



Gangguan Bipolar dan Psikoedukasi

*Sebuah Kumpulan Materi
untuk Petugas Kesehatan
dalam Melakukan
Psikoedukasi pada Pasien
dan Keluarga*

Margarita M. Maramis

Gangguan Bipolar dan Psikoedukasi

*Sebuah Kumpulan Materi
untuk Petugas Kesehatan
dalam Melakukan
Psikoedukasi pada Pasien
dan Keluarga*

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Gangguan Bipolar dan Psikoedukasi

*Sebuah Kumpulan Materi
untuk Petugas Kesehatan
dalam Melakukan
Psikoedukasi pada Pasien
dan Keluarga*

Dr. Margarita M. Maramis, dr., Sp.KJ(K)



GANGGUAN BIPOLAR DAN PSIKOEDUKASI
Sebuah Kumpulan Materi untuk Petugas Kesehatan
dalam Melakukan Psikoedukasi pada Pasien dan Keluarga

Margarita M. Maramis

ISBN: 978-602-473-812-9 (PDF)

© 2022 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Editor Naskah (Zadina Abadi)

Layout (Djaiful Eko Suharto)

Cover (Erie Febrianto)

AUP (1169/03.22)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.



Prakata

Salam sehat dan sejahtera untuk pembaca semua.....

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena dengan rahmat dan kasihnya kita semua masih diberi kesehatan dan kehidupan. Demikian pula kami dapat menyelesaikan buku ini tentang 'Gangguan Bipolar dan Psikoedukasi'. Buku ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan luas kepada para tenaga kesehatan dalam melakukan psikoedukasi pada pasien yang mengalami Gangguan Bipolar dan keluarganya.

Seseorang yang menderita gangguan bipolar akan mengalami perasaan yang tidak nyaman bukan saja karena penyakitnya, namun reaksi dari diri dia terhadap penyakitnya dan reaksi orang sekitar terhadap dirinya yang menderita gangguan mood. Reaksi ini sering menjadi penghalang penanganan dan pengobatan dan akhirnya tidak mendapatkan penyembuhan yang optimal.

Bagaimana memberikan psikoedukasi kepada pasien dan keluarga adalah tugas para petugas kesehatan yaitu dokter, perawat, psikolog klinis,

psikiater, petugas apotik, terapis okupasi, pekerja sosial, dll. sehingga pasien dan keluarga memahami benar apa yang akan dialami dan dapat bekerjasama lebih baik dengan petugas kesehatan untuk kesembuhan optimal mereka dan dapat berfungsi serta bermanfaat dalam kualitas hidup yang lebih baik. Mereka dapat mengatakan bahwa gangguan bipolar yang dideritanya merupakan berkat untuk diri sendiri, orang lain dan masyarakat.

Buku ini berisi materi yang diperlukan sebagai bahan psikoedukasi yang bertujuan mempermudah melakukan psikoedukasi baik individual maupun kelompok sesi psikoedukasi kepada para pasien dan keluarga. Buku ini memuat dari berbagai sumber dan penelitian kami bersama sejawat lainnya, baik di Indonesia maupun di Asia Pasifik yang dirasakan perlu dan disarikan menjadi pengetahuan yang melengkapi bahan psikoedukasi Gangguan Bipolar serta beberapa hal praktis yang dapat dilakukan untuk psikoedukasi dan penanganan pasien dan keluarga.

Hasil dan pembahasan dalam buku ini terbagi menjadi 5 bagian yaitu 1) Pengantar psikoedukasi, 2) Kesadaran akan penyakitnya, 3) Kepatuhan berobat, 4) Deteksi dini dan pencegahan kekambuhan dan 5) Pola kehidupan yang sehat dan manajemen stres. Pelaksanaan psikoedukasi dapat dirancang sesuai kebutuhan dan pelaksanaannya dapat dilakukan berkelompok dan disesuaikan dengan fleksibel, berupa permainan, tanya jawab, ceramah, video edukasi, dan sebagainya. Harapan kami, pasien akan lebih paham tentang kondisi dirinya dan meningkatkan kepatuhan terutama selama fase stabilisasi dan rumatan jangka panjang dan menjaga terus menjaga kestabilan *mood* mencapai remisi bahkan rekoveri sempurna sehingga pasien dapat mencapai kualitas hidup yang optimal. Keluarga pun dapat lebih memahami penyakit pasien dan turut memberikan dukungan positif sehingga selaras dengan pasien untuk mencapai kualitas hidup pasien yang optimal. Pada beberapa bagian, kami paparkan secara luas agar para klinisi mempunyai pengetahuan yang lebih dari yang diperlukan oleh pasien dan keluarga dengan pertimbangan bahwa sebagian pasien dapat mengetahui informasi yang dicari sendiri dari internet, sehingga para klinisi perlu mempunyai dasar pengetahuan untuk dapat memberikan edukasi yang memadai untuk pasien dan keluarga.

Selain itu, topik yang dipaparkan seputar yang ditemui dalam praktek sehari-hari.

Kami mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang membantu terwujudnya buku modul ini yaitu Kepala KSM/Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa RSUD Dr. Soetomo/FK UNAIR, Surabaya, kepada teman-teman berbagai profesi yang bersama-sama bekerja untuk membantu pasien psikiatri khususnya gangguan mood, kepada para pasien Gangguan Bipolar dan keluarganya yang memotivasi kami untuk terus berkarya dan bermanfaat serta teman sejawat yang terus memberikan dukungan positif dan *last but not least* kepada keluarga kami yang tercinta dan terus mendukung, ayah kami prof. W.F. Maramis, almarhumah ibu kami M.C. Supit, almarhum suami kami Pramudito Nugroho, dan anak-anak kami tersayang, Safira-Chris, Natasha juga keponakan kami Dibba, Dissa, Onell, dan Thania.

Semoga buku ini dapat membawa manfaat kepada semua yang membaca dan terutama petugas kesehatan, sehingga pasien dan keluarga dapat memahami sepenuhnya apa yang dialami salah satu anggota keluarganya dan dapat bekerjasama mendukung secara positif untuk walaupun penuh perjuangan menjadikan Gangguan Bipolar menjadi berkah kehidupan. Selain itu, harapan kami, setelah pasien dan keluarga memahami segala sesuatu tentang gangguan bipolar dan mengalaminya sendiri, maka mereka dapat membagikan kepada masyarakat awam lainnya yang mungkin sedang mengalami gangguan namun belum berani berkonsultasi atau dalam kondisi belum mengetahui bahwa mereka terganggu sehingga mau berkonsultasi setelah memahaminya.

Selamat menikmati.....

Penulis

Staf pengajar KSM Ilmu Penyakit Jiwa/Departemen Psikiatri
RSUD Dr. Soetomo/FK Universitas Airlangga Surabaya
Ketua Seksi Gangguan Bipolar dan *Mood* Lain
Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia (PDSKJI)



Kata Pengantar

KSM/Kadep Ilmu Kedokteran Jiwa

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Prevalensi orang dengan Gangguan Bipolar di kalangan populasi umum sekitar 3%. Bila Indonesia mempunyai penduduk sejumlah 270 juta jiwa maka diperkirakan sekitar 8 juta orang mengalami Gangguan Bipolar. Sayangnya banyak orang dengan Bipolar seringkali tidak datang berkonsultasi, mendapatkan diagnosis serta pengobatan yang tepat. Oleh karena itu, Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga menyambut baik hadirnya buku “Psikoedukasi mengenai Bipolar untuk tenaga kesehatan”.

Hadirnya buku ini diharapkan mampu membuka wawasan para tenaga kesehatan mengenai tanda dan gejala Gangguan Bipolar sehingga risiko *underdiagnoses* maupun *misdiagnosis* dapat diminimalkan. Penanganan Gangguan Bipolar perlu dijalankan secara multidisiplin dengan pendekatan biopsikososial. Penjelasan yang dipaparkan dalam buku ini tertulis secara terperinci berdasarkan temuan-temuan dari

penelitian ilmiah yang dilakukan oleh penulis sendiri bersama dengan para pakar di bidangnya.

Segala sesuatu terkait penanganan Gangguan Bipolar perlu diinformasikan kepada pasien maupun pelaku rawatnya dalam rangka membuat perencanaan tata laksana yang disepakati dan dijalankan dengan kesadaran dan sukarela. Buku ini diharapkan membantu para tenaga kesehatan untuk menyampaikan konten edukasi yang tepat mengenai Gangguan Bipolar kepada konsumen khususnya pasien dan pelaku rawatnya namun juga edukasi kepada masyarakat luas.

Akhir kata, semoga persembahan penulis dapat diterima dengan baik oleh para pembaca dan memberikan manfaat sesuai dengan harapan kami sebagai penggiat dalam bidang kesehatan mental di Indonesia.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Surabaya, 17 Agustus 2021

Azimatul Karimah, dr., Sp.KJ(K), FISCM

Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga



Daftar Riset Penulis

1. Maramis, M.M. (2011). Pattern of psychopharmacology in Bipolar Disorder between private practice and government hospital outpatient clinics. pdf. (tidak dipublikasikan)
2. Maramis, M.M., Karimah, A., Yulianti, E., & Bessing, Y.F. (2017). Screening of Bipolar Disorders and Characteristics of Symptoms in Various Populations in Surabaya, Indonesia. *ANIMA Indonesian Psychological Journal*, Vol. 32, No. 2, 90-98. <https://doi.org/10.24123/aipj.v32i2.587>
3. Maramis, M.M., Mahajudin, M.S., & Khotib, J. (2021). Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression. *Neuropsychobiology*, *Neuropsychobiology* 80:225–233. <https://doi.org/10.1159/000508682>
4. Maramis, M.M., Pantouw, J.G., & Lesmana, C.B.J. (2020). Depression Screening in Surabaya Indonesia: Urgent Need for Better Mental Health Care for High-risk Communities and Suicide Prevention for Men. *International Journal of Social Psychiatry*, 00((0)), 1–11. <https://doi.org/10.1177/0020764020957359>

5. Chee, K., Tripathi, A., Avasthi, A., Chong, M., Xiang, Y., Sim, K., Si, T., Kanba, S., He, Y., Lee, M., Chiu, H.F., Yang, S., Kuga, H., Udormatn, P., Kallivayalil, R.A., Tanra, A.J., Maramis, M., Grover, S., Chin, L., Sartorius, N. (2015). Country variations in depressive symptoms profile in Asian countries: Findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Asia-Pacific Psychiatry*, 7, 276–285. <https://doi.org/10.1111/appy.12170>
6. Chee, K., Tripathi, A., Avasthi, A., Chong, M., Sim, K., Yang, S., Glover, S., Xiang, Y., Si, T., Kanba, S., He, Y., Lee, M., Chiu, H.F., Kuga, H., Mahendran, R., Udormatn, P., Kallivayalil, R.A., Tanra, A.J., Maramis, M., Sartorius, N. (2015). International study on antidepressant prescription pattern at 40 major psychiatric institutions and hospitals in Asia: A 10-year comparison study. *Asia-Pacific Psychiatry*, 7(4), 366–374. <https://doi.org/10.1111/appy.12176>
7. Park, S.C., Shinfuku, N., Maramis, M.M., Lee, M.S., & Park, Y.C. ho. (2015). Adjunctive Antipsychotic Prescriptions for Outpatients with Depressive Disorders in Asia: The Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns for Antidepressants (REAP-AD) Study. *The American Journal of Psychiatry*, 172(7), 684–685. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14121590>
8. Park, S.-C., Lee, M.-S., Hahn, S. W., Si, T.-M., Kanba, S., Chong, M.-Y., Yoon, C.K., Udomratn, P., Tripathi, A., Sartorius, N., Shinfuku, N., Maramis, M.M., & Park, Y.C. (2016). Suicidal thoughts/acts and clinical correlates in patients with depressive disorders in Asians: Results from the REAP-AD study. *Acta Neuropsychiatrica*, 28(6). <https://doi.org/10.1017/neu.2016.27>
9. Rajaratnam, K., Xiang, Y. T., Tripathi, A., Chiu, H.F.K., Si, T.M., Chee, K.Y., Avasthi, A., Grover, S., Chong, M.Y., Kuga, H., Kanba, S., He, Y. L., Lee, M.S., Yang, S.Y., Udormatn, P., Kallivayalil, R.A., Tanra, A.J., Maramis, M., Shen, W.W.D., Sim, K. (2016). Factors Associated with Antidepressant Dosing in Asia: Findings from the Research on Asian Psychotropic Prescription Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(6), 716–719. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000591>

10. Rajaratnam, K., Xiang, Y.-T., Tripathi, A., Chiu, H.F.K., Si, T.-M., Chee, K.-Y., Avasthi, A., Grover, S., Chong, M.-Y., Kuga, H., Kanba, S., He, Y.-L., Lee, M.-S., Yang, S.-Y., Udomratn, P., Kallivayalil, R.A., Tanra, A. J., Maramis, M. M., Shen, W.W., Sim, K. (2017). Clinical use of mood stabilizers with antidepressants in Asia: Report from the research on asian psychotropic prescription patterns for antidepressants (REAP-AD) projects in 2004 and 2013. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(2), 255–259. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000670>
11. Zhong, X.M., Wang, F., Zhang, Q., Ungvari, G.S., Ng, C.H., Chiu, H.F.K., Si, T.M., Sim, K., Avasthi, A., Grover, S., Chong, M.Y., Chee, K.Y., Kanba, S., Lee, M.S., Yang, S.Y., Udomratn, P., Kallivayalil, R.A., Tanra, A.J., Maramis, M.M., Xiang, Y.T. (2019). Concurrent benzodiazepine use in older adults treated with antidepressants in Asia. *International Psychogeriatrics*, 31(5), 685–691. <https://doi.org/10.1017/S1041610217002563>
12. Atsira, O.P., Yuliati, E., Atika, A., Abdurachman, A., & Maramis, M. M. (2020). Relationship between Spirituality and Acceptance of Illness Level in Bipolar Patients. *Kesmas: National Public Health Journal*, 15(3), 142–146. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v15i3.3432>
13. Bestari, D., Atika, Muagiri, M.H., Maramis, M.M., & Muhdi, N. (2020). Validity and reliability test of Sheehan-suicidality tracking scale in Indonesian adult general population. *EurAsian Journal of Bioscience*, 14(1), 2527–2532. <http://ejobios.org/article/validity-and-reliability-test-of-sheehan-suicidality-tracking-scale-in-indonesian-adult-general-7815>
14. Shih-Ku Lin, Shu-Yu Yang, Seon-Cheol Park, Ok-Jin Jang, Xiaomin Zhu, Yu-Tao Xiang, Wen-Chen Ouyang, Afzal Javed, M. Nasar Sayeed Khan, Sandeep Grover, Ajit Avasthi, R.A.K., & Kok Yoon Chee, Norliza Chemi, Takahiro A. Kato, Kohei Hayakawa, Pornjira Pariwatcharakul, Margarita Maramis, Lakmi Seneviratne, Sim Kang, Wai Kwong Tang, Tin Oo, Norman Sartorius, Chay-Hoon Tan, Mian-Yoon Chong, Yong Chon Park, N.S. (2020). Prescription Patterns for Bipolar Disorder in Asian Countries: Findings from REAP-BD. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. Received: October 15, 2020; Revised: December 25, 2020; Accepted: December 26, 2020; Published online: December 26, 2020. <https://www.cpn.or.kr/journal/view.html?uid=1193>



Daftar ISI

Prakata.....	v
Kata Pengantar KSM/Kadep Ilmu Kedokteran Jiwa.....	ix
Daftar Riset Penulis.....	xi
Daftar Gambar.....	xix
Daftar Tabel.....	xxiii

BAB 1

PENGANTAR PSIKOEDUKASI GANGGUAN BIPOLAR.....	1
Pendahuluan.....	1
Apa Psikoedukasi Itu?	3
Apakah yang Diberikan dalam Psikoedukasi?	6
Manfaat Pemberian Psikoedukasi	8
Cara Pemberian Psikoedukasi	10
Beberapa Program ini dapat Dirangkaikan dalam Pemberian Psikoedukasi dengan Keluarga.....	12

Perhatian Khusus pada Populasi Khusus	13
Psikoedukasi Untuk Anak dan Remaja	14

BAB 2

KESADARAN AKAN PENYAKITNYA.....	17
Apa Gangguan Bipolar Itu?	17
Fungsi Kognitif Sebagai Gejala Utama	27
Penyebab Gangguan Bipolar	34
Pelayanan yang Terintegrasi dan Komprehensif	40
Bunuh Diri dan Gangguan Bipolar	42
<i>Self-harm</i> dan Gangguan Bipolar	45

BAB 3

KEPATUHAN TERHADAP PENGOBATAN	47
Intervensi Farmakoterapi pada Gangguan Bipolar	51
Intervensi Non-Farmakologis untuk Gangguan Bipolar	62
Apa Saja yang Perlu Diperhatikan dan Dilakukan dalam Meningkatkan Kesadaran Berobat?	73
Dukungan Psikososial dari Keluarga dan Komunitas	76
Perjuangan ODB (Orang Dengan Bipolar)	81
Farmakogenetika dan Farmakogenomik	82

BAB 4

DETEKSI DINI TANDA KEKAMBUHAN DAN PENCEGAHAN KEKAMBUHAN	87
Tanda Dini Gangguan Bipolar untuk Remaja	93
Pencegahan Kekambuhan	97
Pemberian Psikoedukasi Efektif dalam Mencegah Kekambuhan.....	106
<i>Artificial Intelligence</i> (AI) dan <i>Machine Learning</i> (ML) untuk Gangguan Bipolar	108

Precision Medicine/Personalized Medicine..... 110
Tanda Bunuh Diri pada Gangguan Bipolar 113

BAB **5**

PENGATURAN POLA KEHIDUPAN DAN MANAJEMEN STRES. 123

Penutup..... 136

Daftar Pustaka..... 139



Daftar Gambar

Gambar 1.1	Kurva yang menggambarkan rehospitalisasi dalam pemantauan 2-4 tahun	9
Gambar 2.1	Sebaran gangguan bipolar di berbagai belahan dunia	18
Gambar 2.2	Prevalensi gangguan bipolar dan gangguan mental lain	18
Gambar 2.3	Spektrum gangguan <i>mood</i>	19
Gambar 2.4	Perjalanan penyakit gangguan bipolar sepanjang hidup dan fasenya	21
Gambar 2.5	Perjalanan penyakit gangguan bipolar	22
Gambar 2.6	Gejala depresi dan manik serta hipomanik dalam bagan singkat	25
Gambar 2.7	Fungsi kognitif pada pasien gangguan bipolar saat <i>baseline</i> dan 5 tahun kemudian	29

Gambar 2.8	Keparahan disfungsi kognitif berhubungan dengan domain gejala negatif atau <i>'disorganized'</i> pada gangguan skizofrenia, bipolar dan depresi mayor	29
Gambar 2.9	Gambar kiri: profil tampilan kognisi sosial dan non-sosial pada pasien gangguan bipolar dan skizofrenia dibandingkan individu normal. Gambar kanan: secara keseluruhan, tingkat hendaya pada domain kognisi sosial dan non-sosial pada gangguan bipolar dan skizofrenia dibandingkan orang sehat	33
Gambar 2.10	Progresivitas saraf pada gangguan bipolar dan strategi pencegahan atau penanganan disfungsi kognitif	34
Gambar 2.11	Peran interaksi gene (faktor biologi) dan lingkungan (faktor psikososial)	35
Gambar 2.12	Dasar etiopatogenesis dalam memahami gangguan <i>mood</i>	36
Gambar 2.13	Gambar kiri: tumpang tindih area otak di antara gangguan skizofrenia, gangguan bipolar dan gangguan depresi mayor. Gambar kanan: perubahan fungsional otak pada gangguan bipolar	38
Gambar 2.14	Interaksi glial-neuron pada kondisi normal tanpa inflamasi	40
Gambar 2.15	Model Biopsikososial dan Pola Kehidupan	41
Gambar 3.1	Tahap penanganan gangguan bipolar, dari fase akut, fase kontinu dan fase rumatan atau pencegahan kekambuhan	50
Gambar 3.2	Luaran klinis yang diinginkan dalam pengobatan jangka panjang yang perlu diperhatikan antara efikasi dan tolerabilitas-keamanan	51

Gambar 3.3	Penanganan gangguan bipolar intervensi farmakoterapi dan psikoterapi	52
Gambar 3.4	(a) Bagan dari ringkasan menggambarkan ragam representasi klinis dari pasien gangguan bipolar dan diferensial diagnosis skizoafektif. (b) Bagan efikasi farmakoterapi untuk pencegahan dari spektrum depresi hingga mania	54
Gambar 3.5	Hasil <i>review</i> sistematis dan meta-analisis untuk efikasi dan tolerabilitas dari intervensi farmakologis dalam penanganan rumatan dari gangguan bipolar pada fase rumatan	55
Gambar 3.6	Penambahan penggunaan antipsikotika untuk gangguan depresi pada pasien rawat jalan di 10 negara Asia	61
Gambar 3.7	Contoh daftar kegiatan sehari-hari yang dipakai untuk menuntun pembiasaan pola irama kehidupan	69
Gambar 3.8	Pasien gangguan bipolar menghadapi berbagai macam kendala, selain dari penyakitnya sendiri, kendala psikososial tidak kalah beratnya	80
Gambar 3.9	Enzim yang terlibat dalam metabolisme obat di hati	82
Gambar 3.10	Mengintegrasikan hasil tes farmakogenetika	85
Gambar 4.1	Gambar atas: kasus kestabilan <i>mood</i> . Gambar bawah: <i>fuzzy logic</i> untuk gangguan yang beresilasi antara 2 gejala ekstrem, keputusan pengobatan menjadi kompleks dan mungkin tidak pernah seimbang	96

Gambar 4.2	Faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya gangguan bipolar dan algoritme terapi lanjutan setelah fase stabilitasi dari gangguan bipolar episode manik atau depresi akut	98
Gambar 4.3	Grafik <i>Mood (mood chart)</i>	106
Gambar 4.4	Potensial <i>Precision staging model</i> untuk gangguan bipolar	112
Gambar 4.5	Risiko Bunuh diri dimodulasi oleh beberapa faktor pada tingkat populasi maupun individu	115



Daftar Tabel

Tabel 2.1	Gejala depresi, hipomanik dan manik pada gangguan bipolar	22
Tabel 2.2	Data rasio kematian akibat bunuh diri pada berbagai kondisi gangguan psikiatri	42
Tabel 3.1	Obat-obatan yang dapat digunakan untuk gangguan bipolar fase mania, depresi maupun rumatan	52
Tabel 3.2	Kiri: efek samping secara umum yang dapat terjadi pada obat yang dapat berfungsi sebagai penstabil <i>mood</i> : litium karbonat, golongan antikonvulsan, golongan antipsikotika. Kanan: komparasi efek samping <i>mood stabilizer</i> , litium, asam valproat dan carbamazepin	57
Tabel 3.3	Tolerabilitas dan keamanan antipsikotika untuk gangguan bipolar	58

Tabel 3.4	Komparasi penggunaan psikotropika di layanan rumah sakit pemerintah dan praktik pribadi	58
Tabel 3.5	Ringkasan dari modul remediasi kognitif	72
Tabel 4.1	Kuesioner <i>Altman Self-Rating Mania Scale</i> (ASRM), <i>Young Mania Rating Scale</i> (YMRS), dan <i>Montgomery-Asberg Depression Scale</i> (MADRS)	100
Tabel 4.2	Standar nomenklatur menurut <i>Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment</i> dan istilah yang sering digunakan untuk menilai perilaku bunuh diri	114
Tabel 4.3	Hal-hal yang perlu ditanyakan untuk penilaian risiko bunuh diri	116
Tabel 4.4	Kuesioner untuk menilai risiko bunuh diri pada remaja dan dewasa adaptasi dari <i>Beck Suicidal Intent Scale</i>	117



BAB 1

Pengantar Psikoedukasi Gangguan Bipolar

PENDAHULUAN

Gangguan bipolar (GB) adalah salah satu gangguan kejiwaan yang kronis, menyebabkan hendaya fungsi psikososial pada individu yang mengalaminya, bahkan pada keluarga dan masyarakat. Sifatnya yang kronis menyebabkan pasien dan seluruh keluarga perlu beradaptasi terhadap gangguan ini. Sering terjadi hasil pengobatan yang tidak diharapkan, yaitu tidak mampu kembali kepada fungsi psikososial dan pekerjaan dan kurangnya kualitas hidup sehingga gangguan ini paling menyebabkan debilitasi pada pasien. Petugas kesehatan yang menangani perlu memberi perhatian agar dapat mencapai kesembuhan sempurna yaitu rekoverti dan dapat berfungsi optimal dalam kehidupannya (Bordbar & Faridhosseini, 2012).

Gangguan *mood* merupakan salah satu isu kesehatan yang penting pada abad ke-21, selain ketidaknyamanan pribadi, ketidakstabilan di pekerjaan, dan relasi menjadi isu penting. Data perceraian tinggi pada pasien dengan gangguan bipolar. Perceraian pada berbagai gangguan jiwa lebih tinggi daripada populasi umum (Breslau *et al.*, 2011). Di samping

itu biaya pengobatan pasien bipolar lebih tinggi daripada gangguan psikiatri lainnya. Rata-rata biaya pengobatan per pasien per tahun adalah Rp3.307.931 untuk skizofrenia, sebesar Rp17.978.865 untuk gangguan bipolar, Rp1.601.850 untuk gangguan depresi, dan Rp1.190.563 untuk gangguan kecemasan (Puspitasari *et al.*, 2020). Penanganan gangguan bipolar masih belum sepenuhnya dapat mencapai *recovery* karena berbagai macam faktor antara lain isu ketidakpatuhan yang biasanya karena ketidakpahaman pasien dan keluarga, dan juga sejalan dengan gambaran alamiah gangguan bipolar itu sendiri yaitu terjadi gangguan penilaian (*judgement*) sebagai bagian dalam hendaya fungsi kognitif. Angka kekambuhan antara 30–40% per tahun, 60% dalam 2 tahun dan 70% dalam 5 tahun. Sebaliknya, pasien gangguan bipolar yang remisi pun masih mempunyai kualitas hidup yang rendah dan angka bunuh diri yang tinggi 20–30%. Oleh karenanya, pengobatan baik medikasi maupun non-medikasi dalam jangka panjang sangat diperlukan (Bordbar & Faridhosseini, 2012).

Dalam meningkatkan kepatuhan minum obat dalam penanganan jangka panjang, diperlukan psikoedukasi kepada pasien dan keluarga. Hal ini sangat penting agar pemahaman pasien dan keluarga menjadi sama dan mereka dapat mengambil bagian aktif dan sadar untuk bekerja sama dalam proses penyembuhan hingga *recovery*. Tulisan ini berisi tentang item-item yang perlu diberikan oleh petugas kesehatan kepada pasien dan keluarga dalam perjalanan panjang berkehidupan bersama gangguan bipolar.

Beberapa alasan mengapa pemberian psikoedukasi sangat penting antara lain sebagai berikut.

1. Walaupun mendapatkan terapi, namun sekitar separuh dari pasien tidak mencapai *recovery* pada setelah episode akut dari gangguan bipolarnya (Perlis *et al.*, 2006).
2. Separuh dari pasien yang pulih (*recovery*), akan mengalami kekambuhan dalam waktu 2 tahun (Perlis *et al.*, 2006).
3. Pada populasi perempuan, 37% mengalami gangguan *mood* pada saat kehamilan dan 14% selama kehamilan dan pasca melahirkan. (Byrnes, 2018).

4. Risiko kekambuhan mencapai 61,5% pada populasi perempuan yang tidak mendapatkan pengobatan pencegahan setelah 3 bulan pasca melahirkan (Cohen *et al.*, 1995).
5. Terdapat *recovery* yang tidak sempurna di antara episode gangguan bipolar dan terlihat hendaya yang nyata, hanya 25% yang mencapai *recovery* penuh dari fungsi kehidupannya (Keck *et al.*, 1998).
6. Terdapat ketidakpatuhan yang tinggi pada pasien gangguan bipolar. Hanya sekitar 40% yang sangat patuh pada pengobatan pada setahun setelah mengalami episode pertama (Colom *et al.*, 2005).
7. Perjalanan penyakit gangguan bipolar sangat kuat dipengaruhi oleh peristiwa kehidupan, yaitu perubahan substansial pada personal yang menimbulkan konsekuensi personal dan sosial, sering tidak diharapkan, tidak diantisipasi serta memberikan dampak negatif (Johnson, 2005; Sam *et al.*, 2019), stresor kehidupan (Kim *et al.*, 2007), dukungan sosial (Johnson *et al.*, 1999), ekspresi emosi (Mohanty *et al.*, 2015), *belief* negatif (Ossola *et al.*, 2020), dan modulasi dari faktor-faktor ini memberikan hasil penyembuhan yang lebih baik.
8. Episode campuran dan siklus cepat lebih sering terjadi pada perempuan dan lebih sulit ditangani dengan medikasi yang ada (Akiskal *et al.*, 1998; Tondo & Baldessarini, 1998).
9. Penanganan pasien Bipolar selama kehamilan perlu mempertimbangkan risiko dan keuntungan, antara tidak memberikan terapi pada saat depresi atau mania dengan efek teratogenik dari medikasi (Schou, 1998).
10. Ada 35% dari pasien gangguan bipolar dengan riwayat keturunan bipolar yang kuat, berpikir tidak mau mempunyai anak karena stigma yang dipersepsinya (Meiser *et al.*, 2007).

APA PSIKOEDUKASI ITU?

Istilah psikoedukasi dilakukan oleh Anderson *et al.* dan digunakan untuk mendeskripsikan suatu konsep terapi perilaku yang terdiri dari 4 elemen yaitu menjelaskan kepada pasien tentang penyakitnya, melakukan latihan pemecahan masalah, keterampilan komunikasi dan pelatihan *self-assertiveness*, (yaitu kemampuan dari menjamin diri sendiri dan keyakinan

diri berkomunikasi tentang apa saja dengan lunak atau tegas tanpa menjadi agresif dan memahami bahwa dirinya mempunyai hak) di mana keluarganya juga dilibatkan (Bäumel *et al.*, 2006). Selanjutnya, Goldman pada tahun 1998 mendefinisikan psikoedukasi sebagai edukasi atau pelatihan seseorang dengan gangguan psikiatri tentang hal yang mendukung tujuan dari pengobatan dan rehabilitasi. Tujuannya meningkatkan penerimaan pasien terhadap keadaan dan penyakitnya dan partisipasi dalam terapi dan perbaikan mekanisme pemecahan masalah (*coping*) yang disebabkan penyakitnya. Sedangkan menurut *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) tahun 2006, psikoedukasi adalah segala kelompok terstruktur atau program individu yang mengenai penyakit dalam pandangan multidimensi termasuk perspektif keluarga, sosial, biologi, dan farmakologi juga dalam memberikan pelayanan pada pasien dan pendampingnya dengan dukungan informasi dan strategi manajemennya (Bordbar & Faridhosseini, 2012). Fokusnya pada peningkatan kemampuan dan kekuatan pasien dan sumberdaya serta kemampuan adaptasi (Beynon *et al.*, 2008). Psikoedukasi tidak hanya untuk pasien gangguan psikiatri, tetapi juga semua penyakit medis kronis seperti diabetes dan infark jantung yang memerlukan perubahan pola kehidupan dan kebiasaan pasien untuk mengontrol penyakitnya dan mencapai luaran yang lebih baik. Psikoedukasi terbukti sebagai bagian dari penyembuhan pasien dari gangguan psikiatri seperti gangguan skizofrenia dan bipolar (Getachew *et al.*, 2009).

Elemen utama yang mempunyai efek terapi dari suatu sesi psikoedukasi terstruktur untuk pasien dan keluarga adalah sebagai berikut.

1. Tingkat ekspresi emosi dan kemarahan (*expressed emotions and hostility*) juga pengaturan dari keluarga dapat menyebabkan kekambuhan (Lefley, 2009). Oleh karena itu, sesi psikoedukasi untuk keluarga dapat efektif dalam memberikan bagaimana dukungan positif kepada pasien tanpa menjadi positif yang toksik (*toxic positivity*) (Miklowitz, 2008).
2. Berpartisipasi dalam sesi psikoedukasi kelompok membuat pasien kurang terisolasi dan mendapatkan pengalaman baru, memahami bahwa bukan dia sendiri yang menderita gangguan bipolar dan

- bukan tidak ada tempat di masyarakat (Colom & Vieta, 2006, 2009) dan bagaimana mengatasi stigma yang dapat menghalangi kesembuhan pasien bipolar (Cassidy & Erdal, 2020).
3. Partisipasi yang berkelanjutan dari pasien memberi kesempatan berhubungan dengan tim medis yang menanganinya. Pasien akan lebih sering berkontak dan mendapatkan persepsi dan pemahaman yang benar dan lebih patuh dalam menjalankan terapi dan minum obat sehingga menurunkan angka kekambuhannya. Dapat merasakan keterhubungan pasien dengan terapisnya dan merasa lebih puas. Partisipasi aktif dan keterlibatan dari pasien akan lebih baik dan pasien dapat mengontrol situasi dirinya (Colom & Vieta, 2006; Colom & Vieta, 2009).
 4. Pasien yang aktif berpartisipasi dapat berinteraksi satu sama lain dan belajar dari orang lain serta bertukar pengalaman, menciptakan suasana koheisi di antara mereka dan mendapatkan cara mengatasi (*coping mechanism*) yang lebih baik. Kondisi ini dapat memberi dukungan positif untuk pasien dan keluarganya (Colom & Vieta, 2006; Colom & Vieta 2009).
 5. Mengajarkan manajemen stres yang efektif kepada pasien dan keluarga dapat membantu mereka mengatasi penyakit dan menurunkan gejala interepisodik serta meningkatkan status kesehatan mentalnya (Miklowitz *et al.*, 2003).
 6. Mengajak dan mengajarkan perubahan perilaku tentang pola hidup sehat juga membantu pasien dalam mempertahankan kesembuhan. Kebiasaan berperilaku sehat dan tidak merugikan seperti penggunaan obat yang tidak diperlukan, tidur yang teratur dan keseimbangan makanan (Atri & Sharma, 2007).
 7. Partisipasi dari keluarga pada sesi psikoedukasi dapat memberikan informasi tentang tanda peringatan awal dari kekambuhan dan menguatkan pasien untuk mencari atau mengatakan pada petugas kesehatan untuk penanganan dan antisipasi kekambuhan pada saat yang dini dan tepat (Miklowitz *et al.*, 2003).

APAKAH YANG DIBERIKAN DALAM PSIKOEDUKASI?

Isi dari program psikoedukasi untuk pasien adalah berdasarkan kebutuhan pasien dan pengalaman klinis dari klinisi. Banyak dari psikoedukasi berfokus pada 5 komponen yang membantu pasien mengatasi penyakitnya secara efektif. Perbedaan antara berbagai program adalah jumlah sesi yang dialokasikan untuk tiap komponen antara lain sebagai berikut (Colom & Vieta, 2009).

1. Kesadaran pada penyakitnya. Ini bertujuan untuk meningkatkan insight pasien, penerimaan penyakit dan mengurangi stigma dan penghinaan yang dirasakan pasien. Perlu dijelaskan dasar biologi dari gangguan bipolar. Gangguan jiwa (dalam hal ini gangguan bipolar) adalah suatu penyakit otak (Colom & Vieta, 2006).
2. Peningkatan kepatuhan. Dari kenyataan bahwa kekambuhan pada pasien gangguan bipolar lebih karena ketidakpatuhan (Najafi-Vosough *et al.*, 2016). Alasan ketidakpatuhan adalah tidak mendapatkan informasi yang benar tentang penyakit gangguan bipolar dan kebutuhan pengobatannya, ketakutan akan efek samping pengobatan dan ketergantungan (Sajatovic *et al.*, 2011) Pasien diedukasi tentang medikasi yang sangat penting mempertahankan kesembuhan dan mencegah kekambuhan. Ada berbagai macam obat yang dapat dipilih dan disesuaikan untuk kondisi pasien, cara memonitor efek samping dan mengatasi tiap efek samping dan menyadari akibat dari putus atau dihentikannya pengobatan. Poin ini adalah utama dari sesi psikoedukasi.
3. Mendeteksi tanda peringatan awal kekambuhan. Mengenali tanda ini dapat membantu pasien untuk mencegah kekambuhan yang nyata dan kemungkinan masuk rumah sakit. Kondisi ini akan memberikan pandangan buruk tentang pasien dan akan memperparah stigma.
4. Mencegah penggunaan obat dan zat yang tidak diperlukan. Penggunaan obat dan narkoba atau zat lain yang dapat menyebabkan dependensi dan tidak diperlukan akan memperburuk perjalanan penyakit pasien gangguan bipolar.

5. Keteraturan hidup. Membangun kebiasaan yang teratur dan seimbang serta manajemen stres merupakan pokok dari pelaksanaan *Interpersonal And Social Rhythm Therapy* (IPSRT). Pasien dibimbing untuk mengatur pola tidur dan fungsi sehari-hari, makan dan minum obat bersama melakukan manajemen stres agar pencetus kekambuhan dapat diminimalkan dan perencanaan kehidupan dapat dibangun (Colom & Vieta, 2009).

Topik yang dapat diangkat antara lain adalah sebagai berikut (modifikasi dari Shah, Grover, & Rao, 2017).

1. Menilai pengetahuan pasien dan keluarga tentang etiologi, gejala, penanganan obat dan non-obat serta prognosis penyakitnya.
2. Mengenalkan diagnosis atau kemungkinan diagnosisnya.
3. Mendiskusikan spektrum gangguan mood, gejala depresi, mania, hipomania dan episode campuran, serta siklus cepat.
4. Mengatasi stresor sehari-hari, termasuk pentingnya antistigma, manajemen stres dan pemecahan masalah rutin dan bila ada trauma masa lalu.
5. Memberikan informasi tentang etiologi, gejala dan diagnosis, penanganan dan pilihan medikasi yang tersedia, efikasi (hasil medikasi dalam situasi terkontrol dalam studi) dan efektivitasnya (hasil medikasi di dalam kenyataan sesungguhnya pada pasien), efek samping dan lama penggunaannya.
6. Mendiskusikan pentingnya obat dan kepatuhan pengobatan serta kemungkinan lama pengobatan jangka panjang dan hasil yang diharapkan, serta luaran jangka panjang.
7. Mendiskusikan masalah penggunaan zat dan narkoba, masalah pernikahan dan isu relasi lainnya.
8. Bagaimana mendeteksi gejala awal kekambuhan dan episode baru serta mengenali tanda-tanda risiko bunuh diri.
9. Mendiskusikan tentang pola komunikasi, mengolah ekspresi perasaan, pemecahan masalah dan pencegahan disabilitas.
10. Meningkatkan insight terhadap penyakitnya dan penerimaan diri.

11. Meningkatkan kemampuan adaptasi terhadap gejala residual atau gejala yang menetap.
12. Menganjurkan untuk melakukan kebiasaan rutin, pola kehidupan sehat dan seimbang, serta modifikasi pola makan dan pola tidur.

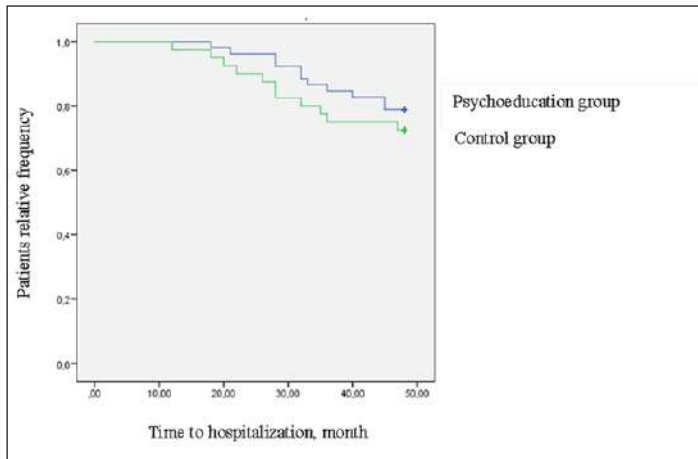
MANFAAT PEMBERIAN PSIKOEDUKASI

Sebanyak 120 pasien gangguan bipolar I dan II kondisi remisi sedang dalam perawatan poliklinis paling sedikit 6 bulan (*Young Mania Rating Scale Score* < 6, *Hamilton Depression Rating Scale-17 score* < 8) dan mendapatkan standar medikasi. Subjek dicocokkan usia dan gender untuk dibagi secara random menjadi 2: kelompok perlakuan berupa pemberian psikoedukasi kelompok secara tidak terstruktur selama 21 sesi dan kelompok kontrol. Subjek dinilai setiap bulan selama 2 tahun. Didapatkan hasil pada kelompok psikoedukasi mengalami penurunan jumlah kekambuhan (*relaps* dan *recurrent*) per pasien dan peningkatan waktu menjadi gejala kekambuhan *mood*-nya serta lebih lama waktunya masuk rumah sakit. Disimpulkan bahwa pemberian psikoedukasi bermanfaat mencegah kekambuhan bersama pemberian psikoedukasi pada pasien gangguan bipolar I dan II (Colom, Vieta, Martinez-Aran, Reinares, Goikolea & Benabarre, 2003).

Pada studi yang lebih lama yaitu pengamatan selama 4 tahun pada 57 pasien yang diberikan psikoedukasi tambahan dibanding dengan 52 pasien yang diberikan terapi medikasi seperti biasanya. Didapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok yang diberikan psikoedukasi secara kelompok lebih lama waktu masuk rumah sakit kembali dibandingkan kelompok kontrol tanpa psikoedukasi. Walaupun efektivitas psikoedukasi tampaknya kecenderungan menurun bersama waktu, sehingga sangat bermanfaat bila diberikan penguatan setelahnya untuk memperpanjang lagi waktu kekambuhan (Buizza *et al.*, 2019).

Psikoedukasi kelompok yang dilakukan menurut model Colom dan Vieta (2006) terdiri dari 21 minggu selama 90 menit tiap sesi, setiap sesi meningkatkan 4 area utama yaitu kesadaran akan penyakitnya, kepatuhan terhadap pengobatan, deteksi dini tanda awal kekambuhan dari episode dan pengaturan pola kehidupan. Tiap kelompok terdiri dari 8–12 partisipan, dilakukan oleh 2 orang psikolog klinis yang sebelumnya telah

dilatih tentang kursus psikoedukasi secara langsung oleh psikiater. Untuk keperluan penelitian, subjek yang absen lebih dari 5 kali dikeluarkan dari kelompok (Colom & Vieta, 2006).



Gambar 1.1 Kurva yang menggambarkan rehospitalisasi dalam pemantauan 2-4 tahun ($\log rank = 0.65$ $p = .419$, termasuk *intention to treat analysis*) (Buizza *et al.*, 2019).

Penanganan yang lain adalah intervensi psikososial dalam arti yang lebih luas. Intervensi psikososial merujuk pada penanganan berdasarkan teori dari fungsi psikologis di mana intervensi psikososial mewakili intervensi yang kurang spesifik bertujuan untuk meningkatkan kesehatan mental melalui dukungan, advis, termasuk pemberian informasi dalam strategi psikoedukasi, terapi kognitif perilaku, psikoterapi interpersonal, konseling non-direktif, interaksi suportif, dan pendampingan terukur secara individu maupun sesi kelompok. Luaran yang diharapkan berupa mengatasi gangguan, kesejahteraan mental, kualitas hidup, kesembuhan dan pulih, risiko kekerasan, kepuasan, pengasingan, gejala, relasi terapi, dan dukungan lingkungan. Tidak ada Batasan dari lama pelaksanaannya (Miziou *et al.*, 2015).

Manfaat dari intervensi psikososial. Ada beberapa keuntungan dari pendekatan psikososial antara lain: 1. penguatan dan dukungan datang dari interaksi dengan orang lain dan berbagi pengalaman; 2. edukasi dari pasien dan keluarga untuk menguatkan kolaborasi dalam pengobatan; 3. lebih efektif mengidentifikasi dan manajemen dari efek samping obat yang membatasi penerimaan penyakitnya; 4. meningkatkan kepatuhan dengan obat yang direkomendasikan dan psikoterapi khusus bila diperlukan; 5. meningkatkan deteksi dari gejala awal menjelang kekambuhan dan meningkatkan keterampilan untuk mengatasi stres yang berkontribusi pada risiko kekambuhan; 6. meningkatkan relasi interpersonal dan relasi dengan keluarga yang dipengaruhi oleh penyakitnya dan mempromosikan pencapaian fungsional yang lebih tinggi (Huxley & Baldessarini, n.d.; Miklowitz *et al.*, 2003).

CARA PEMBERIAN PSIKOEDUKASI

Pemberian psikoterapi dapat individual atau berkelompok, dapat pula pada pasien atau keluarga dan anggotanya saja. Seperti *Life Goals Program* (LGP) yang diperkenalkan oleh Bauer & MacBride pada tahun 1998 adalah suatu terapi kelompok yang terstruktur dan manual berfokus pada edukasi sistematis dan keterampilan memecahkan masalah sehingga pasien dapat mengolah penyakitnya. Terdiri dari 2 tahap, yang pertama yaitu meningkatkan partisipasi pasien pada penanganan medis, dilakukan selama 6 minggu secara interaktif dalam kelompok 6–8 orang, mendiskusikan kepatuhan, dampak ketidakpatuhan pada perjalanan penyakit bipolar dan perilaku maladaptif pada gejala kekambuhan, pasien mencoba mengidentifikasi gejalanya sendiri, gejala dan tanda dini kekambuhannya dan pencetus dari kekambuhan sebelumnya. Pada tahap kedua, merupakan tahap pilihan, sesi kelompok tiap bulan dilakukan tanpa struktur untuk membantu pasien dalam pertemuan menentukan tujuan dan fungsi serta pemecahan masalah. LGP sebagai komponen dari model pelayanan sistematis untuk pasien yang disebut *Collaborative Care Model* (CCM). Model LGP kurang berefek untuk sikap terhadap terapi selama setahun dan kurang berefek untuk pasien depresi (Fayyazi Bordbar & Faridhosseini, 2012).

Program perawatan sistematis (*systematic care program*) dirancang oleh Greg Simon *et al.* sebagai program manajemen penyakit yang sistematis. Program ini terdiri dari beberapa komponen: Evaluasi dan program perawatan; Pemantauan terstruktur dengan telpon setiap bulan; Memberikan umpan balik untuk tim penanganan; Psikoedukasi kelompok terstruktur dengan format LGP dan Memberikan intervensi suportif, edukasi dan koordinasi perawatan. Program ini tergantung kebutuhan dapat berakhir selama 2 tahun dan yang terlibat dapat perawat, manajer kasus, di samping psikiater. Program ini dalam penelitian RCT (*Randomized Controlled Trial*) efektif menurunkan kekambuhan episode manik tetapi tidak episode depresi (Fayyazi Bordbar & Faridhosseini, 2012).

Pemberian psikoedukasi individual tanpa perawatan sistematis dilakukan oleh Perry pada tahun 1998 meneliti RCT pada 2 kelompok yang menerima obat dengan perawatan rutin dan kelompok yang menerima obat ditambah 7–12 sesi psikoedukasi. Sesi ini bertujuan membantu pasien mengenali gejala dan tanda awal kekambuhan dan bagaimana mengatasinya. Dalam penelitian 18 bulan didapatkan penurunan kekambuhan manik sebesar 30% tetapi tidak pada episode depresi (Fayyazi Bordbar & Faridhosseini, 2012).

Pemberian program psikedukasi berbasis web. Pada beberapa pasien tidak dapat mengambil bagian pada tiap sesi minggunya dan beberapa pasien lainnya tidak dapat mengakses program psikoedukasi yang ditawarkan. Oleh sebab itu dan sejalan dengan penggunaan internet oleh banyak orang sedunia, maka pemberian psikoedukasi berbasis online ditawarkan sehingga pasien, pengasuh dan petugas kesehatan mental memperoleh informasi yang diperlukan. Untuk mengaktualisasikan tujuan, program edukasi dirancang di web. Misalnya program melawan bipolar ditawarkan oleh Barnes and Simpson sebagai paket psikologis (www.beatingbipolar.org). Sejak 2008, Goudarzi memberikan informasi edukasi untuk pasien pada laman www.ismd.ir untuk tiga kelompok pengasuh, pasien, dan petugas kesehatan mental.

BEBERAPA PROGRAM INI DAPAT DIRANGKAIKAN DALAM PEMBERIAN PSIKOEDUKASI DENGAN KELUARGA

Pada tahap pengobatan akut, gejala akut dari penyakit dikontrol dengan farmakoterapi dan intervensi psikososial sering dilakukan di rumah sakit. Pada tahap ini, khususnya pada episode pertama dan kedua, pasien dan keluarga mengalami trauma, terkejut dan perlu dipahami sehingga mereka dapat mengatasi situasinya. Tahap selanjutnya tahap stabilisasi atau fase kontinuitas di mana terapi obat dan terapi psikologis dilakukan secara simultan untuk membantu pasien meninggalkan fase kritis sehingga penyakitnya dapat lebih stabil. Dan akhirnya tahap rumatan, tujuan utama fase ini adalah membuat pasien terus menerus menggunakan terapi obat dan kembali pada keluarganya dan aktivitas dirinya jangka panjang. Walaupun gejala parah sangat jarang pada fase ini, gejala depresi dapat menetap pada diri pasien hingga lama. Pada fase ini banyak keluarga membutuhkan bantuan untuk dapat menetapkan situasi pasien dan menolong pasien kembali pada kehidupan normal dan karirnya.

