

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kecemasan merupakan keadaan emosi negatif yang sering terjadi yang ditandai dengan perasaan khawatir dan disertai dengan manifestasi somatik, kognitif, dan perilaku tertentu (Nuss, 2015). Kecemasan sering timbul pada pasien *Acute Coronary Syndrome* (ACS). Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa sebanyak 50% pasien merasa cemas dalam waktu 48 jam setelah timbulnya ACS dan sekitar setengahnya memiliki tingkat kecemasan yang tinggi (Von Känel *et al.*, 2021). Angka kejadian kecemasan pasien pasca didiagnosis ACS sekitar 20%–60% (Xiao *et al.*, 2019). Penyebab kecemasan akut selama ACS adalah karena ketakutan akan kematian dan nyeri (Von Känel *et al.*, 2021).

Kecemasan merupakan salah satu faktor risiko yang terbukti untuk kematian jantung mendadak. Kecemasan meningkatkan angka kematian pada pasien dengan penyakit jantung dengan meningkatkan risiko aritmia ventrikel dan kematian jantung mendadak (Ciric-Zdravkovic *et al.*, 2014). Kecemasan juga berhubungan dengan peningkatan risiko kematian dan *major adverse cardiovascular events* (MACE) pada pasien dengan ACS (Li *et al.*, 2020). Kecemasan juga dapat mengurangi kepatuhan pencegahan sekunder pada pasien dengan ACS, dan pasien cenderung tidak berhenti merokok, melakukan diet, berolahraga, mencari pertolongan medis dan

berpartisipasi dalam rehabilitasi jantung (Xiao *et al.*, 2019). Oleh karena itu, pada pasien ini, identifikasi dan pengobatan untuk kecemasan serta pemeriksaan gejala kejiwaan secara sistematis dapat meningkatkan luaran pasien ACS. Praktik klinis sehari-hari, pertimbangan yang tepat harus diberikan untuk meningkatkan kesejahteraan psikologis pasien selain dari manajemen ACS (Shaikh *et al.*, 2023)

Pedoman dari European Society of Cardiology merekomendasikan penggunaan obat penenang ringan, biasanya benzodiazepin, untuk pengobatan pasien cemas yang mengalami infark miokard elevasi segmen ST (STEMI). Meskipun efek antikecemasan jangka pendeknya, benzodiazepin dapat menjadi faktor risiko untuk pengembangan sindrom stres post traumatik (Von Känel *et al.*, 2021). Pengobatan nonfarmakologis dapat dilakukan untuk menurunkan gangguan kecemasan (Nuss, 2015). Psikoterapi menjadi terapi nonfarmakologis yang dapat berkontribusi dalam pengobatan kecemasan (Xiao *et al.*, 2019).

Grounding therapy menjadi salah satu metode non farmakologis untuk mengurangi kecemasan (Riyanto *et al.*, 2021). *Grounding therapy* telah terbukti mengurangi peradangan, dan secara khusus terbukti mengurangi sitokin inflamasi yang berdampak langsung pada kadar dopamin otak. *Grounding theory* juga dilaporkan mengubah pola gelombang otak, dan membantu pengambilan keputusan (Koniver, 2023).

Efek terapi non farmakologis terhadap kecemasan pasien ACS telah dilaporkan oleh Irman *et al.* (2020) menganalisis pengaruh terapi

musik *gong waning* selama 3 hari terhadap kecemasan pada pasien *acute coronary syndrome* dengan hasil bahwa *trait anxiety* dan *state anxiety* mengalami penurunan signifikan setelah terapi musik gong waning. Penelitian mengenai efek grounding therapy terhadap kecemasan pasien ACS belum pernah dilakukan sebelumnya namun telah dilakukan populasi lain. Penelitian sebelumnya yang meneliti efek grounding therapy dalam menurunkan kecemasan telah dilaporkan oleh Park et al. (2023) dalam model tikus dimana *grounding therapy* memiliki potensi untuk meningkatkan respons terkait stres melalui regulasi sistem kortikotropinergik. Penelitian pada manusia telah dilaporkan oleh Riyanto et al. (2021) bahwa penerapan *grounding therapy* menurunkan kecemasan di lingkungan mahasiswa pascasarjana program magister keperawatan.

Asam γ -aminobutyric (GABA) dinyatakan sebagai biomarker kecemasan. GABA adalah asam amino yang berfungsi sebagai neurotransmitter penghambat utama di otak dan neurotransmitter penghambat utama di sumsum tulang belakang, menunjukkan mekanisme kerja utamanya di dalam celah sinaptik yang mengikat reseptor GABA pascasinaptik (GABAR). Reseptor tersebut berperan dalam mengatur saluran ion, yang mengakibatkan hiperpolarisasi seluler dan penghambatan transmisi potensial aksi. Penurunan aktivitas GABAergik telah dilaporkan pada gangguan kecemasan (Arora et al., 2024).

Penelitian mengenai efek *grounding therapy* pada GABA belum pernah dilakukan sebelumnya. Efek terapi nonfarmakologis lain telah

dilaporkan berkaitan dengan kadar GABA sebagaimana telah dilaporkan oleh Streeter et al. (2010) bahwa intervensi yoga selama 12 minggu berhubungan dengan peningkatan suasana hati dan kecemasan serta peningkatan kadar GABA yang lebih besar daripada latihan jalan kaki pada pasien sehat. Hasil ini mengindikasikan adanya potensi efek *grounding therapy* terhadap kadar GABA.

Berkaitan dengan penelusuran literatur diperoleh hasil bahwa telah dilakukan penelitian mengenai efek *grounding therapy* terhadap kecemasan namun pada populasi umum (Riyanto et al., 2021) dan penelitian serupa belum pernah dilakukan pada pasien ACS. Penelitian mengenai terapi non farmakologi sebagai upaya untuk menurunkan kecemasan pasien ACS telah dilakukan menggunakan terapi musik *gong waning* namun belum pernah dilakukan menggunakan *grounding therapy* (Irman, Nelista dan Keytimu, 2020). Efek terapi non farmakologi terhadap kadar GABA thalamus juga telah diteliti pada pasien sehat melalui latihan jalan kaki dan Yoga (Streeter et al., 2010) namun belum pernah dilakukan efek *grounding therapy* pada kadar GABA pasien ACS baik kadar GABA thalamus maupun kadar GABA plasma. Dengan demikian, penelitian terkait efek *grounding therapy* terhadap kecemasan dan kadar GABA plasma pasien ACS merupakan penelitian yang belum pernah dilakukan sebelumnya yang menjadi novelty pada penelitian ini.

Penelitian ini penting dilakukan karena adanya peran *grounding therapy* dalam menurunkan kecemasan dan meningkatkan kadar GABA

pasien *acute coronary syndrome* dapat menjadi pilihan pengobatan kecemasan pasien ACS dengan efek samping yang rendah. Dengan demikian, peneliti ini tertarik untuk melakukan penelitian terkait pengaruh *grounding therapy* terhadap skor kecemasan dan kadar *gamma-aminobutyric acid* (GABA) pada pasien *acute coronary syndrome*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Bagaimana pengaruh *grounding therapy* terhadap skor kecemasan dan kadar *gamma-aminobutyric acid* (GABA) pada pasien *acute coronary syndrome*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh *grounding therapy* terhadap skor kecemasan dan kadar *gamma-aminobutyric acid* (GABA) pada pasien *acute coronary syndrome*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan perubahan skor kecemasan antara pasien yang mendapat *grounding therapy* dan tanpa *grounding therapy* pada pasien *acute coronary syndrome*.
2. Membandingkan perubahan kadar *gamma-aminobutyric acid* (GABA) antara pasien yang mendapat *grounding therapy* dan tanpa *grounding*

therapy pada pasien *acute coronary syndrome*.

3. Menganalisis korelasi perubahan skor kecemasan dan kadar *gamma-aminobutyric acid* (GABA) pada pasien *acute coronary syndrome*.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah pasien *acute coronary syndrome* yang mendapatkan *grounding therapy* mendapatkan penurunan skor kecemasan dan peningkatan kadar *gamma-aminobutyric acid* (GABA) yang lebih besar daripada pasien tanpa *grounding therapy*.

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 *acute coronary syndrome* terutama dalam menurunkan kecemasan.

1.5.2 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh pemberian *grounding therapy* terhadap kecemasan dan kadar *gamma-aminobutyric acid* (GABA) pada pasien *acute coronary syndrome*.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh *grounding therapy* terhadap kecemasan dan kadar *gamma-aminobutyric acid* (GABA) pada pasien *acute coronary syndrome*.

1.5.3 Manfaat Metodologik

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh *grounding therapy* terhadap kecemasan dan kadar *gamma-aminobutyric acid* (GABA) pada pasien *acute coronary syndrome*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Acute Coronary Syndrome*

Acute Coronary Syndrome (ACS) adalah jenis penyakit jantung koroner (PJK) yang paling umum dan berisiko tinggi (Xiao *et al.*, 2019). ACS merupakan spektrum kondisi berupa angina tidak stabil, infark miokard elevasi ST (STEMI) dan sindrom koroner akut non-elevasi ST (NSTEMI/ACS) (Licordari *et al.*, 2024). Mayoritas ACS disebabkan oleh ruptur plak aterosklerotik dengan pembentukan trombus (Nardin *et al.*, 2023). Pasien ACS dengan erosi plak paling sering lebih muda daripada pasien yang mengalami ruptur plak. Dibandingkan dengan ruptur plak, erosi plak juga berhubungan dengan profil lipid yang lebih baik (Theofilis *et al.*, 2023).

