



Dampak Terapi Lithium Terhadap Perkembangan Neurokognitif Remaja Dengan Gangguan Bipolar: Suatu Tinjauan Sistematis

Cyntia Arum Budi Rustiawati¹, Nabil Hajar², Harits Hammam Adhadi³, Durotul Farida⁴

RS AR Fachruddin Muhammadiyah Surakarta, Indonesia¹

Universitas Muhammadiyah Semarang, Indonesia²

RS Umi Barokah, Boyolali, Indonesia³

RS Muhammadiyah Mayong, Jepara, Indonesia⁴

Email: cyntiarum@gmail.comid*

Abstrak

Latar Belakang: Gangguan bipolar merupakan gangguan mood kronis yang sering kali muncul pada masa remaja dan ditandai oleh episode mania, hipomania, serta depresi. Onset pada usia remaja menjadi perhatian khusus dalam perkembangan otak, terutama pada pematangan fungsi eksekutif, memori, perhatian, dan regulasi emosi. Gangguan ini pada usia remaja tidak hanya berdampak pada stabilitas emosional, tetapi juga berpotensi mengganggu perkembangan neurokognitif yang berkelanjutan hingga dewasa. Lithium merupakan terapi lini pertama dalam penatalaksanaan gangguan bipolar termasuk pada populasi remaja. Lithium terbukti efektif menstabilkan suasana hati serta dapat menurunkan risiko kekambuhan dan perilaku bunuh diri. Selain dari efek klinisnya, lithium memiliki sifat neuroprotektif, antara lain melalui peningkatan neurogenesis dan perlindungan terhadap stres oksidatif. Metode: Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada basis data PubMed, Scopus, dan Cochrane Library hingga Desember 2025. Studi yang disertakan meliputi uji klinis, studi observasional, dan data dunia nyata yang menilai penggunaan lithium pada pasien usia remaja dengan gangguan bipolar. Hasil: Tiga studi dianalisis dalam studi ini. Studi yang ditinjau menunjukkan bahwa penggunaan lithium pada pasien remaja dengan gangguan bipolar tidak menunjukkan bukti konsisten adanya penurunan fungsi neurokognitif global pada remaja dengan gangguan bipolar. Stabilitas fungsi kognitif dan keuntungan selektif pada domain tertentu, seperti kelancaran verbal pada penggunaan jangka panjang lithium, mendukung hipotesis bahwa lithium memiliki efek neuroprotektif. Kesimpulan: Lithium dalam penggunaannya menunjukkan tidak berkaitan dengan penurunan fungsi neurokognitif secara menyeluruh, dan berpotensi memberikan keuntungan kognitif terbatas dalam jangka panjang. Diperlukan uji klinis multicenter berkualitas tinggi untuk memvalidasi temuan ini dan sebagai panduan dalam praktik klinis ke depan.

Kata kunci: Gangguan Bipolar; lithium; neurokognitif; neuroproteksi

Abstract

Background: Bipolar disorder is a chronic mood disorder that often appears in adolescence and is characterized by episodes of mania, hypomania, and depression. Onset in adolescence is of particular concern in brain development, particularly in the maturation of executive functions, memory, attention, and emotion regulation. This disorder in adolescence not only impacts emotional stability but also has the potential to disrupt ongoing neurocognitive development into adulthood. Lithium is the first-line therapy in the management of bipolar disorder, including in the adolescent population. Lithium has been shown to be effective in stabilizing mood and can reduce the risk of relapse and suicidal behavior. In addition to its clinical effects, lithium has neuroprotective properties, including through increased neurogenesis and protection against oxidative stress. Methods: A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, and the Cochrane Library databases until December 2025. Included studies included clinical trials, observational studies, and real-world data assessing the use of lithium in adolescent patients with bipolar disorder. Results: Three studies were analyzed in this study. The reviewed studies indicate that lithium use in adolescents with bipolar disorder does not consistently demonstrate global neurocognitive decline in adolescents with bipolar disorder. The stability of cognitive function

and selective gains in specific domains, such as verbal fluency, with long-term lithium use support the hypothesis that lithium has neuroprotective effects. Conclusion: Lithium use has not been associated with overall neurocognitive decline and potentially provides limited long-term cognitive benefits. High-quality, multicenter clinical trials are needed to validate these findings and guide future clinical practice.

Keywords: *Bipolar Disorder; lithium; neurocognitive; neuroprotection*

PENDAHULUAN

Gangguan bipolar merupakan gangguan afektif yang berlangsung selama bertahun-tahun yang ditandai oleh episode mania dan/atau hipomania yang muncul secara bersamaan dengan episode depresi. (Birmaher et al., 2009) Berbagai penelitian menunjukkan bahwa gangguan bipolar menyebabkan penurunan fungsi neurokognitif dan gangguan suasana hati. (Miskowiak et al., 2018) Sejumlah aspek kognitif termasuk dalam defisit tersebut. Ini termasuk kemampuan untuk mempertahankan perhatian, fungsi memori, dan fungsi eksekutif. Menilai gangguan kognitif pada pasien dengan gangguan bipolar adalah sulit karena terlepas dari efek penyakit itu sendiri, beberapa terapi farmakologis dapat berdampak negatif pada fungsi kognitif pasien. Dalam kasus dewasa, lithium dilaporkan telah dikaitkan dengan penurunan kecepatan psikomotor dan memori verbal (Pachet & Wisniewski, 2003).

