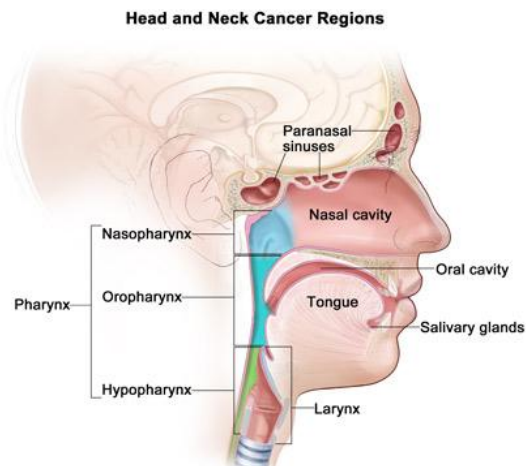


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kepala dan Leher

Kanker kepala dan leher adalah kanker yang tumbuh dari sel skuamous yang melapisi mukosa jaringan di kepala dan leher yang kemudian dikategorikan sesuai dengan tempat dimana ia tumbuh, meliputi rongga mulut, kelenjar saliva, laring, faring, rongga hidung dan sinus paranasal, seringkali disebut karsinoma sel skuamous kepala dan leher. Sementara itu, kanker yang tumbuh pada jaringan otak, mata, esophagus, kulit, tulang dan otot pada kepala dan leher tidak termasuk kanker kepala dan leher.¹³



Gambar 1. Lokasi kanker kepala dan leher.¹³

Kanker nasofaring (KNF) merupakan penyumbang terbesar dari kanker kepala dan leher. Prevalensi KNF yang berobat di Bagian THT-KL RSUP Dr. Kariadi selalu meningkat semenjak tahun 2001 (102 kasus), tahun 2002 (179 kasus), tahun 2003 (178 kasus) hingga November 2004

terdapat 113 kasus. Demikian juga dengan insidensi tumor ganas sinus paranasal dan hidung yang meningkat dari tahun 2001 (45 kasus) hingga tahun 2004 (52 kasus).¹⁴

Ada beberapa hal yang dapat menjadi faktor risiko kanker kepala dan leher. Merokok dan alkohol diketahui sebagai faktor risiko yang paling kuat. Sekitar 75% kasus kanker kepala dan leher disebabkan oleh gaya hidup yang menggabungkan kebiasaan merokok dan minum alkohol.¹⁵ Wyss menemukan bahwa merokok, baik dengan rokok, cerutu maupun pipa, sangat meningkatkan risiko kanker kepala dan leher,¹⁶ begitu juga dengan konsumsi alkohol. Pada bukan peminum, merokok meningkatkan risiko kanker dan terdapat hubungan dosis-respon terhadap frekuensi, durasi dan jumlah rokok yang dikonsumsi. Pada bukan perokok, alkohol meningkatkan risiko kanker hanya ketika alkohol dikonsumsi dalam jumlah yang tinggi dan terbatas pada risiko kanker orofaring dan laring.¹⁵

Seperti kanker pada umumnya, faktor genetik juga berperan disini. Negri¹⁷ menemukan bahwa riwayat kanker kepala dan leher meningkat ketika ada anggota keluarga yang juga menderita dengan hubungan yang signifikan terhadap kanker hipofaring dan laring. Risiko juga meningkat secara signifikan apabila anggota keluarga yang terkena adalah saudara kandung dan bukan orangtua. Perilaku seksual seperti seks oral, suka berganti pasangan dan hubungan seksual sejenis meningkatkan kemungkinan paparan terhadap *human papillomavirus* (HPV) sehingga juga merupakan faktor risiko kanker kepala dan leher.¹⁸

