

## Faktor yang Mempengaruhi Respon Terapi Gangguan Ansietas dengan Alprazolam

*Factors Associated with Therapeutical Response of Anxiety Disorder with Alprazolam*

Ni Nyoman Yudianti Mendra<sup>1</sup>, Zullies Ikawati<sup>2\*</sup>, Cecep Sugeng Kristanto<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>3</sup> Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Zullies Ikawati: Email: zullies\_ikawati@ugm.ac.id

Submitted: 01-06-2021

Revised: 29-06-2021

Accepted: 29-06-2021

### ABSTRAK

Tujuan utama terapi ansietas yakni mencapai remisi dan mencegah terjadinya kekambuhan. Dalam praktek klinik remisi lebih sulit untuk dicapai, sehingga tujuan terapi yang lebih diharapkan ialah ketercapaian respon terapi. Berkaitan dengan hal tersebut, pilihan terapi untuk gangguan ansietas mempertimbangkan beberapa faktor. Salah satu terapi yang umum digunakan untuk menangani ansietas yakni golongan benzodiazepin khususnya alprazolam. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara beberapa faktor terkait yang meliputi usia, jenis kelamin, penggunaan obat lain, dosis alprazolam, dan riwayat penyalahgunaan obat dengan ketercapaian respon terapi pasien dengan gangguan ansietas dengan terapi alprazolam. Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional*. Pengambilan data secara retrospektif pada rekam medis dan kartu pengobatan pasien rawat jalan dengan gangguan ansietas periode Januari 2018 – Oktober 2020 di RS Bethesda Yogyakarta. Respon terapi berupa perbaikan gejala dan kondisi pasien selama 6 bulan penggunaan alprazolam yang tertera pada data rekam medis berdasarkan penilaian dokter spesialis kedokteran jiwa. Jumlah subjek penelitian yakni 84 pasien yang terdiri atas 39 subjek dengan perbaikan dan 45 subjek belum menunjukkan perbaikan. Berdasarkan hasil uji *Chi-Square* dan *Fisher's Exact test*, faktor penggunaan obat lain dan dosis alprazolam yang mempengaruhi respon terapi. Kombinasi dengan antidepresan (RR 2,308; 95%CI 1,387-3,840) dan penggunaan alprazolam dosis rendah (RR 2,151; 95% CI 1,508-3,067) memiliki kecenderungan menunjukkan perbaikan terhadap respon terapi.

**Kata kunci:** alprazolam; gangguan ansietas; respon terapi

### ABSTRACT

Goal therapy in anxiety disorder are to achieve complete remission and prevent relapse. In the clinical practice remission was more complicated to achieved, it more applicable if using therapeutical responses as a target. Related to this goal, management of anxiety consider some factors. One of common therapy to treat anxiety is benzodiazepine especially alprazolam. This study was conducted to determine the association between related factors include ages, gender, co-therapy, dose of alprazolam, and history of drug abuse with therapeutical responses in anxiety disorder. This was an observational study using cross sectional design. Data were collected retrospectively by tracing the medical records and patient's medical card in outpatients with anxiety disorder between January 2018 – October 2020 that conducted in Bethesda Yogyakarta hospital. Therapeutical responses include symptom improvement during 6 months of alprazolam therapy that listed on medical records based on clinician assessment. The data from 84 outpatients showed that 39 subjects were improved and 45 were not. Based on chi square and fisher exact test, co-therapy and dose of alprazolam associated with therapeutical responses. Combination with antidepressant (RR 2,308; 95%CI 1,387-3,840) and low dose of alprazolam factors (RR 2,151; 95% CI 1,508-3,067) tends to show improvement in therapeutical responses.

