

## BAB II

### LANDASAN TEORI

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. Musik

###### a. Pengertian

Musik adalah bunyi dari suatu benda yang bergetar yang dibentuk secara harmonis dengan nada tertentu. Musik dihantarkan ke organ pendengaran sehingga dapat menimbulkan persepsi tertentu pada individu (Monty, 2005). Menurut Mutaqqin (2008), sebagai suatu karya seni musik harus memiliki unsur melodi, harmoni, ritme, timbre, tempo, dinamika, bentuk, dan ekspresi. Dalam musik terdapat performa, improvisasi, serta makna kultural dan religi. Seperti aktifitas lainnya, musik juga membawa kesenangan tersendiri serta membawa emosi positif (Dissanayake, 2008).

###### b. Musik Klasik

Musik klasik mengalami perkembangan yang digolongkan menjadi periode waktu, yaitu: Era Kuno (Sebelum 600), Era Abad Pertengahan (600-1450), Era Renaisans (1450-1600), Era Barok (1600-1750), Era Klasik (1750-1820), Era Romantik (1820-1900), dan Era Kontemporer (1900-Sekarang). Pada era klasik, terjadi perubahan pada musik klasik yang kemudian menjadi karakteristiknya hingga kini. Musik klasik sendiri berkembang dengan dipengaruhi beberapa hal seperti gaya rokoko dari Perancis dan gaya sentimental yang berkembang di tahun 1750 sampai sekitar

*commit to user*

1760 di Jerman. Namun, idealisme musik klasik sejatinya berasal dari Yunani Kuno, yang kemudian diperkuat oleh hadirnya komposer-komposer pada masa tersebut yaitu: Joseph Haydn, Wolfgang Amadeus Mozart, Christoph Willibald Gluck, dan Ludwig van Beethoven. Pada masa ini, untuk pertama kalinya musik instrumental dianggap lebih penting ketimbang musik vokal. Asambel yang berkembang sebelumnya digantikan oleh orkestra dan musik kamar seperti trio, kuartet, kuintet. Bentuk musik klasik yang terpenting adalah bentuk sonata, yang digunakan pada simfoni, sonata, dan konserto (Mutaqqin, 2008).

c. Kemiripan Musik Jawa dengan Musik Klasik

Dalam musik terdapat komponen fisik dan komponen psikologik. Komponen fisik berasal dari vibrasi suatu objek, yaitu dapat berupa intensitas, frekuensi, amplitudo, dan fase. Komponen psikologik dalam musik dapat berupa warna suara (*timbre*), tempo, *pitch*, dan dinamika (Finahari et al., 2016; Herawaty et al., 2014). Adanya komponen psikologik ini dapat menjelaskan bagaimana musik mempengaruhi kondisi emosional seseorang, sebagaimana yang dipelajari dalam psikoakustik. Dalam psikoakustik dipelajari bagaimana respons yang timbul berdasarkan persepsi dari karakteristik suatu audio dasar. Dengan menganalisa dari komponen fisiknya, audio yang kompleks dapat 'diekstraksi' menjadi audio dasar (Finahari et al., 2016).

Beberapa penelitian telah dilaksanakan untuk menilai kemiripan musik Jawa dengan musik klasik, seperti yang dilakukan

*commit to user*

oleh Kurniawan (2012), Herawaty et al. (2014), Finahari et al. (2016). Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak yang menganalisa kesamaan audio melalui metode perhitungan dan analisa grafik tertentu.

Penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan (2012) membandingkan musik Jawa dengan musik klasik menggunakan metode *Mel Frequency Cepstral Coefficient* (MFCC) dan *Beat Strength*. Dalam penelitian tersebut Kurniawan (2012) membandingkan lima musik Jawa yang masing-masing dibandingkan dengan dua musik klasik. Musik Jawa yang digunakan adalah Ladrang Harjuna Mangsah, Gendhing Lagu, Giro Kecak-Kecik, Ladrang Ayun-Ayun, Ladrang Balabak, Gendhing Tukung, sedangkan musik klasik yang digunakan yaitu *March of The Priests from The Magic Flute* dan *Piano Sonata in C Major*. Dengan metode MFCC maka dapat dilihat kemiripan proses visualisasi dengan menggunakan *hamming window* dan konversi RGB. Dengan metode *Beat Strength* akan didapatkan nilai PEAK dan SUM pada *Beat Histogram*, sehingga dapat diperoleh ritme atau pola ketukan suatu audio. Dengan mengetahui karakteristik ritme, maka dua audio dengan tempo yang sama dapat dibandingkan (Tzanetakis et al., 2002).

Dengan metode MFCC, diperoleh hasil bahwa musik Jawa yang diteliti memiliki tingkat kemiripan sebesar 98,0% dibandingkan dengan *March of The Priests from The Magic Flute*, dan 90,3%

dibandingkan dengan *Piano Sonata in C Major*. Selain itu dengan metode *Beat Strength*, musik Jawa memiliki kemiripan sebesar 89,8% dibandingkan dengan *March of The Priests from The Magic Flute*, dan 72,6% dibandingkan *Piano Sonata in C Major*. Sebagai contoh, dari perbandingan nilai SUM yang diperoleh (dengan nilai rentang 0 sampai 1), musik Jawa Giro Kecak-Kecik yang dibandingkan dengan musik klasik *March of The Priests from The Magic* memiliki perbandingan nilai SUM sama dengan 1. Sedangkan musik Jawa yang memiliki perbandingan nilai SUM tertinggi jika dibandingkan dengan musik klasik *Piano Sonata in C* adalah Ladrang Balabak, yang memiliki nilai sama dengan 0,73.

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Herawaty et al. (2014) menggunakan musik Jawa Gending Tejanata yang dibandingkan dengan musik klasik karya Mozart yaitu *The Magic Flute* (piano). Selain musik Jawa, dalam penelitian ini juga terdapat beberapa musik lain, seperti musik gamelan Bali, yang dibandingkan dengan musik klasik. Dengan menggunakan aplikasi, maka dari musik-musik tersebut diperoleh data berupa intensitas, frekuensi, tempo, dan *spectral envelope*. Berdasarkan analisis dari frekuensi dan intensitas audio, musik Jawa Gending Tejanata memiliki karakteristik paling mirip dengan musik klasik, namun *spectral envelope* dari musik Jawa tidak lebih dinamis dibandingkan musik klasik dan musik gamelan Bali.

Finahari et al. (2016) melakukan penelitian dengan membandingkan musik Jawa, yaitu Kebo Giro, dengan musik klasik *Piano Sonata K.310 mvt. 1* karya Mozart. Aplikasi yang digunakan adalah *Sony Sound Forge 7.0*. Metode yang digunakan adalah menganalisa audio dengan perangkat lunak yang kemudian ditampilkan dalam grafik temporal, grafik spektral, grafik *spectral envelope*, dan grafik temporo-spektral. Grafik temporal menunjukkan intensitas audio sepanjang waktu dijalankannya audio tersebut. Grafik spektral menunjukkan intensitas audio dalam rentang frekuensi tertentu sepanjang waktu dijalankannya audio. Grafik *spectral envelope* menunjukkan perubahan dari tampilan *spectral lines*, sedangkan grafik temporo-spektral menunjukkan adanya interaksi dari intensitas audio dengan frekuensi sepanjang waktu dijalankannya audio. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa musik Jawa Kebo Giro dan musik klasik *Piano Sonata K.310 mvt. 1* memiliki kemiripan karakteristik. Akan tetapi, musik Jawa Kebo Giro memiliki grafik temporal dan spektral dengan pola yang lebih dinamis, serta pola yang lebih jelas dan tajam pada grafik temporo-spektral. Selain itu, gambaran grafik *spectral envelope* yang lebih dinamis ditemukan pada musik Jawa.

Gambaran *spectral envelope* menunjukkan komponen psikologik dari suatu audio, yaitu warna suara (*timbre*) dan *pitch* (Rodet, 1998; Finahari et al., 2016). Berbeda dengan komponen fisik musik yang diterima oleh area auditorik primer tanpa menuju sistem

limbik, *spectral envelope* pada suatu audio selain dibawa ke area auditorik primer juga akan diterima oleh sistem limbik. Dengan demikian karakteristik dari *spectral envelope* akan menentukan bagaimana suatu musik atau audio dapat mempengaruhi kondisi emosional seseorang. Semakin besar perubahan dinamis dari bentuk *spectral envelope* pada suatu audio, maka semakin besar kemampuannya dalam mengubah kondisi emosional pendengarnya (Herawaty et al., 2014).

Bentuk dari *spectral envelope* merupakan gambaran dari resonansi yang menjadi komponen utama timbre (Mizuochi et al., 2005). Timbre merupakan fluktuasi temporal jangka panjang dari frekuensi atau amplitudo. Menurut Helmholtz (1954 dalam Mizuochi et al., 2005), *spectral envelope* berperan dalam identifikasi suara. Hal ini dikarenakan timbre, bersama dengan tempo musik, akan menciptakan memori eksplisit pada individu (Jäncke, 2008).

*Pitch* merupakan frekuensi fundamental atau frekuensi parsial yang dapat didengar, yang keseluruhannya membentuk harmoni. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menunjukkan keterkaitan antara *pitch* dengan emosi (dinilai dari derajat rasa senang dan *arousal*), namun hasil-hasil penelitian tersebut masih kontradiktif. Sebagian penelitian menunjukkan bahwa semakin tinggi *pitch* suatu lagu, maka akan meningkatkan *arousal* dan rasa senang pendengarnya, sedangkan penelitian lainnya menunjukkan hasil berlawanan. Selain itu, sebagian orang memiliki memori yang



baik terhadap *pitch* dan memori ini dapat ditingkatkan melalui pelatihan. (Jaquet et al., 2014).

## 2. Depresi

### a. Pengertian

Depresi merupakan bentuk gangguan mood yang ditandai dengan kehilangan energi dan minat, gangguan berpikir dan pengambilan keputusan, merasa bersalah, gangguan tidur dan makan, serta berpikir tentang kematian atau bunuh diri (Sadock et al., 2015). Penurunan mood pada pasien depresi ini berupa suatu perasaan sedih yang bersifat psikopatologis, susah, tidak gembira, kemurungan, dan keputusasaan. Pada tahap yang lebih ekstrim, timbul suatu pesimisme dan kehilangan harapan akan masa depan (Nuhriawangsa, 2004).

## b. Epidemiologi

Depresi merupakan gangguan mood yang kerap ditemukan. Prevalensi seumur hidup untuk depresi tertinggi dibandingkan dengan gangguan psikiatrik lainnya, yaitu hampir mencapai 17% (Sadock et al., 2015). Menurut WHO (2017), pada tahun 2015 penderita depresi mencapai 322 juta jiwa dalam segala usia di seluruh dunia. Jumlah penderita depresi meningkat sebanyak 18,4% terhitung dari tahun 2005 hingga 2015. Pada tahun 2015, depresi diderita oleh 3,7% dari total populasi atau 9.162.886 orang di Indonesia. Depresi merupakan penyakit non-fatal yang menjadi penyebab *health loss* yang utama. Bahkan, depresi juga menjadi kontributor utama sebagai penyebab terjadinya bunuh diri. Bunuh diri, sebagai salah satu manifestasi depresi berat, dilakukan oleh 788.000 jiwa di dunia pada tahun 2015, dan termasuk dalam 20 penyebab kematian terbanyak (WHO, 2017).

