

TESIS

PENGARUH TERAPI MUSIK TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI
KOGNITIF DAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*
PLASMA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI
RISPERIDON

Disusun dan Diajukan Oleh

MIKAEL SRI PABILANG

C065181002



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022.

TESIS

**PENGARUH TERAPI MUSIK TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI
KOGNITIF DAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*
PLASMA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI
RISPERIDON**

Disusun dan Diajukan Oleh

**MIKAEL SRI PABILANG
C065181002**



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

2022

**PENGARUH TERAPI MUSIK TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI
KOGNITIF DAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*
PLASMA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI
RISPERIDON**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi
Ilmu Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

MIKAEL SRI PABILANG

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH TERAPI MUSIK TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI
KOGNITIF DAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*
PLASMA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI
RISPERIDON**

Effect Of Music Therapy On Improvement Of Cognitive Function And Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels in Schizophrenia Patients That Receive Risperidone Treatment

Disusun dan Diajukan Oleh :

MIKAEL SRI PABILANG

C065181002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu
Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal **27 Mei 2022**
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Anggota,


Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K)
NIP. 19550221 197802 1 001


dr. Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP. 19700114 200112 2 001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Mikael Sri Pabilang
NIM : C 065 181 002
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul **“Pengaruh Terapi Musik Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Plasma Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon”** 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, 28 Mei 2022

Yang Menyatakan,



Mikael Sri Pabilang

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Terapi Musik Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Plasma Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon” 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. 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. Manager Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **dr. Uleung Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D** atas

pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

4. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ** 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, perhatian dan bimbingannya selama proses pendidikan serta Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai penguji penulis, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** atas arahan, perhatian dan bimbingannya selama proses pendidikan serta kesediaannya menjadi penguji tesis ini.
6. **Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ (K)** sebagai sebagai Ketua Komisi Penasihat, pribadi yang rendah hati yang banyak memberikan masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis selama proses pendidikan, **dr.Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ** sebagai Anggota Komisi Penasihat dan **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian serta **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes** sebagai Penguji yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

7. **dr. Hawaidah, Sp.KJ (K)** sebagai Penasihat Akademik penulis yang senantiasa memberikan arahan, perhatian, bimbingan dan motivasi selama proses pendidikan.
8. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, almarhumah **Prof. dr. Nur Aeni MA Fattah, Sp.KJ (K)**, almarhum **Dr. dr. H. M. Faisal Idrus, Sp.KJ (K)** dan mendiang **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.
9. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan, bantuan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan. Terkhusus **dr. Rabiah Thantawie, Sp.KJ** yang senantiasa mengingatkan penulis dalam hal spritualitas, dan **dr.Mayamariska Sanusi, Sp.KJ** beserta staff Ruang Rehabilitasi Sosial RSKD Dadi atas dukungannya mulai awal hingga akhir penelitian penulis.
10. Kedua orang tua penulis Ayahanda **Y.S. Pabilang, A.M.A**, Ibunda **Hasdiana Sitti, S.Pd** atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada Istri tercinta **Florensi Kabanga, S.Si, S.Pd** atas kasih sayang, pendampingan, doa dan motivasi yang

diberikan. Kepada anak terkasih **Rasendria Sahaduta Pabilang** dan **Randinka Shanum Pabilang** yang selalu menjadi penyemangat penulis. Kepada saudara-saudari tercinta **Krismawarni Pabilang, S.Pd** dan **Hardianto Pabilang, S.Si, S.Pd** beserta seluruh keluarga yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani pendidikan.

11. Teman-teman terdekat **dr.Fritz Edward Gonzalves**, **dr.Sri Wati Astuti**, **dr.Ilma Khaerina A.B**, dan **dr.Rohmatyah Suaib** yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka dengan rasa persaudaran, saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.

12. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini .

13. Pihak Etik FK-UNHAS terkhusus **Ibu Ayu**, pihak RSUP UNHAS terkhusus **dr. Aslim Taslim, Sp.Onk. Rad, M.Kes**, Bapak **Syafri S**, dan **Herdiansyah, A.Md.AK**, pihak RSKD Dadi Prov. Sulawesi Selatan terkhusus Direktur RSKD Dadi, Kepala Ruangan Bangsal Nyiur, Sawit dan Kenari serta Residen atas bantuannya selama masa penelitian.

14. Teman-teman **Residen Psikiatri** yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.

15. Pihak-pihak yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari 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, 28 Mei 2022

Mikael Sri Pabilang

BIODATA PENULIS

- Nama Lengkap : dr. Mikael Sri Pabilang
- Tempat, tanggal lahir : Tana Toraja, 02 Juni 1989
- Jenis Kelamin : Laki-laki
- NIK : 7318190206890002
- Status Perkawinan : Menikah
- Agama : Kristen Protestan
- Hobi : Bermain Musik
- Alamat : BTN Dwi Dharma 10 AD3/4 Kelurahan
Daya Kota Makassar
- No. HP : 085242173293
- Email : mikaelpabilang839@gmail.com

Riwayat Pendidikan

Pendidikan Formal :

- SDN 154 Buntu Limbong, Tana Toraja (1995 – 2001)
- SLTP Negeri 2 Mengkendek Tana Toraja (2001 – 2004)
- SMA Kristen Barana' Tana Toraja (2004 – 2007)
- Fakultas Kedokteran UNHAS Makassar (2007 – 2013)
- Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS I) (Juli 2018–sekarang)
Prodi Psikiatri, Fakultas Kedokteran UNHAS

Riwayat Pekerjaan

- Dokter Interenship Kab. Sidrap Sulawesi Selatan (2013 – 2014)
- Dokter Klinik POP-M Distrik Edera, Mam, (2014 – 2016)

Kabupaten Merauke-Papua

- Dokter Kontrak RSUD Morowali (2016 – 2018)

Kota Bungku, Kab.Morowali Sulawesi Tengah

Makalah pada Seminar / Konferensi Ilmiah Nasional & Internasional

1. Hubungan Tingkat Ketahanan Stress Dengan Gejala Psikologis Pada Perawat Yang Menangani Covid-19 Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Dan Jejaringnya (Presentasi E-Poster Bali Psikiatri Terkini BATIK pada Jumat 12 Juli 2021)
2. Pengaruh Terapi Musik Terhadap Perbaikan Gejala Klinis Dan Fungsi Kognitif Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon (Presentasi Research Award PIT PDSKJI 2021 tanggal 10-12,17-19 Desember 2021)

ABSTRAK

Judul Pengaruh Terapi Musik Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Plasma Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon (dibimbing oleh A.Jayalangkara Tanra, Kristian Liaury, dan Andi Alfian Zainuddin)

Latar Belakang Gangguan skizofrenia menyebabkan penurunan kualitas hidup individu sebagai konsekuensi dari perburukan fungsi kognitif. Penggabungan psikofarmakoterapi dan pendekatan psikososial secara komprehensif bertujuan untuk memaksimalkan kualitas hidup penderita Skizofrenia. Terapi musik sebagai adjuvant pada pasien yang diberikan Risperidon dianggap dapat meningkatkan fungsi kognitif dan dikaitkan dengan peningkatan kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* yang telah banyak diteliti sebagai penanda kognitif pasien Skizofrenia.

Tujuan Untuk mengetahui pengaruh terapi musik terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF Plasma pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone

Metode Penelitian quasi eksperimental dengan mengukur pra dan pasca tes dengan pemilihan kelompok acak. Jumlah subjek 45, dibagi kedalam kelompok perlakuan 22 subjek (diberikan terapi Risperidon 4-6 mg/hari ditambah terapi musik aktif dan reseptif selama 4 minggu/12 sesi) dan kelompok kontrol 23 subjek (diberikan terapi Risperidone 4-6 mg/hari). Untuk menilai fungsi kognitif digunakan skala MoCA-Ina dan dilakukan pengukuran kadar BDNF plasma. Dilakukan uji wilcoxon, mann-whitney dan uji korelasi spearman untuk melihat kebermaknaan.

Hasil Terdapat peningkatan bermakna pada skor MoCA-Ina kelompok perlakuan $p < 0.002$ (19.0-21.0) dan kelompok kontrol $p < 0.049$ (14.0-15.0). Peningkatan bermakna kadar BDNF Plasma kelompok perlakuan $p < 0.024$ (1.1062-1.2190) dan penurunan kadar BDNF Plasma pada kelompok kontrol $p < 0.042$ (1.6316-1.4595). Perbandingan perubahan Skor MoCA-Ina kedua kelompok bermakna pada domain memori $p < 0.012$ ($p < 0.05$) dan abstraksi $p < 0.027$ ($p < 0.05$), perbandingan perubahan kadar BDNF Plasma kedua kelompok bermakna $p < 0.005$ ($p < 0.05$). Korelasi perubahan skor MoCA-Ina dan kadar BDNF plasma bermakna pada kedua kelompok kontrol $p < 0.018$ ($p < 0.05$) dan $p < 0.001$ ($p < 0.05$).

Kesimpulan Penambahan terapi musik pada terapi standar Risperidon 4-6 mg/hari dapat meningkatkan kadar BDNF plasma dan memperbaiki fungsi kognitif terutama pada domain memori dan abstraksi.

Kata Kunci Skizofrenia, Terapi Musik, Risperidon, Fungsi Kognitif, BDNF Plasma

ABSTRACT

Title : Effect of Music Therapy on Improvement of Cognitive Function and Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels of Schizophrenia Patients That Receive Risperidone Treatment (Supervised by Andi Jayalangkara Tanra, Kristian Liaury, and Andi Alfian Zainuddin)

Background Schizophrenia disorder causes a decrease in the quality of life of individuals as a consequence of worsening of cognitive function. The comprehensive combination of psychopharmacotherapy and psychosocial approach aims to maximize the quality of life of people with schizophrenia. Music therapy as an adjuvant in patients given Risperidone is considered to improve cognitive function and is associated with increased levels of *Brain Derived Neurotrophic Factor* which has been widely studied as a cognitive marker of Schizophrenia patients.

Objective To determine the effect of music therapy on improving cognitive function and plasma BDNF levels of schizophrenia patients receiving risperidone therapy

Methods Quasi-experimental research by measuring pre and post-test with random group selection. The number of subjects was 45, divided into a treatment group of 22 subjects (treated with Risperidone 4-6 mg/day plus active and receptive music therapy for 4 weeks/12 sessions) and a control group of 23 subjects (treated with Risperidone 4-6 mg/day). To assess cognitive function, the MoCA-Ilna scale was used and plasma BDNF levels were measured. The Wilcoxon, Mann-Whitney and Spearman correlation tests were performed to see the significance.

Results There was a significant increase in the MoCA-Ilna score in the treatment group $p < 0.002$ (19.0-21.0) and control group $p < 0.049$ (14.0-15.0). A significant increase in plasma BDNF levels in the treatment group was $p < 0.024$ (1.1062-1.2190) and a decrease in plasma BDNF levels in the control group $p < 0.042$ (1.6316-1.4595). The comparison of changes in MoCA-Ilna scores between the two groups was significant in the memory domain, $p < 0.012$ ($p < 0.05$) and abstraction $p < 0.027$ ($p < 0.05$), the comparison of changes in plasma BDNF levels between the two groups was significant at $p < 0.005$ ($p < 0.05$). The correlation between changes in MoCA-Ilna scores and plasma BDNF levels was significant in both control groups, $p < 0.018$ ($p < 0.05$) and $p < 0.001$ ($p < 0.05$).

Conclusion Addition of music therapy to standard therapy Risperidone 4-6 mg/day can increase plasma BDNF levels and improve cognitive function, especially in the memory and abstraction domains.

Keywords Schizophrenia, Music Therapy, Risperidone, Cognitive Function, Plasma BDNF

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
LEMBAR PENGESAHAN	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
BIODATA PENULIS.....	viii
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR BAGAN	xvii
DAFTAR GRAFIK	xviii
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xx
DAFTAR SINGKATAN.....	xxi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat Praktis	5
1.5.2 Manfaat Teoritis	6
1.5.3 Manfaat Metodologis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Skizofrenia	7
2.1.1 Defenisi Skizofrenia	7
2.1.2 Aspek Neurobiologi Skizofrenia	8
2.1.2.1 Hipotesis Dopaminergik	8

2.1.2.2 Hipotesis Glutamatergik	11
2.1.2.3 Hipotesis Serotonergik	13
2.1.2.4 Hipotesis GABAergik	15
2.1.2.5 Hipotesis Reseptor Nikotik	16
2.1.2.6 Peran Inflamasi dan Stress Oksidatif dalam Patomekanisme Skizofrenia	17
2.1.3 Diagnosis Skizofrenia	18
2.1.4 Fungsi Kognitif pada Skizofrenia	22
2.1.5 Penatalaksanaan Skizofrenia	27
2.2 Farmakoterapi Risperidone Pada Skizofrenia	32
2.2.1 Farmakokinetik Risperidone	32
2.2.2 Farmakodinamika Risperidone	33
2.2.3 Dosis dan Interaksi Risperidone Pada Skizofrenia	34
2.3 Tinjauan Umum Terapi Musik	35
2.3.1 Dasar Fisiologis Terapi Musik	37
2.3.2 Deskripsi Intervensi Terapi Musik	40
2.3.3 Terapi Musik, Neuroplastisitas Otak dan Skizofrenia	45
2.4 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Skizofrenia	49
2.5 Skala <i>Montreal Cognitive Assessment</i> versi Indonesia (MoCA-Indo) ..	54
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	56
3.1 Kerangka Teori	56
3.2 Kerangka Konsep	57
BAB IV METODE PENELITIAN	58
4.1 Desain Penelitian	58
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	58
4.2.1 Waktu Penelitian	58
4.2.2 Tempat Penelitian	58
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	58
4.3.1 Populasi Penelitian	58
4.3.2 Sampel Penelitian	58
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel	59
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel	59

