

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Narkoba masih menjadi salah satu masalah yang ada didunia. Kebanyakan penyalahgunaan narkotika terjadi pada kalangan remaja, namun tidak menutup kemungkinan banyak kalangan dewasa yang menyalahgunakan narkoba. Menurut *World Drugs Reports 2019* yang diterbitkan *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC), menyebutkan sebanyak 271 juta penduduk di dunia atau 5,5% dari penduduk dunia yang berusia 15-64 tahun pernah mengkonsumsi narkoba. Indonesia merupakan salah satu negara dengan penyalahgunaan narkoba di dunia. Data dari Badan Narkotika Nasional (BNN) yang merupakan titik fokus bidang pencegahan dan pemberantasan penyalahgunaan dan peredaran gelap narkoba, prevalensi penggunaan narkoba di Indonesia di tahun 2017 adalah sebanyak 3.376.115 orang pada rentang usia 10-59 tahun.(United Nations Office on Drugs and Crime, 2019), ('Penggunaan Narkotika di Kalangan Remaja Meningkat BNN News : BNN ACEH SELATAN Company Profile Badan Narkotika Nasional Kirim Tanggapan', 2019)

Beberapa jenis psikotropika yang sering disalahgunakan yaitu: Amfetamin yang merupakan stimulan susunan saraf pusat, Ekstasi/Metilendioksimetamfetamina (MDMA) mempunyai efek yang sama dengan amfetamin, dan metamfetamin yang mempunyai sifat stimulan yang lebih kuat dibanding turunan amfetamin yang lain.

Metamfetamin yang merupakan turunan amfetamin, dapat digunakan melalui intravena atau dihisap yang menyebabkan ketergantungan. Peredaran metamfetamin semakin meningkat dan sering disalahgunakan karena untuk mendapatkannya mudah dan dapat dibeli dengan harga yang terjangkau. Metamfetmin yang beredar luas di

masyarakat dikenal dengan sebutan shabu-shabu.(Triswara and Carolina, 2017) Menurut data dari *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)* di *World Drug Report 2019* bahwa ada 21.920.000 penduduk di Dunia mengkonsumsi metamfetamin. Pada negara di subregion asia tenggara pada data yang terbaru prevalensi pengguna metamfetamin adalah 0,5 hingga 1,1 %, yang mana angka ini cukup tinggi dibanding rata-rata global. Di Indonesia survei terbaru, kasus penyalahgunaan metamfetamin meningkat sekitar 21,2%.(United Nations Office on Drugs and Crime, 2019), ('Penggunaan Narkotika di Kalangan Remaja Meningkat BNN News : BNN ACEH SELATAN Company Profile Badan Narkotika Nasional Kirim Tanggapan', 2019)

Konsumsi amfetamin atau metamfetamin secara akut dapat berdampak cemas yang berlebihan, menjadi bersemangat, dan meningkatkan percaya diri.(CAMH, 2012) Pada penyalahgunaan metamfetamin dapat berpengaruh terhadap fungsi otak, hal ini bisa dikarenakan metamfetamin bermimikri seperti katekolamin neurotransmitter dopamine dan norepinefrin dan mekanisme keterlibatan fungsi kognitif yang mirip dengan amfetamin. Penggunaan metamfetamin dapat menyebabkan gangguan kognitif yang dikarakterisasikan oleh defisit atensi dan inhibisi.(Hart *et al.*, 2012)

Pada penggunaan akut dari metamfetamin, dengan kadar optimal (dosis rendah sampai sedang) berpengaruh terhadap aktivitas dopaminergik, dapat meningkatkan beberapa fungsi kognitif, seperti fungsi persepsi visuospasial, atensi dan inhibisi. Namun, dalam dosis tinggi dapat menyebabkan gangguan kognitif karena efek neurotoksik. Dalam penggunaan metamfetamin jangka panjang (selama beberapa tahun) dapat menyebabkan efek neurotoksik yang berlebih, terutama pada neuron monoamine, yang mana dapat berkonsekuensi kerusakan terhadap fungsi kognitif.(Hart *et al.*, 2012)