## c. Faktor Risiko

### 1) Usia

Depresi dapat terjadi pada berbagai usia. Sekitar 50% dari kasus, onset depresi terjadi pada usia 20-50 tahun, dengan rata-rata di usia 40 tahun (Sadock et al., 2015). Prevalensi depresi cenderung meningkat berdasarkan umur dimana prevalensi tertinggi ditemukan pada kelompok umur 55-74 tahun, sebesar 7,5% pada wanita, dan 5,5% pada pria. Tidak hanya pada orang tua, depresi juga ditemukan pada anak-anak berusia 15 tahun ke



atas dan dewasa muda (WHO, 2017). Depresi berat yang terjadi pada usia muda (kurang dari 20 tahun) kemungkinan memiliki hubungan dengan penggunaan alkohol dan zat terlarang (Ismail dan Siste, 2015).

#### 2) Jenis Kelamin

Pada semua kelompok umur ditemukan bahwa wanita lebih banyak terkena depresi. Di seluruh dunia, penderita depresi lebih banyak ditemukan pada wanita (5,1%) daripada pria (3,6%) (WHO, 2017). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan hormon, stresor psikososial yang berbeda, pengaruh melahirkan, serta cara menyikapi ketidakberdayaan (Ismail dan Siste, 2015). Diketahui bahwa kadar glukokortikoid pada wanita dan tikus betina lebih tinggi dibandingkan pada pria (Herbert, 2013).

#### 3) Riwayat keluarga

Pada penelitian dalam keluarga, ditemukan bahwa apabila salah satu orang tua menderita gangguan mood, terdapat risiko sebesar 10-25% terjadinya hal serupa pada sang anak. Risiko tersebut meningkat dua kali lipat apabila kedua orang tua menjadi penderita. Hal lain yang dapat meningkatkan risiko adalah jumlah anggota keluarga yang terkena serta lebih banyak terjadinya gangguan mood pada keluarga dekat (*first-degree relative*) (Sadock et al., 2015). Depresi berat juga ditemukan pada anak kembar dizigotik sebanyak 13-28%, serta pada kembar monozigotik sebesar 53-69% (Ismail dan Siste, 2015).

#### 4) Status pernikahan

Pada perempuan yang tidak menikah, terdapat kecenderungan yang lebih rendah untuk terkena depresi, tetapi pada laki-laki hal sebaliknya justru terjadi (Ismail dan Siste, 2015).

5) Faktor sosioekonomi dan budaya

Depresi lebih sering ditemukan di pedesaan dibandingkan perkotaan (Ismail dan Siste, 2015). Prevalensi pada kelompok ras tertentu juga tidak terlalu berbeda, namun kasus gangguan mood sering mengalami *underdiagnosis* apabila pasien dan pemeriksa memiliki ras atau latar belakang budaya yang berbeda (Sadock et al., 2015).

d. Etiologi

1) Faktor Biologik

a) Sistem monoaminergik dan neurotransmitter lainnya

Sistem monoaminergik, atau sistem neuromodulator, berperan dalam etiologi dan patogenesis depresi. Neurotransmitter monoaminergik yang berperan antara lain: norepinefrin, serotonin, dan dopamin (Sadock et al., 2015). Di otak, pusat emosi dan somatik diatur oleh ketiga neurotransmitter monoaminergik, yaitu serotonin, norepinefrin, dan dopamin, sedangkan pusat kognitif mendapat input dari norepinefrin serta sebagian dari dopamin dan histamin (Moret dan Briley, 2011).

Serotonin dihasilkan oleh nucleus raphe dorsalis batang otak. Dari neuron tersebut terdapat proyeksi serabut saraf menuju korteks, sistem limbik, *midbrain*, dan *hindbrain*. Selain di sistem saraf pusat, serotonin bekerja pada berbagai

sistem tubuh seperti pada sistem kardiovaskuler, respirasi, endokrin, dan gastrointestinal. Sebesar 95% serotonin yang ada dalam tubuh berada di traktus gastrointestinal, yang dihasilkan oleh sel enterokromafin. Serotonin berperan dalam modulasi proses perilaku, emosi dan mood, juga pada hal-hal lain yaitu: persepsi, marah, agresi, nafsu makan, fungsi seksual, rasa takut, dan respon stres (Berger et al., 2009). Diketahui bahwa serotonin bersifat oreksigenik (dapat meningkatkan nafsu makan) yang poten (Yadav et al., 2009). Serotonin di dalam glandula pineale juga akan mengalami konversi menjadi melatonin sehingga dapat mempengaruhi irama sirkadian (Zadeh et al., 2008).

Norepinefrin dihasilkan oleh locus coeruleus yang ada di batang otak. Akson noradrenergik berjalan ke beberapa bagian otak, yaitu ke cerebrum dan medulla spinalis (Sofuoglu dan Sewell, 2009). Akson tersebut paling banyak menuju ke korteks di lobus frontalis dan sistem limbik mulai dari amygdala, hipokampus, dan hipotalamus. Hal tersebut menunjukkan bahwa norepinefrin berperan dalam regulasi emosi dan fungsi kognitif, juga berbagai perilaku seperti: respons terhadap nyeri, nafsu makan, kesenangan, kepuasan seksual, dan agresivitas (Moret dan Briley, 2011).

Neuron yang menghasilkan dopamin berada di area retrorubral, *ventral tegmental area* (VTA), dan pars kompakta

substansia nigra (Dunlop dan Nemeroff, 2007). Neuron dopaminergik berproyeksi ke striatum dan korteks lobus frontalis, dan beberapa serabut juga menuju ke korteks perirhinal dan hipokampus (Sara, 2009). Secara anatomis neuron tersebut membentuk beberapa sistem yaitu sistem nigostriatal, sistem mesolimbik, dan sistem mesokortikal.

Sistem nigostriatal berawal dari pars kompakta substansia nigra menuju dorsal striatum (gabungan nukleus kaudatus dan putamen). Sistem tersebut berperan pada kontrol pergerakan dan kognisi. Motivasi, *reward system*, dan rasa senang diatur oleh sistem mesolimbik yang berawal dari VTA menuju nucleus accumbens, amygdala, dan hipokampus. Sedangkan neuron dopaminergik dari sistem mesokortikal berasal dari VTA menuju korteks prefrontal, korteks cinguli anterior, dan korteks entorhinal. Sistem mesokortikal ini berperan dalam konsentrasi dan fungsi eksekutif misalnya pada memori kerja (Malhi dan Berk, 2007; Dunlop dan Nemeroff, 2007).

Selain neurotransmitter monoaminergik, neurotransmitter lainnya diketahui juga memiliki peran. Pada pasien depresi ditemukan kadar kolin, prekursor asetilkolin, yang abnormal. Diketahui bahwa agonis asetilkolin dapat memicu gejala-gejala depresi, seperti: letargi, anergia, retardasi psikomotor, serta menyebabkan perubahan pada

tidur dan aktivitas aksis *hipothalamic-pituitary-adrenal* (HPA). Neurotransmitter inhibitorik yaitu GABA dan glisin juga mengalami penurunan, namun hal ini nampaknya kurang membawa peranan penting karena pemberian GABAergik pada pasien depresi kurang berefek. Sedangkan neurotransmitter eksitatorik yaitu glutamat, diketahui menyebabkan penurunan kognitif pada pasien depresi. (Sadock et al., 2015).

b) Gangguan Regulasi Hormon

Pada pasien depresi, terjadi gangguan ritme diurnal kortisol. Kortisol, atau sering disebut sebagai *stress hormone*, bekerja pada reseptor glukokortikoid yang pada otak terdapat di korteks lobus frontalis, korteks cinguli, hipokampus, amygdala, dan hipotalamus. Kortisol juga berperan dalam regulasi irama sirkadian (Herbert, 2013). Pada depresi yang dipresipitasi oleh adanya stres dapat terjadi hiperkortisolemia. Hal tersebut dapat mengakibatkan gangguan seperti berikut: menurunnya inhibitorik tonus serotonin, meningkatnya aktivitas norepinefrin, asetilkolin, atau *corticotropin-releasing hormone* (CRH), serta menurunnya jalur inhibisi umpan balik dari hipokampus (Sadock et al., 2015).

Pada pasien depresi sering ditemukan adanya disfungsi tiroid, yang ditandai dengan peningkatan kadar TSH (*thyroid stimulating hormone*) basal, maupun peningkatan atau penurunan respon TSH terhadap TRH (*thyroid-releasing*

*hormone*) (Sadock et al., 2015). Hormon tiroid diketahui dapat memicu pelepasan serotonin di otak (Bondy, 2002). Kondisi hipotiroidisme dapat meningkatkan risiko terjadinya gangguan mood dan kognitif (Joffe et al., 2013).

Kadar somatostatin pada cairan serebrospinal pasien depresi juga mengalami penurunan. Somatostatin bersama dengan CRH akan menghambat sekresi GH (*growth hormone*). Sekresi GH sendiri distimulasi oleh norepinefrin dan dopamin (Sadock et al., 2015).

c) Gangguan sistem imunitas

Pada depresi terjadi penurunan sistem imunitas selular, seperti penurunan proliferasi limfosit sebagai respons terhadap mitogen. Limfosit menghasilkan CRH, sitokin, dan interleukin. Hal ini berkaitan dengan terjadinya hiperkortisolemia dan gangguan sistem imun. Diketahui bahwa interleukin-1 (IL-1) dapat meningkatkan aktivasi gen yang meningkatkan sintesis glukokortikoid. Berbagai sitokin proinflamasi lainnya seperti IL-2, IL-4, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) serta *C-reactive protein* (CRP) juga meningkat (Pace et al., 2007), khususnya pada episode depresi dengan gambaran atipikal (Lamers et al., 2012). Hal tersebut dapat meningkatkan *signaling pathway* untuk proses inflamasi serta menurunkan sensitivitas reseptor glukokortikoid (Pace, Hu dan Miller, 2007). Selain



peran dari sistem imunitas bawaan, sistem imunitas adaptif juga terlibat. Salah satunya adalah sel T, yang diketahui memiliki fungsi neuroprotektif, juga mengalami disfungsi pada depresi (Miller, 2010).

d) Perubahan pada struktur dan fungsi otak

Regulasi emosi dilakukan oleh sistem limbik. Pada sistem limbik terdapat hubungan beberapa struktur otak yang membentuk suatu sirkuit, dikenal dengan sirkuit Papez, yang dinamakan sesuai penemunya. Sistem limbik ini selain mengatur emosi juga berperan sebagai penyimpanan memori (Palazidou, 2012). Terdapat empat regio di otak penyusun sistem limbik yang memiliki peranan penting dalam regulasi emosi, yaitu: prefrontal cortex (PFC) atau korteks prefrontal, korteks cinguli anterior, hipokampus dan amygdala (Sadock et al., 2013). Selain sirkuit Papez, juga terdapat hubungan antara korteks prefrontal-striatum-pallidum-thalamus-sistem limbik yang mempertahankan stabilitas emosional. Hubungan tersebut juga membantu dalam regulasi neurotransmisi dan neuroendokrin (Palazidou, 2012).

