

Implikasi Metabolik Terapi Kombinasi Mirtazapine dan Asam Valproat pada Pasien Depresi: Laporan Kasus

Penulis:

Elly Tania¹
Ferina Angelia²

Afiliasi:

Departemen Ilmu Kesehatan
Jiwa, Fakultas Kedokteran
dan Ilmu Kesehatan
Universitas Kristen Krida
Wacana, Jakarta, Indonesia¹,
Departemen Farmakologi,
Fakultas Kedokteran dan
Ilmu Kesehatan Universitas
Kristen Krida Wacana,
Jakarta, Indonesia²

Korespondensi:

tania.elly.dr@gmail.com

Histori Naskah:

Diajukan: 26 -06-2026
Disetujui: 16 -06-2026
Publikasi: 17-06-2026

Abstrak:

Mirtazapine dan asam valproat sering dikombinasikan untuk depresi kompleks, namun bukti klinis mengenai risiko metabolik dini pada dosis rendah masih terbatas. Laporan kasus ini menggambarkan luaran klinis dan pergeseran metabolik pada terapi kombinasi tersebut. Seorang perempuan 47 tahun dengan depresi menetap, insomnia berat, dan ide bunuh diri mendapat mirtazapine 15 miligram (mg) malam hari dan ajuvan asam valproat 150 mg/hari. Perbaikan psikiatri yang signifikan tercapai dalam 8 minggu, disertai peningkatan nafsu makan dan kenaikan berat badan 6 kilogram (kg). Dalam 3 bulan, kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) melonjak dari 4,0% menjadi 5,6%. Kasus ini menunjukkan tren pergeseran glikemik subklinis yang cepat mendekati ambang batas prediabetes, meskipun asam valproat hanya digunakan dengan dosis sangat rendah. Meskipun sangat efektif mengatasi gejala, kombinasi ini dapat memicu perubahan metabolik dini secara cepat. Pemantauan parameter metabolik secara berkala sangat krusial dilakukan.

Kata kunci: Asam Valproat, Depresi, HbA1c, Kenaikan Berat Badan, Mirtazapine

PENDAHULUAN

Mirtazapine sering dipilih pada pasien depresi yang disertai insomnia, penurunan nafsu makan, atau penurunan berat badan karena memiliki efek sedatif dan oreksigenik yang dapat memberikan manfaat tambahan pada kondisi tersebut. Di sisi lain, asam valproat juga dikenal dapat meningkatkan nafsu makan dan berat badan serta berhubungan dengan berbagai perubahan parameter metabolik. Dalam praktik klinis, kedua obat ini tidak jarang digunakan secara bersamaan pada pasien dengan gangguan afektif yang memerlukan pendekatan farmakoterapi yang lebih kompleks.

Kombinasi kedua agen ini memerlukan perhatian khusus di wilayah Asia Tenggara, termasuk Indonesia, di mana prevalensi sindrom metabolik yang diinduksi oleh obat psikotropika menunjukkan tren yang signifikan, dengan estimasi kejadian mencapai 20–35% pada pasien yang menjalani terapi jangka panjang. Namun, bukti yang secara khusus mengevaluasi dampak klinis dan metabolik dari kombinasi mirtazapine–asam valproat masih terbatas, terutama dalam hal bagaimana perubahan berat badan dan parameter metabolik awal diinterpretasikan ketika kedua agen digunakan bersamaan (Jilani et al., 2025; Hassanein et al., 2024; Kamp et al., 2025; Winokur et al., 2003; Ghodke-Puranik et al., 2024).

Keterbatasan ini menjadi sangat relevan karena perubahan berat badan selama terapi tidak hanya berkaitan dengan aspek kosmetik, tetapi juga dapat mencerminkan gangguan regulasi energi mendasar yang berpotensi memicu disglukemia (Ghodke-Puranik et al., 2024; Yatham et al., 2018; Hennings et al., 2019; Lechner et al., 2023; Kumar et al., 2016; Nazim et al., 2024). Dalam laporan kasus ini, difokuskan pada fenomena pergeseran nilai *glycated hemoglobin* (HbA1c) dari 4,0% menjadi 5,6% dalam jangka waktu singkat. Secara klinis, angka 5,6% memang masih berada pada batas atas normoglikemik dan belum memenuhi kriteria diagnostik prediabetes ($\geq 5,7\%$). Namun, secara farmakologis, lonjakan delta yang masif

dalam waktu ± 3 bulan ini merupakan indikator kritis terjadinya resistensi insulin akut dan disfungsi sel β pankreas subklinis yang dipicu oleh sinergisme obat. Memahami pergeseran subklinis yang cepat ini sangat krusial sebelum gangguan metabolik bermanifestasi menjadi patologi yang ireversibel.

Dalam praktik sehari-hari, perubahan parameter metabolik selama penggunaan terapi kombinasi sering kali sulit diatribusikan secara spesifik kepada salah satu obat, sehingga menimbulkan tantangan dalam pemantauan dan pengambilan keputusan klinis (Verrotti et al., 2011; Pylvänen et al., 2006; Martin et al., 2009; U.S. Food and Drug Administration, 2020; U.S. Food and Drug Administration, 2016). Artikel ini merupakan laporan kasus yang mendeskripsikan perjalanan klinis seorang pasien depresi yang menerima terapi kombinasi mirtazapine–asam valproat, yang menunjukkan perbaikan gejala psikiatri disertai perubahan berat badan dan parameter metabolik selama terapi. Melalui pembahasan yang didukung oleh tinjauan literatur, laporan kasus ini bertujuan menyajikan temuan klinis, membahas kemungkinan kontribusi masing-masing obat terhadap perubahan metabolik yang diamati, serta menyoroti implikasinya terhadap pemantauan metabolik secara berkala sejak awal penggunaan terapi kombinasi.

