 Konsentrasi obat psikoaktif selama siklus menstruasi

Siklus menstruasi merupakan salah satu contoh paling jelas bagaimana fluktuasi hormonal dapat memengaruhi respons obat psikoaktif pada perempuan. Estrogen dan progesteron bervariasi di sepanjang fase menstruasi, dan perubahan ini dapat mengubah baik paparan obat psikotropik maupun ekspresi gejala psikiatri [5]. Bukti langsung menunjukkan bahwa konsentrasi obat psikotropik dapat berubah sepanjang siklus menstruasi, dengan variasi signifikan pada bupropion dan kecenderungan perubahan konsentrasi pada venlafaksin [13]. Temuan ini mengindikasikan bahwa perubahan hormon ovarium dapat memengaruhi kadar psikotropik yang beredar pada pasien yang sama dari waktu ke waktu [13].

3.3 Strategi terapi gangguan disforik pramenstruasi

Mekanisme yang mendasari gangguan disforik pramenstruasi (*premenstrual dysphoric disorder*, PMDD) dikaitkan dengan gangguan plastisitas subunit δ reseptor asam gamma-aminobutirat tipe A (GABA-A) sebagai respons terhadap neurosteroid allopregnanolone (ALLO) [21]. Strategi terapi PMDD berdasarkan mekanisme neurosteroid ALLO–GABA-A dirangkum pada Tabel 2.

Tabel 2. Strategi Terapi PMDD Berdasarkan Mekanisme Neurosteroid (ALLO–GABA-A)

Jenis Intervensi	Mekanisme Terapeutik (Kaitan ALLO–GABA-A)	Temuan fMRI/PET Spesifik	Sumber
Penghambat ambilan kembali serotonin selektif (SSRI): sertraline/fluoxetine	Menormalkan sensitivitas neurosteroid dan meningkatkan sintesis allopregnanolone (ALLO).	Melawan peningkatan pengikatan transporter serotonin (SERT) sekitar 18% pada fase pramenstruasi.	[22], [26], [27]
Obat yang menargetkan steroid neuroaktif (<i>neuroactive steroid</i> , NAS)	Secara langsung melibatkan jalur ALLO–GABA-A untuk menstabilkan sinyal saraf.	Menormalkan respons amigdala yang hiperaktif terhadap rangsangan emosional.	[27]
Supresi ovulasi	Menghentikan fluktuasi hormonal yang memicu lonjakan neurosteroid siklik.	Menghilangkan “jendela pemicu” gejala suasana hati siklik.	[26], [28]
Medroksiprogesteron asetat	Interaksi minimal dengan lamotrigine dibandingkan metode yang mengandung estrogen.	Menghindari induksi UGT1A4 sehingga konsentrasi obat tetap stabil.	[29], [30]

3.4 Variabilitas konsentrasi serum antipsikotik berdasarkan jenis kelamin

Perempuan cenderung menunjukkan konsentrasi serum antipsikotik yang jauh lebih tinggi daripada laki-laki pada dosis yang disesuaikan dengan berat badan yang setara. Studi BeSt InTro menunjukkan bahwa konsentrasi serum amisulpride 72% lebih tinggi dan aripiprazole 56% lebih tinggi pada perempuan [14], sebagaimana disajikan pada Tabel 3. Akibatnya, perempuan menunjukkan kerentanan yang lebih besar terhadap pemanjangan interval QT (>500 ms) dan hiperprolaktinemia, dengan angka prevalensi mencapai 93% pada perempuan dibandingkan 72% pada laki-laki. Data dari basis data FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) selanjutnya menunjukkan *reporting odds* efek samping metabolik dan endokrin yang secara signifikan lebih tinggi pada perempuan, terutama pada penggunaan klopazin dan olanzapin.