Pengobatan farmakologis adalah terapi utama untuk gangguan bipolar yang muncul pada masa kanak-kanak atau remaja dalam pendekatan multimodal yang mencakup intervensi psikososial, keluarga, dan psikoterapi. Mood stabilizer seperti lithium, valproat, karbamazepin, dan aripiprazole serta antipsikotik atipikal seperti risperidone, aripiprazole, olanzapine, dan quetiapine adalah obat lini pertama, meskipun lithium dan divalproex menunjukkan tingkat respons yang lebih tinggi pada remaja dengan gangguan bipolar, terdapat kekhawatiran yang meningkat tentang penggunaan antipsikotik atipikal pada anak dan remaja. Lithium telah ditunjukkan efektif pada remaja dengan gangguan bipolar dalam studi terbaru dengan desain tersamar ganda dan kontrol plasebo, tetapi masih sedikit laporan penelitian mengenai manfaatnya pada kelompok usia ini, terutama dalam jangka panjang. Pada anak-anak dengan gangguan bipolar, pengobatan dengan mood stabilizer, termasuk lithium dan antikonvulsan, dikaitkan dengan penurunan kecepatan pemrosesan dan memori kerja, serta pencapaian yang lebih rendah pada tes matematika berbatas waktu dibandingkan dengan anak-anak yang tidak mendapatkan pengobatan (Henin et al., 2003).

Gangguan neurokognitif sering ditemukan pada pasien bahkan sering ditemui selama masa remisi afektif. Disabilitas fungsional telah dikaitkan dengan gangguan yang menetap pada domain atensi, pembelajaran dan memori verbal, dan beberapa fungsi eksekutif, sehingga kondisi ini sangat berpengaruh pada kualitas hidup pasien. Namun, ciri-ciri gangguan neurokognitif masih belum sepenuhnya dipahami, dan temuan baru-baru ini menunjukkan bahwa ada banyak variabel luar. Beberapa faktor, termasuk abnormalitas perkembangan awal atau predisposisi genetik, komorbiditas medis dan kardiovaskular, dan proses neurodegeneratif yang terkait dengan gejala dan terapi gangguan bipolar.

Kebaruan (novelty) tinjauan sistematis ini terletak pada beberapa aspek. Pertama, tinjauan ini secara spesifik berfokus pada populasi remaja dengan gangguan bipolar, suatu kelompok usia yang kurang terwakili dalam literatur mengenai efek kognitif lithium. Kedua, tinjauan ini mengintegrasikan bukti dari berbagai desain studi (RCT, studi observasional longitudinal, studi cross-sectional) untuk memberikan gambaran komprehensif tentang

dampak lithium terhadap fungsi neurokognitif. Ketiga, tinjauan ini menghubungkan temuan klinis dengan mekanisme neurobiologis yang mendasari efek neuroprotektif lithium, termasuk modulasi BDNF dan inhibisi GSK-3 β , memberikan kerangka pemahaman yang lebih utuh. Keempat, tinjauan ini menggunakan metodologi yang ketat mengikuti pedoman PRISMA dan SWiM serta penilaian kualitas dengan instrumen JBI, meningkatkan kepercayaan terhadap temuan yang dihasilkan.

Tujuan tinjauan sistematis ini adalah untuk mengevaluasi dampak terapi lithium terhadap perkembangan fungsi neurokognitif pada remaja dengan gangguan bipolar. Secara spesifik, tinjauan ini bertujuan untuk: (1) mengidentifikasi dan mensintesis bukti dari studi-studi yang mengevaluasi fungsi neurokognitif pada remaja dengan gangguan bipolar yang mendapat terapi lithium; (2) menganalisis efek lithium terhadap fungsi kognitif global maupun domain-domain spesifik seperti atensi, memori, fungsi eksekutif, dan kelancaran verbal; (3) mengevaluasi profil keamanan neurokognitif lithium dibandingkan dengan kelompok kontrol atau terapi alternatif; (4) mengkaji mekanisme neurobiologis yang mendasari efek lithium terhadap neurokognisi; dan (5) mengidentifikasi kesenjangan pengetahuan untuk mengarahkan penelitian masa depan.

Kontribusi tinjauan ini bersifat teoretis dan praktis. Secara teoretis, tinjauan ini memperkaya pemahaman tentang hubungan antara terapi lithium dan fungsi neurokognitif pada remaja, serta mengintegrasikan temuan klinis dengan mekanisme neurobiologis. Secara praktis, tinjauan ini memberikan panduan bagi klinisi dalam pengambilan keputusan terapeutik pada remaja dengan gangguan bipolar, terutama terkait profil keamanan neurokognitif lithium. Bagi peneliti, tinjauan ini mengidentifikasi kesenjangan penelitian dan merekomendasikan arah penelitian masa depan. Bagi pasien dan keluarga, tinjauan ini memberikan informasi tentang dampak potensial lithium terhadap fungsi kognitif, mendukung pengambilan keputusan bersama dalam perawatan. Dengan demikian, tinjauan sistematis ini diharapkan dapat berkontribusi pada optimalisasi tatalaksana gangguan bipolar pada remaja dengan mempertimbangkan aspek neurokognitif sebagai luaran penting.

