

IDENTIFIKASI PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* PADA PASIEN USIA LANJUT RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT JOGJA

Nurul Maziyyah, Eka Putri Nurfadilah

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammdiyah Yogyakarta

maziyyahnurul@yahoo.com

INTISARI

Meningkatnya jumlah populasi penduduk usia lanjut setiap tahunnya serta kompleksnya penyakit pada usia lanjut yang disebabkan karena proses penuaan, menyebabkan masalah kesehatan terkait usia lanjut meningkat. Kekhususan pengobatan pada usia lanjut memungkinkan munculnya penggunaan obat yang tidak sesuai dengan yang tertulis dalam label obat yang telah teregistrasi pada badan pengawasan obat yang berwenang, atau disebut dengan obat *off-label* pada usia lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui presentase penggunaan obat *off-label* pada pasien usia lanjut di Rumah Sakit Jogja.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan metode pengambilan data secara restrospektif. Data dikumpulkan dari 318 rekam medis pasien usia lanjut yang dirawat inap di Rumah Sakit Jogja periode 2016. Identifikasi *off-label* dilakukan berdasarkan perbandingan indikasi PIONas, brosur obat, dan jurnal terkait penggunaan obat *off-label*.

Hasil penelitian dari 318 sampel terdapat 2.272 peresepan obat pada pasien usia lanjut. Diagnosis penyakit terbanyak yaitu penyakit kardiovaskuler (17,29%). Peresepan obat terbanyak pada obat kardiovaskuler yaitu sebanyak (22,32%). Hasil identifikasi obat *off-label* indikasi menunjukkan terdapat (1,24%) peresepan obat *off-label* indikasi yang terdiri dari Okskarbazepin (3%), Pregabalin (3%), Ranitidin (14%), *Proton Pump Inhibitor* (60%), dan Sukralfat (21%).

Kata kunci : Obat *Off-label*, Usia Lanjut, Rumah Sakit Jogja

ABSTRACT

The increasing number of the elderly population each year as well as the complexity of diseases in elderly due to aging process, cause an increase of health problems in elderly. Spesific treatment in elderly enables the emergence of inappropriate use of medicines in drug labels that have been registered with an authorized drug regulatory, which is called off-label drug use. This study aims to determine the percentage of off-label drug use in elderly patients at Jogja Hospital.

This research is an descriptive research with data collected retrospectively. Data was collected from 318 medical records of elderly patients hospitalized in Jogja Hospital period 2016. The identification of off-label drug use is made based on indication comparison with PIONas, drug brochures, and journals related to off-label use of drugs.

Result of this research showed that from 318 sample there were 2,272 prescribed drugs. The most frequent disease diagnosed was cardiovascular diseases (17,29%). The most prescribed drug was cardiovascular drugs (22,32%). The result of off-label drugs identified indicated that there were (1,24%) prescribed off-label indication drugs which consisted of Oxcarbazepine (3%), Pregabalin (3%), Ranitidine (14%), Proton Pump Inhibitor (60%), and Sucralfat (21%).

Keywords : Off-label Drugs, Elderly, Jogja Hospital

PENDAHULUAN

Menurut *World Health Organization* (WHO) usia lanjut adalah individu yang berusia 60 tahun atau lebih. Pada tahun 2013 proporsi penduduk usia lanjut adalah 11,7% dari total populasi dunia, meningkatnya usia harapan hidup jumlah populasi tersebut diperkirakan akan terus meningkat (WHO, 2014). Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) jumlah penduduk usia lanjut di Indonesia mencapai 20,24 juta jiwa pada tahun 2014 (BPS,2014). Jika dilihat dari sebaran penduduk usia lanjut menurut provinsi, presentase penduduk usia lanjut paling tinggi ada di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) yaitu sebanyak 13,04%, Jawa Timur sebanyak 10,40%, dan Jawa Tengah sebanyak 10,34%. Sesuai dengan data BPS DIY, tercatat jumlah penduduk usia lanjut DIY tahun 2014 sebanyak 456,395 jiwa (BPS, 2014).