Sementara itu, Anisimov¹⁹ menemukan bahwa faktor usia memiliki hubungan dengan risiko terjadinya kanker secara umum yang dinyatakan dalam tiga hipotesis. Hipotesis pertama adalah bahwa hubungan ini terjadi karena durasi dari proses karsinogenesis itu sendiri. Dengan kata lain, tingginya angka kejadian kanker pada usia lanjut diakibatkan oleh sudah terjadinya paparan yang cukup lama terhadap zat-zat karsinogenik. Hipotesis kedua mengatakan bahwa

perubahan seluler dan molekuler selama proses penuaan memberikan lingkungan yang kondusif bagi terbentuknya sel tumor dan pertumbuhan sel ganas yang sebelumnya laten. Hipotesis ketiga menggabungkan kedua hipotesis sebelumnya, yakni kecenderungan terjadinya kanker pada usia lanjut mencerminkan efek dari beban mutasi kumulatif, meningkatnya “*epigenetic silencing*”, disfungsi telomer dan perubahan lingkungan stroma.

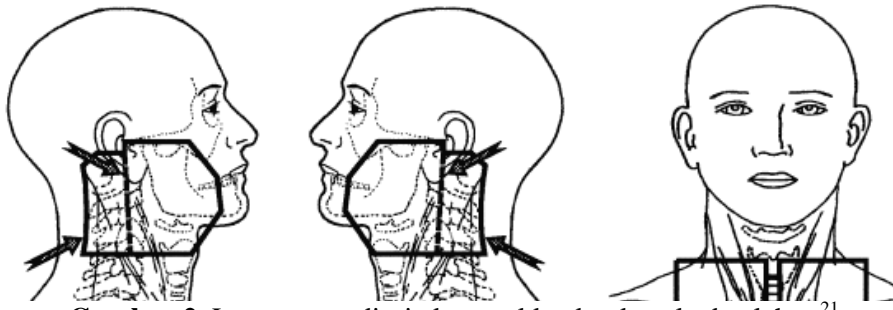
Studi yang dilakukan oleh Leu²⁰ mencatat keberlangsungan hidup lima tahun adalah 45,3% pada pasien usia lanjut, relatif terhadap 88,8% pada pasien dewasa muda. Risiko lebih tinggi terhadap progresivitas penyakit dan kematian terdapat pada pasien usia lanjut dengan keberlangsungan hidup bebas progresi penyakit lima tahun sebanyak 18,7% dibandingkan dengan 81% pada pasien dewasa muda.

Gejala yang ditampilkan bergantung kepada bagian tubuh yang terkena, misalnya kanker pada daerah faring akan menyebabkan nyeri tenggorokan yang tidak hilang, suara menjadi serak, kesulitan menelan, batuk darah sampai nyeri pada telinga. Kanker pada rongga mulut akan menyebabkan nyeri mulut, kesulitan mengunyah, kesulitan berbicara, eritroplakia dan leukoplakia. Kanker di daerah nasal atau sinus paranasal akan menyebabkan adanya penyumbatan pada hidung, berkurangnya indera pembau, penekanan pada area mata sampai telinga, bahkan perdarahan.¹³

2.2 Radioterapi pada Kanker Kepala dan Leher

Radioterapi menggunakan gelombang atau partikel berenergi tinggi seperti sinar x, sinar gamma, elektron atau proton untuk menghancurkan sel-sel kanker.²¹ Siklus sel merupakan hal yang penting disini. Radiasi pertama kali membunuh atau merusak sel yang sedang membelah

secara aktif, dan tidak bekerja efektif untuk sel yang sedang berada dalam fase istirahat (G_0) atau sel dengan laju pembelahan yang lambat. Jumlah dan tipe radiasi yang mencapai sel dan laju pembelahan sel memengaruhi seberapa cepat sel tersebut dapat dirusak atau dibunuh.²²



