

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta

Polifarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma

Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru

Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam

Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta

Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja

Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo
Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 39, NOMOR 4, Oktober 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) 215
Harsini, Reviono, Umarudin
- Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta 220
Isep Supriyana, Faisal Yunus, Budhi Antariksa, Aria Kekalih
- Polifitofarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma 231
I Dewa Putu Ardana, Susanthi Djajalaksana, Iin Noor Chozin, Alidha Nur Rakhmani
- Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru, Indonesia 238
Budi Yanti, Soetjpto, Ni Made Mertaniasih, Muhammad Amin
- Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam 245
Yanny Octavia Sally Ride, Yusup Subagio Sutanto, Debree Septiawan
- Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta 256
Erlina Burhan, Ririen Razika Ramdhani, Jamal Zaini
- Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja 266
Mukhtar Ikhsan
- ### Tinjauan Pustaka
- Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis 272
Agus Dwi Susanto

Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam

Yanny Octavia Sally Ride¹, Yusup Subagio Sutanto¹, Debree Septiawan²

¹Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, RSUD dr. Moewardi, Surakarta

²Bagian Ilmu Kesehatan Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, RSUD dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar belakang: Premedikasi yang baik dapat mengurangi kecemasan, mempengaruhi keberhasilan prosedur, dan mengurangi komplikasi pascabronkoskopi. Obat sedasi injeksi masih menjadi perdebatan apakah aman jika diberikan oleh dokter bronkoskopis. Alprazolam sebagai premedikasi bedah dapat mengurangi kecemasan. Alprazolam dapat digunakan sebagai analgesik adjuvan, mengurangi sesak terkait cemas, dan mengurangi batuk sebagai antitusif adjuvan. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis keefektifan alprazolam pada pasien yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi.

Metode: Penelitian klinis dengan quasi pretest-posttest control group design pada pasien tumor paru yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Februari-Maret 2019 secara consecutive sampling. Subjek penelitian dibagi menjadi kelompok perlakuan dengan alprazolam dan kelompok kontrol tanpa alprazolam. Skor Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Skor Skala Borg yang dimodifikasi, skor Visual Analog Scale (VAS) batuk, dan VAS nyeri dinilai pada awal, sebelum, dan setelah bronkoskopi.

Hasil: Sebanyak 32 subjek diikutsertakan dalam penelitian ini. Kelompok perlakuan menunjukkan penurunan skor HADS pre dan pascabronkoskopi dibanding baseline ($6,56 \pm 2,83$ dan $6,88 \pm 2,63$), penurunan skor VAS nyeri pre dan pascabronkoskopi ($15,00 \pm 10,95$ dan $9,69 \pm 11,61$), penurunan skor VAS batuk ($11,56 \pm 8,89$ dan $27,19 \pm 17,89$), dan bermakna dibanding kontrol. Penurunan Skor Borg dimodifikasi tidak bermakna dibanding kontrol.

Kesimpulan: Alprazolam efektif dalam mengontrol kecemasan, batuk, dan nyeri. Alprazolam menurunkan keluhan sesak pascabronkoskopi lebih baik dibanding kontrol. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 245-55)

Kata kunci: alprazolam, bronkoskopi, HADS, Skor Borg yang dimodifikasi, VAS batuk

Improvement of Anxiety, Coughing, Breathlessness and Pain Control in The Management of Bronchoscopy by Adding Alprazolam

Abstract

Background: Anxiolytic premedication can reduce anxiety, improving procedural tolerance, and reduce postbronchoscopic complications. There was ongoing debate about the safety of bronchoscopist-administered sedation. Alprazolam as a surgical premedication can reduce anxiety. Alprazolam can be used as an adjuvant analgesic, to reduce anxiety-related breathlessness, and to reduce coughing as adjuvant antitussive. The study aimed to evaluate the effectiveness of alprazolam in patients undergoing bronchoscopy.

Methods: A clinical study with experimental quasi pre-post test control group design, using consecutive sampling was performed in patients with lung tumor undergoing bronchoscopy in dr. Moewardi Hospital from February to March 2019. The study subjects were divided in experimental (alprazolam) and control groups (without alprazolam). The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), VAS for pain score, modified Borg score, and VAS for cough were measured in baseline, before, and after bronchoscopy.

Results: Thirty two lung subjects were included in this study. The intervention groups showed decreased HADS score pre and post bronchoscopy (6.56 ± 2.83 and 6.88 ± 2.63), pain VAS scores (15.00 ± 10.95 and 9.69 ± 11.61), cough VAS score (11.56 ± 8.89 and 27.19 ± 17.89), and these were different significantly compared to control group. We found decreased mean of modified Borg in the study group though they were not significant compared to the control group.

Conclusion: Alprazolam controlled anxiety, coughing, and pain in patients undergoing bronchoscopy. Alprazolam minimized breathlessness after bronchoscopy. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 245-55)

Keywords: alprazolam, bronchoscopy, HADS, modified Borg, pain VAS

Korespondensi: Yanny Octavia Sally Ride
Email: sallyride.impact@gmail.com

PENDAHULUAN

Bronkoskopi merupakan prosedur tindakan yang minimal invasif. Prosedur invasif walaupun minimal invasif dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada pasien tetapi dapat meningkatkan nilai diagnosis dan manajemen terapi yang lebih efektif. Meminimalkan kontaminasi pada saat pelaksanaan tindakan invasif sangat penting dilakukan agar tidak menyebabkan infeksi sekunder. Bronkoskopi umumnya dilakukan pada pasien dengan menggunakan sedasi ringan dengan premedikasi intravena tetapi dapat juga dilakukan tanpa sedasi bahkan anestesi umum jika diperlukan. Tindakan bronkoskopi pun dapat dilakukan pada pasien dengan penyakit kritis sebagai sarana menegakkan diagnosis dan terapi.^{1,4}

