

FARMAKOLOGI ALPRAZOLAM DALAM MENGATASI GANGGUAN PANIK

Fahrul Amri

Abstrak. Gangguan panik merupakan suatu pengalaman serangan panik yang tidak diharapkan yang diikuti oleh ketakutan yang menetap tentang kemungkinan berulangnya serangan. Gangguan panik cenderung diturunkan dengan onset biasanya di bawah usia 25 tahun, mempengaruhi 3-5% populasi, dan rasio wanita dibandingkan laki-laki sebesar 2:1. Golongan benzodiazepine digunakan secara luas untuk penanganan keadaan cemas akut dan untuk kontrol cepat gangguan panik. Alprazolam, suatu *triazolobenzodiazepine*, bekerja pada kompleks reseptor $GABA_A$ Benzodiazepine. Sistem kimiawi dan reseptor GABA menghasilkan inhibisi atau efek menenangkan. Alprazolam pada system saraf pusat. Alprazolam dalam jangka waktu pendek (sampai 8 minggu) sangat efektif digunakan pada penanganan gangguan panik dan agoraphobia dan tampak lebih selektif pada kondisi tersebut dibandingkan obat-obat golongan benzodiazepine lainnya. (JKS 2012; 3: 187-190)

Kata Kunci : Alprazolam, gangguan panik

Abstract. Panic disorder refers to the experience of unexpected panic attacks accompanied by persistent apprehension about their recurrence. Panic disorder tends to be familial, with onset usually under age 25, it affects 3-5% of the population, and the female-to-male ratio is 2:1. Benzodiazepines are widely used to manage acute anxiety state, and for rapid control of panic disorder. Alprazolam, a triazolobenzodiazepine, produce a variety of therapeutic and adverse effects by binding to the benzodiazepine site on the $GABA_A$ receptor and modulating the function of the GABA receptor, the most prolific inhibitory receptor within the brain. The GABA chemical and receptor system produces inhibitory or calming effects of alprazolam on the central nervous system. Alprazolam, in the short term treatment (until 8 weeks), highly effective to treat panic disorder and agoraphobia, and seem more selective in that condition than other benzodiazepines. (JKS 2012; 3: 187-190)

Key words : Alprazolam, panic disorder

Pendahuluan

Gangguan panik merupakan suatu permasalahan kesehatan masyarakat yang berkelanjutan.¹ Gangguan panik merupakan suatu pengalaman serangan panik yang tidak diharapkan yang diikuti oleh ketakutan yang menetap tentang kemungkinan berulangnya serangan atau perubahan perilaku dalam kehidupan sehari-hari sebagai akibat dari serangan tersebut.²

Gangguan panik ditunjukkan oleh adanya episode kecemasan yang sangat, durasinya pendek, berulang, dan tidak dapat diprediksi, yang diikuti oleh manifestasi klinis yang khas. Agorafobia, perasaan takut berada pada tempat dimana melarikan diri sulit, seperti tempat terbuka

atau area public, dapat juga hadir. Tanda dan gejala yang memberatkan seperti sesak napas, takikardi, berdebar-debar, sakit kepala, pusing, lemas, tersedak, mual dan kembung dikaitkan dengan perasaan adanya bahaya (respon alarm). Serangan panik ketika tidur yang berulang (bukan mimpi buruk) terjadi pada 30% kasus. Kecemasan untuk mengantisipasi (*anticipatory anxiety*) berkembang pada semua pasien dan lebih lanjut akan membatasi kehidupan pasien sehari-hari. Gangguan panik cenderung diturunkan dengan onset biasanya dibawah usia 25 tahun; mempengaruhi 3-5% populasi, dan rasio wanita dibanding laki-laki sebesar 2:1.³

Kecemasan yang berlebihan atau tak beralasan tentang lingkaran kehidupan (*Generalized Anxiety Disorders*), gangguan panik dan agoraphobia dapat diatasi dengan terapi psikofarmaka, dan kadangkala

Fahrul Amri adalah Dosen Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Banda Aceh

dikombinasikan dengan psikoterapi. Golongan benzodiazepine digunakan secara luas untuk penanganan keadaan cemas akut dan untuk control cepat gangguan panik. Golongan tersebut juga digunakan dalam penanganan jangka panjang GAD dan gangguan panik. Gejala kecemasan mungkin dapat diatasi dengan banyak obat dari golongan benzodiazepine, tetapi tidak mudah untuk menunjukkan keunggulan satu obat dibandingkan dengan yang lainnya. Bagaimanapun juga, Alprazolam sangat efektif digunakan pada terapi gangguan panik dan agoraphobia, dan tampak lebih selektif pada kondisi ini daripada obat-obat lainnya dalam golongan benzodiazepine.⁴

Pembahasan

Ada 5 teori neurokimia yang dapat memicu terjadinya gangguan panik, yaitu:

1. Noradrenalin (NA)

Stimulasi nucleus NA pada otak besar, Lokus Coeruleus (LC) pada hewan memicu suatu keadaan seperti kecemasan. Selain itu, gejala fisiologis kecemasan pada pria konsisten dengan gejala overaktivitas adrenergic.

