



Prosiding

**THE 3rd BIPOLAR AND
OTHER MOOD DISORDERS SYMPOSIUM
IN COLLABORATION WITH
THE 2nd NEUROSCIENCE CONGRESS OF
THE INDONESIAN NEUROSCIENCE
SOCIETY**

**"Mood, Kognisi dan Masalah Neurologis:
Mengembangkan Perspektif Neurosains untuk
Pendidikan dan Masyarakat"**

Editor:

Izzatul Fithriyah
Hanik Badriyah Hidayati
Devi Ariani Sudibyo

June, 12th-15th 2019

Novotel Samator East Surabaya Hotel



Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo Surabaya

www.bipolarneurosains.com



Prosiding

***THE 3rd BIPOLAR AND
OTHER MOOD DISORDERS SYMPOSIUM
IN COLLABORATION WITH
THE 2nd NEUROSCIENCE CONGRESS OF
THE INDONESIAN NEUROSCIENCE SOCIETY***

***"Mood, Kognisi dan Masalah Neurologis:
Mengembangkan Perspektif Neurosains untuk
Pendidikan dan Masyarakat"***



Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

**UNDANG-UNDANG REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 19 TAHUN 2002
TENTANG HAK CIPTA**

Lingkup Hak Cipta

Pasal 2

- (1) Hak Cipta merupakan hak eksklusif bagi Pencipta atau Pemegang Hak Cipta untuk mengumumkan atau memperbanyak Ciptaannya, yang timbul secara otomatis setelah suatu ciptaan dilahirkan tanpa mengurangi pembatasan menurut peraturan perundangundangan yang berlaku.

Ketentuan Pidana

Pasal 72

- (1) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
- (2) Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

Board of Committee

BIPOLAR & OTHER MOOD DISORDERS SYMPOSIUM

Organizer: Seksi Bipolar dan Gangguan Mood lain, PDSKJI

Patron: *President of PDSKJI*

Advisory Board :

1. Dr. dr. B. Handoko daeng, Sp.KJ(K)
2. Dr. dr. Nurmia Amir, Sp.KJ(K)
3. Prof. Dr. dr. Tu_ Wahmur_ A. Sapiie, Sp.KJ(K)
4. Prof. Dr. dr. Aris Sudiyanto, Sp.KJ(K)
5. Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Sp.KJ(K), Ph.D.
6. dr. Sasan_ Yuniar, Sp.KJ(K)
7. dr. Nalini Muhdi, Sp.KJ(K)

Steering Committee:

1. Dr. dr. Margarita M. Maramis, Sp.KJ(K), FISCMB
2. dr. Soetjipto, Sp.KJ(K)
3. dr. Agus_na Konginan, Sp.KJ(K)
4. dr. Lely Setyawa_, Sp.KJ(K)
5. dr. Debree Sep_awan, Sp.KJ., M.Kes
6. Dr. dr. Elmeida Effendy, Sp.KJ(K), M.Ked KJ
7. Dr. dr. Cokorda Bagus Jaya L, Sp.KJ(K)
8. dr. Kris_an Liaury, Ph.D, Sp.KJ.
9. dr. Nining Febriyana, Sp.KJ(K)

Board of Committee

INDONESIAN NEUROSCIENCE CONGRESS

Organizer: Masyarakat Neurosains Indonesia (MNI)

Patron:

1. Prof. Dr. dr. Suhartono Taat Putra, MS
2. Prof. Dr. H. Musa Asy'arie, MA

Advisory Board :

1. Prof. dr. Marlina S. M, SpKJ(K), PGD. Pall.Med. ECU
2. Prof. dr. Troeboes Poerwadi, Sp.S(K), Sp.KJ
3. Prof. Dr. dr. Moh. Hasan Machfoed, Sp.S(K), MS.
4. Prof. Dr. dr. Abdul Hafid Bajamal, Sp.BS(K)
5. Dr. Muhammad Akbar, Sp.S (K), Ph.D, DFM

6. Dr. dr. Anwar Wardy, Sp.S, DFM(K)
7. Dr. dr. Abdurachman, M.Kes, PA(K)
8. Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS (K)
9. dr. I Gus_Ngurah Gunadi SP, Sp.KJ(K)

Steering Committee:

1. Dr. dr. Joni Wahyuadi, Sp.BS(K)
2. Dr. dr. H. Taufiq Pasiak, M.Pd.I., M.Kes.
3. dr. Abdulloh Machin, Sp.S
4. dr. Nuniek Nugraheni, Sp.KFR
5. dr. Sri Andreani, Sp.Rad(K)
6. Dr. dr. Philia Se_awan, Sp.An., KIC., KAKV
7. dr. Viskasari Pintoko Kalanja, M.Kes., PA(K), Ph.D
8. dr. Muhammad Hamdan, Sp.S