Tabel 3. Variabilitas Konsentrasi Serum Antipsikotik Berdasarkan Jenis Kelamin (Dosis Terkoreksi)

Nama Obat	Konsentrasi Serum pada Perempuan (dibandingkan Laki-laki)	Temuan Mekanistik	Sumber
Amisulpride	72% lebih tinggi	Risiko tinggi overdosis pada dosis standar	[14]
Aripiprazole	56% lebih tinggi	Secara klinis, dosis pada laki-laki cenderung lebih tinggi	[14]
Klopazin	Sekitar dua kali lipat lebih tinggi	Berinteraksi dengan kontrasepsi oral yang mengandung estrogen sebagai inhibitor	[16]
Olanzapin	40–60% lebih tinggi	Perempuan lebih rentan terhadap efek samping metabolik	[17]

3.5 Interaksi lamotrigine dan kontrasepsi hormonal

Lamotrigine menunjukkan interaksi dua arah yang sangat signifikan dengan kontrasepsi hormonal kombinasi (*combined hormonal contraceptives*, CHC). Estrogen menginduksi jalur glukuronidasi melalui UGT1A4, sehingga menurunkan konsentrasi serum lamotrigine lebih dari 50% [29]. Isu keamanan utama muncul selama interval bebas hormon (minggu bebas pil), ketika konsentrasi lamotrigine dapat meningkat 80–100% dibandingkan kadar saat penggunaan pil aktif, sehingga meningkatkan risiko pusing, diplopia, bahkan reaksi kulit yang serius. Penggunaan kontrasepsi yang hanya mengandung progestin atau alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) non-hormonal karena itu lebih dianjurkan untuk menunjang stabilitas suasana hati yang lebih baik. Rincian interaksi tersebut disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Interaksi Rinci antara Lamotrigin dan Kontrasepsi Hormonal

Metode Kontrasepsi	Mekanisme Induksi	Dampak terhadap Lamotrigin	Sumber
Oral kombinasi (CHC)	Estrogen menginduksi jalur UGT1A4.	Kadar turun >50% selama fase pil aktif.	[29]
Interval bebas hormon	Penghentian induksi enzim secara mendadak.	Lonjakan kadar 80–100%, meningkatkan risiko toksisitas (pusing, diplopia).	[29]
Cincin vagina	Absorpsi sistemik etinil estradiol.	Penurunan konsentrasi plasma yang signifikan.	[29]
Progestin saja/AKDR	Metabolisme lintas pertama hati minimal.	Netral secara farmakokinetik; memberikan profil terapeutik yang paling stabil.	[30]

3.6 Depresi terkait menopause dan pertimbangan berbasis hormon

Depresi terkait menopause merupakan area penting dalam kesehatan mental perempuan karena transisi menopause disertai perubahan hormonal yang substansial, terutama fluktuasi dan penurunan estrogen, yang dapat memengaruhi suasana hati, tidur, kognisi, dan respons terapi [6]. Fluktuasi estrogen di sistem saraf pusat selama transisi menopause dapat berdampak psikologis negatif pada sebagian perempuan, dan terapi hormonal berbasis estrogen dapat berperan dalam terapi depresi yang berkaitan dengan menopause [6]. Terapi antidepresan lini pertama yang lazim digunakan mungkin hanya memberikan hasil yang moderat pada populasi ini, sehingga meningkatkan minat terhadap strategi berbasis hormon [6].

Di sisi lain, hubungan antara terapi hormon dan depresi tidak selalu bersifat menguntungkan. Terapi hormon yang diberikan secara sistemik sebelum dan selama menopause telah dikaitkan dengan risiko depresi yang lebih tinggi pada periode tertentu setelah terapi dimulai, sedangkan terapi hormon yang diberikan secara lokal dikaitkan dengan risiko depresi yang lebih rendah pada perempuan yang lebih tua [7]. Temuan ini menunjukkan bahwa efek terapi hormon dapat bergantung pada rute pemberian, waktu, dan karakteristik pasien, dan bukan mencerminkan satu manfaat antidepresan yang seragam [7].

Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa depresi terkait menopause tidak seharusnya didekati dengan asumsi sederhana bahwa estrogen selalu bermanfaat atau selalu berbahaya. Pertimbangan berbasis hormon perlu diindividualisasi dengan memperhatikan tahap menopause, riwayat psikiatri, tujuan terapi, dan jenis intervensi hormon yang dipertimbangkan [6,7]. Bukti saat ini mendukung relevansi klinis konteks hormonal pada depresi menopause, tetapi juga menunjukkan bahwa strategi terapi yang optimal masih bergantung pada faktor spesifik pasien dan memerlukan penelitian lebih lanjut [6].

4. PEMBAHASAN

Hasil tinjauan ini menunjukkan bahwa konsentrasi dan respons obat psikotropik pada perempuan bervariasi menurut fase hormonal, yaitu kehamilan dan pascapersalinan, siklus menstruasi, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan menopause, dengan konsekuensi terhadap efikasi dan keamanan terapi. Pembahasan berikut menganalisis temuan tersebut berdasarkan literatur yang dipublikasikan dalam lima tahun terakhir.