Program terapi keluarga untuk gangguan *mood* ada banyak. Pada banyak penelitian, perannya adalah mengatur kepatuhan berobat yang tinggi dan pencegahan kekambuhan. Beberapa program yang dapat diintegrasikan adalah *Family Focused Therapy* (FFT) dan *Multifamily Psychoeducational Group Therapy* (MFPGS) (Bordbar & Faridhosseini, 2012).

Program terapi FFT dirancang untuk pasien skizofrenia berdasarkan model intervensi psikososial, dapat dilakukan pada siapa saja orang terdekat pasien yang dilakukan bersama-sama dengan pasien berpartisipasi dalam intervensi ini. Ada 3 macam intervensi yaitu: 1. pemberian psikoedukasi tentang gangguan bipolar: tanda dan gejala, perjalanan penyakit, cara dan kondisi saat episode terakhir kambuh, kejadian kehidupan terakhir, pengalaman masuk rumah sakit dan berbagai perjalanan penyakit gangguan bipolar dan prognosis; 2. Etiologi yang terkait dengan emosi negatif. Strategi verbal dan non-verbal dari mendengarkan aktif dan praktek bagaimana secara positif membantu anggota keluarga mengubah perilakunya; 3. latihan keterampilan pemecahan masalah: menentukan masalah dan melakukan diskusi solusi apa saja yang mungkin dengan

keuntungan dan kerugiannya, menentukan pilihan solusi dan menilai dari aspek yang berbeda permasalahannya. Dimulai dari hal kecil yang tidak terkait emosi dan akhirnya mendiskusikan isu utamanya. Sesi ini dapat dilakukan di klinik atau di rumah pasien dan di mana saja tergantung kondisi. Program terdiri dari 21 sesi setiap minggu selama 3 bulan lalu setiap 2 minggu selama 3 bulan dan diakhiri dengan sebulan sekali hingga selesai, 7 sesi pertama pemberian psikoedukasi, 7–10 sesi berikutnya CET (*Communication Enhancement Training*) dan 4–5 sesi terakhir tentang pemecahan masalah dan sesi terakhir direncanakan menterminasi program. Sesi tambahan untuk booster dapat dirancang bila diperlukan. Jadi secara umum tujuan FFT adalah membantu pasien dan keluarga untuk: 1. mengintegrasikan pengalaman yang berhubungan dengan episode *mood* pada gangguan bipolar; 2. menerima kondisi kerentanan untuk pencegahan episode berikutnya; 3. menerima kebutuhan obat penstabil *mood* dan mengontrol gejala; 4. membedakan antara kepribadian pasien dan gangguan bipolarinya; 5. mengenali dan belajar bagaimana mengatasi kondisi stres dan masalah kehidupan yang dapat mencetuskan kekambuhan gangguan bipolar; 6. menetapkan kembali fungsi relasi setelah episode *mood*.

Sedangkan pada *Multifamily Psychoeducational Group Therapy* (MFPGS), intervensi ini lebih singkat, 6 sesi secara semi-struktur diterapkan pada kelompok kecil pasien dan keluarganya, berfokus pada edukasi dan peningkatan strategi coping dan peningkatan interaksi keluarga. Studi pada remaja gangguan bipolar dan keluarganya yang diintervensi MFPGS, terjadi peningkatan keyakinan orang tua tentang terapi, juga pemahaman gejala keparahan *mood* yang dialami pasien meningkat. Pada penelitian lain, untuk waktu pemulihan didapatkan tidak ada perbedaan antara kelompok yang diberikan farmakoterapi saja dan intervensi psikososial plus farmakoterapi serta farmakoterapi plus MFPGS.

PERHATIAN KHUSUS PADA POPULASI KHUSUS

Terapi kelompok terintegrasi untuk komorbiditas ketergantungan zat. Weiss *et al.* merancang program untuk pasien dengan komorbiditas ketergantungan zat dan gangguan bipolar termasuk sesi 20 minggu di

mana terintegrasi model CBT dan program *recovery* untuk mencegah kekambuhan penggunaan zat dan gangguan bipolar. Ada kesamaan dari kedua gangguan ini pada proses kekambuhan penggunaan zat dan *recovery* dari episode gangguan mood. Intervensi perilaku dan kognitif untuk tiap gangguan mempunyai dampak pada yang lain. Selama sesi, pasien yang mempunyai kedua gangguan juga didiskusikan, seperti penggunaan obat untuk proses penanganan gangguan bipolarnya. Pada sesi ini, monitoring pasien dan mengecek, kepatuhan pengobatan dan pengawasan minum obat, metode pemecahan masalah pada situasi dengan risiko yang tinggi dan pengisian *mood chart* juga dilakukan. Hasil RCT didapatkan penggunaan zat yang lebih sedikit pada kelompok konseling yang dilakukan intervensi terapi kelompok terintegrasi ini, walaupun luaran yang lain tidak berbeda bermakna.

PSIKOEDUKASI UNTUK ANAK DAN REMAJA

Sekitar 13–28% dari pasien gangguan bipolar mengalami episode pertamanya sebelum usia 13 tahun dan 50–60% onset pertama kali sebelum usia 18 tahun. Onset yang dini dari gangguan ini meningkatkan risiko bunuh diri yang lebih besar, fungsi yang buruk dan kualitas hidup yang buruk. Diagnosis dan farmakoterapi gangguan bipolar pada anak dan remaja difokuskan pada akhir-akhir ini, studi membuktikan bahwa intervensi psikologis seperti program terapi keluarga, focus pada psikoedukasi berefikasi untuk anak dan remaja.

Pada program *Family-Focused Treatment for Adolescents (FFT-A)*, yang dirancang berdasarkan FFT dewasa dan termasuk 21 sesi selama 50 menit (sesinya 12 kali tiap minggu, 6 kali setiap 2 minggu dan 3 kali tiap bulan) di mana pasien, keluarga dan saudara juga hadir. Seperti FFT untuk dewasa, terdapat 3 fase prosesnya. Tujuannya menguatkan remaja dan keluarganya mencapai pemahaman yang lebih baik tentang gangguan bipolar, termasuk etiologi dan perjalanan penyakit pada anak dan remaja. Menguatkan kepatuhan terhadap pengobatan dan membimbing pasien dan keluarga untuk mencegah kekambuhan melalui deteksi tanda awal kekambuhan dan melakukan kontak segera kepada psikiater. Dari studi RCT pada tahun 2008 selama 2 tahun oleh Miklowitz *et al.* pada 30

remaja yang diterapi FFT-A dibanding dengan 28 remaja yang dilakukan peningkatan perawatan. Walaupun tidak ditemukan perbedaan bermakna, kelompok yang menerima FFT-A menunjukkan gejala depresi yang sedikit selama *follow-up* (Miklowitz, 2008).

Dalam bab selanjutnya akan dibahas informasi dasar yang diperlukan oleh pasien dan keluarga dalam memahami gangguan penyakitnya, yaitu gangguan bipolar dalam 4 hal sebagai berikut.

1. Kesadaran akan penyakitnya.
2. Kepatuhan terhadap pengobatan.
3. Deteksi dini tanda awal kekambuhan dan pencegahan kekambuhan.
4. Pengaturan pola kehidupan dan manajemen stres.



BAB 2

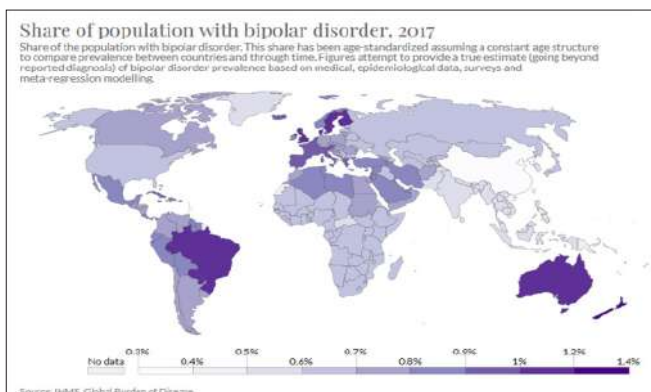
Kesadaran Akan Penyakitnya

APA GANGGUAN BIPOLAR ITU?

Gangguan bipolar adalah suatu penyakit yang terdapat di seluruh dunia, dengan estimasi prevalensi yang bervariasi dari 0,3% hingga 1,4% yaitu dari daerah Papua Nugini hingga tertinggi di sebagian negara-negara Afrika, Australia dan negara-negara Skandinavia (IHME/*The Institute for Health Metrics and Evaluation*, 2019). Prevalensi gangguan bipolar I sama antara pria dan perempuan, sedangkan pada gangguan bipolar II lebih tinggi pada perempuan dibandingkan pria. Prevalensi seumur hidup untuk spektrum gangguan bipolar sekitar 3% dan rata-rata onsetnya usia 19 tahun (Haugwitz, 2021).

Penelitian gangguan *mood* pada berbagai populasi dengan design studi non-random sampel pada 1.104 subjek dengan menggunakan instrument MDQ (*Mood Disorder Questionnaire*) di Surabaya, didapatkan hasil MDQ positif pada remaja, dewasa dan lansia berturut-turut sebesar 4,3%, 1,8%, 0,1% dan pada populasi orang tahanan, pekerja seks dan pengguna napza suntik (IDU/*Injecting Drugs User*) berturut-turut sebesar 2,8%, 1,3%, 0,5%, dengan rasio pria dibandingkan perempuan sebesar 5:6. Dari studi ini

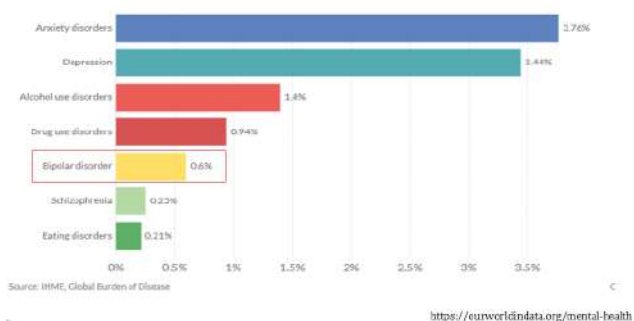
didapatkan 22% jumlah individu yang sadar bahwa mereka mempunyai masalah psikiatri dan yang berobat medis hanya 5,9%. Dari subjek yang mempunyai masalah gangguan *mood* terdapat 6,2% yang juga mengetahui ada keluarga yang mempunyai masalah gangguan *mood* yang sama (Maramis, Karimah, Yulianti, & Bessing, 2017).



Gambar 2.1 Sebaran Gangguan Bipolar di Berbagai Belahan Dunia (IHME/The Institute for Health Metrics and Evaluation, <http://www.healthdata.org/gbd/2019>).

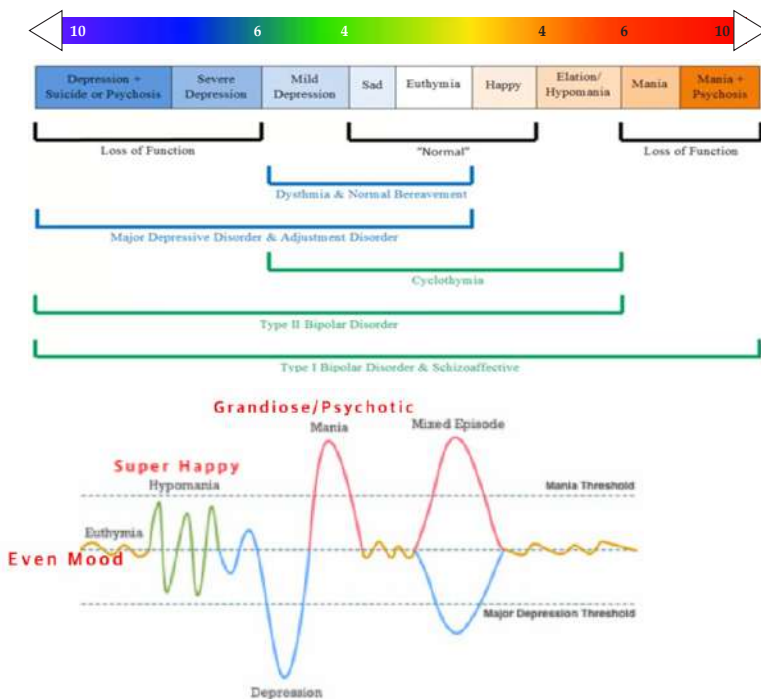
Sedangkan prevalensi gangguan bipolar pada populasi umum dibanding dengan berbagai gangguan psikiatri lainnya disajikan dalam Gambar 2.2.

Prevalensi Gangguan Bipolar dan Gangguan Mental lain



Gambar 2.2 Prevalensi Gangguan Bipolar dan Gangguan Mental Lain (IHME, Global Burden of Disease) <https://ourworldindata.org/mental-health>.

Gangguan bipolar adalah salah satu dari gangguan psikiatri yang mengenai suasana perasaan/*mood*. Gangguan ini sebagai bagian dari spektrum gangguan *mood*. Perasaan manusia yang normal dapat berubah dari gembira dan sedih, 2 jenis perasaan di antara berbagai perasaan yang ada pada manusia. Perasaan yang ekstrem sedih digambarkan dalam spektrum warna biru dan gembira dalam spektrum warna merah. Ada perbedaan pada spektrum perasaan antara rentang perasaan normal, kesedihan normal karena suatu kehilangan normal (*bereavement*), gangguan penyesuaian, distimia, gangguan depresi mayor, siklotimia, dan gangguan bipolar tipe I serta tipe II yang tergambar dalam Gambar 2.3.



Keterangan: *Mood* manusia dalam perubahan yang konstan dan terkontrol. Pada pasien gangguan bipolar dapat berfluktuasi secara dramatis dan ekstrem dari *mood* meninggi atau sangat gembira dan bersemangat pada suatu waktu berubah ke *mood* rendah atau menjadi sangat sedih dengan ide bunuh diri pada waktu lain.

Gambar 2.3 Spektrum Gangguan *Mood* (<https://medicalstate.tumblr.com/post/55964837487/phases-of-the-bipolar-spectrum-our-mood-is>)

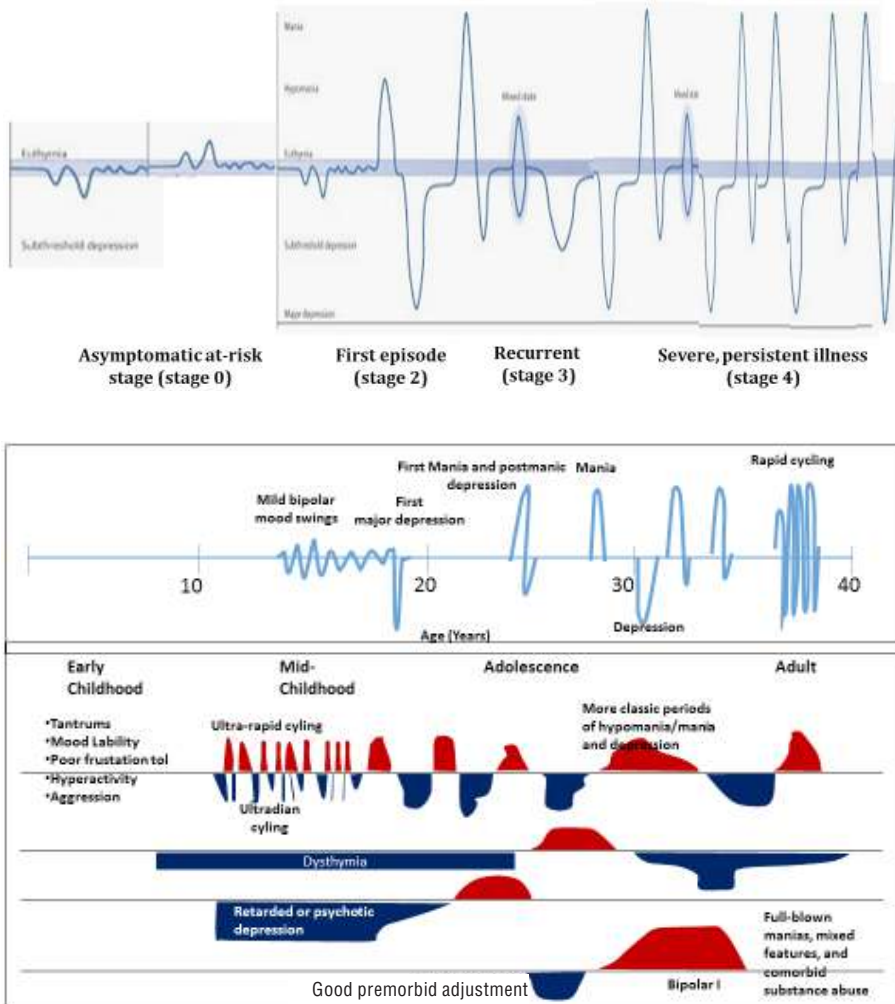
Perjalanan penyakit gangguan bipolar adalah kronis dan pengalaman tiap individu berbeda satu dengan lainnya. Dimulai dengan saat sebelum onset penyakitnya yaitu saat masa kanak, sudah dapat terjadi sub-threshold depresi juga sub-sindromal (Kupka, Hillegers & Scott, 2015). Onset penyakit pertama kali saat remaja dapat berupa gejala depresi maupun gejala manik atau hipomanik. Kondisi ini bila tidak ditangani dapat memburuk dan menjadi episode campuran juga siklus cepat. Perlu diperhatikan pada pasien yang pertama kali datang berobat, klinisi perlu menanyakan tentang perjalanan penyakit sebelumnya, adakah gejala subsindromal atau gejala hipomanik atau perubahan *mood* yang tidak terlalu ekstrem namun cukup mengganggu fungsi.

Gangguan bipolar dimulai saat episode pertama yang sering terjadi saat usia remaja. Sebelumnya adalah fase tanpa gejala yang sebenarnya suatu kerentanan, bahkan mungkin sudah ada gejala subsindromal. Setelah episode pertama, biasanya diikuti episode yang berganti antara *mood* meninggi dan *mood* menurun dalam fase kekambuhan. Pada fase ini perlu penanganan yang tepat dan berkesinambungan untuk mengembalikan ke fase *mood* yang stabil dan normal. Mempertahankan dalam fase rumatan agar terus dalam kesembuhan, tidak terjadi gejala subsindromal bahkan kekambuhan. Bila fase ini tidak ditangani dengan baik maka penyakit akan menetap dan bertambah parah serta mengalami penurunan fungsi sehari-hari.

Gambaran penyakit yang parah dapat berupa siklus cepat dan episode campuran. Penanganan yang tepat dapat mengatasi terjadinya keparahan ini. Di antara berbagai episode terdapat fase remisi di mana *mood* normal. Upaya penanganan adalah menetapkan fase *mood* normal ini selama mungkin dan sepanjang waktu kehidupannya.

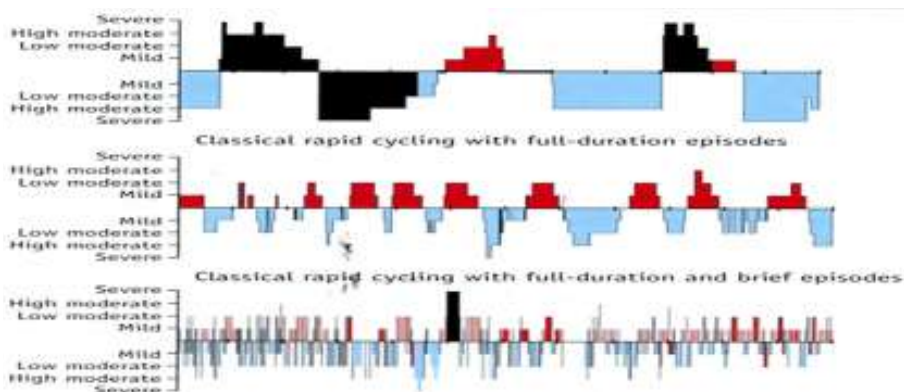
Selain intensitas perasaan, juga dilihat frekuensi perubahannya. Siklus cepat dapat terjadi dengan berbagai frekuensi siklus dapat dinilai dari *mood* chart yang dilakukan setiap hari menggunakan *National Institute Mental Health Life Chart Bipolar Disorder*. Perubahan siklus yang klasik adalah setahun berganti perasaan depresi dan mania atau sebaliknya. Namun, dapat terjadi perubahan yang lebih cepat dalam setahun terjadi 4 kali perubahan disebut siklus cepat (*rapid cycling*). Ada lagi perubahan yang lebih cepat lagi dalam sebulan terjadi 4 kali perubahan disebut siklus

ultra cepat (*ultra-rapid cycling*) dan bila dalam seminggu perubahan terjadi lebih dari 4 kali disebut siklus cepat ultradian (*ultradian cycling*).



Keterangan: Dalam berbagai bentuk perjalanan dari individu yang mengalami gangguan bipolar, ada fase gejala yang nyata baik mania maupun depresi, maupun fase episode normal atau remisi.

Gambar 2.4 Perjalanan penyakit gangguan bipolar sepanjang hidup dan fasenya (<https://medicalstate.tumblr.com/post/55964837487/phases-of-the-bipolar-spectrum-our-mood-is>)



Keterangan: berbagai siklus dan episode gangguan bipolar. Gambaran mania ditunjukkan di atas garis dan gambaran depresi di bawah garis. Warna merah menunjukkan mania atau hipomania; warna merah muda menunjukkan disorik mania atau hipomania; warna biru menunjukkan depresi; warna hitam menunjukkan hospitalisasi oleh *Stanley Foundation Bipolar Network*.

Gambar 2.5 Perjalanan penyakit gangguan bipolar (Kupka *et al.*, 2015)

Gejala gangguan bipolar berupa sekumpulan tanda (*sign*) atau gejala (*symptom*) yang bergantian antara manik, hipomanik dan depresi yang dirasakan sendiri ataupun diamati orang lain menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* dari *American Psychiatric Association (APA)* tahun 2013 dalam Chiche (2016) yang disajikan dalam Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Gejala Depresi, Hipomanik dan Manik pada Gangguan Bipolar (Chiche, 2016)

Depresi	Hipomania	Mania
Gejala Utama: ≥ 5 dari gejala tambahan DAN salah satu dari gejala utama	Gejala Utama: abnormal dan persisten, <i>mood</i> meningkat dan meluas	
Perasaan sedih (pada anak bisa berupa iritabel)	Energi yang meningkat DAN Peningkatan aktivitas yang goal directed	
Kehilangan minat dan motivasi (abulia dan avolitia) atau kehilangan kesenangan (anhedonia)	Irritable mood, euforia	

Depresi	Hipomania	Mania
Lamanya: > 2 minggu	Lamanya: berlangsung paling sedikit 4 hari berturut-turut, muncul hampir setiap hari dan hampir sepanjang hari	Lamanya: >1 minggu, muncul hampir setiap hari dan hampir sepanjang hari
Gejala Tambahan:	Gejala Tambahan: >3 gejala di bawah ini atau 4 bila <i>mood</i> irritable	
Kehilangan nafsu makan atau berat badan turun (\geq 5% dalam sebulan; pada anak berat badan tidak bertambah)	Grandiositi dan harga diri melambung	
Gangguan tidur (insomnia atau hipersomnia)	Kebutuhan tidur menurun	
Perubahan psikomotor (agitasi atau retarded)	Banyak bicara	
Kelelahan, letih, kurang tenaga (anergia), berkurangnya efisiensi dari aktivitas rutin yang dilakukan	Pikiran berpacu dan flight of ideas	
Rasa tidak berharga (worthlessness) atau rasa bersalah yang berlebihan dan tidak sesuai atau waham bersalah	Mudah terdistraksi	
Gangguan berpikir, konsentrasi dan pengambilan keputusan	Peningkatan aktivitas yang bertujuan (goal directed) atau psikomotor agitasi (non-goal directed)	
Ide kematian, ide bunuh diri atau percobaan bunuh diri	Aktivitas tak bertujuan lain dan berisiko seperti membeli barang berlebihan, seksual, investasi, dll.	
Gejalanya menimbulkan distress dan hendaya yang jelas pada fungsi sosial, pekerjaan atau memerlukan hospitalisasi agar tidak membahayakan diri dan orang lain, atau ada gejala psikotik Bukan karena gangguan skizofrenia maupun gangguan psikotik lainnya, eksklusi gejala delusi dan halusinasi yang tidak sesuai afek	Perubahannya terlihat jelas dalam fungsi, sebagai bukan ciri individu tersebut Perubahan moodnya dalam fungsi dapat diobservasi oleh orang lain Episodanya tidak terlalu parah untuk menyebabkan hendaya dalam fungsi sosial dan pekerjaan atau memerlukan hospitalisasi	Hendaya yang jelas pada fungsi sosial, pekerjaan atau memerlukan hospitalisasi agar tidak membahayakan diri dan orang lain, atau ada gejala psikotik

Depresi	Hipomania	Mania
Bukan karena penggunaan zat, napza atau obat-obatan lain dan efek sampingnya, juga kondisi medik umum (gangguan tiroid)	Bukan karena penggunaan zat, napza atau obat-obatan lain	
Tidak pernah ada episode manik atau hipomanik dan tidak memenuhi kriteria untuk episode campuran (ada gejala MDD dan episode manik hampir setiap hari paling sedikit 1 minggu, yang bukan karena penggunaan zat, Napza atau efek samping obat-obatan	Sering terdapat pada Gangguan Bipolar I tetapi bukan syarat diagnosisnya. Tetapi syarat untuk gangguan bipolar II, plus MDD	Note: 1 kali episode manik cukup untuk didiagnosis gangguan bipolar I

Gejala depresi bukan karena kesedihan karena kehilangan orang yang dicintai (*bereavement*), tetapi gejala dapat menetap lebih dari 2 bulan dan dicirikan oleh hendaya dalam fungsi, preokupasi pada rasa tidak berharga, ide bunuh diri, gejala psikotik atau psikomotor retardasi. Perlu dinilai kesesuaian dengan norma dan kultur dan riwayat individual (Chiche, 2016).

Gejala depresi yang ada perlu dievaluasi apakah terdapat gejala hipomania, bila ada maka diagnosis gangguan bipolar tipe II dapat ditegakkan. Bila ada gejala mania maka diagnosis Gangguan Bipolar tipe I dapat ditegakkan. Bila tidak ada gejala manik maupun hipomanik, indikasi untuk diagnosis gangguan depresi mayor, bukan gangguan bipolar.

Jauh sebelum gejala gangguan bipolar menjadi nyata dan terdeteksi dengan jelas, sudah terjadi gejala yang dialami individu yang bersangkutan yang disebut sebagai gejala prodromal. Dari penelitian oleh Correll *et al.* didapatkan gejala prodromal manik secara konservatif terdiri dari ≥ 3 gejala berlangsung rata-rata 10.3 ± 14.4 bulan 95% CI 6,3-14,4 dan pada 65,4% individu terdapat gejala tersebut ≥ 4 bulan. Di antara gejala prodromal yang dilaporkan pada $\geq 50\%$ anak muda, terdapat 3 gejala subthreshold manik seperti iritabilitas 61,5%, pikiran berpacu 59,6%, peningkatan energi dan aktivitas 50%; 2 gejala tidak spesifik yaitu penurunan fungsi di sekolah dan pekerjaan sebanyak 65,4% dan *mood swing* atau labil sebesar

57,7% dan semuanya mempunyai gejala perasaan depresi 53,8% atau gejala subthreshold manik/depresi yaitu inatensi 51,9% (Correll *et al.*, 2014).



Gambar 2.6 Gejala Depresi dan Manik Serta Hipomanik dalam Bagan Singkat (modifikasi dan terjemahan dari <https://www.indiatoday.in/information/story/here-s-all-you-need-to-know-about-bipolar-disorder-from-the-expert-1732981-2020-10-19>)

Indonesia dengan jumlah penduduk terbesar di ASEAN terdiri dari 34 propinsi mempunyai prevalensi gangguan emosi 6,0%, data dari Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Data ini tidak spesifik menunjukkan prevalensi depresi. Studi lain di Surabaya pada berbagai populasi secara non-random menggunakan MINI ICD-10 mendapatkan persentase depresi di populasi umum sebesar 5,1% berbeda bermakna ($\chi^2=33,729$, $p=0,000$) dibandingkan populasi berisiko (tahanan, pekerja seks komersial dan pengguna napza suntik) sebesar 15,4%. Item gejala depresi untuk yang terskrining depresi positif mempunyai persentase yang tidak berbeda untuk populasi umum dibandingkan populasi berisiko tinggi, namun pada gejala perasaan bersalah dan menyalahkan diri sendiri berbeda bermakna ($\chi^2=4.191$, $p=0,041$) lebih tinggi pada populasi berisiko sebesar 95,9% dibandingkan populasi umum sebesar 84,4%. Tidak ada perbedaan bermakna pada usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status pernikahan dan penghasilan

di antara kedua kelompok berisiko dan populasi umum (Maramis *et al.*, 2020).

Dari populasi yang terskrining depresi positif, tidak ada perbedaan gejala antara pria dan perempuan, juga di antara semua partisipan yang depresi negatif. Ada perbedaan bermakna ($\chi^2=7,826$, $p=0,005$) antara pria dan perempuan pada gejala ide bunuh diri, pria (10,3%) lebih tinggi bermakna dibandingkan perempuan (5,7%) untuk semua partisipan, juga pada mereka yang terskrining depresi positif pria (31,1%) dan perempuan (10,3%) terdapat perbedaan bermakna ($\chi^2=7,550$, $p=0,006$), tetapi tidak untuk partisipan yang depresi negatif (pria=7,7%, perempuan=5,3%, χ^2 2,320, $p=0,128$). Dari hasil ini menunjukkan perbedaan gender tidak pada semua gejala depresi yang dialami. Hanya pada gejala ide bunuh diri lebih sering pada pria, khususnya yang terskrining depresi positif. Dari studi lain ini agak kontradiksi, di mana ide bunuh diri lebih banyak pada perempuan, walaupun pria lebih banyak melakukan bunuh diri, kemungkinan ada peran faktor kultur dan psikososial (Maramis *et al.*, 2020).

Hal yang menarik adalah dari 10 gejala depresi yang dinilai, di antara kedua kelompok risiko tinggi dan populasi umum tanpa melihat depresi positif atau negatif, terdapat 8 gejala pertama berbeda bermakna rata-rata sekitar 12% lebih tinggi persentase untuk semua gejala pada populasi risiko tinggi, tetapi tidak berbeda pada 2 gejala terakhir yaitu kesulitan berpikir, berkonsentrasi atau membuat keputusan dan gejala ide bunuh diri, *self-harm*, atau berharap kematian. Berarti 2 gejala terakhir ini sama antara kelompok risiko tinggi dan populasi umum (Maramis *et al.*, 2020).

Studi di negara-negara Asia tentang pola gejala depresi sebagai bagian dari proyek *Research on Asia Psychotropic Prescription–Antidepressant* 2013 (REAP-AD), suatu studi investigasi *pharmaco-epidemiological* dari pola persepan obat psikotropika pada pasien depresi mayor, melibatkan 42 pusat psikiatri dan 10 negara Asia yaitu China, Hong Kong, India, Indonesia, Jepang, Korea, Malaysia, Singapura, Taiwan, dan Thailand, mendapatkan tampilan dari gejala depresi yang menetap adalah kesedihan, kehilangan minat dan insomnia terlepas dari regio, negara, serta tingkat pendapatan. Dari total 2.320 pasien yang menggunakan antidepresan, sebanyak 1.400 pasien didiagnosis depresi, 8,6% gangguan afektif bipolar dengan episode depresi, 62,8% episode depresi, 20,7% gangguan depresi

berulang, 5,9% gangguan *mood* menetap, dan 1,9% gangguan *mood* lainnya. Ada perbedaan bermakna dalam tampilan gejala depresi di antara negara yang beda penghasilan. Tampilan gejala depresi dari negara berpenghasilan tinggi lebih menunjukkan kluster gejala vegetatif, subjek dari negara berpenghasilan menengah atas menunjukkan kluster gejala *mood* dan gejala kognitif, sedangkan subjek dari negara berpenghasilan menengah bawah menunjukkan kluster gejala kognitif dan kurang gejala *mood*. Jadi, gejala fisik atau vegetatif lebih dilaporkan pada mereka dari negara berpenghasilan tinggi, sedangkan gejala depresi, kognitif, pikiran, dan perilaku bunuh diri lebih sering pada negara berpenghasilan rendah (Chee *et al.*, 2015).

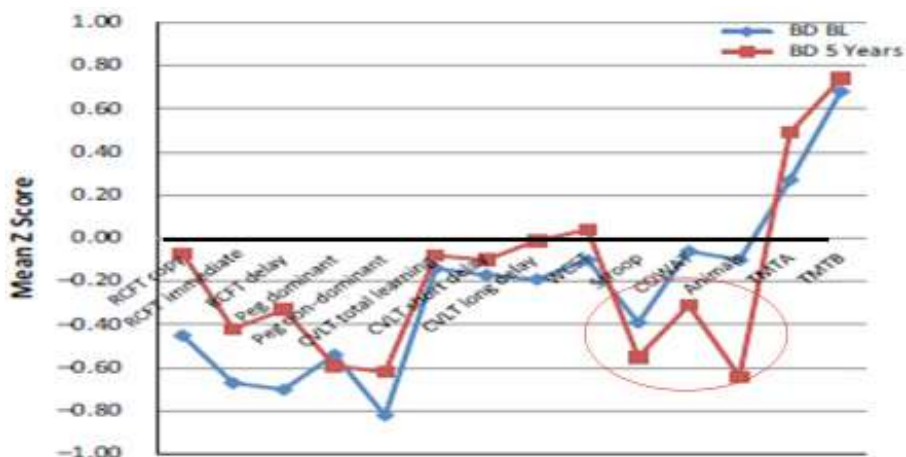
FUNGSI KOGNITIF SEBAGAI GEJALA UTAMA

Fungsi kognitif sangat penting dalam memproses informasi dari luar maupun dalam diri seseorang yang dipersepsi dan individu dapat menghadapi dan mengatasi kejadian kehidupan dan menjadi lebih 'kebal' (*resilient*). Gangguan kognitif dapat mendahului gejala gangguan depresi dan dapat berupa kognitif defisit maupun bias kognitif atau distorsi kognitif (Maramis *et al.*, 2020).

Telah diketahui dengan jelas bahwa individu gangguan bipolar sangat khas mempunyai pencapaian skor tes neuropsikologi yang rendah bila dibanding dengan individu sehat/normal pada banyak domain kognitif termasuk perhatian, memori, kecepatan psikomotor dan fungsi eksekutif. Kondisi defisit kognitif ini berubah dari waktu ke waktu. Pasien gangguan bipolar cenderung mempunyai hendaya kognitif dan hendaya fungsi yang buruk serta angka demensia yang lebih tinggi. Hasil ini membawa pada asumsi bahwa individu bipolar mungkin meningkat risiko untuk terjadinya penurunan kognitif karena mengalami perburukan dan progresivitas (Hinrichs *et al.*, 2017).

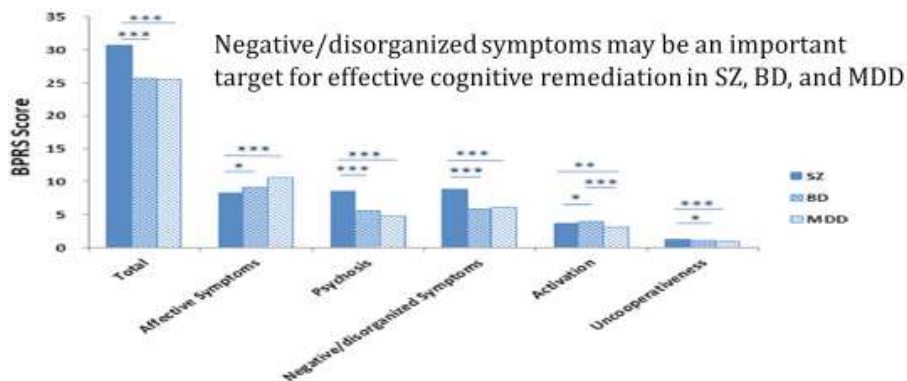
Kemampuan intelektual awal yang lebih tinggi berhubungan dengan hasil tes kognitif yang lebih stabil pada pasien gangguan bipolar dengan rekaman perubahan penurunan kognitif yang sama dari waktu ke waktu. Pada individu dengan IQ dan pendidikan yang rendah berkaitan dengan penurunan fungsi kognitif yang bertambah pada domain spesifik. Jadi,

dasar intelektual sebelum gangguan bipolar yang lebih tinggi merupakan faktor protektif terhadap terjadinya penurunan kognitif dari waktu ke waktu pada pasien gangguan bipolar. Ini disebut *Cognitive Reserve* (CR). CR merupakan faktor yang penting yang berkontribusi pada performa neuropsikologi pasien gangguan bipolar. Teori CR menegaskan bahwa Sebagian individu mempunyai otak yang lebih resilien dari pada lainnya yang lebih tahan terhadap jejas dan perubahan patologis sebelum terjadi gejala perilaku. Kondisi ini diduga karena lebih terjadi akumulasi dari lebih efisien, lebih besar dan kuat pada jaringan sarafnya. Karena CR tidak dapat dikuantifikasi, maka kewajiban menilai kemampuan intelektual sebelum sakit, pendidikan, pencapaian kerja, dan aktivitas waktu luang digunakan sebagai variabel standar dalam mengukur CR (Hinrichs *et al.*, 2017).



Keterangan: rata-rata skor tes neuropsikologi pada baseline (BL) (Z-score) dan pada 5 tahun kemudian pada pasien gangguan bipolar. Semua kontrol sehat/normal sebagai Z-score 0 (nol). RCFT=Ray-Osterrich Complex Figure Stage copy, immediate memory dan delay memory; Peg-Pegboard speed dominant hand, non-dominant hand; CVLT=California Verbal Learning Test total learning, short delay free recall, long delay free recall; WCST=Wisconsin Card Sort Test total correct; Stroop=Stroop Color/Word interference total; COWAT=Controlled Oral Word Association Test: semantic fluency, animals; TMT-A=Trail Making Test A; TMT-B=Trail Making Test B. Terjadi penurunan fungsi eksekutif, kecepatan psikomotor, perhatian, memori dalam tingkat tertentu.

Gambar 2.7 Fungsi kognitif pada pasien Gangguan Bipolar saat *baseline* dan 5 tahun kemudian (Hinrichs *et al.*, 2017)



Keterangan: skor total dari *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) dan skor faktor menurut diagnosis. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$. Kelompok pasien gangguan skizofrenia, bipolar dan depresi mayor berbeda skor total BPRS. Pada dimensi gejala afektif, psikosis, gejala negatif/'disorganized', gejala tidak kooperatif tidak berbeda satu dengan lainnya, sedangkan gejala aktivasi berbeda antara ketiga gangguan.

Gambar 2.8 Keparahan disfungsi kognitif berhubungan dengan domain gejala negatif atau 'disorganized' pada gangguan skizofrenia, bipolar dan depresi mayor (Zhu *et al.*, 2019)

Disfungsi kognitif yang terjadi pada gangguan bipolar lebih berat dari pada gangguan depresi mayor dan lebih ringan dibandingkan gangguan skizofrenia. CB (TMT-A, *symbol coding*, *spatial span*, *letter-number span*, HVLT-R, Mazes dan CPT-IP dan WCST (CR, CC, TE dan NPE) pada semua gangguan skizofrenia, bipolar dan depresi mayor dibandingkan kelompok normal. Gejala negatif/'disorganized' berkorelasi secara positif dengan gangguan kognitif pada ketiga gangguan ini dan merupakan prediktor yang bermakna untuk performa dari beberapa tes kognitif seperti perhatian, proses belajar verbal, pemikiran sebab akibat dan pemecahan masalah, serta fungsi eksekutif. Jadi, keparahan disfungsi kognitif berkorelasi dengan dimensi tertentu dari psikopatologi khususnya gejala negatif/'disorganized' (Zhu *et al.*, 2019).

Ada sekitar 40–60% pasien bipolar menunjukkan hendaya neurokognitif (Solé *et al.*, 2017). Hendaya kognitif pada gangguan bipolar terjadi sebelum, saat penyakitnya muncul dan terus ada dalam tingkat tertentu pada saat telah remisi. Saat remisi menunjukkan hendaya kognitif yang relative spesifik pada perhatian, memori kerja, memori verbal,

kecepatan memproses informasi, dan fungsi eksekutif (Lima *et al.*, 2014) yang disebabkan karena daerah fungsi korteks posterior (lobus temporal) minim terjadi perbaikan walaupun fungsi lobus frontalis terjadi perbaikan (Rubinsztein, Michael, Paykel, & Sahakian, 2000). Semua kondisi *mood* dari gangguan bipolar berhubungan dengan hendaya kognitif. Namun keadaan eutimik pada saat remisi mengalami hendaya paling minimal dibandingkan kondisi *mood* lainnya. Ada asosiasi yang kuat antara faktor-faktor klinis seperti lama penyakit, jumlah episode, gejala *mood* residual, dan komorbiditas dengan hendaya kognitif pada gangguan bipolar fase remisi, walaupun faktor-faktor ini tidak sepenuhnya berperan pada defisit kognitif. Hendaya kognitif khususnya proses belajar verbal dan fungsi eksekutif berkontribusi pada buruknya fungsi sehari-hari, psikososial, dan pekerjaan (Lima *et al.*, 2014).

Hendaya fungsi kognitif dapat menjadi mediator yang buruk dari luaran psikososial dan prediktor yang buruk untuk luaran pekerjaan dan tampilan (de Siqueira Rotenberg, Beraldi, Okawa Belizario, & Lafer, 2020). Mediator adalah suatu variabel yang bekerja di antara 2 variabel lain (Bhandari, 2021). Ada beberapa moderator dari kognitif defisit pada gangguan bipolar yaitu: pencapaian pendidikan dan intelegensi premorbid (sebagai keharusan dari *Cognitive Reserve/CR*), gejala klinis (remisi atau episode akut/eksaserbasi akut), gejala depresi subklinis, gejala psikotik, subtype gangguan bipolar, komorbiditas medis atau psikiatri, lama sakit (sifat kronik), jumlah episode, pengobatan, dan trauma masa kanak (Solé *et al.*, 2017). Moderator adalah variabel yang bekerja terhadap relasi antara 2 variabel dan mengubah arah hubungan atau kekuatan hubungannya (Bhandari, 2021). Pada dekade terakhir terdapat bukti terjadi hendaya kognisi sosial bahkan saat periode remisi. Kognisi sosial sangat penting dalam relasi kehidupan (Bora *et al.*, 2016; Rotenberg *et al.*, 2020).

Kognisi sosial adalah bagaimana otak berfungsi mendukung proses kognitif yang mendasari perilaku sosial dan mencakup suatu proses yang kompleks untuk melakukan interaksi sosial yang adaptif (Mitchell & Young, 2016). Kognisi sosial dibagi menjadi 2 tahap pemrosesan, yang melibatkan mengenali (*recognition*) dan persepsi dari tanda-tanda emosi sosial, termasuk ekspresi wajah, intonasi suara, dan gesture atau gerak tubuh dan proses yang lebih tinggi yang termasuk menyimpulkan tentang

status mental orang lain, termasuk atribusi status mental, empati dan regulasi emosi (Lee *et al.*, 2013).

Kemampuan ini merepresentasikan kondisi somatik internal, pengetahuan tentang diri dan orang lain, motivasi interpersonal dan respons yang sesuai terhadap informasi emosi-sosial. *The National Institute of Mental Health* (NIMH) mengidentifikasi 5 domain utama untuk kognisi sosial yaitu: *Theory of Mind* (ToM), persepsi sosial, pengetahuan sosial, bias atribusi (*attribution bias*) dan pemrosesan emosi. ToM adalah suatu konstruksi kognisi sosial yang disebut sebagai *mentalizing*, yaitu kemampuan kognitif untuk mengambil kesimpulan tentang kondisi mental orang lain dan diri sendiri dengan memperhitungkan pikiran, perasaan dan intensi atau niatan (Rotenberg *et al.*, 2020). Jadi, kognisi sosial adalah suatu keterampilan operasi mental yang mendasari interaksi sosial termasuk mempersepsi, menginterpretasi dan melakukan respons dengan tepat terhadap niatan, sifat dan perilaku orang lain sehingga keterampilan ini penting untuk interaksi sosial yang berhasil dan dapat berfungsi sosial dengan baik (Mitchell & Young, 2016).

ToM penting untuk perkembangan dan interaksi sosial yang mendasari kemampuan untuk bekerja sama, berempati, dan antisipasi yang akurat dari perilaku orang lain. ToM pada pasien gangguan bipolar yang remisi masih terganggu, walaupun pada saat akut lebih terganggu dan menjadi potensi sebagai endofenotipe (istilah yang dikemukakan oleh John dan Kenneth R. Lewis pada tahun 1966, memisahkan gejala perilaku pada fenotipe yang lebih stabil dengan koneksi genetik yang jelas, dengan kata lain menghubungkan urutan genetik dengan emosi, kognitif atau manifestasi perilaku keluar) dari gangguan bipolar. Studi tentang ToM dilakukan oleh Doody *et al.* (1998), terjadi defisit ToM pada verbal ToM dibandingkan visual ToM. Gangguan ToM dapat menjadi *trait-marker* dari gangguan bipolar (Rotenberg *et al.*, 2020).

Dibanding dengan pasien skizofrenia, hendaya kognisi sosial pasien gangguan bipolar sama namun lebih ringan. Hendaya ToM juga sama, terlepas dari gejala atau kondisi psikotik, sehingga menguatkan adanya tumpang tindih secara dasar genetik dari keduanya. Perbedaan lebih bermakna dengan pasien episode depresi, namun dibandingkan pasien episode manik lebih tidak terlalu bermakna (Mitchell & Young, 2016).

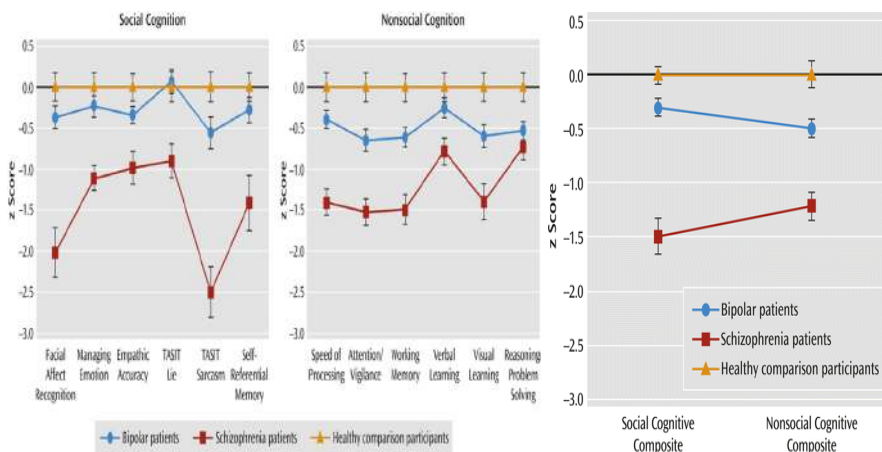
Pasien gangguan bipolar dibandingkan pasien skizofrenia pada domain kognisi sosial dan domain kognisi non-sosial menunjukkan kurang mengalami hendaya dalam kognisi sosial dibandingkan kognisi non-sosialnya, sedangkan pasien skizofrenia sebaliknya lebih hendaya pada kognisi sosialnya, walaupun pada keduanya, semuanya domain terjadi gangguan. Area di otak yang terlibat dalam hendaya kognisi sosial adalah korteks medial prefrontal dan *junction temporo-parietal* (Lee *et al.*, 2013).

Lebih lanjut tentang hendaya kognitif pada gangguan skizofrenia lebih buruk pada persepsi emosi saat dites dengan Ekman dan TASIT Emotion Evaluation tests dibandingkan gangguan bipolar dan individu normal. Gangguan pada defisit ToM misalnya persepsi sarkasme dan kebohongan hasilnya sama antara skizofrenia dan gangguan bipolar dibandingkan individu normal. Tentang strategi mengolah perasaan, terdapat perbedaan pada skizofrenia terikat dengan *catastrophizing* dan *rumination*, sedangkan gangguan bipolar lebih pada menyalahkan diri sendiri dan kurang terikat dengan *positive reappraisal* dibandingkan individu normal. Pasien skizofrenia lebih menyalahkan orang lain dibandingkan gangguan bipolar. Pada individu normal, terdapat hubungan antara kognisi sosial dengan regulasi afek. Pada pasien Skizofrenia juga terdapat defisit pengenalan emosi dasar relatif dibandingkan gangguan bipolar dan individu normal (Rowland *et al.*, 2013).