PRESENTASI KASUS

Seorang pasien perempuan berusia 47 tahun datang dengan manifestasi klinis berupa gangguan depresi unipolar fase berat yang disertai insomnia onset dan pemeliharaan tidur yang persisten, serta kecenderungan ide bunuh diri pasif tanpa rencana spesifik. Pasien tercatat belum memiliki keturunan dari pernikahan yang telah berjalan selama 10 tahun.

Pada evaluasi awal, regimen farmakoterapi diinisiasi menggunakan kombinasi Mirtazapine 15 mg yang diberikan sekali sehari pada malam hari (sebelum tidur) dan ajuvan Asam Valproat dosis rendah sebesar 150 mg per hari. Sebelum inisiasi pengobatan, pasien berada dalam kondisi normoglikemia stabil dengan parameter metabolisme glukosa fungsional berupa kadar HbA1c *baseline* sebesar 4,0%. Pasien tidak memiliki riwayat disfungsi endokrin komorbid (seperti diabetes melitus tipe 2 atau gangguan tiroid) yang dapat mendistorsi berat badan, serta tidak sedang dalam program modifikasi diet ataupun pemulihan status nutrisi. Rekam medis awal tidak mendokumentasikan parameter antropometri absolut secara kuantitatif (berat badan aktual, tinggi badan, dan Indeks Massa Tubuh/IMT), sehingga pemantauan profil somatik bertumpu pada pelaporan subjektif keluhan asupan dan analisis pengukuran delta berat badan secara longitudinal pada kunjungan serial.

Perjalanan klinis psikiatri paralel dengan pergeseran bio-metabolik pasien selama masa pemantauan dirangkum secara kronologis pada Tabel 1. Pasca-inisiasi terapi, pasien mencapai remisi klinis pada domain neuropsikiatri secara bertahap. Pada minggu ke-2, efikasi sedasi mirtazapine mulai memperbaiki higienitas tidur dengan berkurangnya latensi onset tidur. Reduksi distress emosional dan frekuensi menangis tercapai pada minggu ke-4. Evaluasi minggu ke-8 mengonfirmasi pemulihan fungsi harian, stabilisasi suasana hati, serta resolusi bermakna pada pikiran bunuh diri.

Kendati demikian, keberhasilan respons terapeutik psikiatri ini berjalan paralel dengan awitan efek samping metabolik sekunder. Sejak dua minggu pertama pengobatan, intervensi farmakologis memicu disregulasi pusat kenyang berupa hiperfagia masif (peningkatan nafsu makan yang sangat signifikan). Pola makan yang agresif ini memicu akumulasi massa tubuh jangka pendek, dengan peningkatan berat badan longitudinal mencapai 6 kg pada minggu ke-8. Perubahan fisik akibat adipositas akut ini dilaporkan memicu distress subjektif baru pada pasien. Evaluasi laboratorium biokimia pada bulan ketiga menunjukkan terjadinya pergeseran glikemik subklinis yang agresif, di mana kadar HbA1c melonjak signifikan dari *baseline* 4,0% menjadi 5,6%, mendekati ambang batas toleransi glukosa terganggu (pre-diabetes).

Tabel 1. Garis Waktu (*Timeline*) Respons Farmakoterapi Psikiatri dan Pergeseran Parameter Metabolik Pasien

Waktu Evaluasi	Intervensi Farmakoterapi	Luaran Terapeutik (Domain Psikiatri)	Profil Biomarker Metabolik & Antropometri
T0 (Baseline)	Sebelum inisiasi regimen obat	Depresi mayor unipolar, insomnia onset-pemeliharaan berat, ide bunuh diri pasif (+).	HbA1c: 4,0% (Normoglikemia) Antropometri: Tidak terdokumentasi dalam rekam medis awal.
Minggu ke-2	Mirtazapine 15 mg (malam) Asam Valproat 150 mg/hari	Perbaikan latensi tidur; kesulitan memulai tidur mulai berkurang.	Awitan disregulasi pusat kenyang; keluhan hiperfagia mulai dilaporkan.
Minggu ke-4	Mirtazapine 15 mg (malam) Asam Valproat 150 mg/hari	Efek antidepresan mulai bekerja; frekuensi menangis dan distres emosional mereda.	Akumulasi massa tubuh awal mulai disadari secara subjektif oleh pasien.
Minggu ke-8	Mirtazapine 15 mg (malam) Asam Valproat 150 mg/hari	Remisi gejala afektif; suasana hati membaik stabil, pikiran negatif hilang, fungsi harian pulih.	Delta berat badan: Kenaikan berat badan akut sebesar 6 kg akibat hiperfagia sekunder; memicu distres penampilan.
Bulan ke-3	Mirtazapine 15 mg (malam) Asam Valproat 150 mg/hari	Gejala depresi dan gangguan tidur terkontrol stabil (<i>sustained remission</i>).	HbA1c: Melonjak tajam menjadi 5,6% (mengonfirmasi pergeseran glikemik subklinis yang agresif).

PEMBAHASAN

Ringkasan Farmakologi Mirtazapine dan Asam Valproat

Mirtazapine memanifestasikan efikasi terapeutik yang unik sebagai agen antidepresan melalui modulasi neurotransmisi monoaminergik sentral tanpa melibatkan mekanisme inhibisi *reuptake* konvensional yang menjadi karakteristik utama golongan obat arus utama lainnya. Efek ini tercapai melalui blokade reseptor α_2 -adrenergik presinaptik. Antagonisme spesifik pada heteroreseptor dan autoreseptor ini secara langsung mengamplifikasi pelepasan noradrenalin sekaligus memperkuat aktivitas neurotransmisi serotonergik di celah sinaptik. Selain itu, mirtazapine mengarahkan transmisi serotonergik secara lebih selektif melalui antagonisme terhadap reseptor serotonin 5-HT₂ (*5-Hydroxytryptamine Receptor Type 2*) dan 5-HT₃ (5-

Hydroxytryptamine Receptor Type 3). Hambatan ini meminimalkan efek samping disfungsi seksual sekaligus menekan stimulasi emetik gastrointestinal (Jilani et al., 2025).