Gambar 2. Lapangan radiasi eksternal kanker kepala dan leher.²¹

Pemberian terapi radiasi diawali dengan pelukisan target radiasi dan penentuan distribusi dosis optimal. Teknologi radiasi, teknik yang digunakan, fraksionasi dan kemoterapi saling mempengaruhi satu sama lain sehingga memberikan banyak pilihan kombinasi yang dapat memberikan dampak bagi toksisitas maupun kendali tumor.²³

Radioterapi dapat digunakan secara tunggal untuk mengobati sel kanker yang kecil dan belum menyebar (stadium awal) dan sering digunakan untuk mencapai area-area yang sulit dijangkau, seperti bagian posterior lidah atau tenggorokan. Terapi ini juga dapat digunakan ketika pembedahan diperkirakan dapat berdampak pada fungsi penting seperti berbicara atau menelan. Selain itu, apabila kanker di area kepala dan leher sudah terlalu besar atau berpengaruh pada jaringan di sekitarnya (stadium akhir), radioterapi biasanya dikombinasikan dengan terapi lain: setelah pembedahan baik dengan atau tanpa kemoterapi untuk menghancurkan sisa-sisa sel kanker dan mencegah kembalinya sel-sel tersebut, kombinasi dengan kemoterapi tanpa pembedahan, kombinasi dengan cetuximab, dan radioterapi dengan tujuan paliatif yaitu mengurangi gejala kanker.²⁴

Radioterapi sendiri dapat diberikan melalui dua cara, yaitu radioterapi eksternal (teleterapi) yang merupakan cara paling umum digunakan dan radioterapi internal (brakiterapi) dimana sumber radiasi ditanam di sel tumor dan akan dengan sendirinya melepas zat radioaktif selama beberapa hari ke depan.²⁴ Terapi ini biasanya diberikan satu kali selama lima hari dalam satu minggu dengan kisaran waktu 4-7 minggu untuk satu program terapi.²⁵

Dosis radiasi diukur dalam Gray (Gy), yang didefinisikan sebagai penyerapan 1 joule energi tiap kilogram suatu benda (air atau jaringan tubuh manusia) dimana satu Gy sama dengan 100 centigray (cGy). Sinar radiasi yang dilewatkan ke jaringan akan diserap energinya. Semakin tinggi pancaran energi yang diberikan, semakin dalam penetrasinya. Kedalaman tumor pada area kepala dan leher relatif dangkal dibandingkan dengan organ viseral lainnya sehingga energi yang digunakan untuk penanganan kanker kepala dan leher biasanya lebih rendah.²⁶

Dosis total radiasi bergantung kepada lokasi primer dan ukuran tumor, fraksionasi, dan keadaan klinis yang menyertai, termasuk apakah disamping radioterapi, pasien juga menerima kemoterapi. Ketika menggunakan fraksionasi konvensional, tumor primer dan nodus limfe yang terlibat umumnya membutuhkan dosis total 66 Gy (2,2 Gy/fraksi) sampai 72 Gy (2 Gy/fraksi), sedangkan ketika menggunakan hiperfraksionasi, lokasi dengan risiko tinggi biasanya membutuhkan hingga 81,6 Gy (1,2 Gy/fraksi). Radioterapi eksternal dengan fraksionasi konvensional yang menggunakan dosis lebih dari 75 Gy (2 Gy/fraksi) dapat menimbulkan cedera pada jaringan sekitar.²³

Di samping efek yang sangat baik yang dapat diberikan, radioterapi dapat pula menimbulkan efek samping bagi penerimanya. Efek samping awal yang dapat terjadi antara lain kelelahan dan perubahan pada kulit, terutama pada area target terapi. Rose-Ped²⁷ meneliti tentang efek samping radioterapi pada pasien kanker kepala dan leher. Secara umum, letargi dan

kelelahan, xerostomia, perubahan kemampuan mengecap, dan nyeri tenggorokan merupakan efek samping yang paling sering ditemui.