4.4 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	60
4.4.1 Jenis Data	60
4.4.2 Instrumen Penelitian	61
4.5 Manajemen Penelitian	61
4.5.1 Pengumpulan Data	61
4.5.1.1 Alokasi Subjek	61
4.5.1.2 Cara Kerja	61
4.5.2 Teknik Pengelolahan Data	63
4.5.3 Penyajian Data	63
4.6 Etik Penelitian	63
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	64
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	64
4.8.1 Definisi Operasional	64
4.8.2 Kriteria Objektif	66
4.9 Alur Penelitian	67
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	68
5.1 Hasil Penelitian	68
5.1.1 Deskripsi Subjek Penelitian.....	68
5.1.2 Analisis Perubahan Skala MoCA-Ina dan Kadar BDNF Plasma Pada Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol	70
5.1.3 Analisis Perbandingan Perubahan Skor Skala MoCA-Ina dan Kadar BDNF Plasma Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	73
5.1.4 Analisis Korelasi Perubahan Skor Skala MoCA-Ina dan Kadar BDNF Plasma	75
5.1.5 Analisis Pengaruh Karakteristik Demografis Terhadap Perubahan Skor Skala MoCA-Ina dan Kadar BDNF Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	79
5.2 Pembahasan	82
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	89
6.1 Kesimpulan	89
6.2 Keterbatasan Penelitian.....	90

6.3 Saran.....	90
DAFTAR PUSTAKA	92
LAMPIRAN	98

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lima jalur dopamin di otak	11
Gambar 2.2 Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks	23

DAFTAR BAGAN

Bagan 3.1 Kerangka Teori	56
Bagan 3.2 Kerangka Konsep	57
Bagan 3.3 Alur Penelitian	67

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1 Perubahan Skala MoCA-Ina	71
Grafik 5.2 Perubahan Nilai BDNF Plasma.....	72
Grafik 5.3 Grafik <i>Scatter Plot</i> linearitas Perubahan Kadar BDNF Plasma dan Skor MoCA-Ina Kelompok Perlakuan	76
Grafik 5.4 Grafik <i>Scatter Plot</i> linearitas Perubahan Kadar BDNF Plasma dan Skor MoCA-Ina Kelompok Kontrol.....	76

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Karakteristik Demografis Subjek Penelitian	68
Tabel 5.2 Analisis Perubahan Skor MoCA-Ina Kelompok Perlakuan dan Kontrol	70
Tabel 5.3 Analisis Perubahan Kadar BDNF Kelompok Perlakuan dan Kontrol	71
Tabel 5.4 Analisis Perbandingan Perubahan Skor MoCA-Ina pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	73
Tabel 5.5 Analisis Perbandingan Perubahan Kadar BDNF Plasma Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	74
Tabel 5.6 Analisis Perbandingan Domain Skala MoCA-Ina pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	74
Tabel 5.7 Analisis Korelasi perubahan domain skor skala MoCA-Ina dan kadar BDNF Plasma Kelompok Perlakuan	77
Tabel 5.8 Analisis Korelasi perubahan domain skor skala MoCA-Ina dan kadar BDNF Plasma Kelompok Kontrol.....	78
Tabel 5.9 Pengaruh Karakteristik Demografis terhadap Perubahan Skor MoCA-Ina Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	79
Tabel 5.10 Pengaruh Karakteristik Demografis terhadap Perubahan Kadar BDNF Plasma Kelompok Perlakuan dan Kontrol	81

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Montreal Cognitive Assesment – versi Indonesia	98
Lampiran 2 Formulir Informed Concent.....	99
Lampiran 3 Surat Persetujuan Atasan	100
Lampiran 4 Rekomendasi Persetujuan Etik	101
Lampiran 5 Surat Izin Penelitian RSUP UNHAS	103
Lampiran 6 Pelaksanaan Penelitian.....	104
Lampiran 7 Persiapan Sample.....	106
Lampiran 8 Pengerjaan Sampel.....	108
Lampiran 9 Pembacaan Hasil	108

DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
Risikesdas	Riset Kesehatan Dasar
RI	Republik Indonesia
SGA	<i>Second Generation Antipsychotic</i>
FGA	<i>First Generation Antipsychotic</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
D _{1/2}	Reseptor Dopamin
5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
VMPFC	Ventromedial Prefrontal Cortex
NMDA	N-methyl-D-aspartate
DRN	Dorsal Raphe Nucleus
ACC	Anterior Cingulate Cortex
GABA	Gamma-aminobutyric Acid
SSP	Sistem Saraf Pusat
TrkB	Tropomyosin receptor kinase B
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrom Scale</i>
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition</i>
VTA	Ventral Tegmentum Area

APG I/II	Antipsikotik Generasi I/II
ODS	Orang dengan Skizofrenia
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
RAS	Retikular Activating System
GIM	Guided Imagery and Music
AOM	Analytic of Music
LTP	<i>Long Term Potensiation</i>
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
dB	Desibel
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
MoCA-Ina	<i>Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia merupakan gangguan mental berat dan bersifat kronis yang ditandai dengan serangkaian gejala termasuk delusi, halusinasi, ucapan atau perilaku yang tidak teratur, dan gangguan kemampuan kognitif dan afektif (Chien & Yip, 2013). Gangguan fungsi kognitif merupakan fitur inti yang terganggu dari pasien skizofrenia yang menyebabkan penderita kemunduran fungsi di berbagai aspek kehidupan dan akhirnya berimplikasi pada kehidupan sosial dan ekonomi (Bowie & Harvey, 2006; Chien & Yip, 2013; Patel et al., 2014). Data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2018 menyatakan bahwa sekitar 23 juta jiwa di seluruh dunia menderita gangguan skizofrenia dan menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia adalah sebesar 6,7 per 1000 rumah tangga. Data ini meningkat dari data tahun 2013 yang mencatat prevalensi penderita skizofrenia sebesar 1,3 per 1000 rumah tangga (Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), 2018; World Health Organization, 2017).

Penelitian terbaru telah memfokuskan penggunaan farmakoterapi berupa antipsikotik atipikal (*Second Generation Antipsychotic/SGA*) untuk mengobati pasien setelah kondisi akut skizofrenia tertangani. Pemilihan SGA seperti Risperidon didasarkan pada kemampuan obat ini untuk memperbaiki gejala positif, gejala negatif, fungsi kognitif dan efek samping

neuroleptik yang lebih rendah dibandingkan dengan obat antipsikotik generasi pertama (*First Generation Antipsychotic/FGA*) (Azmanova et al., 2018; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stępnicki et al., 2018). Penanganan yang komprehensif untuk penderita skizofrenia berupa penggabungan terapi farmakologi dan non farmakologi telah menunjukkan hasil yang lebih optimal bila dibandingkan bila hanya menggunakan pendekatan tunggal (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011).

Pendekatan non farmakologi biasanya digunakan setelah pasien melewati fase akut yakni dalam fase stabilisasi dan fase pemeliharaan (stabil) seperti psikoterapi dan intervensi psikososial (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011). Beberapa teknik intervensi psikososial pada pasien skizofrenia telah diteliti dengan efektivitas terapi yang berbeda-beda seperti pelatihan keterampilan sosial, terapi berorientasi keluarga, *Assertive Community Treatment*, terapi kelompok, *Cognitive Behavior Therapy*, terapi seni (seperti terapi musik), terapi individu dan terapi *mindfulness* (*Mindfulness Based Stress Reduction* dan *Mindfulness Based Cognitive Therapy*) (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014).

Terapi musik telah diteliti di beberapa negara mengenai efektivitasnya terhadap perbaikan gejala positif, negatif dan fungsi kognisi sosial pasien skizofrenia (Gold et al., 2009; Kwon et al., 2013). Terapi musik juga telah dikaitkan dengan pengaruhnya terhadap respons dan aktivitas fisiologis sistem saraf, sistem endokrin, dan sistem kardiovaskular yang mengarah pada stabilisasi mental dan tubuh, perbaikan emosi, fungsi kognitif, dan perilaku positif (Blood & Zatorre, 2001; Boso et al., 2006;

Ulrich et al., 2007). Selain itu, terapi musik juga efektif untuk meningkatkan relaksasi emosi, kemampuan proses kognitif serta perubahan perilaku positif pada pasien skizofrenia kronik (Geretsegger et al., 2017; Kwon et al., 2013).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) adalah faktor pertumbuhan sekretorik (neurotrophin) yang mendorong proliferasi dan kelangsungan hidup neuron, plastisitas sinaptik dan *long term potentiation* pada sistem saraf pusat (Di Carlo et al., 2019). Karena perannya yang sangat kompleks, BDNF telah banyak diteliti memegang peran kunci yang mendasari regulasi fungsi kognitif pada setiap individu. BDNF telah diselidiki secara luas berdasarkan hipotesis perkembangan neuron skizofrenia, mengingat perannya dalam perkembangan dan fisiologi SSP. Pemeriksaan kadar BDNF plasma saat ini telah luas diperiksa dalam penelitian mengenai fungsi kognitif pasien skizofrenia dan penelitian sebelumnya juga telah melaporkan korelasi positif yang signifikan antara kadar BDNF plasma dan cairan serebrospinal (CSF) pada subjek manusia (Di Carlo et al., 2019; R. Nieto et al., 2013; R. R. Nieto et al., 2021).

Penelitian mengenai pengaruh terapi musik terhadap gejala klinis dan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang peneliti lakukan sebelumnya menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik namun peneliti belum mengetahui secara pasti dasar biologis perbaikan fungsi kognitif yang dialami pasien. Penelitian mengenai pengaruh terapi musik terhadap fungsi kognitif pasien gangguan skizofrenia dan hubungannya dengan kadar BDNF Plasma belum pernah dilakukan di Indonesia, khususnya di

Makassar. Adanya penemuan yang bermakna pada penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai tatalaksana non farmakologi yang baik pada pasien skizofrenia dan pada akhirnya akan memperbaiki prognosis gangguan. Disamping itu, pengaplikasian terapi musik sebagai modalitas terapi non-farmakologi cukup sederhana dan tidak membutuhkan biaya yang banyak. Atas dasar ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah : Bagaimana pengaruh terapi musik terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF Plasma 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 perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF Plasma pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Ina) pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-4 (sesi ke-12)
2. Mengukur *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Ina)

pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidone dan terapi musik pada awal penelitian dan minggu ke-4 (sesi ke-12).

3. Mengukur kadar BDNF Plasma pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-4 (sesi ke-12)
4. Mengukur kadar BDNF Plasma pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidone dan terapi musik pada awal penelitian dan minggu ke-4 (sesi ke-12).
5. Membandingkan perubahan nilai skala total MoCA-Ina beserta domain Skala MoCA-Ina pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-4 (sesi ke-12)
6. Membandingkan perubahan kadar BDNF Plasma pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-4 (sesi ke-12)
7. Menentukan korelasi perubahan skor MoCA-Ina dan BDNF Plasma pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah “Terapi musik dapat meningkatkan kadar BDNF Plasma dan memperbaiki fungsi kognitif pasien skizofrenia”

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 fungsi kognitif dan kadar BDNF Plasma pasien skizofrenia.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh terapi musik terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF Plasma pasien skizofrenia.

1.5.3 Manfaat Metodologik

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

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Defenisi Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan jiwa yang serius dengan dampak yang cukup besar pada individu, keluarga dan masyarakat sekitarnya. Gangguan ini dapat berlangsung seumur hidup dan menyebabkan penurunan fungsi dalam berbagai aspek kehidupan penderitanya, meskipun pemulihan penuh juga kadang diamati dalam sebagian kasus (Geretsegger et al., 2017; Gold et al., 2009). Skizofrenia terdiri dari tiga jenis gejala, negatif, positif, dan kognitif. Gejala negatif telah dikonseptualisasikan sebagai aspek inti dari skizofrenia dan terdiri dari lima konstruksi termasuk pendataran afek atau tumpul (penurunan ekspresi emosional yang diamati dan reaktivitas), alogia (kurangnya tambahan, konten yang tidak diharapkan terlihat dalam pembicaraan normal), anhedonia (ketidakmampuan mengalami kesenangan), asosialitas (kurangnya motivasi untuk terlibat dalam interaksi sosial), dan avolition (kurangnya keinginan atau motivasi). Gejala positif termasuk delusi, halusinasi, perilaku aneh, dan gangguan pemikiran formal positif. Gejala kognitif meliputi masalah fokus yang buruk, defisit dalam fungsi eksekutif dan gangguan memori kerja (Stahl, 2013; Zamanpoor, 2020).

Salah satu kompleksitas skizofrenia adalah tidak ada mekanisme patofisiologi sentral, neuropatologi diagnostik, atau penanda biologis, yang

telah dikenali pada skizofrenia. Untuk menjelaskan neuropatologi skizofrenia, sejumlah hipotesis berbeda termasuk hipotesis perkembangan saraf dan neurokimia telah diajukan. Tidak adanya bukti patologis neurodegeneratif seperti badan inklusi sitopatologis, neuritis distrofi, gliosis reaktif, demielinisasi, dan kehilangan neuronal secara keseluruhan pada skizofrenia, mendukung peran proses perkembangan saraf dalam neuropatologi skizofrenia. Namun, model perkembangan saraf dan neurodegeneratif yang diusulkan dari patologi tidak selalu eksklusif. Penggabungan model neurodevelopmental dan neurodegeneratif juga telah dihipotesiskan dalam neuropatologi skizofrenia (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Stephen M. Stahl, 2013; Wong & Van Tol, 2003).

