

TESIS

**PENGARUH TERAPI MUSIK SEBAGAI ADJUVANT TERHADAP
KADAR SERUM *INTERLEUKIN-10* (IL-10) DAN KUALITAS HIDUP
PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE**

**Disusun dan Diajukan Oleh
dr. Uditia Alham Sakti AR
C065201003**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PENGARUH TERAPI MUSIK SEBAGAI ADJUVANT TERHADAP
KADAR SERUM *INTERLEUKIN-10* (IL-10) DAN KUALITAS HIDUP
PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

KEDOKTERAN JIWA

Disusun dan Diajukan oleh

UDITIA ALHAM SAKTI AR

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

KEDOKTERAN JIWA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH TERAPI MUSIK SEBAGAI ADJUVANT TERHADAP KADAR SERUM
INTERLEUKIN-10 (IL-10) DAN KUALITAS HIDUP PASIEN SKIZOFRENIA YANG
MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE**

The Effect of Music Therapy as an Adjuvant on Serum Interleukin-10 (IL-10) Levels
and Quality of Life in Patients with Schizophrenia Receiving Risperidone Therapy

Disusun dan Diajukan oleh:

UDITIA ALHAM SAKTI AR

C065201003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **25 Januari 2024**

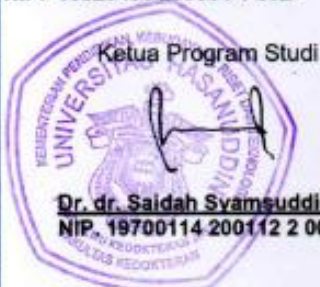
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

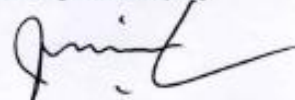


dr. Rinvil Renaldi, M.Kes., Sp.K.J., Subsp.A.R.(K)
NIP. 19820406 200804 1 002



Dr. dr. Saidah Svamsuddin, Sp.K.J.
NIP. 19700114 200112 2 001

Pembimbing Pendamping



Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D., Sp.K.J., Subsp.B.P.(K)
NIP. 19550221 198702 1 001



Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD, K-GH, SpGK.FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Uditia Alham Sakti
NIM : C065201003
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul "***Pengaruh Terapi Musik Sebagai Adjuvant Terhadap Kadar Serum Interleukin-10 (IL-10) dan Kualitas Hidup Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidone***" adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 Januari 2024

Yang menyatakan,



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Uditia Alham Sakti AR".

dr. Uditia Alham Sakti AR

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul ***“Pengaruh Terapi Musik Sebagai Adjuvant Terhadap Kadar Serum Interleukin-10 (IL-10) dan Kualitas Hidup Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidone”*** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan tesis ini, tentunya penulis menghadapi beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, Ph.D** yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta jajarannya, **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-K.GH, Sp.GK, FINASIM** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
3. Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Andi Muhammad Takdir**

Musba, Sp.An-KMN atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

4. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sekaligus sebagai penguji tesis ini **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ** atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dan Sekretaris Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **dr. A. Suheyra Syauki, M.Kes, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan.
5. Ketua Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** atas arahan, bantuan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya yang tak kenal lelah selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
6. Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** atas arahan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya kepada penulis selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
7. **dr. RInvil Renaldi, M.Kes, Sp.KJ(K)** sebagai Pembimbing Utama dan **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang banyak memberikan masukan, bantuan, arahan, perhatian, bimbingan dan dorongan motivasinya yang tidak kenal lelah kepada penulis selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini, serta **dr. M. Aryadi Arsyad, M.biomedSc, Ph.D** sebagai Penguji, atas

koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

8. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, **Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K)** yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan serta sebagai Pembimbing Anggota atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
9. Almarhumah **Prof. dr. Nur Aeni MA Fattah, Sp.KJ (K)**, almarhum **Dr. dr. H. M. Faisal Idrus, Sp.KJ (K)**, **dr. Theodorus Singara, Sp.KJ (K)** yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan selama masih hidup.
10. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK-UNHAS yang tak kenal lelah memberikan nasihat, arahan, dorongan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
11. Kedua orang tua penulis ayahanda **Drs. H. Arifuddin Manda, S.MHK, M.Si** dan ibunda **Hj. Syamsuri Amd. Keb** atas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa tak kenal lelah yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada kakanda tercinta **Ulfa Rezkia Sakti, S.T, Ufriani Sakti, S.H, M.Adm, Andi Usri, S.T** atas

pendampingan, doa dan motivasi yang telah diberikan untuk penulis selama proses pendidikan ini.

12. Teman-teman seangkatan, **dr. Seventin Y. Sitompul, dr. A. Sarah Amirah, dr. Arman, dr. Andi Nurul Nadya, dan dr. Muh. Wirasto** yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaraan saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
13. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini.
14. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
15. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini serta pihak RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan dan RSPTN UNHAS atas bantuannya selama masa penelitian.
16. Pihak-pihak yang penulis tidak dapat sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, dan kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, 17 Januari 2024



dr. Uditia Alham Sakti AR

ABSTRAK

Uditia Alham Sakti. Pengaruh Terapi Musik sebagai Adjuvant terhadap Kadar Serum *Interleukin-10* (IL-10) dan Kualitas Hidup Pasien Skizofrenia yang mendapatkan Terapi Risperidone. (dibimbing oleh Rinvil Renaldi, A. Jayalangkara T, Arifin Seweng).

Latar Belakang: Skizofrenia merupakan salah satu gangguan dalam sistem psikiatri yang ditandai dengan adanya gangguan psikotik salah satunya adalah gejala negatif. Gejala negatif berupa berkurangnya ekspresi emosi atau kehilangan minat yang dapat mempengaruhi kualitas hidup. Pada skizofrenia terjadi peningkatan status inflamasi yang bermanifestasi terhadap gejala negatif melalui efek sitokin antiinflamasi seperti IL-10. Penggunaan terapi musik dapat menjadi tambahan terapi non farmakologi untuk memperbaiki kualitas hidup dan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi melalui jalur neurohormonal.

Tujuan: Mengetahui pengaruh terapi musik sebagai adjuvant terhadap kadar serum IL-10 dan kualitas hidup pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone.

Metode: Penelitian quasi eksperimental dengan mengukur pra dan pasca tes. Penelitian dilakukan pada 44 pasien skizofrenia yang dirawat di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Provinsi Sulawesi Selatan. Pasien dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu 22 pasien diberi risperidone 4-6 mg/hari dan terapi musik 12 sesi dalam 6 minggu (perlakuan) dan 22 pasien diberikan risperidone 4-6 mg/hari (kontrol). Dilakukan pengukuran kadar IL-10 serum dan kualitas hidup menggunakan WHOQOL-BREF versi Indonesia pada sebelum terapi dan 6 minggu pasca terapi. Data dianalisis dengan uji Independent sample t test, mann whitney, korelasi spearman dan chi square.

Hasil: Hasil menunjukkan bahwa ada perbaikan kualitas hidup pada pasien yang mendapatkan tambahan terapi musik, namun tidak pada kontrol. Ada peningkatan kadar IL-10 serum pada pasien yang mendapatkan tambahan terapi musik maupun kontrol. Penambahan terapi musik pada pasien skizofrenia yang diterapi risperidone menunjukkan peningkatan kualitas hidup yang lebih besar secara signifikan dibandingkan kontrol. Penambahan terapi musik pada pasien skizofrenia yang diterapi risperidone menunjukkan peningkatan kadar IL-10 serum yang lebih besar namun tidak signifikan dibandingkan kontrol. Tidak terdapat korelasi antara perubahan kadar IL-10 serum dengan kualitas hidup pasien skizofrenia.

Kesimpulan: Tambahan terapi musik 12 sesi selama 6 minggu mampu meningkatkan kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan hanya terapi dengan risperidone, namun peningkatan terhadap kadar IL-10 sebanding.

Kata kunci: Terapi musik, risperidone, skizofrenia, terapi musik, kualitas hidup, kadar interleukin-10 serum

ABSTRACT

Uditia Alham Sakti. The Effect of Music Therapy as an Adjuvant on Serum Interleukin-10 (IL-10) Levels and Quality of Life in Patients with Schizophrenia Receiving Risperidone Therapy (supervised by Rinvil Renaldi, A. Jayalangkara T, Arifin Seweng).

Background: Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by psychotic symptoms, one of which is negative symptoms. Negative symptoms are characterized by reduced emotional expression or loss of interest that can affect quality of life. In schizophrenia, there is an increase in inflammatory status that manifests itself in negative symptoms through the effects of anti-inflammatory cytokines such as IL-10. The use of music therapy can be an additional non-pharmacological therapy to improve quality of life and increase production of anti-inflammatory cytokines through neurohormonal pathways.

Objective : To determine the effect of music therapy as an adjuvant on serum IL-10 levels and quality of life in patients with schizophrenia receiving risperidone therapy.

Method : Quasi-experimental study with pre- and post-test measurements. The study was conducted on 44 patients with schizophrenia who were treated at the Dadi Special Regional Hospital in South Sulawesi Province. The patients were divided into two groups: 22 patients received risperidone 4-6 mg/day and 12 music therapy sessions in 6 weeks (treatment) and 22 patients received risperidone 4-6 mg/day (control). Serum IL-10 levels and quality of life were measured using the WHOQOL-BREF Indonesian version before therapy and 6 weeks after therapy. The data were analyzed using independent sample t test, mann whitney, spearman correlation, and chi square.

Results: The results showed that there was an improvement in quality of life in patients who received additional music therapy, but not in the control group. There was an increase in serum IL-10 levels in patients who received additional music therapy and in the control group. The addition of music therapy to patients with schizophrenia who were treated with risperidone showed a significantly greater improvement in quality of life compared to the control group. The addition of music therapy to patients with schizophrenia who were treated with risperidone showed a greater increase in serum IL-10 levels, but not significantly, compared to the control group. There was no correlation between the change in serum IL-10 levels and the quality of life of patients with schizophrenia.

Conclusion: Adding 12 sessions of music therapy for 6 weeks can improve quality of life better than risperidone therapy alone, but the increase in IL-10 levels is comparable.

Keywords: music therapy, risperidone, schizophrenia, quality of life, serum interleukin-10 levels

DAFTAR ISI

Halaman Judul	
Lembar Pengesahan	i
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	vii
Abstrak	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xi
Daftar Bagan	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
1.5.1 Manfaat Praktis	6
1.5.2 Manfaat Teoritis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Skizofrenia	8
2.1.1 Defenisi dan Etiologi Skizofrenia	8
2.1.2 Patofisiologi Skizofrenia.....	8
2.1.2.1 Inflamasi Pada Skizofrenia	16
2.1.3 Gejala Klinis dan Diagnosis Skizofrenia.....	20
2.1.4 Penatalaksanaan Skizofrenia	25
2.2 Farmakoterapi Risperidone Pada Skizofrenia	28
2.2.1 Farmakokinetik Risperidone	28
2.2.2 Farmakodinamika Risperidone	29
2.3 Tinjauan Umum Terapi Musik	30
2.3.1 Neurofisiologi Terapi Musik	33
2.3.2 Deskripsi Intervensi Terapi Musik	34
2.3.3 Terapi Musik dan Kualitas Hidup Skizofrenia	38
2.3.4 Terapi musik dan Sitokin Inflamasi	40
2.4 Kualitas Hidup Penderita Skizofrenia.....	42
2.4.1 Korelasi Gejala Klinis Skizofrenia dan Kualitas Hidup	42
2.4.2 Instrumen Penilaian Kualitas Hidup (WHOQOL-BREF).....	43
2.5 Interleukin-10	45
2.5.1 Interleukin-10 Pada Skizofrenia	47
2.5.2 Terapi Risperidone Terhadap Profil IL-10 Skizofrenia	48
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	50
3.1 Kerangka Teori	50

3.2 Kerangka Konsep	51
BAB IV METODE PENELITIAN	52
4.1 Desain Penelitian	52
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	52
4.2.1 Waktu Penelitian	52
4.2.2 Tempat Penelitian	52
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	52
4.3.1 Populasi Penelitian	52
4.3.2 Sampel Penelitian	52
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel	52
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel	53
4.4 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	55
4.4.1 Jenis Data	55
4.4.2 Instrumen Penelitian	55
4.5 Manajemen Penelitian	55
4.5.1 Pengumpulan Data	55
4.5.1.1 Alokasi Subjek	55
4.5.1.2 Cara Kerja	55
4.5.1.3 Cara Kerja Pengambilan Serum Darah.....	59
4.5.1.4 Prosedur Kerja Pemeriksaan Elisa Interleukin-10 Sampel Serum	59
4.5.2 Teknik Pengolahan Data	60
4.5.3 Penyajian Data	61
4.6 Etik Penelitian	61
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	62
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	62
4.8.1 Definisi Operasional	62
4.8.2 Kriteria Objektif	68
4.9 Alur Penelitian	70
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	71
5.1 Hasil Penelitian	71
5.1.1 Partisipasi Subjek Penelitian	71.
5.1.2 Perbandingan perubahan skor WHOQOL-BREF pada kelompok perlakuan dan kontrol pada baseline dan minggu ke-6	73
5.1.3 Perbandingan perubahan Kadar IL-10 Antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol pada baseline dan minggu ke-6	77
5.1.4 Korelasi Antara Skor WHOQOL-BREF Dengan Kadar IL-10 Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	79
5.2 Pembahasan	82
5.3 Keterbatasan Penelitian	99
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	100
6.1 Kesimpulan	100
6.2 Saran	100
DAFTAR PUSTAKA	101
LAMPIRAN	110