METODE PENELITIAN

Protokol

Tinjauan sistematis ini mengikuti pedoman sintesis tanpa meta-analisis (Synthesis Without Meta-analysis/SWiM) untuk memastikan ketelitian metodologis, transparansi, dan reproduibilitas hasil. Penelitian ini menggunakan metode systematic review, yaitu pendekatan kajian pustaka yang terstruktur dan komprehensif untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, serta mensintesis temuan dari berbagai studi primer yang relevan. Fokus kajian secara sistematis diarahkan pada evaluasi dampak penggunaan lithium terhadap perkembangan fungsi neurokognitif pada remaja dengan gangguan bipolar, baik pada fungsi kognitif global maupun domain kognitif spesifik, serta menilai profil keamanan kognitif lithium dibandingkan dengan kelompok kontrol atau terapi non-lithium.

Kriteria kelayakan

Tinjauan sistematis ini mencakup studi yang ditinjau sejawat dan dipublikasikan antara tahun 2015 hingga 2025 yang mengevaluasi dampak penggunaan lithium terhadap fungsi neurokognitif pada remaja dengan gangguan bipolar. Kriteria inklusi penelitian melibatkan

pasien remaja (usia 10-18 tahun) dengan diagnosis gangguan bipolar berdasarkan kriteria diagnostik yang berlaku. Intervensi utama yang ditelaah adalah terapi lithium, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan psikofarmaka lain, dibandingkan dengan kelompok non-lithium atau terapi alternatif. Luaran utama difokuskan pada outcome neurokognitif kuantitatif, mencakup fungsi global maupun dominan spesifik seperti memori, perhatian, fungsi eksekutif, dan kelancaran verbal. serta evaluasi keamanan kognitif dari penggunaan lithium. Desain penelitian dibatasi pada uji klinis terkontrol acak (randomized controlled trials/RCT), studi kohort, dan studi kasus- kontrol. Publikasi yang ditulis menggunakan bahasa Inggris atau bahasa Indonesia dipertimbangkan dalam tinjauan ini. Kriteria eksklusi meliputi artikel tinjauan pustaka, meta-analisis, abstrak konferensi, dan pendapat ahli. Studi yang tidak secara langsung mengevaluasi pengaruh lithium terhadap fungsi neurokognitif, serta penelitian pada populasi dewasa, studi hewan, dan eksperimen in vitro dikecualikan. Pendekatan ini dilakukan untuk memastikan bahwa analisis didasarkan pada bukti klinis yang relevan, valid, dan berkualitas tinggi.

Strategi Pencarian

Pencarian literatur yang komprehensif akan dilakukan menggunakan basis data elektronik, termasuk PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, dan Scopus. Pencarian menggunakan kombinasi Boolean sebagai berikut : ("Lithium") AND ("Bipolar Disorder" OR "Gangguan Bipolar") AND ("Adolescent" OR "Remaja") AND ("Neurocognitive" OR "Cognition" OR "Neuropsychological Function").

Pengambilan Data

Judul dan abstrak artikel yang diperoleh akan disaring untuk menilai kesesuaian dengan kriteria inklusi.

Artikel dengan teks lengkap yang memenuhi dengan kriteria selanjutnya ditinjau secara menyeluruh. Data yang diekstraksi mencakup karakteristik studi, antara lain tahun publikasi, lokasi penelitian, desain studi, ukuran sampel, karakteristik subjek, durasi penggunaan lithium, serta instrumen penelitian fungsi neurokognitif, untuk memberikan konteks yang komprehensif terhadap temuan penelitian.

Kualitas metodologis setiap studi dinilai menggunakan Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools yang sesuai dengan desain penelitian masing-masing. Penilaian kualitas mencakup evaluasi risiko bias terkait proses seleksi subjek, pengukuran luaran neurokognitif, pelaksanaan intervensi, pelaporan hasil, serta faktor metodologis lain yang berpotensi memengaruhi validitas internal dan eksternal studi. Perbedaan penilaian antar penelaah diselesaikan melalui diskusi, dan apabila diperlukan, melibatkan peneliti ketiga untuk mencapai konsensus.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Studi

Semua publikasi yang diidentifikasi dipilih melalui penilaian judul dan abstrak dari beberapa basis data elektronik yang terkenal, seperti PubMed, Scopus, dan Perpustakaan Cochrane. Selanjutnya, kriteria inklusi yang ditetapkan diterapkan untuk memeriksa teks secara menyeluruh. Setiap studi yang memenuhi persyaratan selanjutnya dievaluasi secara

menyeluruh. Selain itu, data yang relevan disusun secara sistematis dan disajikan dalam Tabel 2 untuk memberikan gambaran yang terstruktur tentang karakteristik penelitian.