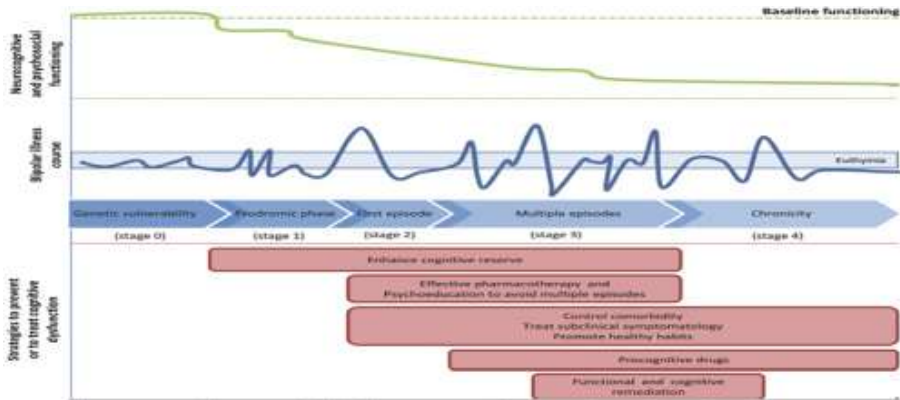
Kondisi fungsi kognitif pada gangguan bipolar seperti yang telah diketahui dari berbagai penelitian dapat disebabkan karena proses gangguannya sendiri. Perjalanan penyakit gangguan bipolar berhubungan dengan perburukan saraf. Oleh sebab itu, penanganan disfungsi kognitif perlu dilakukan sejak dini agar dapat mencegah perburukan saraf yang progresif dan kepatuhan berobat adalah kunci untuk mendapatkan hasil pengobatan yang optimal dan dapat berfungsi sehari-hari. Penurunan neurokognitif dan fungsi psikososial terjadi sepanjang perjalanan penyakit gangguan bipolar dalam berbagai episode dan kekambuhan disela episode eutimia dari fase kerentanan genetik, prodromal, episode pertama, episode multiple saat kekambuhan dan menuju ke fase kronis yang perlu diusahakan stabil dan remisi dalam eutimia. Strategi kognitifnya adalah peningkatan *cognitive reserve*, pemberian farmakoterapi dan psikoedukasi kepatuhan berobat, pencegahan kekambuhan, menangani komorbiditas,

gejala sub-sindromal dan meningkatkan pola kebiasaan hidup yang sehat, penambahan obat-obatan pro-kognitif, dan remediasi fungsi dan kognitif. Berbagai strategi ini dilakukan sesuai dengan fase perjalanan penyakitnya (Solé *et al.*, 2017).

Efek dari remediasi kognitif untuk disfungsi kognitif pada pasien gangguan bipolar yang remisi parsial atau sempurna. Intervensi psikososial dan dikombinasikan dengan farmakoterapi seharusnya dipertimbangkan untuk meningkatkan kognisi dan meningkatkan tingkat fungsi (Demant *et al.*, 2013; Lima *et al.*, 2014).



Gambar 2.9 Gambar kiri: profil tampilan Kognisi sosial dan non-sosial pada pasien gangguan bipolar dan skizofrenia dibandingkan individu normal. TASIT=*The Awareness of Social Inference Test, Part III*. Gambar kanan: secara keseluruhan, tingkat hendaya pada domain kognisis sosial dan non-sosial pada gangguan bipolar dan skizofrenia dibandingkan orang sehat (Lee *et al.*, 2013)



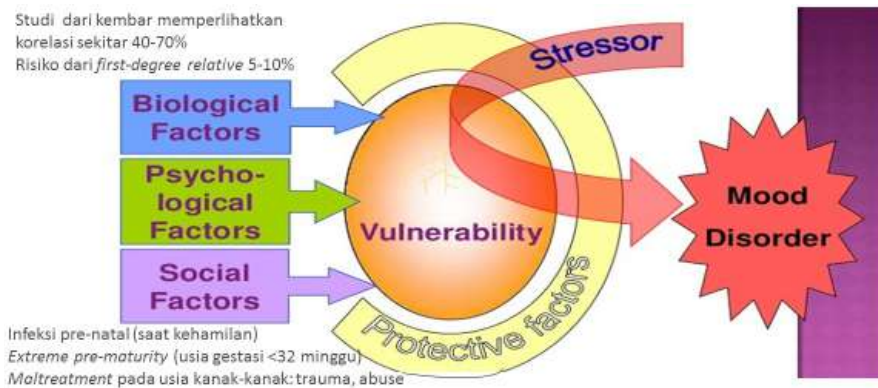
Gambar 2.10 Progresivitas saraf pada gangguan bipolar dan strategi pencegahan atau penanganan disfungsi kognitif (Solé *et al.*, 2017)

PENYEBAB GANGGUAN BIPOLAR

Banyak pasien dan keluarga mempertanyakan mengapa terjadi gangguan bipolar pada salah satu anggota keluarganya. Sering mereka mengatakan, tidak ada dari keluarga kami yang punya penyakit seperti ini. Apa penyebabnya? Hingga saat ini penyebab mengapa sesungguhnya gangguan bipolar terjadi masih belum jelas benar. Ada banyak faktor dengan penyebab yang belum jelas. Pengetahuan tentang faktor potensi risiko membuat klinisi mengidentifikasi pasien yang lebih mungkin menjadi gangguan bipolar yang nanti memerlukan investigasi, pemantauan dan perhatian saat memberikan pengobatan. Idealnya, mengidentifikasi langsung faktor kausatif gangguan bipolar memungkinkan intervensi pada tingkat individu atau populasi untuk mencegah perkembangan penyakit dan meningkatkan luaran melalui penanganan dini. Walau ditemukan faktor genetik yang bervariasi dan faktor risiko lingkungan, namun risiko tambahan dari individual ada dan tidak spesifik untuk gangguan bipolar tetapi berhubungan dengan gangguan mental lain. Dari studi epidemiologi didapatkan bahwa prevalensi seumur hidup dari gangguan bipolar tipe I adalah 1% pada populasi umum. Dari studi potong lintang pada 11 negara menemukan prevalensi spektrum disorder adalah 2,4% dengan prevalensi

gangguan bipolar tipe I sebesar 0,6% dan gangguan bipolar tipe II sebesar 0,4% (Rowland & Marwaha, 2018).

Ada dasar genetik dari gangguan bipolar jelas sejak adanya penelitian yang pertama kali pada keluarga dan studi anak kembar identik beberapa tahun lalu. Angka konkordansi (keberadaan *trait* yang sama pada pasangan anak kembar) kembar identik untuk gangguan bipolar antara 40–70% dengan estimasi heritabilitas mencapai 90% (Maletic & Raison, 2014).

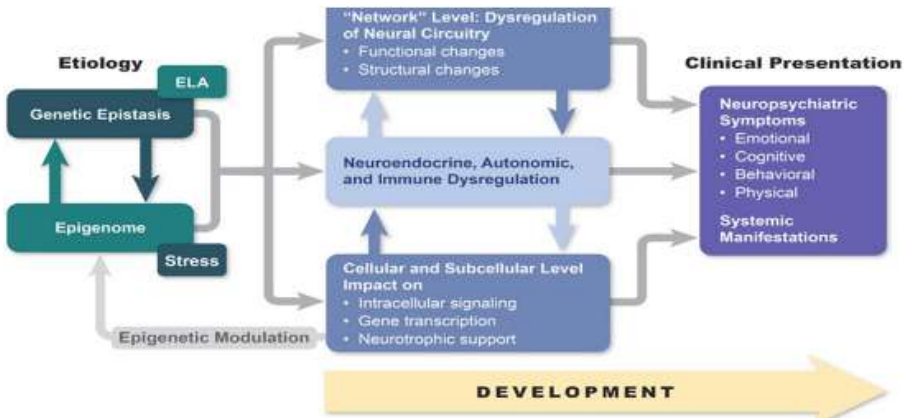


Keterangan: mekanisme interaksi faktor risiko (faktor kerentanan dan protektif) dari individu juga mendukung terjadinya gangguan bipolar dengan adanya stresor pencetus

Gambar 2.11 Peran interaksi gene (faktor biologi) dan lingkungan (faktor psikososial) (Digambarkan dari Rowland & Marwaha, 2018)

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs/dibaca snips) adalah variasi tipe genetik yang paling umum di antara manusia. Setiap SNP merepresentasikan bangunan DNA tunggal yang berbeda yang disebut *nucleotide*. Ada lebih dari 100 million SNPs di populasi dunia yang sering ditemukan dalam DNA di antara gen. Dapat menjadi marker biologi dan membantu untuk melokalisir gen yang berasosiasi dengan penyakit. Bila SNPs terjadi dalam sebuah gen atau dalam regio regulatori dekat gen, maka peran langsung terhadap penyakit dengan memengaruhi fungsi gen. Banyak SNPs tidak mempunyai efek pada perkembangan kesehatan manusia. Namun dari berbagai studi dapat memprediksi respons individu terhadap obat-obatan tertentu, kerentanan terhadap

faktor lingkungan misalnya toksin dan risiko untuk menjadi penyakit tertentu. SNPs juga dapat untuk mengetahui inheriten dari gen penyakit di dalam keluarga. (*MedlinePlus Genetics*, n.d.) Faktor risiko SNPs untuk gangguan bipolar terbukti sulit diidentifikasi. Namun dari pendekatan *genome-wide association study* (GWAS) 'gold standard' menunjukkan SNP yang konsisten dan jalur genetik untuk gangguan bipolar I. Menariknya, walaupun ada perbedaan risiko genetik antara gangguan bipolar dengan gangguan psikiatri lainnya, ditemukan adanya tumpeng tindih genetik yang tinggi di antara kondisi-kondisi tersebut. Tumpang tindih yang jelas antara skizofrenia, gangguan bipolar dan gangguan depresi mayor (MDD) dan studi GWAS menunjukkan bahwa gangguan bipolar lebih dekat secara genetic dengan skizofrenia daripada MDD. Model deskriptif dari gangguan *mood* menawarkan hanya pedoman penanganan minimal. Model keterhubungan genotipe, modifikasi epigenetik dan perubahan multiple level dari perubahan endo-fenotipe kepada persentase klinis akan memberi jalan pada kesuksesan penanganan. Model ini menyatakan berbagai patofisiologis dari gangguan *mood* dan memberikan kesempatan untuk pendekatan terapi individu berdasarkan hubungan antara konstelasi gejala, genetik dan marker endo-fenotipe spesifik. (Maletic & Raison, 2014). Gambaran patobiologi dari gangguan bipolar digambarkan dalam bagan pada Gambar 2.12.

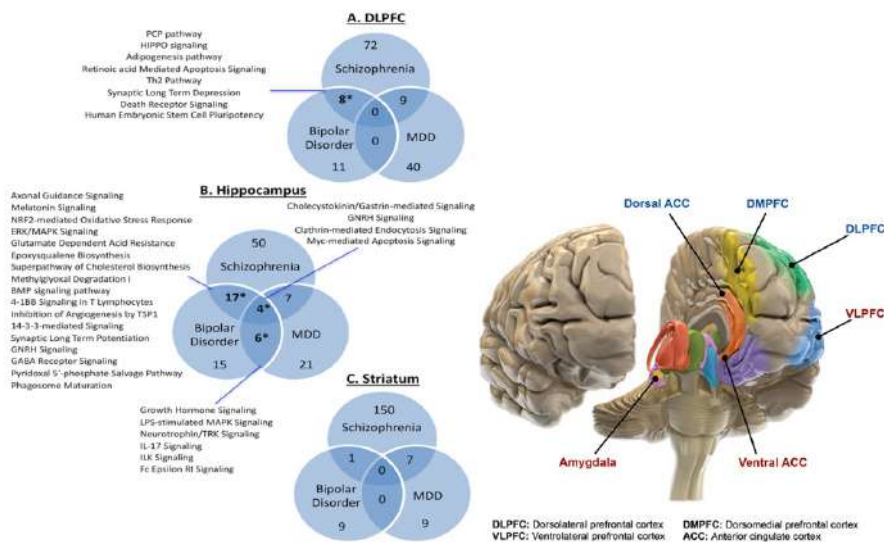


Gambar 2.12 Dasar Etiopatogenesis dalam memahami gangguan *mood* (Maletic & Raison, 2014)

Hubungan antara perubahan otak yang makroskopis dan mikroskopis (termasuk perubahan sinyal seluler dan subseluler) dan manifestasi fenotipe dari gangguan bipolar dapat membuka kemungkinan dari pengembangan pendekatan terapi yang lebih efektif dan kurang mengganggu. Diawali dengan kerentanan genetik dalam bentuk *genetic epistasis* (fenomena genetik di mana efek mutasi gen tergantung pada ada tidaknya mutasi pada satu atau lebih gen lain yang dinamakan *modifier gene*) dan *epigenome* (terdiri dari senyawa kimia yang memodifikasi atau menandai genome dalam cara menunjukkan apa yang harus dilakukan, di mana harus dilakukan dan kapan dilakukannya. Sel yang berbeda-beda mempunyai tanda epigenetik yang berbeda. Tanda epigenetik yang bukan bagian dari DNA itu sendiri, dapat diturunkan dari sel ke sel saat sel membelah dan dari satu generasi kepada generasi berikutnya). Ditambah adanya ELA (*Early Life Adversity*) dan stresor, akan terjadi perubahan struktural di jalur otak dan perubahan fungsional neurotransmitter yang merupakan karakteristik gangguan bipolar dan akan mengganggu sinyal *brain-body* dalam cara yang melibatkan fungsi autonomik, sistem neuroendokrin dan sistem imun akhirnya memunculkan gejala klinis berupa gejala neuropsikiatrik (emosi, kognitif, perilaku, fisik) dan gejala sistemik (Maletic & Raison, 2014).

Tumpang tindih area otak yang terlibat pada gangguan Skizofrenia, gangguan Bipolar dan gangguan Depresi tampak bervariasi dalam jumlah tumpang tindihnya. Diagram venn untuk DLPFC (a) *hippocampus* (b) dan striatum (c) merepresentasikan jumlah yang bertumpang tindih satu dengan lainnya. Bila tumpang tindih antara 2 gangguan bermakna secara statistik ($p < 0,05$ dengan Fisher test) (Lanz *et al.*, 2019) (Gambar 2.13 kiri). Juga area otak yang responsnya kurang atau hipoaktif dan meningkat atau hiperaktif pada studi *imaging* pada gangguan bipolar eutimik memberikan tanda bahwa ada area otak yang terlibat dalam kontrol kognisi di korteks prefrontal dan regulasi emosi seperti area limbik dan para-limbik. Daerah yang menurun responsnya atau hipoaktif berwarna biru yaitu dorsal ACC/*Anterior Cingulate Cortex*, DMPFC/*Dorso Medial PreFrontal Cortex*, dan DLPFC/*Dorso Lateral Pre Frontal Cortex*, sedangkan daerah regulasi emosi tampak respons lebih kuat/hiperaktif ditunjukkan dengan warna merah

yaitu di amigdala, VLPFC/Ventro Lateral PreFrontal Cortex dan ventral ACC/ Anterior Cingulat Cortex. (Gambar 2.13 kanan).



Gambar 2.13 Gambar kiri: tumpang tindih area otak di antara gangguan skizofrenia, gangguan bipolar dan gangguan depresi mayor. Gambar kanan: perubahan fungsional otak pada gangguan bipolar (Maletic & Raison, 2014)

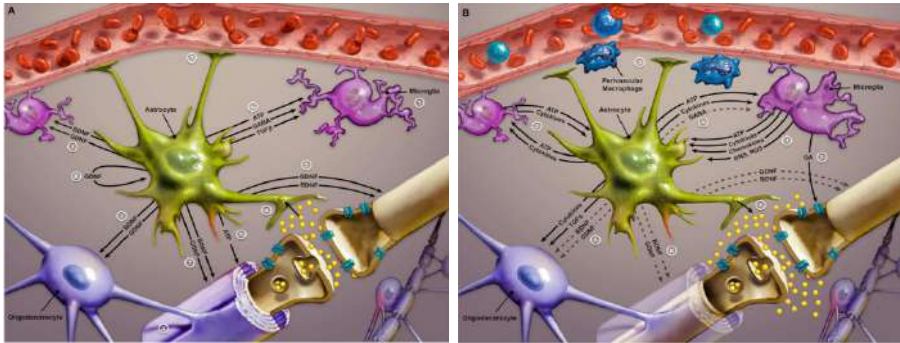
Keterlibatan sel glia pada gangguan bipolar lebih konsisten pada level seluler sehingga dapat dikatakan ada disregulasi dari sel glia pada gangguan bipolar. Interaksi saraf dan abnormalitas lebih jelas dalam elemen-elemen glia daripada saraf, antara lain mikroglia, elemen primer imunitas otak yang tampak overaktif pada gangguan bipolar. Dari beberapa studi, menunjukkan proses inflamasi meningkat di perifer baik pada fase depresi maupun manik dan kembali ke normal pada fase eutimik. Ini konsisten dengan perubahan HPA aksis menurun sensitivitas glukokortikoid yang menyebabkan aktivasi inflamasi (Maletic & Raison, 2014).

Tantangan menguak penyebab ini adalah pemikiran ilmiah yang muncul pada beberapa tahun terakhir untuk pertama kali menawarkan *"unified field theory"* dari penyebab gangguan kesehatan. Dari kenyataan bahwa tidak ada satu gen tunggal, jalur atau ketidaknormalan otak yang

dapat dinyatakan untuk kondisi gangguan itu sendiri adalah sebagai langkah yang baik untuk menjelaskan dan mengembangkan perspektif integratif pada ontologi dan patogenesis (Maletic & Raison, 2014).

Dari dinamika interaksi antara mikroglia, astroglia dan oligodendroglia secara alamiah, semua memengaruhi aktivitas sinaps yang penting untuk fungsi mental. Gangguan bipolar suatu gangguan psikiatri secara umum sulit mendiagnosis secara monolitik atau memberikan kriteria fisiologis. Interaksi ini terbukti dipengaruhi oleh transmisi neuron seperti immune, endokrin dan sinyal neurotropik. Keseluruhan dari sinyal ini memengaruhi kaskade sinyal intrasel yang pada akhirnya memulai ekspresi gen yang menyebabkan perubahan fungsi dari waktu ke waktu mengubah struktur otak. Sebagai akibatnya mengganggu *homeostatic* (baca *homeodynamic*) dari banyak fungsi pada berbagai tingkatan dari tingkat molekuler hingga lingkungan, sekali terjadi perubahan maladaptive akan menjadi perubahan maladaptif fungsi lainnya dan ini terjadi pada gangguan bipolar. Perubahan makroskopis mencetus perubahan mikroskopis dan sebaliknya, tidak peduli mana yang lebih dulu (Maletic & Raison, 2014).

Pengetahuan ini dapat memperjelas pemahaman kita tentang gangguan bipolar dan bagaimana menanganinya walaupun belum sepenuhnya berbasis bukti dan terintegrasi. Diperlukan pengembangan secara bermakna dan mengganti diagnosis unidimensional (seperti diagnosis secara fenomenologikal murni) dan statik (berdasarkan asumsi bahwa penampilan dan patofisiologi mendasari penyakit tidak berevolusi dari waktu ke waktu), juga pendekatan penanganan dengan strategi dinamis dan terintegrasi (termasuk elemen psikoterapi, psikofarmakoterapi, olahraga, nutrisi, meditasi, pengobatan relasi, dan lain-lain) juga penanganan multi-level (berdasarkan fenomeologi, *neuroimaging*, evaluasi genetika dan biokimia). Lebih kompleks dan luas lagi dalam perspektif kedokteran masyarakat, perlu penanganan multidisiplin (psikiater, disiplin ilmu kedokteran lain, dokter umum, psikolog klinis, paramedis, pekerja sosial, terapis okupasi, konselor, dan sebagainya) serta multisektoral (sektor kesehatan, sosial, pendidikan, keagamaan, ekonomi, keamanan, baik pemerintah dan non-pemerintah).



Keterangan: Tampak relasi sel glia dengan saraf glutamate yang khas. Sel glia berfungsi penting untuk mempertahankan dan mengoptimalkan kerja fungsi saraf di susunan saraf pusat. Ada 3 jenis sel glia yaitu mikroglia, oligodendrosit dan astroglia. Mikroglia bekerja sebagai duta besar dari sistem imun (1) memonitor sinyal inflamasi perifer. Oligodendrosit mengoptimalkan sinyal saraf dengan mielinisasi saraf (2) Astrofit melayani sejumlah fungsi saraf termasuk mempertahankan *blood-brain barrier* dan memfasilitasi dari *coupling* neurovaskular (3) memproteksi dari sinaps neuron (4) dengan membersihkan kelebihan ion untuk membuat angka hantaran sinyal menetap dan mengambil glutamate yang berlebihan sebelum difusi keluar sinaps untuk berikatan dengan reseptor NMDA ekstrasinaps (berimplikasi dalam toksisitas saraf); (5) melepaskan ATP untuk menurunkan pelepasan glutamat di saraf; (6) meredakan dan menstabilkan mikroglia melalui pelepasan ATP, GABA dan TGF- β ; memberikan dukungan faktor trofik melalui BDNF dan GDNF untuk saraf, mikroglia dan oligodendrosit (7).

Gambar 2.14 Interaksi glial-neuron pada kondisi normal tanpa inflamasi (Maletic & Raison, 2014)

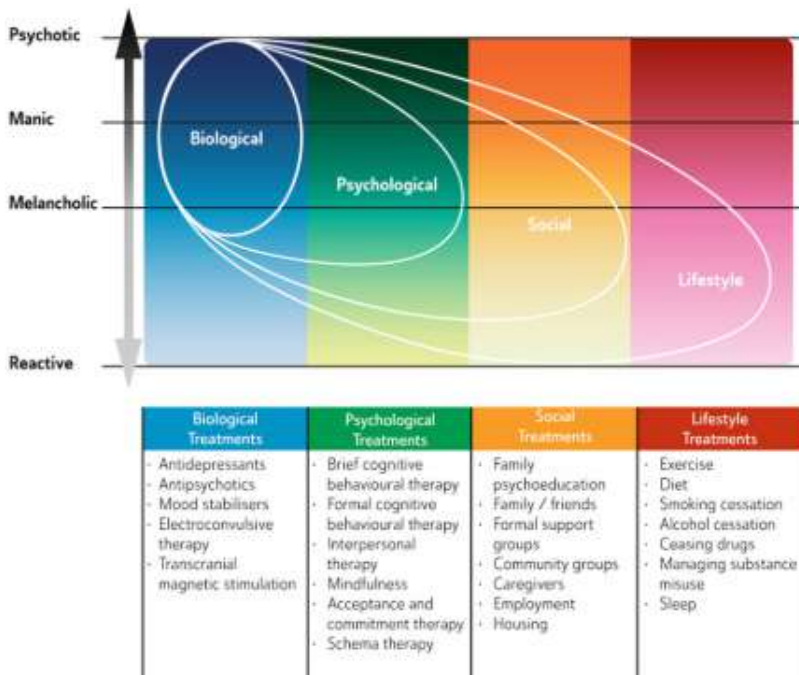
PELAYANAN YANG TERINTEGRASI DAN KOMPREHENSIF

Gangguan bipolar sebagai isu kesehatan mental mayor dan sebagai area yang belum mendapatkan kebutuhan klinis dan penelitian. Beban penyakit dari pasien perlu dipertimbangkan dan saat ini banyak belum disadari. Perlu dikembangkan sistem pelayanan terintegrasi termasuk aspek berikut ini (Leboyer & Kupfer, 2010).

1. Penilaian multidisiplin, sistematis dan komprehensif pada semua aspek dari gangguan bipolar mengikuti diagnosis dini berdasarkan deskripsi longitudinal kehidupan.
2. Penilaian meliputi tidak hanya dimensional dan kognitif tetapi menilai hendaya yang subsindrom dan gangguan komorbiditas dan faktor risiko medis dilakukan terintegrasi oleh tim multidisiplin, dokter,

psikiater, dan psikolog, khususnya yang bergerak dalam gangguan bipolar.

3. Program penanganan kesehatan mental yang personal sesuai data medis, pertimbangan pemilihan penstabil *mood* dengan penilaian risiko dan keuntungan, kombinasi strategi prevensi primer seperti psikoedukasi, aktivitas fisik, peningkatan diet, intervensi sekunder terapi kognitif, IPSRT, remediasi kognitif, dan teknik mengatasi stres.
4. Melakukan *monitoring* dan *follow-up* secara teratur untuk faktor risiko, dampak terapi untuk peningkatan luaran, menilai faktor risiko, dan adanya penyakit kronis lainnya.



Keterangan: model ini untuk memahami faktor yang berkontribusi dalam berkembangnya gangguan *mood* untuk melakukan perencanaan penanganan klinis. Ini meliputi perspektif biologis, psikologis dan sosial bersama faktor pola kehidupan. Secara khas gangguan *mood* termasuk gangguan bipolar berawal dari bukan hanya satu domain sehingga akibatnya rentang penanganannya juga luas meliputi seluruh faktor untuk mencapai keberhasilan pengobatan yang optimal

Gambar 2.15 Model Biopsikososial dan Pola Kehidupan (Malhi *et al.*, 2015)

BUNUH DIRI DAN GANGGUAN BIPOLAR

Perilaku bunuh diri dapat terjadi pada siapa saja, pada individu yang mengalami berbagai gangguan psikiatri maupun gangguan fisik dan dapat berakibat kematian (Tabel 2.2). Perilaku bunuh diri pada pasien depresi dapat terjadi karena putus asa karena merasa tidak ada harapan (*hopelessness*), merasa tidak ada yang dapat menolong (*helplessness*) dan merasa tidak berharga (*worthlessness*). Angka bunuh diri kasar (*crude suicide rate*) per 100.000 penduduk untuk semua umur di Indonesia pada tahun 2019 sebesar 2,4 (untuk pria sebesar 3,7 dan perempuan 1,1). Sedangkan angka bunuh diri yang *age-standardized* untuk semua usia per 100.000 penduduk di Indonesia pada tahun 2019 sebesar 2,6 (untuk pria sebesar 4 dan perempuan 1,2) (WHO, 2021).

Tabel 2.2 Data Rasio Kematian Akibat Bunuh Diri Pada Berbagai Kondisi Gangguan Psikiatri (WHO, 2021)

Gangguan Fisik/Psikis	Standardized Mortality Ratio*	Gangguan Fisik/Psikis	Standardized Mortality Ratio*
Gangguan makan	23.14	Penyalahgunaan alkohol	5.86
Gangguan depresi mayor	20.35	Epilepsi	5.11
Penyalahgunaan sedativa	20.34	Gangguan anak dan remaja	4.73
Penyalahgunaan campuran	19.23	Penyalahgunaan canabis	3.85
Gangguan bipolar	15.05	Cedera tulang belakang	3.82
Penyalahgunaan opioida	14.00	Non-psikotik	3.72
Distimia	12.12	Trauma kepala	3.50
Gangguan Obsesif-kompulsif	11.54	Huntington's chorea	2.90
Gangguan panik	10.00	Multiple sclerosis	2.36
Skizofrenia	8.45	Malignant neoplasm	1.80
Personality disorder	7.08	Mental retardation	0.88
AIDS	6.58	*Standardized mortality ratio is calculating by dividing observed mortality by expected mortality in the general population.	

Perilaku bunuh diri, percobaan bunuh diri, ide bunuh diri sering terdapat pada pasien dengan gangguan bipolar. Bunuh diri merupakan masalah kesehatan masyarakat di dunia. Hampir sejuta manusia menjadi korban dari perilaku bunuh diri di dunia. Sebanyak 3–5% populasi dewasa melakukan percobaan bunuh diri sepanjang masa kehidupannya. Pasien gangguan bipolar diestimasi mempunyai risiko bunuh diri lebih dari 30 kali orang normal. Perilaku bunuh diri pada pasien gangguan bipolar lebih mematikan, mereka yang meninggal karena bunuh diri sebanyak 6–20% dan yang melakukan percobaan bunuh diri sebanyak 25–56% (Pompili *et al.*, 2008). Di Indonesia, khususnya Surabaya, dengan menggunakan *Sheehan-Suicidality Tracking Scale* (S-STSS) didapatkan angka risiko bunuh diri sebesar 9,33% pada populasi dewasa bila menggunakan *cut-off* > 23, sedangkan bila menggunakan *cut-off* > 16 maka didapatkan 12,67% berisiko bunuh diri (Bestari, Atika, Muagiri, Maramis & Muhdi, 2020).

Dari penelitian di Asia, bagian dari bagian dari proyek *Research on Asia Psychotropic Prescription–Antidepressant* 2013 (REAP-AD) mendapatkan angka ide dan perilaku bunuh diri di 10 negara Asia bervariasi dari 12,8% di Jepang hingga 36,3% di Cina dengan rata-rata angka ide dan perilaku bunuh diri 23,1%. Angka di Indonesia yang meliputi 7 senter di seluruh Indonesia sebesar 14,3%. Pasien dengan ide dan perilaku bunuh diri lebih menunjukkan kesedihan yang menetap (*adjusted odds ratio* [aOR]=2,64, $p < 0,001$), *loss of interest* (aOR=2,33, $p < 0,001$), *fatigue* (aOR=1,58, $p < 0,001$), *insomnia* (aOR=1,74, $p < 0,001$), *poor concentration* (aOR=1,88, $p < 0,001$), *low self-confidence* (aOR=1,78, $p < 0,001$), *poor appetite* (aOR=2,27, $p < 0,001$), *guilt/self-blame* (aOR=3,03, $p < 0,001$), dan *use of mood stabilisers* (aOR=1,79, $p < 0,001$) *than those without suicidal thoughts/acts*. Ide dan perilaku bunuh diri mengindikasikan depresi yang lebih berat dan berasosiasi dengan respons terhadap antidepresan yang buruk dan meningkatkan beban penyakit. Lebih lanjut, bila dilihat dari regio maka angka ide dan perilaku bunuh diri di Asia Timur sebesar 24,9%, Asia Selatan 23% dan Asia Tenggara 20,2% tidak banyak berbeda. Bila dibandingkan pada antara negara berpenghasilan menengah atas sebesar 28,2%, negara berpenghasilan tinggi 19,4% hampir sama dengan negara berpenghasilan menengah bawah sebesar 19,2% (Park *et al.*, 2016).

Impulsivitas atau agresi dilaporkan berhubungan dengan perilaku bunuh diri. Impulsivitas berkaitan dengan predisposisi genetik dan disfungsi dari korteks prefrontal adalah bagian dari predisposisi individu untuk ide bunuh diri dan melakukan impulsnya. Agresivitas yang tinggi juga berkontribusi untuk meningkatkan kematian karena usaha bunuh diri. Keinginan bunuh diri diukur melalui rasa ketiadaan harapan atau keputusasaan (*hopelessness*), merupakan kecenderungan kognitif yang berhubungan dengan bunuh diri membuat individu hanya melihat strategi untuk mengatasi masalah yang dihadapi adalah bunuh diri (Pompili *et al.*, 2008). Selain impulsivitas-agresivitas, faktor prediktor untuk bunuh diri pada dewasa muda adalah ciri fungsi kognisi tidak fleksibel, *hopelessness*, pemecahan masalah yang kurang, dan pikiran yang berulang-ulang (Miranda, Valderrama, Tsypes, Gadol, & Gallagher, 2013).

Faktor risiko untuk bunuh diri pada gangguan bipolar adalah: di saat awal perjalanan penyakitnya, usia lebih muda, fase depresi, episode campuran (kondisi disforik-*irritable*), etnis kaukasian, tidak menikah, riwayat depresi sebelumnya dan status disforik-agitasi sebelumnya, gejala keputusasaan, percobaan bunuh diri sebelumnya, penyalahgunaan zat dan narkoba, impulsivitas, kejadian kehidupan yang tidak nyaman (kematian orang terdekat, perceraian, perpisahan, dll.), ide bunuh diri, dan terbatasnya akses kepada pelayanan kesehatan (Dome, Rihmer, & Gonda, 2019; Pompili *et al.*, 2008).

Faktor risiko yang kuat untuk terjadi bunuh diri di kemudian hari pada gangguan bipolar adalah adanya percobaan bunuh diri sebelumnya. Faktor risiko yang lain adalah frekuensi hospitalisasi, onset gangguan yang lebih muda, komorbiditas dengan gangguan psikiatrik lainnya, adiksi, gangguan somatik yang berat, tipe siklus cepat, dan predominan depresif pada episodenya dan episode campuran (jarang terjadi perilaku bunuh diri pada episode mania dan hipomania juga episode eutimia), lamanya periode tidak mendapatkan pengobatan sejak adanya gejala. Faktor risiko sosiodemografi adalah pria untuk melakukan bunuh diri dan berhasil, sedangkan perempuan risiko untuk percobaan bunuh diri, juga pada individu yang cerai, tidak menikah atau *single parent* atau terisolasi sosial, usia di bawah 35 tahun dan di atas 75 tahun, tidak mempunyai pekerjaan, adanya stressor akut dan trauma personal seperti pelecehan seksual dan

fisik, kehilangan pengasuhan orang tua masa kanak. Beberapa atribut kepribadian misalnya kecenderungan impulsif/agresif, keputusan dan pesimisme juga meningkatkan risiko bunuh diri. Riwayat keluarga dengan perilaku bunuh diri dan gangguan mood. Faktor risiko dari lokasi geografi yang kurang mendapatkan sinar matahari (Dome *et al.*, 2019).

Sedangkan faktor protektif untuk perilaku bunuh diri gangguan bipolar sejauh penelitian hingga saat ini tidak terlalu banyak, misalnya dukungan keluarga dan sosial serta orang tua, penggunaan strategi *coping* yang adaptif, persepsi yang kuat tentang arti kehidupan dan temperamen yang hipertimik. Faktor religious dan spiritual hingga saat ini masih inkonklusif, karena kedalaman penghayatan subyektif dari keberagaman dan spiritual masih perlu dikembangkan pengukurannya, di samping keberagaman desain studinya. Namun, penghayatan dan pemaknaan spiritual yang positif diyakini langsung atau tidak langsung memberikan faktor protektif. Yang terakhir adalah terapi yang diberikan dan dipatuhi oleh pasien, dan respons terapi yang baik (Dome *et al.*, 2019).

SELF-HARM DAN GANGGUAN BIPOLAR

Self-harm atau *self-mutilation* atau *self-destruction* atau menyakiti diri sendiri atau *non-suicidal self-injury* (NSSI) merujuk pada perilaku yang sengaja bertujuan merusak jaringan tubuh tanpa bertujuan untuk bunuh diri dan untuk tujuan tidak mendapat sanksi sosial. Istilah *self-injury* didefinisikan sebagai tipe dari *self-harm* yang bertujuan dengan sengaja menimbulkan nyeri atau kerusakan pada tubuhnya tanpa bertujuan untuk bunuh diri. *Self-injury* sering pada orang muda. Sebagian orang dengan *self-harm* juga bisa mempunyai pikiran bunuh diri. Metode umum untuk *self-harm* adalah menggunting, membakar, menggores, menusuk kulit, mencabuti kulit, menggigit, memukul dan memperlambat proses penyembuhan luka. *Self-harm* sebagai kriteria diagnostik dari gangguan kepribadian ambang, tetapi juga berhubungan dengan kondisi psikiatri lainnya, termasuk gangguan *mood* dan ansietas. Perilaku *self-harm* terjadi puncak pada remaja usai 13–17 tahun dengan angka di populasi sebesar 5–39%. Saat dewasa, prevalensi sepanjang hidup dari *self-harm* sekitar 6% pada populasi umum dan 20% pada populasi psikiatri (Joyce, Light, Rowe, Cloninger, & Kennedy, 2010;

Weintraub, Loo, Gitlin, & Miklowitz, 2017) Angka prevalensi seumur hidup *self-harm* pada spektrum bipolar sebesar 37% lebih tinggi daripada anak muda dengan gangguan depresi unipolar yaitu 13%. Tidak ada studi untuk populasi gangguan *mood* dewasa. Faktor yang meningkatkan risiko *self-harm* adalah kecenderungan kepribadian, disregulasi afek, impulsivitas, gangguan *mood* yang berulang. Pada penelitian populasi klinis dan non-klinis, *neuroticism* berhubungan dengan *self-harm*. *Self-harm* sebagai *prognostic* yang kuat untuk gejala, fungsi umum dan fungsi kepribadian pada individu dengan gangguan *mood*. *Self-harm* seharusnya dievaluasi bersama dengan ide dan perilaku bunuh diri. Prediktor dari percobaan bunuh diri adalah gangguan *mood* dan *harm avoidance* (HA). HA adalah suatu ciri kepribadian yaitu kecemasan yang berlebihan, pesimis, rasa malu, ketakutan, keraguan dan mudah lelah diperkirakan berhubungan dengan rendahnya aktivitas sertotonin. (Chen, Lin, Li, Huang & Lin, 2015). Pada penelitian lain, *self-harm* pada gangguan bipolar cenderung besar untuk berulang (*adjusted HR* 1,68; 95% CI; 1,10–2,56) (Clements *et al.*, 2015).



BAB 3

Kepatuhan Terhadap Pengobatan

Gangguan bipolar seperti gangguan psikis dan penyakit fisik lainnya dalam penanganannya memerlukan aliansi terapi yang baik antara dokter dan pasien. Kerja sama ini akan meningkatkan keterlibatan pasien dan keluarganya untuk kepatuhan pengobatan yang lebih baik. Kepatuhan pengobatan sangat penting untuk keberhasilan penanganan yang optimal, sehingga kemanfaatan penanganan dapat dinikmati pasien dan keluarga dan kualitas hidup pasien menjadi lebih baik. Kepatuhan pengobatan juga mencegah kekambuhan penyakitnya.

Dari penelitian diketahui bahwa pada penyakit kronis (hipertensi, asma bronkial, depresi, dan sebagainya), ada 30–60% pasien tidak mematuhi pengobatan dan angka ini lebih tinggi di negara berkembang. Bahkan pada penyakit yang pengobatannya menyelamatkan nyawa dan butuh medikasi jangka pendek, serta ketidakpatuhan terjadi. Tanpa pengobatan yang sesuai, maka hasil pengobatan tidak akan tercapai dan tidak mendapatkan manfaat optimal. Ketidakpatuhan pengobatan berkaitan dengan perburukan penyakit, angka kekambuhan yang lebih tinggi dan biaya pengobatan yang lebih tinggi (Turabian, 2019).

Ada pergeseran dari kepatuhan (*compliance*) yang lebih bersifat berpusat pada dokter (*doctor-centered*) menjadi kesadaran (*adherence*) dan aliansi terapi berpusat pada relasi dokter-pasien. Kepatuhan terapi didefinisikan sebagai derajat di mana perilaku pasien sesuai dengan rekomendasi profesional kesehatan. Beberapa konsep kesadaran terhadap pengobatan digunakan seperti aliansi terapi, kooperasi, kepatuhan, mutualisme, kolaborasi. Tiap istilah punya nuansanya tetapi semuanya memfokus pada kemampuan pasien untuk ikut serta dan berpartisipasi serta menghargai persetujuan pada rekomendasi pengobatan yang diberikan profesional kesehatan. Relasi secara hierarki (dokter aktif, pasien pasif) menjadi hierarki paternalistik yang lain (dokter paternalistik, pasien pasif) dan menjadi kolaboratif (dialog intersubjek) dan akhirnya model *shared decision making* (partisipasi aktif dari keduanya) (Turabian, 2019).

Kepatuhan berobat adalah pintu masuk untuk sampai pada kesembuhan optimal. Banyak ahli meyakini pasien skizofrenia dan gangguan bipolar hanya meminum 51–70% obat yang diresepkan. Faktor yang berhubungan dengan ketidakpatuhan adalah *insight* yang buruk dan ketidaksadaran akan penyakitnya, munculnya efek samping, misalnya penambahan berat badan, sedasi, atau ketakutan akan munculnya efek samping pengobatan, efikasi yang kurang dengan gejala menetap (untuk skizofrenia adanya gejala positif dan negatif yang menetap untuk gangguan bipolar adanya gejala ide kebesaran dan gejala manik) dan keyakinan medikasi tidak lagi diperlukan karena perbaikan gejala. Para ahli menetapkan 80% atau lebih obat diminum adalah cukup sebagai *cut-off* untuk kepatuhan pada gangguan bipolar dan skizofrenia. Penilaiannya selain dari laporan pasien sendiri, juga klinisi yang tidak selalu tepat dan sering meremehkan ketidakpatuhan. Direkomendasikan penilaian yang lebih objektif misalnya penghitungan jumlah obat bila memungkinkan hingga pengukuran kadar dalam serum darah, penggunaan *self-report scale* yang tervalidasi juga dapat membantu meningkatkan akurasi (Velligan *et al.*, 2009).

Penanganan gangguan bipolar membutuhkan waktu yang panjang, bahkan dapat seumur hidup. Sejak pertama kali menderita gejala bipolar, mulailah perjalanan panjang pasien berhubungan dengan dokter untuk bersama-sama mengatasi penyakitnya dalam waktu yang panjang,

hingga dapat berfungsi kembali dan mendapatkan kualitas hidup yang baik. Dokter perlu mendiskusikan tentang penyakit pasien sebelum memulai pengobatan. Pemberian psikoedukasi sangat penting agar pasien dan keluarga dapat memahami apa yang akan dilalui bersama untuk membuat dirinya kembali kepada premorbid. Perlunya pengelolaan diri dan berhubungan dengan profesional kesehatan primer dan sekunder dan keterlibatan orang terdekat untuk penanganan jangka panjangnya. Pemberian psikoedukasi meliputi topik berikut (NICE, 2017).

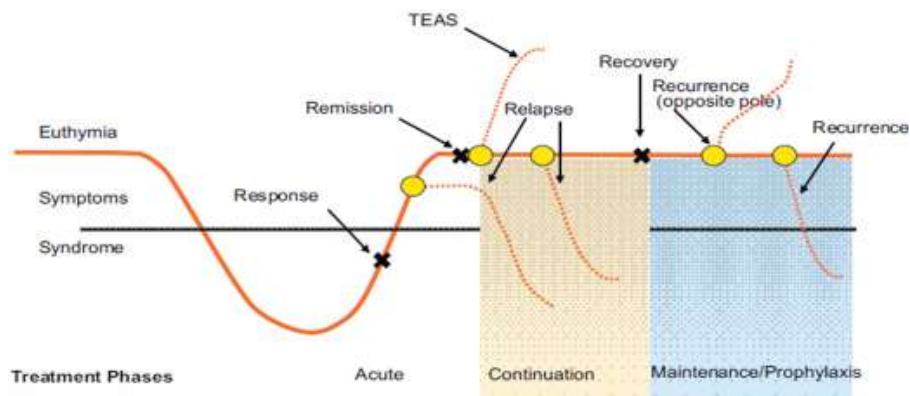
1. Perjalanan penyakit gangguan bipolar secara alamiah dan variasinya.
2. Peran intervensi psikologis dan farmakologis untuk menurunkan gejala dan kembali pada premorbid serta mencegah kekambuhan.
3. Risiko kekambuhan bila menghentikan medikasi pada episode akut.
4. Keuntungan dan risiko menghentikan medikasi dan intervensi psikologis dan kebutuhan untuk memonitor *mood* dan medikasi.
5. Untuk perempuan usia subur atau yang merencanakan kehamilan, untung rugi menghentikan pengobatan.
6. Riwayat pasien tentang gangguan bipolar termasuk keparahan dan frekuensi episode mania dan depresi, berfokus pada risiko dan konsekuensi buruk; respons terdahulu terhadap medikasi; gejala di antara episode; stresor yang dapat mencetus kekambuhan termasuk ekspresi emosi; tanda awal kekambuhan dan strategi mengolah diri.
7. Kemungkinan lama pengobatan dan kapan dan bagaimana pengobatan dievaluasi.

Setelah memberikan psikoedukasi kepada pasien dan keluarga, intervensi farmakologi dan psikoterapi perlu dilakukan. Reaksi pasien terhadap intervensi ini disebut respons.

Respons didefinisikan sebagai penurunan 50% dari baseline yaitu skor standar instrumen pemeriksaan gejala, tidak mempedulikan tipe episode manik, depresi atau episode campuran. Remisi didefinisikan sebagai tidak ada gejala atau minimal dari gejala mania atau depresi selama 1 minggu. Remisi dipertahankan paling tidak 8 minggu dan bila mungkin 12 minggu. Kekambuhan (*relaps* atau *recurrence*) didefinisikan sebagai munculnya

kembali gejala yang pernah ada dari kriteria mania, depresi atau episode campuran mengikuti kondisi remisi atau *recovery* tidak memperhitungkan lamanya (Gambar 3.1). *Roughening* didefinisikan sebagai kembalinya gejala pada tingkat sub-sindromal mungkin merepresentasikan suatu prodromal dari episode yang menjelang eksaserbasi (Hirschfeld *et al.*, 2007).

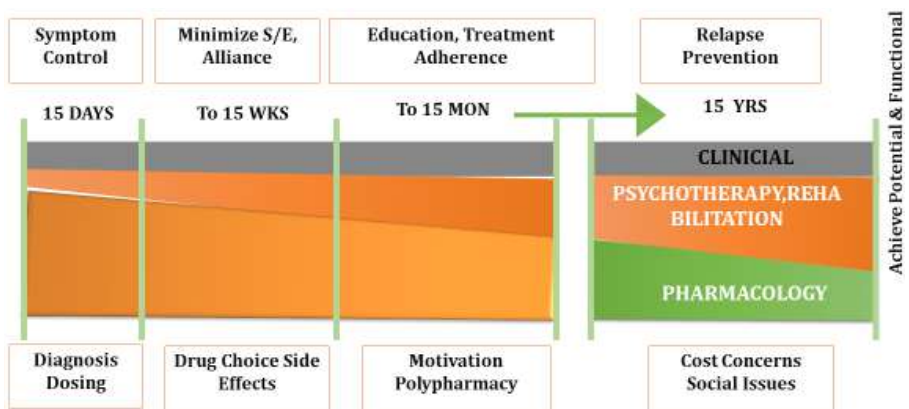
Angka *recovery* sindromal 77,4% dalam 6 bulan dan 84,2% dalam 1 tahun. Hanya 62,1% mencapai *recovery* simtomatik dalam waktu 1 tahun. Angka rekurensi sebesar 25,7% dalam 6 bulan, 41% dalam 1 tahun dan 59,7% dalam 4 tahun. Di mana onset yang lebih muda pada episode pertama berkaitan dengan risiko rekurensi setelah 1 tahun. Sehingga mungkin dapat diberikan penanganan dini untuk mencegah kekambuhan ini (Gignac *et al.*, 2015).



Gambar 3.1 Tahap penanganan gangguan bipolar, dari fase akut, fase kontinu dan fase rumatan atau pencegahan kekambuhan. TEAS: *Treatment Emergent Affective Switch* (Frank *et al.*, 1991; Grunze *et al.*, 2013; Qureshi & Young, 2021)

Karena penanganannya yang jangka panjang, maka diperlukan intervensi psikologis baik individual maupun kelompok atau keluarga, di mana dapat didesain untuk gangguan bipolar. Intervensi psikologis individual maupun kelompok untuk pencegahan kekambuhan seharusnya memberikan informasi tentang bipolar dengan mempertimbangkan dampak dari pemikiran dan perilaku pada *mood* dan kekambuhan, termasuk memonitor *mood* sendiri, pemikiran dan perilaku untuk

mengenali risiko kekambuhan, mengatasi *distress* dan bagaimana memperbaiki fungsi, mengembangkan rencana untuk penanganan kekambuhan dan tetap stabil, mempertimbangkan pemecahan masalah untuk pola komunikasi dan mengatasi kesulitan. Program individu dapat disesuaikan pada kebutuhan personal berdasarkan penilaian individual dan formulasi psikologis, program kelompok seharusnya termasuk diskusi dari pemberian informasi berfokus pada hal-hal yang relevan untuk partisipan (NICE, 2017) Intervensi psikologis berupa psikoterapi dan rehabilitasi dapat berbeda dalam porsinya bersama intervensi farmakoterapi sesuai kebutuhan dan sesuai lama penanganan (Gambar 3.2).

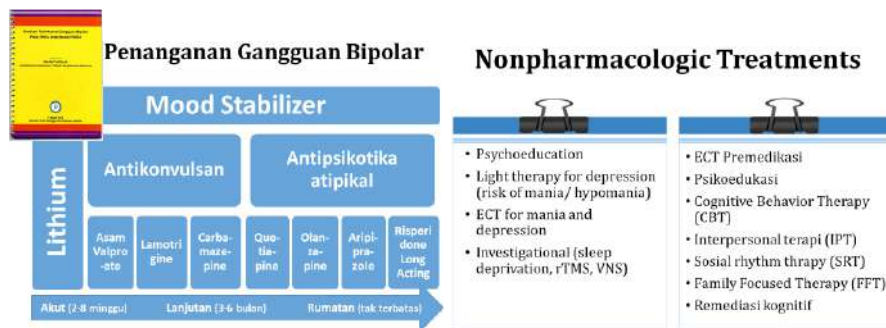


Gambar 3.2 Luaran klinis yang diinginkan dalam pengobatan jangka panjang yang perlu diperhatikan antara efikasi dan tolerabilitas-keamanan (NICE, 2017)

INTERVENSI FARMAKOTERAPI PADA GANGGUAN BIPOLAR

Secara umum diberikan penstabil *mood* (*mood stabilizer*). Penstabil *mood* dapat berupa obat lithium karbonat, penstabil *mood* yang pertama kali ditemukan, juga ada yang termasuk obat golongan anti konvulsan yang dapat berfungsi sebagai penstabil *mood* yaitu asam valproate, lamotrigine dan carbamazepine dan berupa antipsikotika atipikal, antara lain quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone dan yang relatif baru adalah brexpiprazole. Penanganan non-farmakologis perlu diberikan oleh psikiater yang berkompeten misalnya pemberian psikoterapi: *Cognitive*

Behavior Therapy (CBT), Inter Personal Therapy (IPT), Social Rhythm Therapy (SRT), Family Focused Therapy (FFT), remediasi kognitif sesuai kebutuhan pasien dan pilihan terapi somatik non-obat seperti: *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)*, *Electro Convulsive Therapy (ECT)* dengan premedikasi dan terapi cahaya (*light therapy*).