Prosedur tindakan bronkoskopi dianggap tidak nyaman oleh pasien terkait efek samping yang diakibatkan. Ketidaknyamanan dan komplikasi bronkoskopi termasuk kecemasan, sesak napas, batuk, dan nyeri. Kenyamanan dan kerjasama pasien sangat dilakukan prosedur bronkoskopi sangat penting karena akan mempengaruhi keberhasilan prosedur dan keseluruhan hasil yang akan dicapai. Hubungan dokter dan pasien yang baik, *informed consent*, dan premedikasi yang baik dengan penggunaan obat ansiolitik/sedasi diharapkan dapat mengurangi rasa cemas takut yang dirasakan pasien serta menghilangkan sensasi yang tidak menyenangkan saat prosedur bronkoskopi berlangsung. Prosedur bronkoskopi dengan anestesi umum masih menjadi kendala karena memperpanjang durasi prosedur bronkoskopi, meningkatkan biaya, dan komplikasi seperti gangguan hemodinamik dan depresi pernapasan.^{5,6}

Obat sedasi yang umumnya digunakan pada bronkoskopi adalah obat golongan benzodiazepin, opioid, dan propofol. Di luar negeri, sebagian besar prosedur bronkoskopi fleksibel menggunakan sedasi injeksi. Pemberian obat sedasi injeksi masih menjadi perdebatan apakah aman diberikan oleh dokter bronkoscopis atau hanya dapat diberikan oleh dokter anestesi. Pemberian sedasi injeksi oleh dokter anestesi dianggap lebih aman walaupun biaya untuk prosedur bronkoskopi meningkat. Di RS Dr.

Moewardi, prosedur bronkoskopi dapat dilakukan tanpa ansiolitik tetapi dapat menimbulkan kecemasan pada pasien. Pemberian sedasi ringan berupa obat ansiolitik oral oleh dokter bronkoscopis yang diberikan sebagai premedikasi bronkoskopi diharapkan dapat menurunkan kecemasan/ansietas tanpa meningkatkan biaya medis.⁶⁻⁸

Alprazolam merupakan obat ansiolitik oral yang termasuk dalam golongan benzodiazepim. Alprazolam banyak diberikan pada kasus operasi ginekologi, operasi gigi, operasi mata, dan sebelum anestesi umum. Pemberian alprazolam sebelum bronkoskopi diharapkan membantu kelancaran prosedur dan mengurangi komplikasi. Pemberian alprazolam preoperatif cukup mudah, biaya lebih murah dibanding obat sedasi injeksi, dapat mengurangi kecemasan, dan memberikan kenyamanan pada pasien. Alprazolam banyak diresepkan untuk kasus kecemasan karena memiliki aksi yang cepat, potensi tinggi, dan masa kerja pendek sehingga baik digunakan sebagai premedikasi.⁶⁻⁸

Mekanisme kerja alprazolam yaitu meningkatkan kerja *gamma-aminobutyric acid* (GABA) yang berefek menurunkan eksitabilitas neuron sehingga dapat mengurangi kecemasan, mengurangi batuk dengan menghambat refleksi batuk sentral, mengurangi sesak dengan menginhibisi amigdala dan nukleus parabrakial, serta mengurangi nyeri dengan meningkatkan ambang batas nyeri.⁶⁻⁸

Penelitian mengenai pemberian alprazolam sebelum bronkoskopi belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis mengenai ansiolitik oral alprazolam pada pasien yang akan dilakukan bronkoskopi dalam mengontrol dan menurunkan kecemasan, keluhan batuk, sesak napas, dan nyeri. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi rekomendasi premedikasi yang dapat meningkatkan kenyamanan dalam prosedur bronkoskopi serta khasanah ilmu pengetahuan di bidang pulmonologi dan kedokteran respirasi.⁶⁻⁸

METODE

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *quasi* eksperimental, *pretest* dan *posttest design*. Penelitian dilaksanakan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Februari-Maret 2019 sampai jumlah sampel terpenuhi. Sampel penelitian ditentukan dengan cara *consecutive sampling* yang dibagi menjadi kelompok perlakuan dan kontrol.

Subjek penelitian dikelompokkan menjadi kelompok perlakuan dan kontrol. Subjek penelitian yang telah diedukasi mengenai pelaksanaan bronkoskopi menjalani penilaian awal di bangsal rawat yaitu penilaian kecemasan menggunakan kuesioner *hospital anxiety and depression scale* (HADS), keluhan batuk dengan *visual analog scale* (VAS) batuk, keluhan sesak napas dengan *modified Borg scale*/skala Borg yang dimodifikasi, dan nyeri dengan VAS nyeri. Penilaian kedua (*pretest*) dilakukan di ruang bronkoskopi sedangkan penilaian ketiga dilakukan di bangsal sekitar 30 menit setelah bronkoskopi (*posttest*). Jumlah sampel yang diperlukan adalah 32 sampel sesuai rumus uji hipotesis rerata dua kelompok tidak berpasangan.⁹

Kriteria inklusi yaitu pasien tumor paru yang akan dilakukan prosedur bronkoskopi di RSUD Dr. Moewardi, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*, umur ≥ 18 tahun, dapat membaca, menulis, komunikasi verbal dengan baik, dan belum pernah bronkoskopi sebelumnya. Kriteria eksklusi adalah pasien yang alergi atau intoleransi dengan benzodiazepin, ibu hamil atau menyusui, ketergantungan alkohol atau narkoba, dan memiliki gangguan kognitif, kejiwaan atau didapatkan riwayat sebelumnya. Pasien juga dikeluarkan dari penelitian bila ditemukan komplikasi saat bronkoskopi yang menyebabkan pasien tidak dapat menyelesaikan prosedur bronkoskopi (desaturasi, hemodinamik tidak stabil), dan ditemukan sumbatan mukus saat dilakukan prosedur bronkoskopi. Penelitian sudah disetujui oleh Panitia Kelaikan Etik RSUD Dr. Moewardi/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta pada bulan Februari 2019 dengan nomor persetujuan etik 246/II/HREC/2019.

Analisis data dilakukan dengan memakai SPSS versi 21 untuk *Windows* dan penyajian data menggunakan *Microsoft Office 2010*. Dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* karena sampel berjumlah < 50 pasien. Nilai $P > 0,05$ berarti distribusi data normal. Penelitian ini menggunakan *paired t-test* untuk sampel berpasangan (*pretest* dan *posttest*) dan *independent t-test* pada sampel kontrol dan perlakuan apabila distribusi data normal. Apabila distribusi data tidak normal maka digunakan *Wilcoxon test*. Nilai $P \leq 0,05$ berarti bermakna secara statistik.^{9,10}

HASIL

Penelitian ini dilakukan pada 32 pasien. Penilaian awal dilakukan di bangsal perawatan. Kelompok perlakuan minum obat alprazolam 0,5 mg pada 1 jam sebelum bronkoskopi, saat pasien masih di bangsal.