4.1 Modulasi hormonal terhadap respons obat psikotropik

Modulasi hormonal terhadap respons obat psikotropik melibatkan mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik. Estrogen dan progesteron bukan hanya hormon reproduksi, tetapi juga regulator neuroaktif yang berinteraksi dengan sistem serotonergik, dopaminergik, dan sistem neurotransmiter lain yang menjadi target antidepresan dan antipsikotik [8]. Karena interaksi ini, status hormonal dapat memengaruhi baik konsentrasi obat dalam tubuh maupun cara sistem saraf pusat merespons obat tersebut [5], [8]. Estrogen dapat mengubah paparan obat melalui efeknya pada metabolisme dan transpor, sehingga berkontribusi pada variabilitas farmakokinetik pada perempuan [5].

Obat psikotropik juga dapat memengaruhi kadar hormon. Antidepresan dapat mengubah konsentrasi hormon seks, meskipun arah dan besarnya perubahan tersebut tidak selalu konsisten antarstudi [8]. Hal ini menunjukkan

adanya hubungan dua arah, yaitu hormon dapat memengaruhi respons psikotropik dan obat psikotropik pada gilirannya dapat mengubah keseimbangan endokrin [8]. Sifat dua arah ini penting secara klinis karena dapat memengaruhi respons terapi, beban efek samping, dan fluktuasi gejala dari waktu ke waktu pada perempuan yang menjalani perawatan psikiatri [2], [8].

Dari perspektif klinis yang lebih luas, respons obat pada perempuan perlu ditafsirkan dalam kerangka yang mempertimbangkan jenis kelamin dan mencakup konteks hormonal. Modulasi hormonal tidak boleh direduksi menjadi sekadar perubahan kadar obat dalam darah, tetapi juga mencakup perubahan sensitivitas reseptor, regulasi neurotransmitter, dan toleransi klinis [2]. Hal ini menjadikan status hormonal sebagai variabel penting dalam interpretasi efektivitas dan keamanan obat psikotropik pada perempuan [2], [5].

4.2 Variabilitas konsentrasi obat sepanjang siklus menstruasi dan risiko misinterpretasi klinis

Relevansi klinis variasi siklus menstruasi melampaui pengukuran farmakokinetik semata. Perubahan hormonal sepanjang siklus menstruasi dapat menjelaskan secara mekanistik mengapa konsentrasi psikotropik tidak tetap stabil pada pasien perempuan yang sama dari waktu ke waktu [5]. Hal ini sangat relevan dalam praktik klinis karena perubahan konsentrasi sepanjang siklus dapat memengaruhi efikasi, toleransi, atau interpretasi hasil TDM [5], [13]. Sintesis bukti dalam literatur TDM juga mengidentifikasi pola kadar darah beberapa obat psikotropik yang bergantung pada fase siklus menstruasi sebagai pertimbangan spesifik jenis kelamin yang bermakna [20].

Temuan ini menunjukkan bahwa fase menstruasi mungkin merupakan sumber variabilitas intra-pasien yang kurang dikenali dalam terapi psikotropik. Apabila konsentrasi obat dan profil hormonal berfluktuasi secara paralel, fase siklus mungkin perlu dipertimbangkan ketika menilai apakah suatu terapi tampak kurang efektif, lebih toksik, atau tidak konsisten pada perempuan usia reproduksi [5], [13]. Meskipun diperlukan lebih banyak studi orisinal, bukti saat ini mendukung dimasukkannya konteks siklus menstruasi dalam penelitian psikofarmakologi di masa depan dan dalam penilaian terapi yang individual [13].

Variabilitas farmakokinetik yang digerakkan oleh hormon merupakan sumber penting fluktuasi intra-individu dalam paparan obat pada perempuan. Seperti telah diuraikan sebelumnya, konsentrasi obat psikotropik seperti bupropion dan venlafaksin dapat bervariasi sepanjang siklus menstruasi [13], yang menunjukkan bahwa perubahan hormonal fisiologis dapat memengaruhi kadar obat pada pasien yang sama dari waktu ke waktu. Variabilitas ini dapat menyebabkan misinterpretasi klinis, yaitu perubahan respons terapi keliru dianggap sebagai ketidakpatuhan, resistensi obat, atau kebutuhan penyesuaian dosis. Selain itu, modulasi enzim pemetabolisme obat dan transporter yang dimediasi estrogen [5] dapat meningkatkan risiko efek samping yang bergantung pada dosis, terutama pada obat dengan indeks terapeutik sempit. Tanpa mempertimbangkan konteks hormonal, terdapat risiko besar pemberian dosis yang tidak tepat dan interpretasi hasil TDM yang tidak akurat.