Tiga studi, dengan berbagai jumlah partisipan, memenuhi kriteria dan dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini. Seluruh penelitian melibatkan puluhan hingga ratusan remaja yang didiagnosis menderita gangguan bipolar. Dua dari studi yang disertakan menggunakan desain uji klinis terkontrol, dan satu studi observasional longitudinal bertujuan untuk mengevaluasi dampak terapi lithium terhadap fungsi neurokognitif dalam jangka waktu menengah hingga panjang. Dalam studi dengan desain uji klinis, peserta dibagi menjadi kelompok yang menerima terapi lithium, dan kelompok pembanding yang tidak menerima terapi lithium atau menerima terapi alternatif. Kelompok kontrol menerima pengobatan normal tanpa lithium. Lithium diberikan sebagai bagian dari regimen stabilisator suasana hati atau sebagai monoterapi. Ketiga penelitian tersebut berfokus pada evaluasi stabilitas dan perubahan fungsi neurokognitif pada remaja yang mendapatkan terapi lithium untuk gangguan bipolar dan membandingkannya dengan kelompok pembanding untuk mengidap gangguan bipolar. Penilaian fungsi neurokognitif dilakukan dengan menggunakan instrumen neuropsikologis yang tervalidasi, yang mencakup evaluasi fungsi kognitif secara keseluruhan serta fungsi kognitif khusus seperti memori, perhatian, fungsi eksekutif, dan kelancaran verbal.

Tabel 1. Ringkasan Studi Terpilih

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Publikasi (Ukuran Sampel)	Intervensi	Hasil	Kesimpulan
Streitcher dkk(2020)	Randomized controlled trial (RCT), double-blind, double-dummy	Pasien dengan bipolar disorder : 79 remaja -Kelompok Lithium : 30 pasien - Kelompok quetiapine : 49 pasien - Total keseluruhan subjek yang dianalisis : 136 peserta (79 pasien bipolar + 57 kontrol sehat)	-Kelompok intervensi 1 (Lithium) dengan target kadar serum 1,0-1,2 mEq/L dengan durasi terapi 6 minggu -Kelompok intervensi 2 (pembanding aktif) dengan obat Quetiapine dan dosis target 400-600mg/hari dengan durai terapi 6 minggu.	Remaja dengan gangguan bipolar menunjukkan gangguan atensi yang bermakna dibandingkan kelompok sehat. Setelah 6 minggu terapi , defisit atensi tetap persisten pada kelompok bipolar. Kelompok yang menerima lithium memperlihatkan kinerja atensi lebih rendah dibandingkan kontrol sehat pada minggu ke-6, sementara tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kelompok lithium dan quetiapine. Namun, perubahan nilai diskriminabilitas menunjukkan arah yang berbeda , dengan kecenderungan perbaikan ringan pada	Remaja dengan gangguan bipolar menunjukkan gangguan atensi yang persisten dibandingkan kontrol sehat, baik sebelum maupun setelah 6 minggu terapi. Lithium dan quetiapine tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam perbaikan atensi, meskipun kelompok

				quetiapine dan penurunan kecil pada lithium.	lithium cenderung memiliki kinerja atensi lebih rendah pada akhir intervensi.
Xinyue dkk (2022)	Cross-sectional dengan analisis multivariat.	Pasien sebanyak 91 remaja dan dewasa muda usia 13-20 tahun dengan diagnosis gangguan bipolar tipe 1,2, atau NOS. - pengguna Lithium 14 Subject - Pengguna antipsikotik generasi kedua (SGA) : 51 subjek	- Tidak ada intervensi eksperimental. Paparan yang dianalisis adalah penggunaan obat saat ini , yaitu: ● Lithium ● Second-generation antipsychotics (SGA) seperti risperidone, quetiapine, olanzapine, aripiprazole, dan ziprasidone	- Tidak ditemukan perbedaan signifikan pada kondisi global atau g factor antara penggunaan lithium, SGA, dan non pengguna. - Penggunaan lithium berasosiasi dengan penurunan kecil pada fleksibilitas kognitif (IED), namun tidak bertahan setelah koreksi komorbiditas ADHD dan gejala depresi. - Secara keseluruhan, efek yang ditemukan kecil dan tidak menunjukkan gangguan neurokognitif bermakna secara klinis.	Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kognisi global antara penggunaan lithium, SGA, dan non pengguna. Efek kognitif spesifik yang teramati bersifat ringan, dan tidak konsisten, serta menghilang setelah koreksi faktor perancu, sehingga tidak menunjukkan dampak neurokognitif yang signifikan secara klinis.
R. Daglas dkk(2016)	Randomized Controlled Maintenance Trial dengan desain single blind dan kelompok paralel	- Total pasien first-episode mania (FEM) 39 orang, meliputi : - Kelompok lithium : 20 pasien - Kelompok quetiapine : 19 pasien - kelompok kontrol sehat 20 orang	Seluruh pasien awalnya distabilisasi menggunakan kombinasi lithium dan quetiapine sebagai bagian dari perawatan rutin. Setelah mencapai remisi ($\pm 2-3$ bulan), peserta	Kedua kelompok terapi menunjukkan stabilitas kinerja kognitif secara keseluruhan selama periode tindak lanjut 12 bulan. Tidak terdapat perbedaan kognitif global yang bermakna antara kelompok lithium dan quetiapine. Namun, peserta yang menerima lithium menunjukkan	Fungsi kognitif secara umum tetap stabil selama 12 bulan pada kedua kelompok terapi. Tidak terdapat perbedaan kognitif global yang bermakna

