

Efektivitas dan Keamanan Terapi Benzodiazepin pada Pasien Gangguan Ansietas dengan Riwayat Penyalahgunaan Obat

Ni Nyoman Y. Mendra¹, Zullies Ikawati², Cecep S. Kristanto^{3,4}

¹Magister Farmasi Klinik, Universitas Gajah Mada, Sleman, Indonesia, ²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Sleman, Indonesia, ³Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gajah Mada, Sleman, Indonesia, ⁴RSUP Dr. Sardjito, Sleman, Indonesia

Abstrak

Gangguan ansietas merupakan salah satu gangguan mental yang paling banyak dijumpai. Beberapa faktor dapat memicu terjadinya gangguan ansietas, salah satunya adalah riwayat penyalahgunaan obat. Tatalaksana terapi pada pasien ansietas dengan riwayat penyalahgunaan obat membutuhkan berbagai pertimbangan, pasalnya penggunaan benzodiazepin pada kondisi ini dapat memicu terjadinya ketergantungan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan riwayat penyalahgunaan obat terhadap efektivitas dan keamanan terapi benzodiazepin pada pasien gangguan ansietas. Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan rancangan *cohort* retrospektif pada pasien rawat jalan dengan gangguan ansietas periode Januari 2018–Oktober 2020 di RS Bethesda Yogyakarta. Efektivitas terapi benzodiazepin dinilai dari respon terapi berupa perbaikan gejala dan kondisi pasien, sementara keamanan terapi dinilai dari adanya gejala yang mengarah ke ketergantungan terhadap benzodiazepin selama 6 bulan masa pengamatan. Jumlah sampel penelitian yakni 91 pasien, yang terbagi atas 2 kelompok yakni 52 pasien dengan riwayat penyalahgunaan obat, sementara 39 lainnya tanpa riwayat. Berdasarkan hasil uji *chi-square* diketahui bahwa riwayat penyalahgunaan obat memiliki hubungan signifikan dengan efektivitas benzodiazepin ($p=0,031$), namun tidak berlaku pada kejadian ketergantungan ($p=0,45$). Pasien dengan riwayat penyalahgunaan obat memiliki kecenderungan untuk tidak mengalami perbaikan dalam 6 bulan penggunaan benzodiazepin (RR 1,65; 95%CI 1,055–2,581). Sementara itu riwayat penyalahgunaan obat tidak berhubungan dengan keamanan terapi benzodiazepin.

Kata kunci: Benzodiazepin, gangguan ansietas, ketergantungan, respon terapi, riwayat penyalahgunaan obat

The Efficacy and Safety of Benzodiazepine in Anxiety Disorder Patient with Drug Abuse History

Abstract

Anxiety disorder is generally perceived as one of the predominant mental health conditions. Particular factors are known to induce the occurrence, including drug abuse history. The effective management of anxiety requires several considerations, due to the high dependence risk of benzodiazepine. Therefore, this study aimed at determining the relationship between the efficacy and safety of benzodiazepine in anxiety disorder with drug abuse history. The analysis employed an observational approach using cohort retrospective design in outpatients at Bethesda Yogyakarta hospital between January 2018–October 2020. Subsequently, benzodiazepine efficacy was assessed by therapeutic response, such as symptom improvement, while the safety was determined using symptoms that led to the condition. Based on 91 outpatients data, 52 showed previous drug abuse experiences, while 39 had no history. Chi-square analysis further reported a significant relationship between drug abuse history and benzodiazepine efficacy ($p=0.031$), but not applicable to the dependency ($p=0.45$). Therefore, patients with records of drug abuse appeared unresponsive during the 6 months of benzodiazepine therapy (RR 1.65; 95%CI 1.055–2.581), but these were not associated with safety.