Organizing Committee

<i>Chairman</i>	:	dr. Azimatul Karimah, Sp.KJ(K), FISCM
<i>Vice Chairman</i>	:	dr. Erikavitri Yulian_, Sp.KJ(K)
<i>Secretary</i>	:	dr. Utari Dyah Kusumawardhani, Sp.KJ dr. Elisabet Citra Dewi, Sp.KJ
<i>Treasurer</i>	:	dr. Agustina Konginan, Sp.KJ(K) Dr. dr. Kurnia Kusumastu_, Sp.S(K)
<i>Registration & Accommodation</i>	:	Susanti Machmud, S. Komp
<i>Finance</i>	:	dr. Soetjipto, Sp.KJ(K) dr. Rahadian Indarto Susilo, Sp.BS dr. Yudha Haryono, Sp.S(K)
<i>Scientific</i>	:	dr. Andini Dyah Sitawa_, Sp.KJ dr. Wardah Rahmatul Islamiyah, Sp.S dr. Sita Setyowa_e, Sp.S dr. Achmad Fahmi, Sp.BS (K)
<i>Proceeding</i>	:	dr. Izzatul Fithriyah, Sp.KJ dr. Hanik Badriyah Hidayati, Sp.S dr. Devi Ariani Sudibyoy, Sp.S dr. Tedy Apriawan, Sp.BS
<i>Program, Publication & Documentation</i>	:	dr. Brihastami Sawitri, SpKJ dr. Heri Subianto, Sp.BS (K) dr. Fidiana, Sp.S
<i>Event Organizer</i>	:	Indonesia Congress Management

Prosiding

THE 3rd BIPOLAR AND OTHER MOOD DISORDERS SYMPOSIUM IN COLLABORATION WITH THE 2nd NEUROSCIENCE CONGRESS OF THE INDONESIAN NEUROSCIENCE SOCIETY

***"Mood, Kognisi dan Masalah Neurologis:
Mengembangkan Perspektif Neurosains untuk
Pendidikan dan Masyarakat"***

Copyright © 2019, BIPOLAR

Editor:

Izzatul Fithriyah
Hanik Badriyah Hidayati
Devi Ariani Sudibyo

Diterbitkan oleh:

Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo No. 6 - 8
Airlangga, Gubeng - Surabaya

ISBN: 978-602-14466-2-1

Hal: xiv + 408; size: 148 x 210 mm

Hak cipta di lindungi oleh Undang-undang
Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari penerbit

DAFTAR ISI

<i>Organizing Committee</i>	iii
Pengantar	v
Sabutan Ketua Seksi Bipolar dan Gangguan <i>Mood</i> Lainnya PDSKJI.....	vii
Daftar Isi	ix
01. Perspektif Klinis Penanganan Gangguan Bipolar	1
Prof. dr. Sasanto, Wibisono, Sp.KJ(K) Divisi Psikiatri, Departemen/SMF Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya	
02. <i>Clinical Implication of Current Brain Image studies in Bipolar Disorders</i>	21
dr. Sri Andreani Utomó, Sp.Rad(K) <i>Neuroradiology Consultant, Dr. Soetomo Hospital, Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya, Indonesia</i>	
03. <i>The Importance of Cognitive Function in Mood Disorders</i>	35
Dr. dr. Margarita M. Maramis, SpKJ(K), FISCN <i>Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Airlangga Dr. Soetomo General Academic Hospital - Surabaya</i>	
04. <i>Association of Fear Aura with Mood and Anxiety Disorder in Epileptic Patient</i>	61
Dr. dr. Kurnia Kusumastuti, Sp.S(K) <i>Medical Faculty, Airlangga University, Surabaya, Indonesia</i>	
05. <i>Emotional Pain in Epilepsy in Bipolar Disorder</i>	67
dr. A.A.A.A. Kusumawardhani, Sp.KJ(K) <i>Neuroradiology Consultant, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Faculty of Medicine, Indonesian University, Jakarta, Indonesia</i>	
06. Estafet of Compassion.....	79
Jusuf Sutanto Pemerhati Kearifan Timur, Editor dan Penulis buku Pancasila: <i>The Science of Holistic Relationship, From Neuron to Nation and Civilization, The University of Pancasila,</i>	

07. <i>Music and Neuro Activities Change Behavior (Aktivitas Musik dan Neuron Mengubah Perilaku)</i>	87
Dr. dr. Anwar Wardy W, Sp.S, DFM(K)	
08. Farmakogenetika, Dapatkah Bermanfaat Bagi Dokter ?	101
Dr. dr. Bonaventura Handoko Daeng, Sp.KJ(K) Psikiater, Konsultan Dalam Bidang Psikiatri Biologi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya	
09. <i>Tiny Spontaneous Movements in Newborn and Its Big Impact on Cognitive in the Future (Gerakan Spontan pada Bayi Baru Lahir dan Dampak Besarnya pada Kognitif Anak di Masa Depan)</i>	109
Dr. dr. Ahmad Suryawan, Sp.A(K) Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia	
10. Aspekneurosains Gangguan Emosional pada Bipolar Anak	121
dr. Nining Febriyana, Sp.KJ(K) Divisi Psikiatri Anak dan Remaja, FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo	
11. <i>Behavior Therapy for Emotional Disorderin Bipolar Children</i>	133
Ratna Kurniasari, M.Psi., Psikolog Psikolog di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya	
12. Metafisika Otak	157
Prof. Dr. H Musa Asy'arie, M.A Guru Besar Filsafat Islam, Universitas Muhammadiyah Surakarta	
13. <i>How to Protect the Aging Brain: "Don't dig your grave with your knife and fork"</i>	177
Prof. dr. Troeboes Poerwadi, Sp.S(K), Sp.KJ	
14. ManajemenPerilaku Untuk Cidera Kepala	213
Dr. dr. Elmeida Effendy, Sp.KJ(K), M.Ked KJ Departemen Psikiatri FK USU	

