

BAB IV

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 pasien usia lanjut berjenis kelamin perempuan terdapat sebanyak 144 pasien (45,28%) dan pasien usia lanjut berjenis kelamin laki-laki 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 pasien terlihat pada Tabel 2.

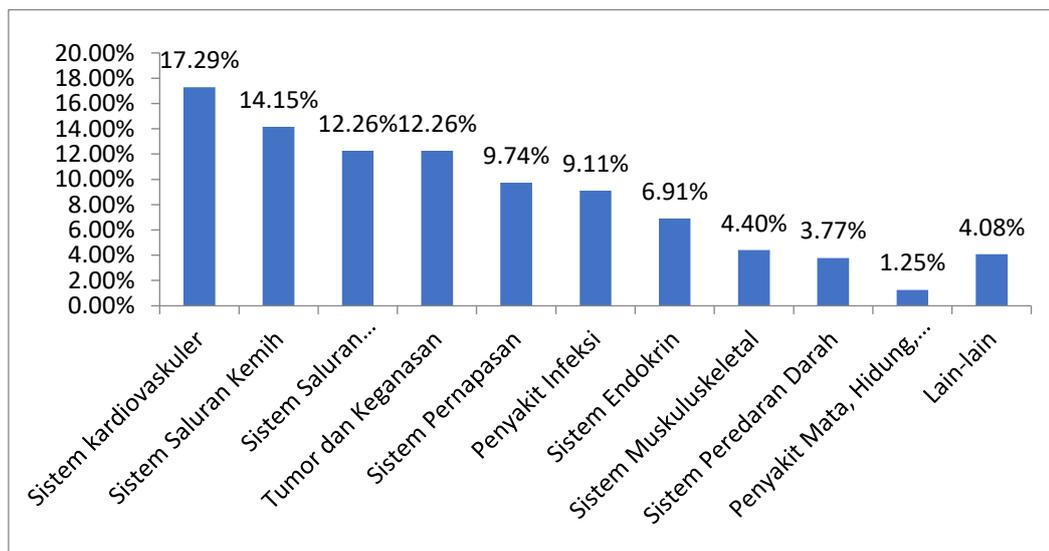
Tabel 2. Karakteristik Pasien

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%

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 lain-lainnya.



Gambar 3. Penggolongan Diagnosis Penyakit

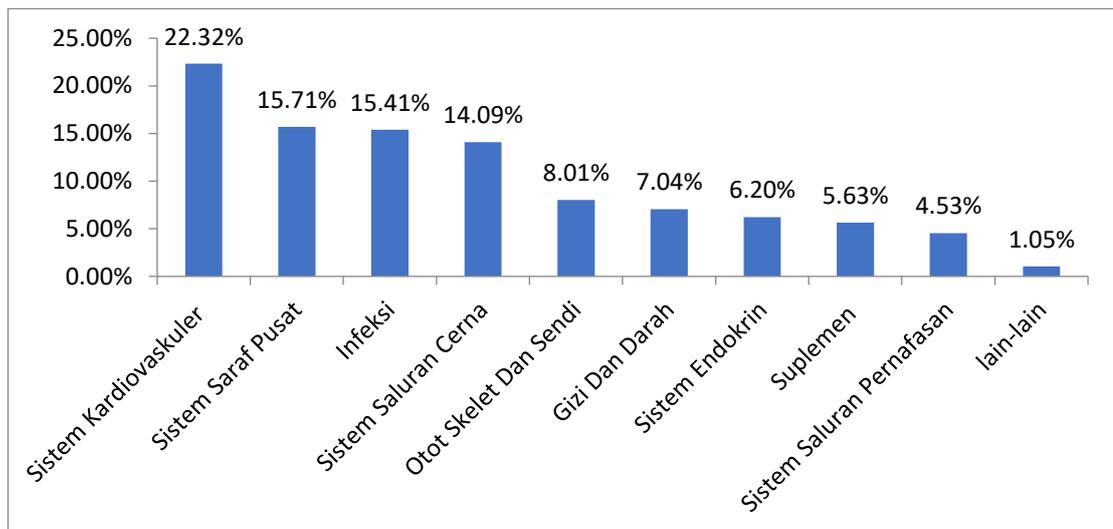
Data dari penelitian menunjukkan presentase diagnosis penyakit sistem kardiovaskuler yang paling banyak diderita oleh pasien usia lanjut yaitu sebanyak 17,29% seperti yang terlihat pada Gambar 3. Data tersebut menunjukkan bahwa di usia lanjut rentan menderita penyakit kardiovaskuler yang dapat disebabkan 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.

