

REVIEW: FARMAKOTERAPI GANGGUAN BIPOLAR

Uzlifatul Zannah, Irma Melyani Puspitasari, Rano Kurnia Sinuraya

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
uzlifatul.z@gmail.com

ABSTRAK

Gangguan bipolar merupakan salah satu penyakit psikiatri kronis yang menyebabkan perubahan suasana hati yang tidak normal. Gangguan bipolar ditandai dengan adanya episode mania atau hipomania disertai episode depresi. Menurut WHO, pada tahun 2004 gangguan bipolar mempengaruhi sekitar 29,5 juta individu. Gangguan bipolar bersifat kambuhan sehingga diperlukan pengobatan jangka panjang untuk mencapai keberhasilan terapi. Obat – obat utama yang digunakan dalam pengobatan gangguan ini adalah agen *mood stabilizer*, antipsikotik dan antidepresan. Pada studi ini dibahas mengenai farmakoterapi gangguan bipolar. Data-data yang digunakan diperoleh dengan penelusuran melalui internet. Berdasarkan hasil *review* dari 25 sumber data yang didapatkan berupa jurnal ilmiah, *e-book* dan *guideline* yang dikeluarkan oleh *American Psychiatric Association* dan NIMH. Litium merupakan agen lini pertama yang digunakan dalam pengobatan gangguan bipolar.

Kata kunci: Bipolar, farmakoterapi, mood stabilizer, antipsikotik, antidepresan

ABSTRACT

Bipolar disorder is one of chronic psychiatric illness that causes abnormal mood swings. Bipolar disorder is characterized by mania or hypomania episodes accompanied by depression episodes. According to WHO, in 2004 bipolar disorder affects about 29.5 million individual. Bipolar disorder is a recurrence illness. Long-term treatment is required to achieve treatment success. The main medications used in the treatment of this disorder are mood stabilizer, antipsychotics and antidepressants agents. This study discuss about the pharmacotherapy of bipolar disorder. The data used in this review is obtained by searching through internet. Based on a review of 25 sources of data obtained in the form of scientific journals, e-books and guidelines issued by American Psychiatric Association and NIMH. Lithium is the first-line agent used in the treatment of bipolar disorder.

Keywords: Bipolar, pharmacotherapy, mood stabilizer, antipsychotics, antidepressants

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Gangguan bipolar merupakan gangguan *mood* kronik yang ditandai dengan adanya episode mania atau hipomania yang muncul secara bergantian atau bercampur dengan episode depresi. Gangguan bipolar dapat pula disebut sebagai depresi manik, gangguan afektif

bipolar (*bipolar affective disorder*) atau gangguan spektrum bipolar (Vieta, 2013). Bipolar merupakan suatu penyakit kambuhan, sehingga pengobatan profilaksis jangka panjang biasanya dianjurkan dan diperlukan untuk mencapai keberhasilan terapi awal (Grande, et al., 2013).

Pengobatan gangguan bipolar merupakan tantangan yang sulit dikarenakan penyakit ini bersifat berulang, episodik dan heterogen (Bauer, et al., 2013). Secara umum terapi bipolar berfokus pada stabilisasi dengan tujuan pemulihan gejala mania atau depresi pada pasien sehingga didapatkan *mood* yang stabil (eutimik). Fase pemeliharaan bertujuan untuk mencegah kambuh, mengurangi gejala *subthreshold*, meningkatkan fungsi sosial, mengurangi resiko bunuh diri, dan ketidakstabilan *mood* (Geddes dan Mikowitz, 2013; Grande, et al., 2013). Pengobatan kedua fase dapat menjadi sangat kompleks, sebab perawatan untuk meringankan depresi dapat menyebabkan mania, hipomania, atau frekuensi siklus menjadi lebih cepat (didefinisikan sebagai empat atau lebih episode dalam 12 bulan) dan perawatan untuk mengurangi mania dapat menyebabkan episode depresi (Geddes dan Mikowitz, 2013).

Terapi utama untuk episode mania pada gangguan bipolar ialah agen *mood stabilizer* atau antipsikotik, atau kombinasi keduanya. Sedangkan, terapi utama yang digunakan untuk episode depresi pada penderita bipolar ialah agen *mood stabilizer* atau antipsikotik tertentu. Antidepresan dapat digunakan bersama *mood stabilizer* untuk mengurangi resiko terjadinya perubahan suasana hati menjadi mania dan setelah pasien gagal merespon terapi

dengan *mood stabilizer* (Chisholm-Burns, et al., 2016).

Berdasarkan hal tersebut, pada artikel ini diberikan *review* mengenai farmakoterapi gangguan bipolar.

