



Kenaikan C-Reactive Protein pada Remaja Gangguan Bipolar: A Systematic Review

Ulil Albab Habibah¹, Satria Akbar Putra Asmara^{2*}, Triyana Indah Purwati³,
Nisrina Nabila⁴

^{1,2,3,4}Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Sleman, Indonesia

Email: ¹ulilhabibah222@gmail.com, ^{2*}23711076@student.uui.ac.id,

³23712122@students.uui.ac.id, ⁴23712083@students.uui.ac.id

Abstract

The diagnosis of bipolar disorder (BD) in adolescents is often delayed due to reliance on subjective assessments, necessitating objective biomarkers such as C-reactive protein (CRP) to improve clinical accuracy. This systematic review aims to synthesize the latest findings on the role of CRP levels in adolescents with BD through analysis of various experimental studies. The systematic review was conducted in January 2026 through searches in Embase, PubMed, and ScienceDirect for studies from 2016 to 2025. Selection was performed according to PRISMA. Risk of bias was assessed using JBI Critical Appraisal Tools. A total of four experimental studies with a total of 3298 subjects met the criteria with low to moderate risk of bias. CRP levels in adolescents with Bipolar Disorder were found to be significantly elevated compared to the control group, especially during the symptomatic phase and periods of severe symptoms. CRP levels in adolescents with BD were found to be significantly elevated compared to healthy controls ($p < 0.001$) and the anxiety disorder group, especially during the severe symptomatic phase. Additionally, high initial CRP levels significantly predicted longer recovery times ($p = 0.009$). CRP is an effective state-dependent biomarker to support diagnostic accuracy, predict clinical course, and monitor the risk of cognitive decline in adolescents with BD.

Keywords: C-Reactive Protein, Inflammation, Adolescents, Bipolar Disorder.

Abstrak

Diagnosis *Bipolar Disorder* (BD) pada remaja sering kali terlambat akibat ketergantungan pada asesmen subjektif, sehingga diperlukan biomarker objektif seperti *C-Reactive Protein* (CRP) untuk meningkatkan akurasi klinis. *Systematic review* ini bertujuan untuk mensintesis temuan terbaru mengenai peran kadar CRP pada remaja dengan BD melalui analisis terhadap berbagai studi eksperimental. Tinjauan sistematis dilakukan pada Januari 2026 melalui pencarian di Embase, PubMed, dan ScienceDirect untuk studi tahun 2016–2025. Seleksi dilakukan mengikuti PRISMA. *Risk of Bias* dinilai menggunakan *JBI Critical Appraisal Tools*. Sebanyak empat studi eksperimental dengan total subjek ($n = 3298$) memenuhi kriteria dengan risiko bias rendah ke sedang. Kadar

CRP pada remaja dengan *Bipolar Disorder* ditemukan meningkat secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol, terutama selama fase simtomatik dan periode gejala yang parah. Kadar CRP pada remaja dengan BD ditemukan meningkat secara signifikan dibandingkan kontrol sehat ($p < 0,001$) dan kelompok gangguan kecemasan, terutama selama fase simtomatik yang parah. Selain itu, kadar CRP awal yang tinggi secara signifikan memprediksi waktu pemulihan yang lebih lama ($p = 0,009$). CRP merupakan biomarker *state-dependent* yang efektif untuk mendukung akurasi diagnosis, memprediksi perjalanan klinis, serta memantau risiko penurunan kognitif pada remaja dengan BD.

Kata Kunci: C-Reactive Protein, Inflamasi, Remaja, *Bipolar Disorder*.

PENDAHULUAN

Bipolar adalah gangguan jiwa yang mempengaruhi perasaan dan energi seseorang sehingga hati terasa kurang nyaman (Zannah et al., 2018), Bipolar memiliki dua fase khas yaitu manik dan depresi. Namun manifestasi klinis bipolar juga bisa hipomanik (Singh et al., 2025). Dari manifestasi klinis khas tersebutlah sehingga bipolar digolongkan menjadi jenis 1 dan 2 (Syahrizal et al., 2024).

Secara global, *World Health Organization* melaporkan jumlah penderita bipolar di dunia sebanyak 37 juta orang (World Health Organization, 2025). Lebih lanjut, terutama pada remaja terus mengalami peningkatan sejak tahun 1990-2019 (Zhong et al., 2024). Menurut Zhan et al (2026) insiden ini meningkat terutama pada populasi berumur 15-19 tahun. Telah diketahui bahwa penyakit ini menjadi salah satu penyebab turunnya angka harapan hidup sekitar 8-15 tahun dari umur populasi umum. Selain itu, bipolar dapat meningkatkan kemungkinan seseorang terkena penyakit kardiovaskular, pernapasan, atau kanker (Chan et al., 2021; McIntyre et al., 2022). Hal ini menunjukkan pentingnya skrining dini untuk mendeteksi penyakit ini.