Penilaian kedua dengan variabel penilaian yang sama dilakukan di ruang tindakan bronkoskopi sebelum dilakukan bronkoskopi. Penilaian tahap kedua untuk menilai kesiapan pasien agar bronkoskopi berjalan lancar. Penilaian tahap ketiga pada kecemasan, batuk, sesak, dan nyeri dilakukan setelah bronkoskopi selesai. Penilaian tersebut dilakukan sekitar 30 menit setelah prosedur untuk menilai komplikasi bronkoskopi.

Variabel karakteristik yang bersifat kualitatif dengan data nominal (kategorikal) yaitu jenis kelamin dimana laki-laki lebih banyak 68,8%, pekerjaan terbanyak adalah buruh 43,8%, penyakit penyerta terbanyak efusi pleura 43,8%, hasil bronkoskopi stenosis kompresi 53.1 %, dan merokok 65.6%. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Variabel penelitian yang diperiksa pada penelitian ini adalah skor HADS, skor Borg yang dimodifikasi, skor VAS batuk, dan skor VAS nyeri. Rerata skor HADS awal atau *baseline* pada kelompok perlakuan adalah sebesar $12,06 \pm 2,67$ sedangkan pada kelompok kontrol sebesar

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		Total	P
	Perlakuan	Kontrol		
Usia	53,25±12,89	51,69±12,50	52,47±12,51	0,730 ²
Jenis kelamin				
Laki-laki	11 (68,8%)	11 (68,8%)	22 (68,8%)	1,000 ¹
Perempuan	5 (31,3%)	5 (31,3%)	10 (31,3%)	
Pekerjaan				
Buruh	7 (43,8%)	7 (43,8%)	14 (43,8%)	0,757 ¹
Pedagang	2 (12,5%)	3 (18,8%)	5 (15,6%)	
Swasta	1 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
Pensiunan	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,1%)	
Petani	3 (18,8%)	1 (6,3%)	4 (12,5%)	
Pegawai negeri sipil	2 (12,5%)	3 (18,8%)	5 (15,6%)	
Tidak bekerja	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (6,3%)	
Pendidikan				
Sekolah Dasar	5 (31,3%)	4 (25,0%)	9 (28,1%)	0,331 ³
Sekolah Menengah Pertama	8 (50,0%)	5 (31,3%)	13 (40,6%)	
Sekolah Menengah Atas	1 (6,3%)	5 (31,3%)	6 (18,8%)	
Perguruan Tinggi	2 (12,5%)	2 (12,5%)	4 (12,5%)	
Penyakit penyerta				
Efusi	5 (31,3%)	9 (56,3%)	14 (43,8%)	0,143 ¹
Hemotisis	0 (0,0%)	2 (12,5%)	2 (6,3%)	
Pneumotoraks	2 (12,5%)	1 (6,3%)	3 (9,4%)	
Pneumonia	3 (18,8%)	0 (0,0%)	3 (9,4%)	
Tidak ada	6 (37,5%)	4 (25,0%)	10 (31,3%)	
Hasil Bronkoskopi				
Normal	5 (31,3%)	3 (18,8%)	8 (25,0%)	0,170 ¹
Stenosis kompresi	7 (43,8%)	10 (62,5%)	17 (53,1%)	
Stenosis infiltratif	1 (6,3%)	3 (18,8%)	4 (12,5%)	
Massa endobronkial	3 (18,8%)	0 (0,0%)	3 (9,4%)	
Tindakan				
Bilasan bronkus	12 (75,0%)	13 (81,3%)	25 (78,1%)	0,595 ¹
Bilasan, biopsi	3 (18,8%)	3 (18,8%)	6 (18,8%)	
Bilasan, sikatan	1 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
Operator				
Residen	16 (100,0%)	15 (93,8%)	31 (96,9%)	1,000 ¹
Spesialis	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (3,1%)	
Rute				
Oral	16 (100,0%)	16 (100,0%)	32 (100,0%)	-
Nasal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Status merokok				
Tidak	6 (37,5%)	5 (31,3%)	11 (34,4%)	0,710 ¹
Ya	10 (62,5%)	11 (68,8%)	21 (65,6%)	
Analgesik				
Parasetamol	14 (87,5%)	14 (87,5%)	28 (87,5%)	1,000 ¹
Ketorolak	2 (12,5%)	2 (12,5%)	4 (12,5%)	

Keterangan :¹ uji *chi square*/uji *fisher's exact*; ² uji *independent t-test*; ³ uji *Mann-Whitney*

12,19±2,17 dengan $P=0,885$ sehingga tidak berbeda bermakna secara statistik. Rerata skor skala Borg modifikasi, skor VAS batuk, dan skor VAS nyeri pada penilaian awal atau *baseline* antara kelompok kontrol dan perlakuan memiliki $P>0,05$ yang berarti semua data *baseline* tidak berbeda bermakna secara statistik (data homogen). Data *baseline* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik *Baseline* Penelitian

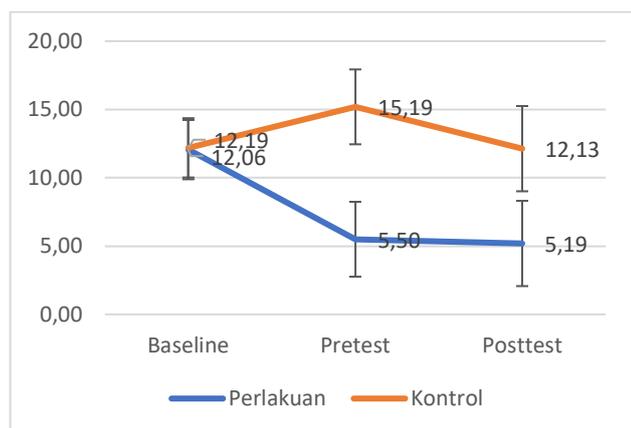
Variabel	Baseline		P
	Perlakuan	Kontrol	
HADS	12,06 ±2,67	12,19 ±2,17	0,885 ¹
Skala Borg yang dimodifikasi	2,81 ±0,75	2,88 ±0,89	0,820 ²
Skor VAS batuk	33,13 ±15,80	30,63 ±12,37	0,622 ¹
Skor VAS nyeri	29,69 ±9,74	30,31 ±10,08	0,907 ²

Ket: ¹ uji *independent t-test* (data berdistribusi normal);

² uji *mann-whitney* (data tidak berdistribusi normal).