ACS akibat erosi plak melibatkan kombinasi beberapa faktor, termasuk disfungsi endotel, peradangan, dan aktivasi trombosit. Disfungsi endotel, yang ditandai dengan gangguan ketersediaan hayati oksida nitrat dan peningkatan ekspresi molekul adhesi, menyebabkan keadaan protrombotik. Proses peradangan, yang didorong oleh sel imun yang menyusup dan sel endotel yang aktif, selanjutnya berkontribusi terhadap ketidakstabilan plak. Kondisi sistemik yang mendasarinya, seperti hipertensi, hiperlipidemia, dan diabetes, berperan dalam mendorong disfungsi endotel dan peradangan, sehingga meningkatkan risiko erosi plak.

Dua langkah yang terlibat dalam patofisiologi erosi plak. Pertama,

gangguan aliran lokal yang mengganggu stres geser endotel (ESS), aktivasi imun bawaan tingkat rendah dari sel-sel endotel (melalui aktivasi reseptor seperti Toll 2), dan deskuamasi atau apoptosis sel endotel (dimediasi sebagian oleh reseptor seperti Toll 2, metaloproteinase matriks 2, limfosit T CD8+, dan jalur mieloperoksidase). Kedua, sel-sel endotel yang diaktifkan menghasilkan kemokin, seperti interleukin-8, yang merekrut leukosit dan mendorong pembentukan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET), yang pada gilirannya, memperburuk kerusakan endotel dan menyebabkan pembentukan trombus lokal (Theofilis *et al.*, 2023).

Secara histologis, plak yang terkikis menunjukkan ciri-ciri khas yang membedakannya dari plak yang pecah. Plak yang terkikis sering kali memiliki lapisan fibrosa tebal tanpa bukti adanya disrupsi lapisan tersebut. Plak tersebut biasanya menunjukkan trombus superfisial yang kaya akan trombosit (putih) yang melekat pada permukaan endotel yang utuh. Plak yang terkikis kaya akan komponen matriks ekstraseluler, seperti proteoglikan dan glikosaminoglikan, bukan lipid. Lesi yang terkikis memiliki lebih sedikit sel inflamasi dan lebih banyak sel otot polos vaskular daripada plak yang pecah. Tidak adanya pecahnya lapisan fibrosa dan adanya trombus yang melekat merupakan karakteristik histopatologis utama yang membedakan erosi plak dari ruptur plak. Identifikasi trombus dengan plak yang utuh di bawahnya diperlukan untuk diagnosis pasti erosi plak. Jika permukaan luminal plak tampak tidak rapi tanpa adanya trombus atau jika ada trombus yang menghalangi visibilitas plak di bawahnya tanpa

akumulasi lipid atau kalsium di proksimal atau distal lesi, erosi plak diduga terjadi (Theofilis *et al.*, 2023).

2.2 Kecemasan

2.2.1 Definisi kecemasan

Ketakutan adalah kondisi alarm neurofisiologis otomatis yang ditandai dengan respons melawan atau lari terhadap penilaian kognitif terhadap bahaya saat ini atau yang akan datang (nyata atau yang dirasakan). Kecemasan terkait dengan ketakutan dan bermanifestasi sebagai kondisi suasana hati berorientasi masa depan yang terdiri dari sistem respons kognitif, afektif, fisiologis, dan perilaku yang kompleks yang berhubungan dengan persiapan untuk peristiwa atau keadaan yang diantisipasi yang dianggap mengancam. Kecemasan patologis dipicu ketika ada perkiraan yang berlebihan terhadap ancaman yang dirasakan atau penilaian bahaya yang salah terhadap suatu situasi yang mengarah pada respons yang berlebihan dan tidak tepat (Chand dan Marwaha, 2024).

Kecemasan merupakan keadaan emosi negatif yang sering terjadi yang ditandai dengan perasaan khawatir, dan disertai dengan manifestasi somatik, kognitif, dan perilaku tertentu. Kecemasan dapat dibedakan dari rasa takut karena merupakan keadaan kesadaran dan kekhawatiran yang meningkat, sedangkan rasa takut diarahkan pada ancaman tertentu yang teridentifikasi. Kecemasan adalah bagian dari repertoar perilaku normal dan bermanfaat sebagai mekanisme pertahanan dalam meningkatkan

kesadaran dan respons untuk menghadapi situasi baru. Meskipun demikian, jika kecemasan sangat parah atau sering terjadi atau muncul dalam konteks yang tidak tepat, kecemasan dapat mengganggu fungsi normal dan dengan demikian dapat dianggap patologis. Batasan antara kecemasan "normal" dan kecemasan "patologis" tidak mudah didefinisikan dan dapat bervariasi antara individu sebagai fungsi dari ciri-ciri kepribadian atau, khususnya, sebagai fungsi dari apa yang telah digambarkan sebagai "gaya kognitif yang rentan terhadap kecemasan" (Nuss, 2015).

Kriteria diagnostik Manual Diagnostik dan Statistik Gangguan Mental, Edisi Keempat (DSM-IV) dan Manual Diagnostik dan Statistik Gangguan Mental, Edisi Kelima (DSM-5) menyatakan bahwa kecemasan harus dianggap patologis ketika "kecemasan, kekhawatiran, atau gejala fisik menyebabkan tekanan atau gangguan yang signifikan secara klinis dalam bidang sosial, pekerjaan, atau fungsi penting lainnya." Klasifikasi gangguan kecemasan yang diusulkan dalam DSM-5 mengusulkan tiga kategori tingkat tinggi, yaitu gangguan kecemasan, gangguan obsesif-kompulsif dan terkait, dan gangguan terkait trauma dan stresor. Kategori gangguan kecemasan baru mencakup gangguan kecemasan umum, gangguan panik, agorafobia, fobia, dan gangguan kecemasan sosial, sedangkan kategori baru gangguan terkait trauma dan stresor mencakup gangguan stres pascatrauma, gangguan stres akut, dan gangguan penyesuaian (Nuss, 2015).

Ada beberapa teori psikologis utama tentang kecemasan: teori

psikoanalitik dan psikodinamik, teori perilaku, dan teori kognitif. Teori psikodinamik berfokus pada gejala sebagai ekspresi konflik yang mendasarinya. Meskipun tidak ada studi empiris yang mendukung teori-teori psikodinamik ini, teori-teori tersebut dapat dipelajari secara ilmiah dan beberapa terapis menganggapnya bermanfaat. Misalnya, perilaku kompulsif ritualistik dapat dilihat sebagai hasil dari mekanisme pertahanan tertentu yang berfungsi untuk menyalurkan energi psikis menjauh dari impuls yang bertentangan atau terlarang. Perilaku fobia juga telah dilihat sebagai hasil dari mekanisme pertahanan pemindahan. Dari perspektif psikodinamik, kecemasan biasanya mencerminkan konflik yang lebih mendasar dan belum terselesaikan dalam hubungan intim atau ekspresi kemarahan. Teori-teori perilaku yang lebih baru telah menekankan pentingnya dua jenis pembelajaran: pengkondisian klasik dan pembelajaran tidak langsung atau observasional. Teori-teori ini memiliki beberapa bukti empiris untuk mendukungnya. Dalam pengkondisian klasik, stimulus netral memperoleh kemampuan untuk menimbulkan respons rasa takut setelah dipasangkan berulang kali dengan stimulus yang menakutkan (tanpa syarat). Dalam pembelajaran tidak langsung, perilaku takut diperoleh dengan mengamati reaksi orang lain terhadap stimulus yang menimbulkan rasa takut (Adwas, Jbireal dan Azab, 2019).

2.2.2 Kecemasan pada *Acute Coronary Syndrome*

Penelitian cross-sectional dan uji coba terkontrol acak di Tiongkok melaporkan kejadian kecemasan sebesar 56,5% pada pasien ACS. Dua

penyebab penyakit yang paling sering dirasakan adalah emosi negatif atau stres (27,3%) dan kebiasaan makan (25,5%) (Zou *et al.*, 2023). Penelitian cross-sectional di Pakistan melaporkan kejadian kecemasan pada pasien ACS sebesar 29,5% (Shaikh *et al.*, 2023). Tinjauan sistematis dan meta-analisis dari penelitian cross-sectional menyatakan bahwa pada pasien ACS, sebanyak 38% pasien mempunyai kecemasan ringan, 17% pasien mempunyai kecemasan sedang, dan 10% pasien kecemasan tinggi atau parah (Mejia *et al.*, 2023). Insiden kecemasan pasca ACS di negara-negara maju sangat luas karena sekitar 20%–60% pasien dengan infark miokard akut (MI) mengalami gejala kecemasan (Xiao *et al.*, 2019).

Kecemasan akut selama ACS terjadi akibat ketakutan akan kematian dan nyeri (Von Känel *et al.*, 2021). Beberapa mekanisme menjelaskan timbulnya kecemasan pada pasien ACS termasuk hubungan antara emosi negatif dengan kebiasaan buruk seperti merokok, kebiasaan makan, dan pengurangan aktivitas fisik. Stres emosional juga memiliki efek negatif langsung pada perkembangan aterosklerosis dan mengurangi ambang batas aritmia ventrikel dan kemungkinan kematian jantung mendadak. Aterosklerosis dapat memfasilitasi kecemasan. Salah satu jalur yang mungkin adalah tindakan depresogenik dari peningkatan aktivitas inflamasi. Aterosklerosis serebral dapat menyebabkan gejala kecemasan bahkan sebelum aterosklerosis koroner menyebabkan iskemia jantung (Ciric-Zdravkovic *et al.*, 2014).