Hasil dari CAT (*computed axial tomography*) scan dan MRI (*magnetic resonance imaging*) scan menunjukkan adanya perubahan struktur pada sistem limbik dan regio lain yang berhubungan. Selain itu, dengan PET (*positron*

*emission tomography*) scan ditemukan adanya penurunan metabolisme otak di bagian anterior. Selain itu, aliran darah ke otak juga mengalami penurunan, terutama yang diperantarai oleh sistem dopamin mesolimbik dan mesokortikal. Metabolisme glukosa di beberapa region sistem limbik mengalami peningkatan, terutama pada pasien dengan depresi berat rekuren dan memiliki riwayat keluarga gangguan mood. Meningkatnya metabolisme glukosa diduga berhubungan dengan peningkatan nafsu makan yang terjadi pada beberapa pasien depresi (Orosz et al., 2012; Sadock et al., 2015). Perubahan pada sistem limbik berdasarkan hasil dari CAT scan, MRI scan dan PET scan dirangkum dalam Tabel 1.

Perubahan lainnya yang ditemukan juga berupa peningkatan frekuensi dan intensitas pada gambaran regio subkortikal, yaitu pada region periventrikuler, ganglia basalis, dan thalamus. Gambaran lain yang ditemukan juga berupa pembesaran rongga ventrikel, atrofi kortikal, pelebaran sulkus, serta penurunan volume regio hipokampalis dan nukleus kaudatus. Berkurangnya volume regio hipokampalis dan nukleus kaudatus berkaitan dengan perubahan perilaku pada pasien depresi, sedangkan atrofi yang terjadi difus maupun fokal berkaitan dengan keparahan dan bipolaritas, serta peningkatan kadar kortisol. Meningkatnya aktivitas

aksis HPA pada depresi juga dibuktikan dengan pembesaran kelenjar adrenal dan kelenjar hipofisis (Drevets et al., 2008; Sadock et al., 2015).

<b>Regio otak</b>	<b>Fungsi</b>	<b>Hasil temuan pada pasien depresi</b>
<b>Korteks prefrontal bagian ventromedial</b>	Regulasi emosi, sensasi nyeri, respon neuroendokrin dan otonom, agresi, perilaku seksual dan makan.	Meningkatnya aliran darah otak dan metabolisme glukosa.
<b>Korteks prefrontal bagian orbital</b>	Regulasi emosi terutama yang dihasilkan amygdala	Penurunan volume, meningkatnya aliran darah otak dan metabolisme glukosa.
<b>Korteks prefrontal bagian dorsolateral</b>	Kontrol kognitif, menyelesaikan tugas, memori kerja.	Menurunnya aliran darah otak dan metabolisme glukosa, secara klinis menyebabkan gangguan psikomotor dan anhedonia.
<b>Amygdala</b>	Mengatur kesadaran, respon neuroendokrin, pembelajaran emosi dan memori, memproses stimulus baru, seperti rasa takut atau sakit, yang kemudian dikoordinasikan ke korteks.	Penurunan volume, peningkatan aliran darah otak.
<b>Hipokampus</b>	Proses belajar dan memori, regulasi mekanisme inhibisi umpan balik aksis HPA.	Volume berkurang.
<b>Korteks cinguli anterior</b>	Integrasi perhatian dan emosi. Terdapat dua subdivisi pada korteks cinguli anterior, yang pertama adalah subdivisi afektif di sebelah rostral dan subdivisi kognitif di ventral. Subdivisi afektif ini berperan dalam kontrol emosi yang disadari, terutama saat mengalami hambatan atau masalah.	Volume berkurang, penurunan aliran darah otak.

**Tabel 2.1.** Perubahan pada Sistem Limbik Akibat Depresi (Orosz et al., 2012; Sadock et al., 2015; Palazidou, 2012)



## 2) Faktor Genetik dan Interaksinya dengan Faktor Lingkungan

Beberapa studi menunjukkan adanya gen yang bertanggung jawab pada terjadinya depresi. Salah satu lokus yang terlibat adalah CREB1 (*cAMP response element-binding protein*) yang terletak pada kromosom 2 (Sadock et al., 2015). Polimorfisme pada gen transporter serotonin, *tryptophan hydroxylase 2* (THP2), dan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) juga diketahui berkaitan dengan terjadinya gangguan depresi major (Levinson, 2006).

Selain itu, juga terdapat interaksi antara gen dengan lingkungan. Contohnya, seseorang dengan polimorfisme pada gen transporter serotonin akan memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita depresi setelah mengalami kejadian tertentu, dengan mengubah reaktivitas terhadap stres. (Sadock et al., 2015; Levinson, 2006). Polimorfisme pada gen *corticotropin receptor 1* (CRHR1), *hsp90 co-chaperone* FKBP5, dan reseptor glukortikoid dapat mengganggu regulasi aktivitas aksis HPA dan meningkatkan risiko terjadinya depresi terutama apabila disertai stres pada awal kehidupan. Beberapa studi pada hewan coba dan manusia menunjukkan pada stres pada awal kehidupan dapat menyebabkan proses epigenetik pada genom, salah satunya adalah metilasi DNA dan modifikasi histon. Hal tersebut bertanggung jawab pada yang akhirnya perubahan ekspresi gen,

substrat neurobiologis, dan perilaku individu (Heim dan Binder, 2012).

### 3) Faktor psikososial

#### a) Peristiwa kehidupan dan stres lingkungan

Adanya stresor dapat memicu terjadinya gangguan mood. Stres yang terjadi pada episode awal gangguan mood akan menyebabkan perubahan menetap pada proses biologis otak. Hal tersebut akan mengganggu kinerja dari neurotransmitter serta jaras antar neuron. Akibatnya, episode depresi selanjutnya dapat lebih mudah terjadi meskipun tidak ada stresor (Sadock et al., 2015).

Peristiwa kehidupan yang seringkali menjadi stresor adalah: kehilangan orang tua, pasangan, pekerjaan, hingga rasa bersalah. Anak-anak yang mengalami kekerasan fisik, pelecehan seksual, menyaksikan kekerasan orang tua, akan lebih berisiko 4 kali untuk mengalami depresi, serta 2-5 kali untuk melakukan tindakan bunuh diri (Sadock et al., 2015; Heim dan Binder, 2012). Hal yang memegang peranan penting dalam terjadinya depresi, yaitu: pola asuh, komunitas setempat, dan status ekonomi (Sullivan et al., 2000). Peristiwa lainnya yang juga meningkatkan risiko terjadinya depresi adalah keguguran, periode *post-partum*, kondisi medis atau penyakit yang diderita (Drevets et al., 2008).

#### b) Faktor kepribadian

Adanya gangguan kepribadian ambang, histrionik, obsesif-kompulsif dapat meningkatkan risiko terkena depresi.



Rasa tidak percaya diri dapat menjadi suatu stresor tersendiri yang dapat menyebabkan depresi (Sadock et al., 2015). Selain itu, kemampuan adaptasi seseorang, daya tahan, motivasi, kepribadian, dan persepsi subjektif terhadap suatu stresor juga menentukan apakah seseorang akan mengalami depresi atau tidak (Ismail dan Siste, 2015).

c) Faktor psikodinamik pada terjadinya depresi

Terdapat suatu pandangan klasik depresi yang berasal dari pemahaman psikodinamik oleh Sigmund Freud yang kemudian dikembangkan oleh Karl Abraham. Pandangan tersebut berisikan empat hal. Pertama, adanya gangguan hubungan antara ibu dan anak di fase oral (usia anak 10-18 bulan) dapat menjadi penyebab timbulnya episode depresi berulang. Kedua, depresi dapat dikaitkan dengan adanya cinta yang nyata dan suatu kehilangan objek. Ketiga, mekanisme pertahanan berupa introjeksi timbul sebagai upaya untuk mengatasi rasa kehilangan akan objek yang dicintainya. Keempat, rasa kehilangan akan objek cinta tampak dalam campuran benci dan cinta, yang kemudian menjadi perasaan marah kepada diri sendiri (Sadock et al., 2015).

d) Faktor lainnya

Terdapat teori kognitif yang mengungkapkan bahwa adanya gangguan kognitif dapat berkontribusi dalam timbulnya depresi. Postulat Aaron Beck mengungkapkan ada

trias kognitif dan depresi. Pertama, adanya pandangan negatif terhadap diri sendiri. Kedua, kecenderungan untuk menganggap bahwa lingkungan bermusuhan dengan dirinya. Ketiga, terdapat bayangan mengenai penderitaan dan kegagalan di masa depan (Sadock et al., 2015). Cara berpikir ruminatif dan reaktivitas individu terhadap suatu masalah turut berperan dalam munculnya gangguan depresi mayor (Herbert, 2013).

e. Patogenesis

Dari berbagai studi telah ditemukan berbagai teori untuk memahami patogenesis depresi. Patogenesis depresi dapat dijelaskan melalui teori-teori berikut.

1) Teori monoaminergik

Penurunan kadar serotonin, dopamin, dan norepinefrin dapat memunculkan gejala-gejala depresi. Sistem monoaminergik bertanggung jawab atas munculnya gejala-gejala depresi sebagai berikut: mood depresi, hilangnya motivasi, kelelahan dan gangguan motorik berupa retardasi maupun agitasi. Gangguan neurotransmiter ini dapat terjadi pada proses sintesis, penyimpanan, pelepasan, sensitivitas reseptornya, dan fungsi *subcellular messenger*. Aktivitas degradasi monoaminergik tampak tidak banyak terganggu berdasarkan hasil penelitian. Di sisi lain juga ditemukan bahwa deplesi neurotransmiter monoaminergik tidak menyebabkan perburukan gejala klinis. Hal ini menandakan bahwa deplesi

monoaminergik ini terjadi bersamaan dengan mekanisme lainnya untuk memunculkan gejala depresi (Bondy, 2002).

Terganggunya fungsi serotonin turut menyebabkan gangguan pada modulasi proses perilaku, emosi dan mood, agresi, nafsu makan, fungsi seksual, rasa takut, dan respon stres.

Serotonin juga diketahui bertanggung jawab dalam terjadinya *mood-congruent memory bias* dan terganggunya kontrol perilaku. Berkurangnya jumlah reseptor serotonin 1A, yang mengatur fungsi serotonin, juga terjadi pada depresi (Hasler, 2010). Abnormalitas lainnya yang ditemukan adalah menurunnya protein transporter serotonin, terganggunya jumlah dan afinitas reseptor serotonin (Bondy, 2002).

Menurunnya dopamin bertanggung jawab dalam timbulnya anhedonia, disforia, apati, serta gangguan pada reward system, fungsi motorik, dan motivasi. Neuron dopaminergik diketahui berperan dalam pengalaman dan rasa senang. Gangguan motorik dapat berupa perlambatan respons motorik maupun agitasi. Hal ini dikarenakan adanya hubungan antara ganglia basalis dengan korteks prefrontal (Malhi dan Berk, 2007; Dunlop dan Nemeroff, 2007). Gangguan pada jalur mesolimbik dan hipoaktivitas reseptor dopamin D1 juga bertanggung jawab dalam terjadinya depresi (Sadock et al., 2015).

