

**ANALISIS HUBUNGAN PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* DENGAN
KEJADIAN EFEK SAMPING PADA PASIEN GERIATRI RAWAT INAP
DI RSUD DR. A. DADI TJOKRODIPO**

(Skripsi)

**Oleh
Raisati Hikmah Faliha
2218031043**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

**ANALISIS HUBUNGAN PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* DENGAN
KEJADIAN EFEK SAMPING PADA PASIEN GERIATRI RAWAT INAP
DI RSUD DR. A. DADI TJOKRODIPO**

Oleh:

RAISATI HIKMAH FALIHA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA FARMASI**

Pada

**Program Studi Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

Judul Skripsi

: ANALISIS HUBUNGAN PENGGUNAAN OBAT
OFF-LABEL DENGAN KEJADIAN EFEK
SAMPING PADA PASIEN GERIATRI RAWAT
INAP DI RSUD DR. A. DADI TJOKRODIPO

Nama Mahasiswa

: *Raisati Hikmah Fatihah*

No. Pokok Mahasiswa

: 2218031043

Program Studi

: Farmasi

Fakultas

: Kedokteran



Pembimbing 1

apt. Nurma Suri, M.Biomed.Sc.MKM.
NIP. 198603102009022002

Pembimbing 2

Femmy Andrifianie, M.Farm.
NIP. 199009222022032013

Dekan Fakultas Kedokteran



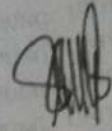
Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

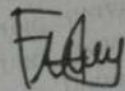
Ketua

: apt. Nurma Suri, M.Biomed.Sc.MKM.



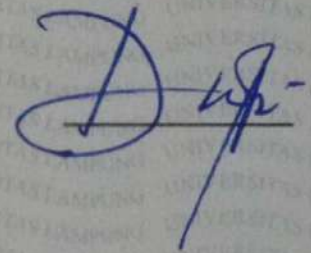
Sekretaris

: Femmy Andrifanie, M.Farm.



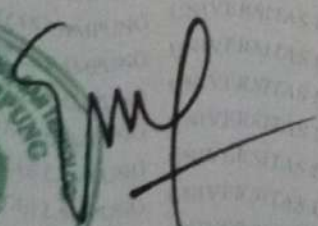
Penguji

Bukan Pembimbing : apt. Dwi Aulia Ramdini, M.Farm.



2. Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.
NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 28 April 2026

PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Raisati Hikmah Faliha

NPM : 2218031043

Tahun terdaftar : 2022

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran

Menyatakan bahwa dalam dokumen ilmiah Skripsi ini tidak terdapat bagian dari karya ilmiah lain yang telah diajukan untuk memperoleh gelar akademik di suatu lembaga Pendidikan Tinggi dan juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang/lembaga lain, kecuali yang secara tertulis disitasi dalam dokumen ini dan disebutkan sumbernya secara lengkap dalam daftar pustaka.

Dengan demikian saya menyatakan bahwa dokumen ilmiah ini bebas dari unsur-unsur plagiasi dan apabila dokumen ilmiah Skripsi ini dikemudian hari terbukti merupakan plagiasi dari hasil karya penulis lain dan/atau dengan sengaja mengajukan karya atau pendapat yang merupakan hasil karya penulis lain, maka penulis bersedia menerima sanksi akademik dan/atau sanksi hukum yang berlaku

Bandar Lampung, 28 April 2026



Raisati Hikmah Faliha

RIWAYAT HIDUP

Raisati Hikmah Faliha lahir di Kota Metro Provinsi Lampung pada tanggal 01 Juli 2004. Penulis lahir dari pasangan Rafiq dan Siti Marhamah. Penulis merupakan anak bungsu dari tiga bersaudara, memiliki dua kakak perempuan yaitu Reza Satitinur Faliha, S.Pd. dan Ramah Nia Faliha, S.Si. Riwayat pendidikan penulis dimulai dari TK Aisyiyah Bustanul Athfal Kota Metro pada tahun 2009 dan tamat pada tahun 2011, kemudian melanjutkan sekolah di SDIT Al-Muhsin Metro dan lulus pada tahun 2016, melanjutkan sekolah di MTS-MA Al-Muhsin Metro dan lulus pada tahun 2022, kemudian penulis melanjutkan Program Sarjana di Universitas Lampung Program Studi Farmasi pada tahun yang sama.

Selama menjalani perkuliahan penulis aktif berorganisasi. Penulis ikut dalam Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina tingkat Fakultas dan menjabat sebagai sekretaris Departemen Kajian dan Syiar (Kaisar). Selain itu Penulis juga aktif menjadi anggota Departemen Pendidikan dan Karir (Dipki) Himpunan Mahasiswa Farmasi (HIMAFARSI) Universitas Lampung.

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(Q.S Al-Baqarah: 286)

وَمَا خَلَقْتُ الْجِنَّ وَالْإِنْسَ إِلَّا لِيَعْبُدُونِ

“Dan tidaklah Allah ciptakan jin dan manusia melainkan hanya untuk beribadah kepada-Ku semata”
(Q.S Adz-Dzariyat: 56)

إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

“Sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan”
(Q.S Al-Insyirah: 6)

SANWACANA

Segala puji bagi Allah SWT atas segala nikmat, karunia, dan kemudahan yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan Program Sarjana dan menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisis Hubungan Penggunaan Obat *Off-Label* dengan Kejadian Efek Samping pada Pasien Geriatri Rawat Inap di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo” dengan baik. Shalawat serta salam selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW sebagai suri teladan terbaik sepanjang masa.

Selama proses penyusunan dan penyelesaian skripsi ini, penulis telah menerima banyak bantuan, dukungan, serta doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM. selaku Rektor Universitas Lampung
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. dr. Rani Himayani, Sp.M. selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
4. apt. Nurma Suri, M.Biomed.Sc.MKM. selaku dosen Pembimbing Utama yang dengan penuh kesabaran memberikan arahan, motivasi, masukan, serta berkenan meluangkan waktu dan pikiran dalam membimbing penulis selama proses penyusunan skripsi ini hingga selesai. Terima kasih atas segala ilmu serta nasihat selama proses penyusunan skripsi ini.
5. Femmy Andrifianie, M.Farm. selaku dosen Pembimbing Kedua atas segala bimbingan, saran yang membangun, serta kesediaan dalam meluangkan waktu untuk memberikan arahan dan perbaikan demi terselesaikannya skripsi

ini dengan baik. Terima kasih atas segala ilmu serta nasihat selama proses penyusunan skripsi ini.

6. apt. Dwi Aulia Ramdini, M.Farm. selaku dosen Penguji yang telah berkenan meluangkan waktu untuk menguji, memberikan evaluasi, serta masukan yang sangat berarti untuk menyempurnakan skripsi ini. Terima kasih atas segala ilmu serta nasihat selama proses penyusunan skripsi ini.
7. apt. Ihsanti Dwi Rahayu, M.S.Farm. selaku dosen Pembimbing Akademik atas segala arahan, bimbingan, dan perhatian yang telah diberikan selama penulis menempuh Program Sarjana. Segala nasihat, motivasi, serta dukungan yang diberikan menjadi pedoman dan dorongan bagi penulis dalam menjalani proses perkuliahan.
8. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, bimbingan, dan nasihat yang diberikan selama menjalani proses perkuliahan.
9. Seluruh staf dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas bantuan, pelayanan, serta kerja sama yang telah diberikan selama penulis menempuh perkuliahan.
10. Seluruh staf di bidang Pendidikan dan Pelatihan (Diklat) serta instalasi Rekam Medik (RM) RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo atas izin, bantuan, dukungan serta kerja sama yang telah diberikan sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian dan memperoleh data yang diperlukan dalam penyusunan skripsi ini.
11. Kedua orang tua tercinta Bapak dan Ibu atas segala doa, kasih sayang, dukungan moral maupun material, serta pengorbanan yang terus menerus dalam kehidupan penulis. Tanpa izin Allah lalu doa dan ridha kedua orang tua, penulis tidak akan mampu menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan baik.
12. Kedua kakak perempuan, kakak ipar Zamarudi serta adik keponakan tersayang Rafardhan Athalla dan Rafifah Zahwa Athallah karena telah menjadi penyemangat penulis serta tempat berkeluh kesah selama menempuh perkuliahan hingga penyelesaian skripsi ini.

13. Sahabat penulis Adis, Aisyah, Fatimah, Fildza, Fitri dan Nabila terimakasih karena sudah menemani, menyemangati, serta menghibur penulis selama menyusun skripsi ini.
14. Teman-teman seperjuangan penulis Dewi, Evi, dan Elvry terimakasih atas kebersamaannya, saling berbagi ilmu dan pengalaman, memotivasi penulis sehingga penulis bisa menuntaskan skripsi ini.
15. Terima kasih kepada kak Ghina, kak Farra, kak Fathimah dan kak Chintia karena telah mengarahkan penulis selama melakukan penelitian sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
16. Seluruh pihak yang telah membantu, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu. Terimakasih atas segala dukungan dan partisipasi dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat berbagai kekurangan dan keterbatasan, baik dari segi penulisan maupun isi pembahasan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan dan penyempurnaan di masa yang akan datang. Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat serta kontribusi bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan menjadi rujukan bagi penelitian selanjutnya.

Bandar Lampung, 28 April 2026

Penulis

Raisati Hikmah Faliha

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN OFF-LABEL DRUG USE AND THE INCIDENCE OF SIDE EFFECTS IN GERIATRIC PATIENTS AT DR. A. DADI TJOKRODIPO GENERAL HOSPITAL

By

RAISATI HIKMAH FALIHA

Background: *Off-label use carries a risk of increasing side effect due to limited evidence regarding safety and effectiveness, as well as pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in geriatric patients. Nevertheless, its use continues based on clinical considerations and limited therapeutic alternatives. This study aimed to determine the prevalence of off-label drug use and the incidence of side effect in geriatric patients, as well as to examine the association between off-label drug use and the resulting side effect.*

Methods: *This study was employed an analytic observational design with a retrospective cross-sectional approach using secondary data from patients' medical records. Data were collected through purposive sampling, and the sample size was calculated using a proportion estimation formula, resulting in 79 medical records of hospitalized geriatric patients at RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo from January to June 2025. The samples were analyzed based on the IONI 2017 guidelines to identify off-label prescribing and assessed using the WHO-UMC instrument to evaluate the causality of side effect.*

Results: *This study was showed that based on the number of prescriptions, the prevalence of off-label drug prescriptions was 13%, while the incidence of adverse drug reactions was 2% of the total 591 prescriptions. Based on the number of patients, 57% of patients out of a total of 79 received off-label drugs, while 9% of patients reported adverse drug reactions. Bivariate analysis examining the association between off-label drug use and side effects there was no significant association ($p=0.692$).*

Conclusion: *There was no significant association between off-label drug use and the occurrence of side effect among hospitalized geriatric patients at RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo.*

Keywords: *geriatric, off-label, side effect.*

ABSTRAK

ANALISIS HUBUNGAN PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* DENGAN KEJADIAN EFEK SAMPING PADA PASIEN GERIATRI RAWAT INAP DI RSUD DR. A. DADI TJOKRODIPO

Oleh

RAISATI HIKMAH FALIHA

Latar Belakang: Penggunaan *off-label* berisiko meningkatkan efek samping karena keterbatasan bukti keamanan dan efektivitas, serta perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik pada pasien geriatri. Namun, penggunaannya tetap dilakukan berdasarkan pertimbangan klinis dan keterbatasan pilihan terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur prevalensi penggunaan obat *off-label* dan kejadian efek samping obat pada pasien geriatri serta mencari hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping yang terjadi.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observatif analitik dengan desain retrospektif *cross-sectional* yang memanfaatkan data sekunder berupa rekam medis pasien. Pengambilan data menggunakan teknik *purposive sampling* dan jumlah sampel dihitung menggunakan rumus estimasi proporsi sehingga didapatkan 79 rekam medis pasien geriatri rawat inap di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo periode Januari–Juni 2025. Sampel penelitian dianalisis berdasarkan pedoman IONI 2017 untuk mengidentifikasi peresepan *off-label*, serta menggunakan instrumen WHO-UMC untuk menilai hubungan kausalitas kejadian efek samping obat.