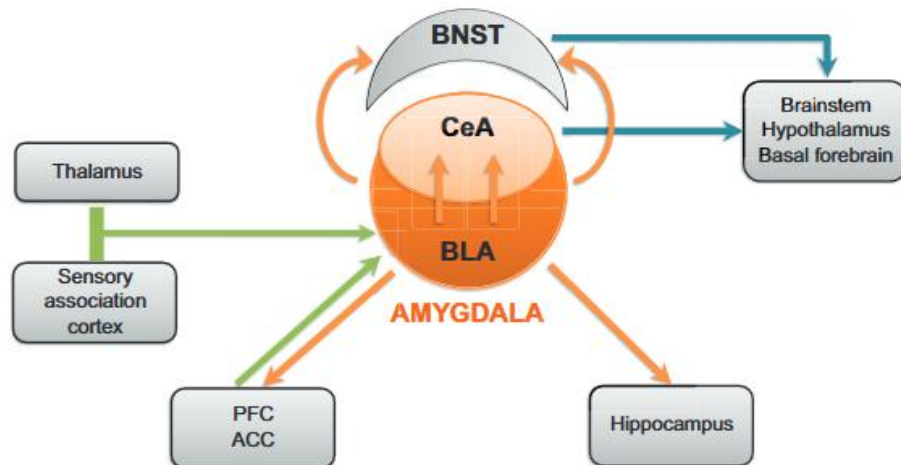
2.2.2 Daerah otak yang terlibat dalam modulasi kecemasan

Struktur neuronal yang terlibat dalam jaringan kecemasan meliputi amigdala, yang serat eferennya menuju hipotalamus, lokus seruleus, dan periaqueductal gray berperan dalam pengaturan manifestasi sentral dan perifer dari respons kecemasan, dan area korteks prefrontal dan girus cingulate anterior yang memberikan efek penghambatan pada amigdala. Area otak lebih lanjut yang termasuk dalam jaringan kecemasan adalah insula, yang mengintegrasikan sinyal interoseptif, dan nukleus dasar stria terminalis, yang baru-baru ini dianggap memiliki peran sentral dalam "kecemasan berkelanjutan" yang merupakan ciri khas gangguan kecemasan umum, gangguan panik, dan gangguan kecemasan sosial (Ströhle, Gensichen dan Domschke, 2018).

Serangkaian struktur limbik mengatur emosi negatif. Secara khusus, amigdala, nukleus yang terletak di lobus temporal median, berperan dalam memodulasi kecemasan. Sirkuit saraf utama yang berhubungan dengan kecemasan disajikan dalam Gambar 1 (Nuss, 2015). Pada manusia, lesi bilateral amigdala telah dikaitkan dengan defisit dalam mengenali ekspresi wajah ketakutan dan emosi negatif lainnya. Sebaliknya, rangsangan listrik pada struktur ini menimbulkan perasaan takut dan cemas. Sejak pengembangan imajinasi fungsional, sejumlah besar penelitian telah mengevaluasi aktivasi berbagai daerah otak sebagai respons terhadap rangsangan emosional negatif dan pada gangguan kecemasan yang hasilnya berkaitan dengan aktivasi amigdala. Pasien dengan gangguan

kecemasan mengaktifkan amigdala sebagai respons terhadap stimulus tertentu lebih dari kontrol yang tidak cemas. Pengobatan gangguan kecemasan yang berhasil dengan terapi perilaku kognitif mengarah pada kepunahan hiperaktivasi amigdala (Nuss, 2015).

Amigdala tersusun atas sejumlah nukleus yang berbeda tetapi, untuk tujuan pembahasan sirkuit otak yang relevan dengan kecemasan, dua kelompok nukleus menjadi perhatian khusus, yaitu kompleks amigdala basolateral (BLA) dan kompleks amigdala sentromedial, khususnya nukleus sentral (CeA). BLA menerima informasi masuk tentang sinyal emosional yang berpotensi negatif dari talamus dan korteks asosiasi sensorik (Gambar 1) (Nuss, 2015).



Gambar 2.1. Sirkuit saraf yang terlibat dalam gangguan kecemasan
Catatan: Panah hijau: masukan utama ke BLA; panah oranye: keluaran utama BLA; panah biru: keluaran utama CeA dan BNST
Sumber: (Nuss, 2015)

BLA mengaktifkan CeA secara langsung melalui jalur glutamatergik eksitatori serta mengaktifkan relai interneuron GABAergik inhibitorik, neuron interkalasi, yang terletak di antara BLA dan CeA dan memberikan

pengaruh inhibitorik pada yang terakhir. CeA adalah jalur keluaran utama dari amigdala. Neuron GABAergik inhibitorik memproyeksikan dari CeA ke hipotalamus dan batang otak; Aktivasi neuron-neuron tersebut mengarah pada manifestasi somatik kecemasan. Proyeksi ke nukleus basal otak depan lainnya seperti area ventrosegmental dan lokus seruleus berhubungan dalam disforia yang berhubungan dengan kecemasan. Selain aktivasi CeA, neuron dari BLA juga mengaktifkan sel-sel di nukleus tempat tidur yang berdekatan dari stria terminalis, yang memproyeksikan ke area yang sama dengan CeA dan berperan yang sama. Selain peran amigdala dalam pengaturan kecemasan, ada peran area otak depan seperti korteks prefrontal medial (PFC) dan korteks cingulate anterior. Area kortikal menerima dan mengirim proyeksi glutamatergik rangsang ke dan dari BLA, dan diaktifkan bersamaan dengan amigdala selama penyajian rangsangan emosional. PFC medial mengatur pengalaman atau ekspresi kecemasan melalui modulasi aktivitas neuron di BLA, dengan lebih banyak area kortikal dorsal yang bertanggung jawab atas kontrol kecemasan yang sadar. Memahami bagaimana mekanisme pengaturan kortikal-subkortikal ini bekerja dan bagaimana mereka dapat dimanfaatkan bisa menjadi sangat penting dalam mengembangkan intervensi yang lebih efektif untuk mengurangi kecemasan (Nuss, 2015).

Mediator kecemasan yang signifikan dalam sistem saraf pusat diperkirakan adalah norepinefrin, serotonin, dopamin, dan asam gamma-aminobutyric (GABA). Sistem saraf otonom, terutama sistem saraf simpatik,

memediasi sebagian besar gejala. Amigdala memainkan peran penting dalam meredakan rasa takut dan kecemasan. Pasien dengan gangguan kecemasan diketahui menunjukkan respons amigdala yang meningkat terhadap isyarat kecemasan. Struktur amigdala dan sistem limbik terhubung ke daerah korteks prefrontal, dan kelainan aktivasi prefrontal- limbik dapat diatasi dengan intervensi psikologis atau farmakologis (Chand dan Marwaha, 2024).

Gejala kecemasan dan gangguan yang diakibatkannya disebabkan oleh modulasi yang terganggu dalam sistem saraf pusat. Manifestasi fisik dan emosional dari disregulasi ini merupakan hasil dari peningkatan rangsangan simpatik dalam berbagai tingkatan. Beberapa sistem neurotransmitter berperan dalam satu atau beberapa langkah modulasi yang terlibat terutama sistem neurotransmitter serotonergik dan noradrenergik. Secara umum, aktivasi sistem serotonergik yang kurang dan aktivasi sistem noradrenergik yang berlebihan terlibat. Sistem-sistem ini mengatur dan diatur oleh jalur-jalur dan sirkuit-sirkuit neuronal lain di berbagai daerah otak, yang mengakibatkan disregulasi gairah fisiologis dan pengalaman emosional dari gairah. Aktivitas sistem serotonin yang rendah dan aktivitas sistem noradrenergik yang tinggi menyebabkan perkembangan kecemasan. Gangguan sistem asam gamma-aminobutyric (GABA) juga telah terlibat karena respons dari banyak gangguan spektrum kecemasan terhadap pengobatan dengan benzodiazepin. Serotonin dan GABA adalah neurotransmitter penghambat yang menenangkan respons

stres. Neurotransmitter tersebut telah menjadi target penting bagi agen terapeutik (Adwas, Jbireal dan Azab, 2019).

2.2.3 Faktor yang berhubungan dengan kecemasan

Gangguan kecemasan adalah salah satu dari apa yang disebut penyakit genetik kompleks yang dicirikan oleh interaksi patogenetik kompleks dari faktor lingkungan dengan beberapa varian genetik pada lokus kromosom yang berbeda. Kerabat tingkat pertama dari pasien dengan gangguan panik memiliki peningkatan risiko tiga hingga lima kali lipat untuk mengembangkan gangguan tersebut sendiri, dibandingkan dengan populasi umum. Faktor lingkungan negatif individu, seperti kekerasan dan penelantaran (emosional dan/atau fisik), kekerasan seksual, penyakit kronis, cedera traumatis, kematian orang penting lainnya, perpisahan dan perceraian dan kesulitan keuangan menyebabkan kecemasan. Mekanisme epigenetik adalah proses biokimia, seperti, misalnya, metilasi DNA atau asetilasi histon, yang bekerja pada DNA atau struktur spasialnya tanpa mengubah urutan DNA itu sendiri (Ströhle, Gensichen dan Domschke, 2018).

Etiologi kecemasan dapat mencakup stres, kondisi fisik seperti diabetes atau penyakit penyerta lainnya seperti depresi, genetik, kerabat tingkat pertama dengan gangguan kecemasan umum (25%), faktor lingkungan, seperti pelecehan anak, dan penyalahgunaan zat. Beberapa gangguan kecemasan, seperti gangguan panik, tampaknya memiliki dasar genetik yang lebih kuat daripada yang lain. Gangguan kecemasan lainnya

lebih berakar pada peristiwa kehidupan yang penuh tekanan. Gangguan kecemasan sering kali dikonseptualisasikan sebagai versi gairah yang abnormal atau berlebihan (Adwas, Jbireal dan Azab, 2019).