**Keywords:** alprazolam; anxiety disorder; therapeutical responses

## PENDAHULUAN

Gangguan ansietas merupakan sinyal yang mengingatkan seseorang terkait bahaya yang mengancam dan mempersiapkan individu untuk mengatasi bahaya tersebut (Sadock et al., 2015). Proporsi populasi global dengan ansietas pada tahun 2015 diestimasi mencapai 3,6% atau sekitar 264 juta jiwa, yang cenderung dialami oleh kaum wanita sebesar 4,6% (WHO, 2017). Berdasarkan riset kesehatan dasar tahun 2018, prevalensi gangguan mental emosional di Indonesia meningkat secara signifikan dari data di tahun 2013 yakni sebesar 38,7%. Daerah Istimewa Yogyakarta menempati posisi 20 dengan kasus terbanyak di Indonesia (Kemenkes RI, 2018).

Pilihan terapi untuk gangguan ansietas memperhatikan beberapa faktor di antaranya preferensi pasien, motivasi pasien, tingkat keparahan penyakit, ketersediaan terapi, respon pasien sebelum menjalani terapi, dan penyakit penyerta. Salah satu terapi untuk menangani ansietas yakni benzodiazepin. Benzodiazepin memiliki onset aksi yang cepat jika dibandingkan dengan antidepresan sehingga efektif untuk menangani ansietas akut atau agitasi (Locke, 2015). Alprazolam merupakan salah satu golongan benzodiazepin yang paling umum diresepkan untuk menangani ansietas dan gangguan panik (Chowdhury et al., 2016; Iii et al., 2013). Alprazolam lebih dipilih karena memiliki onset cepat dibandingkan golongan ansiolitik lainnya. Alprazolam membutuhkan waktu 1,8 jam untuk mencapai kadar puncak, dengan waktu paruh eliminasi berkisar antara 10-18 jam. Selain faktor tersebut, alprazolam mengungguli karena ketersediaan yang banyak serta harga yang murah (Chowdhury et al., 2016).

Luaran klinik dari gangguan ansietas dapat dibedakan menjadi 2 yakni respon terapi dan remisi. Seseorang dikatakan merespon jika menunjukkan tanda-tanda pengurangan gejala atau perbaikan namun belum mencapai resolusi atau bebas gejala (Sadock et al., 2015). Sementara remisi didefinisikan sebagai kondisi bebas gejala atau hampir bebas gejala dan kembali ke level fungsional premorbid (sebelum terdiagnosa gangguan ansietas). Berdasarkan penelitian pada *Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study* (CAMS), angka ketercapaian remisi secara signifikan lebih rendah dibandingkan angka ketercapaian respon terapi (Ginsburg et al., 2011). Beberapa penelitian

telah mengemukakan faktor resiko dari ketercapaian respon terapi dan remisi di antaranya status ekonomi yang lebih baik, tingkat keparahan gangguan yang lebih rendah (Denys & de Geus, 2005), onset usia yang lebih tua saat terdiagnosa (Kelly & Mezuk, 2017), penyakit penyerta (Rodriguez et al., 2006), penambahan pregabalin pada pasien *Generalized Anxiety Disorder* (GAD) yang tidak merespon dengan SSRI/SNRI (Rickels et al., 2012), tingkat pendidikan yang lebih tinggi, kepercayaan diri yang lebih baik, tingkat kesulitan hidup yang lebih rendah serta populasi wanita (Batelaan et al., 2009). Namun hasil dari studi tersebut, tidak spesifik mengacu pada terapi anti ansietas yang diterima pasien. Sejauh ini belum terdapat penelitian yang membahas terkait faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan respon pada gangguan ansietas dengan terapi benzodiazepin khususnya alprazolam.

Dalam praktek klinik, peresepan alprazolam sebagai anti ansietas tergolong cukup tinggi. Tidak hanya diberikan untuk mengatasi kondisi akut, peresepan alprazolam dilanjutkan sebagai terapi pemeliharaan jangka panjang. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini ingin mengetahui hubungan antara faktor usia, jenis kelamin, penggunaan obat lain, dosis, dan riwayat penyalahgunaan obat terhadap respon terapi pasien gangguan ansietas dengan terapi alprazolam. Sehingga dapat diketahui faktor-faktor yang berperan terhadap ketercapaian respon terapi pada gangguan ansietas.