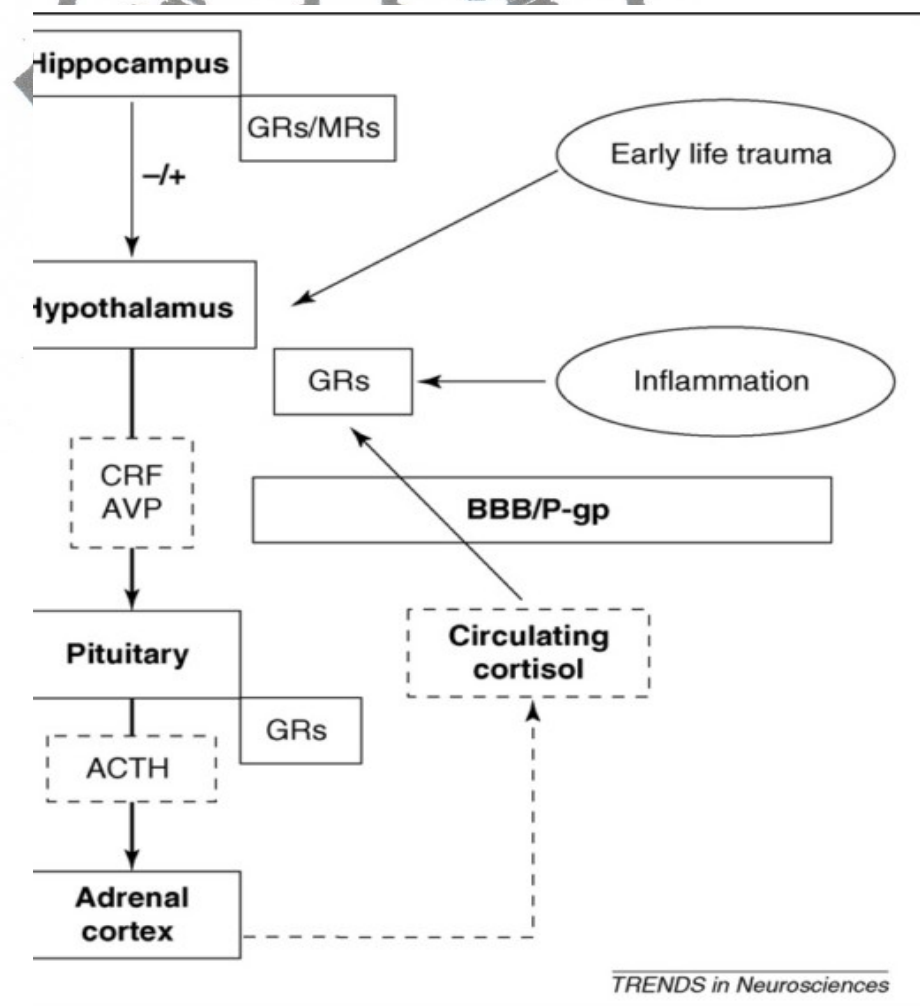
Disfungsi sistem noradrenergik sentral juga berperan dalam patogenesis depresi. Gangguan tersebut dibuktikan

dengan hasil eksperimen yang menunjukkan penurunan metabolisme norepinefrin, peningkatan aktifitas enzim tirosin hidroksilase, dan penurunan densitas transporter norepinefrin di lokus seruleus. Jumlah sel di locus coeruleus juga mengalami penurunan. Selain itu, terjadi peningkatan sensitivitas dan densitas reseptor  $\alpha$ -2, yang memodulasi pelepasan norepinefrin, serta penurunan densitas dari reseptor  $\alpha$ 1 pada pasien depresi yang melakukan bunuh diri. (Hasler, 2010; Bondy, 2002). Penurunan jumlah dan sensitivitas reseptor  $\beta$ -adrenergik terjadi pada pasien depresi. Reseptor  $\beta$ 2-adrenergik presinaptik yang mengatur jumlah serotonin juga terganggu, dimana aktivasi reseptor ini akan menyebabkan penurunan norepinefrin yang dihasilkan (Sadock et al., 2015). Penurunan kadar norepinefrin menyebabkan berkurangnya energi, gangguan antensi dan kognitif, serta penurunan kewaspadaan dan konsentrasi (Moret dan Briley, 2011).

2) Teori aksis HPA (*hypothalamic-pituitary-adrenal*)

Aksis *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) merupakan jalur endokrin yang terdiri dari hipotalamus, hipofisis atau kelenjar pituitari, dan kelenjar adrenal. Adanya stresor memicu pelepasan *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dari hipotalamus. Selanjutnya, CRH akan memicu pelepasan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) dari kelenjar pituitari. Pelepasan ACTH ini kemudian memicu sekresi glukokortikoid

dari kelenjar adrenal. Glukokortikoid yang dihasilkan berupa kortisol (pada manusia), atau kortikosteron (pada tikus). Pada aksis HPA ini terdapat suatu mekanisme umpan balik. Apabila kadar glukokortikoid meningkat, maka akan terjadi penurunan kadar CRH dan ACTH. Dengan demikian, penurunan CRH dan ACTH ini dapat menurunkan kadar glukokortikoid dan aktivitas aksis HPA itu sendiri (Pariante dan Lightman, 2008; Hasler, 2010).



**Gambar 2.1.** Mekanisme Inhibisi Umpan Balik pada Aktivitas Aksis HPA. (Pariante dan Lightman, 2008).

Pada depresi, terjadi peningkatan aktivitas aksis HPA (Pariante dan Lightman, 2008; Hasler, 2010). Peningkatan aktivitas aksis HPA ini diketahui sebagai abnormalitas neurobiologi yang menjadi predisposisi terjadinya depresi. Hal ini juga merupakan pertanda adanya penurunan sensitivitas reseptor glukokortikoid yang menyebabkan mekanisme umpan balik mengalami gangguan, bahkan penurunan. Reseptor glukokortikoid sangat penting dalam regulasi kadar glukokortikoid endogen sebagai respon terhadap stres. Akibatnya, kadar glukokortikoid akan tetap tinggi karena hilangnya mekanisme umpan balik tersebut (Pariante dan Lightman, 2008). Peningkatan aktivitas HPA aksis lebih banyak ditemukan pada depresi dengan gambaran melankolia (Antonijevic, 2008). Abnormalitas aktivitas aksis HPA ini diduga melibatkan faktor genetik, faktor inflamasi, dan faktor psikososial (Cowen, 2017; Pariante dan Lightman, 2008).

Peningkatan kortisol menjadi salah satu faktor risiko terjadinya gangguan depresi mayor (Herbert, 2013). Hiperkortisolemia secara eksklusif ditemukan pada pasien dengan gangguan depresi berat dan gangguan depresi yang disertai gejala psikotik (Hasler, 2010). Pada penelitian yang dilakukan Cowen (2017), kadar kortisol pada saliva saat bangun tidur mengalami peningkatan pada pasien depresi akut, berisiko depresi, dan pasien depresi dalam masa pemulihan. Peningkatan



kortisol ini diduga berkaitan dengan gangguan sistem dopaminergik yang berhubungan dengan respon hedonik atau rasa senang (Dunlop dan Nemeroff, 2007). Karena keterlibatan kortisol dalam regulasi siklus sirkadian, abnormalitas kadar kortisol ini juga menyebabkan gangguan siklus sirkadian, khususnya dalam regulasi temperatur dan siklus melatonin. Hal tersebut juga menyebabkan gangguan tidur dimana pasien depresi sering terbangun lebih awal, juga mengakibatkan gangguan perilaku seperti mood depresi, menurunnya rasa penerimaan diri, dan gangguan kognitif. (Herbert, 2013).

Peningkatan CRH pada cairan serebrospinal juga ditemukan pada beberapa pasien depresi. Meningkatnya CRH ini berkaitan dengan adanya gangguan perilaku berupa menurunnya nafsu makan, gangguan tidur, menurunnya libido, dan gangguan psikomotor (Hasler, 2010). Kadar ACTH juga diketahui mengalami peningkatan akibat aktivitas aksis HPA yang berlebihan, khususnya pada gangguan depresi berat (Carroll et al., 2007).

### 3) Teori neurotropik

Respon adaptif terhadap stres diperlukan untuk mencegah kerusakan otak lebih lanjut akibat neurotoksisitas yang disebabkan glukokortikoid. Glukokortikoid dapat memberikan efek kuat terhadap level *brain-derived neurotropic factor* (BDNF) dan plastisitas. Sehingga, jumlah faktor neurotropik yang menurun diduga menjadi salah satu mekanisme terjadinya

depresi, khususnya dalam menyebabkan berkurangnya volume otak. Penurunan BDNF di hipokampus ditemukan pada pasien depresi dan perbaikan level BDNF terjadi setelah pemberian antidepresan (Hasler, 2010). Salah satunya adalah pemberian antidepresan monoamin oksidase inhibitor dapat meningkatkan level mRNA BDNF (Bondy, 2002; Herbert, 2013).

Fungsi BDNF antara lain adalah mengatur pertumbuhan, survival, maturasi, dan diferensiasi fenotipik sel-sel neuron, pembentukan cabang akson dan dendrit, serta plastisitas sinaps. Selain itu, BDNF juga mempengaruhi pertumbuhan dan regenerasi neuron serotonergik (Bondy, 2002). Pemberian antidepresan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs) dapat meningkatkan ekspresi gen BDNF.

Jika level BDNF menurun, maka terjadi gangguan plastisitas di otak juga terjadi pada pasien depresi. Hal tersebut terutama terjadi di hipokampus, yang tinggi konsentrasi akan BDNF dan reseptornya, *tropomyosin related kinase-B* (TrkB) yang berperan pada neuroplastisitas (Herbert, 2013; Martinowich dan Lu, 2008). Penurunan konsentrasi BDNF juga terjadi apabila terjadi kerusakan sel neuron hipokampal, yang dapat diakibatkan oleh hiperkortisolemia maupun penurunan aktivitas monoaminergik. Gangguan fungsi hipokampal yang terjadi ini memicu terjadinya hiperkortisolemia yang berkelanjutan karena terjadi gangguan inhibisi aktivitas aksis

HPA. Diduga gangguan fungsi hipokampal tersebut dapat mengaktifkan aksis HPA meskipun tidak ada stresor (Palazidou, 2012).

Hipokampus merupakan salah satu area otak yang masih memiliki plastisitas tinggi setelah terjadi maturasi otak atau memasuki fase dewasa. Neurogenesis diawali dari pertumbuhan sel progenitor neuronal di gyrus dentatus dan juga sebagian area bulbus olfaktorius. Neurogenesis di hipokampus ini dapat pula diaktivasi oleh aktivitas adrenergik dan serotonergik. Meskipun demikian, neurogenesis terjadi secara terbatas, sehingga perubahan pada neurogenesis dapat menimbulkan menurunnya volume hipokampus (Palazidou, 2012).

#### 4) Teori neuroinflamasi

Glukokortikoid memegang fungsi kontrol yang besar terhadap sistem imunitas. Perubahan sistem imunitas yang ditemukan dapat berupa imunosupresi pada awal onset dan adanya aktivasi sistem imunitas. Hiperaktivitas aksis HPA, yang ditandai dengan resistensi glukokortikoid, dapat mengaktivasi sistem imunitas. Sebaliknya, inflamasi sendiri juga dapat mengaktifkan aksis HPA melalui aksi dari sitokin di otak ataupun dengan menyebabkan resistensi glukokortikoid (Pariante dan Lightman, 2008; Bondy, 2002).