4.3 Kompleksitas farmakodinamik dan fluktuasi gejala

Selain farmakokinetik, modulasi hormonal juga memengaruhi respons farmakodinamik melalui interaksi dengan sistem neurotransmitter utama, termasuk serotonin, dopamin, dan asam gamma-aminobutirat (GABA) [8]. Estrogen meningkatkan aktivitas serotonergik dan dopaminergik, sedangkan progesteron memodulasi jalur GABAergik, sehingga menghasilkan variabilitas respons obat yang bergantung pada fase sepanjang siklus menstruasi. Mekanisme ini dapat menjelaskan fluktuasi siklik gejala psikiatri yang teramati pada sebagian perempuan meskipun farmakoterapi stabil. Oleh karena itu, perubahan efikasi obat yang tampak tidak selalu perlu ditafsirkan sebagai kegagalan terapi, melainkan sebagai kemungkinan konsekuensi perubahan sensitivitas reseptor dan regulasi neurotransmitter yang dimediasi hormon.

4.4 Interaksi obat–hormon sebagai isu keamanan

Interaksi dua arah antara obat psikotropik dan sistem hormonal merupakan pertimbangan keamanan yang penting dalam praktik klinis. Kontrasepsi oral dapat berperan sebagai obat korban (*victim*) maupun pelaku (*perpetrator*) dalam interaksi farmakokinetik [9], sehingga mengubah paparan obat. Contoh yang relevan secara klinis adalah peningkatan konsentrasi plasma klopazin yang berkaitan dengan kontrasepsi oral yang

mengandung estrogen [16]. Sebaliknya, obat psikotropik juga dapat memengaruhi kadar hormon, yang semakin mendukung sifat dua arah interaksi ini [8]. Meskipun risiko kegagalan kontrasepsi mungkin tidak meningkat secara signifikan, penggunaan kombinasi telah dikaitkan dengan insiden efek samping yang lebih tinggi [15]. Temuan ini menegaskan pentingnya mempertimbangkan interaksi obat–hormon untuk meminimalkan risiko keamanan.

4.5 Menuju peresepan personal berbasis hormon

Bukti yang tersedia mendukung pergeseran menuju pendekatan peresepan psikotropik yang lebih individual dan berbasis hormon pada perempuan. Faktor seperti fase siklus menstruasi, penggunaan kontrasepsi, dan status menopause telah terbukti memengaruhi proses farmakokinetik maupun farmakodinamik [2,5]. Mengintegrasikan konteks hormonal ke dalam pengambilan keputusan klinis dapat meningkatkan ketepatan dan luaran terapi. Strategi yang mungkin dilakukan meliputi penentuan waktu TDM sesuai fase menstruasi, evaluasi respons terapi secara longitudinal, dan pertimbangan penyesuaian dosis yang fleksibel bila secara klinis sesuai. Pendekatan tersebut dapat meningkatkan efikasi terapi sekaligus mengurangi risiko efek samping.

5. KESIMPULAN

Secara keseluruhan, bukti terkini menunjukkan bahwa perempuan tidak boleh diperlakukan sebagai pasien yang seragam secara farmakologis tanpa mempertimbangkan konteks hormonal. Jenis kelamin perempuan, paparan estrogen, fluktuasi siklus menstruasi, penggunaan kontrasepsi, dan menopause semuanya dapat memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat psikoaktif [5,9]. Pengaruh tersebut dapat mengubah konsentrasi obat, respons terapi, dan pola efek samping secara bermakna secara klinis [2,13]. Oleh karena itu, terapi kesehatan mental pada perempuan perlu bergerak menuju strategi peresepan yang lebih individual, mempertimbangkan jenis kelamin, dan berbasis hormon, yang didukung oleh penelitian lanjutan yang lebih kuat [3,5].