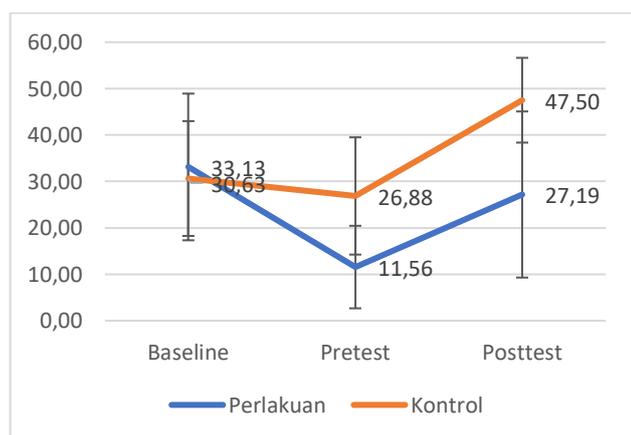
Perubahan skor HADS antara kedua kelompok menunjukkan bahwa saat *pretest* (setelah perlakuan sebelum bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan ditemukan penurunan rerata sebesar $-6,56±2,83$ dan pada kelompok kontrol ditemukan peningkatan sebesar $3,00±2,61$. Perbedaan perubahan skor HADS (*baseline-pretest*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna ($P<0,001$). Perubahan skor HADS antara kedua kelompok saat *posttest* (setelah perlakuan dan setelah bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar $-6,88±2,63$ dan pada kelompok kontrol terjadi penurunan sebesar $-0,06±3,32$. Perbedaan perubahan skor HADS (*baseline-posttest*) antara

kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna ($P < 0,001$). Skor HADS dapat dilihat pada Gambar 1.



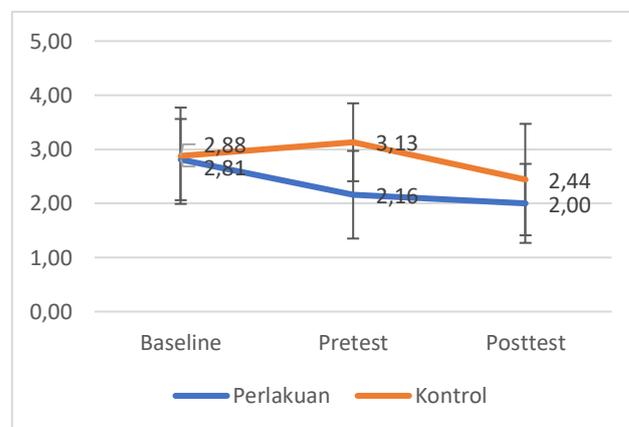
Gambar 1. Perbedaan Skor HADS antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Perubahan skor VAS batuk antara kedua kelompok menunjukkan bahwa saat *pretest* (setelah perlakuan sebelum bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar $-21,56 \pm 12,87$ dan pada kelompok kontrol terjadi penurunan sebesar $-3,75 \pm 14,43$. Perbedaan perubahan skor VAS (*baseline-pretest*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna ($P < 0,001$). Perubahan skor VAS batuk antara kedua kelompok menunjukkan bahwa saat *posttest* (setelah perlakuan dan setelah bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar $-5,94 \pm 14,29$ dan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan sebesar $16,88 \pm 17,02$. Perbedaan skor VAS batuk dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Perbedaan Skor VAS Batuk Antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

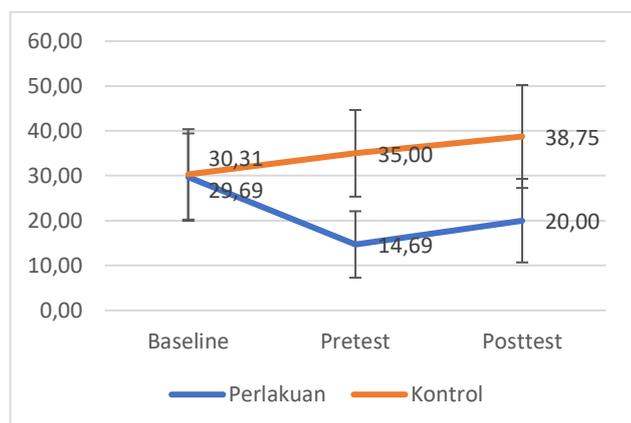
Perubahan skor Borg antara kedua kelompok saat *pretest* (setelah perlakuan sebelum bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar $-0,66 \pm 0,83$ dan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan sebesar $0,25 \pm 0,86$. Perbedaan perubahan skor Borg (*baseline-pretest*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna ($P = 0,006$). Perubahan skor Borg antara kedua kelompok saat *posttest* (setelah perlakuan dan setelah bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar $-0,81 \pm 0,66$ dan pada kelompok kontrol terjadi penurunan sebesar $-0,44 \pm 1,03$. Perbedaan perubahan skor Borg (*baseline-posttest*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik tidak bermakna ($P = 0,192$). Perbedaan skor Borg dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Perbedaan Skor Borg yang dimodifikasi Antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Perubahan skor VAS nyeri saat *pretest* (setelah perlakuan sebelum bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar $-15,00 \pm 10,95$ dan pada pasien kelompok kontrol meningkat sebesar $4,69 \pm 7,18$. Perbedaan perubahan skor VAS (*baseline-pretest*) antara kelompok perlakuan dan kontrol tersebut secara statistik bermakna ($P < 0,001$). Perubahan skor VAS nyeri antara kedua kelompok menunjukkan bahwa saat *posttest* (setelah perlakuan dan setelah bronkoskopi) dibandingkan dengan *baseline* pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata

sebesar $-9,69 \pm 11,61$ dan pada pasien kelompok kontrol meningkat sebesar $8,44 \pm 9,26$. Perbedaan skor VAS nyeri dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Perbedaan Skor VAS Nyeri Antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