Mekanisme imunologis juga berperan dalam patofisiologi depresi. Meningkatnya sitokin proinflamasi berkaitan dengan menurunnya triptofan, prekursor serotonin dan dopamin, serta

perubahan aktivitas noradrenergik. Pemberian IL-1 $\beta$  dan IL-6 menginduksi terjadinya *sickness behavior*, dimana individu mengalami anhedonia, letargi, kelelahan, gangguan kognitif, dan menarik diri dari lingkungan, juga peningkatan dari aktivitas HPA aksis. Percobaan tersebut juga memunculkan adanya perilaku depresi pada tikus. Sitokin IL-1 $\beta$  juga menekan terjadinya neurogenesis (Herbert, 2013; Palazidou, 2012). Sitokin lain yang berperan dalam memunculkan *sickness behavior* ini adalah IL-1 $\alpha$  dan TNF- $\alpha$ , yang selain memicu aktivitas aksis HPA juga mengganggu sistem serotonergik (Hasler, 2010). IL-2 dan IFN- $\alpha$  berperan dalam memunculkan mood depresi, keluhan somatik, reaksi stres, gangguan kognitif, dan kesulitan dalam motivasi dan pemikiran yang fleksibel (Bondy, 2002). Penggunaan IFN- $\alpha$  sebagai terapi dilaporkan dapat memunculkan mood depresi, iritabilitas, anhedonia, gangguan tidur dan kognitif, penurunan nafsu makan, dan retardasi psikomotor (Pace et al., 2007).

Aktivasi inflamasi dapat terjadi melalui beberapa jalur, misalnya melalui *interferon regulatory factor* (IRF)-1, *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), p-38 *mitogen activated protein kinase* (MAPK). Aktivasi jalur tersebut dapat mengaktifkan *indoleamine 2,3 dioxygenase* (IDO) yang dapat mendegradasi triptofan menjadi asam kuinolon, yang kemudian menjadi kynurenine. Pemberian kynurenine pada hewan coba dapat

menginduksi gejala depresi. Kynurenine diketahui dapat menghambat pelepasan dopamin, sedangkan asam kuinolon dapat menginduksi pelepasan stres oksidatif. Jalur MAPK juga dapat meningkatkan aktivitas transporter serotonin dan dopamin, sehingga meningkatkan ambilan neurotransmitter di celah sinaps (Miller et al., 2009).

Sitokin proinflamasi juga dapat meningkatkan pelepasan CRH dan ACTH, sehingga meningkatkan aktivitas aksis HPA. Sitokin yang berperan antara lain IFN- $\alpha$  dan IL-6. Selain itu, sitokin dapat menyebabkan resistensi glukokortikoid sehingga mengganggu mekanisme inhibisi umpan balik pada aksis HPA. Aktivasi jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B dan MAPK diyakini dapat menghambat translokasi reseptor glukokortikoid dari sitoplasma ke (*deoxyribonucleic acid*) DNA. Selain itu, sitokin juga menurunkan jumlah reseptor glukokortikoid yang memiliki bentuk aktif. Sebaliknya, reseptor glukokortikoid yang inert meningkat ekspresinya (Miller et al., 2009; Pace et al., 2007).

Dalam kondisi fisiologis, IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$  dapat memberikan efek neurotropik dan fungsi kognitif. Namun, aktivasi sitokin yang berlebihan dan/atau berkepanjangan dapat menyebabkan efek patologis. Peningkatan IL-1 dan TNF- $\alpha$  di hipokampus dapat menurunkan BDNF, menyebabkan penurunan neurogenesis, meningkatnya stres oksidatif, apoptosis beberapa

tipe sel, serta gangguan interaksi sel glia dan neuron dalam fungsi kognitif. (Miller et al., 2009).

Sistem imunitas selular atau adaptif juga terkena dampak dari adanya depresi. Berdasarkan hasil penelitian, respons sel T menurun pada individu yang mengalami stres maupun depresi, sehingga individu berisiko terkenap penyakit infeksi maupun kanker. Sel T pada pasien depresi cenderung mengalami peningkatan apoptosis yang ditandai dengan peningkatan reseptor Fas (CD95). Hal ini terjadi sebagai efek immunosupresan yang dimiliki glukokortikoid. Namun, pada otak juga terdapat sel T yang bersifat autoreaktif terhadap antigen di sistem saraf pusat. Sel T autoreaktif ini membawa efek neuroprotektif, salah satunya dengan memproduksi BDNF, sehingga akan meningkatkan neurogenesis. Selain itu, sel T regulator (Treg) juga memiliki manfaat neuroprotektif (Miller, 2010).

f. Diagnosis

Diagnosis depresi dapat ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis dari PPDGJ-III (Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia, edisi ke III) atau DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Fifth Edition*). Dalam PPDGJ-III, episode depresif memiliki kode F32 dan masuk dalam kategori gangguan suasana perasaan.

Berdasarkan PPDGJ-III, depresi memiliki gejala utama, yaitu: afek depresif, kehilangan minat dan kegembiraan, serta berkurangnya energi sehingga menimbulkan keluhan mudah lelah



dan menurunnya aktivitas. Gejala lainnya dapat berupa: berkurangnya konsentrasi dan perhatian, harga diri dan rasa percaya diri yang menurun, gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna, pandangan masa depan yang suram dan pesimistis, gagasan atau perbuatan yang membahayakan diri, bunuh diri, gangguan tidur, serta nafsu makan yang berkurang. Episode depresif terjadi dalam suatu masa minimal 2 minggu untuk penegakan diagnosis, kecuali terdapat gejala yang sangat berat dan cepat maka diagnosis dapat ditegakkan dalam waktu yang lebih singkat.

Terdapat tiga kategori episode depresif, yaitu: episode depresif ringan (dua gejala utama dan minimal dua gejala lain), episode depresif sedang (dua gejala utama dan minimal tiga gejala lain), dan episode depresif berat (tiga gejala utama dan minimal empat gejala lain). Episode depresif ringan dan sedang dapat disertai gejala somatik, sedangkan episode depresif berat dapat disertai oleh gejala psikotik (Maslim, 2013).

Berdasarkan DSM-V, episode depresif atau yang lebih sering disebut dengan episode depresif mayor ditemukan pada Gangguan Depresif Mayor, Gangguan Bipolar I, dan Gangguan Bipolar II. Episode depresif mayor ini terjadi dalam periode 2 minggu, dengan timbulnya minimal lima gejala berikut:

- 1) Mood depresi yang terjadi hampir sepanjang dan setiap hari. Hal ini dapat dikeluhkan oleh pasien (subjektif) atau diobservasi (objektif). Pada anak-anak atau remaja, mood dapat bersifat iritabel.

- 2) Berkurangnya minat atau rasa senang yang terjadi pada semua atau hampir semua aktivitas sepanjang hari, hampir setiap hari. Hal ini dapat dikeluhkan oleh pasien (subjektif) atau diobservasi (objektif).
- 3) Penurunan berat badan secara bermakna tanpa dilakukannya diet khusus, atau terjadi peningkatan berat badan (perubahan berat badan lebih dari 5% dalam satu bulan). Dapat pula terjadi penurunan atau peningkatan nafsu makan hampir setiap hari.
- 4) Insomnia atau hipersomnia terjadi hampir setiap hari.
- 5) Agitasi atau retardasi psikomotorik yang terjadi hampir setiap hari. Hal ini dapat dikeluhkan oleh pasien (subjektif) atau diobservasi (objektif).
- 6) Letih atau tidak bertenaga hampir setiap hari.
- 7) Rasa tidak berharga atau bersalah yang berlebihan, tidak sesuai (mungkin bertaraf waham) hampir tiap hari (tidak hanya rasa bersalah karena dalam kondisi sakit).
- 8) Berkurangnya kemampuan untuk berpikir dan berkonsentrasi, ragu-ragu, terjadi hampir tiap hari. Hal ini dapat dikeluhkan oleh pasien (subjektif) atau diobservasi (objektif).
- 9) Pikiran tentang kematian yang timbul berulang (tidak hanya takut mati), berulang kali muncul ide-ide bunuh diri tanpa rencana spesifik, atau tindakan-tindakan bunuh diri atau rencana spesifik untuk melakukan bunuh diri.

Gejala yang terjadi menyebabkan penderitaan bermakna secara klinik atau menyebabkan terjadinya hendaya sosial, pekerjaan, atau fungsi penting lainnya. Harus dipastikan bahwa gejala-gejala tersebut tidak disebabkan oleh pengaruh suatu zat,

penyalahgunaan zat atau obat, atau kondisi medik umum tertentu

(*American Psychiatric Association*, 2013).

g. Tatalaksana

Tatalaksana depresi dapat berupa terapi farmakologis dan terapi non farmakologis.

1) Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis untuk depresi pada secara umum bekerja untuk mengubah level neurotransmitter yang berpengaruh dalam patofisiologi depresi, sehingga obat-obat tersebut juga disebut dengan antidepresan. Antidepresan adalah kelompok obat-obat heterogen yang memiliki efek utama dan terpenting untuk mengendalikan gejala depresi. Ada beberapa derivat antidepresan, yaitu: derivat *Selective Serotonine Reuptake Inhibitor* (SSRI), derivat *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor* (SNRI), derivat *Monoamine Oxydase Inhibitor* (MAO-I), derivat trisiklik, derivat tetrasiklik. Antidepresan yang biasa dipakai antara lain derivat SSRI, derivat MAO-I, dan derivat trisiklik (Maramis & Maramis, 2009).

a) *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI)

Golongan antidepresan SSRI bekerja dengan menghambat ambilan kembali serotonin ke otak. Secara selektif obat ini akan menghambat 5-HT *reuptake transporter* sehingga level serotonin di neuron paska sinaps akan meningkat. SSRI digunakan sebagai lini pertama farmakoterapi untuk pasien depresi (Bhowmik, 2012). Obat

yang termasuk ke dalam golongan ini adalah fluoksetin, sertralin, flufoksamin, dan paroksetin. Efek samping yang diberikan lebih minimal dibandingkan antidepresan *trisiklik*, yaitu gejala gastrointestinal, disfungsi seksual, dan gangguan tidur (Arozal dan Gunawan, 2007). Namun SSRI juga seringkali menimbulkan efek samping yang lebih berat, yaitu: gangguan tidur, sakit kepala, jatuh, hiponatremia, timbulnya keinginan bunuh diri hingga menyebabkan *serotonin syndrome* (Gulati et al., 2014).

b) *Monoamine Oxydase Inhibitor* (MAO-I)

MAO-I bekerja dengan meningkatkan kadar neurotransmitter seperti norepinefrin dan serotonin di sinaps melalui penghambatan pada kerja enzim MAO (monoamin oksidase). Enzim ini berperan dalam mendegradasikan neurotransmitter amin biogenik (Prayitno, 2008).