Skrining laboratorium berbasis CRP akan berpotensi menekan beban biaya dan perawatan jangka panjang seperti studi yang dilaporkan di Inggris pada tahun 2022 biaya perawatan BD mencapai 6.43 miliar pound dan di Amerika Serikat mencapai 202.1\$ miliar (Shaker et al., 2024).

Saat ini skrining dan diagnosis bipolar hanya mengandalkan asesmen dan laporan subjektif, sehingga ada kemungkinan terjadinya kesalahan diagnosis (Phillips & Kupfer, 2013; Pratiwi & Herdaetha, 2022). Bipolar memiliki kemiripan dengan beberapa penyakit lainnya seperti skizoafektif. Ketiadaan biomarker yang bersifat lebih objektif membuat pasien sering telat didiagnosis sebagai penderita bipolar (Phillips & Kupfer, 2013).

CRP menjadi biomarker yang mudah ditemukan, murah, dan paling sensitif untuk mendeteksi adanya inflamasi. Selain sebagai deteksi, biomarker ini juga dapat sebagai alat evaluasi terkait inflamasi yang berkaitan dengan disfungsi neurokognitif pada tahap awal (Karthikeyan et al., 2022; Rahmani et al., 2021; Zou et al., 2022).

Beberapa penelitian saat ini menyatakan bahwa pada pasien bipolar terjadi kerusakan regulasi sistem inflamatori (Whitney et al., 2022). Salah satu yang mengalami kerusakan adalah regulasi terkait kadar C Reactive Protein (CRP). Pasien bipolar memiliki kadar CRP yang lebih tinggi dibandingkan orang normal (Zou et al., 2022). Hal ini menunjukkan peluang CRP sebagai salah satu biomarker penyakit bipolar.

Meskipun begitu, masih terdapat hasil yang tidak konsisten. Studi oleh mckenna menunjukkan hasil yang tidak signifikan pada hubungan CRP dengan bipolar. Hal ini berlawanan dengan studi oleh (Karthikeyan et al., 2022). Oleh karena itu *systematic review* ini dilakukan untuk mensintesis hasil temuan terbaru terkait kadar CRP dengan bipolar.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode tinjauan literatur sistematis. Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2025. Pencarian artikel menggunakan kriteria *Population, Intervention, Control* dan *Outcome* (PICO). *Population* adalah “remaja dengan bipolar disorder”, *Intervention* adalah “C-reactive protein”, *Control*: tidak ada, dan *Outcome* adalah “prediktor inflamasi”.

Jurnal ilmiah yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari Januari 2016 sampai Desember 2025 diperoleh melalui *database* dan kata kunci seperti pada tabel 1.

Tabel 1. *Database* dan kata kunci

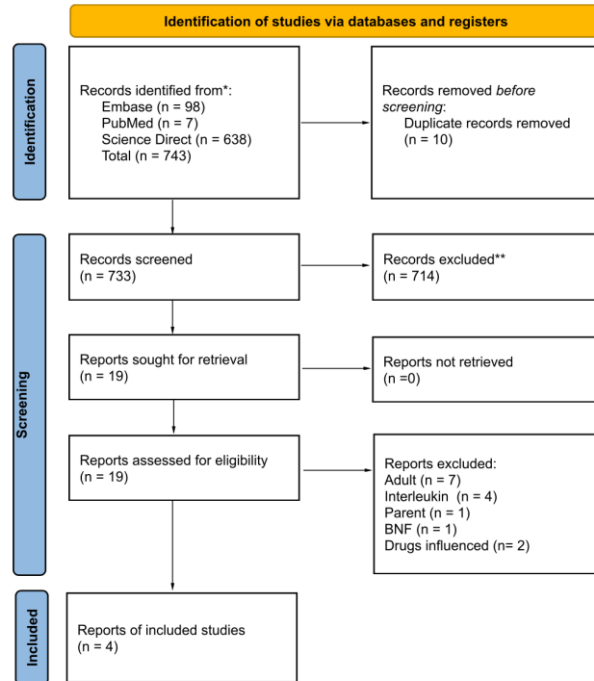
Database	Kata Kunci
Pubmed	("C-Reactive Protein"[Mesh] OR CRP OR "C Reactive Protein") AND ("Bipolar Disorder"[Mesh] OR bipolar OR mania OR hypomania OR euthymia) AND (adolescent OR adolescent[Mesh] OR youth OR teen
Science Direct	(C-reactive protein OR CRP) AND (bipolar disorder OR mania OR hypomania OR euthymia) AND (adolescent OR youth OR teenager)
Embase	('c reactive protein'/exp OR CRP) AND ('bipolar disorder'/exp OR bipolar OR mania OR hypomania OR euthymia) AND ('adolescent'/exp OR adolescent OR youth)