15. *Astrogliosis Plays Role in Hydrocephalic Cognitive Impairment: A Therapeutic Opportunity* 229
 Wihasto Suryaningtyas, M.D., Ph.D
 Muhammad Arifin Parenrengi, M.D., Ph.D
 Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga
 Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia
16. *Abnormalitas Reward Sensitivity pada Gangguan Mood* 239
 dr. Azimatul Karimah, Sp.KJ(K), FISCAM
 Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran,
 Universitas Airlangga-RSUD dr. Soetomo, Surabaya
17. *Gangguan Tidur dan Mood pada Anak dan Remaja dengan Gangguan Bipolar* 261
 dr. Sasanti Yuniar, Sp.KJ(K)
Child and Adolescent Psychiatrist
 Dr. Soetomo General Academic Hospital/Medical Faculty Universitas Airlangga,
 Surabaya, Indonesia
18. *Gambaran Klinis dan Sosiopsikologi sebagai Prediktor pada Depresi Pasca Stroke [DPS]* 271
 dr. Yudha Haryono, Sp.S(K)
 Departemen Neurologi, FKUA/RSDS, Surabaya
19. *Intervensi Farmakologis dan Psikososial untuk Depresi Pasca Stroke* 277
 dr. Erikavitri Yulianti, Sp.KJ(K)
 Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa
 Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya
20. *Manajemen Pembedahan pada Gangguan Depresi Mayor yang Resisten terhadap Obat* 297
 dr. Achmad Fahmi, Sp.BS(K)
 Alhamfaib Ardananurdin, Dicky Lukman Rangkuti, Ditto Darlan,
 Heri Subianto, Agus Turchan
 Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga,
 RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

21.	<i>Women and Stres: The Glucocorticoid Pathway</i>	305
	dr. Nalini Muhdi, Sp.BS(K) Psikiater Konsultan Perempuan, Staf dan Pengajar di RSUD Dr. Soetomo Fak. Kedokteran Univ. Airlangga, Surabaya.	
22.	<i>The Miracle of The Heart</i>	311
	dr. Muhammad Iqbal Basri, Sp.S., M.Kes Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar	
23.	<i>Bipolar Depression and Chronic Pain</i>	317
	dr. Santi Yuliani, M.Sc., Sp.KJ Psychiatrist of Prof. Dr. Soerojo Magelang Psychiatric Hospital	
24.	Patofisiologi Nyeri Kronis: Peran Serotonin dan Noradrenalin	325
	dr. Dyah Wiratmi Puspitasari, Sp.S RS Jiwa Prof. Dr. Soerojo, Magelang	
25.	Opioid Pada Tata Laksana Nyeri Kronik	339
	dr. Adam Kurnia Wandana, Sp.An	
26.	<i>Neuropsychology Changes in Mood Disorder</i>	353
	Dr. dr .Yunias Setiawati, SpKJ(K) Lecturer at Airlangga University	
27.	Hubungan antara Fibromialgia dengan Gangguan Bipolar yang saling berkomorbid (<i>The connection between Fibromyalgia and Comorbid Bipolar Disorder</i>)	367
	Prof. Dr. dr. Tuti Wahmurti A. Sapiie, Sp.KJ(K)	
28.	<i>The Association Between Affectivity, Perceived Stress, Pain and Cultural Aspects in Patients with Bipolar Disorder</i>	377
	DR. Dr. Cokorda Bagus Jaya Lesmana, SpKJ(K), MARS Department of Psychiatry, Udayana University, Bali	

29 *Parenting with Child and Family Focused-Cognitive Behavioral Therapy (CBT-CFF) Method in Children with Bipolar Disorder* 393

Dr. dr .Yunias Setiawati, SpKJ(K); dr. Royke Tony Kalalo, SpKJ(K)
*Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry,
Faculty of Medicine, UniversitasAirlangga, Surabaya*

Neuropsychology Changes in Mood Disorder

Dr. dr .Yunias Setiawati, SpKJ(K)

*Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry,
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya*

Lecturer at Airlangga University
yunias.setiawati@mail.com

Abstract

Mood and anxiety disorder are chronic neurobiologist disorders with the highest mortality and disability that have relapsing risk cause social and economy burden. Etiology factor of mood disorder has not been clear yet, 75 % mood disorder finding at below 25 years old known as early onset bipolar with high disability and cause learning disorder at school, difficult socialize with friends, relapsing rate and suicidal risk that higher than mood disorder with adult onset. Early research conclude that pathophysiology of mood disorder caused by disorder of neurotransmitter dopamin, serotonin, GABA, glutamate, norepinephrine, and histamine. Another research emphasize on brain disorder at amygdala and limbic system area, then research evolve focus on relation between median prefrontal cortex (mPFC), with cortical area from amygdala, ventral striatum, globus pallidus, medial thalamus, and ganglia basalis which related with mood disorder. Enlargement on gray matter volume and neurophysiological activity related with manic episode while volume narrowing related with depression episode, genetic factor also be assumed have role at this disorder. Chronic psychosocial stressor will destroy cellular resiliency ad related with mood disorder. Psychological factor of mood disorder have not been yet clear untill now, while unipolar mood disorder most treated at primary health care. Understanding of affective bipolar disorder psychopathology has benefit in early detection and intervention has purpose decreasing disability, persistent disorder and prevent relaps which will be worsening outcome.

Keyword : mood disorder, neuropsychologist, genetic, neurotransmier, brain structure, brain function.intervensidini, outcome.