## METODE

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan metode *consecutive sampling*. Penelitian dilaksanakan di bagian rekam medis dan Instalasi Farmasi RS Bethesda Yogyakarta pada Oktober-November 2020. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RS Bethesda Yogyakarta dalam surat Keterangan Layak Etik bernomor 105/KEPK-RSB/VIII/20.

### Subjek Penelitian

Pengambilan data bersumber dari rekam medis dan kartu pengobatan pasien rawat jalan dengan gangguan ansietas per Januari 2018 hingga Oktober 2020. Populasi penelitian adalah

seluruh pasien rawat jalan dengan gangguan ansietas yang memenuhi kriteria inklusi yakni dalam rentang usia  $\geq 18$  hingga  $\leq 65$  tahun serta mengonsumsi alprazolam sebagai anti ansietas selama minimal 6 bulan. Pasien dengan kondisi hamil, menyusui, memiliki gangguan medis berat (gangguan jantung, gangguan ginjal, HIV, dan kanker), dengan riwayat atau sedang mengalami gangguan jiwa lain (bipolar, skizofren, *obsessive compulsive disorder*, gangguan fungsi seksual, dan delirium), serta pasien yang sedang menjalani psikoterapi dieksklusi dari penelitian. Berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan, diperoleh subjek penelitian sejumlah 84 pasien.

### Tahap Penelitian

Data rekam medis yang sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan, didokumentasikan menggunakan instrumen pengambilan data. Luaran klinik berupa efektivitas terapi dinilai berdasarkan respon terapi berupa perbaikan gejala dan kondisi yang dialami pasien selama 6 bulan terapi alprazolam. Perbaikan dapat berupa kondisi yang lebih stabil, berkurangnya gejala, dapat beraktivitas seperti sedia kala, dan kualitas tidur yang lebih baik. Gejala perbaikan tersebut tertera pada data rekam medis yang merupakan hasil penilaian dokter spesialis kedokteran jiwa.

Data karakteristik pasien yang meliputi usia, jenis kelamin, penggunaan obat lain, dosis alprazolam, serta riwayat penyalahgunaan obat diperoleh dari rekam medis serta kartu pengobatan pasien.

### Analisis Data

Analisis data dalam penelitian ini berupa analisis deskriptif dan analisis hubungan. Analisis deskriptif atau univariat ditujukan untuk mengetahui karakteristik subjek penelitian. Data karakteristik selanjutnya disusun dalam tabel deskriptif dan disajikan dalam bentuk kategori dan numerik. Data yang bersifat kategori disajikan dalam bentuk proporsi (%) terhadap total sampel penelitian, sementara data yang bersifat numerik disajikan dalam bentuk rata-rata  $\pm$  standar deviasi (SD).

Analisis hubungan dilakukan untuk mengetahui hubungan antara faktor usia, jenis kelamin, penggunaan obat lain, dosis alprazolam, serta riwayat penyalahgunaan obat terhadap respon terapi alprazolam. Analisis hubungan menggunakan uji *Chi-Square* serta

*Fisher's Exact Test* dengan tingkat kepercayaan 95%. Uji *Fisher's Exact Test* digunakan apabila syarat uji *Chi-Square* tidak terpenuhi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Pasien

Berdasarkan hasil penelaahan data rekam medis per Januari 2018-Oktobre 2020 serta seleksi dari kriteria yang telah ditetapkan, diperoleh sejumlah 84 subjek gangguan ansietas dengan terapi alprazolam. Adapun data karakteristik subjek tersaji pada tabel I.

