

LAPORAN PENELITIAN

Efektivitas Pemberian Alprazolam 0,5 mg Oral Preoperatif terhadap Penurunan Kadar *Alpha Amylase* Saliva sebagai Indikator Kecemasan pada Pasien yang akan dilakukan Operasi Tumor Payudara

Anita Darmayanti¹, Rizal Zainal¹, Fredi Heru Irwanto¹, Theodorus²

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya / RS dr. Mohammad Hoesin. ²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Abstrak

Respons paling umum pada preoperatif adalah kecemasan yang disebabkan oleh rencana tindakan pembedahan yang akan dilakukan. Salivary alpha amylase (SAA) merupakan enzim yang diketahui sebagai penanda komponen adrenergik terhadap respons kecemasan. Dilakukan untuk mengetahui efektivitas pemberian alprazolam preoperatif terhadap kadar *alpha amylase* saliva pada pasien yang akan menjalani operasi tumor payudara. Uji klinis acak berpembanding tersamar ganda yang dilakukan di ruang rawat inap pada periode Januari–April 2017. Didapatkan sampel sebanyak 40 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Efektivitas pemberian alprazolam dianalisa dengan uji *Paired T Test* dan *Wilcoxon* sedangkan perbandingan efektivitas pemberian alprazolam dan plasebo dianalisa dengan uji *Independent T Test* dan *Maan Whitney*. Analisa data menggunakan SPSS versi 18.0. Pasien t memiliki rata-rata usia $41,93 \pm 10,46$ tahun, dengan rentang usia terbanyak 41–60 tahun (57,5%). Didapatkan penurunan kadar *Alpha Amylase* setelah pemberian alprazolam namun tidak signifikan ($p=0,117$) sedangkan pada kelompok plasebo didapatkan peningkatan kadar *Alpha Amylase* secara signifikan ($p=0,000$). Selain itu, didapatkan hasil terdapat perbedaan kadar *Alpha Amylase* sesudah intervensi antar kedua kelompok ($p= 0,040$) kadar *Alpha Amylase* kelompok alprazolam lebih rendah dibanding dengan kelompok plasebo. Alprazolam 0,5 mg peroral preoperatif efektif menurunkan *alpha amylase* saliva dibanding dengan plasebo pada pasien yang akan dilakukan operasi tumor payudara.

Kata Kunci: *Alpha Amylase, alprazolam, RCT, saliva, tumor payudara.*

The Effectivity of Preoperative Oral Alprazolam 0.5 mg in Reducing Alpha Amylase Saliva Level as Anxiety Indicator of Patients that will undergo Breast Tumor Surgery

Abstract

The most common preoperative response is anxiety that can be caused by the surgery plan. SAA is an enzyme that known as an adrenergic component's marker for the anxiety response. This study aim was to determine the efficacy of alprazolam administration toward SAA level in patients that are undergoing breast tumor surgery. A randomized clinical trial, double-blind was the conducted in RSMH ward from January until April 2017. There were 40 samples that met the inclusion criteria. the efficacy of alprazolam administration was analyzed with paired T test and Wilcoxon, while the efficacy ratio for alprazolam and placebo administration was analyzed with independent T test and Man Whitney. Data was analyzed using SPSS 18.0. Breast tumor patients have a average age of 41.93 ± 10.46 years old, with the most frequent range is as 41 - 60 years old (57.5%). The statistical analytic shown the decrease of SAA after alprazolam administration as a non-significant ($P = 0.117$), while the placebo shown an increase of SAA and considered significant ($P = 0.000$). In addition, there was a difference of SAA level after intervention between the two groups ($P = 0.040$) where SAA level in the alprazolam group is lower than placebo group. It can be concluded that oral alprazolam 0.5 mg is effective compare to placebo decreases SAA level of the patient that will undergo breast tumor surgery.

Key words : Alpha Amylase, alprazolam, breast tumor, RCT, saliva

Korespondensi: Anita Darmayanti., dr., SpAn Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya / RS dr. Mohammad Hoesin Palembang , Email anitadarmayanti273@gmail.com

Pendahuluan

Tumor payudara merupakan jenis tumor yang sering ditemui dikalangan wanita sedunia, meliputi 16% dari semua jenis tumor dan 519.000 wanita dilaporkan mengalami kematian akibat tumor payudara. Tumor payudara merupakan tumor kedua terbanyak sesudah tumor leher rahim pada wanita Indonesia. Selain itu insidensi tumor payudara di Indonesia adalah sebesar 26 per 100.000 penduduk wanita dengan mortalitas mencapai 11,3 per 100.000 penduduk wanita. Salah satu cara penatalaksanaan pada tumor payudara adalah dengan pembedahan.¹

