

TESIS

PENGARUH TERAPI MUSIK TERHADAP PERBAIKAN GEJALA NEGATIF DAN KADAR *INTERLEUKIN-1 β* (IL- 1 β) SERUM PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE

Disusun dan Diajukan oleh :

dr. Arman

C065201002



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

2024

**PENGARUH TERAPI MUSIK TERHADAP PERBAIKAN GEJALA
NEGATIF DAN KADAR *INTERLEUKIN-1 β* (IL- 1 β) SERUM PASIEN
SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

KEDOKTERAN JiWA

Disusun dan Diajukan oleh

ARMAN

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

KEDOKTERAN JiWA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH TERAPI MUSIK TERHADAP PERBAIKAN GEJALA NEGATIF DAN KADAR *INTERLEUKIN-1 β* (IL- 1 β) SERUM PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE

Effect of Music Therapy on Improvement Negative Symptoms and Interleukin 1 β (IL-1 β) Serum Levels of Schizophrenia Patients Receiving Risperidone Therapy

Disusun dan Diajukan oleh:

ARMAN
C065201002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal **21 Desember 2023** Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Dr. dr. Sonny Teddy Lisal, Sp.KJ
NIP. 19670616199503 1001

Pembimbing Pendamping

dr. Wempy Thioritz, Sp.KJ (K)
NIP. 140096729

Kepala Program Studi

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

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD, K-GH, SpGK, FINASIM
NIP. 19680530199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Arman
NIM : C065201002
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul "***Pengaruh Terapi Musik Terhadap Perbaikan Gejala Negatif dan Kadar Interleukin 1 β (IL-1 β) Serum Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidone***" adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 Desember 2023

Yang menyatakan,



Arman

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "***Pengaruh Terapi Musik Terhadap Perbaikan Gejala Negatif dan Kadar Interleukin 1 β (IL-1 β) Serum Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidone***" sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

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

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

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

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

4. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sekaligus sebagai pembimbing utama tesis ini **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, bantuan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya yang tak kenal lelah selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
6. Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** dan sebagai penguji atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
7. **dr. Wempy Thioritz, Sp.KJ(K)**, sebagai pembimbing anggota dan **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang banyak memberikan masukan, bantuan, arahan, perhatian, bimbingan dan dorongan motivasinya yang tidak kenal lelah kepada penulis selama proses pendidikan, serta **dr. M. Aryadi Arsyad,**

M.biomedSc, Ph.D sebagai Penguji, atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

8. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, **Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K)**, almarhumah **Prof. dr. Nur Aeni MA Fattah, Sp.KJ (K)**, almarhum **Dr. dr. H. M. Faisal Idrus, Sp.KJ (K)**, **dr. Theodorus Singara, Sp.KJ (K)** yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan selama masih hidup.
9. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK-UNHAS yang tak kenal lelah memberikan nasihat, arahan, dorongan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
10. Kedua orang tua penulis ayahanda **H. Muh. Said** dan ibunda **Hj. Sahri** atas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa tak kenal lelah yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada istri tercinta **dr. Andi Warly Putri Baso** atas kasih sayang, pendampingan, doa dan motivasi yang diberikan. Kepada anak terkasih **Rafasyah Bilal Adzani** yang selalu menjadi penyemangat penulis. Kepada mertua ayahanda **Drs. H. Andi Baso Lili, M.Pd** dan ibunda **Hj. Wati Harni, S.Pd** yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani pendidikan.

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

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

Makassar, 11 Desember 2023



Arman

ABSTRAK

Arman. Pengaruh Terapi Musik Terhadap Perbaikan Gejala Negatif Dan Kadar Interleukin 1 β (IL-1 β) Serum Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidone. (dibimbing oleh Sonny Teddy Lisal, Wempy Thioritz, Arifin Seweng).

Latar Belakang: Skizofrenia dapat menyebabkan disfungsi dalam kehidupan terutama akibat gejala negatif. Gejala negatif merupakan komponen inti skizofrenia yang dapat menyebabkan disabilitas jangka panjang dan penurunan fungsi kehidupan pasien. Sementara itu inflamasi memainkan peran pada etiologi dan patofisiologi gejala negatif skizofrenia, melalui efek sitokin proinflamasi seperti IL-1 β . Terapi musik merupakan salah satu modalitas non-farmakologis yang dapat dikombinasikan dengan terapi farmakologi dalam penatalaksanaan gejala negatif dan dapat berperan pada produksi sitokin pro-inflamasi melalui jalur neurohormonal. Penelitian mengenai pengaruh terapi musik terhadap gejala negatif skizofrenia dan kadar IL-1 β masih kurang di Indonesia

Tujuan: Mengetahui pengaruh terapi musik terhadap perbaikan gejala negatif dan kadar IL-1 β serum pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone

Metode: Penelitian quasi eksperimental dengan mengukur pra dan pasca tes dengan pemilihan kelompok acak dengan metode *single blind*. Jumlah subjek 44 yang dibagi ke dalam kelompok perlakuan 22 subjek yang mendapatkan terapi Risperidon 4-6 mg/hari ditambah terapi musik aktif selama 6 minggu (12 sesi) dan kelompok kontrol 22 subjek yang hanya mendapat terapi Risperidone 4-6 mg/hari. Untuk menilai gejala negatif digunakan skala SANS dan PANSS gejala negatif dan dilakukan pengukuran kadar IL-1 β serum pada minggu awal (*baseline*) dan minggu ke-6. Dilakukan uji *chi-square*, T-berpasangan, wilcoxon, mann-withney dan uji korelasi spearman untuk melihat kebermaknaan.

Hasil: Terdapat perbaikan gejala negatif yang signifikan pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan terapi musik maupun yang hanya mendapatkan risperidone pada minggu ke-6 terapi, namun perubahan lebih besar pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan terapi musik. Terdapat penurunan kadar IL-1 β serum kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol setelah minggu ke-6 terapi, namun tidak ada perbedaan signifikan penurunan kadar IL-1 β serum pada kedua kelompok. Terdapat korelasi yang tidak bermakna secara statistik antara perubahan gejala negatif dengan perubahan kadar IL-1 β serum pada kedua kelompok, tetapi secara klinis terdapat perbaikan gejala negatif diikuti dengan penurunan kadar IL-1 β serum.

Kesimpulan: Terapi musik selama 6 minggu (12 sesi) mampu memperbaiki gejala negatif yang lebih baik dibandingkan dengan hanya terapi risperidone tetapi tidak ada perbedaan dalam penurunan kadar IL-1 β serum antara dua kelompok.

Kata kunci: Skizofrenia, Risperidone, terapi musik, SANS, PANSS negatif, IL-1 β .

ABSTRACT

Arman. Effect of Music Therapy on Improvement Negative Symptoms and Interleukin 1 β (IL-1 β) Serum Levels of Schizophrenia Patients Receiving Risperidone Therapy. (supervised by Sonny Teddy Lisal, Wempy Thioritz, Arifin Seweng).

Background: Schizophrenia can cause life dysfunction, especially due to negative symptoms. Negative symptoms are a main component of schizophrenia that can cause long-term disability and decreased function in the patient's life. Meanwhile, inflammation plays a role in the etiology and pathophysiology of negative symptoms of schizophrenia, through the effects of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β . Music therapy is a non-pharmacological modality that can be combined with pharmacological therapy for the management of negative symptoms and can play a role of pro-inflammatory cytokines production through neurohormonal pathways. Research about the effect of music therapy on negative symptoms of schizophrenia and IL-1 β levels still lacking in Indonesia

Objective: To determine the effect of music therapy on improving negative symptoms and IL-1 β levels in schizophrenia patients receiving risperidone therapy

Method: Quasi-experimental research by measuring pre- and post-tests with random group selection using the *single blind* method. The number of subjects was 44 who were divided into a treatment group i.e 22 subjects received 4-6 mg/day Risperidone therapy plus active music therapy for 6 weeks (12 sessions) and a control group i.e 22 subjects who only received 4-6 mg/day Risperidone therapy. To assess negative symptoms, the SANS and PANSS negative symptom scales were used and IL-1 β serum levels were measured in the initial week (*baseline*) and 6th week. Data analyzed by *chi-square*, Paired T-test, Wilcoxon, Mann-Whitney and Spearman correlation tests to see the significance.

Results: There was a significant improvement in negative symptoms in schizophrenia patients who received risperidone therapy and music therapy and those who only received risperidone in the 6th week of therapy, but the changes were greater in schizophrenia patients who received risperidone therapy and music therapy. There is a decrease in IL-1 β serum levels of the treatment group and control group after 6th week of therapy, but there was no significant difference in decreasing IL-1 β serum levels in both groups. There was a statistically insignificant correlation between changes in negative symptoms and changes in IL-1 β serum levels in both groups, but clinically there was improvement in negative symptoms followed by a decrease in IL-1 β serum levels.

Conclusion: Music therapy for 6 weeks (12 sessions) was able to improve negative symptoms better than risperidone therapy alone but there was no difference in reducing IL-1 β serum levels between the two groups.

Keywords: Schizophrenia, Risperidone, Music therapy, SANS, PANSS negative, IL-1 β .

DAFTAR ISI

Halaman Judul	
Lembar Pengesahan.....	ii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir.....	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	viii
Abstrak	ix
Daftar Isi	x
Daftar Gambar	xiii
Daftar Bagan	xiv
Daftar Tabel.....	xv
Daftar Lampiran	xvi
Daftar Singkatan	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
1.5.1 Manfaat Praktis	6
1.5.2 Manfaat Teoritis	6
1.5.3 Manfaat Metodologis	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Skizofrenia	8
2.1.1 Definisi Skizofrenia	8
2.1.2 Aspek Neurobiologi Skizofrenia	10
2.1.2.1 Hipotesis Dopaminergik	10
2.1.2.2 Hipotesis Glutamatergik	13
2.1.2.3 Hipotesis Serotonergik	14
2.1.2.4 Hipotesis GABAergik	17
2.1.2.5 Hipotesis Reseptor Nikotinic	18
2.1.2.6 Peran Inflamasi dan Stres Oksidatif dalam Patomekanisme Skizofrenia	19
2.1.3 Diagnosis Skizofrenia	23
2.1.4 Gejala Negatif Skizofrenia	28
2.1.5 Penatalaksanaan Skizofrenia	32
2.2 Farmakoterapi Risperidone Pada Skizofrenia	35
2.2.1 Farmakokinetik Risperidone	35
2.2.2 Farmakodinamika Risperidone	36
2.3 Peran Sitokin pada Skizofrenia	37
2.4 Tinjauan Umum Terapi Musik	40
2.4.1 Neurofisiologi Terapi Musik	42
2.4.2 Deskripsi Intervensi Terapi Musik	44

2.4.3 Terapi Musik dan Gejala Negatif Skizofrenia	50
2.5 Interleukin 1 β (IL-1 β) dan Gejala Negatif Skizofrenia	52
2.6 Terapi Musik dan Interleukin	56
2.7 <i>Scale for the Assesment of Negative Symptomps (SANS)</i> versi Indonesia	58
2.8 <i>The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</i> versi Indonesia	60
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	62
3.1 Kerangka Teori	62
3.2 Kerangka Konsep	63
BAB IV METODE PENELITIAN	64
4.1 Desain Penelitian	64
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	64
4.2.1 Waktu Penelitian	64
4.2.2 Tempat Penelitian	64
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	64
4.3.1 Populasi Penelitian	64
4.3.2 Sampel Penelitian	64
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel	65
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel	66
4.4 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	67
4.4.1 Jenis Data	67
4.4.2 Instrumen Penelitian	67
4.5 Manajemen Penelitian	67
4.5.1 Pengumpulan Data	67
4.5.1.1 Alokasi Subjek	67
4.5.1.2 Cara Kerja	68
4.5.1.3 Cara Kerja Pengambilan Spesimen Darah	70
4.5.1.4 Prosedur Kerja Pemeriksaan Eliza Interleukin 1 β Sampel Serum	71
4.5.2 Teknik Pengolahan Data	72
4.5.3 Penyajian Data	73
4.6 Etik Penelitian	73
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	73
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	75
4.8.1 Definisi Operasional	75
4.8.2 Kriteria Objektif	80
4.9 Alur Penelitian	81
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	82
5.1 Hasil Penelitian	82
5.1.1 Partisipasi Subjek Penelitian	82
5.1.2 Karakteristik Sosiodemografik, Nilai SANS, PANSS Gejala Negatif dan Interleukin 1 β	83
5.1.3 Perbandingan Perubahan Nilai SANS Total, Subskala SANS dan PANSS Negatif pada Kelompok Perlakuan dan kelompok Kontrol minggu awal dan minggu ke-6.....	84

5.1.4 Perbandingan Perubahan Kadar Interleukin 1 β Serum pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	90
5.1.5 Korelasi Antara Perubahan Nilai SANS Total, Subskala SANS dan PANSS Negatif dengan kadar IL- 1 β serum pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	92
5.2 Pembahasan	95
5.3 Keterbatasan Penelitian	107
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	109
6.1 Kesimpulan	109
6.2 Saran.....	109
DAFTAR PUSTAKA	111
LAMPIRAN	122

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Stres, Dopamin dan psikotik	9
Gambar 2.2 Hipotesis Dopamin Skizofrenia	13
Gambar 2.3 Interaksi antara jalur Disinhibisi GABAergik Neuron Glutamatergik dan Stimulasi Neuron Dopaminergik	14
Gambar 2.4 Mekanisme terjadinya Psikosis dimediasi Sistem Imun	21
Gambar 2.5 Gambaran model Vulnerability-Stress-Inflamasi pada Skizofrenia	22
Gambar 2.6 Interaksi Neuroinflamasi dan Stres Oksidatif Skizofrenia ..	23
Gambar 2.7 Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks	27
Gambar 2.8 Peran Neuroinflamasi, Oksidasi Stres, Hipofungsi Reseptor NMDA pada perjalanan Skizofrenia	29
Gambar 2.9 Peran Sitokin pada Skizofrenia	40
Gambar 2.10 Hipotesis hubungan antara sitokin inflamasi dan gejala negatif skizofrenia	55
Gambar 2.11 Hipotesis Jalur Neurohormonal Efek Terapi Musik terhadap Respon Stress Individu	57
Gambar 5.1 Grafik Perbandingan penurunan nilai SANS total pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	86
Gambar 5.2 Grafik Perbandingan penurunan nilai PANSS gejala negatif pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	89
Gambar 5.3 Grafik Perbandingan penurunan Kadar IL-1 β serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	92
Gambar 5.4 Grafik korelasi perubahan nilai SANS total dan PANSS Gejala Negatif dengan perubahan Kadar IL-1 β serum pada kelompok perlakuan.....	94
Gambar 5.5 Grafik korelasi perubahan nilai SANS total dan PANSS Gejala Negatif dengan perubahan Kadar IL-1 β serum pada kelompok kontrol.....	94

DAFTAR BAGAN

Bagan 3.1 Kerangka Teori	62
Bagan 3.2 Kerangka Konsep	63
Bagan 3.3 Alur Penelitian	81