POKOK BAHASAN

Metode

Sumber Data yang Digunakan

Sumber data yang digunakan dalam *review* artikel ini terdiri dari sumber data primer yang berupa jurnal ilmiah, sumber data sekunder yang berupa *e-book* serta data tersier berupa situs web.

Pencarian dan Strategi Pencarian

Strategi pencarian data untuk memperoleh referensi yang digunakan dalam *review* artikel ini ialah dengan penelusuran internet pada situs seperti google.com, google scholar, PubMed, PMC, Science Direct serta berbagai situs penyedia jurnal lain seperti The Lancet Psychiatry, Wiley Online Library dan Elsevier. Kata kunci yang digunakan diantaranya *treatment of bipolar disorder*, *pharmacotherapy of bipolar*, *bipolar treatment*, *bipolar disorder*, *bipolar disorder treatment approach*, *mood stabilizer*, *antipsychotic* dan *antidepressant*.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

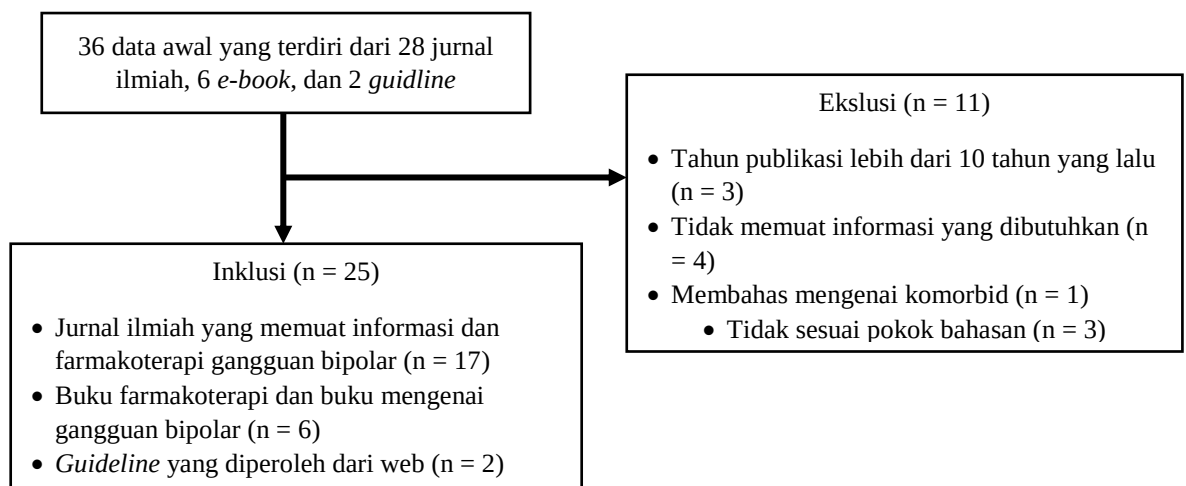
Referensi yang telah diperoleh kemudian diseleksi agar diperoleh data yang sesuai dengan kriteria yang ditetapkan. Kriteria inklusi untuk referensi yang digunakan baik berupa jurnal ilmiah,

e-book maupun situs web yaitu memuat informasi mengenai gangguan bipolar serta pengobatan atau farmakoterapi nya, memiliki waktu publikasi maksimal 10 tahun terakhir serta berbahasa inggris. Untuk kriteria eksklusi, yaitu sumber data yang tidak memuat informasi yang dibutuhkan, tidak sesuai dengan pokok bahasan, membahas mengenai penyakit penyerta (komorbid) dari gangguan bipolar

dan tahun publikasinya lebih dari 10 tahun yang lalu.

Hasil

Bagan alir dibawah ini menggambarkan proses pencarian referensi yang digunakan. Dari 35 sumber yang digunakan, 17 jurnal, 6 *ebook* dan 2 *guideline* yang didapatkan dari situs web memenuhi kriteria inklusi.



Gambar 1. Diagram Alur Penelitian

Tabel 1. Hasil *review* literature mengenai terapi gangguan bipolar

Jenis Sumber Data	Nama Jurnal/Buku/Web	Penulis/Editor	Judul	Informasi Utama
Jurnal	Bipolar Disorder	Carlborg, et al., 2015	Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study	Peningkatan prevalensi dan insiden penderita gangguan bipolar
	Arch Gen Psychiatry	Merinkangas, et al., 2011	Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative	Prevalensi gangguan bipolar

