

KAJIAN PUSTAKA: EKSPLORASI DAMPAK KLINIS PENGGUNAAN BENZODIAZEPIN PADA PASIEN SKIZOFRENIA

EXPLORING THE CLINICAL IMPACT OF BENZODIAZEPINE USE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: A LITERATURE REVIEW

**Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit
Kharismawan⁴**

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder characterized by positive, negative, and cognitive symptoms. Benzodiazepine are frequently prescribed as adjunctive therapy to antipsychotics. However, their clinical impact, in terms of both efficacy and safety has yet to be comprehensively evaluated. This study aimed to explore the clinical impact of benzodiazepine use in schizophrenia patients, the domains of therapeutic efficacy and safety. This research used a literature review method by searching Google Scholar, Scisearch, MDPI, Semantic Scholar, and PubMed published between 2016-2026. Inclusion criteria include Indonesia or English language, original research addressing the clinical impact of benzodiazepine. Of 1,497 articles identified, 13 met the criteria and were analyzed comprehensively. These 13 studies demonstrated that benzodiazepine, particularly diazepam and lorazepam, were effective as adjunctive therapy in managing acute agitation, anxiety, sleep disturbances, and extrapyramidal side effects. From a safety perspective, however, long-term use exceeding six months was associated with cognitive and global function decline, increased risk of dependence, withdrawal syndrome, higher rehospitalization rates, and elevated mortality. Elderly patients exhibited greater vulnerability due to age-related pharmacokinetic changes. These findings indicate that benzodiazepines are beneficial as short-term adjunctive therapy during the acute phase of schizophrenia, while long-term use carries significant clinical risk, underscoring the need for careful risk-benefit evaluation and monitoring, particularly among elderly patients.

Keywords: Schizophrenia, Benzodiazepine, Effectiveness, Safety

ABSTRAK

Skizofrenia merupakan gangguan psikiatri kronis yang ditandai oleh gejala positif, negatif, dan kognitif. Benzodiazepin sering digunakan sebagai terapi tambahan antipsikotik, tetapi manfaat dan keamanannya pada pasien skizofrenia masih perlu dikaji secara komprehensif. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi dampak klinis penggunaan benzodiazepin pada pasien skizofrenia dari aspek efektivitas dan keamanan. Penelitian dilakukan menggunakan metode literature review melalui penelusuran artikel pada

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

Google Scholar, ScienceDirect, MDPI, Semantic Scholar, dan PubMed yang diterbitkan pada 2016–2026. Artikel yang diikutsertakan merupakan penelitian orisinal berbahasa Indonesia atau Inggris yang membahas dampak klinis penggunaan benzodiazepin pada pasien skizofrenia. Dari 1.497 artikel yang ditemukan, 13 artikel memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis. Hasil kajian menunjukkan bahwa benzodiazepin, terutama diazepam dan lorazepam, efektif sebagai terapi tambahan untuk mengatasi agitasi akut, kecemasan, gangguan tidur, dan efek samping ekstrapiramidal. Namun, penggunaan jangka panjang (>6 bulan) berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif dan fungsi global, peningkatan risiko ketergantungan dan sindrom putus obat, rehospitalisasi, serta mortalitas. Pasien lanjut usia memiliki risiko lebih tinggi akibat perubahan farmakokinetik terkait usia. Dengan demikian, benzodiazepin bermanfaat sebagai terapi tambahan jangka pendek pada fase akut skizofrenia, tetapi penggunaannya dalam jangka panjang perlu dibatasi dan disertai evaluasi manfaat-risiko serta pemantauan secara berkala, terutama pada pasien lanjut usia.

Kata Kunci : Skizofrenia, Benzodiazepin, Efektivitas, Keamanan

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan gangguan mental kronis yang menyebabkan disabilitas di dunia (Haines *et al.*, 2025; Saparia *et al.*, 2022). Prevalensi skizofrenia meningkat signifikan dari 14,2 juta kasus (1990) menjadi 23,6 juta kasus (2019) (Solmi *et al.*, 2023). Di Indonesia, data RISKESDAS mencatat mencapai 6,7 per 1.000 penduduk, dengan beban tertinggi di kawasan Asia Timur (Putri & Maharani, 2022). Tingginya insiden skizofrenia memerlukan perhatian khusus dalam pemilihan terapi yang tepat dan rasional. Benzodiazepin sebagai terapi tambahan untuk mengatasi gejala kecemasan, gangguan tidur, dan agitasi pada pasien skizofrenia, serta bermanfaat

dalam mengurangi gejala positif, negatif, katatonia, efek samping antipsikotika (Noel & Maclay, 2025; Włodarczyk *et al.*, 2017). Mekanisme ini dikaitkan dengan disfungsi sistem GABAergik pada skizofrenia, dimana benzodiazepin bekerja langsung pada reseptor GABA, yang berpotensi meningkatkan efektivitas antipsikotika pada skizofrenia resisten (Baandrup, 2020; Chang *et al.*, 2024)

Dalam praktik klinis, diazepam menjadi obat paling banyak diresepkan karena efektif mengendalikan gejala psikosis dan serangan panik (Jusuf *et al.*, 2024). Penggunaan kombinasi mencapai 67,48%, dengan pemilihan regimen sesuai tingkat keparahan kondisi pasien. Benzodiazepin intravena