Gambar 3.3 Penanganan gangguan bipolar intervensi farmakoterapi dan psikoterapi (NICE, 2017)

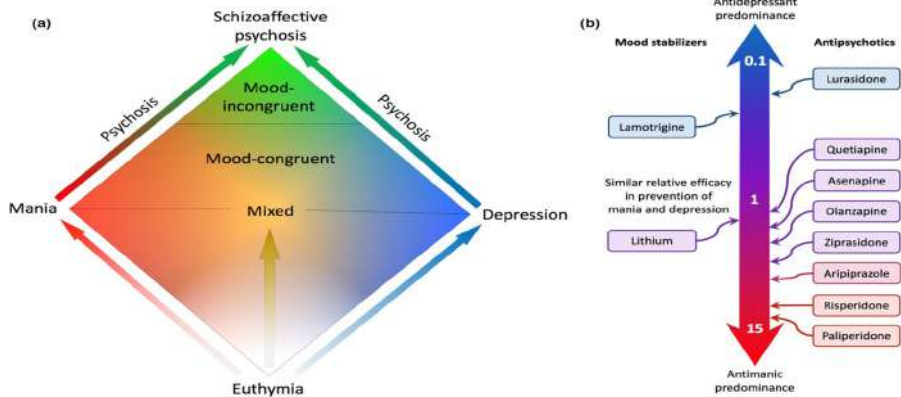
Tidak ada antipsikotika atipikal yang menunjukkan efikasi lebih baik dari yang lain baik untuk gejala bipolar maupun untuk pro-kognitifnya (Solé *et al.*, 2017). Obat-obatan yang diizinkan FDA (*Food and Drug Administration*) yang digunakan untuk gangguan bipolar disajikan dalam Tabel 3.1 (Loganathan *et al.*, 2010).

Tabel 3.1 Obat-obatan yang dapat digunakan untuk gangguan bipolar fase mania, depresi maupun rumatan (Marino *et al.*, 2012)

Pharmacologic class and medication	FDA-approved Indications			
	Acute mania	Acute depression	Mixed symptoms	Maintenance treatment
Group IA alkaline metals				
Lithium	√ ^a			√ ^a
First-generation antipsychotics				
Chlorpromazine	√ ^b			

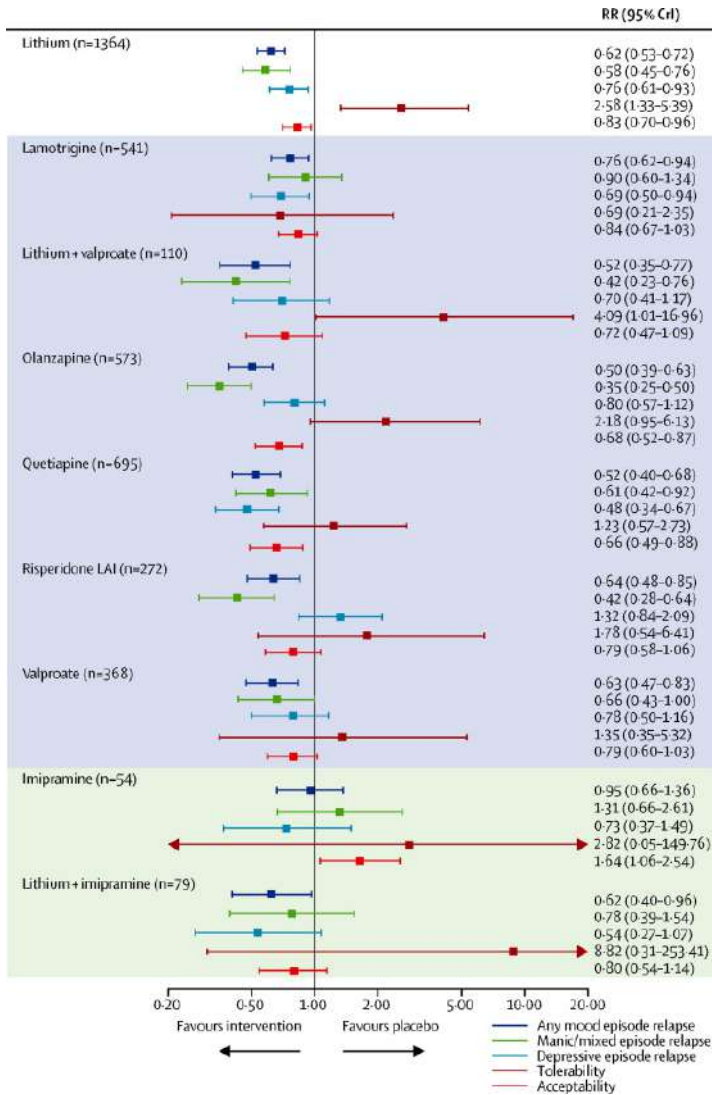
Pharmacologic class and medication	FDA-approved Indications			
	Acute mania	Acute depression	Mixed symptoms	Maintenance treatment
Second-generation antipsychotics				
Olanzapine	√ ^c		√	√
Olanzapine/Fluoxetine combination		√ ^a		
Risperidone	√ ^c		√ ^c	
Risperidone long-acting intramuscular injection				√ ^a
Quetiapine (immediate release and extended release)	√ ^a		√ ^a	√ ^d
Ziprasidone	√ ^c		√ ^c	√ ^c
Aripiprazole	√ ^c		√ ^c	
Asenapine				
Antiepileptic medications				
Lamotrigine				√ ^a
Divalproex (immediate release and extended release)	√ ^a		√ ^a	
Carbamazepine extended release	√ ^a		√ ^a	
Notes: ^a FDA approved as a monotherapy; ^b FDA approved to control the manifestations of the manic-depressive illness; ^c FDA approved as a monotherapy or as an adjunct treatment to lithium or valproate; ^d FDA approved only as an adjunct to lithium or divalproex sodium maintenance				
Abbreviation: FDA, US Food and Drug Administration				

Ada banyak obat-dari golongan penstabil *mood* klasik, golongan antikonvulsan dan golongan antipsikotika yang bermanfaat untuk penanganan gangguan bipolar pada berbagai episode mania, hipomania, depresi dan episode campuran. Pada praktik klinis, dokter perlu membuat keputusan tentang penanganan pasien secara personal mengacu pada pasien spesifiknya (*personalized treatment*) sesuai dengan representasi gejala klinis pasien, kondisinya dan memperhatikan tolerabilitas dan keamanan menuju pada pengobatan jangka panjang bukan hanya menghilangkan gejala namun kembali pada keberfungsian (*functional recovery*) (Pacchiarotti *et al.*, 2020).



Gambar 3.4 (a) Bagan dari ringkasan menggambarkan ragam representasi klinis dari pasien gangguan bipolar dan diferensial diagnosis skizoafektif. (b) Bagan efikasi farmakoterapi untuk pencegahan dari spektrum depresi hingga mania (Pacchiarotti *et al.*, 2020)

Banyak dari obat-obatan yang berfungsi sebagai penstabil *mood* mempunyai efikasi yang baik (kemampuan obat menghasilkan respons yang diinginkan dalam *setting* penelitian berupa hasil pengamatan klinis langsung dari pemberian obat pada pasien) dibandingkan plasebo dan secara umum dapat ditoleransi. Perbedaan pada kualitas dan profil efek samping perlu menjadi pertimbangan klinisi dan pasien (Miura *et al.*, 2014). Para klinisi perlu juga memperhatikan berbagai faktor lain yang mempertinggi efektivitas pengobatan (kemampuan obat mencapai efek yang diinginkan pada kondisi klinis sehari-hari). Faktor yang memengaruhi efektivitas obat antara lain: tipe obat, jumlah obat yang diminum, metode penggunaan obat, waktu pemberian obat, toleransi terhadap obat, farmakogenetik individu, besar dan luas tubuh serta gender, penggunaan obat-obat lain, sikap dan perasaan, harapan dan *setting* atau lingkungan. (<https://www1.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf>)



Gambar 3.5 Hasil *review* sistematis dan meta-analisis untuk efikasi dan tolerabilitas dari intervensi farmakologis dalam penanganan rumatan dari gangguan bipolar pada fase rumatan. (Miura *et al.*, 2014)

Setiap obat mempunyai efek manfaat dan efek samping, namun efek samping ini tidak selalu muncul pada pasien. Ada efek samping yang akut, ada juga efek samping yang terjadi belakangan dan setelah memakai

obat jangka panjang. Ada efek samping yang dapat hilang bersama waktu, ada yang memerlukan penanganan dan ada pula yang tidak dapat diatasi. Penjelasan tentang efek samping dapat disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Pasien yang cemas bila dijelaskan tentang efek samping maka ia akan mempersepsikan dengan kecemasannya dan dapat berakibat keraguan untuk minum obatnya atau pasien yang mudah tersugesti akan merasa efek samping yang dijelaskan padanya terjadi akhirnya menjadi penghalang dalam kepatuhan berobat. Efek samping yang merugikan seperti peningkatan berat badan, bila dijelaskan sebelumnya akan banyak pasien tidak hendak minum obatnya karena banyak pasien tidak hendak menerima tubuhnya menjadi lebih gemuk sementara pasien sulit untuk mengontrol pola makannya karena berbagai hal. Hendaknya setiap efek samping obat ditangani dengan sebaik-baiknya dan diberikan penjelasan kepada pasien dan keluarganya. Efek samping jangka panjang yang paling tinggi menyebabkan mortalitas pada pasien gangguan bipolar adalah efek samping pada fisik yaitu sindrom metabolik.

Penelitian di Surabaya tentang pola penggunaan farmakoterapi di RS pemerintah dan praktek pribadi didapatkan perbedaan pola penggunaan medikasi psikotropika, didapatkan proporsi gangguan bipolar di RS Pemerintah 1,3% dan di praktek pribadi sebesar 2,7%. Penggunaan secara umum, di praktek pribadi lebih menggunakan penstabil *mood* (69,4% vs 58,2%) namun di RS Pemerintah banyak menggunakan antipsikotika (70,2% vs 63,5%). Untuk penggunaan monoterapi, lebih banyak di RS Pemerintah sebanyak (37,3% vs 29,4%), sedangkan di praktik pribadi lebih banyak menggunakan kombinasi terapi (70,6% vs 62,7%). Penggunaan kombinasi psikotropika adalah berbeda pada gangguan bipolar, yaitu penggunaan penstabil *mood* dan antidepresan (17,7% vs 7,5%) pada praktik pribadi dan penggunaan kombinasi antipsikotika dan antidepresan di RS Pemerintah sebanyak (16,4% vs 14,1%) (Maramis, 2011).

Tabel 3.2 Kiri: efek samping secara umum yang dapat terjadi pada obat yang dapat berfungsi sebagai penstabil *mood*: litium karbonat, golongan antikonvulsan, golongan antipsikotika. Kanan: komparasi efek samping *mood stabilizer*, litium, asam valproat dan carbamazepin

<i>Lithium</i>	<i>Mood Stabilizer</i>	<i>Antipsikotika atipikal</i>		LIT	VAL	CBZ
• Headache	• Steven Johnson Syndrome (SJS)	• Extra Pyramidal Syndrome (EPS)	Polyuria, Polydipsia	+	-	-
• Nausea or Vomiting	• Dizziness	• Dystonia acute/tardive	Hypothyroidism	++	-	-
• Diarrhea	• Drowsiness	• Akathisia	Nause, Vomiting, Diarrhoea	+++	+++	++
• Dizziness or drowsiness	• Fatigue	• Weight gain	Hepatotoxicity	-	-	+
• Changes in appetite	• Nausea	• Metabolic Syndrome	Sedation	++	+	++
• Hand tremors	• Tremor	• Neuroleptic	Asthenia, Dizziness	+	+	+
• Dry mouth	• Rash	• Malignant Syndrome (NIMS)	Ataxia	+	-	+
• Increased-1-thirst	• Wight gain	• Autonomic nerves effects:	Tremor, Parkinsonism	+++	++	-
• Increased urination	• Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)	dry mouth,	Decreased cognition	++	-	+
• Hair loss		blurred vision,	Incoordination	-	++	-
• Acne-like rash		urine retention,	Weight Gain	+	+	+
• Intoxication		constipation	Oedema	+	+	+
		• Tardive dyskinesia	Psoriasis, Acne, Allergic Reaction	-	-	+
		• Hyperpralactinemia & Problem sexual	Alopecia			
			Teratogenicity			
			Haematological abnormalities			
			Hyponatremia			

Ketiganya dapat berfungsi sebagai penstabil *mood*, namun penggolongan *mood stabilizer* lebih ditujukan pada obat golongan antikonvulsan

+ rare; ++ frequent; +++ very frequent
LIT=Lithium; VAL=Valproate; CBZ = Carbamazepine

Tabel 3.3 Tolerabilitas dan keamanan antipsikotika untuk gangguan bipolar. +++ = tinggi; ++ = sedang; + = rendah; - sangat rendah insidens atau keparahannya (Taylor & Bishara, 2009)

Drug	QTc prolongation	Sedation	Weight gain	Diabetes	EPS	Anti-cholinergic effect	Prolactin elevation
<i>Amisulpride</i>	+	-	+	+	+	-	+++
<i>Aripiprazole</i>	-	-	+/-	-	+	-	-
<i>Asenapine</i>	+	+	+/-	-	+	-	+/-
<i>Clozapine</i>	+	+++	+++	+++	-	+++	-
<i>Olanzapine</i>	+	++	+++	+++	+/-	+	+
<i>Quetiapin</i>	++	++	++	++	-	-	-
<i>Risperidone</i>	+	+	++	++	+	+	+++
<i>Ziprasidone</i>	++	+	+/-	+	+/-	-	+/-

Tabel 3.4 Komparasi penggunaan Psikotropika di layanan Rumah Sakit Pemerintah dan praktik pribadi (Maramis, 2011)

Penggunaan Medikasi Psikotropika	Di RS Pemerintah	Di Praktik Pribadi
Proporsi Gangguan Bipolar	1,3%	2,7%
Penggunaan secara umum		
Penstabil <i>mood</i>	58,2%	69,4%
Antipsikotika	70,2%	63,5%
Antidepresan	43,3%	45,9%
Penggunaan monoterapi	37,3%	29,4%
Penstabil <i>mood</i>	11,9%	12,9%
Antipsikotika	14,9%	10,6%
Antidepresan	10,5%	5,9%
Penggunaan kombinasi	62,7%	70,6%
Penstabil <i>mood</i> + Antipsikotika	29,8%	30,6%
Penstabil <i>mood</i> + Antidepresan	7,5%	17,7%
Antipsikotika + Antidepresan	16,4%	14,1%
Penstabil <i>mood</i> + Antipsikotika + Antidepresan	9,0%	8,2%

Penggunaan *mood* stabilizers dan antipsikotika sering pada kasus bipolar. Masih belum ada konsensus tentang polifarmasi di antara negara

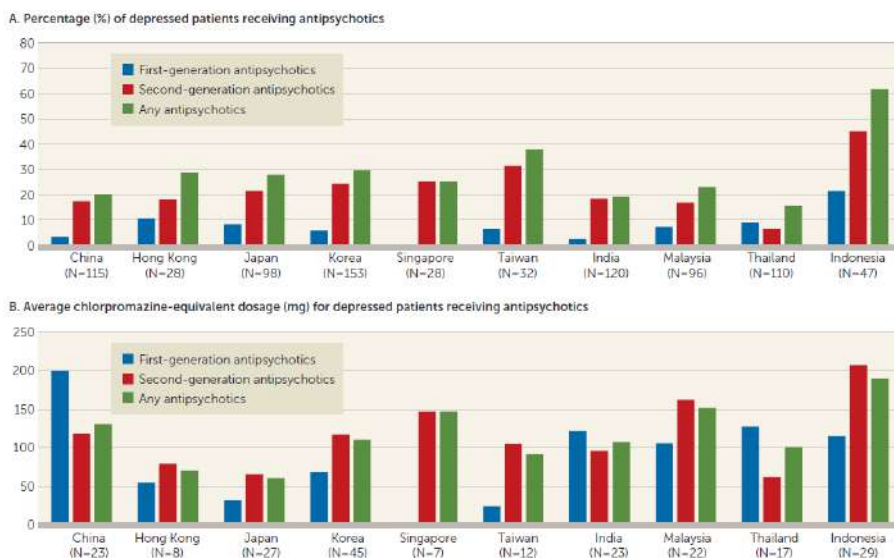
Asia, di samping definisi polifarmasi yang bervariasi. Bagaimanakah pola persepsian *mood stabilizer* untuk gangguan bipolar di Asia? Dari studi *Research on Asian Prescription Pattern* (REAP) suatu survei terbesar dan jangka lama secara kerja sama internasional untuk penelitian psikiatri di Asia. Hasil survei pada 2003 pasien gangguan bipolar (52,1% perempuan, rata-rata usia 42,4 tahun) dari 12 negara, sejumlah 80,8% mendapatkan *mood stabilizer*, 82,14% antipsikotika dan 21,2% antidepresan dengan 14,7% mendapatkan *mood stabilizer* monoterapi, 13,4% antipsikotik monoterapi, 48,9% polifarmasi sederhana (kombinasi satu *mood stabilizer* dengan satu antipsikotika), 20,3% polifarmasi kompleks dan 2,6% terapi lain. Rata-rata drug load (rasio antara obat aktif terhadap total dosis) psikotropik adalah $2,05 \pm 1,40$ dan bervariasi luas antara negara. Lebih dari 70% regimen digunakan dalam polifarmasi, di mana sesuai dengan prevalensi tinggi penggunaan polifarmasi pada gangguan bipolar di bawah kriteria di dunia 2 atau lebih psikotropika utama). Ada $\geq 80\%$ mendapatkan antipsikotika di mana mengindikasikan peningkatan penggunaan antipsikotika untuk pengobatan bipolar (Shih-Ku Lin *et al.*, 2020).

Penggunaan *mood stabilizer* kombinasi dengan antidepresan di Asia meningkat dari 5,5% pada tahun 2004 menjadi 11,2% pada tahun 2013 dan berkaitan dengan diagnosis gangguan bipolar daripada diagnosis depresi mayor dan gangguan ansietas. Juga lebih berkaitan dengan pasien yang rawat inap daripada rawat jalan, lebih pada kasus psikiatrik daripada kasus kondisi medis umum dan lebih pada pasien usia muda. Tidak ada perbedaan antara negara, jenis kelamin, dan dosis antidepresan (Rajaratnam *et al.*, 2017).

Dari golongan antidepresan yang terdaftar di *the Anatomical Therapeutic Chemical Classification index* oleh *the World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology* (Oslo), hanya 38% persepsian di 10 negara Asia pada penelitian REAP-AD tahun 2013, dibandingkan dengan 46% pada penelitian REAP-AD 2003/2004 dan penggunaan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI) yang paling banyak dan masih tetap sama dengan hasil survey tahun 2003–2004. Persepsian antidepresan generasi baru meningkat pada tahun 2013 dan penggunaan antidepresan *tricyclic* menurun pada tahun 2013 (Chee *et al.*, 2015). Dosis penggunaan antidepresan bervariasi hingga 2 kali lipat pada negara di Asia, yang

tertinggi di Cina dan Korea dan dosis terendah di Singapura dan Indonesia. Dosis rata-rata 124 (120–1.129) mg./d. ekuivalen imipramine. Rata-rata dosis meningkat 12% antara tahun 2003–2004 dengan tahun 2013. Secara bermakna lebih tinggi pada pasien rawat inap di rumah sakit dengan diagnosis depresi mayor > gangguan ansietas > gangguan bipolar, namun tidak berhubungan dengan *setting* praktik pribadi atau umum, rumah sakit jiwa atau rumah sakit umum juga tidak berhubungan dengan usia, jenis kelamin, dan terapi lain *mood stabilizer* (Rajaratnam *et al.*, 2016). Adapun penambahan terapi antidepresan dengan antipsikotika generasi kedua untuk non-responder atau parsial respons terhadap terapi pertama direkomendasikan pada gejala depresi dengan psikotik. Angka rata-rata penggunaan antipsikotik pada pasien rawat jalan depresi di Asia 25,8%, dengan kecenderungan penggunaan antipsikotika generasi kedua lebih besar daripada antipsikotika generasi pertama di semua negara. Rentang penggunaan antipsikotika pada pasien depresi terendah di negara Thailand sebesar 15,5% dan tertinggi di Indonesia sebesar 61,3%. Penggunaan antipsikotika generasi kedua berkisar antara 6,3% di Thailand hingga 44,7% di Indonesia, dibanding dengan penggunaan antipsikotika generasi pertama rentang terendah di Singapura 0% hingga 21,3% di Indonesia. Rentang rata-rata dosis antipsikotika yang digunakan pada pasien rawat jalan depresi setara dengan dosis ekuivalen *chlorpromazine* antara 61,2 mg di Jepang hingga 189,8 mg di Indonesia. Rata-rata dosis ekuivalen *chlorpromazine* untuk antipsikotika generasi pertama dan generasi kedua berturut-turut adalah dari 25,0 mg di Taiwan hingga 200,0 mg di Cina dan dari 62,6 mg di Thailand hingga 207,1 mg di Indonesia (Park *et al.*, 2015).

Dari studi REAP-AD pula didapatkan proporsi penggunaan antidepresan bersama kombinasi benzodiazepine sebesar 44,3%. Pada usia muda (< 65 tahun) penggunaan dosis antidepresan lebih tinggi, didapatkan pada pasien rawat inap, pada rumah sakit umum, kondisi komorbiditas medis, tipe antidepresan dan negara secara bermakna berhubungan dengan penambahan benzodiazepine pada penggunaan antidepresan (Zhong *et al.*, 2019).



Gambar 3.6 Penambahan penggunaan antipsikotika untuk gangguan depresi pada pasien rawat jalan di 10 negara Asia (Park *et al.*, 2015)

Bagaimana penghentian obat atau diskontinuasi obat pada pasien gangguan bipolar? Penghentian obat dapat dibagi menjadi beberapa kategori yang masing-masing berhubungan dengan tahap atau fase pengobatan gangguan bipolar, yaitu timbul efek samping akut, maupun efek samping kronik jangka panjang, pilihan dari pasien (biasanya saat gejala sudah remisi), keputusan klinisi (menyederhanakan obat, terjadi TEAEs/treatment emergent *adverse events* atau *adverse effect*), respons tidak adekuat, terjadi kondisi kesehatan fisik yang baru atau terjadi interaksi obat. Kondisi kesehatan fisik yang dapat terjadi adalah misalnya yang bersifat kronik dan progresif misalnya penyakit jantung, ginjal dan hati; atau bersifat *transient/self-limiting* misalnya kehamilan, menyusui, overdosis obat, keracunan/*self-poisoning* (Qureshi & Young, 2021).

Intervensi psikologis untuk gangguan bipolar sebagai terapi tambahan pada terapi standar terbukti efektif untuk mencegah kekambuhan, terbukti dari telaah sistematis pada beberapa studi, didapatkan kekambuhan yang lebih sedikit dibandingkan terapi standar farmakoterapi saja. Lama pemberian intervensinya di rentang 10–20 jam dalam 6–9 bulan. Model

pemberian yang efektif banyak variasi dan ciri dalam isi dan gaya (Scott & Gutierrez, 2004).

Penanganan disfungsi kognitif yang berupa defisit kognitif dan bias kognitif perlu juga diperhatikan. Strategi menangani disfungsi kognitif pada gangguan bipolar mencegah terjadinya episode multipel dapat dilakukan dengan intervensi farmakologi yang efektif dan melakukan program psikoedukasi dan psikoterapi. Hindari pemberian obat yang memengaruhi fungsi kognitif. Tangani gejala depresi yang subklinis, mengontrol komorbiditas penyakit fisik dan psikiatrik lainnya. Dapat dilakukan psikoterapi CBT untuk bias kognitif selain keyakinan irasional, serta remediasi kognitif dan fungsi untuk defisit kognitif. Selain itu, mempromosikan kebiasaan sehat seperti melakukan olahraga, dapat memberikan suplemen pro-kognitif, *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS), *Deep Transcranial Magnetic Stimulation* (DTMS) atau *Transcranial Direct Current Stimulation* (tDCS) (Taylor & Bishara, 2009).

INTERVENSI NON-FARMAKOLOGIS UNTUK GANGGUAN BIPOLAR

Berikut dijelaskan beberapa intervensi no-farmakologis untuk gangguan bipolar.

1. *Cognitive Behavioral Therapy* (CBT)

CBT ditemukan dari ide dasar apa yang dipikirkan orang tentang kejadian yang terjadi menjelaskan bagaimana ia merasakan kejadiannya, Diciptakan oleh Aaron T. Beck pada tahun 1967, seorang psikiater dari Universitas Pennsylvania, mirip *Cognitive therapy* dari Albert Ellis (1962), yang menciptakan *Rational Emotive Behavior Therapy* (REBT) untuk mengatasi asumsi irasional atau *irrational beliefs*, merupakan bagian dari terapi kognitif. CBT sangat luas digunakan pada depresi untuk pikiran negatif dan kesalahan berpikir logis. Beck mengidentifikasi mekanisme berpikir yang terjadi pada orang depresi yaitu: 1) *the cognitive triad* (*negative automatic thinking*); 2) *negative self-schema*; 3) *errors in logic thinking* (*faulty information processing*).

Perubahan *mood* seperti depresi terjadi karena manusia mengembangkan kebiasaan untuk melihat situasi dan hal-hal sebagai

suatu yang negative dan bias. Ini menyebabkan seseorang mengalami pengalaman perasaan negatif secara konstan dan menghasilkan gangguan emosi. Jadi perubahan *mood* yang terjadi karena kombinasi dari proses pikir yang disfungsi dan tidak dapat ditolong dan oleh perilaku maladaptive yang dipicu oleh proses pikir tersebut, yang disebut schema negatif atau maladaptif atau *core beliefs*. Karena proses pikir dan perilaku dapat dipelajari, maka pasien depresi dapat belajar keterampilan baru yang lebih adaptif yang akan memperbaiki *mood* dan meningkatkan kemampuan untuk mengatasi kejadian kehidupan sehari-hari dan stressor yang terjadi. Sehingga bila seseorang mengubah proses pikir dan perilakunya, maka perubahan positif pada *mood* akan mengikuti. Prosesnya, individu belajar mengidentifikasi pola pikir distorsi dan pembentukan keputusan.

Keyakinan inti (*Core beliefs*) adalah asumsi sentral dari manusia yang memengaruhi cara pandang terhadap dunia dan dirinya. Manusia terbiasa berpikir seturut inti keyakinannya dan berhenti memperhatikannya dan tidak mempertanyakannya lagi. *Core beliefs* ini sebagai filter melalui ini manusia melihat dunia dan akan memengaruhi perkembangan *intermediate beliefs*, yaitu sikap, asumsi, aturan yang berhubungan dan mengikuti *core beliefs* tersebut. *Intermediate beliefs* dapat memengaruhi pandangan manusia tentang situasi tertentu dengan mengkreasikan *automatic thoughts*. Ini adalah pikiran atau gambaran aktual yang dialami manusia di alam pikirannya. *Automatic thoughts* adalah pikiran yang terjadi sebagai respons situasi tertentu, terjadi spontan, bukan akibat berpikir melalui situasi atau melalui nalar logis yang terjadi bila seseorang berkonsentrasi menuju ke sana. Bekerjanya tanpa usaha dan setiap waktu dan sering tidak disadari bahwa pikiran-pikiran otomatis ini terjadi, juga karena terbiasa menggunakannya sehingga tidak lagi memperhatikan pikiran itu. Pikiran otomatis ini memengaruhi emosi dan perilaku serta reaksi tubuh. Namun demikian masih belum diketahui dengan pasti proses kognitif bias yang salah dan irasional ini apakah penyebab psikopatologi pasien atau sebagai akibat dari penyakit atau gangguannya.

Beberapa pola pikir negatif dan pikiran otomatis yang juga irasional yang merugikan sebagai berikut (https://www.gulfbend.org/poc/view_doc.php?type=doc&id=11218&cn=4).

1. *Catastrophizing*, selalu mengantisipasi hal terburuk yang mungkin terjadi, misalnya sering memikirkan bahwa dia akan dikritik atau disalahkan oleh atasan.
2. *Filtering*, menyangatkan aspek negatif dan mengecilkan aspek positif dari pengalaman atau kejadian, misalnya seseorang berfokus pada kerja keras dan pengorbanan yang dilakukan daripada pada keberhasilan kerjanya.
3. *Personalizing*, secara otomatis menerima kesalahan bila sesuatu yang buruk terjadi, bahkan bila tidak ada hubungan penyebabnya dengan kejadian negatif itu atau menghubungkan perasaan negative dari orang lain pada diri sendiri, misalnya Orang itu tidak membalas telepon saya karena saya orang yang membosankan dan menyusahkan sehingga dia tidak mau telepon kembali.
4. *(Over) Generalizing*, melihat kejadian atau masalah terbatas bahwa kejadian berikutnya akan juga bermasalah, atau mengambil kesimpulan negatif secara menyeluruh karena satu kejadian buruk, misalnya Berpikir bahwa seluruh minggu menjadi buruk atau rusak karena satu kejadian di awal minggu. Berpikir bahwa semua orang sama atas kejadian buruk pada dirinya yang disebabkan oleh satu orang.
5. *Polarizing*, melihat situasi secara hitam putih (semua baik atau semua buruk, di sudut ekstrem satu atau di ekstrem lainnya), tidak melihat daerah 'abu-abu' di tengah-tengah, misalnya Saya tidak dapat mengerjakan 2 soal pada saat ujian, jadi saya bodoh.
6. *Emotionalizing*, mengizinkan perasaan tentang kejadian dan mengesampingkan pikiran logis yang terjadi selama kejadian tersebut, misalnya Saya merasa tidak mampu, jadi saya memang orang yang tidak mampu. Kenyataannya masih ada hal yang dapat dilakukannya.
7. *Arbitrary interference*, mengambil kesimpulan atas dasar data dan bukti yang kurang cukup atau *irrelevant*, misalnya berpikir ibu guru tidak menyukainya karena melihat ibu guru memanggil salah satu teman sekelas.
8. *Selective abstraction*, berfokus pada aspek tunggal dan mengabaikan aspek lainnya, misalnya berpikir bahwa ia yang bertanggung jawab

atas kekalahan pertandingan sepak bola dalam timnya, walaupun ia salah satu dari tim pemain di lapangan.

9. *Magnification*, berpikir membesarkan atau menyangatkan dari suatu kejadian, misalnya menyalahkan orang lain atas suatu kejadian, yang sebetulnya bukan sepenuhnya kesalahannya.
10. *Minimisation*, meremehkan pentingnya suatu kejadian, misalnya mendapatkan pujian dari bu guru tentang kerja sama tim yang baik dari kelompoknya, tetapi ia melihatnya sebagai suatu yang remeh.

CBT digunakan untuk pasien bipolar dengan cara menangani gejala depresi yang terjadi sebagai bagian dari periode episode depresinya, menangani rasa bersalah atau pikiran negatif serta keyakinan irasional saat episode manik dan menangani perasaan kehilangan apapun termasuk kehilangan relasi. Pikiran negatif yang ekstrem dapat menyebabkan *descent behaviors*, seperti menarik diri dari lingkungan yang berasosiasi dengan episode depresi, dan pikiran positif berlebihan akan membawa pada *ascent behaviors*, seperti perilaku berisiko (*risk taking behavior*) yang berasosiasi dengan mania.

Setelah kita mengidentifikasi pikiran distorsi ini, kita tantang dengan memberikan penjelasan alternative dan mencari bukti lainnya. Pendekatan ini lebih realistik dan berpikir seimbang, kurang *distress* emosi dan perilaku dan respons akan lebih sesuai terhadap konteksnya. Melihat pikiran dengan lebih objektif dan realistik akan menghilangkan pengalaman emosi negatif karena pikiran dan perasaan saling berhubungan dan saling memengaruhi satu dengan lainnya. CBT dilakukan secara umum jangka pendek dan langsung fokus pada menghilangkan atau mengatasi masalah spesifik dan perlu melibatkan kerja sama pasien dan terapis. Dari studi *review* sistematik pada 19 RCT yang melibatkan 1384 pasien untuk gangguan bipolar tipe I dan II disimpulkan bahwa CBT dengan durasi ≥ 90 menit per sesi dapat menurunkan angka kekambuhan (*pooled* OR=0,506; 95%CI=0,278–0,921) dan memperbaiki gejala depresi ($g=-0,494$; 95%CI=-0,963 to -0,026), keparahan mania ($g=-0,581$; 95%CI=-1,127 to -0,035), dan fungsi psikososial ($g=0,457$; 95%CI=0,106–0,809) dengan efek *size* ringan hingga sedang (Chiang *et al.*, 2017).

Intervensi CBT yang dimodifikasi seperti *recovery-focused CBT* untuk pasien bipolar diberikan oleh professional kesehatan mental selama 18 jam dalam waktu 6 bulan, awalnya setiap minggu, kemudian 2 minggu dengan lama sesi 45–60 menit dapat dilakukan di rumah pasien atau di fasilitas kesehatan mental. Gambarannya adalah membangun aliansi yang fleksibel, memberikan waktu untuk pertimbangan arti diagnosis pada pasien. Elemen berikut dalam manual yang diberikan berfokus pada *recovery* pasien, antara lain: informasi lengkap tentang *mood* saat ini, riwayat dan fungsi, diagnosis yang sesuai dan artinya, identifikasi dari tujuan *recovery*, formulasi awal dari relasi antara pengalaman perasaan dan perkembangan ke arah tujuan yang hendak dicapai, mengidentifikasi dan menerapkan teknik CBT untuk *coping* positif, mempertimbangkan fungsi yang lebih luas dan kaitannya dengan *recovery*, perkembangan dan pencapaian rencana *recovery*, membagi pengalaman dari terapi kepada stakeholder kesehatan. Perbedaan dengan standard CBT untuk bipolar adalah secara eksplisit berfokus pada pencapaian tujuan berorientasi pasien daripada berasumsi pada target pencegahan kekambuhan, pendekatan khusus yang didorong formulasi untuk pasien daripada menerapkan model yang sama yang dialami setiap pasien bipolar; kebebasan untuk bekerja dalam model apa saja yang dibawa pasien; keterbukaan untuk mencapai fungsi dan isu komorbiditas juga *problem mood*; menekankan pada dukungan terhadap klien untuk melangkah keluar dari mengkritik diri sendiri dan/atau meng-stigma diri (Jones *et al.*, 2015).

Modifikasi *Cognitive Behavior Group Therapy* (CBGT) untuk pasien episode depresi selama 12 sesi dalam waktu 1 tahun dinilai efektif dibandingkan kelompok kontrol dalam penilaian *Hamilton Rating Scale For Depression* (HRSD) dan *Automatic Thoughts Questionnaire* (ATQ) (Chiang *et al.*, 2015).

2. *Interpersonal Psychotherapy* (IPT)

Interpersonal psychotherapy adalah bentuk psikoterapi yang berfokus pada menghilangkan gejala dengan meningkatkan fungsi interpersonal. Ide utama dari IPT adalah gejala psikologi dapat dipahami sebagai respons dari kesulitan pada relasi sehari-hari dengan orang lain. Tidak berfokus

pada isu masa kanak atau perkembangan masa kanak. Sifat terapi aktif, non-netral, suportif, memberikan harapan, dan menawarkan perubahan. IPT dilakukan terstruktur, waktu terbatas biasanya fase aktif biasanya 12–16 minggu, berfokus pada relasi interpersonal dan komunikasi, yaitu relasi *here-and-now* bertujuan untuk meningkatkan fungsi interpersonal dan dukungan sosial. IPT dapat dilakukan individual maupun dalam bentuk kelompok. IPT berpusat pada 4 area masalah: 1) konflik relasi yang menjadi sumber ketegangan dan *distress*; 2) perubahan kehidupan, kehilangan pekerjaan atau kelahiran anak yang memengaruhi perasaan dirinya dan orang lain; 3) kedukaan dan kehilangan; 4) kesulitan dalam memulai atau mempertahankan relasi. Bila pasien belajar strategi efektif untuk mengatasi masalah relasinya, maka gejala sering membaik. Struktur IPT terdiri dari 3 tahap: Sesi pembukaan (sesi 1–3): berfokus pada menggali informasi dan membuat keputusan tentang fokus terapi. Terapis membantu pasien mengkreasikan daftar dari kunci relasi pada kehidupan pasien (*interpersonal inventory*). Relasi ini dikelompokkan menurut 4 area masalah. Sesi tengah (sesi 4–14): pasien berkonsentrasi untuk mencoba meningkatkan area masalah yang dipilih atau area dengan dukungan dari terapis. Pasien dan terapis bekerja untuk mengembangkan solusi terhadap masalah dan pasien mencoba mengimplementasikan solusi di antara sesi berjalan. Sesi penutup/akhir (sesi 15–16): berfokus pada mengatasi semua perasaan kehilangan yang berhubungan dengan akhir terapi, *me-review* isu-isu yang diidentifikasi pada *interpersonal inventory* dan kemajuan yang telah dilakukan mengatasinya (<https://www.camh.ca/en/health-info/mental-illness-and-addiction-index/interpersonal-psychotherapy>).

3. *Social Rhythm Therapy (SRT)*

Pertama dikonsepsikan dan dikembangkan oleh Ellen Frank (2000) untuk pasien gangguan bipolar rawat jalan. Terapi ini berdasarkan pada hipotesis ritme social pada depresi, teori yang mengintegrasikan area kejadian kehidupan dan irama sirkadian/tidur yang mengganggu kestabilan *mood* karena disregulasi sistem neurotransmitter dan kerentanan irama sirkadian. SRT membuat stabil perilaku sehari-hari termasuk pola tidur untuk mengurangi dampak pada ketidakstabilan irama sirkadian. SRT

merujuk pada pola perilaku kebiasaan sehari-hari (*social zeitgebers*) misalnya jam makan pagi, siang, malam daripada frekuensi perilakunya misalnya makan pagi setiap hari atau tipe perilakunya misalnya dilakukan secara rutin atau saat senang. Ritme sosial secara khas diukur dengan *Social Rhythm Metric* (SRM), *diary* setiap hari yang diisi selama 2 minggu. *Index SRM* menilai 17 perilaku kebiasaan sehari-hari, seperti 5 perilaku utama dalam keseharian: 1) bangun dari tempat tidur; 2) pertama kali kontak dengan orang atau melalui telepon dengan orang lain; 3) mulai bekerja, bersekolah, pekerjaan rumah tangga, relawan, perawatan anak atau keluarga; 4) makan malam; 5) pergi tidur. Data menunjukkan kestabilan dalam aktivitas kebiasaan sehari-hari (SRM *index*) meningkat bersama usia, yang menunjukkan bahwa regularitas pola kehidupan sebagai respons adaptif terhadap perubahan biologi terkait usia dalam sistem sirkadian (Haynes *et al.*, 2016).

4. *Interpersonal And Social Rhythm Therapy* (IPSRT)

Interpersonal And Social Rhythm Therapy (IPSRT) mengombinasikan SRT dengan *Interpersonal Therapy* (IPT). *Interpersonal therapy* bermanfaat untuk depresi unipolar, individu belajar untuk mengatasi kejadian kehidupan yang berkaitan dengan masalah kedukaan, perselisihan peran, peralihan peran, dan defisit interpersonal. IPSRT dapat dilakukan pada pasien rawat inap, rawat jalan dan program intensif rawat jalan atau pada pusat pelayanan medis akademis (Haynes *et al.*, 2016).

5. *Family-Focused Therapy* (FFT)

Dikembangkan oleh David Miklowitz untuk membantu individu dengan gangguan bipolar. Dirancang berdasarkan asumsi bahwa relasi antara pasien dan keluarga adalah vital untuk kesuksesan penanganan penyakit bipolarnya dan kesejahteraan secara menyeluruh. FFT mengombinasikan dua pendekatan terapi, yaitu psikoedukasi dan *family-oriented psychotherapy*. FFT menangani keseluruhan keluarga sebagai satu unit (kedua pasangan, keseluruhan keluarga, dan lain-lain anggota keluarga yang terlibat) karena mengalami gangguan bipolar pada seorang anggota keluarga, memberi dampak yang luas pada keseluruhan keluarga (sebagai satu

unit dan sebagai anggota individual). Menangani seluruh keluarga dalam sesi terapi dan bekerja sama untuk memantapkan relasi keluarga yang lebih sehat, komunikasi lebih efektif, dan meningkatkan keterhubungan sehingga setiap anggota keluarga dapat melayani lebih baik sebagai sistem dukungan emosi satu untuk lainnya (Miklowitz, 2007). Pada akhir tahun

Please fill this out at the end of the day

Day of week:

ACTIVITY	Check if did not do	TIME			Check if alone	PEOPLE <i>1 = just present 2 = actively involved</i>			
		Clock time	Check			Spouse/partner	Children	Other family members	Other person(s)
			A.M.	P.M.					
Sample activity (for reference only)		6:20	✓			2			1
Out of bed									
First contact (in person or by phone) with another person									
Have morning beverage									
Have breakfast									
Go outside for the first time									
Start work, school, housework, volunteer activities, child or family care									
Have lunch									
Take an afternoon nap									
Have dinner									
Physical exercise									
Have an evening snack/drink									
Watch evening TV news program									
Watch another TV program									
Activity A									
Activity B									
Return home (last time)									
Go to bed									

Gambar 3.7 Contoh daftar kegiatan sehari-hari yang dipakai untuk menuntun pembiasaan pola irama kehidupan

1980-an, dimulai FFT untuk pasien bipolar dewasa, dilakukan perluasan model dari Falloon *et al.* (1985) dimulai segera setelah episode akut dari mania, depresi atau campuran, melibatkan pasien dan satu atau lebih keluarga, pasangan, orang tua dan saudara pasien, dengan 21 sesi selama 9 bulan. Terdiri dari 3 modul berurutan: 1) psikoedukasi (setiap minggu selama 3 bulan/sekitar 7 sesi), berupa pemberian informasi yang bersifat mendidik dan diskusi interaktif tentang gejala bipolar, gejala dan tanda awal, rencana pencegahan kekambuhan, peran faktor risiko dan faktor protektif, pentingnya kepatuhan berobat dan minum obat; 2) latihan peningkatan komunikasi (*Communication Enhancement Training/CET* berupa gladi bersih perilaku dari berkomunikasi efektif, mendengarkan dan keterampilan negosiasi dengan latihan di rumah (setiap minggu dan kemudian setiap 2 minggu selama 3–6 bulan/sekitar 7–10 sesi) dan 3) latihan keterampilan pemecahan masalah berupa mengidentifikasi dan mendefinisikan masalah spesifik keluarga, bertukar pikiran tentang solusi, mengevaluasi keuntungan dan kerugian masing-masing solusi, memilih satu atau kombinasi pemecahan masalah, mengembangkan rencana aksi solusi dan evaluasi dan latihan di rumah di antara sesi (setiap 2 minggu dan selanjutnya setiap bulan hingga 9 bulan/sekitar 4–5 sesi). Sesi penguatan atau *booster* dapat dilakukan bila diperlukan (Milkowitz & Chung, 2016).

Studi RCT mengombinasikan FFT dengan farmakoterapi dan hasil yang didapat yakni penundaan kekambuhan dan pengurangan keparahan gejala pada pasien yang diikuti hingga 1 sampai 2 tahun. Juga kemungkinan dapat menunda onset awal penyakit di antara anak yang berisiko tinggi gangguan *mood*. Penelitian lain membandingkan FFT dengan farmakoterapi dibandingkan dengan terapi psikoedukasi individual dengan farmakoterapi yang sama dengan lama dan intensitas terapi yang sama yaitu 21 sesi selama 9 bulan. Dalam waktu 2 hingga 3 tahun, pasien yang mendapatkan FFT dan farmakoterapi lebih lama stabil dibandingkan pasien yang mendapatkan terapi psikoedukasi individual. Setelah 1 hingga 2 tahun terapi berakhir, hanya 12% dari pasien yang mendapatkan FFT masuk rumah sakit kembali, dibanding dengan 60% pasien yang mendapatkan terapi psikoedukasi individual (Milkowitz & Chung, 2016).

6. Remediasi kognitif

Hendaya kognitif yang paling sering pada pasien bipolar meliputi kecepatan memproses informasi, perhatian, memori kerja, memori verbal dan pemecahan masalah. Keparahan dan profil disfungsi bervariasi, sekitar 40–50% pasien bipolar mengalami hendaya menetap dan tidak berhubungan sederhana dengan episode akut atau gejala afektif. Jadi, pasien bipolar terlepas dari status emosinya, mengalami hendaya kognitif yang menetap pada sebagian pasien. Lebih lanjut, ada bukti bahwa hendaya kognitif yang menetap berhubungan dengan luaran kesembuhan pasien yang buruk dan pada sebagian pasien tidak mencapai tingkat fungsi psikososial seperti sebelum sakit walaupun saat eutimia dan remisi. Oleh karenanya, intervensi pasien bipolar tidak hanya pada gejala afektifnya saja, namun perlu intervensi disfungsi kognitifnya. Saat ini pilihan psikofarmakologi belum ada yang efektif untuk menarget disfungsi kognitif dan psikoterapi yang ada menarget pada emosi dan pikiran dan perilaku maladaptif. *Cognitive Remediation* (CR) secara khusus berfokus pada fungsi kognitif dan terbukti untuk pasien skizofrenia. Untuk pasien gangguan bipolar yang lebih kurang parah deficit kognitifnya, CR dapat menjadi intervensi untuk meningkatkan gangguan kognitif yang mengganggu fungsi sehari-hari pasien bipolar sehingga dapat mencapai fungsi psikososial dan kualitas hidup yang optimal. Prinsip CR adalah plastisitas neuron di otak. Berdasarkan 2 pendekatan utama: *restitution*, yaitu stimulasi dari kognisi dengan latihan berulang dan *compensation*, yaitu keterampilan memori penggunaan pertolongan lingkungan sekitar. Ada bukti CR pada orang normal dapat meningkatkan synaptogenesis dan neurogenesis di hipokampus dewasa dan efisiensi dari metabolisme saat resting state di lobus frontalis. Pada jangka panjang, CR dapat mempunyai dampak positif pada luaran pasien seperti mendapatkan manfaat dari pemberian psikoedukasi dan psikoterapi, Terdapat data bahwa ketidakpatuhan secara psikofarmaka dan intervensi psikologis tinggi pada pasien dengan gangguan kognitif sehingga menjadi intervensi pencegahan dan utama bahwa CR dapat meningkatkan luaran. Latihan pemusatan perhatian dapat memelihara jejaring saraf yang mendasari mekanisme

kontrol eksekutif di mana regulasi emosi dapat terjadi perbaikan secara tidak langsung dengan latihan kognitif ini (Veeh *et al.*, 2017).

Program CR terdiri dari kelompok keterampilan kognitif dan program berbasis komputer untuk rehabilitasi kognitif. Sesi kelompok terdiri atas 4-6 pasien dilakukan sesi 90 menit tiap minggu selama 12 kali dan dimoderasi oleh psikoterapis yang ahli. Belum ada bukti pemberian lebih lama akan memberikan hasil lebih positif. Di tiap sesi, pasien dibimbing untuk beberapa keterampilan kognitif dengan latihan praktis dan lembar kerja. Biasanya menyangkut strategi yang diilustrasikan dengan contoh kehidupan sehari-hari dari pasien. Setelah istirahat 10 menit, pasien duduk di ruangan komputer di mana diminta untuk melakukan latihan dengan software yang ada. Sesi terakhir, tiap pasien berlatih program rehabilitasi ini sendiri dan didukung dalam solusi masalah bila tidak dapat mengatasi oleh partisipan lainnya. Lebih lanjut, terapis membantu pasien untuk mendapatkan strategi untuk latihan yang sulit dan memotivasi pasien dengan memberikan umpan balik positif (Veeh *et al.*, 2017).

Tabel 3.5 Ringkasan dari modul remediasi kognitif (Veeh *et al.*, 2017)

Module	Target Domain	Description of Contents
I	<i>Introduction in cognitive skills and learning style (1 session)</i>	<p><i>Explanation of the aims of the CR program and collection what are the expectations of the patients, to increase the intrinsic motivation and engagement of the patients</i></p> <hr/> <p><i>Introduction and demonstration of the software</i></p> <hr/> <p><i>Psychoeducation about cognitive functions (what cognitive skill is needed for a certain task) and identification of individual learning strengths/ weaknesses and learning style (e.g. time factor, sensory style, organization of learning material, social component) of the patients</i></p>
II	<i>Attention (2 sessions)</i>	<p><i>Discussion of the differences between attention and concentration</i></p> <hr/> <p><i>Patients are familiarized with the concept of mindfulness as possibility to build sustained attention, and a first exercise is performed</i></p> <hr/> <p><i>Working out possibilities to reduce the level of distraction in daily life</i></p>

Module	Target Domain	Description of Contents
III	Memory (2 sessions)	<p>A theoretical model of learning and memory is explained</p> <p>Teaching of mnemonic techniques and simple encoding and compensatory strategies</p> <p>Assisting in the use of environmental aids (e.g. notes, checklists, electronic support)</p>
IV	Problem solving and planning (4 sessions)	<p>Strategies for being organized, time management and planning in daily life are introduced</p> <p>Discussion, how information can be gathered, organized and contrasted</p> <p>Strategy for problem solving (concept of D’Zurilla and Goldfried)</p> <p>Patients work at several exercises (e.g. complex logical problems) and are asked to verbalize the steps for successful solution (e.g. how to break down a task down into manageable parts)</p>
V	Communication (2 sessions)	<p>Discussion of how the social-emotional context affects cognitive functioning</p> <p>Promoting optimal conditions to be concentrated in the interaction with others</p> <p>Skills for social interaction, practical exercises (role play)</p> <p>Strategies to handle trouble finding words.</p>
VI	Healthy living (1 session)	<p>Talking about the importance of good sleep, healthy living (e.g. nutrition, alcohol) and physical exercise for mental abilities</p> <p>Summary of the learned strategy and transfer of the acquired cognitive skills to everyday life</p> <p>Encouraging patients to train their brain in future by challenges of daily life (e.g. reading newspaper regularly, to go without a shopping list)</p>

APA SAJA YANG PERLU DIPERHATIKAN DAN DILAKUKAN DALAM MENINGKATKAN KESADARAN BEROBAT?