Kompleksnya penyakit dan kekhususan dalam pengobatan pada pasien usia lanjut sangat memungkinkan untuk penggunaan obat *off-label*. Obat *Off-label* adalah penggunaan obat di luar indikasi yang tertera pada obat, berkaitan dengan dosis, usia pasien, rute pemberian, indikasi yang berbeda. Sebetulnya obat yang tidak dicantumkan indikasi pada labelnya tidak berarti obat tidak aman (Victor, 2007).

Sebuah studi di Indonesia, mengenai penggunaan obat *off-label* antikonvulsan pada semua pasien yang menerima resep antikonvulsan di rumah sakit swasta yang ada di Jawa. Menyebutkan bahwa antikonvulsan yang paling banyak diresepkan sebagai *off-label* antikonvulsan adalah okskarbazepin sebanyak 67,27%, disusul dengan karbamazepin 46,15%, pregabalin 45,45%, fenitoin 37,63%, asam valproat 25,34%, dan gabapentin 18,28%. Antikonvulsan paling banyak digunakan

untuk indikasi gangguan neurologi dan psikiatrik yaitu sebanyak 67,32% (Rahajeng, 2018). Data penggunaan obat *off-label* di Indonesia masih sangat terbatas, beberapa penelitian hanya menggambarkan penggunaan obat *off-label* pada pasien anak. Karena masih terbatasnya data penggunaan obat *off-label* khususnya pada pasien usia lanjut, maka penelitian ini akan melakukan identifikasi penggunaan obat *off-label* pada pasien usia lanjut di Rumah Sakit Jogja.

METODOLOGI

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *cross-sectional* dengan metode pengambilan data secara retrospektif pada peresepan obat pasien usia lanjut rawat inap di Rumah Sakit Jogja.

Subjek Penelitian

Jumlah minimal sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 318 rekam medis pasien usia lanjut rawat inap pada bulan Januari-Desember 2016 di Rumah Sakit Jogja. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *systematic random sampling*.

Instrumen penelitian

Untuk mendukung penelitian ini, digunakan instrumen pendukung yaitu : **Alat** : website BPOM PIONas, lembar pengumpulan data, dan jurnal pendukung. **Bahan** : rekam medis pasien usia lanjut rawat inap di Rumah Sakit Jogja bulan Januari – Desember 2016.

Analisa Data

Identifikasi penggunaan obat *off-label* pada pasien usia lanjut rawat inap

di Rumah Sakit Jogja dalam penelitian Penyajian data secara kualitatif dan kuantitatif dalam bentuk presentase. Analisis data yang dilakukan meliputi karakteristik pasien, diagnosis penyakit

ini menggunakan analisis deskriptif. pasien usia lanjut berjenis kelamin perempuan terdapat sebanyak 144 pasien (45,28%) dan pasien usia lanjut berjenis kelamin laki-laki

Karakteristik pasien	Jumlah	Persentase
Jenis kelamin		
Perempuan	144	45,28%
Laki-laki	174	54,72%
Usia Pasien		
60-74 tahun	238	74,84%
75-90 tahun	79	24,84%
>90 tahun	1	0,31%

pasien, gambaran penggunaan obat pasien, identifikasi penggunaan obat *off-label* indikasi, yang kemudian dikaji secara mendalam dengan literatur terkait.

terdapat 174 pasien (54,72%). Pada penelitian ini usia pasien dikelompokkan menjadi tiga kelompok usia berdasarkan WHO, (2014) yaitu mulai dari 60-74 tahun (74,84%), usia 75-90 tahun (24,84%), dan usia lebih dari 90 tahun (0,31%). Pada penelitian didapatkan pasien paling banyak pada rentang usia 60-74 tahun. Karakteristik data pasien disajikan dalam Tabel 1 berikut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Data Pasien

Hasil penelitian menunjukkan dari 318 sampel pasien usia lanjut rawat inap di Rumah Sakit Jogja yang masuk kriteria inklusi untuk