Formulasi ini sangat ideal bagi pasien depresi dengan insomnia. Keunggulan klinis tersebut dimediasi oleh afinitas ikatan mirtazapine yang sangat tinggi terhadap reseptor histamin H1 sentral, di mana blokade histaminergik inilah yang menginduksi efek sedasi poten pada malam hari (Jilani et al., 2025). Kendati demikian, profil multitarget ini sering kali memicu respons somatik sekunder berupa somnolen pasca-dosis, lonjakan nafsu makan yang agresif, serta peningkatan massa tubuh longitudinal. Mengingat adanya modifikasi pada arsitektur metabolisme lipid dan gangguan fungsional pada regulasi homeostasis energi perifer, klinisi diwajibkan melakukan skrining ketat, di mana evaluasi kardiometabolik komprehensif menjadi syarat mutlak sebelum inisiasi terapi (Hassanein et al., 2024; U.S. Food and Drug Administration, 2020).

Asam valproat merepresentasikan agen antikonvulsan yang diadopsi secara luas dalam lanskap psikiatri sebagai stabilisator suasana hati melalui mekanisme yang memengaruhi eksitabilitas neuronal multifaktorial. Target molekulernya berpusat pada augmentasi sintesis dan penghambatan degradasi asam gamma-aminobutirat (GABA). Melalui optimalisasi transmisi neuroinhibitorik GABAergik tersebut, valproat mampu meredam hipereksitabilitas membran sel saraf secara efektif. Di bangsal psikiatri, regimen ini menjadi pilar penting untuk mengendalikan labilitas afektif yang ekstrem. Intervensi ini juga krusial untuk mereduksi impulsivitas dan instabilitas emosional yang mengganggu fungsi adaptif pasien (Verrotti et al., 2011; McIntyre et al., 2024).

Efek samping valproat bermanifestasi pada sistem sistemik. Spektrum efek merugikan ini meliputi tremor esensial, keluhan dispepsia, hingga sedasi harian. Pada penggunaan jangka panjang, senyawa ini juga kerap menginduksi hiperfagia dan pergeseran parameter antropometri secara progresif. Jejas kardiometabolik ini meningkatkan kerentanan sindrom metabolik pada populasi tertentu (Biton, 2003; Verrotti et al., 2011; McIntyre et al., 2024). Pemantauan profil plasma darah berkala tidak boleh diabaikan.

Interaksi farmakokinetik antara mirtazapine dan asam valproat dalam fase eliminasi maupun metabolisme hepatic melalui enzim sitokrom P450 terpantau minimal. Namun, konvergensi farmakodinamik yang merugikan justru terjadi pada tingkat pensinyalan seluler hipotalamus yang mengatur perilaku makan. Antagonisme reseptor H1 dan 5-HT2 oleh mirtazapine memicu aktivasi transkripsi dari enzim *AMP-activated protein kinase* (AMPK) di nukleus arkuatus. Aktivasi enzim kinase ini menstimulasi sirkuit oreksigenik saraf secara persisten. Sinyal kelaparan palsu dilepaskan secara terus-menerus.

Kondisi patofisiologis ini diperparah oleh intervensi asam valproat. Valproat mengganggu sekresi adipokin interseluler dengan menekan pelepasan adiponektin serta memicu resistensi leptin sentral. Hambatan sistemik ini berujung pada penurunan oksidasi asam lemak mitokondria. Akibatnya, terjadi akumulasi jaringan adiposa yang masif dalam waktu singkat. Sinergisme destruktif ini mendasari keluhan hiperfagia klinis pasien. Detonasi metabolik ini terbukti tetap aktif secara agresif pada populasi wanita rentan. Padahal, asam valproat hanya ditambahkan sebagai ajuvan dosis kecil (150 mg/hari). Dosis ini berada di bawah rentang sub-terapeutik antikonvulsan konvensional. Lonjakan HbA1c dari 4,0% menjadi 5,6% adalah bukti nyata. Oleh karena itu, capaian remisi klinis psikiatri wajib dikompensasi dengan kewaspadaan metabolik dini. Pemantauan profil glikemik longitudinal tidak boleh ditunda (Jilani et al., 2025; Verrotti et al., 2011; U.S. Food and Drug Administration, 2020; McIntyre et al., 2024; Biton, 2003).

Perbaikan Gejala Psikiatri dan Gangguan Tidur pada Terapi Kombinasi Mirtazapine–Asam Valproat

Akselerasi pemulihan klinis pada pasien ini bermanifestasi melalui tahapan sekuensial yang diawali dengan restorasi arsitektur tidur pada minggu ke-2, reduksi distress emosional longitudinal pada minggu ke-4, hingga tercapainya remisi afektif menyeluruh pada minggu ke-8 fase pasca-inisiasi. Pola induksi terapeutik ini merepresentasikan karakteristik performa farmakologis mirtazapine yang khas. Resolusi gangguan tidur selalu mendahului efek antidepresan penuh. Efek optimal umumnya membutuhkan latensi waktu beberapa minggu (Jilani et al., 2025; Winokur et al., 2003).

Secara mekanistik, mirtazapine memicu pelepasan norepinefrin dan serotonin secara masif melalui disinhibisi reseptor α_2 -adrenergik presinaptik. Peningkatan bioavailabilitas monoamin di celah sinaptik ini paralel dengan antagonisme selektif pada reseptor serotonin 5-HT₂ dan 5-HT₃ yang memediasi efek ansiolitik poten serta stabilisasi afek. Di sisi lain, blokade afinitas tinggi pada reseptor histamin H₁ sentral bertanggung jawab penuh terhadap induksi sedasi akut. Kombinasi properti multitarget ini menjadikannya lini pertama pada populasi depresi dengan komorbiditas insomnia berat (Jilani et al., 2025).