2.1.2 Aspek Neurobiologi Skizofrenia

2.1.2.1 Hipotesis Dopaminergik

Hipotesis dopaminergik dari skizofrenia adalah dasar dari penyelidikan dan pengobatan skizofrenia. Versi pertama hipotesis ini menekankan peran kelebihan dopamin tetapi dikembangkan menjadi ide yang menghubungkan hipodopaminergia prefrontal dan hiperdopaminergia striatal dan kemudian dengan hipotesis saat ini (Howes & Kapur, 2009)

Hipotesis dopaminergik skizofrenia diajukan pertama kali pada 1960-an ketika chlorpromazin diperkenalkan sebagai antipsikotik pertama dan terbukti dapat mengobati gejala positif penyakit. Selanjutnya, penemuan bahwa amfetamin menghasilkan psikosis adalah bukti lain peran dopamin berlebihan pada skizofrenia (Stepnicki et al., 2018). Dengan demikian diusulkan bahwa peningkatan neurotransmisi

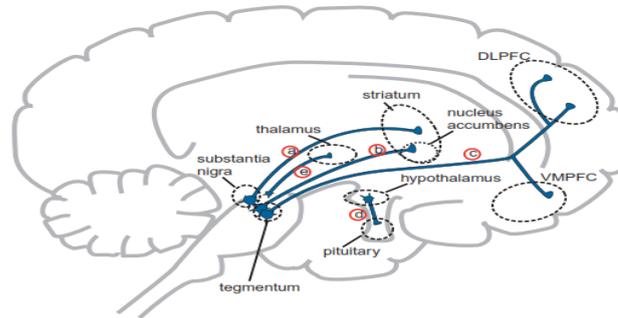
dopamin mungkin menjadi penyebab penyakit ini. Kemajuan antipsikotik baru sesuai dengan hipotesis dopaminergik skizofrenia karena gejala positif penyakit ini dapat dikurangi dengan antagonis reseptor dopamin. Namun, beberapa temuan bertentangan ini hipotesis, misalnya, clozapine, yang merupakan antipsikotik sangat efektif pada pasien dengan skizofrenia resisten, memiliki afinitas lebih rendah untuk dopamin D₂ reseptor (Patel et al., 2014). Selain itu, beberapa pasien skizofrenia juga memiliki tingkat metabolit dopamin yang normal dalam cairan atau serum serebrospinal. Kontradiksi dan temuan baru dari studi PET mengusulkan bahwa skizofrenia melibatkan berkurangnya transmisi frontal dan peningkatan neurotransmisi dopaminergik striatal. Selain itu, mereka terkait gejala positif penyakit dengan dopamine D₂ reseptor striatal overactivation dihasilkan dari hiperaktif proyeksi dopamin mesolimbic sementara gejala negatif dan kognitif hasil dari prefrontal cortex dopamin D₁ reseptor hypostimulation karena berkurangnya proyeksi dopamin mesocortical (Patel et al., 2014; Stepnicki et al., 2018; Zamanpoor, 2020; Zanelli et al., 2019).

Seperti disebutkan di atas, reseptor dopamin D₂ adalah target obat untuk semua obat skizofrenia yang saat ini ada di pasaran. Antipsikotik generasi pertama adalah antagonis reseptor dopamin D₂ sementara obat generasi kedua selain berperan antaginis reseptor Dopamin D₂ juga agonis parsial atau ligan bias dari reseptor ini serta antagonis terhadap reseptor 5HT. Karena reseptor dopamin memainkan peran kunci dalam koordinasi gerakan, memori dan kognisi, emosi dan pengaruh, dan regulasi

sekresi prolaktin, blokade D₂ seperti reseptor dapat menyebabkan efek samping yang terkait dengan obat antipsikotik yang jangka panjang. Ini melibatkan gejala ekstrapiramidal seperti parkinsonian yang biasanya dihasilkan dari penerapan antipsikotik generasi pertama dan efek samping metabolik (penambahan berat badan, hiperglikemia, peningkatan risiko diabetes mellitus, dislipidemia dan ginekomastia) terkait dengan antipsikotik generasi kedua (Stephen M. Stahl, 2013; Stepnicki et al., 2018). Blokade berkepanjangan reseptor dopamin juga D₂ mengarah ke downregulation dari D₁ reseptor di korteks prefrontal dan, akibatnya, hasil dalam penurunan yang signifikan dari memori kerja. Dengan demikian, agonis di D₁ reseptor di korteks prefrontal dapat memiliki peran penting dalam memori dan dengan demikian obat yang bekerja di reseptor D₁ mungkin menjadi sasaran pilihan untuk mengobati defisit kognitif pada skizofrenia (Howes & Kapur, 2009; Patel et al., 2014).

Perlu ditekankan bahwa, meskipun peran kunci dopamin dalam patomekanisme dan praktik klinis skizofrenia, dopamin memungkinkan pemahaman patofisiologi penyakit tetapi bukan alasannya sendiri. Dalam konteks ini, dopamin berfungsi sebagai jalur akhir umum untuk sejumlah faktor lingkungan dan/atau genetik yang berkontribusi. Jadi, neurotransmitter lain, khususnya glutamat, penting untuk mekanisme patomekanisme skizofrenia (Howes & Kapur, 2009; Stepnicki et al., 2018; Zamanpoor, 2020).

Dopamine Pathways and Key Brain Regions



Gambar 2.1 : Lima jalur dopamin di otak (Stephen M. Stahl, 2013)

Neuroanatomi jalur saraf dopamin di otak dapat menjelaskan gejala skizofrenia serta efek terapeutik dan efek samping obat antipsikotik. (a) Jalur dopamin nigrostriatal, yang menonjol dari substansia nigra ke ganglia basal atau striatum, merupakan bagian dari sistem saraf ekstrapiramidal dan mengontrol fungsi motorik dan gerakan. (b) Jalur dopamin mesolimbik diproyeksikan dari area tegmental ventral otak tengah ke nukleus accumbens, bagian dari sistem limbik otak yang dianggap terlibat dalam banyak perilaku seperti sensasi yang menyenangkan, euforia penyalahgunaan obat yang kuat, serta sebagai delusi dan halusinasi psikosis. (c) Jalur yang terkait dengan jalur dopamin mesolimbik adalah jalur dopamin mesokortikal. Ini juga memproyeksikan dari area tegmental ventral otak tengah tetapi mengirimkan aksonnya ke area korteks prefrontal, di mana mereka mungkin memiliki peran dalam memediasi gejala kognitif (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) dan gejala afektif (ventromedial prefrontal cortex, VMPFC) skizofrenia. (d) Jalur dopamin keempat yang menarik, jalur dopamin tuberoinfundibular, diproyeksikan dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis anterior dan mengontrol sekresi prolaktin. (e) Jalur dopamin kelima muncul dari beberapa situs, termasuk abu-abu periaqueductal, mesencephalon ventral, nukleus hipotalamus, dan nukleus parabrachial lateral, dan memproyeksikan ke thalamus. Fungsinya saat ini belum banyak diketahui

2.1.2.2 Hipotesis Glutamatergik

Glutamat termasuk dalam neurotransmitter eksitatorik utama dan merupakan neurotransmitter paling umum di otak mamalia. Jalur glutamatergik yang menghubungkan ke korteks, sistem limbik, dan daerah thalamus penting dalam skizofrenia. Gangguan pada neurotransmisi glutamatergic dapat mempengaruhi plastisitas sinaptik dan sirkuit mikro kortikal, terutama fungsi reseptor NMDA. Reseptor NMDA milik saluran ion *ligan-gate*, dan penting untuk neurotransmisi eksitasi, eksitotoksisitas dan plastisitas. Antagonis reseptor NMDA, misalnya phencyclidine dan

ketamine, dapat menyerupai psikosis dengan gejala yang sama seperti pada skizofrenia. Selain itu, dalam uji terapeutik zat yang meningkatkan pensinyalan reseptor NMDA dilaporkan melemahkan beberapa gejala pada pasien dengan skizofrenia (Coyle, Donald C. Goff, 2001). Selanjutnya, dalam studi postmortem, beberapa gangguan kepadatan reseptor glutamatergic dan komposisi subunit di korteks prefrontal, thalamus, dan lobus temporal ditemukan dan ini adalah daerah otak dengan stimulasi yang terdistorsi sementara tindakan kognitif dilakukan oleh pasien skizofrenia. Keadaan hipofungsi reseptor NMDA dapat menyebabkan perubahan morfologis dan struktural otak yang dapat mengakibatkan perkembangan psikosis. Dihipotesiskan bahwa tingkat glutamat lebih rendah seiring bertambahnya usia pada orang sehat, tetapi tidak ditentukan bagaimana mereka dipengaruhi oleh penyakit kronis (Azmanova et al., 2018; Coyle, Donald C. Goff, 2001; Stępnicki et al., 2018).

Antipsikotik dapat mempengaruhi transmisi glutamat dengan mempengaruhi pelepasan glutamat, dengan interaksi dengan reseptor glutamatergic, atau dengan mengubah kepadatan atau komposisi subunit dari reseptor glutamatergic. Hal ini menunjukkan bahwa antipsikotik berinteraksi dengan dopamin D₂ reseptor meningkatkan fosforilasi NR1 subunit dari reseptor NMDA, sehingga memperkuat aktivasi dan ekspresi gen konsekuensinya. Dalam konteks ini, interaksi dopamin-glutamat terjadi secara intraneuronal dan intrasinaptik. Ada juga laporan bahwa aksi beberapa antipsikotik generasi kedua pada reseptor NMDA mungkin

berbeda dari efek antipsikotik generasi pertama pada reseptor ini. Antipsikotik juga mempengaruhi transmisi glutamat dengan bekerja pada reseptor serotonin (Coyle, Donald C. Goff, 2001; Stephen M. Stahl, 2013).

2.1.2.3 Hipotesis Serotonergik

Hipotesis serotonin skizofrenia berasal dari laporan tentang mekanisme kerja obat halusinogen asam lisergat dietilamida (LSD) dan hubungannya dengan serotonin. Pertimbangan efek psikotik dari LSD dan efek antipsikotik, misalnya, risperidone dan clozapine, yang merupakan ligan reseptor dopamin-serotonin, merangsang penelitian tentang hubungan antara neurotransmiter ini sebagai target obat pada skizofrenia (Abi-Dargham, 2007; Eggers, 2013).

Disarankan bahwa kelebihan serotonin dari dorsal raphe nucleus (DRN) akibat stres dapat mengganggu aktivitas neuron kortikal pada skizofrenia. Selain itu, kelebihan beban serotonergik yang berasal dari stres yang berlangsung lama di korteks serebral di skizofrenia, khususnya di anterior cingulate cortex (ACC) dan lobus frontal dorsolateral (DLFL), mungkin menjadi alasan utama dari gangguan ini (Eggers, 2013). Antagonis reseptor serotonin memperbaiki efek samping ekstrapiramidal antipsikotik. Meskipun kurangnya bukti mutlak penyimpangan sinyal serotonin dalam patomekanisme skizofrenia, reseptor serotonin, terutama 5-HT_{2A} dan 5-HT₆, masih merupakan target obat yang menjanjikan untuk penemuan agen antipsikotik multi-reseptor baru yang dapat mengurangi

fungsi kognitif dan gejala negatif penyakit (Azmanova et al., 2018; Eggers, 2013; Stephen M. Stahl, 2013).

Pensinyalan berbasis reseptor serotonin diusulkan untuk memiliki peran penting dalam aksi antipsikotik atipikal. Disarankan bahwa antagonis reseptor 5-HT_{2A} disertai dengan berkurangnya dopamin D₂ reseptor antagonis adalah atribut farmakologis kunci yang mencirikan clozapine dan antipsikotik generasi kedua lainnya dan membedakan mereka dari obat generasi pertama. Interaksi antara serotonin dan reseptor 5-HT_{1A} dan 5-HT_{2A} di neuron glutamate kortikal sudah banyak diteliti bisa meningkatkan atau mengurangi efek eksitasi neuron glutamate kortikal yang pada akhirnya berimplikasi pada gejala skizofrenia (Abi-Dargham, 2007). Beberapa reseptor serotonin, termasuk 5-HT_{2A/2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT₆ dan 5-HT₇ reseptor, sebagian dapat bertanggung jawab atas "atipikalitas". Banyak penelitian menunjukkan bahwa agonis reseptor 5-HT_{1A} parsial dan penuh dapat mengurangi katalepsi yang diinduksi antipsikotik. Akibatnya, obat generasi kedua tertentu yang menampilkan keseimbangan antara dopamin D₂ antagonisme atau agonis parsial dan 5-HT_{1A} reseptor agonis/parsial hasil agonis efek samping ekstrapiramidal rendah, yang ditunjukkan sebagai aktivitas cataleptogenic rendah pada model binatang. Polimorfisme gen reseptor 5-HT_{2C} dikaitkan dengan penambahan berat badan yang diinduksi olanzapine. Selain itu, dalam meta-analisis, tiga varian genetik dalam gen serotonin ditemukan terkait dengan kenaikan berat badan terkait clozapine: rs6313 dan rs6314 dalam gen HTR2A dan rs1062613 dalam gen HT3A. Selain itu, amisulpride, yang

memiliki afinitas tinggi untuk serotonin 5-HT₇ reseptor, membalikkan penarikan sosial yang diinduksi ketamin pada model tikus (Abi-Dargham, 2007; Azmanova et al., 2018; Stępnicki et al., 2018).

2.1.2.4 Hipotesis GABAergic

Gamma-aminobutyric Acid (GABA) adalah neurotransmitter penghambat utama di SSP. Interneuron GABAergic sangat penting untuk penekanan SSP, kunci untuk sinkronisasi dan osilasi aktivitas neuron yang penting untuk persepsi, memori belajar, dan kognisi. Gangguan pensinyalan GABA menyebabkan ketidakseimbangan antara eksitasi dan penghambatan di korteks serebral yang merupakan salah satu faktor kunci dalam patomekanisme skizofrenia. Peran GABA pada skizofrenia pertama kali diperhatikan oleh Eugene Roberts pada tahun 1972. Pertama kali disarankan bahwa GABA dapat diterapkan untuk pengobatan skizofrenia karena menghambat pensinyalan dopaminergik, namun bukti terbaru menunjukkan bahwa, dalam beberapa model, GABA dapat memiliki efek buruk pada aktivitas dopamin (Azmanova et al., 2018; Tso et al., 2016).

Studi post-mortem mendukung hipotesis tentang transmisi GABA yang berubah pada skizofrenia. Yang penting, pengurangan asam glutamat dekarboksilase-67, enzim sintesis GABA diamati di bagian otak yang terkait dengan fungsi kognitif kritis (korteks prefrontal dorsolateral, korteks cingulate anterior (ACC), korteks motorik, korteks visual, dan hipokampus). Penurunan transmisi melalui reseptor neurotrophin TrkB menghasilkan sintesis GABA yang berkurang pada subpopulasi neuron GABA yang mengandung parvalbumin di korteks prefrontal dorsolateral

pasien skizofrenia. Meskipun respon kompensatif pro dan presinaptik, perubahan yang dihasilkan dalam penghambatan perisomatik neuron piramidal menyebabkan penurunan kapasitas untuk fungsi neuron tersinkronisasi frekuensi gamma, yang diperlukan untuk fungsi memori kerja (Azmanova et al., 2018; Stepnicki et al., 2018; Tso et al., 2016).