Tong Yu dkk, meneliti gangguan kognitif pada 528 responden pengguna metamfetamin didapatkan 69.89% dari seluruh responden mengalami gangguan kognitif, yang mana resiko gangguan kognitif lebih tinggi pada responden dengan usia >30 tahun (*OR 1.58, 95% CI : 1.07–2.34, p-value 0.23*), lama pemakaian >2 tahun (*OR 1.53, 95%CI: 1.01–2.31, p-value 0.45*) dan frekuensi penggunaan tiap hari (*OR 1.55, 95%CI: 1.05–2.30, p-value 0.30*).(*Wang et al., 2017*) Penelitian lain dilakukan oleh *Zhong dkk*, meneliti gangguan kognitif pada 54 pengguna metamfetamin kronik dibandingkan dengan grup kontrol, di dapatkan gangguan dalam tugas memori verbal, kognisi sosial emosional, dan memori kerja spasial, memori kerja, dan pemecahan masalah yang buruk di banding grup kontrol menggunakan instrumen WHOQOL ($t = 3.70, p < 0.001$) dan SASS ($t = 3.13, p < 0.002$). Dan dilakukan terapi terlihat perbaikan yang signifikan pada gangguan kognitif tersebut ($p < 0.01$).(*Wang et al., 2017*) *Hanson dkk*, dalam penelitiannya menyebutkan bahwa setelah 10 tahun penyalahgunaan zat stimulant menyebabkan gangguan pada *Visual Learning & Memory performance* ($F(4,46) = 6.64, p < .001; R^2\Delta = 10.1\%, \beta = -.33, p = .01$).(*Hanson et al., 2011*) Penelitian yang sama dilakukan oleh *sri ningrum dkk*, kepada 88 responden pengguna Narkotika, Psikotropika & Zat Adiktif (NAPZA) dan kontrol, di dapatkan bahwa penyalahgunaan NAPZA terbukti merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan. Lama penyalahgunaan dan jumlah NAPZA yang disalahgunakan merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA.(*Ningrum, Sari ; Sutarni, Sri , Gofir, 2014*)

Berdasarkan data diatas maka perlu dilakukan penelitian mengenai perbedaan fungsi kognitif pada pengguna metamfetamin berdasarkan lamanya pemakaian (<5 Tahun dan >5 Tahun).

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan fungsi kognitif pada peserta rehabilitasi berjenis kelamin laki-laki yang menggunakan metamfetamin berdasarkan lamanya pemakaian (<5 tahun dan >5 tahun)?

1.3 Hipotesa

Ada perbedaan fungsi kognitif pada peserta rehabilitasi berjenis kelamin laki-laki yang menggunakan metamfetamin berdasarkan lamanya pemakaian (<5 tahun dan >5 tahun)

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dalam penelitian ini dibagi menjadi dua, secara umum dan secara khusus.

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan fungsi kognitif pada peserta rehabilitasi berjenis kelamin laki-laki pengguna metamfetamin berdasarkan lamanya pemakaian (<5 tahun dan >5 tahun).

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik sosiodemografi.
2. Untuk mengetahui perbedaan fungsi kognitif pada pengguna metamfetamin kurang dari 5 tahun dan lebih dari 5 tahun.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian meliputi:

1. Sebagai bahan masukan dari informasi bagi pihak panti rehabilitasi untuk mengetahui perbedaan fungsi kognitif pada pengguna metamfetamin sesuai

dengan jangka waktu pemakaian agar dapat merencanakan tatalaksana lebih lanjut bagi pengguna.