PEMBAHASAN

Alprazolam prebronkoskopi terbukti efektif mengontrol kecemasan, batuk, dan nyeri melalui penurunan yang bermakna pada skor HADS ($P < 0,001$) skor VAS batuk ($P < 0,001$) dan VAS nyeri ($P < 0,001$) jika dibandingkan dengan kontrol, sedangkan alprazolam sebagai kontrol sesak napas ($P = 0,192$) tidak terbukti karena penurunan nilai skala Borg yang dimodifikasi tidak bermakna secara statistik.

Usia rata-rata pasien pada penelitian ini adalah $52,47 \pm 12,51$, jenis kelamin pasien mayoritas laki-laki yaitu 22 pasien (68,8%) dan mayoritas perokok yaitu 21 pasien (65,6%). Pada penelitian ini, sebagian besar pasien mempunyai pekerjaan sebagai buruh yaitu 14 pasien (43,8%) dan pendidikan SMP 13 pasien (40,6%). Hal ini mengindikasikan bahwa tingkat pendidikan dan sosial ekonomi pasien pada penelitian ini kurang. Penelitian di Nepal tahun 2011 juga melaporkan faktor risiko kanker paru lebih tinggi pada laki-laki dan perokok. Kebiasaan merokok lebih banyak pada populasi dengan tingkat pendidikan rendah dan sosial ekonomi kurang.⁸ Riwayat pekerjaan juga memiliki hubungan yang erat dengan tumor paru. Riwayat pekerjaan pasien buruh lebih berisiko terhadap pajanan zat karsinogenik. Pajanan zat karsinogenik akibat pekerjaan lebih sering terjadi di

antara laki-laki dan kelompok dengan pendidikan kurang. Hubungan antara asap rokok lingkungan dan kanker paru lebih umum ditemukan di kalangan perempuan.⁹ Sosial ekonomi yang rendah lebih memiliki risiko mengalami tumor paru. Hal tersebut hal tersebut berhubungan dengan pajanan polutan di luar dan di dalam ruangan, faktor gizi/nutrisi, dan infeksi.

Sebagian besar penyakit penyerta yang ditemukan pada penelitian ini adalah efusi pleura, yaitu 14 pasien (43,8%). Tumor paru yang disertai timbulnya efusi menandakan pasien sudah stadium IV dan terapi yang disarankan adalah kemoterapi sesuai jenis sel tumornya. Sebagian besar pasien tumor paru datang pada saat tumor sudah berada di stadium lanjut. Insidensi tumor paru dengan efusi pleura berkisar antara 7-23%. Adenokarsinoma adalah jenis tumor paru yang paling sering menyebabkan efusi pleura sedangkan 10-25% karsinoma sel kecil menyebabkan efusi pleura.¹⁰

Penelitian De Boer dkk tahun 2017 menyatakan bahwa insersi hidung memberikan refleks muntah yang lebih sedikit dan kontrol bronkoskop yang lebih baik selama pelaksanaan bronkoskopi. Insersi hidung memungkinkan rute yang lebih solid yang memungkinkan pemeriksaan yang lebih baik terhadap saluran napas bagian atas.¹¹ Penelitian Lechtzin dkk tahun 2002 menyatakan rute insersi melalui hidung berhubungan dengan kepuasan pasien. Operator bronkoskopi dan metode pengambilan sampel tidak berhubungan dengan kepuasan pasien dan keinginan untuk mengulang prosedur bronkoskopi.¹²

Tekikkurt dkk tahun 2014 meneliti kecemasan pada pasien bronkoskopi. Penelitiannya melaporkan skor HADS sebesar ± 12 yang menunjukkan kecemasan sedang. Beberapa pasien dengan kecemasan berat tidak dapat melanjutkan bronkoskopi karena takikardia (nadi > 130 kali permenit) dan *prolonged vocal cord disclosure*. Profil kecemasan atau ketakutan pasien sebelum bronkoskopi adalah sesak napas (78%), penyakit ganas (74%), iritasi hidung atau trakea (70%), temuan bronkoskopi (68%), dan perdarahan (42%).¹³ Polanski dkk tahun 2017 meneliti tentang kecemasan

dan depresi pada pasien kanker paru yang dihubungkan dengan kualitas hidup. Skor HADS pada penelitian ini bervariasi ringan sampai berat pada sekitar 75% pasien. Identifikasi awal kecemasan dan depresi dapat membantu dalam pengambilan keputusan terapi dan dapat merupakan faktor prediktif yang berguna pada pasien kanker paru.¹⁴

Penelitian ini melaporkan skor *baseline* HADS menunjukkan skala sedang yaitu skor rata-rata 12. Perubahan skor HADS antara kedua kelompok saat *pretest* dibandingkan dengan *baseline* pada pasien kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar $-6,56 \pm 2,83$ dan pada kelompok kontrol meningkat sebesar $3,00 \pm 2,61$. Perbedaan perubahan skor HADS (*baseline-pretest*) secara statistik bermakna ($P < 0,001$). Perubahan skor HADS antara kedua kelompok saat *posttest* dibandingkan dengan *baseline* pada kelompok perlakuan terjadi penurunan rerata sebesar $-6,88 \pm 2,63$ dan pada kelompok kontrol menurun sebesar $-0,06 \pm 3,32$. Perbedaan perubahan skor HADS *baseline-posttest* secara statistik bermakna dengan nilai $P < 0,001$. Kelompok kontrol mengalami kenaikan skor HADS saat penilaian kedua di ruang bronkoskopi dan kemudian menurun mendekati skor baseline saat setelah selesai bronkoskopi. Kelompok perlakuan mengalami penurunan skor HADS saat di ruang bronkoskopi dan sedikit menurun kembali saat selesai bronkoskopi.

