

Hubungan Terapi Kombinasi *Mood Stabilizer* dan Antipsikotik dengan Kemampuan Fungsional Pasien Gangguan Afektif Bipolar di Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta

Relationship between Mood Stabilizer and Antipsychotic Combination Therapy with Functional Ability of Bipolar Affective Disorder Patients at Grhasia Mental Hospital Yogyakarta

Nadia Utami Noor¹, Dyah Aryani Perwitasari^{1,*}, Sawitri²

¹ Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

² Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta

*Email korespondensi: dyah.perwitasari@pharm.uad.ac.id

Abstrak

Gangguan bipolar merupakan gangguan jiwa yang dapat mempengaruhi kemampuan fungsional pasien. Gangguan bipolar bersifat persisten meski dalam kondisi eutimik. Telah banyak studi terkait efektivitas *mood stabilizer* dan antipsikotik pada gangguan bipolar, namun masih sedikit studi terkait efek kombinasi terapi *mood stabilizer* dan antipsikotik terhadap kemampuan fungsional pasien. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan pemberian kombinasi terapi *mood stabilizer* dan antipsikotik terhadap kemampuan fungsional pasien dengan gangguan bipolar afektif di Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta. Desain penelitian ini adalah kohort retrospektif. Data diperoleh dari rekam medis rawat inap RSJ Grhasia Yogyakarta periode Januari-Desember 2018. Sebanyak 46 pasien masuk dalam kriteria inklusi, 38 mendapat kombinasi terapi valproat + antipsikotik dan 8 mendapat kombinasi terapi litium + antipsikotik. Hasil menunjukkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara pemberian kombinasi mood stabilizer dan antipsikotik terhadap kemampuan fungsional pasien gangguan afektif bipolar [*Odds Ratio* (OR) = 1,71; 95% *Confidence Interval* (CI): 0,37 – 7,95 ; p = 0,963].

Kata Kunci: Bipolar, functional abilities, mood stabilizer, antipsychotics

Abstract

Bipolar disorder is a mental illness that can affect the functional abilities of the patients. It is persistent even in a euthymic condition. There have been number of studies on the effectiveness of mood stabilizer and antipsychotic therapy in bipolar disorder, but there is still few studies related to the effect of the combination therapy of mood stabilizer and antipsychotics on bipolar patient's functional ability. The objectives of this study is to determine the associatioin of valproate and lithium combined with antipsychotics on functional ability of bipolar disorder patients at Grhasia Mental Hospital Yogyakarta. The study design was cohort retrospective. The data was collected from medical record. The subjects were patients who were hospitalized and undergone therapy combination mood stabilizer and antipsychotics in January-December 2018. Total of 46 patients, 38 received valproate + antipsychotic and 8 patients received lithium + antipsychotic. There was no significant association between the combination therapy group on the patient's functional abilities [Odds Ratio (OR) = 1.71; 95% Confidence Interval (CI): 0.37-7.95 ; p = 0.963].

Keywords: Bipolar, functional abilities, mood stabilizer, antipsychotics

Submitted: 15 Maret 2021

Accepted: 01 Oktober 2021

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i5.536>

1 Pendahuluan

Gangguan afektif bipolar merupakan gangguan jiwa yang bersifat episodik dan ditandai oleh gejala-gejala manik, hipomanik, depresi, dan campuran, biasanya rekuren serta dapat berlangsung seumur hidup [1]. Berdasarkan studi *Global Burden of Disease* tahun 2013 gangguan afektif bipolar berada pada peringkat ke-17 dalam 25 penyebab utama beban penyakit [2]. Menurut data Kemenkes RI, prevalensi gangguan mental emosional mengalami peningkatan dari 6% pada tahun 2013 menjadi 9,8 % pada tahun 2018 [3].

Beberapa penelitian melaporkan pasien dengan gangguan afektif bipolar mengalami gangguan fungsional dalam porsi yang cukup besar, terkait dengan pekerjaan, menurunnya interaksi sosial, serta hubungan dengan keluarga yang memburuk [4]. Pada pasien dengan gangguan afektif bipolar, gangguan fungsional tersebut persisten meski dalam penurunan gejala, sehingga menyebabkan kesulitan-kesulitan dalam aspek kehidupan mereka [5].