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Diferensial Diagnosis Gejala Negatif Skizofrenia.....	31
Tabel 2.2 Sitokin pada Gejala Negatif Skizofrenia	40
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian	83
Tabel 5.2 Analisis perubahan nilai SANS total pada kelompok perlakuan dan kontrol	84
Tabel 5.3 Analisis perbandingan perubahan nilai SANS total antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada <i>baseline</i> dan minggu ke-6.....	85
Tabel 5.4 Analisis perubahan nilai subskala SANS pada kelompok perlakuan dan kontrol.....	86
Tabel 5.5 Analisis perbandingan perubahan nilai subskala SANS antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada <i>baseline</i> dan minggu ke-6.....	87
Tabel 5.6 Analisis perubahan nilai PANSS gejala negatif pada kelompok perlakuan dan kontrol.....	88
Tabel 5.7 Analisis perbandingan perubahan nilai PANSS gejala negatif antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada <i>baseline</i> dan minggu ke-6	89
Tabel 5.8 Analisa Perubahan Kadar IL-1 β Serum Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	90
Tabel 5.9 Analisis perbandingan perubahan kadar IL-1 β serum antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada <i>baseline</i> dan minggu ke-6.....	91
Tabel 5.10 Korelasi antara perubahan nilai SANS total, subskala SANS dan PANSS gejala Negatif (<i>baseline</i> dan minggu ke-6) dengan perubahan kadar Interleukin-1 β serum (<i>baseline</i> dan minggu ke-6) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.	93

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 SANS versi Indonesia	122
Lampiran 2 PANSS	125
Lampiran 3 Formulir <i>Informed Consent</i>	127
Lampiran 4 Persetujuan Etik Penelitian	128
Lampiran 5 Izin Melakukan Penelitian	129
Lampiran 6 Izin Melakukan Penelitian RSKD Dadi	130
Lampiran 7 Izin Penelitian Laboratorium Mikrobiologi FK Unhas	131
Lampiran 8 Dokumentasi Penelitian	132

DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
RI	Republik Indonesia
SGA	<i>Second Generation Antipsychotic</i>
CBT	<i>Cognitive Behaviour Therapy</i>
IL-1 β	Interleukin 1 β
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SSP	Sistem Saraf Pusat
D _{1/2/3}	Reseptor Dopamin
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
5-HT _{1A/2A2C/3}	Reseptor Serotonin
EPS	<i>Ekstrapiramidal Symptoms</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
PCP	<i>Phencyclidine</i>
VTA	Ventral Tegmentum Area
LSD	<i>Lysergic Acid Diethylamide</i>
5-HIAA	<i>5-hydroxyindoleacetic acid</i>
DRN	Dorsal Raphe Nucleus
ACC	Anterior Cingulate Cortex
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex

CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor α</i>
IL	<i>Interleukin</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
GSH	<i>Glutation</i>
NAC	<i>N-asetil sistein</i>
DSM-V-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text Revision</i>
PPDGJ-III	<i>Pedoman Penggolongan Diagnostik Gangguan Jiwa III</i>
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrom Scale</i>
ODS	<i>Orang dengan Skizofrenia</i>
APG I/II	<i>Antipsikotik Generasi I/II</i>
CYP2D6	<i>Cytochrome P450 2D6</i>
IFN	<i>Interferon</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
GIM	<i>Guided Imagery and Music</i>
AOM	<i>Analytic of Music</i>
BMT	<i>Behavioral Music Therapy</i>
dB	<i>Desibel</i>
Hz	<i>Heartz</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
GH	<i>Growth Hormone</i>
GHRH	<i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>

DMN	<i>default mode network</i>
FC	<i>Functional Connectivity</i>
LPS	Lipopolisakarida
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinases</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor-kappaB</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia merupakan gangguan mental berat dan bersifat kronis yang dapat dipengaruhi faktor genetik, neurobiologi dan psikososial yang terdiri dari gejala positif, negatif dan kognitif (Kahn et al., 2015). Gejala negatif digambarkan dengan berkurangnya atau tidak adanya perilaku dan fungsi normal yang terkait dengan minat, motivasi dan ekspresi secara verbal/emosional (Correll & Schooler, 2020). Gejala negatif merupakan komponen inti dari skizofrenia yang menyebabkan disabilitas jangka panjang dan penurunan fungsional pada pasien dengan gangguan tersebut (Correll & Schooler, 2020). Gejala negatif juga berkorelasi dengan kualitas hidup yang rendah, penurunan kinerja, penurunan fungsi sosial, pekerjaan dan akademik, partisipasi dalam aktivitas serta defisit kognitif pada pasien skizofrenia (Foussias et al., 2014; I. Pedersen et al., 2019).

Dari data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2022 menyatakan bahwa sekitar 24 juta jiwa menderita skizofrenia atau sekitar 1 dari 300 orang (0,32%) di seluruh dunia (WHO, 2022). Menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia adalah sebesar 7,0 per 1000 rumah tangga (Kemenkes RI, 2018). Sedangkan dari studi yang lain mengemukakan bahwa sekitar 40 % pasien dengan skizofrenia memiliki gejala negatif yang relevan secara klinis

dan memerlukan pengobatan (Rabinowitz et al., 2013).

Dengan banyaknya kasus skizofrenia sehingga membutuhkan penanganan secara komprehensif pada penderita skizofrenia berupa kombinasi terapi farmakologi dan non farmakologi terutama dalam menangani gejala negatif. Kombinasi ini telah menunjukkan hasil yang lebih optimal jika dibandingkan dengan hanya menggunakan pendekatan tunggal (Kusumawardhani et al., 2011). Pada penelitian terbaru mengenai studi farmakologi menunjukkan fokus penggunaan farmakoterapi pada antipsikotik atipikal (*Second Generation Antipsychotic/SGA*) seperti risperidone untuk penatalaksanaan pasien skizofrenia setelah kondisi akut tertangani (Kusumawardhani et al., 2011).

Sedangkan pendekatan non farmakologi biasanya digunakan setelah pasien melewati fase akut yakni dalam fase stabilisasi dan fase stabil (rumatan) (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011). Beberapa pendekatan terapi non farmakologi yang dapat diberikan dalam menangani gejala skizofrenia terutama gejala negatif adalah terapi musik, terapi aktivitas fisik, terapi kognitif perilaku (CBT), remediasi kognitif, terapi okupasi dalam pelatihan keterampilan sosial, terapi berorientasi keluarga, *Assertive Community Treatment*, terapi kelompok, dan terapi individu (Lutgens et al., 2017; Veerman et al., 2017).

Salah satu modalitas terapi non farmakologi tersebut yang telah terbukti pada berbagai studi yaitu terapi musik. Terapi musik dapat digunakan sebagai media komunikasi dan sarana mengekspresikan diri di

luar bahasa bagi pasien skizofrenia. Musik secara langsung bekerja pada pusat emosional dengan mengaktifkan area otak yang berhubungan dengan emosi dan memunculkan perasaan menyenangkan yang kuat di area ini. Studi saat ini di berbagai negara menemukan bahwa terapi musik dapat meningkatkan perbaikan gejala positif, gejala negatif, fungsi kognitif, gejala depresi, dan kualitas hidup pada pasien dengan skizofrenia (Geretsegger et al., 2017; Jia et al., 2020; Kamioka et al., 2016). Terapi musik juga dapat meningkatkan efektivitas pengobatan pada gejala negatif, positif dan afektif (Tseng et al., 2016). Sehingga terapi musik merupakan intervensi yang efektif untuk mengatasi masalah psikologis yang signifikan pada individu yang mengalami gejala negatif skizofrenia (Elizabeth Corbin & Elizabeth, 2010).

Di samping itu peningkatan ketertarikan studi klinis, epidemiologi, dan eksperimental mengenai patofisiologi skizofrenia menunjukkan hubungan antara skizofrenia dan proses inflamasi. Inflamasi saat ini dianggap sebagai mekanisme potensial dalam progresivitas dan perkembangan skizofrenia (Feigenson & , Alex W. Kusnecovb, 2011; Khandaker et al., 2015). Aspek inflamasi mendorong kita untuk mendiskusikan kemungkinan peran sitokin proinflamasi seperti Interleukin-1 β (IL-1 β) pada patofisiologi skizofrenia. Beberapa studi mengemukakan bahwa IL-1 β memainkan peran penting dalam etiologi dan patofisiologi skizofrenia (Dawidowski et al., 2021; Reale et al., 2021). Sebuah meta-analisis juga menunjukkan bahwa kadar IL-1 β meningkat pada pasien

skizofrenia episode pertama, kasus kambuh dan pada kasus yang kronik (D. Goldsmith et al., 2016). IL-1 β juga dapat memprediksi adanya gejala negatif dan tingkat keparahan skala secara global dari skor PANSS. Hal ini menunjukkan adanya korelasi positif antara kadar IL-1 β dengan gejala negatif skizofrenia pada pengukuran dengan menggunakan skala PANSS (D. R. Goldsmith & Rapaport, 2020; González-Blanco et al., 2019).

Pada studi yang lain juga telah mengemukakan hipotesis tentang pengaruh terapi musik terhadap proses neuroimunologi terutama efek musik pada pelepasan sitokin. Peningkatan kadar *Growth Hormone* (GH) dan oksitosin telah ditemukan pada pasien yang diperdengarkan musik tertentu dan didapatkan penurunan kadar sitokin proinflamasi pada pasien tersebut. Hasil tersebut dapat menunjukkan peran GH dan oksitosin dalam proses pelepasan sitokin proinflamasi. Sekresi GH yang diinduksi musik dapat mempengaruhi respon imun melalui proses penghambatan apoptosis yang diinduksi Fas pada limfosit T dan B. Sementara itu studi lain mengemukakan bahwa oksitosin dapat menekan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dengan menghambat aktivasi jalur stres eIF-2 α -ATF4 (Conrad et al., 2007; Fancourt et al., 2014; Inoue et al., 2019).

Beberapa penelitian mengenai pengaruh terapi musik terhadap gejala negatif pasien skizofrenia yang dilakukan peneliti sebelumnya menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik namun peneliti belum mengetahui secara pasti dasar biologis perbaikan gejala negatif yang dialami pasien. Penelitian mengenai pengaruh terapi musik terhadap gejala

negatif pasien gangguan skizofrenia dan hubungannya dengan kadar IL-1 β serum 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 skizofrenia. Selain hal tersebut, pengaplikasian terapi musik sebagai modalitas terapi non-farmakologi cukup sederhana dan biaya yang ekonomis. 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 gejala negatif dan kadar IL-1 β serum 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 gejala negatif dan kadar IL-1 β serum pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)* versi Bahasa Indonesia dan *Positive and Negative Syndrome Scale*

(PANSS) gejala negatif pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12)

2. Mengukur *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)* versi Bahasa Indonesia dan *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* gejala negatif pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidone dan terapi musik pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12).
3. Mengukur kadar IL-1 β Serum pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12)
4. Mengukur kadar IL-1 β Serum pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidone dan terapi musik pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12)
5. Membandingkan perubahan nilai skala SANS versi Bahasa Indonesia dan nilai skala PANSS gejala negatif pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12)
6. Membandingkan perubahan kadar IL-1 β serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-6 (sesi ke-12)
7. Menentukan korelasi perubahan skor SANS versi Bahasa Indonesia dan skor PANSS gejala negatif dengan kadar IL-1 β serum pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone dan terapi musik.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah “Terapi musik dapat memperbaiki gejala negatif dan kadar IL-1 β serum 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 gejala negatif dan kadar IL-1 β pasien skizofrenia.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh terapi musik terhadap perbaikan gejala negatif dan kadar IL-1 β serum pasien skizofrenia.

1.5.3 Manfaat Metodologis

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

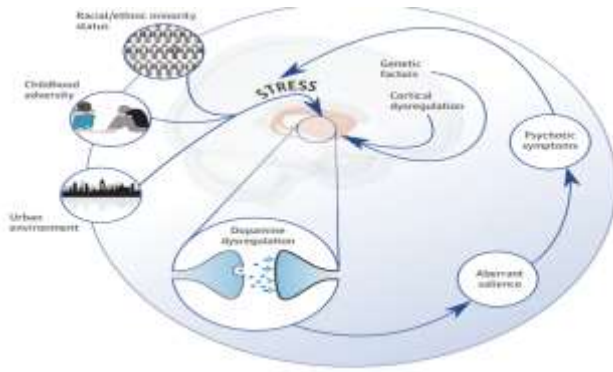
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi Skizofrenia

Skizofrenia adalah salah satu gangguan mental berat yang sering menyebabkan kecacatan persisten dan gangguan kognitif, sosial, dan fungsi emosional (Kaplan & Sadock's, 2022; Orsolini et al., 2022). Skizofrenia terdiri dari tiga jenis gejala yaitu negatif, positif, dan kognitif. Gejala negatif telah didefinisikan sebagai aspek inti dari skizofrenia dan terdiri dari lima konstruksi termasuk afek datar atau tumpul (penurunan ekspresi emosional yang dapat diamati), alogia (kurangnya isi pikiran terlihat dalam berkurangnya pembicaraan normal), anhedonia (penurunan dalam menikmati kesenangan), asosialitas (penurunan motivasi dalam interaksi sosial), dan avolisia (kurangnya keinginan atau motivasi dalam beraktivitas sehari-hari). Gejala positif termasuk delusi, halusinasi, perilaku dan pembicaraan yang tidak terorganisasi. Gejala kognitif seperti defisit perhatian, kecepatan pemrosesan pemikiran, pembelajaran verbal, visuospasial, pemecahan masalah, memori kerja, dan fleksibilitas kognitif (McCutcheon, Reis Marques, et al., 2020; Orsolini et al., 2022). Gangguan dapat berdampak signifikan pada pemulihan fungsional pada pasien skizofrenia, karena efek negatif pada hubungan interpersonal, adaptasi sosial, dan fungsi vokasional (Orsolini et al., 2022).



Gambar 2.1 : Stress, dopamin dan psikotik (McCutcheon, Reis Marques, et al., 2020)

Stresor psikososial merangsang sistem dopamin subkortikal untuk meningkatkan respon terhadap pemicu, sedangkan defisit kortikal menyebabkan kontrol regulasi juga terganggu. Pemicu selanjutnya, seperti stres, kemudian menyebabkan pelepasan dopamin menyebabkan gejala psikotik. Psikosis itu sendiri membuat stres, dan ini dalam gilirannya dapat memberikan umpan balik dalam mendisegulasi sistem

Skizofrenia adalah suatu sindrom yang mencakup kumpulan tanda dan gejala dengan etiologi heterogen, etiopatogenesis, dan mekanisme psikopatologis yang berpotensi terlibat, dengan banyak arah dan jalur penelitian saat ini dilakukan. Sejumlah hipotesis telah dikemukakan yakni berkaitan dengan faktor genetik (polimorfisme gen), teori neurodevelopmental (komplikasi perinatal, riwayat trauma pada masa kecil, stressor psikososial), perubahan patologis pada beberapa daerah otak, seperti pada lobus frontal, temporal, parietal, girus cingulate, dan glia, gangguan neuroplastisitas, hipotesis sistem neuroinflamasi (interleukin) dan jalur penelitian lain, termasuk munculnya model transdiagnostik yang melibatkan neurotransmitter, seperti jalur dopaminergik dan glutamatergik. Hipotesis yang diajukan tidak ada yang bersifat eksklusif. Hipotesis lain yang mengkombinasikan teori neurodevelopmental dan neurodegeneratif juga telah dipertimbangkan dalam neuropatologi skizofrenia (Kaplan & Sadock's, 2022; Orsolini et al., 2022; Stephen M. Stahl, 2021).