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Identifikasi progresifitas abnormal konektivitas fungsional subdivisi (BLA: basolateral; CMA: centro-medial) amigdala pada semua rentang usia.....	10
Gambar 2.2 Hipotesis dopamin skizofrenia.....	11
Gambar 2.3 Interaksi antara jalur disinhibisi GABAergik neuron glutamatergik dan stimulasi neuron dopaminergik midbrain.....	12
Gambar 2.4 Mekanisme Disregulasi Sistem Imun dan Penurunan Interleukin 10 Dalam Menyebabkan Terjadinya Skizofrenia	16
Gambar 2.5 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Terjadinya Disregulasi Sistem Imun hingga Gangguan Sistem Dopaminergik.....	17
Gambar 2.6 Peran potensial dari tingkat sitokin yang menyimpang dalam patogenesis skizofrenia	18
Gambar 2.7 Peran potensial dari tingkat stress yang tinggi terhadap neuroinflamasi dalam patogenesis skizofrenia.....	20
Gambar 2.8 Hipotesis jalur neurohormonal efek terapi musik terhadap respon stres individu.	41
Gambar 2.9 Struktur molekul Interleukin-10.....	45
Gambar 2.10 Ilustrasi penghambatan produksi sitokin dari Th1 oleh Th2 melalui produksi sitokin IL-10.....	47
Gambar 5.1 Grafik perbandingan perubahan nilai WHOQOL total pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	74
Gambar 5.2 Grafik perbandingan peningkatan IL-10 serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	79
Gambar 5.3 Grafik korelasi perubahan skor WHOQOL-BREF dengan perubahan kadar IL-10 pada kelompok perlakuan.....	81
Gambar 5.4 Grafik korelasi perubahan skor WHOQOL-BREF dengan perubahan kadar IL-10 pada kelompok kontrol.....	81

DAFTAR BAGAN

Bagan 3.1 Kerangka Teori	50
Bagan 3.2 Kerangka Konsep	51
Bagan 3.3 Alur Penelitian	70

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Domain atau dimensi WHOQOL-BREF dan komponen butir pertanyaan	44
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian	72
Tabel 5.2 Analisis perubahan nilai WHOQOL-BREF total pada kelompok perlakuan dan kontrol	73
Tabel 5.3 Analisis perbandingan WHOQOL-BREF antara perlakuan dan kontrol	73
Tabel 5.4 Analisis perubahan nilai domain WHOQOL-BREF pada kelompok perlakuan dan kontrol	75
Tabel 5.5 Analisis perbandingan perubahan tiap domain WHOQOL-BREF pasca terapi antara perlakuan dan kontrol.....	76
Tabel 5.6 Analisis perbandingan kadar IL-10 antara perlakuan dan kontrol	77
Tabel 5.7 Analisis perbandingan perubahan kadar IL-10 serum antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada baseline dan minggu ke-6	78
Tabel 5.8 Korelasi antara perubahan skor WHOQOL BREF total, domain WHOQOL BREF (baseline dan minggu ke-6) dengan perubahan kadar Interleukin-10 serum (baseline dan minggu ke-6) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.	80

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 WHOQOL-BREF versi Indonesia	110
Lampiran 2 Skala SANSS	115
Lampiran 3 Skala PANSS	118
Lampiran 4 Informed Consent.....	120
Lampiran 5 Persetujuan Etik Penelitian	121
Lampiran 6 Izin Melakukan Penelitian	122
Lampiran 7 Izin Melakukan Penelitian RSKD Dadi	123
Lampiran 8 Izin Penelitian Laboratorium Mikrobiologi FK Unhas.....	124
Lampiran 9 Dokumentasi Penelitian	125

DAFTAR SINGKATAN

RI	Republik Indonesia
SGA	<i>Second Generation Antipsychotic</i>
ODS	Orang dengan Skizofrenia
APG I/II	Antipsikotik Generasi I/II
CBT	<i>Cognitive Behaviour Therapy</i>
WHOQOL- BREF	<i>World Health Organization Quality of Life Brief Edition</i>
D _{1/4}	Reseptor Dopamin
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
5-HT _{1A/2A2C/3}	Reseptor Serotonin
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
VTA	Ventral Tegmentum Area
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor α</i>
IL-10	Interleukin-10
DRN	Dorsal raphe nucleus
ACC	Anterior cingulate cortex
DSM-V-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text Revision</i>
PPDGJ-III	Pedoman Penggolongan Diagnostik Gangguan Jiwa III
GIM	<i>Guided Imagery and Music</i>
AOM	<i>Analytic of Music</i>

BMT	<i>Behavioral Music Therapy</i>
dB	Desibel
Hz	Heartz
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
HPA	Hipotalamus Hipopituitari Adrenal
EPS	Ekstrapyramidal Sindrome
IGF-1	Insulin Growth Factor-1
NK	Nature Killer
GH	Growth Hormone
WFMT	World Federation of Music Therapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PANSS-EC	Positve And Negative Syndrome Scale – Excitement Component
PANSS	Positve And Negative Syndrome Scale
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAS	Simpson Angus Scale
ROS	Reactive Oxygen Species
IFN	Interferon

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia adalah salah satu gangguan dalam sistem psikiatri yang ditandai dengan adanya gangguan psikotik, seperti halusinasi, delusi, dan ucapan yang tidak teratur, gejala negatif, penurunan motivasi hidup dan ekspresi, serta gangguan kognitif, seperti penurunan fungsi eksekutif dan memori. Penyebab dari skizofrenia sendiri hingga saat ini masih belum diketahui secara pasti (Marder and Cannon, 2019). Menurut studi oleh Charlson *et al*, terdapat sekitar 21 juta orang di dunia yang mengalami skizofrenia pada tahun 2016. Sementara itu, angka prevalensi skizofrenia di Indonesia sendiri juga cukup tinggi, yaitu sekitar 470.000 orang pada tahun 2018 (Puspitasari et al., 2020). Menurut data Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan RI tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia sekitar 6,7 per 1000 rumah tangga dengan Sulawesi Selatan berada di peringkat 5 terbanyak di Indonesia sejumlah 8,8% (KEMENKES, 2019).

Patofisiologi kejadian skizofrenia yang dipahami hingga saat ini disebabkan oleh karena adanya peningkatan aktivitas sistem dopaminergik pada otak, yang kemudian bermanifestasi sebagai gejala positif, negatif, afektif, dan kognitif (Khandaker et al., 2015). Selain itu, teori lain juga menjelaskan bahwa kejadian skizofrenia juga dipengaruhi oleh adanya disregulasi sistem imun yang kemudian memicu inflamasi, salah satu bentuknya adalah perubahan kadar *interleukin* (IL)-10. IL-10 merupakan

sitokin yang diproduksi oleh sel T *helper* (Th) 2 yang berperan untuk menurunkan respon inflamasi dari makrofag dan sel T dengan cara menghambat replikasi dan sekresi sitokin dari kedua sel tersebut. IL-10 mempunyai peran dalam memberikan efek proteksi terhadap neuron dopaminergik. Menurunnya sitokin ini tentunya akan meningkatkan potensi kerusakan pada neuron dopaminergik yang kemudian bermanifestasi sebagai gejala skizofrenia (Xiu et al., 2014).

Skizofrenia memberikan banyak dampak negatif bagi penderitanya. Gangguan ini dapat memengaruhi fungsi kognitif, motorik, persepsi, dan emosi. Penderita skizofrenia biasanya akan mengalami kesulitan dalam berpikir, mengekspresikan pikiran dan perasaan, menaruh perhatian, mengingat, serta menangkap stimulus. Hal-hal ini yang kemudian akan menyebabkan isolasi sosial dan membentuk stigma buruk di masyarakat bagi penderita skizofrenia. Pengaruh dari gangguan skizofrenia, baik dari sisi gejala ataupun dampak yang diberikan, tentunya berhubungan dengan penurunan kualitas hidup penderitanya (Dziwota et al., 2018). Selain itu gejala tersebut terlihat berkorelasi dengan kualitas hidup yang rendah penurunan kinerja penurunan fungsi sosial, pekerjaan dan akademik, partisipasi dalam aktivitas serta defisit kognitif (Foussias et al., 2014; I. Pedersen et al., 2019).

Metode terapi jangka panjang yang digunakan hingga saat ini terhadap penderita skizofrenia adalah penggunaan obat antipsikotik. Salah satu jenis antipsikotik yang sering digunakan adalah risperidone. Risperidone merupakan antipsikotik yang cukup efektif dalam mengurangi

gejala positif dan negatif penderita yang baru terdiagnosis ataupun mengalami skizofrenia kronik (Tsermpini et al., 2014). Selain itu, salah satu terapi komplementer yang juga sedang dikembangkan terhadap gangguan skizofrenia adalah penggunaan terapi musik. Beberapa studi kasus telah melaporkan bahwa penggunaan musik dapat meningkatkan motivasi, ekspresi emosional, dan fungsi kognitif, pada pasien skizofrenia (Yang et al., 2018). Terapi musik dapat mengubah perilaku dan suasana hati untuk meningkatkan kualitas hidup dengan cara mengurangi rasa stres, nyeri, ansietas, dan terisolasi. Hal ini tentunya menunjukkan bahwa terapi musik mempunyai potensi yang baik terhadap gangguan skizofrenia (Ertekin Pinar and Tel, 2019). Penelitian lainnya yang dilakukan di Indonesia menunjukkan bahwa terapi musik dapat meningkatkan rekognisi emosi dan perbaikan gejala negatif pada skizofrenia (Ericsson et al., 2021; Kezia et al., 2017) dan penelitian yang sama ditemukan pada berbagai negara bahwa terapi musik dapat meningkatkan perbaikan gejala negatif, fungsi kognitif dan kualitas hidup pada pasien dengan skizofrenia (Geretsegger et al., 2017; Jia et al., 2020; Kamioka et al., 2016).

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa terapi musik dapat meningkatkan sitokin-sitokin anti-inflamasi, seperti IL-4, IL-10, dan IL-17 secara signifikan (Fancourt et al., 2016; Uchiyama et al., 2012). Musik efektif dalam mencegah peningkatan peradangan saraf yang disebabkan oleh rangsangan stres yang dapat mempengaruhi sistem kekebalan (Fu et al., 2023). Jalur terapi musik dalam mempengaruhi sistem kekebalan tubuh yaitu dengan mengurangi hiperaktivitas sumbu HPA yang dipicu oleh

stressor dan akhirnya melemahkan penekanan atau peningkatan sistem kekebalan oleh kebisingan dengan durasi paparan dan intensitas kebisingan yang berbeda. Dengan penekanan sumbu HPA yang berperan dalam pensinyalan faktor transkripsi pro-inflamasi. Pada salah satu studi terapi musik terhadap pasien *post* transplantasi organ menunjukkan bahwa terapi musik dapat menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-2 dan IFN-gamma dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi yaitu IL-10 dan IL-4 dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien *post* operasi (Zhang et al., 2021).

Beberapa penelitian mengenai pengaruh terapi musik terhadap kualitas hidup pasien skizofrenia yang dilakukan peneliti sebelumnya menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik namun peneliti belum mengukur suatu penanda biologis yang berkaitan dengan perbaikan kualitas hidup yang dialami pasien. Penelitian mengenai pengaruh terapi musik terhadap kualitas hidup pasien gangguan skizofrenia dan hubungannya dengan kadar serum IL-10 belum pernah dilakukan di Indonesia, khususnya di Makassar. Berdasarkan temuan teori dan konsep yang ada dalam pengaplikasian terapi musik sebagai modalitas terapi non-farmakologi terhadap kualitas hidup dan kadar serum IL-10 pada pasien skizofrenia, maka perlu untuk melakukan penelitian ini sebagai studi terbaru yang berperan dalam patogenesis dan penatalaksanaan skizofrenia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah : Bagaimana pengaruh terapi musik terhadap kadar serum IL-10 dan kualitas hidup pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi

risperidone ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh terapi musik terhadap kadar serum IL-10 dan kualitas hidup pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur *World Heart Organisation Quality of Life – BREF (WHOQOL-BREF)* versi Bahasa Indonesia pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12)
2. Mengukur *World Heart Organisation Quality of Life – BREF (WHOQOL-BREF)* versi Bahasa Indonesia pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidone dan terapi musik pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12).
3. Mengukur kadar serum IL-10 pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12)
4. Mengukur kadar serum IL-10 pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidone dan terapi musik pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12).
5. Membandingkan perubahan nilai skala *World Heart Organisation Quality of Life – BREF (WHOQOL-BREF)* versi Bahasa Indonesia pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan

minggu ke-6 (sesi ke-12)

6. Membandingkan perubahan kadar serum IL-10 pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12)
7. Menentukan korelasi perubahan skala *World Heart Organisation Quality of Life – BREF (WHOQOL-BREF)* versi Bahasa Indonesia dan kadar serum IL-10 pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone dan terapi musik.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah “Terdapat peningkatan kadar serum IL-10 dan kualitas hidup yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol”

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai bahan acuan bagi Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa/Psikiater untuk penatalaksanaan pasien skizofrenia.

1.5.2 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh terapi musik terhadap perbaikan kualitas hidup dan kadar serum IL-10 pasien skizofrenia.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh terapi musik terhadap perbaikan kualitas hidup dan kadar serum IL-10 pasien skizofrenia.

3. Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian terapi musik pada pasien skizofrenia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Defenisi dan Etiologi Skizofrenia

Skizofrenia merupakan suatu kelainan yang ditandai dengan adanya gejala psikotik, negatif, ataupun penurunan fungsi kognitif dari yang seharusnya. Sebelum gejala psikotik muncul, penderita skizofrenia biasanya mengalami fase prodromal psikosis yang ditandai dengan adanya perubahan perilaku dan penurunan fungsi sosial dari yang biasanya. Kelainan ini biasanya dialami oleh orang-orang berusia remaja akhir atau dewasa muda (Marder and Cannon, 2019). Etiologi dari kelainan ini bersifat multifaktorial dan melibatkan faktor genetik serta lingkungan. Beberapa faktor risiko lingkungan yang dipercaya mempunyai peran dalam kejadian skizofrenia, antara lain komplikasi kehamilan dan persalinan, trauma pada masa kecil, isolasi sosial, urbanisitas, serta penggunaan obat-obatan atau zat tertentu. Faktor risiko lingkungan tentunya tidak berdiri dalam menyebabkan terjadinya skizofrenia. Proses terjadinya kelainan ini melibatkan interaksi antar sesama faktor lingkungan ataupun antar faktor lingkungan dengan kerentanan genetik yang dimiliki oleh seseorang (Stilo and Murray, 2019)

2.1.2 Patofisiologi Skizofrenia

Patofisiologi terjadinya skizofrenia masih belum dipahami secara jelas, tetapi penelitian-penelitian yang ada saat ini menyimpulkan bahwa secara garis besar terdapat beberapa patofisiologi yang mendasari

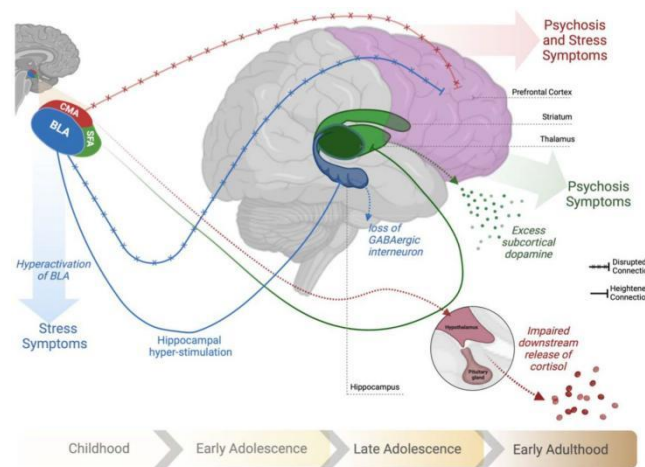
terjadinya skizofrenia, antara lain:

1. Disregulasi dopamin

Dopamin merupakan zat modulator tubuh yang dapat memengaruhi proses belajar dan motivasi. Gangguan pada fungsi dopaminergik tentunya dapat memengaruhi perilaku seseorang (Berke, 2018). Dopamin mempunyai peran terhadap timbulnya gejala positif atau psikotik pada pasien skizofrenia (Remington et al., 2014). Sangat banyak neurotransmitter yang berperan dalam kejadian skizofrenia, tetapi dopamin merupakan yang paling utama. Adanya disregulasi dopamin pada daerah subkortikal, dalam hal ini striatum otak, merupakan faktor utama munculnya gejala psikotik pada penderita skizofrenia. Bentuk disregulasi yang terjadi adalah adanya peningkatan *turn over* dari dopamin sehingga terjadi suatu kondisi hiperdopaminergik (Kahn and Sommer, 2015). Disregulasi ini diduga terjadi akibat adanya gangguan pada struktur *hippocampus* dan *cortex prefrontal*. Hal ini telah dibuktikan melalui studi *postmortem* dan radiologi yang menemukan adanya hipotrofi pada *hippocampus* dan hiperaktivitas pada hiperaktivitas pada struktur anterior dari *hippocampus* pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan orang normal (Grace, 2016).

Stresor psikososial merangsang sistem dopamin subkortikal untuk meningkatkan respon terhadap pemicu, sedangkan defisit kortikal menyebabkan kontrol regulasi juga terganggu. Pemicu selanjutnya, seperti stres, kemudian menyebabkan pelepasan dopamin

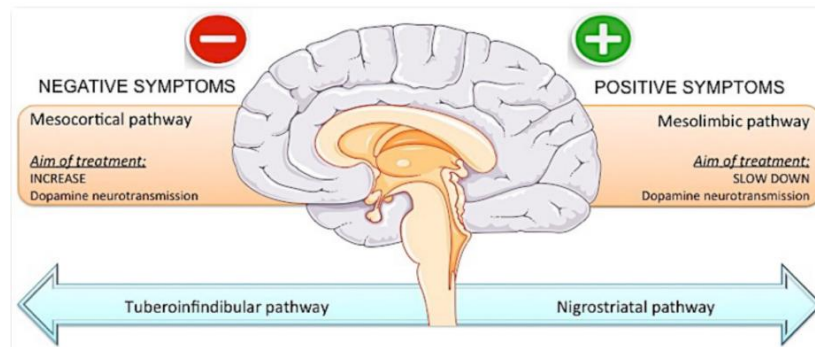
menyebabkan gejala psikotik. Psikosis itu sendiri membuat stres, dan ini dalam gilirannya dapat memberikan umpan balik dalam mendisregulasi sistem. Peningkatan kadar dopamin pada struktur subkortikal akibat disregulasi yang terjadi mengakibatkan peningkatan sensitivitas pada penderita skizofrenia terhadap obat-obat stimulan, seperti amfetamin. Konsumsi obat-obatan tersebut berpotensi meningkatkan risiko penderita skizofrenia untuk mengalami gejala psikotik. Tidak hanya itu, peningkatan dopamin tersebut juga dapat menimbulkan terjadinya gejala delusi pada penderita (Luvsannyam et al., 2022, Delavari et al., 2022).



Gambar 2.1 : Identifikasi progresifitas abnormal konektivitas fungsional subdivisi (BLA: basolateral; CMA: centro-medial) amigdala pada semua rentang usia. Menunjukkan hubungan langsung antara perilaku stres yang disebabkan oleh hiperaktivasi BLA, yang memperburuk kaskade perubahan neurobiologis seperti penurunan GABAergic interneuron dan peningkatan dopamin subkortikal yang menimbulkan gejala psikosis (Delavari, et al., 2022)

Hipotesis dopamin dengan mengemukakan bahwa hiperaktivitas transmisi dopamin di daerah mesolimbik dan hipoaktivitas transmisi dopamin di korteks prefrontal pada pasien skizofrenia. Selain itu stimulasi dopaminergik yang tidak adekuat pada dopamin D₁ reseptor kortikal dapat mengakibatkan defisiensi fungsi kognitif dan gejala

negatif, peningkatan stimulasi dopamin D₂ reseptor di struktur subkortikal dianggap bertanggung jawab pada gejala positif skizofrenia (Aricioglu et al., 2016).



Gambar 2.2 : Hipotesis dopamin skizofrenia (Aricioglu et al., 2016)

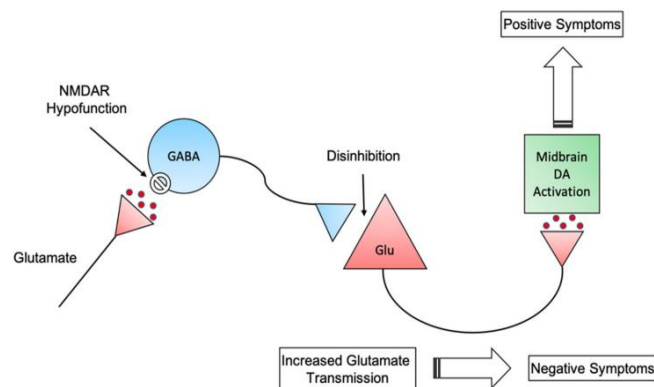
Kondisi hiperaktivitas jalur mesolimbik dopaminergik menginduksi gejala positif skizofrenia melalui peningkatan stimulasi dopamine D₂ reseptor di daerah limbik, hipoaktivitas jalur mesokortikal dopaminergik menyebabkan gejala negatif dan kognitif melalui penurunan aktivasi dopamin D₁ reseptor di daerah kortikal.

2. Gangguan neurotransmisi glutamatergik

Glutamat merupakan neurotransmitter yang bersifat eksitatorik dan mengambil peran sekitar 60 hingga 80% dalam metabolisme otak (Howes et al., 2015). Gangguan pada sistem glutamat atau *N-methyl-D-aspartate receptor* (NMDAr) akan menyebabkan terjadinya penurunan fungsi interneuron *gamma-amino-butyric-acid* (GABA) sehingga menurunkan produksi GABA yang merupakan neurotransmitter inhibitorik. Penurunan GABA kemudian akan menyebabkan terjadinya hiperaktivitas dari sistem neuron dopaminergik sehingga produksi dopamin menjadi meningkat. Gangguan pada NMDAr juga berhubungan dengan munculnya gangguan kognitif pada penderita skizofrenia. Hal ini disebabkan oleh karena pada waktu perkembangan otak, NMDAr mempunyai peran

yang penting dalam hal maturasi otak dan plastisitas sinaptik dari sel saraf yang kemudian akan menentukan kemampuan kognitif seseorang, seperti memori dan kemampuan belajar (Kahn and Sommer, 2015).

Gangguan pada NMDAR membuat orang-orang dengan skizofrenia menjadi lebih sensitif terhadap obat-obatan yang bersifat antagonis terhadap NMDAR, seperti ketamin dan phencyclidine. Konsumsi obat-obatan tersebut dapat menyebabkan gangguan pada sirkuit thalamus dan berujung pada kemunculan gejala psikotik dan gangguan fungsi kognitif (Luvsannyam et al., 2022).



Gambar 2.3 : Interaksi antara jalur disinhibisi GABAergik neuron glutamatergik dan stimulasi neuron dopaminergik midbrain (Murray et al., 2021)
NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; Glutamat (Glu); Dopamin (DA)

3. Gangguan Neurotransmisi Serotonergik

Terdapat beberapa hipotesis yang menjelaskan bagaimana serotonin mempunyai peranan dalam penyakit skizofrenia. Salah satu studi postmortem awal yang telah dilakukan pada pasien skizofrenia menemukan adanya peningkatan dari serotonin dan metabolitnya, yaitu 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) di daerah otak bagian

subkortikal seperti putamen, nukleus akumben, dan globus pallidus. Studi tersebut juga menemukan bahwa kadar 5-HIAA mengalami penurunan di daerah kortikal termasuk daerah cingulate dan frontal. Kemudian, terdapat juga beberapa penelitian in vivo dan postmortem selanjutnya yang menilai bagaimana perubahan reseptor dan ekspresi transporter dari serotonin dapat memengaruhi penyakit skizofrenia. Penelitian tersebut menyelidiki kepadatan reseptor 5-HT1A atau 5-HT2A. Penelitian tersebut menemukan adanya peningkatan kepadatan reseptor 5-HT1A pada daerah korteks prefrontal dan reseptor 5HT2A pada daerah korteks frontal. Temuan tersebut menunjukkan bahwa reseptor serotonin mempunyai potensi untuk menjadi target dari agen terapi antipsikotik (Quednow & Geyer, 2009).

Peran reseptor 5-HT2A dalam patofisiologi penyakit skizofrenia telah banyak menarik perhatian selama beberapa dekade terakhir. Beberapa studi menemukan bahwa halusinogen seperti indoleamine yang bersifat agonis terhadap reseptor 5-HT2A dapat menghasilkan efek psikotomimetik melalui aktivasi reseptor tersebut yang berlebihan. Sementara itu, studi lain juga menunjukkan adanya pengurangan kepadatan reseptor 5-HT2A pada korteks prefrontal dari pasien skizofrenia yang tidak mendapatkan pengobatan. Hal ini mengindikasikan adanya perubahan dari neurotransmisi serotonergik yang mendahului kejadian skizofrenia. Oleh karena mempunyai peranan dalam kejadian skizofrenia, antagonisme reseptor 5-HT2A seperti clozapine dan risperidone dapat memberikan efek antipsikotik

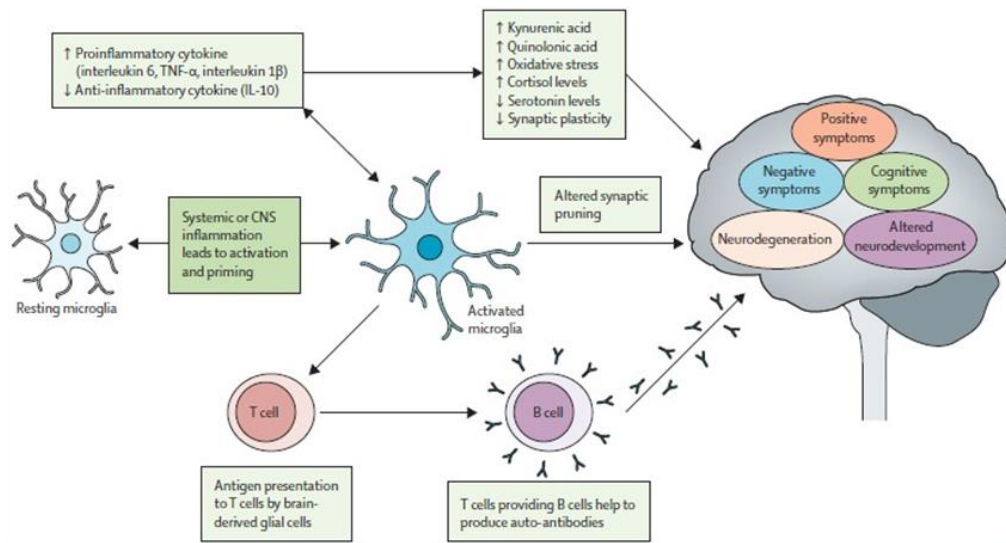
dan mengurangi keparahan dari penderitanya (Geyer & Vollenweider, 2008).

Studi terbaru juga menemukan bahwa reseptor 5-HT1A mempunyai peran terkait dengan defisit pada pasien skizofrenia melalui polimorfisme gen pengkodean reseptor tersebut, yaitu A1438G dan T102C (Geyer & Vollenweider, 2008). Sementara itu, reseptor lainnya, seperti 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT5, 5-HT6 dan 5-HT7 masih sedang diteliti lebih lanjut. Penggunaan antipsikotik atipikal seperti risperidone, clozapine, olanzapine, quetiapine dan aripiprazole dapat berikatan dengan berbagai reseptor serotonin (Stephen M. Stahl, 2021). Produksi serotonin yang berlebihan dari dorsal raphe nucleus (DRN) akibat stres dapat mengganggu aktivitas dari neuron kortikal pada pasien dengan skizofrenia. Peningkatan beban serotonergik akibat stress kronik pada korteks serebral, khususnya di anterior cingulate cortex (ACC) dan lobus frontal dorsolateral pada pasien skizofrenia, dapat pula menjadi alasan utama dari gangguan ini (Eggers, 2013).