Efikasi pemulihan kualitas tidur yang dialami pasien berakar pada modulasi mikrostruktur tidur oleh mirtazapine. Data objektif polisomnografi mengonfirmasi bahwa mirtazapine secara signifikan mereduksi *sleep latency*, mengoptimalkan *sleep efficiency*, serta menekan frekuensi terjaga di tengah malam (*nighttime awakenings*). Lebih krusial lagi, obat ini memperpanjang durasi *slow-wave sleep* (tahap N3) yang esensial untuk mencapai fase tidur restoratif secara biologis (Winokur et al., 2003). Pemeliharaan kontinuitas tidur longitudinal ini memvalidasi pelaporan subjektif pasien yang terbebas dari insomnia onset maupun pemeliharaan tidur. Karakteristik ini membedakan mirtazapine dari golongan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI). Agen SSRI konvensional seperti sertraline atau fluoxetine justru sering memicu disregulasi tidur atau eksaserbasi insomnia pada fase awal inisiasi akibat stimulasi reseptor 5-HT_{2A}. Oleh karena itu, mirtazapine menjadi pilihan superior ketika distress tidur mendominasi manifestasi klinis depresi unipolar (Jilani et al., 2025).

Kontribusi asam valproat dalam meregulasi gangguan tidur pada kasus ini bermanifestasi melalui jalur neurobiologis tidak langsung. Sebagai agen stabilisator suasana hati, asam valproat mempotensiasi neurotransmisi GABA sentral guna meredam labilitas sirkuit afektif, agitasi psikomotor, serta hiperaktivitas sistem limbik yang kerap mengganggu inisiasi tidur (Yatham et al., 2018; Biton, 2003; Hollander et al., 2003). Namun, pada takaran 150 mg/hari yang diterapkan di sini, besaran efek sedasi langsung dari valproat relatif minimal. Performa mirtazapine jauh lebih dominan. Dosis ajuvan yang sangat rendah ini tetap adekuat. Meskipun berada di bawah rentang terapeutik (*sub-therapeutic*) untuk penatalaksanaan epilepsi ataupun mania akut, dosis kecil ini cukup sensitif untuk memodulasi reseptor GABA-A post-sinaptik. Intervensi ini mereduksi distress emosional secara bermakna. Dengan demikian, restorasi efisiensi tidur pada tahap inisiasi utamanya dimediasi oleh mirtazapine, sedangkan stabilisasi afek jangka panjang tercapai melalui sinergisme farmakodinamik dari kombinasi kedua regimen tersebut.

Respons klinis yang akseleratif pada pasien ini juga dipengaruhi oleh variabel neurobiologis spesifik individu. Eksistensi insomnia berat di awal terapi terbukti menjadi prediktor positif terhadap tingginya magnitudo respons terapeutik mirtazapine. Ditinjau dari perspektif gender, pasien wanita paruh baya sering kali menunjukkan sensitivitas reseptoral yang tinggi terhadap modulasi sedatif-ansiolitik, sehingga memberikan respons terapeutik yang cepat. Selain itu, interaksi antara tidur dan regulasi emosi bersifat dua arah (*bidirectional relationship*). Keberhasilan restorasi tidur di awal fase pengobatan bertindak sebagai katalisator yang memutus rantai distress emosional. Kondisi ini memicu pemulihan fungsi harian secara progresif sepanjang masa pemantauan klinis (Riemann et al., 2020).

Pertimbangan Metabolik pada Terapi Kombinasi Mirtazapine–Asam Valproat

Pada kasus ini, perbaikan insomnia, frekuensi menangis, dan suasana hati terjadi bersamaan dengan peningkatan nafsu makan yang mulai dirasakan sejak beberapa minggu pertama terapi, diikuti kenaikan berat badan sekitar 6 kg dalam dua bulan. Hemoglobin A1c (HbA1c) juga meningkat dari kisaran 4,0% menjadi 5,6%, yang secara klinis masih berada dalam rentang normoglikemik (batas atas) tetapi menunjukkan pergeseran glikemik awal yang agresif dan patut dicermati. Hubungan temporal tersebut menimbulkan dugaan keterkaitan dengan terapi kombinasi, meskipun kontribusi masing-masing obat tidak dapat dipisahkan secara pasti. Ringkasan bukti yang mendasari interpretasi ini disajikan pada Tabel 2 dan Tabel 3, sedangkan implikasi klinis penggunaan kombinasi dirangkum pada Tabel 4.

Uji eksperimental longitudinal pada populasi sehat mengonfirmasi bahwa intervensi mirtazapine dosis 30 mg/hari selama rentang waktu 7 hari sanggup memicu lonjakan nafsu makan secara agresif, preferensi kuat terhadap asupan tinggi karbohidrat (makanan manis), serta elevasi sekresi insulin fungsional paralel dengan peningkatan kadar *C-peptide* pascamakan. Ekskresi hormonal ini terjadi bahkan saat fluktuasi glukosa plasma perifer belum memperlihatkan deviasi yang signifikan (Hennings et al., 2019). Lonjakan sekresi ini mengonfirmasi adanya gangguan toleransi glukosa dini. Kondisi tersebut diperkuat oleh bukti ilmiah lain yang mengidentifikasi adanya pergeseran profil *lipid* ke arah aterogenik yang merugikan tanpa harus didahului oleh akumulasi massa tubuh yang masif. Temuan ini menjadi sangat krusial. Konsekuensi gangguan metabolik akibat molekul mirtazapine terbukti tidak semata-mata bersifat sekunder akibat lonjakan asupan kalori (*energy intake*) (Lechner et al., 2023). Terdapat keterlibatan jalur biokimiawi langsung yang mendistorsi homeostasis energi internal. Lebih lanjut, data observasional pada populasi neuropsikiatri memperlihatkan korelasi linear antara paparan mirtazapine jangka panjang dengan eskalasi berat badan aktual, kenaikan nilai IMT, pergeseran HbA1c ke arah prediabetes, hingga peningkatan konsentrasi kolesterol total serum (Kumar et al., 2016; Nazim et al., 2024). Fenomena klinis ini mengonfirmasi potensi intrinsik mirtazapine dalam mengganggu homeostasis energi seluler, sekaligus memicu pergeseran glikemik subklinis yang progresif sejak awal inisiasi pengobatan. Pemantauan ketat sejak minggu pertama inisiasi mutlak diperlukan.