Jenis Sumber Data	Nama Jurnal/Buku/Web	Penulis/Editor	Judul	Informasi Utama
	Am J Psychiatry	Axelson, 2015	Diagnostic Precursors to Bipolar in Offspring of Parents with Bipolar Disorder: A Longitudinal Study	Faktor risiko terjadinya episode mania, campuran atau hipomania pada keturunan penderita gangguan bipolar
	International Journal of Methods in Psychiatric Research	Lukasiewicz, et al., 2013	Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort.	Penggunaan skala YMRS dalam menentukan tingkat keparahan gejala mania
	Evid Based Mental Health	Malhi, et al., 2015	Maintaining mood stability in bipolar disorder: a clinical perspective on pharmacotherapy	Farmakoterapi gangguan bipolar dalam menjaga stabilitas mood penderita
	Journal of Affective Disorder	Collins and McFarland, 2008	Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder	Litium dapat menurunkan risiko bunuh diri pada pasien sementara divalproex memiliki risiko yang lebih besar dibandingkan litium
	Curr Treat Options Psych	Kessing, 2015	Treatment Options in Bipolar Disorder: Lessons from Population-Based Registers with Focus on Lithium	Efikasi litium dalam mengobati gangguan bipolar yang didukung oleh data dari studi populasi dan RCT
	Future Neurol	Mitchell, et al., 2009	Recent progress in the pharmacotherapy of bipolar disorder	Perkembangan farmakoterapi gangguan bipolar, terutama mengenai obat-obatan yang digunakan
	Hum, Psychopharmacol Clin Exp,	Chen, et al., 2011	Safety and efficacy of olanzapine monotherapy in treatment-resistant bipolar mania: a 12-week open-label study	Monoterapi olanzapine efektif dan relatif aman digunakan dalam pengobatan episode mania
	Journal of Affective Disorder	Keck, et al (2009)	Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: A randomized, double-blind, placebo- and	Aripiprazole efektif digunakan dalam pengobatan dan fase pemeliharaan bipolar mania akut

Jenis Sumber Data	Nama Jurnal/Buku/Web	Penulis/Editor	Judul	Informasi Utama
			lithium-controlled study	
	Arch Gen Psychiatry	Geller, et al., 2012	A Randomized Controlled Trial of Risperidone, Lithium, or Divalproex Sodium for Initial Treatment of Bipolar I Disorder, Manic or Mixed Phase, in Children and Adolescents.	Risperidone memiliki efikasi lebih tinggi dibandingkan litium dan divalproex sodium pada saat digunakan sebagai terapi awal episode mania pada anak-anak
	Bipolar Disorder	Hass, et al., 2009	Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Risperidone memiliki efikasi lebih tinggi dibandingkan litium dan divalproex sodium pada saat digunakan sebagai terapi awal episode mania atau campuran
	Journal of clinical Psychopharmacology	Porcelli, et al., 2014	Quetiapine Extended Release Preliminary Evidence of a Rapid Onset of the Antidepressant Effect in Bipolar Depression	Keefektifan penggunaan quetiapine extended-release dalam mengatasi depresi bipolar
	Am J Psychiatry	Suppes, et al., 2009	Maintenance Treatment for Patients with Bipolar I Disorder: Results from a North American Study of Quetiapine in Combination With Lithium or Divalproex (Trial 127).	Penggunaan kombinasi quetiapine + litium atau divalproex menurunkan waktu kambuh dari episode mood secara signifikan
	Am J Psychiatry	Viktorin, et al., 2014	The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer	Penggunaan antidepresan dalam terapi gangguan bipolar dapat meningkatkan resiko mania
	Journal of Psychopharmacology	Goodwin, et al., 2016	Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology	<i>Guideline</i> terapi gangguan bipolar
	Can J Psychiatry	McDonald, et al., 2015	Prevalence of Bipolar I and II Disorder in Canada	Prevalensi penderita gangguan bipolar I dan bipolar II di Kanada pada tahun 2012

Jenis Sumber Data	Nama Jurnal/Buku/Web	Penulis/Editor	Judul	Informasi Utama
Buku	-	Dipiro, et al., 2008	Pharmacotherapy Pathophysiologic Approach. 7 ed.	A Farmakoterapi gangguan bipolar yang meliputi informasi seperti definisi, epidemiologi, klasifikasi, terapi farmakologi dan lain-lain
	-	Chisholm-Burns, et al., 2016	Pharmacotherapy Principles & Practice Fourth Edition	Farmakoterapi gangguan bipolar yang meliputi informasi seperti definisi, epidemiologi, tanda dan gejala, terapi farmakologi dan lain-lain
	-	Miklowitz and Gitlin, 2014	Clinician's Guide to Bipolar Disorder.	Informasi mengenai gangguan bipolar, seperti klasifikasi, tanda dan gejala, obat-obat yang digunakan dan lain-lain
	-	American Psychiatric Association, 2013	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition.	Kriteria diagnosa gangguan mental (salah satunya gangguan bipolar)
	-	Wells, et al., 2015	Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition	Informasi mengenai gangguan bipolar dan terapinya seperti obat-obat dan dosis yang digunakan dalam farmakoterapi gangguan bipolar
	-	(Vieta,2013).	Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice. 3 ed	Informasi mengenai gangguan bipolar dan managemennya
Web	-	NIMH, 2012	Bipolar Disorder in Adult	Informasi mengenai gangguan bipolar seperti definisi, tanda dan gejala, pengobatan, dan lain-lain
	-	American Psychiatric Association, 2010	Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder second edition	Guidline pengobatan gangguan bipolar