Keywords: Anxiety disorder, benzodiazepine, dependency, history of drug abuse, therapeutic response

Korespondensi: Prof. Dr. apt. Zullies Ikawati, Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55281, Indonesia, *email:* zullies_ikawati@ugm.ac.id
Naskah diterima: 27 Desember 2020, Diterima untuk diterbitkan: 16 Juli 2021, Diterbitkan: 30 September 2021

Pendahuluan

Gangguan ansietas merupakan salah satu gangguan mental yang paling banyak dijumpai. Berdasarkan laporan *The National Comorbidity*, 1 di antara 4 orang memiliki paling tidak satu kriteria dari gangguan ansietas dengan tingkat prevalensi sebesar 17,7%.¹ Beberapa faktor dapat memicu gangguan ansietas, salah satu di antaranya ialah riwayat penyalahgunaan obat. Sekitar 17,7% responden dengan *Substance Use Disorder* (SUD), dalam 12 bulan terakhir memiliki gejala gangguan ansietas.² Penelitian lain mengemukakan adanya riwayat penyalahgunaan obat di masa lalu dapat memprediksi timbulnya gangguan panik, fobia sosial, dan agorafobia.³

Benzodiazepin merupakan golongan ansiolitik yang bermanfaat sebagai terapi untuk mengurangi ansietas akut atau agitasi.⁴ Penggunaannya tidak direkomendasikan dalam jangka waktu panjang berkenaan dengan faktor ketergantungan,⁵ gangguan memori,⁶ gangguan motorik, pusing, vertigo, pandangan kabur, perubahan *mood* dan euforia, serta gejala putus obat.⁷ Penggunaan benzodiazepin pada pasien ansietas dengan penyalahgunaan obat tergolong kontroversial. Hasil dari suatu penelitian menyebutkan bahwa penggunaan benzodiazepin pada kondisi tersebut dapat menginduksi kecenderungan kekambuhan serta ketergantungan.⁸

Dalam praktek klinik, persepsian benzodiazepin pada kondisi ansietas dengan riwayat penyalahgunaan obat tergolong cukup tinggi. Benzodiazepin tidak hanya diberikan untuk mengatasi kondisi akut, melainkan juga sebagai terapi pemeliharaan dalam jangka waktu panjang. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengonfirmasi lebih lanjut terkait pengaruh riwayat penyalahgunaan obat terhadap efektivitas dan keamanan terapi benzodiazepin selama 6 bulan masa pengamatan.

Metode

Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan rancangan *cohort* retrospektif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis dan kartu pengobatan pasien per Januari 2018–Oktober 2020 di RS Bethesda Yogyakarta, dan proses pengambilan data dilakukan 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

Subjek penelitian ialah seluruh pasien rawat jalan dengan gangguan ansietas yang memenuhi kriteria inklusi yakni dalam rentang usia ≥ 18 hingga ≤ 65 tahun serta mengonsumsi salah satu jenis benzodiazepin sebagai anti ansietas selama minimal 6 bulan. Pasien dengan kondisi hamil, menyusui, gangguan medis berat, serta memiliki riwayat atau sedang mengalami gangguan jiwa lain seperti bipolar dan skizofren tidak diikutsertakan ke dalam data penelitian. Data pasien terbagi atas 2 kelompok yakni pasien dengan riwayat penyalahgunaan obat serta tanpa riwayat penyalahgunaan obat sebagai kelompok kontrol.

Perhitungan besar sampel minimal mengikuti rumus uji hipotesis perbedaan proporsi sebagai berikut:⁹

$$n_1 = n_2 = n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2pq} + Z_{1-\beta} \sqrt{(p_1 q_1 + p_2 q_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Nilai $Z_{1-\alpha/2}$ merupakan kesalahan tipe 1 (1,96), $1-\beta$ merupakan kesalahan tipe 2 (0,84), p_1 merupakan proporsi kejadian tidak membaik pada pasien ansietas dengan riwayat penyalahgunaan obat, p_2 merupakan proporsi tidak membaik pada pasien ansietas tanpa riwayat penyalahgunaan obat, q_1

merupakan selisih antara $1-p_1$, q_2 merupakan selisih antara $1-p_2$, serta p dan q merupakan rata-rata dari p_1 dan p_2 serta q_1 dan q_2 yang jika dijumlahkan akan menghasilkan nilai 1. Penentuan nilai p_1 dan p_2 dilakukan dengan *Pilot Study* pada 10 sampel per kelompok, dikarenakan belum terdapat penelitian sejenis sebelumnya.¹⁰ Berdasarkan rumus tersebut, diketahui bahwa besar minimal sampel yang diperlukan yakni 39 subjek per kelompok. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*.