Kriteria inklusi pada tinjauan literatur ini adalah artikel tersedia *fulltext*, artikel dengan rentang 2016-2025, membahas terkait hubungan kadar CRP sebagai prediktor inflamasi pada remaja dengan *bipolar disorder*, *original article*, studi kuantitatif, artikel berbahasa Indonesia atau bahasa Inggris. Sedangkan kriteria eksklusi tinjauan literatur ini adalah *grey literature*, *conference abstract*, *letter to editor*, *review*, serta artikel yang tidak dapat diakses sepenuhnya.

Pemilihan artikel disusun menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) seperti pada gambar 1. Ekstraksi data dilakukan pada jurnal yang terinklusi. Komponen yang diekstraksi adalah peneliti, tahun, lokasi, metode, analisa, dan hasil. Total pencarian menemukan 743 artikel awal namun hanya empat artikel yang terinklusi. Keterbatasan data sampel pada remaja menjadi tantangan utama. Beberapa artikel menggabungkan sampel remaja dan dewasa yang membuat hasil akhir menjadi bias sehingga dikeluarkan dari studi. Kecilnya jumlah studi yang terinklusi mempengaruhi generalisasi hasil untuk diterapkan di populasi umum. Perlu studi lebih lanjut dengan studi yang terinklusi lebih besar mewakili sampel studi dari seluruh benua seperti Asia, Amerika, Eropa, Afrika, dan Australia sehingga hasilnya lebih tergeneralisasi guna diterapkan pada praktik klinis.

Dua penulis (UAH dan SAPA) secara mandiri melakukan analisis *Risk of Bias* menggunakan Joanna Briggs Institute (JBI) seperti pada tabel 2 dan tabel 3.

Dua penulis (TIP dan NN) secara mandiri melakukan ringkasan ekstraksi data.



Gambar 1. PRISMA flowchart

Tabel 2. Risk of bias pada studi cross sectional

Peneliti	Metode	1	2	3	4	5	6	7	8	Total Score	Keterangan
Rahmani et al.	CS	+	+	+	+	+	+	+	+	8	Rendah
Zou et al	CS	+	+	+	+	+	+	+	+	8	Rendah

Tabel 3. Risk of bias pada studi kohort

Peneliti	Metode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total Score	Keterangan
Karthikeyan, et al.	Cohort	+	n/a	n/a	+	+	-	+	+	?	+	+	7.5	Rendah
Whitney et al	Cohort	+	n/a	n/a	+	+	?	+	?	?	?	+	5.5	Sedang

n/a, Not applicable

HASIL

Tabel 4. Ekstraksi data

Studi dan Negara	Usia	Jenis Studi	Jumlah	Diagnosis	Outcome Measure	Analisa	Hasil	Kesimpulan	Implikasi Klinis
Karthikeyan, et al (2022), Canada	13-19 tahun	Cohort	79	K-SADS-PL	CRP	Chi square	CRP (p<0.001) sebagai penanda inflamasi.	CRP signifikan sebagai biomarker inflamasi pada BD pasien.	Biomarker CRP dapat membantu identifikasi dini gangguan kognitif untuk pendekatan neuroprotektif dan anti inflamasi.
Rahmani, et al (2021), Canada	13-20 tahun	CS	111	K-SADS-PL	CRP	Chi square	p = 0.07	CRP signifikan sebagai biomarker inflamasi pada BD pasien.	CRP efektif sebagai monitor fase akut sehingga berpotensi mencegah penurunan kognitif jangka panjang.