Perempuan lebih banyak merenungkan kejadian-kejadian menyedihkan dalam hidupnya dibandingkan dengan laki-laki, yang menunjukkan bahwa faktor risiko kognitif dapat membuat perempuan rentan terhadap tingkat kecemasan yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki (Adwas, Jbireal dan Azab, 2019). Kecemasan berkorelasi positif dengan usia dan kadar glukosa darah. Usia lanjut memiliki intensitas kecemasan yang lebih tinggi (Ciric-Zdravkovic *et al.*, 2014). Orang dewasa yang lebih tua cenderung memiliki kematangan kepribadian, sehingga cenderung tidak mengalami distress karena memiliki kemampuan beradaptasi yang memadai terhadap stresor. Dukungan keluarga juga membantu pasien mengurangi kecemasan dan meredakan stres yang dialami pasien. Kecemasan sering dialami oleh pasien dengan tingkat pendidikan rendah dan pengetahuan yang buruk tentang penyakitnya. Hal ini karena individu memiliki keterampilan koping yang terbatas dibandingkan dengan orang dengan tingkat pendidikan tinggi. Individu dengan pendidikan tinggi dapat menerapkan berbagai strategi koping untuk menyelesaikan masalah, termasuk mencari dukungan sosial dan melakukan perubahan untuk memperbaiki situasi yang penuh tekanan (Achmad *et al.*, 2023).

Pada pasien ACS, ada hubungan yang signifikan antara persepsi penyakit dengan kecemasan pada pasien yang akan menjalani PCI.

Persepsi penyakit merupakan salah satu faktor kecemasan. Ketika seseorang mempersepsi sesuatu secara tidak sadar di dalam otak, maka terjadi pula proses pembentukan pola pikir yang akan mempengaruhi respon afektif. Respon afektif yang dihasilkan juga akan lebih baik jika seseorang mempersepsi sesuatu secara positif. Adanya aspek kontrol personal pada variabel persepsi penyakit yang menjelaskan tentang keyakinan seseorang terhadap penyembuhan dan pengendalian diri terhadap penyakitnya. Keyakinan tersebut tentunya mempengaruhi munculnya kecemasan pada diri seseorang (Achmad *et al.*, 2023).

2.2.4 Pengukuran kecemasan

Berbagai model penilaian kecemasan telah digunakan, termasuk *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* (STAI), *Anxiety Visual Analogue Scale* (Anxiety-VAS), *Visual Analogue Mood scale* (VAMS), *Profile of Mood States* (POMS), dan *Humor Analogue Scale* (HAS). STAI adalah salah satu skala penilaian diri yang paling lama ada dan umum digunakan untuk mengukur tingkat keparahan kecemasan. STAI mengukur intensitas seberapa banyak kecemasan yang dirasakan seseorang "saat ini, pada saat ini" (STAI-State) dan frekuensi seseorang "umumnya merasa" cemas (STAI-Trait). Dua skala 20 item digunakan untuk menentukan tingkat kecemasan keadaan atau sifat dengan setiap item diberi skor dari satu hingga empat poin (tidak sama sekali, agak, sedang, dan sangat banyak), dengan skor yang lebih tinggi menunjukkan kecemasan yang lebih besar. Kecemasan-VAS adalah skala evaluasi diri yang sederhana dan cepat,

terdiri dari garis horizontal sepanjang 10 cm yang diberi label “tidak cemas” di sebelah kiri dan “kecemasan terburuk yang mungkin terjadi” di sebelah kanan yang diberi skor, dengan mengukur jarak dari satu ujung skala ke tanda subjek pada garis (Hartley dan McLachlan, 2022).

VAMS adalah alat lain yang berguna untuk mengukur suasana hati yang sederhana, meningkatkan kepatuhan yang tinggi, dan valid serta reliabel. VAMS adalah metode penilaian unik yang memberikan penilaian terhadap delapan keadaan suasana hati internal yang relevan secara klinis dan spesifik, sedih, marah, takut, bingung, gembira, tegang, energik, atau lelah, dan digunakan untuk memantau kemajuan intervensi pada keadaan suasana hati positif atau negatif. POMS adalah instrumen psikologis laporan diri multidimensi yang menilai keadaan suasana hati jangka pendek, yang dipahami sering berfluktuasi dan sementara. POMS 65-item adalah yang paling umum digunakan dan mewakili enam subskala yang menilai ketegangan-kecemasan, depresi, kemarahan-permusuhan, kekuatan-aktivitas, kelelahan, dan kebingungan-kebingungan. Responden menilai setiap item pada skala dari "0" (tidak sama sekali) hingga "4" (sangat) yang mencerminkan suasana hati responden selama periode waktu tertentu. HAS adalah skala penilaian diri untuk mengukur tingkat kecemasan, ketidaknyamanan, sedasi, dan gangguan kognitif secara akurat. HAS menggunakan peringkat 16-item dengan garis 10 cm dan perasaan ekstrem ditempatkan di kedua ujungnya, di mana subjek menandai garis 10 cm yang tidak bertingkat untuk mengekspresikan

keadaan emosional saat ini dari perasaan masing-masing pada setiap dimensi (Hartley dan McLachlan, 2022).

Kecemasan juga dapat diukur dengan *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS). Skala HARS terdiri dari 14 item, yang masing-masing didefinisikan oleh serangkaian gejala, dan mengukur kecemasan psikis (kegelisahan mental dan tekanan psikologis) dan kecemasan somatik (keluhan fisik yang berhubungan dengan kecemasan). Dimensi HARS terdiri dari: (1) Suasana hati cemas: Kekhawatiran, antisipasi yang terburuk, antisipasi yang menakutkan, mudah tersinggung; (2) Ketegangan: Perasaan tegang, mudah lelah, respons kaget, mudah menangis, gemetar, perasaan gelisah, ketidakmampuan untuk rileks; (3) Ketakutan: Kegelapan, orang asing, ditinggal sendirian, binatang, lalu lintas, keramaian; (4) Insomnia: Kesulitan untuk tertidur, tidur terputus-putus, tidur tidak memuaskan, dan kelelahan saat bangun, mimpi, mimpi buruk, teror malam; (5) Intelektual: Kesulitan berkonsentrasi, ingatan buruk; (6) Suasana hati tertekan: Kehilangan minat, kurangnya kesenangan dalam hobi, depresi, bangun pagi, perubahan diurnal; (7) Somatik (otot): Nyeri dan sakit, kedutan, kekakuan, sentakan mioklonik, menggertakkan gigi, suara tidak stabil, peningkatan tonus otot; (8) Somatik (sensorik): Tinitus, penglihatan kabur, rasa panas dan dingin, perasaan lemah, sensasi tertusuk; (9) Gejala kardiovaskular: Takikardia, palpitasi, nyeri di dada, denyut pembuluh darah, perasaan pingsan, detak jantung hilang; (10) Gejala pernapasan: Tekanan atau penyempitan di dada, perasaan tercekik, mendesah, dispnea; (11) Gejala gastrointestinal:

Kesulitan menelan, nyeri perut seperti angin, sensasi terbakar, perut penuh, mual, muntah, borborygmi, diare, kehilangan berat badan, sembelit; (12) Gejala genitourinaria: Sering buang air kecil, urgensi buang air kecil, amenore, menoragia, perkembangan frigiditas, ejakulasi dini, kehilangan libido, impotensi; (13) Gejala otonom: Mulut kering, muka memerah, pucat, kecenderungan berkeringat, pusing, sakit kepala tegang, bulu kuduk berdiri; (14) Perilaku: Gelisah, gelisah atau mondar-mandir, tangan gemetar, alis berkerut, wajah tegang, mendesah atau napas cepat, wajah pucat, menelan, dll. Setiap item dinilai pada skala 0 (tidak ada) hingga 4 (berat), dengan rentang skor total 0–56, di mana <17 menunjukkan tingkat keparahan ringan, 18–24 tingkat keparahan ringan hingga sedang, dan 25–30 tingkat keparahan sedang hingga berat. HARS versi Bahasa Indonesia telah memenuhi kriteria reliabel (cukup dapat diterima) dan valid (baik) (Ramdan, 2019)

2.2.5 Tatalaksana kecemasan

Obat-obatan yang digunakan untuk mengurangi kecemasan, termasuk barbiturat dan obat-obatan karbamat (meprobamat), digunakan untuk mengobati kecemasan pada paruh pertama abad ke-20 dan beberapa masih digunakan hingga saat ini. Gangguan kecemasan harus diobati dengan terapi psikologis, farmakoterapi, atau kombinasi keduanya (Adwas, Jbireal dan Azab, 2019). Selama hampir 50 tahun, gangguan kecemasan terutama diobati dengan benzodiazepin. Meskipun obat-obatan tersebut secara umum ditoleransi dengan baik, namun memiliki beberapa

risiko ketergantungan selama penggunaan jangka panjang dan memiliki efek sedatif yang tidak diinginkan. Karena alasan ini, pedoman praktik saat ini merekomendasikan penggunaan antidepresan, khususnya selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) atau serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor, sebagai pengobatan lini pertama yang lebih disukai untuk gangguan kecemasan. Penggunaan benzodiazepin sekarang dicadangkan untuk pengobatan lini kedua atau untuk penggunaan tambahan jangka pendek dengan SSRI pada awal pengobatan untuk menutupi periode jeda 4–6 minggu sebelum SSRI menjadi sepenuhnya efektif. Mengenai pengobatan nonfarmakologis untuk gangguan kecemasan dapat dilakukan dengan terapi perilaku kognitif (Nuss, 2015).