Tabel 1. Karakteristik Data Pasien

B. Penggolongan Diagnosis Penyakit

Sebanyak 318 pasien usia lanjut yang menjalani rawat inap dilakukan pengelompokan penyakit berdasarkan diagnosis utama pasien dirawat inap. Penyakit dikelompokkan kedalam 11 golongan penyakit berdasarkan sistem organ yaitu penyakit sistem kardiovaskuler, penyakit sistem saluran kemih, penyakit sistem saraf pusat, penyakit sistem pencernaan, penyakit tumor dan keganasan, penyakit sistem pernapasan, penyakit infeksi, penyakit sistem endokrin, penyakit sistem

muskuloskeletal, penyakit pada mata, telinga, hidung, dan penyakit lainnya. Data dari penelitian menunjukkan presentase diagnosis penyakit sistem kardiovaskuler yang paling banyak diderita oleh pasien usia lanjut yaitu sebanyak 17,29% seperti yang terlihat pada Tabel 2. Data tersebut menunjukkan bahwa di usia lanjut rentan menderita penyakit kardiovaskuler yang dapat disebabkan oleh proses menua. Proses penuaan merupakan siklus dalam kehidupan yang ditandai dengan penurunan fungsi organ tubuh, pembuluh darah menjadi

kaku, dan penurunan kelenturan pembuluh darah yang mengakibatkan pada usia lanjut rentan terhadap penyakit kardiovaskuler (DEPKES, 2006).

Berdasarkan data WHO tahun 2012, sebanyak 17,5 juta (31%) dari 56,5 juta kematian di dunia disebabkan oleh penyakit jantung dan pembuluh darah, terutama serangan jantung (7,6 juta) dan stroke (5,6 juta). Di Indonesia masalah kesehatan masyarakat yang dihadapi saat ini dan mengalami peningkatan yaitu masalah kesehatan penyakit tidak menular

terutama penyakit jantung dan pembuluh darah. Pada tahun 1995 angka kematian karena penyakit tidak menular sebanyak 41,7%, pada tahun 2005 meningkat menjadi 59,5% (DEPKES, 2009).

Dalam penelitian Jackson, *et al* (2012) diketahui bahwa pasien usia lanjut sering mendapat resep obat *off-label* berupa antipsikotik, antikonvulsan, dan antidepresan dengan diagnosis penyakit depresi, gejala psikologis demensia, agitasi akut, insomnia, *migraine*, dan gangguan kecemasan.

Tabel 2. Penggolongan Diagnosis Penyakit

No	Diagnosis Penyakit	Presentase
1	Sistem Kardiovaskuler	17,29%
2	Sistem Saluran Kemih	14,15%
3	Sistem Saluran Pencernaan	12,26%
4	Tumor dan Keganasan	12,26%
5	Sistem Pernapasan	9,74%
6	Infeksi	9,11%
7	Sistem Endokrin	6,91%
8	Sistem Muskuluskeletal	4,40%
9	Sistem Peredaran Darah	3,77%
10	Penyakit Mata, Hidung, Telinga	1,25%
11	Dan lain-lain	4,08%

C. Profil Peresepan Berdasarkan Golongan Obat endokrin, golongan suplemen, golongan sistem saluran pernafasan, dan lain-lain.

Pada penelitian ini terdapat 2.272 total peresepan obat dari 318 pasien usia lanjut di instalasi rawat inap Rumah Sakit Jogja tahun 2016. Obat diklasifikasikan ke dalam 10 golongan berdasarkan PIONas yaitu golongan sistem kardiovaskuler, golongan sistem saraf pusat, golongan obat infeksi, golongan sistem saluran cerna, golongan otot skelet dan sendi, golongan gizi dan darah, golongan sistem

Data dari penelitian menunjukkan presentase penggunaan obat golongan kardiovaskuler yang paling banyak diresepkan pada pasien usia lanjut yaitu sebesar (22,32%) seperti yang terlihat pada Tabel 3. Penggunaan obat pada penyakit kardiovaskuler dengan kombinasi bertujuan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien

penyakit kardiovaskuler (Cleland,1997).

Pada sebuah studi epidemiologi penggunaan obat *off-label* antikonvulsan yang dilakukan oleh Chen, *et al* (2005) diketahui jika lebih dari 70% pasien menerima obat *off-label* antikonvulsan seperti gabapentin,

penelitian ini penggunaan antikonvulsan cukup rendah yaitu 0,66% yang termasuk kedalam obat sistem saraf pusat. Penggunaan obat secara *off-label* dapat berlangsung selamanya apabila perusahaan farmasi tidak mengajukan indikasi tambahan untuk obat yang telah memiliki indikasi baru yang potensial