2. Untuk menambah wawasan penulis terkait perbedaan fungsi kognitif pada pengguna metamfetamin berdasarkan lamanya pemakaian sebagai sarana dalam menerapkan ilmu yang diperoleh selama perkuliahan.
3. Sebagai referensi atau sumber informasi bagi pihak lain yang ingin melakukan penelitian tentang perbedaan fungsi kognitif pada pengguna metamfetamin berdasarkan lama pemakaian.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Psikotropika

Psikotropika adalah zat atau obat bukan narkotika, baik alamiah maupun sintesis, yang memiliki khasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat yang menyebabkan perubahan khas pada aktivitas normal dan perilaku. Psikotropika adalah obat yang digunakan oleh dokter untuk mengobati gangguan jiwa.

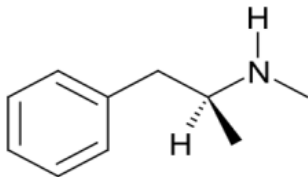
Berdasarkan Undang-Undang No.5 tahun 1997, psikotropika dikelompokkan ke dalam 4 golongan, yaitu: (Mizrahi, Nerd and Nobel, 1997)

1. Golongan I: psikotropika dengan daya adiktif yang sangat kuat, hanya dapat digunakan untuk kepentingan ilmu pengetahuan dan tidak digunakan dalam terapi. Contohnya adalah MDMA, ekstasi, shabu, Asam Lisergat Dietilamida (LSD).
2. Golongan II: psikotropika dengan daya adiktif kuat serta berguna untuk pengobatan dan penelitian. Contohnya adalah amfetamin, metamfetamin, metilfenidat.
3. Golongan III: psikotropika dengan daya adiktif sedang serta berguna untuk pengobatan dan penelitian. Contohnya adalah lumibal, buprenorsina, flunitrazepam.
4. Golongan IV: psikotropika yang memiliki daya adiktif ringan serta berguna untuk pengobatan dan penelitian. Contohnya adalah nitrazepam, diazepam, fenobarbital

2.2. Metamfetamin

Metamfetamin merupakan turunan dari stimulan saraf amfetamin. Dalam kehidupan sehari-hari, metamfetamin dikenal dengan shabu, ubas, blue ice, kaca dan mecin. Metamfetamin tersedia dalam bentuk metamfetamin hidroklorid berupa tepung atau kristal putih kekuningan yang larut air, tidak berbau dan rasanya pahit. Metamfetamin dapat digunakan melalui oral. Inhalasi melalui hidung, hisap (*smoked/dirokok*) maupun intravena, zat ini akan lebih cepat sampai ke otak dan efeknya berlangsung lebih lama.

Nama sistematiknya menurut Persatuan Kimia Murni dan Terapan Internasional (IUPAC) adalah *N,α-dimethylbenzeneethanamine*, dengan formula molekul C₁₀H₁₅N dan berat molekul 149,2 gr/mol. Diproduksi pertama kali di Jepang pada tahun 1919. (Physical *et al.*, 2006)



Gambar 2.1 Skema Molekul Metamfetamin. (Physical *et al.*, 2006)

Penyalahgunaan metamfetamin semakin meningkat disebabkan karena pembuatannya yang mudah. Metamfetamin berasal dari reduksi efedrin dengan litium dalam amonia cair maupun dengan fosfor merah dan iodin sebagai reduktor. Efedrin sebagai bahan dasarnya sendiri dapat ditemukan dalam obat-obat warung maupun dari ekstrak tanaman *Ephedra Vulgaris L.* (Physical *et al.*, 2006)

Metamfetamin pertama kali dibuat oleh Nagai Nagayoshi dari efedrin. Metamfetamin mengubah pelepasan atau penyerapan kembali senyawa

neurotransmitter, dan mempengaruhi *Pleasure Reward Pathway* (PRP) dengan mengubah kadar dopamine. Respon PRP yang distimulus inilah yang membuat penggunaannya sangat ingin mengonsumsinya terus menerus.