2.1.2 Aspek Neurobiologi Skizofrenia

2.1.2.1 Hipotesis Dopaminergik

Hipotesis dopaminergik dari skizofrenia adalah salah satu pedoman dalam penelitian dan penatalaksanaan skizofrenia. Dopamin adalah neurotransmitter yang terlibat dalam patologi skizofrenia. Studi hipotesis dopamin terbaru pada skizofrenia menyatakan bahwa ketidakseimbangan dopamin di area mesolimbik dan korteks prefrontal. Hipotesis dopamin original menyatakan bahwa hiperaktivitas transmisi dopamin menghasilkan gejala skizofrenia. Hipotesis ini dibentuk setelah ditemukannya dopamin sebagai neurotransmitter di otak oleh Arvid Carlsson (Brisch et al., 2014).

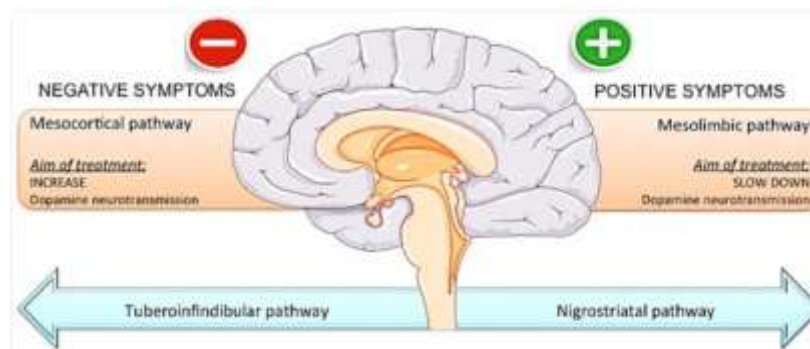
Hipotesis dopaminergik skizofrenia dikenal pada 1950-an setelah dua psikiater Prancis, Delay dan Deniker, mengamati bahwa obat yang baru disintesis, chlorpromazin, efektif dalam mengurangi gejala positif skizofrenia, terutama delusi dan halusinasi. Temuan ini kemudian dikembangkan oleh Van Rossum, yang mengusulkan bahwa antipsikotik mampu mengurangi gejala dengan memblokir reseptor dopamin. Gejala positif skizofrenia termasuk halusinasi dan delusi sebagai akibat dari peningkatan pelepasan dopamin subkortikal, yang merupakan hasil dari peningkatan aktivasi dopamin D₂ reseptor dan dianggap sebagai gangguan kortikal dan nukleus akumben. Gejala negatif skizofrenia termasuk anhedonia, avolisia dan alogia yang dihasilkan dari penurunan aktivasi dari dopamin D₁ reseptor di korteks prefrontal dan penurunan aktivitas nukleus kaudatus (Brisch et al., 2014; Novak & Seeman, 2022).

Hipotesis dopamin terbaru direvisi dengan mengemukakan bahwa hiperaktivitas transmisi dopamin di daerah mesolimbik dan hipoaktivitas transmisi dopamin di korteks prefrontal pada pasien skizofrenia. Selain area mesolimbik, disregulasi dopamin juga diamati di daerah otak yang lain termasuk amigdala dan korteks prefrontal, yang penting untuk pemrosesan emosi. Studi *Positron Emission Tomography* (PET) telah mengidentifikasi perbedaan kadar dopamin dalam korteks prefrontal, korteks cingulate, dan hipokampus antara pasien skizofrenia dan subjek kontrol (individu sehat). Secara khusus, sistem dopamin di hipokampus mengalami hiperaktivitas pada pasien skizofrenia (Brisch et al., 2014; Seeman, 2021).

Potensi aksi agonis dopamin terkait untuk hiperaktivitas dopamin pada psikosis. Peningkatan afinitas dopamin D₂ reseptor merupakan dasar yang diperlukan untuk pengembangan antipsikotik. Antipsikotik memblokir dopamin D₂ reseptor dan meningkatkan pelepasan glutamat di striatum, terutama di hemisfer dextra, yang merupakan wilayah otak yang terlibat dalam kognisi dan motivasi. Okupansi dopamin D₂ reseptor sebesar 80% dianggap penting untuk efek positif dari obat antipsikotik. Clozapin merupakan antipsikotik atipikal menghasilkan okupansi reseptor dopamin D₂ reseptor yang lebih rendah dari 80% tetapi masih memberikan efek antipsikotik. Okupansi dopamin D₂ reseptor spesifik di striatum pada pasien skizofrenia berinteraksi dengan efek antagonis reseptor 5-HT_{2A}. Reseptor dopamin memainkan peran mendasar dalam koordinasi motorik, memori dan kognisi, emosi, dan regulasi sekresi prolaktin. Blokade D₂ reseptor

dapat mengakibatkan efek samping dari pemberian terapi antipsikotik. Antipsikotik generasi pertama dapat mengakibatkan efek samping *Ekstrapiramidal Symptoms* (EPS), perburukan gejala negatif dan fungsi kognitif. Antipsikotik generasi kedua dapat mengakibatkan efek samping metabolik dan kenaikan berat badan (Brisch et al., 2014; Stephen M. Stahl, 2021). Perubahan pada dopamin D₃ reseptor mungkin juga terlibat dalam gejala negatif skizofrenia. Gejala negatif skizofrenia dan aspek motivasi relevan dengan perubahan dari sirkuit saraf dopamin (Brisch et al., 2014; Tricklebank et al., 2021). Sementara stimulasi dopaminergik yang tidak adekuat pada dopamin D₁ reseptor kortikal dapat mengakibatkan defisiensi fungsi kognitif dan gejala negatif, peningkatan stimulasi dopamin D₂ reseptor di struktur subkortikal dianggap bertanggung jawab pada gejala positif skizofrenia (Aricioglu et al., 2016).

Dalam teori hipotesis dopamin mengemukakan peran sentral dopamin dalam terjadinya skizofrenia. Tetapi peran dopamin juga terkait dengan neurotransmitter yang lain. Mekanisme dari obat antipsikotik yang efektif dalam skizofrenia melibatkan dopamin dan interaksinya dengan jalur neurotransmitter lainnya seperti glutamat, serotonin, *Gamma-Aminobutyric Acid* (GABA), dan asetilkolin (Brisch et al., 2014; Stephen M. Stahl, 2021).



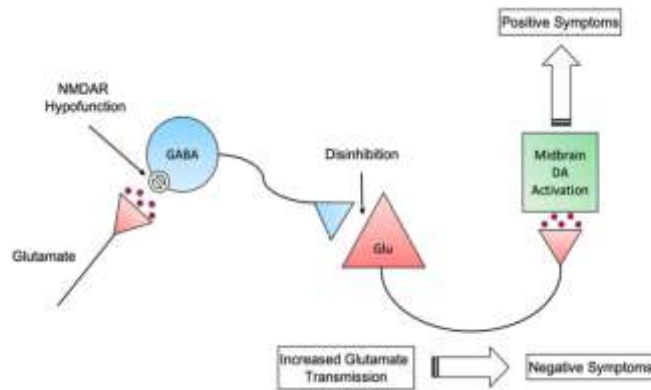
Gambar 2.2 : Hipotesis dopamin skizofrenia (Aricioglu et al., 2016)

Kondisi hiperaktivitas jalur mesolimbik dopaminergik menginduksi gejala positif skizofrenia melalui peningkatan stimulasi dopamine D₂ reseptor di daerah limbik, hipoaktivitas jalur mesokortikal dopaminergik menyebabkan gejala negatif dan kognitif melalui penurunan aktivasi dopamine D₁ reseptor di daerah kortikal. Pilihan pengobatan yang ideal harus menurunkan aktivasi jalur mesolimbik sementara juga harus meningkatkan stimulasi pada area kortikal dan memperhatikan jalur lain (jalur tuberoinfundibular dan nigrostriatal)

2.1.2.2 Hipotesis Glutamatergik

Bukti substansial telah terakumulasi yang melibatkan sistem glutamat dalam patogenesis skizofrenia. Glutamat adalah neurotransmiter sistem saraf pusat (SSP) yang berperan sebagai neurotransmiter eksitatorik utama dan merupakan neurotransmiter paling umum di otak mamalia. Hipotesis glutamatergik pada skizofrenia diperkenalkan pada dekade 1990-an didasarkan pada penemuan reseptor glutamat *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), seperti *phencyclidine* (PCP) dan ketamin. Hipotesis glutamatergik skizofrenia muncul dari temuan kadar glutamat yang lebih rendah pada cairan serebrospinal pasien skizofrenia. Studi pada tahun 1982 mengemukakan bahwa PCP secara nonkompetitif memblokir saluran ion glutamatergik reseptor NMDA, memungkinkan efek psikotomimetik PCP dikaitkan dengan sistem glutamatergik. Hal ini mengarahkan hipofungsi dari reseptor NMDA sebagai faktor penyebab skizofrenia. Model patofisiologi utama, 'model disinhibisi', menyarankan bahwa hipofungsi reseptor NMDA

pada GABA interneuron di korteks menurunkan penghambatan GABAergik sehingga mengakibatkan pelepasan glutamat berlebih. Neuron glutamat tertentu mempersarafi ventral tegmental area (VTA) neuron dopamin mesostriatal, dan ketika glutamat kehilangan inhibisi dari GABA sehingga hiperaktivitas glutamat mengakibatkan pelepasan dopamin menjadi meningkat. Hiperaktivitas glutamat yang menyebabkan hiperaktivitas dopamin menjadi penyebab gejala positif dari skizofrenia (Egerton et al., 2020; McCutcheon, Krystal, et al., 2020; Stephen M. Stahl, 2021).



Gambar 2.3 : Interaksi antara jalur disinhibisi GABAergik neuron glutamatergik dan stimulasi neuron dopaminergik midbrain (Murray et al., 2021)

NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; Glutamat (Glu); Dopamin (DA)

Dalam perkembangan farmakologi, sifat antagonisme reseptor NMDA sekarang umum digunakan sebagai model studi terapi skizofrenia. Pelemahan efek antagonis reseptor NMDA, terutama seperti defisit sosial dan kognitif, diamati lebih besar pada antipsikotik atipikal seperti clozapine, olanzapine, dan quetiapine (Egerton et al., 2020).

2.1.2.3 Hipotesis Serotonergik

Hipotesis serotonin skizofrenia berdasar dari laporan tentang penemuan obat halusinogen asam lisergat dietilamida (LSD) oleh Abert

Hofmann. Satu dekade setelahnya serotonin ditemukan sebagai neurotransmitter. Kesamaan struktural antara LSD dan serotonin mengarah pada hipotesis bahwa serotonin dapat berperan langsung di otak. Studi postmortem awal pada pasien skizofrenia mengungkapkan bahwa serotonin dan metabolitnya *5-hydroxyindoleacetic acid* (5-HIAA) meningkat di daerah otak subkortikal seperti putamen, nukleus akumben, dan globus pallidus. Kadar 5-HIAA menurun di daerah kortikal termasuk daerah cingulate dan frontal. Banyak penelitian selanjutnya menyelidiki perubahan reseptor serotonin dan ekspresi transporter pada pasien skizofrenia secara *in vivo* dan postmortem. Studi ini mengamati kepadatan reseptor 5-HT_{1A} atau 5-HT_{2A} dengan hasil yang sangat berbeda. Studi postmortem mengemukakan bahwa peningkatan kepadatan reseptor 5-HT_{1A} di korteks prefrontal dan reseptor 5HT_{2A} di daerah korteks frontal. Hal ini meningkatkan harapan bahwa studi pada reseptor serotonin dapat menjadi target terapi antipsikotik (Quednow & Geyer, 2009).

Agonis reseptor 5-HT_{2A} seperti LSD memiliki efek yang mirip keadaan psikotik telah menarik perhatian dekade terakhir. Pertama, telah ditemukan pada studi manusia bahwa halusinogen seperti indoleamine menghasilkan efek psikotomimetik melalui aktivasi reseptor 5-HT_{2A} yang berlebihan. Kedua, kelainan reseptor 5-HT_{2A} terdapat pada pasien skizofrenia. Kepadatan reseptor 5-HT_{2A} berkurang di korteks prefrontal pada pasien skizofrenia yang belum mendapat obat dan pada pasien berisiko. Hal ini menunjukkan bahwa kelainan awal neurotransmisi

serotonergik mungkin mendahului timbulnya skizofrenia. Temuan tersebut telah mendorong studi farmakologis yang terkait dengan kelainan pada reseptor 5-HT_{2A}. Ketiga, peran antagonisme reseptor 5-HT_{2A} berkontribusi pada efek antipsikotik atipikal seperti clozapine dan risperidone pada pasien skizofrenia (Geyer & Vollenweider, 2008).

Reseptor 5-HT_{1A} mungkin berkontribusi dan memiliki kesamaan dengan efek halusinogen pada reseptor 5-HT_{2A}. Selain itu, karena LSD menunjukkan afinitas tinggi dan berfungsi sebagai agonis pada reseptor 5-HT_{1A}. Aksi agonis reseptor 5-HT_{2C} sedang dievaluasi saat ini dalam uji klinis kemungkinan memiliki efek antipsikotik. Kemungkinan kontribusi dari reseptor lain seperti reseptor 5-HT₃, 5-HT₅, 5-HT₆ dan 5-HT₇ juga menunggu studi lebih lanjut. Studi genetik terbaru yang menghubungkan skizofrenia dan reseptor 5-HT_{2A} menunjukkan bahwa polimorfisme A1438G dan T102C dalam gen pengkodean reseptor 5-HT_{2A} secara signifikan terkait dengan defisit pada pasien dengan skizofrenia (Geyer & Vollenweider, 2008). Antipsikotik atipikal seperti risperidone, clozapine, olanzapine, quetiapine dan aripiprazole juga berikatan dengan berbagai reseptor serotonin (Stephen M. Stahl, 2021).

Serotonin yang berlebih diproyeksikan dari *dorsal raphe nucleus* (DRN) yang diakibatkan oleh stres dapat mengganggu aktivitas neuron kortikal pada pasien dengan skizofrenia. Di samping itu, peningkatan beban serotonergik yang disebabkan oleh stress yang kronik di korteks serebral pada pasien skizofrenia, khususnya di *anterior cingulate cortex* (ACC) dan

lobus frontal dorsolateral, mungkin menjadi alasan utama dari gangguan ini (Eggers, 2013).