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini tidak menerima pendanaan khusus dari lembaga pemberi dana di sektor publik, komersial, maupun nirlaba, dan tidak menggunakan fasilitas penelitian dari pihak di luar institusi pendidikan penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] K. K. R. I. Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, *Depression among young people in Indonesia: Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024.
- [2] I. E. Sommer, B. A. Brand, C. C. M. Stuijt, and D. J. Touw, “Sex differences need to be considered when treating women with psychotropic drugs,” *World Psychiatry*, vol. 23, no. 1, pp. 151–152, 2024, doi: 10.1002/wps.21155.
- [3] M. Mazza, D. De Berardis, and G. Marano, “Keep in mind sex differences when prescribing psychotropic drugs,” *World J. psychiatry*, vol. 14, no. 2, pp. 194–198, 2024, doi: 10.5498/wjp.v14.i2.194.
- [4] A. Franceschini and L. Fattore, “Gender-specific approach in psychiatric diseases: because sex matters,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 896, no. 10, pp. 1–10, 2021, doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173895.
- [5] E. L. Bosch, I. E. C. Sommer, and D. J. Touw, “The influence of female sex and estrogens on drug pharmacokinetics: what is the evidence?,” *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 21, no. 6, pp. 637–647, 2025, doi: 10.1080/17425255.2025.2481891.
- [6] M. Herson and J. Kulkarni, “Hormonal Agents for the Treatment of Depression Associated with the Menopause: M. Herson and J. Kulkarni,” *Drugs Aging*, vol. 39, no. 8, pp. 607–618, 2022, doi: 10.1007/s40266-022-00962-x.
- [7] M. K. Wium-Andersen, T. S. H. Jørgensen, A. H. Halvorsen, B. H. Hartsteen, M. B. Jørgensen, and M. Osler, “Association of hormone therapy with depression during menopause in a cohort of Danish women,” *JAMA Netw. open*, vol. 5, no. 11, pp. 1–10, 2022, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.39491.
- [8] P. Pavlidi, N. Kokras, and C. Dalla, “Antidepressants’ effects on testosterone and estrogens: what do we know?,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 899, no. 10, pp. 1–10, 2021, doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173998.
- [9] G. Schoretsanitis, K. M. Deligiannidis, M. Paulzen, E. Spina, and J. de Leon, “Drug–drug interactions between psychotropic medications and oral contraceptives,” *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 18, no. 6, pp. 395–411, 2022, doi: 10.1080/17425255.2022.2106214.
- [10] S. Saragi and R. Fitriana, “Drug Interactions in Type 2 Diabetes and Hypertension Patients at RSUD dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh,” *J. Farm.*, vol. 8, no. 2, pp. 498–508, 2026, doi: 10.35451/34ygtz72.