Pembedahan merupakan tindakan pengobatan yang menggunakan cara invasif. Proses pembedahan mencakup fase preoperatif, intraoperatif dan pascaoperatif.^{2,3} Fase preoperatif dalam pembedahan merupakan fase awal dalam proses pembedahan. Fase awal ini dimulai ketika adanya keputusan untuk dilakukan intervensi bedah dan diakhiri ketika pasien dikirim ke meja operasi.^{4,5} Respons paling umum pada preoperatif adalah kecemasan yang disebabkan oleh rencana tindakan pembedahan yang akan dilakukan, takut akan nyeri yang terjadi, tindakan anestesi yang akan dilakukan, bahkan kemungkinan terjadinya kecacatan dan kematian.^{2,4} Kecemasan preoperatif didefinisikan sebagai kondisi yang tidak menyenangkan dari kegelisahan dan ketegangan akibat penyakit yang diderita, perawatan di rumah sakit serta perencanaan pembedahan dan anestesi yang akan dilakukan.^{2,6} Beberapa pasien manifestasi kecemasan tergantung pada beberapa faktor, termasuk usia jenis kelamin, tipe dan tujuan operasi, anestesi, pengalaman operasi dan anestesi sebelumnya, serta respons personal terhadap kecemasan.⁷ Tingkat kecemasan preoperatif yang tinggi akan meningkatkan risiko yang terkait dengan pembedahan dan obat anestesi yang dibutuhkan termasuk morbiditas dan mortalitas.^{2,3,7,8}

Sebagian besar pasien yang menunggu operasi elektif memiliki kecemasan.^{7,9} Insiden kecemasan preoperatif telah diperkirakan bervariasi 11%–80% pada orang dewasa.^{2,6} Penelitian tahun 2007, tentang tingkat kecemasan preoperatif menunjukkan bahwa dari 40 orang responden

terdapat 16 orang atau 40% yang memiliki tingkat kecemasan dalam kategori sedang, 15 orang atau 37,5% dalam kategori ringan, responden dengan tingkat kecemasan berat sebanyak 7 orang atau 17,5% dan responden yang tidak merasa cemas sebanyak 2 orang atau 5%.⁴

Kecemasan mengakibatkan peningkatan katekolamin yang menyebabkan takikardi, hipertensi dan ketidakstabilan hemodinamik, aritmia dan ambang nyeri yang tinggi dan menetap sampai periode postoperatif.¹⁰ Indikator biologis yang dapat diandalkan untuk reaksi kecemasan adalah penanda yang berharga dalam penelitian psiko-fisiologis dan praktek klinis.¹¹

Sejumlah penanda kecemasan, seperti kortisol dan katekolamin, telah ditemukan untuk menunjukkan reaktivitas sistem kecemasan fisiologis. Namun, kecemasan adalah fenomena yang membutuhkan pendekatan pengukuran multidimensi.^{4,11} Pengembangan biomarker baru adalah bidang yang terus berkembang dari usaha penelitian di psychoneuroendocrinology. Biomarker saliva telah mendapat perhatian khusus karena mudah diakses dan mudah diperoleh. salivary alpha amylase (SAA) telah diusulkan sebagai biomarker sensitif untuk perubahan yang terkait dengan kecemasan dalam tubuh yang mencerminkan *aktivitas sympathetic nervous system* (SNS).^{11–13}

Gagasan bahwa SAA dapat berfungsi sebagai indikator kecemasan muncul di akhir 1970-an. Hubungan antara SAA dan kecemasan pertama kali diperiksa dalam sebuah studi oleh seorang peneliti, dimana selama delapan hari subjek terpapar tekanan hiperbarik. Temuan menunjukkan konsentrasi SAA meningkat. Penulis menyatakan bahwa kenaikan ini tidak hanya disebabkan oleh paparan hiperbarik dan dampaknya pada *autonomic nervous system* (ANS), tetapi juga karena kecemasan yang disebabkan oleh prosedur itu sendiri. Pada 1980-an, Seorang peneliti melakukan serangkaian percobaan dengan tujuan meneliti dampak kecemasan pada saliva, kemudian menyimpulkan bahwa parameter saliva merupakan indikator yang valid untuk kecemasan.¹¹

SAA merupakan enzim yang diproduksi secara lokal di mukosa mulut. Fungsi SAA diketahui sebagai pemecah pati. Selain itu enzim tersebut

juga diketahui sebagai penanda komponen adrenergik terhadap respons kecemasan. SAA dapat merefleksikan perubahan pada ANS. Pelepasan SAA diketahui oleh karena aktivasi ANS yang mengontrol glandula salivarius.^{12,14,15}

Stimulasi saraf simpatis melalui norepinephrin (NE) diketahui dapat meningkatkan konsentrasi protein saliva, termasuk Alpha Amylase, sedangkan tingginya kecepatan keluarnya cairan saliva dapat terjadi sebagai respons stimulasi parasymphatheticcholinergik melalui acetylcholine (Ach). Sekresi Alpha Amylase berkaitan dengan kerja dua percabangan sistem saraf otonom. Hasil dari studi hewan coba menunjukkan bahwa aktivasi kedua saraf parasimpatis dan simpatis menghasilkan peningkatan kadar alpha amylase. Pendapat yang sama juga dikemukakan oleh seorang peneliti, bahwa gabungan stimulasi saraf simpatis dan parasimpatis akan meningkatkan kadar alpha amylase, dan aktivasi kedua sistem saraf tersebut tidak dapat dipisahkan.^{6,13}

