

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

3.1. Hasil Penelitian Terdahulu

Penelitian yang dilakukan oleh Danés, *et al.* (2014) pada pasien yang sebelumnya sudah mendapatkan 3 lini terapi sesuai *guideline* terapi namun karena kurangnya respon pasien sehingga digunakan obat *off-label*. Terdapat sebanyak 232 obat *off-label* yang diberikan untuk 102 indikasi yang berbeda, didapatkan penggunaan rituximab (21,1%) menjadi obat yang paling sering digunakan. Menurut penelitian Pratiwi (2015) terdapat sebanyak 8 obat *off-label* yang meliputi 5 obat *off-label* (62,50%) dengan 145 terapi *off-label* di Instalasi Rawat Inap dan 3 obat *off-label* (37,50%) dengan 37 terapi *off-label* di Instalasi Gawat Darurat Kebidanan-Kandungan. Penggunaan obat *off-label* dalam terapinya di kedua instalasi dengan kategori *off-label* indikasi sebanyak 58,65%, kategori obat *off-label* kontra indikasi sebanyak 27%, dan kategori obat *off-label* dosis sebanyak 14,35%. Berdasarkan hasil dapat diketahui bahwa penggunaan obat *off-label* tertinggi terdapat di Instalasi Rawat Inap dengan golongan obat sistem kardiovaskuler. Penelitian yang dilakukan Khodijah (2016) diperoleh sebanyak 1.306 total peresepan obat dari 354 data rekam medis pasien yang termasuk kedalam kriteria inklusi diklasifikasikan ke dalam 8 golongan yaitu golongan analgetik antipiretik dan NSAIDs, golongan sistem pencernaan, golongan antibiotik antiviral dan antifungi, golongan sistem pernafasan golongan kardiovaskular, golongan vitamin, golongan kortekosteroid, golongan antidepresi, dan golongan antialergi atau antihistamin. Dari 1.306 peresepan obat yang didapatkan, sebanyak 4 (0,22%) daftar obat termasuk dalam kategori *off-label* indikasi dan sebanyak 1.302 (99,69%) daftar obat termasuk dalam kategori obat *on-label* indikasi. Dari penelitian yang dilakukan oleh Ariati, *et al.*(2015) berdasarkan hasil analisis terhadap 348 pasien, persentase pasien yang menerima obat *off-label* sebesar 60,1% (n = 348 pasien). Jumlah obat yang dianalisis sebanyak 947 obat. Hasil analisis menunjukkan bahwa tingkat kejadian obat *off-label* tertinggi adalah golongan obat

batuk dan pilek yaitu sebesar 23,7% (n = 947obat). Persentase penggunaan *off-label* pada kriteria dosis sebesar 98,9% (n = 446obat), pada kriteria usia sebesar 24,8% (n = 112 obat), pada kriteria indikasi sebanyak 1,3% (n = 6 obat) dan pada kriteria rute pemberian tidak ada kasus *off-label*.

Pada penelitian Hamzah *et al.*, (2017) dengan hasil penelitian sebanyak 35 pasien ditemukan mendapat terapi obat *off-label*, efektifitas Nifedipine dalam menunda persalinan prematur dalam waktu 2x24 jam adalah sebanyak 33 pasien dengan persentase sebesar 94,28%. Sedangkan efek samping yang paling umum ditemukan adalah lemas sebanyak 4 pasien dengan persentase sebesar 11,42%. Dari penelitian Akbar *et al.*, (2017) berdasarkan hasil penelitian dari 100 sampel rekam medis pasien anak usia 0-18 tahun selama tahun 2015 terdapat obat-obat *off-label* sebanyak 25 kasus (8,41%), yang terdiri dari 12 kasus (4,04%) *off-label* cara pemberian, 8 kasus (2,69%) *off-label* indikasi, dan 5 kasus (1,68%) *off-label* usia. Sedangkan untuk kategori *off-label* dosis dan *off-label* kontraindikasi tidak ditemukan adanya kasus *off-label*. Obat yang paling banyak diresepkan secara *off-label* adalah golongan obat saluran napas sebanyak 13 penggunaan (4,38%) yaitu salbutamol, dan gliseril guaiakolat. Sedangkan pada penelitian Setyaningrum *et al.*, (2017) diperoleh hasil dari 268 peresepan, ditemukan sejumlah 57 (21%) peresepan *off-label*. Prevalensi penggunaan obat *off-label* diklasifikasikan sebagai *off-label* usia sejumlah 91 (11,1%) penggunaan, *off-label* indikasi sejumlah 7 (0,8%), dan tidak ditemukan *off-label* obat kategori dosis, rute pemberian dan kontraindikasi. Jenis obat paling dominan digunakan secara *off-label* antara lain pseudoefedrin sejumlah 47(5,7%), tripolidin 20 (2,4%) dan dekstrometorfan 14 (1,7%) dari total penggunaan obat. Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui bahwa penggunaan obat *off-label* pada anak cukup tinggi (21%) sehingga pengawasan terkait risiko penggunaan obat perlu dilakukan.

Pada penelitian Nugroho (2019) berdasarkan 96 catatan rekam medis pasien, penggunaan obat *off-label* ditemukan total penggunaan obat adalah 659 obat dari

96 data rekam medis. Ditemukan penggunaan obat *off-label* pada penelitian ini jumlah obat *off-label* 73 (11,1%) obat. Obat *off-label* diklasifikasikan menjadi 69 penggunaan *off-label* usia (94,5%) 3 penggunaan *off-label* indikasi (3,4%) dan 1 penggunaan *off-label* dosis (1,4%). Terdapat penggunaan obat *off-label* terbanyak tiap klasifikasi yaitu kaptopril (*off-label* usia) ondansetron (*off-label* indikasi) dan Ondansetron (*off-label* dosis). Penelitian yang dilakukan Hidayati (2019) dari 140 sampel rekam medik pasien Obstetri dan Ginekologi di RSD Gunung Jati Kota Cirebon diperoleh karakteristik pasien terbanyak berusia 23-28 tahun sebesar 33,57 % (47 orang), sedangkan untuk kisaran usia kehamilan yang paling banyak adalah berusia 32-36 minggu sebesar 47,14 % (66 orang). Karakteristik pengobatan yang paling banyak digunakan adalah obat nifedipin. Penggunaan obat *off label* sebesar 73,80% (200 orang) dimana obat *off label* terbanyak adalah nifedipin sebanyak 52,50% (105 orang) sebagai tokolitik, yaitu mencegah kontraksi uterus pada pasien Obstetri dan Ginekologi RSD Gunung Jati Cirebon. Menurut penelitian Rahajeng (2019) Peresepan *off-label* terjadi pada 1.858 pasien (26,72%) 6.953 pasien tersebut, dimana hanya 15,50% yang memiliki *evidence*. Pregabalin merupakan salah satu antikonvulsan yang digunakan secara *off-label* untuk terapi nyeri sentral post-stroke menunjukkan efektifitas penurunan nyeri > 50% pada 69,70% pasien setelah terapi 12 minggu. Pregabalin meningkatkan kualitas hidup pada tingkat mild (26-50%) pada 53,17% pasien. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna pada penurunan nyeri (CI 95%, $p > 0,05$) antara pregabalin dan gabapentin pada minggu ke-4 dan ke-8, tetapi terdapat perbedaan bermakna (CI95%, $p < 0,05$) pada minggu ke-2 dan minggu ke-12, dimana nilai penurunan pregabalin lebih besar. Pada kualitas hidup terdapat perbedaan bermakna (CI95%, $p < 0,05\%$). Efek samping yang muncul adalah mengantuk, pusing, mulut kering, tremor, gatal dan bengkak di mulut (berat). Nilai ICER < pendapatan per kapita Indonesia tahun 2017 sehingga pregabalin lebih *cost-effective* dibandingkan gabapentin.