2.1.2.5 Hipotesis Reseptor Nikotik

Banyak penderita skizofrenia merokok. Hal ini dapat dikaitkan dengan penyakit itu sendiri atau pengobatannya. Ada banyak laporan tentang gangguan transmisi kolinergik otak pada pasien dengan skizofrenia. Pasien menyampaikan bahwa merokok membantu mereka meredakan gejala negatif yang dapat dikaitkan dengan kekurangan reseptor nikotik. Tingginya tingkat perokok di antara pasien skizofrenia mendorong penelitian tentang peran reseptor nikotik dalam gangguan ini. Mempelajari reseptor $\alpha 7$ dengan pengamatan spesifik menunjukkan bahwa reseptor $\alpha 7$ terletak di daerah otak yang terlibat dalam kognisi (misalnya, korteks dan hipokampus). Kemerosotan kemampuan kognitif seperti memori kerja dan fleksibilitas kognitif, serta perhatian, mengantisipasi gejala psikotik dan merupakan prognostikator hasil fungsional (Brunzell & McIntosh, 2011; Wallace & Bertrand, 2015).

Penelitian praklinis dan klinis menunjukkan bahwa pengurangan penekanan P50 pendengaran menimbulkan potensi pada pasien skizofrenia dapat dikaitkan dengan penurunan kepadatan reseptor nikotik $\alpha 7$ di SSP. Pasien skizofrenia menunjukkan lemahnya penghambatan respon yang ditimbulkan oleh P50 terhadap rangsangan pendengaran

berulang, yang dapat diakibatkan oleh gerbang sensorik yang rusak. Pengaruh merokok, bagaimanapun, pada pembalikan gerbang sensorik pendengaran yang diturunkan pada skizofrenia dapat melemah sebagai akibat dari desensitisasi reseptor nikotin. Ini terhubung dengan lokus kromosom 15q14 dari gen reseptor nikotinik $\alpha 7$. Akibatnya, reseptor nikotinik dapat menjadi target obat yang menarik untuk pengobatan skizofrenia (Azmanova et al., 2018; Brunzell & Mcintosh, 2011; Wallace & Bertrand, 2015).

2.1.2.6 Peran Inflamasi dan Stres Oksidatif dalam Patomekanisme Skizofrenia

Peran peradangan dan stres oksidatif pada skizofrenia adalah fokus dari banyak penelitian. Telah dilaporkan bahwa infeksi parah dan gangguan kekebalan selama hidup merupakan faktor risiko tambahan untuk perkembangan skizofrenia. Meskipun infeksi prenatal saja tampaknya tidak menjadi faktor risiko yang pasti, paparan perkembangan saraf terhadap infeksi dapat memfasilitasi terjadinya psikosis pada keturunan. Hal ini dapat didukung oleh pengamatan bahwa selama epidemi influenza wanita lebih mungkin melahirkan anak-anak yang mengalami skizofrenia. Dalam hal ini, ada model inflamasi dari gangguan psikotik, misalnya sindrom ensefalitis anti-NMDAR (Emiliani et al., 2014). Pada penyakit ini, gejala yang mirip skizofrenia dikombinasikan dengan peningkatan tingkat autoantibodi reseptor NMDA yang berujung pada penurunan plastisitas dan proses degenerasi neuron. Imunoterapi adalah pilihan pengobatan untuk sindrom ini. Ini juga merupakan bukti tidak

langsung dari keterlibatan sistem glutamatergic dalam patomekanisme skizofrenia (Emiliani et al., 2014; Kayser & Dalmau, 2016).

Sebagai konsekuensi dari peran inflamasi pada skizofrenia, antibiotik dan agen anti inflamasi telah diuji untuk mengobati penyakit ini tetapi dengan keberhasilan yang agak terbatas. Namun, percobaan 1000 mg per hari aspirin sebagai tambahan pengobatan menunjukkan perbaikan dalam gejala total dan positif Skala Sindrom Positif dan Negatif (PANSS). Pentingnya stres oksidatif pada skizofrenia telah disarankan pada tahun 1930-an tetapi untuk waktu yang lama diremehkan. Studi terbaru menunjukkan bahwa stres oksidatif secara istimewa mempengaruhi interneuron yang dapat dikenakan terapi antioksidan. Selanjutnya, *gray matter* yang kaya lipid juga sensitif terhadap stres oksidatif yang dapat mendasari defisiensi terkait mielin pada skizofrenia (Emiliani et al., 2014; Stępnicki et al., 2018).

2.1.3 Diagnosis Skizofrenia

Diagnosis skizofrenia dapat ditegakkan menggunakan kriteria yang tercantum dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-V)* dan instrumen alat bantu diagnostik skizofrenia di Indonesia. Skizofrenia berdasarkan DSM-V dikodekan dengan 295.90. Adapun kriteria diagnosisnya sebagai berikut (David J. Kupfer, Darrel A. Regier, William E. Narrow, 2013) :

- 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 diagnosis 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 :

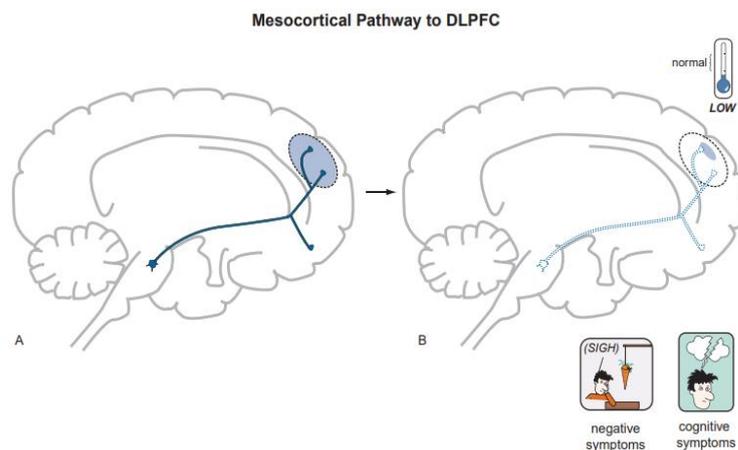
a. Halusinasi yang menetap dari panca indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun setengah

- 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 Fungsi Kognitif pada Skizofrenia

Gangguan fungsi kognitif pada skizofrenia dikaitkan dengan jalur dopaminergik mesokortikal. Jalur ini timbul dari badan sel di *ventral tegmental area* (VTA) ke area korteks prefrontal. Cabang jalur ini ke dorsolateral prefrontal korteks dihipotesiskan untuk mengatur fungsi kognisi dan eksekutif, sedangkan cabang jalur lain ke bagian dari

ventromedial prefrontal korteks dihipotesiskan untuk mengatur emosi dan afek. Peran pasti jalur dopaminergik mesokortikal dalam memediasi gejala skizofrenia masih menjadi bahan perdebatan, namun banyak peneliti percaya bahwa gejala kognitif dan beberapa gejala negatif skizofrenia mungkin disebabkan oleh defisit aktivitas dopamin dalam proyeksi mesokortikal ke dorsolateral prefrontal korteks, sedangkan gejala negatif skizofrenia dan afektif mungkin disebabkan oleh defisit aktivitas dopamin pada proyeksi mesokortikal ke ventromedial prefrontal korteks (Stephen M. Stahl, 2013)



Gambar 2.2 Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks (Stephen M. Stahl, Jalur dopaminergik mesokortikal utama yang memproyeksikan dari *Ventral Tegmental Area* (VTA) ke prefrontal korteks (A). Proyeksi khusus ke dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) diyakini terlibat dalam gejala negatif dan kognitif skizofrenia. Dalam kasus ini, ekspresi gejala ini dianggap terkait dengan hipoaktivitas jalur ini (B). Hipoaktivitas neuron dopamin di jalur dopamin mesokortikal secara teoritis memediasi gejala kognitif, negatif, dan afektif skizofrenia

Gangguan kognitif adalah fitur inti dari skizofrenia. Memahami sifat dan arah gangguan ini mungkin memiliki implikasi penting untuk pemahaman kita tentang patofisiologi gangguan tersebut. Defisit kognitif

sedang hingga parah di beberapa domain, termasuk perhatian, memori kerja, pembelajaran dan memori verbal, dan fungsi eksekutif. Penelitian telah menunjukkan bahwa individu yang didiagnosis dengan skizofrenia mengalami penurunan kognitif dari periode premorbid ke periode postonset. Ada bukti yang jelas untuk defisit kognitif sedang pada anak-anak dan remaja yang kemudian berkembang menjadi skizofrenia, dengan meta-analisis menunjukkan defisit premorbid rata-rata sama dengan 8 poin IQ (SD = 0,5). Defisit kognitif pada orang dewasa yang didiagnosis dengan skizofrenia lebih jelas, dengan meta-analisis melaporkan defisit IQ 14 poin (SD = 0,90) pada pasien skizofrenia episode pertama dan defisit IQ 15 hingga 21 poin (SD = 1,0– 1.5) pada pasien skizofrenia kronis (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

Perhatian yang terganggu dianggap sebagai defisit kognitif utama pada skizofrenia. Individu yang secara genetik cenderung menderita skizofrenia memiliki kemampuan yang buruk untuk mempertahankan perhatian mereka bahkan sebelum episode psikotik pertama. Pada saat pasien mengalami episode psikosis pertama mereka, gangguan perhatian biasanya hadir dan dengan tingkat keparahan sedang. (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

Ada semakin banyak bukti bahwa disfungsi memori kerja, terutama memori kerja verbal, merupakan defisit inti kognitif pada skizofrenia. Memori kerja dapat dikonseptualisasikan sebagai kemampuan untuk memelihara dan memanipulasi rangsangan informatif. Berbeda dengan rentang perhatian sederhana, keterampilan ini membawa lebih

banyak "beban kognitif" karena tuntutan tambahan untuk memanipulasi informasi. Informasi harus disimpan secara online untuk diproses, tetapi tidak harus ditransfer ke penyimpanan jangka panjang, tidak seperti memori episodik. Gangguan memori verbal cukup umum dan seringkali dalam skala sedang sampai parah pada skizofrenia. Selain itu, defisit ini bukan hanya artefak dari ketidakmampuan untuk menyandikan informasi, seperti yang diamati pada gangguan perhatian. Defisit memori kerja spasial juga sering ditemukan pada skizofrenia. Tugas-tugas ini seringkali mengharuskan subjek untuk menjaga lokasi spasial informasi visual saat melakukan tugas interferensi. Bahkan tuntutan minimal di luar kapasitas perhatian mengakibatkan defisiensi pada pasien skizofrenia. Berbeda dengan memori kerja spasial, bentuk alternatif memori kerja non-verbal yang dikenal sebagai memori kerja objek mengungkapkan defisit pada pasien skizofrenia yang merupakan artefak defisit persepsi daripada masalah dengan sistem memori kerja. Kesulitan pengkodean dan pengaturan informasi ini dapat mempersulit pasien skizofrenia untuk menangani situasi sosial dan interpersonal yang memerlukan perhatian pada berbagai aliran informasi (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

Penderita skizofrenia mengalami kesulitan berbicara sesuai permintaan. Tes kefasihan verbal (*verbal fluency*) menilai kemampuannya untuk menghasilkan kata-kata dari kategori fonologis atau semantik tertentu. Tes ini mengungkapkan baik penyimpanan informasi verbal yang buruk serta pengambilan informasi yang tidak efisien dari jaringan semantik. Informasi yang disimpan tidak selalu diambil sebagai akibat dari

ketidakmampuan untuk mengakses jaringan semantik dengan benar. Tidak mengherankan, defisit dalam kefasihan verbal dikaitkan dengan fungsi interpersonal yang buruk dan fungsi komunitas (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

Pembelajaran yang buruk dan retensi informasi verbal adalah ciri gangguan kognitif pada skizofrenia. Seiring dengan defisit fungsi eksekutif, gangguan kemampuan untuk menyandikan dan menyimpan informasi yang disajikan secara lisan adalah salah satu temuan paling konsisten di seluruh studi penelitian. Defisit ini cenderung lebih parah daripada domain kemampuan kognitif lainnya. Seperti banyak penyakit neuropsikiatri lainnya (dan penuaan normal), dan berbeda dari kondisi demensia, pola defisit pada skizofrenia cenderung menurunkan tingkat pembelajaran selama beberapa percobaan paparan dan ingatan yang buruk dari informasi yang dipelajari, sementara pengkodean informasi tampaknya terhindar seperti yang dibuktikan dengan pengenalan utuh dari rangsangan target dari distraktor. Namun, beberapa pasien dengan perjalanan penyakit kronis dan gangguan fungsional substansial memang menunjukkan defisit dalam pengenalan memori bersama dengan pola global gangguan kognitif yang mendalam dan keterampilan fungsional yang memburuk. Kinerja memori verbal memprediksi keberhasilan dalam berbagai bentuk terapi verbal dan dikaitkan dengan keberhasilan sosial, adaptif, dan pekerjaan (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

Fungsi eksekutif mencakup berbagai proses kognitif yang pada akhirnya menghasilkan perilaku yang bertujuan dan diarahkan pada

tujuan. Studi menggunakan instrumen neuropsikologi formal telah menemukan bahwa banyak pasien skizofrenia mengalami kesulitan dengan sebagian besar atau semua proses komponen ini. Misalnya, pasien memiliki waktu yang sulit untuk membentuk kerangka kerja konseptual untuk memahami rangsangan yang ambigu. Jika suatu konsep dipahami, pasien skizofrenia mengalami kesulitan beradaptasi dengan perubahan lingkungan yang memerlukan respons perilaku yang berbeda. Kecenderungan ke arah pemikiran yang tidak fleksibel ini ditemukan dalam sejumlah penelitian dan sangat berhubungan dengan kesulitan pekerjaan. Komponen lain dari fungsi eksekutif yang sering ditemukan terganggu pada skizofrenia adalah fungsi perencanaan. Mungkin karena mereka mencakup begitu banyak proses sub-komponen, tugas-tugas yang berfungsi eksekutif secara konsisten di antara prediktor terbaik dari kinerja fungsional. Fungsi perawatan diri, sosial, interpersonal, komunitas, dan pekerjaan semuanya terkait dengan fungsi eksekutif pada skizofrenia. Yang penting, fungsi eksekutif juga dikaitkan dengan keberhasilan pengobatan. Gangguan dalam domain ini dikaitkan dengan kurangnya keterlibatan dalam terapi, kepatuhan pengobatan, dan masa tinggal di rumah sakit yang lebih lama (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

2.1.5 Penatalaksanaan Skizofrenia

Secara umum penanganan gangguan skizofrenia dibagi menjadi terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi farmakologi skizofrenia mengalami kemajuan pesat terutama setelah ditemukan obat antipsikotika

generasi kedua (APG-II). Obat APG-II mempunyai kelebihan dan keterbatasan. Orang dengan skizofrenia (ODS) lebih nyaman dengan APG-II karena kurangnya efek samping ekstrapiramidal, misalnya distonia, parkinsonisme, dan akatisia. Manfaatnya lebih terasa pada penggunaan jangka panjang karena jarang terjadi tardive diskinesia. *Outcome* jangka panjangnya lebih baik sehingga ia dapat memfasilitasi keberhasilan terapi psikososial dan rehabilitasi. Di samping kelebihannya, APG-II mempunyai keterbatasan yaitu risiko efek samping penambahan berat badan, diabetes dan gangguan kardiovaskuler (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stępnicki et al., 2018).