Pasien sering diberikan beberapa obat anxiolytic sebelum operasi sebagai pencegah kecemasan. Pencegahan kecemasan preoperatif dengan premedikasi anxiolytic meningkatkan hasil pembedahan dan penurunan rawat inap pada pasien bedah. Penurunan tingkat kecemasan tidak hanya penting untuk kenyamanan pasien tetapi juga penting untuk suksesnya suatu pembedahan. Untuk menurunkan tingkat kecemasan dilakukan dengan pemberian obat dari golongan benzodiazepin.^{7,16} Benzodiazepin menghasilkan efek farmakologi dengan memberi fasilitas kerja *gamma amino butyric acid* (GABA), yaitu neurotransmitter inhibisi dalam sistem saraf pusat. Sifat obat golongan benzodiazepin dapat berupa sedasi, anxiolytic, antidepresan, dan hipnotik. Obat golongan benzodiazepin diantaranya adalah diazepam, alprazolam, lorazepam, midazolam, clonazepam, diazepam, orazepam, dan oxazepam.¹⁶

Seorang peneliti menyatakan bahwa pemberian diazepam, atau alprazolam, atau lorazepam dapat mengurangi kecemasan dan depresi pasien preoperatif dengan parameter *hospital anxiety and depression scale* (HADS). Dalam penelitian ini ditemukan bahwa, salah satu dari anxiolytic secara signifikan mengurangi kecemasan dan depresi pada laki-laki, tetapi pada wanita hanya

mengurangi kecemasan.⁶ Ketika efektivitas *anxiolytic* berbeda (alprazolam, diazepam dan lorazepam) dibandingkan, ditemukan bahwa setiap anxiolytic efektif dan secara signifikan mengurangi kecemasan tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara alprazolam-diazepam, alprazolam-lorazepam dan kelompok diazepam-lorazepam. Alprazolam, merupakan analog triazole^{1,4} benzodiazepin yang banyak digunakan sebagai anxiolytic preoperatif dalam praktek anestesi.^{6,8,17}

Alprazolam merupakan obat golongan benzodiazepin yang bersifat *anxyoselective* dibanding dengan obat golongan benzodiazepin lain.⁵ Pemberian alprazolam preoperatif dapat menurunkan kecemasan namun belum ada data tentang efektivitas pemberiannya terhadap penurunan kadar alpha amylase saliva. Penelitian ini menilai perbandingan efektivitas pemberian alprazolam 0,5 mg dan plasebo peroral preoperatif terhadap alpha amylase saliva pada pasien operasi tumor payudara di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang.

Metode

Penelitian ini merupakan uji klinis acak berpembanding */randomized controlled trial* secara tersamar ganda untuk mengetahui efektifitas alprazolam 0,5 mg terhadap penurunan kadar alpha amylase saliva. Penelitian dilakukan di ruang rawat inap Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang dari bulan Januari 2017 sampai sampel terpenuhi. Populasi penelitian adalah pasien-pasien yang dirawat di ruang rawat inap Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang terjadwal untuk operasi tumor payudara dan telah diberi penjelasan mengenai penelitian dan bersedia ikut serta dalam penelitian (*informed consent*) dengan kriteria inklusi adalah pasien *American Society of Anesthesiologist* (ASA) I – II yang berusia 17–64 tahun. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien dengan tumor di mulut, merokok, hamil, gangguan psikis serta pasien yang mengkonsumsi obat golongan hipnotik sedatif. Kriteria *drop out* yaitu jika timbul efek samping pemberian obat, sedangkan kriteria *Withdrawal* adalah pasien yang sebelumnya

bersedia untuk ikut dalam penelitian kemudian mengundurkan diri.

Peralatan dan bahan yang digunakan adalah Tabung eppendorf, Alprazolam tablet 0,5 mg (Perusahaan OGBdexa dengan merek alprazolam) dimasukkan ke dalam kapsul, Plasebo (kapsul berisi sakarum laktis, bentuk, ukuran dan warna sama dengan yang digunakan untuk alprazolam), *reagen alpha amylase for human* ELISA kit, alat tulis dan formulir penelitian.

Adapun cara kerja dan teknik pengumpulan data, Pasien yang telah didiagnosis tumor payudara oleh dokter bedah dan masuk ke dalam kriteria inklusi kemudian menyetujui serta menandatangani *informed consent*. Identifikasi (Nama, usia, pendidikan, dan alamat). Nilai tanda-tanda vital pasien (tekanan darah dan nadi). Pasien diminta berkumur dengan sedikit air steril untuk membersihkan debris-debris yang ada. Pasien tidak dibolehkan untuk makan dan minum serta sikat gigi 1 jam sebelum pengambilan sampel saliva. Dilakukan pengambilan saliva dengan tabung eppendorf. Subjek penelitian diacak dan dibagi ke dalam dua kelompok yaitu: Kelompok 1 yaitu kelompok yang mendapat alprazolam 0,5 mg. Kelompok 2 (kontrol) yaitu kelompok yang mendapat plasebo. Obat alprazolam atau plasebo yang telah dikemas dalam bentuk, ukuran dan warna yang sama diberikan pada malam hari sebelum operasi.