Pasien diacak ke monoterapi lithium atau quetiaphine dan diikuti selama 12 bulan, dengan penilaian MRI pada baseline, 3 bulan, dan 12 bulan (kontrol hanya baseline dan 12 bulan)	kemudian diacak untuk menerima: - Monoterapi lithium (target kadar serum 0,6–0,8 mmol/L), atau - Monoterapi quetiaphine (dosis fleksibel hingga 800 mg/hari). - Kelompok kontrol sehat tidak menerima intervensi farmakologis dan hanya menjalani pemeriksaan MRI pada baseline dan bulan ke-12.	perbaikan kefasihan verbal yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok quetiaphine pada bulan ke-12. Perubahan kinerja kognitif tidak berhubungan secara signifikan dengan perubahan tingkat keparahan gejala suasana hati.	antara lithium dan quetiaphine, namun lithium menunjukkan perbaikan kefasihan verbal yang lebih baik. Perubahan kognitif tidak berkaitan dengan perubahan gejala mood.
---	--	---	--

Efek Terapi Lithium terhadap Perkembangan Neurokognitif Remaja dengan gangguan Bipolar

Efek terapi lithium terhadap fungsi neurokognitif pada remaja dengan gangguan bipolar tidak terlepas dari mekanisme neurobiologis yang mendasarinya, terutama regulasi brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dan inhibisi glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β). (Jope & Johnson, 2004; Malhi et al., 2012) Kedua jalur ini berperan krusial dalam menjaga neuroplastisitas, kelangsungan hidup neuron, serta pembentukan dan pematangan sirkuit kortikal yang berlangsung secara intensif selama masa remaja (Blakemore, 2012).

BDNF merupakan neurotropin utama yang terlibat dalam plastisitas sinaptik, proses pembelajaran dan memori, serta pertumbuhan dan diferensiasi neuron. (Duman & Monteggia, 2006) Pada individu dengan gangguan bipolar, berbagai studi menunjukkan adanya penurunan kadar BDNF, khususnya pada fase mood akut, yang berkorelasi dengan gangguan fungsi kognitif serta difungsi pada korteks prefrontal dan hipokampus. (Fernandes et al., 2015) Lithium diketahui dapat meningkatkan ekspresi BDNF melalui aktivasi jalur transkripsi yang dimediasi oleh cAMP response element-binding protein (CREB). (Hajek et al., 2014; Reinarés et al., 2010) Aktivasi jalur ini berpotensi mendukung pemulihan fungsi sinaptik dan mempertahankan stabilitas jaringan neuronal, sehingga memberikan dasar biologis bagi temuan klinis yang menunjukkan bahwa penggunaan lithium pada remaja tidak berkaitan dengan penurunan kognitif global, bahkan dapat membantu mempertahankan kinerja kognitif selama periode perkembangan otak yang rentan.

Selain memodulasi BDNF, lithium juga berfungsi sebagai inhibitor GSK-3 β yang

berlebihan dan gangguan regulasi suasana hati, defisit kognitif, dan proses neurodegeneratif. Lithium dianggap dapat mengurangi stress oksidatif, meningkatkan stabilitas mikrotubulus, dan menjaga integritas struktural neuron, terutama di wilayah otak yang mempunyai tanggung jawab atas memori kerja dan fungsi eksekutif dengan menghambat enzim ini.

Inhibisi GSK-3 β dianggap sangat relevan untuk perkembangan neurokognitif remaja karena pada fase ini ditandai dengan proses synaptic pruning dan mielinisasi yang intens. Lithium dapat membantu mempertahankan keseimbangan antara pelestarian konektivitas neural yang fungsional dan eliminasi sinaps yang bersifat adaptif melalui modulasi jalur tersebut. Hal ini dianggap sejalan dengan hasil studi jangka panjang yang menunjukkan bahwa remaja yang menerima terap lithium pada jangka menengah tidak mengalami perubahan struktural otak yang signifikan. Secara keseluruhan, profil keamanan neurokognitif lithium pada remaja dengan gangguan bipolar dijelaskan oleh kerangka neurobiologis yang melibatkan peningkatan ekspresi BDNF dan inhibisi GSK-3 β . Penemuan ini mendukung gagasan bahwa lithium tidak hanya menstabilkan suasana hati tetapi juga memiliki potensi untuk melindungi neuron selama perkembangan otak, membuatnya lebih masuk akal untuk digunakan sebagai terapi jangka panjang pada remaja dengan gangguan bipolar.

Keamanan dan Tolerabilitas Lithium pada Remaja dengan Gangguan Bipolar

Keamanan dan tolerabilitas lithium merupakan pertimbangan penting dalam penggunaannya pada remaja dengan gangguan bipolar, mengingat periode ini ditandai oleh proses perkembangan neurobiologis dan somatik yang masih berlangsung. Berdasarkan studi-studi yang dirangkum dalam artikel ini, lithium secara umum menunjukkan profil keamanan yang dapat diterima pada populasi usia muda, dengan tidak adanya bukti konsisten yang menunjukkan dampak merugikan terhadap fungsi neurokognitif secara global.