Aktivitas antimania dari valproat dilaporkan pertama kali oleh Lambert *et al.* (1966). Efikasi valproat dalam terapi gangguan afektif bipolar episode mania akut telah

dievaluasi dibebberapa studi RCT. Pada studi tersebut valproat memberikan efikasi yang baik dalam terapi gangguan afektif bipolar episode mania akut baik dalam terapi tunggal ataupun kombinasi dengan antipsikotik [7]; [8]. Valproat merupakan rekomendasi terapi lini pertama pada penanganan gangguan afektif bipolar episode mania akut [9]. Litium sebagai *mood stabilizer* efektif dalam mencegah terjadinya episode kambuhan pada gangguan afektif bipolar, terdapat bukti kuat untuk kemanjuran litium dalam profilaksis episode *mood* [10]. Dalam praktis klinis, psikiatri menggunakan litium dan valproat sebagai monoterapi dan kombinasi dengan antipsikotik untuk mencegah kambuhnya episode gangguan afektif bipolar [11]. Sejumlah studi menunjukkan bahwa beberapa pasien gangguan afektif bipolar yang tidak lagi memenuhi kriteria sindrom atau gejala setelah pemulihan afektif akut, terus menunjukkan penurunan fungsi [12]; [13].

Rumah Sakit Jiwa Grhasia merupakan Rumah Sakit Jiwa di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta yang menjadi rujukan untuk pasien dengan gangguan psikologi, salah satunya gangguan afektif bipolar. Sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian terkait hubungan pemberian terapi kombinasi *mood stabilizer*

dan antipsikotik terhadap kemampuan fungsional pasien dengan gangguan afektif bipolar. Berdasarkan latar belakang tersebut maka penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui hubungan terapi kombinasi terapi *mood stabilizer* dan antipsikotik terhadap kemampuan fungsional gangguan afektif bipolar.

2 Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik deskriptif dengan desain penelitian *cohort* retrospektif menggunakan data rekam medis pasien rawat inap periode Januari-Desember 2018.

Jumlah sampel penelitian yaitu sebanyak 46, perhitungan jumlah sampel menggunakan rumus slovin dan diperoleh jumlah sampel minimal yaitu 35 pasien. Adapun kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu: pasien yang mendapat diagnosis akhir gangguan afektif bipolar episode mania dengan gejala psikotik (ICD : 10 : F31.2), pasien rawat inap dengan riwayat terapi kombinasi *mood stabilizer* dan antipsikotik. Pasien dimasukkan dalam kriteria eksklusi apabila: pengobatannya terhenti atau tidak mencapai waktu minimal pengobatan yaitu 1 bulan, pasien hamil atau menyusui, dan pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap.

Instrumen penelitian berupa formulir pengambilan data yang digunakan untuk mengumpulkan data sekunder yang diambil dari catatan rekam medis pada pasien gangguan bipolar di rawat inap RSJ Grhasia Yogyakarta secara retrospektif. Data yang diambil yaitu berupa data yang termasuk dalam data demografi pasien (jenis kelamin, usia, pendidikan, pekerjaan, serta status marital) dan data klinis (penggunaan obat pasien dan skor GAF). Skor GAF (*Global Assessment of Functioning*) digunakan sebagai penilaian kemampuan fungsional pasien secara global yang terdiri dari skala 1-100. Penilaian dilakukan oleh dokter spesialis kejiwaan yang telah terlatih. Pada penelitian ini skor GAF dibagi menjadi dua kategori yaitu: rendah (≤ 50) dan tinggi (≥ 50). Kemudian dilihat jumlah pasien yang mengalami peningkatan dari nilai pre dan post GAF. Apabila ada peningkatan, dikategorikan kemampuan fungsional membaik

(1) dan apabila tidak ada peningkatan, dikategorikan kemampuan fungsional tidak membaik (2). Skor GAF pre adalah skor GAF yang diukur pada saat pasien berada di IGD dan belum menerima obat, sedangkan skor GAF post adalah skor GAF yang diukur pada saat pasien telah mendapat obat dan akan dipulangkan.