Premedikasi bronkoskopi umumnya menggunakan sedasi benzodiazepin yaitu midazolam injeksi. Pemberian pada pasien bronkoskopi mempunyai efek ansiolitik, sedasi, menurunkan reflek, serta *amnesia antrograde*.¹⁵ Penelitian alprazolam pada bronkoskopi belum pernah dilakukan tetapi sudah banyak digunakan pada berbagai tindakan bedah minor maupun sebelum anestesi umum untuk menurunkan kecemasan. Penelitian yang mirip dengan penelitian ini adalah pemberian alprazolam sebelum endoskopi. Shavakhi dkk tahun 2014 meneliti pemberian alprazolam dalam menurunkan kecemasan pada pasien preendoskopi. Kecemasan diukur dengan skor *Numerical Rating Scale* (NRS) mulai dari 0-10.

Skor rerata sebelum perlakuan adalah ± 5 dan pengukuran skor kecemasan sebelum dilakukan endoskopi menurun bermakna pada kelompok pemberian alprazolam.¹⁶ Sebgatollahi dkk tahun 2017 meneliti pemberian midazolam oral dan alprazolam sublingual pada pasien yang akan menjalani pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi (EGD). Hasil penelitian melaporkan bahwa midazolam oral dan alprazolam sublingual sama-sama efektif menurunkan kecemasan dan nyeri yang berhubungan dengan EGD.¹⁷

Batuk merupakan gejala kanker paru yang paling sering dialami. Harle dkk pada tahun 2018 meneliti gejala batuk pada pasien kanker paru dengan studi observasional kohort prospektif. Batuk dinilai dengan skala VAS dan *Cough Severity Diary* (CSD) dan ditemukan skala sedang. Karakteristik kanker (stadium kanker, histologi), merokok dan PPOK tidak terkait dengan keparahan batuk atau dampak batuk. Batuk berhubungan dengan gejala gastrointestinal seperti mual dan refluks. Hal ini dipengaruhi oleh kerja nervus vagus.¹⁸

Batuk merupakan salah satu komplikasi bronkoskopi dan dilaporkan terjadi pada sekitar 80% pasien. Peningkatan batuk umumnya terjadi dalam beberapa jam setelah bronkoskopi. Batuk pada bronkoskopi dapat disebabkan oleh tindakan selama bronkoskopi. Keahlian dari bronkoskopis dapat meminimalkan batuk dengan cara mencegah terjadinya iritasi bronkus karena ujung bronkoskopi.¹⁹ Buchanan dkk tahun 2009 melakukan penelitian prospektif observasional terhadap 170 pasien kanker paru menggunakan kuisioner *palliative outcome scale*. Peningkatan kecemasan yang dirasakan dikaitkan dengan peningkatan gejala fisik sesak, batuk, harga diri rendah, dan perasaan kurang layak.²⁰ Penurunan skor VAS batuk pada kelompok kontrol saat sebelum bronkoskopi disebabkan pasien sudah diedukasi dan diberi premedikasi kodein sebelumnya. Peningkatan batuk pada kedua grup setelah bronkoskopi merupakan komplikasi yang terjadi pada sebagian besar pasien.¹⁹

Penekanan refleks batuk sebelum dan selama bronkoskopi diperlukan untuk kelancaran bronkoskopi. Inhibisi refleks batuk perifer dilakukan

dengan pemberian anestesi topikal lidokain (lignokain) dengan cara berkumur, *spray*, nebulisasi, dan instilasi pada percabangan trakeobronkial. Inhibisi refleksi batuk sentral adalah dengan pemberian kodein yang memiliki waktu paruh 4-6 jam.²¹ Pemberian benzodiazepine midazolam sebagai obat sedasi pada bronkoskopi sudah diteliti dan memberikan efek baik dalam mengurangi kecemasan dan batuk. Belum ada penelitian mengenai alprazolam pada bronkoskopi tetapi obat golongan benzodiazepin dapat menekan batuk dengan menghambat refleksi batuk sentral (meningkatkan kerja GABA di batang otak).²²

Skor skala Borg pada subjek penelitian menunjukkan skala sesak ringan-sedang. Spiro dkk tahun 2007 melaporkan bahwa pasien kanker paru yang mengalami gejala sesak sebesar 3-60%. Gejala sesak berhubungan dengan batuk, sputum, dan tumor yang mengobstruksi saluran napas.²³ Kathiresan dkk tahun 2010 menulis *systematic review article* yang melaporkan 19-51% pasien kanker paru mengalami gejala sesak). Skala sesak pada semua stadium kanker paru menunjukkan skala sedang.²⁴ Leiten dkk tahun 2016 melaporkan gejala sesak pada bronkoskopi terjadi pada 3-30% pasien yang berhubungan dengan prosedur dan tindakan *suction*.³

Penyebab langsung sesak napas adalah tumor dan efeknya, seperti invasi tumor atau limfatik, efusi, obstruksi, PPOK, atau komplikasi emboli paru. Penyebab tidak langsung sesak napas adalah anemia, penyakit jantung atau paru yang mendasari, terapi kanker (kemoterapi, radiasi), nyeri, *sedentary lifestyle*, dan kecemasan (hiperventilasi).²⁵ Alprazolam menyebabkan penurunan aktivitas kolinergik pada bronkus, meningkatkan aktivitas neuron adrenergik untuk melawan terjadinya spasme bronkus, menghambat koneksi amigdala-nukleus parabrakial, dan mengontrol serabut saraf simpatis yang menginervasi sistem pernapasan sehingga mengurangi sesak napas. Pemberian premedikasi bronkoskopi dengan antikolinergik menyebabkan efek bronkodilatasi dan menghambat sekresi di nasofaring/orofaring dan bronkus. Benzodiazepin dapat digunakan dalam kasus kanker stadium lanjut.

Obat benzodiazepin dapat digunakan sendiri atau sebagai tambahan terhadap opioid. Benzodiazepin mengurangi ketidaknyamanan, sesak, dan juga mempunyai efek sebagai ansiolitik.²⁶ Peningkatan sesak saat sebelum bronkoskopi pada kelompok kontrol dapat disebabkan karena kecemasan saat itu meningkat kemudian sesak berkurang saat setelah bronkoskopi sesuai dengan kecemasan yang menurun dan bersihan sekret/mukus setelah tindakan bronkoskopi. Berkurangnya keluhan sesak setelah bronkoskopi antara kelompok kontrol dan perlakuan tidak bermakna karena etiologi sesak napas pada pasien tumor paru tidak hanya disebabkan oleh kecemasan.