Definisi Bipolar

Gangguan bipolar merupakan gangguan *mood* kronis yang ditandai dengan adanya episode mania atau hipomania yang terjadi secara bergantian atau bercampur dengan episode depresi. Gangguan bipolar disebut juga sebagai depresi manik, gangguan afektif bipolar atau gangguan spektrum bipolar (Vieta, 2013).

Epidemiologi

Gangguan bipolar I terjadi hampir sama rata pada pria dan wanita dengan prevalensi sebesar 0,4 – 1,6%. Gangguan bipolar II lebih umum terjadi pada wanita dengan prevalensi sekitar 0,5%. Pada sebuah studi populasi, prevalensi bipolar secara signifikan lebih tinggi pada wanita (Carlborg, et al., 2015; Dipiro, et al., 2008). Penelitian yang melibatkan gabungan sampel dari 61.392 orang yang tinggal di 11 negara, utamanya di Amerika, Eropa dan Asia, menyebutkan bahwa prevalensi total gangguan bipolar seumur hidup sebesar 2,4% (0,6% BDI, 0,4% BDII, dan 1,4% *subthreshold* BD) (Merinkangas, et al., 2011). Pada tahun 2012, prevalensi penderita gangguan bipolar I dan bipolar II di Kanada berturut-turut adalah 0,87% dan 0,57%. Prevalensi ini tidak dibedakan atas jenis kelamin (McDonald, et al., 2015).

Prevalensi gangguan bipolar menurun seiring pertambahan usia serta tingkat pendidikan dan prevalensinya pada individu yang tidak bekerja lebih tinggi

dibandingkan dengan individu yang bekerja. Namun, prevalensi gangguan bipolar tidak selalu berkaitan dengan jenis kelamin, ras/etnis atau pendapatan (Merinkangas, et al., 2011).

Patofisiologi

Patofisiologi bipolar belum sepenuhnya dipahami. Teknik pencitraan seperti *post emission tomography* (PET) dan *functional magnetic resonance imaging* (fMRI) digunakan dalam penjelasan mengenai penyebab bipolar. Penelitian-penelitian terdahulu berfokus pada neurotransmitter seperti norepinefrin (NE), dopamine (DA) dan serotonin (Chisholm-Burns, et al., 2016). Faktor lain yang dapat menjadi penyebab gangguan bipolar adalah faktor genetik. Suatu studi keluarga menunjukkan bahwa keluarga tingkat pertama dari penderita gangguan bipolar memiliki risiko 7 kali lebih besar terkena gangguan bipolar I dibandingkan populasi umum. Risiko seumur hidup gangguan bipolar pada keluarga penderita ialah 40-70% untuk kembar monozigot dan 5-10% untuk kerabat tingkat pertama lainnya (Axelson, 2015; Chisholm-Burns et al, 2016)

Klasifikasi

Gangguan bipolar dapat diklasifikasikan menjadi gangguan bipolar I, gangguan bipolar II yang merupakan dua tipe utama serta siklotimia dan gangguan spektrum bipolar (Dipiro, et al., 2008; Miklowitz and Gitlin, 2014).

Gejala

Gejala utama gangguan bipolar ialah mania/hipomania dan depresi. Gejala dari episode mania diantaranya:

- Abnormalitas suasana hati seperti euforia.
- Peningkatan energi.
- Peningkatan harga diri.
- Penurunan kebutuhan tidur.
- Lebih banyak berbicara dibanding biasanya.
- Agitasi psikomotor.
- Memiliki penilaian yang buruk dan mengambil keputusan secara impulsif yang mengarah pada perilaku berbahaya (Miklowitz and Gitlin, 2014).

Hipomania merupakan episode mania yang lebih ringan dengan gejala yang sama namun terjadi dalam waktu yang lebih singkat, biasanya 4 hari dan biasanya tidak disadari karena tidak berbeda secara signifikan dengan kebiasaan normal (Miklowitz and Gitlin, 2014).

Episode depresi pada gangguan bipolar memiliki kriteria diagnosis dan karakterisasi yang sama dengan gejala depresi nonbipolar. Gejala – gejala yang muncul diantaranya:

- Perubahan pola tidur (insomnia atau hipersomnia)
- Perubahan pola makan dan berat badan.
- Kelelahan.
- Retardasi atau agitasi psikomotor.