Data yang telah diperoleh melalui rekam medis pasien selanjutnya diolah melalui pendekatan statistik analisis bivariat menggunakan bantuan *SPSS for Windows ver. 22.0*. Pada penelitian ini, yang dilakukan analisis bivariat yaitu: 1) karakteristik pasien dan kelompok terapi obat; 2) kelompok terapi obat dan kemampuan fungsional pasien. Uji statistik menggunakan uji *Chi-Square*. Apabila nilai *P-value* $\leq 0,05$ maka terdapat hubungan bermakna, sebaliknya apabila nilai *P-Value* $\geq 0,05$ maka tidak terdapat hubungan yang bermakna. Kekuatan hubungan ditunjukkan dengan nilai *Odds Ratio* (OR).

3 Hasil dan Pembahasan

Jumlah subjek dalam penelitian ini yaitu sebanyak 46 pasien. Pasien yang mendapat kombinasi terapi valproat + antipsikotik sebanyak 38, sedangkan pasien yang mendapat terapi kombinasi terapi litium + antipsikotik sebanyak 8 pasien. Adapun gambaran karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Gambaran karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok terapi		Nilai P
	Valproat + antipsikotik (N)	Lithium + antipsikotik (N)	
Jenis kelamin			1,000
Laki - laki	18	4	
Perempuan	20	4	
Usia			0,767
Remaja (≤ 18 th)	1	0	
Dewasa (19 - 54 th)	34	7	
Tua (≥ 55 th)	3	1	
Tingkat pendidikan			0,892
Dasar	5	1	
Menengah	22	4	
Tinggi	11	3	
Pekerjaan			1,000
Bekerja	10	6	
Tidak bekerja	28	2	
Status marital			1,000
Menikah	24	5	
Tidak menikah	14	3	

Hasil analisis menggunakan uji *chi-square* menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada variable karakteristik pasien antara dua kelompok kombinasi terapi ($p > 0,05$). Persentase, patologi, serta gambaran klinis gangguan bipolar berbeda antara perempuan dan laki-laki, meskipun demikian, tidak ada bukti bahwa jenis kelamin mempengaruhi respon pengobatan terhadap *mood stabilizer*[16].

Tabel 2 menunjukkan gambaran pengobatan pasien gangguan afektif bipolar di rawat inap RSJ Grhasia Yogyakarta periode Januari-Desember 2018. Diperoleh penggunaan *mood stabilizer* paling banyak yaitu valproate (20,8%). Obat antipsikotik tipikal paling banyak digunakan yaitu haloperidol (24,0%), sedangkan obat antipsikotik atipikal paling banyak yaitu clozapine (21,9%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Johan (2017) dimana penggunaan jenis obat pada pasien gangguan afektif bipolar di RSJ Grhasia Yogyakarta periode Januari-Mei tahun 2017 terbanyak untuk golongan mood stabilizer yaitu valproate (37,05%), antipsikotik tipikal terbanyak yaitu haloperidol (14,34%), dan antipsikotik atipikal paling banyak yaitu clozapine (23,11%) [17].

Tabel 2. Gambaran pengobatan pasien gangguan afektif bipolar di rawat inap RSJ Grhasia Yogyakarta

Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah Obat	%
Mood Stabilizer	Valproat	38	20,8
	Litium	8	4,4
Antipsikotik Tipikal	Haloperidol	44	24,0
	Chlorpromazine	10	5,5
	Trifluoperazine	1	0,5
Antipsikotik Atipikal	Clozapine	40	21,9
	Risperidone	32	17,5
	Quetiapine	6	3,3
	Aripripazole	2	1,1
	Olanzapine	2	1,1
Total		183	100
Kombinasi Terapi	Valproate+A.T+A.A	38	82,6
	Litium+A.T+A.A	8	17,4
Total		46	100

Analisis hubungan pemberian terapi kombinasi *mood stabilizer* dan antipsikotik terhadap kemampuan fungsional pasien dengan gangguan afektif bipolar di rawat inap RSJ Grhasia Yogyakarta periode Januari – Desember

2018 menggunakan uji x^2 (*Chi Square*) bila syarat terpenuhi atau *Fisher Exact* sebagai alternatifnya. Hasil analisis dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Analisis peengaruh pemberian kombinasi terapi *mood stabilizer* terhadap kemampuan fungsional pasien gangguan afektif bipolar

Kelompok kombinasi	Kemampuan Fungsional n (%)		Nilai P	OR (95% CI)
	Membaik	Tidak membaik		
Valproat+Antipsikotik	24 (52,2)	14 (30,4)	0,693	1,71 (0,37-7,95)
Litium+Antipsikotik	4 (8,7)	4 (8,7)		