4. Meningkatnya status proinflamasi dari otak dan Stress Oksidatif

Inflamasi merupakan respon imun yang kompleks terhadap kerusakan jaringan akibat infeksi ataupun trauma. Inflamasi mempunyai peran untuk mengembalikan homeostasis tubuh dengan menyembuhkan kerusakan jaringan yang terjadi. Proses inflamasi tentunya akan melibatkan sitokin-sitokin inflamasi. Walaupun sistem saraf pusat manusia terisolasi dari sistem imunitas perifer melalui

keberadaan sawar darah otak, masih ada kemungkinan bagi sitokin inflamasi untuk menginvasi sistem saraf pusat. Respon imunologis yang biasanya terjadi pada penderita skizofrenia adalah teraktivasinya makrofag dan limfosit T. Aktivasi ini akan menyebabkan terjadinya produksi dan ketidakseimbangan sitokin inflamasi pada penderita skizofrenia, seperti penurunan *interleukin* (IL) – 2 dan IL-12 yang merupakan produk dari sel T *helper* (Th) 1 dan peningkatan IL-10 yang merupakan produk dari sel Th 2. Beberapa studi juga melaporkan adanya peningkatan sitokin proinflamasi pada penderita skizofrenia, seperti IL-6, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), IL-1 β , dan *interferon- γ* (IFN- γ) yang terdeteksi pada cairan serebrospinal ataupun darah dari sistem saraf pusat penderita skizofrenia. Peningkatan aktivitas sitokin ini kemudian menyebabkan aktivasi dari mikroglia yang terlokalisir secara dominan di *hippocampus*, *ganglia basalis*, dan *substansia nigra* (Na et al., 2014). Peningkatan status inflamasi ini dapat memicu terjadinya hiperaktivitas dari sistem dopaminergik dan hipoaktivitas dari NMDAr yang kemudian akan bermanifestasi sebagai gejala-gejala klinis skizofrenia (Kahn and Sommer, 2015). Selain itu, aktivasi dari sistem imun juga akan meningkatkan produksi dari kortisol yang kemudian juga akan menyebabkan abnormalitas dari aktivitas sistem dopaminergik. Ilustrasi dari mekanisme terjadinya skizofrenia akibat disregulasi sistem imun dan peningkatan sitokin proinflamasi dapat dilihat pada gambar 2.4 (Khandaker et al., 2015).

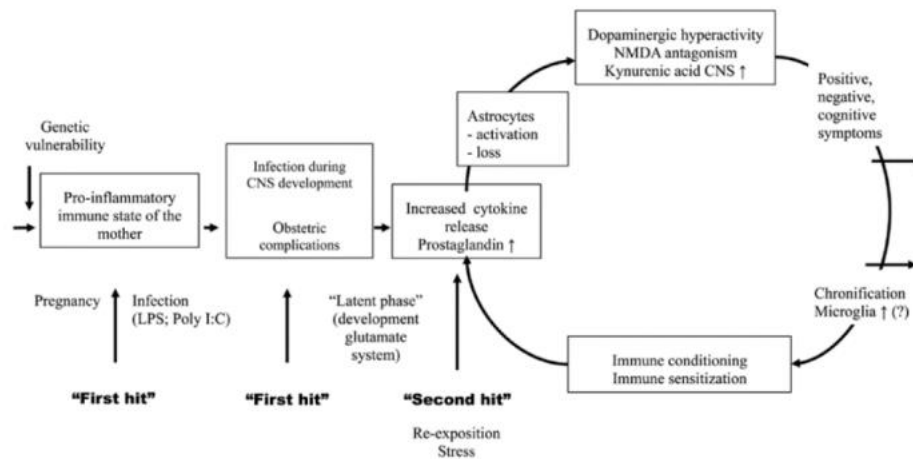


Gambar 2.4 Mekanisme Disregulasi Sistem Imun dan Penurunan Interleukin 10 Dalam Menyebabkan Terjadinya Skizofrenia (Khandaker et al., 2015)

2.1.2.1 Inflamasi Pada Skizofrenia

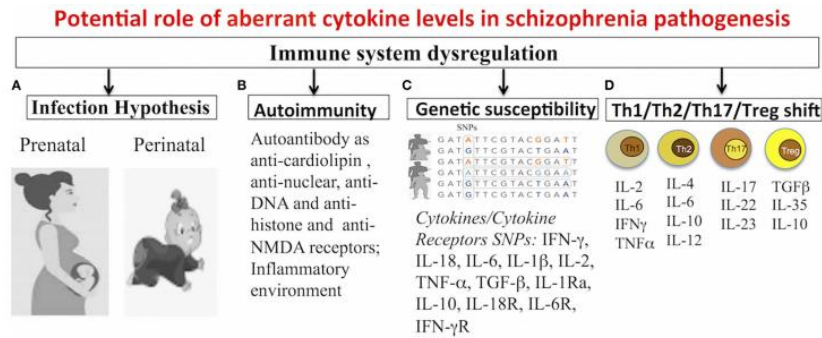
Inflamasi yang bersifat kronik dianggap mempunyai hubungan terhadap kejadian skizofrenia. Hal ini dapat terlihat pada beberapa penyakit inflamasi, seperti ensefalitis akibat *multiple sclerosis*, infeksi virus pada sistem saraf pusat, penyakit autoimun, skleroderma, dan *systemic lupus erythematosus* yang biasanya juga diikuti dengan manifestasi gejala skizofrenia. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, inflamasi kronik ini terjadi akibat adanya diregulasi dari sistem imun. Disregulasi ini terjadi karena banyak hal yang sulit untuk diprediksi, seperti infeksi, paparan toksin, genetik, ataupun karena efek sekunder dari trauma. Selain karena faktor-faktor tersebut, disregulasi sistem imun juga dipengaruhi oleh faktor-faktor lain, seperti kebiasaan merokok, indeks massa tubuh, jenis kelamin, waktu tidur, riwayat konsumsi obat-obatan, bahkan komplikasi pada waktu masih berada dalam kandungan. Gambaran alur dari faktor tersebut hingga

menyebabkan disregulasi sistem imun dan memengaruhi sistem dopaminergik dapat dilihat pada gambar 2.5 (Müller, 2018).



Gambar 2.5 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Terjadinya Disregulasi Sistem Imun hingga Gangguan Sistem Dopaminergik (Müller, 2018)

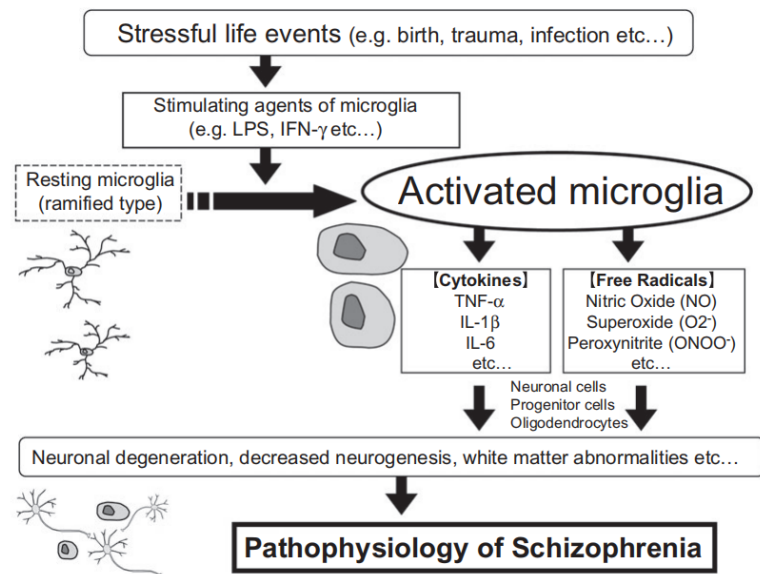
Zubin dan Spring pertama kali mengusulkan model kerentanan-stres pada skizofrenia sejak abad 20. Dalam model kerentanan-stres bahwa stres fisik dan mental, dapat memicu episode psikotik. Namun dalam beberapa dekade terakhir, hipotesis model tersebut dikembangkan menjadi model kerentanan-stres-inflamasi karena beberapa studi telah menunjukkan inflamasi terkait dengan episode psikotik yang dipicu oleh stres. Disregulasi sistem kekebalan tubuh dalam model patogenesis skizofrenia diperkirakan bahwa adanya infeksi prenatal dan perinatal, autoimun, kerentanan genetik dari keluarga dan ketidakseimbangan sel T dapat meningkatkan kerentanan gejala-gejala psikotik (Reale et al., 2021).



Gambar 2.6 Peran potensial dari tingkat sitokin yang menyimpang dalam patogenesis skizofrenia (Reale et al., 2021)

Selain itu hubungan antara stres oksidatif dan sistem kekebalan tubuh telah terbukti terlibat dalam skizofrenia. Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara produksi dan pembentukan spesies reaktif dan ketidakmampuan tubuh untuk menghancurkan produk-produk spesies oksigen reaktif (ROS) seperti anion superoksida (O₂⁻), radikal hidroksil (OH⁻) dan hidrogen peroksida (H₂O₂) yang dihasilkan sebagai produk dari reaksi biokimia normal. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan molekuler dan seluler pada tubuh individu. Spesies reaktif memiliki beberapa efek fisiologis yang menguntungkan; Misalnya, mereka dapat membantu sistem kekebalan bawaan dan memainkan peran kunci melawan patogen. Dalam keadaan sehat, kadar ROS dikendalikan untuk menjaga keseimbangan antara oksidasi dan reduksi jaringan. Namun, ketika produksi ROS meningkat, seperti ketika tubuh berada dalam kondisi terjangkit penyakit atau tingkat stres yang tinggi, ROS mulai berdampak negatif pada struktur sel utama seperti lipid, protein, dan asam nukleat (Monji et al., 2009; Murray et al., 2021).

Peningkatan kadar ROS dan penurunan kadar antioksidan diduga menyebabkan kerusakan oksidatif pada beberapa struktur seluler. Banyak penelitian sekarang menunjukkan bahwa kerusakan oksidatif adalah salah satu penyebab skizofrenia. Konsentrasi antioksidan dan glutathione (GSH) lebih rendah dalam serum pasien skizofrenia yang tidak diobati selama pengobatan, episode pertama dan kasus kronis. GSH adalah antioksidan penting yang distimulasi oleh N-acetylcysteine (NAC) untuk mielinisasi dan pematangan *white-matter*. NAC memiliki banyak fungsi yaitu sebagai antioksidan, anti-inflamasi dan mengatur reseptor NMDA sinaptik. Sitokin pro-inflamasi juga dikaitkan dengan peningkatan kadar asam kynurenic, antagonis alami reseptor NMDA. Apabila terjadi kerusakan pada transmisi glutamatergik maka akan menyebabkan gejala psikotik skizofrenia sehingga dapat disimpulkan proses peradangan saraf dan stres oksidatif saling terkait. Makrofag dan mikroglia menggunakan ROS untuk menghancurkan patogen. Hasil ini menunjukkan bahwa stres oksidatif dapat menjadi penyebab dan akibat dari peradangan saraf. Beberapa penelitian telah diusulkan dalam konteks studi terapeutik untuk skizofrenia terkait dengan stres oksidatif dan peradangan saraf (Monji et al., 2009; Murray et al., 2021; Vallée, 2022).



Gambar 2.7 Peran potensial dari tingkat stress yang tinggi terhadap neuroinflamasi dalam patogenesis skizofrenia (Monji et al., 2009)

2.1.3 Gejala Klinis dan Diagnosis Skizofrenia

Gejala klinis yang dapat tampak pada pasien skizofrenia adalah halusinasi dan delusi. Halusinasi yang paling sering dialami oleh pasien skizofrenia adalah halusinasi yang bersifat auditorik, dimana suara yang didengar biasanya bersifat mengancam atau menghina. Sementara itu, delusi sendiri merupakan gejala yang berkaitan dengan ide, kepercayaan, dan interpretasi penderita terhadap stimulus yang diperoleh dari luar. Gejala lain yang juga dapat ditemukan pada penderita skizofrenia adalah cenderung lebih impulsif dibandingkan dengan orang normal. Beberapa bentuk perilaku impulsif yang biasanya ditunjukkan adalah kekerasan, bunuh diri, hingga pembunuhan. Penderita skizofrenia juga biasanya mengalami gangguan fungsi kognitif, orientasi, memori, orientasi, penilaian sosial, dan pemahaman (Sadock et al., 2014).

Diagnosis skizofrenia dapat ditegakkan dengan menggunakan kriteria yang terdapat pada *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text Revision (DSM-V-TR)* dan pedoman diagnostik skizofrenia di Indonesia. Skizofrenia berdasarkan DSM-V-TR dikodekan dengan 295.90. Adapun kriteria diagnosis sebagai berikut (David J. Kupfer, Darrel A. Regier, William E. Narrow, 2022):

A. Dua (atau lebih) dari kriteria berikut ini, masing-masing terjadi dalam periode waktu selama 1 bulan (atau kurang jika berhasil diobati).

Setidaknya salah satu dari ini harus (1), (2), atau (3) :

1. Delusi
2. Halusinasi
3. Pembicaraan yang tidak teratur (misalnya : sering ngelantur atau kacau).
4. Perilaku yang sangat tidak teratur atau katatonik.
5. Gejala negatif (yaitu : berkurangnya ekspresi emosi atau kehilangan minat).

B. Disfungsi Sosial/Pekerjaan Selama kurun waktu yang signifikan sejak awitan gangguan, terdapat satu atau lebih disfungsi pada area fungsi utama; seperti pekerjaan, hubungan interpersonal, atau perawatan diri, yang berada jauh di bawah tingkat yang dicapai sebelum awitan (atau jika awitan pada masa anak-anak atau remaja, ada kegagalan untuk mencapai beberapa tingkat pencapaian hubungan interpersonal, akademik, atau pekerjaan yang diharapkan).

C. Tanda-tanda gangguan terus-menerus bertahan selama setidaknya 6

bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala (atau kurang jika berhasil diobati) yang memenuhi Kriteria A (yaitu, gejala fase aktif) dan mungkin termasuk periode gejala prodromal atau residu. Selama periode prodromal atau residual ini, tanda-tanda gangguan dapat dimanifestasikan oleh hanya gejala negatif atau dengan dua atau lebih gejala yang tercantum dalam Kriteria A yang hadir dalam bentuk yang dilemahkan (misalnya, kepercayaan aneh, pengalaman persepsi yang tidak biasa).