Shabu merupakan jenis narkotika yang sering disalahgunakan. Sebenarnya metamfetamin adalah obat yang biasa digunakan untuk pasien *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), Obesitas, dan Narkolepsi. (Physical *et al.*, 2006)

2.3. Farmakokinetik dan Farmakodinamik Metamfetamin

Metamfetamin adalah stimulan Sistem Saraf Pusat yang menyebabkan hipertensi dan takikardia dengan perasaan percaya diri, bersosialisasi, dan energi yang meningkat. Namun efeknya dapat menekan nafsu makan dan kelelahan dan menyebabkan insomnia. Setelah penggunaan oral, efek biasanya mulai dalam 30 menit dan berlangsung selama berjam-jam. Nantinya, pengguna mungkin merasa mudah tersinggung, gelisah, cemas, depresi, dan lesu. Zat ini meningkatkan aktivitas noradrenergik dan dopamin neurotransmitter sistem. Metamfetamin memiliki lebih tinggi potensi yang daripada amfetamin, tetapi dalam situasi yang tidak terkontrol pengaruhnya hampir tidak dapat dibedakan. The *S*-isomer memiliki aktivitas lebih besar dari *R*-isomer Dosis terapeutik *S*-isomer sampai 25 mg per oral. Ini cepat diserap setelah pemberian oral, dan kadar plasma maksimum berada dalam kisaran 0,001-0,005 mg / L. Waktu plasma paruh sekitar sembilan jam. Metabolit utama termasuk *4-hydroxymethamphetamine* dan *amphetamine*. Kematian yang secara langsung dikaitkan dengan metamfetamin jarang terjadi. Pada kebanyakan keracunan yang fatal, konsentrasi darah di atas 0,5 mg / L. (Physical *et al.*, 2006)

Sekitar 70% dari metamfetamin yang diekskresikan melalui urin dalam 24 jam: 30 – 50% dalam bentuk metamfetamin, 15% dalam bentuk 4-hidroksimetamfetamin dan 10% dalam bentuk amfetamin. Ekskresi metamfetamin melalui urin dapat

meningkat akibat penurunan pH dengan konsumsi amonium klorida. Konsumsi metamfetamin yang berulang dapat mengakibatkan akumulasi metamfetamin pada urin, Hal ini terjadi akibat panjangnya waktu paruh akhir dari metamfetamin (hingga 25 jam) yang diekskresikan melalui urin. Oleh karena itu, metamfetamin dapat terdeteksi di urin hingga 7 hari setelah konsumsi 10 mg empat kali sehari. Metamfetamin diharapkan dapat berada di urin dalam waktu yang lama pada kasus penyalahgunaan metamfetamin, namun belum ada studi mendukung yang telah dilakukan. ('Clinical pharmacokinetics Direct effects Methamphetamine overdose Methamphetamine withdrawal syndrome Teratogenic effects', 2020)

Waktu paruh akhir dari metamfetamin dalam plasma sekitar 10 jam dan tidak bergantung pada cara penggunaan, namun terdapat variabilitas antar individu. Efek akut dapat bertahan hingga 8 jam setelah pemberian 30 mg metamfetamin. Kadar metamfetamin yang meningkat setelah pemberian 10 mg IV dapat terdeteksi pada plasma dalam 36 – 48 jam. Pemberian 30 mg metamfetamin yang diberikan dalam 2 menit menyebabkan peningkatan puncak konsentrasi dalam plasma 110 µg/L metamfetamin. Efek kardiovaskular dapat terdeteksi dalam 2 menit dan efek subjektif timbul dalam 10 menit setelah pemberian infus metamfetamin. ('Clinical pharmacokinetics Direct effects Methamphetamine overdose Methamphetamine withdrawal syndrome Teratogenic effects', 2020)

Tabel 2.1 Farmakokinetik Klinis Metamfetamin. ('Clinical pharmacokinetics Direct effects Methamphetamine overdose Methamphetamine withdrawal syndrome Teratogenic effects', 2020)