Contoh obat golongan ini adalah moclobemide, fenelzin, dan tranilcipromin. MAO-I sering menimbulkan interaksi obat dengan makanan dan obat-obatan tertentu. Efek samping yang sering timbul yaitu hipotensi postural, disfungsi seksual, dan beberapa efek samping yang lebih berat seperti edema tungkai, sakit kepala hingga menimbulkan *serotonin syndrome*. Oleh karena itu, obat ini digunakan sebagai alternatif apabila seseorang tidak respon terhadap pengobatan dengan SSRI (Brunton et al., 2011).

Obat derivat ini juga secara khusus digunakan untuk depresi dengan gambaran atipikal (Gulati et al., 2014).

c) Antidepresan trisiklik

Antidepresan golongan trisiklik memiliki farmakodinamik yang mirip dengan SSRI yaitu dengan mencegah ambilan kembali neurotransmitter di otak. Obat ini bekerja dalam menghambat transporter serotonin dan norepinefrin (Gulati et al., 2014). Obat ini sering digunakan khususnya pada fase akut, karena penggunaan jangka panjang obat golongan ini sering menimbulkan beberapa efek samping yang berat, seperti kardiotoksik (salah satunya adalah timbul aritmia), hipotensi postural, sedasi, retensi urin, edema, tremor, dan dapat menimbulkan rasa cemas. Efek samping akibat aktivitas antikolinergik juga timbul seperti mulut kering, gangguan penglihatan, konstipasi, disfungsi seksual, dan takikardia. Contoh obat yang termasuk golongan ini adalah imipramin, amitriptilin, dan despiramin (Arozal dan Gunawan, 2007; Unutzer, 2008).

2) Terapi Non farmakologis

Terapi non farmakologis yang dikembangkan dalam penatalaksanaan depresi terdiri dari terapi fisik, psikoterapi, dan terapi alternatif.

a) Terapi fisik

Salah satu contoh terapi fisik yang sering dilakukan adalah dengan *electroconvulsive therapy* (ECT). Terapi ini cenderung menyakiti pasien, karena dilakukan dengan

mengalirkan arus listrik ke otak melalui elektrode untuk menstimulasi pelepasan zat-zat kimia di otak. Pasien akan mengalami kejang dan tidak sadarkan diri untuk beberapa saat (Ismail dan Siste, 2015). Terapi ini digunakan untuk kasus depresi berat dan pada pasien yang tidak merespon terapi farmakologis (Bhowmik, 2012), memiliki gambaran psikotik, katatonia, berisiko melakukan bunuh diri, serta pada kasus-kasus tertentu yang membutuhkan penanganan cepat. Umumnya ECT tidak memiliki efek samping yang berarti, bahkan tergolong sangat aman. Namun, pada beberapa kasus ECT dapat menyebabkan perubahan sistem saraf otonom, menyebabkan peningkatan denyut jantung dan tekanan darah, serta aritmia yang transien. Seringkali juga terjadi amnesia yang timbul setelah dilakukannya ECT (*American Psychiatric Association, 2010*).

Terapi fisik lain yang dapat dilakukan adalah *transcranial magnetic stimulation* (TMS) dan *vagus nerve stimulation* (VNS). Terapi TMS dilakukan dengan memasang suatu magnet di kepala untuk menciptakan suatu stimulasi elektrik pada neuron kortikal superfisial. Sedangkan VNS dilakukan untuk pasien yang resisten terhadap pengobatan depresi (*American Psychiatric Association, 2010*).

b) Psikoterapi

*commit to user*



Psikoterapi terdiri atas *cognitive-behavioral therapy* (CBT), psikoterapi interpersonal, terapi psikodinamik, dan *problem-solving therapy*. Psikoterapi dapat dilaksanakan secara individual maupun kelompok. Terapi ini dapat digunakan sebagai tatalaksana primer terutama pada episode depresi ringan hingga sedang karena tidak menimbulkan efek samping seperti penggunaan obat antidepresan (Sadock et al., 2015). Umumnya psikoterapi dikombinasikan dengan terapi farmakologis untuk depresi sedang hingga berat.

Berdasarkan panduan dari *American Psychiatric Association* (2010), rekomendasi jenis psikoterapi yang digunakan dalam pengobatan depresi adalah *cognitive-behavioral therapy* (CBT) dan psikoterapi interpersonal. *Cognitive-behavioral therapy* merupakan gabungan dari *cognitive therapy* dan *behavioral therapy*. Dengan terapi ini diharapkan pasien dapat mengubah kepercayaan dan sikap maladaptifnya sehingga gejala depresi akan berkurang. Terapi kognitif bertujuan untuk menghilangkan pikiran negatif yang timbul pada pasien depresi. Terapi kognitif biasanya diberikan bersama dengan terapi perilaku untuk membantu pasien dalam beradaptasi dalam lingkungannya. Sedangkan *behavior therapy* sendiri terdiri dari beberapa teknik, yaitu: membuat jadwal aktivitas, *social skills training*, dan *problem solving*. Pada psikoterapi interpersonal, terapis mencari

masalah yang mendasari terjadinya gangguan depresi pada pasien tersebut kemudian dilakukan pendekatan interpersonal. Selain itu, pasien juga dibina untuk membangun kemampuan sosialnya dalam menjalin relasi dan mendapatkan dukungan sosial (*American Psychiatric Association, 2010*)

c) Terapi alternatif

Beberapa terapi alternatif telah dikembangkan untuk pengobatan depresi, seperti penggunaan tanaman herbal, suplemen makanan berupa folat dan asam lemak, *light therapy*, dan akupuntur (*American Psychiatric Association, 2010*).

Terapi musik juga mulai dikembangkan dan telah diuji dalam pengobatan depresi. Terapi musik diketahui efektif untuk mengurangi gejala depresi bahkan gangguan psikiatri lainnya (Castillo-Pérez et al., 2010). Terapi musik merupakan salah satu bentuk terapi dengan memberikan pengalaman musik yang diharapkan membawa efek terapeutik. Pengalaman musik itu dapat berupa bentuk reseptif seperti mendengarkan musik, maupun bentuk aktif seperti bernyanyi, memainkan, dan menciptakan musik (Maratos et al., 2009). Beberapa pasien mengalami kesulitan dalam psikoterapi verbal, sehingga psikoterapi nonverbal seperti terapi musik dapat menjadi alternatif (Erkkila et al., 2011).

#### h. Prognosis dan Komplikasi

Depresi berat merupakan gangguan yang cukup serius dan cenderung bersifat kronik dan kambuhan. Banyak pula pasien yang mengalami gangguan distimik. Hal lain yang menentukan adalah frekuensi terjadinya depresi dan perawatan. Semakin sering episode depresi terjadi, semakin buruk kondisinya. Selain itu semakin sering pasien dirawat, maka kemungkinan untuk sembuh juga berkurang. Hal lain yang menandakan prognosis buruk, yaitu: penyalahgunaan alkohol dan zat lain, psikososial dan fungsi sosial yang kurang baik, serta adanya komorbiditas gangguan psikiatri lain seperti gejala cemas, gejala psikotik, dan lainnya (Ismail dan Siste., 2015).

Komplikasi terberat dari gangguan depresi adalah bunuh diri dan isolasi diri. Faktor resiko terjadinya bunuh diri disebabkan oleh beberapa hal, seperti penyalahgunaan obat-obatan, konsumsi alkohol, penyakit kronis penyerta, dan kehilangan dukungan sosial yang membuat pasien merasakan kesedihan yang begitu mendalam (Hawton et al., 2013). Beberapa studi menunjukkan bahwa depresi memiliki hubungan dengan terjadinya penyakit infeksi dan kanker (Miller, 2010).

### 3. Stres

#### a Stres Kronik

##### 1) Definisi stres

Stres adalah ketidakmampuan makhluk hidup untuk mengatasi atau menyesuaikan diri dengan lingkungannya, sehingga terjadi kegagalan dalam mencapai potensi genetiknya. Hal tersebut dapat dilihat dari kecepatan pertumbuhan, fertilitas, dan kerentanan terhadap suatu penyakit (Dobson dan Smith, 2000). Menurut Hans Selye (1936 dalam Szabo et al., 2012), stres merupakan respon yang tidak spesifik dari tubuh terhadap tuntutan yang diberikan pada individu. Stres dapat pula diartikan sebagai suatu pengalaman emosional yang negatif disertai dengan perubahan biokimia, fisiologi, kognitif, dan perilaku untuk mengubah kondisi stres tersebut atau menyesuaikan diri dengan dampaknya (Taylor et al., 2009). Stres dapat berasal dari respon tubuh saat menghadapi suatu kondisi yang dianggap membahayakan, dimana respon tersebut bergantung dari berbagai stresor dan individu itu sendiri (Pinel, 2009).

Durasi paparan stres akan mempengaruhi keseimbangan individu dalam menghadapi stresor. Paparan dalam jangka panjang, yaitu dengan durasi beberapa minggu sampai tahun dapat memicu terjadinya stres kronik. Stres kronik merupakan stres dengan tingkat yang berat, sehingga hal tersebut dapat menimbulkan gangguan pada tubuh (Taylor et al., 2009).

b Faktor stres (stresor)

Stresor adalah keadaan atau pikiran yang dipersepsikan sebagai suatu ancaman sehingga dapat mengganggu homeostasis dan menimbulkan stres (Maramis dan Maramis, 2009). Menurut

Lazarus dan Cohen (1977 dalam Fink, 2010), stres dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

1) *Catalysmic events*

Stres ini berasal dari fenomena besar atau terjadi mendadak serta membawa dampak bagi orang banyak, contoh:

bencana alam, demonstrasi, kebakaran

2) *Personal stressors*

Stres ini berasal dari peristiwa penting yang terjadi pada individu secara personal, seperti: perceraian, kematian orang yang dicintai, dan pensiun.

3) *Background stressors*

Pertikaian dan permasalahan yang biasa terjadi tiap hari dapat menjadi suatu stresor, seperti masalah dalam pekerjaan, keluarga, dan sebagainya.

c. Patofisiologi

Ketika tubuh terpapar suatu stresor, tubuh akan membuat respon untuk menghadapinya. Respon tersebut dapat berupa respon neuroendokrin yang melakukan mekanisme pertahanan terhadap kondisi tersebut. Respon neuroendokrin ini berkaitan dengan fungsi saraf simpatis dan aktivitas aksis HPA yang dapat menyebabkan perubahan fisiologis tubuh (Taylor et al., 2009).

Sistem saraf simpatis berespons dengan mengaktivasi berbagai aktivitas organ dan otot polos yang berada di bawah kendalinya, seperti meningkatkan denyut jantung dan dilatasi pupil. Sistem saraf simpatis juga memberi sinyal ke medulla adrenal untuk melepaskan epinefrin dan norepinefrin ke sirkulasi. Aktifitas aksis HPA juga diaktifkan, sehingga menyebabkan dihasilkannya hormon-hormon untuk mengubah fisiologis tubuh, seperti perubahan

metabolisme demi membuat tubuh siap menghadapi stresor (Alkhadi, 2013).

Hans Selye (1936 dalam Szabo et al., 2012) mengungkapkan bahwa ada tiga tahapan stres yang disebut sebagai *General Adaptation Syndrome* (GAS). Tahapan tersebut adalah:

1) *Alarm response*

Pada tahap ini terjadi reaksi tubuh untuk pertama kalinya.