Hasil: Hasil penelitian ini disajikan berdasarkan jumlah peresepan, prevalensi peresepan obat *off-label* sebesar 13%, sementara itu kejadian efek samping obat sebesar 2% kejadian dari total 591 peresepan. Berdasarkan jumlah pasien, sebanyak 57% pasien dari total 79 pasien menerima obat *off-label*, sementara itu sebanyak 9% pasien melaporkan kejadian efek samping. Hasil analisis bivariat hubungan penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan ($p=0.692$).

Simpulan: Tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping pada pasien geriatri yang menjalani rawat inap di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo.

Kata kunci: efek samping, geriatri, *off-label*.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bagi Peneliti	4
1.4.2 Bagi Instansi Kesehatan	4
1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan	5
1.4.4 Bagi Peneliti Selanjutnya	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Pasien Geriatri	6
2.1.1 Definisi Pasien Geriatri	6
2.1.2 Karakteristik Fisiologis Geriatri	6
2.1.3 Karakteristik Farmakologis	8
2.1.4 Dampak Klinis	10
2.2 Obat <i>Off-label</i>	11
2.2.1 Kategori Obat <i>Off-label</i>	12
2.2.2 Faktor Penggunaan Obat <i>Off-label</i>	13
2.2.3 Risiko Penggunaan Obat <i>Off-label</i>	13
2.3 Efek Samping Obat	14
2.3.1 Klasifikasi	14
2.3.2 Faktor Risiko	15
2.4 Pengukuran Kausalitas WHO-UMC	17
2.5 Izin Edar	19
2.6 Penelitian Terdahulu.....	19
2.7 Kerangka Teori	25
2.8 Kerangka Konsep	26
2.9 Hipotesis Penelitian	26
2.9.1 Hipotesis Nol	26

2.9.2 Hipotesis Alternatif.....	26
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1 Desain Penelitian	27
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
3.2.1 Tempat Penelitian.....	27
3.2.2 Waktu Penelitian	27
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	28
3.3.1 Populasi Penelitian	28
3.3.2 Sampel Penelitian	28
3.4 Teknik Pengambilan Sampel	28
3.5 Kriteria Penelitian	29
3.5.1 Kriteria Inklusi	29
3.5.2 Kriteria Eksklusi.....	29
3.6 Identifikasi Variabel Penelitian	29
3.6.1 Variabel Independen	29
3.6.2 Variabel Dependen.....	29
3.7 Definisi Operasional Variabel	30
3.8 Instrumen Penelitian	31
3.9 Alur Penelitian.....	32
3.10 Pengumpulan Data dan Analisis Data	33
3.10.1 Pengumpulan Data.....	33
3.10.2 Analisis Data.....	33
3.11 Etik Penelitian	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Hasil Penelitian.....	35
4.1.1 Karakteristik Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	36
4.1.2 Diagnosis Utama Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	37
4.1.3 Diagnosis Sekunder Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	38
4.1.4 Profil Penggunaan Obat Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	38
4.1.5 Kejadian Efek Samping Obat dan Penilaian Kausalitas pada Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	44
4.1.6 Analisis Hubungan Penggunaan Obat <i>Off-label</i> dengan kejadian Efek Samping pada Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	45
4.2 Pembahasan	46
4.2.1 Karakteristik Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	46
4.2.2 Diagnosis Utama Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	48
4.2.3 Diagnosis Sekunder Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	49

4.2.4 Profil Penggunaan Obat Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	49
4.2.5 Kejadian Efek Samping Obat dan Penilaian Kausalitas pada Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	53
4.2.6 Analisis Hubungan Penggunaan Obat <i>Off-label</i> dengan kejadian Efek Samping pada Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025	54
4.3 Keterbatasan Penelitian	56
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	57
5.1 Simpulan	57
5.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kategori Penilaian Kausalitas WHO-UMC.....	17
2. Tinjauan Literatur Terkait Penggunaan Obat <i>Off-label</i> dan Kejadian Efek Samping Obat pada Pasien Geriatri.	19
3. Efek Samping Penggunaan Obat pada Pasien Geriatri	22
4. Obat-obat <i>Off-label</i> yang Menyebabkan Efek Samping pada Pasien Geriatri	23
5. Definisi Operasional	30
6. Karakteristik Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	36
7. Profil Penggunaan Obat Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	39
8. Peresepan Obat <i>Off-label</i> Berdasarkan Jumlah Peresepan dan Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	41
9. Kategori Peresepan Obat <i>Off-label</i> pada Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	42
10. Penggunaan Obat <i>Off-label</i> Dosis Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	43
11. Kejadian Efek Samping Berdasarkan Jumlah Peresepan dan Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	44
12. Penilaian Kausalitas Efek Samping pada Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	44
13. Kejadian Efek Samping Berdasarkan Jumlah Pelaporan pada Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	45
14. Analisis Hubungan Penggunaan Obat <i>Off-label</i> dengan Kejadian Efek Samping pada Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Diagram Alir Uji Kausalitas WHO-UMC.....	18
2. Kerangka Teori.....	25
3. Kerangka Konsep.....	26
4. Alur Penelitian.....	32
5. Diagram Alir Pemilihan Sampel.....	35
6. Diagnosis Utama Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	37
7. Diagnosis Sekunder Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Izin Penelitian	67
2. Etik Penelitian	68
3. Dokumentasi Penelitian.....	69
4. Uji Statistik <i>Fisher Exact</i>	70

DAFTAR SINGKATAN

AKI	: <i>Acute Kidney Disease</i>
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
BPS	: Badan Pusat Statistik
CPOB	: Cara Pembuatan Obat yang Baik
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
CS	: <i>Chronic Stress</i>
ESO	: Efek Samping Obat
EUA	: <i>Emergency Use Authorization</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
HCT	: Hidroklortiazid
HS	: <i>Hemorrhagic Shock</i>
INH	: Isoniazid
ISDN	: Isosorbid Dinitrat
JICA	: <i>Japan International Cooperation Agent</i>
KI	: Kontraindikasi
KTD	: Kejadian Tidak Diinginkan
LC	: <i>Lung Contusion</i>
NSAID	: <i>Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs</i>
PIDM	: <i>Programme for International Drug safety Monitoring</i>
PIM	: <i>Potentially Inappropriate Medication</i>
RSUD	: Rumah Sakit Daerah
SIM RS	: System Informasi Manajemen Rumah Sakit
UDCA	: <i>Ursodeoxycholic Acid</i>
WHO	: World Health Organization
WHO-UMC	: World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (Permenkes RI) Tahun 2015, pasien geriatri yaitu pasien lanjut usia (lansia) yang sudah berumur 60 tahun atau lebih dengan multipenyakit karena telah mengalami penurunan fungsi organ, psikologi, sosial, dan lingkungan serta membutuhkan pelayanan kesehatan melalui pendekatan multidisiplin yang bekerja secara interdisiplin (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015). World Health Organization (WHO) memprediksi populasi lansia akan meningkat menjadi 2 milyar pada tahun 2050 (Brocklehurst, 2024). Berdasarkan pernyataan Badan Pusat Statistik (BPS), penduduk Indonesia tercatat 12% berstatus lansia (BPS, 2024). Perubahan anatomi dan fisiologi lansia memengaruhi kondisi farmakokinetik tubuh, penurunan kognitif, mortalitas, dan kualitas hidup. Selain itu penyakit komorbid mendorong pasien lansia mendapatkan polifarmasi sehingga meningkatkan risiko interaksi obat dan timbulnya efek samping. Dengan kondisi khusus tersebut kerentanan lansia terhadap efek samping obat lebih besar dibandingkan usia muda (Lau *et al.*, 2019; Nataraj dan Bharati, 2019).

Efek samping obat menjadi salah satu permasalahan yang muncul selama seseorang sedang menjalani pengobatan. Efek samping ini ditandai dengan timbulnya respon pengobatan yang tidak diinginkan, dapat membahayakan, dan tidak selalu dapat diperkirakan kemunculannya. Efek samping menjadi alasan beberapa pasien harus menjalani rawat inap yang tidak direncanakan. Kemunculan efek samping lebih berisiko dialami oleh pasien lansia karena

mereka pada umumnya menderita beberapa penyakit sekaligus (multimorbiditas) sehingga membutuhkan banyak obat (polifarmasi) yang pada akhirnya meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping (Davies dan O'Mahony, 2015). Salah satu penelitian melaporkan bahwa prevalensi efek samping pada pasien lansia mencapai 21% dengan frekuensi kejadian berkisar antara 26,40% hingga 28,74% (O'Mahony *et al.*, 2018).

Obat *off-label* yaitu obat yang dipakai untuk tujuan medis di luar persetujuan informasi penggunaan obat oleh badan regulator obat suatu negara, seperti penggunaan obat diluar indikasi, dosis, rute pemberian, dan usia yang telah diresmikan (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2024). Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) merupakan badan yang bertanggungjawab meresmikan penggunaan obat di Indonesia. Penggunaan obat *off-label* berisiko meningkatkan kejadian tidak diinginkan (KTD) selama menjalani pengobatan, seperti munculnya efek samping non-farmakologis (Setiabudy dan Sundoro, 2024). Obat *off-label* banyak diresepkan untuk pasien dengan populasi khusus seperti lansia karena terdapat keterbatasan informasi obat yang mencakup data farmakokinetik, farmakodinamik, kemunculan efek samping dan pengujian keamanan obat (Setiabudy dan Sundoro, 2024).

Dewasa ini beberapa artikel menyebutkan prevalensi pemberian obat *off-label* pada pasien lansia, tercatat sekitar 84% pasien lansia di Eropa (Norman dan Gail, 2023) dan 43,6% antidepresan diresepkan secara *off-label* pada pasien lansia di Jerman (Schäfer *et al.*, 2021). Di Indonesia, khususnya Yogyakarta penggunaan obat *off-label* pada lansia sekitar 1,24% (Nurfadilah, 2018) dan 8,12% untuk *off-label* indikasi (Amala, 2018). Sementara itu, prevalensi penggunaan obat *off-label* pada lansia di Surakarta tercatat sebesar 7,6% untuk *off-label* indikasi dan 33,92% untuk *off-label* dosis (Lubis dan Astuti, 2021).

Peresepan *off-label* juga dapat menimbulkan risiko yang tidak diinginkan. Salah satu studi menyatakan 4 dari 5 resep *off-label* yang tidak memiliki bukti ilmiah dan kelompok yang diresepkan tersebut memiliki tingkat kejadian efek samping yang lebih tinggi (Eguale *et al.*, 2016). Studi yang dilakukan di Inggris menyatakan beberapa efek samping timbul setelah pasien lansia

mendapatkan resep obat *off-label* diantaranya obat antipsikotik menimbulkan 1 kasus pneumonia per 9 pasien dan 1 serangan jantung per 167 pasien, sedangkan untuk risiko relatif yang timbul untuk pneumonia yaitu 4,48% pada pasien pengguna antipsikotik dan 1,49% pasien non-pengguna antipsikotik, stroke dan tromboembolisme vena meningkat 1,6 kali lipat dan gagal ginjal meningkat 1,7 kali lipat dibandingkan non-pengguna antipsikotik (Mok *et al.*, 2024).

Baik penelitian internasional maupun di Indonesia sudah banyak mengamati penggunaan obat *off-label* pada pasien geriatri. Penelitian yang dilakukan di wilayah Jerman memfokuskan tingginya prevalensi peresepan *off-label*, tetapi belum mengevaluasi dampak klinis khususnya kejadian efek samping pada pasien lansia (Schäfer *et al.*, 2021). Di Indonesia, penelitian yang dilakukan di Yogyakarta hanya berfokus pada prevalensi penggunaan obat *off-label* tanpa mengkaji risiko klinis (Amala, 2018; Nurfadilah, 2018), sedangkan penelitian lain di Surakarta meskipun penelitian ini memperluas kajian tidak hanya pada *off-label* indikasi tetapi juga *off-label* dosis, fokus utama tetap pada prevalensi peresepan *off-label* (Lubis dan Astuti, 2021). Aspek keamanan klinis seperti kejadian efek samping akibat penggunaan obat *off-label* masih belum dianalisis.