<i>Route</i>	<i>Dose</i>	<i>T max (minutes)</i>	<i>T 1/2 (hour)</i>	<i>Time to peak effect</i>
Intravenous	30 mg	6 +_ 11b	9.1 +_ 0.8 (8–16)	<15 minutes
<i>Smoking</i>	30 mg	150 +_ 30	12 +_ 1 (8–17)	18 +_ 2 minutes
Oral	130 mg	216 (180–300)	9.1 (3–17)	180 minutes
Intra- nasal	50 mg	169 +_ 8	11 +_ 1	<_15 minutes

Sumber : *Christopher C. Cruickshank & Kyle R. Dyer. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine*

Metamfetamin memiliki bioavailabilitas 79% dengan penggunaan intranasal dan kadar puncak plasma metamfetamin terjadi setelah 4 jam. Namun, puncak efek kardiovaskular dan efek subjektif terjadi secara cepat (dalam 5-15 menit). Adanya perbedaan antara kadar plasma puncak dan efek klinis menunjukkan adanya toleransi akut, yang menunjukkan adanya proses molekular yang cepat seperti redistribusi vesikular monoamin dan internalisasi reseptor monoamin dan transporter lainnya. ('Clinical pharmacokinetics Direct effects Methamphetamine overdose Methamphetamine withdrawal syndrome Teratogenic effects', 2020) Efek subjektif akut menghilang setelah 4 jam, sementara efek kardiovaskular cenderung meningkat. Hal ini penting, seiring terjadinya tachyphylaxis yang bermakna terhadap efek subjektif cenderung mendorong penggunaan berulang dalam interval 4 jam, sementara risiko kardiovaskular terus meningkat. ('Clinical pharmacokinetics Direct effects Methamphetamine overdose Methamphetamine withdrawal syndrome Teratogenic effects', 2020)

Efek farmakodinamik metamfetamin sama dengan amfetamin, namun ada perbedaan pada efek sentral dan perifer. Dosis kecil dapat menimbulkan efek perangsangan sentral yang nyata dan tidak menimbulkan efek perifer. Jika penggunaan dengan dosis besar meningkatkan tekanan sistolik dan diastolik akibat stimulasi jantung. Konstriksi vena meningkatkan aliran balik vena, bersama stimulasi jantung meningkatkan curah jantung.(Farmako UI Hal.67)

2.4. Efek penggunaan Metamfetamin

Berdasarkan laporan kasus yang ada, Efek penggunaan metamfetamin dalam jumlah berlebih dapat menyebabkan agitasi, dilatasi pupil, takikardi, hipertensi dan pernapasan yang cepat. Dapat lebih lanjut terjadi menggigil, dispnea, nyeri dada, hiperpireksia dan gagal jantung, liver dan renal. Hingga menyebabkan kejang atupun koma.(‘Clinical pharmacokinetics Direct effects Methamphetamine overdose Methamphetamine withdrawal syndrome Teratogenic effects’, 2020)

Tabel 2.2 Efek Samping Penggunaan Metamfetamin.(Derlet *et al.*, 1989)

AKUT	KRONIK
Anoreksia	Komplikasi kardiovaskular : kardiomiopati, infark miokard, stroke
Kecemasan	
Kematian	
Hipertensi	Gejala dan tanda dermatologi : abses, lesi pada kulit
Hipertermia	
Insomnia	
Infark miokard	Gejala neurologi : kebingungan, <i>memory loss</i> , gerakan motorik yang lambat, gangguan verbal
Paranoid	
Psikosis	
Gagal ginjal	
Rhabdomyolisis	
Kejang	Tanda pada mulut : kerusakan pada gigi
Infeksi menular seksual	
Stroke	Gejala psikiatrik : cemas, depresi, paranoid, psikosis, keinginan bunuh diri
Takikardia	
Takipnea	
Trauma	

Sumber : Derlet RW, Rice P, Horowitz BZ, Lord RV. *Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. J Emerg Med* 1989;7:157-61.