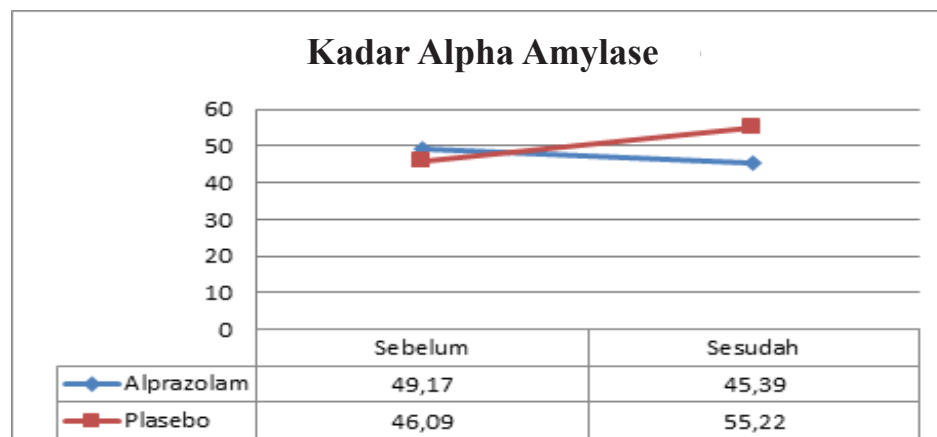
Pasien mulai puasa preoperatif pukul 02.00 WIB, pukul 06.00 diberikan kembali obat alprazolam pada kelompok 1 dan plasebo untuk

kelompok 2. Dua jam setelah pemberian obat dilakukan kembali pengambilan saliva dengan tabung eppendorf. Saliva yang dikumpulkan dan disimpan di laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dalam suhu 20° C. Setelah sampel terpenuhi dilakukan pemeriksaan alpha amylase saliva dengan tehnik ELISA. Data yang didapatkan kemudian analisis dengan menggunakan *statistical product and service solution* (SPSS) 18.0.

Hasil

Penelitian eksperimental secara *randomized controlled trial* (RCT), *double blind*, telah dilakukan di ruang rawat inap Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang sejak bulan Januari sampai April 2017. Populasi penelitian ini sebanyak 40 pasien yang akan dilakukan operasi tumor payudara yang memenuhi kriteria inklusi, 20 pasien di kelompok pemberian alprazolam 0,5 mg peroral dan 20 pasien pada kelompok pemberian plasebo. Setelah diikuti, tidak terdapat subjek penelitian yang memenuhi kriteria drop out dan withdrawal.

Dari Paired T Test didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan kadar alpha amylase sebelum dan sesudah pemberian alprazolam 0,5 mg ($p=0,117$) dimana terdapat penurunan kadar alpha amylase sebesar 3,77 poin namun tidak signifikan. Pada penelitian ini didapatkan 11 sampel mengalami penurunan kadar alpha amylase, 8 sampel yang mengalami peningkatan



Gambar 1 Grafik Kadar Alpha Amylase Sebelum dan Sesudah Intervensi

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	Aprazolam 0,5 mg	Plasebo	
Usia (tahun), rata-rata ± SD	39,00 ± 11,22	44,85 ± 8,99	0,077 *
Laju nadi (x/menit), rata-rata ± SD	82,5±5,19	83,1±4,80	0,189**
Tekanan Darah Sistol (mmHg), rata-rata ± SD	114,0±5,98	114,5±8,87	0,623**
Tekanan Darah Diastol (mmHg), rata-rata ± SD	75,5±5,10	74,0±7,54	0,654**
Klasifikasi Usia, n(%)			
21–40 tahun	11 (55)	6 (30)	0,201***
41–60 tahun	9 (45)	14 (70)	
Pendidikan, n(%)			
SD	1 (5)	3 (15)	0,535****
SLTP	3 (15)	4 (20)	
SLTA	13 (65)	12 (60)	
D3/S1	3 (15)	1 (5)	
Pekerjaan			
Belum bekerja	2 (10)	0 (0)	0,122****
Ibu Rumah Tangga	11 (55)	17 (85)	
Wiraswasta	5 (25)	1 (5)	
Petani	1 (5)	2 (10)	
Pegawai Negeri Sipil	1 (5)	0 (0)	
Diagnosis			
Tumor Mammar Dextra	5 (25)	8 (40)	0,551****
Tumor Mammar Sinistra	13 (65)	11 (55)	
Tumor Mammar Bilateral	2 (10)	1 (5)	
Tindakan			
Biopsi Insisi	12 (60)	10 (50)	0,215****
Biopsi Eksisi	8 (40)	6 (30)	
Modified Radical Mastectomy	0 (0)	3 (15)	
Simple Mastectomy	0 (0)	1 (5)	

Keterangan: * Uji T tidak berpasangan, $p = 0,05$, ** Uji Mann Whitney, $p = 0,05$, ***Uji Chi Square y , $p = 0,05$
 ****Pearson correlation, y , $p = 0,0$

kadar alpha amylase dan hanya 1 sampel yang tidak mengalami perubahan kadar alpha amylase. Selain itu dari uji Wilcoxon didapatkan hasil terdapat perbedaan kadar alpha amylase sebelum dan sesudah pemberian plasebo ($p = 0,000$) dimana terdapat peningkatan kadar alpha amylase sebesar 9,13 poin dan didapatkan semua sampel mengalami peningkatan kadar alpha amylase.