Radioterapi dapat menyebabkan kulit kepala dan wajah menjadi kering, kemerahan dan sedikit gatal. Hal ini mulai terjadi pada minggu ke-2 atau ke-3 terapi. Terapi radiasi juga dapat memberikan dampak buruk pada kelenjar saliva dimana produksi saliva menurun secara irreversibel. Studi menunjukkan bahwa dosis 2,25 Gy dapat menurunkan curah saliva sebanyak 50% dalam 24 jam.²⁸ Atrofi kelenjar yang progresif, fibrosis, dan produksi saliva yang berkurang terjadi di tahap awal terapi dan mulai memberikan sensasi mulut kering dan nyeri sekitar 2-3 minggu pertama,^{24,28} berkurangnya saliva lebih jauh menyebabkan rasa tidak nyaman dan kesulitan menelan.

Dosis fraksionasi 2 Gy/hari menyebabkan eritema mukosa dalam satu minggu pertama, sedangkan dosis terapi harian yang melebihi 2 Gy menyebabkan kerusakan sel membran mukosa sehat di sekitarnya melampaui kemampuan sel tersebut untuk berproliferasi kembali sehingga hampir seluruh pasien kanker kepala dan leher yang menjalani radioterapi mengalami mukositis di minggu ke-3. Mukositis pada area orofaring menyebabkan rasa nyeri mulut dan tenggorokan, serta memengaruhi kemampuan pasien untuk makan dan minum, yang lebih jauh dapat menyebabkan pasien kurang gizi dan turun berat badan.²⁸ Pada umumnya, efek samping muncul di minggu ke-2 terapi dan dapat terus berkembang hingga 7-10 hari setelah terapi selesai kemudian akan membaik kembali di minggu ke 6-8 setelahnya.²⁴

2.3 Geriatric Depression Scale (GDS)

GDS diciptakan atas dasar kesadaran bahwa dibutuhkan suatu instrumen yang dapat membedakan pola gejala depresi dengan karakteristik umum penuaan pada pasien usia lanjut

dengan depresi. Kuesioner ini didesain sederhana, mudah dipahami dan tidak bergantung kepada gejala somatis.²⁹

Yesavage *et al.* pertama kali mengembangkan *Geriatric Depression Scale (GDS)* pada tahun 1983 (versi panjang) lalu kemudian mengembangkan versi pendeknya pada tahun 1986. GDS adalah skala penilaian diri untuk mendeteksi depresi yang sudah digunakan secara luas khususnya pada populasi usia lanjut.

Versi panjang GDS terdiri dari 30 pertanyaan singkat yang cukup dijawab ‘iya’ atau ‘tidak’ oleh partisipan dalam merespon keadaan diri yang mereka rasakan selama kurang lebih seminggu ke belakang. Sementara versi pendek GDS terdiri dari 15 pertanyaan singkat terpilih yang dirangkum dari versi panjang GDS yang memiliki korelasi tertinggi dari gejala depresi tersebut. Versi pendek ini cocok digunakan untuk pasien lanjut usia yang secara fisik kurang sehat dan untuk pasien usia lanjut yang menderita demensia ringan dan sulit berkonsentrasi.³⁰ Pengisian GDS dengan 15 skala hanya membutuhkan waktu 5-7 menit, sedangkan GDS 30 skala membutuhkan 8-10 menit. Pengisian kuesioner GDS juga dapat dilakukan melalui wawancara langsung ataupun melalui telepon.²⁹

Pada versi pendek GDS yang memuat 15 pertanyaan singkat, 10 di antaranya menunjukkan gejala depresi bila responnya positif (iya) sedangkan 5 lainnya (pertanyaan nomor 1,5,7,11,13) menunjukkan gejala depresi bila dijawab secara negatif ‘tidak’.