- [11] L.-H. Préta *et al.*, “Prediction of Maternal and Fetal Exposure to Escitalopram, Sertraline, and Paroxetine by Combining Human Ex Vivo Placenta Perfusion Data and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: L.-H. Préta *et al.*,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 64, no. 12, pp. 1843–1854, 2025, doi: 10.1007/s40262-025-01574-5.
- [12] C. S. Stika *et al.*, “Changes in S-Citalopram Plasma Concentrations Across Pregnancy and Postpartum,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 118, no. 1, pp. 106–117, 2025, doi: 10.1002/cpt.3642.
- [13] J. Spadi *et al.*, “Changes in psychotropic drug concentrations across the menstrual cycle: a pilot study,” *Ther. Drug Monit.*, vol. 46, no. 2, pp. 195–202, 2024, doi: 10.1097/FTD.0000000000001182.
- [14] S. Hoekstra *et al.*, “Sex differences in antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia spectrum disorder: results from the BeSt InTro study,” *npj Schizophr.*, vol. 7, no. 1, pp. 39–49, 2021, doi: 10.1038/s41537-021-00170-3.
- [15] T. Boehnke, C. Franke, A. Bauerfeind, K. Heinemann, K. Koelkebeck, and C. Kolberg-Liedtke, “Co-administration of combined oral contraceptives and psychotropic drugs: risk of contraceptive failure and adverse events,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 233, no. 6, pp. 621–631, 2025, doi: 10.1016/j.ajog.2025.06.048.
- [16] A. K. Kuhn, M. L. Determan, J. A. Wright, E. Matey, and J. G. Leung, “The potential influence of estrogen-containing oral contraception on clozapine metabolism in a patient with known pharmacogenomic status,” *Ment. Heal. Clin.*, vol. 14, no. 3, pp. 220–223, 2024, doi: 10.9740/mhc.2024.06.220.
- [17] B. A. Brand, E. J. M. Willemse, I. M. H. Hamers, and I. E. Sommer, “Evidence-based recommendations for the pharmacological treatment of women with schizophrenia spectrum disorders,” *Curr. Psychiatry Rep.*, vol. 25, no. 11, pp. 723–733, 2023, doi: 10.1007/s11920-023-01460-6.
- [18] M. N. A. Fatdhilillah, A. E. D. A. Purwaningsih, and E. A. L. Tobing, “Overview of Antiepileptic Drug (AED) Use in Outpatient Patients at UNS Hospital,” *J. Farm.*, vol. 8, no. 2, pp. 721–729, 2026, doi: 10.35451/5s852a48.
- [19] M. S. Manek, C. Wiedyaningsih, and D. Endarti, “A Systematic Review of Healthcare Professionals’ Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Adverse Drug Reaction Reporting in Southeast Asia,” *J. Farm.*, vol. 8, no. 2, pp. 1133–1145, 2026, doi: 10.35451/c3t2v738.
- [20] G. Schoretsanitis, “Establishing and extending the use of therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology,” *Ther. Drug Monit.*, vol. 46, no. 2, pp. 141–142, 2024, doi: 10.1097/FTD.0000000000001171.
- [21] L. Stiernman, E. Comasco, M. Johansson, and M. Bixo, “Transcription of GABAA receptor subunits in circulating monocytes and association to emotional brain function in premenstrual dysphoric disorder,” *Transl. Psychiatry*, vol. 15, no. 1, pp. 255–165, 2025, doi: 10.1038/s41398-025-03465-6.
- [22] J. Sacher *et al.*, “Increase in serotonin transporter binding in patients with premenstrual dysphoric disorder across the menstrual cycle: a case-control longitudinal neuroreceptor ligand positron emission tomography imaging study,” *Biol. Psychiatry*, vol. 93, no. 12, pp. 1081–1088, 2023, doi: 10.1016/j.biopsych.2022.12.023.
- [23] C. Jespersen, M. P. Lauritsen, V. G. Frokjaer, and J. B. Schroll, “Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2024, no. 8, 1996, doi: 10.1002/14651858.CD001396.pub4.
- [24] K. L. Wisner *et al.*, “Concentrations of fluoxetine enantiomers decline during pregnancy and increase after birth,” *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 44, no. 2, pp. 100–106, 2024, doi: 10.1097/jcp.0000000000001821.
- [25] S.-Y. Choi, E. Yang, and K.-H. Shin, “Optimizing Venlafaxine Therapy in Pregnancy: A Maternal–Fetal PBPK Modeling Approach,” *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 11, no. 1, pp. 10367–10382, 2025, doi: 10.2147/dddt.s553888.
- [26] M. Bixo, L. Stiernman, and T. Bäckström, “Neurosteroids and premenstrual dysphoric disorder,” *Br. J. Psychiatry*, vol. 229, no. 1, pp. 92–100, 2026, doi: 10.1192/bjp.2025.103.
- [27] Q. Yang *et al.*, “Neuroactive Steroid Regulation in Premenstrual Dysphoric Disorder: Cross-Integration of Metabolism, Dysfunction, Neurobiology, and Precision Medicine,” *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–10, 2026, doi: 10.2174/011570159x413940251127061938.
- [28] A. J. Krupa *et al.*, “Zinc, copper, and magnesium in premenstrual disorders: a narrative review,” *Pharmacol. Reports*, vol. 77, no. 6, pp. 1612–1626, 2025, doi: 10.1007/s43440-025-00791-w.
- [29] I. Costa and D. Esteves-Sousa, “Lamotrigine, Contraceptives, and Psychiatry: A Narrative Review,” *Cureus*, vol. 17, no. 12, pp. 1–10, 2025, doi: 10.7759/cureus.100392.
- [30] A. R. Davis, H. J. Saadatmand, and A. Pack, “Women with epilepsy initiating a progestin IUD: a prospective pilot study of safety and acceptability,” *Epilepsia*, vol. 57, no. 11, pp. 1843–1848, 2016, doi: 10.1111/epi.13559.