3.2. Landasan Pustaka

A. Obat *Off-Label*.

Definisi.

Obat *off-label* adalah obat yang digunakan di luar tujuan pengobatan yang disetujui oleh lembaga yang berwenang seperti *Food and Drug Administration* (FDA) atau Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) (Rusli, 2018). Obat *off-label* digunakan dengan indikasi, usia, rute pemberian, serta dosis atau frekuensi pemberian yang berbeda dari yang disetujui oleh lembaga yang berwenang (Riou *et al.*, 2015).

Klasifikasi.

Obat *Off-Label* Obat-obatan *off-label* diklasifikasikan menjadi beberapa kategori, diantaranya adalah sebagai berikut:

1) *Off-Label* Indikasi.

Obat *off-label* kategori indikasi merupakan obat *off-label* yang digunakan untuk indikasi yang tidak sesuai dengan informasi produk obat. Contohnya adalah penggunaan Levamisol sebagai imunomodulator, indikasi *off-label* levamisol di bidang nefrologi adalah untuk penyakit autoimun, terutama sindroma nefritik dan lupus nefritik (Rusli, 2018).

2) *Off-Label* Usia.

Obat *off-label* kategori usia adalah obat *off-label* yang digunakan di luar rentang umur yang disetujui oleh lembaga yang berwenang. Contohnya adalah penggunaan parasetamol yang diberikan untuk bayi prematur (Rusli, 2018).

3) *Off-Label* Rute Pemberian.

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* rute pemberian jika diberikan melalui rute yang tidak disetujui oleh lembaga yang berwenang. Contohnya adalah obat suntik vitamin K yang diberikan secara oral pada bayi baru lahir (Rusli, 2018).

4) *Off-Label* Dosis.

Dosis merupakan hal penting dalam pengobatan, karena profil farmakokinetika

dan farmakodinamika setiap individu berbeda-beda. Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* dosis jika obat diberikan dengan dosis lain di luar informasi obat yang disetujui (Rusli, 2018). Contohnya penggunaan *off-label* dari salbutamol pada hiperkalemia yang mencapai 10-20 mg secara nebulizer (Rodriquez & Calvert, 2006; Parham *et al*, 2006; Brophy *et al.*, 2014).

a. Contoh Obat-obat *Off-Label*

Berikut ini adalah beberapa contoh obat *off-label* yang sering digunakan, yaitu seperti pada Tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Obat yang digunakan secara *off-label*

Nama Obat	Penggunaan <i>On-Label</i>	Penggunaan <i>Off-Label</i>	Referensi
Asam Valproat	Antikonvulsan	Bipolar	(PATH, 2017)
Amitriptilin	Anti konvulsan	Nyeri neuropatik	(PATH, 2017)
Morfin	Anti depresi	Nyeri kanker	(PATH, 2017)
Sildenafil	Anestesi	Hipertensi pulmonal	(PATH, 2017)
Eritromisin	Disfungsi ereksi	Prokinetik	(PATH, 2017)
Probiotik	Antibiotik	Medperkuat anti alergi	(PATH, 2017)
Insulin	Diare	Topical	(PATH, 2017)
Victoza	Injeksi subkutan	Mengurangi berat badan	(PATH, 2017)
Tiraks	Anti diabetik	Mengurangi berat badan	(PATH, 2017)
Xenical	Tiroid	Mengurangi berat badan	(PATH, 2017)
Tramadol	Heart disease	Disfungsi ereksi	(PATH, 2017)
Misoprostol	Analgesik	Aborsi	(PATH, 2017)
Metformin	Peptic ulcer	Sindrom polisistik ovarium	(PATH, 2017)
Siproheptadin	Anti alergi	Penambah nafsu makan	(PATH, 2017)
Mebendazol	Antelmitik	Imunomodulator	(PATH, 2017)
Domperidone	Anti mual	Stimulasi produksi asi	(PATH, 2017)
Aspirin	Analgesik-antipiretika	Antiplatelet	(USP DI, 2003)
Karbamazepin	Antikonvulsan epilepsi	Nyeri Neuropati	(USP DI, 2003)
Gabapentin	Antikonvulsan epilepsi	Nyeri Neuropati	(USP DI, 2003)
Diazepam	Sedatifa – hipnotika	Antikonvulsan, muscle relaxant	(USP DI, 2003)
Kalsium karbonat	Suplemen kalsium	Pengikat fosfat pada hiperfosfatemia – gagal ginjal terminal	(USP DI, 2003)
Laktulosa	Pencahar	Mencegah ensefalopati hepatic	(AHFS, 2001)
Trazozin-Doksasozin	Antihipertensi	Pembesaran kelenjar prostat	(AHFS, 2001)

Lanjutan tabel 2.1 Obat yang digunakan secara *off-label*.

Nama Obat	Penggunaan <i>On-Label</i>	Penggunaan <i>Off-Label</i>	Referensi
Terbutaline	Antiasma	Tokolitik pada kehamilan	(AHFS, 2001)
Magnesium Sulfat	Pencahar (oral)	Tokolitik pada kehamilan (parenteral)	(AHFS, 2001)
N-Asetilsistein	Mukolitik	Antidotum parasetamol	(USP DI, 2003)
Sildenafil	Angina	Gangguan disfungsi ereksi	(DiPiro, 2001)
Metotreksat	Sitostatika	Reumatik arthritis	(DiPiro, 2001)

Sumber : (AHFS, 2001; DiPiro, 2001; USP DI, 2003; PATH, 2017)

B. Alasan Penggunaan Obat *Off-Label*

Penggunaan obat *off label* dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Pertama, obat mungkin tidak dipelajari dan disetujui untuk populasi tertentu (anak, geriatri, atau pasien hamil) (Lin, 2006). Kedua, kondisi mengancam jiwa atau pengobatan terakhir yang mendorong ahli kesehatan untuk memberikan pengobatan yang logis dan tersedia, baik yang disetujui oleh FDA atau tidak. Ketiga, jika salah satu obat dari golongan obat memiliki persetujuan FDA, dokter umumnya menggunakan obat lain di golongan yang sama tanpa persetujuan khusus dari FDA untuk indikasi yang sama (Stafford, 2008).

Munculnya obat *off-label* terjadi setelah dokter dan peneliti lainnya menemukan indikasi lain dan dokter mempunyai kebebasan (prerogatif) untuk meresepkan obat untuk indikasi baru tersebut. Jadi FDA tidak memiliki peran dalam sertifikasi obat *off-label*. Hal lain adalah informasi atau riset yang dimiliki oleh FDA lebih lambat daripada yang dilakukan oleh peneliti lain (ASHP, 2003; Klein & Tabarrok, 2004; Gazanan *et al*, 2006).

Alasan penggunaan *off-label* dari sudut pandang dokter adalah obat *off-label* memungkinkan pasien untuk menggunakan obat baru yang inovatif dan lebih berpotensi terhadap manfaatnya atau obat lama untuk indikasi, dosis, atau rute baru berdasarkan bukti terbaru. Untuk sudut pandang pasien karena obat *off-label* yang di tawarkan merupakan pilihan terbaik untuk terapi pasien. Untuk industri farmasi adalah tidak adanya insentif untuk mendaftarkan indikasi baru yang sangat mahal dan memakan waktu yang lama (PATH, 2017).