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui 48 dari 84 subjek mendapatkan terapi obat lain selain alprazolam. Peneliti membatasi jenis obat yang disertakan pada penelitian ialah obat lain yang digunakan oleh pasien secara rutin selama 6 bulan bersamaan dengan alprazolam, yang dapat mempengaruhi luaran ansietas. Adapun golongan obat tersebut di antaranya antidepresan, antipsikotik, analgesik opioid, antikonvulsan, antimuskarinik, dan non benzodiazepin. Dalam penelitian Brady dan kawan-kawan tahun 2013, dikemukakan bahwa 17,7% responden dengan penyalahgunaan obat, dalam 12 bulan terakhir memiliki gejala gangguan ansietas (Brady et al., 2013). Sependapat dengan hal tersebut, Goodwin dan Stein menyatakan bahwa adanya riwayat penyalahgunaan obat di masa lalu dapat memprediksi timbulnya gangguan panik, fobia sosial, dan agorafobia (Goodwin & Stein, 2013). Sesuai dengan persebaran subjek pada penelitian ini, pasien ansietas dengan riwayat penyalahgunaan lebih mendominasi dibandingkan tanpa riwayat. Adapun obat dan zat yang pernah disalahgunakan di antaranya berupa ganja, sabu, miras, benzodiazepin, putaw, tembakau gorilla, serta ekstasi. Umumnya tiap pasien memiliki riwayat penyalahgunaan pada lebih dari 1 zat, dengan proporsi penggunaan terbanyak ialah ganja dan sabu. Berdasarkan survei yang dilakukan oleh National Survey on Drug Use and Health di tahun 2015, menyebutkan bahwa ganja menjadi zat atau obat dengan persentase penyalahgunaan tertinggi di Amerika Serikat. Sekitar 22,2 juta warga dalam rentang usia 12 tahun ke atas menggunakan ganja sebagai rekreasi (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2016). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa penggunaan rutin atau penghentian penggunaan ganja dapat

Tabel I. Data karakteristik pasien gangguan ansietas

Karakteristik Pasien	Pasien Ansietas (n = 84 orang)
Usia ( $\bar{X} \pm SD$ )	32,43 $\pm$ 10,65
Jenis Kelamin n (%)	
Laki-laki	66 (78,6)
Perempuan	18 (21,4)
Penggunaan Obat Lain n (%)	48 (57,1)
Dosis Alprazolam n (%)	
0,25-0,75 mg	9 (10,7)
1-2 mg	75 (89,3)
Riwayat Penyalahgunaan Obat n (%)	
Dengan Riwayat	48 (57,1)
Tanpa Riwayat	36 (42,9)

menginduksi kejadian gangguan ansietas (Bonn-Miller & Moos, 2009; Campbell et al., 2020; Kedzior & Laeber, 2014).

#### Gambaran Luaran Klinik

Dari total 84 subjek, sejumlah 39 subjek mengalami perbaikan dalam kurun waktu 6 bulan. Perbaikan kondisi rata-rata muncul pada hari ke 43 pemakaian alprazolam. Perbaikan dapat berupa kondisi lebih stabil, berkurangnya gejala, dapat beraktivitas seperti sedia kala, dan kualitas serta durasi tidur lebih baik

#### Analisis Faktor yang Diduga Berhubungan dengan Respon Terapi Alprazolam

Informasi mengenai hasil analisis hubungan tertera pada tabel II.

Berdasarkan hasil uji Chi-Square, diketahui faktor penggunaan obat lain serta dosis alprazolam memiliki hubungan dengan respon terapi dengan nilai  $p < 0,05$ . Pemberian kombinasi obat cenderung memberikan perbaikan respon (RR 1,909; 95%CI 1,104-3,300). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rickles dan kawan-kawan pada pasien GAD yang tidak merespon terapi SSRI/SNRI. Penambahan terapi pregabalin pada pasien tersebut, menunjukkan perbaikan respon jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (Rickles et al., 2012). Adapun penjabaran obat lain yang digunakan subjek dan hubungannya terhadap respon terapi tertera pada tabel III.

Golongan antidepresan dan antipsikotik mayoritas digunakan pada penelitian ini sebagai kombinasi dengan alprazolam. Antidepresan merupakan farmakoterapi lini pertama dalam menangani gangguan ansietas (Locke, 2015).