Abstrak

Gangguan mood dan kecemasan adalah gangguan neurobiologis kronis dengan mortalitas dan disabilitas tertinggi yang memiliki risiko kambuh yang menyebabkan beban sosial dan ekonomi. Faktor etiologi gangguan mood belum jelas, 75% gangguan mood ditemukan di bawah 25 tahun yang dikenal sebagai bipolar onset dini dengan disabilitas tinggi dan menyebabkan gangguan belajar di sekolah, sulit bersosialisasi dengan teman-teman, tingkat kambuh dan risiko bunuh diri yang lebih tinggi daripada suasana hati. gangguan dengan onset dewasa. Penelitian awal menyimpulkan bahwa patofisiologi gangguan mood disebabkan oleh gangguan neurotransmitter dopamin, serotonin, GABA, glutamat, norepinefrin, dan histamin. Penelitian lain menekankan pada gangguan otak di area amygdala dan sistem limbik, kemudian penelitian mengembangkan fokus pada hubungan antara median prefrontal cortex (mPFC), dengan area kortikal dari amygdala, ventral striatum, globus pallidus, medial thalamus, dan ganglia basalis yang berhubungan dengan gangguan mood. Pembesaran volume materi abu-abu dan aktivitas neurofisiologis yang terkait dengan episode mania sementara penyempitan volume yang terkait dengan episode depresi, faktor genetik juga dianggap berperan dalam gangguan ini. Stresor psikososial kronis akan menghancurkan seluler yang terkait dengan gangguan mood. Faktor psikologis gangguan mood belum jelas sampai sekarang, sementara gangguan mood unipolar paling banyak dirawat di perawatan kesehatan primer. Pemahaman gangguan bipolar afektif psikopatologi memiliki manfaat dalam deteksi dini dan intervensi bertujuan mengurangi kecacatan, gangguan persisten dan mencegah kekambuhan yang akan memperburuk hasil.

Kata kunci: gangguan mood, neuropsikolog, genetik, neurotransmitter, struktur otak, fungsi otak intervensidini, hasil.

Pendahuluan

Gangguan mood adalah gangguan neurobiologis kronis yang paling sering terjadi dalam praktik klinis dengan pathogenesis dari gangguan mood sampai saat ini belum jelas diketahui (Whalley *et al.*, 2015). WHO menyatakan depresi mayor menyebabkan disabilitas yang utama dan gangguan bipolar ke 5 menduduki urutan ke lima (Drevets, Price and Furey, 2008). Gangguan afektif unipolar adalah gangguan depresi mayor dan distimia sedangkan gangguan bipolar meliputi gangguan bipolar I, II, dan tipe campuran (Price and Drevets, 2012). Prevalensi sepanjang hidup depresi mayor untuk

perempuan sebesar 10-25% dan 5-120% pada laki-laki sedangkan prevalensi gangguan bipolar lebih jarang berkisar 2-7 % dari populasi umum menderita gangguan ini (Rathgeber and Gauggel, 2006).

Mayoritas gangguan depresi sering ditangani oleh dokter pada pelayanan primer sehingga kita harus mengenal neuropatologi gangguan ini dengan tujuan untuk dapatnya dilakukan penegakan diagnosis dan penatalaksanaan dini secara tepat (Meyer and Meyer, 2009; Bongards, Zaman and Agius, 2013; Scott, 2017).

Etiologi gangguan afektif bipolar belum diketahui secara pasti, beberapa faktor yang diduga berperan adalah gangguan neurotransmitter, faktor genetik, patofisiologi neuron, dan abnormalitas struktur, dan fungsi otak (Iorfino *et al.*, 2016).

Teori awal patologi gangguan mood difokuskan pada gangguan abnormalitas sistem neurotransmitter monoaminergik. Teori ini berdasarkan kerusakan agen monoamine yang dapat menyebabkan gangguan depresi. Hipotesa ini didukung dengan bukti yang menunjukkan bahwa monoamine oxidase inhibitor dan antidepresan trisiklik meningkatkan kadar norepinefrin dan serotonin pada sinap (Rathgeber and Gauggel, 2006; Price and Drevets, 2012). Teori terbaru menyatakan bahwa gangguan neurobiologis adalah kompleks dengan fokus pada disfungsi dari gen, neuron, neurotransmitter, struktur otak, dan sirkuit neuron.

Faktor-Faktor yang Diduga Berperan dalam Gangguan Mood

Faktor Genetik Gangguan Mood

Gangguan afektif berhubungan erat dengan faktor genetik meliputi keterlibatan keluarga, penelitian anak kembar dan adopsi, faktor genetik berhubungan dengan non genetik ditandai abnormalitas kromosom multipel. Pada kromosom 5,11, 13,18, 22, dan kromosom X. namun mekanisme neuropatologi gangguan mood secara jelas tetap sulit dipahami.

Penelitian keterkaitan faktor genetik dan abnormalitas sistem neurotransmitter yang menimbulkan gangguan mood adalah gene reseptor

dopamine D2 dan gene dari tirosin hidroxilase, yang terlibat dalam sintesa katekolamine, secara berurutan berlokasi pada kromosom 5 dan 11. Lokasi G72 di dalam kromosom 13q32. Gene tersebut mengaktivasi produksi neurotransmitter glutamate. Kandidat GCK3 dari gangguan bipolar berlokasi pada region gen kromosom 22q12. Kondisi ini mendasari sekitar 3-10% gangguan bipolar berhubungan dengan mutasi tunggal gene tersebut. GRK3 adalah salah satu dari 6 gene dari reseptor G protein kinase 3, yang memodifikasi respon neurotransmitter. Teori antara hubungan genetik & neurotransmitter sampai saat ini belum jelas (Dilda and Jensen, 2005).