C. Penggunaan *Off-Label* Pada Bidang Nefrologi

Penyakit yang masuk dalam klasifikasi bidang nefrologi meliputi sindroma glomeruler, hipertensi, infeksi saluran kemih, batu saluran kemih dan gagal ginjal kronis.

a. *Chronic Kidney Disease* (CKD) / Gagal Ginjal Kronik (GGK).

Gagal Ginjal Kronik adalah gangguan fungsi renal yang progresif dan *irreversible* dimana keseimbangan tubuh gagal mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit menyebabkan uremia (Brunner & Suddarth, 2002). Berikut ini adalah beberapa contoh obat *off-label* yang sering digunakan pada penyakit gagal ginjal kronik, seperti pada Tabel 2.2.

Tabel 2. 2 Obat *off-label* untuk gagal ginjal kronik

Obat <i>Off-Label</i>	<i>Evidence Based</i>	Referensi
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) & Angiotensin Receptor Bloker (ARBs)	Penggunaan <i>off-label</i> obat Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) & Angiotensin Receptor Bloker (ARBs) adalah sebagai renoprotektor. Pada penyakit ginjal kronik dengan diabetes: Tipe 1 yaitu ACEI mencegah progresifitas kerusakan ginjal pada DM tipe 1 dengan hipertensi maupun normotensi dan pada semua derajat proteinuria. Sedangkan tipe 2 penggunaan ACEI/ARBs dapat mencegah progresifitas mikroalbuminuria menjadi makroalbuminuria pada DM tipe 2 dengan hipertensi. Selain itu pada terapi kombinasi ACEI/ARBs pada beberapa penelitian dikatakan lebih efektif menurunkan proteinuria.	(Jafar <i>et al.</i> , 2003; Triplitt <i>et al.</i> , 2014)
N-Asetilsistein	N-Asetilsistein untuk menurunkan perkembangan dari gagal ginjal kronis dengan mekanisme penurunan inflamasi, mencegah apoptosis endotel, perbaikan fungsi endotel, penurunan proliferasi otot, pembentukan darah, penurunan fibrosis dan penurunan agregasi platelet dengan dosis 5 g secara iv intermitten 1 jam.	(Shimizu <i>et al.</i> , 2005; Rahman, 2011; Tri <i>et al.</i> , 2015)
NaHCO ₃	Mencegah progresifitas gagal ginjal kronik, pemberian natrium bikarbonat oral untuk pasien dengan gagal ginjal moderat menyebabkan peningkatan katabolisme protein, berkurangnya produksi amonia, dan kerusakan tubular, seperti yang dinilai oleh parameter biokimia	(Łoniewski & Wesson, 2014; De Brito <i>et al.</i> , 2009)
Calcium Carbonate	Penggunaan Calcium Carbonas sebagai <i>phosphate binder</i> atau pengikat fosfat pada gagal ginjal kronis. Pada pasien CKD stage 3 dan 4 penggunaan CaCO ₃ terbukti efektif dalam menurunkan kadar fosfor serum dan dapat digunakan sebagai terapi pengikat fosfat pada pasien <i>Chronic Kidney Disease</i> dan dosis total kalsium unsur yang disediakan oleh <i>phosphate binder</i> berbasis kalsium tidak boleh melebihi 1.500 mg/hari	(NKF/KDOQ, 2003; Piers <i>et al.</i> , 2009; Kazama, 2009; Moe <i>et al.</i> , 2018)

Asam Folat Beberapa peneliti lain mendapatkan hasil bahwa (Kunz *et al.*, 1999; Riddell *et al.*, 2000; Koyama *et al.*, 2002; Blom & Smulders, 2011; Qin *et al.*, 2011; Lopez *et al.*, 2013;.) 100% pasien gagal ginjal dengan hemodialisa mengalami HHcy. Penggunaan *off-label* asam folat untuk menurunkan HHcy (*Hyper-Homocysteine*). Asam folat dapat digunakan untuk mencegah risiko penyakit kardiovaskular pada pasien gagal ginjal kronis dengan hemodialisis reguler selain itu asam folat juga dapat diberikan dengan dosis besar pada pasien yang mengalami keracunan methanol (Spiritus).

Sumber : (Riddell *et al.*, 2000; Jafar *et al.*, 2003; NKF/KDOQ, 2003; Shimizu *et al.*, 2005; Kazama, 2009; Piers *et al.*, 2009; Blom & Smulders, 2011; Rahman, 2011; Qin *et al.*, 2011; Fatmawati, 2012; Lopez *et al.*, 2013; Łoniewski & Wesson, 2014; Triplitt, 2014).

b. Hiperkalemia

Hiperkalemia (kadar kalium darah yang tinggi) adalah suatu keadaan dimana konsentrasi kalium darah lebih dari 5 mEq/L atau suatu kondisi dimana terlalu banyak kalium dalam darah. Kalium normal 3,5 – 5,0 mEq/L, Hiperkalemia dibagi menjadi 3 yaitu hiperkalemia ringan yaitu ketika kadar kalium 5,5 – 6,0 mEq/L, hiperkalemia sedang ketika kadar kalium 6,1 – 6,9 mEq/L dan hiperkalemia berat ketika kadar kalium > 7,0 mEq/L. Bahaya hiperkalemia yaitu dapat menghambat penjalaran impuls jantung dari atrium ke ventrikel kemudian kontraksi jantung melemah secara progresif, lalu terjadi aritmia dan terjadi *cardiac arrest* akhirnya menimbulkan kematian. Banyak faktor (penyakit/obat/bahan lain) yang dapat menyebabkan hiperkalemia. Selain itu sebagian besar kalium dalam tubuh (98%) ditemukan dalam sel dan organ. Fungsi vital kalium membantu sel-sel saraf, otot, termasuk fungsi jantung walaupun kadar dalam aliran darah kecil. Contoh penggunaan *off-label* pada hiperkalemia adalah obat Salbutamol, Na Bikarbonat, Insulin dengan menurunkan kadar kalium hingga normal pada range 3,5 – 5,0 mEq/L (Rodriguez & Calvert, 2006; Parham *et al.*, 2006; Brophy, 2014). Berikut ini adalah beberapa contoh obat *off-label* yang sering digunakan pada penyakit hiperkalemia, seperti pada Tabel 2.3.

Tabel 2. 3 Obat *Off-Label* Pada Hiperkalemia

Obat <i>off-label</i>	<i>Evidence Based</i>	Referensi
Salbutamol	Salbutamol menstimulasi reseptor β_2 di hati dan otot polos, sehingga menyebabkan peningkatan	Rodriguez & Calvert, 2006

Lanjutan Tabel 2.3 Obat Off-Label Pada Hiperkalemia.