Perlu dijelaskan kapan dan bagaimana seringnya meminum obat, memilihkan obat yang ringkas pemberiannya sekali sehari misalnya, meresepkan jumlah obat yang minimal, tanyakan pada pasien formula

dan rute obat yang nyaman baginya misalnya tablet, kapsul, sirup, ditaruh di lidah, diperiksa ulang resepnya apakah ada duplikasi dan interaksi obat yang tidak diperlukan dan kontraindikasi, jelaskan bahwa manfaat obat baru tampak setelah beberapa hari sampai 2 minggu setelah minum obat teratur, jelaskan kebutuhan pasien untuk terus minum obat bahkan setelah merasa sudah enak dan bebas gejala, jelaskan tentang efek samping secara umum bahwa bila ada gejala yang tidak nyaman terjadi, apa yang harus dilakukan (hentikan pengobatan dan segera hubungi dokter atau instalasi rawat darurat dengan mengatakan obat yang diminum), bila pasien menanyakan secara spesifik tentang efek samping, jelaskan dengan apa adanya, tidak dilebih-lebihkan dan tidak diringankan, jamin dan jelaskan agar pasien tidak ragu-ragu untuk melaporkan efek samping dan jangan menghentikan medikasi sendiri bahwa pasien perlu membicarakan dengan dokter sebelumnya, penghentian obat perlu perencanaan, dan evaluasi gejala dan faktor-faktor predisposisi yang ada.

Faktor yang memengaruhi ketidakpatuhan pengobatan adalah insight dan kesadaran akan diri pasien, sikap terhadap obat, fungsi dari pasien juga komorbiditas psikiatri, tinggal sendiri, efek samping pengobatan seperti disfungsi seksual, peningkatan berat badan, lama menderita penyakitnya, dan demensi kognitif terganggu (Etli *et al.*, 2015). *Self-stigma* juga berperan dalam ketidakpatuhan pengobatan psikiatri dan penghentian pengobatan (Kamaradova *et al.*, 2013). Selain itu *denial* atau penyangkalan terhadap penyakitnya (Greenhouse *et al.*, 2000) serta dukungan juga berpengaruh terhadap kepatuhan berobat.

Hubungan antara mekanisme pemecahan masalah bersifat penerimaan (*acceptance*) dan *denial* serta pemecahan masalah matur dan perilaku dukungan diri berhubungan dengan kepatuhan terhadap pengobatan. *Acceptance* adalah penerimaan menyeluruh akan pengalaman, pikiran, perasaan dan emosi diri dan orang lain (*radical acceptance*). Tidak jarang pasien hanya menerima sebagian saja. *Self-acceptance* menekankan pada pentingnya relasi dengan diri sendiri, penerimaan akan diri sendiri. Kondisi penerimaan diperlukan untuk hidup lebih tenang dan damai. *Denial* atau penyangkalan sering terjadi pada pasien gangguan bipolar dengan berbagai faktor penyebabnya seperti kurangnya pengetahuan, *self-stigma*, dan kesadaran diri. Mekanisme pemecahan masalah (*coping styles*)

memengaruhi kepatuhan berobat. *Coping styles* yang *acceptance* terhadap penyakitnya dan maturitas kepribadian serta perilaku *self-supportive* berkorelasi positif terhadap kepatuhan berobat (Greenhouse *et al.*, 2000)

Di Indonesia, stigma publik terhadap gangguan jiwa akan minimal bila pengetahuan lebih baik. Ada perbedaan bermakna terhadap stigma pada orang dengan gangguan mental pada kelompok umur, jenis kelamin dan pernah mengalami kontak dengan pasien gangguan mental, riwayat gangguan mental, sikap terhadap pemasungan, status pernikahan, dan tingkat pendapatan. Ada perbedaan bermakna tentang stigma pada orang dengan gangguan mental dari orang-orang yang berbeda kelompok umur, jenis kelamin dan yang pernah mengalami kontak dengan pasien gangguan mental, riwayat gangguan mental, sikap terhadap pemasungan, status pernikahan, dan tingkat pendapatan (Hartini *et al.*, 2018).

Dari penelitian diketahui bahwa status pendidikan yang rendah, keadaan disabilitas, lama pengobatan, ketidakpatuhan karena stigma dan harga diri yang rendah serta tingginya internalisasi (*high internalized*) mempunyai hubungan negatif terhadap tingkat perlawanan terhadap stigma di antara pasien gangguan *mood* (Tesfaye *et al.*, 2020). Gangguan *internalizing* adalah gangguan perilaku dan emosi di mana mereka menyimpan masalahnya sendiri dengan kata lain menginternalisasi masalahnya sendiri. Perilaku dapat diekspresikan keluar atau ke dalam. *Externalizing behaviors* meliputi gaya *acting-out* digambarkan sebagai agresif, impulsif, memaksa dan tidak sesuai. Sedangkan perilaku yang ke dalam (*internalizing behaviors*) khas pada gaya inhibisi yang menarik diri, sendirian, cemas, dan depresi (Gresham & Kern, 2004).

Dengan mengidentifikasi faktor-faktor mana yang terdapat pada pasien maka setiap *stakeholder* kesehatan yang terlibat dapat membantu sesuai kebutuhan pasien dan tingkat perkembangan pasien. Karena ini semua berdampak pada kepatuhan berobat dari pasien, hasil pengobatan. Bantuan diarahkan pada satu per satu faktor yang ditemukan (Tesfaye *et al.*, 2020).

Namun, faktor usia, jenis kelamin dan keparahan gejala tidak merupakan faktor untuk memengaruhi kepatuhan berobat pada pasien gangguan bipolar (Azadforouz *et al.*, 2016).

DUKUNGAN PSIKOSOSIAL DARI KELUARGA DAN KOMUNITAS

Dukungan psikososial dari keluarga dan komunitas sangat membantu kesembuhan dan kepatuhan berobat pasien. Pemahaman dari keluarga dan komunitas tentang penyakitnya sangat membantu penerimaan diri pasien dan tentunya pasien akan tidak merasa terstigma atau menambah *self-stigmanya*. Pasien akan dengan ringan hati minum obat dan berobat. Keterlibatan keluarga perlu secara pro-aktif sesuai kondisi pasien, karena kondisi pasien tidak memungkinkan untuk melihat dan membantu diri sendiri. Bagi klinisi melakukan psikoedukasi kepada keluarga secara terus menerus bermanfaat mencegah kekambuhan pasien karena dapat mengontrol gejala kekambuhan dengan lebih patuh dan memperhatikan minum obat dari pasien. Pemberian intervensi psikososial selama 9 bulan berupa 30 sesi interpersonal dan terapi irama sosial, CBT atau FFT (*Family Focused Therapy*) dibandingkan dengan perawatan kolaboratif dengan 3 sesi pemberian psikoedukasi, didapatkan hasil perbaikan dalam fungsi, relasi dan kepuasan kehidupan pada intervensi psikososial pada 3 bulan dan bahkan terus menetap hingga 9 bulan masih menetap (Miklowitz *et al.*, 2007). Dukungan psikososial dari lingkungan yang penting adalah dari keluarga dan di mana tidak ada dukungan keluarga yang memadai maka dukungan lingkungan sosial menjadi alternatif walaupun dikatakan kekuatannya tidak seperti dukungan keluarga (Stuart *et al.*, 2015).

Intervensi keluarga pasien pada pasien dengan gangguan bipolar berorientasi psikoedukasi, artinya bahwa keluarga (pasangan atau orang tua) dan pasien diajarkan mengenal tanda dan gejala dari gangguan bipolar, mengembangkan strategi untuk intervensi diri episode yang baru dan menjamin konsistensi dengan pengobatan. Pendekatan psikoedukasi mengenali kekurangan informasi yang diperlukan sejalan dengan ketidakpastian tentang masa depan, membawa penyangkalan pasien akan penyakitnya dan ekspresi emosi dari orang sekitar yang tinggi dikenali. Pemberian informasi seputar pengobatan, reaksi perasaan dari keluarga dan pasien terhadap penyakit dan prognosisnya serta harapan dari pengobatan serta membantu mengembangkan strategi pemecahan masalah pada situasi kehidupannya (Miklowitz, 2007).

Dalam perjalanan yang panjang dari pasien gangguan bipolar, maka ia perlu mencapai suatu titik penerimaan terhadap penyakitnya dan menyadari bahwa ia memerlukan pertolongan dari profesional medis, khususnya psikiater.

Bagaimana mendukung pasien dengan gangguan bipolar [ODB/orang dengan (gangguan) bipolar]. Pertama kita perlu menyadari bahwa pasien yang menderita Gangguan Bipolar bukanlah suatu 'kegilaan', bukan emosional yang terus tidak terkendali, bukan suatu kepribadian ganda, bukan pula mendramatisasi seperti *drama queen*, bukan karena bakat seni atau jeniusnya, bukan ingin bertindak kasar atau kekerasan, mempunyai perasaan yang terus berubah dari gembira menjadi sedih, bukan suatu pilihannya, bukan berarti kelemahan, bukan karakter atau kecacatan diri. Oleh karena itu kita perlu mendukungnya dengan beberapa hal berikut.

1. Siapa pun jangan menstigma tentang apa pun itu kepada pasien: tidak ada seorang ODB pun yang menghendaki dirinya mengalami penyakit ini, demikian pula keluarga. Terimalah apa adanya dirinya (berempati). Lihat dan mencari solusi apa yang dapat dilakukan untuk mengurangi gejala dan bebannya.
2. Lakukan komunikasi yang positif dengan pasien dan menyampaikan kalimat yang mendukung, namun tidak menjadi berlebihan dan tidak tepat karena akan menjadi *toxic positivity* (suatu hal atau pernyataan positif yang ternyata membuat dampak sebaliknya dan merugikan).
3. Diajak berkonsultasi pada ahlinya untuk kemanfaatan dirinya. Tanyakan pada dokter bagaimana dukungan yang tepat untuk pasien tertentu itu.
4. Kenali saat remisi dan saat kambuh serta gejala residualnya sehingga tidak menjadi campur aduk dan beresponslah dengan sewajarnya terhadap setiap fase itu.
5. Mengolah diri secara emosional, agar keluarga tidak mudah kelelahan atau *burn-out*. Karena bila kelelahan dan kejenuhan terjadi pada keluarga yang mendampingi, maka dampak pada pasien akan lebih hebat dan lebih sulit pasien kembali pada kestabilan perasaan dan mencapai remisi.

6. Ajakan untuk bersama berlatih *mindfulness* (menyadari sesuatu dengan kesadaran dilakukan dengan mengobservasi), suatu kondisi mental yang dicapai dengan fokus pada kesadaran saat ini, di sini dan menyatakan dengan tenang dan menerima perasaan, pikiran, dan sensasi tubuhnya. *Mindfulness* mempertahankan saat demi saat kesadaran akan pikiran, perasaan, sensasi tubuh dan lingkungan sensasi yang senyatanya dan sewajarnya, juga melibatkan perasaan menerima, keberartian atas perhatian pada pikiran dan perasaan tanpa mengomentari, tanpa menilai, tanpa menganalisis, tanpa membahas.
7. Bila kejenuhan terjadi lakukan solusi dengan diiringi konsultasi pada dokter anda.
8. Berusaha terus dilakukan dengan cara yang tepat apa yang sudah dikonsultasikan.
9. Berdoalah kepada Sang Pencipta dan Pemilik Alam Semesta agar terus diberikan keterbukaan hati dan keikhlasan untuk terus berusaha/berikhtiar dengan bersungguh-sungguh, tidak mudah putus asa dan bekerja keras sekuat tenaga.
10. Jangan mengekspresikan emosi (*EE/Express Emotion*) yang tinggi kepada pasien. Dukungan dari keluarga dan komunitas dapat menjadi negatif, khususnya bila ekspresi emosi dari keluarga tinggi, maka pasien berisiko untuk relaps. (Hooley & Parker, 2006).

Kelelahan keluarga atau pengasuh (*care giver burn-out*) dapat terjadi karena faktor sebagai berikut.

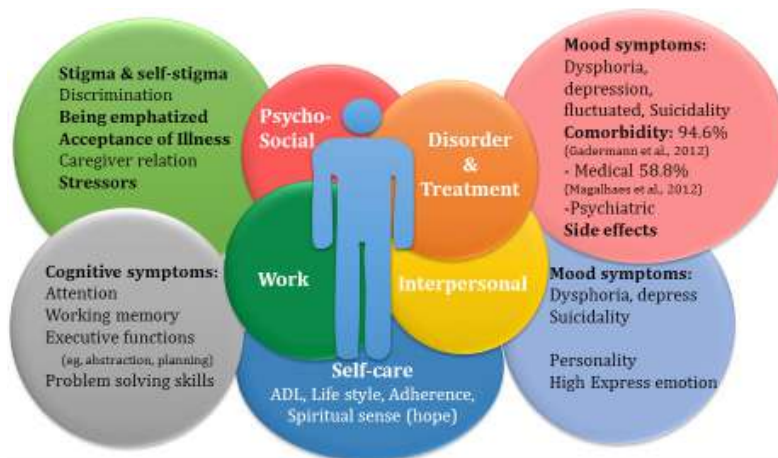
1. Kebingungan peran. Banyak orang menjadi bingung bila berperan sebagai pengasuh. Akan merasa sulit memisahkan peran sebagai pengasuh dan peran sebagai pasangan atau orang tua atau anak terhadap pasien.
2. Harapan yang tidak realistis. Banyak pengasuh mengharapkan kesembuhan seperti yang dibayangkan dan mengharapkan kebahagiaan dari pasien dengan keterlibatannya. Ini mungkin tidak akan terjadi karena gangguan bipolar penyakit yang terus menerus dan progresif.

3. Kurang dapat mengontrol segala sesuatu. Banyak pengasuh menjadi frustrasi karena kekurangan biaya, sumber daya, dan keterampilan untuk membantu perencanaan, mengatur dan mengorganisasi pasien.
4. Kebutuhan yang tidak rasional dan realistik. Beberapa pengasuh meletakkan beban yang tidak masuk akal terhadap diri mereka, karena merasa dia yang paling bertanggung jawab secara eksklusif terhadap pasien. Keluarga lainnya mengharapkan pengasuh tersebut yang menangani semuanya, dan mereka tidak mengambil peran tanggung jawab bersama serta membiarkan pengasuh utama yang mengatasi pasien.
5. Faktor lainnya seperti pengasuh tidak mengenali kejenuhan dirinya sendiri, sehingga sampai pada kondisi dirinya tidak dapat berfungsi efektif dan menjadi jatuh sakit.

Beberapa usaha untuk mencegah terjadinya kelelahan pada pengasuh dapat dilakukan antara lain: mencari teman yang dapat dipercaya untuk bercerita perasaan dan kegagalan kita. Membuat tujuan yang realistik, menerima bahwa kita tidak mampu untuk melakukan semuanya dan libatkan orang lain untuk membantu sesuai kemampuan orang itu. Melihat dengan realistik akan penyakit pasien, usaha yang sudah dilakukan dan capaian serta luaran sejauh ini dan apakah masih ada lagi usaha yang dapat dioptimalkan. Berilah waktu untuk diri sendiri agar dapat menyeimbangkan fungsi tubuh kita dan kegiatan kita sendiri. Temuilah para profesional untuk berdiskusi tentang diri kita dan pasien, termasuk isu fisik dan emosi. Ketahuilah batasan diri kita dan jujurilah ada diri sendiri untuk kondisi personal kita. Kenali dan terimalah kejenuhan yang mulai terjadi dan lakukan sesuatu solusi. Edukasi diri tentang penyakit dan tahapannya, pengobatannya dan cara mendukungnya. Kembangkan strategi mengatasi masalah secara positif, gunakan humor untuk mengatasi stres sehari-hari. Tetap menjaga keseimbangan makan-minum, olahraga dan tidur. Terimalah perasaan-perasaan diri yang muncul, termasuk perasaan negatif seperti frustrasi dan kemarahan/kejengkelan terhadap pasien, karena perasaan yang muncul ini normal. Tidak berarti kita seorang yang buruk atau gagal. Ikutlah kelompok pengasuh pasien

Bipolar untuk berbagi perasaan dan pengalaman dengan sesama dalam situasi yang sama, maka akan mengatasi stres, meletakkan sumber daya bantuan dan menurunkan perasaan frustrasi dan terisolasi.

Ada 2 tahap untuk lepas dari kejenuhan pengasuhan. Pertama adalah kita perlu menyesuaikan pikiran (*mindset*) kita, yaitu pikiran negatif yang muncul bersama kondisi pasien perlu diolah menjadi pikiran positif. Lakukan istirahat, rileks dan pengisian kembali energi secara teratur akan membantu kebugaran diri. Kita menjadi lebih sabar dan dapat berpikir jernih, mendekati hal-hal positif dan bersikap positif serta berpikir positif. Yang kedua, mencari jalan untuk *me-time* (waktu untuk diri sendiri), tanpa menunggu penyakit berakhir. Di sela-sela pengasuhan pada pasien bipolar, sempatkan waktu untuk menikmati kesendirian dan melakukan hobi, melakukan saling berbagi dengan sesama pengasuh pasien bipolar adalah suatu yang dapat mengurangi beban pengasuh.



Gambar 3.8 Pasien gangguan bipolar menghadapi berbagai macam kendala, selain dari penyakitnya sendiri, kendala psikososial tidak kalah beratnya

Keluarga perlu juga melakukan dukungan dengan mempelajari gangguan bipolar dari sumber yang dapat dipercaya, mendukung partisipasi dalam pengobatan, saat pasien menjadi depresi atau manik, maka keluarga tidak bertindak seperti bereaksi terhadap orang normal dan menyadari untuk lebih bersabar menghadapi pasien. Untuk itu perlu

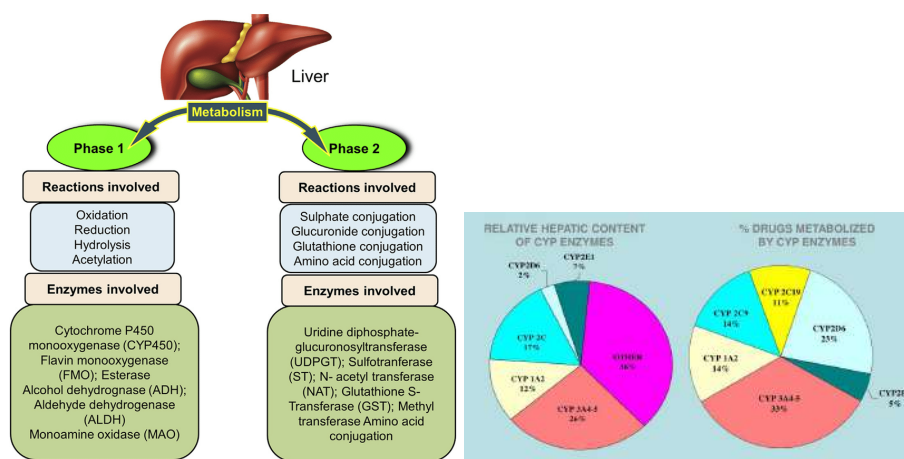
mengenal mana gejala depresi dan mana gejala manik pasien sehingga mengetahui kapan terjadinya dan dapat berespons dengan tepat. Mengajak pasien untuk menciptakan rencana saat segala sesuatu tidak terjadi dengan benar, mengajak konsultasi kepada klinisi dan perencanaan pencegahan bunuh diri. Belajar mendengarkan tanpa menilai dan memfasilitasi pasien untuk berpartisipasi dalam pengobatan. Alangkah baiknya bila mendapatkan dukungan untuk seluruh keluarga. Komunitas bipolar seperti *Bipolar Care* dan *Harmony in Diversity* dapat membantu pasien dan keluarganya.

PERJUANGAN ODB (ORANG DENGAN BIPOLAR)

Naik-turunnya perasaan tidak dapat diduga, kadang tanpa pencetus, juga gejala lainnya secara bersamaan. ODB perlu menerima diri dan penyakitnya, juga penerimaan terhadap pengobatan dan kepatuhan berobat. Perlu mengenali diri sendiri agar dapat mengetahui dan mencegah kekambuhan yang bila terjadi akan membuat gangguan menjadi kronis. ODB perlu memberikan respons terhadap stigma yang dikenakan pada dirinya sebagai reaksi keluarga, sosial dan lingkungan. ODB dapat juga terjadi terganggunya perkembangan dan deviasi mayor bila onset pada saat kanak dan remaja. ODB sendiri dapat mengkhawatirkan dirinya atas segala macam, misalnya kekambuhan, kebingungan yang dapat terjadi, ide dan perilaku bunuh diri yang dapat tercetus, dan sebagainya. ODB perlu mengolah harapan secara realistis agar tidak menjadi suatu pencetus kekambuhan. ODB perlu mengolah dan meningkatkan komunikasi interpersonal terhadap orang tua, saudara, keluarga lain, juga kepada calon pasangan kelak, perencanaan kehamilan bila sudah berkeluarga. ODB perlu melaporkan efek samping obat, misalnya gangguan pergerakan (tremor, distonia akut, distonia tarda, *tardive* diskinesia, *tardive* distonia, kekakuan motorik, hipersalivasi, akatisia), penambahan berat badan, dorongan makan yang terus menerus, gangguan seksual, dan lain-lain atau perubahan yang dirasakan dalam dirinya juga masalah lain yang dialaminya, misalnya masalah akademik, masalah pekerjaan, masalah legal, masalah sosial, masalah spiritual, dan masalah ekonomi agar dapat dilakukan konseling pemecahan masalah.

FARMAKOGENETIKA DAN FARMAKOGENOMIK

Kompleksitas gangguan bipolar dan heterogenitasnya berkaitan dengan fenotipe yang terkait obat adalah sesuatu yang penting dipertimbangkan untuk merancang dan menginterpretasikan tes farmakogenetika. Penggunaan farmogenetika dalam bidang psikiatri masih sedikit dibandingkan disiplin ilmu yang lain. Namun, banyak penelitian menjanjikan penemuan yang meningkatkan frekuensi penggunaan yang relevan dalam neurosains, farmakologi dan biologi, termasuk psikiatri (Cuéllar-Barboza *et al.*, 2020). Farmakogenetika adalah studi dari satu gen pada suatu waktu, sedangkan farmakogenomik adalah studi tentang lebih dari satu gen pada satu waktu untuk melihat secara total respons dari obat. *Personalized medicine* memerlukan pengembangan untuk klinisi salah satunya pengembangan farmakogenetika karena sebanyak 25–50% individu tidak berespons normal terhadap obat yang diberikan dan dosisnya.



Keterangan: Gambar kiri: 4 enzim metabolik di liver. Hati adalah pusat metabolisme obat dan prosesnya dibagi menjadi fase I dan fase II dengan enzim masing-masing yang terlibat. Gambar diagram pie: Peran enzim CYP450 di hepar untuk metabolisme obat. Gambar tengah: relatif kandungan enzim CYP di hepar. Gambar kanan: Persentase obat yang dimetabolisir oleh enzim CYP di hepar)

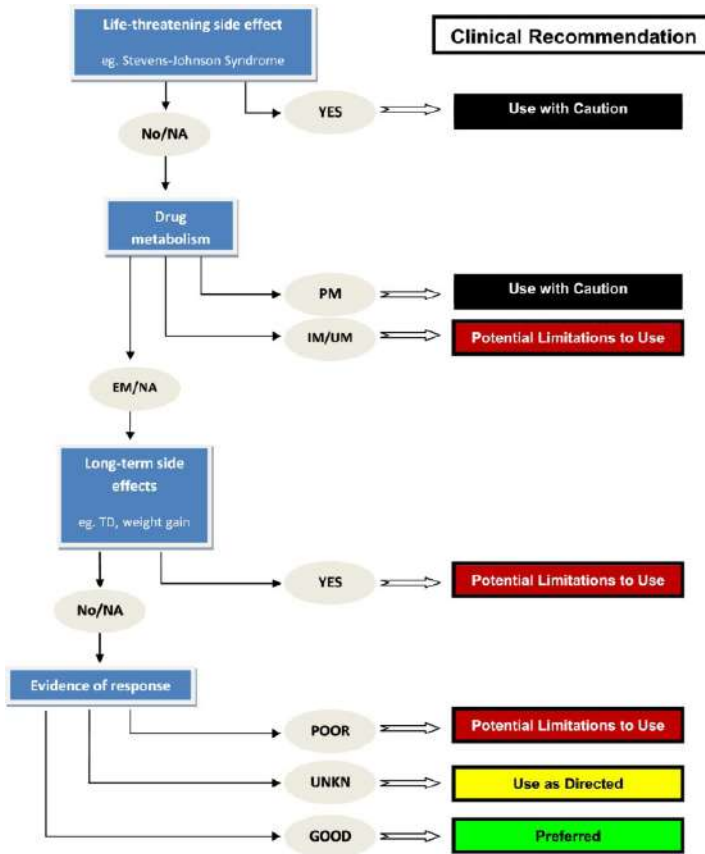
Gambar 3.9 Enzim yang terlibat dalam metabolisme obat di hati (Maheshwari *et al.*, 2018)

Superfamili sitokrom P450 (CYP450) dari protein (2D6, 2C9, 2C19, 3A4) adalah klas enzim yang paling penting bertanggung jawab pada metabolisme obat fase I dan relevan dengan metabolisme dan bioaktivasi medikasi psikiatri, kecuali metabolisme litium masih kurang. Usaha awal dari farmakogenetika dilakukan untuk genotype (sekumpulan gen pada individu) CYP/fenotipe metabolik dengan tujuan menentukan kelas fenotipe (presentasi klinik atau ciri yang diobservasi dari individu dengan genotype tertentu) secara operasional yang berasosiasi dengan respons pengobatan dan efek samping. Klasifikasi fenotipe CYP adalah metabolisme kurang (*poor*), sedang (*intermediate*), normal (*extensive*) dan cepat (*ultra-rapid*) walaupun hingga saat ini belum ada standarisasi model. Ras dan etnis adalah faktor penting dari variasi di antara populasi pada komposisi allele dan frekuensi gen CYP. Misalnya gen dari CYP2D6 dengan allele *1/*1 tingkat aktivitas dari gen ditentukan oleh kedua allele (satu dari ibu dan satu dari ayah). Variasi inter-individu bahkan lebih besar daripada yang diobservasi di antara nenek moyang yaitu terdapat rentang dari aktivitas CYP yang lebar. Gene CYP dipengaruhi kuat oleh faktor lingkungan yang kompleks yang tidak dapat diperhitungkan oleh tes farmakogenetika saat ini. Ada laporan kasus forensik sehubungan penggunaan antidepresan pada individu dengan fenotipe metabolisme buruk yang berakibat fatal yang berhubungan dengan risiko aritmia, juga menjadi peringatan keras untuk para remaja kemungkinan terjadi ide bunuh diri yang muncul dan induksi mania pada penggunaan antidepresan yang perlu diidentifikasi dini pada pemberian terapi (Cuéllar-Barboza *et al.*, 2020).

Pertimbangan yang dapat diambil adalah: hindari karena obat menimbulkan efek toksik yang berat karena *pro-drug* diaktivasi oleh enzim CYP450 tertentu yang dapat mengubah respons, menghambat enzim CYP450 tertentu; mengontrol penggunaan obat yang melalui enzim CYP450 tertentu atau menggunakan yang lebih lambat pelepasannya, lebih ketat memonitor efek samping; ganti dan gunakan obat yang menggunakan metabolisme dengan enzim CYP450 yang lain (modifikasi dari Sánchez-Iglesias *et al.*, 2016). *Normal metabolizer* berarti enzim yang memetabolisir obat secara umum memecah standar dosis obat; *intermediate metabolizer* berarti kurang aktif, tidak memecah secara lengkap obat seperti enzim *normal metabolizer*, artinya diperlukan dosis yang lebih rendah

untuk mencegah penumpukan obat yang tidak dimetabolisir dalam tubuh dan kemungkinan menyebabkan efek samping. *Poor metabolizer* berarti enzim sangat kurang aktif, kemungkinan terjadi efek samping walaupun dosis obat rendah karena enzim sangat lambat memecah obat di dalam tubuh. *Rapid* atau *ultra rapid metabolizer* berarti enzim sangat aktif dan cepat memecah obat sebelum obat bekerja, sehingga diperlukan dosis obat yang lebih tinggi agar obat dapat bekerja senormalnya. Farmakogenetika menggunakan tanda alel* untuk menamai banyak gen di mana gen normal atau *allele referens* disebut *wild type* dan ditunjukkan dengan *1. Variasi alel ditunjukkan dengan tanda* diikuti nomer selain 1 untuk membedakan dari variasi lain. Misalnya pasien yang membawa 2 *wild-type allele* untuk CYP2D6 akan ditulis sebagai genotipe CYP2D6*1/*1 yang artinya pasien mempunyai fenotipe aktivitas enzim yang normal. Bila pasien membawa 2 penurunan fungsi atau kekurangan fungsi alel CYP2D6 ditulis CYP2D6*2/*2 yang berasosiasi dengan *poor metabolizer* dan aktivitas enzim rendah (Chang *et al.*, 2015).

Farmakogenetika untuk gangguan bipolar masih langka diteliti dibandingkan penggunaannya pada antidepresan untuk depresi mayor dan antipsikotika untuk gangguan skizofrenia. Didapatkan pengobatan bipolar khususnya efek samping pada kulit pada populasi Asia. Penggunaan untuk efek samping lain adalah timbulnya rash, perpanjangan QTc akan lebih cepat terdeteksi dan dapat dihindari untuk penggunaan obat tertentu pada pasien. Hingga saat ini belum ada penelitian fenotipe genetik pada gangguan bipolar yang membedakan fase mania, depresi, fase rumatan, subfenotipe seperti siklus cepat, obesitas, komorbiditas gangguan makan, ansietas, dan sebagainya. Penggunaan multimodal farmakoterapi, pengaruh lingkungan yang dapat menyangatkan variasi gen dan keseluruhan tahap penyakit misalnya yang berisiko, episode awal, kronik dengan eutimia. Perkembangan farmakogenetika sangat menjanjikan dan perlu dilakukan oleh para peneliti (Cuéllar-Barboza *et al.*, 2020).



Keterangan: algoritme untuk menerjemahkan genotipe ke dalam rekomendasi spesifik untuk pengobatan yang biasa digunakan untuk pasien gangguan bipolar. Rekomendasi terapi terbagi menjadi klasifikasi 4 kategori kombinasi genotipe obat yang mungkin. Keseluruhan rekomendasi untuk menghindari luaran terburuk yang diprediksi hasil tes farmakogenetika. Kombinasi genotipe obat yang berhubungan dengan akibat yang serius dan/atau potensial mengancam kehidupan diberikan prioritas yang terbawah penggunaan dengan hati-hati (*use with caution*). Kombinasi genotipe obat yang meningkatkan risiko efek samping jangka panjang atau diperkirakan memerlukan dosis yang lebih tinggi diurutkan pada prioritas berikutnya (*potential limitations to use*). Kombinasi genotipe obat yang tidak berasosiasi dengan peningkatan *adverse event* direkomendasikan untuk praktik standar pengobatan (*use as directed*) dan yang tanpa risiko untuk *adverse event* dan asosiasi dengan luaran psikiatri yang baik direkomendasikan dengan prioritas tinggi (*preferential use*). EM = *extensive metabolizer*; IM = *intermediate metabolizer*; Na = *not available*; PM = *poor metabolizer*; TD = *Tardive Dyskinesia*; UM = *Ultra-rapid metabolizer*; UNKN = *unknown*

Gambar 3.10 Mengintegrasikan hasil tes farmakogenetika (Salloum *et al.*, 2014)

Perkembangan dari penelitian *stem cell* juga terapi genetik dapat menjadi bagian dari *precision medicine*, namun masih jauh dari implementasi klinis namun bukan tidak mungkin suatu ketika menjadi intervensi yang dapat mengatasi kendala gangguan psikiatri. Penelitian menunjukkan bahwa *Periventricular Endothelial Cells* (PVECs) manusia dapat diyakini meniru fungsi angiogenesis periventricular tikus dan menyebabkan migrasi jarak jauh dari interneuron GABAergik manusia dalam kultur dan setelah ditransplantasi ke dalam *multiple regio* otak tikus. Co-transplantasi ini menunjukkan peningkatan yang jelas dari migrasi sel dan *disperse*, menstabilkan tingkat pelepasan GABA dan memperbaiki perilaku pada model pre-klinik gangguan psikiatri dalam 1 bulan setelah ditransplantasikan. Hasil ini menunjukkan pertama kalinya bagaimana angiogenesis forebrain prenatal bila dilakukan intervensi dengan tepat mempunyai potensi yang luar biasa untuk regenerasi dan reparasi pada otak dewasa yang dapat memperbaiki gejala perilaku yang abnormal (Datta *et al.*, 2020).

Tidak ada indikasi terapi gen dapat diaplikasikan pada pasien psikiatri dalam waktu dekat. Walaupun demikian ada beberapa perkembangan menjanjikan pada tingkat penelitian neurosains yang mengindikasikan pendekatan terapi gen dapat mempunyai efek pada model hewan untuk beberapa gangguan psikiatri seperti adiksi, gangguan afektif, psikotik dan demensia, dengan memodifikasi parameter perilaku melalui intervensi tingkat molekuler dan sel. Walaupun demikian, masih diperlukan isu klinis dalam skala besar dan regulasi dan Dalam bidang genetik, model hewan untuk adiksi relatif mudah dilakukan, maka model gangguan afektif manusia pada hewan lebih sulit. Beberapa aspek dari depresi seperti anhedonia dan kehilangan minat dan penurunan aktivitas motorik dapat dibuat modelnya pada hewan. Dilaporkan bahwa reduksi dari p11, suatu reseptor serotonin berikatan protein, di nukleus akumbens (NAcc) bertanggung jawab untuk perilaku mirip depresi pada rodent. Dan restorasi dari ekspresi gen p11 di daerah anatomi ini memperbaiki perilaku ini. Dinyatakan bahwa terapi gen bertujuan meningkatkan p11 di NAcc mungkin dapat sebagai strategi terapi depresi di masa akan datang. pertimbangan etik yang dilakukan sebelum terapi gen ini dapat diimplementasikan (Thome *et al.*, 2011).



BAB 4

Deteksi Dini Tanda Kekambuhan dan Pencegahan Kekambuhan

Sebanyak hampir 60% pasien gangguan bipolar mengalami kekambuhan (*relaps*) dalam 2 tahun pertama dan sebanyak 75% mengalami kekambuhan (*recurrence*) dalam 5 tahun setelah diagnosis pertama ditegakkan. Risiko kekambuhan sangat tinggi pada 2 tahun pertama. Kekambuhan perlu dijaga agar pasien bipolar tidak bertambah buruk disabilitasnya. World Health Organization melaporkan bahwa gangguan bipolar merupakan ke 6 tertinggi penyebab disabilitas sepanjang hidup pada usia 15–44 tahun di seluruh dunia. Ketidakpatuhan terhadap pengobatan dan riwayat keluarga dengan gangguan *mood* berkaitan dengan meningkatnya jumlah episode dan frekuensi hospitaliasi (Najafi-Vosough, Ghaleiha, Faradmal & Mahjub, 2016).

Oleh karenanya, deteksi dini gangguan bipolar menjadi sangat penting. Mendeteksi tahap dini gangguan bipolar dapat membantu mengembangkan intervensi yang mencegah atau menunda onset penyakit. Deteksi dini juga meningkatkan luaran klinis. Untuk mencapai deteksi dini perlu identifikasi yang akurat dari orang-orang yang berisiko tinggi untuk terjadinya onset gejala menjadi sangat penting (Swann *et al.*, 2005).

Deteksi dini dapat dilakukan pada beberapa poin waktu dalam perkembangan gangguan bipolar mulai tahap pre-simptomatik, tahap prodromal, sebelum onset gangguan bipolar, hingga setelah mengalami episode (hipomanik, manik mungkin juga depresi) gangguan bipolar baru mendapatkan diagnosis. Keduanya mempunyai manfaat bagi pasien (Howes & Falkenberg, 2011). Dari pengalaman klinis dan bukti yang ada, kita menyadari bahwa ketidakstabilan *mood* atau perbaikan episode dari *mood* termasuk gejala yang persisten yang terlewatkan diteliti selama ini, mungkin karena terminologi yang berbeda-beda untuk menggambarkan gejala-gejala ini misalnya ketidakstabilan *mood* antar episode (*inter-episode mood instability*), fluktuasi *mood* subsindromal (*subsyndromal mood fluctuation*), *residual symptoms* (Qureshi & Young, 2021). Periode kritis pada deteksi dini adalah juga prediksi konversi dari gangguan depresi mayor unipolar menjadi gangguan bipolar (Hu, Chen, Chang, & Shen, 2020).

Satu alasan mengapa luaran gangguan bipolar terlambat adalah karena diagnosis terlambat. Masa saat pertama kali mengalami gejala hingga menerima diagnosis yang tepat dapat selama 10 tahun. Sehingga penanganannya juga terlambat. Masa tidak mendapatkan pengobatan yang lama menyebabkan morbiditas yang lebih parah dan kurang respons terhadap obat yang diberikan. Mereka yang mengalami gangguan bipolar sejak masa kanak atau remaja yang paling lama menunggu diagnosis yang tepat. Ini mungkin disebabkan karena pada umumnya onset awal gangguan bipolar adalah gejala depresi dan onset yang lebih tua dimulai dengan gejala episode manik. Terdapat tumpang tindih antara gejala awal gangguan bipolar dengan gangguan mental lainnya (*transdiagnostic*), khususnya depresi dan psikotik. Semua kondisi di atas ini menyebabkan sering terjadi misdiagnosis pada diagnosis pertama kalinya untuk pasien gangguan bipolar hingga 50% pasien menerima diagnosis selain gangguan bipolar dan mendapatkan terapi antidepresan yang berisiko mencetuskan episode manik dan percepatan siklus *mood* atau diberikan antipsikotika (Howes & Falkenberg, 2011). Oleh karena itu, deteksi dini menjadi amat penting untuk menghindari iatrogenik yang merugikan. Potensi keuntungan lain dari deteksi dini adalah mencegah dan meminimalkan disabilitas sekunder yang berhubungan dengan perkembangan dari gangguan ini. Gangguan bipolar mengganggu kehidupan pasien dan

merusak pekerjaan dan relasi sosial. Fase prodromal adalah kesempatan merengkuh pasien dan pengasuh sebelum terjadi disabilitas sekunder dan strategi koping yang maladaptif menjadi kuat dan menghalangi pasien untuk berkembang.

Risiko bunuh diri pada gangguan bipolar mencapai 15% (Haugwitz, 2021). Risiko bunuh diri pada perjalanan seorang gangguan bipolar adalah isu penting yang tepat untuk deteksi dini. Ditemukan bahwa 1 dari 10 pasien melaporkan usaha bunuh diri pada 1 tahun sebelum onset pertama kali gangguan bipolar dan risiko melakukan bunuh diri menjadi 2 kali lebih tinggi daripada individu yang mengalami kekambuhan setelah remisi. Kondisi ini mengindikasikan bahwa perilaku bunuh diri terjadi pada fase prodromal (Howes & Falkenberg, 2011).

Istilah *prodromal* menyiratkan dan tidak terelakkan berlanjut menjadi gejala bipolar yang nyata dan jelas (*full blown*). Gejala prodromal sering diidentifikasi secara retrospektif, sehingga kurang bermanfaat untuk klinisi juga pasien. Namun, bila kita bisa mengidentifikasi gejala dan gambaran klinis lain, maka kita dapat mengidentifikasi individu yang berisiko menjadi gangguan bipolar dan membawa pada intervensi dini. Fase prodromal juga merujuk pada fase sub-klinis sebelum terjadinya kekambuhan. Gejala prodromal sering terdapat pada kasus depresi berakhir beberapa minggu hingga bulan. Gejalanya berupa sering *irritable*, cemas, masalah tidur dan kelelahan. *Irritable* merupakan muatan genetik dari depresi dan sering menjadi gejala residual (Howes & Falkenberg, 2011).

Di populasi, individu yang berisiko tinggi mengalami gangguan bipolar dapat dideteksi dengan menggunakan *Symptom Checklist 90-Revised* (SCL-90-R). Dibandingkan kelompok kontrol, individu yang berisiko gangguan bipolar mempunyai angka SCL-90-R yang lebih tinggi. SCL-90-R adalah salah satu alat ukur yang menilai intensitas pada 9 subskala yang berbeda dari gejala psikiatri dalam 90 item dengan mengisi 5 angka skala Likert yang menunjukkan adanya gejala selama kehidupan. Gejala yang merupakan faktor risiko gangguan bipolar yang paling kuat adalah ketidakstabilan mood. Didapatkan lebih dari 70% individu yang berlanjut menjadi gangguan bipolar, mengalami paling tidak 2 gejala hipomanik/manik dan atau gejala depresi sebelumnya. Kelabilan *mood* dan *mood swing*

dan depresi adalah gejala yang paling dilaporkan dan sebagai faktor risiko paling kuat untuk diagnosis spektrum bipolar dengan OR/odds ratio 14. Gejala yang sensitivitasnya lebih dari 70% untuk terjadinya gangguan bipolar adalah peningkatan mood, iritabel, grandiositas, dan *mood* swing. Riwayat keluarga mania juga merupakan faktor risiko tambahan dengan OR 7. Terlepas dari itu, faktor risiko lain adalah gejala psikiatri umum seperti kecemasan, pikiran berpacu, irritable dan agitasi fisik, walaupun lebih kurang spesifik untuk gangguan bipolar. Aspek kepribadian seperti siklotimia juga diidentifikasi sebelum terjadi gangguan bipolar. Gambaran ini juga terjadi pada orang sehat yang tidak bipolar, maka tampaknya sebagai endofenotipe dari gangguan bipolar (Howes & Falkenberg, 2011).

Kriteria individu *ultra high risk* (UHR) didefinisikan sebagai berikut: usia antara 15–25 tahun dan memenuhi satu kriteria paling sedikit 12 bulan: 1. *sub-threshold* mania; 2. depresi dan gambaran siklotimia; 3. depresi dan risiko genetik. Setelah mengikuti selama 365 hari, yang menjadi mania terjadi pada 22,8% dari mereka dengan UHR dibanding dengan 0,7% pada kelompok yang tidak memenuhi kriteria UHR (Howes & Falkenberg, 2011). Anak-anak dengan orang tua mengalami gangguan bipolar mengalami risiko lebih tinggi untuk mengalami *subthreshold* mania atau hipomania (13,3% vs 1,2%) dibandingkan yang orang tua tidak mengalami gangguan bipolar, untuk episode manik, campuran atau hipomanik (9,2% vs 0,8%) dan depresi mayor (32,0% vs 14,9%) (Science Daily, n.d.).

Penggunaan skala ukur seperti *Young Mania Rating Scale* (YMRS), *Mania Rating Scale* (MRS), *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), atau *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) dapat didefinisikan sebagai kondisi subsindroma dari manik dan depresif. Konsensus dari *The International Society of Bipolar Disorder* (ISBD) menentukan skor YMRS 8-14 sebagai subsindroma manik dan skor HDRS 8-14 sebagai subsindroma depresi, namun penulis lain memakai rentang yang lebih lebar yaitu YMRS skor 11-20 dan HDRS skor 7-17. Penulis yang lain lagi memakai kondisi subsindroma mania ringan dengan skor YMRS 5-10 dan depresi ringan dengan skor HDRS 7-15 (Grunze & Born, 2020).

Ada beberapa faktor yang meningkatkan potensi risiko menderita gangguan bipolar, antara lain sebagai berikut (Haugwitz, 2021).

1. Faktor risiko biologis: riwayat keluarga, perubahan tidur, perubahan irama sirkadian, penggunaan obat-obatan.
2. Faktor lingkungan: adanya stresor, lingkungan keluarga, pendidikan, status sosial ekonomi yang kurang, kejadian kehidupan yang kritis, dan dukungan keluarga.
3. Faktor subklinis/klinis: gejala subsindromal, gejala manik, episode depresi, pola atipikal dari depresi, gejala hipomanik atau manik yang terkait penggunaan antidepresan.
4. Faktor lain yang berkontribusi: penggunaan napza, saat ini atau didiagnosis gangguan pemusatan perhatian/ADHD sebelumnya, *irritable*, hendaya fungsi psikososial, kadar dari respons afektif tinggi, dan kecemasan.
5. Derajat kreativitas merupakan ciri yang berasosiasi dengan risiko terjadi gangguan bipolar. Terdapat penelitian yang mengukur kreativitas di antara orang-orang yang berisiko gangguan bipolar dengan menggunakan *Barron–Welsh Art Scale* (BWAS; Barron, 1963) dan *Creative Achievement Questionnaire* (CAQ; Carson *et al.*, 2005). Ditemukan adanya peningkatan kreativitas pada individu berisiko gangguan bipolar, tetapi tidak pada pencapaian kreativitas yang lebih tinggi. Adanya *mood swing* berkorelasi sangat kuat dengan kreativitas.

Gejala gangguan bipolar lebih diyakini bila terdapat: gangguan depresi mayor yang berulang, mengalami gangguan depresi mayor pertama kali pada usia < 25 tahun, keturunan tingkat satu ada yang mengalami gangguan bipolar, bila tidak sedang depresi maka *mood* dan tingkat energi lebih tinggi daripada orang normal lainnya, namun bila sedang depresi, muncul perilaku makan berlebihan dan tidur terlalu banyak, di puncak depresi terjadi lepas kontak dengan realitas, mudah menjadi manik, dan hipomanik bila minum antidepresan, bila tidak berhasil setelah mencoba menggunakan berbagai antidepresan (Haugwitz, 2021).

Adanya gejala psikotik atau riwayat keluarga gangguan bipolar sebagai faktor risiko sedang untuk menjadi gangguan bipolar pada pasien yang mengalami gangguan depresi. Bila onset depresinya muda maka risiko transisi menjadi gangguan bipolar lebih sangat kuat dalam 5 tahun. Bukti adanya gejala subklinis sebagai awal episode gangguan *mood* terjadi

selama 27 bulan sebelumnya, sedangkan gejala subklinis mendahului episode gangguan *mood* yang sudah berulang terjadi 1 bulan sebelumnya. Gejala subklinis yang umum adalah energi yang meningkat, kurang mampu berpikir, ragu-ragu, bicara tertekan, banyak bicara, *mood* yang meninggi, kesulitan akademis atau pekerjaan, insomnia, dan *mood* depresi. Gejala subklinis yang kurang sering adalah produktivitas berlebihan, perilaku yang bertujuan berlebihan, agitasi, serangan marah, pikiran berpacu, kecemasan, kurang kebutuhan tidur, irritable, kelelahan, mudah teralih, gangguan tidur, disinhibisi, kehilangan berat badan atau nafsu makan, hiperaktivitas, pikiran bunuh diri, perasaan tidak berharga, *mood* labil, waham, penampilan aneh dan tidak terawat, rasa bersalah, serta halusinasi auditorik. Gejala subklinis yang jarang adalah hilangnya minat, keluhan fisik, menjadi sangat sensitif, hiperseksualitas, flight of ideas, hypersomnia, penambahan berat badan, menyakiti diri sendiri, percobaan bunuh diri, dan halusinasi visual (Haugwitz, 2021).

Gejala yang sering muncul yang diduga episode manik sebelumnya adalah episode singkat berulang dari hipomania atau gejala kelompok hipomanik, konsekuensi perilaku dari gejala mania seperti konflik interpersonal, ekstrover yang ekstrem yang berujung pada masalah, masalah legal, pergaulan seks bebas, perilaku impulsif lainnya, perubahan pekerjaan dan karir yang sering, penggunaan finansial yang tidak bijaksana, parah, dan berulang-ulang. Sedangkan pada pasien dengan gangguan depresi berulang, gejala yang mengarah pada gangguan bipolar adalah onset perilaku atau gangguan psikiatri biasanya sebelum remaja, sering kambuh *mood* dan masalah psikiatri, ada periode peningkatan energi dan aktivitas dan penurunan kebutuhan tidur yang sering tidak dikenali sebagai gejala, kerentanan pada masalah berhubungan dengan regulasi abnormal dari impulsif, motivasi, arousal termasuk gangguan pemusatan perhatian, penggunaan napza dan gangguan kecemasan, menjadi hipomania atau aktif selama pengobatan dengan antidepresan, kurang respons terhadap pengobatan antidepresan, riwayat keluarga gangguan bipolar pada keturunan derajat pertama atau gangguan *mood* apa saja pada multipel generasi (Swann *et al.*, 2005). Tentunya gejala ini perlu dicocokkan dengan riwayat penyakit dan gejala lainnya sebelum menetapkan diagnosis bipolar.