Whitney et al (2022), United States	12-17 tahun	Cohort	2954	ICD-10	CRP	Multivariate linear regressions	p<0.001	CRP signifikan sebagai biomarker inflamasi pada BD pasien.	CRP berpotensi menjadi biomarker risiko gangguan kognitif dan target terapi anti inflamasi
Zou et al (2022), Canada	13-20 tahun	CS	154	K-SADS-PL	CRP	Spearman rank	p=0.007	CRP signifikan sebagai biomarker inflamasi pada BD pasien.	CRP sebagai biomarker inflamasi sederhana dan terjangkau untuk memantau aktivitas perkembangan BD (monitoring fase akut)

CS (*Cross-sectional*); K-SADS-PL (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version*); CRP (*C-Reactive Protein*)

PEMBAHASAN

Peningkatan kadar CRP dan Spesifitas Diagnosis

Zou et al (2022), melaporkan bahwa remaja dengan *Bipolar Disorder* (terutama yang sedang dalam fase simptomatik) menunjukkan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan remaja kontrol sehat, walaupun signifikansi ini sedikit berkurang setelah dikontrol untuk Indeks Massa Tubuh (IMT), menunjukkan interaksi antara status inflamasi dan faktor metabolik pada remaja. Temuan ini menegaskan bahwa inflamasi sistemik, yang diindikasikan oleh peningkatan CRP, bukan sekedar fenomena kebetulan pada BD remaja, tetapi menunjukkan bahwa proses imunologis aktif tampaknya terlibat dalam fisiopatologi penyakit, khususnya di fase aktif penyakit. Temuan tersebut sejalan dengan literatur Ríos et al (2025) yang menyebutkan bahwa pada gangguan bipolar yang terjadi pada orang dewasa menunjukkan bahwa peningkatan marker pro-inflamasi seperti IL-6 tetap tinggi pada pasien bipolar dibandingkan kelompok kontrol, dan perubahan CRP berhubungan dengan permeabilitas sawar darah otak, yang dapat mempengaruhi neurobiologi penyakit bipolar. Data dari penelitian kami pada remaja dengan gangguan bipolar bukan hanya relevan secara lokal, tetapi konsisten dengan bukti inflamasi sistemik yang juga ditemukan pada orang dewasa dengan gangguan bipolar, mendukung hipotesis bahwa BD memiliki komponen biologis imun yang khas, bukan sekedar respons stres subjektif.

Whitney et al (2022), menunjukkan bahwa rata-rata kadar CRP pada remaja dengan Bipolar Disorder tidak hanya lebih tinggi dari kontrol sehat, tetapi juga secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok remaja dengan gangguan kecemasan (*anxiety disorders*). Temuan ini penting karena mengisyaratkan bahwa kenaikan CRP memiliki spesifitas diagnostik terhadap BD, bahwa inflamasi bukan hanya terjadi bersama gejala emosional yang umum pada stress atau kecemasan, tetapi nampak lebih kuat dan khas pada skenario patofisiologi BD. Literatur terbaru pada BD dewasa yang dikaji oleh Poletti et al (2024), mendukung bahwa meskipun inflamasi dapat muncul pada gangguan mental lainnya, profil sitokin dan CRP yang khas (misalnya IL-6 dan CRP lebih tinggi) cenderung lebih konsisten dan kuat pada BD dibandingkan gangguan mood atau kecemasan lain. Sebuah meta-analisis besar menunjukkan hubungan antara sitokin pro-inflamasi dan bipolar bahkan terhadap fase euthymic, menggarisbawahi bahwa inflamasi mungkin bersifat *trait-like* pada BD. Hal ini memperkuat argumen bahwa kenaikan CRP pada BD remaja tidak sekedar artefak stres psikologis umum, tetapi mencerminkan proses biologis yang lebih khas pada bipolar dibanding gangguan berbasis stres lainnya.

Dinamika Longitudinal dan Nilai Prognostik

Karthikeyan et al (2022), mengamati bahwa peningkatan kadar CRP pada remaja dengan Bipolar Disorder tidak bersifat konstan sepanjang waktu, tetapi berfluktuasi mengikuti keparahan gejala klinis; kadar tertinggi ditemukan pada interval gejala paling

parah, dan kadar awal yang lebih tinggi secara signifikan memprediksi waktu pemulihan yang lebih lama dari episode akut. Hal ini menunjukkan bahwa CRP bukan hanya indikator inflamasi pasif, tetapi berhubungan erat dengan fase penyakit itu sendiri, sehingga menunjukkan bahwa status inflamasi meningkat pada gejala bipolar aktif (*state-dependent marker*) dan menurun saat gejala mereda. Studi longitudinal pada pasien bipolar dewasa yang dilakukan oleh Huang et al (2023), juga menunjukkan bahwa marker inflamasi termasuk CRP dan sitokin pro-inflamasi memiliki asosiasi dinamis dengan gejala mood dari waktu ke waktu; sitokin pro-inflamasi cenderung meningkat saat gejala mood memburuk dan berkurang saat fase gejala mereda, mendukung pola *state-dependent* dari inflamasi yang tercatat pada fase akut BD.