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

terbukti efektif dalam penanganan katatonik skizofrenia. Peningkatan penggunaan kombinasi ini meningkatkan potensi interaksi obat yang bermakna secara klinis. Olanzapin dan diazepam, diketahui dapat menimbulkan sedasi berlebihan, depresi kardiorepiratori, hingga aritmia (Aburamadan, 2021; Cvetka Bařcar Bole, 2023). Meskipun benzodiazepin direko-mendasikan hanya untuk episode akut, penggunaan jangka panjang masih sering ditemukan dan berpotensi meningkatkan risiko interaksi dan efek samping lainnya. Kondisi ini menegaskan pentingnya evaluasi rasionalitas penggunaan benzodiazepin pada pasien skizofrenia (Keepers *et al.*, 2020). Oleh karena itu, diperlukan kajian literatur yang komprehensif untuk menilai efektivitas dan keamanan terapi benzodiazepin pada pasien skizofrenia

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian dan Strategi Pencarian

Penelitian *literature review* ini diperoleh melalui basis data, yaitu Google Scholar, ScienceDirect, MDPI, Semantic Scholar, dan Pubmed. Proses seleksi studi menggunakan

kata kunci yang telah ditentukan, seperti "benzodiazepin", "schizophrenia". "*clinical impact*", "safety use" untuk memperoleh artikel yang sesuai dengan yang dikaji.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi yaitu: artikel dipublikasikan dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir (2016-2026). bahasa Indonesia atau bahasa Inggris. Kategori jurnal *original research*, serta ter-akreditasi secara ilmiah. Kriteria eksklusi meliputi artikel dengan subjek penelitian dengan komorbid non-psikiatri, subjek atau metode penelitian yang tidak dijelaskan secara jelas, dan tidak tersedia *full text*.

Seleksi Data dan Analisis Data

Proses seleksi studi dalam penelitian mengkaji efektivitas dan keamanan penggunaan benzodiazepin pada pasien skizofrenia dilakukan dalam empat tahap sesuai alur PRISMA. Didapatkan sebanyak 13 artikel memenuhi seluruh kriteria dan digunakan sebagai sumber data. Data dianalisis berdasarkan dua domain utama yaitu efektivitas dan keamanan penggunaan benzodiazepin pada skizo-frenia. Domain hasil analisis disintesis dan disajikan dalam bentuk tabel

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

ringkasan dan narasi untuk memudahkan interpretasi data dan penarikan kesimpulan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran pustaka dirangkum secara sistematis dalam Tabel 1 dan Tabel 2, sebagai berikut:

Tabel 1. Ringkasan Hasil Efek Klinis Benzodiazepin pada Pasien Skizofrenia

Peneliti	Indikasi Klinis	Pola Pengobatan	Instrumen	Hasil Efek Klinis
(Huang <i>et al.</i> , 2016)	Agitasi akut pada skizofrenia/ <i>rapid tranquilization</i>	Olanzapin, Haloperidol + Lorazepam	Observasi klinis: BARS (<i>Brief Agitation Rating Scale</i>)	Penggunaan kombinasi haloperidol dan lorazepam mengurangi kebutuhan dosis antipsikotik yang lebih tinggi dibandingkan penggunaan monoterapi
(Fontanella <i>et al.</i> , 2016)	Kecemasan, insomnia, akathisia akibat antipsikotik	Lorazepam (55.7%), Clonazepam (42.1%), Alprazolam (15.5%)	Data mortalitas dan diagnosis dari database klaim	Manfaat terapeutiknya tidak terbukti secara statistik, penggunaan lebih berkaitan dengan profil risiko
(Fond <i>et al.</i> , 2018)	Agitasi akut, gangguan tidur, kecemasan komorbid	Antipsikotik atipikal + BZD jangka panjang (87,7%)	Neuropsikologis (BACS, RBANS, Kuesioner FACE-SC)	Efek klinis agitasi, kecemasan untuk jangka pendek, namun penggunaan jangka panjang tidak terbukti memiliki manfaat
(Maria <i>et al.</i> , 2022)	Kecemasan, insomnia, transquilisasi psikosis akut	Kombinasi antipsikotika dan benzodiazepin	Data rawat inap: rekam medis	Bermanfaat sebagai terapi adjuvan jangka pendek, namun tidak direkomendasikan jangka panjang karena peningkatan risiko rawat ulang
(Karsa, 2023)	Agitasi akut	Risperidon dan diazepam	PANSS-EC (<i>Positive and Negative Syndrome Scale – Excited Component</i>)	Penurunan skor PANSS-EC sebesar 3,3 poin, menunjukkan perbaikan secara signifikan gejala agitasi
(Brodeur <i>et al.</i> , 2024)	ESO ekstrapiramidal, kecemasan, gangguan tidur	SGA kombinasi BZD (diazepam atau lorazepam)	Data resep: observasi klinis	Penggunaan kombinasi bermanfaat simptomatik untuk kecemasan, insomnia, dan ESO antipsikotik
(Fathurrahman, 2025)	Kecemasan, insomnia, dan agitasi	Benzodiazepin dosis rendah – dosis tinggi	Database rekam medis nasional	Penggunaan terapi adjuvant untuk gejala kecemasan dan insomnia, manfaat