- Interpretabilitas: hasil penilaian GDS diinterpretasikan ke dalam beberapa skala, yaitu Normal (Skala 0-4) tergantung dari umur, pendidikan dan keluhan partisipan, depresi ringan (Skala 5-8) , depresi sedang (Skala 9-11) dan depresi berat (Skala 12-15).³⁰

- Validitas dan Tingkat Kepercayaan: GDS versi panjang memiliki tingkat sensitivitas sebesar 92 % dan spesifisitas 89 % untuk nilai *cutoff* 10-11. Sementara itu, dengan menggunakan nilai cutoff optimal 5-6, GDS dengan 15 skala menunjukkan sensitivitas sebesar 85% dan spesifisitas sebesar 74%.²⁹ Kedua versi panjang dan pendek GDS dalam sebuah studi validitas berhasil membedakan kondisi depresi dan tidak depresi pada orang dewasa dengan tingkat korelasi yang tinggi ($r = .84, p < .001$). Holroyd menyatakan bahwa secara umum, GDS versi pendek dapat menggantikan penggunaan GDS versi panjang secara adekuat. Skala penilaian GDS sendiri telah di translasi dan di validasi dalam berbagai bahasa di seluruh dunia, termasuk bahasa Indonesia.³¹

2.3.1 Depresi

Depresi merupakan salah satu gangguan mental yang paling sering ditemui.³² Gejala utama pada depresi derajat ringan, sedang, dan berat adalah afek depresif, kehilangan minat dan kegembiraan dan berkurangnya energi yang menuju meningkatnya keadaan mudah lelah dan menurunnya aktivitas. Gejala lainnya meliputi konsentrasi dan perhatian berkurang, harga diri dan kepercayaan diri berkurang, gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna, pandangan masa depan yang suram dan pesimistik, gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri, tidur terganggu dan nafsu makan berkurang. Episode depresif dari ketiga tingkat keparahan diperlukan masa sekurang-kurangnya 2 minggu untuk penegakan diagnosis, namun periode lebih pendek dapat ditegakkan jika gejala luar biasa beratnya dan berlangsung cepat.³³

Pada tahun 2011, sebuah studi untuk menilai tingkat depresi dilakukan di beberapa negara. Berdasarkan wawancara pada 89.037 penduduk, ditemukan bahwa wanita memiliki kemungkinan dua kali lipat mengalami depresi dibandingkan dengan pria dan hubungannya tidak berbeda jauh antara negara maju dan berkembang.³⁴ Sementara itu, Jang³⁵ menemukan bahwa pada wanita usia 75-85 tahun, tidak ada perbedaan yang signifikan antara wanita yang menikah dengan wanita yang bercerai dan janda terhadap gejala depresi. Sedangkan, pria yang bercerai dan duda menunjukkan gejala depresi yang lebih berat dibandingkan dengan pria yang menikah.

2.3.2 Depresi pada Usia Lanjut

Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) belum mengeluarkan kriteria numerik standar yang bisa dijadikan acuan rentang umur bagi masyarakat, tetapi PBB telah setuju bahwa pada usia 60 tahun seseorang dapat dianggap sebagai usia lanjut atau termasuk ke dalam populasi geriatri.³² Sementara itu, Undang-Undang No. 13 tahun 1998 tentang kesejahteraan usia lanjut menyatakan bahwa usia lanjut adalah seseorang yang mencapai usia 60 tahun ke atas.³⁶

Spoletini³⁷ menemukan bahwa sekitar 7% penduduk berusia 60 tahun ke atas menderita depresi unipolar dan bertanggung jawab terhadap 1,6% total disabilitas pada populasi lanjut usia. Penelitian yang dilakukan di Amerika tahun 2004 mendeteksi kejadian depresi pada 17% dari 37% populasi lanjut usia yang menerima pengobatan di layanan kesehatan primer, dengan 30%-nya terdiagnosis memiliki gangguan depresi mayor. Sekitar 3% dari populasi lanjut usia sehat bahkan menderita gangguan depresi mayor dan 75% diantaranya menerima pengobatan pada tingkat layanan primer.⁸