- D. Gangguan skizoafektif dan depresi atau gangguan bipolar dengan gambaran psikotik telah dikesampingkan dengan ciri :
 1. Tidak ada episode depresi atau manik yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, atau
 2. Jika episode suasana hati telah terjadi selama gejala fase aktif, mereka telah hadir untuk minoritas dari total durasi periode aktif dan residual penyakit.
- E. Gangguan ini tidak disebabkan oleh efek fisiologis suatu zat (misalnya, obat pelecehan, obat-obatan) atau kondisi medis lainnya.
- F. Jika ada riwayat gangguan spektrum autisme atau gangguan komunikasi saat onset masa kanak-kanak, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat hanya jika delusi atau halusinasi yang menonjol, selain gejala skizofrenia lain yang disyaratkan, juga hadir untuk setidaknya 1 bulan (atau kurang jika berhasil dirawat).

Skizofrenia berdasarkan PPDGJ-III dikodekan dengan F20. Adapun kriteria diagnosisnya sebagai berikut (Maslim, 2003) :

1. Harus ada sedikitnya 1 gejala berikut ini (dan biasanya 2 gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas) :
 - a. *Thought echo*, yaitu isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda ; atau *thought insertion or withdrawal*, yaitu isi pikiran yang asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (*insertion*) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (*withdrawal*); dan *thought broadcasting*, yaitu isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya;
 - b. *Delusion of control*, yaitu waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of influence* yaitu waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of passivity*, yaitu waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar; (tentang "dirinya" dimana secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh/anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus); *delusional perception*, yaitu pengalaman inderawi yang tidak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat;
 - c. Halusinasi auditorik : 1) Suara halusinasi yang berkomentar secara terus-menerus terhadap perilaku pasien, atau 2) Mendiskusikan perihal pasien di antara mereka sendiri, 3) Jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh.

- d. Waham-waham menetap jenis lain yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya perihal keyakinan agama atau politik tertentu, atau kekuatan dan kemampuan di atas manusia biasa (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing dan dunia lain);
2. Atau paling sedikit 2 gejala di bawah ini yang harus ada secara jelas :
 - a. Halusinasi yang menetap dari panca indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun setengah terbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan yang menetap, atau terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus.
 - b. Arus pikiran yang terputus (*break*) atau mengalami sisipan (*interpolation*), yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan atau neologisme.
 - c. Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh-gelisah (*excitement*), posisi tubuh tertentu (*posturing*), atau *fleksibilitas cerea*, *negativisme*, *mutisme*, dan *stupor*;
 - d. Gejala-gejala “negatif”: seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial, tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika.
 3. Adanya gejala tersebut di atas berlangsung selama kurun waktu satu

bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal). Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan.

2.1.4 Penatalaksanaan Skizofrenia

Penatalaksanaan secara umum skizofrenia dibagi menjadi dua yaitu terapi farmakologi dan non-farmakologi. Penatalaksanaan skizofrenia dibagi menjadi fase akut, fase stabilisasi dan fase rumatan. Terapi pada fase akut bertujuan mencegah orang dengan skizofrenia (ODS) melukai dirinya atau orang lain, mengontrol perilaku yang merusak, mengurangi keparahan gejala psikotik dan gejala lainnya, seperti agitasi, agresi, dan gaduh gelisah. Pemberian antipsikotik pada fase akut harus segera dilakukan. Pemberian injeksi antipsikotik generasi I (APG-I) dapat dilakukan pada fase akut untuk mengatasi agitasi pasien. Kombinasi dengan benzodiazepine injeksi juga dapat dilakukan. Pemberian injeksi APG-I harus memperhatikan efek samping yang dapat terjadi seperti distonia akut, akatisa, parkinsonisme dan sindrom neuroleptik maligna. Pemberian antipsikotik generasi II (APG-II) juga dapat diberikan pada fase akut. Tolerabilitas dan keamanan dari APG-II lebih baik dibandingkan dengan APG-I. Obat injeksi jangka pendek APG-II, misalnya olanzapin, aripiprazol, dan ziprasidon efektif mengendalikan agitasi pada fase akut skizofrenia. Efek samping dari pemberian APG-II adalah peningkatan berat badan dan efek kardiometabolik. Restriksi mekanik bisa dilakukan yang bersifat sementara dengan durasi 2-4 jam harus diobservasi lagi (Kusumawardhani et al., 2011; Roller & Gowan, 2004).

Fase akut pada skizofrenia terjadi 4-8 minggu. Pada fase ini setelah agitasi membaik dapat diganti dengan sediaan oral APG-II seperti risperidone, olanzapine, quetiapine, clozapine dan aripiprazole. Pada pasien dengan kepatuhan minum obat yang kurang maka dapat diberikan injeksi jangka panjang seperti injeksi risperidone. APG-II baik digunakan pada pasien dengan gejala negatif menonjol. Beberapa studi mengemukakan bahwa obat yang bekerja pada glutamat, augmentasi antidepresan dan antioksidan juga dapat memperbaiki gejala negatif. Psikoedukasi keluarga juga sangat perlu untuk dilakukan (Kusumawardhani et al., 2011; Veerman et al., 2017).

Setelah fase akut terlewati maka dilanjutkan dengan fase stabilisasi. Pada fase stabilisasi dilaksanakan dengan tujuan menjaga stres pasien di rentang yang aman, membantu mengatasi stressor, menjaga agar tidak kambuh, membantu terciptanya adaptasi pasien kembali ke lingkungan masyarakat dan mendorong proses pemulihan. Jika ODS memiliki perbaikan dengan terapi obat tertentu, obat tersebut dapat dilanjutkan dan dipantau selama enam bulan. Penurunan dosis atau penghentian pengobatan pada fase ini dapat menyebabkan kekambuhan. Tujuan terapi selama fase stabilisasi adalah menyakinkan ODS bahwa gejala yang sudah terkontrol harus dipertahankan sehingga ODS bisa mempertahankan dan memperbaiki derajat fungsi dan kualitas hidupnya. Edukasi tentang perjalanan penyakit dan hasil proses terapi, misalnya kepatuhan terhadap pengobatan dapat dimulai pada fase ini. Edukasi tentang manfaat obat, efek samping dan perlunya kepatuhan terhadap obat, juga harus diberikan

kepada keluarga (Kusumawardhani et al., 2011; Roller & Gowan, 2004).

Setelah fase stabilisasi terlewati maka tahap pengobatan memasuki fase stabil atau ruman. Terapi selama fase stabil bertujuan untuk mempertahankan remisi gejala atau untuk mengontrol, meminimalisasi risiko atau konsekuensi kekambuhan dan mengoptimalkan fungsi. Penggunaan antipsikotik pada fase stabil dapat mengurangi risiko kekambuhan hingga 30% per tahun. Tanpa terapi ruman, sekitar 60%-70% ODS akan mengalami kekambuhan dalam satu tahun. Dalam dua tahun, kekambuhan dapat mencapai 90%. Kepatuhan terhadap obat yang digunakan sangat diperlukan. Perlu menjalin aliansi terapeutik dengan ODS agar kepatuhan terhadap pengobatan meningkat. Obat APG-II dapat digunakan pada dosis terapeutik karena ia tidak akan menginduksi efek samping ekstrapiramidal. Sebagian besar ODS tetap mengalami hendaya fungsi pekerjaan atau sosial karena adanya gejala negatif, defisit kognitif, dan gejala afektif. Penyebab gejala negatif residual hendaklah dievaluasi karena ia dapat disebabkan akibat sekunder sindrom parkinsonisme atau sindrom depresi mayor yang tidak diobati. Obat APG-II yang ada saat ini dapat mengatasi gejala negatif (Kusumawardhani et al., 2011; Roller & Gowan, 2004). Penelitian terbaru menunjukkan antipsikotik generasi terbaru seperti cariprazine efektif dalam penanganan gejala negatif pada skizofrenia (Foussias et al., 2014).

Setelah ODS melewati fase akut diperlukan terapi nonfarmakologis seperti intervensi psikososial sehingga penanganan skizofrenia dilakukan secara komprehensif. Intervensi psikososial adalah proses yang

memfasilitasi kesempatan untuk individu meraih tingkat kemandiriannya secara optimal di komunitas. Intervensi psikososial berbasis bukti yang dianggap efektif untuk skizofrenia secara umum seperti psikoedukasi, intervensi keluarga, terapi kognitif perilaku (CBT), pelatihan keterampilan sosial, terapi vokasional, remediasi kognitif, dukungan kelompok sebaya. Intervensi nonfarmakologis yang dapat diberikan pada pasien dengan gejala negatif menonjol berdasarkan beberapa studi yaitu terapi aktivitas fisik, CBT, terapi seni (seperti terapi musik), remediasi kognitif, terapi okupasi dalam pelatihan keterampilan sosial, terapi berorientasi keluarga, *Assertive Community Treatment*, terapi kelompok, dan terapi individu (Galderisi et al., 2021; Kim et al., 2000; Kusumawardhani et al., 2011; Veerman et al., 2017).

2.2 Farmakoterapi Risperidon Pada Skizofrenia

2.2.1 Farmakokinetik Risperidon

Risperidone merupakan obat antipsikotik yang bersifat atipikal. Risperidone bekerja dengan menghambat reseptor serotonin 2A (5-HT_{2A}) dan gen reseptor Dopamin D₂ (DRD₂) (Lisoway et al., 2021). Selain itu, menurut penelitian yang dilakukan oleh Beltran *et al* (2021), penggunaan risperidone dapat menurunkan kondisi inflamasi yang terjadi pada penderita skizofrenia, memberikan efek antioksidan, dan memperbaiki neuroplastisitas dari striatum (Tendilla-Beltrán et al., 2021).

Secara khusus, risperidone memiliki keseimbangan yang unik antara aksi antagonisme serotonin dan dopamin. Afinitas risperidone pada reseptor 5-HT_{2A} secara signifikan lebih besar daripada afinitas untuk reseptor D₂. Risperidone memiliki efek yang terbukti pada gejala positif dan

negatif skizofrenia. Risperidone saat ini merupakan salah satu obat antipsikotik yang paling banyak diresepkan pada terapi fase akut dan jangka panjang pada skizofrenia. Risperidone lebih efektif dibandingkan dengan APG-I dalam menangani gejala negatif pada skizofrenia (Bravo-Mehmedbasic, 2011).

Risperidone diserap dengan baik dengan pemberian oral dan memiliki bioavailabilitas tinggi. Rata-rata konsentrasi puncak serum risperidone dan metabolitnya (9-hydroxyrisperidone) sekitar 1-3 jam. Makanan tidak mempengaruhi tingkat penyerapan sehingga dapat diberikan sebelum makan. Risperidone didistribusikan dengan cepat. Volume distribusi adalah 1-2 L/kg. Risperidone dimetabolisme secara ekstensif di hati oleh CYP2D6 menjadi 9-hidroksirisperidon yang dapat melakukan ikatan dengan reseptor. Waktu paruh sekitar 20-24 jam. Satu minggu setelah pemberian risperidone, 70% dari dosis adalah diekskresikan dalam urin dan 14% di feses (Maqbool et al., 2019).

2.2.2 Farmakodinamika Risperidone

Risperidone adalah antipsikotik atipikal yang poten dengan afinitas pengikatan antagonis pada reseptor serotonin, dopamin, adrenergik, dan histamin tetapi tidak memiliki afinitas untuk reseptor muskarinik. Profil farmakologis untuk risperidone ditandai dengan afinitas yang sangat tinggi untuk reseptor 5-HT_{2A} dan afinitas yang cukup tinggi untuk reseptor dopamin D₂, reseptor histamin H₁, dan reseptor α_2 adrenergik. Studi in vitro pada tikus menunjukkan bahwa risperidone memiliki afinitas pada reseptor 5-HT_{2A} 10-20 kali lipat lebih besar daripada reseptor D₂. Risperidone tidak

memiliki afinitas untuk reseptor muskarinik sehingga tidak menghasilkan efek samping antikolinergik. Afinitas risperidon dan 9-hidroksirisperidon pada reseptor dopamin D_4 dan D_1 sama besar jika dibandingkan dengan clozapine dan haloperidol. Afinitas risperidon pada reseptor α_2 adrenergik relatif lebih tinggi sedangkan reseptor α_1 adrenergik adalah sama besar dengan chlorpromazine dan 5-10 kali lebih besar bila dibandingkan dengan clozapine. Untuk preparat oral, risperidone tersedia dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet dan cairan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2 mg/hari dan dapat dinaikkan menjadi 4 mg/hari. Sebagian besar ODS membutuhkan 4-6 mg/hari. Sediaan risperidone juga dapat diberikan untuk injeksi jangka panjang bagi pasien dengan kepatuhan minum obat buruk (Chopko & Lindsley, 2018; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011).

2.3 Tinjauan Umum Terapi Musik

Musik merupakan seni dalam mengkombinasikan vokal, suara instrumental, nada dengan berbagai variasi melodi, harmoni, ataupun ritme sehingga dapat membentuk ekspresi emosional. Musik telah mempunyai sejarah yang panjang, dimulai sejak zaman sekolah *Orphic* kuno di Yunani. Beberapa Ilmuan terdahulu, seperti Plato, Pythagoras, dan Aristoteles telah menyadari potensi dari musik sebagai agen terapi ataupun preventif terhadap penyakit. Sejak zaman dahulu kala, musik telah digunakan sebagai media penyembuhan penyakit. Saat ini, penggunaan musik sebagai agen terapi telah menjadi bagian dari dunia kesehatan. Para terapis memanfaatkan musik untuk meningkatkan ataupun mempertahankan status kesehatan dari pasiennya. Musik dapat menstimulasi sekresi kelenjar

pituitar yang kemudian berperan dalam meningkatkan kebahagiaan, kedamaian, kesehatan, dan konsentrasi dari pendengarnya (Yadav et al., 2017).