Reaksi ini memunculkan mekanisme pertahanan yang disebut dengan "*fight-or-flight*". Tahap ini diawali dengan aktivasi sistem neuroendokrin yang terdiri dari sistem saraf simpatis dan aksis HPA.

2) *Stage of resistance*

Tubuh mulai berusaha untuk bertahan menghadapi stresor.

Sistem neuroendokrin tetap teraktivasi namun lebih rendah dibandingkan yang terjadi pada tahap *alarm response*.

3) *Stage of exhaustion*

Pada fase ini terjadi penurunan resistensi, sehingga muncul deteriorasi fisik dan psikis. Fase ini berlangsung apabila stresor tetap berlanjut atau muncul stresor baru yang mengakibatkan maladaptasi, bahkan menimbulkan penyakit.

d) Tipe Stres

Stres dibagi menjadi dua jenis stres yaitu eustres dan distres.

Eustres merupakan stres yang sehat, positif, dan konstruktif. Stres ini tidak membuat keadaan patologis karena tubuh mampu melakukan proses adaptasi. Stres ini biasanya hanya berlangsung sesaat. Distres adalah hasil dari respon terhadap stres yang bersifat tidak sehat, negatif, dan destruktif. Hal tersebut termasuk konsekuensi terhadap



penyakit sistemik, penurunan fisik, dan kematian (Selye, 1974 dalam Szabo et al., 2012).

Selain itu, berdasarkan durasinya stres dibagi menjadi tiga tipe, yaitu: stres akut, stres episodik, dan stres kronik. Stres akut merupakan stres yang berlangsung singkat dan terjadi sesaat setelah suatu kejadian. Stres episodik merupakan stres yang terjadi pada saat adanya tantangan dan memiliki pola tertentu. Contohnya adalah stres yang dialami secara berkala sejak pengumuman ujian hingga selesainya ujian. Stres kronik merupakan stres yang berlangsung dalam jangka waktu lama (Payne dan Hahn, 2002 dalam *American Psychological Association*, 2016).

e Pengaruh stres terhadap tubuh

Menurut *The American Institute of Stress* (2012), efek stres dapat berupa efek psikologis dan fisiologis. Efek psikologis dapat berupa suasana hati yang sering berubah, penurunan nafsu makan, timbul perasaan cemas dan sedih, pelupa, perilaku obsesif-kompulsif, dan perasaan lelah. Efek fisiologis berupa peningkatan detak jantung, tekanan darah, tonus otot, dan frekuensi napas.

Adanya stres membawa perubahan pada status fungsional bahkan kematian neuron. Stres kronik membawa dampak pada penurunan BDNF (Sadock et al., 2015). Stres kronik juga menyebabkan apoptosis sel T sehingga mengganggu sistem imunitas seluler (Miller, 2010). Stres psikologis dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler, autoimun, infeksi, dan gangguan jiwa. Anak-anak yang diibesarkan dengan pola asuh yang tidak baik

memiliki risiko terkena penyakit jantung, kanker, penyakit paru kronik, dan fraktur tulang, dibandingkan dengan anak-anak yang diasuh dengan baik (Hanson dan Chen, 2010).

f Stres kronik pada tikus

Stresor sengajar dipaparkan untuk menginduksi perubahan afek atau perubahan aktivitas neuroendokrin. Hal tersebut sudah sering dilakukan dalam eksperimen menggunakan hewan coba seperti tikus. Oleh sebab itu, protokol tikus model stres sudah banyak dibuat dan distandardisasi. Protokol tersebut dilakukan untuk memodifikasi neuroendokrin, respon biologis, dan perilaku tertentu, seperti depresi dan ansietas. Dengan demikian, dapat dilakukan penelitian mengenai perkembangan patogenesis gangguan mood dan tatalaksananya (Gambarana, 2006).

Ada beberapa macam prosedur yang digunakan untuk memberikan paparan stres pada tikus, salah satunya adalah model stres akut, stres kronik, dan stres adaptif. Tikus yang dipapar stres akut biasanya digunakan untuk mengadakan skrining efektivitas dari obat antidepresan. Metode yang sering dipakai untuk paparan stres akut adalah *Forced Swim Test* (FST) atau *Porsolt Test* dan *Tail Suspension Test* (TST). Stresor yang diberikan hanya berlangsung selama beberapa menit dan memunculkan perubahan perilaku sesaat. Metode ini jarang dipakai untuk memunculkan afek depresif pada tikus (Gambarana, 2006; Bogdanova et al., 2013).

Metode untuk paparan stres kronik dapat menggunakan stres imobilisasi stres kronik, *chronic restraint stress*, dan *chronic mild*

*stress*. Metode ini berlangsung selama beberapa minggu hingga bulan. *Chronic mild stress* (CMS) atau *unpredictable chronic mild stress* (UCMS) merupakan metode paling baik dan valid untuk memunculkan perilaku depresi. Stresor yang diberikan bervariasi dengan intensitas ringan hingga sedang dipaparkan dengan waktu pemberian yang berbeda tiap harinya, dan berlangsung selama minimal dua minggu (Bergner et al., 2010; Nollet et al., 2013).

Tikus yang dipaparkan stres kronik akan mengalami perubahan perilaku. Setelah tiga minggu stresor diberikan, perubahan fisiologis baik secara biologis dan kimiawi juga mulai muncul. Hal tersebut dapat berupa penurunan level neurotransmitter monoamin, penurunan agen neurotropik, peningkatan kadar kortisol, penurunan reseptor CRF di otak, yaitu pada area nukleus paraventricularis, lokus seruleus, hipokampus, dan amygdala. Perubahan tersebut dapat menyerupai perubahan yang ada pada manusia saat mengalami stres atau depresi (Reyes et al., 2008; Kala dan Nivsarkar, 2015).

#### **4. Mekanisme Stres dalam Menyebabkan Depresi**

Telah diketahui bahwa ada beberapa teori yang menjadi dasar patogenesis dari depresi. Namun, teori yang paling sering digunakan untuk menjelaskan patofisiologi depresi adalah teori aktivitas aksis HPA dan teori monoamin, karena keduanya saling berhubungan (Stephanicev et al., 2014).

Timbulnya episode depresi yang pertama diyakini sebagai hasil dari pengaruh stresor psikosial. Episode selanjutnya akan muncul secara spontan dan dapat dipresipitasi oleh stresor kecil sekalipun (Hasler, 2010). Peristiwa

traumatik diketahui memiliki kaitan dengan terjadinya depresi melalui beberapa cara. Seperti respon stres pada umumnya, stres psikososial dapat meningkatkan respon neuroendokrin dan respon otonom (Heim dan Binder, 2012). Hiperaktivitas aksis HPA dan neuroinflamasi diduga menjadi bagian dari patofisiologi depresi pada individu yang mengalami trauma masa kanak-kanak. Efek dari suatu stresor terhadap peningkatan kadar kortisol kemungkinan dipengaruhi oleh variasi genetik pada anak-anak (Herbert, 2013). Selain itu, pada pasien yang memiliki riwayat mengalami peristiwa traumatik di awal kehidupan, terjadi peningkatan CRP dan IL-6 (Pariante dan Lightman, 2008; Hanson dan Chen, 2010).

Peningkatan kortisol dapat berbahaya bagi otak. Dengan adanya peningkatan glukokortikoid, maka otak akan lebih rentan terkena efek dari agen noksius. Adanya stres dan glukokortikoid diketahui memiliki aktivitas supresi terhadap BDNF dan reseptornya. Glukokortikoid diketahui dapat menurunkan kadar serotonin dan meningkatkan kadar asam kuinolon. Keduanya merupakan produk dari metabolisme asam amino triptofan, namun memiliki efek yang berlainan, dimana asam kuinolon memiliki sifat neurotoksik sedangkan serotonin memiliki efek antidepresan (Herbert, 2013; Bondy, 2002).

Hipokampus memiliki banyak reseptor glukokortikoid, sehingga abnormalitas kadar glukokortikoid dapat mempengaruhi fungsi dan strukturnya. Berdasarkan suatu penelitian, diketahui bahwa pemberian kortikosteron pada tikus dewasa membawa perubahan pada neurogenesis. Kortikosteron dapat menurunkan ekspresi mRNA BDNF. Efek lain yang

timbul adalah penurunan mitosis sel progenitor hipokampal dan survival dari sel neuron baru. Stres yang berulang dapat menyebabkan atrofi dendrit neuron CA1 di hipokampus (Herbert, 2013).

Paparan stres, yang dapat menyebabkan depresi, dapat mengaktifasi jalur sinyal inflamasi dan sitokin proinflamasi, baik pada manusia maupun pada hewan coba (Pace et al., 2007). Stres juga dapat meningkatkan kadar sitokin proinflamasi di otak, seperti IL-1 $\beta$ , IL-6. Adanya peningkatan TNF $\alpha$ , CRP dan IL-6 dalam darah juga dilaporkan. Sitokin proinflamasi tersebut bertanggung jawab dalam munculnya gejala depresi (Herbert, 2013). Neuroinflamasi akibat stres juga menyebabkan aktivasi mikroglia, astrosit, dan sitokin yang menekan jumlah neurotransmiter monoamin (Hurley dan Tizabi, 2013).

##### 5. Mekanisme UCMS dalam Menyebabkan Depresi

Penelitian mengenai *neurobehavior* telah banyak berkembang, salah satunya adalah melihat efek dari paparan stresor terhadap perilaku hewan coba. Salah satu perilaku yang dapat diamati adalah depresi. Peristiwa-peristiwa yang dapat memicu stres merupakan faktor predisposisi terjadinya gangguan perilaku serta perkembangan dari beberapa gejala depresi (Stephanicev et al., 2014).

*Unpredictable chronic mild stress* (UCMS) merupakan salah satu bentuk paparan stresor yang dapat digunakan untuk menimbulkan perilaku depresi atau cemas pada hewan coba. Metode ini pertama kali dikembangkan oleh Willner pada tahun 1952 untuk menimbulkan perilaku depresi pada tikus. Stresor yang diberikan sesuai dengan yang terjadi pada manusia sehari-hari. Berbagai stresor diberikan dalam jangka waktu



minimal dua minggu untuk menginduksi respon stres pada hewan tersebut. Stresor diberikan dalam jadwal yang berbeda-beda tiap harinya untuk mencegah timbulnya habituasi pada tikus (Pekala et al., 2014). Metode UCMS dianggap menjadi salah satu metode yang memiliki reliabilitas dan sensitivitas tinggi untuk melakukan penelitian dengan menggunakan tikus model depresi (Farooq et al., 2012).

Pemberian UCMS memicu respon inflamasi pada tubuh, khususnya di sistem saraf pusat. Respon inflamasi ini ditandai dengan aktivasi mikroglia yang selanjutnya mencetuskan pelepasan berbagai sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada korteks serebri, sistem limbik, dan batang otak. Pada awalnya, respon inflamasi terhadap stres tersebut menstimulasi proses neurogenesis untuk mengkompensasi kerusakan neuron otak. Apabila proses neuroinflamasi ini berlangsung lama akibat paparan stresor yang terus menerus, maka dapat timbul respon progresif tak terkompensasi hingga terjadi kerusakan dan degenerasi pada sistem saraf pusat (Zhu et al., 2014; Farooq et al., 2012).