Temuan dari studi RCT jangka pendek oleh Streicher et al. menunjukkan bahwa meskipun terdapat angka drop-out yang lebih tinggi pada kelompok lithium, tidak ditemukan bukti bahwa lithium memperburuk fungsi kognitif dibandingkan quetiapine dalam periode enam minggu pengobatan. Defisit atensi yang teramati telah ada sejak baseline dan menetap setelah terapi, sehingga lebih mencerminkan karakteristik inti gangguan bipolar daripada efek samping kognitif lithium. Hal ini mengindikasikan bahwa dalam jangka pendek, lithium relatif aman dari sudut pandang neurokognitif, meskipun tolerabilitas klinis dapat memengaruhi keberlanjutan terapi.

Studi observasional oleh Jiang et al. memberikan dukungan tambahan terhadap profil keamanan lithium, dengan menunjukkan bahwa penggunaan lithium tidak berasosiasi dengan gangguan neurokognitif global pada remaja dan dewasa muda dengan gangguan bipolar. Hubungan awal antara lithium dan penurunan fleksibilitas kognitif menjadi tidak signifikan setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor perancu klinis, khususnya komorbiditas ADHD dan keparahan gejala depresi. Temuan ini menegaskan bahwa efek kognitif yang dikhawatirkan sering kali dipengaruhi oleh faktor klinis lain, bukan oleh lithium itu sendiri.

Dari perspektif tolerabilitas jangka menengah, studi RCT 12 bulan oleh Daglas et al. menunjukkan bahwa lithium dapat ditoleransi dengan baik, dengan stabilitas fungsi kognitif yang terjaga sepanjang periode tindak lanjut. Tidak ditemukannya penurunan kognitif global serta adanya perbaikan terbatas pada domain verbal fluency mendukung pandangan bahwa lithium tidak hanya aman, tetapi juga berpotensi mendukung stabilitas fungsi neurokognitif

selama periode pemeliharaan. Temuan ini relevan bagi remaja, mengingat paparan jangka panjang terhadap pengobatan sering kali diperlukan untuk mencegah kekambuhan. Namun demikian, lithium tetap memiliki keterbatasan dari sisi tolerabilitas. Efek samping non-kognitif seperti tremor, poliuria, polidipsia, gangguan gastrointestinal, serta kebutuhan pemantauan kadar serum yang ketat dapat memengaruhi kepatuhan pengobatan pada remaja. Selain itu, pada kadar serum yang tinggi, lithium dilaporkan dapat menyebabkan perlambatan psikomotor atau gangguan memori ringan, meskipun efek ini umumnya bersifat reversibel dan tidak konsisten ditemukan pada studi dengan pemantauan kadar yang adekuat.

Mekanisme Lithium Pada Gangguan Bipolar Remaja dan Implikasinya terhadap Fungsi Neurokognitif

Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi dampak terapi lithium terhadap perkembangan fungsi neurokognitif pada remaja dengan gangguan bipolar, suatu populasi yang berada pada fase kritis maturasi neurodevelopmental. Hasil sintesis dari tiga studi yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan bahwa penggunaan lithium pada remaja dengan gangguan bipolar tidak berasosiasi dengan penurunan fungsi neurokognitif global yang bermakna secara klinis, meskipun ditemukan beberapa efek kognitif spesifik yang bersifat ringan dan tidak konsisten antar studi (Pavuluri et al., 2009; Wingo et al., 2009).

Pada remaja dengan gangguan bipolar, mekanisme kerja lithium bersifat multimodal dan mempengaruhi berbagai jalur neurobiologis yang berhubungan dengan regulasi suasana hati dan fungsi kognitif. Lithium dianggap tidak mengganggu kognisi dan bahkan mungkin membantu mencegah gangguan kognitif lebih lanjut. Salah satu mekanisme utamanya adalah melalui peningkatan ekspresi faktor neurotrofik otak-derived (BDNF) dan inhibisi glycogen synthase kinase-3 beta. BDNF sangatlah penting untuk plastisitas sinaptik, proses pembelajaran, dan memori kerja. Hal ini sangat penting bagi remaja karena otak tengah mereka sedang mengalami fase perkembangan intensif yang ditunjukkan dengan mielinisasi dan synaptic pruning. Selama masa maturasi kortikal, lithium membantu menjaga keseimbangan proses ini, serta mendukung stabilitas jaringan neuronal (Klein & Melton, 1996).

Beberapa studi klinis menunjukkan bahwa penggunaan lithium pada remaja tidak berasosiasi dengan penurunan kognitif di seluruh dunia dan memiliki profil keamanan neurokognitif yang baik. (Parlapani et al., 2026) Temuan penelitian menunjukkan bahwa, meskipun terdapat kekhawatiran tentang penurunan atensi atau fleksibilitas kognitif, gangguan tersebut seringkali merupakan karakteristik inti dari gangguan bipolar itu sendiri atau dipengaruhi oleh faktor perancu seperti komorbiditas ADHD dan gejala depresi, bukannya efek langsung dari lithium. Jika dibandingkan dengan terapi alternatif seperti quetiapine, penggunaan lithium menunjukkan stabilitas fungsi kognitif yang stabil dan peningkatan kelancaran verbal (verbal fluency) dalam pemantauan jangka menengah selama 12 bulan.

