

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Gangguan cemas (*anxiety disorder*) merupakan salah satu bentuk gangguan jiwa yang paling sering terjadi (Sadock *et al.*, 2009) dan yang paling umum dengan insiden sebesar 25 – 30 % dan manusia sedikitnya mengalami satu episode gangguan cemas selama hidupnya (Kessler *et al.*, 2005). Gangguan cemas adalah sekelompok kondisi yang memberi gambaran penting tentang cemas yang berlebihan, disertai respons perilaku, emosional, dan fisiologis (Videbeck, 2008). Umumnya gangguan cemas berkembang sebelum usia 30 tahun, dan sering terjadi pada wanita, individu dengan masalah sosial, dan individu dengan riwayat keluarga pernah mengalami cemas dan depresi (Kirkwood *and* Melton, 2008), serta merupakan salah satu faktor penyebab terbesar seseorang melakukan bunuh diri (Heeringen, 2001).

Cemas sebenarnya bukanlah suatu hal yang abnormal. Secara mendasar cemas merupakan respon normal terhadap ancaman atau stres, dan dapat dikendalikan. Perasaan cemas yang berlangsung sesaat adalah normal dan hampir semua orang pernah mengalaminya. Cemas pada umumnya adalah reaksi sementara terhadap stres yang dialami dalam kehidupan sehari-hari. Namun apabila cemas berlangsung lama dan berlebihan, maka cemas akan berkembang menjadi kondisi patologis. Respon cemas yang berkepanjangan ini sering disebut gangguan cemas dan merupakan sebuah penyakit (Romadhon, 2002; Brandish *and* Baldwin, 2012).

Gangguan cemas dapat disebabkan oleh beberapa hal, seperti gangguan medis, gangguan psikiatri, dan induksi obat. Contohnya, pasien

yang baru mengetahui bahwa dirinya menderita penyakit kanker atau diabetes, akan memicu timbulnya cemas dalam dirinya (gangguan medis); pasien yang menderita gangguan *mood*, skizofrenia, delirium, demensia, juga akan menunjukkan gejala gangguan cemas (gangguan psikiatri); penggunaan obat sistem saraf pusat (SSP) seperti halusinogen, sedatif, hipnotik, kokain, dan sebagainya dapat menginduksi cemas dan juga sebagai komplikasi dari gejala putus obat (induksi obat) (Kirkwood *and* Melton, 2008). Sebenarnya gangguan cemas dapat diberikan terapi, tetapi hanya satu dari tiga penderita gangguan cemas yang menerima terapi (ADAA, 2014). Hal tersebut dapat disebabkan karena kebiasaan masyarakat yang menganggap cemas sebagai hal biasa yang tidak perlu mendapatkan suatu terapi. Gangguan cemas berbeda dengan perasaan normal seperti gugup (*nervousness*). Gangguan cemas yang tidak diobati akan mendorong seseorang untuk menghindari situasi yang akan memperburuk gejala mereka. Pasien dengan gangguan cemas dapat mengalami depresi, dan dapat 'jatuh' dalam penyalahgunaan alkohol dan obat lainnya dengan tujuan untuk mengurangi atau mengatasi gejala yang dialami. Penderita juga akan mengalami masalah dalam performa kerja, sekolah, dan hubungan personal (APA, 2014).

Gangguan cemas yang dialami masyarakat tentunya berbeda – beda dikarenakan spektrum gangguan cemas yang sangat luas, sehingga jenis atau macam obat anticemas sebagai terapi gangguan cemas juga berbeda – beda. Hal ini akan berdampak pada penggunaan obat anticemas yang tepat sesuai kondisi penderita. Menurut DSM–IV–TR gangguan cemas dibagi menjadi beberapa kategori, diantaranya adalah gangguan panik (*Panic Disorder* (PD)) dengan atau tanpa agorafobia, agorafobia tanpa riwayat gangguan panik, fobia spesifik, fobia sosial, gangguan cemas menyeluruh/gangguan ansietas menyeluruh (*Generalized Anxiety*