Tahap penelitian

Data rekam medis yang sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan, kemudian didokumentasikan. Adapun data yang diambil meliputi data karakteristik subjek, respon terapi, serta kejadian ketergantungan selama 6 bulan penggunaan benzodiazepin. Data karakteristik subjek meliputi usia, jenis kelamin, penggunaan obat lain, penyakit penyerta, dan jenis benzodiazepin. Luaran klinik berupa efektivitas terapi dinilai dari respon terapi berupa perbaikan gejala dan kondisi yang dialami pasien selama 6 bulan terapi benzodiazepin. Perbaikan tersebut dapat berupa kondisi lebih stabil, berkurangnya gejala, dapat beraktivitas seperti sedia kala dan kualitas serta durasi tidur lebih baik, yang mana pasien belum memasuki level remisi.¹ Kemudian untuk keamanan terapi dinilai dari gejala ketergantungan yang muncul apabila dilakukan pengurangan dosis atau penghentian benzodiazepin secara mendadak.¹¹ Adapun bentuk ketergantungan di antaranya lemas, berdebar, berkeringat dingin, kebingungan, tidak dapat beraktivitas sebagaimana mestinya, konsentrasi menurun, tidak bisa tidur, kejang, kekakuan otot, takut, serta perasaan cemas apabila tidak mengonsumsi agen benzodiazepin.

Analisis data

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui

gambaran karakteristik subjek yang disajikan secara deskriptif dalam tabel yang terdiri atas data kategorik dan numerik. Data yang bersifat kategorik disajikan dalam bentuk proporsi (%) terhadap total sampel penelitian, sementara data yang bersifat numerik disajikan dalam bentuk rata-rata \pm standar deviasi (SD).

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat menggunakan uji *chi-square*. Adapun variabel bebas yakni riwayat penyalahgunaan obat serta variabel terikat berupa efektivitas dan keamanan terapi benzodiazepin.

Analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui signifikansi pengaruh masing-masing variabel perancu terhadap luaran penelitian dengan menggunakan analisis regresi logistik berganda konsep etiologik. Parameter yang dilakukan analisis multivariat merupakan parameter dari variabel bebas serta perancu dengan nilai $p < 0,25$ terhadap variabel terikat berdasarkan seleksi dengan analisis regresi logistik sederhana. Adapun variabel perancu pada penelitian ini merupakan data karakteristik subjek yang meliputi usia, jenis kelamin, penggunaan obat lain, penyakit penyerta, dan jenis benzodiazepin. Pada model akhir multivariat, suatu parameter dikatakan variabel *confounding* apabila menyebabkan perubahan OR pada variabel utama sebesar $>10\%$. Keseluruhan data yang terkumpul dilakukan analisis menggunakan SPSS versi 22.0.

Hasil

Data karakteristik pasien

Dari hasil penelaahan data rekam medis per Januari 2018–Oktober 2020 serta seleksi berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan, didapatkan sejumlah 91 pasien yang terbagi ke dalam 2 kelompok kondisi yakni 52 pasien dengan riwayat penyalahgunaan obat serta 39 pasien tanpa riwayat penyalahgunaan obat.