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

		sebanyak 55,9%		tidak sepadan dengan risiko mortalitas pada penggunaan dosis tinggi
(Fathurrahman, 2025)	Agitasi akut, kecemasan, gangguan tidur, gejala katatonik	Diazepam injeksi, lorazepam dan clobazam oral	Evaluasi klinis dan observasi gejala (GAF, PANSS)	Agitasi terkendali dengan penggunaan kombinasi haloperidol-lorazepam, sedangkan clobazam sebagai long acting, diazepam, dan lorazepam efektif kendalikan anxietas dan insomnia fase pemulihan,

1. Pengendalian gejala agitasi

Penderita skizofrenia memiliki risiko agitasi 4-6 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum, yang dipicu oleh ketidak seimbangan dopamin, peradangan saraf, stress, kecemasan, dan faktor lingkungan. Laki-laki dilaporkan lebih sering menunjukkan gejala agitasi fisik dan verbal dibandingkan perempuan (Jeyagurunathan *et al.*, 2021; Karsa, 2023; Ratna sofa *et al.*, 2024). Penambahan benzodiazepin sebagai adjuvan terbukti memberikan intervensi yang lebih optimal dalam mengatasi agitasi akut dan agitasi berat di lingkungan rawat inap (Kverashvili *et al.*, 2024; Zaman *et al.*, 2018).

Kombinasi antipsikotika dan BZD menurunkan kebutuhan eskalasi dosis antipsikotik dibandingkan monoterapi, melalui mekanisme sinergis BZD dalam *rapid*

transquilization (Huang *et al.*, 2016; Maria *et al.*, 2022). Temuan tersebut diperkuat oleh Karsa 2023, menegaskan bahwa kombinasi antipsikotika-BZD lebih direkomendasikan daripada penambahan dosis tambahan antipsikotika untuk mengurangi gejala agitasi. kombinasi haloperidol-lorazepam efektif mem-percepat pengendalian agitasi akut (Fathurrahman, 2025; Huang *et al.*, 2016).

Diazepam, lorazepam, dan clonazepam merupakan benzodiazepin pilihan utama dalam penanganan agitasi akut karena onset kerjanya yang cepat dan efektivitas telah terbukti secara klinis (Achour *et al.*, 2025; Takeuchi *et al.*, 2021). Lorazepam direkomendasikan sebagai line pertama dalam penanganan agitasi di Jepang, mengingat obat ini sebagai

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

intermediate-acting tanpa afinitas terhadap reseptor dopamin D2 (Takeuchi *et al.*, 2021). Keunggulan lorazepam juga didukung oleh ketersediaannya dalam berbagai bentuk sediaan, meliputi oral, intramuskular, dan intravena dengan waktu paruh yang pendek, onset kerja intravena 1-3 menit, serta profil keamanan yang relatif baik, pilihan yang tepat dalam fase akut (Mashaw *et al.*, 2025; Rocca *et al.*, 2021).

BZD memberikan manfaat simptomatis dalam fase akut, penggunaan berkelanjutan belum menunjukkan keuntungan klinis yang memadai berdasarkan evaluasi klinis dan neuropsikologis (Fond *et al.*, 2018; Fontanella *et al.*, 2016; Maria *et al.*, 2022). Brodeur *et al.*, menegaskan bahwa paparan dosis tinggi berkaitan dengan risiko klinis yang perlu diwaspadai (Brodeur *et al.*, 2024). Oleh karena itu, bukti klinis mendukung pembatasan benzodiazepin pada fase akut, disertai pemantauan dosis, durasi, dan evaluasi berkala untuk meminimalkan potensi bahaya pada pasien skizofrenia.

2. Modulasi kecemasan, insomnia, dan efek samping antipsikotika

Pemanfaatan BZD memiliki cakupan teraapeutik yang lebih luas

dalam manajemen ansietas, gangguan tidur, dan efek samping antipsikotika yang menyertai perjalanan penyakit skizofrenia. Kombinasi antipsikotika dengan diazepam/lorazepam memberikan manfaat simptomatik ansietas dan insomnia, sehingga berkontribusi terhadap stabilisasi klinis (Maria *et al.*, 2022; Miron *et al.*, 2023). Fathurrahman *et al.*, menunjukkan bahwa lorazepam dan clobazam efektif mengendalikan kecemasan serta gangguan tidur pada fase pemulihan, dengan clobazam berpotensi mempertahankan stabilitas gejala psikotik karena durasi kerjanya lebih panjang (Fathurrahman, 2025). BZD dapat meredakan akathisia melalui pengurangan kegelisahan motorik dan distress psikomotor (Fathurrahman, 2025; Miron *et al.*, 2023). Perlu dibatasi pada penggunaan jangka pendek, dikarenakan terapi berkelanjutan/dosis tinggi berkaitan dengan peningkatan risiko klinis daripada keuntungan terapeutiknya (Brodeur *et al.*, 2024; Fontanella *et al.*, 2016).