Obat off-label	Evidence Based
	<p>cAMP dan mengaktifasi Na-K ATPase dan terjadi pergeseran ion K⁺ ke dalam sel yang menghasilkan pergeseran potasium intraseluler, dan digunakan dengan dosis 10 -20 mg secara nebulizer. Penggunaan albuterol telah terbukti menurunkan kadar kalium serum sebesar 0,3 hingga 0,6 mEq / L dalam 30 menit; penurunan berlangsung setidaknya 2 jam. Dosis dari 10 hingga 20 mg yang digunakan dalam hiperkalemia ini jauh lebih tinggi daripada yang digunakan untuk bronkospasme akut. Karena dosis tinggi yang digunakan dan potensi stimulasi reseptor beta 1, pasien dapat mengalami takikardia. Sayangnya, tidak semua pasien merespons terapi karena penggunaan bersamaan dari <i>beta-blocker</i> non-selektif. Mekanisme resistensi terhadap pengobatan tidak diketahui; oleh karena itu, albuterol tidak boleh digunakan sebagai monoterapi pada hiperkalemia yang mendesak.</p>
Na Bikarbonat	<p>Rute penggunaan Na Bikarbonat secara <i>off-label</i> adalah dengan bolus 1 mL / kg larutan natrium bikarbonat 8,4% yang disarankan. Penggunaannya pada pasien dengan asidosis metabolik dan hiperkalemia juga dilaporkan kontroversial. Natrium bikarbonat berpotensi meningkatkan volume cairan, menyebabkan hipernatremia dan alkalosis metabolik, dan karenanya harus digunakan dengan hati-hati pada pasien gagal jantung dan CKD karena kelebihan natrium. Jika diinfuskan dengan cepat, dapat dimetabolisme menjadi karbon dioksida, atau pada mereka yang memiliki kekurangan pernapasan, dapat menyebabkan asidosis atau hiperkalemia. (Parham <i>et al.</i>, 2006)</p>
Insulin (<i>short acting</i>)	<p>Insulin mempercepat pergerakan kalium intraseluler ke dalam sel otot dengan mengikat reseptornya pada otot rangka. Selanjutnya, kelebihan dan aktivitas natrium-kalium adenodin trifosfatase (Na⁺ / K⁺ -ATPase) dan transporter glukosa pada membran sel meningkat melalui jalur pensinyalan independen. Regimen yang paling umum direkomendasikan adalah injeksi bolus insulin kerja cepat. Jika glukosa darah <250 mg / dL, 25 g glukosa juga harus diberikan (50 mL larutan 50%) untuk mengimbangi hipoglikemia karena pemberian insulin. Untuk dosis insulin yang diberikan sebanyak 10 unit secara intravena. (Brophy, 2014)</p>

Sumber : (Parham *et al.*, 2006; Rodriguez & Calvert, 2006; Brophy, 2014).

c. Hipokalemia

Hipokalemia adalah suatu keadaan dimana konsentrasi kalium darah kurang dari 5 mEq/L atau suatu kondisi di mana terlalu sedikit kadar kalium dalam darah. Hipokalemia dapat terjadi karena berbagai sebab, pada beberapa kasus berakibat *Hypokalemia periodic paralysis* yang akan menyebabkan kelumpuhan reversibel pada pasien. Terapi *on-label* untuk hipokalemia meliputi suplementasi kalium intravena maupun per oral. Sedangkan contoh penggunaan obat *off-label* pada hipokalemia adalah obat spironolakton dengan cara pemberian bersama dengan suplemen kalium per oral kemudian dimonitor kadar kalium secara rutin untuk mencegah kejadian hiperkalemia yang berakibat fatal dengan dosis yang disarankan 25 mg/hari, dapat dilakukan peningkatan dosis sesuai respon. Sironolakton adalah diuretik yang bekerja sebagai antagonis aldosteron dan merupakan diuretik hemat kalium memiliki indikasi umum dari spironolakton adalah untuk hipertensi, edema, gagal jantung dan hiperaldosteron sekunder sedangkan penggunaan *off-label* spironolakton adalah untuk hipokalemia refrakter, jerawat, dan maskulinisasi pada perempuan. Selain itu spironolakton juga memiliki efek samping diuresis, ginekomasti, mual muntah, dan penurunan libido (Yongsiri *et al.*, 2015).

d. Nefrolitiasis (Batu Ginjal)

Nefrolitiasis (batu ginjal) merupakan suatu keadaan dimana terdapat satu atau lebih batu di dalam pelvis atau kaliks dari ginjal dan bila keluar akan terhenti serta menyumbat pada daerah ureter (batu ureter) dan kandung kemih (batu kandung kemih). Nefrolitiasis memiliki gejala yang cukup khas dengan adanya rasa nyeri di daerah pinggang ke bawah. Nyeri bersifat kolik atau non kolik. Nyeri dapat menetap dan terasa sangat hebat. Mual dan muntah sering hadir, namun demam jarang dijumpai pada penderita. Dapat juga muncul adanya bruto atau mikrohematuria (Fauzi *et al.*, 2016). Berikut ini adalah beberapa contoh obat *off-label* yang sering digunakan pada penyakit batu ginjal, seperti pada Tabel 2.4.

Tabel 2. 4 Obat Off-Label Untuk Batu Ginjal

Obat Off-Label	Evidence Based	Referensi
<i>alpha-blocker</i> atau <i>alpha-1 antagonistis</i>	Mekanisme dari <i>alpha-blocker</i> atau <i>alpha-1 antagonistis</i> , dengan mencegah agonis adrenergik seperti norepinefrin, sehingga merangsang otot-otot halus yang mengatur diameter pembuluh darah yang lebih kecil dan arteri pada saluran kemih. Hal ini meningkatkan pelebaran dari saluran urin agar meningkatkan kemungkinan batu ginjal untuk keluar lebih cepat keluar tubuh. <i>Alpha-blocker</i> disetujui juga untuk <i>benign prostatic, hyperplasia</i> dan hipertensi dan memiliki penggunaan <i>off-label</i> untuk pengeluaran batu ginjal.	(Koski & Zufall, 2018)
Tamnosulin	Tamnosulin memiliki mekanisme antagonis reseptor alpha-1 selektif; aksi alpha blockers pada otot polos ureter melebarkan lumen dan menghambat kejang, terutama di bagian distal ureter. Penggunaan alpha-1 blocker, termasuk tamsulosin, untuk mengobati batu ureter direkomendasikan oleh pedoman AS dan Eropa dan didukung oleh data dari meta-analisis serta berbagai uji coba terkontrol. Tamsulosin telah terbukti efektif dalam memfasilitasi pengeluaran batu ureter (≤ 10 mm) sebagai terapi medis saja serta tambahan untuk SWL dan ureteroskopi. Beberapa uji coba menunjukkan efek kelas dari alpha-1 blocker dengan tamsulosin yang dilaporkan sama efektifnya dengan terazosin, doxazosin, dan alfuzosin.	(Rivard, 2015)

Sumber : (Rivard, 2015; Koski & Zufall, 2018).

e. Glomerular Syndrome

Sindroma nefrotik adalah keadaan dimana terjadi kebocoran protein dalam urin (protein urin positif) yang menyebabkan protein darah rendah sehingga cairan darah keluar ke ekstrasvaskular. Penyakit ini terjadi karena adanya gangguan glomerulus (ginjal) karena disregulasi autoimun. Sindrom nefrotik merupakan kumpulan gejala yang terdiri atas proteinuria $> 3,5$ g/24 jam atau protein urin: rasio kreatinin $> 300-350$ mg/mmol, hipoalbuminemia dengan serum albumin < 25 g/L, edema perifer, dan hiperlipidemia (kolesterol total > 10 mmol/L).¹ Sindrom nefrotik merupakan manifestasi kelainan glomerular yang dapat disebabkan oleh kelainan primer atau sekunder dengan gambaran histopatologi yang bervariasi. Penyebab primer sindrom nefrotik adalah *membranous glomerulopathy, focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS), minimal change disease glomerulopathy, IgA*

nephropathy, membrano-proliferative glomerulonephritis, C1q glomerulopathy, fibrillar glomerulopathy, dan congenital podocyte anomaly. Sepertiga kasus sindrom nefrotik primer disebabkan oleh *membranous nephropathy* dan FSGS yang merupakan penyebab paling sering munculnya sindrom nefrotik pada orang dewasa. Penyebab sekunder sindrom nefrotik adalah diabetes mellitus, *systemic lupus erythematosus*, hepatitis B atau C, *nonsteroid antiinflammatory drugs* (NSAID), amiloidosis, mieloma multipel, HIV, dan preeklampsia. Manifestasi klinik yang tampak adalah proteinuria, hipoprotein/hipoalbumin, edema, dan hiperlipidemia (Yulistiani *et al.*, 2014). Berikut ini adalah beberapa contoh obat *off-label* yang sering digunakan pada sindroma nefrotik, seperti pada Tabel 2.5.