Tabel 3. Profil Peresepan Berdasarkan Penggolongan Obat

No	Penggolongan Obat	Presentase
1	Sistem Kardiovaskuler	22,32%
2	Sistem Saraf Pusat	15,71%
3	Infeksi	15,41%
4	Sistem Saluran Cerna	14,09%
5	Otot Skelet dan Sendi	8,01%
6	Gizi dan Darah	7,04%
7	Sistem Endokrin	6,20%
8	Suplemen	5,63%
9	Sistem Saluran Pernapasan	4,53%
10	Lain-lain	1,05%

topiramate, lamotrigine, carbamazepine, sodium valproat dan fenitoin. Sedangkan pada

4. Identifikasi Penggunaan Obat *Off-label* Indikasi

Dari 2.272 obat yang diresepkan terdapat sebanyak 28 (1,24%) peresepan obat yang termasuk ke dalam penggunaan obat *off-label* indikasi dan sebanyak 2.244 (98,76%) obat termasuk kedalam penggunaan obat *on-label* indikasi. Pada penelitian ini penggunaan obat secara *off-label* dikelompokkan berdasarkan karakteristik pasien, sehingga didapatkan sebanyak 14 (4,4%) pasien dengan jenis kelamin laki-laki dan sebanyak 7 (2,2%) pasien dengan jenis kelamin perempuan yang menerima obat secara *off-label*. Sedangkan pasien

terhadap suatu penyakit (Chen, *et al.*, 2005).

dengan kelompok usia 60-74 tahun sebanyak 12 (3,7%) dan pasien dengan kelompok usia 75-90 tahun sebanyak 9 (2,8%) yang menerima obat secara *off-label*.

Usia, jenis kelamin, dan komorbiditas menjadi pertimbangan dalam penggunaan obat *off-label* pada pasien usia lanjut karena resiko efek samping yang lebih besar (Levi M, *et al.*, 2010). Penggunaan obat *off-label* harus berdasarkan bukti yang kredibel untuk mendukung peresepan obat *off-label* (Egualde, *et al.*, 2012). Adapaun daftar penggunaan obat *off-label* indikasi terdapat pada Tabel 4.

Tabel 4. Identifikasi Penggunaan Obat *Off-Label* Indikasi

No	Nama Obat	Golongan	Indikasi <i>off-label</i>	Jumlah Peresepan	(%)
1	Okskarbazepin	SSP	Nyeri Neuropati Diabetes	1	3%
2	Pregabalin	SSP	Nyeri setelah operasi	1	3%
3	Ranitidin	Saluran cerna	Profilaksis <i>stress ulcer</i>	3	14%
4	Pantoprazol Omeprazol Lansoprazol Esomeprazol	Saluran cerna	Profilaksis <i>stress ulcer</i>	17	60%
5	Sukralfat	Saluran cerna	Profilaksis <i>stress ulcer</i>	6	21%
Total				28	100%

Berikut adalah penjelasan terkait obat yang digunakan secara *off-label* indikasi yang ditemukan pada penelitian ini, diantaranya :

1. Okskarbazepin

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 3% (1 peresepan) penggunaan obat okskarbazepin yang diindikasikan obat *off-label* untuk nyeri neuropati pada pasien diabetes mellitus. Neuropati diabetik merupakan gejala atau tanda dari disfungsi saraf penderita diabetes mellitus. Apabila dalam jangka yang lama glukosa darah tidak berhasil diturunkan menjadi normal maka akan melemahkan dan merusak dinding pembuluh darah kapiler sehingga dapat terjadi kerusakan saraf. (Tandra, 2007).

Pada PIONas penggunaan okskarbazepin diindikasikan untuk epilepsi, tonik klonik primer, dan epilepsi parsial. Hal ini dapat menjadi indikasi penggunaan *off-label* karena izin penggunaan okskarbazepin tidak tercantum pada label obat untuk pengobatan nyeri

neuropati. Mekanisme aksi okskarbazepin mirip dengan karbamazepin yaitu dengan menghambat kanal natrium yang digunakan dalam pengobatan epilepsi dan trigeminal neuralgia (Zhou, 2013).

Sebuah studi di Jepang menganalisa efikasi okskarbazepin pada pengobatan nyeri neuropati dengan melibatkan 32 pasien yang didiagnosis nyeri neuropati diabetes. Okskarbazepin dengan dosis 600 mg perhari dapat menurunkan nilai *visual analogue scale* (VAS) dari 6,7cm menjadi 3,8cm (Carrazana, 2003). Okskarbazepin lebih banyak dipilih karena memiliki resiko interaksi obat minor dan tolerabilitas yang lebih baik daripada karbamazepin (Attal, *et al.*, 2010).