Menurut *World Federation of Music Therapy* (WFMT), terapi musik adalah penggunaan musik dan unsur-unsurnya secara profesional sebagai intervensi dalam lingkungan medis, pendidikan, ataupun keseharian dari individu, kelompok, keluarga, atau masyarakat dengan tujuan untuk meningkatkan kualitas hidup, kesehatan, kesejahteraan fisik, sosial, komunikasi, emosional, intelektual, dan spiritual. Penggunaan terapi musik terhadap penderita skizofrenia sangat erat kaitannya dengan enam teori utama penatalaksanaan individu dengan gangguan psikiatri. Enam teori tersebut, antara lain pendekatan psikodinamik, kognitif, humanistik/eksistensial, biomedis, perilaku, dan holistik. Musik dirancang untuk merangsang kondisi intrapsikis dari pendengarnya, seperti pikiran dan perasaan yang berhubungan dengan kehidupan masa lalu dan sekarang. Salah satu bentuk terapi musik yang biasanya dilakukan adalah dengan Improvisasi musikal yang memungkinkan pendengar untuk mengekspresikan dirinya. Bentuk terapi musik lain yang biasanya juga digunakan merupakan terapi musik reseptif yang dapat membantu pendengarnya mengembangkan kesadaran diri, wawasan, nilai-nilai pribadi, hingga eksplorasi ranah transpersonal. Selain itu, terdapat pula terapi musik berbasis kognitif yang memungkinkan pemrosesan verbal reaksi pendengarnya terhadap materi musik dan reaksi emosional yang dapat diperkuat melalui pengulangan lirik dari musik tersebut. Beberapa studi telah

menunjukkan bahwa terapi musik dapat menjadi pendekatan psikodinamik bagi penderita skizofrenia, bahkan *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dari Inggris telah menjadikan terapi musik sebagai salah satu metode pengobatan untuk meningkatkan pemulihan dari pasien skizofrenia, terutama dari gejala negatifnya. Sementara itu, negara lain seperti Norwegia juga telah menjadikan terapi musik sebagai metode pengobatan yang harus segera dilaksanakan untuk mengurangi gejala negatif dari penderita skizofrenia. Terapi musik tersebut mempunyai pengaruh terhadap area pada otak yang berhubungan dengan respon emosi dan sosial, seperti daerah limbik dan paralimbik (Bruscia, 2014; Pedersen et al., 2019; Scovel and Gardstrom, 2012).

Terapi musik dapat memberikan dampak terhadap proses biologis suatu penyakit ataupun gejala-gejala yang menyertainya. Dalam hal pendekatan teori perilaku dengan menggunakan musik, terapis merancang dan mengimplementasikan protokol pengobatan yang memungkinkan pasien untuk mencapai tujuan dan sasaran tertentu. Terapis mengasumsikan peran aktif dan menyiapkan kontingensi untuk membantu perubahan perilaku abnormal dari pasien. Selain itu, terapi musik juga menggunakan pendekatan holistik dengan mendorong pasien untuk mencari kesembuhan ke dalam dirinya sendiri. Kesatuan pikiran, tubuh, dan jiwa merupakan prinsip dari kesehatan holistik, dimana individu dilihat sebagai makhluk fisik, emosional, mental, sekaligus spiritual (Bruscia, 2014; Scovel and Gardstrom, 2012).

Terapi musik dapat menjadi media untuk berkomunikasi dan

mengekspresikan diri kepada orang lain karena memiliki potensi intervensi psikologis berbasis komunikasi tradisional, terutama untuk orang-orang yang didiagnosis mengalami skizofrenia. Hal ini sangat sesuai dalam menangani gejala negatif dari skizofrenia, dimana pasien mengalami defisit secara ekspresi sehingga sulit untuk mengkomunikasikan pikiran mereka secara verbal dan emosi ke terapis konvensional. Studi metanalisis terbaru menemukan bahwa terapi musik dapat meningkatkan perbaikan dari gejala negatif, depresi, dan kualitas hidup dari pasien dengan skizofrenia, tetapi tidak dapat meningkatkan perbaikan yang signifikan dari gejala positif pasien skizofrenia (Jia et al., 2020; Millan et al., 2014).

2.3.1 Neurofisiologi Terapi Musik

Gelombang suara yang dihasilkan oleh musik merambat melalui udara ke telinga, kemudian menjalar menuju gendang telinga hingga tulang telinga tengah. Gelombang tersebut akan diubah menjadi energi listrik berupa sinyal yang akan bergerak ke korteks serebri yang merupakan pusat dari proses berpikir, persepsi dan memori. Sinyal akan dibawa hingga ke hipotalamus yang berperan dalam mengontrol denyut jantung, pernapasan, perut dan saraf kulit. Selain itu, sinyal tersebut juga dapat mengaktifkan beberapa area dari sistem limbik, seperti amygdala dan *gyrus cingulata*. Pada akhirnya, Sinyal tersebut akan memicu pelepasan hormon yang akan melakukan perjalanan melalui aliran darah (Boso et al., 2006; Elizabeth Corbin and Elizabeth, 2010).

Beberapa studi *neuroimaging* telah memberikan bukti lebih lanjut terhadap struktur otak dan sirkuit saraf yang sesuai dengan pemrosesan

musik. Rangsangan musik dapat meningkatkan aktivasi sirkuit afektif pada otak. Hal ini teramati di struktur insula, korteks cingulata, korteks prefrontal, hipokampus, amigdala dan hipotalamus. Selain itu, musik juga menyebabkan perubahan aktivitas multisensorik dan motorik pada lobus frontal dan parietal. Musik dapat menyebabkan perubahan dari tingkat neuromodulator, seperti dopamin, endorfin, kanabinoid endogen dan oksida nitrat. Dopamin sendiri merupakan neurotransmitter yang berhubungan dengan pengalaman musik. Studi dengan PET telah mengungkapkan bahwa terdapat peningkatan dopamin yang dilepaskan pada striatum dorsal dan ventral saat mendengarkan musik yang menyenangkan. Efek ini juga tampak jelas pada nukleus akumben kanan. Studi tersebut juga menjelaskan bahwa musik dapat bertindak untuk meningkatkan sinkronisasi berbagai simpul sistem kortikal yang berperan dalam regulasi sistem homeostatik tubuh (Altenmüller and Schlaug, 2013; He et al., 2018a; Ivanova et al., 2022). Penelitian lain menunjukkan bahwa terapi musik dapat menyebabkan peningkatan kadar β -endorphin dalam tubuh. Peningkatan kadar β -endorphin dalam tubuh yang termasuk sebagai prekursor dari dopamin tentunya akan menyebabkan pula peningkatan kadar dopamin pada area korteks. (Urban-Kowalczyk et al., 2020).

2.3.2 Deskripsi Intervensi Terapi Musik

Penggunaan terapi musik mulai dikenal sebagai modalitas yang signifikan pada akhir tahun 1940-an ketika Ira Altshuler secara klinis melaporkan eksperimen menggunakan musik pada pasien dengan gejala psikotik. "*Music and Medicine*" yang merupakan karya dari Schullian dan

Schoen adalah karya ilmiah pertama untuk menjelaskan masalah historis dan aspek ilmiah terapi musik dari zaman kuno hingga saat ini. Teknik terapi musik dalam praktek klinis didasarkan pada teori psikodinamik, humanistik dan perilaku kognitif (Elizabeth Corbin and Elizabeth, 2010; Geretsegger et al., 2017a; Scovel and Gardstrom, 2012).

Dalam Kongres Terapi Musik Dunia ke-9 di Washington (1999) diperkenalkan lima teknik musik yang dikenal hingga saat ini secara internasional Lima teknik tersebut, antara lain (Wigram et al., 2002) :

1. Guided Imagery and Music (GIM) yang merupakan teknik pendekatan psikoterapi musik, dimana musik klasik yang diprogram secara khusus digunakan untuk menghasilkan pengungkapan dinamis dari pengalaman batin secara holistik, humanistik dan transpersonal
2. Terapi Musik Analitik (AOM) yang merupakan modalitas terapi musik dimana pasien secara aktif terlibat dalam kegiatan musik yang terorganisir secara klinis
3. Terapi Musik Kreatif yang menjadikan pembuatan musik sebagai fokus utama dari sesi terapi dan perkembangan awal terapi individu
4. Terapi Musik Benenzon yang berperan dalam peningkatan komunikasi interpersonal, yang akan membantu peningkatan kualitas hidup dan kesejahteraan bagi klien.
5. Behavioral Music Therapy (BMT) yang berperan sebagai penguatan kontingen atau isyarat stimulus untuk meningkatkan atau

memodifikasi perilaku adaptif dan memadamkan perilaku maladaptif.

Selain teknik terapi musik berdasarkan landasan teorinya, pendekatan teknik terapi musik dapat digolongkan berdasarkan teknik pelaksanaannya (aktif dan reseptif), level strukturnya, dan fokus pada musik itu sendiri versus pemrosesan verbal dari pengalaman musik. Terapi musik aktif meliputi sesi kegiatan di mana klien diminta untuk memainkan alat musik atau menyanyikan lagu. Kegiatan yang dilakukan pada seperti improvisasi musik/lagu pilihan (musik/lagu yang dipilih oleh klien atau terapis) atau melakukan proses penciptaan lagu. Pada teknik aktif ini, klien diminta memperlihatkan instrumen yang telah diubah sebelumnya, menyanyikan lagu-lagu yang telah dipilih sebelumnya, menggunakan atau belajar memainkan alat musik. Teknik terapi musik yang aktif yang dikenal sebelumnya adalah terapi musik analitik. Pada teknik terapi musik aktif klien dapat belajar menjadi seorang subjek, mempelajari sisi humanitas yang dapat dikenal dan dihormati oleh ekspresinya sendiri dan melangkapi ekspresi orang lain (Geretsegger et al., 2017; Wigram et al., 2002).

Pada teknik terapi musik reseptif, klien dan terapis mendengarkan musik yang dipilih dan merenungkan pengalaman mereka sesudahnya. Teknik terapi musik reseptif yang telah dikenal yaitu *Guided Imagery and Music*. Teknik terapi musik reseptif tidak hanya mendengarkan musik, tetapi penting terlibat dalam proses pemilihan lagu, musik dan citra, visualisasi musik, relaksasi yang ditimbulkan oleh musik, analisis lirik, dan terapi musik rekreasi. Jenis musik yang telah dibuktikan oleh berbagai studi

yaitu musik klasik piano dan instrumen dari Mozart. Preferensi dan kedekatan klien dengan musik adalah faktor yang berperan dalam terapi, pertimbangan peluang untuk mendapatkan pengalaman baru dari musik dalam merangsang memori, asosiasi, dan imajinasi yang konsisten dengan tujuan terapeutik. Saat sekarang meskipun teknik terapi musik melakukan teknik terpisah tetapi dalam praktikal klinis kombinasi dari teknik aktif dan reseptif adalah yang paling sering diaplikasikan (Geretsegger et al., 2017; Solanki et al., 2013; Wigram et al., 2002).

Berbagai studi mengemukakan hubungan jumlah sesi terapi musik dengan efektivitas terapi. Sebuah studi mengemukakan bahwa jumlah sesi pada terapi musik aktif yaitu 4-12 sesi sedangkan pada terapi musik aktif reseptif rata-rata 10-81 sesi (Chung & Woods-Giscombe, 2016). Pada metaanalisis sebelumnya mengemukakan bahwa terapi musik dengan 3-10 sesi menghasilkan hasil terapeutik yang kecil, dengan 10-24 sesi menghasilkan hasil terapeutik yang sedang dan yang mendapatkan 16-51 sesi menghasilkan hasil terapeutik yang besar (Gold et al., 2009). Studi terbaru menjelaskan bahwa terapi musik yang terdiri dari 15-25 sesi signifikan menghasilkan perbaikan gejala negatif pada pasien skizofrenia dengan menggunakan indikator skor PANSS (I. N. Pedersen et al., 2021). Musik yang dimainkan atau ditampilkan dalam sesi terapi berkisar 20-10.000 Hz secara umum dan yang bersifat relaksasi sekitar 600-900 Hz. Musik yang dipaparkan dengan intensitas 70-130 dB dan tempo 50-80 ketukan per menit untuk mencapai gelombang stimulus yang diharapkan (Avianti et al., 2019; Wigram et al., 2002).

Sesi terapi musik dengan teknik terapi musik aktif, reseptif atau kombinasi keduanya dalam pengaturan kelompok atau tingkat individu dapat membantu orang dengan penyakit mental serius dan kronis seperti skizofrenia untuk mengembangkan hubungan dan mengatasi masalah yang mungkin tidak mereka bisa melakukan dengan kata-kata saja. Improvisasi musik dan verbalisasi dari interaksi musik merupakan faktor penting dalam sesi terapi. Interaksi musik ini menjadi pengalaman bagi pasien saat mendengarkan instrumen, pasien diajak untuk mengungkapkan secara verbal makna dan konten musik tersebut kepada terapis. Partisipasi aktif memiliki peran besar dalam keberhasilan terapi musik. Pasien tidak membutuhkan keterampilan musik secara khusus, tetapi motivasi untuk berpartisipasi secara aktif dalam proses terapi musik itu menjadi faktor penting (Geretsegger et al., 2017; Gold et al., 2009; Solanki et al., 2013).

2.3.3 Terapi Musik dan Kualitas Hidup Skizofrenia

Terapi musik merupakan terapi yang bersifat sistematis, dimana terapis akan membantu proses peningkatan kesehatan pada pasien dengan menggunakan pengalaman dan hubungan yang terbentuk melalui musik sebagai kekuatan perubahan yang dinamis. Keberhasilan dari metode terapi ini sangat bergantung terhadap partisipasi aktif dari penderita. Penderita tidak memerlukan kemampuan dalam bidang musik, tetapi hanya membutuhkan motivasi untuk menjalani proses terapi tersebut (Geretsegger et al., 2017). Menurut penelitian yang dilakukan oleh He *et al* (2017), pada penderita skizofrenia terjadi gangguan pada konektivitas insular yang kemudian menyebabkan gangguan psikopatologi utama pada pasien

skizofrenia, seperti respon yang abnormal terhadap stimulus eksternal, penurunan kemampuan sosial, dan pengendalian emosi. Selain itu, gangguan pada lobus insular anterior juga berhubungan dengan gejala halusinasi yang dialami oleh pasien. Abnormalitas pada struktur ini menunjukkan adanya perbaikan setelah pasien skizofrenia diberikan terapi musik (He et al., 2018).

