

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Obat *Off-Label***

##### **1. Definisi**

Obat *off-label* diidentifikasi sebagai obat yang tidak diresepkan menurut informasi resmi obat, termasuk usia pasien, indikasi yang tidak sesuai dengan label registrasi, dosis obat, dan rute administrasi. Label adalah laporan tertulis yang menyediakan petunjuk rinci mengenai persetujuan penggunaan dan dosis, yang didasarkan pada hasil studi klinis yang pembuat obat sampaikan ke FDA/BPOM (Pandolfini *et al*, 2005). Secara umum tingkat pemberian *off-label* berkisar antara 10.5%-80% dan tingkat yang lebih tinggi ditemukan pada usia muda atau pediatri (Magalhães *et al*, 2015).

Penggunaan obat *off-label* masih menjadi perdebatan. Hal ini dikarenakan beberapa penggunaan obat *off-label* tidak didukung oleh bukti yang kuat. Pada penelitian tahun 2014 dari 5.310 persepsan antikonvulsan yang diberikan pada 1.316 pasien, didapatkan hasil penggunaan *off-label* indikasi terbanyak pada anticonvulsant kasus neurologi dan psikiatri sebanyak 67.32% (Rahajeng *et al*, 2018).

Fenomena pemberian obat *off-label* sangat umum dilakukan dalam beberapa khusus. Hal ini disetujui oleh mayoritas petugas kesehatan bahwa obat *off-label* yang diresepkan harus mengungkapkan informasi yang jelas dan didokumentasikan untuk pelaporan, namun hal ini masih sangat rendah yaitu 4.8%-32.4%. Dalam

praktiknya pemberian *off-label* pada pasien lanjut usia lebih banyak penggunaannya *off-label* indikasi. Salah satunya peresepan psikotropika *off-label* yang dilakukan oleh lebih dari 60.2% psikiater dalam pengobatan skizofren. Hal ini dikarenakan psikiater tidak menyadari bahwa mereka memberikan resep *off-label* (Lesli *et al*, 2009).

Salah satu penelitian dilakukan untuk melihat keakraban Apoteker komunitas mengenai obat *off-label*. Studi melaporkan bahwa 73% Apoteker komunitas mengaku terbiasa dengan konsep pemberian *off-label*. Keakraban dengan pemberian *off-label* dilaporkan berdasarkan pengalaman pemberian. Hal ini mayoritas dilakukan tanpa disadari (Stewart *et al*, 2009). Penelitian terakhir menunjukkan bahwa Apoteker komunitas lebih mengenal istilah obat-obatan tanpa izin sebanyak 93% (Mukattash, *et al*, 2011).

Peraturan perundang-undangan, protokol, prosedur, edaran pemerintah dan pedoman setempat adalah strategi yang dilaksanakan untuk membantu penyedia pelayanan kesehatan dalam memainkan peran mereka untuk memastikan *off-label* resep memberikan manfaat yang dimaksudkan dengan dampak negatif minimal. Peresepan obat *off-label* sangat umum di seluruh dunia, tetapi biasanya ini dilakukan tanpa data ilmiah yang memadai. Kesadaran, pengetahuan, pandangan dan sikap merupakan faktor penting yang akan memastikan aktualisasi strategi ini. Hal ini telah dilaporkan bahwa hanya sekitar 30% peresepan *off-label* didukung oleh data ilmiah yang memadai (Lenk, 2009)

## **2. Izin Penggunaan *Off-Label***

Penggunaan obat di luar indikasi yang disetujui oleh *Food and Drug Administration (FDA)* atau Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM), adalah obat yang memiliki efektivitas yang maksimal dan penggunaan yang rasional serta tidak menimbulkan efek samping potensial. Dalam praktik klinis, dan dalam kondisi tertentu obat *off-label* menjadi pilihan terapi yang banyak digunakan oleh tenaga medis. Kondisi ini seperti populasi tertentu misalnya geriatri, pediatri, wanita hamil, atau kondisi medis yang mengancam jiwa. Sebagai contoh *Antidepresan tricyclic* tidak memiliki persetujuan FDA sebagai pengobatan untuk nyeri neuropatik namun obat-obatan kelas ini dianggap sebagai pilihan terapi lini pertama untuk pengobatan ini (Dworkin, 2010).