2.5. Fungsi Kognitif

Fungsi kognitif menurut *behavioral neurology*, yaitu suatu proses dimana semua masukan sensoris meliputi rangsang taktil, visual dan auditorik akan diubah, diolah, disimpan dan digunakan untuk hubungan interneuron secara sempurna sehingga seseorang mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensoris tersebut. Fungsi kognitif merupakan aktivitas mental secara sadar seperti berpikir, belajar,

mengingat dan menggunakan bahasa. Fungsi kognitif juga merupakan kemampuan atensi, memori, pemecahan masalah, pertimbangan, serta kemampuan eksekutif (merencanakan, menilai, mengawasi, dan melakukan evaluasi).(Daniel and Gurczynski, 2010)

2.6. Domain Fungsi Kognitif

Fungsi kognitif terdiri dari:(Daniel and Gurczynski, 2010)

1. *Attention* (pemusatan perhatian)

Atensi adalah kemampuan untuk berinteraksi atau memperhatikan satu stimulus tertentu dengan mampu mengabaikan stimulus lain yang tidak dibutuhkan. Atensi merupakan hasil hubungan antara batang otak, aktivitas limbic dan aktifitas korteks sehingga mampu untuk fokus pada stimulus spesifik dan mengabaikan stimulus lain yang tidak relevan. Konsentrasi merupakan kemampuan untuk mempertahankan atensi dalam periode yang lebih lama. Gangguan atensi dan konsentrasi akan mempengaruhi fungsi kognitif lain seperti memori, bahasa, dan fungsi eksekutif.

2. *Language* (bahasa)

Bahasa merupakan perangkat dasar komunikasi dan modalitas dasar yang membangun kemampuan kognitif. Jika terdapat gangguan bahasa, pemeriksaan kognitif seperti memori verbal, fungsi eksekutif akan mengalami kesulitan atau tidak dapat dilakukan. Fungsi bahasa meliputi 4 parameter:

1. Kelancaran yang mengacu pada kemampuan untuk menghasilkan kalimat dengan panjang, ritme dan melodi yang normal.
2. Pemahaman yang mengacu pada kemampuan untuk memahami suatu perkataan atau perintah, dibuktikan dengan kemampuan seseorang untuk melakukan perintah tersebut.

3. Pengulangan yang merupakan kemampuan seseorang untuk mengulangi suatu pernyataan atau kalimat yang diucapkan seseorang.
4. Penamaan yang merujuk pada kemampuan seseorang untuk menamai suatu objek beserta bagian-bagiannya.

3. *Memory (daya ingat)*

Fungsi memori terdiri dari proses penerimaan dan penyandian informasi, proses penyimpanan serta mengingat. Semua hal yang berpengaruh dalam ketiga proses tersebut akan mempengaruhi fungsi memori.

Fungsi memori dibagi dalam tiga tingkatan bergantung pada lamanya rentang waktu antara stimulus dengan recall, yaitu:

1. Memori segera (*immediate memory*), rentang waktu antara stimulus dengan *recall* hanya beberapa detik. Disini hanya dibutuhkan pemusatan perhatian untuk mengingat (*attention*)
2. Memori baru (*recent memory*), rentang waktu lebih lama yaitu beberapa menit, jam, bulan bahkan tahun.
3. Memori lama (*remote memory*), rentang waktunya bertahuntahun bahkan selama hidup

4. *Visuospatial (pengenalan ruang)*

Kemampuan visuospatial merupakan kemampuan konstruksional seperti menggambar atau meniru berbagai gambar (misalnya lingkaran, kubus) dan menyusun balok-balok. Semua lobus berperan dalam kemampuan konstruksi dan lobus parietal terutama hemisfer kanan berperan paling dominan. Menggambar jam sering digunakan untuk *screening* kemampuan visuospatial dan fungsi eksekutif dimana berkaitan dengan gangguan di lobus frontal dan parietal.