Terapi somatik pada skizofrenia meliputi tiga fase yaitu fase akut, stabilisasi dan stabil atau rumatan. Fase akut ditandai dengan gejala psikotik yang membutuhkan penatalaksanaan segera. Gejalanya dapat terlihat pada episode pertama atau ketika terjadinya kekambuhan skizofrenia. Fokus terapi pada fase akut yaitu untuk menghilangkan gejala psikotik. Fase akut biasanya berlangsung selama 4-8 minggu. Setelah fase akut terkontrol, ODS memasuki fase stabilisasi. Risiko kekambuhan sangat tinggi pada fase ini terutama bila obat dihentikan atau ODS terpapar dengan stresor. Selama fase stabilisasi, fokus terapi adalah konsolidasi pencapaian terapeutik. Dosis obat pada fase stabilisasi sama dengan pada fase akut. Fase ini berlangsung paling sedikit enam bulan setelah pulihnyai gejala akut. Fase selanjutnya adalah fase stabil atau rumatan. Penyakit pada fase ini dalam keadaan remisi. Target terapi pada

fase ini adalah untuk mencegah kekambuhan dan memperbaiki derajat fungsi (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Patel et al., 2014).

Tujuan terapi pada fase akut adalah mencegah ODS melukai dirinya atau orang lain, mengendalikan perilaku yang merusak, mengurangi beratnya gejala psikotik dan gejala terkait lainnya, misalnya agitasi, agresi, dan gaduh gelisah. Langkah pertama yang harus dilakukan adalah berbicara kepada ODS dan memberinya ketenangan. Langkah selanjutnya yaitu keputusan untuk memulai pemberian obat oral. Pengikatan atau penempatan ODS di ruang isolasi (seklusi) mungkin diperlukan dan hanya dilakukan bila ODS berbahaya terhadap dirinya dan orang lain serta bila usaha restriksi lainnya tidak berhasil. Pengikatan tersebut hanya boleh untuk sementara yaitu sekitar dua-empat jam dan ini digunakan untuk memulai pengobatan. Setelah mendapat obat, biasanya ODS akan lebih tenang. Meskipun terapi oral lebih baik, pilihan obat injeksi untuk mendapatkan awitan kerja yang lebih cepat serta hilangnya gejala dengan segera perlu dipertimbangkan. Jenis terapi yang diberikan adalah APG I dosis terapi seperti Haloperidol injeksi 12.5-20 mg/hari, atau dengan menggunakan jenis APG II injeksi bila tersedia seperti Olanzapin dosis 10 mg/kali injeksi dan aripiprazole dosis 9.75 mg/kali injeksi. Intervensi psikososial pada fase akut bertujuan untuk mengurangi stimulus yang berlebihan, stresor lingkungan dan peristiwa-peristiwa kehidupan. Memberikan ketenangan kepada ODS atau mengurangi keterjagaan (arousal) melalui komunikasi yang baik, memberikan dukungan atau

harapan, menyediakan lingkungan yang nyaman, tidak menuntut, toleran, hubungan yang bersifat suportif dengan klinikus dan tim yang memberi layanan perawatan, perlu dilakukan (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Patel et al., 2014).

Selama fase stabilisasi, tujuan terapi adalah mengurangi stres pada ODS dan memberikan dukungan untuk mengurangi kekambuhan, meningkatkan adaptasi ODS terhadap kehidupan dalam masyarakat, memfasilitasi pengurangan gejala secara terus-menerus dan konsolidasi remisi, dan meningkatkan proses penyembuhan. Bila ODS memiliki perbaikan dengan obat tertentu, obat tersebut dapat dilanjutkan dan dipantau selama enam bulan. Penurunan dosis atau penghentian pengobatan pada fase ini dapat menyebabkan kekambuhan. Penilaian efek samping yang sudah terlihat pada fase akut secara terus-menerus perlu dilakukan. Selain itu, penyesuaian farmakoterapi untuk mengurangi efek samping yang dapat menyebabkan ketidakpatuhan terhadap pengobatan dan kekambuhan perlu pula dipertimbangkan. Pada fase ini pendekatan psikososial ditujukan untuk meningkatkan keterampilan orang dengan skizofrenia dan keluarga dalam mengelola gejala. Sifat pendekatan lebih luwes, mengajak orang dengan skizofrenia untuk mengenali gejala-gejala, melatih cara mengelola gejala, melatih kemampuan merawat diri, mengembangkan kepatuhan menjalani pengobatan. Teknik intervensi perilaku bermanfaat untuk diterapkan pada fase ini (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S,

2011; Patel et al., 2014).

Setelah ODS mencapai fase stabil atau fase terapi rumatan, perencanaan terapi jangka panjang untuk mengurangi risiko kekambuhan, memantau dan mengurangi beratnya efek samping obat, perlu dilakukan. Mempertahankan pengobatan yang terus-menerus dikaitkan dengan rendahnya kekambuhan. Klinikus hendaklah mediskusikan dengan ODS risiko jangka panjang terapi rumatan obat yang sedang digunakan. Selain itu, dampak kekambuhan, misalnya efek kekambuhan terhadap fungsi sosial, pekerjaan, perilaku yang berbahaya akibat kekambuhan, risiko terjadinya resisten terhadap pengobatan perlu pula diinformasikan). Bila ada keputusan untuk menghentikan pengobatan, penghentian harus berangsur-angsur (misalnya, penurunan dosis sekitar 10% per bulan). Klinikus hendaklah mengedukasi ODS dan keluarga mengenai tanda-tanda awal kekambuhan dan memberikan edukasi tindakan yang harus dilakukan bila gejala awal ini terlihat. Pada fase ini intervensi psikososial bervariasi tergantung pada status fungsional dari masing-masing orang dengan skizofrenia. Tujuan dari intervensi psikososial pada fase stabil adalah untuk mempersiapkan orang dengan skizofrenia kembali pada kehidupan bermasyarakat. Modalitas rehabilitasi spesifik seperti terapi remediasi kognitif, pelatihan keterampilan sosial, dan terapi vokasional, cocok untuk diterapkan pada fase ini. Pada fase ini orang dengan skizofrenia dan keluarga juga diajarkan mengenali dan mengelola gejala prodromal, sehingga mereka mampu mencegah kekambuhan berikutnya (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S,

2011; Patel et al., 2014).

2.2 Farmakoterapi Risperidon Pada Skizofrenia

2.2.1 Farmakokinetik Risperidon

Risperidone adalah antipsikotik atipikal novel pertama. Itu diperkenalkan ke pasar pada awal 1990-an, dua puluh tahun setelah pengenalan clozapine. Ini adalah turunan benzisoksazol. Risperidon diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral. Pada penelitian fase I, risperidon memperlihatkan farmakokinetik linier pada dosis antara 0,5-25 mg/hari. Risperidon dimetabolisme di hati menjadi 9-hidroksi risperidon. Profil hasil metabolitnya sama dengan komponen induknya. Kadar plasma puncak komponen induknya terlihat dalam satu jam setelah digunakan sedangkan hasil metabolitnya (9-hidroksi risperidon) dalam tiga jam. Bioavailabilitasnya hampir 100%, baik pada risperidon maupun pada 9-hidroksi risperidon. Risperidon terikat dengan protein sebanyak 90% sedangkan metabolitnya sebanyak 70%. Ekskresinya terutama melalui urin yaitu sebanyak 31% dari dosis yang digunakan. Absorpsi obat tidak dipengaruhi oleh makanan. Risperidon dimetabolisme oleh enzimhepar yaitu CYP2D6. Waktu paruhnya bervariasi sesuai aktivitas enzim tersebut. Pada “metabolizer ekstensif”, yaitu pada sekitar 90% orang kulit putih dan 99% orang Asia, waktu paruh risperidon adalah sekitar tiga jam. Metabolitnya, 9-hidroksi risperidon, dimetabolisme lebih lambat oleh oksidatif N-dealkilasi. Sebaliknya, “metabolizer buruk” memetabolisme risperidon terutama melalui jalur oksidatif dan waktu paruhnya dapat lebih dari 20 jam (Azmanova et al., 2018; Stępnicki et al., 2018).

2.2.2 Farmakodinamika Risperidon

Risperidon bekerja sebagai antagonis poten pada serotonin (terutama 5-HT) dan dopamin D2. Afinitasnya terhadap reseptor α 1 dan α 2 juga tinggi tetapi terhadap α -adrenergik atau muskarinik afinitasnya lebih rendah. Afinitas risperidon terhadap 5-HT_{2A} adalah 1020 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap reseptor D2. Pada in vivo, ikatan terhadap reseptor D2 terjadi pada dosis 10 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan ikatan terhadap reseptor 5-HT_{2A}. Afinitas terhadap reseptor 5-HT_{2A} adalah 100 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap sub tipe reseptor serotonin lainnya. Metabolitnya, 9-hidroksirisperidon, mempunyai afinitas yang sama dengan komponen induknya. Baik risperidon maupun metabolitnya, memperlihatkan afinitas yang tinggi pada reseptor 5-HT_{2A} pada jaringan otak tikus. Pada manusia terlihat pula pada sel COS-7. Ikatan risperidon terhadap reseptor 5-HT_{2A} adalah 20 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan klozapin dan 170 kali bila dibandingkan dengan haloperidol (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stephen M. Stahl, 2013).

Afinitas risperidon dan 9-hidroksirisperidon terhadap dopamin D4 dan D2 sama kuatnya bila dibandingkan dengan klozapin dan haloperidol. Tidak ada afinitas risperidon terhadap reseptor asetilkolin muskarinik sedangkan terhadap histaminergik H, derajat afinitasnya adalah sedang. Afinitas risperidon terhadap reseptor α 2 adrenergik relatif lebih tinggi tetapi terhadap reseptor α 1 adrenergik adalah sebanding dengan klorpromazin dan 5-10 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan klozapin. Penelitian yang

menggunakan positron emission tomography (PET), dilakukan 12-14 jam setelah dosis terakhir risperidon, menunjukkan bahwa okupansi reseptor D2 berkisar antara 63%-89%. Okupansi D2 dengan risperidon, dosis 0,8 mg, adalah 50%. Subjek yang menggunakan risperidon 6 mg/hari memperlihatkan rerata okupansi D2 sekitar 79%. Derajat okupansi yang sama terjadi pada olanzapine dengan dosis 30mg/hari. Pada beberapa subjek, besarnya okupansi ini dapat melebihi ambang terjadinya EPS. Okupansi 5-HT_{2A} lebih besar dari 95% terjadi pada risperidon dengan dosis 2-4mg/hari. Penelitian prelinik menunjukkan bahwa kemampuannya mengantagonis dopamin sama kuatnya dengan haloperidol tetapi dalam menginduksi terjadinya katalepsi, kemampuannya kurang bila dibandingkan dengan haloperidol. Oleh karena itu, efek samping ekstrapiramidal lebih ringan pada risperidon bila dibandingkan dengan haloperidol dan bermanfaat dalam mengatasi gejala negatif pada skizofrenia. Penelitian yang menggunakan PET menunjukkan bahwa dosis 1-4 mg memblok D2 reseptor dan aktivitas pada reseptor 5-HT₂ sesuai dengan yang dibutuhkan untuk memberikan efek terapeutik (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stephen M. Stahl, 2013).

2.2.3 Dosis dan Interaksi Risperidon Pada Skizofrenia

Untuk preparat oral, risperidon tersedia dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet dan cairan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2 mg/hari dan besoknya dapat dinaikkan menjadi 4 mg/hari. Sebagian besar ODS membutuhkan 4-6 mg/hari. Bila ODS memperlihatkan agitasi, dianjurkan untuk memberikan terapi tambahan lorazepam 2 mg/hari

sampai agitasinya terkendali. Perbaikan dengan risperidon terlihat dalam delapan minggu pertama. Apabila respon risperidon tidak adekuat, dianjurkan untuk menaikkan dosis hingga 8 mg/hari. Responnya lebih cepat daripada haloperidol. Risperidon bisa diberikan sekali sehari dan efektivitasnya sama dengan pemberian dua kali per hari. Dosis untuk orang tua atau penderita Parkinson adalah 1 mg/hari atau lebih kecil untuk mencegah terjadinya efek samping. Fluoxetin dan paroksetin menghambat enzim CYP2D6. Kedua obat ini memblokir konversi risperidon menjadi metabolitnya sehingga kadar risperidon dapat meningkat. Sebaliknya, karbamazepin menginduksi enzim CYP2D6 sehingga meningkatkan konversi risperidon menjadi metabolit 9-hidroksi risperidon. Oleh karena itu, apabila risperidon diberikan bersamaan dengan karbamazepin, dosis risperidon harus ditingkatkan. Peningkatan konsentrasi plasma risperidon dapat meningkatkan risiko efek samping, misalnya terjadi simtom ekstrapiramidal. Risperidon merupakan inhibitor lemah enzim CYP2D6 sehingga pengaruhnya terhadap klirens obat lain tidak begitu bermakna. Orang tua, orang dengan metabolisme buruk, membutuhkan dosis yang lebih rendah (50%-60%) (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stephen M. Stahl, 2013).

2.3 Tinjauan Umum Terapi Musik

Terapi musik umumnya didefinisikan sebagai "proses intervensi sistematis" di mana terapis membantu klien untuk meningkatkan kesehatan, menggunakan pengalaman musik dan hubungan yang berkembang melalui mereka sebagai kekuatan perubahan yang dinamis.