Selain dapat digunakan sebagai obat *off-label* indikasi pada pasien dengan nyeri neuropati, okskarbazepin dapat juga digunakan dalam pengobatan trigeminal neuralgia. Berdasarkan *American Academy of Neurology*,

karbamazepin dan okskarbazepin merupakan lini pertama dalam pengobatan pasien dengan diagnosis trigeminal neuralgia (Cruccu, *et al.*, 2008). Pada sebuah studi yang dilakukan di rumah sakit swasta di Indonesia oleh Rahajeng, (2018) menunjukkan bahwa penggunaan okskarbazepin untuk trigeminal neuralgia merupakan penggunaan obat secara *off-label*, karena izin edar di Indonesia tidak mencantumkan penggunaan okskarbazepin untuk indikasi trigeminal neuralgia

2. Pregabalin

Pregabalin merupakan obat antiepilepsi yang di Amerika Serikat kegunaannya untuk pengobatan nyeri neuropati diabetes, neuralgia postherpetik, fibromialgia, dan sebagai terapi tambahan untuk pasien dewasa dengan kejang parsial (Shneker, 2005).

Nyeri pascaoperasi atau biasa disebut dengan nyeri nosiseptik merupakan hal yang normal dan umum terjadi. Lebih dari 80% pasien yang menjalani prosedur operasi mengalami nyeri akut pascaoperasi. Sekitar 75% pelaporan nyeri pascaoperasi merupakan nyeri dengan tingkat keparahan sedang, berat hingga ekstrim (Gan, 2014) . Apabila nyeri pascaoperasi tidak teratasi dengan baik dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien (Kahlet, 2006).

Penggunaan pregabalin untuk nyeri pascaoperasi dapat menjadi

off-label. Hal ini karena pada PIONas penggunaan pregabalin diindikasikan untuk nyeri neuropati perifer, dan terapi tambahan untuk *seizure* parsial. Selain itu beberapa studi menunjukkan penggunaan pregabalin secara *off-label* indikasi untuk mengatasi nyeri pascaoperasi. Pregabalin dosis 300 mg dibandingkan dengan plasebo menunjukan perbedaan yang signifikan dalam mengurangi rasa nyeri pascaoperasi (Dahl, 2004). Selain itu sebuah studi yang dilakukan oleh Peng, *et al* (2010) melakukan perbandingan pregabalin dosis rendah yaitu pregabalin 50 mg dan 75 mg pada pasien kolesistektomi didapatkan hasil jika pregabalin 75 mg menunjukkan skor nyeri yang rendah yaitu ≤ 4 .

Selain dapat digunakan sebagai pengatasan nyeri pascaoperasi, pregabalin dapat juga digunakan sebagai pengatasan nyeri pascastroke. Sebuah studi yang dilakukan di Indonesia mengenai pengaruh pregabalin pada kualitas hidup pasien dengan nyeri pascastroke didapatkan jika sebanyak 36 pasien yang menerima pregabalin 75 mg perhari selama 12 minggu mengalami perubahan kualitas hidup ringan (Rahajeng, 2018).

Pada sebuah studi yang dilakukan oleh Pradeep, *et al* (2013) didapatkan bahwa efek samping dari penggunaan pregabalin sebagai pengatasan nyeri pascaoperasi

seperti mual dan muntah lebih minim yaitu sebanyak 4%, daripada penggunaan tramadol yang memiliki efek samping mual dan muntah sebanyak 20%. Efek samping lain dari pregabalin yaitu, samnolen, pusing, edema periperil, dan mulut kering (Toth, 2014).

3. **Ranitidin, Pantoprazol, Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol dan Sukralfat**

Ranitidin merupakan salah satu obat golongan antagonis reseptor H₂, obat sistem saluran cerna yang bekerja dengan menghambat secara kompetitif histamin pada reseptor H₂ sel parietal lambung sehingga sekresi asam lambung terhambat (Aberg dkk, 2009).