2.1.2.4 Hipotesis GABAergik

GABA merupakan neurotransmitter inhibitorik utama di SSP. GABA pertama kali diperkenalkan dalam patofisiologi skizofrenia oleh Eugene Roberts pada tahun 1972 dalam patofisiologi skizofrenia. Dia mengusulkan bahwa kerentanan terhadap skizofrenia mungkin disebabkan oleh defek pada kontrol neuron GABAergik inhibitorik sirkuit saraf yang mengatur respon perilaku. Hiperaktivitas reseptor GABA_A, hipoaktif dari reseptor NMDA dan penghancuran neuron glutamatergik oleh patogen neurotropik menjadi hipotesis yang didukung dalam studi. Hipofungsi reseptor NMDA mengakibatkan pelepasan dopamin meningkat di daerah mesolimbik dan korteks serebri. Interneuron GABAergik membentuk substrat dalam proses osilasi frekuensi gamma pada sinkronisasi aktivitas otak. Kelainan pada proses ini dapat menyebabkan psikosis. Hipofungsi sistem GABAergik mungkin bertanggung jawab atas aktivitas dopamin striatal yang berlebihan dan perubahan perilaku pada penderita skizofrenia (Blum & Mann, 2002).

Studi post-mortem mendeteksi defisit ekspresi signifikan dari mRNA yang terkait dengan neuron GABA pada daerah dorsolateral korteks prefrontal (DLPFC) pada subjek dengan skizofrenia. Berkurangnya kepadatan dendritik neuron glutamatergik kortikal adalah salah satu temuan pada pasien skizofrenia yang paling konsisten. Penurunan ekspresi gen GABAergik seperti GAD67 mRNA ditemukan di DLPFC pada studi post

mortem. Defisit ekspresi gen GABAergik yang serupa dengan DLPFC didapatkan pada regio otak lain sehingga mengakibatkan gangguan pada transmisi neuron GABAergik di SSP. Oleh karena itu, dengan mengidentifikasi patofisiologi umum dapat menciptakan peluang farmakologis baru dalam pengobatan skizofrenia (de Jonge et al., 2017; Nakazawa et al., 2012).

2.1.2.5 Hipotesis Reseptor Nikotinik

Nikotin sering digunakan oleh pasien dengan skizofrenia. Sekitar 90% pasien merokok dibandingkan dengan 33% pada populasi umum dan 45-70% pada pasien dengan diagnosa psikiatri lain. Tingginya prevalensi merokok dikarenakan pasien skizofrenia ingin meringankan gejala klinis yang dialami seperti depresi, kecemasan dan anhedonia yang didapat dari nikotin. Studi lain mengusulkan bahwa merokok dilakukan untuk mengendalikan gejala putus zat nikotin dan mengurangi efek samping dari antipsikotik. Stimulasi kolinergik dari reseptor asetilkolin $\alpha 7$ nikotinat yang ditemukan di situs prasinaptik dan pascasinaptik pada interneuron inhibitorik hipokampus, sangat penting untuk aksi inhibisi neurotransmiter di SSP. Nikotin dosis tinggi signifikan dapat meningkatkan aksi inhibisi P50 pada pasien dengan skizofrenia. Pemberian nikotin untuk sementara menormalkan defek gerbang inhibisi gelombang P50 pada penderita skizofrenia. Penurunan penekanan gelombang P50 mengakibatkan peluang pada pasien skizofrenia dapat dihubungkan dengan penurunan

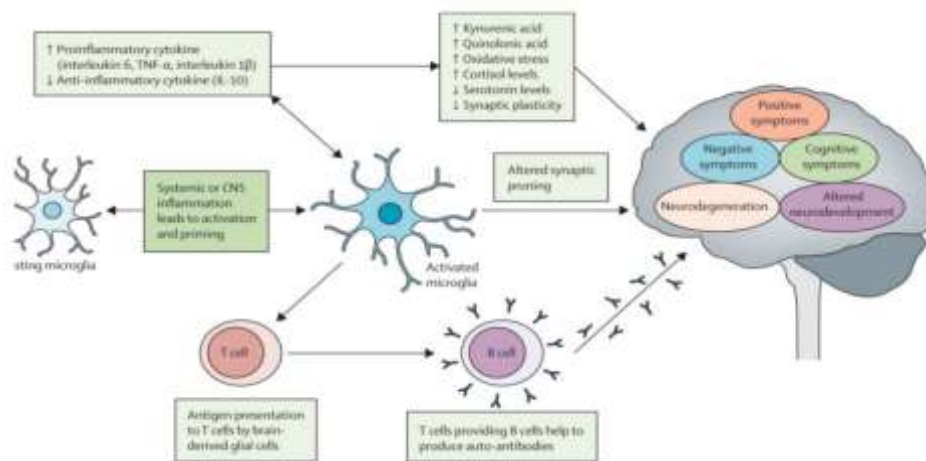
kepadatan reseptor nikotinik $\alpha 7$ di SSP (Freedman et al., 1995; Martin & Freedman, 2007; Olincy & Freedman, 2012).

Defisit dalam gerbang sensori P50 dikaitkan dengan gangguan pemusatan perhatian dan dapat berkontribusi pada gejala kognitif dan gangguan persepsi pada pasien skizofrenia. Hal ini dikaitkan kromosom 15q14 dari gen reseptor nikotinik $\alpha 7$ pada studi genetik. Agonis reseptor asetilkolin $\alpha 7$ nikotinat tampaknya menjadi kandidat yang dapat dipertimbangkan dalam studi di masa depan dalam pengobatan pada skizofrenia (Martin & Freedman, 2007).

2.1.2.6 Peran Inflamasi dan Stres Oksidatif dalam Patomekanisme Skizofrenia

Inflamasi adalah respon yang diperlukan terhadap infeksi, senyawa kimia berbahaya, dan kerusakan jaringan. Respon inflamasi memiliki efek positif atau negatif tergantung pada interaksi antara faktor lingkungan dan berbagai komponen respon inflamasi, dimana variasi genetik memainkan peran penting. Infeksi prenatal yang dikonfirmasi secara serologis dengan salah satu dari patogen (influenza, virus herpes simpleks tipe 2, citomegalovirus, dan parasit toxoplasma gondii) dan disertai peningkatan kadar protein C-reaktif (CRP) maternal selama kehamilan semuanya telah berhubungan dengan skizofrenia pada usia dewasa. Risiko skizofrenia juga meningkat pada individu dengan riwayat penyakit autoimun sebelumnya (Khandaker et al., 2015; Müller, 2018).

Kelainan sistem imun pada skizofrenia melibatkan banyak komponen imun seperti komponen respon imun bawaan (sitokin dan mikroglia) dan komponen respon imun adaptif (limfosit dan antibodi). Beberapa meta-analisis menunjukkan bahwa pada kasus skizofrenia episode pertama dan relaps terdapat peningkatan kadar sitokin proinflamasi dalam serum. Kadar interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor α* (TNF- α) dan interleukin 1 β (IL- β) meningkat, disertai dengan penurunan simultan sitokin antiinflamasi interleukin 10 (IL-10). Kadar sitokin menunjukkan variasi dan dipengaruhi berbagai faktor seperti usia, jenis kelamin, penyakit inflamasi dan infeksi, trauma, sindrom metabolik, obesitas, merokok dan pada wanita mereka juga dipengaruhi oleh status hormonal. Mikroglia adalah makrofag pada SSP yang memproduksi sitokin proinflamasi, kemokin dan protease di jaringan otak dan penting untuk komunikasi antar sistem imun perifer dan SSP. Neuroinflamasi ditandai dengan aktivasi sel mikroglia, yang ditunjukkan dengan peningkatan ekspresi protein translokator (Khandaker et al., 2015; Rubesa et al., 2018).

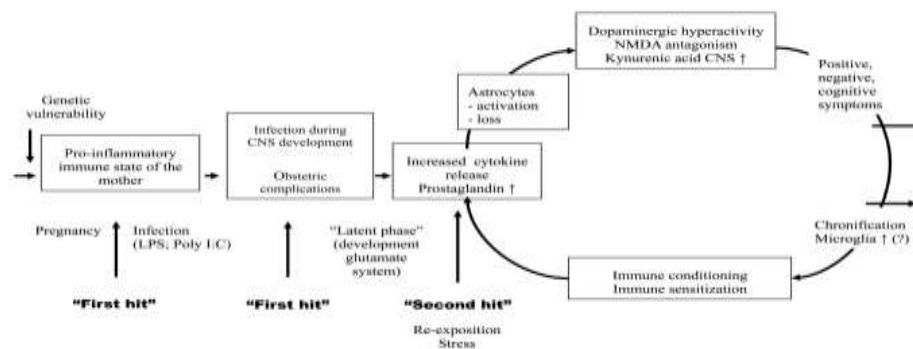


Gambar 2.4 : Mekanisme terjadinya psikosis yang dimediasi sistem imun (Khandaker et al., 2015) CNS ; SSP

Empat puluh tahun yang lalu, Zubin dan Spring pertama kali mengusulkan model kerentanan-stres pada skizofrenia. Model ini mengusulkan bahwa stres, baik fisik maupun mental, dapat memicu episode psikotik. Sekarang, model ini dikembangkan menjadi model kerentanan-stres-inflamasi karena inflamasi diketahui berperan pada skizofrenia dan dapat diinduksi oleh stres. Misalnya, jika respon inflamasi dirangsang pada saat maternal ibu pada trimester kedua atau pada saat SSP keturunannya masih berkembang, keturunannya tersebut memiliki kerentanan yang lebih besar untuk skizofrenia. Studi pada hewan telah menunjukkan bahwa stres menyebabkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi. Susunan genetik juga berkontribusi pada tingkat kerentanan terhadap stres (Müller, 2018).

Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara produksi dan pembentukan spesies reaktif dan ketidakmampuan tubuh untuk mendetoksifikasi produk zat reaktif ini. Produk zat reaktif ini adalah spesies oksigen reaktif (ROS) seperti anion superoksida (O_2^-), radikal

hidroksil (OH⁻) dan hidrogen peroksida (H₂O₂) yang dihasilkan sebagai produk dari reaksi biokimia normal. Hal ini pada gilirannya dapat menyebabkan kerusakan molekuler dan seluler. Spesies reaktif diketahui memiliki beberapa efek fisiologis yang menguntungkan; misalnya, mereka dapat membantu sistem imun bawaan dan merupakan kunci dari pertahanan terhadap patogen. Dalam keadaan sehat kadar ROS dikendalikan untuk menjaga keseimbangan antara oksidasi dan reduksi jaringan. Namun, ketika produksi ROS meningkat, seperti ketika tubuh dalam keadaan stress tingkat tinggi atau terkena penyakit, mereka mulai mempengaruhi secara negatif struktur penting dalam sel, seperti lipid, protein dan asam nukleat (Murray et al., 2021).



Gambar 2.5 : Gambaran model vulnerability-stress-inflamasi pada Skizofrenia (Müller, 2018) Lipopolisakarida (LPS)

Peningkatan kadar ROS dan penurunan kadar antioksidan dihipotesiskan menyebabkan kerusakan oksidatif pada sejumlah struktur seluler. Banyak penelitian sekarang telah menunjukkan bahwa kerusakan oksidatif menjadi salah satu penyebab skizofrenia. Kadar antioksidan dan glutation (GSH) terbukti lebih rendah dalam plasma pasien skizofrenia yang tidak diobati, sementara berobat, episode pertama dan pada kasus kronik.

Hubungan antara stres oksidatif dan sistem imun telah dibuktikan terlibat dalam skizofrenia. GSH merupakan antioksidan yang penting untuk mielinisasi dan maturasi materi putih otak, dirangsang oleh N-asetil sistein (NAC). NAC memiliki banyak sifat yaitu: sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan kontrol reseptor sinaptik NMDA. Sitokin proinflamasi juga dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi asam kinurenik, antagonis alami reseptor NMDA. Gangguan dalam transmisi glutamatergik menyebabkan gejala skizofrenia. Dengan demikian, proses neuroinflamasi dan stres oksidatif saling berkaitan. Makrofag dan mikroglia menggunakan ROS untuk menghancurkan patogen. Pengamatan ini menunjukkan bahwa stres oksidatif mungkin menjadi penyebab dan akibat dari neuroinflamasi. Beberapa penelitian diajukan dalam rangka studi terapeutik skizofrenia yang berkaitan dengan stress oksidatif dan neuroinflamasi (Murray et al., 2021; Vallée, 2022).



Gambar 2.6 : Interaksi neuroinflamasi dan stres oksidatif pada skizofrenia (Vallée, 2022). Lingkaran setan dapat terjadi di mana proses ini menginduksi satu sama lain, yang mengarah ke gejala psikotik

2.1.3 Diagnosis Skizofrenia

Diagnosis skizofrenia dapat ditegakkan dengan menggunakan kriteria yang terdapat pada *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

Fifth Edition Text Revision (DSM-V-TR) dan pedoman diagnostik skizofrenia di Indonesia. Skizofrenia berdasarkan DSM-V-TR dikodekan dengan 295.90. Adapun kriteria diagnosis sebagai berikut (David J. Kupfer, Darrel A. Regier, William E. Narrow, 2022):

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

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

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

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

C. Tanda-tanda gangguan terus-menerus bertahan selama setidaknya 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala

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

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

Skizofrenia berdasarkan PPDGJ-III dan ICD 10 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*,

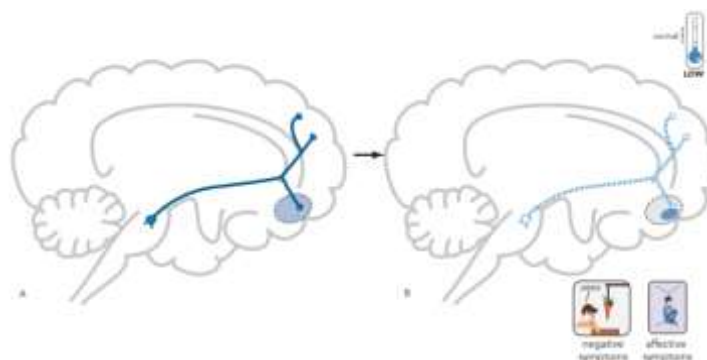
d. Gejala-gejala “negatif”: seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial, tetapi harus jelas bahwa semua hal

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 Gejala Negatif pada Skizofrenia

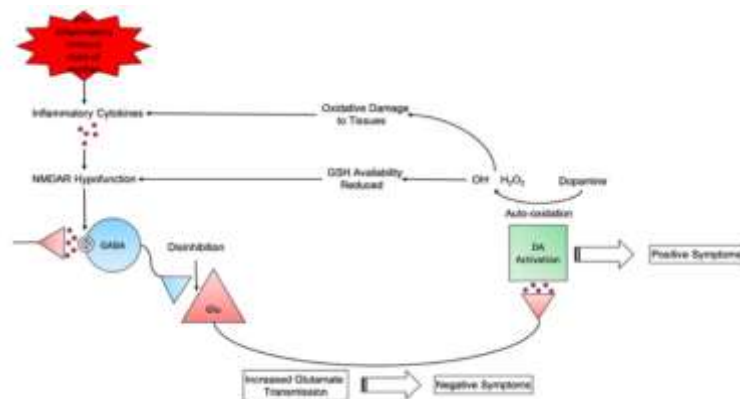
Gejala negatif termasuk hilangnya motivasi dan penurunan ekspresi emosional, merupakan komponen inti dari skizofrenia. Gejala negatif terkait dengan prevalensi kasus remisi yang rendah, penurunan fungsi kehidupan, dan kualitas hidup serta menjadi beban besar pada pasien, keluarga dan sistem layanan kesehatan. Untuk alasan ini, gejala negatif telah menjadi target utama dalam studi terapeutik skizofrenia. Gejala negatif dihubungkan dengan jalur dopaminergik mesokortikal berkaitan defisit aktivitas dopamin pada proyeksi mesokortikal ke ventromedial korteks prefrontal (Galderisi et al., 2021; Mosolov & Yaltonskaya, 2022; Stephen M. Stahl, 2021).