Antidepresan memiliki respon yang tertunda, di mana efek muncul setelah 2-4 minggu terapi (pada beberapa kasus mencapai hingga 6 minggu), sehingga dalam praktik klinik kerap ditambahkan agen benzodiazepin (Bandelow et al., 2017). Pemberian kombinasi antidepresan pada subjek penelitian ini memberikan respon membaik pada 54,17% subjek dengan penggunaan obat lain. Berdasarkan uji *Chi-Square*, diperoleh nilai  $p = 0,01$  yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kombinasi antidepresan dengan respon terapi gangguan ansietas. Subjek yang menerima kombinasi dengan antidepresan memiliki kecenderungan 2,308 kali lipat menunjukkan respon membaik dibandingkan kombinasi dengan agen lainnya. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pollack dan kawan-kawan yang menyatakan bahwa kombinasi antara antidepresan dan benzodiazepin dianggap lebih efektif dibandingkan antidepresan tunggal (Pollack et al., 2003). Dalam suatu *systematic review* dinyatakan bahwa resiko kejadian kekambuhan lebih tinggi pada pasien yang menghentikan pengonsumsi agen antidepresan (OR 3,11; 95%CI 2,48-3,89), di mana onset kejadian kekambuhan lebih singkat (*hazard ratio* 2,63; 95%CI 2,58-5,10;  $n = 11$  studi). Dengan kata lain pasien yang berhenti mengonsumsi antidepresan sebagai terapi pemeliharaan, menunjukkan resiko kejadian kekambuhan yang lebih besar dibandingkan pasien yang tetap mengonsumsi antidepresan (Batelaan et al., 2017).

Selain antidepresan, antipsikotik menempati posisi kedua dengan persebaran terbanyak pada penelitian ini. Antipsikotik

**Tabel II. Hubungan antara masing-masing faktor terhadap respon terapi alprazolam**

Karakteristik Pasien	Membaik (n = 39)	Belum Membaik (n = 45)	Nilai P	Nilai RR	95%CI
<b>Usia n (%)</b>					
18-30 tahun	19	24	0,839*	0,960	0,572 - 1,434
31-65 tahun	20	21			
<b>Jenis Kelamin n (%)</b>					
Laki-laki	30	36	0,939*	0,909	0,534-1,548
Perempuan	9	9			
<b>Penggunaan Obat Lain n (%)</b>	28	20	0,021*	1,909	1,104-3,300
<b>Dosis Alprazolam</b>					
0,25-0,75 mg	8	1	0,011**	2,151	1,508-3,067
1-2 mg	31	44			
<b>Riwayat penyalahgunaan obat</b>					
Dengan Riwayat	18	30	0,094*	0,643	0,407-1,016
Tanpa Riwayat	21	15			

Keterangan : \*: *Chi-square*; \*\*: *Fisher's exact test*

**Tabel III. Analisis hubungan jenis golongan obat terhadap respon terapi pada gangguan ansietas**

Golongan Obat	Membaik (n=28) n (%)	Belum membaik (n=20) n (%)	Nilai P	RR	95%CI
Antidepresan	26 (92,86)	13 (65)	0,01*	2,308	1,387-3,840
Antipsikotik	8 (28,57)	8 (40)	0,968*	1,097	0,630-1,910
Analgesik Opioid	0 (0)	1 (5)	1,0**	NA	NA
Antikonvulsan	1 (3,57)	0 (0)	0,464**	2,184	1,728-2,760
Antimuskarinik	1 (3,57)	4 (20)	0,366**	0,416	0,071-2,436
Non Benzodiazepin	1 (3,57)	0 (0)	0,464**	2,184	1,728-2,760

Keterangan : \*: *Chi-square*; \*\*: *Fisher's exact test*

memberikan onset cepat layaknya alprazolam, namun tidak menyebabkan ketergantungan dan gejala putus obat (Hershenberg et al., 2014). Berdasarkan uji *Chi-Square*, diperoleh nilai p = 0,968 yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara kombinasi antipsikotik dengan respon terapi.