Gambaran gejala depresi pada usia lanjut berbeda dengan dewasa muda. Gejala pada usia lanjut cenderung tidak menyentuh ranah afektif-kognitif yang di dalamnya termasuk disforia dan

rasa tidak berharga, jika dibandingkan dengan dewasa muda. Sementara itu, gangguan tidur, kelelahan atau *fatigue*, keterbelakangan psikomotor, hilangnya ketertarikan terhadap aktivitas sehari-hari dan hilangnya harapan akan masa depan cenderung lebih banyak terjadi pada usia lanjut dibandingkan dengan dewasa muda atau paruh baya.³⁸

Selain itu, apolipoprotein E alel $\epsilon 4$ (APOE4) pada usia lanjut dengan depresi diketahui memiliki hubungan dengan kejadian bunuh diri dan mutasi gen MTHFR, walaupun tidak jauh berbeda antara kondisi depresi dan tidak, namun lebih banyak terdeteksi pada kasus depresi di usia lanjut dibandingkan dengan dewasa muda. Faktor biologis meliputi faktor endokrin, sistem imun dan inflamasi, keganasan, kondisi neuroanatomis dan kardiovaskuler, dengan kelainan serebrovaskuler dilaporkan memiliki asosiasi paling kuat terhadap depresi. Depresi juga diketahui meningkat pada usia lanjut dengan hipertiroidisme, hipotiroidisme, dan kerapuhan tulang.³⁸

Pada usia lanjut, depresi minor lebih umum terjadi dibandingkan dengan depresi mayor, namun bisa berkembang menjadi depresi mayor. Sekitar 15-50% usia lanjut dengan depresi minor mengalami depresi mayor satu atau dua tahun setelahnya. Pasien dengan depresi minor cenderung tidak memerlukan rawat inap, namun 51% dari kelompok tersebut dilaporkan mengalami disabilitas yang lebih parah setiap harinya dibandingkan dengan pasien depresi mayor.⁸

Tingkat depresi meningkat pada siapapun yang memiliki kondisi medis, termasuk populasi lanjut usia. Namun, pengukuran tingkat depresi masih menjadi rintangan saat dilakukan terhadap pasien usia lanjut dikarenakan sudah banyak terjadi komorbiditas dan menjadi lebih sulit apabila gejala depresi menyerupai efek fisiologis langsung dari kondisi medis yang sedang

diderita, utamanya pada pasien kanker yang juga dapat memberikan gambaran kelelahan dan turun berat badan.³²

Pada umumnya, setiap orang memiliki tekanan dalam hidupnya dan setiap orang memiliki cara-cara atau strategi untuk menghadapi tekanan-tekanan tersebut, disebut dengan “coping mechanism” atau mekanisme pertahanan jiwa. Penelitian yang dilakukan oleh Heiwe,³⁹ menunjukkan bahwa dewasa muda yang mengalami kanker cenderung menunjukkan strategi bertahan seperti berolahraga, mencari bantuan profesional, mencari cara baru dalam berpikir dan bertindak, dan mencari bantuan serta dukungan dari keluarga dan teman. Strategi bertahan yang digunakan adalah fokus kepada masalah, fokus kepada emosi, memahami makna kejadian dan meningkatkan aktivitas sosial.

Sementara itu, studi yang dilakukan Moos⁴⁰ menunjukkan bahwa alih-alih menggunakan cara pemecahan masalah, dewasa tua cenderung mengandalkan cara-cara yang mengarah pada pelarian, penjarahan dan aspek-aspek penghindaran diri lainnya ketika dihadapkan pada kesakitan. Studi yang sama juga menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan mekanisme penghindaran diri cenderung lebih rentan terhadap tekanan dan depresi, dan Penley menemukan bahwa strategi pemecahan masalah berhubungan dengan hasil yang lebih baik dan strategi penghindaran diri berhubungan dengan hasil yang lebih buruk.