Pada orang dewasa, episode dapat berkisar antara beberapa minggu hingga bulan. Antara episode individu dapat mengalami periode di mana mengalami *mood* yang normal dan stabil. Namun, demikian, suatu waktu dapat pula terjadi gejala. Ciri yang dapat dilihat di masa inter-episode gangguan bipolar, yaitu episode yang jelas di antara dua episode adalah adanya hendaya atensi dan fungsi eksekutif, penurunan rasa sejahtera, mencari sesuatu yang baru, impulsif dan arousal (gejala penggunaan napza dan gangguan kecemasan yang diakibatkannya). Bila kita mengobservasi adanya depresi, *irritable*, labilitas *mood*, dan impulsif maka perlu ditelaah lebih lanjut tentang riwayat keluarga gangguan bipolar, masalah perilakunya, riwayat hipomania (penuh, singkat, gejala atau akibat pemberian obat), onset gejala psikiatri masa kanak atau remaja, frekuensi kekambuhan, pengobatan sebelumnya, dan hilangnya respons pengobatan. Bila ada faktor-faktor ini maka penggunaan antidepresan dibenarkan hanya bila dikombinasi dengan penggunaan penstabil *mood* dan untuk dokter di layanan primer dapat mengonsultasikan pada dokter spesialis kejiwaan (Swann *et al.*, 2005).

TANDA DINI GANGGUAN BIPOLAR UNTUK REMAJA

Gangguan bipolar dapat terjadi pada segala usia, termasuk kanak-kanak, walaupun berkembang pada umumnya pada remaja akhir dan awal masa dewasa. Bila gejala muncul saat masa remaja, kita perlu mempertimbangkan bahwa mereka sedang melalui perubahan masa remaja dan perubahan hormonal. Tanda deteksi ke arah episode manik adalah: mudah marah atau mudah meledak, menunjukkan kegembiraan yang sangat atau berakting sangat dungu yang tidak sesuai usianya, sulit tidur, tidak merasa capai, tidak bisa fokus pada satu topik, berbicara cepat atau mencoba berbicara tentang berbagai masalah, berpikir tentang seksual, perilaku berisiko atau impulsif, rasa harga diri melambung atau perasaan dirinya sangat penting. Tanda episode depresi adalah: perasaan sedih atau depresi, sering menangis, perasaan sendiri dan terisolasi, nyeri seperti sakit kepala, sakit lambung, merasa bersalah, tidak berharga, cemas, kemarahan atau *irritable* tanpa sebab, perubahan kebiasaan makan, merasa energi berkurang, kurang bersemangat yang biasanya disukainya, pikiran bunuh diri atau

tentang kematian. Para remaja karena ketidaktahuannya, merasa khawatir terhadap gejala yang dialaminya dan tidak tahu akar penyebabnya. Klinisi dan keluarga perlu memahami bahwa ini bukan hanya perasaan remaja yang sedang bergejolak dan labil yang dapat diselesaikan sendiri dengan mudah. Namun, gangguan bipolar adalah penyakit medis yang serius yang memerlukan penanganan dan pengobatan (<https://www.medicalnewstoday.com/articles/324365#early-signs>).

Kecemasan yang tidak hilang dapat mencetuskan kekambuhan pada pasien gangguan bipolar, khususnya mencetuskan kekambuhan depresi pada gangguan bipolar tipe II depresi. Oleh karenanya perlu deteksi kondisi kecemasan pada pasien yang sudah remisi, apakah kecemasan berupa komorbiditas penyakit sebelum terjadinya gangguan depresi, sebagai trait atau kondisi situasional karena gangguan bipolar dan konsekuensi psikososialnya. Penanganan perlu dilakukan dengan seksama agar pencegahan relaps dapat optimal (Lorenzo-Luaces, Amsterdam & DeRubeis, 2018).

Selain faktor biologis dari penyakitnya sendiri, faktor psikososial memegang peran dalam terjadinya kekambuhan. Stresor yang dialami penderita gangguan bipolar, terjadi di luar harapan dan tidak diantisipasi, dapat mencetuskan kekambuhan, dan memengaruhi onset, tipe, waktu dan luarannya. Kejadian kehilangan, kesedihan, perpisahan interpersonal, kehilangan harga diri dan kehilangan lainnya juga mencetuskan kekambuhan pasien bipolar. Mekanisme yang diduga antara kejadian kehidupan yang stressful dan kekambuhan gangguan bipolar adalah terjadi sensitisasi adversitas awal, sensitisasi perilaku dan *kindling effect*, disfungsi hipotalamo-pituitari-aksis, hipotesis neurogenik, serta disrupsi dalam ritme sosial. Kekambuhan dapat menginisiasi terjadinya episode manik lebih sering daripada episode depresi, pergantian episode yang lebih dini dan onset penyakit yang lebih dini. Kekambuhan episode manik dicetuskan karena faktor sosial seperti kekhawatiran, kecemasan sosial dan pencapaian tujuan, sedangkan yang mencetuskan kekambuhan depresi lebih berhubungan dengan kehidupan personal seperti kematian seorang yang dicintai (Sam, Nisha & Varghese, 2019).

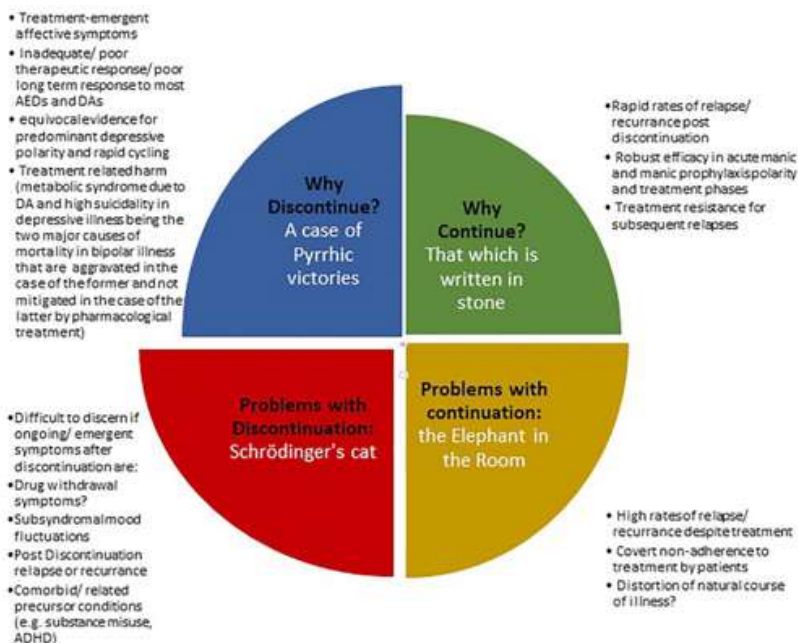
Ekspresi emosi (*Expressed Emotion/EE*) bersama dengan stresor kronik merupakan prediktor spesifik untuk kekambuhan depresi. Walaupun

stress episodic merupakan prediktor untuk kekambuhan manik dan depresi. Waktu yang diusulkan sebagai stressor pencetus kekambuhan adalah 4 minggu untuk manik dan 6 bulan untuk depresi. Adanya stresor memprediksi waktu yang lebih lama mencapai kesembuhan hingga 112 hari. Stresor pencetus pada beberapa studi tidak berhubungan dengan kekambuhan gangguan bipolar, namun lebih banyak studi yang berhubungan positif daripada tidak berhubungan. Hal ini kemungkinan karena stresor lebih sebagai konsekuensi dari sakitnya daripada sebagai pencetusnya. Dukungan keluarga merupakan faktor protektif di saat terjadinya stresor pencetus (Miklowitz, 2007; Sam *et al.*, 2019). Ekspresi emosi pertama kali dimunculkan oleh George W. Brown, psikiater dari Inggris pada tahun 1972, adalah sikap negatif dalam bentuk kritikan, permusuhan dan keterlibatan emosi yang berlebihan yang ditunjukkan oleh anggota keluarga terhadap pasien dengan gangguan mental. Ekspresi emosi yang tinggi menunjukkan korelasi dengan luaran gangguan *mood*, kecemasan dan gangguan skizofrenia dan meningkatkan risiko kekambuhan.

Dari studi kualitatif, keterlibatan keluarga menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan kekambuhan, ini dinyatakan oleh pasien, keluarga, atau pengguna pelayanan medis dan koordinator pelayanan. Keterlibatan ini dapat meningkatkan pemahaman tentang gangguan bipolar, keluarga mengetahui peran dalam manajemen penyakit dan meningkatkan relasi antara ketiganya. Walaupun demikian, dinyatakan juga oleh staf bahwa ada peningkatan kerumitan dalam peran dan beban kerja dengan keterlibatan keluarga. Beberapa pengguna layanan mengatakan memprioritaskan hubungan pasien dengan koordinator pelayanannya dan memberi kesempatan pasien bertanggung jawab atas penyakitnya. Tentu saja keterlibatan keluarga akan menjadi penghalang bila relasi dalam keluarga buruk atau perselisihan keluarga sebelumnya (Peters, Pontin, Lobban & Morriss, 2011). Kerumitan ini kemungkinan di awal membangun relasi dan keterlibatan keluarga, namun dengan berjalannya waktu, maka akan lebih saling memahami dan bermanfaat positif.

Mendeteksi dan menginterview individu yang mengalami perkembangan menjadi gangguan bipolar memunculkan beberapa isu etik. Karena tidak ada gambaran yang *pathognomonic* untuk prodromal

gangguan bipolar maka ada risiko terdapat kasus yang *false positif* yang sebenarnya bukan berisiko menjadi gangguan bipolar. Dapat terjadi risiko di mana individu tidak perlu khawatir untuk diidentifikasi sebagai berisiko gangguan bipolar dan bila intervensi ditawarkan juga penerimaan obat yang sebenarnya tidak diperlukan. Sementara pengobatannya dapat memaparkan individu pada efek samping. Ini perlunya meyakinkan bahwa mengidentifikasi individu berisiko gangguan bipolar harus seakurat mungkin dan individu harus mengetahui penilaian secara alamiah dari risiko gangguan bipolar yang digunakan, ada risiko dan keuntungan



Keterangan: Gambar atas: ada tumpang tindih yang kompleks dari gejala penyakit, gejala remisi, pre-morbid dan gejala komorbid dan *rebound* dari putus pengobatan yang mengikuti *Parmedian principle* ('All is one') yang menekankan kesenjangan pengetahuan saat ini untuk membedakan berbagai gejala ini secara klinis. Gambar bawah: gambar menunjukkan ringkasan dari pemahaman saat ini rasional untuk tiap pendekatan terapi. ADHD = *Attention Deficit Hyperactive Disorders*, AED = *Anti Epileptic Drugs*, DA = *Dopamine antagonists*.

Gambar 4.1 Gambar atas: kasus kestabilan *mood*. Gambar bawah: *fuzzy logic* untuk gangguan yang beresilasi antara 2 gejala ekstrem, keputusan pengobatan menjadi kompleks dan mungkin tidak pernah seimbang (Malhi *et al.*, 2015)

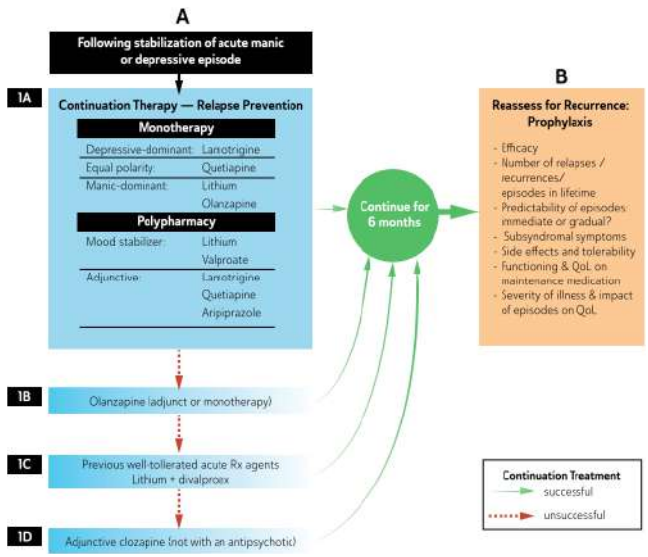
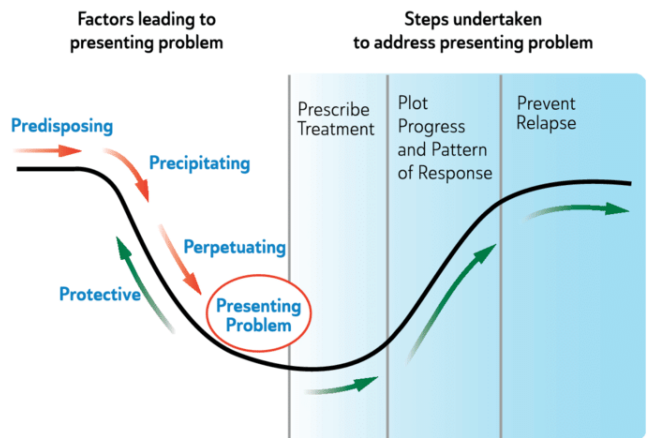
melakukan deteksi dini ini. Pertimbangan yang lain dari deteksi dini adalah walaupun benar teridentifikasi sebagai berisiko menjadi gangguan bipolar, maka kemungkinan mendapatkan konsekuensi pada individu tersebut, misalnya lebih sulit mendapatkan pekerjaan atau asuransi kesehatan, bila program skrining komunitas dijalankan, tetapi ini isu di setting klinis di mana individu melakukan pencegahan sendiri karena *distress* dan mencari pertolongan dan nasihat untuk kesehatan mentalnya (Howes & Falkenberg, 2011).

PENCEGAHAN KEKAMBUIHAN

Pencegahan kekambuhan dimulai setelah diagnosis pertama kali ditegakkan dan mencapai remisi pertama dan sampai selanjutnya perlu dilakukan pencegahan kekambuhan penyakit. Secara tradisional, tahap-tahapnya (5P) mulai dari memeriksa masalah saat ini (*presenting problem*), dan faktor predisposisi (*predisposing factor*), faktor yang mempercepat (*precipitating factor*) dan faktor yang selalu ada (*perpetuating factor*), bersamaan dengan itu faktor protektif (*protective factor*) perlu dikenali pula (Malhi *et al.*, 2015).

Dalam pencegahan kekambuhan, dapat digunakan alat skrining mania, depresi maupun *mood chart* untuk lebih dini mengenali gejala kekambuhan sebagai berikut.

1. *Altman Self-Rating Mania Scale* (ASRM) terdiri dari 5 item untuk mendeteksi diri sendiri episode mania, menggunakan skor 0 hingga 4 dan rentang skor 0–20. *Cut off* ≤ 5 bukan manik dan > 5 manik. Subskala mania > 5 mempunyai sensitivitas 85,5% dan spesifisitas 87,3% (Altman, Hedeker, Peterson, & Davis, 1997). *Mania Rating Scale* (MRS) suatu skala 11 item mempunyai korelasi yang tinggi antara penilai satu dengan lainnya, dengan total skor 0,93 dan skor item individual (0,66–0,92). Alat ukur ini berkorelasi tinggi dengan 2 alat ukur mania lainnya dan skornya berkorelasi dengan jumlah hari rawat inap di rumah sakit dapat membedakan rawat inap setelah 2 minggu dan untuk membedakan tingkat keparahan secara umum (Young, Biggs, Ziegler & Meyer, 1978).



Keterangan: **Gambar Atas:** Faktor yang membawa pada presentasi masalah (*presenting problem*) gangguan bipolar yaitu faktor predisposisi (*predisposing factor*), faktor yang mempercepat (*precipitating factor*) dan faktor yang selalu ada (*perpetuating factor*), ada satu faktor yang menghalangi terjadinya masalah yaitu faktor protektif (*protective factor*). **Gambar Bawah:** Terapi Lanjutan untuk Gangguan Bipolar: Setelah fase akut baik mania maupun depresif, maka berikutnya adalah tahap stabilisasi di mana gejala sudah remisi dan tetap stabil, selanjutnya tahap lanjutan (*continuation phase*), pada fase ini penting usaha pencegahan kekambuhan berlanjut hingga 6 bulan, selanjutnya dipertahankan hingga tahap rumatan di mana perlu dilakukan usaha pencegahan rekurensi. Rx= *treatment*; QoL=*Quality of Life*

Gambar 4.2 Faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya gangguan bipolar dan algoritme terapi lanjutan setelah fase stabilisasi dari gangguan bipolar episode manik atau depresi akut (*Malhi et al., 2015*)

2. *Young Mania Rating Scale* (YMRS) adalah alat ukur yang populer dipakai untuk menilai mania terdiri dari 11 item dilakukan oleh klinisi yang telah dilatih dan memerlukan waktu 15–30 menit wawancara. Pengukuran kondisi 48 jam terakhir. Optimal keparahan YMRS dengan nilai ambang 25 memiliki *positive predictive value* (PPV) = 83,0%; *negative predictive value* (NPV) = 66,0% dan bila nilai ambang keparahan 20 maka PPV=74,6% dan NPV=77,6%. Secara klinis perbedaannya pada 6,6 (Lukasiewicz *et al.*, 2013). Cara skoringnya, ada 4 item yang di skor 0–8 yaitu *irritability, speech, thought content, disruptive/aggressive behaviour*, dan *item* sisanya dinilai 0–4. *Baseline* skor dari YMRS bervariasi tergantung gambaran klinis pasien, misalnya mania (YMRS=12), depresi (YMRS=3) atau eutimia (YMRS=2). Studi klinis ada yang mensyaratkan YMRS > 20 dan rata-rata dasar 30.

Untuk depresi dapat diukur dengan *Hamilton Depression Rating Scale* yang dibuat Max Hamilton pada tahun 1960 dengan 21 *item* yang di-*interview*-kan, Awalnya terdiri dari 17 *item*, 4 *item* pertanyaan lainnya tidak masuk dalam skor total, digunakan untuk informasi klinis tambahan. Ada 8 *item* dinilai dengan 5 poin skala dari 0 hingga 4 dan 9 *item* dinilai dari 0 hingga 2. Dan HDRS mempunyai sensitivitas sebesar 86,4% dan spesifisitas sebesar 92,2% (Hamilton, 1960).

3. Skala *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) dibuat oleh Stuart Montgomery dan Marie Asberg pada tahun 1979, terdiri dari 10 *item* menggunakan skala 0 hingga 6 dilakukan oleh peng-*interview* yang telah dilatih. Skor yang tinggi menunjukkan gejala depresi. *Poin cut-off*: 0–6 tidak ada gejala, 7–19 depresi ringan, 20–34 depresi sedang, dan 35–60 depresi berat. Reliabilitas *inter-rater* sebesar antara 0,89 hingga 0,97 untuk berbagai kombinasi *rater* dalam sampel kecil (12–30 orang), koefisien *intraclass* untuk MADRS antara 0,66–0,82. Korelasi MADRS untuk keparahan depresi sedikit lebih tinggi daripada HDRS yaitu 0,71 dibandingkan 0,65. Asal mula MADRS adalah skala *Comprehensive Psychopathological Rating Scale-Depression* (CPRS-D) (Asberg, Montgomery, Perris, Schalling & Sedvall, 1978). Agrell dan Dehlin (1989) menilai validitas MADRS terhadap 5 alat ukur lain seperti *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Brink, Yesavage, Lum, Heersema, Adey & Rose, 1982); *Zung Depression Scale* (Zung, 1965), *Center*

for *Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)* (Shinar, Gross, Price, Banko, Bolduc & Robinson, 1986) dan *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)* (Hamilton, 1967); *Cornell Scale* (Alexopoulos, Abrams, Young & Shamoian, 1988) pada 40 lansia stroke dan mendapatkan bahwa MADRS berkorelasi kuat dengan GDS ($r = 0,86$), *Zung Depression Scale* ($r = 0,82$), CES-D ($r = 0,83$) dan HDRS ($r = 0,87$) serta korelasi tidak kuat dengan *Cornell Scale*. Tamaklo *et al.* (1992) mengkorelasikan MADRS dengan Beck Depression Inventory (BDI – Beck, Ward, & Mendelson, 1961) dan mendapatkan korelasi kuat ($r = 0,65$). Pada tahun 1994, Svanborg dan Asberg membuat MADRS *self-report* (MADRS-S), terdiri dari 9 *item* yaitu: perasaan, perasaan gelisah, pola tidur, nafsu makan, kemampuan berkonsentrasi, kemampuan berinisiatif, keterlibatan emosi, pikiran pesimis, dan semangat hidup yang dinilai berdasarkan perasaan 3 hari terakhir.

Tabel 4.1 Kuesioner Altman Self-rating Mania Scale (ASRM), Young Mania Rating Scale (YMRS), dan Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)

<p>Altman Self-Rating Scale for Mania (ASRM)</p> <p>Name:..... Date:..... Score:.....</p> <p>Instructions</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. On this questionnaire are groups of five statements; read each group of statements carefully. 2. Choose the one statement in each group that best describes the way you have been feeling for the past week. 3. Circle the number next to the statement you picked. 4. Please note: The word “occasionally” when used here means once or twice; “often” means several times or more; “frequently” means most of the time. <p>1) 0 I do not feel happier or more cheerful than usual. 1 I occasionally feel happier or more cheerful than usual. 2 I often feel happier or more cheerful than usual. 3 I feel happier or more cheerful than usual most of the time. 4 I feel happier or more cheerful than usual all of the time.</p>
--

- 2) 0 I do not feel more self-confident than usual.
 1 I occasionally feel more self-confident than usual.
 2 I often feel more self-confident than usual.
 3 I feel more self-confident than usual most of the time.
 4 I feel extremely self-confident all of the time.
- 3) 0 I do not need less sleep than usual.
 1 I occasionally need less sleep than usual.
 2 I often need less sleep than usual.
 3 I frequently need less sleep than usual.
 4 I can go all day and night without any sleep and still not feel tired.
- 4) 0 I do not talk more than usual.
 1 I occasionally talk more than usual.
 2 I often talk more than usual.
 3 I frequently talk more than usual.
 4 I talk constantly and cannot be interrupted.
- 5) 0 I have not been more active (either socially, sexually, at work, home, or school) than usual.
 1 I have occasionally been more active than usual.
 2 I have often been more active than usual.
 3 I have frequently been more active than usual.
 4 I am constantly active or on the go all the time.

Mania subscale scores of greater than 5 on the ASRM resulted in values of 85.5% for sensitivity and 87.3% for specificity.

Altman EG, Hedeker D, Peterson JL, Davis JM The Altman Self-Rating Mania Scale. *Biology Psychiatry* 1997; 42: 948–955.

Young Mania Rating Scale (YMRS)

Instructions: For each item below, circle the response that best describes how you felt or behaved during the past 48 hours.

- Use all available information sources
- When in doubt between two ratings, give the higher score and use whole numbers
- Rate the worst of what is observed and what is reported

1. **Elevated Mood**

- 0 Absent
 1 Mildly or possibly increased on questioning
 2 Definite subjective elevation; optimistic; self-confident; cheerful; appropriate to content
 3 Elevated, inappropriate to content; humorous
 4 Euphoric; inappropriate laughter, singing

2. Increased Motor Activity/Energy

- 0 Absent
- 1 Subjectively increased
- 2 Animated; gestures increased
- 3 Excessive energy; hyperactive at times; restless (can be calmed)
- 4 Motor excitement; continuous hyperactivity (cannot be calmed)

3. Sexual Interest

- 0 Normal; not increased
- 1 Mildly or possibly increased
- 2 Definite subjective increase on questioning
- 3 Spontaneous sexual content; elaborates on sexual matters; hypersexual by self-report
- 4 Overt sexual acts (toward patients, staff, or interviewer)

4. Sleep

- 0 Reports no decrease in sleep
- 1 Sleeping less than normal amount by up to one hour
- 2 Sleeping less than normal by more than one hour
- 3 Reports decreased need for sleep
- 4 Denies need for sleep

5. Irritability

- 0 Absent
- 1 Subjectively increased
- 2 Irritable at times during interview; recent episodes of anger or annoyance on ward
- 3 Frequently irritable during interview; short or curt throughout
- 4 Hostile, uncooperative; interview impossible

6. Speech (Rate and Amount)

- 0 No increase
- 1 Feels talkative
- 2 Increased rate or amount at times, verbose at times
- 3 Push; consistently increased rate and amount; difficult to interrupt
- 4 Pressured; uninterrupted, continuous speech

7. Language/Thought Disorder

- 0 Absent
- 1 Circumstantial; mild distractibility; quick thoughts
- 2 Distractible; loses goal of thought; changes topics frequently; racing thoughts
- 3 Flight of ideas; tangentially; difficult to follow; rhyming; echolalia
- 4 Incoherent; communication impossible

8. Thought Content

- 0 Normal
- 1 Questionable plans; new interests
- 2 Special project(s); hyper-religious
- 3 Grandiose or paranoid ideas; ideas of reference
- 4 Delusions; hallucinations

9. **Disruptive/Aggressive Behavior**

- 0 Absent, cooperative
- 1 Sarcastic; loud at times, guarded
- 2 Demanding; threats on ward
- 3 Threatens interviewer; shouting; interview difficult
- 4 Assaultive; destructive; interview impossible

10 **Appearance**

- 0 Appropriate dress and grooming
- 1 Minimally unkempt
- 2 Poorly groomed; moderately disheveled; overdressed
- 3 Disheveled; partly clothed; garish makeup
- 4 Completely unkempt; decorated; bizarre garb

11. **Insight**

- 0 Present; admits illness; agrees with need for treatment
- 1 Possibly ill
- 2 Admits behavior change, but denies illness
- 3 Admits possible change in behavior; but denies illness
- 4 Denies any behavior change

Patient Name: Date:

They depend on the patients' clinical features such as mania (YMRS = 12), depression (YMRS = 3), or euthymic (YMRS = 2). Sometimes a clinical study entry requirement of YMRS > 20 generates a mean YMRS baseline of about 30.

YMRS mean score was 26.4 (± 9.9), CGI-BP mania mean score was 4.8 (± 1.0) and 61.7% of patients had a score ≥ 5 . The optimal YMRS severity threshold of 25 (positive predictive value [PPV]=83.0%; negative predictive value [NPV]=66.0%) was determined. In this cohort, a YMRS score of 20 (typical cut-off for RCTs inclusion criteria) corresponds to a PPV of 74.6% and to a NPV of 77.6%, meaning that the majority of patients included would be classified as severely ill. The YMRS minimal clinically significant difference was 6.6 points (Lukasiewicz et al., 2013).

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA: A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry* 133:429-435, 1978.

Instructions: The ratings should be based on a clinical interview moving from broadly phrased questions about symptoms to more detailed ones which allow a precise rating of severity. The rater must decide whether the rating lies on the defined scale steps (0, 2, 4, 6) or between them (1, 3, 5). It is important to remember that it is only rare occasions that a depressed patient is encountered who cannot be rated on the items in the scale. If definite answers cannot be elicited from the patients, all relevant clues as well as information from other sources should be used as a basis for the rating in line with customary clinical practice. This scale may be used for any time interval between ratings, be it weekly or otherwise, but this must be recorded.

<p>1. Apparent Sadness <i>Representing despondency, gloom and despair, (more than just ordinary transient low spirits) reflected in speech, facial expression, and posture. Rate on depth and inability to brighten up.</i> 0 No sadness 1 2 Looks dispirited but does brighten up without difficulty. 3 4 Appears sad and unhappy most of the time. 5 6 Looks miserable all the time. Extremely despondent.</p>	<p>6. Concentration Difficulties <i>Representing difficulties in collecting one's thoughts amounting to incapacitating lack of concentration. Rate according to intensity, frequency, and degree of incapacity produced.</i> 0 No difficulties in concentrating. 1 2 Occasional difficulties in collecting one's thoughts. 3 4 Difficulties in concentrating and sustaining thought which reduces ability to read or hold a conversation. 5 6 Unable to read or converse without great initiative.</p>
<p>2. Reported Sadness <i>Representing reports of depressed mood, regardless of whether it is reflected in appearance or not. Includes low spirits, despondency or feeling of being beyond help without hope. Rate according to intensity, duration and the extent to which the mood is reported to be influenced by events.</i> 0 Occasional sadness in keeping with the circumstances. 1 2 Sad or low but brightens up without difficulty. 3 4 Pervasive feelings of sadness or gloominess. The mood is still influenced by external circumstances. 5 6 Continuous or unvarying sadness, misery or despondency.</p>	<p>7. Lassitude <i>Representing a difficulty getting started or slowness initiating and performing everyday activities.</i> 0 Hardly no difficulty in getting started. No sluggishness. 1 2 Difficulties in starting activities. 3 4 Difficulties in starting simple routine activities which are carried out with effort. 5 6 Complete lassitude. Unable to do anything without help.</p>
<p>3. Inner Tension <i>Representing feelings of ill-defined discomfort, edginess, inner turmoil amounting to either panic, dread or anguish. Rate according to intensity, frequency, duration and the extent of reassurance called for.</i> 0 Placid. Only reflecting inner tension. 1 2 Occasional feelings of edginess and ill-defined discomfort. 3</p>	<p>8. Inability to Feel <i>Representing the subjective experience of reduced interest in the surroundings, or activities that normally give pleasure. The ability to react with adequate emotion to circumstances or people is reduced.</i> 0 Normal interest in the surroundings and in other people. 1 2 Reduced ability to enjoy usual interest. 3 4 Loss of interest in surroundings. Loss of feelings for friends and acquaintances. 5 6 The experience of being emotionally paralyzed, inability to feel anger, grief or pleasure and a complete or even painful failure to feel for close relatives and friends.</p>

<p>4 Continuous feelings of inner tension or intermittent panic which the patient can only master with some difficulty.</p> <p>5</p> <p>6 Unrelenting dread or anguish. Overwhelming panic.</p> <p>4. Reduced Sleep Representing the experience of reduced duration or depth of sleep compared to the subject's own normal pattern when well.</p> <p>0 Sleeps as usual.</p> <p>1</p> <p>2 Slight difficulty dropping off to sleep or slightly reduced light or fitful sleep.</p> <p>3</p> <p>4 Sleep reduced or broken by at least two hours.</p> <p>5</p> <p>6 Less than two or three hours sleep</p>	<p>9. Pessimistic Thoughts Representing thoughts of guilt. Inferiority, self-reproach, sinfulness, remorse and ruin.</p> <p>0 No pessimistic thoughts.</p> <p>1</p> <p>2 Fluctuating ideas of failure, self-reproach or self-depreciation.</p> <p>3</p> <p>4 Persistent self-accusations, or definite but still rational ideas of guilt or sin. Increasingly pessimistic about the future.</p> <p>5</p> <p>6 Delusions of ruin, remorse or unredeemable sin. Selfaccusations which are absurd and unshakable.</p>
<p>5. Reduced Appetite Representing the feeling of loss of appetite compared with when well. Rate by loss of desire for food or the need to force oneself to eat.</p> <p>0 Normal or increased appetite.</p> <p>1</p> <p>2 Slightly reduced appetite.</p> <p>3</p> <p>4 No appetite. Food is tasteless.</p> <p>5</p> <p>6 Needs persuasion to eat.</p>	<p>10. Suicidal Thoughts Representing the feeling that life is not worth living, that a natural death would be welcome, suicidal thoughts, and the preparations for suicide. Suicidal attempts should not in themselves influence the rating.</p> <p>0 Enjoys life or takes it as it comes.</p> <p>1</p> <p>2 Weary of life. Only fleeting suicidal thoughts.</p> <p>3</p> <p>4 Probably better off dead. Suicidal thoughts are common, and suicide is considered as a possible solution, but without specific plans or intention.</p> <p>5</p> <p>6 Explicit plans for suicide when there is an opportunity. Active preparations for suicide.</p>
<p>Total Score :</p> <p>Name :</p> <p>Date :</p>	<p>Total score:</p> <p>– to 6 – normal/symptom absent</p> <p>– 7 to 19 – mild depression</p> <p>– 20 to 34 – moderate depression</p> <p>– >34 – severe depression</p>
<p>Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. <i>British Journal of Psychiatry</i> 134:382-389, 1979.</p>	

PEMBERIAN PSIKOEDUKASI EFEKTIF DALAM MENCEGAH KEKAMBUIHAN

Dari sistematik *review* didapatkan RCT dari pemberian psikoedukasi pasien gangguan bipolar saat fase akut dibandingkan pengobatan seperti biasanya tanpa intervensi psikoedukasi khusus, plasebo atau intervensi aktif, hasilnya pemberian psikoedukasi lebih efektif dalam mencegah kekambuhan semua fase dengan OR 1,98-2,75 dengan NNT 5-7 (*number need to treat*: jumlah pasien yang diperlukan untuk terapi untuk mencegah 1 tambahan hasil/luaran yang buruk, misalnya kematian, stroke, dan sebagainya. NNT 5 artinya perlu melakukan terapi 5 pasien dengan intervensi tertentu untuk mencegah 1 pasien dengan hasil/luaran buruk. Jadi, makin kecil NNT makin baik; lihat *Journal Evidence-Based Medicine* 1997;2:103-4) tergantung metode analisisnya, dan pencegahan

Name		Month							Year							31																
DAYS		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
ELEVATED	Severe	Significant impairment. Not able to work.																														
	Moderate	Significant impairment. Able to work.																														
	Mild	Without significant impairment.																														
NORMAL	Mild	Without significant impairment.																														
	Moderate	Significant impairment. Able to work.																														
	Severe	Significant impairment. Not able to work.																														
DEPRESSED	Anxiety	0=None, 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe.																														
	Irritability	0=None, 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe.																														
	Weight on day 28																															
Hours slept																																
Medication (name/dose)																																

Keterangan: juga salah satu contoh *mood chart* yang dapat digunakan pasien untuk memonitor *mood* setiap hari dapat diunduh di <https://www.yumpu.com/en/document/view/31542260/blank-mood-chart-pdf-psychiatry-24x7> sekarang telah ada perangkat lunak/*software* yang dapat diinstal di *gadget* sehingga memudahkan penggunaannya.

Gambar 4.3 Grafik *Mood* (*mood chart*)

kekambuhan mania/hipomania sebesar OR 1,68–2,52 dengan NNT 6–8, namun tidak untuk episode depresi. Psikoedukasi yang diberikan secara kelompok, tidak secara individual dan terbukti efektif mencegah kekambuhan dengan berbagai lama pemberian dan durasi per sesinya. Pemberian psikoedukasi meningkatkan kepatuhan terhadap medikasi dan pemahaman pengetahuan (Bond & Anderson, 2015).

Pilihan intervensi yang dapat diberikan untuk mencegah kekambuhan adalah *Cognitive Behavioral Therapy*, *Compliance Therapy*, *Cognitive Adaptation*, kunjungan yang lebih sering, psikoedukasi pasien dan keluarga, monitoring gejala dan efek samping, menyesuaikan dosis bila ada efek samping, menyederhanakan regimen obat, dan penggunaan injeksi antipsikotika jangka panjang (Velligan *et al.*, 2009).

Pencegahan kekambuhan sangat penting pada pasien gangguan bipolar karena dari setiap kekambuhan akan terjadi penurunan perbaikan penyakitnya. Perjalanan penyakit gangguan bipolar dicirikan dengan angka kekambuhan yang tinggi dan angka kesembuhan atau remisi yang rendah. Sekitar 90% penderita gangguan bipolar mengalami 1 kali kekambuhan selama hidupnya dengan rata-rata 0,6 kekambuhan tiap tahun. Setelah *recovery* dari episode gangguan *mood*, hampir 50% kambuh dalam waktu 2 tahun terlepas dari menggunakan obat atau tidak. Dampak kekambuhan adalah peningkatan risiko bunuh diri, hospitalisasi, menghalangi kesembuhan psikososial, buruknya fungsi inter episode merupakan masalah pasien gangguan bipolar. Dari studi prospektif 1 tahun di Thailand, didapatkan angka kekambuhan 1 tahun sebesar 21,7% atau 0,31 episode per orang-tahun. Sekitar 20% dari pasien yang *recovery*, mengalami kekambuhan dalam waktu 371 hari, dan rata-rata episode kekambuhan *mood* remisi dalam 67,5 hari (Leelahanaj *et al.*, 2013).

Ada berbagai strategi pencegahan kekambuhan. Pemberian terapi kognitif secara berkelompok menghasilkan luaran yang lebih baik khususnya waktu kekambuhannya yang lebih lama pada pengamatan selama 30 bulan. Pada kelompok yang mendapatkan terapi kognitif kelompok lebih baik secara bermakna dalam penilaian *mood*, fungsi sosial, menghadapi gejala prodromal bipolar, dan kognisi yang lebih baik (Lam, Hayward, Watkins, Wright & Sham, 2005).

Elemen utama dari peningkatan pencegahan kekambuhan yang direkomendasikan oleh NICE guideline tahun 2006 adalah pemberian psikoedukasi, melakukan analisis mendetail dari episode sebelumnya, mengidentifikasi situasi yang dapat mencetuskan kekambuhan dan tanda-tanda awal kekambuhan, peningkatan strategi *coping* untuk perubahan *mood*, menegosiasi perencanaan aksi untuk tanda-tanda awal kekambuhan, dan memahami pelayanan klinis tentang bagaimana responsnya untuk tiap kekambuhan yang berbeda episode serta tahapnya (Pontin, Peters, Lobban, Rogers & Morriss, 2009).

ARTIFICIAL INTELLIGENCE (AI) DAN MACHINE LEARNING (ML) UNTUK GANGGUAN BIPOLAR

Machine learning adalah bentuk dari *artificial intelligence* (AI) yang mengajarkan komputer untuk berpikir dalam cara yang sama sebagaimana manusia melakukannya, belajar dan meningkatkan memperbaiki pengalaman lalu. Bekerjanya dengan mengeksplorasi data dan pola yang diidentifikasi dan minimal melibatkan intervensi manusia. Tahap awal *machine learning* melibatkan teori pola pengenalan komputer di data dan pembelajarannya. Kemampuan untuk menerapkan algoritme yang kompleks terhadap penggunaan data besar lebih cepat dan lebih efektif telah dikembangkan. Hampir semua tugas dapat diselesaikan dengan pola mendefinisikan data atau seperangkat aturan yang secara otomatis dilakukan oleh ML. Ini dilakukan proses transformasi yang dulu hanya mungkin manusia yang melakukan. ML menggunakan 2 teknik: 1) *supervised learning*, dapat mengumpulkan data atau memproduksi data *output* dari penyebaran ML sebelumnya. Ini sangat menarik karena bekerjanya seperti sesungguhnya manusia belajar. Komputer dipresentasikan dengan koleksi dari data poin label yang disebut training set dan digunakan klasifikasi dan regresi. Dipilih ini bila dibutuhkan model untuk memprediksi, misalnya nilai ke depan dari variabel kontinu seperti temperatur atau harga barang, atau klasifikasi; 2) *unsupervised machine learning*, membantu menemukan semua jenis pola yang tidak diketahui dari data. Algoritme mencoba untuk belajar struktur yang inheren dari data dengan hanya tidak dilabel, yang sering digunakan clustering dan

dimensionality reduction. ML ini dipilih bila dibutuhkan mengeksplorasi data dan akan melatih model untuk menemukan representasi internal yang baik seperti membagi data dalam kluster.

Algoritme *machine learning* dapat memanfaatkan secara efektif data cohort untuk menghasilkan pengklasifikasian dan pengukuran sensitivitas dan spesifisitas parameter yang berkaitan dengan validitas diagnosis dan sama dengan alat evaluasi diagnostik yang asli dan diperbaiki. Algoritme ini sudah digunakan untuk memendekkan banyak skala. Dalam clustering diusahakan mengelompokkan data point ke dalam kluster dengan arti seperti elemen dalam cluster yang diberi sama satu dengan lainnya, tetapi tidak sama dengan mereka dari cluster yang berbeda. *Clustering* sangat bermanfaat untuk tugas seperti segmentasi pasar. Menurut GitHub, Python yang terbanyak digunakan untuk bahasa ML Python sering digunakan untuk *mining data* dan analisis data dan mendukung implementasi dari rentang yang lebar dari model ML dan algoritme. Algoritme yang mendukung termasuk klasifikasi, regresi, *clustering* dan *dimensionality reduction*. Ada bahasa ML lain yang populer. Karena beberapa aplikasi ML menggunakan penulisan model dalam bahasa yang berbeda, perangkat seperti *ML operation* (ML Ops) dapat membantu secara khusus.

Gangguan bipolar adalah penyakit mental yang belum jelas benar penyebabnya. Gejala utamanya *mood* yang berubah secara ekstrem dengan variasi emosi yang meninggi dan menurun. Saat ini merupakan gangguan tersering dan umum terjadi yang berkaitan dengan kesehatan mental dan dapat mengenai semua kelompok usia. Pendeteksian dini menjadi sangat perlu. Penelitian menggunakan *machine learning* bersama informasi MRI/*Magnetic Resonance Imaging*, seperti algoritme *random forest* dan CNN-MDRP (*convolutional neuronal networks-based multimodal disease risk prediction*) untuk keakurasiannya dapat menjanjikan membantu mendeteksi secara dini pasien dengan risiko gangguan bipolar. Faktor risiko dan tahap dari orang sehat dengan berbagai data lain diambil dari MRI. *Voxel-Based Morphometry* (VBM) digunakan untuk membagi dan sebelum memproses informasi yang didapat dari MRI. Untuk melihat perubahan *gray matter* dan *white matter* dari kelompok data yang berbeda secara individu, digunakan persamaan sederhana dan juga *Principle Component Analysis*. Terbukti model CNN MDRP dengan *random forest* mempunyai akurasi tinggi

(94,3%), presisi 0,94, sensitivitas 0,96 dan spesifisitas 0,98 dibandingkan algoritme prediksi gangguan bipolar yang lain seperti *algoritmen linear*, *SVM/Support vector machine algorithm* dan *decision tree*. [Catatan: $Accuracy = (TruePos + TrueNeg)/(TruePos + FalsePos + TrueNeg + FalseNeg)$; $Precision = TruePos/(TruePos + FalsePos)$; $Sensitivity = TruePos/(TruePos + FalseNeg)$; $Specificity = TrueNeg/(TrueNeg + FalsePos)$]. Dengan model ini menggunakan *machine learning* dan informasi MRI dapat membantu banyak orang dengan mengurangi biaya pengobatan yang tidak diperlukan. Para dokter umum dapat menggunakan instrument ini untuk mendiagnosis awal kondisi mental pasien (Sujatha, Tejesh, Krithi, & Rasiga Shri, 2021).

Penelitian lain lagi di Cina untuk mendeteksi dini menggunakan kuesioner yang subjektif dan intensif waktunya menggunakan *machine learning* untuk memendekkan *Affective Disorder Evaluation Scale (ADE)*. Ada 5 *machine learning* klasik yaitu *Random Forest Algorithm*, *Support Vector Regression (SVR)*, *The Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO)*, *Linear Discriminant Analysis (LDA)* dan *logistic regression* digunakan untuk menganalisis data retrospektif. Hasilnya mengacu pada *Receiver Operating Characteristic (ROC)* dari area di bawah kurva (AUC), maka *BDCC/Bipolar Diagnostic Checklist in Chinese* mempunyai AUC tinggi berturut-turut sebesar 0,948, 0,921 dan 0,923 untuk mendiagnosis depresi mayor dan gangguan bipolar dan orang normal walaupun hanya menggunakan 15% (17 dari 113) item dari ADE. Skala tradisional dapat diperpendek menggunakan analisis *machine learning*. Sehingga *BDCC* dapat digunakan secara praktis pada praktik sehari-hari secara efektif untuk gangguan depresi dan bipolar (Ma *et al.*, 2019).

PRECISION MEDICINE/PERSONALIZED MEDICINE

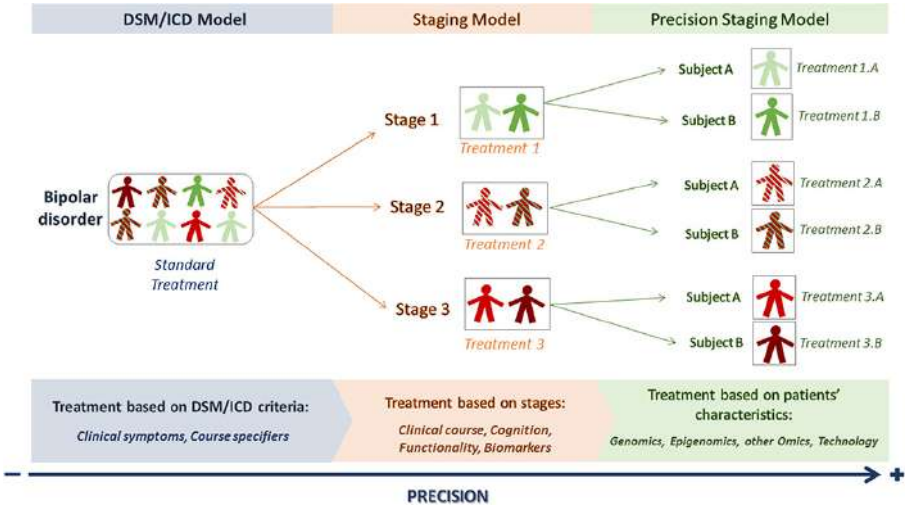
Asal mula *precision medicine* tidak diketahui jelas. Terdapat tumpang tindih antara istilah *precision medicine* dan *personalized medicine*. Menurut National Research Council, istilah *personalized medicine* lebih dulu muncul dengan maksud yang sama dengan *precision medicine*. Ada pemikiran bahwa istilah *personalized* dapat diinterpretasikan bahwa prevensi dan penanganan dikembangkan unik untuk tiap individu. Dalam *precision medicine*, fokusnya pada mengidentifikasi pendekatan yang akan efektif untuk

setiap pasien berdasarkan data genetik, lingkungan dan pola hidupnya. Tidak peduli istilahnya namun keduanya mengacu pada data personal dan biomarkernya (*personalized*: ditekankan pada penyesuaian pada orangnya, “*tailor made*”; *precision*: ditekankan pada ketepatan obatnya; keduanya artinya sama). *Farmakogenomics* adalah bagian dari *precision medicine*, mempelajari bagaimana genes memengaruhi respons manusia terhadap obat-obat tertentu. Bidang ilmu yang relatif baru dengan menggabungkan farmakologi (ilmu yang mempelajari obat-obatan) dengan *genomics* (ilmu yang mempelajari genes dan fungsinya) untuk mengembangkan medikasi yang efektif dan aman dan dosis dapat disesuaikan pada variasi gen dari pasien (Perugi *et al.*, 2019; *MedlinePlus Genetics*, n.d.)

Visi lain yang mendukung *precision medicine* adalah meningkatkan kemampuan untuk memanfaatkan sumber data yang menyeluruh dan luas tentang manifestasi dan pengobatan penyakit. Dengan mengidentifikasi gen spesifik, biomarker darah, pemeriksaan lainnya dan faktor-faktor lainnya, mengubah kemungkinan untuk mendapatkan penyakit atau derajat penyakit sehingga klinisi dapat merancang intervensi yang lebih tepat untuk individu tertentu. Konsep *precision medicine* ini telah mengalami perjalanan panjang menggunakan data besar biomedik dasar untuk menyesuaikan terapi yang tepat untuk pasien tertentu, untuk membandingkan luaran secara numerik dan untuk mengembangkan alat statistik yang bergerak maju mundur antara data individual dan data keseluruhan populasi.

Precision medicine in psychiatry untuk gangguan bipolar. Dimulai oleh Fava & Kellner (1993) yang mengusulkan aplikasi konsep staging pada gangguan psikiatri karena staging/tahapan tampaknya bermanfaat untuk penyakit yang kompleks dan menjadi parah bila tidak ditangani seperti diabetes melitus, penyakit kardiovaskular dan penyakit keganasan. Walaupun demikian, model staging ini mengalami hambatan pada penelitian psikiatri yang sering memerlukan studi longitudinal yang sangat langka untuk menilai progresivitas dari gangguan psikiatri dan data yang tersedia pada gejala prodromal. Selanjutnya McGorry *et al.* (2006) mengenalkan model staging dengan memfokus perjalanan longitudinal dari gangguan psikiatri dalam spektrum psikotik juga mengintegrasikan gangguan mood. Data ini tidak eksklusif untuk gangguan bipolar

memasukkan data marker neurobiologis, marker endophenotype, termasuk indikator progresivitas penyakit, fungsi dan hendaya kognitif, serta tidak memasukkan adaptasi sosial yang penting. Selanjutnya Berk *et al.* (2007) fokus secara eksklusif untuk gangguan bipolar. Di samping mengidentifikasi faktor risiko untuk bipolar, khususnya riwayat keluarga gangguan *mood* dan kejadian kehidupan yang stressful, jumlah episode, juga fase awal/prodromal. Berikutnya Kapczinski *et al.* (2009) menggunakan penjelasan biologis dan fase risiko dijelaskan berdasarkan pendekatan gene-environmental (GxE), termasuk fungsi, biomarker dan kognisi yang menempatkan individu mempunyai risiko yang berbeda untuk mengalami gangguan bipolar. Kemudian Duffy (2014) mengusulkan model staging yang lebih terintegratif sesuai subtype penyakit dari gangguan bipolar yang klasik hingga spektrum bipolar. Dan banyak data lainnya yang membedakan sekelompok pasien dengan lainnya, misalnya perbedaan neuroimaging, genetik, respons terhadap obat lithium, data longitudinal dari keturunan, kecemasan dan gangguan tidur sebelum onset gangguan bipolar, dan setelahnya (Salagre *et al.*, 2018).