Penelitian mengenai prevalensi penggunaan obat *off-label* pada pasien geriatri sudah cukup banyak dilakukan, namun masih terdapat kesenjangan penelitian. Hingga saat ini, belum ada penelitian yang secara spesifik menganalisis kejadian efek samping yang terkait dengan penggunaan obat *off-label* pada pasien geriatri di Indonesia, khususnya di rumah sakit daerah seperti RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung.

Penelitian berjudul “Analisis Hubungan Penggunaan Obat *Off-label* dengan Kejadian Efek Samping pada Pasien Geriatri Rawat Inap di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo” penting dilakukan untuk mengisi celah penelitian tersebut, sekaligus memberikan gambaran empiris terkait prevalensi penggunaan obat *off-label* serta kejadian efek samping pada pasien geriatri dan dampak klinis penggunaan obat *off-label* pada populasi geriatri di tingkat rumah sakit daerah.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian, maka rumusan masalah penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana prevalensi peresepan obat *off-label* pada pasien geriatri di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo?
2. Bagaimana prevalensi kejadian efek samping pada pasien geriatri di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo?
3. Apakah terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping obat pada pasien geriatri di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Mengetahui prevalensi peresepan obat *off-label* pada pasien geriatri di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo.
2. Mengetahui prevalensi kejadian efek samping pada pasien geriatri di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo.
3. Menganalisis hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping obat pada pasien geriatri RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini bermanfaat untuk menambah wawasan, pengetahuan, dan pengalaman peneliti, sehingga meningkatkan pemahaman dalam penerapan ilmu yang telah diperoleh selama perkuliahan, khususnya terkait penggunaan obat *off-label* serta risiko kejadian efek samping pada pasien geriatri.

1.4.2 Bagi Instansi Kesehatan

Bagi instansi kesehatan khususnya RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung, hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan dalam penyusunan dan evaluasi kebijakan penggunaan

obat, termasuk formularium rumah sakit, sehingga pelayanan pengobatan pada pasien geriatri dapat lebih optimal, rasional, dan aman.

1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat menambah referensi ilmiah di bidang farmasi dan kesehatan, serta menjadi acuan dalam pengembangan penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan penggunaan obat *off-label* dan kejadian efek samping pada populasi geriatri.

1.4.4 Bagi Peneliti Selanjutnya

Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan maupun pembanding untuk penelitian lanjutan mengenai penggunaan obat *off-label* dan kejadian efek samping pada pasien geriatri, baik di rumah sakit yang sama maupun di fasilitas kesehatan lain.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pasien Geriatri

2.1.1 Definisi Pasien Geriatri

Pasien geriatri adalah pasien lanjut usia (lansia) yang telah berumur 60 tahun atau lebih dengan kondisi multipenyakit dan/atau gangguan akibat penurunan fungsi organ, aspek psikologis, sosial-ekonomi, maupun lingkungan, yang memerlukan pelayanan kesehatan terpadu melalui pendekatan multidisiplin serta kerja interdisipliner (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

2.1.2 Karakteristik Fisiologis Geriatri

2.1.2.1 Perubahan Sistem Kardiovaskular

Pada lansia, arteri mengalami peningkatan oksigen reaktif (ROS), inflamasi, penurunan ketersediaan nitrogen oksida (NO), serta disfungsi endotel yang menyebabkan kekakuan arteri sentral lebih besar daripada perifer. Kekakuan ini meningkatkan *afterload* ventrikel kiri, kontraksi, dan kebutuhan oksigen jantung. Akibatnya, tekanan sistolik meningkat, tekanan diastolik menurun, dan tekanan nadi melebar. Kondisi tersebut mempersulit terapi hipertensi sistolik, berisiko menimbulkan hipotensi postural dan hipoperfusi koroner, serta meningkatkan risiko penyakit ginjal, demensia, infark miokard, stroke, gagal jantung, fibrilasi atrial, dan kematian (Dai *et al.*, 2015).

2.1.2.2 Perubahan Sistem Saraf

Penuaan normal pada memori terjadi akibat perubahan halus di otak, seperti penurunan volume otak sejak usia 20-an, penyusutan korteks sejak usia 40-an, atrofi neuron, dan berkurangnya koneksi antar neuron. Selain itu, aliran darah otak menurun sehingga efisiensi komunikasi sel berkurang. Perubahan ini mengurangi kemampuan mengingat dan belajar pada lansia (Amarya *et al.*, 2018).

Penuaan meningkatkan risiko gangguan neurologis akibat menurunnya kemampuan otak dalam mengirimkan sinyal. Salah satu yang paling ditakuti demensia, terutama alzheimer, yang ditandai penurunan kognitif progresif, perubahan perilaku, dan gangguan aktivitas sehari-hari. Alzheimer menyebabkan kematian sel saraf, penyusutan korteks, kerusakan hipokampus, serta pembesaran ventrikel, sehingga memengaruhi fungsi berpikir, mengingat, dan merencanakan. Akibatnya, lansia mengalami kehilangan memori, perubahan kepribadian, depresi, apatis, penarikan sosial, perubahan suasana hati, mudah marah, hingga agresivitas (Amarya *et al.*, 2018).

2.1.2.3 Perubahan Sistem Muskuloskeletal

Penurunan kekuatan otot terjadi seiring bertambahnya usia yang disebabkan oleh atrofi yaitu penurunan jumlah atau ukuran serabut otot tipe II. Ketika seseorang kehilangan serabut otot, laju metabolik basal dan laju konsumsi oksigen maksimal berkurang, kondisi ini membuat otot lebih cepat lelah, kontraksi menjadi lebih lambat, dan kekuatan otot menurun. Perubahan pada sistem muskuloskeletal juga berdampak pada gangguan berjalan akibat kekakuan jaringan ikat, berkurangnya massa otot, serta melambatnya hantaran saraf, sehingga meningkatkan risiko jatuh pada lansia (Sholekah *et al.*, 2022).

2.1.3 Karakteristik Farmakologis

2.1.3.1 Farmakodinamik Geriatri

Penurunan derajat efek farmakologis obat bergantung pada jumlah dan afinitas reseptor target di tempat kerja, transduksi sinyal, dan regulasi homeostasis. Perubahan farmakodinamik pada lansia lebih rumit untuk diselidiki dan diprediksi. Penelitian telah melaporkan perubahan farmakodinamik dengan obat yang bekerja pada sistem saraf pusat dan obat kardiovaskular. Misalnya, lansia memiliki sensitivitas reseptor adrenergik β -1 dan β -2 jantung yang menurun dan oleh karena itu respons terhadap β -agonis, seperti dobutamin (agonis β -1) dan salbutamol (agonis β -2) menurun. Mekanisme kerja yang diusulkan meliputi perubahan konsentrasi neurotransmitter dan reseptor, modifikasi hormonal, peningkatan permeabilitas sawar darah-otak, penurunan aktivitas P-gp, dan gangguan metabolisme glukosa. Perubahan mekanisme homeostatis, seperti gangguan refleks takikardia dan gangguan pengaturan suhu dan elektrolit, juga dapat mengakibatkan peningkatan risiko reaksi obat yang merugikan (Maanen *et al.*, 2020).

2.1.3.2 Farmakokinetik Geriatri

Absorpsi obat adalah proses masuknya obat ke sirkulasi sistemik, terutama melalui usus halus untuk obat oral. Pada lansia, perubahan fisiologis saluran cerna (aliran darah, produksi asam lambung, motilitas, pengosongan lambung) dapat memengaruhi bioavailabilitas, meskipun dampaknya klinisnya umumnya kecil, beberapa obat seperti vitamin B12, zat besi, kalsium, levodopa, dan ketokonazol menunjukkan penurunan absorpsi, sedangkan obat dengan difusi pasif relatif tidak berubah. Perubahan juga terjadi pada absorpsi subkutan, intramuskular, dan inhalasi akibat penurunan perfusi jaringan, massa otot, dan fungsi paru (Maanen *et al.*, 2020).

Distribusi obat dipengaruhi sifat fisikokimia dan kondisi tubuh. Pada lansia, penurunan total air dan peningkatan lemak menyebabkan obat larut air memiliki konsentrasi plasma lebih tinggi (butuh penyesuaian dosis), sedangkan obat larut lemak memiliki volume distribusi lebih besar dan waktu paruh lebih panjang (risiko efek samping lebih lama). Albumin menurun pada kondisi malnutrisi/penyakit akut (obat asam), sementara α -1 glikoprotein meningkat pada inflamasi/kanker (obat basa). Penurunan aktivitas P-glikoprotein pada lansia dapat meningkatkan paparan obat di otak (Maanen *et al.*, 2020).

Metabolisme obat terutama terjadi di hati oleh enzim CYP450, juga di usus. Pada lansia, metabolisme lintas pertama menurun akibat berkurangnya massa dan aliran darah hati serta penurunan aktivitas enzim. Hal ini meningkatkan bioavailabilitas obat dengan metabolisme lintas pertama ekstensif, sehingga perlu diberikan dosis rendah, terutama pada obat dengan indeks terapi sempit. Aktivasi *prodrug* tertentu misalnya enalapril dan perindopril juga berkurang, namun umumnya tidak bermakna klinis bila indeks terapeutiknya luas (Maanen *et al.*, 2020).

Ekskresi terutama melalui ginjal, yang pada lansia mengalami penyusutan ukuran sekitar 20–30%, peningkatan fibrosis, dan atrofi tubulus. Hal ini menurunkan laju filtrasi glomerulus (GFR) sehingga memperlambat eliminasi obat, terutama obat larut air seperti litium, diuretic, β -bloker, dabigatran, antibiotik, digoksin, dan rivaroxaban. Risiko toksisitas meningkat pada obat dengan indeks terapi sempit. Karena massa otot lansia berkurang, kadar kreatinin serum bisa tampak normal, sehingga estimasi GFR dengan rumus seperti *Cockcroft–Gault*, MDRD, atau CKD-EPI diperlukan untuk menilai fungsi ginjal (Maanen *et al.*, 2020).

2.1.3.3 Farmakogenomik

Faktor genomik juga sangat berperan terhadap efek penggunaan obat. Individu dengan metabolisme CYP2C19 yang buruk menunjukkan konsentrasi obat yang lebih tinggi dan efek samping yang lebih sering terjadi. Sebaliknya, pada individu dengan metabolisme cepat, konsentrasi obat cenderung lebih rendah, sehingga menyebabkan lebih sedikit efek samping, namun kegagalan terapi juga jauh lebih sering terjadi. Sekitar 2% Kaukasia, 4% Afrika-Amerika, dan 14% Tionghoa termasuk *poor metabolizer*, dengan hingga 45% populasi tergolong *intermediate metabolizer*. Hal ini menunjukkan bahwa populasi Asia memiliki proporsi metabolisme lambat yang lebih tinggi dibandingkan Kaukasia (Tischler-Strasser *et al.*, 2025).

2.1.4 Dampak Klinis

2.1.4.1 Multimorbiditas

Multimorbiditas adalah kondisi pasien yang mengidap lebih dari satu penyakit (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2025). Multimorbiditas disebabkan karena proses penuaan dimana terjadinya akumulasi kerusakan pada tingkat sel dan molekul yang berlangsung secara bertahap dalam jangka waktu panjang sehingga fungsi beberapa organ menurun dan tidak beroperasi dengan baik (Awali *et al.*, 2024). Multimorbiditas berkaitan erat dengan polifarmasi (penggunaan banyak obat). Pasien yang memiliki multimorbiditas cenderung memerlukan pemberian obat yang lebih banyak untuk mengobati beberapa penyakit sekaligus.