Gambar 2.7 : Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Korteks Prefrontal (Stephen M. Stahl, 2021)

Jalur dopaminergik mesokortikal utama diproyeksikan dari *Ventral Tegmental Area* (VTA) ke korteks prefrontal (A). Proyeksi khusus ke dorsolateral korteks prefrontal (DLPFC) diyakini terlibat dalam gejala negatif dan kognitif skizofrenia. Dalam kasus ini, ekspresi gejala ini dianggap terkait dengan hipoaktivitas jalur dopamin (B). Hipoaktivitas dopamin terkait dengan gejala negatif dan afektif skizofrenia

Gejala negatif pada skizofrenia juga berkaitan dengan teori neuroinflamasi yang menyebabkan hipofungsi dari reseptor NMDA. Kaitan dengan stres oksidatif dipertimbangkan dalam patofisiologi gejala negatif. Sitokin proinflamasi dapat mengakibatkan peningkatan produksi asam kinurenik, antagonis reseptor NMDA, sehingga mengakibatkan hipofungsi reseptor NMDA pada GABAergik interneuron. Kegagalan disinhibisi glutamat menjadi penyebab dari gejala negatif skizofrenia. Pasien skizofrenia residual atau dengan gejala negatif dominan menunjukkan penurunan kadar GSH yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan skizofrenia yang stabil (Murray et al., 2021).



Gambar 2.8: Peran Neuroinflamasi, oksidasi stres, hipofungsi reseptor NMDA pada perjalanan skizofrenia (Murray et al., 2021)

Pada sebuah studi mengemukakan pasien skizofrenia dengan gejala negatif yang dominan hampir mencapai 40 %. Gejala negatif skizofrenia terdiri dari gejala negatif primer dan sekunder. Perbedaan antara gejala negatif primer dan sekunder memiliki signifikansi diagnostik dan terapeutik yang penting. Gejala negatif primer merupakan bagian integral dari perjalanan penyakit skizofrenia sehingga mengakibatkan

manifestasi gejala negatif pada skizofrenia. Gejala negatif sekunder dapat terjadi akibat komplikasi dari gejala positif (misalnya, penarikan sosial berdasarkan kecurigaan akibat waham persekutorik), komorbiditas dengan episode depresi, efek samping antipsikotik, efek samping antidepresan, penggunaan zat psikoaktif (ganja) atau dapat disebabkan oleh deprivasi sosial akibat perawatan jangka panjang dan kehilangan kerabat dekat (Mosolov & Yaltonskaya, 2022; Rabinowitz et al., 2013).

Gejala negatif skizofrenia termasuk gangguan motivasi dan bermanifestasi sebagai avolisia, anhedonia, penarikan sosial, dan gangguan emosional seperti sebagai alogia dan afek yang tumpul. Studi yang dilakukan selama dekade terakhir telah menunjukkan perlunya menyingkirkan gejala negatif yang tidak secara langsung berhubungan dengan emosi dan defisit motivasi (gangguan perhatian), serta yang bertumpang tindih dengan gejala lain dari skizofrenia, seperti: disorganisasi kognitif, gangguan kognitif, dan gejala depresi. Konsensus telah dicapai mengenai dimasukkannya lima domain utama dalam konsep gejala negatif yaitu : (Mosolov & Yaltonskaya, 2022)

1. Anhedonia yaitu ketidakmampuan untuk merasakan kesenangan
2. Avolisia yaitu berkurangnya energi dan inisiatif, kehilangan minat untuk aktivitas biasa
3. Asosialitas yaitu aktivitas sosial yang terganggu dan penghindaran hubungan interpersonal

4. Alogia yaitu kuantitas dari pembicaraan yang berkurang, berkurangnya pembicaraan spontan dan hilangnya kefasihan pembicaraan
5. Afek yang tumpul atau datar yaitu berkurangnya intensitas dan rentang ekspresi terhadap stimuli yang diberikan

Beberapa psikometri yang dapat dilakukan dalam melakukan pemeriksaan gejala negatif skizofrenia adalah *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*, *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*, *Negative Symptom Assessment-16 (NSA-16)*, *Brief Negative Symptom Scale (BNSS)*, dan *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS)* (Foussias et al., 2014). Beberapa gangguan neuropsikologis, seperti depresi dan parkinsonisme, memiliki kesamaan fenomenologis dengan gejala negatif pada skizofrenia. Dalam praktek klinis, bisa sangat sulit untuk membedakan emosi tumpul dari anhedonia depresi, anestesi, apatis, dan ketidakpedulian mental atau amimia pada parkinsonisme (Mosolov & Yaltonskaya, 2022).

Tabel 2.1 Diferensial Diagnosis Gejala Negatif (Mosolov & Yaltonskaya, 2022)

Gejala Negatif	Depresi	Parkinson
Emosi yang tumpul	Anhedonia, ketidakpedulian, anestesi	Amimia, ketidakpedulian
Apatis-abulia (berkurangnya energi psikis)	Retardasi motorik	Akinesia, peningkatan tonus otot
Gangguan kognitif, miskin bicara, pemikiran asosiatif	Penurunan konsentrasi	bradipsikia, gangguan kognitif, kewaspadaan menurun, sulit konsentrasi, gangguan produksi bicara
Autisme	Penarikan sosial	Pembatasan paksa interaksi sosial

2.1.5 Penatalaksanaan Skizofrenia

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

Fase akut pada skizofrenia terjadi 4-8 minggu. Pada fase ini setelah agitasi membaik dapat diganti dengan sediaan oral APG-II seperti

risperidone, olanzapine, quetiapine, clozapine dan aripiprazole. Pada pasien dengan kepatuhan minum obat yang kurang maka dapat diberikan injeksi jangka panjang seperti injeksi risperidone. APG-II baik digunakan pada pasien dengan gejala negatif menonjol. Beberapa studi mengemukakan bahwa obat yang bekerja pada glutamat, augmentasi antidepresan dan antioksidan juga dapat memperbaiki gejala negatif. Psikoedukasi keluarga juga sangat perlu untuk dilakukan (Kusumawardhani et al., 2011; Veerman et al., 2017).

Setelah fase akut terlewati maka dilanjutkan dengan fase stabilisasi. Pada fase stabilisasi dilaksanakan dengan tujuan menjaga stres pasien di rentang yang aman, membantu mengatasi stressor, menjaga agar tidak kambuh, membantu terciptanya adaptasi pasien kembali ke lingkungan masyarakat dan mendorong proses pemulihan. Jika ODS memiliki perbaikan dengan terapi obat tertentu, obat tersebut dapat dilanjutkan dan dipantau selama enam bulan. Penurunan dosis atau penghentian pengobatan pada fase ini dapat menyebabkan kekambuhan. Tujuan terapi selama fase stabilisasi adalah menyakinkan ODS bahwa gejala yang sudah terkontrol harus dipertahankan sehingga ODS bisa mempertahankan dan memperbaiki derajat fungsi dan kualitas hidupnya. Edukasi tentang perjalanan penyakit dan hasil proses terapi, seperti kepatuhan terhadap pengobatan dapat dimulai pada fase ini. Edukasi tentang manfaat obat, efek samping dan perlunya kepatuhan terhadap obat, juga harus diberikan kepada keluarga (Kusumawardhani et al., 2011; Roller & Gowan, 2004).

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

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

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

2.2 Farmakoterapi Risperidone Pada Skizofrenia

2.2.1 Farmakokinetik Risperidone

Setelah ditemukannya pengaruh reseptor serotonergik dalam memperbaiki gejala negatif terkait dengan skizofrenia, antipsikotik atipikal dikembangkan dengan menggabungkan kerja obat pada reseptor dopamin dan serotonin. Risperidone adalah APG-II yang dikembangkan setelah penemuan clozapine, tetapi dengan cepat menjadi pengobatan lini pertama untuk skizofrenia kronis karena profil efek samping, efikasi, tolerabilitas dan harga yang ekonomis (Chopko & Lindsley, 2018).

Risperidone merupakan APG-II, dengan potensi blokade pada reseptor serotonin 5-HT_{2A} dan dopamin D₂. Secara khusus, risperidone

memiliki keseimbangan yang unik antara aksi antagonisme serotonin dan dopamin. Afinitas risperidone pada reseptor 5-HT_{2A} secara signifikan lebih besar daripada afinitas untuk reseptor D₂. Risperidone memiliki efek yang terbukti pada gejala positif dan negatif skizofrenia. Risperidone saat ini merupakan salah satu obat antipsikotik yang paling banyak diresepkan pada terapi fase akut dan jangka panjang pada skizofrenia. Risperidone lebih efektif dibandingkan dengan APG-I dalam menangani gejala negatif pada skizofrenia (Bravo-Mehmedbasic, 2011).

Risperidone diserap dengan baik dengan pemberian oral dan memiliki bioavailabilitas tinggi. Rata-rata konsentrasi puncak plasma risperidone dan metabolitnya (9-hydroxyrisperidone) sekitar 1-3 jam. Makanan tidak mempengaruhi tingkat penyerapan sehingga dapat diberikan sebelum makan. Risperidone didistribusikan dengan cepat. Volume distribusi adalah 1-2 L/kg. Risperidone dimetabolisme secara ekstensif di hati oleh CYP 2D6 menjadi 9-hidroksirisperidon yang dapat melakukan ikatan dengan reseptor. Waktu paruh sekitar 20-24 jam. Satu minggu setelah pemberian risperidone, 70% dari dosis adalah diekskresikan dalam urin dan 14% di feses (Maqbool et al., 2019).

2.2.2 Farmakodinamika Risperidone

Risperidone adalah antipsikotik atipikal yang poten dengan afinitas pengikatan antagonis pada reseptor serotonin, dopamin, adrenergik, dan histamin tetapi tidak memiliki afinitas untuk reseptor muskarinik. Profil farmakologis untuk risperidone ditandai dengan afinitas yang sangat tinggi

untuk reseptor 5-HT_{2A} dan afinitas yang cukup tinggi untuk reseptor dopamin D₂, reseptor histamin H₁, dan reseptor α₁ dan α₂ adrenergik. Studi in vitro pada tikus menunjukkan bahwa risperidone memiliki afinitas pada reseptor 5-HT_{2A} 10-20 kali lipat lebih besar daripada reseptor D₂. Risperidone tidak memiliki afinitas untuk reseptor muskarinik sehingga tidak menghasilkan efek samping antikolinergik. Afinitas risperidone dan 9-hidroksirisperidon pada reseptor dopamin D₄ dan D₁ sama besar jika dibandingkan dengan klorpromazin dan haloperidol. Afinitas risperidone pada reseptor α₂ adrenergik relatif lebih tinggi sedangkan reseptor α₁ adrenergik adalah sama besar dengan klorpromazin dan 5-10 kali lebih besar bila dibandingkan dengan klorpromazin. Untuk preparat oral, risperidone tersedia dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet dan cairan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2 mg/hari dan dapat dinaikkan menjadi 4 mg/hari. Sebagian besar ODS membutuhkan 4-6 mg/hari. Sediaan risperidone juga dapat diberikan untuk injeksi jangka panjang bagi pasien dengan kepatuhan minum obat buruk (Chopko & Lindsley, 2018; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011).

2.3 Peran Sitokin pada Skizofrenia

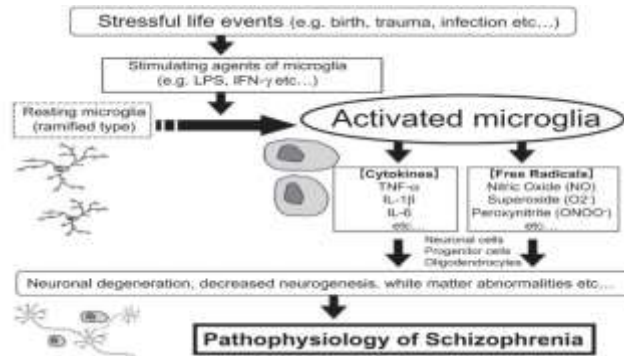
Bukti yang menghubungkan skizofrenia dengan sistem neuroimunologi telah berkembang. Hal ini berkaitan dengan autoimun, antibodi, antinuklear, anti-DNA, dan reseptor anti-NMDA yang telah dilaporkan terdapat pada serum pasien skizofrenia. Sistem imun terdiri dari respon imun bawaan dan adaptif. Imunitas bawaan adalah respon

independen antigen yang bekerja cepat, sedangkan imunitas adaptif adalah mekanisme pertahanan yang bergantung pada antigen, dengan kemampuan untuk memori antigen. Respon imun terutama dimediasi oleh sitokin, yang sebagian besar diproduksi oleh komponen adaptif imunitas yaitu limfosit T. Sitokin adalah senyawa kimia pembawa pesan pada sistem saraf atau hormon dari sistem imun. Sitokin memediasi interaksi sel-sel dalam respon imun dan menginduksi pergerakan sel menuju tempat inflamasi, infeksi, dan trauma. Dengan demikian, molekul larut ini mengatur dan mengkoordinasikan banyak aktivitas sel-sel imun bawaan dan adaptif (Borovcanin et al., 2017; Momtazmanesh et al., 2019; Reale et al., 2021).

Mediator ini dapat dibagi menjadi lima kelompok yaitu kelompok pertama sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , IL-1, dan IL-8 yang terlibat dalam inisiasi dan memperburuk respon inflamasi. Kelompok kedua terdiri dari T helper sitokin 1 seperti IL-2, interferon γ (IFN- γ), dan IL-12, yang menciptakan respon dan fungsi proinflamasi dalam penyakit autoimun dan pertahanan terhadap parasit intraseluler. Kelompok ketiga T-helper sitokin 2 seperti IL-4, IL-5, dan IL-13 yang mengimbangi kerja sitokin T-helper 1. Kelompok keempat T-helper sitokin 17 seperti IL-17 dan IL 23, yang terutama terlibat dalam proses proinflamasi dan pertahanan terhadap patogen ekstraseluler. Kelompok kelima yaitu sitokin T regulator seperti IL-10 dan *transforming growth factor* β (TGF- β) yang terutama menekan respon imun. Gangguan sistem imun ini termasuk peningkatan aktivitas dan kepadatan sel mikroglia, abnormal profil leukosit perifer, sitokin serum, dan

sitokin pada cairan serebrospinal (CSF). Neuropatologi terkait dengan aktivasi mikroglia dan astrosit (Momtazmanesh et al., 2019).