- Adanya perasaan tidak berharga atau rasa bersalah.
- Penurunan konsentrasi.
- Memiliki pemikiran tidak wajar seperti keinginan bunuh diri (Miklowitz and Gitlin, 2014).

Diagnosa

Untuk gangguan bipolar I, dibutuhkan setidaknya satu episode mania yang berlangsung minimal selama satu minggu (American Psychiatric Association, 2013).

Ciri yang membedakan gangguan bipolar II dari gangguan bipolar I ialah adanya episode hipomania yang terjadi saat ini maupun sebelumnya. Penderita gangguan bipolar II sering mengalami perasaan mudah marah dan sebelumnya tidak memiliki episode mania secara penuh (American Psychiatric Association, 2013).

Siklotimia merupakan gangguan *mood* kronik yang berlangsung minimal 2 tahun (1 tahun pada anak-anak) yang ditandai dengan adanya perubahan suasana hati meliputi gejala hipomania yang tidak memenuhi kriteria episode hipomania dan gejala depresi yang tidak memenuhi kriteria gejala depresi (American Psychiatric Association, 2013).

Dalam mengukur tingkat keparahan gejala mania dapat digunakan skala rating seperti *Clinical Global Impression Bipolar* (CGI-BP) *mania scale* atau skala spesifik seperti *Mania Rating Scale* (MRS) atau *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Pada

CGI, tingkat keparahan dinilai berdasarkan indikator klinis dan non-klinis, sedangkan MRS/YMRS berfokus pada gejala klinis (Lukasiewicz, et al., 2013).

Farmakoterapi

Keberhasilan dalam pengendalian dan pencegahan kambuhnya gangguan bipolar didasari oleh pengendalian stabilitas *mood* jangka panjang serta pencegahan berlanjutnya episode mania dan depresi (Malhi, et al., 2015).

Mood stabilizer

Pilihan pertama yang digunakan dalam mengobati gangguan bipolar ialah *mood stabilizer* seperti litium, divalproex, karbamazepin dan lamotrigin. Dosis awal pemberian litium ialah 600-900 mg/hari dan biasanya diberikan dalam dosis terbagi. Sedangkan, dosis awal divalproex yang digunakan biasanya 500-1000 mg/hari (Chisholm-Burns, et al., 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Collins and McFarland (2008) menyebutkan bahwa litium dapat menurunkan resiko percobaan bunuh diri pada subjek penelitian. Pada percobaan yang sama, ditemukan bahwa pasien gangguan bipolar yang menggunakan divalproex memiliki resiko lebih tinggi melakukan percobaan bunuh diri dibandingkan dengan pasien yang menggunakan litium.

Secara umum penggunaan litium dalam fase pemeliharaan lebih unggul dibandingkan valproate dan lamotrigin.

Penggunaannya segera setelah muncul episode mania pertama dapat meningkatkan efek jangka panjang (Kessing, 2015).

Penggunaan asam valproate, lamotrigine dan antikonvulsan lain sebagai *mood stabilizer* perlu diperhatikan sebab penggunaannya dapat meningkatkan risiko bunuh diri (NIMH, 2012).

Antipsikotik

Semua antipsikotik atipikal memiliki beberapa efikasi untuk gangguan bipolar karena adanya efek antimania. Antipsikotik yang digunakan diantaranya risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole, lurasidone dan asenapine (Chisholm-Burns, et al., 2016; Mitchell, et al., 2009).

Monoterapi olanzapine efektif dan relatif aman dalam mengobati pasien yang tidak merespon serta tidak toleran terhadap litium, asam valproate dan/atau karbamazepin, serta dua atau lebih antipsikotik., namun perlu diperhatikan efek samping dari olanzapine terutama saat dosis yang digunakan lebih dari 20 mg/hari (Chen, et al., 2011).

Studi yang dilakukan oleh Keck, et al (2009) menyatakan bahwa aripiprazole efektif digunakan dalam pengobatan pasien dengan bipolar mania akut dan dapat ditoleransi dengan baik. Dosis yang direkomendasikan untuk terapi gangguan bipolar adalah 20-30 mg/hari (Chisholm-Burns, et al., 2016).

Pada sebuah studi *randomized control trial* menyebutkan bahwa risperidone memiliki efikasi lebih tinggi dibandingkan litium dan divalproex sodium bila digunakan sebagai terapi awal episode mania atau episode campuran pada gangguan bipolar I pada pasien pediatrik dan dewasa dengan dosis efektif harian 0,5-2,5 mg dan 3-6 mg, namun risperidone memiliki efek metabolik yang lebih serius (Geller, et al., 2012; Hass, et al., 2009).