Data longitudinal menunjukkan CRP berfluktuasi seiring perjalanan penyakit dan berkurang saat periode gejala paling ringan atau remisi, mengindikasikan hubungan antara inflamasi dan status mood pada remaja BD. Temuan ini memperkuat pemahaman bahwa kadar CRP tidak menetap tinggi sepanjang waktu pada semua individu dengan BD, tetapi meningkat terutama selama episode klinis aktif dan menurun saat gejala stabil atau remisi, menandakan bahwa inflamasi berhubungan dengan *state mood* bukan hanya trait kronis. Temuan ini konsisten dengan literatur internasional terbaru yang menunjukkan bahwa marker inflamasi pada BD, termasuk CRP dan sitokin pro-inflamasi, cenderung meningkat selama episode mood aktif dan menurun selama fase eutimik. Meta analisis oleh Fernandes et al (2016), menunjukkan bahwa kadar CRP dan IL-6 secara signifikan lebih tinggi selama episode mania dan depresi, tetapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada fase eutimik dibandingkan kontrol sehat, mendukung konsep inflamasi sebagai *state marker* dalam BD. Selain itu, tinjauan sistematis oleh, Cuomo et al (2021) menegaskan bahwa aktivasi imun pada BD terutama berkaitan dengan fase akut penyakit dan dapat mengalami normalisasi parsial setelah tercapainya remisi klinis, khususnya pada pasien usia muda dan tahap awal penyakit.

Hubungan dengan Disfungsi Sirkadian dan Metabolik

Peningkatan kadar C-reactive protein (CRP) pada remaja dengan bipolar disorder yang simptomatik dalam studi Zou et al (2022) menjadi tidak signifikan setelah pengendalian terhadap body mass index (BMI), menunjukkan bahwa disfungsi metabolik berperan penting dalam regulasi inflamasi pada populasi ini. Secara biologis, jaringan adiposa berfungsi sebagai organ endokrin-imun yang aktif dan mensekresikan sitokin proinflamasi, khususnya interleukin-6 dan interleukin-1 β , yang secara langsung menginduksi sintesis CRP di hati melalui aktivasi jalur transduksi sinyal seperti JAK/STAT. Selain itu, jaringan adiposa juga menghasilkan adipokin seperti leptin yang memperparah respon inflamasi. Peningkatan BMI dapat memicu keadaan inflamasi sistemik derajat rendah yang berkontribusi terhadap kenaikan CRP, terlepas dari keparahan gejala mood saat pengukuran. Hubungan ini kemungkinan bersifat dua arah, mengingat episode mood pada bipolar disorder dapat memperburuk regulasi metabolik melalui perubahan perilaku, stres fisiologis, dan disregulasi neuroendokrin, yang selanjutnya memperkuat aktivasi jalur inflamasi. Dalam konteks perkembangan remaja, keterkaitan antara BMI dan CRP ini kemungkinan mencerminkan mekanisme patofisiologis awal pada sumbu metabolik–inflamasi. Gangguan tidur, sebagai manifestasi disfungsi sirkadian, berhubungan signifikan dengan peningkatan kadar C-reactive protein (CRP), terutama pada individu dengan status metabolik tidak sehat. Studi observasional Viehmann-Wical et al (2022) menunjukkan bahwa obesitas hanya berkaitan dengan peningkatan CRP ketika disertai gangguan tidur yang sering, menegaskan peran interaksi antara disfungsi sirkadian dan metabolik dalam memicu inflamasi sistemik kronik. Pada remaja, mekanisme ini menjadi penting karena obesitas

merupakan masalah kesehatan masyarakat yang sistemik, dipengaruhi oleh pola makan ultra proses, gaya hidup sedentari, faktor lingkungan, dan determinan sosioekonomi. Dengan demikian, peningkatan CRP pada remaja bipolar kemungkinan mencerminkan interaksi antara inflamasi psikiatrik dan inflamasi metabolik yang berakar pada epidemi obesitas. Temuan ini menekankan perlunya pendekatan klinis yang integratif, yang tidak hanya menargetkan stabilisasi mood tetapi juga intervensi preventif terhadap obesitas sebagai sumber inflamasi sistemik (Zou et al., 2022)