Prosedur terapi musik terhadap penderita skizofrenia sendiri cukup beragam. Penelitian oleh He *et al* (2017) menggunakan metode terapi musik pasif, dimana penderita skizofrenia akan diperdengarkan dengan lagu Mozart Sonata K.448 di dalam ruangan yang hening selama 1 bulan sebanyak 30 sesi, dimana setiap sesinya berlangsung selama 30 menit. Penderita skizofrenia tersebut juga akan tetap diberikan terapi antipsikotik (He et al., 2018). Penelitian oleh Pinar *et al* (2018) juga menggunakan metode yang serupa, dimana penderita skizofrenia akan diperdengarkan dengan lagu menggunakan *headphone* selama 15 menit setiap kali mereka mengalami gejala halusinasi auditorik, baik pada waktu dirawat maupun setelah keluar dari rumah sakit (Ertekin Pinar and Tel, 2019). Sementara itu, penelitian oleh Siahaan *et al* (2021) menggunakan metode mendengarkan dan memainkan musik, serta berdiskusi dengan terapis musik, kemudian mengisi lembar penilaian emosi sesuai dengan musik yang dimainkan saat itu, dimana setiap sesinya berlangsung selama 50 menit (Ericson et al., 2021).

Salah satu domain kognisi sosial yang mengalami defisit pada penderita skizofrenia adalah pengenalan emosi. Pengenalan emosi

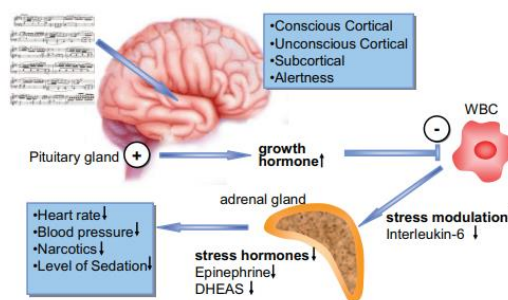
membutuhkan pengalaman dan regulasi emosional yang mulai diperoleh dari stimulus eksternal, salah satunya adalah melalui rangsangan auditorik. Terapi musik yang bertujuan untuk memberikan rangsangan auditorik akan memberikan pengalaman emosional kepada penderita skizofrenia dan menjadi bagian dari proses pembelajaran untuk mengenali berbagai macam emosi. Mekanisme dari proses pembelajaran ini antara lain terdiri atas refleksi batang otak, pengkondisian evaluatif, penalaran emosi, pencitraan visual, memori episodik, dan ekspektasi musikal (Ericson et al., 2021).

Terapi musik dapat menjadi pilihan aktivitas psikososial yang dapat mengatasi defisit pada fungsi sosial yang tidak dapat diatasi dengan pengobatan antipsikotik. Aktivitas psikososial seperti komunikasi interpersonal atau melakukan aktivitas menyenangkan sebaiknya diperkenalkan lebih awal pada penderita skizofrenia untuk pemulihan yang lebih baik. Terapi musik dengan bernyanyi, improvisasi, menulis lirik, memainkan alat musik memperlihatkan hasil signifikan pada peningkatan kualitas hidup penderita. (Asano et al., 2013)

2.3.4 Terapi Musik dan Sitokin Inflamasi

Banyak kondisi kesehatan mental pada manusia yang ditandai dengan adanya ketidakseimbangan antara sitokin (protein dalam sistem kekebalan tubuh) pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi bertindak sebagai neuromodulator dan mengatur perubahan perilaku yang erat kaitannya dengan depresi. Beberapa penelitian membuktikan adanya pengaruh antara terapi musik dengan sitokin yang ada dalam tubuh dimana

terapi musik dapat meningkatkan sitokin-sitokin anti-inflamasi, seperti IL-4, IL-10, dan IL-17 yang menunjukkan peningkatan yang cukup signifikan setelah dilakukannya terapi musik. Sedangkan sitokin-sitokin pro-inflamasi, seperti TNF-A dan IL-6 tidak menunjukkan perubahan yang signifikan setelah dilakukannya terapi musik (Fancourt et al., 2016; Uchiyama et al., 2012). Studi lain mendapatkan hasil konsentrasi *Growth Hormone* (GH) plasma meningkat secara signifikan pada penderita sakit kritis yang dipaparkan dengan musik Mozart. Hal ini didasarkan pada efek sedatif sekunder musik pada hipofisis dan pelepasan GH sentral. Tindakan ini dapat dihasilkan dari efek tidak langsung pada sistem saraf simpatik melalui pelemahan reaksi inflamasi nonspesifik. Hormon pelepas GH (GHRH) disintesis oleh hipotalamus tetapi hadir juga dalam sel-sel imun. (Conrad et al., 2007; Fancourt et al., 2014).



Gambar 2.8 Hipotesis jalur neurohormonal efek terapi musik terhadap respon stres individu. (Conrad et al., 2007)

Selain itu studi lain menunjukkan GH terbukti secara tidak langsung mempengaruhi sel-sel imun melalui IGF-1 baik immediate dan humoral dengan cara meningkatkan produksi antibody oleh limfosit B serta mengaktifasi sel NK dan makrofag serta memodulasi fungsi limfosit T dan neutrofil. Teraktivasi Limfosit T oleh GH akan meningkatkan produksi IL-

10 sebagai sitokin anti inflamasi. (Szalecki et al., 2018) Hal ini dapat membantu menjelaskan mengapa musik dapat meningkatkan kadar sitokin anti inflamasi dalam darah.

2.4 Kualitas Hidup Penderita Skizofrenia

Skizofrenia merupakan kelainan mental yang bersifat kronik. Salah satu domain yang terganggu fungsinya pada kelainan ini adalah domain kognitif yang kemudian akan menyebabkan terjadinya disabilitas fungsional. Kelainan ini juga menyebabkan penderitanya mengalami penurunan nilai aktivitas sosial, pendapatan kehidupan, hubungan pribadi, pengakuan dan rasa hormat dari orang lain. Hal ini akan menurunkan kemampuan kemandirian sekaligus kualitas hidup dari penderita. Oleh sebab itu, target pengobatan skizofrenia juga mengalami perubahan, yang semula fokusnya adalah untuk menghilangkan gejala menjadi meningkatkan fungsi sosial, partisipasi dalam masyarakat, dan kualitas hidup. Kualitas hidup sendiri merupakan persepsi individu mengenai posisi mereka dalam kehidupan, dalam konteks budaya dan sistem nilai dimana mereka hidup dan dalam hubungannya dengan tujuan, standar, harapan, serta perhatian mereka (Dziwota et al., 2018; Ogundare et al., 2021).

2.4.1 Korelasi Gejala Klinis Skizofrenia dan Kualitas Hidup

Penelitian yang dilakukan oleh Hoertel *et al* (2019), terdapat tujuh gejala yang secara signifikan berpengaruh terhadap kualitas hidup penderita skizofrenia, antara lain gangguan pikiran, afek yang tumpul, penarikan diri, retardasi motorik, tidak kooperatif, dan kecurigaan berlebih (Hoertel et al., 2020).

Gejala negatif yang merupakan ciri khas dari penyakit skizofrenia juga dapat memengaruhi domain-domain tersebut secara spesifik. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Galuppi *et al* (2010) dan Desalegn *et al* (2020), gejala negatif yang dialami oleh penderita skizofrenia secara signifikan berpengaruh terhadap domain kesehatan fisik dan lingkungan. Gejala negatif mempunyai korelasi negatif terhadap nilai WHOQOL-BREF, yang artinya semakin tinggi tingkat keparahan gejala, semakin rendah pula nilai WHOQOL-BREF atau kualitas hidup yang dimiliki oleh penderita, dan begitu juga sebaliknya (Desalegn *et al.*, 2020b; Galuppi *et al.*, 2010). Sementara itu, gangguan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia, seperti kehilangan memori yang biasanya terjadi juga berdampak terhadap nilai WHOQOL-BREF, terutama pada domain kesehatan fisik (Suttajit and Pilakanta, 2015).

2.4.2 Instrumen Penilaian Kualitas Hidup World Health Organization Quality Of Life – BREF (WHOQOL-BREF)

Instrumen yang dapat digunakan untuk menilai kualitas hidup penderita skizofrenia, dalam hal ini interaksi dinamis antara kondisi eksternal dan persepsi internal, sangat dibutuhkan. Penilaian kualitas hidup merupakan salah satu indikator yang sangat penting untuk dinilai dalam sebuah pelayanan kesehatan. Salah satu instrumen penilai kualitas hidup adalah *World Health Organization Quality of life – BREF* (WHOQOL – BREF), kuisioner dengan 26 pertanyaan yang menanyakan persepsi dari seseorang terkait dengan kualitas hidupnya (Goes *et al.*, 2021). Kuisioner ini merupakan bentuk kuisioner WHOQOL 100 yang disederhanakan. Selain

itu, kuisioner ini juga menilai empat domain. Domain 1 - Kesehatan fisik (7 pertanyaan) terdapat pada pertanyaan nomor 3, 4, 10, 15, 16, 17, dan 18. Domain 2 - Psikologi (6 pertanyaan) ada pada pertanyaan nomor 5, 6, 7, 11, 19. Domain 3 - Hubungan sosial (3 pertanyaan) sosial ada pada pertanyaan nomor 20, 21, dan 22, dan Domain 4 - Lingkungan (8 pertanyaan) ada pada pertanyaan nomor 8, 9, 12, 13, 14, 23, 24, dan 25. Instrumen ini juga terdiri atas pertanyaan positif, kecuali pada tiga pertanyaan yaitu nomor 3,4, dan 26 yang bernilai negatif. ditambah dengan 2 pertanyaan yang menilai persepsi individu masing-masing terhadap kualitas hidup dan kesehatan mereka sehingga sangat sesuai untuk digunakan dalam menilai kualitas hidup penderita skizofrenia (Desalegn et al., 2020; Koesmanto et al.,2013).

WHOQOL-BREF	Pertanyaan Nomor	Jumlah Butir
Dimensi Fisik	3,4, 10, 15, 16, 17, 18	7
Dimensi Kesejahteraan psikologis	5, 6, 7, 11, 19, 26	6
Dimensi Sosial	20, 21, 22	3
Dimensi Lingkungan	8, 9, 12, 13, 14, 23, 24, 25	8

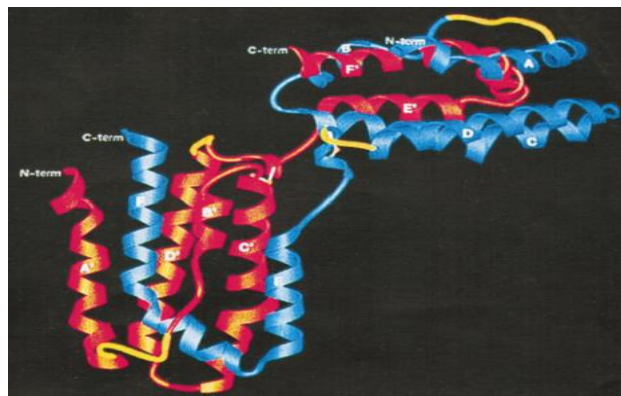
Tabel 2.1 Domain atau dimensi WHOQOL-BREF dan komponen butir pertanyaan (Koesmanto et al., 2013).

Semua pertanyaan berdasarkan pada skala Likert lima poin (1-5) yang fokus pada intensitas, kapasitas, frekuensi dan evaluasi. Skala respon intensitas mengacu kepada tingkatan dimana status atau situasi yang dialami individu. Skala respon kapasitas mengacu pada kapasitas perasaan, situasi atau tingkah laku. Skala respon frekuensi mengacu pada angka, frekuensi, atau kecepatan dari situasi atau tingkah laku. Skala evaluasi mengacu pada taksiran situasi dari situasi, kapasitas atau tingkah laku

(Koesmanto, 2013). Semakin tinggi nilai yang diperoleh dari kuisioner ini, kualitas hidup dari individu juga semakin bagus. (Desalegn et al., 2020; Silva et al., 2014). Menurut uji yang dilakukan oleh Gondodiputro *et al* (2021), kuisioner WHOQOL-BREF versi Indonesia mempunyai nilai validitas yang cukup baik dengan nilai reliabilitas *Cronbach's alpha* 0,75 yang menunjukkan bahwa hasil yang diperoleh oleh kuisioner ini dapat dipercaya (Gondodiputro et al., 2021).

2.5 Interleukin - 10

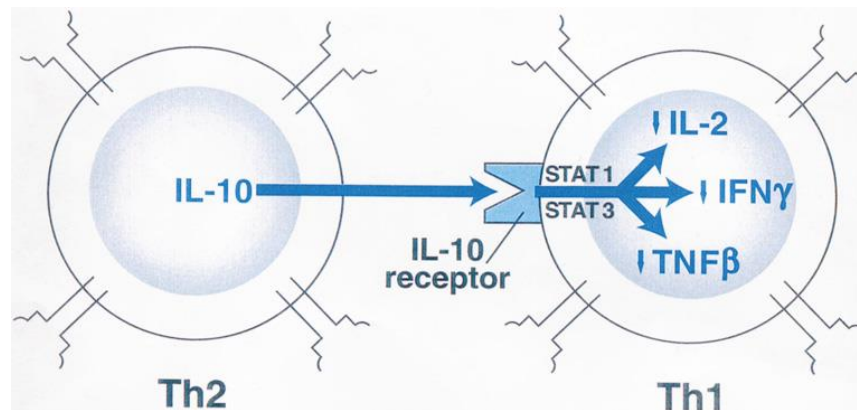
IL-10 adalah molekul protein dengan panjang sebesar 160 molekul asam amino dan berat 18,5 kDa. IL-10 sendiri hanya sedikit atau bahkan tidak mempunyai *N linked carbohydrate*. IL-10 juga mempunyai 4 residu sistein dengan dua ikatan disulfida. Sementara itu, reseptor dari IL-10 mempunyai berat molekular sebesar 90 hingga 110 kDa dan homolog terhadap reseptor IFN- γ . Struktur molekular dari IL-10 dapat dilihat pada gambar 2.7 (Lalani et al., 1997).