Uji Chi-Square

Hasil uji *Chi Square* menunjukkan nilai p sebesar 0,693. Hal ini menunjukkan bahwa secara statistik tidak terdapat pengaruh yang signifikan antara pemberian valproate dan litium terhadap kemampuan fungsional pasien. Pada kelompok kombinasi valproat + antipsikotik menunjukkan jumlah pasien yang membaik sebanyak 24 (52,2%), sedangkan pada kelompok kombinasi litium + antipsikotik sebanyak 4 pasien (8,7%). Hasil uji kekuatan hubungan menunjukkan nilai *Odds Ratio* (OR) yaitu 1,71 (95% CI 0,369-7,954), berarti pasien yang mendapat terapi kombinasi valproate + antipsikotik memiliki resiko 1,7 kali untuk mengalami perbaikan kemampuan fungsional dibandingkan dengan pasien yang mendapat kombinasi litium.

Valproat dan litium merupakan golongan *mood stabilizer* yang paling umum digunakan dalam pengobatan gangguan afektif bipolar. Penggunaan Natrium divalproat dalam pengobatan gangguan afektif bipolar pada episode mania akut memberikan efektivitas yang baik (Cipriani et al., 2013). Nolen (2015) menyebutkan bahwa litium memberikan efikasi dalam mencegah episode mania dan depresi [19]. Beberapa penelitian membandingkan efektivitas penggunaan valproat dan litium, penelitian yang dilakukan Bowden et al. (2010) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada penggunaan valproat dan litium. Valproate dan litium menunjukkan efikasi dan tolerabilitas yang sebanding dalam pengobatan mania akut yang diberikan selama 12 minggu

[20]. Hasil yang sama juga ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan Ahn *et al.* (2017), dimana penggunaan jangka Panjang valproate dan litium menunjukkan efikasi yang sebanding [21].

Litium merupakan agen *mood stabilizer* yang penggunaannya cukup luas. Litium mampu mengurangi tingkat keparahan dan frekuensi dari episode mania, selain itu, litium juga digunakan sebagai pencegahan terjadinya episode kambuhan. Mekanisme litium dalam menstabilkan *mood* belum diketahui secara pasti namun, kemampuannya untuk memperkuat hubungan sel saraf di otak yang terlibat dalam pengaturan suasana hati, pikiran, dan perilaku diduga sebagai mekanisme litium dalam menstabilkan *mood*. Namun, penggunaan litium memerlukan pemantauan yang ketat dikarenakan litium memiliki jendela terapi yang sempit, selain itu litium dapat mempengaruhi fungsi tiroid dan ginjal sehingga perlu dilakukan tes darah secara periodik selama perawatan [9]; [22]

Natrium divalproat merupakan obat yang digunakan untuk mengobati epilepsi dan gangguan bipolar, serta untuk mencegah migrain. Valproate efektif dalam pengobatan gangguan afektif bipolar, terutama untuk menangani siklus cepat dan campuran dari gangguan afektif bipolar. Mekanisme secara biokimia dari natrium divalproat dalam mengobati gangguan bipolar yaitu pada efek modulasi neurotransmitter dopaminergik dan serotonergik, aktivitas dari antagonis NMDA glutamat, peningkatan sintesis dan degradasi GABA, penyumbatan saluran Na⁺ yang sensitive terhadap tegangan, mengubah pensinyalan intraseluler melalui tindakan pada sistem *messenger* kedua. Selain itu, natrium divalproat memiliki efek neuroprotektif dengan cara menekan regulasi kaskade asam arakidonat yang mana dapat menyebabkan kerusakan sel dan perubahan perilaku [23].

4 Kesimpulan

Gangguan afektif bipolar merupakan gangguan jiwa bersifat episodik, rekuren, serta dapat berlangsung seumur hidup. Gangguan bipolar menyebabkan menurunnya kemampuan fungsional pasien yang akan berpengaruh terhadap pekerjaan, sosial ,

maupun diri sendiri. Valproat dan litium merupakan agen mood stabilizer yang umum digunakan dalam pengobatan gangguan afektif bipolar baik tunggal ataupun kombinasi dengan antipsikotik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara valproat dan litium terhadap kemampuan fungsional pasien gangguan afektif bipolar.

5 Etik

Penelitian ini telah mendapat izin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RS Jiwa Grhasia Yogyakarta dengan nomor 43/EC-KEPKRSJG/VIII/2020.