Terdapat beberapa subjek penelitian dengan kombinasi pada lebih dari 2 agen. Adapun penjabarannya tertera pada tabel IV.

Sejumlah 11 subjek menerima kombinasi antidepresan dengan agen lain seperti antipsikotik, antimuskarinik atau antikonvulsan. Salah satu contohnya yakni kombinasi antara trifluoperazin, amitriptilin, dan alprazolam. Dari

hasil penelusuran dengan *Medscape interaction checker*, kombinasi ketiganya dapat menimbulkan interaksi berupa perpanjangan interval QT dari kombinasi antara trifluoperazin dan amitriptilin, serta peningkatan efek sedasi ketika dikombinasikan bersama dengan alprazolam. Pada pasien dengan gangguan jantung seperti aritmia, penggunaan kombinasi agen tersebut perlu diwaspadai karena beresiko menyebabkan *Torsades de Pointes* (TDP) (Preston, 2015). Kombinasi lainnya melibatkan antara fluoksetin, karbamazepin, dan alprazolam. Kombinasi ketiganya dapat menimbulkan beberapa interaksi karena dimetabolisme oleh enzim yang sama pada hati

**Tabel IV. Prevalensi penggunaan obat lain pada pasien gangguan ansietas di RS Bethesda Yogyakarta**

Jenis Obat	Total subjek dengan penggunaan obat lain (n =48) n (%)	Membaik (n = 28) n (%)	Belum membaik (n = 20) n (%)
Antidepresan	28 (58,33)	18 (64,29)	10 (50)
Antidepresan + Antipsikotik	8 (16,67)	6 (21,43)	2 (20)
Antidepresan + Antipsikotik + Antimuskarinik	2 (4,17)	1 (3,57)	1 (5)
Antidepresan + Antikonvulsan	1 (2,08)	1 (3,57)	0 (0)
Antipsikotik	3 (6,25)	1 (3,57)	2 (20)
Antipsikotik + Antimuskarinik	3 (6,25)	0 (0)	3 (15)
Analgesik opioid	1 (2,08)	0 (0)	1 (5)
Non Benzodiazepin	1 (2,08)	1 (3,57)	0 (0)

yakni CYP 3A4. Karbamazepin dapat menurunkan efek alprazolam dengan menginduksi enzim CYP 3A4 serta fluoksetin dapat meningkatkan kadar karbamazepin dengan menghambat kerja enzim CYP 3A4 (Preston, 2015). Penggunaan obat lain mempengaruhi aksi dari alprazolam, hal tersebut dapat mempengaruhi respon terapi dan efek samping yang muncul pada pasien. Adanya kombinasi antara alprazolam dan agen lain efektif untuk memberikan perbaikan pada pasien gangguan ansietas, namun di sisi lain pemberiannya perlu dilakukan pemantauan oleh apoteker sehingga mencegah efek yang tidak diinginkan.

Merujuk pada tabel II, faktor lain dengan nilai  $p < 0,05$  ialah dosis alprazolam. Dosis alprazolam yang dikonsumsi oleh pasien per hari bervariasi antara 0,25-2 mg, yang diklasifikasikan menjadi 2 kategori yakni dosis rendah (0,25-0,75 mg) serta dosis menengah (1-2 mg) (Amirullah, 2019). Sebagian besar subjek penelitian mendapatkan alprazolam dengan dosis menengah, dan tidak terdapat satupun subjek yang menerima dosis harian lebih dari 2 mg.