Prevalensi penggunaan kombinasi seumur hidup pada skizofrenia mencapai 95% (Miron *et al.*, 2023; Włodarczyk *et al.*, 2017).

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

Temuan Schoonover *et al.*, mengenai disrupsi sistem GABAergik dan glutamatergik pada skizofrenia memperkuat dasar mekanistik manfaat BZD (Schoonover *et al.*, 2024), Livingston *et al.*, menunjukkan bahwa pengikatan reseptor GABA benzodiazepin tidak mengalami

perubahan yang bermakna (Livingston *et al.*, 2024). Manfaat benzodiazepin bersifat simptomatik melalui modulasi fungsi GABA, sehingga penggunaannya perlu dibatasi pada indikasi jangka pendek yang terindikasi jelas.

Tabel 2. Ringkasan Profil Keamanan Benzodiazepin pada Pasien Skizofrenia

Peneliti	Populasi Rentan	Jenis BZD	Durasi Terapi	Profil Keamanan
(Peritogianis, 2016)	Pasien skizofrenia di pedesaan dengan akses layanan psikiatri terbatas	Diazepam dan lorazepam	Jangka panjang	Ketergantungan obat (39% pasien), efek sedatif berlebihan, riwayat penyalahgunaan alkohol/ zat psikoaktif meningkat
(Fontanella <i>et al.</i> , 2016)	Pasien skizofrenia tanpa antipsikotika	Lorazepam, clonazepam, alprazolam	Jangka panjang	Penggunaan BZD tanpa antipsikotika menyebabkan angka mortalitas sebesar 20,8%, kombinasi meningkatkan risiko kematian 48% dan bunuh diri serta keracunan sebesar 29,6%
(Huang <i>et al.</i> , 2016)	Tidak spesifik	Lorazepam	Jangka pendek (<i>rapid tranquilization</i> akut)	Depresi pernapasan, sedasi berlebihan, pusing dan kantuk signifikan, konfusi pasca pemberian IM
(Fond <i>et al.</i> , 2018)	Tidak spesifik	BZD	Jangka panjang 87,7%	Gangguan <i>atensi</i> dan <i>working memory</i> secara <i>independent</i> , menurunkan fungsi kognitif
(Stroup <i>et al.</i> , 2019)	Populasi besar USA (n=11.941)	BZD (berbagai jenis)	Tidak dirinci secara spesifik	Meningkatkan risiko rawat inap ulang dan kunjungan UGD psikiatri lebih tinggi dibandingkan penggunaan antidepresan adjuvant
(Schuster <i>et al.</i> , 2020)	Lansia >65 tahun	BZD - Lorazepam	Jangka panjang	Gangguan fungsi kognitif dan sosial, kecenderungan bunuh diri meningkat,

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

				peningkatan rawat inap ulang
(Savić <i>et al.</i> , 2021)	Skizofrenia kronis	BZD	> 6 bulan (penggunaan jangka panjang)	Fungsi kognitif lebih buruk signifikan setelah diatas 6 bulan, penurunan fungsi global (GAF) bermakna
(Maria <i>et al.</i> , 2022)	Pasien dengan gejala berat pada awal pengobatan	BZD	Jangka pendek dianjurkan,	Risiko rawat inap ulang meningkat sebanyak 51%, sedasi berlebihan, perburukan gejala psikotik, gangguan kognitif, potensi ketergantungan
(Miron <i>et al.</i> , 2023)	Pasien skizofrenia stabil	Diazepam, lorazepam	Jangka panjang	Gangguan kognitif bermakna, risiko penyalahgunaan / ketergantungan tinggi, peningkatan risiko kematian jangka panjang
(Lin <i>et al.</i> , 2023)	Penggunaan benzodi-zepin dosis tinggi	BZD	5 tahun (studi nasional) 62,9% penggunaan dosis tinggi	Penggunaan dosis tinggi meningkatkan risiko kematian kardiovaskuler, dan risiko bunuh diri dapat terjadi 4 kali lebih tinggi
(Brodeur <i>et al.</i> , 2024)	Pasien dengan BZD dosis tinggi	BZD (jenis dan dosis bervariasi)	Tidak dirinci spesifik	Risiko mortalitas meningkat, hubungan <i>dose-response</i> bermakna dimana dosis semakin tinggi maka angka kematian semakin meningkat
(Fathurrahman, 2025)	Wanita lansia (65 tahun) dengan skizoafektif	Diazepam, lorazepam, clobazam	Jangka pendek dengan withdrawal	Sindrom <i>withdrawal</i> pasca penghentian secara mendadak dengan agitasi berat dan psikotik memburuk, risiko dekompensasi, rawat inap ulang

1. Gangguan Kognitif dan Penurunan Fungsi Global

Berdasarkan Tabel 2, gangguan kognitif merupakan efek samping yang banyak dilaporkan pada penggunaan BZD jangka panjang

pasien skizofrenia, dengan gangguan kognitif bermakna pada penggunaan jangka panjang (Miron *et al.*, 2023), Savic *et al.*, menunjukkan bahwa penggunaan BZD lebih dari enam bulan berkorelasi secara signifikan

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

dengan penurunan fungsi global (GAF) dan kognitif. Temuan ini diperkuat oleh Fond *et al.*, bahwa penggunaan benzodiazepin jangka panjang secara independen berkaitan dengan gangguan pada domain atensi dan *working*.