5. *Executive function* (fungsi eksekutif: fungsi perencanaan, pengorganisasian, dan pelaksanaan)

Fungsi eksekutif adalah kemampuan kognitif tinggi seperti cara berfikir dan kemampuan pemecahan masalah. Fungsi ini dimediasi oleh korteks prefrontal dorsolateral dan struktur subkortikal yang berhubungan dengan daerah tersebut. Fungsi eksekutif dibagi menjadi 4 komponen yaitu *volition* (kemauan), *planning* (perencanaan), *purposive action* (bertujuan), *effective performance* (pelaksanaan yang efektif). Bila terjadi gangguan fungsi eksekutif, maka gejala yang muncul sesuai dengan komponen di atas.

2.7. Pengaruh Metamfetamin Terhadap Fungsi Kognitif

Efek buruk yang sering dilaporkan terkait dengan penyalahgunaan dan ketergantungan metamfetamin adalah gangguan fungsi kognitif. Pengaruh metamfetamin pada fungsi kognitif sangat tergantung pada neurotransmitter dan struktur otak yang dipengaruhi oleh obat tersebut. Metamfetamin menyebabkan pelepasan monoamina Dopaminergik (DA), Norepinefrin (NE), dan Serotonin (5-HT). Neurotransmitter ini diproduksi di neuron yang terletak di otak tengah dan batang otak dan diproyeksikan secara luas ke seluruh otak. Sebagai contoh, DA diproduksi di kedua substansia nigra dan Ventral Tegmental Area (VTA). Substansia nigra mengirimkan proyeksi ke striatum punggung (caudate-putamen), dan kerusakan pada jalur ini telah berimplikasi pada penyakit Parkinson. VTA memproyeksikan ke ventral striatum (nucleus accumbens dan olfactory tubercle) dan struktur limbik dan telah terlibat dalam pengaruhnya ke perilaku individu. Selain itu, VTA mengirimkan proyeksi ke korteks prefrontal, yang dikenal memainkan peran dalam berbagai fungsi kognitif, termasuk perhatian, penghambatan, dan memori kerja. Dengan demikian, ada kemungkinan bahwa tingkat aktivitas dopaminergik yang optimal, yaitu jumlah yang diproduksi oleh amfetamin oral dosis rendah hingga sedang, dapat benar-benar meningkatkan fungsi dalam beberapa domain kognitif, termasuk persepsi

visuospatial, perhatian, dan penghambatan. Sebaliknya, aktivitas dopaminergik yang berlebihan, yaitu, jumlah yang diproduksi oleh dosis metamfetamin besar yang diberikan berulang kali, dapat mengakibatkan tidak hanya efek neurotoksik, tetapi juga dapat menghasilkan defisit dalam domain kognitif yang disebutkan di atas.(Hart *et al.*, 2012)

2.8. Mini Mental State Examination (MMSE)

Mini Mental State Examination (MMSE) yang diperkenalkan oleh Folstein (1971) Secara luas MMSE digunakan sebagai alat pengukuran kognitif secara umum. Instrumen ini disebut “mini” karena hanya fokus pada aspek kognitif dari fungsi mental dan tidak mencakup pertanyaan tentang mood, fenomena mental abnormal dan pola pikiran. *Mini Mental State Examination (MMSE)* menilai sejumlah domain kognitif, orientasi ruang dan waktu, *working and immediate memory*, atensi dan kalkulasi, penamaan benda, pengulangan kalimat, pelaksanaan perintah, pemahaman dan pelaksanaan perintah menulis, pemahaman dan pelaksanaan perintah verbal, perencanaan dan praksis. Instrumen ini direkomendasikan sebagai skrining untuk penilaian kognitif global oleh *American Academy of Neurology (AAN)*. (Camozzato *et al.*, 2011)