Pantoprazol, Omeprazol, Lansoprazol, dan Esomeprazol merupakan obat golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) yang bekerja menghambat tahap akhir dalam produksi asam lambung sehingga durasi penekanan sekresi asam lambung lebih lama dibandingkan dengan golongan H₂RAs (Spirt MJ, 2006).

Komposisi sukralfat terdiri dari garam aluminium hidroksida sulfat. Mekanisme kerja sukralfat yaitu dengan menempel pada sel epitel untuk melapisi sel mukosa lambung dan menciptakan lapisan pelindung tipis antara mukosa dan asam lambung dalam lumen lambung (Stollman, 2005).

Dalam hasil penelitian ini diketahui sebanyak 14% (3

peresepan) obat Antagonis Reseptor Histamin-2 (H₂RAs), 60% (17 peresepan) merupakan obat *Proton Pump Inhibitor* (PPI), dan sebanyak 21% (6 peresepan) obat Sukralfat yang digunakan merupakan obat *off-label* indikasi profilaksis *stress ulcer* pada pasien yang dirawat di ICU (*Intensive Care Unit*). Hal ini dapat diklasifikasikan sebagai obat *off-label* karena pada PIONas obat-obat tersebut digunakan untuk indikasi tukak lambung, tukak duodenum, tukak akibat penggunaan non-steroid antiinflamasi dan refluks esofagitis.

Penggunaan obat golongan H₂RAs, PPI, dan Sukralfat untuk indikasi profilaksis *stress ulcer* telah dibuktikan efektifitasnya oleh beberapa studi. Sebuah penelitian mengenai penggunaan obat-obat gastrointestinal secara *off-label* pada pasien perawatan ICU didapatkan sebanyak 774 peresepan dari 363 pasien sebanyak 489 (63%) peresepan merupakan *off-label* indikasi untuk profilaksis *stress ulcer*. Dalam penelitian tersebut obat yang digunakan yaitu *Proton Pump Inhibitor* (PPI) sebanyak 271 (55%), penggunaan obat golongan antagonis reseptor H₂ (H₂RAs) yaitu sebanyak 71 (15%) (Barletta, 2013).

Dalam sebuah studi diketahui bahwa kerusakan mukosa lambung terjadi setelah 24 jam pertama masuk rumah sakit di 75% hingga 100% pada pasien *Intensive Care*

Unit (ICU) (Fennerty, 2002). Kejadian penggunaan obat *off-label* pada pasien ICU dewasa sekitar 27% sampai 36%, sebagian besar pemberian terapi obat *off-label* dimulai setelah masuk ICU (Albaladejo, *et al.*, 2001).

Morbiditas dan mortalitas pada pasien yang dirawat di ICU dapat meningkat karena resiko pasien mengalami stress pada saluran pencernaan, pasien dengan diagnosis kegagalan pernafasan sehingga harus dibantu dengan ventilasi mekanik, hipotensi, koagulapati dan penyakit kritis lainnya merupakan penyakit yang sangat beresiko menyebabkan perdarahan pada saluran pencernaan. Infus cimetidin dan omeprazol-natrium bikarbonat kapsul atau suspensi oral merupakan satu-satunya rejimen yang disetujui oleh FDA untuk profilaksis *stress ulcer* (Conrad, 2005).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis yang dilakukan terdapat sebanyak 28 (1.24%) peresepan obat yang terdiri dari lima jenis obat yang termasuk dalam penggunaan obat *off-label* indikasi yaitu okskarbazepin (3%), pregabalin (3%), ranitidin (14%), *Proton Pump Inhibitor* (PPI) (60%), dan sukralfat (21%).

DAFTAR PUSTAKA

Aberg, J.A., Lacy,C.F, Amstrong, L.L, Goldman, M.P, and Lance, L.L. 2009. *Drug Information*

Handbook, 17th edition, Leci-Comp for the American Pharmacist Association.

Albaladejo, P., Caillet, B., Moine, P., et al. 2001. Off-label prescription in an adult surgical intensive care unit. *Presse Med.*, 30, 1484-1488.

Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., and Nurmikko, T. 2010. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision: Treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 17., 1113-e88.