Kecemasan akut mungkin memerlukan pengobatan dengan benzodiazepin. Pengobatan kecemasan kronis terdiri dari psikoterapi, farmakoterapi, atau kombinasi keduanya. Farmakoterapi dapat dilakukan dengan selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), benzodiazepin, antidepresan trisiklik, obat penenang ringan, dan beta-blocker mengobati gangguan kecemasan yang dijelaskan sebagai berikut:

1. SSRI seperti fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalopram, dan citalopram merupakan pengobatan yang efektif untuk semua gangguan kecemasan dan dianggap sebagai pengobatan lini pertama.
2. SNRI seperti venlafaxine dan duloxetine dianggap sama efektifnya

dengan SSRI dan juga dianggap sebagai pengobatan lini pertama, khususnya untuk gangguan kecemasan umum (GAD).

3. Antidepresan trisiklik (amitriptyline, imipramine, dan nortriptyline) bermanfaat dalam pengobatan gangguan kecemasan tetapi menyebabkan efek samping yang signifikan.
4. Benzodiazepin seperti alprazolam, clonazepam, diazepam, dan lorazepam digunakan untuk manajemen kecemasan jangka pendek. Obat-obatan ini bekerja cepat dan memberikan kelegaan dalam waktu 30 menit hingga satu jam. Obat-obatan ini efektif dalam meningkatkan relaksasi dan mengurangi ketegangan otot serta gejala kecemasan lainnya. Karena bekerja dengan cepat, obat-obatan ini efektif bila dikonsumsi untuk mengatasi serangan panik atau episode yang sangat berat. Penggunaan jangka panjang memerlukan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai efek yang sama.
5. Buspirone adalah obat penenang ringan yang bekerja lambat dibandingkan dengan benzodiazepin dan memerlukan waktu sekitar 2 minggu untuk mulai bekerja. Obat ini memiliki keuntungan karena tidak terlalu menenangkan dan juga tidak membuat ketagihan dengan efek putus zat yang minimal. Obat ini bekerja untuk mengatasi GAD.
6. Beta-blocker seperti propranolol dan atenolol mengendalikan gejala fisik kecemasan seperti denyut jantung cepat, suara gemetar, berkeringat, pusing, dan tangan gemetar. Obat ini paling bermanfaat

untuk mengatasi fobia, terutama fobia sosial.

Salah satu bentuk psikoterapi yang paling efektif adalah terapi kognitif-perilaku. Terapi ini merupakan bentuk terapi terstruktur, berorientasi pada tujuan, dan didaktik yang berfokus pada membantu individu mengidentifikasi dan mengubah pola pikir dan keyakinan maladaptif yang memicu dan mempertahankan gejala. Bentuk terapi ini berfokus pada pengembangan keterampilan perilaku sehingga pasien dapat berperilaku dan bereaksi lebih adaptif terhadap situasi yang menimbulkan kecemasan. Terapi pemaparan digunakan untuk menggerakkan individu agar menghadapi situasi dan rangsangan yang memicu kecemasan yang biasanya mereka hindari. Pemaparan ini menghasilkan pengurangan gejala kecemasan karena individu mengetahui bahwa kecemasan menyebabkan dirinya mengalami alarm palsu dan tidak perlu takut dengan situasi atau rangsangan tersebut dan dapat mengatasi situasi tersebut secara efektif (Chand dan Marwaha, 2024).

2.2.6 Faktor yang berhubungan dengan kecemasan dan kadar GABA

Kecemasan sering dialami oleh lansia karena stres, gangguan kognitif, faktor sosial komorbid, kondisi medis (nyeri dan sejumlah kondisi medis), dan kondisi kejiwaan (depresi) (Purwiyanti, 2022). Perokok memiliki kemungkinan 2,9 kali lebih besar mengalami kecemasan dibandingkan non-perokok. Hubungan antara perilaku merokok dan tingkat kecemasan

bersifat unik dan kompleks. Efek neurosirkuit dari merokok dapat meningkatkan kerentanan terhadap stresor lingkungan dan menyebabkan kecemasan (Leman, Hardi dan Johanna, 2023). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa konsumsi alkohol berlebihan (lebih dari atau sama dengan 4 minuman yang setara dengan 14 gram etanol tiap minuman) berhubungan dengan perbaikan kecemasan yang lebih lambat (Aquino *et al.*, 2024). Individu yang berpenghasilan paling rendah biasanya 1,5 hingga 3 kali lebih mungkin mengalami depresi atau kecemasan dibandingkan individu berpenghasilan tinggi. Korelasi yang lebih kuat antara kesehatan mental dengan pendapatan menunjukkan bahwa kesehatan mental mungkin lebih terpengaruh oleh perubahan jangka pendek pada status ekonomi daripada perubahan jangka panjang atau permanen (Ridley *et al.*, 2020). Individu dengan pendidikan yang lebih tinggi terlindungi dari kecemasan. Di satu sisi, pendidikan dapat memberikan sumber daya psikososial, seperti kontrol yang lebih besar, keterampilan kognitif, dan efikasi diri yang dapat mengarah pada ketahanan yang lebih tinggi terkait dengan tekanan dan memfasilitasi cara mengatasi stres untuk mengurangi kecemasan (Chlapecka *et al.*, 2023). Tingkat perkembangan penyakit maupun dukungan sosial yang diukur dengan *Social Support Rating Scale* (SSRS) memengaruhi tingkat depresi dan kecemasan pascaoperasi pada pasien. Dukungan sosial yang memadai dapat membantu pasien mengurangi emosi negatif (Xu *et al.*, 2024).

2.3 *Gamma-aminobutyric acid*

2.3.1 Pengertian *gamma-aminobutyric acid*

Glutamat sebagai neurotransmitter eksitatori utama perlu diatur dan konsentrasi ekstraselulernya harus dijaga dalam kisaran yang ketat, agar tidak menimbulkan efek neurodegeneratif. Untuk menjaga homeostasis otak yang sehat, penting untuk mencapai keseimbangan yang baik antara glutamat dan neurotransmitter inhibitori utama, asam γ -aminobutyric (GABA). GABA disintesis dalam neuron presinaptik dari glutamat, disimpan dalam vesikel presinaptik, dan dilepaskan saat membran mengalami depolarisasi. Setelah dilepaskan ke celah sinaptik, GABA mengikat reseptor ionotropik postsinaptik GABA_A dan reseptor metabotropik presinaptik dan postsinaptik GABA_B (Kaczmarecki *et al.*, 2023).

GABA adalah neurotransmitter penghambat utama dalam sistem saraf pusat (SSP) dan telah diperkirakan bahwa setidaknya sepertiga dari semua neuron SSP menggunakan GABA sebagai neurotransmitter utamanya. Penghambatan GABAergik sangat penting untuk menjaga keseimbangan antara eksitasi dan inhibisi neuronal, untuk kontrol temporal dan spasial yang ketat dari pensinyalan transsinaptik, modulasi temporal eksitabilitas neuronal, dan untuk mempertahankan aktivitas "alat pacu jantung" osilasi di banyak wilayah otak. Sebagian besar neuron yang mengandung GABA adalah interneuron, yang mengontrol eksitabilitas sirkuit lokal dalam wilayah otak tertentu, meskipun beberapa jalur proyeksi utama, terutama yang timbul di talamus dan korteks adalah GABAergik

(Nuss, 2015).

GABA dapat ditemukan di seluruh sistem saraf pusat, meskipun sebagian besar terlokalisasi di interneuron. Neuron GABAergik merupakan bagian dari jalur saraf yang menghubungkan berbagai struktur otak yang membentuk sirkuit saraf dan, dengan cara itu, mengatur aktivitas wilayah-wilayah ini (Kaczmariski *et al.*, 2023).

2.3.2 Fisiologi *gamma-aminobutyric acid*

GABA terutama disintesis dari glutamat oleh glutamat dekarboksilase (GAD) di dalam tubuh. Dua isoform GAD telah diidentifikasi: GAD65 dan GAD67, yang berasal dari dua cDNA dari satu gen terpisah. Selain ada di sistem saraf, GAD juga didistribusikan di jaringan lain di luar sistem saraf termasuk hati, ginjal, pankreas, testis, ovum, saluran telur, adrenal, ganglia simpatis, saluran pencernaan, dan eritrosit yang bersirkulasi. Sumber GABA lainnya adalah spermina, spermidina, ornitina, dan putresin yang mengalami deaminasi dan dekarboksilasi untuk menghasilkan GABA. GABA yang dikemas dalam vesikel sinaptik oleh transporter GABA vesikular (VGAT) dilepaskan ke celah sinaptik di bawah pemicu masuknya Ca^{2+} untuk menggabungkan reseptor GABA sebelum memainkan peran fisiologis. Dalam fisiologi normal, GABA memiliki kesulitan untuk melewati sawar darah-otak, meskipun beberapa transporter (transporter GABA (GAT)/transporter betaine-GABA) mampu mengangkut GABA (Chen *et al.*, 2019).