2.1.4.2 Polifarmasi

Polifarmasi yaitu suatu kondisi dimana seorang pasien mengkonsumsi lebih dari lima jenis obat secara bersamaan (World Health Organization, 2019). Polifarmasi dapat

menimbulkan risiko lain seperti terjadinya interaksi baik antara obat dengan obat, obat dengan makanan, dan obat dengan kondisi kesehatan pasien yang pada akhirnya memunculkan efek samping akibat penggunaan obat tersebut (Aggarwal *et al.*, 2020).

2.1.4.3 Penurunan Fungsi Ginjal

Semakin bertambahnya usia, fungsi ginjal menurun maka perlu dilakukan penyesuaian dosis obat pada pasien lansia. Massa ginjal lansia berangsur berkurang seiring waktu dan pada usia sekitar 70 tahun, jaringan glomerulus kortikal telah mengalami kehilangan sebanyak 30–50%. Selain itu, seiring bertambahnya usia, seseorang yang telah mencapai usia 40 tahun keatas mengalami penurunan GFR sekitar 10 ml/menit, sehingga ketika memasuki usia 70 tahun penurunan GFR dapat mencapai sekitar 30 ml/menit. Menurunnya fungsi ginjal akibat proses penuaan bersifat permanen dan tidak dapat dipulihkan (Haryati *et al.*, 2019).

2.2 Obat *Off-label*

WHO mendefinisikan *off-label* yaitu penggunaan obat-obatan berlisensi untuk indikasi yang belum disetujui oleh badan pengawas obat nasional (World Health Organization, 2020). Sedangkan menurut BPOM obat *off-label* adalah obat yang digunakan di luar persetujuan informasi penggunaan obat oleh badan regulasi obat (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2024). Obat *off-label* berarti obat yang sudah memiliki izin edar, namun penggunaannya tidak sesuai dengan ketentuan resmi yang ditetapkan oleh badan regulasi obat. Penyimpangan ini dapat berupa penggunaan pada indikasi yang belum disetujui, pemberian pada kelompok umur tertentu, penggunaan dengan dosis atau rute yang berbeda, maupun pemakaian di luar persetujuan informasi resmi yang tercantum pada label. Dengan kata lain, meskipun obat tersebut

legal dan berlisensi, penggunaannya menjadi *off-label* ketika tidak sesuai dengan otorisasi pemasaran atau persetujuan regulator yang berlaku.

2.2.1 Kategori Obat *Off-label*

Obat *off-label* dibagi menjadi lima kategori yaitu *off-label* indikasi, dosis, rute pemberian, usia, dan kontraindikasi (Rusli, 2018).

2.2.1.1 Indikasi

Suatu obat digolongkan sebagai obat *off-label* indikasi apabila digunakan untuk tujuan terapi yang tidak sesuai dengan ketentuan yang telah disetujui oleh badan regulasi obat (Rusli, 2018). Contoh pemberian gabapentin dengan izin resmi terapi epilepsi namun digunakan untuk terapi nyeri neuropatik.

2.2.1.2 Dosis

Suatu obat digunakan dengan dosis berbeda atau tidak sesuai dengan dosis yang diizinkan pemakaiannya oleh BPOM (Rusli, 2018). Contoh pemberian amitriptilin dengan dosis rendah 10–25 mg sebagai terapi nyeri neuropatik, sedangkan izin edarnya untuk depresi dengan dosis 75–150 mg/hari.

2.2.1.3 Rute Pemberian

Pemberian obat melalui rute yang tidak diizinkan (Rusli, 2018). Contoh pemberian midazolam secara intranasal untuk sedasi, sedangkan izin edar resmi menyebutkan rute intravena atau oral.

2.2.1.4 Usia

Obat disebut sebagai *off-label* usia apabila digunakan pada kelompok umur yang tidak termasuk dalam rentang usia yang telah disetujui oleh BPOM (Rusli, 2018). Contoh pemberian siprofloksasin pada anak-anak, sebagian besar izin edar hanya untuk dewasa karena risiko kerusakan tulang rawan.

2.2.1.5 Kontraindikasi

Termasuk dalam kategori *off-label* kontraindikasi jika menimbulkan kontraindikasi saat diresepkan pada pasien yang tidak sesuai ketentuan penggunaan obat (Rusli, 2018). Contoh penggunaan beta-bloker nonselektif (propranolol) pada pasien dengan riwayat asma, sedangkan label resmi mencantumkan kontraindikasi karena dapat memicu bronkospasme.

2.2.2 Faktor Penggunaan Obat *Off-label*

Penggunaan obat dalam kategori *off-label* umumnya dilakukan karena beberapa alasan, antara lain kurangnya respons klinis terhadap terapi sebelumnya, adanya intoleransi atau kontraindikasi terhadap pilihan obat lain, hingga pertimbangan klinis maupun logistik meskipun tersedia obat yang telah disetujui sesuai indikasi. Praktik ini juga dapat terjadi akibat keterbatasan data mengenai farmakokinetik, farmakodinamik, serta profil efek samping obat yang bersangkutan pada populasi khusus (Rusli, 2018). Populasi khusus yang sering diresepkan *off-label* yaitu pediatri, ibu hamil, geriatri, dan penderita gangguan mental (Tanasa *et al.*, 2025)

2.2.3 Risiko Penggunaan Obat *Off-label*

Penggunaan obat *off-label* menjadi alternatif dalam praktik klinis apabila informasi terkait pengobatan masih terbatas. Namun, praktik ini memiliki risiko yang signifikan, terutama terkait keamanan, seperti timbulnya bahaya serius dari penggunaan di *off-label* termasuk tiagabin hidroklorida yang disetujui digunakan untuk mencegah kejang parsial tetapi kemudian digunakan *off-label* untuk mengobati nyeri sehingga menyebabkan kejang baru, obat malaria kuinin sulfat yang digunakan di luar label untuk mengobati kram kaki tetapi mengakibatkan pendarahan yang mengancam jiwa, dan penggunaan faktor koagulasi teraktivasi rekombinan VII seperti NovoSeven yang disetujui untuk mengobati pendarahan pada pasien tertentu dengan hemofilia tetapi digunakan di luar label untuk mengobati pasien yang tidak memiliki hemofilia

sehingga mengakibatkan masalah tromboemboli yang parah termasuk serangan jantung akut, stroke, kelumpuhan, dan kematian (Norman dan Gail, 2023).

2.3 Efek Samping Obat

Efek samping obat (ESO) adalah suatu kondisi dimana munculnya reaksi negatif yang tidak diharapkan akibat penggunaan obat pada dosis normal (BPOM dan JICA, 2020).

2.3.1 Klasifikasi

Efek samping obat dibagi menjadi enam klasifikasi berdasarkan dosis dan waktu pemakaian yaitu:

2.3.1.1 Tipe A Efek Terkait Dosis (*Augmented*)

Tipe ini merupakan efek samping obat yang paling sering terjadi ($\pm 80\%$), berhubungan dengan dosis dan mekanisme kerja obat, dapat diprediksi, serta memiliki risiko kematian rendah. Contohnya perdarahan akibat warfarin dan hipoglikemia akibat insulin. Penanganannya dilakukan dengan menurunkan dosis, menghentikan obat, atau memberikan tatalaksana efek samping bila obat tetap harus digunakan (BPOM dan JICA, 2020).

2.3.1.2 Tipe B Tidak Terkait dengan Dosis (*Bizarre*)

Efek samping tipe B jarang terjadi, tidak berhubungan dengan dosis maupun mekanisme kerja obat, serta sulit diprediksi sehingga memiliki mortalitas tinggi. Contohnya syok anafilaksis akibat penisilin, hipertermia maligna oleh anestesi umum, dan apnea akibat suksinilkolin (BPOM dan JICA, 2020).

2.3.1.3 Tipe C Terkait dengan Dosis dan Waktu (*Chronic*)

Efek samping obat tipe C berhubungan dengan dosis dan penggunaan jangka panjang, serta jarang terjadi. Contohnya supresi aksis HPA dan osteoporosis akibat kortikosteroid, serta osteonekrosis akibat bisfosfonat (BPOM dan JICA, 2020).

2.3.1.4 Tipe D Terkait dengan Waktu (*Delayed*)

Efek samping obat tipe D jarang terjadi dan muncul setelah penggunaan jangka waktu tertentu. Efeknya sering kali menetap dan sulit diselesaikan. Contohnya teratogenesis, dyskinesia tardif, leukopenia akibat lomustin, serta kanker endometrium akibat estrogen (BPOM dan JICA, 2020).

2.3.1.5 Tipe E Berhenti Menggunakan Obat (*End of Use*)

Efek samping tipe E jarang terjadi dan muncul segera setelah penghentian obat. Contohnya sindrom *withdrawal* opioid dan insufisiensi adrenal akut akibat penghentian mendadak kortikosteroid (BPOM dan JICA, 2020).

2.3.1.6 Tipe F Kegagalan Terapi yang Tidak Terduga (*Failure*)

Efek samping tipe F disebabkan oleh kegagalan terapi, biasanya terkait dosis atau interaksi obat. Contohnya kontrasepsi oral tidak efektif saat digunakan dengan penginduksi enzim, serta resistensi terhadap antimikroba (BPOM dan JICA, 2020).

2.3.2 Faktor Risiko

Pasien geriatri memiliki risiko lebih tinggi mengalami efek samping obat karena berbagai faktor yang saling berkaitan diantaranya:

2.3.2.1 Polifarmasi

Polifarmasi merupakan salah satu faktor utama. Polifarmasi meningkatkan peluang terjadinya interaksi obat, overdosis, maupun efek sinergis toksik (Zazzara *et al.*, 2021). Risiko ini semakin tinggi bila disertai multimorbiditas. Kondisi tersebut tidak hanya meningkatkan kompleksitas terapi, tetapi juga mengganggu organ target yang berperan dalam metabolisme dan ekskresi obat (Yadesa *et al.*, 2021).

2.3.2.2 Perubahan Fisiologis

Perubahan fisiologis akibat penuaan turut berperan, misalnya penurunan fungsi hati, ginjal, perubahan komposisi tubuh seperti peningkatan lemak dan penurunan air tubuh, serta perubahan farmakodinamika yang membuat lansia lebih sensitif terhadap obat tertentu, misalnya obat hipoglikemik dan antihipertensi. Faktor *frailty* atau kondisi geriatri yang ditandai dengan kelemahan umum, berkurangnya cadangan fisiologis, penurunan fungsi otot, energi, dan mobilitas juga menjadikan lansia lebih rentan terhadap stres akibat obat (Zazzara *et al.*, 2021). Gangguan fungsi ginjal atau hati yang umum terjadi pada lansia akan memperlambat ekskresi dan metabolisme obat, sehingga meningkatkan risiko penumpukan obat dan toksisitas (Yadesa *et al.*, 2021).

2.3.2.3 Keterbatasan Kognitif

Keterbatasan kognitif dan sensori seperti demensia, gangguan memori, penurunan penglihatan, maupun gangguan pendengaran dapat memicu kesalahan penggunaan obat, baik berupa lupa dosis maupun penggunaan yang tidak sesuai (Zazzara *et al.*, 2021). Risiko efek samping juga meningkat pada pasien yang dirawat secara darurat atau non-rutin, karena kondisi akut sering memerlukan obat dalam jumlah banyak dengan pemantauan terbatas (Kojima *et al.*, 2020).

2.3.2.4 Penggunaan Obat-obatan yang Berpotensi Tidak Tepat

Penggunaan obat-obatan yang berpotensi tidak tepat (*Potentially Inappropriate Medications/PIMs*), seperti NSAID, obat antikolinergik, atau obat dengan dosis tinggi, juga menjadi faktor risiko yang signifikan. Hal ini terutama berlaku pada obat dengan indeks terapi sempit atau yang sangat bergantung pada metabolisme hati dan ginjal (Yadesa *et al.*, 2021; Zazzara *et al.*, 2021).