Badan Pusat Statistik Republik Indonesia. 2014. Statistik Penduduk Lanjut Usia : Jakarta

Badan Pusat Statistik Daerah Istimewa Yogyakarta. 2014. Daerah Istimewa Yogyakarta Dalam Angka : Yogyakarta

Badan Pusat Statistik Republik Indonesia. 2012. Survei Sosial Ekonomi : Jakarta

Barletta, Jeffrey F., Ishaq Lat., Scott T, Micek, et al. 2015. Off-Label Use of Gastrointestinal Medications in the Intensive Care Unit. *Journal of Intensive Care Medicine*, 30(4): 217–225.

Carrazana, E., and Mikoshiba, I. 2003. Rationale and Evidence for the Use of Oxcarbazepine in Neuropathic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25, S31–S35.

- Chen, H., Deshpande, A.D., Jiang, R., and Martin, B.C. 2005. An epidemiological investigation of off-label anticonvulsant drug use in the Georgia Medicaid population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 14, 629–638.
- Conrad, S.A., Gabrielli, A., Margolis, B., Quartin, A., Hata, J.S., Frank, W.O., Bagin, R.G., Rock, J.A., Hepburn, B., and Laine, L. 2005. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: *Critical Care Medicine*, 33, 760–765.
- Cruccu, G., Gronseth, G., Alksne, J., Argoff, C., Brainin, M., Burchiel, K., Nurmikko, T., and Zakrzewska, J.M. 2008. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management: Trigeminal neuralgia management. *European Journal of Neurology* 15, 1013–1028.
- Danés, I., Agustí, A., Vallano, A., Alerany, C., Martínez, J., Bosch, J.A., Ferrer, A., Gratacós, L., Pérez, A., Olmo, M., Marron, S.M.C., Valderrama, A., Bonafont, X. 2014. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 70, 1385–1393.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2006. Pedoman Tatalaksana Terapi Pada Pasien Geriatri : Jakarta
- Eguale, Tewodros., David L. Buckeridge., Nancy E. Winslade., et al. 2012. Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-Label Prescribing in Primary Care. *Archives of Internal Medicine*, 172(10).
- Fennerty, M.B. 2002. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for the therapeutic benefits of acid suppression: *Critical Care Medicine*, 30, S351–S355.
- Jackson, S.H.D., Jansen, P.A.F., and Mangoni, A.A. 2012. Off-Label Prescribing in Older Patients: *Drugs & Aging* 29, 427–434.
- Kahlet H., Jensen T., Woolf C. 2006. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet*. 367:1618-1625.
- Levi M., Levy JH., Andersen HF., Truloff D. 2010. Safety Combinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*, 363(19):1791-1800.
- Peng, P.W.H., Li, C., Farcas, E., Haley, A., Wong, W., Bender, J., and Chung, F. 2010. Use of low-dose pregabalin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia* 105, 155–161.

- Rahajeng, B., Ikawati, Z., Andayani, T.M., and Dwiprahasto, I. 2018. A Retrospective Study: The Off-Label Use Of Anticonvulsants At A Private Hospital In Indonesia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 10, 119.
- Rahajeng, B., Ikawati, Z., Andayani, T.M., and Dwiprahasto, I. 2018. The Effect of Pregabalin on the Quality of Life in Patients with Central Post-Stroke Pain. *Journal of Young Pharmacists* 10, 222–225.
- Shneker, B.F., and McAuley, J.W. 2005, Pregabalin: A New Neuromodulator with Broad Therapeutic Indications. *Annals of Pharmacotherapy* 39, 2029–2037.
- Spirit MJ, Stanley S. 2006. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patient. *Crit Care Nurse*, 26 (1) : 18-20, 22-28.
- Stafford RS. 2008. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*, :358(14):1427-1429
- Stollman N, Metz DC. 2005. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care*, 20(1): 35-45.
- Tandra. 2007. Segala Sesuatu Yang Harus Anda Ketahui Tentang Diabetes. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Victor, A. 2007. Penggunaan Obat Off-Label Pada Pasien Anak. *Bul. Penel. Kesehatan*, Vol. 35, No. 2, 2007: 90 – 97
- World Health Organization. 2014. *Global Status Report on Noncommunicable*. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO DC O WHD 2013.2_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DC_O_WHD_2013.2_eng.pdf). Diakses : 25 Mei 2017.
- Zhou, M., Chen, N., He, L., Yang, M., Zhu, C., and Wu, F. 2013. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