Gambar 4.4 Potensial *Precision staging model* untuk gangguan bipolar (Salagre *et al.*, 2018)

Walaupun mode staging sudah selama 25 tahun dikembangkan, masih diperlukan yang lebih tepat secara studi empiris. Model staging yang memberikan luaran klinik yang lebih baik dengan efek samping yang minimal, tetap dirasakan kurang, masih ada perbedaan di antara pasien pada tahap tertentu, sehingga masih kurang bermanfaat untuk setiap pasien pada tahap tertentu. Diperlukan meningkatkan presisi pada setiap tahap untuk mencapai pendekatan pasien yang lebih personal. Tujuan dari *precision psychiatry* adalah menawarkan pada pasien keputusan dan penanganan medis yang disesuaikan per individu. Untuk itu diperlukan informasi biografi, klinis, biologis setiap individu secara terintegrasi. Dan dapat mendapatkan manfaat dari perkembangan teknologi, data dan ilmu komputer untuk membantu proses diagnosis dan pilihan terapi (Salagre *et al.*, 2018). *Artificial intelligence* melalui *machine learning* memberi kesempatan penggunaannya untuk lebih presisi melakukan diagnosis, memprediksi faktor risiko, dan penanganan yang lebih sesuai untuk tiap pasien.

TANDA BUNUH DIRI PADA GANGGUAN BIPOLAR

Kira-kira 45% dari individu yang meninggal karena bunuh diri, pernah datang berobat ke dokter pelayanan primer dalam 1 bulan sebelum kematiannya, kenyataannya jarang terdokumentasi karena dokter tidak bertanya dan pasien tidak membuka diri (Turecki & Brent, 2015).

Dalam menganamnesis pasien gangguan bipolar baik pertama kali datang maupun saat kontrol maka perlu diperhatikan ide bunuh diri dan isu perilaku bunuh diri. Anamnesis dilakukan untuk mengenali faktor protektif dan faktor risiko dari bunuh diri. Faktor protektif misalnya adanya relasi yang suportif baik saudara maupun teman, kepuasan kehidupan, kemampuan pemecahan masalah dan coping, keyakinan agama dan kultur menolak bunuh diri, partisipasi, dan kerja sama dalam pengobatan gangguan mental atau fisik atau penyalahgunaan zat dan tidak ada akses ke hal-hal yang dapat mematikan. Sedangkan faktor risiko berupa masalah relasi, kehilangan relasi atau terisolasi, kesendirian, stres psikososial berkepanjangan seperti pelecehan, perundungan, kesulitan ekonomi atau pekerjaan, gangguan kesehatan fisik dan mental yang kronis, riwayat trauma masa kanak, penelantaran atau pelecehan,

penyalahgunaan zat, hospitalisasi karena gangguan psikiatri, pernah melakukan percobaan bunuh diri atau ide-ide bunuh diri, perasaan malu atau bersalah yang menetap dan konstan, ada akses kepada alat atau barang untuk bunuh diri, terpapar pada perilaku lain *self-harm* atau bunuh diri, kekerasan dalam rumah tangga (*domestic violence*), riwayat keluarga ada yang bunuh diri, faktor demografi adalah pria, etnis Indian Amerika, Alaska, ras non-hispanik, veteran atau anggota militer, dokter, dan tinggal di pedesaan (Williamson *et al.*, 2019).

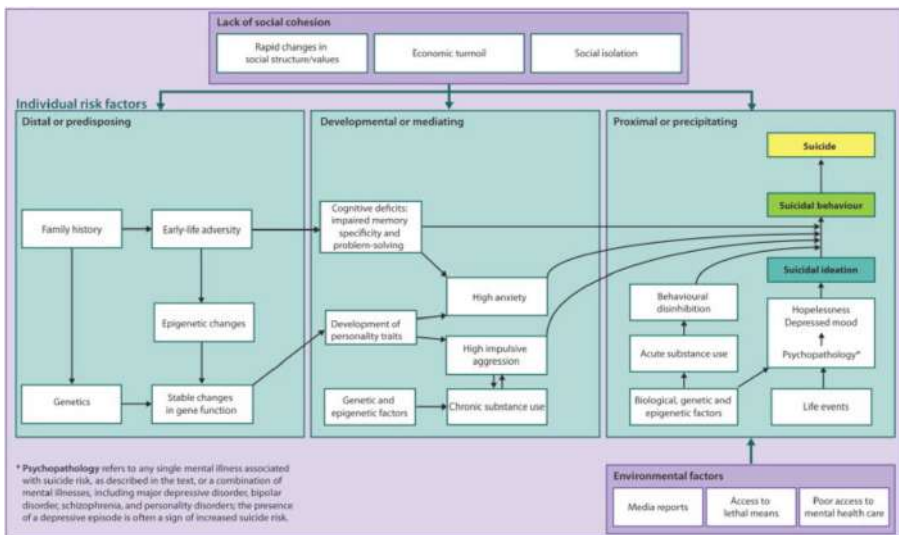
Tabel 4.2 Standar nomenklatur menurut *Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment* dan istilah yang sering digunakan untuk menilai perilaku bunuh diri (Turecki & Brent, 2015; Williamson *et al.*, 2019)

Category	Definition	Comments
Suicide	A fatal self-injurious act with some evidence of intent to die	
Suicide attempt (SA)	A potentially self-injurious behaviour associated with at least some intent to die	Some younger suicide attempters will report that their main motivation is other than to die, such as to escape an intolerable situation, to express hostility, or to get attention; however many will nonetheless acknowledge the possibility that their behaviour could have resulted in death. SA is characterized by greater functional impairment than non-suicidal self-injury (see below).
Active suicidal ideation (SI)	Thoughts about taking action to end one's life, including: identifying a method, having a plan, and/or having intent to act	More specific SI like having made a plan or having intent is associated with a much greater risk of an SA with 12 months
Passive SI	Thoughts about death, or wanting to be dead with any plan or intent	
Non-suicidal self-injury	Self-injurious behaviour with no intent to die	SSI and SA differ in terms of motivation, familial transmission (found only in SB), age of onset (younger in SSI), psychopathology, and functional impairment (greater in SA). SSI most commonly consists of repetitive cutting, rubbing, burning, or picking. The main motivations are either to relieve distress, "feel something," induce self-punishment, get attention, or to escape a difficult situation.
Suicidal events	The onset or worsening of SI or an actual SA or an emergency referral for SI or SB	This endpoint is often used in pharmacological studies. The inclusion of rescue procedures in this umbrella category is because a patient with ideation who then received emergency intervention might have made an attempt had he or she not been recognized and treated.
Preparatory acts toward imminent SB	Action is taken to prepare to hurt oneself, but suicidal acts are stopped either by self or others	
Deliberate self-harm (DSH)	Any type of self-injurious behaviour, including SAs and SSI	The combination of SA and SSI into a single category reflects their high comorbidity, shared diathesis, and the fact that SSI is a strong predictor of eventual SA. Not all events classified as an SA are motivated by a true desire "to die," but rather by desires to attract attention, to escape, and to communicate hostility. However, when only DSH is reported, SA and SSI cannot be subsequently disaggregated.

Terms commonly used in suicide assessment⁶

Means reduction	Strategies to reduce the availability or ease of access to lethal means for suicidal self-directed injurious behavior (eg, gun removal/locks, reduced access to high volumes of prescription medication)
Nonsuicidal ideation or death wish	Thoughts about termination of life or being better off dead that do not include contemplation of suicidal self-directed injurious behavior
Safety plan	Written list of coping strategies, warning signs, and means reduction to reduce the likelihood of engagement in suicidal self-directed injurious behavior
Suicidal ideation	Thoughts about engaging in suicidal self-directed injurious behavior
Suicidal intent	The intent of an individual engaging in suicidal self-directed injurious behavior (or contemplating suicidal self-directed injurious behavior) to complete suicide, and an awareness that this act will be completed imminently or in the future
Suicidal means	What is used to carry out the suicidal self-directed injurious behavior
Suicidal plans	How the suicidal self-directed injurious behavior will be completed
Suicidal self-directed injurious behavior	Deliberate behavior that results in injury or death by suicide or the potential for death by suicide (eg, preparatory acts, recent and past suicide attempts, or death)

Faktor pada populasi berhubungan dengan kelekatan sosial termasuk perubahan struktur sosial, tekanan sosial seperti tekanan ekonomi, kekacauan ekonomi, isolasi sosial secara individu atau kelompok. Faktor lingkungan di populasi yang dapat berdampak pada risiko untuk bunuh diri dari individu, misalnya paparan berita bunuh diri di media, akses ke bahan mematikan untuk bunuh diri, kesulitan mengakses pelayanan kesehatan. Faktor risiko individu dapat dikelompokkan menjadi faktor *predisposing*/distal, faktor yang berkembang atau *mediating* dan faktor *precipitating*/proksimal dan banyak faktor ini saling berinteraksi berkontribusi untuk menjadi risiko perilaku bunuh diri pada Gambar 4.5 (Turecki & Brent, 2015).



Gambar 4.5 Risiko Bunuh diri dimodulasi oleh beberapa faktor pada tingkat populasi maupun individu (Turecki & Brent, 2015)

Banyak klinisi ragu untuk menanyakan baik langsung maupun tidak langsung tentang ide bunuh diri atau pikiran dan perilaku bunuh diri pasien. Blades *et al.* mengeksplorasi apakah menanyakan pasien tentang bunuh diri akan meningkatkan *distress*, ide bunuh diri dan usaha bunuh diri. Dilakukan meta-analisis efek random pada 20 studi dengan total 13.192 partisipan. Didapatkan kesimpulan bahwa paparan pada konten

interview yang berkaitan dengan bunuh diri tidak merugikan pasien, akan menurunkan ide bunuh diri dan usaha bunuh diri, pada remaja penurunan ide bunuh diri bahkan 2 kali lipat dibandingkan dewasa, cara, dan gaya *interview* yang tepat akan menurunkan distress (Blades, Stritzke, Page & Brown, 2018).

Pedoman *interview* klinis untuk menilai risiko bunuh diri disajikan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hal-hal yang perlu ditanyakan untuk penilaian risiko bunuh diri (Williamson *et al.*, 2019)

Ketiga poin pertanyaan ini perlu dilakukan dalam setiap penilaian risiko bunuh diri:

1. Ide bunuh diri saat ini dan masa lalu, keinginan dan perencanaan dengan menggunakan satu atau lebih pertanyaan
2. Percobaan bunuh diri sebelumnya, percobaan dan yang tidak jadi karena perubahan pemikiran, ada yang mengintervensi atau kegagalan metode yang digunakan
3. Faktor risiko dan protektif yang meningkatkan atau menurunkan kecenderungan perilaku bunuh diri saat ini atau di masa yang akan datang

Pertanyaan-pertanyaan tentang ide bunuh diri:

- Dalam kondisi stres, apakah ada pikiran untuk menyakiti diri atau mengakhiri hidup atau berpikir lebih baik pergi jauh atau tidak ada di dunia?
- Dapatkah menceritakan pemikiran yang muncul akhir-akhir ini?
- Kapan pemikiran itu muncul atau mulai ada dan seberapa sering pemikiran itu timbul?
- Kapan pemikiran itu berada pada kondisi paling buruk?
- Adakah yang dapat meredakan pemikiran itu atau memperburuknya?

Pertanyaan-pertanyaan tentang niat bunuh diri:

- Seberapa besar kemungkinan anda mencoba melakukan bunuh diri saat ini atau dalam waktu dekat?
- Seberapa yakin anda dapat melaksanakan rencana anda saat ini atau dalam waktu dekat?
- Sudahkah mempertimbangkan sesegera apa akan melakukan rencana anda?
- Apakah ada sesuatu atau seseorang yang saat ini dapat menghentikan anda dari usaha bunuh diri atau sesuatu yang terpikir mungkin dapat menghentikan rencana anda di masa yang akan datang?

Pertanyaan-pertanyaan tentang rencana bunuh diri:

- Apakah anda mempunyai rencana bagaimana untuk bunuh diri atau mengakhiri hidup anda?
- Dapatkah anda menjelaskan rencana itu?
- Apakah anda mempunyai rencana waktu pelaksanaannya?
- Apakah anda sudah mengumpulkan peralatan yang diperlukan untuk suksesnya rencana anda?
- Apakah anda mengatakan kepada seseorang tentang rencana anda?
- Apakah ada sesuatu atau seseorang yang menyebabkan anda melaksanakan rencana itu se karang atau sesuatu atau seseorang yang dapat menyebabkan anda mengurungkan rencana anda?

Pertanyaan-pertanyaan tentang riwayat bunuh diri sebelumnya:

- Pernahkah anda mencoba untuk melukai atau mengakhiri hidup sendiri sebelum ini?
- Apa yang anda lakukan di masa lalu untuk mencoba mengakhiri hidup sendiri?
- Apakah pernah rawat inap untuk masalah medis atau psikiatri setelah mencoba mengakhiri hidup sendiri?
- Apa yang menghentikan anda dari percobaan bunuh diri yang lalu? Apakah ada sesuatu atau seseorang yang mengintervensi atau anda menghentikannya sendiri?

Tabel 4.4 Kuesioner untuk menilai risiko bunuh diri pada dewasa (*The Tools for Assessment of Suicide Risk/TASR*), untuk remaja (*TASR-A* dan *TASR-Am*) serta *Suicide Risk Assessment Form* yang diadaptasi dari *Beck Suicidal Intent Scale*

The Tool for Assessment of Suicide Risk: TASR

NAME: _____ Chart #: _____

INDIVIDUAL RISK PROFILE: ☆	YES	NO
Male		
Ages 15-35		
Age over 65		
Family history of suicide		
Chronic medical illness		
Psychiatric illness		
Poor social supports/social isolation		
Substance abuse		
Sexual/physical abuse		
SYMPTOM RISK PROFILE: ☆ ☆	YES	NO
Depressive symptoms		
Positive psychotic symptoms		
Hopelessness		
Worthlessness		
Anhedonia		
Anxiety/agitation		
Panic attacks		
Anger		
Impulsivity		
INTERVIEW RISK PROFILE: ☆ ☆ ☆	YES	NO
Recent substance use		
Suicidal ideation		
Suicidal intent		
Suicidal plan		
Access to lethal means		
Past suicide behaviour		
Current problems seem unsolvable to patient		
Suicidal/violent command hallucinations		

LEVEL OF SUICIDE RISK: High Moderate Low

Assessment completed by: _____
(Name & position)

DATE: _____

© Dr. Stan Kutcher & Dr. Sonia Chahal, 2005

Keterangan: TASR-Am digunakan untuk menilai risiko bunuh diri pada remaja, dimodifikasi dari TASR-A (Tool for Assessment of Suicide Risk Adolescent) (Bhalla & Trueblood, 2017). TASR (Tool for Assessment of Suicide Risk) (Chehil & Kutcher, 2012); <https://mentalhealthliteracy.org/product/tool-assessment-suicide-risk-adolescent-version-modified-tasr/>).

Tool for Assessment of Suicide Risk: Adolescent Version (TASR-A)

Name: _____ Chart #: _____

Individual Risk Profile	Yes	No
Male		
Family History of Suicide		
Psychiatric Illness		
Substance Abuse		
Poor Social Supports/Problematic Environment		

Symptom Risk Profile	Yes	No
Depressive Symptoms		
Psychotic Symptoms		
Hoplessness/Worthlessness		
Anhedonia		
Anger/Impulsivity		

Interview Risk Profile	Yes	No
Suicidal Ideation		
Suicidal Intent		
Suicide Plan		
Access to Lethal Means		
Past Suicidal Behavior		
Current Problems Seem Unsolvable		
Command Hallucinations (Suicidal/ Homicidal)		
Recent Substance Use		

6 item KADS Score: _____

Level of Immediate Suicide Risk

High _____
 Moderate _____
 Low _____

Disposition: _____

Assessment Completed by: _____ Date: _____

© Stan Kutcher and Sonia Chehil (2007)

Tool for Assessment of Suicide Risk: Adolescent Version Modified (TASR-Am)*

Name: _____ Chart #: _____

	Yes	No
Family History of Suicide		
Psychiatric Illness		
Substance Abuse		
Poor Social Supports/Problematic Environment		
Depressive Symptoms		
Psychotic Symptoms		
Lack of Pleasure		
Anger/Impulsivity		
Suicidal Ideation		
Suicide Plan		
Access to Lethal Means		
Suicide Attempt		
Current Problems seem Unsolvable		
Command Hallucinations (Suicidal/Homicidal)		
Recent (24 hrs) Substance Use		

6-Item KADS score: _____

Level of Immediate Suicide Risk

High _____
 Moderate _____
 Low _____

Dispositions: _____

Assessment Completed by: _____ Date: _____

SUICIDE RISK ASSESSMENT FORM*(Adapted from Beck's Suicidal Intent Scale)***Objective circumstances related to suicide attempt.**

Name: _____

Ward: _____

Hospital: _____

Clinic: _____

Score:

1. Isolation:	Somebody present	0	
	Somebody nearby, or in visual or vocal contact	1	
	No-one nearby or in visual or vocal contact	2	
2. Timing:	Intervention probable	0	
	Intervention unlikely	1	
	Intervention highly unlikely	2	
3. Precautions against discovery/ intervention:	No precautions	0	
	Passive precautions, e.g. avoiding others but doing nothing to prevent their intervention, alone in room with unlocked door	1	
	Active precautions, e.g. locked door	2	
4. Acting to get help during/after attempt:	Notified potential helper regarding attempt	0	
	Contacted but did not specifically notify potential helper regarding attempt	1	
	Did not contact or notify potential helper	2	
5. Final acts in anticipation of death (e.g., will, gifts, insurance):	None	0	
	Thought about or made some arrangements	1	
6. Active preparation for attempt:	Made definite plans or completed arrange	2	
	None	0	
7. Suicide note:	Minimal to moderate	1	
	Extensive	2	
	Absence of note	0	
8. Overt communication of intent before attempt:	Note written or torn up, or thought about	1	
	Presence of note	2	
	None	0	
9. Alleged purpose or intent:	Equivocal communication	1	
	Unequivocal communication	2	
	To manipulate environment, get attention, revenge	0	
10. Expectations of fatality:	Components of 0 and 2	1	
	To escape, solve problems	2	
	Thought that death was unlikely	0	
11. Conception of method's lethality:	Thought that death was possible, not probable	1	
	Thought that death was probable or certain	2	
	Did less to self that thought would be lethal	0	
12. Seriousness of attempt:	Was unsure if action would be lethal	1	
	Equalled or exceeded what s/he thought would be lethal	2	
	Did not seriously attempt to end life	0	
13. Attitude towards living/dying:	Uncertain about seriousness to end life	1	
	Seriously attempted to end life	2	
	Did not want to die	0	
14. Conception of medical rescuability:	Components of 0 and 2	1	
	Wanted to die	2	
	Thought death would be unlikely with medical attention	0	
15. Degree of premeditation:	Was uncertain whether death could be averted by medical attention	1	
	Was certain of death even with medical attention	2	
	None, impulsive	0	
TOTAL SCORE:	Contemplated for 3 hours or less before attempt	1	
	Contemplated for more than 3 hours before attempt	2	

RECOMMENDATIONS:

SCORING:	RISK:	SUGGESTED MANAGEMENT PLAN:
0 - 10	LOW	May be sent home with advice to see Community Mental Health Team or GP
11 - 20	MEDIUM	Assessment by Community Mental Health Team or Psychiatrist advisable. If treatment refused, Community Mental Health Team follow-up should be arranged. Admission may be an option if patient: <ul style="list-style-type: none"> • Lives alone • Has a history of previous suicide attempt; or • Is clinically depressed
20 - 30	HIGH	Immediate assessment by Psychiatrist or Community Mental Health Team. Psychiatric admission recommended. Involuntary admission may be required.

ACTION TAKEN: (Tick box applicable)

Admitted:	Medical Ward	
	Psychiatric Ward	
Sent home:	Alone	
	With relative/friend	
Referred to:	Community Mental Health Team	
	GP	
	Psychiatrist	
	Other (specify)	

Dapat pula digunakan *Sheehan-Suicidality Tracking Scale* (S-STSS) yang sudah divalidasi dan dihitung reliabilitasnya ke dalam bahasa Indonesia menggunakan *Beck Scale for Suicidal Ideation* (BSSI) sebagai *gold standard*. S-STSS dikembangkan oleh Sheehan *et al.* pada tahun 2009 dan dikatakan lebih spesifik, sensitif, ringkas, mudah dipahami dan dapat digunakan untuk anak-anak hingga lansia 12–60 tahun. Penghitungan validitas dan reliabilitas pada populasi usia 26–35 tahun. Ada 12,67% positif berisiko bunuh diri dengan *cut-off* >16 menggunakan baik S-STSS dan BSSI. Semua *item*-nya valid, sensitivitas 100% dan spesifisitas 96,32%. Jadi S-STSS dapat mengidentifikasi kasus positif berisiko bunuh diri sebesar 100% dan mengeksklusi kasus bunuh diri sebesar 96,32%. *Positive Predictive Value* (PPV) dan *Negative Predictive Value* (NPV) dari S-STSS berurutan sebesar 79,81% dan 100% serta AUC (*Area Under the Curve*) = 0,991 (95% CI: 0,972–0,998) menunjukkan validitas yang tinggi. Reliability test dengan *Cronbach's alpha* sebesar 0,9802 (95% CI 0,9796–0,9846) menunjukkan S-STSS Indonesia reliabel (Bestari, Atika, Muagiri, Maramis & Muhti, 2020).

Bekerja bersama pasien untuk perencanaan keamanannya dengan perlu memperhatikan hal-hal berikut ini (Williamson *et al.*, 2019).

1. *Warning signs*: pikiran, bayangan, perasaan, situasi atau perilaku yang mengindikasikan adanya krisis yang mungkin berkembang.
2. *Coping and distraction strategies*: aksi atau aktivitas yang dapat menolong menurunkan pikiran atau desakan untuk terus melakukan perilaku bunuh diri. Termasuk strategi individu atau strategi melibatkan dukungan sosial dari orang lain.
3. *Reason to live*: alasan penting untuk hidup, mempunyai arti dan tujuan.

4. *Supportive people to contact in crisis*: anggota keluarga, teman, penyedia pelayanan kesehatan, dan sumber daya lokal atau nasional yang ada untuk kondisi krisis.
5. *Additional strategies for safety*: ide untuk menurunkan atau menyingkirkan barang-barang yang dapat digunakan untuk kematian atau menyakiti dan instruksi atau kontak psikiater atau rumah sakit jiwa.



BAB 5

Pengaturan Pola Kehidupan dan Manajemen Stres

Individu dengan gangguan bipolar mengalami insiden yang tinggi dan tidak proporsional sindroma metabolik dan risiko kardiovaskular lainnya seperti obesitas, diabetes, hipertensi dan dislipidemia bersamaan dengan beban dari gejala depresi, hipomanik dan maniknya yaitu emosional dan hendaya kognitif yang kronik. Kurang aktif secara fisik dan kebiasaan makan yang buruk sering pada populasi ini menambah efek perburukan fisik dan kesehatan mental. Komorbiditas medis berkaitan dengan depresi dan perburukan dari perjalanan penyakit, ketidakpatuhan pengobatan, memperburuk luaran dan risiko bunuh diri yang lebih besar pada pasien gangguan bipolar (Sylvia *et al.*, 2013).

Individu dengan gangguan bipolar perlu melakukan penyesuaian untuk pengaturan kehidupannya, yaitu menyangkut pola tidur, pola makan, olahraga dan aktivitas, pengelolaan stres dan relasi yang aktif dan saling suportif dan hidup sehat tanpa penggunaan zat/kafein/alkohol/nikotin. Secara umum kesehatan tubuh dan tingkat stres akan berdampak pada otak manusia. Individu dengan gangguan bipolar lebih sensitif. Faktor-faktor ini dapat memengaruhi gen untuk 'on' atau 'off' untuk

memproteksi terhadap pencetus dari gangguan bipolar. Agar supaya tubuh dan otak kita berfungsi dengan baik, maka irama yang teratur perlu dibangun. Kehidupan mengikuti hukum alam yang mempunyai ritme yang teratur dalam iramanya masing-masing. Tubuh manusia pun perlu diajak mengikuti irama yang teratur.

1. Tidur

Penurunan kebutuhan tidur tidak hanya sebagai tanda awal episode *mood* atau kekambuhan, tetapi juga sebagai pencetus mania atau depresi. Kekurangan tidur membuat otak dan tubuh terpengaruh dan menjadi tidak seimbang serta meningkatkan risiko penyakit dan keduanya akan mempersulit penanganan bipolarnya. Mungkin dokter sudah memberikan tambahan obat untuk tidur, namun kita perlu juga melakukan langkah untuk meningkatkan kualitas dan kuantitas tidur yang baik. Banyak orang mempunyai pola yang teratur dan rutin untuk tidur setiap malam dan bangun pagi harinya. Hindari minuman berkafein, alkohol dan stimulansia serta narkoba lainnya.

2. Makan-minum

Secara umum tidak ada makanan khusus yang dapat mengurangi gejala bipolar. Namun makanan bergizi dan seimbang dapat membantu mengurangi risiko terjadinya masalah kesehatan lain. Memilih dan makan makanan bergizi dan seimbang lebih penting daripada terlalu menekankan pada penurunan berat badan, karena berat badan kemungkinan akan tidak mudah untuk diturunkan, namun memilih diet yang tepat lebih dapat diatur sendiri.

Menurut Beyer dan Paynet (2016) efek nutrisi pada kesehatan mental beralasan bahwa untuk fungsi otak dan melestarikan morfologi atau strukturnya sangat diperlukan energi dan jumlah nutrient seperti lipids, vitamins, makro dan mikro-element, kofaktor reaksi antioksidan, katalisator sintesis agen neurotropik dan banyak lagi. Karenanya, perilaku nutrisi dan yang berhubungan erat dengan kebiasaan dan pembiasaan makan secara tidak langsung memengaruhi terjadinya adan progresivitas dari banyak gangguan mental dan juga dapat menjadi target intervensi terapi dan prevensi.

Mempertimbangkan komponen diet individu dan efeknya pada terapi depresi, telah didemonstrasikan penggunaan *polyunsaturated omega-3 fatty acids* (PUFA-omega-3), *zinc* (15-30 mg.), juga magnesium, *N-acetylcysteine* (NAC), vitamin B termasuk asam folat (dosis 200 µg/d) untuk gejala depresi dan membantu sintesis neurotransmitter dan metilasi DNA, vitamin D, pemberian asam *eicosapentaenoic* 1–2 gram per hari digunakan untuk menurunkan gejala depresi termasuk bipolar, walaupun belum ada studi intervensi yang dirancang secara kelompok besar. Tidak ada efek samping pemberian PUFA-omega-3 pada penggunaan jangka panjang. Pemberian NAC menyediakan *l-cysteine* esensial untuk sintesis *glutathione* dengan dosis NAC 2 x 500–1000 mg., yang juga menunjukkan efek antioksidan. Sedangkan suplementasi oral dengan glutathione saja tidak efektif karena terhidrolisis dan sedikit yang memasuki *blood-brain barrier*). Pemberian vitamin D efektif menurunkan gejala depresi yang secara klinis berat, tetapi tidak pada depresi ringan. Tidak diketahui persis interaksi antara diet dan gangguan bipolar. Mungkin diet yang kurang tepat dapat berarti kausal, dapat memperberat perjalanan penyakitnya dan menjadi bagian dari pola hidup pasien. Perlu dievaluasi apakah diet yang tidak seimbang sudah terjadi sebelum sakit ataukah sebagai efek samping yang tidak diharapkan dari pengobatan. Pasien gangguan bipolar mengonsumsi makanan yang kaya gula atau karbohidrat dan produk yang *fatty* sebagai medikasi sendiri. Gula dapat mengurangi kortisolemia yang diinduksi stres yang sering terjadi pada pasien gangguan bipolar. Interaksi diet dan gangguan bipolar mungkin sangat kompleks dan multi-faktorial (Łojko *et al.*, 2018).

Isu yang lain adalah pemberian mikrobiota, *starvation* (ketogenesis), efek dari makanan fermentasi, penggunaan makanan fungsional seperti *psychobiotic yoghurts*, kesemuanya belum ada studi yang memadai pada pasien gangguan bipolar.

3. Olahraga dan aktivitas fisik

Olahraga khususnya membantu mengurangi depresi, namun berlebihan olahraga juga dapat menjadi salah satu gejala manik. Pikirkan untuk melakukan olahraga sedang secara rutin setiap hari, berjalan kaki adalah awalan yang baik. Pertimbangkan periode sangat singkat gerakan

yang kuat, meningkatkan denyut nadi secara kuat hanya 1 menit tiap hari mungkin cukup untuk meningkatkan kesehatan secara umum. Mulai dengan yang ringan dulu dan mencari olahraga atau aktivitas yang dinikmati atau nikmati olahraga yang dilakukan agar dapat terus mempertahankannya.

Aktivitas fisik sering diindikasikan untuk pencegahan berbagai gangguan mental. Properti anti-inflamasi dari olahraga dan komorbiditas yang tinggi seperti obesitas, diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskular yang dicetuskan oleh penggunaan psikotropika mendukung rekomendasi ini. Olahraga merupakan suatu pilihan non-farmakologis untuk membantu gangguan depresi juga berhubungan dengan kardiorespiratori yang lebih baik, fitness fisik, sindrom metabolik pada pasien depresi karena kehidupan yang kurang bergerak (*sedentary life*). Studi menunjukkan bahwa olahraga menurunkan gejala depresi pada pasien dengan gangguan kardiovaskular dan neurologis. Aktivitas fisik meningkatkan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) di hipokampus dan merangsang pembentukan neuron (neurogenesis) sama dengan kerja antidepresan (Melo *et al.*, 2016).

Suatu program *Nutrition, Exercise, and Wellness Treatment* (NEW Tx) diusulkan untuk memecahkan masalah kesehatan dan pola hidup populasi bipolar. Misalnya memberikan strategi respons dan reward spesifik dari program pencegahan diabetes termasuk di dalam program ini. Tujuan program adalah meningkatkan motivasi dan kepatuhan pada aktivitas program, antara lain: 1) sesi terstruktur: *me-review* pekerjaan rumah dari minggu sebelumnya, mendiskusikan materi edukasi, melakukan aktivitas, menentukan tujuan untuk minggu depan, dan melakukan pekerjaan rumah; 2) melakukan afirmasi atau *self-talk* positif; 3) melakukan *self-monitoring*; 4) *the plate method* untuk mengajari nutrisi dasar dan makanan seimbang; 5) menuntun bagaimana makan di luar dan tips makan yang sehat bila tidak di rumah dan 6) melibatkan keluarga dan teman dalam program penurunan berat badan. Jadi program NEW Tx ini adalah program mengubah pola atau gaya hidup yang terbukti terintegrasi dalam komponen intervensi dari populasi umum ke target individual dengan bipolar untuk memberikan perubahan klinis yang berarti dalam luaran yang berfokus pasien (*patient-centered*). Intervensi

ini terdiri dari 18 sesi, 20 minggu *Cognitive Behavioral Therapy (CBT)-Based Treatment* terdiri dari 3 modul: *Nutrition, Exercise, and Wellness (NEW Tx)*. Modul pertama, *nutrition* bertujuan untuk memaksimalkan penurunan berat badan dan meningkatkan makan bergizi seimbang. Berdiskusi tentang porsi, frekuensi, strategi *anti-craving*, konsep makanan seimbang, mempertahankan diet, pemakaian vitamin dan mineral, khususnya yang bermanfaat untuk gangguan mood. Modul kedua, *exercise* bertujuan mencapai tingkat kesehatan dari olahraga yang dilakukan per minggu atau olahraga dengan intensitas sedang pada 5 hari per minggu untuk 30 menit per hari. Dimulai dengan diskusi pentingnya dan alasan untuk olahraga, khususnya kemampuan untuk meningkatkan *mood* pada pasien bipolar, cara meningkatkan pola hidup beraktivitas atau bergerak, misalnya naik tangga bukan naik lift, berdiri daripada duduk, berjalan ke toko, berbeda dengan olahraga, maka bergerak suatu aktivitas yang tidak memerlukan energi terus menerus, konsentrasi dan motivasi khusus, tetapi dapat lebih pengalaman sehari-hari yang berakhir singkat dan tetap membantu kesehatan. Modul terakhir, *wellness* terdiri dari *CBT-based sessions (cognitive restructuring, problem solving strategies)* yang berfokus pada penguatan pentingnya memutuskan untuk memelihara kesehatan, seperti memilih makanan yang sehat, olahraga, menurunkan penggunaan zat atau kafein, merokok dan pengaturan tidur dan meningkatkan kepatuhan untuk makan sehat dan olahraga (Sylvia *et al.*, 2011).

4. Stres dan manajemen stres

Stresor adalah segala sesuatu (fisik, psikologis atau sosial) yang mengganggu homeostasis. Untuk kembali ke homeostasis, organisme perlu berusaha dan usaha ini untuk kembali ke keseimbangan homeostasis dinamakan stres bagi organisme itu. Stresor bisa berasal dari pikiran atau perasaan sendiri, dapat berasal dari dalam diri individu atau dari luar. Stres bisa bermanfaat karena memacu kita supaya berusaha (*eustress*), tetapi kalau sudah terlalu berat, maka mengganggu kita berfungsi normal (stres patologis), bila berlangsung lama atau terlalu keras, maka bisa terjadi gangguan jiwa, yaitu dengan perubahan fisiologik dan perilaku sebagai respons terhadap stresor. Jumlah, frekuensi, lama, intensitas stres bervariasi luas tergantung pada banyak faktor. Dalam merespons stresor

atau kebutuhan, tubuh melakukan berbagai perubahan internal untuk membantu respons yang sesuai terhadap situasinya. Respons stres ini dimediasi oleh interaksi kompleks antara sistem saraf, sistem endokrin dan sistem imun yang melibatkan aktivasi dari *Sympathetic-Adreno-Medullar (SAM) axis*, *the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis*, dan sistem imun. Respons stres ini adaptif, bereaksi terhadap perubahan tubuh untuk melindungi dari perubahan lingkungan internal dan eksternal, misalnya kerusakan jaringan, trauma, jejas, dan lain-lain. Bila paparan stresor terus menerus dan intensif, berulang-ulang, memanjang (stres kronik), maka respons stres menjadi maladaptif dan merugikan proses fisiologi tubuh, dan dapat menyebabkan depresi, ansietas, hendaya kognitif dan berbagai penyakit fisik. Ada 2 komponen respons stres secara fisiologi: SAM yang responsnya segera dan aksis HPA yang lebih lambat. Respons stres segera diperlukan segera untuk bereaksi *fight* atau *flight* dan respons stres lambat mengikuti untuk mempersiapkan tubuh. Respons cepat karena aktivasi dari SAM, meningkatkan sekresi norepinefrin (NE) dan epinefrin (E) dari adrenal medula ke sirkulasi dan sekresi NE dari saraf simpatik sehingga meningkatkan kadar NE di otak. Pelepasan segera dari E dan NE berinteraksi dengan reseptor α -adrenergik dan β -adrenergik terjadi di susunan saraf pusat dan di membrane sel dari otot halus dan organ lain di seluruh tubuh, terjadi reaksi tubuh seperti vasokonstriksi, peningkatan tekanan darah, nadi, kardiak output, aliran darah ke otot tubuh, peningkatan retensi sodium, peningkatan kadar gula karena terjadi glikogenolisis dan gluconeogenesis, terjadi lipolisis, peningkatan konsumsi oksigen, thermogenesis, menurunkan motilitas usus, vasokonstriksi kulit, dilatasi bronchus, juga aktivasi perilaku seperti peningkatan bangkitan, kewaspadaan, keterjagaan, kognisi, konsentrasi dan analgesia. Respons lambat karena aktivasi dari aksis HPA melepaskan *Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)* dari paraventricular nukleus dari hipotalamus ke sirkulasi. CRH yang dilepaskan bekerja pada 2 reseptor yaitu CRH-R1 dan CRH-R2. CRH-R1 terekspresi luas di otak mamalia, sebagai reseptor kunci pelepasan *Adrenocorticotropin Hormone (ACTH)* dari pituitari anterior ke sirkulasi dan merangsang korteks adrenal untuk melepas hormon glukokortikoid, seperti kortisol ke sirkulasi. Dalam bentuk tidak aktif adalah cortisone dan dikatalisasi menjadi kortisol yang

aktif oleh enzim *11-beta-hydroxysteroid dehydrogenases*. CRH-R2 banyak di jaringan perifer, otot, gastrointestinal, jantung, dan di struktur subkortikal otak. Kadar serum kortisol menggambarkan kadar total kortisol tubuh di mana 80% berikatan dengan *Cortisol Binding Globulin* (CBG) dan 10% berikatan dengan albumin. Kortisol yang tidak berikatan secara biologis aktif. Kortisol releasing hormone binding protein CRH-BP berikatan dengan CRH dengan afinitas yang lebih tinggi daripada reseptor CRH sendiri. CRH-BP terekspresi di hati, kelenjar pituitari, otak dan plasenta. Peran CRH-BP sebagai pengontrol bioavailabilitas dari CRH dan 40–60% CRH di otak berikatan dengan CRH-BP. Ketika terpapar stressor, ekspresi CRH-BP meningkat bergantung waktu dan diduga sebagai mekanisme umpan balik untuk menurunkan ikatan CRH dengan CRH-R1 sehingga terjadi keseimbangan baru (Chu *et al.*, 2021).

Kortisol mempunyai banyak efek fisiologis seperti pelepasan katekolamin, menekan insulin, mobilisasi penyimpanan energi melalui glukoneogenesis dan glikogenolisis, supresi dari respons imun-inflamasi dan perlambatan penyembuhan luka, juga sebagai efek dari sintesis kolagen. Pelepasan aldosterone suatu hormone mineralokortikoid yang mempertahankan tekanan darah melalui retensi sodium dan air. Ikatan reseptor glukokortikoid ada di otak sebagai reseptor mineralokortikoid dan reseptor glukokortikoid. Respons otak ini untuk melestarikan fungsi otak. Hormon glukokortikoid seperti kortisol, korticosterone dan dexamethasone mempunyai berbagai efek seperti melestarikan energi, mempertahankan pasokan energi, mengurangi inflamasi, mencegah pertumbuhan, produksi energi, mengangkat komponen yang tidak diperlukan atau sel yang malfungsi (Chu *et al.*, 2021) Oleh karenanya, tubuh dan otak manusia dalam menghadapi stres perlu dengan relatif segera mengembalikannya kepada keseimbangan tubuh dan otak dengan mengolah pemikiran dan mengarahkan pada solusi dan kepada penerimaan (*acceptance*) kenyataan.

Stres adalah bagian dari manusia, dapat memotivasi manusia untuk melakukan sesuatu. Bahkan stresor yang berat, misalnya sakit parah, kehilangan pekerjaan, kematian anggota keluarga, kejadian yang menyakitkan, bencana dan musibah dapat menjadi bagian alamiah dari kehidupan. Kita semua dapat menjadi *down* dan cemas untuk sesaat,

dan ini adalah reaksi yang normal. Agar sel-sel tubuh kita kembali pada keadaan relaks/nyaman (*resting state*), maka kita perlu mengolah kondisi stres ini agar tidak menjadi berkepanjangan. Jadi stresor menimbulkan stres. Besarnya stres tidak tergantung pada besarnya stresor, tetapi pada sikap kita terhadap stresor; makin negatif sikap terhadap stresor (merasa tak berdaya, cemas, takut, putus asa, dsb.), semakin besar stres. Bila sikap positif terhadap stresor, dilihat tidak hanya sisi negatifnya, melainkan juga sisi positifnya atau menganggap enteng stresor itu (“Hanya itu kok repot”) maka stres berkurang, menjadi kecil atau bahkan kita tidak terganggu, kita mengalami stres normal (*eustress*).

Stres merupakan faktor risiko utama pada gangguan bipolar. Walaupun demikian kita tidak mengetahui bagaimana stres meningkatkan risiko onset dan memperburuk perjalanan gangguan bipolar. Mengikuti stres, hormon stres (nor)adrenalin dan kortikosteroid mencapai otak dan mengubah fungsi neuron yang tergantung waktu, regio, dan reseptor. Stres mempunyai dampak langsung pada fungsi kognitif yang terikat waktu. Segera setelah stres, proses emosi meningkat dengan kompensasi fungsi otak yang lebih tinggi. Setelah stres selesai, pembalikan terjadi yaitu peningkatan fungsi eksekutif dan kontekstualisasi dari informasi. Pada gangguan bipolar, kadar kortikosteroid basal saat kondisi tidak stres, secara umum lebih tinggi dengan respons yang tumpul saat diberi stresor pada percobaan. Lebih lanjut, pasien bipolar menunjukkan hendaya fungsi otak, yaitu proses *reward*. Ada bukti peran kausal dari disfungsi sistem stres sebagai etiologi dari gangguan bipolar dan efeknya pada fungsi sistem otak (Umeoka *et al.*, 2021). Sistem stres respons terganggu pada gangguan bipolar, membuat tubuh berat untuk meredakan respons kimiawi internal. Stres yang berat dapat membuat tidak stabil perasaan dan mencetuskan episode sehingga perlu mengatasi stres karena dapat dieliminasi dengan pertama mengidentifikasi sumber yang membuat stres atau *distress* yang kronik dan tidak pernah menyerah untuk terus menerus menurunkan beban stres total dalam kehidupan. Menghindari kondisi yang menuntut atau situasi yang menyakitkan adalah salah satu cara mengatasi, tetapi ada acara lain termasuk mengubah respons terhadap stresor dan bekerja sama dengan orang lain dalam hidup untuk menurunkan tingkat stres setiap orang secara menyeluruh.

5. Relaksasi, meditasi atau *mindfulness*

Salah satu teknik mengolah stres adalah melakukan relaksasi, meditasi atau praktek *mindfulness*. Salah satu meditasi yang dilakukan untuk pasien gangguan bipolar oleh Jeff Burton seorang guru dan musisi hampir 50 tahun, berpendidikan matematika dan fisika. Ia membagikan cara bermeditasi dan relaksasi berdurasi sekitar 9 menit di <https://insighttimer.com/jeffburton/guided-meditations/meditation-for-bipolar-disorder>. Dia ini menderita bipolar depresi selama kehidupannya dan baru saja didiagnosis gangguan bipolar tipe 2 dan ia membagikan pengalamannya melakukan meditasi dan relaksasi untuk membantu pengobatan bipolarinya. Meditasi ini berdasarkan afirmasi dan pernapasan. Afirmasi untuk kedua gejala bipolar yaitu depresi dan mania, bertujuan untuk menerima gejala-gejala yang dirasakan dan dibuat ulang untuk lebih positif dengan cahaya penyembuhan. Akhirnya dibimbing afirmasi yang mendorong sebagai suatu keseluruhan dan menerima apa adanya, saat ini, di sini.

Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT) diadaptasikan untuk pasien bipolar. Awalnya berasal dari program *Mindfulness-Based Stress Reduction* (MBSR) yang dikembangkan oleh Jon Kabat-Zinn yang merancang untuk mencegah kekambuhan pada pasien yang remisi dari episode depresi mayor yang berulang. Ia mengintegrasikan elemen terapi kognitif dan praktik meditasi berdasarkan *mindfulness* dengan tujuan untuk mengembangkan kemampuan kesadaran dari pikiran dan perasaan yang membuat *distress* dan kemampuan melepaskan dan tidak setuju terhadap itu tanpa melakukan perlawanan atau aksi untuk mengubah, menggantikan, atau membetulkan apa saja yang muncul sebagai *distress*. Dari studi tentang MBCT didapatkan hasil perbaikan pada fungsi kognitif, kontrol perhatian, memori, fungsi eksekutif pada kelompok klinis dan non-klinis, juga menurunkan pengaruh perasaan selama melaksanakan tugas. Lebih lanjut dari penelitian *neuroimaging*, tampak penebalan korteks pada area yang berhubungan dengan perhatian dan proses kognitif dan perubahan di volume hipokampus pada praktik MBSR (Stange *et al.*, 2011).

Para individu gangguan bipolar dapat melakukan strategi menolong diri sendiri (*self-help strategies*), misalnya sebagai berikut.

- a. Memonitor *mood* sendiri. Tetap melacak *mood* setiap hari, tidur, medikasi, peristiwa yang dapat mengganggu *mood*. Gunakan *mood chart* atau aplikasi *mood*.
- b. Membuat rencana dan jadwal. Lakukan dengan rutin karena penting untuk membuat *mood* stabil. Mengorganisasi jadwal dan mencoba untuk tertib tidak peduli *mood* kita agar *mood* jadi lebih stabil.
- c. Memperhatikan *sleep hygiene*. Disrupsi siklus tidur dapat memengaruhi irama sirkadian dan memberi dampak negatif pada *mood*.
- d. Mengolah stres. Bila memungkinkan, batasi stresor dalam kehidupan dan tidak mengambil banyak komitmen.
- e. Belajar untuk membuat keputusan sendiri. Pertama diskusikan dengan keluarga yang dipercaya atau teman atau profesional untuk tidak menjadi impulsif dalam mengambil keputusan.
- f. Membangun jejaring dukungan yang positif. Keluarga, teman dan kelompok dukungan saling membantu untuk mendapatkan perspektif lain dari kondisi, *mood* dan gejala, belajar dari orang lain, serta kelompok individu dengan gangguan bipolar.
- g. Lakukan olahraga dan relaksasi, meditasi atau *mindfulness* dengan teratur karena dapat mengatur *mood* dan menurunkan stres.
- h. Minum obat sesuai anjuran dokter, jangan mengubah dosis tanpa memberitahu dokter. Diskusikan bila terjadi sesuatu gejala atau rasa tak nyaman dengan penggunaan obat.
- i. Hindari penggunaan alkohol, narkoba, kopi, dan zat adiktif lainnya.
- j. Sampaikan pada dokter bila ada ide bunuh diri dan buat rencana keamanan untuk itu.

6. Relasi yang aktif dan saling suportif

Saat seseorang mengalami gangguan bipolar, maka akan tampak orang sekitar yang benar-benar mendukung kita. Mereka adalah orang yang tidak menghakimi dan mau memahami bahkan mau mempelajari tentang gangguan bipolar itu. Sebaiknya dukungan berbentuk tawaran bantuan yang kita perlukan dan dia tidak melayani kita seperti anak kecil. Perlahan kita mencari teman dan keluarga yang dapat memberikan dukungan positif. Bagi yang mengalami gangguan ini perlu dengan sadar dan aktif menjalin hubungan ini. *Self-stigma* adalah penghalang bagi terjalannya

relasi yang suportif dan mencapai pengobatan yang efektif (Kamaradova *et al.*, 2013). Sebaliknya, kita perlu mengintrospeksi diri secara seimbang untuk melakukan relasi lebih baik dengan ODB. Relasi dan dukungan yang dibangun jangan sampai terjadi *toxic positivity* karena akan menghambat kesembuhan bahkan dapat menyebabkan kekambuhan. Membangun pola pikir positif adalah mekanisme *coping* untuk mendapatkan pandangan yang lebih baik dari suatu situasi, sedangkan *toxic positivity* sebaliknya, meyakini bahwa cara mengatasi situasi yang terbaik adalah pikiran yang sangat dan berlebihan positif dan memandang semua serba positif pada suatu isu atau kejadian. Cara pikir yang seperti ini tidak efektif dan dapat merugikan kesehatan emosi pasien. Konsultasi dan bantuan profesional untuk psikoterapi dan pengembangan diri sangat diperlukan.

7. Spiritual dan gangguan bipolar

Spiritualitas sering didefinisikan sebagai hal yang mendasar dan melekat pada manusia yang merupakan kepercayaan pada suatu Pribadi di luar alam (supranatural) Yang Maha Kuasa/Ilahi dan Maha Segalanya yang secara positif membawa kehidupan. Spiritualitas yang merupakan respons terhadap kepercayaan atau keyakinan itu sangat penting untuk mendukung individu bila berhadapan dengan penyakit. Spiritualitas dan kesehatan mental berhubungan sebagai isu yang eksistensial dan fundamental. Masyarakat Indonesia berespons terhadap nilai-nilai agama secara spiritual yang sangat penting dalam menjalani kehidupan. Oleh karenanya, spiritualitas besar potensinya memengaruhi penerimaan penyakit pasien gangguan bipolar untuk memaksimalkan proses penanganan gangguannya. Dari hasil penelitian pada para pasien bipolar di komunitas "Harmony in Diversity", didapatkan 70% mempunyai kesejahteraan spiritual sedang, di mana 56,7% di atas rata-rata pada aspek vertikal dari spiritualitas dan 53,3% di atas rata-rata mempunyai aspek horizontal dan 60% rendah dalam penerimaan penyakitnya. Tidak ada hubungan antara penerimaan penyakit dengan aspek vertikal dari spiritual ($p=0,05$; $r=0,306$), ada hubungan dengan aspek horizontal dari spiritualitas ($p=0,001$; $r=0,556$) dan dengan spiritualitas secara umum ($p=0,007$; $r=0,444$). Jadi aspek kesejahteraan spiritualitas secara umum berhubungan dengan penerimaan penyakit, khususnya aspek spiritualitas

horizontal. Digunakan SWB versi Malaysia karena masih mirip corak masyarakat kita dengan Malaysia, berfokus pada menilai spiritualitas kognitif (sikap dan keyakinan spiritual) dan spiritualitas afektif (perasaan yang berkaitan dengan spiritualitas). Spiritualitas horizontal termasuk tujuan kehidupan, kedamaian, kepuasan hidup dan spiritualitas vertikal adalah perasaan sejahtera dalam berelasi dengan Tuhan atau kekuatan yang lebih tinggi. Spiritualitas secara umum adalah kombinasi keduanya. Tingkat spiritualitas berkontribusi pada penjelasan pengalaman hidup, membentuk integritas dan koneksi eksistensial dan resiprokal. Pasien pada tingkat ini dapat beradaptasi terhadap stres dan masalah psikologis serta metode konfrontasi yang bermanfaat. Spiritualitas menciptakan kekuatan yang memengaruhi manusia satu sama lain melalui gambaran fisik, perasaan, pikiran dan komunikasi. Spiritualitas secara umum mempunyai efek proteksi dengan adanya pegangan hidup, yaitu tujuan dan arti kehidupan, harapan, optimisme dan keadaan psikologis yang positif (Atsira *et al.*, 2020).