Berdasarkan hasil *Fisher's exact test*, menyatakan bahwa terdapat hubungan signifikan antara dosis alprazolam dengan respon terapi. Kelompok yang menerima dosis 0,25-0,75 mg memiliki kecenderungan 2,151 kali lipat mengalami perbaikan dibandingkan kelompok yang menerima dosis 1-2 mg. Pasien yang terdiagnosa gangguan ansietas dengan gejala yang tidak lebih buruk, umumnya

diresepkan alprazolam dosis rendah. Pasien dengan dosis rendah cenderung memberikan prognosis kondisi yang lebih baik. Dari 9 pasien yang menerima dosis rendah, 8 (88,89%) di antaranya menunjukkan perbaikan. Sementara pada pasien yang menerima dosis 1-2 mg, hanya 31 (41,3%) dari total 75 pasien yang menunjukkan perbaikan. Penggunaan dosis tinggi dalam jangka waktu panjang dapat menginduksi kejadian ketergantungan terhadap benzodiazepin (Lader, 2012). Apabila pasien menggunakan kombinasi terapi bersama dengan antidepresan, penggunaan benzodiazepin dengan dosis rendah terbukti dapat mencegah agitasi dan peningkatan respon cemas (Pollack et al., 2003).

Faktor-faktor lainnya seperti usia, jenis kelamin, dan riwayat penyalahgunaan obat memiliki nilai  $p > 0,05$  yang menunjukkan tidak terdapatnya hubungan signifikan dengan respon terapi pasien. Pada penelitian ini penilaian respon terapi hanya bersifat subjektif berdasarkan pandangan dokter spesialis kedokteran jiwa. Penulis menyarankan untuk penelitian lebih lanjut agar dalam penilaian respon terapi menggunakan alat ukur yang tervalidasi seperti *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A).

#### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui hanya faktor penggunaan obat lain dan dosis alprazolam yang mempengaruhi respon terapi pasien gangguan ansietas dengan terapi alprazolam. Berdasarkan faktor penggunaan

obat lain, kombinasi dengan antidepresan memiliki kecenderungan 2,308 kali lipat memberikan respon membaik dibandingkan agen lain. Sementara itu untuk faktor dosis, alprazolam dengan dosis rendah yakni 0,25-0,75 mg memiliki kecenderungan 2,151 kali lipat memberikan respon membaik dibandingkan kelompok yang menerima dosis 1-2 mg.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada bagian Rekam Medis dan Instalasi Farmasi RS Bethesda Yogyakarta yang telah mendukung keberlangsungan penelitian dan pengambilan data penelitian.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Amirullah, A. (2019). *Pengaruh Penggunaan Alprazolam On-Label dan Off-Label Terhadap Outcome Klinik* [Tesis, M.Sc]. Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada.
- Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of Anxiety Disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 15.
- Batelaan, N. M., Bosman, R. C., Muntingh, A., Scholten, W. D., & Huijbregts, K. M. (2017). Risk of Relapse After Antidepressant Discontinuation in Anxiety Disorders, Obsessive-Compulsive Disorder, and Post-Traumatic Stress Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Relapse Prevention Trials. *British Medical Journal*, 358, 12.
- Batelaan, N. M., de Graaf, R., Penninx, B. W. J. H., van Balkom, A. J. L. M., Vollebergh, W. A. M., & Beekman, A. T. F. (2009). The 2-Year Prognosis of Panic Episodes in The General Population. *Psychological Medicine*, 40(1), 147-157.
- Bonn-Miller, M. O., & Moos, R. H. (2009). Marijuana Discontinuation, Anxiety Symptoms, and Relapse to Marijuana. *Addictive Behaviors*, 34(9), 782-785.
- Brady, K. T., Haynes, L. F., Hartwell, K. J., & Killeen, T. K. (2013). Substance Use Disorders and Anxiety: A Treatment Challenge for Social Workers. *Social Work in Public Health*, 28(3-4), 407-423.
- Campbell, A., Bailey, S. R., Hoffman, K. A., Ponce-Terashima, J., Fankhauser, K., Marino, M., & McCarty, D. (2020). Associations between Psychiatric Disorders and Cannabis-Related Disorders Documented in Electronic Health Records. *Journal of Psychoactive Drugs*, 52(3), 228-236.
- Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2016). *2015 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables* (p. 3263). Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Behavioral Health Statistics and Quality.
- Chowdhury, Z. S., Morshed, M. M., Shahriar, M., Bhuiyan, M. A., Islam, S. Mohd. A., & Bin Sayeed, M. S. (2016). The Effect of Chronic Alprazolam Intake on Memory, Attention, and Psychomotor Performance in Healthy Human Male Volunteers. *Behavioural Neurology*, 2016, 1-9.
- Denys, D., & de Geus, F. (2005). Predictors of Pharmacotherapy Response in Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 7(4), 252-257.
- Ginsburg, G. S., Kendall, P. C., Sakolsky, D., Compton, S. N., Piacentini, J., Albano, A. M., Walkup, J. T., Sherrill, J., Coffey, K. A., Rynn, M. A., Keeton, C. P., McCracken, J. T., Bergman, L., Iyengar, S., Birmaher, B., & March, J. (2011). Remission After Acute Treatment in Children and Adolescents with Anxiety Disorders: Findings from the CAMS. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 79(6), 806-813.
- Goodwin, R. D., & Stein, D. J. (2013). Anxiety Disorders and Drug Dependence: Evidence on Sequence and Specificity Among Adults. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(3), 167-173.
- Hershenberg, R., Gros, D. F., & Brawman-Mintzer, O. (2014). Role of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *CNS Drugs*, 28(6), 519-533.
- Iii, C. E. G., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2013). *Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects*. 13(2), 10.
- Jung, M. E., Metzger, D. B., & Hall, J. (2020). The Long-Term but Not Short-Term Use of Benzodiazepine Impairs Motoric Function and Upregulates Amyloid  $\beta$  in Part Through the Suppression of