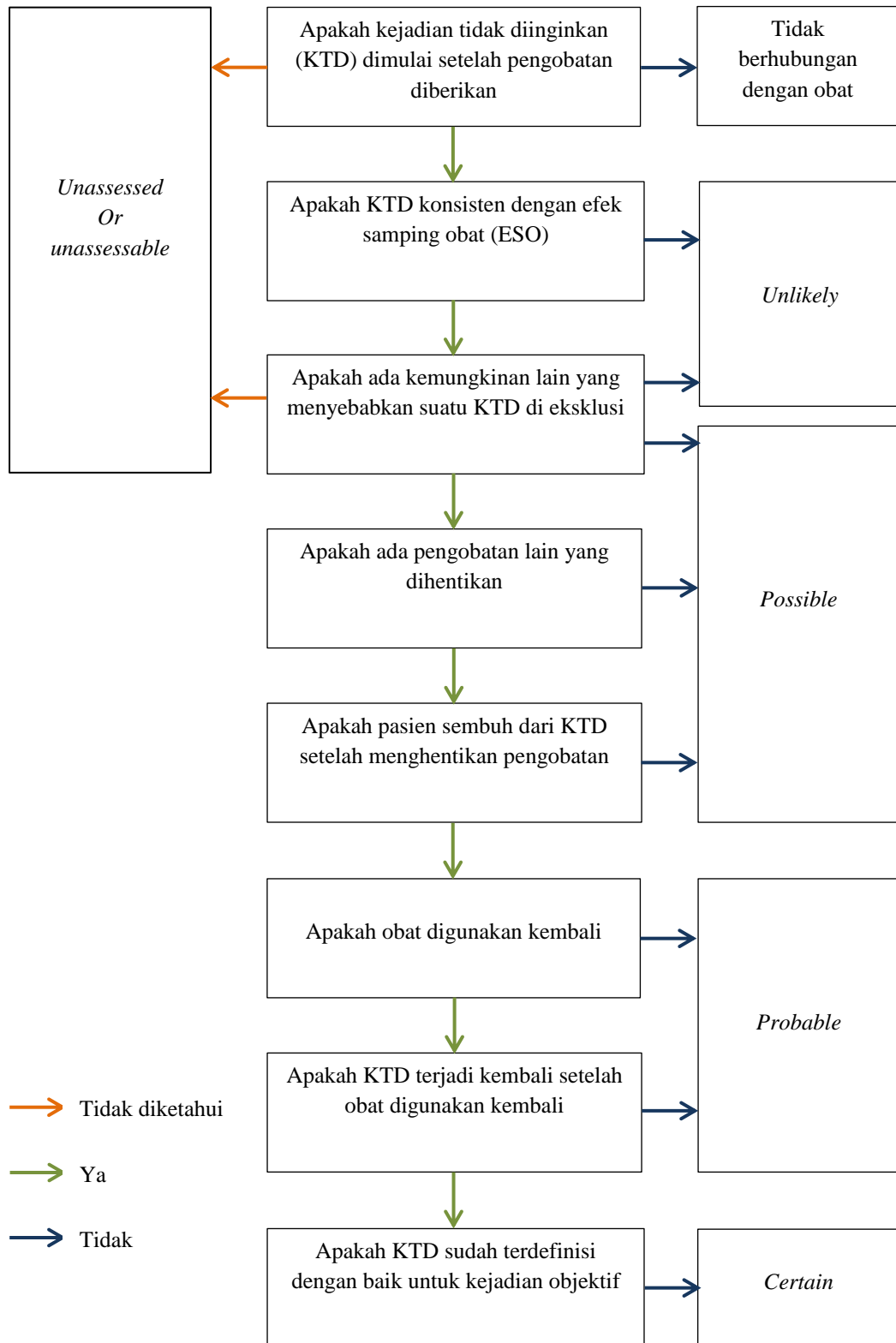
2.4 Pengukuran Kausalitas WHO-UMC

WHO-UMC merupakan alat ukur kausalitas sebagai panduan untuk pelaporan adanya efek samping suatu obat. WHO-UMC sudah banyak digunakan oleh pusat farmakovigilans diberbagai negara. Metode ini didasarkan pada gabungan penilaian yang mempertimbangkan aspek farmakologi klinis dari riwayat kasus, kualitas dokumentasi serta pengamatan (BPOM dan JICA, 2020). Kategori penilaian WHO-UMC dibagi menjadi enam yaitu: *certain*, *probable/likely*, *possible*, *unlikely*, *conditional/unclassified*, dan *unassessable/unclassifiable*.

Tabel 1. Kategori Penilaian Kausalitas WHO-UMC

Kategori	Penilaian
<i>Certain</i> (Sangat pasti berhubungan dengan penggunaan obat)	<ul style="list-style-type: none"> - Hasil lab tidak normal serta waktu terjadi dan penggunaan obat berhubungan; - Tidak dapat dijelaskan oleh penyakit (komorbid) atau obat lain; - Respon terhadap <i>dechallenge</i> (penghentian penggunaan obat) positif; - Kejadian farmakologis yang pasti (yaitu gangguan medis objektif dan spesifik atau fenomena farmakologis yang diakui); - Kemunculan efek samping setelah <i>rechallenge</i> (pemberian obat kembali) positif.
<i>Probable/likely</i> (Kemungkinan besar berhubungan dengan penggunaan obat)	<ul style="list-style-type: none"> - Hasil lab tidak normal serta waktu terjadi dan penggunaan obat berhubungan; - Kemungkinan munculnya efek tidak disebabkan oleh komorbid atau obat lain; - Respon terhadap <i>dechallenge</i> masuk akal secara klinis; - <i>Rechallenge</i> tidak diperlukan (tidak wajib).
<i>Possible</i> (Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat)	<ul style="list-style-type: none"> - Hasil lab tidak normal serta waktu terjadi dan penggunaan obat berhubungan; - Masih mungkin disebabkan komorbid atau obat lain; - Informasi tentang <i>dechallenge</i> mungkin kurang atau tidak jelas.
<i>Unlikely</i> (Kemungkinan besar tidak berhubungan dengan penggunaan obat)	<ul style="list-style-type: none"> - Hasil lab tidak normal mustahil memiliki hubungan waktu dengan penggunaan obat (tetapi bukan tidak mungkin); - Penyakit atau obat lain mungkin menyebabkan efek samping ini.
<i>Conditional/Unclassified</i> (Bersyarat)	<ul style="list-style-type: none"> - Hasil lab tidak normal; - Diperlukan lebih banyak data untuk penilaian yang tepat; atau - Data dan pemeriksaan lanjutan diperlukan.
<i>Un-assessable/Unclassifiable</i> (Tidak dapat dinilai)	<ul style="list-style-type: none"> - Laporan mengenai Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) tidak dapat dinilai karena informasi tidak mencukupi atau bertentangan; - Data tidak dapat ditambah atau diverifikasi.

Sumber: (BPOM dan JICA, 2020).



Gambar 1. Diagram Alir Uji Kausalitas WHO-UMC (BPOM dan JICA, 2020).

2.5 Izin Edar

Izin edar merupakan wujud persetujuan dari BPOM dalam mengedarkan obat di wilayah Indonesia. Obat merupakan sediaan jadi termasuk produk biologi yang terdiri dari suatu zat atau kombinasi zat yang digunakan untuk memengaruhi ataupun meneliti sistem fisiologis maupun kondisi patologis, dengan tujuan menetapkan diagnosis, mencegah, mengobati, memulihkan, meningkatkan derajat kesehatan, serta sebagai kontrasepsi pada manusia. Seluruh obat yang dipasarkan di Indonesia harus memiliki izin edar yang telah di setujui oleh BPOM. Tujuannya agar obat aman digunakan sehingga tidak menimbulkan risiko kesehatan serta memiliki manfaat dalam menyembuhkan suatu penyakit maupun sebagai pemeliharaan kesehatan. Untuk mendapatkan izin edar dari BPOM, obat perlu dilakukan registrasi. Registrasi Obat merupakan prosedur pendaftaran serta evaluasi obat untuk mendapatkan persetujuan pengedaran. Syarat registrasi obat yaitu harus sesuai dengan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan obat (BPOM RI, 2021).

2.6 Penelitian Terdahulu

Beberapa penelitian terdahulu terkait penggunaan obat *off-label* dan pengaruhnya dengan kejadian efek samping obat pada pasien geriatri dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Tinjauan Literatur Terkait Penggunaan Obat *Off-label* dan Kejadian Efek Samping Obat pada Pasien Geriatri.

No.	Artikel	Temuan
1.	<i>Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study</i> Mok et al. (2024)	Penggunaan antipsikotik pada pasien dewasa dengan demensia yang tergolong <i>off-label</i> use dilaporkan meningkatkan risiko stroke, tromboemboli vena, infark miokard, gagal jantung, fraktur, pneumonia, dan cedera ginjal akut

No.	Artikel	Temuan
2.	<i>Adverse Events Related to Off-label Drugs Using Spontaneous Adverse Event Reporting Systems</i> Han <i>et al.</i> (2021)	Gejala efek samping yang paling umum adalah gejala gastrointestinal non-spesifik (4,16–4,57%) dan perdarahan jangka panjang (4,16–5,29%).
3.	<i>Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD) and the Use of Antipsychotics</i> Calsolaro <i>et al.</i> (2021).	Antipsikotik generasi pertama (tipikal) memiliki tolerabilitas rendah dengan efek samping seperti sedasi, efek antikolinergik, dan gejala ekstrapiramidal dibandingkan antipsikotik generasi kedua
4.	<i>Risk of Adverse Outcomes for Older People with Dementia Prescribed Antipsychotic Medication: A Population Based e-Cohort Study</i> Dennis <i>et al.</i> (2017)	Paparan antipsikotik dikaitkan dengan peningkatan risiko tromboemboli vena, stroke, dan fraktur panggul; pada pasien alzheimer, risiko kejadian jantung akut lebih tinggi.
5.	<i>Adverse Outcomes Associated With Off-label Agents Used to Treat Dementia Patients With Psychosis: A Case-Control Medicare Database Study</i> Rashid <i>et al.</i> (2022)	Penggunaan antipsikotik atau divalproex meningkatkan risiko mortalitas dan gejala ekstrapiramidal
6.	<i>Efficacy and safety of antidepressants for pain in older adults: A systematic review and meta-analysis</i> Narayan <i>et al.</i> (2024).	Duloksetin menunjukkan risiko jatuh yang secara signifikan lebih tinggi, begitu pula untuk TCA, amitriptilin, nortriptilin, dan imipramin.
7.	<i>Anticonvulsant use in persons living with dementia: When is it justified?</i> Carnahan dan Saliba (2023)	Pregabalin dan gabapentin keduanya menyebabkan peningkatan besar dalam risiko efek samping, termasuk penglihatan kabur, efek kognitif, pusing, sedasi, dan penambahan berat badan.
8.	<i>Patterns of Anticonvulsant Use and Adverse Drug Events in Older Adults</i> Moura <i>et al.</i> (2021)	Gabapentin, benzodiazepin, dan levetirasetam berkaitan dengan gangguan sistem saraf dan risiko jatuh.
9.	<i>Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population</i> Eguale <i>et al.</i> (2016)	Penggunaan obat <i>off-label</i> tanpa bukti ilmiah yang kuat berkaitan dengan peningkatan risiko efek samping, namun penggunaan obat <i>off-label</i> yang memiliki bukti ilmiah yang kuat menunjukkan risiko efek samping yang sebanding dengan penggunaan obat sesuai label.

Penelitian-penelitian ini secara konsisten menunjukkan bahwa obat yang digunakan secara *off-label* pada lansia terutama antipsikotik, antidepresan, antikonvulsan, benzodiazepin, antitrombotik, immunosupresan, dan PPI dapat meningkatkan risiko efek samping serius, terutama pada pasien demensia dan populasi geriatri yang rentan.