Awal mula *The Spiritual Well-Being Scale* (SWBS) diciptakan pada tahun 1982 sebagai pengukuran kualitas hidup subjektif dan sudah diterjemahkan ke dalam 10 bahasa. SWBS dibuat berdasarkan observasi bahwa manusia membuat arti dari kebimbangan kehidupan dengan mencari tujuan dan nilai untuk berjuang, apakah fisik, personal, sekular atau religius. Karena tidak semua yang berjuang dapat diidentifikasi religius, maka digunakan spiritual untuk merujuk pada perjuangan kehidupan secara umum. SWBS menggambarkan 2 aspek: a) *The Religious Well-Being* (RWB) secara tradisional sebagai religius karena banyak orang menjelaskan SWB sebagai religius dan b) *The Existential Well-Being* (EWB) menunjukkan religius dalam bahasa eksistensial dan dikombinasi menjadi SWB (Paloutzian *et al.*, 2021).

Pada saat mengalami episode depresi banyak pasien menjadi pesimis dan hilang harapan, bahkan seperti hilang kepercayaan dan keyakinan terhadap agamanya, tidak dapat lagi berdoa dengan khusuk dan merasa tidak ada yang dapat menolong, bahkan Sang Pencipta pun tidak. Sebaliknya pasien pada episode mania, dapat sebaliknya, pasien dapat menjadi begitu mengandalkan Tuhan dan karena menjadi tidak jelas dan ambigu seputar kebangkitan spiritual dan gejala mania, banyak

pasien merasa kehilangan untuk mengintegrasikan pengalamannya. Dari seseorang yang pernah mengalami, Chris Cole pengarang buku '*The Body of Christ: A Memoir of Obsession, Addiction, and Madness*' yang sekarang menjadi *coach* untuk *recovery*. Ia mengingatkan tentang kondisi spiritual yang dapat menjebak pada pasien bipolar. Diperlukan hati yang terbuka untuk mengevaluasinya. Kondisi itu antara lain sebagai berikut.

a. ***Grandiosity***

Pasien dapat merasa yang terpilih, mendapatkan wahyu, mendapatkan kesadaran spiritual dari orang lain, ia merasa sangat berharga dan ia yang dapat menanggung beban dan menyelamatkan. Ini perlu dilawan dengan kerendahan hati (*humility*). Mungkin penderita merasa transcendent dan hanya satu-satunya, tetapi pasti tidak hanya kita yang mengalami itu dan tidak sepanjang waktu. Banyak orang mengalami hal yang sama kesadaran spiritual melalui kontemplasi dan praktek religi. Setiap manusia dapat mengalaminya, bukan hanya kita saja.

b. ***Isolation***

Grandiosity dapat dipertimbangkan sebagai tipe dari isolasi psikologis, di mana seseorang merasa berbeda dari lainnya pada titik merasa agung luar biasa. Namun terisolasi secara fisik dan emosi mungkin terjadi karena kecenderungan pada ide spiritual. Kesadaran spiritual menanam biji yang dapat tumbuh menjadi perilaku obsesi, menutup cinta dan koneksi dalam mengejar pencerahan atau dalam bentuk pencapaian spiritual lainnya. Ini dapat ditangani dengan komunitas. Berelasi dalam komunitas merupakan kebijakan tradisional. Kita membutuhkan orang lain untuk berbagi, berdiskusi, saling mendukung, memvalidasi pengalaman kita. Komunitas dapat memberikan umpan balik dan menormalkan kesadaran agar tidak berlebihan.

c. ***Urgency***

Ide bahwa kita atau orang lain yakin perlu adanya kebangkitan spiritual kapan pun dapat menjadi agresif dan paranoid bahkan berperilaku kekerasan. Pikiran ingin cepat dan berhasil dan tidak terelakkan untuk mendapatkan tujuannya. Kondisi desakan ini berakar dari dorongan murni

untuk membagikan kebajikan, tetapi dapat juga berasal dari ketakutan akan kehilangan atau akan tidak mendapatkan pegangan dari seseorang dan merasa kemungkinan akan hilang. Kondisi ini perlu ditangani dengan keyakinan (*trust*). Bertahun-tahun manusia sampai sekarang, hanya memberikan pengetahuan. Bila kita mengingat awal kehidupan berasal, apakah harus setiap orang bangkit pada saat ini? Bersabarlah, pahami keterbatasan tiap manusia. Percaya pada proses yang membawa kita menjadi seperti sekarang dan yakin ada jalan sebelum kita, semua sebagai individual dan sebagai kelompok manusia.

d. *Perfectionism*

Berakar dari memperjuangkan kehidupan spiritual yang sempurna adalah racun dari pemikiran dikotomi yaitu pendekatan *all-or-nothing*, *black-and-white* untuk memahami. Manusia hanya ada baik dan setan, ide hanya ada salah atau benar, kita hanya ada pencerahan atau gila. Ini menjadikan kekakuan dan tekanan yang dahsyat, membuat tidak rileks dan menemukan ketenangan. Kondisi ini perlu ditangani dengan kasih sayang (*compassion*). Lembutlah pada diri sendiri dan orang di sekitar kita. Dengarkan dengan cermat dan belajar memahami mereka dan apa yang mereka rasakan dan butuhkan. Mengampuni perselisihan paham atau mis-komunikasi. Kita melakukan usaha yang bias kita lakukan dengan apa yang ada. Ada kebaikan pada setiap manusia, tidak peduli bagaimana kaburnya oleh penderitaan dan kebingungan kita. Cinta kasih adalah jawabannya.

Spiritualitas dan psikiatri tidak eksklusif keduanya, tetapi dapat terintegrasi menjadi penanganan yang komprehensif yang memvalidasi pengalaman seseorang pasien sambil menghormati kebutuhan untuk mengatasi gejala bipolar.

PENUTUP

Gangguan bipolar adalah suatu gangguan psikiatrik yang relatif sering dibandingkan gangguan skizofrenia dan berkaitan dengan peningkatan mortalitas karena sebab alamiah ataupun buatan atau akibat saling pengaruhnya kondisi fisik dan psikis. Gangguan bipolar merupakan

gangguan otak kronis dan debilitatif yang memerlukan penanganan khusus dengan memperhatikan kondisi tiap pasien dan keluarganya, terintegrasi dan komprehensif. Saat ini berkembang ke arah penanganan yang lebih *personalized* dalam *precision medicine* yang menjanjikan pemilihan terapi yang lebih tepat untuk masing-masing individu. Klinisi juga perlu melakukan *shared decision making* dalam mengambil keputusan pengobatan agar pasien bila sudah memungkinkan dan keluarga dilibatkan dalam tanggung jawab penanganan pasien. Sehingga diharapkan angka keberhasilan kesembuhan akan tinggi dan *recovery* pasien dapat terjadi optimal.

Gangguan bipolar berdampak bukan saja pada pasien tetapi pada keluarga serta lingkungan. Beban pasien dan keluarga, seperti stigma dan diskriminasi menambah beban penyakitnya sendiri, perlu ditangani bersama-sama dalam pendekatan bio-psiko-sosial-kultural-spiritual. Dalam pendekatan ini tidak dapat berdiri sendiri-sendiri dalam menangani pasien dan keluarganya. Untuk itu perlu kerja sama yang baik antara dokter-pasien-keluarga serta petugas kesehatan lain secara berjenjang dan antar-profesional lain untuk bersama membantu pasien.

Psikoedukasi menjadi sangat penting dalam memulai penanganan terhadap pasien dalam waktu yang panjang secara bersama. Bahan psikoedukasi yang cukup luas telah dibahas dalam buku ini. Penerapan psikoedukasi oleh klinisi kepada pasien dan keluarga memerlukan empati, tahu kapan waktu pemberiannya, apa yang dibutuhkan pasien dan keluarga dan dengan cara penyampaian yang empatik dan tepat. Pasien dan keluarga perlu memahami dengan baik apa yang dialaminya, untuk dapat berproses menerima kondisinya apa adanya dan tetap masih ada harapan dalam usaha bersama berjuang mengatasi gangguan bipolar yang dialami.



Daftar Pustaka

- Akiskal, H. S., Hantouche, E. G., Bourgeois, M. L., Azorin, J. M., Sechter, D., Allilaire, J. F., Lancrenon, S., Fraud, J.P., & Châtenet-Duchêne, L. (1998). Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: Findings from a french national study (EPIMAN). *Journal of Affective Disorders*, 50(2–3), 175–186. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00113-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00113-X)
- Altman, E. G., Hedeker, D., Peterson, J. L., & Davis, J. M. (1997). The altman self-rating Mania scale. *Biological Psychiatry*, 42(10), 948–955. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00548-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00548-3)
- Atri, A., & Sharma, M. (2007). Psychoeducation: Implications for the Profession of Health Education. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 5(4), 32–39. <https://doi.org/10.32398/cjhp.v5i4.1266>
- Atsira, O. P., Yuliati, E., Atika, A., Abdurachman, A., & Maramis, M. M. (2020). Relationship between Spirituality and Acceptance of Illness Level in Bipolar Patients. *Kesmas: National Public Health Journal*, 15(3):142–146. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v15i3.3432>
- Azadforouz, S., Shabani, A., Nohesara, S., & Ahmadzad-Asl, M. (2016). Non-compliance and related factors in patients with bipolar I disorder: A six month follow-up study. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 10(2). <https://doi.org/10.17795/ijpbs-2448>

- Bestari, D., Atika, Muagiri, M. H., Maramis, M. M., & Muhdi, N. (2020). Validity and reliability test of Sheehan-suicidality tracking scale in Indonesian adult general population. *EurAsian Journal of Bioscience*, 14(1), 2527–2532. Retrieved from <http://ejobios.org/article/validity-and-reliability-test-of-sheehan-suicidality-tracking-scale-in-indonesian-adult-general-7815>
- Bestari, D., Atika, Muagiri, M. H., Maramis, M. M., & Muhdi, N. (2020). Validity and reliability test of Sheehan-suicidality tracking scale in Indonesian adult general population. *EurAsian Journal of Bioscience*, 14(1), 2527–2532. Retrieved from <http://ejobios.org/article/validity-and-reliability-test-of-sheehan-suicidality-tracking-scale-in-indonesian-adult-general-7815>
- Beyer, J., & Payne, M. (2016). Nutrition and Bipolar Depression. *The Psychiatric Clinics of North America*, 39(1):75–86. <https://doi.org/10.1016/J.PSC.2015.10.003>
- Beynon, S., Soares-Weiser, K., Woolacott, N., Duffy, S., & Geddes, J. R. (2008). Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: Systematic review of controlled trials. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 192, Issue 1, pp. 5–11). Br J Psychiatry. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.037887>
- Bhalla, I. P., & Trueblood, K. V. (2017). Suicide risk assessment. *Psychiatry and the Law: Basic Principles*, 121–134. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63148-6_11
- Blades, C. A., Stritzke, W. G. K., Page, A. C., & Brown, J. D. (2018). The benefits and risks of asking research participants about suicide: A meta-analysis of the impact of exposure to suicide-related content. *Clinical Psychology Review*, 64, 1–12. <https://doi.org/10.1016/J.CPR.2018.07.001>
- Bond, K., & Anderson, I. M. (2015, June 1). Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: A systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/bdi.12287>
- Bora, E., Bartholomeusz, C., & Pantelis, C. (2016). Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 46(2), 253–264. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001993>
- Breslau, J., Miller, E., Jin, R., Sampson, N. A., Alonso, J., Andrade, L. H., Bromet, E. J., de Girolamo, G., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Fukao, A., Gälåon, M., Gureje, O., He, Y., Hinkov, H. R., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Matschinger, H., Medina-Mora, M. E., ... Kessler, R. C. (2011). A multinational study of mental disorders, marriage, and divorce. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(6), 474–486. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01712.x>
- Buizza, C., Candini, V., Ferrari, C., Ghilardi, A., Saviotti, F. M., Turrina, C., Nobili, G., Sabaudo, M., & de Girolamo, G. (2019). The Long-Term Effectiveness of Psychoeducation for Bipolar Disorders in Mental Health Services. A

- 4-Year Follow-Up Study. *Frontiers in Psychiatry*, 10(November), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00873>
- Byrnes, L. (2018). Perinatal Mood and Anxiety Disorders. *Journal for Nurse Practitioners*, 14(7), 507–513. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2018.03.010>
- Bäumel, J., Froböse, T., Kraemer, S., Rentrop, M., & Pitschel-Walz, G. (2006). Psychoeducation: A basic psychotherapeutic intervention for patients with schizophrenia and their families. *Schizophrenia Bulletin*, 32(SUPPL.1), S1. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl017>
- Cassidy, C., & Erdal, K. (2020). Assessing and addressing stigma in bipolar disorder: The impact of cause and treatment information on stigma. *Stigma and Health*, 5(1), 104–113. <https://doi.org/10.1037/sah0000181>
- Chang, K. L., Weitzel, K., & Schmidt, S. (2015). Pharmacogenetics: Using genetic information to guide drug therapy. *American Family Physician*, 92(7):588–594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2729205/>
- Chee, K., Tripathi, A., Avasthi, A., Chong, M., Xiang, Y., Sim, K., Si, T., Kanba, S., He, Y., Lee, M., Chiu, H.F., Yang, S., Kuga, H., Udormatn, P., Kallivayalil, R.A., Tanra, A.J., Maramis, M., Grover, S., Chin, L., Sartorius, N. (2015). Country variations in depressive symptoms profile in Asian countries: Findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Asia-Pacific Psychiatry*, 7, 276–285. <https://doi.org/10.1111/appy.12170>
- Chee, K., Tripathi, A., Avasthi, A., Chong, M., Sim, K., Yang, S., Glover, S., Xiang, Y., Si, T., Kanba, S., He, Y., Lee, M., Chiu, H.F., Kuga, H., Mahendran, R., Udormatn, P., Kallivayalil, R.A., Tanra, A.J., Maramis, M., Sartorius, N. (2015). International study on antidepressant prescription pattern at 40 major psychiatric institutions and hospitals in Asia: A 10-year comparison study. *Asia-Pacific Psychiatry*, 7(4), 366–374. <https://doi.org/10.1111/appy.12176>
- Chehil, S., & Kutcher, S. (2012). Putting It All Together: Tool for Assessment of Suicide Risk (TASR). *Suicide Risk Management*, 88–93. <https://doi.org/10.1002/9781119953128.ch4>
- Chen, C.-Y., Lin, S.-H., Li, P., Huang, W.-L., & Lin, Y.-H. (2015). The Role of the Harm Avoidance Personality in Depression and Anxiety During the Medical Internship. *Medicine*, 94(2), e389. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000389>
- Chiang, K. J., Chen, T. H., Hsieh, H. T., Tsai, J. C., Ou, K. L., & Chou, K. R. (2015). One-Year Follow-Up of the Effectiveness of Cognitive Behavioral Group Therapy for Patients' Depression: A Randomized, Single-Blinded, Controlled Study. *Scientific World Journal*, volume 2015, 1-11. |Article ID 373149. <https://doi.org/10.1155/2015/373149>.

- Chiang, K.-J., Tsai, J.-C., Liu, D., Lin, C.-H., Chiu, H.-L., & Chou, K.-R. (2017). Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 12(5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0176849>
- Chiche, S. (2016). *Dsm-5. Troubles mentaux et psychothérapies*. American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.3917/sh.marmi.2016.01.0038>
- Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T., & Ayers, D. (2021). *Physiology, Stress Reaction*. Jan. 2021, StatPearls Publishing LLC, Nevada, USA. Last Update: September 18, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>
- Clements, C., Jones, S., Morriss, R., Peters, S., Cooper, J., While, D., & Kapur, N. (2015). Self-harm in bipolar disorder: findings from a prospective clinical database. *Journal of Affective Disorders*, 1(173), 113–119. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2014.10.012>
- Clues to early detection of bipolar disorders in high-risk children -- ScienceDaily. (n.d.). Retrieved June 14, 2021, from <https://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150303074712.htm>
- Cohen, L. S., Sichel, D. A., Robertson, L. M., Heckscher, E., & Rosenbaum, J. F. (1995). Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152(11), 1641–1645. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.11.1641>
- Colom, F., & Vieta, E. (2006). *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press.
- Colom, F., & Vieta, E. (2009). Psychoeducation for bipolar disorders. In B. J. Sadock, V. A. Sadock, & P. Ruiz (Eds.), *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th* (9th ed., pp. 1822–1838). Lippincott Williams & Wilkins.
- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., et al. (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of Gen Psychiatry*, 60, 402–407.
- Colom, F., Vieta, E., Tacchi, M. J., Sánchez-Moreno, J., & Scott, J. (2005). Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. In *Bipolar Disorders, Supplement* (Vol. 7, Issue 5, pp. 24–31). Bipolar Disord. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00248.x>
- Correll, C. U., Hauser, M., Penzner, J. B., Auther, A. M., Kafantaris, V., Saito, E., Cornblatt, B. A. (2014). Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disorders*, 16(5), 478–492. <https://doi.org/10.1111/bdi.12194>

- Cuéllar-Barboza, A. B., McElroy, S. L., Veldic, M., Singh, B., Kung, S., Romo-Nava, F., Nunez, N. A., Cabello-Arreola, A., Coombes, B. J., Prieto, M., Betcher, H. K., Moore, K. M., Winham, S. J., Biernacka, J. M., & Frye, M. A. (2020). Potential pharmacogenomic targets in bipolar disorder: considerations for current testing and the development of decision support tools to individualize treatment selection. *International Journal of Bipolar Disorders*, 8(1):23. Springer. <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00184-3>
- Datta, D., Subburaju, S., Kaye, S., Baruah, J., Choi, Y. K., Nian, Y., Khalili, J. S., Chung, S., Elkhali, A., & Vasudevan, A. (2020). Human forebrain endothelial cell therapy for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry* 2020, 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0839-9>
- Demant, K. M., Almer, G. M., Vinberg, M., Kessing, L. V., & Miskowiak, K. W. (2013). Effects of cognitive remediation on cognitive dysfunction in partially or fully remitted patients with bipolar disorder: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-378>
- Dome, P., Rihmer, Z., & Gonda, X. (2019, August 1). Suicide risk in bipolar disorder: A brief review. *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina55080403>
- Etli, T., İnanlı, İ., Eren, I., Ozturk, H. I., & Ozayhan, H. Y. (2015). Several Factors Affecting Level of Treatment Adherence After Hospital Discharge Among Patients with Bipolar Disorder. *European Psychiatry*, 30:559. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(15\)31911-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(15)31911-8)
- Fayyazi Bordbar, M. R., & Faridhosseini, F. (2012). Psychoeducation for Bipolar Mood Disorder. *Clinical, Research and Treatment Approaches to Affective Disorders*, May 2014. <https://doi.org/10.5772/31698>
- Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., Keller, M. B., Kupfer, D. J., Lavori, P. W., Rush, A. J., & Weissman, M. M. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48(9):851–855. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011>
- Getachew, H., Dimic, S., & Priebe, S. (2009). Is psychoeducation routinely provided in the UK? Survey of community mental health teams. *Psychiatric Bulletin*, 33(3), 102–103. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.107.018077>
- Gignac, A., McGirr, A., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2015). Recovery and recurrence following a first episode of mania: A systematic review and meta-analysis of prospectively characterized cohorts. *Journal of Clinical Psychiatry*, 76(9):1241–1248. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09245>

- Greenhouse, W. J., Meyer, B., & Johnson, S. L. (2000). Coping and medication adherence in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 59(3):237–241. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00152-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00152-4)
- Gresham, F., & Kern, L. (2004). Internalizing Behavior Problems in Children and Adolescents. hlm.262–281. Disunting oleh R. B. Rutherford, M. M. Quinn, & S. R. Mathur. *Handbook of research in emotional and behavioral disorders*. The Guilford Press, New York City. <https://psycnet.apa.org/record/2005-02874-014>.
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Möller, H. J., & Kasper, S. (2013). The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. In *World Journal of Biological Psychiatry*, 4(3):154–219. Informa Healthcare. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.770551>
- Hamilton, M. (1960). A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat*, 56. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hartini, N., Fardana, N. A., Ariana, A. D., & Wardana, N. D. (2018). Stigma toward people with mental health problems in Indonesia. *Psychology Research and Behavior Management*, 11:535–541. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S175251>
- Haugwitz, B. (2021). Music therapy in the early detection and indicated prevention in persons at risk of bipolar disorders: State of knowledge and potential. *British Journal of Music Therapy*, 35(1), 16–26. <https://doi.org/10.1177/1359457521997386>
- Haugwitz, B. (2021). Music therapy in the early detection and indicated prevention in persons at risk of bipolar disorders: State of knowledge and potential. *British Journal of Music Therapy*, 35(1), 16–26. <https://doi.org/10.1177/1359457521997386>
- Haynes, P. L., Gengler, D., & Kelly, M. (2016). Social Rhythm Therapies for Mood Disorders: an Update. *Current Psychiatry Reports*, 18(75):1–8. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0712-3>
- Hinrichs, K. H., Easter, R. E., Angers, K., Pester, B., Lai, Z., Marshall, D. F., Ryan, K. A. (2017). Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder: Findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disorders*, 19(1), 50–59. <https://doi.org/10.1111/bdi.12470>
- Hirschfeld, R. M., Calabrese, J. R., Frye, M. A., Lavori, P. W., Sachs, G., Thase, M. E., & Wagner, K. D. (2007). Defining the clinical course of bipolar disorder: response, remission, relapse, recurrence, and roughening - PubMed. *Psychopharmacol Bull*, 40(3):7–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18007564/>

- Hooley, J. M., & Parker, H. A. (2006). Measuring expressed emotion: An evaluation of the shortcuts. *Journal of Family Psychology*, 20(3):386–396. <https://doi.org/10.1037/0893-3200.20.3.386>
- Howes, O. D., & Falkenberg, I. (2011). Early detection and intervention in bipolar affective disorder: Targeting the development of the disorder. *Current Psychiatry Reports*, 13(6), 493–499. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0229-8>
- Hu, Y. H., Chen, K., Chang, I. C., & Shen, C. C. (2020). Critical predictors for the early detection of conversion from unipolar major depressive disorder to bipolar disorder: Nationwide population-based retrospective cohort study. *JMIR Medical Informatics*, 8(4), e14278. <https://doi.org/10.2196/14278>
- Huxley, N. A., & Baldessarini, R. J. (n.d.). *Psychosocial Treatments in Bipolar Disorder*.
- Johnson, S. L. (2005). Life events in bipolar disorder: Towards more specific models. *Clinical Psychology Review*, 25(8), 1008–1027. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.06.004>
- Johnson, S. L., Winett, C. A., Meyer, B., Greenhouse, W. J., & Miller, I. (1999). Social support and the course of bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 108(4), 558–566. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.108.4.558>
- Jones, S. H., Smith, G., Mulligan, L. D., Lobban, F., Law, H., Dunn, G., Welford, M., Kelly, J., Mulligan, J., & Morrison, A. P. (2015). Recovery-focused cognitive-behavioural therapy for recent-onset bipolar disorder: Randomised controlled pilot trial. *The British Journal of Psychiatry*, 206(1):58–66. <https://doi.org/10.1192/BJP.BP.113.141259>
- Joyce, P., Light, K., Rowe, S., Cloninger, C., & Kennedy, M. (2010). Self-mutilation and suicide attempts: relationships to bipolar disorder, borderline personality disorder, temperament and character. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(3), 250–257. <https://doi.org/10.3109/00048670903487159>
- Kamaradova, D., Latalova, K., Prasko, J., Kubinek, R., Vrbova, K., Krnacova, B., Cinculova, A., Ociskova, M., Holubova, M., Smoldasova, J., & Tichackova, A. (2013). Self-stigma, adherence to treatment, and discontinuation of medication. *Neuroendocrinology Letters*, 34(4):265–272. <https://doi.org/10.2147/PPA.S99136>
- Kamaradova, D., Latalova, K., Prasko, J., Kubinek, R., Vrbova, K., Krnacova, B., Cinculova, A., Ociskova, M., Holubova, M., Smoldasova, J., & Tichackova, A. (2013). Self-stigma, adherence to treatment, and discontinuation of medication. *Neuroendocrinology Letters*, 34(4):265–272. <https://doi.org/10.2147/PPA.S99136>

- Keck, P. E., McElroy, S. L., Strakowski, S. M., West, S. A., Sax, K. W., Hawkins, J. M., Bourne, M. L., & Haggard, P. (1998). 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *American Journal of Psychiatry*, 155(5), 646–652. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.646>
- Kim, E. Y., Miklowitz, D. J., Biuckians, A., & Mullen, K. (2007). Life stress and the course of early-onset bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 99(1–3), 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.08.022>
- Kupka, R. W., Hillegers, M. H. J., & Scott, J. (2015). Staging systems in bipolar disorder. In *Neuroprogression and Staging in Bipolar Disorder* (pp. 17–38). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780198709992.003.0002>
- Lam, D. H., Hayward, P., Watkins, E. R., Wright, K., & Sham, P. (2005). Relapse prevention in patients with bipolar disorder: Cognitive therapy outcome after 2 years. *American Journal of Psychiatry*, 162(2), 324–329. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.162.2.324>
- Lanz, T. A., Reinhart, V., Sheehan, M. J., Rizzo, S. J. S., Bove, S. E., James, L. C., Kleiman, R. J. (2019). Postmortem transcriptional profiling reveals widespread increase in inflammation in schizophrenia: a comparison of prefrontal cortex, striatum, and hippocampus among matched tetrads of controls with subjects diagnosed with schizophrenia, bipolar or major. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1234567890. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0492-8>
- Leboyer, M., & Kupfer, D. J. (2010). Bipolar disorder: New perspectives in health care and prevention. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12), 1689–1695. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06347yel>
- Lee, J., Altshuler, L., Glahn, D. C., Miklowitz, D. J., Ochsner, K., & Green, M. F. (2013). Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: Relative levels of impairment. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 334–341. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12040490>
- Leelahanaj, T., Kongsakon, R., Choovanichvong, S., Tangwongchai, S., Paholpak, S., Kongsuk, T., Group, F. the T. B. R. S. (2013). Time to relapse and remission of bipolar disorder: findings from a 1-year prospective study in Thailand. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1249. <https://doi.org/10.2147/NDT.S47711>
- Lefley, H. P. (2009). Family Psychoeducation for Serious Mental Illness. In *Family Psychoeducation for Serious Mental Illness*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195340495.001.0001>

- Loganathan, M., Lohano, K., Roberts, R. J., Gao, Y., & El-Mallakh, R. S. (2010). When to suspect bipolar disorder - PubMed. *J Fam Pract*, 59(12):682–688. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21135922/>
- Lorenzo-Luaces, L., Amsterdam, J. D., & DeRubeis, R. J. (2018). Residual anxiety may be associated with depressive relapse during continuation therapy of bipolar II depression. *Journal of Affective Disorders*, 227, 379–383. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2017.11.028>
- Lukasiewicz, M., Gerard, S., Besnard, A., Falissard, B., Perrin, E., Sapin, H., Azorin, J. M. (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. <https://doi.org/10.1002/mp.1379>
- Ma, Y., Ji, J., Huang, Y., Gao, H., Li, Z., Dong, W., Yu, X. (2019). Implementing machine learning in bipolar diagnosis in China. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0638-8>
- Maheshwari, R., Kuche, K., Mane, A., Chourasiya, Y., Tekade, M., & Tekade, R. K. (2018). Manipulation of Physiological Processes for Pharmaceutical Product Development. *Dosage Form Design Considerations*, 1:701–729. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814423-7.00020-4>
- Maletic, V., & Raison, C. (2014). Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 98. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00098>
- Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., Richard Bryant, Paul B Fitzgerald, Fritz, K., Ajeet B Singh. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(12), 1–185. <https://doi.org/10.5694/mja18.00276>
- Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., Richard Bryant, Paul B Fitzgerald, Fritz, K., Ajeet B Singh. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(12), 1–185. <https://doi.org/10.5694/mja18.00276>
- Maramis, M. M. (2011). Pattern of psychopharmacology in Bipolar Disorder between private practice and government hospital outpatient clinics. pdf. (tidak dipublikasikan)
- Maramis, M. M., Karimah, A., Yulianti, E., & Bessing, Y. F. (2017). Screening of Bipolar Disorders and Characteristics of Symptoms in Various Populations in Surabaya, Indonesia. *ANIMA Indonesian Psychological Journal*. <https://doi.org/10.24123/aipj.v32i2.587>

- Maramis, M. M., Mahajudin, M. S., & Khotib, J. (2020). Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression. *Neuropsychobiology*, 60237. <https://doi.org/10.1159/000508682>
- Maramis, M. M., Pantouw, J. G., & Lesmana, C. B. J. (2020). Depression Screening in Surabaya Indonesia: Urgent Need for Better Mental Health Care for High-risk Communities and Suicide Prevention for Men. *International Journal of Social Psychiatry*, 00((0)), 1–11. <https://doi.org/10.1177/0020764020957359>
- Marino, J., English, C., Caballero, J., Harrington, C. (2012). The role of paliperidone extended release for the treatment of bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8:181–189. <https://doi.org/10.2147/NDT.S20675>
- Meiser, B., Mitchell, P. B., Kasparian, N. A., Strong, K., Simpson, J. M., Mireskandari, S., Tabassum, L., & Schofield, P. R. (2007). Attitudes towards childbearing, causal attributions for bipolar disorder and psychological distress: A study of families with multiple cases of bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 37(11), 1601–1611. <https://doi.org/10.1017/S0033291707000852>
- Melo, M. C. A., Daher, E. D. F., Albuquerque, S. G. C., & de Bruin, V. M. S. (2016). Exercise in bipolar patients: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 198(1):32–38. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2016.03.004>
- Miklowitz, D. J. (2007). The role of the family in the course and treatment of bipolar disorder. *Current Directions in Psychological Science*, 16(4), 192–196. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00502.x>
- Miklowitz, D. J. (2007). The role of the family in the course and treatment of bipolar disorder. *Current Directions in Psychological Science*, 16(4):192–196. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00502.x>
- Miklowitz, D. J. (2008). Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: State of the evidence. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 165, Issue 11, pp. 1408–1419). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08040488>
- Miklowitz, D. J., & chung, B. (2016). Family-Focused Therapy for Bipolar Disorder: Reflections on 30 Years of Research. *Family Process*, 55(3):483. <https://doi.org/10.1111/FAMP.12237>
- Miklowitz, D. J., George, E. L., Richards, J. A., Simoneau, T. L., & Suddath, R. L. (2003). A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(9), 904–912. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.904>
- Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Frank, E., Reilly-Harrington, N. A., Kogan, J. N., Sachs, G. S., Thase, M. E., Calabrese, J. R., Marangell, L. B., Ostacher, M. J., Patel, J., Thomas, M. R., Araga, M., Gonzalez, J. M., & Wisniewski, S. R. (2007).

- Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: Results from a 9-month randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 164(9):1340–1347. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07020311>
- Miranda, R., Valderrama, J., Tsydes, A., Gadol, E., & Gallagher, M. (2013). Cognitive inflexibility and suicidal ideation: Mediating role of brooding and hopelessness. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.02.033>
- Mitchell, R. L. C., & Young, A. H. (2016). Theory of mind in bipolar disorder, with comparison to the impairments observed in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 6(JAN). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00188>
- Miura, T., Noma, H., Furukawa, T. A., Mitsuyasu, H., Tanaka, S., Stockton, S., Salanti, G., Motomura, K., Shimano-Katsuki, S., Leucht, S., Cipriani, A., Geddes, J. R., & Kanba, S. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 1(5):351–359. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70314-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70314-1)
- Miziou, S., Tsitsipa, E., Moysidou, S., Karavelas, V., Dimelis, D., Polyzoidou, V., & Fountoulakis, K. N. (2015). Psychosocial treatment and interventions for bipolar disorder: A systematic review. *Annals of General Psychiatry*, 14(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0057-z>
- Moreira Lima, F., Czepielewski, L. S., Gama, C. S., Kapczinski, F., & Rosa, A. R. (2014). Cognitive and psychosocial impairment in remitted bipolar patients. *Psicodebate*, 14(2), 25. <https://doi.org/10.18682/pd.v14i2.354>
- NICE. (2017). *Longer-term treatment for adults with bipolar disorder in secondary care*. Diakses dari: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/bipolar-disorder/diagnosing-assessing-and-managing-bipolar-disorder-in-adults-in-secondary-care#content=view-node%253AAnodes-psychological-interventions&path=view%253A/pathways/bipolar-disorder/longer-term-treatment-fo>
- Najafi-Vosough, R., Ghaleiha, A., Faradmal, J., & Mahjub, H. (2016). Recurrence in patients with bipolar disorder and its risk factors. *Iranian Journal of Psychiatry*, 11(3), 173–177. Retrieved from pmc/articles/PMC5139952/
- Najafi-Vosough, R., Ghaleiha, A., Faradmal, J., & Mahjub, H. (2016). Recurrence in patients with bipolar disorder and its risk factors. *Iranian Journal of Psychiatry*, 11(3), 173–177. pmc/articles/PMC5139952/
- Ossola, P., Garrett, N., Sharot, T., & Marchesi, C. (2020). Belief updating in bipolar disorder predicts time of recurrence. *ELife*, 9, 1–17. <https://doi.org/10.7554/eLife.58891>

- Pacchiarotti, I., Anmella, G., Colomer, L., & Vieta, E. (2020). How to treat mania. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 142(3):173–192. <https://doi.org/10.1111/acps.13209>
- Paloutzian, R. F., Agilkaya-Sahin, Z., Bruce, K. C., Kvande, M. N., Malinakova, K., Marques, L. F., Musa, A. S., Nojomi, M., Öztürk, E. E., Putri, I. P., & You, S.-K. (2021). The Spiritual Well-Being Scale (SWBS): Cross-Cultural Assessment Across 5 Continents, 10 Languages, and 300 Studies. *Assessing Spirituality in a Diverse World*. Springer, Cham. © 2020 Springer Nature Switzerland AG. https://doi.org/10.1007/978-3-030-52140-0_17
- Park, S.C., Shinfuku, N., Maramis, M.M., Lee, M.S., & Park, Y.C. ho. (2015). Adjunctive Antipsychotic Prescriptions for Outpatients with Depressive Disorders in Asia: The Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns for Antidepressants (REAP-AD) Study. *The American Journal of Psychiatry*, 172(7), 684–685. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14121590>
- Park, S.-C., Lee, M.-S., Hahn, S. W., Si, T.-M., Kanba, S., Chong, M.-Y., Yoon, C.K., Udomratn, P., Tripathi, A., Sartorius, N., Shinfuku, N., Maramis, M.M., & Park, Y.C. (2016). Suicidal thoughts/acts and clinical correlates in patients with depressive disorders in Asians: Results from the REAP-AD study. *Acta Neuropsychiatrica*, 28(6). <https://doi.org/10.1017/neu.2016.27>
- Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Patel, J. K., Marangell, L. B., Zhang, H., Wisniewski, S. R., Ketter, T. A., Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Gyulai, L., Reilly-Harrington, N. A., Nierenberg, A. A., Sachs, G. S., & Thase, M. E. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, 163(2), 217–224. <https://doi.org/DOI: 10.1176/appi.ajp.163.2.217>
- Perugi, G., Rossi, P. De, Fagiolini, A., Girardi, P., Maina, G., Sani, G., & Serretti, A. (2019). Personalized and precision medicine as informants for treatment management of bipolar disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 34(4), 189–205. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000260>
- Peters, S., Pontin, E., Lobban, F., & Morriss, R. (2011). Involving relatives in relapse prevention for bipolar disorder: a multi-perspective qualitative study of value and barriers. *BMC Psychiatry* 2011 11:1, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-172>
- Pompili, M., Innamorati, M., Raja, M., Falcone, I., Ducci, G., Angeletti, G., De Pisa, E. (2008). Suicide risk in depression and bipolar disorder: Do impulsiveness-aggressiveness and pharmacotherapy predict suicidal intent? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(1 B), 247–255. <https://doi.org/10.2147/ndt.s2192>

- Pontin, E., Peters, S., Lobban, F., Rogers, A., & Morriss, R. K. (2009). Enhanced relapse prevention for bipolar disorder: A qualitative investigation of value perceived for service users and care coordinators. *Implementation Science*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-4>
- Pritha Bhandari. (2021). Mediator vs Moderator Variables: Differences & Examples. Retrieved May 23, 2021, from <https://www.scribbr.com/methodology/mediator-vs-moderator/>
- Puspitasari, I. M., Sinuraya, R. K., Rahayu, C., Witriani, W., Zannah, U., Hafifah, A., Ningtyas, A. R., & Vildayanti, H. (2020). Medication profile and treatment cost estimation among outpatients with schizophrenia, bipolar disorder, depression, and anxiety disorders in indonesia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 815–828. <https://doi.org/10.2147/NDT.S240058>
- Qureshi, M. M., & Young, A. H. (2021). Hamlet's augury: how to manage discontinuation of mood stabilizers in bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11, 204512532110006. <https://doi.org/10.1177/20451253211000612>
- Qureshi, M. M., & Young, A. H. (2021). Hamlet's augury: how to manage discontinuation of mood stabilizers in bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11:204512532110006. <https://doi.org/10.1177/20451253211000612>
- Rajaratnam, K., Xiang, Y. T., Tripathi, A., Chiu, H. F. K., Si, T. M., Chee, K. Y., Avasthi, A., Grover, S., Chong, M. Y., Kuga, H., Kanba, S., He, Y. L., Lee, M. S., Yang, S. Y., Udomratn, P., Kallivayalil, R. A., Tanra, A. J., Maramis, M. M., Shen, W. W., Sim, K. (2017). Clinical use of mood stabilizers with antidepressants in Asia: Report from the research on asian psychotropic prescription patterns for antidepressants (REAP-AD) projects in 2004 and 2013. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(2):255–259. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000670>
- Rajaratnam, K., Xiang, Y. T., Tripathi, A., Chiu, H. F. K., Si, T. M., Chee, K. Y., Avasthi, A., Grover, S., Chong, M. Y., Kuga, H., Kanba, S., He, Y. L., Lee, M. S., Yang, S. Y., Udomratn, P., Kallivayalil, R. A., Tanra, A. J., Maramis, M., Shen, W. W. D., Sim, K. (2016). Factors Associated with Antidepressant Dosing in Asia: Findings from the Research on Asian Psychotropic Prescription Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(6):716–719. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000591>
- Rakesh Mohanty, Haobam, M., Ningombam, H., & Lenin Singh, R. (2015). Expressed Emotion as a Precipitant of Relapse in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 4(2), 477–481.

- Rowland, J. E., Hamilton, M. K., Vella, N., Lino, B. J., Mitchell, P. B., & Green, M. J. (2013). Adaptive associations between social cognition and emotion regulation are absent in schizophrenia and bipolar disorder. *Frontiers in Psychology, 3*(JAN), 607. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00607>
- Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 8*(9), 251–269. <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Rubinsztein, J. S., Michael, A., Paykel, E. S., & Sahakian, B. J. (2000). Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine, 30*(5), 1025–1036. <https://doi.org/10.1017/S0033291799002664>
- Sajatovic, M., Levin, J., Fuentes-Casiano, E., Cassidy, K. A., Tatsuoka, C., & Jenkins, J. H. (2011). Illness experience and reasons for nonadherence among individuals with bipolar disorder who are poorly adherent with medication. *Comprehensive Psychiatry, 52*(3), 280–287. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.07.002>
- Salagre, E., Dodd, S., Aedo, A., Rosa, A., Amoretti, S., Pinzon, J., Grande, I. (2018). Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. *Frontiers in Psychiatry, 0*, 641. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2018.00641>
- Salloum, N. C., McCarthy, M. J., Leckband, S. G., & Kelsoe, J. R. (2014). Towards the clinical implementation of pharmacogenetics in bipolar disorder. *BMC Medicine, 12*(1):1–15. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-90>
- Sam, S. P., Nisha, A., & Varghese, P. J. (2019). Stressful Life Events and Relapse in Bipolar Affective Disorder: A Cross-Sectional Study from a Tertiary Care Center of Southern India. *Indian Journal of Psychological Medicine, 41*(1), 61–67. https://doi.org/10.4103/ijpsym.ijpsym_113_18
- Sam, S. P., Nisha, A., & Varghese, P. J. (2019). Stressful Life Events and Relapse in Bipolar Affective Disorder: A Cross-Sectional Study from a Tertiary Care Center of Southern India. *Indian Journal of Psychological Medicine, 41*(1), 61–67. https://doi.org/10.4103/ijpsym.ijpsym_113_18
- Schou, M. (1998). Treating recurrent affective disorders during and after pregnancy. What can be taken safely? In *Drug Safety* (Vol. 18, Issue 2, pp. 143–152). Drug Saf. <https://doi.org/10.2165/00002018-199818020-00006>
- Scott, J., & Gutierrez, M. J. (2004). The current status of psychological treatments in bipolar disorders: A systematic review of relapse prevention. In *Bipolar Disorders, 6*(6):498–503). Bipolar Disord. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00153.x>

- Shah, N., Grover, S., & Rao, G. (2017). Clinical Practice Guidelines for Management of Bipolar Disorder. In *Indian Journal of Psychiatry* (Vol. 59, Issue 5, pp. S51–S66). Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196974>
- Shih-Ku Lin, Shu-Yu Yang, Seon-Cheol Park, Ok-Jin Jang, Xiaomin Zhu, Yu-Tao Xiang, Wen-Chen Ouyang, Afzal Javed, M. Nasar Sayeed Khan, Sandeep Grover, Ajit Avasthi, R. A. K., & Kok Yoon Chee, Norliza Chemi, Takahiro A. Kato, Kohei Hayakawa, Pornjira Pariwatcharakul, Margarita Maramis, Lakmi Seneviratne, Sim Kang, Wai Kwong Tang, Tin Oo, Norman Sartorius, Chay-Hoon Tan, Mian-Yoon Chong, Yong Chon Park, N. S. (2020). Prescription Patterns for Bipolar Disorder in Asian Countries: Findings from REAP-BD. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 00(0). <https://www.cpn.or.kr/journal/view.html?uid=1193>
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Del Mar Bonnin, C., Torres, I., Varo, C., Grande, I., Valls, E., Salagre, E., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Carvalho, A. F., & Vieta, E. (2017). Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8):670–680. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Del Mar Bonnin, C., Torres, I., Vieta, E. (2017). Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 670–680. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>
- Stange, J. P., Eisner, L. R., Hölzel, B. K., Peckham, A. D., Dougherty, D. D., Rauch, S. L., Nierenberg, A. A., Lazar, S., & Deckersbach, T. (2011). Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Bipolar Disorder: Effects on Cognitive Functioning. *Journal of Psychiatric Practice*, 17(6):410. <https://doi.org/10.1097/01.PRA.0000407964.34604.03>
- Studart, P. M., Filho, S. B., Beatriz Didier Studart, A., Galvão-De Almeida, A., & Miranda-Scippa, Â. (2015). Social support and course of bipolar disorder. *Arch Clin Psychiatry*, 42(4):95–99. <https://doi.org/10.1590/0101-608300000000057>
- Sujatha, R., Tejesh, K., Krithi, H., & Rasiga Shri, H. (2021). Detection of bipolar disorder using machine learning with mri. *CEUR Workshop Proceedings*, 2786, 445–452.
- Swann, A. C., Geller, B., Post, R. M., Altshuler, L., Chang, K. D., DelBello, M. P., Juster, I. A. (2005). Practical clues to early recognition of bipolar disorder: A primary care approach. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc. <https://doi.org/10.4088/pcc.v07n0103>

- Sylvia, L. G., Salcedo, S., Bernstein, E. E., Baek, J. H., Nierenberg, A. A., & Deckersbach, T. (2013). Nutrition, Exercise, and Wellness Treatment in bipolar disorder: proof of concept for a consolidated intervention. *International Journal of Bipolar Disorders*, 1(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/2194-7511-1-24>
- Sánchez-Iglesias, S., García-Solaesa, V., García-Berrocal, B., Sanchez-Martín, A., Lorenzo-Romo, C., Martín-Pinto, T., Gaedigk, A., González-Buitrago, J. M., & Isidoro-García, M. (2016). Role of Pharmacogenetics in Improving the Safety of Psychiatric Care by Predicting the Potential Risks of Mania in CYP2D6 Poor Metabolizers Diagnosed with Bipolar Disorder. *Medicine (United States)*, 95(6). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002473>
- Taylor, D., & Bishara, D. (2009). Asenapine monotherapy in the acute treatment of both schizophrenia and bipolar I disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5:483–490. <https://doi.org/10.2147/ndt.s5742>
- Tesfaye, E., Kassaw, C., & Agenagnew, L. (2020). Stigma Resistance and Its Associated Factors among Patients with Mood Disorder at St. Paul's Hospital and Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia, 2019. *Psychiatry Journal*, 2020:1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/7429567>
- Thome, J., Hassler, F., & Zachariou, V. (2011). Gene therapy for psychiatric disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 12(1):16. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.601927>
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (1998). Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1434–1436. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.10.1434>
- Turabian JL. (2019). Why Do Patients Not Meet The Pharmacological Treatment? *Archives of Pharmacology and Therapeutics*, 1(1):1–7. <https://doi.org/10.33696/pharmacol.1.001>
- Turecki, G., & Brent, D. A. (2015). Suicide and suicidal behaviour. *Lancet (London, England)*, 387(10024), 1227–1239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00234-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00234-2)
- Umeoka, E. H. L., van Leeuwen, J. M. C., Vinkers, C. H., & Joëls, M. (2021). The Role of Stress in Bipolar Disorder. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 48:21–39. https://doi.org/10.1007/7854_2020_151
- Veeh, J., Kopf, J., Kittel-Schneider, S., Deckert, J., & Reif, A. (2017). Cognitive remediation for bipolar patients with objective cognitive impairment: a naturalistic study. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0079-3>

- Velligan, D. I., Weiden, P. J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., & Docherty, J. P. (2009). Adherence Problems in Patients with Serious and Persistent Mental Illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(4):0–0. <https://doi.org/10.4088/JCP.7090SU1CJ>
- Velligan, D. I., Weiden, P. J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., & Docherty, J. P. (2009). Adherence Problems in Patients with Serious and Persistent Mental Illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(suppl 4), 0–0. <https://doi.org/10.4088/JCP.7090SU1CJ>
- Weintraub, M. J., Loo, M. M. Van de, Gitlin, M. J., & Miklowitz, D. J. (2017). Self-Harm, Affective Traits, and Psychosocial Functioning in Adults with Depressive and Bipolar Disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 205(11), 896. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000744>
- What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)?: MedlinePlus Genetics. (n.d.). Retrieved May 25, 2021, from <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/snp/>
- What is the difference between precision medicine and personalized medicine? What about pharmacogenomics?: MedlinePlus Genetics. (n.d.). Retrieved July 30, 2021, from <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/precisionvspersonalized/>
- Williamson L.C., M., Hogue, G., Cotter, J., Roberman, S., Neal, G., & Williamson, B. (2019). Suicide screening: How to recognize and treat at-risk adults. *The Journal of Family Practice*, 68(9), 505–510.
- World Health Organization (WHO). (2021). *Suicide worldwide in 2019: global health estimates*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/item/9789240026643>
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133(11), 429–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
- Zhong, X. M., Wang, F., Zhang, Q., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Chiu, H. F. K., Si, T. M., Sim, K., Avasthi, A., Grover, S., Chong, M. Y., Chee, K. Y., Kanba, S., Lee, M. S., Yang, S. Y., Udomratn, P., Kallivayalil, R. A., Tanra, A. J., Maramis, M. M., Xiang, Y. T. (2019). Concurrent benzodiazepine use in older adults treated with antidepressants in Asia. *International Psychogeriatrics*, 31(5):685–691. <https://doi.org/10.1017/S1041610217002563>
- Zhu, Y., Womer, F. Y., Leng, H., Chang, M., Yin, Z., Wei, Y., Wang, F. (2019). The relationship between cognitive dysfunction and symptom dimensions across schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 10(APR). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00253>

- de Siqueira Rotenberg, L., Beraldi, G. H., Okawa Belizario, G., & Lafer, B. (2020, August 1). Impaired social cognition in bipolar disorder: A meta-analysis of Theory of Mind in euthymic patients. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0004867420924109>
- Łojko, D., Stelmach, M., & Suwalska, A. (2018). Is diet important in bipolar disorder? *Psychiatr. Pol.*, 52(5):783–795. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/78703>

Gangguan Bipolar dan Psikoedukasi



Airlangga
University
Press