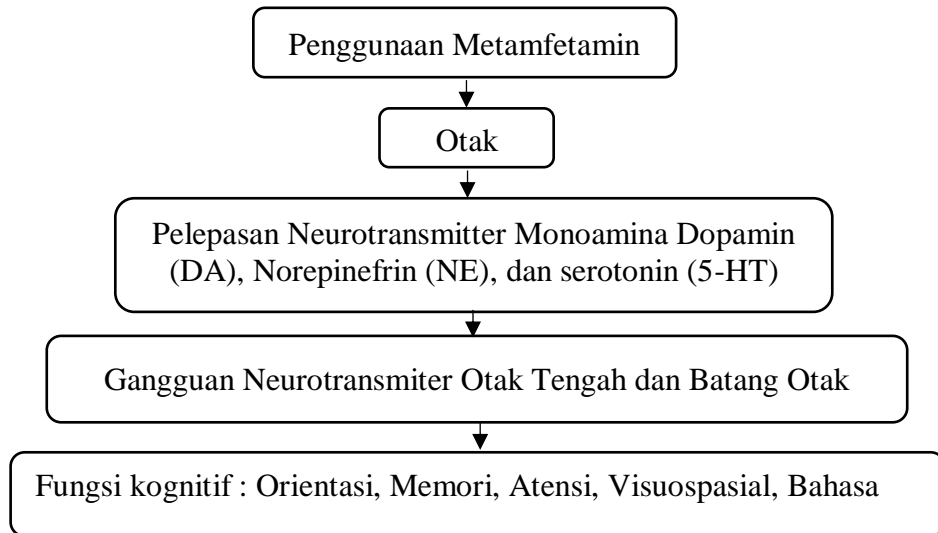
MMSE berisi 11 item pertanyaan dan perintah meliputi orientasi waktu, registrasi, atensi, mengingat kembali, bahasa, dan meniru.(Baştuğ and Slock, 2003) Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil tes MMSE seperti umur yang muda, latar belakang pendidikan yang tinggi dan kondisi saat tes dijalankan. MMSE ini secara luas digunakan untuk screening fungsi kognitif dan sensitive untuk mendeteksi dementia.(Muzamil and Martini, 2020)

MMSE menilai fungsi-fungsi kognitif secara kuantitatif dengan skor maksimal adalah 30. Berdasarkan skor atau nilai tersebut, status kognitif pasien dapat

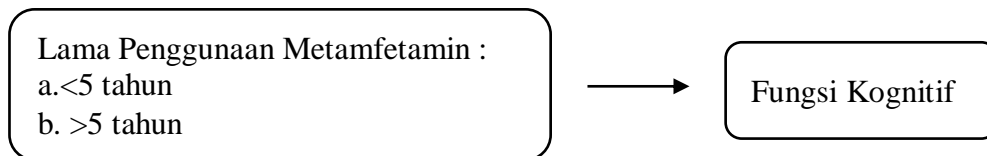
digolongkan menjadi 3 yaitu status kognitif normal (nilai 24- 30), gangguan kognitif ringan (nilai 18-23) dan gangguan kognitif berat (nilai 0-17). Pada penelitian ini, gangguan kognitif ditegakkan bila didapatkan nilai MMSE 0-23.(Folstein, 2011)

Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk mendeteksi fungsi kognitif pada pengguna zat metamfetamin seperti yang dilakukan shakeri dkk, didapatkan bahwa rata-rata skor orientasi, perhatian, dan status mental berbeda nyata antara pengguna normal dan pengguna narkoba.(Shakeri *et al.*, 2021)

2.9. Kerangka Teori



2.10. Kerangka Konsep



Variabel Bebas : Lama Pemakaian Metamfetamin (<5 tahun dan >5 tahun)

Variabel Terikat : Fungsi Kognitif