Meskipun memiliki banyak manfaat neuroprotektif, terapi lithium harus diawasi dengan cermat sebelum digunakan. Efek samping kognitif ringan, seperti perlambatan psikomotor atau gangguan memori jangka pendek yang bersifat reversibel, dapat disebabkan oleh kadar serum lithium yang berlebihan. Selain itu, respons pasien berbeda-beda, dipengaruhi oleh gen, usia awal penyakit, dan lama penyakit. Namun, secara keseluruhan, kemampuan lithium untuk menstabilkan suasana hati secara efektif membantu perkembangan kognitif remaja karena mencegah fluktuasi mood berulang, yang merupakan komponen utama penurunan fungsi otak

pada penderita gangguan bipolar (Razavi, 2024; Yuan, 2025).

Mekanisme Kerja Lithium

Lithium memiliki mekanisme kerja multimodal untuk menstabilkan suasana hati dan mempengaruhi berbagai jalur neurobiologis yang berkaitan dengan regulasi suasana hati dan fungsi kognitif. Lithium tampaknya memiliki efek positif pada neurokognisi remaja dengan gangguan bipolar. (Lee, 2023; Tamura, 2021) Itu mungkin tidak hanya berbahaya, tetapi juga berpotensi melindungi proses neurobiologis yang menyebabkan gangguan kognitif. Modulasi transmisi neuro, pengaturan jalur neurotropik, dan pengaruh neuroprotektif pada struktur dan fungsi otak yang sedang berkembang adalah mekanisme utama ini. Lithium mengontrol sistem neurotransmitter utama seperti glutamat, dopamin, dan serotonin. Semua ini bertanggung jawab atas aktivitas kognitif seperti perhatian, memori kerja, dan fungsi eksekutif. Lithium dilaporkan menurunkan eksitotoksisitas glutamat melalui kontrol reseptor NMDA dan peningkatan reuptake glutamat. Ini dapat melindungi neuron dari kerusakan yang disebabkan oleh hiperaktivitas sinaptik yang sering terjadi selama episode mood akut. Mekanisme ini relevan untuk remaja karena otak mereka lebih sensitif terhadap stres metabolik dan eksitotoksisitas. Lithium juga meningkatkan jalur neurotropik, terutama melalui peningkatan ekspresi BDNF dan inhibisi GSK-3 β . Kedua faktor ini mendukung neuroplastisitas dan stabilitas jaringan neuronal. Aktivasi jalur ini membantu menjaga integritas korteks prefrontal dan hipokampus, dua area yang sangat berkaitan dengan memori, kontrol kognitif, dan regulasi emosi. Oleh karena itu, lithium dianggap dapat membantu mempertahankan fungsi neurokognitif selama masa remaja, saat proses maturasi kortikal masih berlangsung.

Beberapa kelebihan lithium dalam kaitannya dengan fungsi neurokognitif pada remaja dengan gangguan bipolar telah dilaporkan. Pertama, sebagian besar studi menunjukkan bahwa lithium tidak berasosiasi dengan penurunan kognitif global, berbeda dengan beberapa agen psikofarmaka lain yang dapat menimbulkan efek sedatif atau gangguan kecepatan psikomotor. Kedua, lithium memiliki potensi neuroprotektif melalui peningkatan faktor neurotropik dan penghambatan jalur neurodegeneratif, yang secara teoritis mendukung stabilitas kognitif jangka panjang. Ketiga, stabilisasi suasana hati yang efektif dengan lithium dapat secara tidak langsung memperbaiki performa kognitif, mengingat fluktuasi mood yang berulang merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap penurunan fungsi kognitif pada gangguan bipolar.

Variabilitas di Berbagai Studi

Temuan mengenai efek lithium terhadap fungsi neurokognitif pada remaja dengan gangguan bipolar menunjukkan adanya variasi antar studi, yang terutama dipengaruhi oleh perbedaan desain penelitian, durasi terapi, dan karakteristik subjek. Studi jangka pendek cenderung menyoroti perubahan pada domain kognitif yang sensitif terhadap fase akut pengobatan, seperti atensi, sementara studi longitudinal lebih menunjukkan stabilitas fungsi kognitif dalam jangka menengah hingga panjang.

Variabilitas juga berkaitan dengan heterogenitas klinis, termasuk perbedaan usia, tipe gangguan bipolar, serta keberadaan komorbiditas seperti ADHD dan gejala depresi. Beberapa efek kognitif ringan yang dikaitkan dengan lithium tidak lagi signifikan setelah dilakukan koreksi terhadap faktor perancu tersebut, menunjukkan bahwa pengaruh lithium terhadap

kognisi bersifat terbatas dan kontekstual. Selain itu, perbedaan instrumen neurokognitif dan target kadar serum lithium antar studi turut mempengaruhi hasil yang dilaporkan. Secara keseluruhan, variasi temuan ini lebih mencerminkan perbedaan metodologis dan klinis dibandingkan adanya dampak neurokognitif yang konsisten dari terapi lithium pada remaja.