Tabel 1 Data Karakteristik Pasien Gangguan Ansietas Periode Januari 2018–Oktober 2020

Karakteristik Pasien	Kelompok		Nilai-p
	Dengan Riwayat (n=52)	Tanpa Riwayat (n=39)	
Usia dalam tahun (rata-rata ± SD)	30,56 ± 8,54	35,31 ± 11,94	0,238
Laki-laki (%)	45 (86,54)	25 (64,10)	0,024*
Penyakit Penyerta (%)	1 (1,92)	9 (23,08)	0,002*
Penggunaan Obat Lain (%)	23 (44,23)	29 (74,36)	0,008*
Jenis Benzodiazepin (%)			
Alprazolam	48 (92,31)	34 (87,18)	0,49
Non Alprazolam	4 (7,69)	5 (12,82)	

* Analisis menggunakan chi-square yang menunjukkan signifikan secara statistik (p<0,05)

Adapun karakteristik pasien tersaji pada Tabel 1.

Karakteristik pasien pada 2 kelompok kondisi ini didominasi oleh laki-laki dan penggunaan alprazolam sebagai anti ansietas. Dari 2 kelompok kondisi tersebut, diketahui bahwa karakteristik pasien yang menunjukkan perbedaan secara signifikan di antaranya parameter jenis kelamin, penyakit penyerta serta penggunaan obat lain (p<0,05). Adapun penyakit penyerta yang diderita pasien di antaranya *dyspepsia*, gangguan depresi, *cephalgia*, *gastroesophageal reflux disease* (GERD), serta epilepsi. Golongan obat lain yang digunakan subjek di antaranya antidepresan, antipsikotik, analgesik opioid, antikonvulsan, antimuskarinik serta hipnotik non benzodiazepin.

Efektivitas dan keamanan terapi benzodiazepin Hubungan antara riwayat penyalahgunaan dengan efektivitas serta keamanan terapi benzodiazepin tertera pada Tabel 2 dan 3. Persentase pasien yang tidak mencapai

perbaikan terjadi lebih banyak pada pasien dengan riwayat penyalahgunaan obat (63,46%). Uji *chi-square* menunjukkan adanya hubungan antara riwayat penyalahgunaan obat dengan respon terapi benzodiazepin (p=0,031). Pasien dengan riwayat penyalahgunaan memiliki kecenderungan untuk tidak menunjukkan perbaikan selama 6 bulan terapi sebesar 1,65 kali lipat dibandingkan pasien tanpa riwayat penyalahgunaan (RR 1,65; 95%CI 1,055–2,581).

Pada Tabel 3, tertera persentase kejadian ketergantungan pada 2 kelompok kondisi. Kejadian ketergantungan mayoritas dialami oleh pasien dengan riwayat penyalahgunaan obat. Berdasarkan hasil uji *chi-square*, diketahui bahwa riwayat penyalahgunaan tidak menunjukkan adanya hubungan dengan kejadian ketergantungan benzodiazepin (p=0,45).

Berdasarkan hasil analisis multivariat, diketahui riwayat penyalahgunaan obat tidak memengaruhi respon terapi (p=0,301) setelah melibatkan variabel perancu berupa

Tabel 2 Perbandingan Respon Terapi pada Kelompok Riwayat Penyalahgunaan dan Tanpa Riwayat Penyalahgunaan Obat

Kelompok Kondisi	Respon Terapi		Nilai-p	RR	95%CI
	Tidak Membaik n(%)	Membaik n(%)			
Dengan riwayat	33 (63,46)	19 (36,54)	0,031*	1,65	1,055–2,581
Tanpa riwayat	15 (39,47)	24 (61,54)			

* Analisis menggunakan *chi-square* yang menunjukkan signifikan secara statistik (p<0,05)

Tabel 3 Perbandingan Kejadian Ketegantungan pada Kelompok Riwayat Penyalahgunaan dan Tanpa Riwayat Penyalahgunaan Obat

Kelompok Kondisi	Ketegantungan		Nilai-p	RR	95%CI
	Ya n(%)	Tidak n(%)			
Dengan riwayat	11(21,15)	41 (78,85)	0,45	1,65	0,624–4,362
Tanpa riwayat	5 (12,82)	34 (87,18)			

penyakit penyerta dan penggunaan obat lain (OR 1,68; 95%CI 0,624–4,362). Pada Tabel 4, tertera model akhir analisis multivariat yang menyatakan bahwa parameter penyakit penyerta dan penggunaan obat lain sebagai variabel konfounding, namun tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan respon terapi ($p > 0,05$). Sementara untuk kejadian ketegantungan, tidak terdapat satupun parameter yang diujikan ke dalam multivariat karena memiliki nilai $p > 0,25$. Berdasarkan hasil analisis tersebut, diketahui bahwa tidak terdapat satupun variabel perancu yang memengaruhi respon terapi dan kejadian ketegantungan terhadap benzodiazepin pada pasien dengan gangguan ansietas.