Patologi pada Otak

Penelitian awal mengidentifikasi patologi otak pada area amigdala, hipokampus, dan system limbik merupakan bagian utama dari pusat emosi otak. Awal tahun 1970 sampai 1980 dan berlanjut hingga 15 tahun terakhir penelitian berkembang tentang hubungan system limbik dan korteks prefrontal. Hubungan antara media prefrontal korteks (mPFC) dan area kortikal dengan amigdala, ventral striatum dan pallidum, thalamus medial, hypothalamus dan bagian ventral dari basal ganglia. Abnormalitas dari otak mengakibatkan defisit kognitif. Gangguan pada area otak tersebut berhubungan dengan gangguan regulasi otonom dan respons neuroendokrin yang berhubungan dengan gangguan mood. Gangguan pada volume gray mater dan aktivitas neuropsikologikal berhubungan dengan depresi (Dilda and Jensen, 2005; Rathgeber and Gauggel, 2006).

Abnormalitas Struktur dan Fungsi Otak

Frontal Cortex

Area prefrontal cortex berperan utama dalam gangguan mood. Frontal cortex berperan mengatur fungsi eksekutif, regulasi mood, ekspresi kepribadian dan perilaku sosial. Area orbitofrontal cortex (OFC) mengatur ketrampilan mengambil keputusan dan dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) mengatur atensi, memori, motivasi dan perilaku bertujuan. Penurunan aktivitas korteks prefrontal kiri berhubungan dengan depresi dan disfungsi prefrontal korteks kanan berhubungan dengan mania.

Amigdala

Amigdala berperan dalam mengontrol stimulus emosi dan proses belajar, persepsi dan reaksi terhadap respons ketakutan. Pelebaran amigdala pasien bipolar timbul pada usia lebih dini. Depresi unipolar ditandai dengan penurunan volume amigdala sisi kanan, dan pada depresi anak didapatkan penurunan volume pada kedua sisi amigdala.

Hipocampus

Hipocampus berperan dalam proses memori dan analisa informasi dari berbagai sumber rangsangan. Peran hipocampus pada gangguan afektif bipolar sampai saat ini masih kontroversial.

Korteks Cingulata

Korteks cingulata mengatur fungsi kognitif, emosi, ketrampilan mengambil keputusan, atensi dan perilaku social. Peran korteks cingulata belum jelas diketahui karena pada penyandang bipolar menunjukkan bahwa sebagian terjadi peningkatan dan sebagian lagi mengalami penurunan aktivitas.

Cerebellum

Cerebellum berperan mengatur pergerakan dan tonus otot, modulasi emosi. Gangguan bipolar ditandai dengan penurunan ventral cerebellum lebih kecil dibandingkan dengan orang normal.

Ventrikel dan Aliran Darah

Gangguan bipolar ditandai dengan pembesaran ventrikel dan terjadi gangguan peningkatan maupun penurunan aliran darah, tetapi sampai saat ini belum diketemukan hasil yang pasti.

Struktur Subkortikal

Gangguan bipolar ditandai dengan peningkatan volume striatal dan penurunan volume striatal pada gangguan depresi, akan tetapi beberapa penelitian tidak menemukan perbedaan yang bermakna (Dilda and Jensen, 2005).

Patologi dari Level Neuron

Saat ini penelitian tentang gangguan mood difokuskan pada abnormalitas jalur signal intraselular. Jalur kompleks mengikuti proses dan respon neuron terhadap informasi dan modulasi signal melalui neurotransmitter. Jalur signal akan meregulasi neuroplastisitas dan resiliensi seluler melalui *Brain Derived Neurotropic Factor* (BDNF) yang mengaktivasi jalur sinyal antar neuron dan meningkatkan ekspresi protein sitoprotektif seperti BCL-2. Faktor neurotropik diperlukan untuk mengatur fungsi dan kehidupan neuron. Penelitian terbaru menyimpulkan bahwa penggunaan antidepresan dan mood stabilizer meningkatkan tugas jalur ini dan mood stabilizer memperbaiki neuroplastisitas neuron, melindungi neuron dari kerusakan dan kematian. Teknik pencitraan otak dan penelitian post mortem otak menunjukkan penurunan volume gray matter, jumlah sel glia, dan ukuran neuron prefrontal cortex, ventral striatum, hippocampus, dan amigdala pada penyandang gangguan mood. Gangguan neuroplastisitas disebabkan berbagai faktor meliputi faktor genetik, *stress induced cell injury*, dan kerusakan akibat multipel mood episode. Stress psikososial menaikkan resiliensi seluler, mempresipitasi episode gangguan mood. Stress menyebabkan neuron atropi melewati HPA axis dan menyebabkan kadar glukokortikoid tinggi. Peningkatan Glukokortikoid menyebabkan konsentrasi plasma atropi neuron dengan memfasilitasi sinyal glutamatergic yang berperan dalam remodelling dendrit dalam hippocampus dengan cara menghambat transport glukosa dengan mengganggu neurogenesis pada episode gangguan mood berulang yang menyebabkan kerusakan neuron.