Fungsi fisiologis GABA serta keterlibatannya dalam patogenesis

berbagai penyakit jelaskan sebagai berikut (Kaczmariski *et al.*, 2023):

1. Fungsi fisiologis pada tingkat molekuler GABA
 - a. Neurotransmitter penghambat utama
 - b. Modulasi neurotransmisi eksitatori
 - c. Pengaturan waktu dan sinkronisasi sinyal neuronal
 - d. Pengatur neurogenesis
 - e. Mencegah eksitotoksisitas
2. Fungsi otak fisiologis
 - a. Kontrol tidur
 - b. Kontrol suasana hati/kecemasan
 - c. Perkembangan saraf
 - d. Pengaturan sistem neuroendokrin
 - e. Fungsi di luar sistem saraf pusat (misalnya, kontrol motilitas gastrointestinal, modulasi tonus saluran napas, pengaturan sekresi insulin, somatostatin, dan glukagon)
3. Disregulasi sistem GABAergik/glutamatergik dan penyakit yang ditimbulkannya
 - a. Gangguan tidur (insomnia, hipersomnia)
 - b. Penyakit perkembangan saraf (autisme)
 - c. Penyakit neurodegeneratif (penyakit Alzheimer, penyakit Huntington, penyakit Parkinson,)
 - d. Gangguan suasana hati (depresi)
 - e. Kecanduan

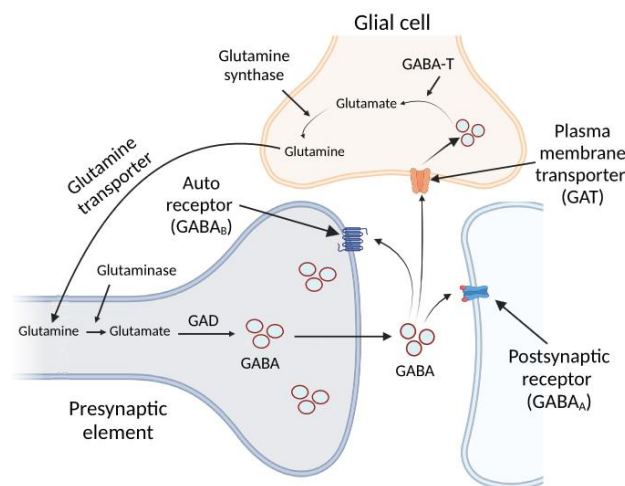
- f. Skizofrenia
- g. Epilepsi
- h. Cedera otak traumatis

2.3.3 Metabolisme dan degradasi *gamma-aminobutyric acid*

Otak mengandung konsentrasi tinggi GABA dengan nilai rata-rata 2–3 mmol/g berat basah (20–30 mmol/g protein) dan distribusi regional 10–30 mmol/g protein, sedangkan sebagian besar jaringan perifer memiliki kandungan GABA rendah, yaitu sekitar 1% dari yang ada di otak. Di antara organ perifer, GABA melimpah di pankreas, dan penelitian terkini menunjukkan bahwa sistem GABA pankreas memainkan peran penting dalam melindungi pankreas dan mengatur metabolisme insulin (Braga, Thongngam dan Kumrungsee, 2024). Pada individu sehat, konsentrasi GABA plasma sebesar $13,40 \pm 2,75$ ng/mL (Bie *et al.*, 2021).

Dengan adanya enzim GABA-transaminase (GABA-T), GABA dikatabolisme menjadi suksinat semialdehid (SSA) melalui transaminasi dengan ko-substrat α -ketoglutarat. Selanjutnya, SSA dioksidasi oleh SSA dehidrogenase (SSADH) menjadi suksinat, suatu konstituen dari siklus asam trikarboksilat (TCA). GABA-T diekspresikan secara tinggi dalam sel glia manusia dan bertanggung jawab untuk membersihkan GABA yang dilepaskan dari sinaps untuk mengubah GABA menjadi glutamat, yang kemudian dimasukkan ke dalam kumpulan glutamin (Gambar 3). Selain ekspresinya dalam sel glia, GABA-T juga diekspresikan dalam sel endotel kapiler otak, di mana ia diyakini bertindak sebagai enzim metabolisme

neurotransmitter yang mungkin menghidrolisis GABA yang bersirkulasi dan melindunginya agar tidak memasuki otak. Pada organ perifer, GABA-T diekspresikan secara tinggi di hati dan, sampai batas tertentu, di pankreas dan ginjal (Braga, Thongngam dan Kumrungsee, 2024).



Gambar 2.2. Katabolisme dan anabolisme GABA
Sumber: (Braga, Thongngam dan Kumrungsee, 2024)

Pada Gambar 2, GABA transaminase (GABA-T) yang diekspresikan secara tinggi dari sel glia bertanggung jawab atas pembersihan GABA yang dilepaskan dari sinaps untuk mengubah GABA menjadi glutamat, yang dimasukkan ke dalam kumpulan glutamin. Kemudian, glutamin diangkut dari sel glia ke elemen presinaptik, tempat glutamin diubah kembali menjadi glutamat. Kemudian, glutamat diubah menjadi GABA oleh dekarboksilase asam glutamat (GAD) (Braga, Thongngam dan Kumrungsee, 2024).

2.3.4 Reseptor GABA

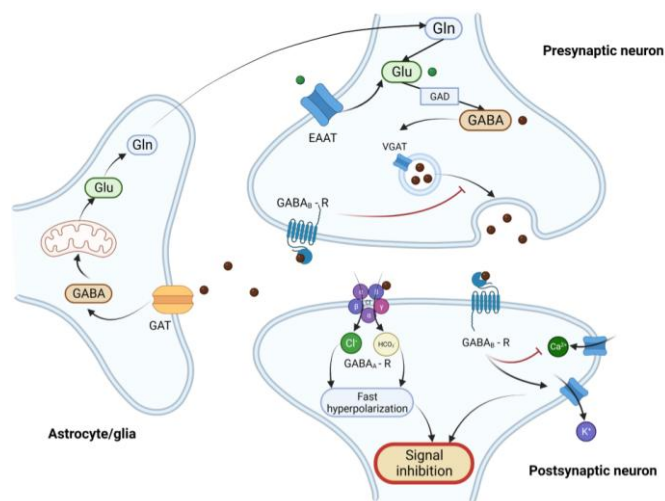
Penghambatan neuronal oleh GABA dimediasi oleh dua kelas reseptor GABA yang berbeda. Reseptor GABA_A ionotropik adalah saluran

klorida berpagar ligan yang bekerja cepat yang bertanggung jawab atas penghambatan cepat, sementara reseptor GABA_B metabotropik digabungkan secara tidak langsung melalui protein-G ke saluran kalsium atau kalium untuk menghasilkan respons penghambatan yang lambat dan berkepanjangan. Aktivasi reseptor GABA_A menyebabkan peningkatan konduktansi klorida yang segera dan substansial melintasi membran sel, yang membuat neuron tidak dapat meningkatkan potensial aksi dan menyebabkan penghambatan "fasik" neuron. Selain itu, konsentrasi GABA yang rendah (submikromolar) di ruang ekstraseluler dapat secara terus-menerus mengaktifkan reseptor GABA_A ekstrasinaptik untuk menghasilkan keadaan penghambatan yang persisten atau "tonik", dimana neuron akan menjadi kurang responsif terhadap rangsangan eksitatori (Nuss, 2015).

Reseptor GABA_A membentuk heteropentamer yang bertindak sebagai saluran klorin transmembran yang terdiri dari lima subunit, dua subunit α , dua β , dan satu γ (dapat juga berisi subunit δ , ϵ , θ , π). Terdapat 19 gen subunit yang mengkode enam α (α 1-6), tiga β (β 1-3), tiga γ (γ 1-3), tiga ρ (ρ 1-3), dan satu dari subunit δ (δ), ϵ (ϵ), π (π), dan θ (θ). Komposisi reseptor GABA_A berbeda di wilayah tertentu di SSP dan bahkan dalam satu neuron. Isoform GABA_A yang paling umum terdiri dari subunit α 1, β 2, dan γ 2. Isoform reseptor yang berbeda berbeda dalam hal sifat fungsional dan farmakologis. Secara morfologis GABA_A terdiri dari tiga domain yang penting untuk target farmakologisnya, domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain ekstraseluler. Aktivasi

reseptor menghasilkan masuknya ion klorin dengan cepat yang mengakibatkan hiperpolarisasi dan penghambatan fungsional neuron postsinaptik (Kaczmariski *et al.*, 2023).

Reseptor GABA_B (GABABR) bekerja secara tidak langsung pada neurotransmisi melalui protein G dan pembawa pesan intraseluler, dan memediasi respons neuron yang lambat. Ringkasan neurotransmisi GABAergik diilustrasikan pada Gambar 3 (Kaczmariski *et al.*, 2023).



Gambar 2.3. Ilustrasi skematis neurotransmisi GABAergik dan siklus GABA/glutamat
Sumber: (Kaczmariski *et al.*, 2023)

Pada Gambar 3, GABA merupakan neurotransmitter penghambat yang paling penting. GABA disintesis dari glutamat (Glu) pada neuron GABAergik presinaptik oleh glutamat dekarboksilase (GAD) dan selanjutnya diangkut ke vesikel sinaptik melalui transporter GABA vesikular (VGAT). Setelah depolarisasi neuron presinaptik, GABA dilepaskan ke kunci sinaptik, tempat ia mengikat reseptor pascasinaptik dan presinaptiknya. Ada dua jenis reseptor GABA – reseptor GABA_A ionotropik

(GABAA-R) dan reseptor GABAB metabotropik. Reseptor GABAA merupakan heteropentamer yang membentuk saluran klorida, yang setelah pengikatan ligan menjadi permeabel dan memungkinkan masuknya ion klorida dan pada tingkat yang lebih rendah ion karbonat, yang menghasilkan hiperpolarisasi cepat neuron pascasinaptik. Reseptor GABAB adalah reseptor metabotropik yang berpasangan dengan protein G, yang bekerja melalui penghambatan adenilat siklase, penghambatan saluran kalsium (Ca^{2+}) dan melalui aktivasi langsung saluran ion kalium (K^{+}) yang mengakibatkan penghambatan pelepasan neurotransmitter dan modulasi eksitabilitas neuron. Aktivasi reseptor GABA presinaptik mengakibatkan penghambatan pelepasan GABA dari neuron presinaptik. Jumlah GABA yang berlebihan diambil dari matriks ekstraseluler oleh transporter GABA (GAT) dalam astrosit, dan selanjutnya dimetabolisme melalui serangkaian reaksi enzimatik dan siklus Krebs menjadi glutamat dan glutamin (Gln). Kemudian glutamin diangkut ke neuron presinaptik di mana ia berfungsi sebagai substrat untuk sintesis glutamat dan GABA. Proses daur ulang GABA ini disebut siklus glutamin-glutamat/GABA. Glutamat juga dapat diangkut ke neuron presinaptik melalui transporter asam amino eksitatori (EAAT) dari matriks ekstraseluler (Kaczmarek *et al.*, 2023).