Secara mekanistik, gangguan tersebut dikaitkan dengan neuroadaptasi GABAergik, yaitu *downregulation* reseptor GABA-A disertai redistribusi subunit $\alpha 1$ ke $\alpha 4$ yang tidak sensitif terhadap benzodiazepin, sehingga mempengaruhi fungsi atensi dan *working memory* (Lorenz-Guertin *et al.*, 2023; Zaric Kontic *et al.*, 2023). Kompensasi terhadap GABAergik memicu *upregulation* reseptor NMDA yang mendisrupsi keseimbangan eksitasi-inhibisi, dan menginduksi amnesia melalui supresi aktivitas hipokampal dalam memori episodic (Rosas-Vidal, 2025; Zaric Kontic *et al.*, 2023). Penambahan benzodiazepin dalam jangka panjang berpotensi memperberat beban kognitif yang sudah ada, sehingga mempersulit proses rehabilitasi dan reintegrasi sosial pasien.

2. Ketergantungan, Withdrawal, Risiko Rawat Inap Ulang

Risiko ketergantungan dan sindrom *withdrawal* merupakan konsekuensi klinis dari penggunaan

benzodiazepin yang perlu mendapatkan perhatian khusus (de la Iglesia-Larrad *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020). Peritoganis, melaporkan sebanyak 39% pasien menerima resep BZD secara rutin jangka panjang, dengan risiko utama ketergantungan fisik dan sedasi berlebihan (Peritogiannis, 2016). Fathurrahman, menggambarkan bahwa penghentian BZD secara mendadak dapat memicu sindrom *withdrawal* berupa agitasi berat dan perburukan gejala psikotik (Fathurrahman, 2025). Ketergantungan timbul akibat neuroadaptasi kronik pada reseptor GABA-A berupa *downregulation* dan penurunan sensitivitas reseptor, sehingga penghentian BZD secara mendadak menimbulkan hipereksitabilitas neuronal akibat defisiensi tonus GABAergik yang tidak terkompensasi (Shade *et al.*, 2025).

Peningkatan risiko rawat inap ulang mencapai 51% dipicu oleh sedasi berlebihan, perburukan gejala psikotik, gangguan kognitif, serta potensi ketergantungan (Maria *et al.*, 2022). Stroup *et al.*, mencatat risiko kunjungan UGD psikiatri lebih tinggi pada penggunaan BZD sebagai adjuvan, dibandingkan penggunaan antidepresan dalam sampel besar

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

(Stroup *et al.*, 2019). Secara keseluruhan, menegaskan bahwa penggunaan BZD jangka panjang pada skizofrenia tidak hanya berpotensi memperburuk kondisi klinis pasien, namun juga meningkatkan beban sistem pelayanan kesehatan secara signifikan.

3. Risiko Mortalitas

Temuan yang paling mengkhawatirkan dari kajian eksplorasi dengan peningkatan mortalitas yang bersifat *dose-dependent*. Brodeur *et al.*, menemukan hubungan dose-response bermakna; semakin tinggi dosis BZD, semakin meningkat angka kematian (Brodeur *et al.*, 2024). Lin *et al.*, melaporkan peningkatan risiko kematian kardiovaskuler pada penggunaan jangka panjang dan peningkatan bunuh diri empat kali lipat pada dosis tinggi (Lin *et al.*, 2023). Potensi GABAergik berlebihan pada dosis tinggi yang menginduksi depresi respirasi, hipotensi, aritmia, serta interaksi farmakodinamik (Jia Ru *et al.*, 2024; Tiihonen *et al.*, 2016). Dari perspektif komparatif Fontanella *et al.*, menunjukkan bahwa kombinasi meningkatkan risiko kematian semua sebab sebesar 48% dan risiko bunuh diri/keracunan sebesar 29,6%,

dibandingkan penggunaan BZD tunggal (20,8%) (Fontanella *et al.*, 2016).

4. Kerentanan pada Populasi Lansia

Lansia merupakan kelompok paling rentan terhadap efek samping BZD jangka panjang, mengingat proses perubahan farmakokinetik, peningkatan proporsi lemak tubuh memperluas volume distribusi obat lipofilik seperti diazepam, penurunan klirens hepatic sebesar 10-40% secara kolektif memperpanjang waktu paruh dan meningkatkan akumulasi BZD dalam tubuh (Gronich, 2024). Risiko bunuh diri, rehospitalisasi lebih tinggi, serta rentan mengalami sindrom withdrawal berat (Fathurrahman, 2025; Schuster *et al.*, 2020).

Penggunaan benzodiazepin pada pasien skizofrenia hanya direkomendasikan selama fase akut, dengan efek sedatif bekerja dalam 30-60 menit dapat membantu mengendalikan gejala agitasi, namun hingga saat ini belum terdapat bukti yang mendukung manfaat jangka panjangnya terhadap gejala psikotik (Dold *et al.*, 2012; Tau *et al.*, 2024). Keputusan penggunaan BZD didasarkan pada evaluasi manfaat risiko yang cermat disertai

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

pemantauan ketat, terutama pada populasi rentan seperti lansia.