6 References

- [1] Kemenkes RI, *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Jiwa*. Jakarta: Kemenkes RI, 2015.
- [2] T. Vos *et al.*, "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013," *Lancet*, vol. 386, no. 9995, pp. 743–800, 2015.
- [3] Kemenkes RI, *HASIL UTAMA RISKESDAS 2018*. Jakarta: Balitbangkes, 2018.
- [4] P. B. Mitchell, T. Slade, and G. Andrews, "Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey," *Psychol. Med.*, vol. 34, no. 5, pp. 777–785, 2004.
- [5] Soumya P Thomas, A. Nisha, and P. J. Varghese, "Disability and quality of life of subjects with bipolar affective disorder in remission," *Indian J. Psychol. Med.*, vol. 38, no. 4, pp. 336–340, 2016.
- [6] Lambert PA, C. G, B. S, and C. S, "Neuropsychotropic action of a new anti-epileptic agent: depamide," *Ann Med Psychol*, vol. 124, pp. 707–710, 1966.
- [7] K. Macritchie *et al.*, "Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2003, no. 1, 2003.
- [8] L. A. Smith, V. Cornelius, A. Warnock, M. J. Tacchi, and D. Taylor, "Acute bipolar mania: A systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy," *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 115, no. 1, pp. 12–20, 2007.
- [9] American Psychiatric Association, "Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision)," *Am. J. Psychiatry*, vol. 159, no. 4, pp. 1–50, 2002.

- [10] T. Miura *et al.*, "Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis," *The Lancet Psychiatry*, vol. 1, no. 5, pp. 351–359, 2014.
- [11] M. G. Kang *et al.*, "Lithium vs valproate in the maintenance treatment of bipolar I disorder: A post-hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial," *Aust. New Zeal. J. Psychiatry*, vol. 00, no. 0, pp. 1–10, 2019.
- [12] R. R. Kavitha, S. Kamalam, and R. P. Rajkumar, "Functional ability of clients with bipolar disorders in tertiary hospital, Puducherry," *Int. J. Community Based Nurs. Midwifery*, vol. 6, no. 1, pp. 21–28, 2018.
- [13] M. Chen, H. M. Fitzgerald, J. J. Madera, and M. Tohen, "Functional outcome assessment in bipolar disorder: A systematic literature review," *Bipolar Disord.*, vol. 21, no. 3, pp. 194–214, 2019.
- [14] American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV-TR)*, Fourth Ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
- [15] I. M. Aas, "Guidelines for rating Global Assessment of Functioning (GAF)," *Ann. Gen. Psychiatry*, vol. 10, no. 1, p. 2, 2011.
- [16] L. M. Arnold, "Gender differences in bipolar disorder," *Psychiatr. Clin. North Am.*, vol. 26, no. 3, pp. 595–620, 2003.
- [17] I. M. Johan, *Evaluasi Kerasionalan dan Kuantitas Penggunaan Kombinasi Obat Mood Stabilizer dan Antipsikotik pada Pasien Bipolar di Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta*, Skripsi. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, 2017.
- [18] A. Cipriani, K. Reid, A. H. Young, K. Macritchie, and J. Geddes, "Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2013, no. 10, 2013.
- [19] W. A. Nolen, "More robust evidence for the efficacy of lithium in the long-term treatment of bipolar disorder: should lithium (again) be recommended as the single preferred first-line treatment?," *Int. J. Bipolar Disord.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–3, 2015.
- [20] C. L. Bowden *et al.*, "Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial," *Int. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 25, no. 2, pp. 60–67, 2010.
- [21] S. W. Ahn *et al.*, "Long-term response to mood stabilizer treatment and its clinical correlates in patients with bipolar disorders: a retrospective observational study," *Int. J. Bipolar Disord.*, vol. 5, no. 24, pp. 1–9, 2017.
- [22] R. F. Mcknight, M. Adida, K. Budge, S. Stockton, G. M. Goodwin, and J. R. Geddes, "Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis," *Lancet*, vol. 379, no. 9817, pp. 721–728, 2012.
- [23] G. Ayano, "Bipolar Disorder: Open Access Bipolar Disorders and Valproate: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Therapeutic Effects and Indications of Valproate: Review of Articles," *Bipolar Disord.*, vol. 2, no. 2, pp. 1–5, 2016.