Faktor Neurotransmitter pada Gangguan *Mood*

Serotonin

Serotonin diproduksi di raphe nuclei dan diproyeksikan pada sistem limbik dan basal ganglia, thalamus, korteks, dan cerebellum. Peningkatan reuptake serotonin pada celah prasinaps raphe nuclei dorsalis berhubungan dengan gangguan mood ditandai dengan gejala berkurangnya kebutuhan tidur, meningkatkan kecemasan dan ketakutan akibat rendahnya kualitas tidur dan *suicidal behaviour* (Price and Drevets, 2012; Iorfino *et al.*, 2016).

Dopamin

Dopamin diproduksi di substansia nigra pada sistem nigrostriatal dan diproyeksikan pada bagian dorsal striatum (nukleus acumbens, caudatus dan putamen) yang berperan mengatur fungsi perilaku motorik. Sistem mesolimbic dari ventral tegmental area diproyeksikan pada ventral striatum dan korteks prefrontal dan sistem ini bertugas mengatur regulasi emosi dan *reward system*. Sistem mesokortikal diproyeksikan pada korteks motoric, premotor dan dorsolateral prefrontal korteks dan bertugas untuk mengatur pergerakan dan problem solving. Dopamin dilepaskan pada ventral striatum yang bertanggungjawab pada pengalaman untuk merasakan kesenangan, seperti makan dan berkreasi. Episode depresi ditandai dengan penurunan konsentrasi dopamin terutama di sistem mesolimbic dengan manifestasi klinik sekumpulan gejala kehilangan minat, kegembiraan dan motivasi, gerakan melambat. Abnormalitas dopamin juga berhubungan dengan perilaku hiperaktif dan mania (Shi *et al.*, 2008).

Norepinefrin

Norepinefrin diproduksi oleh ventrolateral tegmental area dan locus ceroleus. Dari ventrolateral tegmental area diproyeksikan ke hipotalamus dan formation retikularis dan dari locus ceroleus diproyeksikan ke thalamus, hypothalamus, cortex dan cortex prefrontal. Penurunan kadar norepinefrin ditandai dengan defisit kognitif, disforia, apatis, kelelahan (depresi unipolar) dan peningkatan kadar norepinefrin berhubungan dengan gangguan bipolar (Manji *et al.*, 2003; Shi *et al.*, 2008; Sigitova *et al.*, 2017).

GABA dan Glutamat

GABA adalah inhibisi neurotransmitter asam amino. Penurunan sintesis dan pengeluaran GABA sebagai respons terhadap stress akut dan kronis. Glutamat berperan sebagai eksitatori neurotransmitter, peningkatan glutamat berhubungan dengan gangguan depresi (Ehman *et al.*, 2017).

Asetilkolin

Asetilkolin merupakan neurotransmitter yang digunakan pada sistem kolinergik. Sistem ini diproyeksikan pada basal nukleus forebrain ke sebagian

besar korteks dan bertugas untuk mengatur fungsi memori, kognitif dan pergerakan motorik (Rathgeber and Gauggel, 2006).

Histamin

Histamin bertanggung jawab dalam mengatur memori, proses belajar, keseimbangan endokrin, kebutuhan makan, minum dan tidur. Peningkatan kadar histamin berhubungan dengan gejala depresi. Penelitian terbaru memperkirakan penurunan reseptor H1 histamin berhubungan dengan keparahan gejala depresi (Manji *et al.*, 2003).

Pengaruh Faktor Psikososial

Pasien dengan gangguan mood menyebabkan distress bagi keluarga karena gangguan emosi dan perilaku yang berubah-ubah dan sulit ditebak. Keluarga dengan ekspresi emosi negative banyak mencela, kritikan, kurang memberikan dukungan, dan keterlibatan emosional yang berlebihan. Kondisi tersebut dapat memperparah dan menyebabkan kekambuhan lebih cepat (Malhi *et al.*, 2004).

Kim *et al* (2007) dalam penelitiannya menyimpulkan keluarga dengan kehangatan rendah, dan kondisi ekonomi yang kurang dapat menjadi prediktor gangguan afektif bipolar early onset dengan risiko kekambuhan lebih sering dan dengan outcome yang buruk (Woo *et al.*, 2014).