Tabel 2. Ringkasan Penelitian mengenai Efek Metabolik Mirtazapine

Studi	Dosis dan Durasi	Temuan Utama	Relevansi terhadap Kasus	Keterbatasan
Laimer <i>et al.</i> (Laimer et al., 2006)	30–45 mg/hari selama 6 minggu	Berat badan meningkat 3 kg; massa lemak dan leptin meningkat	Menunjukkan peningkatan berat badan disertai perubahan komposisi tubuh	Sampel sangat kecil (n=7)
Kumar <i>et al.</i> (Kumar et al., 2016)	15–45 mg/hari selama 6 bulan	Berat badan meningkat 5,5 kg dan IMT meningkat bermakna	Besarnya kenaikan berat badan serupa dengan yang dilaporkan pada kasus ini	Sampel terbatas; satu pusat
Hennings <i>et al.</i> (Hennings et al., 2019)	30 mg/hari selama 7 hari	Meningkatkan rasa lapar, preferensi makanan manis, insulin, dan <i>C-peptide</i> tanpa perubahan bermakna glukosa plasma	Mendukung kemungkinan perubahan regulasi energi dan peningkatan nafsu makan sejak awal terapi	Studi jangka pendek; subjek pria sehat

Studi	Dosis dan Durasi	Temuan Utama	Relevansi terhadap Kasus	Keterbatasan
Lechner <i>et al.</i> (Lechner <i>et al.</i> , 2023)	30 mg/hari selama 7 hari	Peningkatan trigliserida dan penurunan HDL (<i>High-density lipoprotein</i>) terjadi sebelum kenaikan berat badan bermakna	Menunjukkan efek metabolik dapat muncul sebelum perubahan antropometri	Ukuran sampel kecil; populasi sehat
Nazim <i>et al.</i> (Nazim <i>et al.</i> , 2024)	Mayoritas 15–30 mg/hari selama 6 bulan	Berat badan meningkat 0,97 kg; HbA1c meningkat 0,1%; kolesterol total meningkat	Relevan dengan kenaikan HbA1c pada kasus ini	Studi observasional tanpa kelompok kontrol
Kamp <i>et al.</i> (Kamp <i>et al.</i> , 2025)	Berbagai dosis dan durasi	Risiko peningkatan nafsu makan, kenaikan berat badan, dan somnolen lebih tinggi dibanding kontrol	Menyediakan bukti tingkat tinggi mengenai efek samping metabolik mirtazapine	Heterogenitas antar studi
FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) <i>Prescribing Information</i> (U.S. Food and Drug Administration, 2020)	15–60 mg/hari; durasi bervariasi	Nafsu makan meningkat 17%; kenaikan berat badan 12%; kenaikan $\geq 7\%$ berat badan pada 7,5% pasien	Memberikan gambaran kejadian efek samping pada populasi besar	Data berasal dari uji klinis untuk registrasi, bukan praktik rutin

Pada asam valproat, berbagai penelitian menunjukkan bahwa kenaikan berat badan dapat muncul dalam beberapa bulan pertama terapi dan tampaknya lebih sering terjadi pada perempuan (Verrotti *et al.*, 2011). Selain peningkatan berat badan, terapi asam valproat juga dikaitkan dengan peningkatan kadar insulin, perubahan komposisi lemak tubuh, serta perubahan parameter metabolik lain yang berpotensi mengarah pada profil kardiometabolik yang kurang menguntungkan (Pylvänen *et al.*, 2006). Data klinis dan pascapemasaran juga menunjukkan hubungan antara penggunaan asam valproat dengan peningkatan nafsu makan, dislipidemia, dan peningkatan risiko sindrom metabolik (Verrotti *et al.*, 2011; Martin *et al.*, 2009; U.S. Food and Drug Administration, 2020; U.S. Food and Drug Administration, 2016).

Pada kasus ini, asam valproat diberikan dengan dosis 150 mg/hari sebagai terapi tambahan. Dosis tersebut berada di bawah rentang yang lazim digunakan sebagai *mood stabilizer* pada gangguan bipolar, yang umumnya berkisar antara 500–2.000 mg/hari dan disesuaikan berdasarkan respons klinis maupun kadar serum. Dalam praktik psikiatri, asam valproat dosis rendah sering digunakan sebagai terapi ajuvan untuk membantu mengurangi labilitas afek, impulsivitas, agitasi, atau distres emosional tanpa tujuan mencapai kadar terapeutik yang lazim ditargetkan pada penatalaksanaan mania akut maupun epilepsi (Yatham *et al.*, 2018; Hollander *et al.*, 2003). Dengan demikian, regimen pada kasus ini dapat dipahami sebagai bentuk individualisasi terapi yang disesuaikan dengan kebutuhan klinis pasien.