2.3.5 Peran *gamma-aminobutyric acid* pada kecemasan

Neurotransmisi GABAergik di amigdala merupakan kandidat yang menjanjikan untuk modulasi respons terkait kecemasan. Sejumlah

penelitian pada hewan percobaan telah memberikan bukti peran penting neurotransmisi GABAergik di amigdala dalam modulasi perilaku terkait kecemasan. Misalnya, infus GABA atau agonis reseptor GABA ke dalam amigdala menurunkan ukuran ketakutan dan kecemasan pada beberapa spesies hewan sementara infus antagonis GABA cenderung memiliki efek anxiogenik. Demikian pula, penonaktifan selektif ekspresi enzim sintesis GABA glutamat asam dekarboksilase di amigdala menyebabkan hilangnya respons ansiolitik terhadap benzodiazepin. Neuron-neuron GABAergik memodulasi utama dalam penghantaran informasi yang terkait dengan kecemasan di amigdala (Nuss, 2015).

Ekspresi kecemasan melibatkan aktivitas terkoordinasi dari berbagai jalur otak yang melibatkan berbagai neurotransmitter, yang semuanya berinteraksi dan dimodulasi oleh relai sinaptik lokal dan jauh. Peran neurotransmitter penghambat GABA dianggap sebagai pusat pengaturan kecemasan dan sistem neurotransmitter ini merupakan target benzodiazepin dan obat-obatan terkait yang digunakan untuk mengobati gangguan kecemasan. Namun demikian, harus diakui bahwa GABA bukanlah satu-satunya neurotransmitter yang penting dalam modulasi respons kecemasan di amigdala, dan banyak neurotransmitter lain yang terlibat, termasuk serotonin, peptida opioid, endokannabinoid, neuropeptida, oksitosin, dan hormon pelepas kortikotropin (Nuss, 2015)

Neurotransmisi GABA yang tidak teratur juga terkait dengan kecemasan dan insomnia. Hubungan antara kecemasan dan sinyal

GABAergik didukung oleh temuan praklinis perilaku kecemasan yang berhubungan dengan penghambatan kronis sintesis GABA dan gangguan efek ansiolitik diazepam karena penurunan kadar glutamat dekarboksilase (Cutler, Mattingly dan Maletic, 2023). Penghambatan neuronal GABA dimediasi melalui reseptor GABA dengan reseptor GABA_A yang penting dalam mengendalikan rangsangan otak dan memodulasi kecemasan. Reseptor GABA_A adalah saluran ion klorida yang terbuka sebagai respons terhadap GABA dan dipengaruhi melalui obat-obatan seperti benzodiazepin, barbiturat, dan, yang lebih baru, melalui penghirupan senyawa aromatik tertentu (Hartley dan McLachlan, 2022). Kemampuan GABA untuk mempengaruhi pola gelombang otak dan melaporkan peningkatan gelombang alfa dan penurunan gelombang beta yang menunjukkan relaksasi (Almutairi, Sivadas dan Kwakowsky, 2024).

2.4 *Grounding Therapy*

2.4.1 Definisi dan manfaat *grounding therapy*

Grounding therapy merupakan salah satu metode psikoterapi untuk mengurangi kecemasan, dan dapat dilakukan oleh semua orang. Konsep grounding adalah ketika seseorang secara fisik, mental, dan emosional terpusat dan seimbang. *Grounding* menurut salah satu psikoterapis tubuh, meningkatkan *grounding* dengan menyingkapkan hakikat adanya psiko-fisik, di sini dan saat ini dalam kaitannya dengan tingkat dukungan fisik dan emosional dari ground, atau kemampuan untuk grounding (menginjakkan

kaki di tanah). Meningkatkan grounding dengan intervensi terstruktur pada depresi, kondisi pascatrauma, dan untuk gangguan somatoform dapat digunakan secara luas di antara psikoterapi tubuh klinis dan terapis gerakan. Intervensi untuk grounding membantu meningkatkan fungsi individu, pengaturan emosi, dan kesadaran emosional (Riyanto *et al.*, 2021).

Pengalaman traumatis, stres yang meningkat, atau krisis cenderung mengaktifkan reaksi fisiologis yang intens dan emosi yang meluap, praktisi perlu mempelajari cara mengatasinya sebelum berfokus pada penanganan trauma atau menetralkan respons stres yang intens. Grounding merupakan sumber daya penting dalam pengaturan emosi dan pemulihan trauma. Strategi ini merupakan alat yang sangat baik untuk memodulasi gairah dan menstabilkan emosi pasien. Strategi ini mengurangi reaksi pascatrauma, memungkinkan perhatian diarahkan kembali ke lingkungan saat ini, dan berlabuh di masa kini, sehingga membedakan masa lalu dari masa kini. Strategi ini memiliki aspek yang menenangkan, memulihkan rasa tenang dan aman, meningkatkan kontrol, dan mengurangi risiko disosiasi (Berberat, 2023).

2.4.2 Teknik Grounding 5, 4, 3, 2, 1

Teknik grounding meliputi visualisasi terbimbing, relaksasi, latihan kesadaran, gerakan, intervensi berbasis sensorik, pertanyaan berbasis kekuatan, dan orientasi spasial dan temporal. Bergantung pada gejala pasien, praktisi kesehatan mental memilih cara yang tepat untuk pasiennya.

Salah satu teknik grounding yang paling umum adalah berbasis sensorik. Teknik 5, 4, 3, 2, 1 melibatkan kelima indra (pendengaran, penglihatan, sentuhan, penciuman, dan pengecapan) untuk meningkatkan kesadaran akan pengalaman sensorik. Misalnya, individu akan menjelaskan (Berberat, 2023):

- a. warna dan bentuk lima objek di dekatnya,
- b. empat suara saat ini (misalnya, mobil, kereta api, atau sepeda motor yang lewat, orang-orang berbicara, hujan turun, anak-anak tertawa),
- c. tiga sensasi sentuhan dengan menyentuh berbagai objek (misalnya, kursi, karpet, meja, selimut, bola stres, bantal yang diremas, boneka binatang) dan merasakan suhu, berat, dan teksturnya,
- d. dua bau (misalnya, minyak esensial, parfum, bunga, lilin beraroma),
- e. satu rasa (misalnya, kopi pagi, air, permen karet, permen, atau lemon).

Jika tidak ada yang tersedia di lingkungan sekitar, orang tersebut diminta untuk fokus pada sesuatu yang baru saja dimakan.

Teknik berbasis sensorik dapat dipraktikkan bersama-sama atau terpisah, dengan hanya berfokus pada satu indra pada satu waktu. Misalnya, praktik sederhana adalah dengan mencelupkan tangan ke dalam air hangat selama beberapa detik, beralih ke air dingin, dan berfokus pada sensasi di tangan. Jika orang tersebut berada di rumah, ia dapat mandi air hangat dan bergantian dengan air dingin. Tak perlu dikatakan lagi, penting untuk menyesuaikan instruksi sesuai dengan lokasi. Rangsangan pendengaran, penciuman, dan pengecapan sulit diidentifikasi di ruang

terapi atau ruang kedap suara. Ditambah lagi, jika individu tersebut bingung, kewalahan, atau terdisosiasi, praktisi harus lebih direktif dan mengajukan pertanyaan yang tepat seperti: "Temukan tiga benda biru di ruangan, dua benda merah" atau "Apa yang Anda lihat di dinding ini?". Teknik reorientasi berfokus pada orientasi spasial dan temporal, yang bertujuan untuk membedakan masa lalu dari masa kini, terutama ketika individu yang terluka dan trauma di dalam dirinya diaktifkan kembali. Beberapa contoh penjangkaran usia seseorang saat ini adalah (Berberat, 2023):

- a. Mengatakan dengan suara keras: "Usia saya... tahun. Tanggal hari ini adalah.... dan sekarang pukul Saya tinggal di..., saya sekarang berada di kantor psikoterapis saya dan saya aman sekarang."
- b. Melihat tangan atau ciri fisik lainnya (misalnya, tinggi badan, wajah) dan menyadari bahwa itu bukan lagi ciri anak-anak meningkatkan perasaan berakar pada masa kini dan kesadaran menjadi orang dewasa yang memiliki pilihan.
- c. Memperhatikan benda apa pun di lingkungan yang menunjukkan bahwa benda itu tidak lagi berada di masa trauma (misalnya, perangkat elektronik baru-baru ini, hadiah yang baru saja diterima).