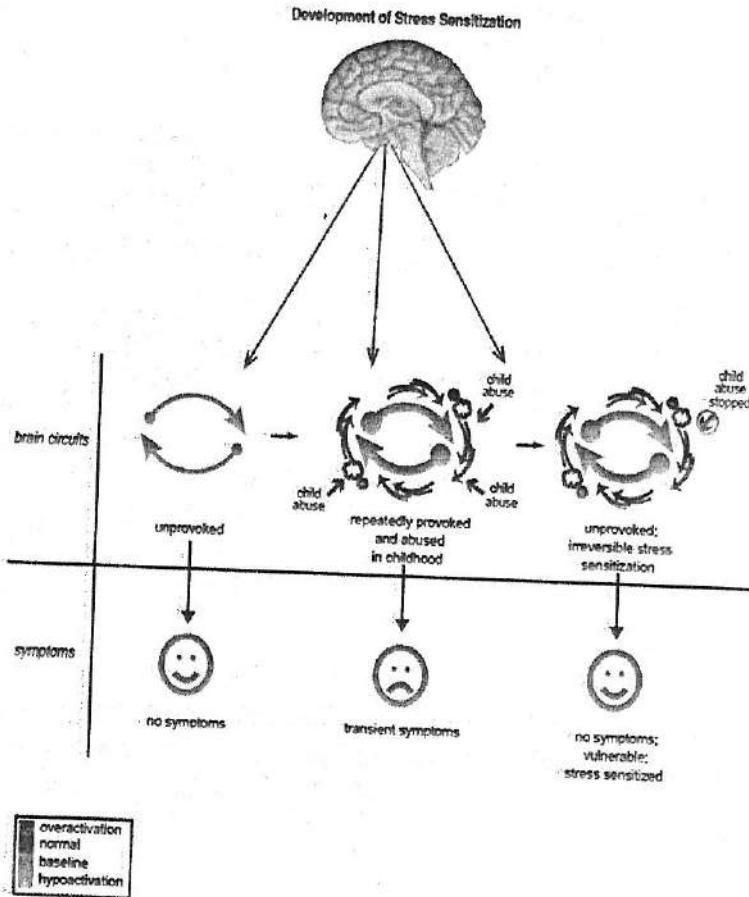
Stressor Masa Anak pada Pasien Bipolar

Stressor berulang dan berkepanjangan pada masa anak merusak sistem kerja neurotransmitter dan intraneuronal, termasuk hilangnya neuron dan pengurangan kontak sinaptik yang berlebihan. Stressor psikososial yang paling sering dikaitkan dengan perkembangan depresi adalah kehilangan orang tua sebelum usia 11 tahun. Stressor lingkungan masa dewasa yang paling sering dikaitkan dengan timbulnya episode depresi adalah masalah pekerjaan dan kehilangan pasangan (Meredith and Griffiths, 2015).

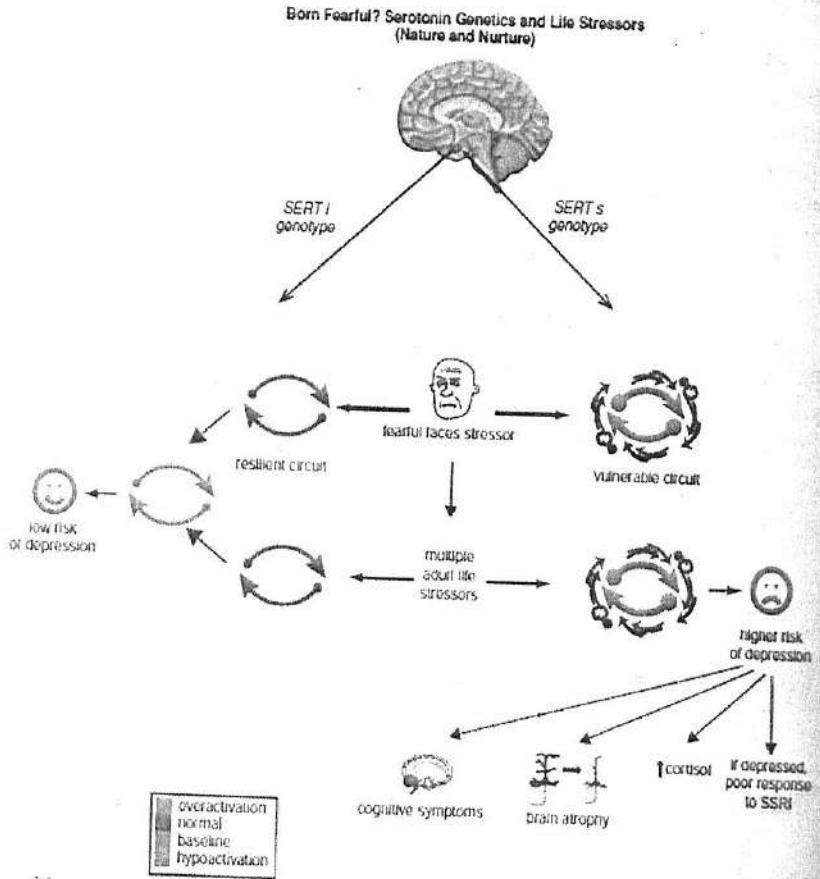
Peristiwa traumatik pada menyebabkan gangguan fungsi HPA axis, transmisi serotonin, neuroplastisitas, imunitas, sinyal kalsium, dan ritme sirkadian, akan mengakibatkan perubahan regulasi afek, kontrol impuls,

berkurangnya kebutuhan tidur, serta penurunan fungsi kognitif dan dapat meningkatkan risiko bunuh diri (Thesing *et al.*, 2015).

Stressor berkepanjangan mempengaruhi *brain derived neurotrophic factor* pada otak (BDNF) dan menyebabkan penurunan pada level serotonin, norepinefrin dan dopamine serta atrofi area hipokampus. Trauma masa anak menjadi prediktor kuat gangguan depresi masa dewasa sebagai akibat overaktivasi dari sirkuit otak (Sigitová *et al.*, 2017).



Pengaruh Interaksi Genetik dan Lingkungan



Peran serotonin pada SERT genotip memiliki sirkuit otak yang lebih rentan terhadap stressor dibandingkan dengan SERT 1. Trauma masa kanak akan menyebabkan kerentanan untuk timbulnya depresi mayor dan gangguan afektif bipolar akibat defisit kognitif dan atrofi otak terutama area hipocampus dan respon rendah terhadap terapi SSRI (Knežević and Nedić, 2013).