Ini sering membahas intra- dan intersikis, serta proses sosial dengan menggunakan interaksi musik sebagai alat komunikasi, ekspresi, dan transformasi. Dalam area gangguan mental yang serius, tujuan terapi adalah untuk membantu orang meningkatkan kompetensi emosional dan relasional mereka, dan untuk mengatasi masalah yang mungkin tidak dapat mereka gunakan hanya dengan kata-kata. Model terapi musik yang dipraktikkan saat ini paling sering didasarkan pada teori psikodinamik, humanistik, perilaku kognitif atau perkembangan. Secara tradisional, model perilaku lebih lazim di AS, sedangkan model psikodinamik dan humanistik mendominasi di Eropa sementara di bagian lain dunia mungkin ada pengaruh campuran. Namun, berbagai model teoretis dalam terapi musik dan aplikasinya tidak selalu membentuk kategori yang berbeda, melainkan posisi prototipikal dalam bidang yang bervariasi tetapi koheren (Geretsegger et al., 2017; Gold et al., 2009).

Ada beberapa pendekatan untuk mendefinisikan dan berspekulasi bagaimana musik efektif sebagai alat terapi. Spekulasi dan hipotesis ada bahkan di zaman kuno, untuk menemukan alasan di balik efek penyembuhan dari musik, sebagaimana terbukti dalam sejarah berbagai budaya, langsung dari teori (Neo) Platonis di mana "sistem getaran harmonik musik sebagai suara, ditafsirkan sebagai refleksi mikrokosmos dari getaran dan proporsi jumlah yang ditemukan di makrokosmos, dan karenanya diyakini memengaruhinya", menurut doktrin Ayurveda tentang *doshas dan chakra* yang dimodulasi dan diseimbangkan melalui musik yang menghasilkan penyembuhan (Sundar, 2007). Teori kedokteran

humoral (patologi) menyatakan bahwa kesehatan adalah masalah keseimbangan antara cairan/humor, dan bahwa getaran musik dapat digunakan untuk mewujudkan keseimbangan humor ini, dan karenanya menyembuhkan tubuh dan pikiran (Solanki et al., 2013; Sundar, 2007).

Sebuah basis bukti yang berkembang menyarankan, sesi terapi musik dalam bentuk pembuatan musik aktif, mendengarkan musik dan diskusi dalam kelompok atau pada tingkat individu dapat membantu orang dengan penyakit mental, termasuk penyakit mental yang serius dan kronis seperti skizofrenia, untuk mengembangkan hubungan, dan mengatasi masalah yang mungkin tidak dapat mereka lakukan dengan kata-kata saja (Söderback, 2009). Sebuah metaanalisis baru-baru ini mempelajari efek terapi musik pada psikosis dan depresi telah mengungkapkan bahwa terapi musik, ketika ditambahkan ke perawatan standar, memiliki efek yang kuat dan signifikan pada keadaan global, gejala umum, gejala negatif, depresi, kecemasan, fungsi, dan keterlibatan musik. Hubungan dosis-efek yang signifikan telah diidentifikasi. Studi tersebut mengamati bahwa "Terapi musik adalah pengobatan yang efektif yang membantu orang dengan gangguan mental parah psikotik dan non-psikotik untuk memperbaiki keadaan, gejala, dan fungsi global mereka (Solanki et al., 2013)

2.3.1 Dasar Fisiologis Terapi Musik

Ada beberapa hipotesis yang diajukan dalam literatur mengenai kemungkinan dasar untuk dampak musik pada perubahan emosi dan perilaku, tetapi mekanisme yang tepat masih belum jelas. Musik fisiologis tampaknya hanya mempengaruhi persepsi pendengaran, tetapi

manifestasi sensorik jauh melampaui audisi. Pengalaman musik yang sarat dengan asosiasi emosional yang tinggi dapat membangkitkan dan mengubah respons emosional. “Irama dalam musik dapat menyusun perilaku dengan secara simultan mempengaruhi emosi secara langsung dan mengubah fungsi fisiologis seperti detak jantung, tonus otot, tekanan darah, dan pernapasan”. Suara bergerak dalam gelombang dan menghasilkan getaran di membran timpani telinga atau membran atau permukaan yang bersentuhan dengannya. Pitch, intensitas dan durasi adalah hal-hal lain yang menentukan bagaimana suara dirasakan oleh kita. Berjalan melalui telinga luar, tengah dan dalam, akhirnya saraf pendengaran mentransmisikan suara, yang sekarang diubah menjadi impuls listrik ke reticular activating system (RAS) di batang otak ke thalamus, dan setelah itu diteruskan ke beberapa area korteks serebral, serebelum, corpus callosum, sistem limbik, dan sistem otonom dan neuroendokrin (Wigram T, Pedersen IN, 2002).

Persepsi dan penampilan aktivitas musik bukanlah fenomena sederhana; alih-alih, ini adalah proses yang sangat kompleks yang melibatkan beberapa bagian otak kita, dan banyak jalur subkortikal dan interhemisfer, dan interaksi kompleks dari fungsi kreatif dan emosional otak kanan dan fungsi pengorganisasian matematis otak kiri yang bertindak serentak untuk menyeimbangkan semua elemen dalam aktivitas musik (Wigram T, Pedersen IN, 2002). Penelitian telah menunjukkan bahwa mendengarkan musik menimbulkan serangkaian peristiwa kognitif dan emosional dengan substrat saraf yang berbeda, dan musik dikenal sebagai

salah satu sumber stimulasi pendengaran yang paling kuat ke otak manusia. Semua area otak yang terhubung dengan sistem limbik dirangsang dengan bermain musik, menjadikannya sarana yang sempurna untuk ekspresi dan perasaan emosional (Koelsch et al., 2006). Musik telah terbukti meningkatkan kemampuan kedua belahan otak untuk bekerja secara sinergis dengan mengaktifkan bahan memori biokimia dan listrik di seluruh corpus callosum. Studi pencitraan otak baru-baru ini juga menunjukkan bahwa mendengarkan musik menghasilkan aktivitas saraf yang memengaruhi dinamika aktivitas otak di banyak area kortikal dan subkortikal yang berkaitan dengan perhatian, memori, fungsi motorik, pemrosesan semantik dan sintaksis musik, serta area yang terkait dengan emosi. seperti daerah limbik dan paralimbik. Sistem parasimpatis mengalahkan sistem simpatis di bawah pengaruh musik yang menghasilkan respons relaksasi, yang ditandai dengan frekuensi gelombang otak alfa pada elektroensefalogram, dan secara fisiologis bermanifestasi sebagai keadaan relaksasi otot dengan pernapasan dalam yang teratur dan penurunan denyut jantung (Koelsch et al., 2006; Solanki et al., 2013; Wigram T, Pedersen IN, 2002)

Dalam sebuah meta-analisis bukti ditemukan bahwa terapi musik sebagai tambahan untuk perawatan standar dapat membantu pasien dengan skizofrenia untuk meningkatkan keadaan global, keadaan mental, kognitif dan fungsi sosial mereka dalam jangka pendek hingga menengah. Studi yang paling penting menunjukkan efek terapi musik pada fungsi sosial dan gejala negative (Boso et al., 2006; Gold et al., 2009).

2.3.2 Deskripsi Intervensi Terapi Musik

Terapi musik sebagai sebuah profesi pertama kali diperkenalkan di Amerika Utara dan Selatan pada tahun 1940-an. Negara Eropa pertama (Austria) menyusul pada tahun 1959, dan segera setelah itu banyak negara lain menyusul. Sekarang profesi ini terdaftar di negara bagian di beberapa negara (Austria, Latvia, Inggris). Sebuah survei yang berbasis di Jerman menunjukkan bahwa terapi musik digunakan di 37% dari semua klinik psikiatri dan psikosomatis. Model terapi musik yang dipraktekkan saat ini paling sering didasarkan pada teori psikodinamik, humanistik, perilaku kognitif atau perkembangan. Secara tradisional, model perilaku lebih lazim di AS, sedangkan model psikodinamik dan humanistik mendominasi di Eropa; di bagian lain dunia mungkin ada pengaruh yang beragam. Namun, berbagai model teoritis dalam terapi musik dan aplikasinya tidak selalu membentuk kategori yang berbeda, melainkan posisi prototipe dalam bidang yang bervariasi tetapi koheren (Blood & Zatorre, 2001; Geretsegger et al., 2017; Ulrich et al., 2007).

Sesuai dengan Kongres Terapi Musik Dunia ke-9 di Washington (1999), ada lima model musik yang dikenal secara internasional terapi yakni (Solanki et al., 2013) :

1. Guided Imagery and Music (GIM), dikembangkan oleh Helen Bonny (1990). 'GIM adalah proses, di mana citra ditimbulkan selama mendengarkan musik'. GIM klasik melibatkan sesi, yang berdurasi 90-120 menit, dan terdiri dari empat tahap pendahuluan, induksi, perjalanan musik, dan penutup, menggunakan musik klasik, di

mana terapis membimbing pasien melalui proses eksplorasi yang mendalam. Namun adaptasi GIM selanjutnya termasuk sesi yang lebih pendek, penggunaan jenis musik lain, dan intervensi yang mendukung daripada eksplorasi

2. Terapi Musik Analitik (AOM), dikembangkan oleh Mary Priestley (1994). AOM adalah bentuk terapi musik aktif yang paling banyak digunakan di Denmark. Model ini mengharuskan klien terlibat secara aktif, baik melalui improvisasi nada atau nada musik, dan improvisasi tersebut digunakan untuk memahami dan menginterpretasikan ketidaksadaran. Pertumbuhan dan perkembangan fungsional klien adalah fokus daripada kualitas ekspresi musik. AOM dapat digunakan untuk berkomunikasi pada tingkat yang sangat dasar dengan klien multipel penyandang cacat yang tidak dapat mengungkapkan secara verbal. Terapis musik masih menganggapnya terutama sebagai metode untuk bekerja dengan klien psikiatri, dan ini dilihat sebagai bentuk terapi lanjutan yang bertujuan agar klien memperoleh wawasan yang mendalam, integrasi dan transformasi masalah psikologis yang kompleks
3. Terapi Musik Kreatif, dikembangkan oleh Paul Nordoff dan Clive Robbins (1977). Seperti namanya, terapis harus menjadi musisi yang sangat terlatih, yang pada dasarnya menciptakan kerangka improvisasi musik, dan ekspresi musik apa pun berikutnya yang berasal dari klien digabungkan dalam bingkai itu, dan dikembangkan secara kreatif, dan karenanya musik itu sendiri

menjadi media aliansi terapeutik, komunikasi, ekspresi diri, dan realisasi potensi. Dengan kata lain, pembuatan musik menjadi pusat perhatian dalam sesi tersebut.

4. Terapi Musik Benenzon, dikembangkan oleh Rolando Benenzon. Model terapi musik ini, yang berakar pada pemikiran psikoanalitik, sebenarnya merupakan pertemuan berbagai pengaruh seperti, filosofi, pelatihan musik, dan budaya di mana ia dipraktikkan. Fokus utama dalam pendekatan ini, yang berpusat pada musik dan interaksi suara dalam bingkai nonverbal, adalah untuk meningkatkan komunikasi interpersonal, yang dianggap mengarah pada peningkatan kualitas hidup dan kesejahteraan. Model ini cukup populer di negara-negara Amerika Latin.
5. Behavioral Music Therapy (BMT), yang dikembangkan antara lain oleh Clifford K. Madsen (1968). Ini dikembangkan di AS dan masih merupakan model terapi musik yang paling menonjol di sana. BMT menggunakan metode terapi perilaku, dan didefinisikan sebagai, penggunaan musik sebagai penguatan kontingen atau isyarat stimulus, untuk meningkatkan atau memodifikasi perilaku adaptif, dan memadamkan perilaku maladaptif.

Selain oleh orientasi teoritis terapi musik, pendekatan dalam terapi musik dapat dijelaskan oleh modalitasnya ('Aktif' versus 'Reseptif'), tingkat strukturnya, dan fokus pada musik itu sendiri versus pemrosesan verbal dari pengalaman musik. Modalitas aktif mencakup semua aktivitas di mana klien diundang untuk bermain atau bernyanyi. Ini mencakup berbagai

kegiatan mulai dari improvisasi music/lagu pilihan (baik dipilih oleh terapis maupun dipilih sendiri oleh pasien) hingga mereproduksi lagu. Dalam pendekatan aktif ini, klien menampilkan musik yang telah disusun sebelumnya pada suatu instrumen, menyanyikan lagu-lagu yang telah ditentukan sebelumnya, memainkan musik, atau belajar memainkan suatu instrument. Teknik reseptif, sebaliknya, mengacu pada klien yang mendengarkan musik; ini dapat dimainkan oleh terapis untuk klien, atau musik rekaman dapat dipilih oleh terapis atau klien. Adapun jenis music/instrument yang sudah banyak diteliti yang kemudian digunakan dalam terapi adalah instrument music classic piano dan mozzart. Meskipun beberapa model terapi musik hanya mengandalkan satu mode interaksi musik, sebagian besar model menggunakan campuran keduanya (Geretsegger et al., 2017; Gold et al., 2009; Kwon et al., 2013; Schellenberg, 2005).

Dalam pendekatan reseptif, klien "menerima" musik secara pasif dengan mendengarkan atau dengan menerapkan getaran musik langsung ke tubuh ("terapi vibroakustik") (Wigram T, Pedersen IN, 2002). Musik yang digunakan dapat dibuat sebelumnya, dibuat khusus oleh klien atau terapis, atau dapat dibuat secara spontan oleh terapis (misalnya, disesuaikan dengan parameter fisiologis klien). Pendekatan reseptif termasuk, tetapi tidak terbatas pada, mendengarkan musik, pilihan lagu, musik dan citra, visualisasi musik, relaksasi dengan bantuan musik, analisis lirik, dan terapi musik entrainment. Musik dipilih oleh terapis sesuai dengan kualitas yang melekat dan elemen struktural bersama dengan tujuan terapeutik yang

dimaksudkan. Preferensi dan keakraban klien dengan musik juga merupakan faktor dalam pemilihannya; pertimbangan diberikan kepada potensi menggugah dari musik dalam merangsang ingatan, asosiasi, dan gambar yang tidak konsisten dengan tujuan terapeutik. Saat menggunakan pendekatan reseptif, terapis sering memproses reaksi klien terhadap musik secara verbal (Solanki et al., 2013).