Penggunaan antipsikotik pada pasien demensia secara konsisten terbukti meningkatkan risiko stroke, pneumonia, tromboemboli vena, infark miokard, gagal jantung, fraktur, dan cedera ginjal akut, terutama pada haloperidol yang memiliki risiko tertinggi dibandingkan antipsikotik atipikal seperti risperidon dan quetiapin (Mok *et al.*, 2024). Studi lain menunjukkan bahwa antipsikotik termasuk risperidon, olanzapin, haloperidol, aripiprazole serta divalproex meningkatkan mortalitas, gejala ekstrapiramidal (EPS), dan aritmia ventrikel atau henti jantung, terutama dalam 3 bulan setelah inisiasi (Rashid *et al.*, 2022). Artikel lain menyebutkan penggunaan antipsikotik generasi pertama (tipikal) meningkatkan risiko sedasi, efek antikolinergik, dan gejala ekstrapiramidal dibandingkan antipsikotik generasi kedua (atipikal) (Calsolaro *et al.*, 2021).

Sistem pelaporan FAERS dan KIDS-KD menyebutkan obat *off-label* yang paling sering menyebabkan gangguan gastrointestinal, perdarahan, sindrom antikolinergik, dan sindrom neuroleptik malignan, dengan agen yang paling sering dilaporkan termasuk antitrombotik (aspirin, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, klopidogrel), PPI (lansoprazole, pantoprazole, omeprazole), serta immunosupresan (Han *et al.*, 2021). Pada lansia dengan demensia di Wales, penggunaan antipsikotik juga dikaitkan dengan peningkatan signifikan pada tromboemboli vena, stroke, dan fraktur pinggul tanpa perbedaan jelas antara antipsikotik tipikal dan atipikal untuk mortalitas (Dennis *et al.*, 2017). Penggunaan antidepresan sebagai terapi nyeri, duloxetine dan TCA seperti amitriptilin, nortriptilin, dan imipramin meningkatkan risiko jatuh pada lansia dibandingkan dengan terapi alternatif lain (Narayan *et al.*, 2024).

Penggunaan antikonvulsan seperti gabapentin, pregabalin, levetirasetam sering dilakukan secara *off-label* untuk nyeri neuropatik atau indikasi non-epilepsi, tetapi menyebabkan pusing, sedasi, gangguan kognitif, penglihatan kabur, dengan hampir 30% *adverse drug event* tergolong mengancam jiwa (Moura *et al.*, 2020). Studi lain juga menegaskan bahwa pregabalin dan gabapentin hanya memberikan manfaat kecil pada nyeri neuropatik namun meningkatkan risiko sedasi, penambahan berat badan, efek kognitif, dan pusing pada pasien demensia (Carnahan dan Saliba, 2023).

Secara keseluruhan, penelitian kohort menunjukkan bahwa penggunaan obat secara *off-label* tanpa bukti ilmiah kuat meningkatkan risiko efek samping sekitar 50–70% lebih tinggi dibandingkan penggunaan sesuai label, selain itu hanya *off-label* dengan bukti kuat (misalnya didukung RCT) yang memiliki risiko serupa dengan obat sesuai label (Egual *et al.*, 2016).

Adapun obat-obatan yang sering dilaporkan berisiko menyebabkan efek samping pada pasien geriatri dapat diamati pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Efek Samping Penggunaan Obat pada Pasien Geriatri

Obat	Efek samping	Obat	Efek Samping
Furosemid	Pusing, hiponatremia, hipotensi, hipokalemia, vertigo, konstipasi, dan kejang otot	Tramadol	Konstipasi, berkeringat, mual, muntah, insomnia, dan mengantuk
Digoksin	Aritmia, pusing, astenia, nyeri perut	Laktulos	Mual, diare, perut kembung
Carvedilol	Sinkop, hipotensi, kelelahan	Metformin	Diare, hipoglikemia
Nifedipin	Pusing, sakit kepala, astenia, konstipasi	Asam askorbat	Sakit kepala, mual
Klorpromazine	Reaksi ekstrapiramidal	Metildopa	Perut kembung, hipertensi
Spironolakton	Mual, hiperkalemia	Bisakodil	Nyeri perut
Sildenafil	Pusing	Lansoprazole	Muntah
Kayeksalat	Konstipasi, muntah	Atenolol	Aritmia
Petidin	Konstipasi	Kloksasilin	Urtikaria
Insulin	Hipoglikemik	FeFol	Nyeri perut
Diltiazem	Astenia	Warfarin	Perdarahan
Haloperidol	Lesu	Azitromisin	Nyeri perut
Parasetamol	Ruam kulit	Kotrimoksazol	Nyeri perut
Amlodipin	Hipotensi	Prednisolon	Hipertensi

Obat	Efek Samping	Obat	Efek Samping
Enalapril	Hipotensi, gagal ginjal	Metoklopramid	Sakit kepala, mengantuk, bronkospasme
Metronidazole	Mengantuk, mual, sakit kepala, dan muntah	Deksametason	Malaise, hiperglikemia, hipertensi
Seftriakson	Pusing, mual, muntah, nyeri di tempat suntikan, berkeriat, ruam kulit, pruritus	Diklofenak	Dispepsia, konstipasi, <i>heartburn</i> , pruritus
Siprofloksasin	Mual, konstipasi, bronkospasme	Isoniazid	Neuropati perifer, hepatitis
Risperidon	Reaksi ekstrapiramidal	Fenitoin	Pusing, mengantuk, edema
Hidrokortison	Angioedema, hipernatremia, hipertensi	Flukonazole	Mual, muntah, nyeri perut
Diazepam	Depresi sistem saraf pusat	Enoksaparin	Reaksi di tempat suntikan
Morfin	Konstipasi, mengantuk, pusing	Dolutegravir	Hiperglikemia, depresi
Hidroklortiazid	Hiperglikemia	Klorfeniramin maleat	Mengantuk
Ferro sulfat	Mual, nyeri perut	Potasium klorida	Iritasi lambung, nyeri perut
Bisoprolol	Aritmia, hipotensi	ISDN	Hipotensi
Tolvaptan	Haus meningkat	Bromheksin	Iritasi lambung
Kaptopril	Batuk, gagal ginjal	Losartan	Hipotensi
Atorvastatin	Malaise	Klindamisin	Pruritus

Sumber: (Yadesa *et al.*, 2021).

Obat-obatan yang digunakan secara *off-label* dan dilaporkan berisiko menyebabkan efek samping pada pasien geriatri dapat diamati pada **Tabel 4**.

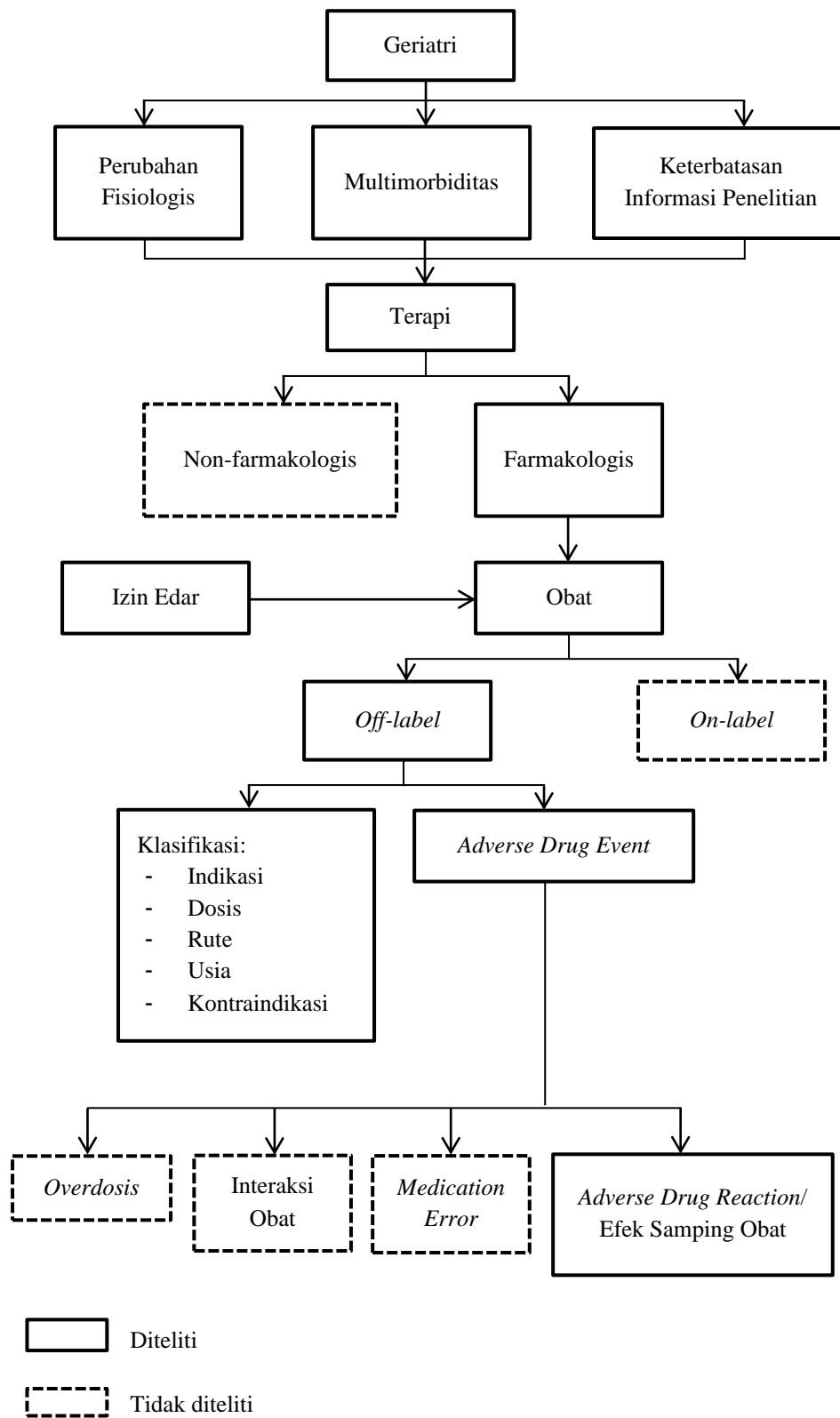
Tabel 4. Obat-obat *Off-label* yang Menyebabkan Efek Samping pada Pasien Geriatri

Obat	Efek Samping
Antipsikotik	
Risperidon	Stroke, VTE, pneumonia, AKI, MI, HF, <i>fraktur</i> , CA/VA
Quetiapin	Pneumonia, AKI, <i>fraktur</i>
Haloperidol	Stroke (paling tinggi), pneumonia, AKI, MI, HF, <i>fraktur</i> , VTE
Olanzapin	Meningkatkan mortalitas, EPS, stroke
Aripiprazol	EPS (paling tinggi), CA/VA, meningkatkan mortalitas

Obat	Efek Samping
Antikonvulsan	
Divalproex	EPS (paling tinggi), meningkatkan mortalitas
Gabapentin	Risiko jatuh
Levetirasetam	Risiko jatuh
Pregabalin	Penglihatan kabur, efek kognitif, pusing, sedasi, dan penambahan berat badan.
Antiplatelet	
Klopidogrel	Perdarahan
Aspirin	Perdarahan (GI, kronis)
Direct Oral Anticoagulants (DOACs)	
Rivaroxaban	Perdarahan (tinggi), perdarahan CKD
Apixaban	Perdarahan
Dabigatran	Perdarahan
Proton Pump Inhibitor (PPI)	
Lansoprazole	Perdarahan
Pantoprazole	Perdarahan
Omeprazole	Perdarahan
Esomeprazole	Perdarahan
Dekslansoprazole	Perdarahan, efek pada ginjal
Antidepresan	
Duloxetine	Risiko jatuh
Amitriptilin	Risiko jatuh
Nortriptilin	Risiko jatuh
Imipramine	Risiko jatuh
Lain-lain	
Imunosupresan	Infeksi, perdarahan, gangguan GI
Hormon paratiroid	Gangguan GI
Antineoplastik	Supresi sumsum, GI, perdarahan
Benzodiazepin	Risiko jatuh, penglihatan kabur, efek kognitif, pusing, sedasi, dan penambahan berat badan.