Peran Keluarga

The Best Practice Advocacy Centre New Zealand (2014) menyatakan keluarga adalah komponen inti dalam mengurangi stigma dan membantu pasien untuk mengenali gejala, mengendalikan emosi dan membantu kepatuhan dan keberhasilan terapi. Keluarga dapat membantu untuk memantau pola tidur yang mungkin merupakan tanda awal dari perubahan suasana hati, memantau depresi subsindromal dan mempertimbangkan dukungan psikologis, mental dan sosial (*National Institute of Mental Health*, 2008).

Ringkasan

Gangguan afektif bipolar adalah gangguan neurobiologis yang paling sering terjadi di praktik klinis. Mekanisme gangguan bipolar sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Gangguan afektif bipolar sering relaps dengan risiko morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Kasus depresi unipolar sering ditangani oleh dokter di fasilitas kesehatan primer sedangkan kasus ini banyak misdiagnosis karena komorbiditas dengan gangguan lain. Penyebab gangguan afektif bipolar belum jelas sampai saat ini. Beberapa faktor yang diduga berperan adalah gangguan neurotransmitter, faktor genetik, abnormalitas struktur fungsi otak dan stressor masa anak lingkungan. Pengetahuan tentang faktor neuropsikologi bermanfaat dalam deteksi dan penanganan dini sehingga didapatkan outcome yang lebih baik.

Daftar Pustaka

- Bongards, E. N., Zaman, R. and Agius, M. (2013) 'Can we prevent under-diagnosis and misdiagnosis of bipolar affective disorder? Repeat audits to assess the epidemiological change in the caseload of a community mental health team when bipolar disorder is accurately assessed and diagnosed.', *Psychiatra Danubina*, 25 Suppl 2, pp. S129-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23995161>.
- Dilda, V. and Jensen, C. R. (2005) 'B. (2005) Marchand. Neurobiology of mood disorders', (September), pp. 17-27. Drevets, W. C., Price, J. L. and Furey, M. L. (2008) 'Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression', *Brain Structure and*

- Function*, 213(1-2), pp. 93-118. doi: 10.1007/s00429-008-0189-x.
- Ehman, E. C. *et al.* (2017) 'HHS Public Access', 46(5), pp. 1247-1262. doi: 10.1002/jmri.25711.PET/MRI.
- Iorfino, F. *et al.* (2016) 'The underlying neurobiology of key functional domains in young people with mood and anxiety disorders: A systematic review', *BMC Psychiatry*. *BMC Psychiatry*, 16(1), pp. 1-38. doi: 10.1186/s12888-016-0852-3.
- Kato, T. (2017) 'Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitochondrial dysfunction hypothesis and beyond', *Schizophrenia Research*. The Author, 187, pp. 62-66. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.037.
- Knežević, V. and Nedić, A. (2013) 'Influence of misdiagnosis on the course of bipolar disorder', *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(11), pp. 1542-1545.
- Malhi, G. S. *et al.* (2004) 'Bipolar disorder: It's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder', *Canadian Journal of Psychiatry*, 49(12), pp. 813-819. doi: 10.1177/070674370404901204.
- Manji, H. K. *et al.* (2003) 'The underlying neurobiology of bipolar disorder.', *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 2(3), pp. 136-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946919> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1525098>.
- Meredith, S. E. and Griffiths, R. R. (2015) *Substance Use and Addictive Disorders: Caffeine, Psychiatry*. doi: 10.1002/9781118753378.ch73.
- Meyer, F. and Meyer, T. D. (2009) 'The misdiagnosis of bipolar disorder as a psychotic disorder: Some of its causes and their influence on therapy', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V., 112(1-3), pp. 174-183. doi: 10.1016/j.jad.2008.04.022.
- National Institute of Mental Health (2008) 'Bipolar Disorder in Children and Teens: A Parent's Guide', p. 27.
- Price, J. L. and Drevets, W. C. (2012) 'Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders', *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), pp. 61-71. doi: 10.1016/j.tics.2011.12.011.
- Rathgeber, K. and Gauggel, S. (2006) '[Neuropsychology of bipolar disorders] 618', *Psychiatr.Prax.*, 33 Suppl 1(May 2015), pp. S60-S70.

- Scott, N. P. (2017) 'Misdiagnosis or Comorbidity: Borderline Personality Disorder in a Patient Diagnosed With Bipolar Disorder', *American Journal of Psychiatric Residents' Journal*, 12(10), pp. 4–5. doi: 10.1176/appi.ajp-rj.2017.121002.
- Shi, J. *et al.* (2008) 'based Association Study', *American Journal Of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. doi: 10.1002/ajmg.b.30769. Neurotransmission.
- Sigitova, E. *et al.* (2017) 'Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder', *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(2), pp. 77–103. doi: 10.1111/pcn.12476.
- Thesing, C. S. *et al.* (2015) 'Childhood abuse, family history and stressors in older patients with bipolar disorder in relation to age at onset', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, 184, pp. 249–255. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.066.
- Whalley, H. C. *et al.* (2015) 'Dysfunction of emotional brain systems in individuals at high risk of mood disorder with depression and predictive features prior to illness', *Psychological Medicine*, 45(6), pp. 1207–1218. doi: 10.1017/S0033291714002256.
- Woo, H. *et al.* (2014) 'Dietary Patterns in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)', *Nutrients*, 6(4), pp. 1539–1553. doi: 10.3390/nu6041539.
- Yatham, L. N. *et al.* (2018) 'Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder', *Bipolar Disorders*, 20(2), pp. 97–170. doi: 10.1111/bdi.12609.