Antipsikotik lain yang sering digunakan ialah quetiapine. Penggunaannya bersama dengan litium atau divalproex pada fase pemeliharaan memiliki efek yang menguntungkan dan berkaitan dengan penurunan waktu kambuh dari episode *mood*. Penggunaan quetiapine *extended-release* telah dibuktikan efektif mengatasi gejala depresi dalam 3 hari pertama pengobatan (Porcelli, et al., 2014; Suppes, et al., 2009).

Antidepresan

Penggunaan antidepresan sebagai monoterapi berkaitan dengan peningkatan resiko episode mania pada pasien bipolar. Namun, tidak terdapat adanya resiko episode mania pada pasien yang menggunakan antidepresan bersamaan dengan *mood stabilizer* (Viktorin, et al., 2014).

Antidepresan trisiklik seperti imipramine dan despiramine memiliki tingkat respon setara atau lebih rendah dari komparatornya seperti fluoxetine, paroxetine dan bupropion. Namun, terapi dengan antidepresan trisiklik berkaitan dengan peningkatan perubahan episode mood menjadi mania atau hipomania. Penggunaan MAOI aksi ganda (seperti venlafaxine, duloxetine dan amitriptilin) memiliki resiko terjadinya perubahan mood menjadi mania yang lebih besar dibandingkan obat aksi tunggal (terutama SSRI) (American Psychiatric Association, 2010; Goodwin, et al., 2016).

Tabel.2 Obat-Obatan yang Digunakan dalam Terapi Gangguan Bipolar

Nama Generik	Dosis awal	Dosis yang biasa digunakan
Litium		
Litium karbonat Litium sitrat	300 mg 2x sehari	900-2.400 mg/hari dalam 2 atau 4 dosis terbagi, lebih disukai dengan makanan
Antikonvulsan (Disetujui FDA)		
Divalproex sodium Asam valproate	250-500 mg 2x sehari	750-3.000 mg/hari (20-60mg/kg/hari) 1x sehari atau dosis terbagi

Nama Generik	Dosis awal	Dosis yang biasa digunakan
Lamotrigin	25 mg/hari	50-400 mg/hari dalam dosis terbagi. Dosis harus ditingkatkan perlahan (contoh: 25 mg/hari selama 2 minggu, kemudian ditingkatkan 50 mg/hari dalam interval mingguan hingga 200 mg/hari)
Carbamazepine	200 mg 2x sehari	200-1.800 mg/hari dalam 2-4 dosisi terbagi
Atipikal Antipsikotik		
Aripiprazole	10-15 mg/hari	10-30 mg/hari 1x sehari
Asenapine	5-10 mg 2x sehari sublingual	5-10 mg/hari sublingual
Olanzapine	2,5-5 mg 2x sehari	5-20 mg/hari 1x sehari atau dala, dosis terbagi
Olanzapine + Fluoxetine	6 mg olanzapine + 25 mg fluoxetine/ hari	6-12 mg olanzapine + 25-50 mg fluoxetine/hari
Quetiapine	50 mg 2x sehari	50-800/hari dalam dosis terbagi atau 1x sehari setelah stabil
Risperidone	0,5-1 mg 2x sehari	0,5-6 mg/hari 1x sehari atau dalam dosis terbagi
Ziprasidone	40-60 mg 2x sehari	40-160 ,g/hari dalam dosis terbagi. Diminum bersama makanan
Benzodiazepine		
Dosis harus disesuaikan perlahan naik dan turun sesuai dengan respond dan efek samping		

(Wells, et al., 2015).

PEMBAHASAN

Gangguan bipolar merupakan penyakit yang membutuhkan terapi jangka panjang. *Mood stabilizer*, antipsikotik dan

antidepresan merupakan agen yang paling direkomendasikan dan sering digunakan dalam pengobatan gangguan bipolar.

Berdasarkan studi RCT dan data naturalistik dari pengobatan gangguan

bipolar selama lebih dari 4 tahun didapatkan bukti mengenai efikasi dari agen-agen yang digunakan, dengan urutan litium>valproate>olanzapine>lamotrigin>q uetiapine>carbamazepine (Goodwin, et al., 2016).

Litium merupakan *mood stabilizer* utama yang paling sering digunakan dan dijadikan sebagai “*gold standard*” pengobatan gangguan bipolar terutama untuk pasien dengan mania sebagai episode yang mendominasi. Sekitar 1/3 dari pasien yang menggunakan litium dalam terapinya tidak menunjukkan adanya perkembangan episode mayor hingga 10 tahun lamanya.