Spiro dkk tahun 2007 mendata gejala yang ditemukan pada pasien kanker paru. Penelitian tersebut menemukan bahwa nyeri dada didapatkan pada 20-49% pasien dan nyeri tulang didapatkan pada 6-25% pasien. Ketidaknyamanan di area dada sering dilaporkan oleh pasien kanker paru saat diagnosis. Umumnya kualitas nyeri sering tidak jelas dan bersifat intermiten. Nyeri pleuritik dapat terjadi sebagai akibat penyebaran langsung tumor ke permukaan pleura. Nyeri yang berhubungan dengan kanker paru ditandai dengan banyak ekspresi, baik karena perkembangan penyakit dan/atau diinduksi oleh pengobatan onkologi.²³ Tremmas dkk tahun 2018 melaporkan skor *Brief Pain Inventory* (BPI) pasien kanker paru rata-rata 2,3 dari skor 10.²⁷ Penelitian de Marinis dkk tahun 2008 melaporkan skor VAS pasien kanker paru sekitar 27 dari skor maksimal 100.²⁸

Martinez dkk tahun 2015 melaporkan keparahan nyeri yang lebih rendah pada pasien yang lebih tua dan keparahan nyeri yang lebih tinggi pada pasien dengan status sosial ekonomi rendah. Pengaruh cemas dan depresi telah terbukti sangat berkorelasi dengan tingkat keparahan nyeri yang tinggi dan tantangan yang berhubungan dengan manajemen nyeri kanker.²⁹ Peningkatan nyeri saat sebelum bronkoskopi pada kelompok kontrol berhubungan dengan kecemasan yang meningkat. Peningkatan nyeri saat selesai bronkoskopi pada kedua kelompok diakibatkan oleh komplikasi bronkoskopi. Nyeri tenggorokan, nyeri hidung, dan

nyeri menelan merupakan komplikasi bronkoskopi. Nyeri dada didapatkan pada pasien yang dilakukan sikatan mukosa di saluran napas atas.¹²

Terapi analgesik yang digunakan pada penelitian ini adalah parasetamol tablet dan injeksi ketorolak. Manajemen nyeri kanker yang dikembangkan *World Health Organization* (WHO) adalah *3-step pain ladder* untuk klasifikasi keparahan nyeri dan rekomendasi analgetik yang digunakan. Nyeri ringan atau *step 1* diterapi dengan analgetik nonopioid seperti aspirin, parasetamol, dan *Nonsteroid Antiinflammation Drugs* (NSAIDs). *Step 2* jika nyeri masih mengganggu terapi ditambah obat golongan opioid ringan, sedangkan *step 3* dapat menggunakan opioid sedang-kuat. Analgesik ajuvan adalah obat dengan indikasi utama selain rasa sakit yang memiliki sifat analgesik dalam beberapa kondisi. Analgesik ajuvan dapat ditambahkan pada setiap tingkat nyeri.²⁹

Alprazolam termasuk sebagai analgesik ajuvan karena efeknya meningkatkan ambang batas nyeri, memiliki efek agonis α_2 adrenergik, dan *muscle relaxant*. Penelitian Joseph dkk pada tahun 2014 melakukan penelitian dengan membandingkan pemberian alprazolam 0,5 mg pada malam sebelum dan 2 jam sebelum operasi dibanding plasebo pada pasien yang akan menjalani histerektomi. Penelitian tersebut menemukan bahwa skor nyeri dan penurunan dosis morfin tidak bermakna.²⁴

Baradaran dkk tahun 2014 melakukan penelitian terhadap pasien yang mendapatkan terapi *root canal treatment* karena nyeri endodontik. Pemberian ibuprofen ditambah alprazolam sebelum tindakan memberikan penurunan skor nyeri yang bermakna dibandingkan dengan pemberian ibuprofen saja. Alprazolam meningkatkan efek analgesik NSAIDs dengan berikatan pada reseptor GABA di otak dan kornu dorsalis korda spinalis.³⁴

Shetkar dkk tahun 2016 melakukan penelitian *randomized controlled trial* pada pasien pulpitis ireversibel yang akan menjalani operasi gigi. Pemberian premedikasi natrium diklofenak kombinasi dengan alprazolam 1 jam sebelum tindakan menurunkan skor nyeri intraoperatif.³⁵ Avanaz dkk tahun 2018 melakukan penelitian

terhadap pasien yang menjalani laparaskopi donor nefrektomi. Penelitian tersebut melaporkan bahwa pemberian premedikasi alprazolam sebagai analgesik ajuvan (injeksi tramadol dan parasetamol) tidak bermakna secara statistik terhadap VAS skor nyeri dan durasi pemberian analgesik pertama pascaoperasi.³⁶

KESIMPULAN

Alprazolam efektif menurunkan kecemasan, keluhan batuk, dan nyeri pada pasien baik sebelum maupun sesudah dilakukan prosedur bronkoskopi. Alprazolam menurunkan keluhan sesak napas setelah bronkoskopi lebih baik dibanding kontrol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kupeli E, Feller-Kopman D, Mehta AC. Diagnostic Bronchoscopy. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King Jr TE, Lazarus SC, Murray JF, et al. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.372-8.
2. Martin-Loeches I, Artigas A, Gordo R, Añón JM, Rodriguez A, Blanch LL, et al. Current status of fiberoptic bronchoscopy in intensive care medicine. *Med Intensiva*. 2012;36(9):644-9.
3. Leiten EO, Martinsen EMH, Bakke PS, Eagan TML, Grønseth R.. Complications and discomfort of bronchoscopy: a systematic review. *Eur Clinl Resp J*. 2016;3:1-9.
4. José RJ, Shaefi S, Navani N. Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence. *Eur Respir Rev*. 2013;22(128):106-16.
5. Ait-Daoud N, Hamby AS, Sharma S, Blevins D. A review of alprazolam use, misuse, and withdrawal. *J Addict Med*. 2018;12(1):4–10.
6. Madiyono B, Moeslichan MS, Budiman I, Purwanto S. Perkiraan Besar Sampel. In: Sastroasmoro S, Ismael S, editors. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. 5th ed. Jakarta: Sagung Seto; 2014. p.360–5.
7. Tumbelaka AR, Riono P, Wirjodiarjo M, Pudjiastuti P, Firman K. Pemilihan uji hipotesis.