Dari Uji Mann Whitney didapatkan hasil

terdapat perbedaan kadar alpha amylase antara kelompok alprazolam 0,5 mg dan plasebo ($p = 0,040$) dimana kadar alpha amylase kelompok alprazolam 0,5 mg lebih rendah dibanding dengan kadar alpha amylase kelompok plasebo sehingga alprazolam lebih efektif secara bermakna ($p = 0,040$) dalam menurunkan alpha amylase saliva dibanding dengan plasebo. Pada penelitian ini didapatkan efek samping mengantuk pada salah

Tabel 2 Perbandingan Kadar Alpha Amylase Saliva Sebelum Intervensi

Karakteristik	Alprazolam 0,5 mg	Plasebo	p*
Kadar <i>alpha amylase</i>	49,17±11,41	46,09±15,89	0,079

Keterangan: * Uji Mann-Whitney, $p = 0,05$

Efektivitas Pemberian Alprazolam 0,5 mg Oral Preoperatif terhadap Penurunan Kadar *Alpha Amylase* Saliva sebagai Indikator Kecemasan pada Pasien yang akan dilakukan Operasi Tumor Payudara

Tabel 3 Efektivitas Pemberian Alprazolam 0,5 mg dan Plasebo

Karakteristik	Alpha amilase		Perubahan	p value
	Sebelum	Sesudah		
Alprazolam 0,5 mg	49,17±11,41	45,39±4,01	- 3,77±10,27	0,117*
Plasebo	46,09±15,89	55,22±17,34	9,13±6,75	0,000**

Keterangan: *Paired T Test, p = 0,05, **Uji Wilcoxon, -p = 0,05

Tabel 4 Perbandingan Efektivitas Alprazolam 0,5 mg dan Plasebo Sesudah Intervensi

Karakteristik	Alprazolam 0,5 mg	Plasebo	p*
Kadar <i>alpha amylase</i>	45,39±4,01	55,22±17,34	0,040

Keterangan: * Uji *Mann-Whitney*, p = 0,05

satu subjek penelitian yang diberikan alprazolam 0,5 mg selama waktu pengamatan.

Pembahasan

Tumor payudara merupakan jenis tumor yang sering ditemui dikalangan wanita sedunia, meliputi 16% dari semua jenis tumor dan 519.000 wanita dilaporkan mengalami kematian akibat tumor payudara. Rata-ata-rata usia pasien tumor payudara dalam penelitian ini adalah 41,93±10,46 tahun dengan rentang usia terbanyak 41–60 tahun (57,5%). Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan suatu penelitian yang didapatkan rata-rata usia pasien tumor payudara adalah 41,92±13,38 tahun serta suatu penelitian yang menemukan pasien tumor payudara dengan usia ≥40 tahun (68,9%) lebih banyak dibanding dengan usia <40 tahun.^{49,50} Begitupula dengan suatu penelitian yang mendapatkan hasil pasien tumor payudara memiliki rata-rata usia 46,87±8,53 dengan usia ≥40 tahun (78,3%) lebih banyak dibanding dengan usia <40 tahun.⁵¹ Hasil ini juga sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh seorang peneliti di Padang pada tahun 2006 yang menyebutkan bahwa usia puncak penderita kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang antara usia 40–50 tahun (34,3%) dengan usia rata-rata 46,7 tahun.⁵²

Beberapa hasil penelitian menyebutkan bahwa salah satu faktor risiko pada kanker adalah usia,

risiko tumor/kanker payudara meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, kemungkinan kanker payudara berkembang pada usia di atas 40 tahun.

⁵³

Pada penelitian ini mayoritas pasien merupakan ibu rumah tangga (70%). Hasil ini tidak berbeda dengan suatu penelitian yang mendapatkan hasil mayoritas pasien tumor payudara merupakan ibu rumah tangga (75,6%).⁵⁴ Begitu pula penelitian yang dilakukan seorang peneliti pada tahun 2014, dimana pasien tumor payudara yang merupakan ibu rumah tangga menempati persentase terbesar (40,6%). Suatu penelitian juga mendukung hasil penelitian ini, didapatkan pasien tumor payudara yang merupakan ibu rumah tangga sebanyak 53,82%.⁴⁹

Mayoritas pendidikan pada penelitian ini adalah SLTA (62,5%). Hasil ini tidak berbeda dengan penelitian pada tahun 2013 yang mendapatkan hasil mayoritas pasien tumor payudara memiliki pendidikan SLTA atau sederajat (35,6%).⁵⁵ Begitu pula penelitian yang dilakukan pada tahun 2014, dimana pasien tumor payudara yang memiliki pendidikan SLTA menempati persentase terbesar (40,6%). Dari hasil penelitian ini didapatkan hasil analisa statistik yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan karakteristik pasien baik usia rentang usia, pendidikan dan pekerjaan antara kedua kelompok perlakuan (p>0,05) sehingga kedua kelompok ini layak untuk dibandingkan.

Salivary alpha amylase (SAA) merupakan

enzim yang diproduksi di mukosa mulut yang berfungsi sebagai penanda komponen adrenergik terhadap respon kecemasan. Stimulasi saraf simpatis melalui norepinephrin (NE) diketahui dapat meningkatkan konsentrasi protein saliva, termasuk alpha amylase. Salivary alpha amylase (SAA) telah diusulkan sebagai biomarker sensitif untuk perubahan yang terkait dengan kecemasan dalam tubuh yang mencerminkan aktivitas sympathetic nervous system (SNS).¹¹⁻¹³

Pada penelitian ini salivary alpha amylase (SAA) diperiksa sebelum dan sesudah terapi untuk melihat pengaruh pemberian alprazolam. Kadar SAA kedua kelompok sebelum diberikan intervensi dinilai dan dianalisa secara statistik terlebih dahulu, didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan kadar SAA sebelum intervensi antar kedua kelompok ($p=0,079$) sehingga dapat disimpulkan kedua kelompok layak untuk dibandingkan. Pada kelompok yang diberikan intervensi alprazolam terdapat penurunan kadar alpha amylase sebesar 3,77 poin sedangkan pada kelompok plasebo didapatkan kenaikan alpha amilase sebesar 9,13 poin.