Tabel 2. 5 Obat Off-Label Pada Sindroma Nefrotik

<i>Obat Off-Label</i>	<i>Evidence Based</i>	Referensi
<i>Methylprednisolone</i>	Penggunaan obat <i>off-label</i> pada sindroma nefrotik adalah obat kortikosteroid seperti metilprednisolon sebagai immunosupresan.	(Yulistiani <i>et al.</i> , 2014)
<i>Chlorambucil</i>	<i>Chlorambucil</i> digunakan untuk nefrotik sindrom dengan menghentikan proteinuria yang berkaitan dengan membran nefropati, pada beberapa penelitian juga membuktikan bahwa penggunaan clorambucil dapat mengurangi secara signifikan kekambuhan sindrom nefrotik dan berfungsi melindungi fungsi ginjal jangka panjang.	(Generali <i>et al.</i> , 2016)
<i>Cyclosporin</i>	Pada penelitian di <i>Italy</i> menunjukkan bahwa penggunaan cyclosporin memicu peningkatan perbaikan ginjal secara signifikan.	(Generali <i>et al.</i> , 2016)

Sumber : (Yulistiani *et al.*, 2014; Generali *et al.*, 2016).

D. Penggunaan Off-Label Pada Bidang Rheumatologi

Penyakit yang masuk dalam klasifikasi bidang reumatologi meliputi *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), hiperurisemia dan gout arthritis, osteo arthritis, dan arthritis reumatoid.

a. Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah penyakit reumatik autoimun yang ditandai adanya inflamasi tersebar luas, yang mempengaruhi setiap organ atau sistem dalam tubuh. Penyakit ini berhubungan dengan

deposisi autoantibodi dan kompleks imun sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan (Isbagio, 2009). Berikut ini adalah beberapa contoh obat *off-label* yang sering digunakan untuk terapi SLE, yaitu seperti pada Tabel 2.6.

Tabel 2. 6 Obat *Off-Label* Pada *Systemic Lupus Erythematosus*

Nama Obat	<i>Evidence Based</i>	Referensi
1. TNF Antagonis	TNF Antagonis dapat mengontrol autoimunitas seperti yang ditunjukkan oleh ANA dan antibodi dsDNA, TNF antagonis telah digunakan selama beberapa tahun dalam kasus tunggal dan yang paling sering digunakan adalah infliximab. Khasiat telah dibuktikan pada pasien SLE dengan arthritis, nefritis sindrom <i>hemophagocytic</i> dan penyakit paru interstitial, infeksi telah dilaporkan serta peningkatan antibodi antifosfolipid dengan teori risiko trombosis juga telah dicatat. Temuan ini mendukung bahwa TNF inhibitor yaitu infliximab dapat digunakan untuk menginduksi pengobatan tetapi tidak untuk pemeliharaan dan diberikan perhatian untuk penggunaan dalam jangka waktu yang lama karena dapat menginduksi efek toksik.	(Belmont, 2013)
2. Rituximab	Sejak <i>case report</i> tahun 2000, beberapa literatur dan meta analisis mendukung sel B depleting terapi, termasuk review sistematis dari 188 pasien, penyakit berat yang sulit disembuhkan menunjukkan 91% memiliki peningkatan yang signifikan dalam setidaknya satu manifestasi SLE. Dalam <i>French Autoimmunity and Rituximab Registry</i> dilaporkan pada perbaikan manifestasi di artikular, kulit, ginjal, dan hematologi dengan profil keamanan yang memuaskan. Sebuah meta-analisis pada 611 pasien dengan <i>intractable renal</i> dan nonrenal SLE mengungkapkan terjadi peningkatan aktivitas penyakit secara keseluruhan setelah induksi dengan rituximab, pengurangan penggunaan steroid, dan manfaat setelah <i>retreatment</i> .	(Ding <i>et al</i> , 2013; Gunnarsson <i>et al</i> , 2013)
3. Abatacept	Sebagai kostimulasi selektif sel T modulator yang menghambat aktivasi sel T dan produksi antibodi sel B berikutnya, namun pada penelitian RCT (<i>Randomized Controlled Trial</i>) tidak mengungkapkan manfaat abatacept di SLE renal atau non renal. Namun, dari desain percobaan dan pilihan khusus dari poin akhir efikasi primer dapat menjelaskan hasil negatif sebagai hasil studi lanjut dari penelitian yang mengungkapkan manfaat dari abatacept untuk polyarthritis, gejala konstitusional, dan nefritis.	(Ding, 2013)

Lanjutan Tabel 2.6 Obat *Off-Label* Pada *Systemic Lupus Erythematosus*

Nama Obat	Evidence Based	Referensi
4. Tocilizumab	<p>Reseptor pengeblok IL-6 telah terbukti mengurangi tingkat imunoglobulin dan menghasilkan penurunan kecil dalam tingkat anti dsDNA, serta perbaikan dalam skor aktivitas penyakit selama Tahap 1 dosis eskalasi dari pasien SLE renal dan non-renal dilaporkan pada tahun 2010. Selanjutnya dari hasil studi <i>case report</i> dideskripsikan adanya manfaat dalam SLE termasuk untuk serositis keras dengan efusi perikardial, autoimun anemia hemolitik.</p>	(Shirota <i>et al.</i> , 2013)
5. Eculizumab	<p>Eculizumab disetujui untuk pengobatan hemoglobinuria nokturnal paroksismal (PNH). Dengan mengikat C5, eculizumab menghambat pembelahan untuk C5a dan C5b dan mencegah generasi dari inflamasi kompleks pelengkap terminal C5b-9 yang diberikannya aktivitas hemolitik. Pengobatan dengan eculizumab meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi kebutuhan transfusi dan risiko trombosis pada pasien dengan PNH. Namun, eculizumab dapat meningkatkan risiko infeksi meningokokus karena penurunan aktivitas tingkat C5. Oleh karena itu, pasien harus divaksinasi atau divaksinasi dengan vaksin meningokokus di minimal 2 minggu sebelum menerima dosis pertama eculizumab. Efek samping lain termasuk sakit kepala, nasofaringitis, sakit punggung, batuk, dan mual dapat terjadi dalam periode setelah injeksi. Mekanisme kerja dari eculizumab yaitu membuat antibodi monoklonal berpotensi untuk perawatan lupus nephritis, sebagai komponen terminal komplemen C5b-C9 yang memainkan peran penting dalam menengahi peradangan dan kerusakan <i>podocytes</i> dan membran basal glomerulus. Peran mAb ini pada SLE sedang diselidiki dalam studi fase I dosis tunggal.</p>	(Ermadi <i>et al.</i> , 2009; Davis, 2008; Hillmen <i>et al.</i> , 2006; Robak <i>et al.</i> , 2009).