Hingga saat ini belum ada patokan yang jelas mengenai jumlah sesi yang harus dicapai dalam melakukan terapi musik. Dalam sebuah metanalisis yang melihat keterkaitan antara jumlah sesi dengan efektivitas terapi musik terhadap perbaikan gejala negatif, interaksi social dan gangguan mood, dikemukakan bahwa perbaikan gejala sangat terkait erat dengan jumlah sesi yang diberikan. Ukuran kecil untuk hasil yang dicapai setelah pemberian 3-10 sesi terapi musik, dan efek besar setelah pemberian 16-52 sesi terapi music (Geretsegger et al., 2017; Gold et al., 2009). Sebuah studi untuk melihat pemrosesan kognitif dan relaksasi emosi menunjukkan bahwa 13 sesi terapi music efektif dalam memberikan perbaikan klinis (Kwon et al., 2013). Paparan musik yang diberikan dalam terapi aktif dan pasif/reseptif berada pada kisaran frekuensi 75-10.000 Hz serta intensitas 70-130 dB untuk mencapai gelombang stimulus yang diharapkan (Alvianti H.N, Tri H.J, 2019).

Terapi musik untuk orang-orang dengan gangguan mental serius sering bergantung pada campuran teknik aktif dan reseptif, meskipun improvisasi musik dan verbalisasi dari interaksi musik sering kali menjadi pusatnya. Interaksi musik ini merupakan proses reseptif dimana setelah

mendengarkan instrument, pasien diminta mengungkapkan secara verbal makna dan konten music tersebut kepadanya. Terapis musik yang bekerja dalam praktik klinis dengan populasi ini biasanya memiliki pelatihan ekstensif. Terapi musik dengan pasien dalam perawatan kesehatan mental biasanya disediakan baik dalam pengaturan individu atau kelompok kecil dan sering dilanjutkan selama periode waktu yang lama. Partisipasi aktif sangat penting untuk keberhasilan terapi musik. Peserta tidak membutuhkan keterampilan musik, tetapi motivasi untuk bekerja secara aktif dalam proses terapi musik itu penting (Geretsegger et al., 2017; Gold et al., 2009).

2.3.3 Terapi Musik, Neuroplastisitas Otak dan Skizofrenia

Performa musik adalah tugas yang menuntut otak, yang melibatkan interaksi beberapa modalitas yang merekrut hampir semua wilayah otak. Belajar memainkan instrumen membutuhkan keterampilan multimodal kompleks yang melibatkan persepsi simultan dari beberapa modalitas sensorik: pendengaran, visual, dan somatosensori serta sistem motorik. Pembuatan musik menyediakan lingkungan yang diperkaya untuk otak dengan mempromosikan tunas dendritik yang fundamental untuk plastisitas sinaptik. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa musik dapat digunakan sebagai alat yang memungkinkan dalam rehabilitasi neurologis. Efek psikologis dan mekanisme neurobiologis yang mendasari efek intervensi musik cenderung berbagi sistem saraf umum untuk penghargaan, gairah, memengaruhi regulasi, pembelajaran, dan plastisitas yang didorong oleh aktivitas (James et al., 2020; Vik et al., 2019).

Baru-baru ini, penelitian neuroimaging telah mengungkapkan bahwa mendengarkan musik merangsang daerah dopaminergik, termasuk NAc dan VTA. Ini menunjukkan bahwa mendengarkan musik dapat menstimulasi jaringan saraf yang sama seperti yang terlibat dalam pembelajaran penguatan dan penghargaan. Selain itu, penelitian telah menunjukkan hubungan yang kuat antara wilayah ini dan subsistem kognitif, termasuk korteks orbito-frontal, area korteks prefrontal yang bertanggung jawab untuk mengkodekan aspek temporal memori dan pemrosesan prosodik emosional. Sementara hasil penelitian terbatas pada mendengarkan musik, terutama mendengarkan musik yang menyenangkan, mereka menunjukkan potensi musik bila diterapkan secara terapeutik untuk memfasilitasi neuroplastisitas. Penelitian secara konsisten menunjukkan bahwa dopamin adalah neurotransmitter utama yang terlibat dalam neuroplastisitas, dan neuron dopaminergik di jaringan reward otak, termasuk ventral tegmental area (VTA) dan nucleus accumbens (NA), telah terlibat dalam remodeling kortikal, terkait penghargaan, pembelajaran, dan potensiasi jangka panjang hipokampus (penguatan sinapsis karena peningkatan transmisi sinyal yang tahan lama antara dua neuron). Tujuan terapi musik bukanlah untuk meningkatkan performa musik, melainkan tujuan fungsional untuk meningkatkan performa nonmusik. Musik dipasangkan dengan tugas untuk dipelajari atau dipelajari kembali. Mengingat bahwa musik merangsang aktivasi daerah dopaminergik otak yang bertanggung jawab untuk motivasi, penghargaan, dan pembelajaran, dan pelepasan dopamin dari daerah ini dapat mengatur

mekanisme neuroplastisitas (misalnya, LTP), terapi musik mungkin menyediakan lingkungan belajar yang ditingkatkan untuk tugas-tugas nonmusik/perilaku melalui mekanisme neuroplastisitas yang dimediasi dopaminergik yang distimulasi musik. Dengan kata lain, musik berfungsi sebagai penghargaan dan motivasi untuk menyelesaikan tugas/perilaku nonmusik. Seperti dalam contoh di atas di mana penembakan dopaminergik ditransfer dari penghargaan makanan ke isyarat pendengaran, terapi musik memiliki kemampuan unik untuk berpotensi mentransfer penembakan dopaminergik dari musik (yaitu, hadiah) ke tugas/perilaku nonmusik. Begitu penembakan dopaminergik telah ditransfer ke tugas nonmusik, koneksi sinaptik dapat diperkuat oleh LTP, yang dimediasi oleh dopamin, yang pada akhirnya mengarah pada pembelajaran tugas/perilaku baru yang darinya penghargaan musik (yaitu, terapi musik) berperan (James et al., 2020; Stegemöller, 2014).

Neuroplastisitas mengacu pada kemampuan otak untuk mengatur ulang dan menghasilkan jalur neuron baru sebagai respons terhadap rangsangan internal dan eksternal. Neuroplastisitas bergantung pada mikro neuronal dan makro-konektivitas dan perubahan aktivitas yang bergantung pada kekuatan sinaptik neuron. Penguatan koneksi neuronal di jalur yang sangat aktif disebut potensiasi jangka panjang (LTP). BDNF merupakan faktor neurotropik dengan fungsi yang tersebar luas di SSP, dari plastisitas sinaptik hingga homeostasis energi. Mengingat perannya dalam mengatur perkembangan otak dan aktivitas neuron serta kelangsungan hidup, ia mewakili gen kandidat yang ideal untuk skizofrenia. Beberapa penelitian

telah melaporkan penurunan tingkat perifer (darah) dari BDNF pada skizofrenia yang menunjukkan adanya implikasi plastisitas neuronal disfungsi dalam patofisiologi skizofrenia (SCZ) (Bhandari et al., 2016; Di Carlo et al., 2019).

Studi terbaru lainnya menyelidiki efek paparan musik pada tikus pada tingkat *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) hipotalamus dan *nerve growth factor* (NGF), yang merupakan protein yang terlibat dalam pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan fungsi neuron di sistem saraf pusat. Dalam penelitian tersebut, tikus dewasa muda disugahi musik berirama lambat (6 jam per hari; tingkat tekanan suara ringan, antara 50 dan 60 dB) selama 21 hari berturut-turut. Pada akhir periode ini ditemukan bahwa paparan musik secara signifikan meningkatkan kadar BDNF di hipotalamus tetapi kadar NGF menurun. Hasilnya, yang menunjukkan efek diferensial musik pada produksi neurotropin di hipotalamus pada tikus, memberikan kepercayaan pada gagasan bahwa modulasi neurotropin mungkin menjadi alasan di balik beberapa tindakan fisiologis musik, dan menunjukkan area lain di mana penelitian lebih lanjut diminta (Angelucci et al., 2007).

Pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik atipikal seperti risperidon, sesuai dengan mekanisme kerja yang telah dibahas sebelumnya, akan memberikan perbaikan yang signifikan dari gejala positif melalui blokade reseptor D2 di sistem limbik, perbaikan gejala negatif dan kognitif melalui blokade reseptor 5HT2A dan 5HT1A di prefrontal korteks (PFC) terlebih khusus ventromedial PFC (VMPFC) dan

dorsolateral PFC (DLPFC), memberikan efek samping EPS yang minimal juga melalui blokade reseptor 5HT2A dan 5HT1A, serta memberikan efek sedasi yang optimal melalui blokade reseptor H1 (Stephen M. Stahl, 2013). Mengintegrasikan psikofarmakologi dan psikoterapi dalam gangguan psikotik adalah bidang yang semakin diminati dan meningkatkan penelitian dan termasuk dalam banyak pedoman pengobatan untuk skizofrenia. Pemberian terapi musik seperti yang dijelaskan sebelumnya mendorong penguatan plastisitas sinaptik otak terutama pada regio otak yang berperan dalam fungsi kognisi seperti korteks orbito-frontal, area korteks prefrontal. Apabila pasien dapat memperhatikan, belajar, dan mengingat sebagai hasil dari perbaikan fungsi kognitif, mereka dapat mengatasi gejala sisa positif dengan lebih baik dan lebih mungkin menjalani kehidupan mandiri. Dengan demikian output pasien skizofrenia yang dirawat akan lebih optimal baik dari segi perbaikan gejala klinis dan terlebih dari segi fungsinya dalam kehidupan pribadi dan lingkungan masyarakat (Di Carlo et al., 2019; Stephen M. Stahl, 2013).

2.4 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Skizofrenia

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) adalah polipeptida sekretori yang didistribusikan di sistem saraf pusat (SSP), seperti di organ lain, dan terlibat dalam banyak proses seluler yang mengatur perilaku. BDNF adalah anggota dari keluarga besar faktor pertumbuhan yang disebut neurotropin, yang mengatur proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup dan kematian sel saraf dan glial. Di otak, BDNF diekspresikan oleh neuron glutamatergik dan sel glial tetapi tampaknya tidak oleh neuron

penghambat. Sejumlah penelitian yang luar biasa dalam dua dekade terakhir menunjukkan bahwa BDNF dilepaskan pada sinaps yang memengaruhi plastisitas sinaptik yang menghasilkan perubahan kritis dalam fungsi kognitif, pembelajaran, dan memori. Disfungsi kognitif dan kelainan pada proses otak yang mendasari dianggap sebagai gejala klinis inti dan fitur biologis dalam patofisiologi gangguan kejiwaan (Di Carlo et al., 2019; Lisal et al., 2021; R. Nieto et al., 2013).

BDNF disintesis sebagai pre-proneurotrophin yang dipecah menjadi proBDNF dan diproses lebih lanjut oleh furin menjadi BDNF matang (selanjutnya disebut BDNF). BDNF mengalami proses biosintetik endoseluler yang diatur tinggi dan dikemas dalam vesikel inti padat, hampir secara eksklusif dilokalisasi ke kompartemen pra-sinaptik dan disekresikan sebagai respons terhadap sinyal ekstraseluler dan intraseluler. Neuron juga melepaskan proBDNF, yang sebagian diubah menjadi BDNF oleh jaringan plasminogen activator (tPA)/sistem plasmin. BDNF memiliki afinitas tinggi untuk reseptor tropomyosin-related kinase B (TrkB), yang melaluinya ia memberikan fungsi struktural dan fisiologis trofik di seluruh SSP, mempromosikan plastisitas dan konektivitas sinaptik, pertumbuhan neurit, kelangsungan hidup neuron, pencegahan apoptosis dan potensiasi jangka panjang. Di sisi lain, proBDNF memberikan fungsi biologis yang berlawanan dengan merangsang reseptor neurotrophin p75 (p75 NTR), yang dapat mempromosikan pengurangan dendritik arborization, apoptosis dan depresi jangka panjang. Karena fungsi BDNF dan proBDNF berlawanan, sistem yang mengatur rasio proBDNF/BDNF mungkin sangat

penting dalam mempengaruhi keseluruhan keluaran pada SSP (Di Carlo et al., 2019; R. Nieto et al., 2013; Song et al., 2017).

BDNF utuh dalam sirkulasi perifer dapat melintasi sawar darah-otak melalui sistem transpor saturable berkapasitas tinggi. Penelitian sebelumnya melaporkan korelasi positif yang signifikan antara kadar BDNF plasma dan cairan serebrospinal (CSF) pada subjek manusia. Mereka menyimpulkan bahwa perubahan paralel dalam kadar BDNF dalam plasma dan CSF menunjukkan bahwa kadar BDNF plasma mencerminkan perubahan otak dalam kadar BDNF pada skizofrenia. Semua ini menunjukkan bahwa perubahan BDNF perifer berhubungan dengan perubahan fungsi SSP pada skizofrenia, berdampak pada kognisi seperti yang ditunjukkan (R. R. Nieto et al., 2021).

BDNF telah diselidiki secara luas berdasarkan hipotesis perkembangan saraf skizofrenia, mengingat perannya dalam perkembangan dan fisiologi SSP. Memang, ekspresi BDNF diatur secara temporal dalam mempromosikan kelangsungan hidup neuron dan plastisitas sinaptik. Pensinyalan BDNF secara kritis dapat mempengaruhi struktur dan fungsi beberapa sirkuit saraf, terlibat dalam modulasi beberapa sistem neurotransmitter, termasuk dopaminergik, serotoninergik, dan sistem GABAergik, semuanya terkait erat dengan skizofrenia. Dalam hal ini, pensinyalan BDNF-TrkB yang terganggu selama periode perkembangan kritis dapat mengganggu perkembangan normal sistem ini, yang menyebabkan disregulasi fisiologis dan kerentanan terhadap skizofrenia (Di Carlo et al., 2019; R. Nieto et al., 2013).