Pembahasan

Dari total 91 pasien, sebanyak 52 di antaranya memiliki riwayat penyalahgunaan obat di masa lalu. Obat dan zat yang disalahgunakan di antaranya golongan benzodiazepin, ganja, sabu, miras, putaw, serta ekstasi. Umumnya tiap pasien memiliki riwayat penyalahgunaan pada lebih dari 1 zat. Ganja, sabu dan miras merupakan zat yang paling banyak disalahgunakan pada 52 pasien tersebut, di mana ganja menduduki peringkat pertama. Berdasarkan survei oleh *National Survey*

on Drug Use and Health di tahun 2015, menyebutkan bahwa ganja menjadi zat yang paling umum disalahgunakan di Amerika Serikat. Sekitar 22,2 juta warga dengan rentang usia 12 tahun ke atas menggunakan ganja sebagai rekreasi.¹² Beberapa penelitian menyebutkan bahwa penggunaan rutin dan penghentian ganja secara mendadak dapat menginduksi kejadian gangguan ansietas.¹³

Gangguan ansietas merupakan salah satu gangguan mental dengan tingkat prevalensi terbanyak dibandingkan gangguan mental lainnya.¹⁴ Beberapa penelitian terkait peresepan benzodiazepin pada gangguan ansietas menyatakan bahwa pola peresepan benzodiazepin umumnya didominasi oleh wanita dengan usia lanjut. Hal ini berkaitan dengan prevalensi kejadian ansietas dan insomnia yang cenderung lebih besar.^{15,16} Pada penelitian ini, subjek dengan riwayat penyalahgunaan obat didominasi oleh laki-laki pada rentang usia 18–30 tahun. Hal ini sejalan dengan survei yang dilakukan oleh *National Survey on Drug Use and Health* dari tahun 2002–2012, yang melaporkan bahwa angka kejadian gangguan penyalahgunaan serta ketegantungan obat pada pria lebih besar (10,8%) dibandingkan wanita (5,8%), dengan prevalensi terbanyak pada rentang usia 18–25 tahun.¹⁷ Studi lain

Tabel 4 Analisis Multivariat antara Faktor Risiko dengan Respon Terapi

Parameter	B	Nilai-p	Crude OR	95%CI	Adjusted OR	95%CI
Riwayat penyalahgunaan	0,500	0,301	1,65	0,624–4,362	1,648	0,235–1,563
Penyakit penyerta	-1,992	0,073	0,080	0,010–0,665	0,136	0,015–1,205
Penggunaan obat lain	-0,882	0,064	0,301	0,125–0,724	0,414	0,163–1,051

yang serupa mengemukakan bahwa angka kejadian gangguan ansietas dengan riwayat penyalahgunaan ganja lebih sedikit terjadi pada wanita dibandingkan laki-laki.¹⁸

Dari sejumlah data yang terkumpul, 52,75% pasien tidak mengalami perbaikan kondisi selama 6 bulan masa pengamatan penggunaan benzodiazepin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara riwayat penyalahgunaan obat dengan respon terapi benzodiazepin. Pasien dengan riwayat penyalahgunaan obat memiliki kecenderungan untuk menunjukkan respon tidak membaik selama 6 bulan masa pengamatan penggunaan benzodiazepin. Persentase ini didominasi oleh pasien dengan riwayat penyalahgunaan obat. Kejadian bersama antara gangguan ansietas dan penyalahgunaan obat berkaitan dengan tingkat keparahan gejala yang lebih buruk serta gangguan fungsional.¹⁹ Penelitian lain menyatakan bahwa proporsi pasien yang mengalami ketergantungan terhadap benzodiazepin cenderung rendah pada pasien dengan tingkat keparahan gejala yang ringan.²⁰ Dengan kata lain, pasien dengan penyalahgunaan obat menunjukkan gejala yang lebih berat dan pada kondisi tersebut dapat memicu ketergantungan terhadap benzodiazepin.