Lanjutan Tabel 2.6 Obat *Off-Label* Pada *Systemic Lupus Erythematosus*

Nama Obat	<i>Evidence Based</i>	Referensi
6. Azathioprine	<p>Azathioprin umumnya digunakan untuk induksi remisi dan sebagai agen steroid-sparing pada penyakit ringan sampai sedang. Ia bekerja dengan mempengaruhi sel dan respon imun humoral melalui penghambatan proliferasi limfosit, penurunan produksi antibodi dan penekanan aktivitas sel pembunuh alami. Pada penyakit yang berat, digunakan sebagai terapi pemeliharaan dan dari data percobaan <i>lupus nephritis</i> menunjukkan peningkatan signifikan dalam aktivitas penyakit berikut induksi terapi dengan siklofosfamid atau mikofenolat mofetil. Azathioprin menjadi sering digunakan sebagai agen kemoterapi dan steroid oral dosis tinggi dan secara umum sangat aman, sekitar 15 sampai 20 persen pasien mengalami gangguan perut, yang dapat diatasi dengan membagi atau mengurangi dosisnya. Azathioprin seperti juga semua immunosupresan, meningkatkan kerentanan seseorang terhadap infeksi. Meskipun azathioprin bisa mengakibatkan pertumbuhan kanker setelah penggunaan selama bertahun-tahun, pemberian selama 2 sampai 4 tahun pada pasien SLE aktif tidak menyebabkan meningkatnya resiko kanker.</p>	(Mok <i>et al.</i> , 2004) (Wallace, 2007)
7. Mikofenolat mofetil	<p>Mikofenolat mofetil adalah penekan kekebalan yang dikembangkan untuk mencegah penolakan organ yang ditransplantasikan. Meskipun lebih kuat tetapi lebih mahal daripada azathioprin dan tidak lebih manjur daripada siklofosfamid, mikofenolat mofetil jauh lebih aman. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mikofenolat mofetil bisa digunakan untuk mengobati lupus nefritis. Mikofenolat mofetil bisa digunakan untuk membatasi pengaruh siklofosfamid dan telah dicoba dikombinasikan dengannya, obat ini juga bisa digunakan bersamaan dengan steroid.</p>	(Wallace, 2007)

Lanjutan Tabel 2.6 Obat *Off-Label* Pada *Systemic Lupus Erythematosus*

Nama Obat	<i>Evidence Based</i>	Referensi
8. Siklofosfamid	Siklofosfamid adalah agen alkylating, yang menyebabkan kematian sel pada setiap tahap dari siklus sel. Siklofosfamid juga mereduksi baik sel B dan sel T, sehingga mengurangi produksi autoantibodi patogenik. Uji coba yang dilakukan oleh National Institutes of Health (NIH) menunjukkan siklofosfamid intravena lebih bermanfaat dari pada kortikosteroid oral dosis tinggi untuk pengobatan lupus nefritis. Siklofosfamid intravena menjadi standar perawatan, meskipun tanpa izin, untuk induksi remisi pada manifestasi lupus ginjal berat karena kemampuan untuk memperlambat perkembangan gagal ginjal stadium akhir.	(Austin <i>et al.</i> , 1986; Bompas, 2007; Flanc <i>et al.</i> , 2004)
9. Metotreksat	Metotreksat dalam dosis tinggi sangat efektif dalam menangani beberapa jenis kanker. Dengan menghambat zat-zat kimia penyebab radang dan penting untuk pertumbuhan sel. Metotreksat dosis rendah mengurangi radang tulang sendi dan digunakan dalam SLE. Bagaimanapun, beberapa masalah masih dijumpai. Pertama, pasien SLE lebih sensitif terhadap sinar ultraviolet. Selain itu, obat ini sedikit berpengaruh terhadap penyakit organ. Kadang-kadang, metotreksat dikendalikan oleh ginjal. Oleh karena itu, jika penyakit ginjal muncul dosis harus diturunkan secara drastis untuk mencegah penurunan jumlah darah. Siapapun yang mengonsumsi metotreksat harus menghindari alkohol dan harus melakukan tes fungsi darah dan hati secara teratur. Mual, luka mulut, dan sakit kepala adalah efek samping yang biasanya dialami saat mengonsumsi metotreksat. Metotreksat digunakan pada pasien SLE yang mengalami radang tulang sendi tanpa penyakit kulit dan penyakit organ yang signifikan.	(Wallace, 2007)
10. Siklosporin	Siklosporin adalah obat immunosupresan lebih kuat yang bekerja dengan menghalangi fungsi sel-sel dalam sistem kekebalan tubuh yang disebut T limfosit, atau sel T. Seperti immunosupresan lainnya, pada awalnya digunakan untuk mencegah sistem kekebalan tubuh pasien dengan transplantasi ginjal dari menolak organ transplantasi. Sekarang juga diresepkan untuk orang yang menderita radang ginjal yang disebabkan oleh SLE, atau dikenal sebagai lupus nefritis. Namun, siklosporin dapat menjadi racun bagi ginjal, sehingga penggunaan obat ini biasanya digunakan untuk kasus-kasus dimana SLE seseorang tidak menanggapi obat	(Ogawa <i>et al.</i> , 2010)

Lanjutan Tabel 2.6 Obat *Off-Label* Pada *Systemic Lupus Erythematosus*

Nama Obat	Evidence Based	Referensi
	<p>imunosupresan lain seperti mikofenolat mofetil. Siklosporin juga diresepkan untuk orang dengan psoriasis berat, kondisi kulit yang juga dapat menyebabkan rasa sakit dan pembengkakan pada sendi, dan dapat membantu dalam mengurangi beberapa rasa sakit, bengkak, dan kekakuan yang berhubungan dengan rematoid arthritis.</p>	
11. Klorokuin	<p>Klorokuin merupakan obat <i>on-label</i> pilihan untuk pengobatan malaria <i>nonfalcifarum</i> dan <i>falcifarum</i> yang sensitif, sedangkan pada pasien lupus digunakan sebagai <i>steroid sparing agent</i> untuk mencegah flare dengan dosis harian 300-750 mg/hari.</p>	(Lee <i>et al</i> , 2011)

Sumber : (Austin *et al*, 1986; Flanc *et al*, 2004; Mok *et al*, 2004 ; Hillmen *et al*, 2006; Bompas, 2007; Wallace, 2007; Davis, 2008; Emadi *et al*, 2009; Robak *et al*, 2009; Lee *et al*, 2011; Alten, 2013; Belmont, 2013; Ding *et al*, 2013); Gunnarsson *et al*, 2013; Shirota *et al*, 2013; Anonim, 2019).