Mikroglia adalah reservoir utama sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , TNF- α dan IFN- γ dan bertindak sebagai sel penyaji antigen di SSP. Terlepas dari kenyataan bahwa mikroglia hanya terdiri dari <10% dari total sel otak, mikroglia merespon dengan cepat bahkan perubahan patologis kecil pada otak dan dapat berkontribusi langsung pada degenerasi neuron dengan menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi dan stress oksidatif. Sebaliknya, interaksi neuron-mikroglia telah dilaporkan untuk mengatur keseimbangan antara sinaptogenesis dan apoptosis neuronal selama perkembangan otak dan cedera. Studi PET mengemukakan bahwa mikroglia teraktivasi setelah lima tahun onset penyakit pada pasien skizofrenia. Mikroglia teraktivasi dapat menyebabkan kerusakan dan degenerasi saraf oleh karena itu inflamasi perifer dapat berkontribusi terhadap inflamasi neuron SSP. Inflamasi SSP merugikan neurogenesis hippocampal pada pasien dewasa. Efek negatif dari inflamasi pada diferensiasi dan kelangsungan hidup sel-sel saraf dimediasi oleh mikroglia-TNF- α dan oksida nitrat (NO). Sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α telah dilaporkan menghambat neurogenesis in vivo (Monji et al., 2009).



Gambar 2.9: Peran Sitokin pada skizofrenia (Monji et al., 2009)

Mediator inflamasi seperti IFN- γ dan lipopolisakarida (LPS), yang diinduksi oleh berbagai peristiwa stres dan peristiwa kehidupan, mengaktifkan mikroglia di SSP. Mikroglia yang diaktifkan melepaskan sitokin proinflamasi dan radikal bebas. Mediator ini diketahui menyebabkan degenerasi neuron, kelainan materi putih dan penurunan neurogenesis. Interaksi neuron-mikroglia ini dengan demikian dapat menjadi salah satu faktor penting dalam patofisiologi skizofrenia.

Tabel 2.2 Sitokin pada Gejala Negatif (Momtazmanesh et al., 2019)

Sitokin dengan gejala negatif	
Korelasi positif	Korelasi negatif
IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-12, TGF- β	IL-2, IL-4, IL-17

Kadar sitokin tampaknya berkorelasi dengan durasi penyakit dan keparahan gejala. Pasien dengan peningkatan kadar IL-6, IL-8, dan IL-4 cenderung memiliki durasi penyakit dan periode rawat inap yang lebih lama. Eksaserbasi gejala negatif terlihat pada pasien dengan peningkatan kadar IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8, IFN- γ , IL-4, dan TGF- β serta pada pasien dengan penurunan kadar IL-2 dan IL-17. Kadar IL-10 berkorelasi negatif dengan gejala negatif, sedangkan pada pasien kronis, IL-10 berkorelasi positif dengan gejala-gejala ini (Momtazmanesh et al., 2019).

2.4 Tinjauan Umum Terapi Musik

Terapi musik merupakan proses refleksi dimana terapis membantu klien untuk mengoptimalkan kesehatan, menggunakan berbagai aspek pengalaman musik dan hubungan yang terbentuk sebagai dorongan untuk perubahan. Penggunaan musik dalam pengobatan bukanlah hal baru. Pada

awal 4.000 SM, deskripsi tentang terapi musik muncul dalam tulisan paku dari zaman Mesopotamia (Bruscia, 2014; Elizabeth Corbin & Elizabeth, 2010).

Enam teori utama yang biasa digunakan dalam penatalaksanaan individu dengan gangguan psikiatri yaitu pendekatan psikodinamik, kognitif, humanistik/eksistensial, biomedis, perilaku, dan holistik. Pada pendekatan psikodinamik, musik dirancang untuk merangsang materi intrapsikis seperti pikiran dan perasaan yang berhubungan dengan kehidupan klien masa lalu dan sekarang. Improvisasi sebagai salah satu pengalaman musik sering digunakan dalam orientasi psikodinamik untuk terapi. Melalui improvisasi, klien bebas mengekspresikan setiap aspek dari dirinya. Terapi musik berbasis kognitif mungkin menyusun pengalaman yang memungkinkan untuk pemrosesan verbal reaksi individu dan kelompok terhadap materi musik dan reaksi emosional dapat diperkuat oleh pengulangan lirik dari musik. Dalam pendekatan humanistik terapi musik reseptif digunakan untuk membantu pasien dalam pengembangan kesadaran diri dan wawasan, klarifikasi nilai-nilai pribadi, dan eksplorasi ranah transpersonal. Pengalaman langsung terhadap musik sangat penting pada perjalanan terapeutik (Bruscia, 2014; Scovel & Gardstrom, 2012).

Terapi musik dapat berdampak langsung pada proses biologis yang berhubungan dengan penyakit atau membantu mengelola gejala yang menyertainya. Pada pendekatan teori perilaku, terapis merancang dan mengimplementasikan protokol pengobatan yang memungkinkan klien

untuk mencapai tujuan dan sasaran tertentu. Terapis mengasumsikan peran aktif dan menyiapkan kontingensi untuk membantu perubahan perilaku abnormal. Kesatuan pikiran, tubuh, dan jiwa adalah prinsip dasar dari filosofi kesehatan holistik, di mana individu dilihat sebagai makhluk fisik, emosional, mental, dan spiritual. Teknik yang digunakan dalam pendekatan holistik dengan mendorong klien untuk mencari ke dalam dirinya sendiri untuk sembuh (Bruscia, 2014; Scovel & Gardstrom, 2012).

Selain itu, terapi musik sering dianggap sebagai media bagi orang untuk berkomunikasi dengan orang lain dan mengekspresikan diri mereka di luar bahasa, karena memiliki beberapa keuntungan potensial atas intervensi psikologis berbasis komunikasi tradisional untuk mereka yang didiagnosis dengan skizofrenia. Misalnya pasien yang mengalami gejala negatif skizofrenia (defisit secara ekspresi) mungkin merasa sulit untuk mengkomunikasikan pikiran mereka secara verbal dan emosi ke terapis konvensional. Studi metanalisis terbaru mengemukakan bahwa terapi musik dapat meningkatkan perbaikan pada gejala negatif, gejala depresi, dan kualitas hidup pada pasien dengan skizofrenia dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tetapi terapi musik tambahan tidak secara signifikan meningkatkan perbaikan pada gejala positif pasien skizofrenia (Jia et al., 2020; Millan et al., 2014).

2.4.1 Neurofisiologi Terapi Musik

Beberapa teori yang dikemukakan dalam studi mengenai kemungkinan pengaruh musik dalam perubahan emosi dan perilaku.

Gelombang suara yang dihasilkan oleh musik merambat melalui udara ke telinga dan menjalar menuju gendang telinga dan tulang di telinga tengah. Otak mulai memecahkan kode getaran ini dengan mengubah energi mekanik menjadi energi listrik. Sinyal ini bergerak ke korteks serebri, pusat proses berpikir, persepsi dan memori. Sistem auditori mentransmisikan pesan untuk emosi, gairah, kesenangan dan kreativitas. Sementara itu, isyarat sinyal ini sampai ke hipotalamus yang mengontrol denyut jantung, pernapasan, perut dan saraf kulit. Komunikasi kompleks ini terjadi lebih cepat daripada komunikasi tunggal denyut jantung. Sinyal tersebut kemudian diubah menjadi hormon sebelum melakukan perjalanan melalui aliran darah (Elizabeth Corbin & Elizabeth, 2010).

Studi neuroimaging memberikan bukti lebih lanjut pada struktur otak dan sirkuit saraf yang sesuai dengan pemrosesan musik. Pemrosesan rangsangan musik meningkatkan aktivitas di dalam struktur otak biasanya terkait dengan sirkuit afektif otak. Efek ini diamati di insula, korteks cingulate, korteks prefrontal, hipokampus, amigdala dan hipotalamus. Sebuah studi mengemukakan bahwa terjadi peningkatan konektivitas pada insula pada pasien skizofrenia setelah mendengarkan musik mozart setelah satu bulan. Selain itu, musik dapat membangkitkan perubahan dalam tingkat neuromodulator penting seperti dopamin, endorfin, kanabinoid endogen dan oksida nitrat. Dopamin merupakan neurotransmiter yang berhubungan dengan pengalaman kesenangan yang dikaitkan dengan musik. Studi menggunakan PET telah mengungkapkan bahwa ada

peningkatan dopamin yang dilepaskan di striatum dorsal dan ventral saat mendengarkan musik yang menyenangkan. Efek ini juga menonjol pada nukleus akumben kanan. Hubungan fisiologis antara perhatian, fungsi afektif dan regulasi otomatis otak juga dikemukakan dalam studi. Musik juga dapat bertindak dalam meningkatkan sinkronisasi berbagai simpul sistem kortikal yang didedikasikan untuk regulasi dari keadaan homeostatik tubuh (He et al., 2018; Ivanova et al., 2022).

Musik juga dapat meningkatkan kadar endorfin. β endorfin meningkat saat pasien mendengarkan musik dan dapat meningkatkan rasa kebahagiaan serta memunculkan perasaan relaksasi (Aprilia Zandra et al., 2022; Dayyana et al., 2017). Diketahui bahwa β -endorfin menghambat GABA, neurotransmitter inhibitorik utama di otak, sehingga menyebabkan akumulasi kelebihan dopamin, neurotransmitter yang terkait dengan perasaan senang (Pilozzi et al., 2021).

2.4.2 Deskripsi Intervensi Terapi Musik

Musik sebagai terapi lebih dikenal sebagai modalitas yang signifikan pada akhir 1940-an ketika Ira Altshuler secara klinis melaporkan eksperimen menggunakan musik pada pasien dengan gejala psikotik. "*Music and Medicine*" karya Schullian dan Schoen adalah karya ilmiah pertama untuk menjelaskan masalah historis dan aspek ilmiah terapi musik dari zaman kuno hingga saat ini, dan secara eksplisit dimaksudkan untuk mempromosikan minat yang lebih luas dalam terapi musik. Teknik terapi musik yang dilakukan dalam praktek klinis berdasarkan pada teori

psikodinamik, humanistik dan perilaku kognitif. Beberapa dasar teori pada terapi musik tidak mengakibatkan diferensiasi dalam praktik klinisnya tetapi menjadi prototipe dalam modalitas yang bervariasi tetapi bersifat koheren. Terapi musik seharusnya tidak dinilai apakah mencerminkan teori psikodinamik, humanistik atau kognitif perilaku melainkan atas dasar keberhasilannya dalam menunjukkan data hasil yang mencerminkan perbaikan fungsi pada pasien (Elizabeth Corbin & Elizabeth, 2010; Geretsegger et al., 2017; Scovel & Gardstrom, 2012).

Kongres Terapi Musik Dunia ke-9 di Washington (1999) memperkenalkan lima teknik musik yang dikenal secara internasional. Lima teknik yang diperkenalkan dan diilustrasikan ini bersumber dari perspektif sejarah, teori, praktik klinis, penelitian dan pelatihan. Lima teknik tersebut adalah (Wigram et al., 2002) :

1. Guided Imagery and Music (GIM), diperkenalkan oleh Helen Bonny (1990). GIM adalah teknik pendekatan psikoterapi musik di mana musik klasik yang diprogram secara khusus digunakan untuk menghasilkan pengungkapan dinamis dari pengalaman batin secara holistik, humanistik dan transpersonal memungkinkan munculnya semua aspek pengalaman manusia. GIM terdiri dari empat fase yaitu pendahuluan, relaksasi, transformasi musik, dan penutup. Sesi GIM klasik panjang antara 90 hingga 120 menit. Klien harus memiliki kekuatan ego yang cukup untuk membedakan imajinasi dan realita klasik. GIM klasik dikontraindikasikan untuk

klien dengan masalah realitas, ketidakstabilan emosi dan intelektual. Sekarang penggunaan GIM terapan membutuhkan waktu yang lebih singkat sekitar 5 hingga 20 menit, menggunakan teknik suportif dibandingkan eksplorasi dan berbagai genre musik tidak hanya musik klasik. Teknik GIM merupakan salah satu bentuk terapi musik yang reseptif.

2. Terapi Musik Analitik (AOM), diperkenalkan oleh Mary Priestley (1994). AOM merupakan modalitas terapi musik dimana pasien secara aktif terlibat dalam kegiatan musik yang terorganisir secara klinis dan bentuk pertunjukan musik yang paling banyak diterapkan adalah teknik improvisasi. Pada teknik AOM individu, terapis bekerja sendiri. Pada teknik AOM kelompok biasanya dua terapis bekerja sama sebagai ko-terapis. Sesi biasanya dimulai dengan terapis dengan klien secara intuitif mengeksplorasi secara verbal apa yang bermakna bagi pasien saat ini. Kemudian terapis dan klien membuat topik kerja sebagai inspirasi dalam improvisasi musik. Dalam sesi terapi bermain peran juga dapat dilakukan. Dalam teknik AOM terdapat refleksi verbal setelah bermain peran untuk memungkinkan pasien mengembangkan sisi yang ada di dalam jiwanya yang diprovokasi dalam improvisasi musik. Biasanya sesi berakhir dengan improvisasi musik terakhir dimana materi yang dibawakan dalam sesi tersebut dicerna sebanyak mungkin.
3. Terapi Musik Kreatif, diperkenalkan oleh Paul Nordoff dan Clive

Robbins (1977). Pembuatan musik adalah fokus utama dari sesi terapi dan perkembangan awal terapi individu, pengalaman musik sangat meresap selama sesi. Keterampilan terapis dibawa ke dalam sesi sehingga bingkai atau konteks musik untuk ekspresi, dan refleksi klien terhadap materi musik mereka. Musik dalam sesi ini digunakan dalam praktik klinis sebagai alat untuk menjalin hubungan dengan klien, sarana komunikasi, ekspresi diri klien dan memungkinkan untuk potensi perubahan.

4. Terapi Musik Benenzon, diperkenalkan oleh Rolando Benenzon. Terapi musik ini berdasarkan teori psikoanalitik. Difusi berorientasi psikoanalisis dan terapi musik memiliki akar filosofis yang menyiratkan konsep tertentu tentang manusia. Pengembangan terapi ini berkaitan dengan budaya di Argentina. Titik penting dalam teknik ini untuk meningkatkan komunikasi interpersonal, yang akan membantu peningkatan kualitas hidup dan kesejahteraan bagi klien.
5. Behavioral Music Therapy (BMT), yang diperkenalkan oleh Clifford K. Madsen dan Vance Cutter (1968). BMT dikembangkan di Amerika Serikat dan masih menjadi teknik intervensi utama yang dipraktekkan disana. BMT didefinisikan sebagai penggunaan musik sebagai penguatan kontingen atau isyarat stimulus untuk meningkatkan atau memodifikasi perilaku adaptif dan memadamkan perilaku maladaptif. Dalam praktiknya, musik dalam bentuk apa pun digunakan bersama-sama dengan modifikasi perilaku dalam satu

sesi. BMT adalah contoh penggunaan musik dalam terapi, karena peran musik adalah sebagai stimulus dan penguat perilaku non-musik. Meskipun terapis tertarik pada cara pasien membuat musik dan komunikasi mereka melalui musik, fokus utama terapi dan evaluasi adalah untuk mencapai perubahan dari perilaku klien.