Pemberian stres kronik juga dapat mengganggu sistem fisiologis tubuh yang berperan dalam perilaku. Salah satu yang penting adalah aktivasi aksis HPA yang mengakibatkan terjadinya peningkatan pelepasan kortisol, yang disebut sebagai hormon stres, ke dalam sirkulasi. Peningkatan hormon tersebut dapat mengganggu aktivitas dari berbagai neurotransmitter, mengurangi percabangan dendrit, menghambat neurogenesis, dan atrofi hipokampus serta lobus frontalis serebri, yaitu bagian dari sistem saraf pusat



yang bertanggungjawab dalam mengatur emosi, perilaku, dan fungsi kognitif pada individu (Pekala et al., 2014; de Andrade et al., 2013).

## 6. Mekanisme Musik Jawa dalam Mempengaruhi Depresi

Terapi musik telah menjadi salah satu pilihan terapi nonfarmakologis untuk depresi, juga untuk penyakit mental yang serius lainnya, seperti skizofrenia, gangguan bipolar (Castillo-Pérez et al., 2010), ansietas dan nyeri (Klassen et al., 2008). Terapi musik juga membuat lelah dan rasa kantuk menjadi berkurang (Horne-Thompson dan Grocke, 2008). Dengan manfaat tersebut, penggunaan obat-obatan seperti golongan sedatif dan analgesik bisa dikurangi (Nilsson, 2008). Terapi musik diketahui memberi efek yang signifikan dalam memperbaiki status mental, status global fungsional, serta gejala umum dan gejala negatif depresi.

Pada suatu studi, diketahui bahwa individu yang mendapat terapi musik memiliki skor depresi yang lebih rendah (Zhou et al., 2011; Gold et al., 2009). Efek ini sangat bergantung dengan frekuensi pemberian terapi musik. Efek minimal muncul setelah 3 hingga 10 sesi, sedangkan efek sedang muncul setelah 10 hingga 24 sesi. Untuk efek yang besar, diperlukan 16 sesi untuk memperbaiki gejala depresi, dan lima puluh satu sesi untuk memperbaiki fungsional. Namun, efek ini bersifat individual, ada individu yang mengalami perubahan lebih cepat dibandingkan lainnya, begitu juga sebaliknya (Gold et al., 2009).

Terapi musik yang diberikan secara individual selama 15-18 sesi yang dikombinasikan dengan terapi standar juga efektif dalam pengobatan

depresi. Terapi ini diberikan dalam jadwal tertentu. Hal ini dilakukan untuk memanfaatkan elemen musik yaitu ritme, harmoni, melodi, dinamik, dan timbre dalam memberikan efek terapeutik (Maratos et al., 2009). Nillson (2008) membuat rekomendasi pemberian musik sebagai terapi, yaitu:

- a. Musik yang pelan dan tenang, dengan tempo 60 hingga 80 bpm (*beat per minute*).
- b. Tidak memiliki lirik.
- c. Volume maksimum 60 dB (*decibel*).
- d. Sesuai dengan pilihan pasien, namun dengan bimbingan terapis.
- e. Durasi minimum 30 menit.
- f. Efek harus diukur dan didokumentasikan dan dilakukan secara berkala (*follow-up*).

Musik klasik dan baroque diketahui dapat menurunkan frekuensi munculnya gejala depresi dan mengurangi derajatnya. Musik Mozart juga dapat meningkatkan transmisi dopaminergik dan berperan dalam regulasi berbagai fungsi otak, sehingga dapat berperan dalam berkurangnya gejala atau penyakit yang terjadi akibat disfungsi dopaminergik (Sutoo dan Akiyama, 2004). Paparan musik Mozart selama 4 hari sudah menunjukkan adanya peningkatan dopamin di korteks prefrontal dan nukleus striatal (Tasset et al., 2012). Hal tersebut didukung oleh hasil penelitian lain yang menyatakan bahwa musik dapat mengaktivasi area otak yang berkaitan dengan *reward system* dan emosi, yaitu neurotransmisi dopaminergik (Chanda dan Levitin, 2013; Salimpoor et al., 2011), sehingga berperan untuk menciptakan rasa senang (Blood dan Zatorre, 2001). Musik diketahui dapat memodulasi kadar neurotransmitter di otak seperti dopamin, serotonin, dan adrenalin (Tasset et al., 2012).

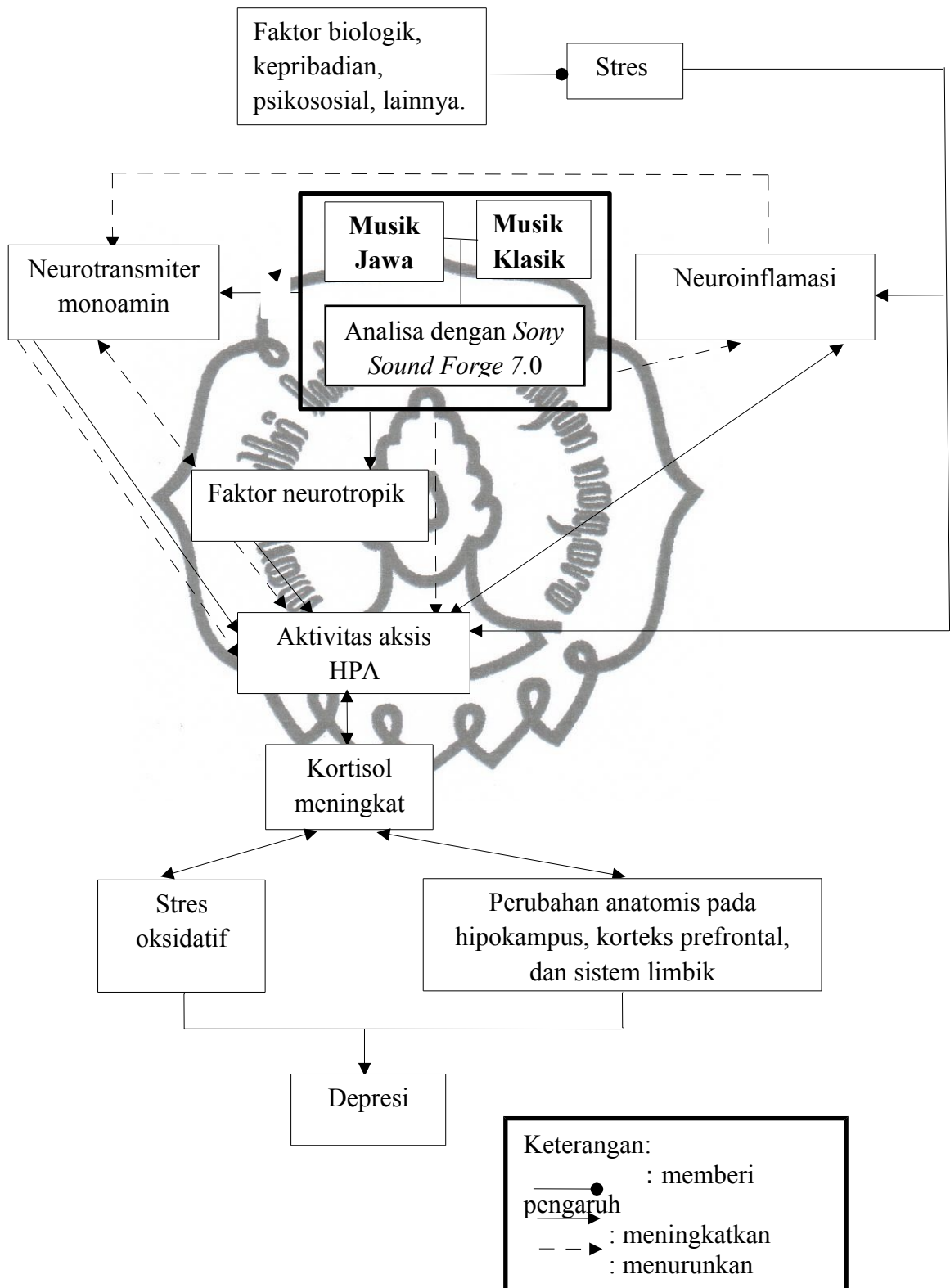
Beberapa penelitian dengan menggunakan tikus menunjukkan bahwa musik Mozart diketahui dapat meningkatkan BDNF dan reseptornya, TrkB (Chikahisa et al., 2006) juga ekspresi dari sinaptofisin (Rickard et al., 2005), sintaksin, dan protein anti-apoptosis yaitu Bcl2 (Alladi et al., 2005). Paparan musik Mozart selama 3 minggu dengan durasi 6 jam per hari menunjukkan adanya peningkatan BDNF pada tikus transgenik yang mengalami polimorfisme gen BDNF (Li et al., 2010). Dengan demikian, musik dapat mengatasi penurunan neuroplastisitas dan peningkatan apoptosis yang ditemukan pada depresi, serta penyakit dengan gangguan neurodegeneratif. Hal ini dikarenakan musik tidak hanya berperan dalam neurogenesis, tetapi juga mampu meningkatkan regenerasi dan perbaikan neuron (Fukui dan Toyoshima, 2008).

Terapi musik juga dapat menurunkan kadar kortisol (Nilsson, 2008; Suda et al., 2007), dan aktivitas aksis HPA. Namun efek tersebut juga ditentukan oleh tempo musik itu sendiri. Musik dengan tempo 60 hingga 80 bpm bersifat menenangkan (*relaxing*) dan lembut (*soft*) dapat menurunkan kadar kortisol serum. Di sisi lain, musik dengan sifat *stimulating*, yang memiliki tempo 130 hingga 200 bpm, pada beberapa studi menunjukkan peningkatan kortisol dan ACTH (Chanda dan Levitin, 2013). Paparan musik Mozart dengan durasi 10 menit per hari selama 7 hari menunjukkan penurunan ACTH baik pada tikus yang dipapar stres maupun yang tidak dipapar stres (Attoui et al., 2015).

Musik juga memiliki pengaruh terhadap sistem imunitas. Musik dapat menurunkan kadar IL-6 baik pada pasien yang kritis maupun individu yang sehat, serta berpengaruh untuk menurunkan kadar sitokin lain yang berkaitan dengan stres (Chanda dan Levitin, 2013). Musik yang bersifat *relaxing* juga dapat menurunkan jumlah sel *natural killer* (Fancourt et al., 2014).

Musik Jawa dapat menurunkan skor depresi pada pasien lansia secara signifikan, seperti yang sudah diuji oleh Lestari et al. (2009), Hadi (2013), Sulastri (2011), dan Shalehuddin (2010). Sesuai dengan penelitian dari Budiarti, et al. (2006 dalam Noor dan Junaidi, 2010) diketahui bahwa pemberian terapi musik langgam Jawa dapat memberikan efek ketenangan bagi pendengarnya. Hal ini diakibatkan oleh penurunan ekskresi hormon kortisol dan pengaturan denyut nadi yang timbul akibat pengaruh musik langgam Jawa.

**B. Kerangka Pemikiran**



*commit to user*

**C. Hipotesis**

Hipotesis kerja (Ha) pada penelitian ini adalah paparan musik Jawa dapat menurunkan perilaku depresi tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar stres kronik.