C. Profil Peresepan Berdasarkan Golongan Obat

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 endokrin, golongan suplemen, golongan sistem saluran pernafasan, dan lain-lain.



Gambar 4. Penggolongan Obat

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 Gambar 4. Hal tersebut sesuai dengan presentase diagnosa penyakit sistem kardiovaskuler yang memiliki presentase diagnosa terbanyak. Selain itu, 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, topiramate, lamotrigine, carbamazepine, sodium valproat dan fenitoin. Sedangkan pada 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 terhadap suatu penyakit (Chen, *et al.*, 2005).

D. 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 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* (Eguale, *et al.*, 2012). Adapaun daftar penggunaann obat *off-label* indikasi terdapat pada Tabel 3.

Tabel 3. Daftar 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). Gejala klinis yang terjadi tergantung pada tipe neuropati dan saraf yang terlibat. Kesemutan, nyeri pada kaki merupakan gejala pertama. Gejala dapat terus berkembang dan melibatkan sistem saraf sensoris,

motorik atau otonom. (Dyck & Windebank, 2002). Penggunaan obat-obatan antidepresan, antiepilepsi, dan opioid dapat mengurangi nyeri yang dirasakan oleh penderita nyeri neuropati (Attal, 2010).

Okskarbazepin adalah obat antiepilepsi generasi kedua yang terbukti efektif dalam menangani kejang epilepsi, baik monoterapi atau terapi kombinasi. Pasien yang mengalami hipersensitivitas seperti terjadi ruam pada penggunaan okskarbazepin lebih sedikit dibandingkan dengan pasien yang menerima carbamazepin atau fenitoin (Dogra, 2005).

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).

Beberapa studi mengenai penggunaan okskarbazepin sebagai obat *off-label* indikasi nyeri neuropati sudah cukup banyak dilakukan. 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 (Crucchi, *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). Pregabalin bekerja pada reseptor *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) dengan mekanisme aksi sama seperti gabapentin, pregabalin terikat lebih kuat dengan subunit alfa-2-delta dari pintu voltase kanal kalsium di presinap. Akibatnya, aliran kalsium melalui kanal berkurang sehingga menghambat pelepasan neurotransmitter, termasuk glutamat, norepinefrin (Verma, 2014). Pada

penelitian ini terdapat sebanyak 3% (1 peresepan) obat *off-label* indikasi pregabalin yang digunakan untuk mengatasi nyeri pascaoperasi.

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). Beberapa obat dapat digunakan untuk meredakan rasa nyeri pascaoperasi seperti dengan pemberian *Non Steroid Antiinflamasi Drugs* (NSAIDs), opioid baik secara oral maupun intravena, serta dapat juga dengan pemberian gabapentin dan pregabalin (Chou, *et al.*, 2016).

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 menunjukkan 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 periperal, 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). Ranitidin dapat diberikan secara oral, bolus intravena dan infus kontinyu. Ranitidin mempunyai kekurangan yaitu memiliki waktu durasi yang singkat (Spirt MJ, 2006).

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 aluminum 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 (Strollman, 2005). Salah satu keunggulan sukralfat yaitu tidak berinteraksi dengan obat lain dalam aliran darah karena sukralfat bekerja secara sistemik (Spirt MJ, 2006).

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). Pada penelitian Stollman, ranitidin lebih baik dalam

mengurangi kejadian perdarahan secara signifikan dibandingkan dengan plasebo, sukralfat dan antacid (Stollman, 2005).