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

Pada teknik terapi musik reseptif, klien dan terapis mendengarkan musik yang dipilih dan merenungkan pengalaman mereka sesudahnya. Teknik terapi musik reseptif yang telah dikenal yaitu *Guided Imagery*

and Music. Teknik terapi musik reseptif tidak hanya mendengarkan musik, tetapi penting terlibat dalam proses pemilihan lagu, musik dan citra, visualisasi musik, relaksasi yang ditimbulkan oleh musik, analisis lirik, dan terapi musik rekreasi. Jenis musik yang telah dibuktikan oleh berbagai studi yaitu musik klasik piano dan instrumen dari Mozart. Preferensi dan kedekatan klien dengan musik adalah faktor yang berperan dalam terapi, pertimbangan peluang untuk mendapatkan pengalaman baru dari musik dalam merangsang memori, asosiasi, dan imajinasi yang konsisten dengan tujuan terapeutik. Saat sekarang meskipun teknik terapi musik dilakukan secara terpisah berdasarkan teori tetapi dalam praktikal klinis kombinasi dari teknik aktif dan reseptif adalah yang paling sering diaplikasikan (Geretsegger et al., 2017; Solanki et al., 2013; Wigram et al., 2002).

Berbagai studi mengemukakan hubungan jumlah sesi terapi musik dengan efektivitas terapi. Sebuah studi mengemukakan bahwa jumlah sesi pada terapi musik aktif yaitu 4-12 sesi sedangkan pada terapi musik aktif reseptif rata-rata 10-81 sesi (Chung & Woods-Giscombe, 2016). Pada metaanalisis sebelumnya mengemukakan bahwa terapi musik dengan 3-10 sesi menghasilkan hasil terapeutik yang kecil, dengan 10-24 sesi menghasilkan hasil terapeutik yang sedang dan yang mendapatkan 16-51 sesi menghasilkan hasil terapeutik yang besar (Gold et al., 2009). Studi terbaru menjelaskan bahwa terapi musik yang terdiri dari 15-25 sesi signifikan menghasilkan perbaikan gejala negatif pada pasien skizofrenia dengan menggunakan indikator skor PANSS (I. N. Pedersen et al., 2021).

Musik yang dimainkan atau ditampilkan dalam sesi terapi berkisar 20-10.000 Hz secara umum dan yang bersifat relaksasi sekitar 600-900 Hz. Musik yang dipaparkan dengan intensitas 70-130 dB dan tempo 50-80 ketukan per menit untuk mencapai gelombang stimulus yang diharapkan (Avianti et al., 2019; Wigram et al., 2002).

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

2.4.3 Terapi Musik dan Gejala Negatif Skizofrenia

Terapi musik dapat membantu pasien belajar dan mengembangkan bakat yang dapat meningkatkan kepercayaan diri/harga diri, mekanisme coping, suasana hati, fungsi kognitif, dan fungsi sosial, dan penurunan gejala gangguan jiwa. Oleh karena itu, terapi musik dapat bermanfaat bagi

pasien dengan skizofrenia, tidak terkecuali gejala negatif. Gejala negatif berhubungan dengan respon afektif yang datar, interaksi sosial yang buruk dan kurangnya minat pada aktivitas. Namun, musik sebagai media terapi dapat membantu mengatasi masalah tertentu berhubungan dengan emosi dan interaksi. Oleh karena itu, terapi musik mungkin cocok untuk pengobatan gejala negatif. Terlebih lagi, penelitian telah menunjukkan bahwa musik secara langsung bereaksi pada pusat emosional, mengaktifkan area otak yang berhubungan dengan emosi dan memunculkan perasaan menyenangkan yang kuat di area ini (Jia et al., 2020).

Beberapa studi telah dilakukan untuk menyelidiki efektifitas terapi musik dalam penatalaksanaan gejala negatif skizofrenia. Suatu studi meta-analisis memberikan bukti kuat untuk membuktikan peran terapi musik tambahan dalam pengobatan pasien skizofrenia. Pada studi ini, terapi musik tambahan meningkatkan efek pengobatan pada gejala negatif dan gejala suasana hati, dan juga gejala positif dibandingkan kepada mereka yang tidak menerima terapi musik terlepas dari total durasi, frekuensi, jumlah sesi, atau durasi setiap sesi terapi musik. Efek pengobatan sangat terasa bagi mereka dengan perjalanan penyakit kronis (Tseng et al., 2016). Studi metanalisis lain yang terdiri dari delapan belas studi juga mengungkapkan bahwa terapi musik tambahan dapat meningkatkan perbaikan gejala negatif pada pasien skizofrenia (Jia et al., 2020).

Studi lain menyarankan terapi musik sebagai intervensi yang berguna dan layak, bersama dengan intervensi farmakologis dan terapi olahraga untuk mengurangi keparahan gejala negatif (Veerman et al., 2017). Salah satu peran dari terapi musik dapat dihipotesiskan dalam menangani gejala negatif melalui sinergi dengan terapi farmakologis seperti obat dengan mekanisme kerja sebagai agonis parsial reseptor D₂/D₃ dopamin (Ivanova et al., 2022). Gejala negatif seperti afek yang tumpul atau datar, ketidakmampuan untuk merasakan kesenangan dan kurangnya minat dalam interaksi sosial dapat diperbaiki dengan intervensi terapi musik sebagai salah satu intervensi psikososial (Elizabeth Corbin & Elizabeth, 2010). Studi terbaru di Indonesia memperkenalkan modul terapi musik rekognisi emosi yang telah divalidasi. Studi lain mengemukakan skor tinggi dari gejala negatif skizofrenia dengan skor PANSS seperti afek tumpul, kesulitan dalam berpikir abstrak dan berpikir stereotip menunjukkan gangguan dalam mengenali emosi dasar, khususnya kebahagiaan. Sehingga terapi musik rekognisi emosi mungkin dapat dipraktekkan dalam memperbaiki gejala negatif skizofrenia (Ericson et al., 2021; Zierhut et al., 2022). Pada studi sebelumnya juga mengemukakan bahwa penambahan terapi musik pada terapi standar Risperidon 4-6 mg/hari menghasilkan adanya kecenderungan perbaikan fungsi kognitif dan peningkatan kadar BDNF plasma (Pabilang et al., 2022).

2.5 Interleukin-1 β (IL-1 β) dan Gejala Negatif Skizofrenia

Interleukin-1 (IL-1) merupakan keluarga protein yang disekresikan

kecil dan memiliki berbagai peran penting dalam respon imun. IL-1 memiliki keluarga ligan yang lebih luas, yang hingga saat ini, berisi 11 ligan yang dikenal seperti IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36a, IL-36b, IL-36g, IL-1RN, IL-36Ra, IL-38 dan IL-37. Interleukin-1 β (IL-1 β) adalah sitokin proinflamasi yang kuat yang sangat penting untuk respons imun organisme terhadap infeksi dan cedera. Ini juga merupakan karakteristik terbaik dan paling banyak dipelajari dari 11 jenis ligan IL-1. IL-1 β diproduksi dan disekresikan oleh berbagai sel jenis meskipun sebagian besar penelitian telah difokuskan pada produksi dalam sel-sel sistem imun bawaan, seperti monosit, makrofag dan sel dendritik (Akdis et al., 2016; Etti & Assy, 2018; Lopez-Castejon & Brough, 2011).

IL-1 β diekspresikan sebagai prekursor tidak aktif 31-kDa, sebagian besar sebagai respon terhadap rangsangan inflamasi. IL-1 β diproduksi tanpa urutan sinyal dan tidak mengikuti rute sekresi protein konvensional sekresi, melainkan melalui satu atau lebih jalur sekresi non-konvensional. IL-1 berikatan dengan reseptor IL-1R dengan afinitas tinggi yang memungkinkan konsentrasi yang relatif rendah dari sitokin IL-1 yang diberikan untuk memicu respon fisiologis. IL-1 β secara istimewa berikatan dengan reseptor IL-1 RII (Akdis et al., 2016; Etti & Assy, 2018).

IL-1 β berperan dalam mengaktifkan ekspresi banyak gen, termasuk gen sitokin, dan meningkatkan sekresi *adrenocorticotropin* (ACTH), sementara perubahan kadarnya dilaporkan dapat mengganggu proses migrasi neuron. IL-1 β memainkan peran penting dalam respon imun karena

mempromosikan diferensiasi neuron dopaminergik sel induk saraf dan mengatur perkembangan neuron dopamin. IL-1 β juga berpartisipasi dalam kerentanan jalur selektif terkait dengan neurotoksisitas dopaminergik pada jalur nigrostriatal (Dawidowski et al., 2021; Zhu et al., 2018).

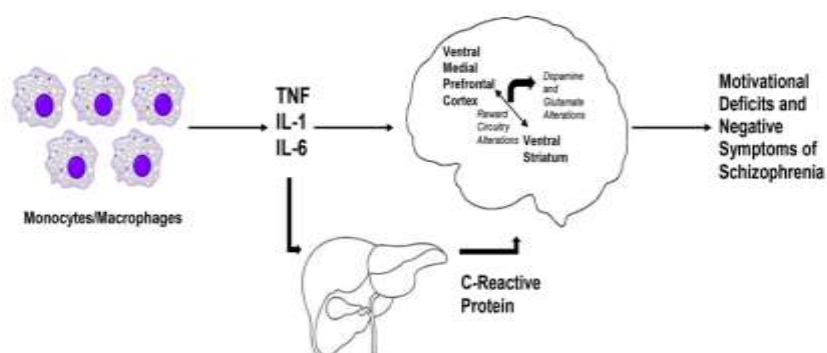
Skizofrenia disebabkan oleh disfungsi sirkuit dopaminergik dan glutamatergik otak dan diketahui bahwa IL-1 β dapat menginduksi konversi sel progenitor mesensefalik tikus menjadi fenotipe dopaminergik. Sehubungan dengan neurotransmisi glutamat, aksi dari IL-1 β dapat mencakup komponen eksitatorik dan inhibitorik, berpotensi berperan pada pensinyalan otak antar sel atau mengubah ekspresi gen yang mengkode enzim yang mengatur neurotransmisi glutamat (Reale et al., 2021).

Beberapa studi menunjukkan bahwa IL-1 β memainkan peran penting dalam etiologi dan patofisiologi skizofrenia. Sebuah studi mengusulkan keterlibatan IL-1 β dalam tautan yang mungkin antara pajanan infeksi pada prenatal dan skizofrenia. Peningkatan pelepasan IL-1 β oleh monosit perifer telah dijelaskan pada pasien dengan skizofrenia. Kadar IL-1 β pada cairan serebrospinal secara nyata meningkat dan dihipotesiskan sebagai aktivasi sistem imun di SSP pada pasien skizofrenia episode pertama (Reale et al., 2021).

Pada sebuah studi metaanalisis menunjukkan kadar IL-1 β meningkat pada kasus psikotik episode pertama dan kasus kambuh sehingga dapat dijadikan sebagai marker kondisi skizofrenia. Metaanalisis lain menunjukkan bukti peningkatan kadar IL-1 β pada kasus skizofrenia

episode pertama tanpa pengobatan. Pada metaanalisis selanjutnya menunjukkan bahwa kadar IL-1 β meningkat pada kasus psikotik episode pertama, kasus kambuh dan pada kasus skizofrenia yang kronik (D. R. Goldsmith & Rapaport, 2020; Miller et al., 2011; Upthegrove et al., 2014). Peningkatan kadar IL-1 β mungkin terkait dengan skizofrenia kronis bahkan di usia tua (Schmitt et al., 2005).

Efek sitokin proinflamasi perifer pada ventral striatum dan basal ganglia telah dikaitkan dengan defisit dalam pemrosesan *reward* dan penurunan motivasi pada pasien dengan skizofrenia. Inflamasi perifer mengubah aktivitas neuron di ventral striatal juga ditemukan setelah pemberian beberapa rangsangan inflamasi (D. R. Goldsmith & Rapaport, 2020). Studi terbaru menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-1 β cukup terkait dengan gejala negatif pada pasien skizofrenia yang kronik. Studi lain menunjukkan korelasi positif antara kadar IL-1 β dengan domain gejala negatif pada skor PANSS (González-Blanco et al., 2019; Zhu et al., 2018).

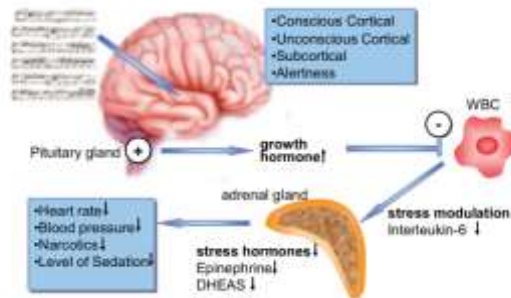


Gambar 2.10: Hipotesis hubungan antara sitokin inflamasi dan gejala negatif skizofrenia (D. R. Goldsmith & Rapaport, 2020)
 Penanda inflamasi monosit TNF, IL-1 dan IL-6 meningkat pada pasien dengan skizofrenia. Seiring dengan C-Reactive Protein (CRP), penanda inflamasi ini menjangkau otak sehingga menyebabkan penurunan aktivasi ventral striatum dan penurunan konektivitas di daerah otak yang relevan dengan *reward*, seperti striatum ventral dan korteks prefrontal ventromedial. Sehingga menyebabkan disfungsi dopamin

2.6 Terapi Musik dan Interleukin

Bukti penggunaan musik sebagai metode penghilang stres telah ada sejak 4000 SM dan diperkirakan merentang pada zaman palaeolitikum. Individu beralih ke musik untuk mengurangi stres mereka tanpa merasa perlu untuk penalaran ilmiah. Beberapa studi mengemukakan hipotesis berkaitan pengaruh terapi musik terhadap neuroimunologi terutama pada sitokin. Sebuah studi menemukan bahwa konsentrasi *Growth Hormone* (GH) plasma meningkat secara signifikan dan kadar IL-6 menurun ketika pasien yang menderita sakit kritis dipaparkan dengan musik Mozart. Efek musik pada hipofisis dan pelepasan GH mungkin sentral akibat dari efek sedatif sekunder musik. Tindakan ini dapat dihasilkan dari efek tidak langsung pada sistem saraf simpatik melalui pelemahan reaksi inflamasi nonspesifik. Hormon pelepas GH (GHRH) disintesis oleh hipotalamus tetapi hadir juga dalam sel-sel imun. Beberapa data terbaru juga menunjukkan peran imunomodulator neuropeptida. Studi telah menunjukkan bahwa ada korelasi negatif antara konsentrasi GHRH dan pelepasan sitokin proinflamasi dari sel mononuklear sirkulasi darah perifer. Hal ini dapat membantu menjelaskan mengapa musik dapat mengurangi kadar sitokin proinflamasi dalam plasma. Efek modulasi dari musik pada kadar sitokin proinflamasi kemudian dapat menjadi jalur sentral pada proses pengurangan stress. IL-6 merupakan aktivator kuat dari sumbu adrenokortikal dan simpatoadrenal pada SSP. Mekanisme lain dimana sekresi GH yang diinduksi musik yang mungkin mendorong respon imun

adalah melalui penghambatan apoptosis yang diinduksi Fas pada limfosit T dan B yang teraktivasi (Conrad et al., 2007; Fancourt et al., 2014).