KESIMPULAN

Benzodiazepin terbukti efektif sebagai terapi adjuvan antipsikotika dalam mengendalikan gejala agitasi akut, kecemasan, gangguan tidur, serta efek samping ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia. Namun dari aspek keamanan, penggunaan jangka panjang menimbulkan dampak klinis yang bermakna, meliputi penurunan fungsi kognitif dan global, ketergantungan obat, sindrom withdrawal, peningkatan risiko rawat inap ulang, hingga peningkatan mortalitas semua sebab dengan risiko yang lebih tinggi pada populasi lansia. Oleh karena itu, penggunaan benzodiazepin direkomendasikan pada fase akut dengan durasi jangka pendek, disertai evaluasi manfaat-risiko, pemilihan obat yang tepat, dosis minimal, serta tapering dosis dibawah pemantauan klinis terutama pada kelompok rentan.

DAFTAR PUSTAKA

Aburamadan, H. A. R. (2021). *Assessment of potential drug interactions among psychiatric inpatients receiving antipsychotic therapy of a secondary care hospital, United Arab Emirates*. 45–51.

<https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR>

Achour, V., Faugere, M., Maakaron, E., Gavat, J., Fond, G., Lançon, C., & Korchia, T. (2025). Benzodiazepine use and multidimensional health burden in severe psychiatric disorders: Impaired quality of life, metabolic comorbidities, and adverse effects in a large cross-sectional study. *European Psychiatry*, 68(1). <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2025.10098>

Baandrup, L. (2020). *Polypharmacy in schizophrenia*. 183(December 2019), 183–192. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13384>

Brodeur, S., Chiu, Y. M., Courteau, J., Dorais, M., Oliver, D., Stip, E., Fleury, M. J., Roy, M. A., Vanasse, A., Lesage, A., & Leclerc, J. (2024). Medication Exposure and Mortality in Patients with Schizophrenia. *JAMA Network Open*, 7(11), 1–13. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.47137>

Chang, Y., Xie, X., Liu, Y., Liu, M., & Zhang, H. (2024). Biomedicine & Pharmacotherapy Exploring clinical applications and long-term effectiveness of benzodiazepines : An integrated perspective on mechanisms , imaging , and personalized medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 173(November 2023), 116329. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116329>

Correll, C. U., Martin, A., Patel, C.,

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

- Benson, C., Goulding, R., Kern-Sliwa, J., Joshi, K., Schiller, E., & Kim, E. (2022). Systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines on acute and maintenance management with antipsychotics. *Schizophrenia*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00192-x>
- Cvetka Bačar Bole. (2023). *Potential Drug-Drug Interactions among Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders: Prevalence, Association with Risk Factors, and Replicate Analysis in 2021*. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/medicina59020284>
- de la Iglesia-Larrad, J. I., Barral, C., Casado-Espada, N. M., de Alarcón, R., Maciá-Casas, A., Vicente Hernandez, B., & Roncero, C. (2020). Benzodiazepine abuse, misuse, dependence, and withdrawal among schizophrenic patients: A review of the literature. *Psychiatry Research*, 284, 112660. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112660>
- Dold, M., Li, C., Tardy, M., Khorsand, V., Gillies, D., & Leucht, S. (2012). Benzodiazepines for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD006391. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006391.pub2>
- Fathurrahman, M. R. (2025). Perempuan 65 Tahun dengan Gangguan Skizoafektif Very Late Onset dan Benzodiazepine Withdrawal. *Cermin Dunia Kedokteran*, 52(1), 32–36.
- Fond, G., Berna, F., Boyer, L., Godin, O., Brunel, L., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Capdevielle, D., Chereau, I., Danion, J. M., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Le Gloahec, T., Llorca, P. M., Mallet, J., Misdrahi, D., Rey, R., ... group, T. F.-S. (FondaMental A. C. of E. for S. (2018). Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(1), 17–26. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0787-9>
- Fontanella, C., Campo, J., Phillips, G., Steelesmith, D., Sweeney, H., Tam, K. K., Lehrer, D., Klein, R., & Hurst, M. (2016). Benzodiazepine Use and Risk of Mortality Among Patients With Schizophrenia: A Retrospective Longitudinal Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77, 661–667. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10271>
- Gronich, N. (2024). Central Nervous System Medications: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Older Adults. *Drugs & Aging*, 41(6), 507–519. <https://doi.org/10.1007/s40266-024-01117-w>
- Haines, S. T., Kliethermes, M. A., & Sorensen, T. D. (2025). DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 13th edition. *McGraw Hill*.