Sebagian besar jenis benzodiazepin yang digunakan ialah alprazolam dengan dosis 0,5–2 mg per hari. Jenis benzodiazepin dengan potensi tinggi seperti alprazolam, clonazepam, dan lorazepam diketahui memiliki kecenderungan yang lebih besar dalam menimbulkan kejadian ketergantungan dan gejala putus obat dibandingkan potensi rendah seperti chlordiazepoxide. Hal ini dipengaruhi oleh kelarutan alprazolam dalam lemak yang tinggi serta waktu paruh eliminasi yang singkat.²¹ Peningkatan kecepatan onset obat akan meningkatkan potensi penyalahgunaan dengan menurunkan interval antara pemberian dan onset terjadinya efek pada subjek.²² Dari hasil uji *chi-square* menunjukkan bahwa riwayat

penyalahgunaan obat tidak berhubungan secara signifikan dengan kejadian ketergantungan terhadap benzodiazepin ($p=0,45$). Hal ini berkaitan dengan masa pengamatan yang cukup singkat yakni 6 bulan serta penggunaan alprazolam masih dalam rentang dengan dosis lazim. Hasil beberapa penelitian menyebutkan proporsi pasien yang mengalami ketergantungan terhadap benzodiazepin meningkat pada pasien dengan dosis tinggi dan durasi terapi yang lebih panjang,¹¹ serta pasien dengan riwayat gangguan ansietas.³ Sampai saat ini belum ada penelitian yang secara presisi menjelaskan terkait durasi penggunaan agen benzodiazepin yang dapat menyebabkan ketergantungan, namun dalam suatu literatur disebutkan gejala putus obat untuk agen aksi pendek seperti alprazolam umumnya muncul 1–2 hari setelah penggunaan terakhir.²³

Pada penelitian ini, karakteristik pasien tidak memengaruhi respon terapi dan kejadian ketergantungan terhadap benzodiazepin. Hal ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan penggunaan obat lain sebagai faktor prediktor tercapainya respon terapi.^{24,25} Namun untuk parameter jenis benzodiazepin tidak menunjukkan perbedaan secara signifikan dalam menimbulkan respon terapi.²¹

Keterbatasan dalam penelitian ini ialah penilaian respon terapi serta kejadian ketergantungan dilakukan secara subjektif berdasarkan pandangan dokter spesialis kesehatan jiwa melalui rekam medis. Penilaian efektivitas dan keamanan terapi tiap pasien tidak dapat dilakukan dengan menggunakan alat ukur yang telah tervalidasi. Selain itu, pengamatan hanya dilakukan selama 6 bulan penggunaan benzodiazepin secara rutin dikarenakan setelah 6 bulan pasien tidak rutin melakukan pemeriksaan dokter. Dalam penelitian lain terkait respon terapi, remisi, dan ketergantungan yang telah terpublikasi, pengamatan disarankan selama 12 bulan.