Dampak Inflamasi terhadap Fleksibilitas Neurokognitif

Peningkatan C-reactive protein (CRP) pada remaja dengan gangguan bipolar mencerminkan aktivasi inflamasi sistemik yang tidak hanya berkaitan dengan keparahan episode simptomatik, tetapi juga memiliki implikasi prognostik terhadap perjalanan klinis dan fungsi kognitif. Studi prospektif oleh Karthikeyan et al (2022) menunjukkan bahwa kadar CRP yang lebih tinggi pada awal episode secara signifikan memprediksi waktu pemulihan yang lebih lama, terlepas dari tingkat keparahan gejala awal, menandakan bahwa inflamasi berperan dalam memperpanjang fase disfungsi klinis. Perpanjangan durasi episode ini berpotensi meningkatkan paparan otak remaja terhadap lingkungan pro-inflamasi, yang diketahui mengganggu plastisitas sinaptik, regulasi sirkuit prefrontal–limbik, serta proses neurokognitif tingkat tinggi. Dalam konteks ini, inflamasi kronis yang ditandai oleh peningkatan CRP dan ketidakseimbangan rasio pro–anti inflamasi dapat berkontribusi pada penurunan fleksibilitas neurokognitif, suatu fungsi yang penting untuk adaptasi emosional dan kognitif. Dengan demikian, CRP tidak hanya berfungsi sebagai penanda inflamasi, tetapi juga sebagai indikator biologis yang relevan terhadap lamanya pemulihan dan potensi gangguan fleksibilitas neurokognitif pada remaja dengan gangguan bipolar.

Peningkatan inflamasi perifer diduga berperan penting dalam penurunan fleksibilitas neurokognitif pada remaja dengan gangguan bipolar, khususnya pada fase simptomatik. Studi Rahmani et al (2021) menunjukkan bahwa ketidakseimbangan antara marker pro- dan anti-inflamasi, terutama rasio CRP/IL-10 dan IL-6/IL-10, berasosiasi signifikan dengan performa yang lebih buruk pada tugas *intra/extradimensional shift*, suatu indikator fungsi eksekutif dan fleksibilitas kognitif. Temuan ini mengindikasikan bahwa inflamasi tidak hanya berkaitan dengan gejala afektif, tetapi juga dengan gangguan fungsi otak tingkat tinggi yang melibatkan korteks prefrontal. Secara mekanistik, inflamasi kronik diketahui mempengaruhi plastisitas sinaptik, neurogenesis, serta metabolisme neurotransmitter, yang keseluruhannya berperan dalam proses adaptasi kognitif dan pengambilan keputusan. Pentingnya rasio inflamasi, dibandingkan kadar CRP tunggal, menegaskan bahwa disregulasi sistem imun yang tidak seimbang dapat mengganggu maturasi dan efisiensi jaringan neural selama masa remaja, sehingga berkontribusi pada penurunan performa neurokognitif pada gangguan bipolar awal perjalanan penyakit.

Peningkatan CRP pada remaja dengan gangguan bipolar dapat dipahami dalam kerangka neuroinflammation sebagai mekanisme yang berkontribusi terhadap penurunan fleksibilitas neurokognitif. Inflamasi sistemik kronik berpotensi memicu aktivasi mikroglia yang persisten di sistem saraf pusat, disertai peningkatan sitokin pro-inflamasi dan stres oksidatif, yang selanjutnya mengganggu plastisitas sinaptik dan proses *long-term potentiation*. Disfungsi ini berdampak langsung pada efisiensi transmisi neuronal yang mendasari fungsi eksekutif dan kemampuan adaptasi kognitif. Selain itu, inflamasi perifer dilaporkan dapat meningkatkan permeabilitas *blood–brain barrier*, sehingga mediator inflamasi sistemik berkontribusi terhadap inflamasi sentral secara tidak langsung. Mekanisme tersebut menjadi sangat relevan pada masa remaja, ketika korteks

prefrontal masih berada dalam fase maturasi struktural dan fungsional. Dengan demikian, kenaikan CRP tidak hanya mencerminkan status inflamasi perifer, tetapi juga dapat berfungsi sebagai indikator disregulasi inflamasi yang berpotensi mengganggu perkembangan sirkuit neurokognitif, khususnya yang berkaitan dengan fleksibilitas kognitif, pada remaja dengan gangguan bipolar. Peningkatan CRP pada remaja dengan gangguan bipolar mencerminkan inflamasi sistemik yang dapat menurunkan fleksibilitas neurokognitif melalui gangguan plastisitas sinaptik dan blood–brain barrier. Penurunan kemampuan adaptasi kognitif ini berpotensi memengaruhi pengambilan keputusan, pemecahan masalah, dan manajemen stres, sehingga berdampak pada produktivitas akademik, sosial, dan profesional di masa depan. Dengan demikian, CRP bukan hanya penanda inflamasi, tetapi juga indikator risiko terhadap keterbatasan fungsi adaptif dan pencapaian jangka panjang pada remaja dengan gangguan bipolar (Dias-Carvalho et al., 2024).