Pada studi yang melibatkan 12,662 pasien bipolar yang menggunakan litium dan divalproex serta agen-agen, menyebutkan bahwa litium dapat menurunkan risiko bunuh diri pasien yang dibuktikan dengan hanya ditemukannya dua kasus kematian akibat bunuh diri dan 15 kasus percobaan bunuh diri jika dibandingkan dengan agen lain seperti divalproex dan gabapentin (Collins and McFarland, 2008).

Untuk terapi jangka panjang, litium dapat digunakan sebagai monoterapi dan efektif dalam mencegah kambuhnya episode mania, depresi atau campuran keduanya. Jika penggunaan litium tidak efektif, dengan toleransi yang rendah dan pasien tidak patuh dapat digunakan agen lain seperti valproate.

Valproate memiliki ekivalensi yang setara dengan litium. Tidak banyak studi dengan basis RCT yang mendukung ekivalensi valproate, namun terdapat data naturalistik yang mendukung penggunaan valproate sebagai agen alternatif (Goodwin, et al., 2016).

Agen *mood stabilizer* lain yang umum digunakan ialah lamotrigin. Lamotrigin dapat digunakan sebagai monoterapi pada gangguan bipolar II. Untuk gangguan bipolar I, lamotrigin biasanya dikombinasikan dengan agen antimania untuk penggunaan jangka panjang.

Agen antipsikotik dapat digunakan dalam pengobatan gangguan bipolar. Pada studi *open-label* yang dilakukan oleh Chen, et al (2011) terhadap 18 pasien menyatakan bahwa monoterapi olanzapine dapat dipertimbangkan penggunaannya untuk pengobatan gangguan bipolar, terutama untuk pasien yang gagal atau tidak toleran terhadap agen antimania lain sebelum menggunakan olanzapine. Penelitian ini dilakukan dengan menghitung total skor YMRS (*Young Mania Rating Scale*) untuk mengukur hasil terapi. YMRS merupakan skala yang digunakan untuk menilai gejala mania yang terdiri dari 11 item dan didasarkan pada kondisi subjektif pasien.

Sebuah studi RCT mengenai penggunaan risperidone yang dilakukan oleh Geller, et al (2012) menyebutkan bahwa risperidon secara signifikan lebih

baik dibandingkan litium dan divalproex untuk terapi mania akut pada pediatri diukur berdasarkan hasil terapinya (CGI-BP-IM). Hasil ini didukung dengan adanya studi yang menemukan bahwa penggunaan antipsikotik generasi kedua untuk episode mania pada pasien anak-anak memiliki efikasi lebih tinggi dibandingkan plasebo. Respon yang ditunjukkan dengan penggunaan risperidone pada dosis rendah dapat menjadi alternatif pengobatan pada gangguan bipolar.

Penelitian yang dilakukan oleh Hass, et al (2009) menunjukkan bahwa penggunaan monoterapi risperidone pada pasien anak-anak dan remaja menunjukkan adanya penurunan gejala mania secara signifikan pada pemberian dosis 0,5-2,5 mg/hari dan 3-6 mg/hari. Peningkatan yang besar juga terjadi pada subjek yang menerima risperidone dibandingkan subjek yang menerima plasebo pada 7 hari pengobatan awal. Efikasi kedua dosis tersebut diperkuat dengan tingginya respon klinik yang ditunjukkan pasien. Pengukuran data penelitian ini mengindikasikan bahwa rasio manfaat-resiko pengobatan gangguan bipolar dengan dosis 0,5-2,5 mg/hari lebih baik dibandingkan rentang dosis risperidone yang lebih tinggi.

Penggunaan agen antipsikotik lain seperti quetiapine juga telah dibuktikan dapat mengatasi gejala depresi. Penggunaan quetiapine *extended-release* terbukti efektif dan dapat ditoleransi dengan baik. Studi

menggunakan dua dosis quetiapine *extended-release* (300 mg dan 600 mg) menunjukkan tidak adanya perbedaan efikasi antara kedua dosis ini. Namun, pada subjek yang menggunakan dosis 600 mg menunjukkan tingkat terjadinya hipotensi yang lebih tinggi. Onset aksi dari quetiapine dapat dibandingkan dengan plasebo dapat dilihat 1 minggu setelah pengobatan (Porcelli, et al., 2014).

Sementara, efikasi dan keamanan penggunaan antidepresan pada pasien depresi bipolar merupakan isu yang kontroversial. Penggunaan antidepresan dikaitkan dengan peningkatan resiko mania. Terdapat beberapa studi yang mendukung resiko penggunaan antidepresan yang menginduksi gejala mania atau hipomania, salah satunya adalah studi RCT mengenai antidepresan yang digunakan sebagai terapi bersama dengan *mood stabilizer* yang dilakukan Stanley foundation.