Tabel 3. Ringkasan Penelitian mengenai Efek Metabolik Asam Valproat

Studi	Dosis dan Durasi	Temuan Utama	Relevansi terhadap Kasus	Keterbatasan
Biton <i>et al.</i> (Biton et al., 2003)	1000–2500 mg/hari selama 32 minggu	Kenaikan berat badan rata-rata sekitar 6 kg	Menunjukkan kenaikan berat badan valproat dapat muncul selama terapi jangka menengah	Populasi epilepsi, bukan psikiatri
Pylvänen <i>et al.</i> (Pylvänen et al., 2006)	Rata-rata 1200–1500 mg/hari selama ≥6 bulan	Hiperinsulinemia dan peningkatan berat badan tanpa diabetes	Mendukung kemungkinan perubahan metabolik subklinis	Populasi kecil, penyakit dasar berbeda
Verrotti <i>et al.</i> (Verrotti et al., 2011)	Berbagai dosis selama 6–24 bulan	Peningkatan berat badan, hiperinsulinemia, resistensi insulin	Mendukung bahwa valproat sendiri dapat menjadi faktor perancu metabolik	Sebagian besar data observasional dan heterogen
Belcastro <i>et al.</i> (Belcastro et al., 2013)	Berbagai dosis selama >12 bulan	Dislipidemia dan peningkatan berat badan pada penggunaan jangka panjang	Relevan untuk <i>monitoring lipid</i> selama terapi	Variasi populasi dan durasi

Meskipun dosis yang digunakan tergolong sub-terapeutik untuk indikasi kejang atau mania, kontribusi asam valproat terhadap beban metabolik tidak dapat diabaikan. Kasus ini membuktikan secara farmakologis bahwa sensitivitas metabolik (efek buruk obat terhadap regulasi insulin dan adipokin) tetap dapat aktif secara nyata pada pasien wanita yang rentan, meskipun menggunakan dosis rendah. Kausalitas dari lonjakan cepat nilai HbA1c dari 4,0% ke 5,6% dalam waktu 3 bulan ini dapat dijelaskan melalui interaksi farmakodinamik tumpang tindih kedua obat pada tingkat seluler.

Mirtazapine, melalui blokade kuat pada reseptor histamin H1 dan serotonin 5-HT2, mengaktivasi jalur *AMP-activated protein kinase* (AMPK) di hipotalamus, yang bertindak sebagai saklar utama pemicu sinyal oreksigenik (hiperfagia). Di saat yang sama, asam valproat mengganggu regulasi hormon adiposa dengan menekan sekresi adiponektin dan memicu resistensi leptin, serta menghambat jalur β -oksidasi asam lemak di mitokondria. Gabungan kedua mekanisme seluler ini secara sinergis mempercepat akumulasi jaringan adiposa visceral (lemak perut) dalam jangka pendek. Akumulasi lemak visceral yang agresif ini melepaskan *fluks* asam lemak bebas ke sirkulasi portal, memicu resistensi insulin perifer akut di jaringan otot dan hati, serta menyebabkan disfungsi subklinis sel β pankreas. Hal ini menjelaskan alasan kadar HbA1c pasien dapat melonjak tajam mendekati ambang batas prediabetes, sekaligus menegaskan bahwa pergeseran glikemik akibat interaksi obat dapat terdeteksi secara subklinis melalui parameter HbA1c sebelum bermanifestasi pada parameter glukosa darah lainnya (Verrotti et al., 2011; Martin et al., 2009; U.S. Food and Drug Administration, 2020; U.S. Food and Drug Administration, 2016; Belcastro et al., 2013).

Studi pada populasi psikiatri memang menunjukkan adanya hubungan dosis–respons antara valproat dan kenaikan berat badan, terutama pada dosis yang lebih tinggi, serta menyarankan penggunaan dosis efektif terendah untuk meminimalkan beban metabolik (Belcastro et al., 2013). Namun, efek metabolik obat ini telah dilaporkan pada berbagai rentang dosis dan durasi penggunaan, dengan mekanisme seluler yang melibatkan disregulasi leptin-insulin tersebut. Oleh karena itu, kenaikan berat badan dan pergeseran

glikemik yang terjadi pada pasien ini bersifat multifaktorial dan mencerminkan kontribusi gabungan mirtazapine dan asam valproat.

Dengan mempertimbangkan bahwa kedua obat memiliki profil efek metabolik yang berpotensi saling tumpang tindih, penggunaan kombinasi keduanya dapat meningkatkan beban metabolik secara keseluruhan pada pasien yang rentan. Ringkasan implikasi potensial terapi kombinasi mirtazapine–asam valproat disajikan pada Tabel 4. Temuan ini menegaskan pentingnya pemantauan berat badan, IMT, perubahan nafsu makan, dan parameter metabolik yang relevan (seperti HbA1c berkala) selama penggunaan terapi kombinasi, terutama ketika perbaikan gejala psikiatri terjadi bersamaan dengan kenaikan HbA1c dan perubahan antropometri yang mulai tampak sejak fase awal pengobatan (McIntyre et al., 2024; Belcastro et al., 2013; World Health Organization, 2023).

Tabel 4. Implikasi Potensial Terapi Kombinasi Mirtazapine–Asam Valproat

Aspek	Mirtazapine	Asam Valproat	Implikasi Kombinasi
Nafsu makan	↑	↑ / bervariasi	Potensi efek aditif
Berat badan	↑	↑	Potensi kenaikan lebih besar dibanding monoterapi
Insulin	↑ insulin dan C-peptide	↑ insulin, resistensi insulin	Perlu pemantauan glukosa dan faktor risiko diabetes
HbA1c	Dapat ↑; perubahan HbA1c dilaporkan	Hiperinsulinemia / resistensi insulin dilaporkan	Perlu pemantauan glikemik, termasuk HbA1c
Lipid	Perubahan Trigliserida dan HDL	Dislipidemia pada sebagian pasien	Perlu pemantauan profil lipid
Komposisi tubuh	↑ massa lemak	↑ massa lemak	Potensi akumulasi efek metabolik
Sedasi	Ya	Ya	Efek depresan susunan saraf pusat (SSP) dapat saling tumpang tindih dan memengaruhi fungsi sehari-hari
Interaksi farmakokinetik	Minimal	Minimal	Risiko utama lebih bersifat farmakodinamik
Bukti langsung kombinasi	Sangat terbatas	Sangat terbatas	Belum dapat disimpulkan apakah efek metabolik bersifat aditif/sinergistik atau netral
Keterbatasan bukti	Data terutama monoterapi	Data terutama monoterapi	Mebutuhkan penelitian khusus kombinasi
Implikasi klinis	Monitor berat badan dan parameter metabolik	Gunakan dosis efektif terendah	Kombinasi memerlukan skrining dan <i>follow-up</i> lebih ketat