Pada tahun 2009 FDA memberikan izin pada distributor farmasi untuk memberikan informasi tentang *off-label* jika peraturan – peraturan khusus dipenuhi. Informasi dapat diberikan dalam bentuk artikel jurnal maupun buku yang menggambarkan hal-hal yang tidak diperbolehkan dalam penggunaan obat mereka. FDA menuntut informasi yang dipublikasikan adalah akurat, tidak dalam bentuk editan atau ringkasan (Mello *et al*, 2009)

## **3. Klasifikasi *Off-Label***

Pemberian *off-label* diluar izin edar atau izin penjualan dikarenakan beberapa alasan sebagai berikut (purba, 2007):

1. *Off-label* dosis

Obat diberikan dengan dosis yang lain dari label yang telah mendapat izin edar dan izin penjualan.

2. *Off-label* indikasi

Obat digunakan untuk indikasi yang lain dari yang tercantum pada label yang mendapat izin edar dan izin penjualan.

3. *Off-label* usia

Obat digunakan tidak sesuai dengan rentang usia yang telah disetujui.

4. *Off label* rute atau cara pemakaian

Obat diberikan tidak sesuai dengan cara pemberian yang terdapat dalam label.

**4. Contoh Penggunaan *Off-Label* Pada Geriatri**

Sebuah penelitian persepsian *off-label* dari dokter yang dipublikasikan pada tahun 2006, dengan mengambil representatif data nasional *IMS Health National Disease and Therapeutic Index (NDTI)*. Ada sekitar 150 juta data menyebutkan 21% keseluruhan dari sampel adalah penggunaan *off-label*. Penggunaan *off-label* paling umum adalah obat jantung (46%, yang tidak termasuk anti hiperlipid dan anti hipertensi) dan antikonvulsan (46%), sedangkan gabapentin (83%) dan amitriptyline hidroklorida (81%) memiliki proporsi terbesar penggunaan *off-label* antara semua pengobatan. Dari semua pengobatan sangat sedikit bahkan tidak memiliki dukungan ilmiah (Radley *et al*, 2006).

Berikut ini adalah obat *off-label* yang telah mendapat persetujuan FDA untuk menjadi obat *on-label* seperti:

1. *Aspirin* , antipiretik digunakan sebagai *antiplatelet*

2. *Amitriptilin*, antidepresan digunakan sebagai *obat nyeri neuropati*.
3. *Laktulosa*, pencahar digunakan untuk *ensefalopati hepatic*.
4. *Gabapentin*, *Pregabalin* antiepilepsi digunakan sebagai *obat nyeri neuropati*

## **B. Lanjut Usia**

### **1. Definisi**

Menurut *World Health Organization (WHO)* 2012 lanjut usia terbagi dalam empat kelompok yaitu:

- a. Usia pertengahan (*middle age*), yaitu usia 45 sampai 59 tahun,
- b. Lanjut usia (*elderly*), yaitu usia 60 sampai 74 tahun,
- c. Lanjut usia tua (*old*), yaitu usia 75 sampai 90 tahun,
- d. Usia sangat tua (*very old*), yaitu usia diatas 90 tahun.

Sedangkan menurut Departemen Kesehatan RI tahun 2003 lanjut usia terbagi menjadi 4 kelompok sebagai berikut: Pertengahan umur lanjut usia yaitu masa persiapan yang mana masih menunjukkan kematangan jiwa antara usia 45-54 tahun, lanjut dini/prasemu yaitu mulai memasuki usia antara 55-64 tahun, lanjut usia/semua usia 65 tahun ke atas, lanjut usia dengan resiko tinggi yaitu kelompok yang berusia lebih dari 70 tahun.