Gambar 2.9 Struktur molekular Interleukin-10 (Lalani et al., 1997)

IL-10 merupakan salah sitokin anti inflamasi yang mempunyai peranan

penting dalam mengendalikan respon imun yang tidak seharusnya. Sitokin ini diproduksi oleh sejumlah sel imun, seperti sel T, sel B, sel *natural killer* (NK), monosit, makrofag, dan sel dendritik. IL-10 akan mulai bekerja ketika berikatan dengan reseptornya, yaitu IL-10R α /IL-10R β . IL-10 sendiri dapat menghambat produksi sitokin dari sel T *helper* (Th) – 1, *antigen presenting cell* (APC), dan ekspresi molekul ko stimulasi, dalam hal ini CD80 dan CD86 (Huaxing Wei et al., 2019). Ilustrasi kerja dari Th2 dalam menghambat produksi sitokin Th1 melalui IL-10 dapat dilihat pada gambar 2.8. Selain itu, IL-10 juga berperan untuk menghambat produksi sitokin dari sel monosit/makrofag, PMN, dan eosinofil dengan menghambat produksi dari *granulocyte macrophage colony stimulating factor* dan *granulocyte colony stimulating factor*. Produksi dari IL-10 sendiri sangat dipengaruhi oleh perubahan metabolisme seluler yang dipengaruhi juga oleh stimulus lingkungan (Saraiva et al., 2020). Penurunan produksi IL-10 akan menyebabkan peningkatan respon imun yang berlebihan sehingga dapat menyebabkan beberapa kelainan inflamasi pada organ tubuh. Oleh sebab itu, regulasi dari IL-10 harus dapat dijaga dengan baik, mengingat fungsinya yang berperan sebagai *negative feedback* bagi respon imun terhadap patogen sambil mencegah adanya respon inflamasi yang berlebihan serta bersifat merusak bagi organ tubuh, termasuk sistem saraf (Rutz and Ouyang, 2016).



Gambar 2.10 Ilustrasi penghambatan produksi sitokin dari Th1 oleh Th2 melalui produksi sitokin IL-10 (Huaxing Wei et al., 2019)

2.5.1 Interleukin – 10 pada Skizofrenia

Sitokin IL-10 diketahui mengalami penurunan pada penderita skizofrenia. IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang diproduksi oleh sel Th 2. Sementara itu, pada skizofrenia terjadi abnormalitas sistem imun yang menyebabkan aktivasi dari makrofag secara dominan oleh sistem imunitas seluler dari sel Th1 dibandingkan dengan sistem imunitas humoral dari sel Th 2 sehingga produksi IL-10 oleh sel Th2 yang seharusnya bisa menghambat respon imun dari makrofag menjadi menurun. Penurunan IL-10 pada penderita skizofrenia telah dibuktikan melalui penelitian yang dilakukan oleh Xiu *et al* (2014) yang menemukan bahwa kadar IL-10 dari sampel darah penderita skizofrenia mengalami penurunan yang signifikan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang merupakan relawan sehat dan terbebas dari segala gangguan kejiwaan. Selain itu, penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Goldsmith *et al* (2016) juga menunjukkan adanya penurunan dari IL-10 yang terjadi secara signifikan pada penderita skizofrenia kronik yang mengalami relaps . Tidak hanya IL-10, beberapa

penelitian juga telah menunjukkan bahwa sitokin antiinflamasi lainnya mengalami penurunan pada cairan serebrospinal. Penurunan sitokin antiinflamasi ini juga akan memicu hiperaktivitas dari sitokin proinflamasi, seperti IL-12, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), IL-1 β , *interferon- γ* (IFN- γ), dan terutama IL-6 di dalam darah dan cairan cerebrospinal. Sitokin proinflamasi ini mempunyai peranan dalam hal plastisitas sinaps, neurotransmisi, neurogenesis, dan transduksi sinyal nuklear. Respon yang diberikan oleh sitokin ini dapat bersifat neuroprotektif ataupun neurotoksik. Sebagai contoh, IL-6 dapat menghambat neurogenesis pada regio hippocampus. Sementara itu, neuroinflamasi yang terjadi akibat sitokin proinflamasi melibatkan jalur *kynurenine* dari metabolisme triptofan. Peningkatan asam *kynurenine* ini dapat menginduksi hiperaktivitas sistem dopaminergik mesokortikolimbik sehingga meningkatkan produksi dopamin. Asam *kynurenine* juga dapat menghambat reseptor NMDA yang erat kaitannya dengan gangguan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia (Na et al., 2014). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa disregulasi imun yang terjadi pada penderita skizofrenia, dalam hal ini peningkatan sitokin proinflamasi dan penurunan sitokin antiinflamasi, dapat dinormalkan kembali setelah remisi gejala melalui pemberian terapi antipsikotik (Khandaker et al., 2015; Xiu et al., 2014).

2.5.2 Terapi risperidone terhadap profil IL-10 Pasien Skizofrenia

Terapi risperidone dapat memengaruhi kadar IL-10 pada pasien skizofrenia. Hal ini telah dibuktikan melalui penelitian yang dilakukan oleh

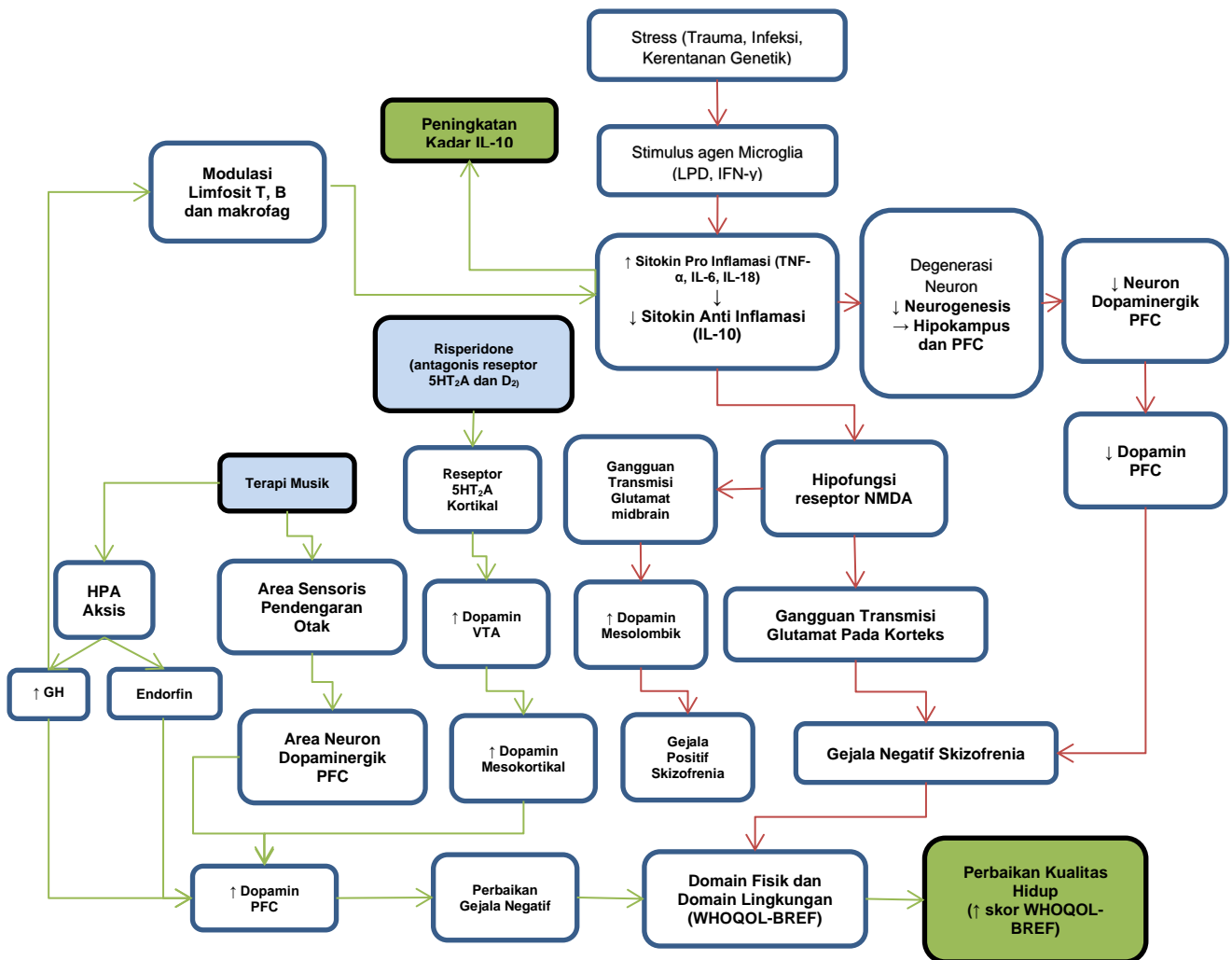
Ajami *et al* (2014) yang menemukan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-10 yang signifikan pada pasien skizofrenia setelah menerima terapi risperidone (Ajami *et al.*, 2014). Penelitian lain yang dilakukan oleh de Witte *et al* (2014) juga menemukan bahwa perubahan kadar IL-10 pasca pemberian risperidone berkorelasi terhadap perbaikan gejala klinis dari pasien skizofrenia (de Witte *et al.*, 2014). Risperidone dapat memodulasi sel dendritik dengan menghambat pelepasan sitokin inflamasi dari sel Th 1 dan meningkatkan aktivitas dari sel Th2 sehingga menyebabkan peningkatan produksi IL-10. Modulasi ini terjadi akibat mekanisme kerja dari risperidone yang menghambat reseptor 5-HT_{2A}, tetapi justru mengaktifasi reseptor persinyalan lain, seperti reseptor 5-HT_{1A}, 5-HT_{5A/5B}, dan 5-HT₆ (Chen *et al.*, 2012). Selain itu, risperidone juga dapat menargetkan sel astrosit pada sistem saraf dengan menurunkan aktivitas dari *nuclear factor* $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) dan meningkatkan produksi konten glutathione. Hal ini akan menyebabkan peningkatan sitokin antiinflamasi, seperti IL-10 sekaligus penurunan sitokin proinflamasi, seperti TNF- α , IL-1 β dan IL-6. Risperidone juga dapat memberikan efek antioksidan yang dapat melindungi sistem saraf dari kerusakan akibat inflamasi (Bobermin *et al.*, 2018).

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 KERANGKA TEORI

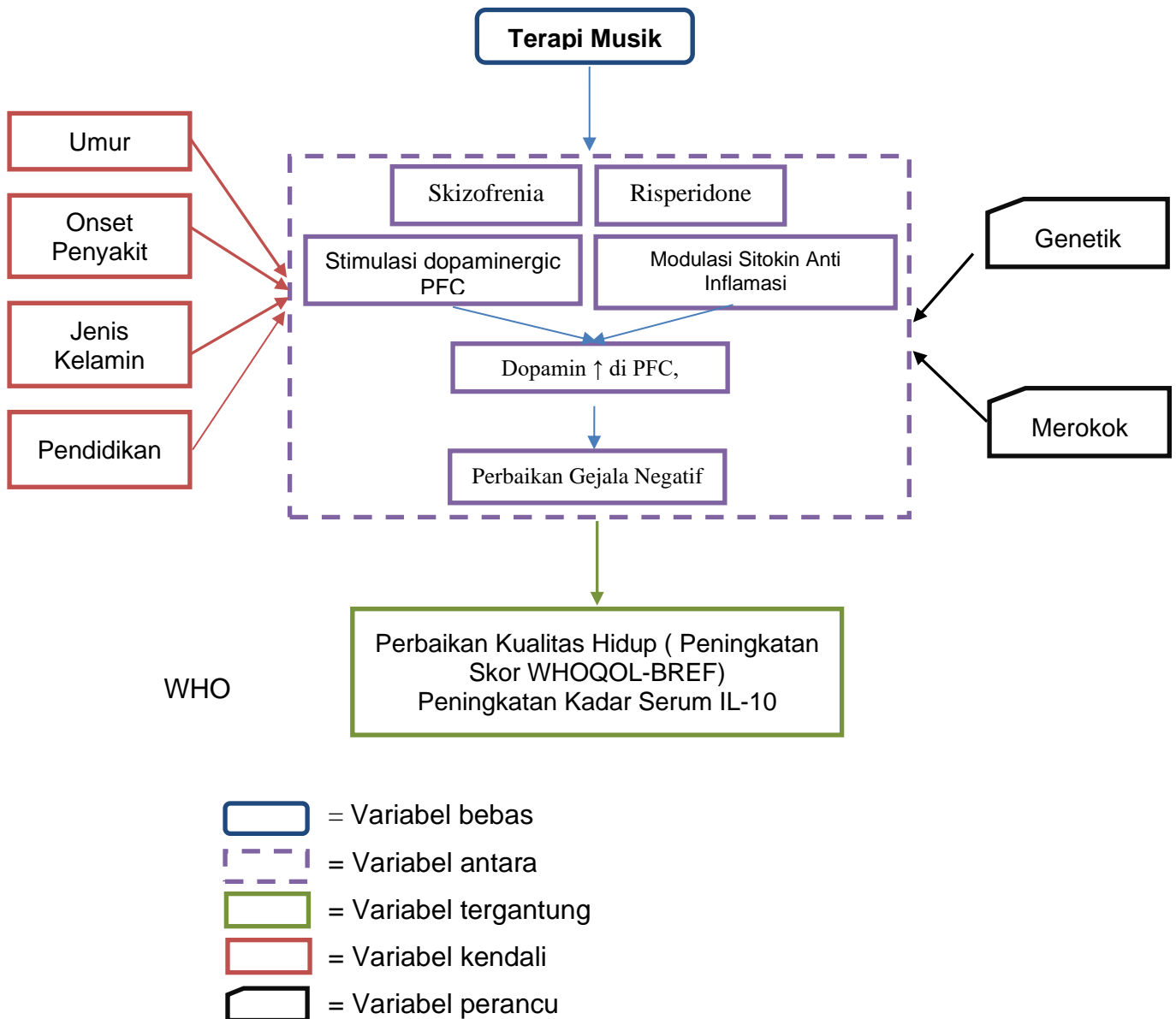
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berkaitan dengan penelitian ini dapat dijelaskan dengan skema berikut :



Bagan 3.1 : Kerangka Teori

3.2 KERANGKA KONSEP

Berdasarkan kerangka teori yang dipaparkan di atas, maka disusunlah pola variabel penelitian sebagai berikut :



Bagan 3.2 : Kerangka Konsep