SIMPULAN

Gangguan bipolar merupakan salah satu gangguan *mood* kronik yang memerlukan pengobatan jangka panjang. Agen-agen terapi yang umum digunakan dalam pengobatan diantaranya litium yang merupakan “*gold standard*” dalam pengobatan gangguan bipolar, divalproex atau valproate, lamotrigin, olanzapine, risperidone, quetiapine dan agen antidepresan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan rasa syukur kepada Allah SWT karena atas karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan *review* artikel ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua yang senantiasa mendukung dan mendoakan, kepada ibu Irma Melyani Puspitasari, PhD., MT., Apt selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan masukan–masukan dalam penulisan *review* artikel ini serta dosen mata kuliah metodologi penelitian yang telah memberikan ilmunya kepada penulis.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan dan atau publikasi atikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- American Psychiatric Association. 2010. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder second edition. Available online at https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf [Accessed at June, 13th 2018].
- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition*. Washington DC: American Psychiatric Publishing.
- Axelson D., et al. 2015. Diagnostic Precursors to Bipolar in Offspring of Parents with Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*, Vol. 172(7): 638-646.
- Bauer, M., et al. 2013. Drug Treatment Patterns in Bipolar Disorder: Analysis of Long-term Self-reported Data. *International Journal of Bipolar Disorders*, 1(5): 1-8.
- Carlborg, A., et al. 2015. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disorder*, 17(1): 76-85.
- Chen, J., et al. 2011. Safety and efficacy of olanzapine monotherapy in treatment-resistant bipolar mania: a 12-week open-label study. *Hum, Psychopharmacol Clin Exp*, 26: 588–595.
- Chisholm-Burns, MA., et al. 2016. *Pharmacotherapy Principles & Practice Fourth Edition*. New York: McGraw-Hill Education.
- Collins, JC and BH McFarland. 2008. Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorder*, 107: 23–28.
- Dipiro, J. T. et al., 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 7 ed. New York: McGraw Hill.
- Geddes, JR and DJ Mikowitz. 2013. Treatment of Bipolar Disorder. *The Lancet*, 381(9878): 1672-1682.
- Geller, B., et al. 2012. A Randomized Controlled Trial of Risperidone, Lithium, or Divalproex Sodium for Initial Treatment of Bipolar I Disorder, Manic or Mixed Phase, in Children and Adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 69(5): 515-528.
- Goodwin, GM., et al. 2016. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 30(6): 495-553.
- Grande, I., et al. 2013. Patterns of Pharmacological Maintenance

- Treatment in A Community Mental Health Services Bipolar Disorder Cohort Study (SIN-DEPRES). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16: 513-523.
- Haas, M., et al. 2009. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorder*, 11: 687-700.
- Keck, PE., et al. 2009. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: A randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *Journal of Affective Disorder*, 112: 36 – 49.
- Kessing, LV. 2015. Treatment Options in Bipolar Disorder: Lessons from Population-Based Registers with Focus on Lithium. *Curr Treat Options Psych*, 2(3): 218-228.
- Lukasiewicz, M., et al. 2013. Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 22(1): 46-58.
- Malhi, GS, et al., 2015. Maintaining mood stability in bipolar disorder: a clinical perspective on pharmacotherapy. *Evid Based Mental Health*, 18(1): 1-6.
- McDonald, KC, et al. 2015. Prevalence of Bipolar I and II Disorder in Canada. *Can J Psychiatry*, 60(3): 151-156.
- Merikangas, KR., et al. 2011. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 68(3): 241-251.
- Miklowitz, DJ and MJ Gitlin. 2014. *Clinician's Guide to Bipolar Disorder*. New York: The Guilford Press.
- Mitchell, PB, et al. 2009. Recent progress in the pharmacotherapy of bipolar disorder. *Future Neurol*, 4(4): 493-508.
- NIMH. 2012. Bipolar Disorder in Adult. Available online at <https://infocenter.nimh.nih.gov/pubst/NIH%2012-3679/NIH%2012-3679.pdf> [Accessed at June, 13th 2018].
- Porcelli, S., et al. Quetiapine Extended Release Preliminary Evidence of a Rapid Onset of the Antidepressant Effect in Bipolar Depression. *Journal of clinical Psychopharmacology*, 34(3): 303-306.
- Suppes, T., et al. 2009. Maintenance Treatment for Patients with Bipolar I Disorder: Results from a North American Study of Quetiapine in Combination with Lithium or Divalproex (Trial 127). *Am J Psychiatry*, 166: 476-488.
- Vieta, E. 2013. *Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice*. 3 ed. London: Springer Healthcare.
- Viktorin, A., et al. 2014. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*, 171(10): 1067 – 1073.
- Wells, BG., et al. 2015. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. New York: McGraw-Hill Education.