2. Serotonin (5-HT)

Kecemasan pada model hewan percobaan menunjukkan peranan yang kompleks dari system 5-HT. Studi pada manusia menunjukkan bahwa stimulasi 5-HT menurunkan gangguan kecemasan, tetapi meningkatkan kecemasan menyeluruh. Selain itu terdapat hubungan (*crosstalk*) di antara neurotransmitter. Satu teori adalah peningkatan pelepasan 5-HT akan memicu stimulasi korteks frontalis, menyebabkan penurunan aktivitas GABA terhadap LC sehingga akan memicu LC.⁵

3. GABA

Sindrom anxietas disebabkan oleh hiperaktivitas dari sistem limbik SSP yang terdiri dari neuron *dopaminergic*,

noradrenergic, dan *serotonergic*, yang dikendalikan oleh neuron GABA-ergik suatu *inhibitory neurotransmitter*.⁶

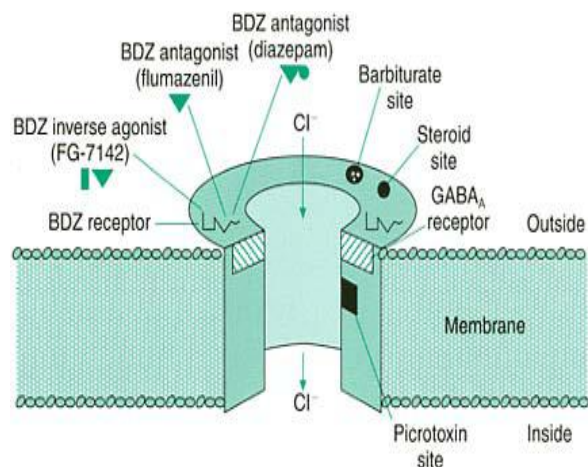
4. Carbon dioxide (CO₂)

Peningkatan sensitivitas terhadap CO₂ yang terhirup pada gangguan panik mengarah pada kecemasan panik (tetapi secara paradoks, hiperventilasi voluntari yang menyebabkan hipokapnia dapat juga memicu panik).

5. Cholecystokinin (CCK)

Pemberian infuse CCK₄ (suatu agonis reseptor CCK_B) dapat memicu panik.⁵

GABA (*γ-Amino butyric acid*) merupakan suatu *transmitter inhibitory* utama yang bekerja dengan cepat. Neuron-neuron GABA secara luas didistribusikan di dalam otak dengan kepadatan tertinggi terdapat pada ganglia basalis, hypothalamus, amigdala, dan area limbic lainnya.⁵⁻⁷ Kepentingan psikofarmakologi utama GABA adalah peranannya pada kompleks reseptor GABA_A pada aksi obat-obat golongan benzodiazepine, barbiturate, alcohol, dan neurosteroid, seperti yang digambarkan pada gambar 1.⁵

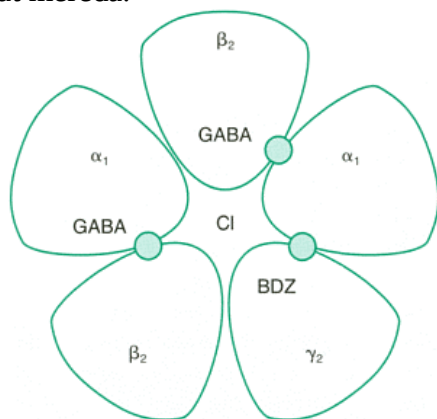


Gambar 1 GABA merupakan neurotransmitter inhibisi utama, dengan dua tipe reseptor

Benzodiazepine berikatan pada suatu tempat pada kompleks reseptor GABA_A dan memfasilitasi aksi GABA sehingga meningkatkan frekuensi pembukaan kanal

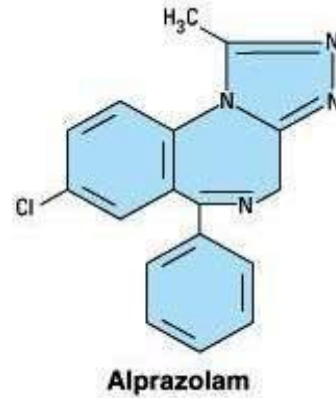
klorida (Cl). Karena golongan ini membutuhkan GABA untuk dapat menjalankan aksinya, maka golongan ini lebih tidak toksik jika terjadi overdosis dibandingkan dengan golongan barbiturate. Benzodiazepine merupakan agonis pada tempat yang memodulasi kemampuan GABA untuk berikatan pada tempatnya. Agonis memfasilitasi pengikatan GABA sedangkan antagonis mengurangnya, yang menghasilkan efek stimulasi.⁵