Luaran terapi merupakan hasil dari pengobatan yang telah memenuhi target terapi. Luaran terapi pada penyakit SLE ini sangat berhubungan dengan tujuan dari pengobatan penyakit SLE sendiri. Tujuan pengobatan SLE yaitu:

- a) Mendapatkan masa remisi yang panjang, remisi yang dimaksud ialah:
 - (1) urin rutin tidak aktif lagi (hematuria < 10/lpb, tidak ada sedimen dan proteinuria berkurang atau < 1 g/ 24 jam).
 - (2) tidak ada peningkatan kreatinin serum yang lebih dari 2x kreatinin sebelumnya.
 - (3) komplemen serum dan anti dsDNA normal.
 - (4) aktivitas ekstra renal lupus minimal.
- b) Menurunkan aktivitas penyakit seringan mungkin.
- c) Mengurangi rasa nyeri dan memelihara fungsi organ agar aktivitas hidup keseharian tetap baik guna mencapai kualitas hidup yang optimal (Anonim, 2011).

b. Rheumatoid Arthritis (RA)

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah gangguan inflamasi yang progresif

(kronik) dengan etiologi tidak jelas ditandai dengan keterlibatan sendi simetris poliartikular & manifestasinya sistemik. RA terjadi 2-3 kali lebih sering pada wanita. Berikut ini adalah beberapa contoh penggunaan dan mekanisme obat *off-label* untuk *rheumatoid arthritis*, yaitu pada Tabel 2.7.

Tabel 2. 7 Obat *Off-Label* pada *Rheumatoid Arthritis*

Nama Obat	Evidence Based	Referensi
<i>Methotrexate</i>	Mempunyai sifat antiinflamasi dengan cara menghambat produksi sitokin, menghambat biosintesis purin, menghambat pelepasan adenosin.	(McEvoy, 2016)
Siklosporin	<i>Immunosuppresant</i> , penghambatan sekresi limfokin yang diinduksi Ag pada tahap transkripsi dari sel T.	(McEvoy, 2016)
Minosiklin	Mekanisme belum jelas, diduga mempunyai efek melalui sifat sebagai <i>immunomodulatory</i> , antiinflamasi, <i>chondroprotective</i> dan menghambat metaloproteinase. <i>Minocycline</i> telah menunjukkan sifat anti-inflamasi seperti regulasi down-type 2 nitric oxide synthase (mediator dalam degradasi kolagen), peningkatan regulasi interleukin-10 (sitokin penghambat dalam jaringan sinovial), dan efek supresif pada B dan Fungsi sel T.	(McEvoy, 2016)
Atorvastatin	Hasil awal menunjukkan bahwa atorvastatin dapat mempengaruhi beberapa parameter untuk perubahan inflamasi klinis, pada pasien dengan <i>Rheumatoid Athritis</i> (misalnya, jumlah sendi yang bengkak, skor aktivitas penyakit) namun mekanisme aksi belum diketahui secara jelas dosis yang digunakan 20 mg/hari.	(Generali & Cada, 2014)

Sumber : (K. Krüger, München J. Sieper; Generali & Cada, 2014; McEvoy, 2016).

c. Gout

Asam urat dan hiperurisemia (kadar asam urat serum lebih besar dari 420 $\mu\text{mol/L}$) terjadi ketika ada produksi berlebih atau kekurangan asam urat. Komplikasi yang paling signifikan dengan hiperurisemia adalah pembentukan dan deposisi kristal monosodium urat di persendian dan jaringan periartik-ular, yang menyebabkan peradangan dan kerusakan lokal. Tanda kristalisasi terkait konsentrasi urat lebih besar dari 420 $\mu\text{mol/L}$. Faktor-faktor risiko yang dilupakan termasuk obesitas, hipertensi, penggunaan diuretik, konsumsi alkohol, dan kadar urat serum yang tinggi. Manajemen gout secara langsung dilakukan untuk mengendalikan *flare-up*

akut dan mempertahankan kadar urat pada beberapa pasien. Hal ini dapat berkurang dengan mengurangi produksi asam urat melalui penghambatan *xanthine oxidase* (dengan allopurinol) atau dengan meningkatkan ekskresi asam urat (dengan agen urikosurik, seperti probenesid). Contoh penggunaan obat *off-label* pada gout adalah obat *rasburicase*. *Rasburicase* disetujui untuk pencegahan hiperurisemia terkait dengan terapi antineoplastik tetapi tidak diindikasikan saat ini untuk penatalaksanaan gout. Dalam kebanyakan kasus, infus *rasburicase* awal hanya menghasilkan penurunan sementara tingkat asam urat di serum. Namun, dengan pemberian yang berkelanjutan, tophi secara substansial berkurang pada semua pasien dan kadar asam urat stabil. *Rasburicase* merupakan alternatif yang efektif untuk pasien yang tidak merespons terapi konvensional (Generali *et al.* , 2008).

d. Osteoarthritis (OA)

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degenerasi pada sendi yang melibatkan kartilago, lapisan sendi, ligamen, dan tulang sehingga menyebabkan nyeri dan kekakuan pada sendi (CDC,2014). Dalam Perhimpunan Reumatologi Indonesia Osteoarthritis secara sederhana didefinisikan sebagai suatu penyakit sendi degeneratif yang terjadi karena proses inflamasi kronis pada sendi dan tulang yang ada disekitar sendi tersebut (Hamijoyo, 2007). Contoh penggunaan obat *off-label* pada osteoarthritis adalah *duloxetine*. *Duloxetine* telah terbukti efektif untuk beberapa sindrom nyeri kronis, termasuk osteoarthritis lutut , di mana *Central Sensitization* (CS) merupakan salah satu mekanisme nyeri yang mendasarinya (Blikman *et al.*, 2016).

E. Penggunaan *Off-Label* Pada Bidang Immunologi

Penyakit yang masuk dalam klasifikasi imunologi adalah anafilaksis, alergi obat dan alergi makanan.

a. Anafilaksis

Anafilaksis merupakan reaksi alergi yang berat dan bisa mengancam nyawa dan harus selalu ditangani sebagai hal darurat medis. Anafilaksis terjadi setelah orang terpapar dengan alergen (biasanya makanan, serangga atau obat) yang dapat menimbulkan alergi padanya. Tidak semua orang yang terkena alergi menghadapi bahaya anafilaksis (ASCIA, 2015). Berikut ini adalah beberapa contoh penggunaan dan mekanisme obat *off-label* untuk anafilaksis, yaitu pada Tabel 2.8.

Tabel 2. 8 Obat *Off-Label* pada Anafilaksis

Obat <i>off-label</i>	<i>Evidence Based</i>	Referensi
Omalizumab	Omalizumab yang memiliki mekanisme kerja dengan mengikat sirkulasi IgE, mengurangi ekspresi reseptor IgE, dan mengurangi pelepasan mediator dari sel mast dan basofil.	(Lieberman and Chehade, 2013;
Levamisol dan mebendazole	Levamisol dan mebendazole yang indikasi <i>on-label</i> sebagai antelmintika dan digunakan <i>off-label</i> sebagai imunomodulator, indikasi <i>off label</i> levamisol di bidang nefrologi adalah untuk penyakit autoimun, utamanya sindroma nefritik dan lupus nefritik. Levamisol sebagai imunomodulator harus diberikan jangka panjang, dosis pemberian levamisol yang disarankan 100 mg/hari.	Dipiro, 2001; AHFS, 2001; USP DI, 2003)

Sumber : (AHFS, 2001; Dipiro, 2001; USP DI, 2003; Lieberman & Chehade, 2013); Chahal & World Health Organization, 2014).

b. Alergi Makanan

Alergi adalah reaksi sistem imun tubuh yang bersifat spesifik terhadap rangsangan suatu bahan yang pada orang lain biasanya tidak berbahaya bagi kesehatan tubuh (Soedarto, 2012). Alergi adalah suatu reaksi hipersensitivitas yang diawali oleh mekanisme imunologis, yaitu akibat induksi oleh IgE yang spesifik terhadap alergen tertentu, yang berikatan dengan sel mast. Reaksi timbul akibat paparan terhadap bahan yang pada umumnya tidak berbahaya dan banyak ditemukan dalam lingkungan, disebut alergen (Wistiani *et al*, 2011).