Sekresi SAA oleh sistem saraf sympathetic nervous adrenomedullary (SAM system) dikendalikan oleh norepinephrin dalam kelenjar saliva. SAA sangat sensitif terhadap perubahan yang berhubungan dengan kecemasan. Gabungan stimulasi saraf simpatis akan meningkatkan kadar alpha amylase. Pada penelitian ini terdapat peningkatan kadar alpha amilase pada pasien yang diberikan plasebo dimana semua pasien yang diberikan plasebo mengalami peningkatan kadar alpha amylase yang berarti tingkat kecemasan pasien semakin tinggi. Berbeda dengan pasien yang diberi alprazolam dimana sebanyak 55% pasien yang diberikan alprazolam mengalami penurunan kadar alpha amylase dan hanya 40% pasien yang mengalami peningkatan kadar alpha amylase. Penelitian pada tahun 2014, membandingkan alprazolam, gabapentin dan plasebo sebagai premedikasi, didapatkan hasil bahwa alprazolam menurunkan kecemasan yang signifikan dibandingkan dengan gabapentin dan plasebo.⁸

Alprazolam adalah obat *short-acting* kuat dari kelas benzodiazepin. Benzodiazepin menghasilkan berbagai efek terapeutik dengan

mengikat situs reseptor benzodiazepin pada reseptor GABAA dan modulasi fungsi dari reseptor GABA, penghambatan reseptor paling produktif dalam otak. Benzodiazepin dan alprazolam khususnya menekan pada sistem hypothalamic pituitary-adrenal (HPA).⁴⁴⁻⁴⁶

Alprazolam memiliki efek anxiolytic, sedasi, hipnotik, relaksasi, antikonvulsan, dan sifat amnestik. Mekanisme kerjanya yang pasti belum diketahui. Efek tersebut diduga disebabkan oleh ikatan alprazolam dengan reseptor-reseptor spesifik yang terdapat pada susunan saraf pusat yang bervariasi tergantung pada dosis yang diberikan. Alprazolam diberikan secara oral dengan dosis efektif untuk ansietas 0,5–4 mg/hari dibagi dalam dua dosis, direkomendasikan mulai dengan 0,25–0,5 mg tiga kali sehari, naikan dosis bertahap, maksimum 4 mg/hari.⁴⁷ Pada penelitian dosis yang diberikan adalah 0,5 mg, hal inilah yang mungkin menyebabkan penurunan kadar alpha amilase pada kelompok yang diberikan Alprazolam secara statistik tidak signifikan karena dosis yang diberikan belum mencukupi. Diperlukan penelitian lebih lanjut dimana alprazolam diberikan dalam berbagai dosis, sehingga dapat melihat apakah dengan penambahan dosis alprazolam diikuti juga oleh penurunan kadar alpha amilase. Namun penelitian tersebut perlu ditambahkan dengan penilaian efek samping terhadap sistem saraf karena alprazolam dapat menyebabkan prolong sedasi, gangguan kognitif dan psikomotor, dan amnesia. Selain itu pada pasien yang lebih tua, alprazolam dapat memicu delirium.

Penelitian pada tahun 1987, tentang kecemasan preoperatif dengan menggunakan profile of mood state (POMS) untuk menilai kecemasan sehari sebelum operasi dan 1 jam sebelum masuk ke kamar operasi, didapatkan bahwa skor POMS 1 jam sebelum masuk kamar operasi signifikan lebih tinggi dibanding dengan nilai POMS sehari sebelum operasi.⁵⁶ Jadi disarankan untuk penelitian selanjutnya dilakukan perbandingan pemeriksaan alpha amylase saliva pada pagi hari akan dilakukan operasi dengan sebelum diberikan alprazolam 0,5 dan 1,5–2 jam setelah diberikan alprazolam 0,5 mg.

Diakhir penelitian didapatkan perbandingan kadar alpha amylase kedua kelompok dan

didapatkan hasil perbedaan yang signifikan antar kedua kelompok ($p=0,040$). Sehingga dapat disimpulkan alprazolam lebih efektif dalam menurunkan kecemasan dibandingkan dengan plasebo. Sesuai dengan penelitian di Belgia dan India, alprazolam oral 0,5 mg memberikan level sedasi yang signifikan dibandingkan plasebo, 60–90 menit setelah diberikan premedikasi pada pasien yang akan menjalankan operasi.^{8,16}

Simpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa alprazolam 0,5 mg peroral efektif dibanding dengan plasebo menurunkan kadar alpha amylase saliva pasien yang akan dilakukan operasi tumor payudara.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Global Burden of Disease: 2004 update. Switzerland;2004: hlm.97–117.
2. Yilmaz M, Sezer H, Gurler H, Bakar M. Predictor of preoperatif anxiety among surgical inpatient. *Journal of Clinical Nursing*.2011;21:956–964.
3. Batista MM, Martins JC, Oliveira LM. Anxiety, depression and stress in the preoperative surgical patient. *Research Paper*. 2014;3:7–15.
4. Paryanto. Perbedaan Tingkat Kecemasan Pasien Preoperatif Selama Menunggu Jam Operasi Antara Ruang Rawat Inap dengan Ruang Persiapan Operasi Rumah Sakit Ortopedi Surakarta [Skripsi]. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2009.
5. Sriningsih I, Afriani D, Tingkat Kecemasan Pasien Preoperatif pada Pembedahan Seksio Sesarea di ruang Srikandi RSUD Kota Semarang. *Jurnal Keperawatan Maternitas*. 2014;2:106–110.
6. Sil S, Saha T, Dutta SK, Mukhopadhaya S, Roy UK, Biswas S. Anxiolytic Needed for Elective Pre-operatif Patient in Control of Anxiety and Depression. *WJPPS*. 2015;4:1074–82.
7. Jawaid M, Mushtaq A, Mukhtar S, Khan Z. Preoperative anxiety before surgery. *Neurosciences*. 2007;12:145–48.
8. Joseph T, Krishna HM, Kamath S. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: Effect on pre-operatif anxiety, post-operative pain and morphine consumption. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014;6:693–99.
9. Saadat H, Lewis JD, Maraneta I, Kaplan D, Saadat A, Wang SM, et al. Hypnosis Reduces Preoperative Anxiety in Adult Patients. *Anesth Analg*. 2006;102:1394–6.
10. Kindler CH, Harms C, Amsler F, Scholl TI, Scheidegger D. The visual analoguescale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients anesthetic concerns. *Anesth Analg* 2000;90:706–12.
11. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:486–96.
12. Handayani J, Puspita RM, Amelia R. Kontrasepsi Hormonal meningkatkan ka-dar α -amylase saliva. *Maj Ked Gi*. 2014;21:39–46.
13. Nater UM, Marca RL, Florin L, Moses A, Langhans W, Koller MM, et al. Stressinduced changes in human salivary alpha-amylase activity-associations with adrenergic activity. Elsevier *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:49–58.
14. Brunner, Suddart. Buku Ajar Ilmu Keperawatan Medikal Bedah. Edisi: 8. Jakarta: EGC; 2002: hal.457–82.
15. Breines JG, Mcinnis CM, Kuras YI, Thoma MV, Gianferante D, Hanlin L,dkk. Self-compassionate young adult show lower salivary alpha amylase responses to repeated psychosocial stress. *Routledge*. 2015;14:390–402.
16. Pokharel K, Tripathi M, Gupta PK, Bhattarai B, Khatiwada Sindhu, Subedi A. Premedication with oral Alprazolam and Melatonin Combination:A comparison with Either Alone-A Randomized Controlled Factorial Trial. *BioMed Research Intenational*. 2014;2:1–7.

17. Kim D, Lee S, Pyeon T, Jeong S. Use of triazolam and alprazolam as premedication for general anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2015;68:346–51.
18. Stuart, GW. *Buku Saku Keperawatan Jiwa*. Edisi: 5. Jakarta: EGC; 2009: hal.52–8.
19. Wilkinson JM. *Buku Saku Diagnosis Keperawatan*. Edisi 9. Jakarta: EGC;2007:hal.967–78.
20. Asmadi. *Tehnik Prosedural Keperawatan Konsep dan Aplikasi Kebutuhan Dasar Klien*. Jakarta: Salemba; 2009: hal.165–75.
21. Muttaqien A, Sari K. *Asuhan Keperawatan Perioperatif: Konsep, Proses, dan Aplikasi*. Jakarta: Salemba; 2009: hal.12–47.
22. Kuraesin ND. Faktor yang mempengaruhi tingkat kecemasan pasien yang akan menghadapi operasi di RSUP Fatmawati tahun 2009 [Skripsi]. Jakarta: UIN; 2009.
23. Klein LC, Bennett JM, Whetzel CA, Granger DA, Ritter FE. Caffeine and stress alter salivary α -amylase activity in young men. *Human Psychopharmacology*. 2010;25:359–67.
24. Millar K, Jelcic M, Bonke B, Asbury AJ. Assessment of preoperative anxiety: comparison of measures in patient awaiting surgery for breast cancer. *British Journal of Anaesthesia*. 1995;74:180–3.
25. Ieda M, Miyaoka T, Wake R, Liaury K, Tsuchie K, Fukushima M, dkk. Evaluation of autonomic nervous system by salivary alpha amylase level and heart rate variability in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264:83–7.
26. Sherwood L. *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. Edisi:7.Jakarta: EGC; 2011:hlm.650–651.
27. Guyton AC, Hall JE. *Text book of Medical Physiology*. 11th ed. Jakarta: Elsevier; 2006: hlm.792–794.
28. Ganong WF. *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi:22. Jakarta: EGC; 2008: hal.453–78.
29. Almeida PD, Gregio AM, Machado MA, Lima AA, Azevedo L. Saliva composition and function: A comprehensive review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2008;9:3–7.
30. Schumacher S, Kirschbaum C, Fydrich T, Strohle A. Is salivary alpha-amylase an indicator of autonomic nervous system dysregulations in mental disorders ?- a review of preliminary findings and the interactions with cortisol. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Feb: 1–15.
31. Gomez BR, Vallejo GH, Fuente LA, Cantor ML, Diaz M, Lopez RM. The relationship between the level of salivary cortisol and the presence of xerostomia in menopausal women. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:407–12.
32. Arhakis A, Karagiannis V, Kafkas S. Salivary Alpha-amylase activity and salivary flow rate in young adults. *The Open Dentistry Journal*. 2013;7:7–15.
33. Behringer V, Borchers C, Deschner T, Mostl E, Selzer D. Measurements of salivary alpha amylase and salivary cortisol in Hominoid Primates Reveal within-species consistency and between-species differences. [www. Plosone.org](http://www.Plosone.org), 2013;8:1–8.
34. Stegeren AH, Wolf OT, Kindt M. Salivary alpha amylase and cortisol response to different stress tasks: Impact of sex. *International Journal of Psychophysiology*. 2008;69:33–40.
35. Ditzen B, Ehlert U, Nater UM. Association between salivary alpha-amylase and catecholamine-A multilevel modelling approach. *Biological Psychology*. 2014;103:15–18.
36. Uesato M, Nabeya Y, Akai T, Inoue M, Watanabe Y, Horibe D, dkk. Monitoring salivary amylase activity is useful for providing timely analgesia under sedation. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;6:240–247.
37. Thoma MV, Kirschbaum C, Wolf JM, Rohleder N. Acute stress responses in salivary alpha-amylase predict increase of plasma norepinephrine. *Biological Psychology*. 2012;91:342–348.
38. Yorbik O, Mutlu C, Ozturk O, Altinay DK, Tanju IA. Salivary alpha amylase levels in youths with anxiety disorders. *Psychiatry Research*. 2016;235:148–53.
39. Lenten SA, Doane LD. Examining multiple sleep behaviors and diurnal