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

- Huang, C. L.-C., Hwang, T.-J., Chen, Y.-H., Huang, G.-H., Hsieh, M. H., Chen, H.-H., & Hwu, H.-G. (2016). Intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus lorazepam for the treatment of acute schizophrenia with agitation: An open-label, randomized controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*, 114(5), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.01.018>
- Jeyagurunathan, A., Lau, J. H., Abdin, E., Shafie, S., Chang, S., Samari, E., Cetty, L., Wei, K.-C., Mok, Y. M., Tang, C., Verma, S., Chong, S. A., & Subramaniam, M. (2021). Aggression Amongst Outpatients With Schizophrenia and Related Psychoses in a Tertiary Mental Health Institution. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 777388. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.777388>
- Jia Ru, Yeh, L.-L., Lin, J.-Y., & Pan, Y.-J. (2024). Medication Dosage Impact on Mortality in Old-Age Individuals with Schizophrenia: A National Cohort Study. *Pharmaceuticals*, 17(1). <https://doi.org/10.3390/ph17010078>
- Jusuf, H., Ramadhani, F. N., Ramadani, D., & Papeo, P. (2024). *Gambaran Penggunaan Obat Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Puskesmas Kota Gorontalo*. 6, 20–33.
- Karsa, N. S. (2023). Efektivitas Risperidone dan Diazepam pada Pasien Skizofrenia dengan Keadaan Agitasi. *Wal'afiat Hospital Journal*, 04(02), 117–127. <https://whj.umi.ac.id/index.php/whj/issue/archive%0AEfektivitas>
- Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M. F., Young, A. S., Degenhardt, A., & Hong, S. H. (2020). The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 177, Issue 9). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Kverashvili, Malik, E., Shelef, & Stryer. (2024). Comparing IM Lorazepam and IM Clothiapine for Agitated Psychosis in Hospitalized Patients. In *European Psychiatry* (Vol. 67, Issue Suppl 1, pp. S331-2). <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.686>
- Lin, J.-Y., Yeh, L.-L., & Pan, Y.-J. (2023). Exposure to psychotropic medications and mortality in schizophrenia: a 5-year national cohort study. *Psychological Medicine*, 53(12), 5528–5537. <https://doi.org/DOI:10.1017/S0033291722002732>
- Liu, L., Jia, L., Jian, P., Zhou, Y., Zhou, J., & Wu, F. (2020). *The Effects of Benzodiazepine Use and Abuse on Cognition in the Elders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies*. 11(September). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00755>

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

- Livingston, N. R., Kiemes, A., Devenyi, G. A., Knight, S., Lukow, P. B., Jelen, L. A., Reilly, T., Dima, A., Nettis, M. A., Casetta, C., Agyekum, T., Zelaya, F., Spencer, T., De Micheli, A., Fusar-Poli, P., Grace, A. A., Williams, S. C. R., McGuire, P., Egerton, A., ... Modinos, G. (2024). Effects of diazepam on hippocampal blood flow in people at clinical high risk for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 49(9), 1448–1458. <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01864-9>
- Lorenz-Guertin, J. M., Povysheva, N., Chapman, C. A., MacDonald, M. L., Fazzari, M., Nigam, A., Nuwer, J. L., Das, S., Brady, M. L., Vajn, K., Bambino, M. J., Weintraub, S. T., Johnson, J. W., & Jacob, T. C. (2023). Inhibitory and excitatory synaptic neuroadaptations in the diazepam tolerant brain. *Neurobiology of Disease*, 185, 106248. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106248>
- Maria, L. S., Bartz-johannesen, C. A., Kroken, R. A., Krogenes, M. L., Mehlum, L., & Johnsen, E. (2022). Use of Benzodiazepines and Antipsychotic Drugs Are Inversely Associated With Acute Readmission Risk in Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 42(1), <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001497>
- Mashaw, S. A., Anwar, A. I., Vu, J. N., Thomassen, A. S., Beesley, M. L., Shekoohi, S., & Kaye, A. D. (2025). Novel and Emerging Treatments for Agitation in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Healthcare (Switzerland)*, 13(8), 1–14. <https://doi.org/10.3390/healthcare13080932>
- Miron, A. A., Petric, P. S., Teodorescu, A., Ifteni, P., Chele, G., & Szalontay, A. S. (2023). Benzodiazepines and Mood Stabilizers in Schizophrenia Patients Treated with Oral versus Long-Acting Injectable Anti psychotics—An Observational Study. *Brain Sciences*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/brainsci13020173>
- Noel, C., & Maclay, C. (2025). Benzodiazepine use in schizophrenia: A review of the literature. *The Mental Health Clinician*, 15(6), 315–322. <https://doi.org/10.9740/mhc.2025.12.315>
- Peritogiannis, V. (2016). *Long-term Benzodiazepine Treatment in Patients with Psychotic Disorders Attending a Mental Health Service in Rural Greece*. 26–30. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.196447>
- Putri, I. A., & Maharani, B. F. (2022). Skizofrenia: Suatu Studi Literatur. *Journal of Public Health and Medical Studies*, 1(1), 1–12.
- Ratna sofa, Y., Noerhidajati, E., Woroasih, S., & Intan Tri Hardini. (2024). Risk Factors of Agitation Among Schizophrenia Patients in Dr. Amino Gondohutomo Semarang Regional Psychiatric Hospital: A Cross-Sectional Study. *Jurnal Psikiatri Surabaya*, 13(2), 162–