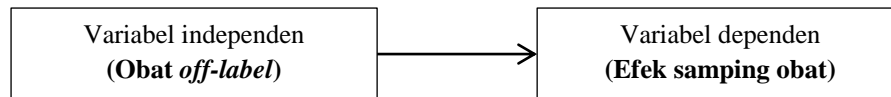
Sumber: (Calsolaro *et al.*, 2021; Carnahan dan Saliba, 2023; Dennis *et al.*, 2017; Eguale *et al.*, 2016; Han *et al.*, 2021; Mok *et al.*, 2024; Narayan *et al.*, 2024; Rashid *et al.*, 2022.)

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis Penelitian

2.9.1 Hipotesis Nol

Hipotesis nol (H_0) diterima apabila tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping pada pasien geriatri rawat inap di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo.

2.9.2 Hipotesis Alternatif

Hipotesis alternatif (H_1) diterima apabila terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping pada pasien geriatri rawat inap di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengamati prevalensi penggunaan obat *off-label* dan kejadian efek samping serta menganalisis hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping pada pasien geriatri di Instalasi Rawat Inap. Jenis penelitian ini kuantitatif dan dilakukan secara observasional analitik. Desain penelitian yang digunakan adalah retrospektif *cross-sectional* yaitu penelitian yang menilai hubungan antara dua variabel atau lebih dengan cara mengumpulkan data pada periode waktu yang sama berdasarkan data yang sudah tersedia (Masturoh dan Anggita, 2018). Semua variabel diamati secara serentak tanpa melihat urutan waktu kejadian antara paparan dan efek.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan di Instalasi Rekam Medik dan Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIM RS) RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Pengambilan data pada penelitian ini telah dilakukan pada bulan Desember 2025 - Februari 2026.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian adalah pasien geriatri yang menjalani pengobatan di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2025.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan adalah data rekam medik pasien geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2025. Sampel yang diteliti harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah minimal sampel yang diambil dalam penelitian sebanyak 79 data rekam medis pasien. Jumlah minimal sampel yang dibutuhkan dalam penelitian dihitung menggunakan rumus estimasi proporsi sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 p(1-p) N}{d^2(N-1) + Z^2 p(1-p)}$$

$$n = \frac{(1,96)^2 0,5(1-0,5) 305}{(0,1)^2 (305-1) + (1,96)^2 0,5(1-0,5)}$$

$$n = \frac{289,75}{3,99} = 72,6 \text{ sampel}$$

$$n = 72,6 + 10\% = 79 \text{ sampel}$$

Keterangan:

n : Jumlah sampel

Z : Derajat kepercayaan (95%=1,96)

p : Proporsi kasus, bila tidak diketahui proporsinya ditetapkan (50%=0,50)

d : Derajat penyimpangan (10%=0,1)

(Masturoh dan Anggita, 2018)

3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel penelitian menggunakan teknik *non-probability sampling* melalui pendekatan *purposive sampling*.

3.5 Kriteria Penelitian

3.5.1 Kriteria Inklusi

- a. Data rekam medik pasien geriatri berusia 60 tahun atau lebih yang menjalani rawat inap periode Januari-Juni 2025.
- b. Data rekam medik pasien yang menjalani pengobatan sekurang-kurangnya sehari semalam.
- c. Data rekam medik pasien lengkap.

3.5.2 Kriteria Ekslusi

- a. Data rekam medik pasien yang tidak mendapatkan terapi obat.
- b. Data rekam medik yang rusak atau tidak terbaca.

3.6 Identifikasi Variabel Penelitian

3.6.1 Variabel Independen

Variabel independen pada penelitian ini yaitu penggunaan obat *off-label* pada pasien geriatri.

3.6.2 Variabel Dependen

Variabel dependen pada penelitian ini yaitu kejadian efek samping pada pasien geriatri.

3.7 Definisi Operasional Variabel

Definisi operasional variabel menjelaskan pengertian, alat ukur, hasil ukur, dan skala ukur masing-masing variabel yang digunakan dalam penelitian sebagai berikut:

Tabel 5. Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Obat <i>Off-label</i>	Obat yang digunakan di luar persetujuan informasi penggunaan obat oleh BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2024).	Rekam Medik	1. Terjadi 2. Tidak Terjadi	Nominal
2.	Efek Samping	Reaksi negatif yang tidak diharapkan muncul akibat penggunaan obat pada dosis normal (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2019).	Rekam Medik	1. Terjadi 2. Tidak Terjadi	Nominal
3.	Usia	Lama waktu hidup dari sejak seseorang dilahirkan hingga saat ini (Badan Pengembangan dan Pembinaan Bahasa, 2025)	Rekam Medik	1. Lansia muda 60-69 tahun 2. Lansia madya 70-79 tahun 3. Lansia tua >80 tahun	Ordinal
4.	Jenis Kelamin	Karakteristik fisiologis tubuh yang membedakan individu sebagai laki-laki atau perempuan (Departemen Kesehatan RI, 2002)	Rekam Medik	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal
5.	Polifarmasi	Penggunaan lebih dari 5 obat secara bersamaan oleh seorang pasien (World Health Organization, 2019)	Rekam Medik	1. Ya 2. Tidak	Nominal
6.	Lama Rawat Inap	Jumlah hari pasien dirawat di rumah sakit sejak penerimaan hingga hari dipulangkan (Abqariah <i>et al.</i> , 2024)	Rekam Medik	1. <6 hari 2. 6-9 hari 3. >9 hari (Kemenkes RI, 2011)	Ordinal
7.	<i>Outcome</i> Kesehatan	Dampak layanan kesehatan dan intervensi kesehatan spesifik terhadap pasien (Muhammad <i>et al.</i> , 2019).	Rekam Medik	1. Sembuh 2. Rujukan 3. Pulang atas kemauan sendiri 4. Meninggal dunia	Nominal

3.8 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Arsip data pasien

Data pasien yang tercatat dalam lembar rekam medik berisi identitas pasien, diagnosis, resep pengobatan, lama rawat inap, riwayat alergi, hasil laboratorium pasien, dan *outcome* klinis.

2. Instrumen penilaian kausalitas WHO-UMC

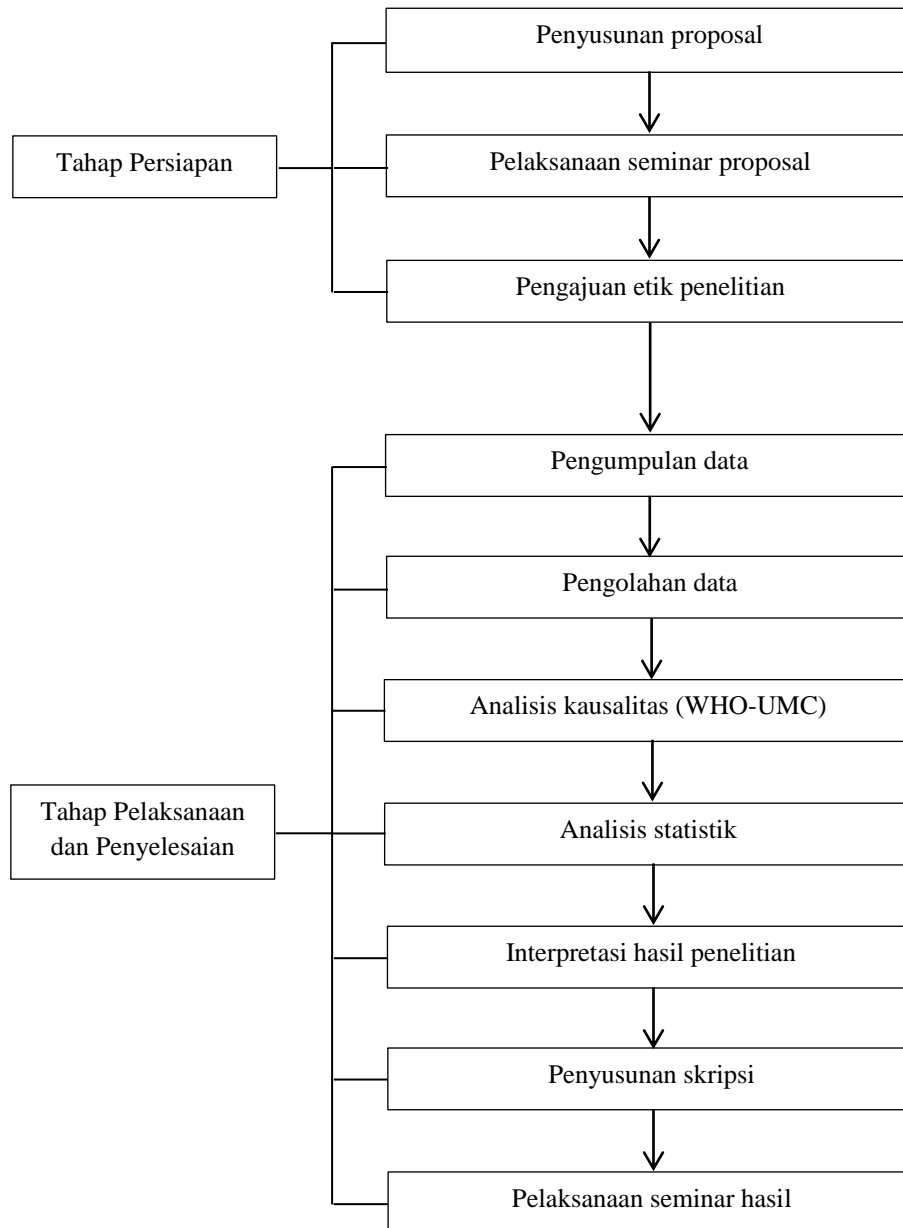
Penilaian kausalitas antara variabel independen (obat *off-label*) dengan variabel dependen (efek samping) menggunakan WHO-UMC *system*. WHO-UMC dipilih dibandingkan dengan alat ukur kausalitas lainnya karena mempertimbangkan interaksi obat dalam penilaiannya yang sering terjadi pada pasien geriatri karena polifarmasi, selain itu ketersediaan data *rechallenge* tidak diharuskan yang mana tidak etis dilakukan pada pasien geriatri karena risiko keamanan (Shukla *et al.*, 2021). Penilaian WHO-UMC dibagi menjadi 6 kategori yaitu: *certain*, *probable/likely*, *possible*, *unlikely*, *conditional/unclassified*, dan *unassessable/unclassifiable*. Penilaian *certain*, *probable/likely*, dan *possible* masuk dalam kategori terjadinya efek samping akibat obat karena hasil lab abnormal masih berhubungan dengan waktu pemberian obat (*certain* dan *probable/likely*) serta hasil lab abnormal belum pasti berhubungan dengan waktu pemberian obat sebab faktor lain seperti penyakit penyerta atau polifarmasi (*possible*), sedangkan *unlikely*, *conditional/unclassified*, dan *unassessable/unclassifiable* masuk kategori tidak terjadinya efek samping akibat obat karena hasil lab abnormal kemungkinan besar tidak berhubungan dengan waktu pemberian obat (*unlikely*) serta efek samping tidak dapat dinilai karena keterbatasan informasi dan memerlukan pemeriksaan lanjutan (*conditional/unclassified*, dan *unassessable/unclassifiable*) (BPOM dan JICA, 2020).

3. Sumber pustaka

- a. Informatorium Obat Nasional Indonesia 2017
- b. *Beers Criteria* 2023
- c. *Monthly Index of Medical Specialities* (MIMS)

- d. *Medscape*
- e. Jurnal terkait

3.9 Alur Penelitian



Gambar 4. Alur Penelitian

3.10 Pengumpulan Data dan Analisis Data

3.10.1 Pengumpulan Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder berupa arsip rekam medik dari pasien geriatri yang sedang menjalani pengobatan rawat inap di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2025.