- Translocator Protein. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 191, 172873.
- Kedzior, K. K., & Laeber, L. T. (2014). A Positive Association Between Anxiety Disorders and Cannabis Use or Cannabis Use Disorders in the General Population- a Meta-Analysis of 31 Studies. *BMC Psychiatry*, 14(136), 22.
- Kelly, K. M., & Mezuk, B. (2017). Predictors of Remission From Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 208, 467-474.
- Kemenkes RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar 2018*. Kementerian Kesehatan RI.
- Lader, M. (2012). Benzodiazepine Harm: How Can it be Reduced? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(2), 295-301.
- Locke, A. B. (2015). Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *American Academy of Family Physician*, 91(9), 617-624.
- O'Brien, P. L., Karnell, L. H., Gokhale, M., Kenneth Pack, B. S., Campopiano, M., & Zur, J. (2017). Prescribing of Benzodiazepines and Opioids to Individuals with Substance Use Disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 178, 223-230.
- Pollack, M. H., Simon, N. M., Worthington, J. J., Doyle, A. L., Peters, P., Toshkov, F., & Otto, M. W. (2003). Combined Paroxetine and Clonazepam Treatment Strategies Compared to Paroxetine Monotherapy for Panic Disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 17(3), 276-282.
- Preston, C. L. (2015). *Stockley's Drug Interactions 2015*. Pharmaceutical Press.
- Rickels, K., Shiovitz, T. M., Ramey, T. S., Weaver, J. J., Knapp, L. E., & Miceli, J. J. (2012). Adjunctive Therapy with Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder Patients with Partial Response to SSRI or SNRI Treatment. *International Clinical Psychopharmacology*, 27(3), 142-150.
- Rodriguez, B. F., Weisberg, R. B., Pagano, M. E., Bruce, S. E., Spencer, M. A., Culpepper, L., & Keller, M. B. (2006). Characteristics and Predictors of Full and Partial Recovery From Generalized Anxiety Disorder in Primary Care Patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(2), 91-97.
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2015). Anxiety Disorder. In *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* (Eleventh, pp. 832-904). Wolters Kluwer.
- SAMHSA. (2014). *Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings* (p. 184). Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Behavioral Health Statistics and Quality.
- WHO. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. World Health Organization.