Disorder (GAD)), gangguan obsesif kompulsif (*Obsessive–Compulsive Disorder* (OCD)), gangguan stres pasca trauma (*Post Traumatic Stress Disorder* (PTSD)), gangguan stres akut, dan gangguan cemas lainnya (APA, 2000). Gangguan panik ditandai dengan adanya serangan panik spontan (*spontaneous panic attack*); agorafobia menunjukkan cemas saat berada di keramaian atau tempat terbuka; fobia sosial adalah ketakutan ketika berhadapan dengan publik; fobia spesifik adalah ketakutan terhadap suatu objek misalnya ketinggian, jarum; OCD menunjukkan obsesi terhadap suatu pola keterulangan; PTSD adalah gangguan dimana cemasnya disebabkan karena trauma berat di masa lalu. Semua gangguan cemas di atas disebabkan oleh hal yang spesifik dan sudah jelas serta sudah diketahui penyebabnya, sedangkan GAD ditandai dengan cemas dan kekhawatiran secara berkepanjangan (terus – menerus) dan berlebihan yang tidak terbatas pada keadaan tertentu (Sadock *and* Sadock, 2010; Brandish *and* Baldwin, 2012).

Populasi yang memenuhi kriteria GAD selama kurun waktu 1 tahun antara 2 – 5 % dan prevalensinya sebesar 5 – 8 % (APA, 2000; Wittchen *et al.*, 2002; Sadock *et al.*, 2009; Hibbert *et al.*, 2009; Durand *and* Barlow, 2015). Beberapa penelitian menyatakan bahwa GAD lebih banyak didiagnosis pada wanita daripada laki – laki dengan rasio 2 : 1 (Kendler *and* Prescott, 2006; Sadock *et al.*, 2009; Durand *and* Barlow, 2015). Depresi, PD, fobia sosial, PTSD dan gangguan tidur merupakan komorbiditas yang paling sering ditemui pada GAD (Nutt, *et al.*, 2006; Sadock *et al.*, 2009; Hibbert *et al.*, 2009; Beesdo *et al.*, 2010). Manajemen terapi GAD yang efektif akan meningkatkan kualitas hidup pasien dan keluarganya, serta meningkatkan produktivitas pasien. Hal tersebut dapat dicapai dengan menggunakan instrumen skrining yang tepat atau sesuai dan menyediakan informasi sebanyak – banyaknya

kepada pasien GAD tentang kondisi dan terapinya, yang merupakan awal yang penting menuju peningkatan pengenalan dan terapi GAD yang sesuai (Davidson *et al.*, 2010).

Menurut DSM-IV-TR, GAD adalah cemas dan kekhawatiran berlebih yang berlangsung hampir setiap hari untuk beberapa minggu sampai beberapa bulan sekarang – kurangnya 6 bulan (APA, 2000). GAD disebabkan karena faktor psikososial, neurobiologi, dan genetik. Data dari studi biokimia dan *neuroimaging* menunjukkan bahwa modulasi normal cemas dan patologis dikaitkan dengan beberapa daerah otak dan fungsi abnormal pada beberapa sistem neurotransmitter. Neurotransmitter yang terlibat diantaranya adalah norepinefrin (NE), γ -aminobutyric acid (GABA), dan serotonin (5 – HT). Pada keadaan GAD, terjadi peningkatan aktivitas noradrenergik dan penurunan aktivitas GABA dan serotonin (Kirkwood and Melton, 2008; Sadock *et al.*, 2009; Davidson *et al.*, 2010). Peningkatan aktivitas noradrenergik dan penurunan aktivitas GABA dan serotonin disebabkan karena fungsi amigdala yang dimediasi oleh neurotransmitter NE, GABA, dan 5 – HT mengalami gangguan sehingga tidak dapat menahan stresor yang dialami (Posmontier and Breiter, 2012). Dengan dasar patofisiologi ini, maka terapi GAD dilakukan dengan pemberian antidepresan (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI), *Serotonin – Norepinephrine Reuptake Inhibitor* (SNRI), *Tricyclic antidepressant* (TCA)), pregabalin, dan anticemas (benzodiazepin (BZD) dan non BZD (buspiron)). Golongan antidepresan, dan BZD dapat menghambat LC sehingga menurunkan aktivitas NE. Pregabalin dapat menghambat *reuptake* GABA, sedangkan BZD memodulasi reseptor GABA sehingga aktivitasnya meningkat. Golongan SNRI dan TCA dapat menghambat *reuptake* serotonin dan NE, golongan SSRI dapat menghambat *reuptake* serotonin secara selektif, sedangkan buspiron

merupakan parsial agonis reseptor serotonin. Selain dengan terapi farmakologis, manajemen terapi untuk GAD dapat juga dilakukan secara non farmakologis. Terapi non farmakologis dilakukan psikoedukasi, *short – term counseling*, manajemen stres, psikoterapi, meditasi, olahraga, atau *Cognitive Behavioral Therapy* (CBT) (Kirkwood and Melton, 2008; Sadock *et al.*, 2009; Davidson *et al.*, 2010; Trevor and Way, 2012).