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

169.
<https://doi.org/10.20473/jps.v13i2.48694>
- Rocca, P., Brasso, C., Montemagni, C., Bellino, S., Rossi, A., Bertolino, A., Gibertoni, D., Aguglia, E., Amore, M., Andriola, I., Bellomo, A., Bucci, P., Buzzanca, A., Carpinello, B., Cuomo, A., Dell'Osso, L., Favaro, A., Giordano, G. M., Marchesi, C., ... Ribolsi, M. (2021). Accuracy of self-assessment of real-life functioning in schizophrenia. *Npj Schizophrenia*, 7(1).<https://doi.org/10.1038/s41537-021-00140-9>
- Rosas-Vidal, L. (2025). Alprazolam induces anterograde amnesia for contextual fear memory and alters dorsoventral hippocampal neuronal ensembles in female mice. *Scientific Reports*, 1(2), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07380-0>
- Saparia, P., Patel, A., Shah, H., Solanki, K., Patel, A., & Sahayata, M. (2022). Schizophrenia: A Systematic Review. *Journal Clinical and Experimental Psychology*, 2022(7), <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00687>.
- Savić, B., Jerotić, S., Ristić, I., Zebić, M., Jovanović, N., Russo, M., & Marić, N. P. (2021). Long-Term Benzodiazepine Prescription During Maintenance Therapy of Individuals With Psychosis Spectrum Disorders-Associations With Cognition and Global Functioning. *Clinical Neuropharmacology*, 44(3), 89–93. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000442>
- Schoonover, K. E., Dienel, S. J., Holly Bazmi, H., Enwright, J. F. 3rd, & Lewis, D. A. (2024). Altered excitatory and inhibitory ionotropic receptor subunit expression in the cortical visuospatial working memory network in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 49(7), 1183–1192. <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01854-x>
- Schuster, J., Hoertel, N., Gunten, A. Von, Seigneurie, A., Limosin, F., & Study, C. S. A. (2020). Benzodiazepine use among older adults with schizophrenia spectrum disorder: prevalence and associated factors in a multicenter study. *International Psychogeriatrics*, 32(4), 441–451. <https://doi.org/10.1017/S1041610219000358>
- Shade, K. N., Ritvo, A. D., Silvernail, B., Finlayson, A. J. R., Bressi, J. E., Foster, D. E., Martin, I. J., Piper, C., & Martin, P. R. (2025). Long-term neurological consequences following benzodiazepine exposure: A scoping review. *PLOS ONE*, 20(8), e0330277.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0330277>
- Solmi, M., Seitidis, G., Mavridis, D., Correll, C. U., Dragioti, E., Guimond, S., Tuominen, L., Dargél, A., Carvalho, A. F., Fornaro, M., Maes, M., Monaco, F., Song, M., Il Shin, J., & Cortese, S. (2023). Incidence, prevalence, and global burden

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id

- of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Molecular Psychiatry*, 28(12), 5319–5327. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02138-4>
- Stroup, T. S., Gerhard, T., Crystal, S., Huang, C., Tan, Z., Wall, M. M., Mathai, C., & Olfson, M. (2019). *Comparative Effectiveness of Adjunctive Psychotropic Medications in Patients With Schizophrenia*. 76(5), 508–515. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4489>
- Takeuchi, H., Takekita, Y., Hori, H., Oya, K., Miura, I., Hashimoto, N., & Yasui-Furukori, N. (2021). Pharmacological treatment algorithms for the acute phase, agitation, and maintenance phase of first-episode schizophrenia: Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology treatment algorithms. *Human Psycho pharmacology*, 36(6), e2804. <https://doi.org/10.1002/hup.2804>
- Tau, M. A., Moosa, M. Y. H., & Jeenah, F. Y. (2024). Long-term benzo diazepam prescriptions in community psychiatry clinics. *South African Journal of Psychiatry*, 30, 4–11. <https://doi.org/10.4102/sajpsychiatry.v30i0.2181>
- Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Torniainen, M., Alexanderson, K., & Tanskanen, A. (2016). Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: An observational follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 173(6), 600–606. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050618>
- Włodarczyk, A., Szarmach, J., Cubała, W. J., & Wiglusz, M. S. (2017). Benzodiazepines in combination with antipsychotic drugs for schizophrenia: GABA-ergic targeted therapy. *Psychiatria Danubina*, 29(Suppl 3), 345–348.
- Zaman, H., Sampson, S., Beck, A., Sharma, T., Clay, F., Spyridi, S., Zhao, S., & Gillies, D. (2018). Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Schizophrenia Bulletin*, 44(5), 966–969. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby056>
- Zaric Kontic, M., Dragic, M., Martinovic, J., Mihajlovic, K., Brkic, Z., Mitrovic, N., & Grkovic, I. (2023). Prolonged Alprazolam Treatment Alters Components of Glutamatergic Neurotransmission in the Hippocampus of Male Wistar Rats—The Neuroadaptive Changes following Long-Term Benzodiazepine (Mis)Use. *Pharmaceuticals*, 16(3). <https://doi.org/10.3390/ph16030331>

Nur Rezky Rutami^{1*}, Kurnia Eryani², Fitril Imani³, Arya Sigit Kharismawan⁴

¹Program Studi S1 Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Malahayati, Lampung

³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Alauddin Makassar

⁴Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*Email Korespondensi: rezkyrutami@unimerz.ac.id