Simpulan

Terdapat hubungan antara riwayat penyalahgunaan obat dengan efektivitas terapi benzodiazepin. Pasien dengan riwayat penyalahgunaan cenderung menunjukkan respon tidak membaik selama 6 bulan masa pengamatan. Sementara itu, riwayat penyalahgunaan tidak menunjukkan hubungan signifikan terhadap kejadian ketergantungan pada penggunaan benzodiazepin secara rutin selama 6 bulan.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh dana hibah.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Anxiety Disorder. In: Pataki CS, Sussman N, editors. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry, 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
2. Brady KT, Haynes LF, Hartwell KJ, Killeen TK. Substance use disorders and anxiety: A treatment challenge for social workers. *Soc Work Public Health*. 2013;28(3–4):407–23. doi: 10.1080/19371918.2013.774675
3. Goodwin RD, Stein DJ. Anxiety disorders and drug dependence: Evidence on sequence and specificity among adults. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;63(3):167–73. doi: 10.1111/pcn.12030
4. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian Anxiety Disorders Guidelines Initiative: Clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):1–83.
5. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician*. 2015;91(9):617–24.
6. Chowdhury ZS, Morshed MM, Shahriar M, Bhuiyan MA, Islam SMA, Sayeed MS Bin. The effect of chronic alprazolam intake on memory, attention, and psychomotor performance in healthy human male volunteers. *Behav Neurol*. 2016;2016:3730940. doi: 10.1155/2016/3730940
7. Griffin CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013;13(2):214–23.
8. Jessell L, Stanhope V, Manuel JI, Mateugelbert P. Factors associated with benzodiazepine prescribing in community mental health settings. *J Subst Abuse Treat*. 2019;109(2020):56–60. doi: 10.1016/j.jsat.2019.10.001
9. Lemeshow S, Jr DWH, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. Geneva: World Health Organization; 1990.
10. Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, Campbell MJ. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(3):1057–73. doi: 10.1177/0962280215588241
11. Lader M. Benzodiazepine harm: How can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*. 2012;77(2):295–301. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x
12. Tice P. Results from The 2015 National Survey on Drug Use and Health: Detailed

- tables. Center for Behavioral Health Statistics and Quality 2016 [diunduh pada: 27 November 2020]. Tersedia dari: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015.htm#tab5-1c>
13. Kedzior KK, Laeber LT. 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*. 2014;14(1):136. doi: 10.1186/1471-244X-14-136
 14. World Health Organization. Depression and other common mental disorders global health estimates. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
 15. Jung ME, Metzger DB, Hall J. The long-term but not short-term use of benzodiazepine impairs motoric function and upregulates amyloid β in part through the suppression of translocator protein. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;191:172873. doi: 10.1016/j.pbb.2020.172873
 16. O'Brien PL, Karnell LH, Gokhale M, Kenneth Pack BS, Campopiano M, Zur J. Prescribing of benzodiazepines and opioids to individuals with substance use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2017;178:223–30. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.05.014
 17. SAMHSA. Result from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Rockville: SAMHSA; 2014.
 18. Campbell A, Bailey SR, Hoffman KA, Ponce-Terashima J, Fankhauser K, Marino M, et al. Associations between psychiatric disorders and cannabis-related disorders documented in electronic health records. *J Psychoactive Drugs*. 2020;52(3):228–36. doi: 10.1080/02791072.2020.1747665
 19. McHugh K. Treatment of co-occurring anxiety disorders and substance use disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2015;23(2):99–111. doi: 10.1097/HRP.0000000000000058
 20. Fujii K, Uchida H, Suzuki T, Mimura M. Dependence on benzodiazepines in patients with panic disorder: A cross-sectional study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(2):93–9. doi: 10.1111/pcn.12203
 21. Wang S, Kim J, Sakong JK, Suh H, Oh KS, Woo J. The efficacy and safety of clonazepam in patients with anxiety disorder taking newer antidepressants: A multicenter naturalistic study. *Clin Psychopharmacology Neurosci*. 2016;14(2):177–83. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.177
 22. Reissig CJ, Harrison JA, Carter LP, Griffiths RR. Inhaled vs. oral alprazolam: subjective, behavioral and cognitive effects, and modestly increased abuse potential. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(5):871–83. doi: 10.1007/s00213-014-3721-0
 23. Ikawati Z, Anurogo D. Tata laksana terapi penyakit sistem syaraf pusat. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2018.
 24. Hershenberg R, Gros DF, Brawman-Mintzer O. Role of atypical antipsychotics in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2014;28(6):519–33. doi: 10.1007/s40263-014-0162-6
 25. Kelly KM, Mezuk B. Predictors of remission from generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017;208(1):467–74. doi: 10.1016/j.jad.2016.10.042