- salivary cortisol and alpha-amylase: within-and between-person associations. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:100–110.
40. Nagy T, Lien RV, Willemsen G, Proctor G, Efting M, Fulop M, dkk. Afluid response: Alpha-amylase reactions to acute laboratory stress are related to sample timing and saliva flow rate. *Biological Psychology*. 2015;109:111–19.
 41. Sugiatmajaya S, Caecilia SW, Yuniar. Evaluasi Tingkat Stres Masinis Berdasarkan Aktivasi Salivary α Amylase. *Jurusan Teknik Industri ITENAS*. 2014;02:1–5.
 42. Nater UM, Hoppman CA, Scott SB. Diurnal profiles of salivary cortisol and alpha-amylase change across the adult lifespan: Evidence from repeated daily life assessments. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:3167–71.
 43. Minowa C, Koitabashi K. Salivary alpha amylase activity-An indicator of relaxation response in perioperative patient. *Open journal of nursing*. 2012;2:208–14.
 44. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. *Curr Drug Metab*. 2008;9:827–44.
 45. Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th ed. McGraw-Hill; 2006:hlm. 674-85.
 46. Kane O, Kingsley P. Drug for neuropsychiatric disorders. In: Hemmings HC, Egan TD, editors. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. 4th ed. Elsevier; 2013: hlm.180–207.
 47. Lacy CF, Lance LL. *Drug Information Handbook*. 18th ed. Ohio: Lexicomp Inc;2010: hlm. 54–62.
 48. Codwell SE, Milgrom P, Gets T, Ramsay DS. Amnestic and axiolytic effects of alprazolam in oral surgery patients. *Journal Oral Maxillofacial Surg*. 1997;55:1061–70.
 49. Sirait AM, Oemiati R, Indrawati L. Hubungan Kontrasepsi Pil dengan Tumor/Kanker Payudara di Indonesia. *Maj Kedokt Indon*. 2009;59(8):348–56.
 50. Sihombing M, Sapardin AN. Faktor Risiko Tumor Payudara pada perempuan Umur 25–65 tahun di Lima Kelurahan Kecamatan Bogor Tengah. *Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Penelitian dan Pengembangan, Kementerian Kesehatan RI*. 2014.
 51. Aisha Rahmatya, Daan Khambri, Henny Mulyani. Hubungan Usia dengan Gambaran Klinikopatologi Kanker Payudara di Bagian Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2015; 4(2):478–84.
 52. Azamris. Analisis faktor risiko pada pasien kanker payudara di rumah sakit Dr. M. Djamil Padang. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2006;(152): 53–6.
 53. Departemen Kesehatan. *Health profile Indonesia 2005*. Jakarta: Depkes; 2007.
 54. Gusti Ayu, Dewi T, Hendrati LY. Analisis Risiko Kanker Payudara Berdasarkan Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Usia Menarche. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2015;3(1): 12–23.
 55. Chotimah K. Hubungan Obesitas dengan Kejadian Kanker Payudara di Rumah Sakir PKU Muhammadiyah Yogyakarta Tahun 2010-2013. [Skripsi]. Program Studi D IV Bidan Pendidik Stikes 'Aisyiyah Yogyakarta; 2014.
 56. Lichtor JL, Johansen CE, Mhoon D. Preoperative anxiety: does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery?. 1987;67:595–9.