Di akhir sesi, ada baiknya menggunakan imajinasi terbimbing dan membayangkan, misalnya, menyingkirkan sensasi, emosi, pikiran, dan gambaran yang mengganggu ke dalam wadah yang akan dikunci. Kemudian, latihan pernapasan dan relaksasi bersama dengan tempat aman pasien adalah teknik landasan yang sangat baik untuk menutup sesi

dengan damai. Meskipun latihan pernapasan merupakan teknik menenangkan yang sangat baik, latihan ini dapat dikontraindikasikan atau digunakan dengan sangat hati-hati pada pasien yang sudah berada dalam kondisi hipoaktivasi dan memiliki kecenderungan untuk mengalami disosiasi (Berberat, 2023).

2.4.3 Efek *grounding therapy* pada neurotransmitter dan sinyal otak

Peradangan menurunkan kadar dopamin di otak, yang menyebabkan penurunan suasana hati, hilangnya motivasi, dan anhedonia. Peradangan menurunkan kadar dopamin di otak, yang mengubah otak dari berpikir positif menjadi berpikir negatif. Saat dopamin menurun, otak beralih dari merasa mampu dan termotivasi menjadi merasa tidak mampu dan tidak termotivasi. Secara umum, peradangan menciptakan gangguan motivasi, dan mencegah berpikir optimis serta mencegah menilai secara akurat apa yang mampu dilakukan. *Grounding therapy* telah terbukti mengurangi peradangan, dan secara khusus terbukti mengurangi sitokin inflamasi yang berdampak langsung pada kadar dopamin otak. Sitokin inflamasi memiliki pengaruh langsung pada suasana hati dan tingkat motivasi sehingga *grounding therapy* meningkatkan suasana hati. Dengan mengurangi sitokin inflamasi, *grounding therapy* memberikan dorongan dopamin alami ke otak. Efek antiinflamasi alami yang kuat ini adalah mekanisme kerja di balik kemampuan bumi untuk meningkatkan suasana hati, meningkatkan energi, dan mencerahkan pandangan (Koniver, 2023).

Selain mengurangi peradangan, mekanisme kerja *therapy grounding* adalah dapat mengubah sinyal otak hampir seketika atau berperan sebagai neuromodulator. *Grounding therapy* meningkatkan pola gelombang otak alfa dan kualitas tidur pada pasien dengan penyakit otak organik atau Alzheimer. Grounding mengalihkan otak dari gelombang beta yang tegang ke pola gelombang alfa yang menenangkan. Meskipun grounding telah terbukti mendukung fungsi otak dengan mengurangi peradangan, meningkatkan suasana hati, dan bahkan mengubah pola gelombang otak, ada jalur baru bahwa grounding bahkan dapat membantu meningkatkan kejernihan mental dan membantu pengambilan keputusan. Ada koherensi antara medan listrik bumi (Resonansi Schumann) dan otak manusia dalam studi EEG/ELF waktu nyata menemukan bahwa terdapat koherensi yang signifikan antara aktivitas listrik keduanya. Koherensi maksimum ditemukan di girus parahipokampus otak dan koherensi tersebut bertahan cukup lama agar pemrosesan interaktif dapat terjadi antara ionosfer bumi dan otak manusia (Koniver, 2023).

Aktivitas listrik dari bumi membuat sinkronisasi yang terukur di korteks serebral kita dalam besaran yang memungkinkan terjadinya kopling waktu nyata antara resonansi Schumann dan aktivitas serebral cukup lama agar pemrosesan informasi dapat terjadi. Bumi meningkatkan kemampuan kita untuk menerima informasi orientasi tanpa mengganggu kognisi. Karena tempat aktivitas listrik paling kohesif, girus parahippocampal dari korteks serebral otak (Koniver, 2023).

2.4.4 Terapi yang mempengaruhi kecemasan dan *gamma-aminobutyric acid*

Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh terapi panca indera multidimensi terhadap pasien dengan depresi atau kecemasan dengan hasil bahwa terapi panca indera multidimensi memperbaiki gejala depresi atau gejala kecemasan (Lee *et al.*, 2014). Penelitian mengkaji pengaruh penerapan terapi teknik terhadap masalah kecemasan di lingkungan mahasiswa pascasarjana program magister keperawatan diberikan *grounding therapy* diperoleh hasil tingkat kecemasan sedang yang awalnya 27,3% setelah diberikan intervensi menjadi 6,1%, kecemasan ringan yang awalnya mendapat skor 54,5% setelah diberikan intervensi menjadi 24,2%, dan tidak cemas nilai sebelumnya 18,2% menjadi 69,7%. Terdapat perubahan penurunan tingkat kecemasan yang didapatkan setelah diberikan intervensi (Riyanto *et al.*, 2021).

Penelitian pada tikus dibagi secara acak menjadi empat kelompok: tikus normal naif (Normal), tikus yang mengalami stres imobilisasi selama 21 hari (Kontrol), tikus yang mengalami stres selama 21 hari + earthing mat selama 7 hari (A7) atau 21 hari (A21). Perilaku seperti depresi dan kecemasan diukur dengan uji renang paksa (FST), uji suspensi ekor (TST) dan labirin plus elevasi (EPM). Menggunakan imunohistokimia, ekspresi faktor pelepas kortikotropin (CRF) dan imunoreaktivitas c-Fos dianalisis di otak. *Grounding therapy* mengurangi perubahan perilaku yang disebabkan stres dan ekspresi imunoreaktivitas c-Fos dan CRF di otak. *Grounding*

therapy memiliki potensi untuk meningkatkan respons terkait stres melalui regulasi sistem kortikotropinergik (Park *et al.*, 2023).

Pada penelitian Irman *et al.* (2020) menganalisis pengaruh terapi musik *gong waning* selama 3 hari terhadap kecemasan pada pasien *acute coronary syndrome* dengan hasil bahwa *trait anxiety* dan *state anxiety* mengalami penurunan signifikan. Terdapat penurunan tingkat kecemasan yang lebih besar pada pasien dengan terapi musik *gong waning* dibandingkan kontrol. Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan oleh Streeter *et al.* (2010) bahwa intervensi yoga selama 12 minggu berhubungan dengan peningkatan suasana hati dan kecemasan serta peningkatan kadar GABA yang lebih besar daripada latihan jalan kaki.

Tabel 2.1. Ringkasan Penelitian Sebelumnya

Nama (tahun)	Judul	Tujuan	Subyek	Intervensi	Outcome	Hasil
Lee <i>et al.</i> (2014)	The Effect of Multidimensional Five Senses Treatment on Patients with Depression or Anxiety	Menguji pengaruh pengobatan lima indera multidimensional pada pasien dengan depresi atau kecemasan.	Pasien dengan depresi atau kecemasan pada pasien depresi atau kecemasan yang mengunjungi klinik neuropsikiatri pengobatan Korea..	Pengobatan lima indera multidimensional	STAI-X1, X2, BDI, BAI, dan PAS digunakan untuk menentukan apakah suasana hati (depresi atau kecemasan) pasien membaik	Terapi panca indera multidimensi memperbaiki gejala depresi atau gejala kecemasan
Riyanto <i>et al.</i> , (2021)	The effect of grounding technique therapy towards reducing the anxiety level of students in the final level of master of nursing Jenderal Achmad Yani University Cimahi	Mengetahui pengaruh penerapan teknik <i>grounding therapy</i> dalam mengatasi masalah kecemasan	mahasiswa pascasarjana program magister keperawatan..	<i>Grounding therapy</i>	Kecemasan dengan kuesioner HARS	Terdapat perubahan penurunan tingkat kecemasan yang didapatkan setelah diberikan intervensi

Park et al. (2023)	The Effect of Earthing Mat on Stress-Induced Anxiety-like Behavior and Neuroendocrine Changes in the Rat	Menyelidiki efek perilaku terkait stres dari alas grounding dan mekanisme neurohormonalnya	Tikus jantan Sprague–Dawley. Tikus dibagi secara acak menjadi empat kelompok: kelompok normal (Normal), kelompok stres imobilisasi 21 hari (Kontrol), kelompok stres 21 hari + grounding therapy	Grounding therapy selama 7 hari atau 21 hari	Perilaku seperti depresi dan kecemasan diukur dengan tes renang paksa (FST), tes gantung ekor (TST), dan labirin plus yang ditinggikan (EPM) dan pengukuran kortikotropin (CRF) dan imunoreaktivitas c-Fos di otak.	Grounding therapy berpotensi untuk meningkatkan respons terkait stres melalui pengaturan sistem kortikotropiner gik.
Irman et al. (2020)	The Influence of Gong Waning Music Therapy toward Anxiety in Patients with Acute Coronary Syndrome	Pengaruh terapi musik gong waning selama 3 hari terhadap kecemasan	Pasien acute coronary syndrome	Gong waning selama 3 hari	Trait anxiety dan state anxiety dengan State Trait Anxiety Inventory (STAI)	Terdapat penurunan tingkat kecemasan yang lebih besar pada pasien dengan terapi musik gong waning dibandingkan kontrol.
Street et al. (2010)	Effects of Yoga Versus Walking on Mood, Anxiety, and Brain GABA Levels: A Randomized Controlled MRS Study	Meneliti perubahan suasana hati, kecemasan, dan kadar GABA spesifik untuk yoga atau terkait dengan aktivitas fisik.	Subjek sehat tanpa gangguan medis/psikiatrik	Yoga atau intervensi berjalan kaki yang sesuai secara metabolik selama 60 menit 3 kali seminggu selama 12 minggu.	Suasana hati dan kecemasan Menggunakan skor ExerciseInduced Feeling Inventory (EIFI), dan Spielberger State–Trait Anxiety Inventory (STAI) serta kadar GABA talamus.	Intervensi yoga selama 12 minggu berhubungan dengan peningkatan suasana hati dan kecemasan serta peningkatan kadar GABA yang lebih besar daripada latihan jalan kaki.