Implikasi Klinis terhadap Pemantauan Metabolik

Temuan pada kasus ini menegaskan bahwa keberhasilan terapi tidak hanya ditentukan oleh perbaikan gejala psikiatri, tetapi juga oleh kemampuan mempertahankan pengobatan tanpa menimbulkan masalah metabolik baru. Kenaikan berat badan yang relatif cepat, peningkatan nafsu makan, serta kenaikan HbA1c hingga menyentuh angka 5,6% merupakan sinyal awal (indikator pergeseran glikemik subklinis) yang menandai perlunya evaluasi ulang terhadap regimen terapi dan strategi pemantauan. Kasus ini membuktikan bahwa

sensitivitas metabolik seluler tetap dapat aktif secara progresif dan memicu resistensi insulin perifer, meskipun komponen ajuvan seperti asam valproat hanya diberikan dalam dosis rendah (150 mg/hari). Dalam praktik klinis, khususnya pada pasien dengan beban psikososial yang tinggi atau faktor risiko kardiometabolik, perubahan metabolik tersebut berpotensi menjadi sumber distres tambahan yang dapat memengaruhi kepatuhan (*adherence*) dan keberlanjutan terapi.

Sebelum memulai terapi kombinasi ini, evaluasi awal (*baseline*) yang ideal sebaiknya mencakup berat badan, IMT, lingkaran pinggang, tekanan darah, parameter glikemik (khususnya HbA1c untuk mendeteksi tren fluktuasi jangka panjang), profil *lipid*, fungsi hati, serta hitung darah lengkap (McIntyre et al., 2024; World Health Organization, 2023). Pada perempuan usia reproduktif, penggunaan asam valproat juga memerlukan konseling mengenai kontrasepsi dan diskusi manfaat–risiko yang memadai (World Health Organization, 2023). Pemantauan berat badan dan perubahan nafsu makan sangat dianjurkan untuk dinilai secara ketat sejak 2–4 minggu pertama terapi. Sementara itu, parameter HbA1c dapat dievaluasi kembali secara serial dalam 6–12 minggu pertama—atau bahkan bisa dilakukan lebih awal apabila klinisi mendapati adanya kenaikan berat badan yang masif dan bermakna secara klinis pada fase awal pengobatan.

Dari perspektif praktis, pendekatan yang paling relevan pada kasus seperti ini adalah mempertahankan manfaat klinis (perbaikan psikiatri) yang telah dicapai sekaligus memperketat pemantauan metabolik secara proaktif sejak awal pengobatan. Apabila kenaikan berat badan berlanjut atau hasil evaluasi serial HbA1c menunjukkan tren peningkatan yang mendekati ambang prediabetes, regimen terapi perlu ditinjau ulang bersama pasien. Strategi ini dilakukan dengan mempertimbangkan keseimbangan manfaat dan risiko, penggunaan dosis efektif terendah, serta pemenuhan intervensi tambahan seperti konseling nutrisi atau modifikasi terapi beralih ke obat dengan profil metabolik yang lebih netral.

Pendekatan multidisiplin yang melibatkan psikiater, dokter spesialis penyakit dalam (khususnya endokrinologi), serta ahli gizi dapat membantu mengoptimalkan luaran klinis sekaligus meminimalkan beban metabolik jangka panjang. Dengan mempertimbangkan adanya potensi sinergisme dan tumpang tindih efek metabolik pada tingkat seluler antara mirtazapine dan asam valproat, penerapan skrining serta pemantauan yang terstruktur menjadi bagian tidak terpisahkan dari tata laksana pasien secara komprehensif; rekomendasi praktis yang dapat diterapkan dalam klinik dirangkum pada Tabel 5.

Tabel 5. Rekomendasi Skrining dan Pemantauan pada Terapi Kombinasi Mirtazapine–Asam Valproat

Waktu	Pemeriksaan	Tujuan
Sebelum terapi	Berat badan, IMT, lingkaran pinggang, tekanan darah, glukosa puasa atau HbA1c, profil <i>lipid</i> , fungsi hati, hitung darah lengkap	Menetapkan <i>baseline</i> metabolik dan keamanan obat
Sebelum valproat pada perempuan usia reproduktif	Riwayat kehamilan, status kehamilan, konseling kontrasepsi	Mengurangi risiko teratogenik valproat (Martin et al., 2009; U.S. Food and Drug Administration, 2016)
2–4 minggu pertama	Berat badan, nafsu makan, kualitas tidur, sedasi, keluhan gastrointestinal	Deteksi dini efek sedatif dan oreksigenik
6–12 minggu	Berat badan, IMT, lingkaran pinggang, glukosa/HbA1c, <i>lipid</i>	Menilai tren metabolik awal

Waktu	Pemeriksaan	Tujuan
3 bulan dan seterusnya	Parameter metabolik dan tolerabilitas pengobatan sesuai risiko	Menilai keamanan jangka menengah dan panjang