Gambar 2.11: Hipotesis jalur neurohormonal efek terapi musik terhadap respon stres individu. (Conrad et al., 2007)
WBC ; sel darah putih. DHEAS ; dehydroepiandrosterone

Studi lain juga menjelaskan peran musik pada psikoneuroimunologi. Hal ini berkaitan dengan peran pada hipotalamus dan hipofisis. Dalam sebuah studi, ditemukan bahwa mendengarkan musik yang bersifat relaksasi dengan tempo lambat dikaitkan dengan peningkatan kadar oksitosin saliva dan penurunan detak jantung. Sementara pada musik tempo cepat berdampak kecil pada oksitosin tetapi menurunkan kadar kortisol dan meningkatkan gairah. Terapi musik aktif penting dalam peningkatan kadar oksitosin plasma saat menyanyikan musik jazz dan berimprovisasi bersama-sama karena kemungkinan perubahan aktivitas di korteks prefrontal. Penurunan kadar kortisol juga ditemukan pada studi dengan menggunakan musik yang bersifat relaksasi atau yang bersifat stimulasi (Fancourt et al., 2014; Harvey, 2020). Penurunan kadar kortisol dan IL-1 β pada mereka yang mendengarkan musik yang bersifat relaksasi (Gangrade, 2012). Temuan ini juga dihubungkan peran kortisol dan oksitosin pada proses inflamasi. Peran kortisol dalam menurunkan regulasi

sitokin proinflamasi tertentu dan upregulasi sitokin antiinflamasi (Rajasundaram et al., 2022). Produksi IL-1 β juga sensitif terhadap supresi kortisol (DeRijk et al., 1997). Sementara itu sebuah studi melaporkan bahwa oksitosin menurunkan sensitivitas makrofag stimulasi lipopolisakarida dengan ekspresi yang lebih rendah pada sitokin proinflamasi (Mehdi et al., 2022).

Pada studi lain mengemukakan oksitosin menekan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dengan menghambat aktivasi jalur stres eIF-2 α -ATF4 (Inoue et al., 2019). Pada studi lain mengemukakan peningkatan tonus sistem saraf parasimpatis akibat terapi musik dapat mengakibatkan penurunan kadar IL-6 plasma (Okada et al., 2009). Penurunan kadar IL-6 juga ditemukan di antara orang dewasa yang terpapar dengan rekaman musik yang menenangkan (Stefano et al., 2004).

2.7 Scale for the Assessment of Negative Symptomps (SANS) versi Indonesia

SANS mulai dikembangkan oleh Nancy Andreasen pada tahun 1982 yang digunakan dalam menilai 5 domain utama dari gejala negatif yang terdiri dari alogia, afek datar, avolisia-apati, anhedonia-asosialitas, dan penurunan atensi. Skala ini memiliki reliabilitas interrater yang tinggi secara global (0,838) dan internal konsistensi keseluruhan item yang baik (Cronbach's α = 0,885) sehingga SANS merupakan skala psikometri yang valid dan baik untuk menilai evaluasi gejala terutama pada gejala negatif pasien skizofrenia. SANS memiliki penilaian yang terdiri dari lima domain.

Dalam setiap domain tingkat gejala terpisah dari 0 (tidak ada gejala) hingga 5 (gejala berat) dengan 0: tidak ada, 1: dipertanyakan/ragu-ragu, 2: ringan, 3: sedang, 4: gejala jelas dan 5: berat. hasil tes konsistensi-internal (*Cronbach's alpha*) sangat tinggi untuk masing-masing dari lima kompleks gejala negatif: afek yang datar (0,814), alogia (0,834), dan penurunan perhatian (0,844), semuanya di atas 0,8, sedangkan avolisia-apati di bawah 0,8 (0,799) dan anhedonia-assosialitas memiliki skor terendah (0,632) (skor rerata, 0,740) (Andreasen N.C., 1982).

Studi sebelumnya yang telah memvalidasi SANS pada tahun 1991 yang mengukur validitas dan reliabilitas SANS dan SANS versi bahasa China dengan hasil skor keseluruhan SANS versi bahasa China memiliki reliabilitas interrater yang tinggi (0,93), test-retest reliability (0,88) dan internal konsistensi keseluruhan item yang baik (Cronbach's α = 0,96) (Phillips et al., 1991). Studi lain di Thailand pada tahun 2019 memperoleh hasil skor internal konsistensi keseluruhan item yang baik (Cronbach's α = 0,95) (Charernboon, 2019).

Validasi skor SANS di Indonesia dilakukan dengan menggunakan adaptasi yang telah direkomendasikan oleh *Institute for Work and Health* (IWH) yang terdiri dari empat tahap. Pada studi ini didapatkan uji validitas isi baik (mean I-CVI=1.00), uji validitas concurrent membandingkan instrumen SANS dan PANSS subskala gejala negatif mendapatkan hasil bermakna ($p < 0,001$) dengan kekuatan korelasi yang kuat ($r = 0,763$), uji reliabilitas konsistensi internal yang sangat tinggi (cronbach alpha=0,969),

uji reliabilitas interrater keseluruhan item yang sangat baik ($ICC=0,985$) dan nilai cut-off sebesar $\geq 10,5$ dengan nilai sensitifitas 72,9% dan spesifisitas 77,9% (Saragih et al., 2021).

2.8 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

PANSS adalah salah satu instrumen penilaian yang paling penting untuk pasien dengan gangguan jiwa berat/skizofrenia. PANSS pertama kali dibuat oleh Stanle Kay di tahun 1987 yang diambil dari dua instrumen terdahulu yaitu Brief Psychiatry Rating Scale dan Psychopathology Rating Scale. Uji realibilitas inter rater dan test retest telah dilakukan Kay di tahun 1987 dengan hasil yang sangat baik. PANSS merupakan 30 item penilaian yang masing-masing dibagi dalam subskala positif, negatif, dan juga psikopatologi secara umum. Adapun skala ini biasanya digunakan oleh dokter yang telah terlatih untuk menilai beratnya masing-masing item dengan memberikan poin sebesar 1-7 pilihan untuk beratnya gejala. PANSS dapat menunjukkan realibilitas internal yang tinggi, validitas yang dapat disusun dengan baik, dan sensitivitas yang baik untuk perubahan gejala dalam jangka pendek maupun jangka panjang. PANSS merupakan pengukuran yang sensitif dan spesifik dari manipulasi farmakologik pada gejala-gejala positif dan juga negatif dari skizofrenia. Validitas dari masing-masing subskala dikonfirmasi dengan eksplorasi dari klasifikasi pasien berdasarkan kelas gejala dominan. Salah satu kekuatan PANSS adalah konsistensinya dalam skoring pasien secara individual sejalan dengan waktu dan juga perjalanan penyakit. Untuk dapat digunakan terhadap

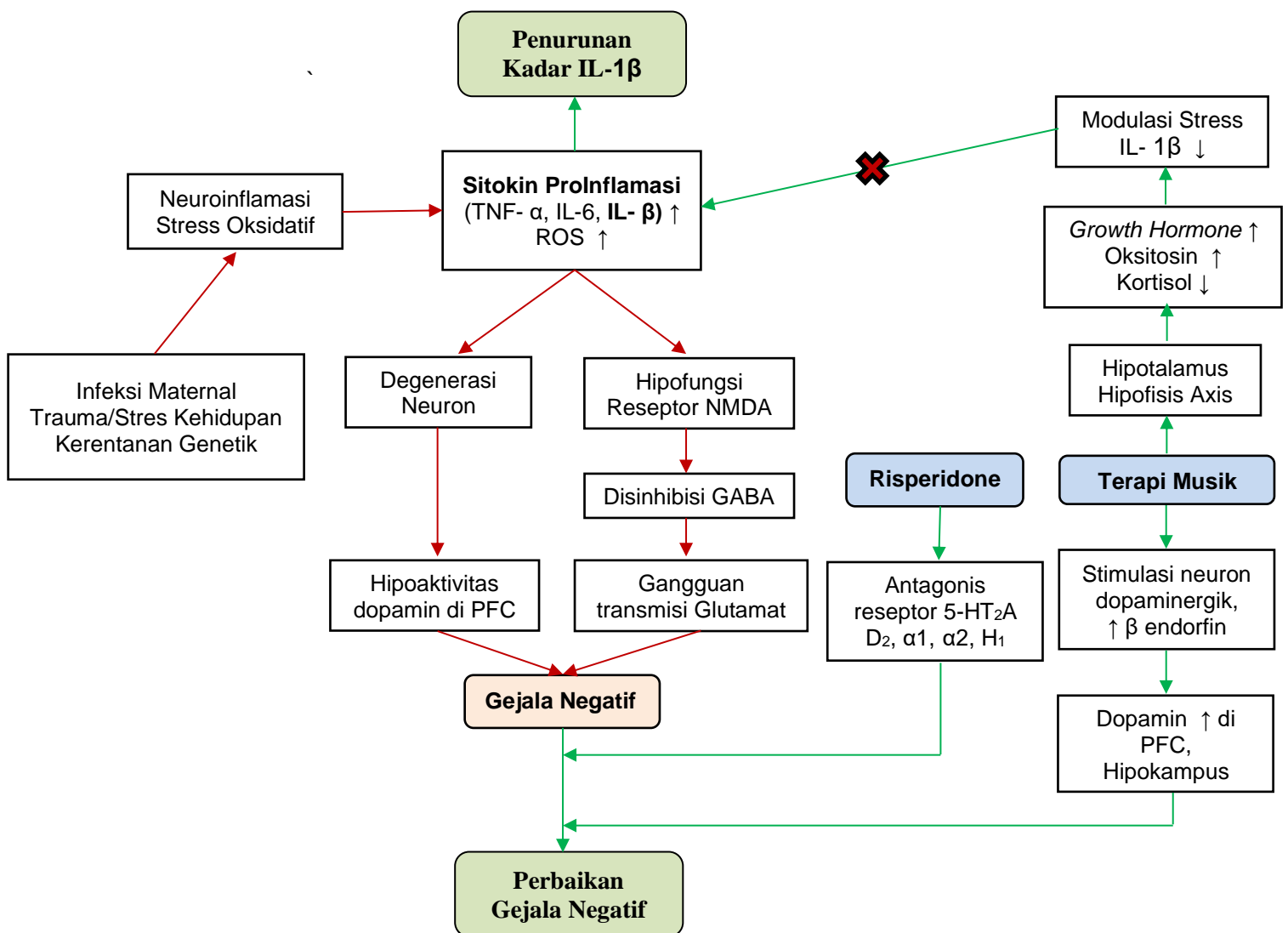
pasien skizofrenia Indonesia telah dilakukan uji realibilitas, validitas dan uji sensitivitas PANSS oleh A. Kusumawardhani dan tim Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 1994.

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 KERANGKA TEORI

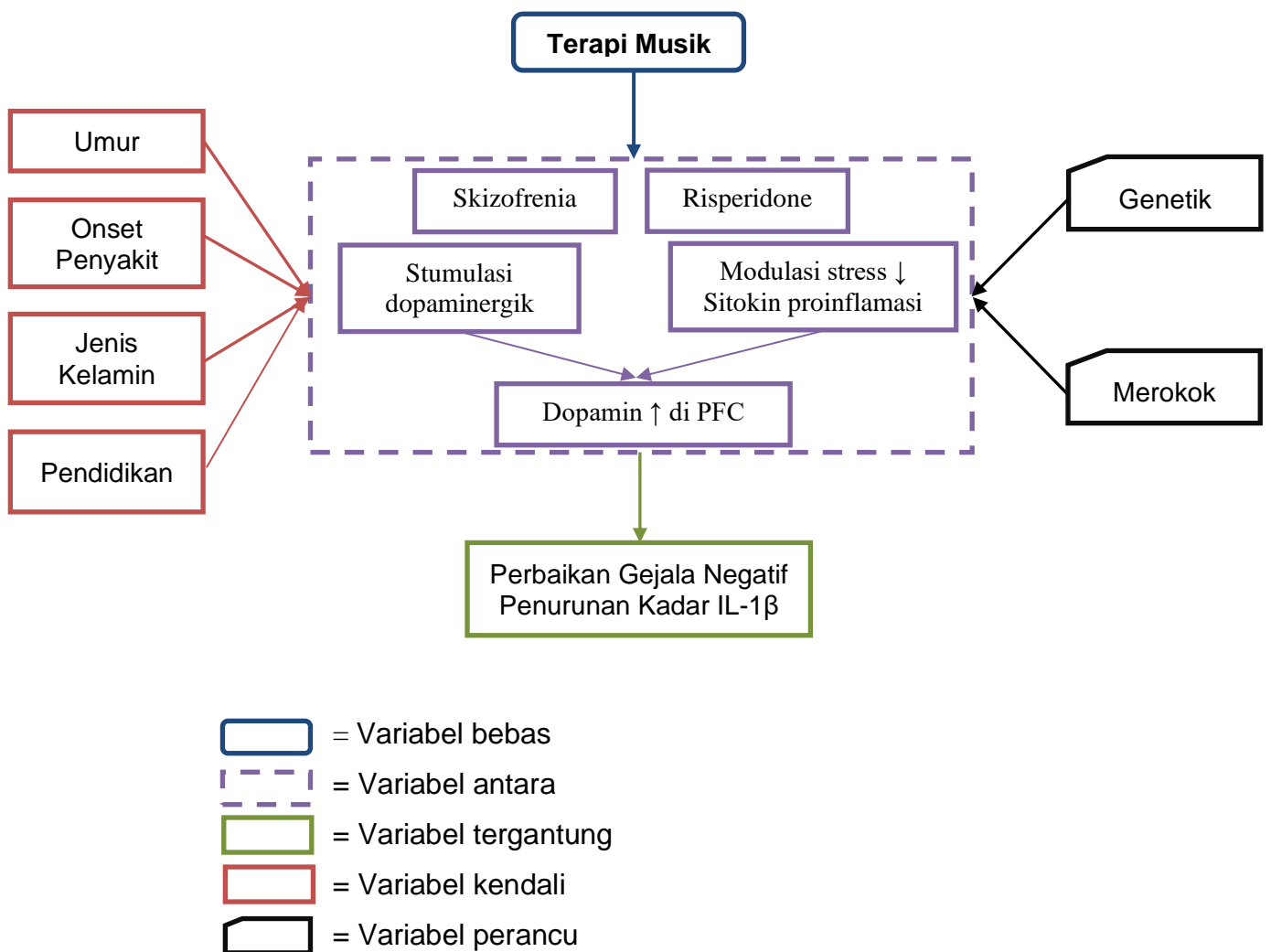
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berkaitan dengan penelitian ini dapat dijelaskan dengan skema berikut :



Bagan 3.1 : Kerangka Teori

3.2 KERANGKA KONSEP

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



Bagan 3.2 : Kerangka Konsep