Keterbatasan dalam penelitian ini

Dalam menafsirkan hasil tinjauan sistematis ini, beberapa keterbatasan harus dipertimbangkan. Jumlah studi yang memenuhi kriteria inklusi terbatas pada penelitian ini. Akibatnya, hasilnya tidak dapat digeneralisasi. Selain itu, variasi dalam desain penelitian seperti target kadar serum, durasi terapi lithium, dan kelompok pembanding yang digunakan menyulitkan perbandingan langsung antar studi. Keterbatasan lain dalam penelitian ini yaitu variabel individu yang berbeda, seperti usia, jenis gangguan bipolar, fase penyakit, dan adanya komorbiditas neurodevelopmental, dapat menjadi faktor yang tidak dapat dikendalikan sepenuhnya. Sensitivitas terhadap perubahan kognitif tidak seragam karena alat penilaian neurokognitif yang digunakan berbeda dari studi ke studi, terdapat pula efek jangka panjang lithium terhadap perkembangan neurokognitif selama masa remaja belum dapat disimpulkan karena sebagian besar studi memiliki sampel kecil dan periode tindak lanjut yang terbatas. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan dengan desain acak tersamar ganda (double-blind), ukuran sampel yang lebih besar, serta populasi dan intervensi yang lebih seragam untuk mengkonfirmasi efektivitas dan keamanan Lithium.

KESIMPULAN

Tinjauan sistematis ini, yang disusun berdasarkan pedoman SWiM dan mencakup tiga studi klinis terpilih, menunjukkan bahwa terapi lithium pada remaja dengan gangguan bipolar tidak berhubungan dengan penurunan fungsi neurokognitif global yang bermakna. Defisit kognitif yang ditemukan, terutama pada domain atensi dan fungsi eksekutif, cenderung mencerminkan karakteristik gangguan bipolar itu sendiri dan relatif menetap terlepas dari jenis terapi yang diberikan.

Efek kognitif spesifik yang dikaitkan dengan lithium bersifat ringan, tidak konsisten antar studi, dan dipengaruhi oleh faktor perancu klinis. Didukung oleh mekanisme neurobiologis seperti modulasi BDNF dan inhibisi GSK-3 β , lithium dapat dipertimbangkan sebagai mood stabilizer dengan profil keamanan neurokognitif yang relatif baik pada remaja. Namun, bukti yang tersedia masih terbatas pada penggunaan jangka pendek hingga menengah, sehingga penelitian longitudinal jangka panjang tetap diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., & Hunt, J. (2009). Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *American Journal of Psychiatry*, 166(7), 795–804.
- Blakemore, S. J. (2012). Development of the social brain in adolescence. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 105(3), 111–116.
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1116–1127.
- Fernandes, B. S., Molendijk, M. L., Köhler, C. A., Soares, J. C., Leite, C. M. G. S., & Machado-

- Vieira, R. (2015). Peripheral brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 17(6), 619–633.
- Hajek, T., Bauer, M., Simhandl, C., Rybakowski, J., & Pfennig, A. (2014). Neuroprotective effects of lithium on hippocampal volume in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 39(2), 80–88.
- Henin, A., Mick, E., Biederman, J., Fried, R., Wozniak, J., & Faraone, S. V. (2003). Can bipolar disorder-specific neuropsychological impairments in children be identified? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71(2), 210–220.
- Jope, R. S., & Johnson, G. V. W. (2004). The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends in Biochemical Sciences*, 29(2), 95–102.
- Klein, P. S., & Melton, D. A. (1996). A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(16), 8455–8459.
- Lee, J. H. (2023). Modafinil's effects on cognition and sleep in euthymic bipolar disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 124614.
- Malhi, G. S., Tanious, M., Das, P., & Berk, M. (2012). The science and practice of lithium therapy. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(3), 192–211.
- Miskowiak, K. W., Burdick, K. E., Martinez-Aran, A., Bonnin, C. M., Bowie, C. R., & Carvalho, A. F. (2018). Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations. *Bipolar Disorders*, 20(3), 184–194.
- Pachet, A. K., & Wisniewski, A. M. (2003). The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology*, 170(3), 225–234.
- Parlapani, E., Kirka, A., Holeva, V., & Kaprinis, S. (2026). Lithium treatment and risk of neurocognitive disorders in older bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*.
- Pavuluri, M. N., Passarotti, A. M., Harral, E. M., & Sweeney, J. A. (2009). Cognitive control and working memory deficits in pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 66(7), 627–636.
- Razavi, M. S. (2024). Cognitive rehabilitation in bipolar disorder: systematic review. *IBRO Neuroscience Reports*, 16, 509.
- Reinares, M., Colom, F., Rosa, A. R., Bonnin, C. M., Franco, C., & Sole, B. (2010). The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *Journal of Affective Disorders*, 123, 81–86.
- Tamura, J. K. (2021). Management of cognitive impairment in bipolar disorder: RCT review. *CNS Spectrums*.
- Wingo, A. P., Wingo, T. S., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(11), 1588–1597.
- Yuan, H. (2025). Identifying neurobiological mechanisms for cognition in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*.



**This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0
International License**