Berdasarkan penelitian Brandish dan Baldwin (2012), respon obat yang dialami antar individu bervariasi, namun jika terapi obat sudah dimulai, pasien harus dirawat minimal 4 minggu (tanpa putus) untuk melihat keberhasilan dari terapi. Jika tidak ada respon setelah pemberian obat, dapat dilakukan peningkatan dosis atau mengganti terapi dengan obat lainnya. Durasi optimal terapi masih belum jelas, tetapi dianjurkan terapi selama minimal 12 bulan.

Tiap individu mempunyai respon yang berbeda terhadap obat anticemas yang ditunjukkan oleh dosis dan lama terapi yang berbeda tiap pasien. Selain itu jenis anticemas yang diberikan harus disesuaikan dengan manifestasi klinik pada pasien. Pemilihan obat anticemas juga dipertimbangkan dari efek samping obat, kondisi pasien apakah mempunyai kelainan fungsi ginjal atau hepar, usia pasien (pediatri atau geriatri) atau kondisi khusus lainnya (seperti kehamilan). Oleh karena itu, pemberian obat anticemas harus dilakukan secara tepat (IPAP, 2008; Abejuela *et al.*, 2013).

Untuk obat tertentu seperti BZD dapat diberikan sebagai terapi tunggal atau kombinasi. Terapi kombinasi dengan antidepresan bertujuan untuk mencapai efek terapi yang lebih optimal atau dapat membantu mengurangi efek samping dari antidepresan (Sadock *et al.*, 2009). BZD efektif untuk terapi cemas fase akut (4 sampai 8 minggu) dan sebaiknya digunakan sebagai terapi jangka pendek karena jika digunakan pada

jangka waktu yang lama akan menyebabkan ketergantungan obat (Hidalgo *et al.*, 2007; Kirkwood and Melton, 2008; Davidson *et al.*, 2010; Bandelow *et al.*, 2013). Namun demikian, BZD banyak digunakan untuk terapi jangka panjang. Menurut penelitian di Belanda, persentase penggunaan BZD sebesar 15 % (Manthey *et al.*, 2011), sedangkan di Eropa Barat 9,2 % (Demyttenaere *et al.*, 2008), di Perancis 7,5 % (Lagnaoui *et al.*, 2004), dan di Brazil 3,9 % (Brunoni *et al.*, 2013). Alasan mengapa penggunaan BZD tinggi pada beberapa negara tersebut adalah sama, yaitu karena biaya yang relatif lebih terjangkau (Brunoni *et al.*, 2013).

Pemberian BZD dilakukan secara individual, dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan sampai mencapai respon terapi. *Adjustment* dosis sebaiknya dilakukan setiap minggu (Kirkwood and Melton, 2008). Efek samping umum yang sering muncul adalah pusing ringan dan sedasi, namun dapat diatasi dengan penyesuaian dosis dan interval pemberian. BZD sebaiknya tidak diberikan untuk individu dengan riwayat penggunaan alkohol atau penyalahgunaan zat (Sadock *et al.*, 2009). BZD berinteraksi dengan depresan SSP lainnya seperti alkohol, barbiturat, dan antihistamin sehingga mempunyai efek aditif atau sinergis (Neal, 2012). BZD diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral dan mencapai kadar puncak plasma dalam 30 menit – 2 jam. Berdasarkan onset kerjanya, BZD ada yang bekerja lambat (oksazepam, klonazepam), sedang (triazolam, lorazepam, alprazolam, klordiazepoksid, estazolam), dan cepat (diazepam, flurazepam). Distribusi BZD luas ke seluruh jaringan tubuh dan dapat menembus plasenta. Secara umum BZD dimetabolisme di hepar khususnya oleh CYP3A4 dan CYP2C19, beberapa diantaranya menjadi metabolit aktif yang mempunyai waktu paruh lebih panjang dari obat induknya. Contohnya flurazepam yang mempunyai waktu paruh 2

jam, mempunyai metabolit aktif (desalkilflurazepam) yang mempunyai waktu paruh lebih dari 100 jam, sehingga durasi kerja BZD tidak sebanding dengan waktu paruh obat induknya. Pemberian BZD yang lebih sering/cepat dibandingkan waktu paruhnya dapat mengakibatkan terjadinya akumulasi obat. Oleh karena itu frekuensi pemberian BZD perlu diperhatikan (Sadock *et al.*, 2009; Reus, 2012; Trevor and Way, 2012).