Peningkatan jumlah lanjut usia mempengaruhi peningkatan angka Usia Harapan Hidup (UHH). Angka ini diproyeksikan terus bertambah secara signifikan di masa mendatang. Pada tahun 2010 angka UHH yaitu 69.8 tahun dan meningkat menjadi 70.8 tahun pada tahun 2015. (BPS, 2013). Hasil sensus penduduk tahun 2010, menunjukkan jumlah penduduk lanjut usia di Indonesia termasuk lima besar

negara dengan jumlah terbanyak yaitu 7.6% dari total penduduk. Badan Pusat Statistik tahun 2013 memproyeksikan jumlah penduduk lanjut usia lebih dari 60 tahun diperkirakan akan meningkat menjadi 27.1 juta jiwa pada tahun 2020. Pada tahun 2025 akan menjadi 33.7 juta jiwa, dan pada tahun 2035 akan menjadi 48.2 juta jiwa (PerMenKes RI No 25 th 2016)

## **2. Kesehatan Lanjut Usia**

Lajut usia merupakan proses alamiah yang terjadi akibat proses menua. Hal ini merupakan perubahan biologis yang mengakibatkan perubahan daya tahan fisik secara terus menerus sehingga mengakibatkan lansia rentan terhadap penyakit. Perubahan yang terjadi berupa penurunan fungsi organ tubuh seperti liver, ginjal dan sistem saraf. Penurunan fungsi indra seperti indra penglihatan, perasa, penciuman, serta pendengaran dan penurunan fungsi motorik seperti kecepatan dan kekuatan. Oleh karena itu lansia yang membiasakan pola hidup sehat sejak usia muda lebih baik tingkat kesehatannya dibandingkan lansia yang tidak membiasakan pola hidup sehat sejak usia muda (Statistik Penduduk Lanjut Usia, 2014)

Pemeliharaan kesehatan lansia dapat dilakukan mandiri maupun dilakukan oleh anggota keluarga yang sehat. Pengobatan yang dilakukan dapat berupa berobat sendiri, rawat jalan, maupun rawat inap. Perilaku pengobatan sendiri banyak dilakukan lansia yang tinggal di daerah perkotaan maupun daerah perdesaan. Persentase lansia yang mengobati sendiri dengan pengobatan tradisional di daerah perdesaan (12.59%) lebih tinggi daripada lansia yang tinggal di daerah perkotaan (10.42%). Sebaliknya persentase lansia yang mengobati sendiri dengan pengobatan

modern di daerah perdesaan lebih rendah 6.67% dari persentase lansia yang tinggal di daerah perkotaan. Berikut ini dapat dilihat persentase lansia yang pernah rawat inap menurut tiap daerah, jenis kelamin, dan kelompok umur pada tahun 2014.

Tipe Daerah/ Jenis Kelamin	Kelompok Umur				
	Pra Lansia	Lansia			60+
	45-59	60-69	70-79	80+	
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Perkotaan					
Laki-laki	3,29	5,66	7,84	7,00	6,35
Perempuan	3,43	4,90	5,66	5,16	5,16
<b>Laki-laki + Perempuan</b>	<b>3,36</b>	<b>5,27</b>	<b>6,61</b>	<b>5,91</b>	<b>5,71</b>
Perdesaan					
Laki-laki	2,90	4,81	5,17	6,15	5,04
Perempuan	2,81	3,71	4,42	4,29	3,99
<b>Laki-laki + Perempuan</b>	<b>2,86</b>	<b>4,25</b>	<b>4,76</b>	<b>5,05</b>	<b>4,48</b>
Perkotaan + Perdesaan					
Laki-laki	3,10	5,21	6,39	6,51	5,65
Perempuan	3,12	4,27	4,99	4,67	4,53
<b>Laki-laki + Perempuan</b>	<b>3,11</b>	<b>4,73</b>	<b>5,61</b>	<b>5,42</b>	<b>5,05</b>

Sumber: BPS, Susenas 2014

**Gambar 1 : Persentase rawat inap pasien Lansia.**

### C. Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito

Pada tahun 1954 Prof. Dr. Sardjito pertama kali mencetuskan untuk mendirikan Rumah Sakit Umum dan Pendidikan pada satu lokasi guna pendidikan calon dokter dan dokter ahli. Pendirian rumah sakit ini untuk pengembangan penelitian serta memenuhi kebutuhan pelayanan bagi masyarakat. Upaya tersebut berhasil pada tahun 1970/1971 dengan biaya dari Departemen Kesehatan Republik Indonesia dengan lokasi di pingit, namun setelah ditinjau lokasi tersebut tidak memadai sehingga dipindahkan ke daerah sekip dengan nama RSUP Dr.Sardjito.