2.3.3 Depresi pada Kanker Kepala dan Leher

Depresi merupakan keadaan mental yang paling sering ditemui pada pasien kanker, dengan prevalensi berkisar antara 22% sampai 29% bergantung kepada lokasi tumor, stadium, nyeri, status fungsional dan ada atau tidaknya dukungan sosial.⁴¹

Diagnosis dan terapi kanker kepala dan leher dapat memberikan efek bagi fungsi psikologis seorang pasien. Haman menemukan bahwa pasien dengan kanker kepala dan leher memiliki tingkat stress yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan jenis kanker lain. Gejala stress pasca trauma juga dilaporkan lebih tinggi pada pasien kanker kepala dan leher.⁴²

Studi yang dilakukan oleh *Surveillance Epidemiology and End Result (SEER)*⁴³ menunjukkan bahwa angka kejadian bunuh diri lebih tinggi empat kali lipat pada pasien kanker kepala dan leher dibandingkan dengan populasi sehat. Hipotesisnya adalah bahwa tekanan emosional diakibatkan oleh perkembangan penyakit, terapi yang dijalani, dan penurunan atau hilangnya fungsi tubuh dasar seperti bernafas, berbicara, mengunyah dan menelan. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa hanya sedikit sekali pasien yang mengkonsumsi obat antidepresan ataupun mendapatkan perawatan dari psikiater. Tidak adanya diagnosis kesakitan mental sebelum kanker mengisyaratkan bahwa keadaan kanker itu sendiri ataupun melemahnya fungsi tubuh karena progresi penyakit adalah sumber utama terjadinya depresi.

Penelitian yang dilakukan oleh Neilson juga menunjukkan bahwa tingkat depresi pasien kanker kepala dan leher rata-rata meningkat secara signifikan sejak sebelum pemberian radioterapi sampai tiga minggu setelah radioterapi selesai, sedangkan tingkat kecemasan menurun.⁶ Tingkat depresi meningkat dari 15% menjadi 31% dan tingkat kecemasan menurun dari 30% menjadi 17%. Pasien dengan gejala depresi dan kecemasan sebelum terapi tetap berlanjut memiliki gejala-gejala tersebut bahkan meningkat setelah terapi selesai. Neilson juga menemukan korelasi antara depresi dengan efek samping terapi pada kanker kepala dan leher dan pasien dengan gejala klinis yang lebih banyak juga memiliki tingkat depresi dan kecemasan yang lebih tinggi.

Paula⁴¹ meneliti pasien kanker kepala dan leher yang menjalani radioterapi secara longitudinal dan menemukan peningkatan kondisi disforia dari 12,1% sebelum radioterapi menjadi 21,9% setelah radioterapi, serta depresi dari 7,3% menjadi 9,7%. Pasien kanker kepala dan leher yang menjalani terapi dapat mengalami gejala depresi, disebabkan oleh berbagai faktor yang berhubungan dengan kanker itu sendiri maupun terapinya. Pasien-pasien tersebut mengalami perubahan fungsional seperti kesulitan berbicara, menelan, bahkan bernafas yang lebih jauh dapat mengakibatkan depresi. Hal ini menjadi sangat problematik karena kelainan psikologis yang tidak diobati atau bahkan tidak terdiagnosis diketahui berhubungan dengan kejadian bunuh diri, waktu tinggal di rumah sakit yang lebih lama, komplikasi dan ketidakpatuhan terhadap terapi.⁶

Vodermaier⁴⁴ menemukan dalam studinya bahwa gejala kecemasan dan depresi lebih tinggi pada pasien kanker stadium lanjut, kanker dengan metastasis atau prognosis yang buruk. Depresi juga berhubungan dengan lokasi primer kanker, akan tetapi untuk kasus kanker kepala dan leher sendiri belum dilakukan penelitian tentang hal ini apakah lokasi tumor primer yang berbeda di daerah kepala dan leher dapat memengaruhi depresi.