KESIMPULAN DAN SARAN

Systematic review ini membuktikan bahwa kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada remaja dengan *Bipolar Disorder* (BD) merupakan biomarker objektif yang bersifat *state-dependent*, dengan peningkatan signifikan terutama pada fase simptomatik dibandingkan kontrol sehat maupun gangguan kecemasan. Temuan ini tidak hanya menjawab keterbatasan asesmen subjektif dalam diagnosis dini, tetapi juga berfungsi sebagai prediktor prognostik terhadap durasi pemulihan dan risiko penurunan fleksibilitas neurokognitif. Dengan demikian, integrasi pemeriksaan CRP dalam skrining klinis sangat berpotensi meningkatkan akurasi diagnosis serta membantu upaya preventif terhadap komorbiditas fisik dan risiko mortalitas pada pasien remaja penderita bipolar.

Variabilitas metodologi akibat penggabungan desain *cross-sectional* dan *cohort* menimbulkan tantangan dalam menetapkan standardisasi hubungan kausalitas yang konsisten antara fluktuasi CRP dan progresivitas penyakit. Pengaruh faktor perancu seperti jenis pengobatan, pola diet, dan status metabolik belum dikontrol secara seragam di seluruh studi, sehingga berisiko membiarkan interpretasi profil inflamasi murni. Selain itu, keterbatasan jumlah sampel pada fase klinis tertentu (seperti manik atau campuran) membatasi generalisasi temuan untuk seluruh spektrum gangguan bipolar pada remaja.

Penelitian masa depan disarankan untuk menggunakan desain kohort longitudinal dengan protokol pengukuran CRP yang seragam dan kontrol ketat terhadap variabel gaya hidup serta pengobatan. Diperlukan integrasi data inflamasi dengan marker neurobiologis lain, seperti pencitraan otak, untuk memahami mekanisme kerusakan kognitif yang dipicu oleh inflamasi sistemik secara lebih mendalam. Bagi praktisi, penggunaan CRP sebagai parameter objektif pendamping asesmen subjektif sangat direkomendasikan untuk mempercepat intervensi dini dan memantau risiko komorbiditas fisik.

DAFTAR PUSTAKA

- Chan, J. K. N., Wong, C. S. M., Yung, N. C. L., Chen, E. Y. H., & Chang, W. C. (2021). Excess mortality and life-years lost in people with bipolar disorder: an 11-year population-based cohort study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 30, e39. <https://doi.org/10.1017/S2045796021000305>
- Cuomo, A., Koukouna, D., Spiti, A., Barillà, G., Goracci, A., Bolognesi, S., & Fagiolini, A. (2021). Biomarkers, Inflammation, and Bipolar Disorder: Association Between the Improvement of Bipolar Disorder Severity and the Improvement in C-Reactive Protein Levels After 7 Days of Inpatient Treatment. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.803034>