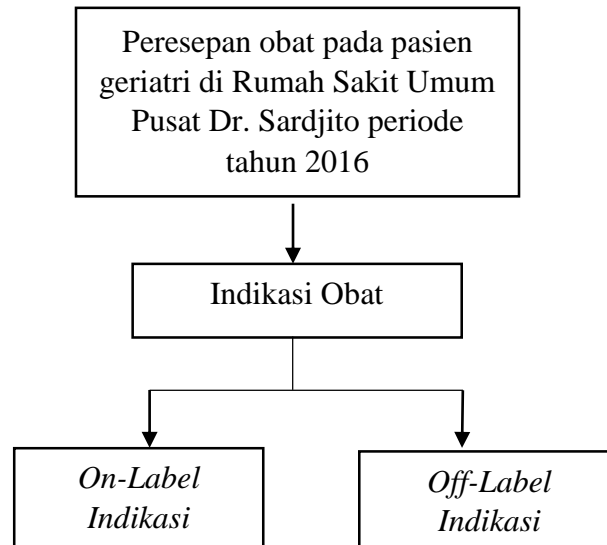
RSUP Dr. Sardjito didirikan dengan SK Men.Kes. RS no. 126/Ka/B.VII/74 pada tanggal 13 Juni 1974, yaitu sebagai RSU tipe B pendidikan. Di kelolah oleh Dep.Kes. RI melalui Dir.Jen.Yan.Med. Tugas utamanya sebagai pelayanan kesehatan masyarakat dan pelaksanaan sistem rujukan bagi warga DIY dan Jawa tengah selatan. Berdasarkan SK bersama antara MenKes. RI dan Menteri P & K RI No. 522/ Men.Kes/SKB/X/81 No. 0283a/U/1981 tanggal 2 Oktober 1981 telah dilakukan penggabungan RS UGM ke dalam RSUP Dr. Sardjito sebagai sarana pendidikan calon dokter dan calon dokter ahli oleh Fakultas Kedokteran (FK) UGM. Pada tanggal 8 Februari 1982 RSUP Dr. Sardjito telah dibuka secara resmi oleh Presiden RI Soeharto. Pada tanggal 18 Oktober 2004 Keputusan Menteri Kesehatan RI No. 1174/MENKES/SK/2004 X tentang Penetapan Kelas RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sebagai RS Umum Kelas A yang merupakan rujukan untuk daerah Propinsi DIY dan Jawa Tengah Bagian Selatan.

Jumlah Tenaga kerja di RSUP Dr. Sardjito sebanyak 3015 orang, yang terdiri dari tenaga medis sebanyak 389 orang, keperawatan 1.202 orang, tenaga kesehatan lain sebanyak 570 orang dan tenaga non medis sebanyak 380 orang. Pelayanan di RSUP Dr. Sardjito terdiri dari rawat jalan, rawat inap, instalasi gawat darurat, layanan unggulan (pusat jantung terpadu, kanker terpadu, cangkok ginjal dan *homecare*), perpustakaan, dan pelayanan penunjang lainnya (instalasi kedokteran forensik, instalasi farmasi, instalasi patologi anatomi, instalasi laboratorium klinik, radiologi, rehabilitasi medik). Untuk pelayanan rawat inap RSUP Dr. Sardjito



memiliki 813 kamar yang terdiri dari kelas satu sampai kelas tiga, viv, vvip, kelas utama dan suite room (profil RSUP Dr. Sardjito, 2017).

#### D. Kerangka Konsep



**Gambar 2: Kerangka konsep**

#### E. Keterangan Empirik

Penelitian ini akan menghasilkan hasil identifikasi penggunaan obat *off-label* indikasi pada pasien geriatri rawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito.