- In: Sastroasmoro S, Ismael S, editors. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. 5th ed. Jakarta: Sagung Seto; 2014. p. 338–41.
8. Hashibe M, Siwakoti B, Wei M, Thakur BK, Pun CB, Shrestha BM, et al. Socioeconomic status and lung cancer risk in Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(4):1083-8.
 9. Menvielle G, Truong T, Jellouli F, Stücker I, Brenner H, Field JK, et al. Education and lung cancer among never smokers. *Epidemiology*. 2014;25(6):934-5.
 10. Froudarakis ME. Pleural effusion in lung cancer: more questions than answers. *Respiration*. 2012;83:367-76.
 11. de Boer GM, Türk Y, Meuleman-van Waning VH, Braunstahl GJ. Bronchoscopy: oral or nasal insertion? *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017;24(2):125-30.
 12. Lechtzin N, Rubin HR, White P Jr, Jenckes M, Diette GB. Patients satisfaction with bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1326-31.
 13. Tetikkurt C, Yasar I, Tetikkurt S, Yilmaz N, Kara BY, Yavuz R, et al. Role of anxiety on patient intolerance during bronchoscopy. *Brit J of Med Res*. 2014;4(11):2171-80.
 14. Polański J, Chabowski M, Chudiak A, Uchmanowicz B, Janczak D, Rosińczuk J, et al. Intensity of anxiety and depression in patients with lung cancer in relation to quality of life. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1023:29-36.
 15. Verster JC, Volkerts ER. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam. *CNS Drug Rev*. 2006;10(1):45-76.
 16. Shavakhi A, Soleiman S, Gholamrezaei A, Khodadoostan M, Shavakhi S, Tahery A, et al. Premedication with sublingual or oral alprazolam in adults undergoing diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy*. 2014;46(8):633-9.
 17. Sebghatollahi V, Tabesh E, Gholamrezaei A, Zandi AR, Minakari M, Shavakhi A. Premedication with benzodiazepines for upper gastrointestinal endoscopy; comparison between oral midazolam and sublingual alprazolam. *J Res Med Sci*. 2017;22(133):1-6.
 18. Harle ASM, Blackhall FH, Molassiotis A, Yorke J, Dockry R, Holt KJ, et al. Cough in patients with lung cancer: a longitudinal study of characterization and clinical associations. *Chest*. 2019;155(1):103-13.
 19. Dang D, Robinson PC, Winnicki S, Jersmann HP. The safety of flexible fiberoptic bronchoscopy and proceduralist-administered sedation: a tertiary referral centre experience. *Intern Med J*. 2012;42(3):300-5.
 20. Buchanan D, Milroy R, Baker L, Thompson AM, Levack PA. Perceptions of anxiety in lung cancer patients and their support network. *Support Care Cancer*. 2010;18(1):29-36.
 21. Stolz D, Chhajed PN, Leuppi JD, Brutsche M, Pflimlin E, Tamm M. Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone: a randomized, doubleblind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2004;59(9):773-6.
 22. Ni YL, Lo YL, Lin TY, Fang YF, Kuo HP. Conscious sedation reduces patient discomfort and improves satisfaction in flexible bronchoscopy. *Chang Gung Med J*. 2010;33(4):443-52.
 23. Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-160S.
 24. Kathiresan G, Clement RF, Sankaranarayanan MT. Dyspnea in lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer (Auckl)*. 2010;1:141-50.
 25. Williams AC, Grant M, Tiep B, Kim JY, Hayter J. Dyspnea management in early stage lung cancer: a palliative perspective. *J Hosp Palliat Nurs*. 2012;14(5):1-7.
 26. Kloke M, Cherny N; ESMO Guidelines Committee. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESCMO clinical practice

- guidelines. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):169-73.
27. Tremmas I, Petsatodis G, Potoupis M, Laskou S, Giannakidis D, Mantalovas S, et al. Monitoring changes in quality of life in patients with lung cancer under treatment with chemotherapy and co administration of zoledronic acid by using specialized questionnaires. *J Cancer.* 2018;9(10):1731-6.
28. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Recl M, Salzberg M, et al. Lung cancer symptom scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(1):30-6.
29. Martinez KA, Snyder CF, Malin JL, Dy SM. Is race/ethnicity related to the presence or severity of pain in colorectal and lung cancer? *J Pain Symptom Manage.* 2015;48(6):1050-9.
30. Nurwidya F, Syahrudin E, Yunus F. Pain management in lung cancer. *Adv Respir Med.* 2016; 84(6): 331-6.
31. Joseph TT, Krishna HM, Kamath S. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: effect on pre-operative anxiety, post-operative pain, and morphine consumption. *Indian J Anaesth.* 2014;58(6): 693–9.
32. Baradaran M, Hamidi MR, Moghimi Firoozabad MR, Kazemi S, Ashrafpour M, Moghdamina AA. Alprazolam role in the analgesic effect of ibuprofen in postendodontic pain. *Caspian J Intern Med.* 2014;5(4):196-201.
33. Shetkar P, Jadhav GR, Mittal P, Surapaneni S, Kalra D, Sakri M, et al. Comparative evaluation of effect of preoperative alprazolam and diclofenac potassium on success of inferior alveolar, Vazirani-Akinosi, and Gow-Gates techniques for teeth with irreversible pulpitis: randomized controlled trial. *J Conserv Dent.* 2016;19(5):390-5.
34. Avanaz A, Yaprak M, Dođru V, Mesci A, Akbas M, Kisaođlu A, et al. Effect of alprazolam as a preoperative adjuvan analgesic on postoperative pain in laparoscopic donor nephrectomy patients. *Transplant Pro.* 2019;51(4):1044-8.