Di antara varian genetik pada BDNF manusia , rs6265 mewakili salah satu polimorfisme nukleotida tunggal/*single nucleotide polymorphism* (SNP) yang paling banyak dipelajari dalam genetika psikiatri. Rs6265 terletak dalam domain pro-wilayah BDNF dan menghasilkan substitusi non-sinonim pada kodon 66: C→T/Valine → Metionin (Val66Met). Meskipun terletak di pro-wilayah BDNF yang terbelah, polimorfisme fungsional rs6265 Val66Met memiliki dampak besar pada biologi seluler BDNF. SNP telah dikaitkan dengan perdagangan dan perilaku subseluler BDNF pada manusia dan tikus. Secara historis, bukti empiris menunjukkan alel Met sebagai yang memberikan fenotipe yang kurang menguntungkan baik pada tingkat seluler, struktural, fisiologis, dan perilaku (Di Carlo et al., 2019). Perubahan progresif dalam volume otak pada skizofrenia telah dikaitkan dengan polimorfisme Val66Met dari gen BDNF. Polimorfisme Val66Met juga telah dikaitkan dengan konsentrasi serum BDNF yang lebih rendah, yang berkorelasi dengan penurunan volume hipokampus. Mengingat kesamaan dalam perubahan otak yang terkait dengan skizofrenia dan polimorfisme Val66Met , telah dikemukakan bahwa genotipe Val66Met dikaitkan dengan skizofrenia (Gören, 2016).

Gen BDNF memiliki struktur yang kompleks meliputi sedikitnya 11 ekson yang berbeda pada manusia, dan 9 pada hewan pengerat, dengan 9 promotor alternatif dalam kedua spesies. Penyesuaian penyambungan alternatif kemungkinan besar terkait dengan lokalisasi spasial-temporal transkrip BDNF dan pada akhirnya dengan perilaku. Memang, telah ditunjukkan bahwa panjang 3'UTR dapat menentukan lokalisasi BDNF

mRNA pada tikus, dan transkrip yang mengandung ekson I dan IV terlokalisasi ke soma sedangkan transkrip yang mengandung ekson II dan VI ke dendrit. Yang penting, gangguan eksperimental daerah promotor secara dramatis memengaruhi perilaku pada tikus. Gangguan pada promotor IV mengganggu aktivitas GABAergik dan menghasilkan perilaku seperti depresi dan anhedonia, sementara gangguan pada promotor I telah dikaitkan dengan perilaku agresif. Studi-studi ini menunjukkan bahwa penyambungan kompleks gen BDNF sangat penting untuk memungkinkan regulasi spasial-temporal sintesis BDNF, sehingga memberikan penjelasan untuk beragam fenotipe yang telah dikaitkan dengan variasi genetik (Di Carlo et al., 2019; R. Nieto et al., 2013). Pengurangan signifikan mRNA reseptor BDNF dan TrkB diamati di korteks prefrontal dan hipokampus pasien dengan skizofrenia kronis. Selain itu, pengurangan serupa juga diamati pada dentate gyrus dan hippocampus. Dalam cairan serebrospinal (CSF), ekspresi protein BDNF dilaporkan berkurang pada pasien psikotik akut dan kronis. Di luar SSP, BDNF diekspresikan dalam darah dan kadarnya dalam darah mencerminkan kadar BDNF di SSP. Sehubungan dengan skizofrenia, sebagian besar penelitian menunjukkan penurunan ekspresi protein BDNF seperti yang dideteksi melalui ELISA dan western blotting pada pasien yang naif obat dengan skizofrenia (Nurjono et al., 2012).

BDNF adalah kandidat yang menjanjikan sebagai biomarker untuk disfungsi dalam sistem neurotransmitter dopaminergik, glutamatergik, dan serotonergik karena tingkat BDNF digabungkan erat dengan sistem

neurotransmitter dopaminergik dan glutamatergik. BDNF disintesis oleh sel dopamin dan terlibat dalam pemeliharaan jalur dopaminergik. Penghancuran sel dopamin otak tengah ditemukan untuk mengurangi ekspresi mRNA BDNF yang menunjukkan bahwa sel dopamin sangat penting untuk sintesis mRNA BDNF. Selain itu, BDNF terbukti menjadi modulator fungsi dopaminergik, dan memicu sensitisasi perilaku dengan mengontrol ekspresi reseptor D1 dan D3 dan mengontrol tonus dopamin pada fungsi limbik. Aktivasi kaskade pensinyalan yang menghubungkan BDNF dan jalur dopaminergik diyakini terjadi melalui mobilisasi kalsium intraseluler yang meningkatkan ekspresi BDNF yang mempercepat pematangan morfologis dan diferensiasi neuron striatal seperti yang ditunjukkan pada otak tikus dewasa. Dalam sistem glutamatergik, BDNF memberikan fungsi neuroproteksi dan neuroaktivasi pada neuron rangsang dan penghambat saat diproduksi di neuron rangsang. Ini meningkatkan pelepasan prasinaps dari neurotransmitter glutamatergik rangsang dan arus pascasinaps rangsang dan mengurangi reseptor dan penghambatan GABA pascasinaps. BDNF mempromosikan pengembangan neuron GABA dan menginduksi ekspresi protein terkait GABA seperti glutamat dekarboksilase 67 dan transporter glutamat 1. Ini mengatur pensinyalan GABAergik di korteks dan wilayah otak lainnya untuk mengontrol plastisitas di korteks visual tikus dan irisan serebelum (Nurjono et al., 2012).

2.5 Skala *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Ind)

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) mulai dikembangkan awal tahun 2000. Tes MoCA dapat menilai fungsi berbagai domain kognitif

dalam waktu sekitar 10 menit. MoCA terdiri dari 8 domain kognitif meliputi : fungsi eksekutif, kemampuan visuospasial, atensi dan konsentrasi, memori, bahasa, konsep berfikir, kalkulasi, dan orientasi. MoCA tes pertama kali dikembangkan di institusi klinik Quebec Kanada, tahun 2000 oleh Nasreddine Ziad S, MD, dibimbing oleh guru besar dari UCLA, Jeffrey Cummings. MoCA dibuat berdasarkan gangguan domain yang sering dijumpai pada MCI. Versi awal mencakup 10 domain kognitif. Lima tahun pertama setelah digunakan, diubah menjadi 8 domain kognitif yakni visuospasial/eksekutif, penamaan, memori, memori tertunda, atensi, bahasa, abstraksi, dan orientasi. Skor tertinggi adalah 30 poin, sementara skor 26 ke atas dianggap normal. Cut-off point MoCA berdasarkan berbagai studi di luar negeri adalah 26 (Effendi, Camelia, et al., 2018; Husein et al., 2010).

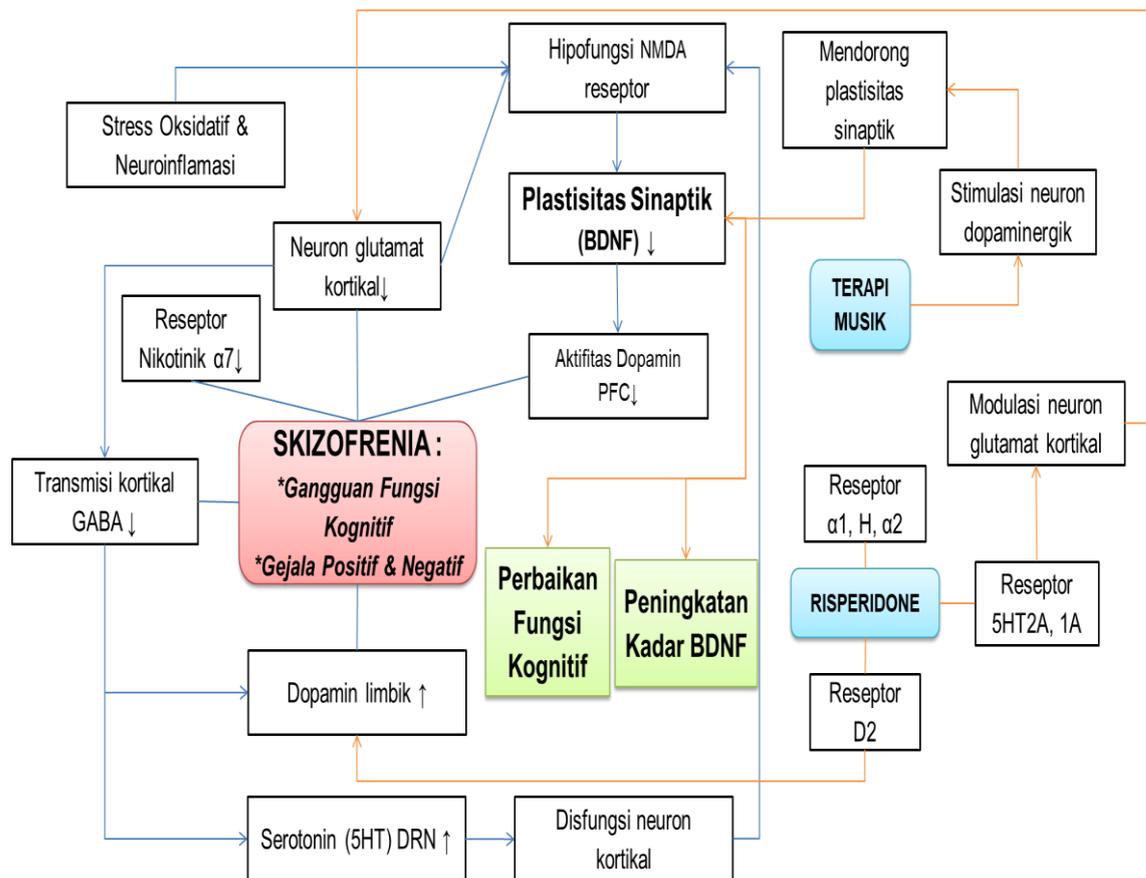
Validasi tes MoCA di Indonesia dilakukan dengan menggunakan konsep WHO yang terdiri atas 7 langkah. Dari hasil penelitian ini didapatkan nilai Kappa total antara 2 orang dokter (inter rater) adalah 0,820. Sedangkan pada tiap-tiap ranah sebagai berikut : Visuospasial/eksekutif 0,817; penamaan (naming) 0,985; dan atensi 0,969. Sementara untuk ranah bahasa 0,990; abstraksi 0,957; memori 0,984, dan orientasi adalah 1,00 (Husein et al., 2010). Spesifitas MoCA untuk mengeksklusi kontrol normal cukup baik yaitu 87% dan sensitivitas dari Moca telah diperkirakan sangat baik yaitu 90% untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan, dan jauh lebih sensitifitas daripada MMSE (Effendi, Amin, et al., 2018; Effendi, Camelia, et al., 2018)

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 KERANGKA TEORI

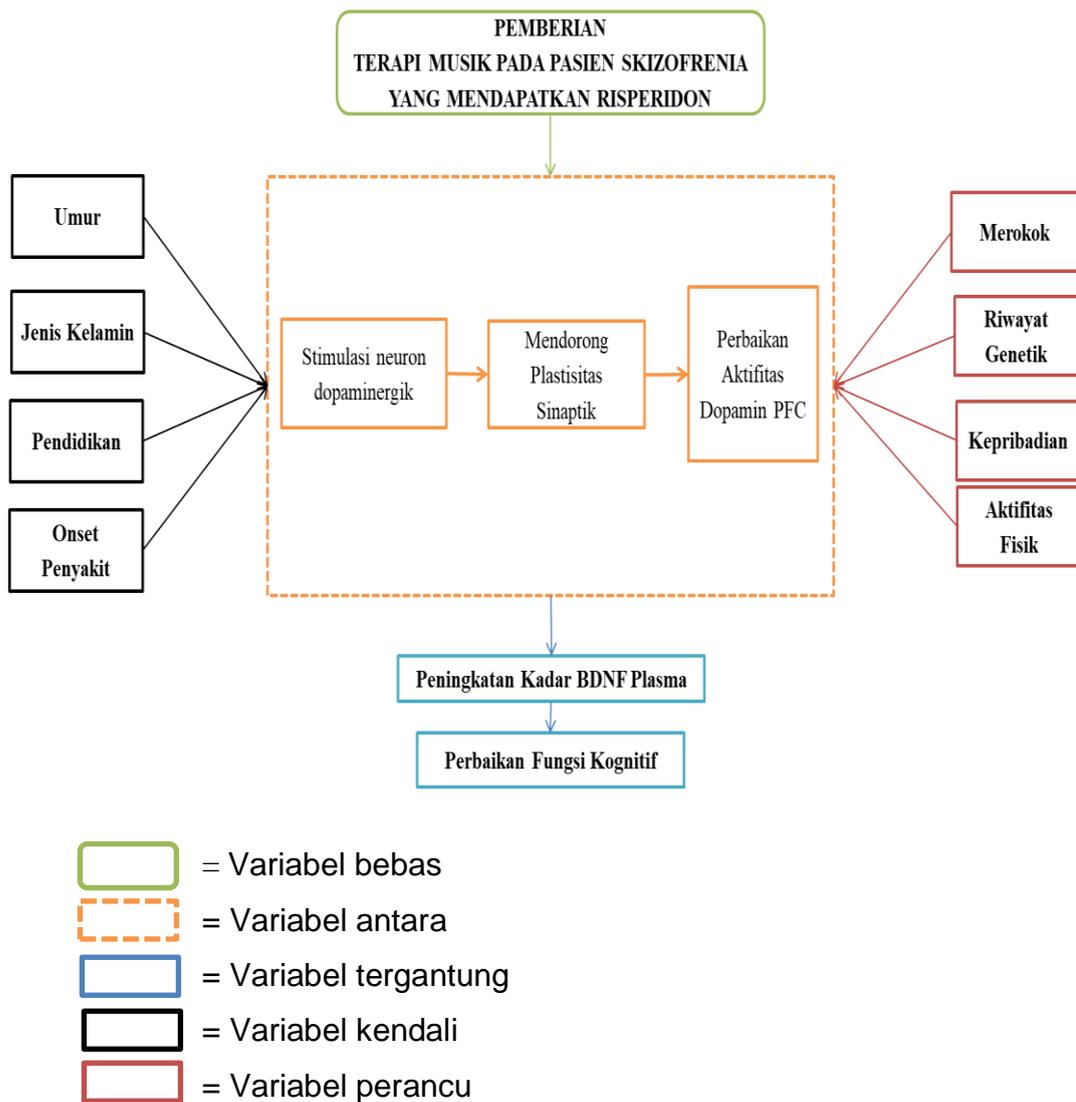
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema berikut :



Bagan 3.1 : Kerangka Teori

3.2 KERANGKA KONSEP

Berdasarkan kerangka teori yang dikemukakan di atas, maka disusunlah pola variable sebagai berikut :



Bagan 3.2 : Kerangka Konsep