- Dias-Carvalho, A., Sá, S. I., Carvalho, F., Fernandes, E., & Costa, V. M. (2024). Inflammation as common link to progressive neurological diseases. *Archives of Toxicology*, 98(1), 95–119. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03628-8>
- Fernandes, B. S., Steiner, J., Molendijk, M. L., Dodd, S., Nardin, P., Gonçalves, C.-A., Jacka, F., Köhler, C. A., Karmakar, C., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2016). C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(12), 1147–1156. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30370-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30370-4)
- Huang, M., Chan, Y. E., Chen, M., Hsu, J., Huang, K., Li, C., Tsai, S., Su, T., & Bai, Y. (2023). A longitudinal study of the association between pro-inflammatory cytokines and mood symptoms in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 147(1), 81–91. <https://doi.org/10.1111/acps.13508>
- Karthikeyan, S., Dimick, M. K., Fiksenbaum, L., Jeong, H., Birmaher, B., Kennedy, J. L., Lanctôt, K., Levitt, A. J., Miller, G. E., Schaffer, A., Young, L. T., Youngstrom, E. A., Andreazza, A. C., & Goldstein, B. I. (2022). Inflammatory markers, brain-derived neurotrophic factor, and the symptomatic course of adolescent bipolar disorder: A prospective repeated-measures study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 100, 278–286. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.020>
- McIntyre, R. S., Alda, M., Baldessarini, R. J., Bauer, M., Berk, M., Correll, C. U., Fagiolini, A., Fountoulakis, K., Frye, M. A., Grunze, H., Kessing, L. V., Miklowitz, D. J., Parker, G., Post, R. M., Swann, A. C., Suppes, T., Vieta, E., Young, A., & Maj, M. (2022). The clinical characterization of the adult patient with bipolar disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry*, 21(3), 364–387. <https://doi.org/10.1002/wps.20997>
- Phillips, M. L., & Kupfer, D. J. (2013). Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet*, 381(9878), 1663–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7)
- Poletti, S., Mazza, M. G., & Benedetti, F. (2024). Inflammatory mediators in major depression and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 14(1), 247. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02921-z>
- Pratiwi, A. F., & Herdaetha, A. (2022, September). Case Report: Bipolar Type 1 Affective Disorder in The 25 Years Old Male. *Proceeding of 15th Continuing Medical Education*.
- Rahmani, N., Hatch, J., Dimick, M., Naiberg, M. R., Fiksenbaum, L., Andreazza, A. C., Bowie, C. R., Dickstein, D. P., & Goldstein, B. I. (2021). Lower pro- to anti-inflammatory ratios associated with reduced neurocognitive flexibility in symptomatic adolescents with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 292, 430–438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.062>
- Ríos, U., Pérez, S., Martínez, C., Moya, P. R., & Arancibia, M. (2025). Inflammation and Cognition in Bipolar Disorder: Diverging Paths of Interleukin-6 and Outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(13), 6372. <https://doi.org/10.3390/ijms26136372>

- Shaker, Z., Goudarzi, Z., Ravangard, R., Shaker, Z., Hedayati, A., & Keshavarz, K. (2024). The economic burden of bipolar disorder: a case study in Southern Iran. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 22(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12962-024-00560-1>
- Singh, B., Swartz, H. A., Cuellar-Barboza, A. B., Schaffer, A., Kato, T., Dols, A., Sperry, S. H., Vassilev, A. B., Burdick, K. E., & Frye, M. A. (2025). Bipolar disorder. *The Lancet*, 406(10506), 963–978. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01140-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01140-7)
- Syahrizal, Eljatin, M. R. A., Yurnailis, & Lubis, N. H. (2024). Penatalaksanaan Gangguan Afektif Bipolar Episode Kini Depresif Berat tanpa Gejala Psikotik melalui Pendekatan Kedokteran Keluarga. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Bidang Sains Dan Teknologi*, 3(1).
- Viehmann-Wical, K., Lee, J. W., Wiafe, S. A., Sathananthan, M., & Nelson, A. (2022). Elevated C-Reactive Protein: An Inflammation Indicator Due to Low-Quality Sleep. *Pan-African Journal of Health and Environmental Science*, 1(1).
- Whitney, M. S., Scott, S. L., Perez, J. A., Barnes, S., & McVoy, M. K. (2022). Elevation of C-reactive protein in adolescent bipolar disorder vs. anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 156, 308–317. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.09.019>
- World Health Organization. (2025, March 31). *Bipolar disorder*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/bipolar-disorder>
- Zannah, U., Puspitasari, I. M., & Sinuraya, R. K. (2018). Review: Farmakoterapi Gangguan Bipolar. *Farmaka*, 16(1).
- Zhan, Y., Tong, Y., Jiao, T., Zhang, W., Wu, X., Wang, Z., & Zhang, G. (2026). The burden of bipolar disorder in adolescents and young adults: A global, regional, and national perspective from 1990 to 2021 with projections to 2040. *Journal of Affective Disorders*, 394, 120463. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.120463>
- Zhong, Y., Chen, Y., Su, X., Wang, M., Li, Q., Shao, Z., & Sun, L. (2024). Global, regional and national burdens of bipolar disorders in adolescents and young adults: a trend analysis from 1990 to 2019. *General Psychiatry*, 37(1), e101255. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2023-101255>
- Zou, Y., Grigorian, A., Karthikeyan, S., & Goldstein, B. I. (2022). Elevated C-reactive protein among symptomatic youth with bipolar disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 36(5), 645–652. <https://doi.org/10.1177/02698811221093796>