Benzodiazepine menghasilkan sejumlah efek terapi dan efek sampingnya dengan beikatan pada tempat benzodiazepine pada reseptor GABA_A dan memodulasi fungsi reseptor GABA, suatu reseptor inhibitor yang paling prolifrik di dalam otak. Benzodiazepine yang beraksi dengan reseptornya tersebut akan me-reinforce aksi inhibisi neuron GABA-ergik, sehingga gangguan panik yang disebabkan oleh hiperaktivitas sistem limbik tersebut dapat mereda.⁶



Gambar 2 GABA_A-benzodiazepine komplek reseptor menunjukkan subunit-subunit dan tempat ikatannya GABA dan benzodiazepine⁵

Alprazolam digolongkan sebagai benzodiazepine potensi tinggi dan merupakan *triazolobenzodiazepine*^{7,8} yaitu golongan benzodiazepine dengan cincin triazole melekat pada strukturnya.



Gambar 3 Struktur Kimia Alprazolam⁴

Alprazolam bekerja pada kompleks reseptor GABA_A-Benzodiazepine. Sistem kimiawi dan reseptor GABA menghasilkan inhibisi atau efek menenangkan Alprazolam pada sistem saraf pusat. Benzodiazepine, khususnya alprazolam menyebabkan supresi yang nyata pada aksis hipotalamik-pituitari-adrenal. Kemampuan terapeutik alprazolam menyerupai benzodiazepine lainnya, meliputi ansiolitik, antikonvulsan, *muscle relaxant*, hipnotik, dan amnesik.⁹ Alprazolam sangat efektif digunakan pada penanganan gangguan panik dan agoraphobia dan tampak lebih selektif pada kondisi tersebut dibanding obat-obat golongan benzodiazepine lainnya.

Alprazolam merupakan obat yang telah mendapat persetujuan dari FDA untuk digunakan dalam terapi jangka pendek (sampai 8 minggu) gangguan panik, dengan atau tanpa agoraphobia.¹⁰

Alprazolam direkomendasikan untuk penanganan kasus gangguan panik yang resisten dimana tidak terdapat riwayat toleransi maupun dependensi obat.¹⁰

Alprazolam secara cepat diabsorpsi dari traktus gastrointestinalis dengan bioavailabilitas 80-100%. Puncak konsentrasi plasma dicapai dalam waktu 1-2 jam dan dieliminasi dari tubuh dengan waktu paruh 12-15 jam.⁵ Sebagian besar obat berikatan dengan protein plasma, terutama albumin serum. Alprazolam akan mengalami hidrokulasi di liver menjadi α -hidroksialprazolam, dan metabolit yang

dihasilkan juga memiliki efek farmakologis meskipun dalam jangka pendek, karena secara cepat akan terkonjugasi menjadi bentuk glukoronidase yang tidak aktif dan diekskresikan melalui urin.⁶

Kesimpulan

Gangguan panik merupakan permasalahan kesehatan yang banyak terdapat di masyarakat. Penanganan yang cepat dan tepat dapat mengatasi gangguan tersebut. Profil farmakologi Alprazolam membuktikan bahwa obat tersebut sangat efektif untuk menangani gangguan panik jika digunakan pada jangka waktu pendek (sampai 8 minggu).

Daftar Pustaka

1. Milrod, Leon, Busch, *et al.* A Randomized Controlled Clinical Trial of Psychoanalytic Psychotherapy for Panic Disorder. *Am J Psychiatry*. 2007. 164 : 265-272.
2. Martin, Andres, Volkmar Fred R. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry : A Comprehensive Textbook. 4th Edition Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
3. McPhee SJ. Papadakis MA. Tierney Jr LM. editors. Current Medical Diagnosis & Treatment. McGraw-Hill. 2008.
4. Katzung BG. editor. Basic and Clinical Pharmacology. Edisi 10. McGraw-Hill. 2006.
5. Ian MA. Ian CR. editors. Fundamentals of Clinical Psychopharmacology Second edition. Taylor & Francis e-Library. 2005.
6. Maslim, R. Panduan Praktis Penggunaan Klinis Obat Psikotropik. Bag. IKJ FK-Unika Atma Jaya : Jakarta. 2002.
7. Skelton KH, Nemeroff CB, Owens MJ (October 20, 2004). "Spontaneous withdrawal from the triazolobenzodiazepine alprazolam increase cortical corticotrophin-releasing factor mRNA expression". *J Neurosci* 24 (42) : 9303-12.
8. Chouinard G 2004. "Issues in the clinical use of benzodiazepines : potency, withdrawal, and rebound". *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl 5) : 7-12.
9. Mandrioli, R, Micolini, L. Raggi, MA. Oct 2008. "Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective." *Curr Drug Metab* 9 (8) : 827-44.
10. Bandelow B. Zohar J. Hollander E. Kasper S. Moller HJ. Oct 2002. "World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) : guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders". *World J Biol Psychiatry* 3 (4) : 171-99.