KESIMPULAN

Terapi kombinasi mirtazapine dan asam valproat pada pasien depresi dengan insomnia dapat memberikan perbaikan gejala psikiatri yang bermakna, namun juga dapat disertai kenaikan berat badan dan perubahan parameter metabolik sejak fase awal pengobatan. Berdasarkan studi terdahulu, baik mirtazapine maupun asam valproat memiliki potensi kontribusi terhadap peningkatan nafsu makan, berat badan, serta perubahan parameter glikemik melalui mekanisme yang berbeda namun dapat saling tumpang tindih, sehingga interpretasi perubahan metabolik pada penggunaan kombinasi menjadi tidak sederhana dan harus mempertimbangkan kontribusi multifaktorial. Pada kasus ini, perubahan klinis berupa perbaikan gejala psikiatri disertai peningkatan berat badan dan HbA1c dalam rentang normoglikemik menunjukkan perlunya kewaspadaan terhadap efek metabolik sejak fase awal terapi. Oleh karena itu, dalam praktik klinis, skrining metabolik awal, pemantauan antropometri dan HbA1c secara berkala, konseling pasien, serta penilaian manfaat–risiko individual merupakan komponen penting untuk menjaga keseimbangan antara efektivitas terapi dan keamanan metabolik.

DAFTAR PUSTAKA

- Belcastro, V., D'Egidio, C., Striano, P. dan Verrotti, A. (2013) 'Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment', *Epilepsy Research*, 107(1-2), hlm. 1–8.
- Biton, V. (2003) 'Clinical pharmacology and mechanism of action of valproate', *Epilepsia*, 44(Suppl 4), hlm. 9–17.
- Ghodke-Puranik, R., Shinnar, S. dan Birnbaum, A.K. (2024) 'Valproic Acid', dalam *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Hassanein, E.H.M., Althagafy, H.S., Baraka, M.A., Abd-Alhameed, E.K. dan Ibrahim, I.M. (2024) 'Pharmacological update of mirtazapine: a narrative literature review', *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(5), hlm. 2603–2619.
- Hennings, J.M., Heel, S., Lechner, K., Uhr, M., Dose, T., Schaaf, L., et al. (2019) 'Effect of mirtazapine on metabolism and energy substrate partitioning in healthy men', *JCI Insight*, 4(1), e123786.
- Hollander, E., Tracy, K.A. dan Swann, A.C. (2003) 'Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in impulsivity and affective instability', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(Suppl 4), hlm. 32–41.
- Jilani, T.N., Gibbons, J.R. dan Faizy, R.M. (2025) 'Mirtazapine', dalam *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Kamp, C.B., Petersen, J.J., Faltermeier, P., Juul, S., Sillassen, C.D.B., Siddiqui, F., et al. (2025) 'The risks of adverse events with mirtazapine for adults with major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis', *BMC Psychiatry*, 25(67).
- Kumar, M., Chandra, S., Kapoor, A.K., Singh, H.K., Agarwal, S. dan Yaduvanshi, R. (2016) 'Short term comparative evaluation of metabolic adverse effects profile of mirtazapine versus paroxetine in patients suffering from depression', *International Journal of Contemporary Medical Research*, 3(5), hlm. 1511–1517.
- Laimer, M., Ebenbichler, C.F., Kaser, S., Sandhofer, A., Weiss, H., Nehoda, H., et al. (2006) 'Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(3), hlm. 421–424.
- Lechner, K., Fanni, G., Stangl, H., Mörtl, S., Holasek, S.J., Maget, A., et al. (2023) 'Weight-gain independent effect of mirtazapine on fasting plasma lipids in healthy men', *Journal of Psychiatric Research*, 162, hlm. 12–19.

- Martin, C.K., Han, H., Anton, S.D., Greenway, F.L. dan Smith, S.R. (2009) 'Effect of valproic acid on body weight, food intake, physical activity and hormones: results of a randomized controlled trial', *Journal of Psychopharmacology*, 23(7), hlm. 814–825.
- McIntyre, R.S., Kwan, A.T.H., Rosenblat, J.D., Teopiz, K.M. dan Mansur, R.B. (2024) 'Psychotropic drug-related weight gain and its treatment', *The American Journal of Psychiatry*, 181(1), hlm. 26–38.
- Nazim, S., Asha, S. dan Babu, M. (2024) 'Effect of mirtazapine on weight and metabolic profile among psychiatric patients: a prospective observational study from South India', *Kerala Journal of Psychiatry*, 37(1), hlm. 385–390.
- Pylvänen, V., Pakarinen, A., Knip, M. dan Isojärvi, J. (2006) 'Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy', *Epilepsy & Behavior*, 8(3), hlm. 643–648.
- Riemann, D., Krone, L.B., Wulff, K. dan Nissen, C. (2020) 'Sleep, insomnia, and depression', *The Lancet Psychiatry*, 7(7), hlm. 628–637.
- U.S. Food and Drug Administration (2016) *Depakene (valproic acid) capsules and oral solution [prescribing information]*. Silver Spring (MD): FDA.
- U.S. Food and Drug Administration (2020) *Remeron SolTab (mirtazapine) orally disintegrating tablets, for oral use [prescribing information]*. Silver Spring (MD): FDA.
- Verrotti, A., D'Egidio, C., Mohn, A., Coppola, G. dan Chiarelli, F. (2011) 'Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications', *Obesity Reviews*, 12(5), hlm. e32-e43.
- Winokur, A., DeMartinis, N.A., McNally, D.P., Gary, K.A. dan Cormier, J.L. (2003) 'Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(10), hlm. 1224–1229.
- World Health Organization (2023) *Statement on the risks associated with use of valproic acid in women and girls of childbearing potential*. Geneva: World Health Organization.
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Parikh, S.V., Schaffer, A., Bond, D.J., Frey, B.N., et al. (2018) 'Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders guidelines for the management of patients with bipolar disorder', *Bipolar Disorders*, 20(2), hlm. 97–170.