Omalizumab memiliki mekanisme aksi dengan mengikat sirkulasi IgE,

mengurangi ekspresi reseptor IgE, dan mengurangi pelepasan mediator dari sel mast dan basofil. Uji klinis menggunakan omalizumab pada pasien dengan alergi makanan mengakibatkan mencapai toleransi terhadap jumlah yang lebih tinggi dari alergen pada beberapa pasien. (Lieberman *et al*, 2013).

F. Evidence Based Medicine (EBM)

EBM adalah penggunaan bukti terbaik saat ini dengan hati-hati, jelas, dan bijak, untuk pengambilan keputusan pelayanan individu pasien. EBM memadukan keterampilan klinis dengan bukti klinis eksternal terbaik yang tersedia dari riset (Sackett *et al.*, 1996). EBM bertujuan membantu klinisi memberikan pelayanan medis yang lebih baik agar diperoleh hasil klinis (*clinical outcome*) yang optimal bagip pasien, dengan cara memadukan bukti terbaik yang ada, keterampilan klinis, dan nilai-nilai pasien (Murti, 2005).

Tabel 2. 9 Kategori kualitas *Evidence Based Medicine*

Kelas	Kualitas Bukti	Arti
A	Tinggi	Kami yakin bahwa efek sebenarnya sesuai dengan perkiraan.
B	Sedang	Efek sebenarnya kemungkinan akan sesuai perkiraan, tetapi ada kemungkinan yang secara substansial berbeda.
C	Rendah	Efek sebenarnya mungkin secara substansial berbeda dari perkiraan.
D	Sangat Rendah	Perkiraan efek sangat tidak pasti, dan sering akan jauh dari kebenaran.

Sumber : (Guyatt *et al.*, 2008)

Tabel 2. 10Kategori kekuatan rekomendasi EBM

Kekuatan dalam rekomendasi	Level 1	“We Recommended”
	Level 2	“We Suggest”

Sumber : (Guyatt *et al.*, 2008)

G. Profil Rumah Sakit Umum Daerah Prof. Dr. Margono Soekarjo

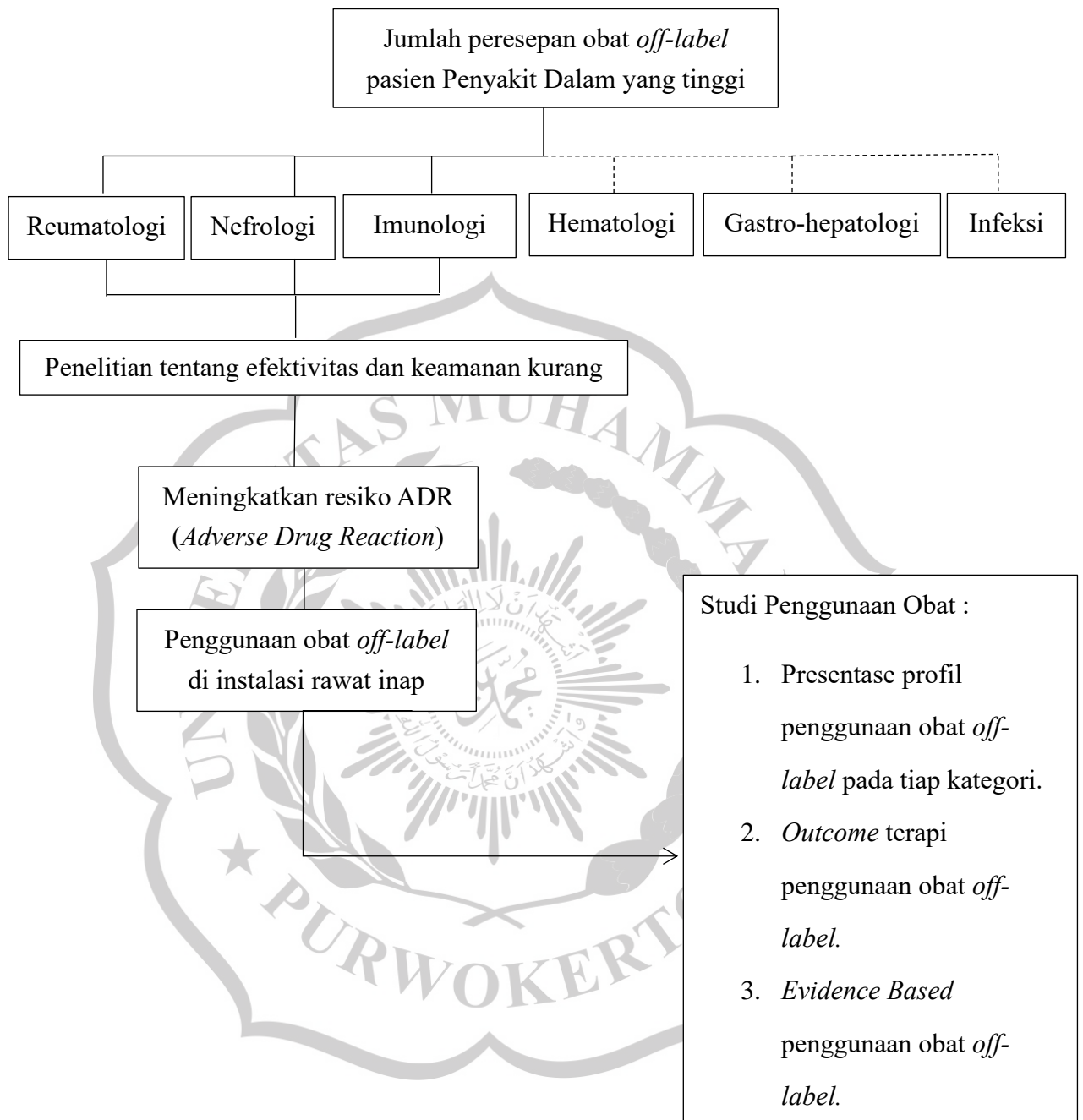
Menurut Pasal 1 Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit, rumah sakit adalah institusi pelayanan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Dokter spesialis Penyakit Dalam di Rumah Sakit Umum Daerah Prof Dr

Margono Soekarjo sebanyak 8 orang yang merupakan dokter yang sangat kompeten dan berpengalaman serta telah dikenal luas oleh masyarakat sekitar Barlingmascakeb (Kabupaten Banjarnegara, Purbalingga, Banyumas, Cilacap, dan Kebumen) (Margono, 2019).

H. Rekam Medis

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 269/MENKES/PER/III/2008 tentang Rekam Medis, rekam medis merupakan berkas yang berisi catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Rekam medis harus dibuat secara tertulis, lengkap, dan jelas atau secara elektronik. Isi rekam medis untuk pelayanan dokter spesialis dapat dikembangkan sesuai kebutuhan, pada penelitian kali ini data yang diambil pada rekam medis pasien meliputi identitas pasien, tanggal dan waktu, anamnesis (sekurang-kurangnya keluhan, riwayat penyakit), hasil pemeriksaan fisik dan penunjang medis, diagnosis, rencana penatalaksanaan, pengobatan dan atau tindakan, pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien, persetujuan tindakan, catatan obsevasi klinis dan hasil pengobatan (Permenkes RI, 2008).

3.3. Kerangka Konsep



Gambar 3. 1 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

————— : Diteliti

----- : Tidak diteliti