Berbeda dengan BZD, buspiron tidak menyebabkan gejala putus obat. Dosis buspiron yang diberikan 15 – 60 mg, biasanya 30 mg, kemudian dapat ditingkatkan 5 mg setiap 2 – 3 hari. Kekurangan buspiron adalah efek klinis tercapai setelah 2 – 3 minggu setelah pemberian obat. Oleh karena itu buspiron digunakan bersama dengan BZD, kemudian dilakukan tapering BZD setelah 2 – 3 minggu, pada saat efek terapi buspiron sudah mencapai maksimal (Hidalgo *et al.*, 2007; Kirkwood and Melton, 2008; Sadock *et al.*, 2009). Hadley *et al.* menyarankan penggantian terapi BZD dengan pregabalin karena dianggap aman dan efektif untuk menghentikan terapi jangka panjangnya dan menghindari *withdrawal syndrome* (Hadley *et al.*, 2012). Bahkan penelitian terbaru menggolongkan pregabalin yang dulunya merupakan terapi alternatif (Kirkwood and Melton, 2008), menjadi terapi obat lini pertama dengan dosis sebesar 150 – 600 mg/hari (Allgulander, 2012; Bandelow *et al.*, 2013). Pregabalin juga efektif untuk mengurangi risiko terjadinya relaps (Davidson *et al.*, 2010).

Untuk kondisi cemas dengan komorbid atau kondisi khusus, penggunaan obat harus dicermati. Terapi GAD dengan komorbid depresi akan efektif dengan pemberian SSRI atau SNRI. Sedangkan GAD yang disertai gangguan tidur dapat diberikan terapi TCA atau BZD. Untuk GAD dengan komorbid *Social Anxiety disorder* (SAD) dan atau PD

diberikan terapi BZD atau buspiron. Pada pasien lanjut usia (geriatri), sitalopram, venlafaksin, dan buspiron dianggap sebagai terapi yang efektif untuk mengatasi GAD. Obat golongan TCA dan SSRI sebaiknya tidak digunakan pada wanita hamil karena meskipun tidak meningkatkan efek teratogenik, namun penggunaannya dapat mengakibatkan *perinatal syndrome* (iritabilitas, *jitteriness*, myoklonus). Penggunaan buspiron saat masa kehamilan masuk dalam kategori B menurut FDA (Kirkwood *and* Melton, 2008; Davidson *et al.*, 2010; Trevor *and* Way, 2012).

Berdasarkan penjelasan di atas, pemberian terapi anticemas harus disesuaikan dengan keadaan klinis pasien. GAD sering disertai komorbiditas gangguan cemas lainnya, sehingga manajemen terapi pada pasien dengan gangguan cemas menyeluruh harus diperhatikan dengan cermat, baik dalam hal pemilihan jenis obat maupun pengaturan regimen dosis. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang penggunaan obat anticemas pada pasien dengan gangguan cemas menyeluruh, khususnya di Poli Jiwa RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang merupakan salah satu sarana layanan kesehatan yang menangani pasien gangguan cemas menyeluruh.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana profil penggunaan obat anticemas pada pasien dengan gangguan cemas menyeluruh di Poli Jiwa RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji profil penggunaan obat anticemas pada pasien dengan gangguan cemas menyeluruh di Poli Jiwa RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji jenis obat, regimen dosis, bentuk sediaan, dan frekuensi pemberian obat anticemas dikaitkan dengan data klinik pasien dengan gangguan cemas menyeluruh di Poli Jiwa RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
2. Mengidentifikasi adanya problema obat yaitu kesesuaian regimen dosis, efek samping serta interaksi potensial dan aktual yang mungkin terjadi.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi ilmu pengetahuan/akademik, dapat memberikan gambaran dan informasi mengenai jenis obat, regimen dosis, bentuk sediaan, frekuensi pemberian, problema obat atau efek samping serta interaksi yang mungkin terjadi pada pasien dengan gangguan cemas menyeluruh.
2. Bagi institusi dan klinisi, diharapkan dapat digunakan sebagai masukan dalam evaluasi manajemen terapi pada pasien dengan gangguan cemas menyeluruh sehingga dapat digunakan sebagai bahan informasi bagi perkembangan pelayanan di rumah sakit.
3. Bagi apoteker, diharapkan dapat meningkatkan kualitas pelayanan kefarmasian yang ditujukan kepada pasien.