3.10.2 Analisis Data

1. Analisis Univariat

Analisis univariat adalah metode analisis data yang memiliki satu variabel penelitian (Ishak *et al.*, 2023). Penyajian data dilakukan secara deskriptif yaitu dalam bentuk distribusi frekuensi dan presentase dari tiap variabel. Penelitian ini mengamati dua prevalensi variabel yaitu penggunaan obat *off-label* dan kejadian efek samping.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat adalah metode analisis data untuk mengamati adanya hubungan antara variabel bebas dan terikat (Ishak *et al.*, 2023). Analisis bivariat digunakan untuk menguji apakah terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping pada pasien geriatri.

Analisis statistik yang digunakan adalah *Chi-square*. Hasil uji *Chi-square* dihitung menggunakan program software SPSS dan menghasilkan nilai *p-value*, kemudian dibandingkan dengan $\alpha=0,05$ (Senjaya *et al.*, 2022). Jika *p-value* < α , maka disimpulkan terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping pada pasien geriatri. Uji *Chi-square* harus memenuhi asumsi berikut: jumlah data tidak boleh terlalu sedikit, *expected frequency* tidak boleh kurang dari 1, dan *expected frequency* < 5 tidak boleh lebih dari 20% sel. Apabila asumsi tidak terpenuhi maka beralih ke *Fisher's Exact Test* (Fauziyah, 2018).

3.11 Etik Penelitian

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik (*Ethical Clearance*) oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Nomor: 7131/UN26.18/PP.05.02.00/2025

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwasannya:

1. Prevalensi peresepan obat *off-label* pada pasien geriatri rawat inap di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025 sebesar 13% berdasarkan total peresepan obat. Sementara itu, jika dilihat dari jumlah pasien sebanyak 57% pasien geriatri menerima setidaknya satu terapi obat yang digunakan secara *off-label*.
2. Prevalensi kejadian efek samping yang dilaporkan pada pasien geriatri rawat inap di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025 sebesar 2% berdasarkan jumlah pelaporan efek samping. Sementara itu, apabila dilihat dari jumlah pasien, kejadian efek samping dilaporkan pada 9% pasien geriatri selama masa perawatan.
3. Tidak terdapat hubungan signifikan ($p=0.692$) antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian efek samping pada pasien geriatri rawat inap di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2025.

5.2 Saran

Berdasarkan keterbatasan dalam penelitian ini, penulis menyarankan agar penelitian selanjutnya menggunakan desain prospektif sehingga meminimalkan *underreporting* efek samping pasien serta data dapat tercatat dengan lengkap. Melakukan evaluasi terkait rasionalitas penggunaan obat *off-label*, termasuk pertimbangan klinis oleh dokter, dosis, serta faktor risiko individual pasien juga perlu dilakukan. Dengan demikian, hasil penelitian di masa mendatang dapat memberikan gambaran yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbassyah, A., Nurmainah, N. dan Kurniawan, H. (2025), Evaluasi penggunaan terapi benzodiazepin sebagai faktor risiko jatuh pada pasien geriatri rawat inap di RSUD Dr. Soedarso Kalimantan Barat, *Multidisciplinary Journal*, 3(10), pp. 1346–1365. <https://doi.org/10.57096/blantika.v3i10.419>
- Abqariah, Mukhlis dan Masri (2024) Faktor-faktor yang berhubungan dengan lamanya hari rawat pada pasien di ruang bedah rumah sakit umum daerah tngk chik ditiro s igli, *Jurnal Sains Riset*, 14(1), pp. 508–515. <https://doi.org/10.47647/JSR.V14I1.2495>.
- Aggarwal, P., Woolford, S.J. dan Patel, H.P. (2020) Multi-morbidity and polypharmacy in older people: Challenges and opportunities for clinical practice, *Geriatrics*, 5(4). <https://doi.org/10.3390/geriatrics5040085>.
- Agustianingsih, P.D., Sunarti dan Suandika, M. (2023) Analisis penggunaan antibiotic pada pasien dyspepsia di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo dengan metode ATC/DDD dan DU 90%, *Journal of Nursing and Health*, 8(1), pp. 1–8.
- Alghani, S.R. dan Sangging, P.R.A. (2024) Benign Prostat Hyperplasia, *Medula*, 14(3), pp. 508–511.
- Amala, D. (2018) *Identifikasi penggunaan obat off-label indikasi pada pasien geriatri rawat inap di rumah sakit umum pusat dr. sardjito*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. <https://repository.umy.ac.id/handle/123456789/22031>
- Amalia, V.N. dan Sjarqiah, U. (2023) Gambaran Karakteristik Hipertensi Pada Pasien Lansia di Rumah Sakit Islam Jakarta Sukapura Tahun 2020, *Muhammadiyah Journal of Geriatric*, 3(2), p. 62. <https://doi.org/10.24853/mujg.3.2.62-68>.
- Amarya, S., Singh, K. dan Sabharwal, M. (2018) Ageing process and physiological changes, *Gerontology*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.76249>.
- American Geriatrics Society (2023) American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults, *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(7), pp. 2052–2081. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>.
- An, A.W. Chen, X., Urbauer, DL., Bruera, E., dan Hui, D. (2024) Impact of

- Dosing and Duration of Dexamethasone on Serious Corticosteroid-Related Adverse Events, *Journal of Pain and Symptom Management*, 67(1), pp. 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2023.09.021>.
- Anglena, R., Maulani, M. dan Dasuki, D. (2024) Gambaran Karakteristik Pasien Dispepsia di Rumah Sakit, *Corona*, 2(3), pp. 32–40.
- Annisa, A. dan Timur, W.W. (2022) Hubungan Interaksi Obat Pada Pasien Geriatrik Rawat Inap Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2020, *Prosiding Konstelasi Ilmiah Mahasiswa Unissula (KIMU) Klaster Kesehatan*. <https://jurnal.unissula.ac.id/index.php/kimukes/article/view/20279>
- Awali, JD., Pardilawati, CY., Soleha, TU., dan Oktarlina, RZ. (2024) Kajian polifarmasi terhadap keamanan obat pada pasien geriatri, *Medula*, 14(4), pp. 739–745.
- Badan Pengembangan dan Pembinaan Bahasa (2025) *Kamus besar bahasa indonesia (KBBI) daring*, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia. <https://kbbi.web.id/umur>
- Baharudin, A., Latiff, AMA., Woo, K., Yap, FBB., Tang, IP., Leong, KF., Chin, Wai, S., dan Wang, DY. (2019) Using Patient Profiles to Guide The Choice of Antihistamines In The Primary Care Setting In Malaysia: Expert Consensus And Recommendations, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 15, p. 1267. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S221059>.
- BPOM dan JICA (2020) *Modul farmakovigilans untuk tenaga profesional kesehatan proyek 'ensuring drug and food safety'*, Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. Jakarta.
- BPOM RI (2017) *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Sagung Seto.
- BPOM RI (2019) *Farmakovigilans (keamanan obat) panduan deteksi dan pelaporan efek samping obat untuk tenaga kesehatan*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- BPOM RI (2021) Peraturan BPOM Nomor 13 Tahun 2021 Tentang Perubahan Ketiga atas Peraturan Kepala BPOM Nomor 24 Tahun 2017 Tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat, 2021. <https://jdih.pom.go.id/download/product/1254/13/2021>.
- BPOM RI (2024) *Tentang tata laksana persetujuan pelaksanaan uji klinik*. Jakarta: BPOM
- BPS (2020) *Organisasi dan tata kerja badan pusat statistik provinsi dan badan pusat statistik kabupaten/kota*, Badan Pusat Statistik RI. Jakarta.
- BPS (2025) *Statistik penduduk lanjut usia 2025*. Edited by Badan Pusat Statistik. Jakarta: Badan Pusat Statistik.
- Brocklehurst, J. (2024) *Ageing and Health, The Social Challenge of Ageing*. <https://doi.org/10.4324/9781032720869-8>.
- Cahyaningsih, I., Latifah, FN, Maziyyah, N., dan Orbayinah, S.. (2023) Kajian Peresepan pada Pasien Geriatri dengan Gangguan Sistem Endokrin, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 10(2), pp. 197–204.

<https://doi.org/10.25077/jsfk.10.2.197-204.2023>.

- Chen, HL., Wu, SH., Hsu, SH., Liou, BY., Chen, HL., dan Chang, MH. (2018) Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases, *Journal of biomedical science*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0475-8>.
- Dai, X., Hummel, SL., Salazar, JB., Taffet, GE., Zieman, S., dan Schwartz, JB. (2015) Cardiovascular physiology in the older adults, *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 12(3), p. 196. <https://doi.org/10.11909/J.ISSN.1671-5411.2015.03.015>.
- Davies, E.A. dan O'Mahony, M.S. (2015) Adverse Drug Reactions In Special Populations - The Elderly, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(4), pp. 796–807. <https://doi.org/10.1111/BCP.12596>.
- Departemen Kesehatan RI (2002) *Pedoman Pelaksanaan Kegiatan Komunikasi, Informasi, dan Edukasi (KIE) Kesehatan Reproduksi untuk Petugas Kesehatan di Tingkat Pelayanan Dasar*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Du, Q. dan Zhou, Y. (2016) Placebo-controlled assessment of somnolence effect of cetirizine: a meta-analysis, *International forum of allergy & rhinology*, 6(8), pp. 871–879. <https://doi.org/10.1002/alr.21746>.
- Eguale, T., Buckeridge, DL., Verma, A., Winslade, NE., Benedetti, A., Hanley, JA., dan Tamblyn, R. (2016) Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events In an Adult Population, *JAMA Internal Medicine*, 176(1), pp. 55–63. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6058>.
- Gray, S.L., Anderson, M.L., Dublin, S., Hanlon, J.T., Hubbard, R., Walker, R., Yu, O., Crane, P.K., dan Larson, E.B. (2015) Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study, *JAMA internal medicine*, 175(3), pp. 401–407. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663>.
- Gulmez, S.E., Larrey, D., Pageaux, G.P., Bernuau, J., Bissoli, F., Horsmans, Y., Thorburn, D., McCormick, P.A., Stricker, B., Toussi, M., Lignot-Maleyran, S., Micon, S., Hamoud, F., Lassalle, R., Jové, J., Blin, P. dan Moore, N. (2015) Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study, *British journal of clinical pharmacology*, 80(3), pp. 599–606. <https://doi.org/10.1111/bcp.12635>.
- Haryati, N., Rahmawati, F. dan Wahyono, D. (2019) Penyesuaian Dosis Obat Berdasarkan Nilai Kreatinin Klirens pada Pasien Geriatri Rawat Inap di Rsup Dr. Kariadi Semarang, Indonesia, *Majalah Farmaseutik*, 15(2), p. 75. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v15i2.46447>.
- Ibrahim, K., Cox, N.J., Stevenson, J.M., Lim, S., Fraser, S.D.S., dan Roberts, H.C. (2021) A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty, *BMC Geriatrics*, 21(1), pp. 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02208-8>.
- Ishak, S., Choirunissa, R., Agustawan., Purnama, Y., Achmad, V.S., Mua, E.L., Heryyanoor., Syamil, A., Ludji, I.D.R., Sekeon, R.A., Wardhana, A.,

- Dafroyati, Y., Fahmi, A., Avelina, Y., Nurbaety., Anggreyni, M., dan Lubis, H. (2023) *Metodologi Penelitian Kesehatan, Media Sains Indonesia*. Bandung: Media Sains Indonesia.
- Jia, W.Y. dan Zhang, J.J. (2022) Effects of glucocorticoids on leukocytes: Genomic and non-genomic mechanisms, *World Journal of Clinical Cases*, 10(21), pp. 7187–7194. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i21.7187>.
- Kashyap, P. V. dan Chabri, S. (2023) Steroids in Headache: A Comprehensive Review of Recent Research, *Annals of Neurosciences*, 30(4), pp. 256–261. <https://doi.org/10.1177/09727531231173286>.
- Kawengian, S., Wiyono, W.I. dan Mamarimbing, M. (2019) Identifikasi Drug Related Problems (DRPS) Pada Tahap Administration Pasien Penyakit Jantung Koroner di Instalasi Rawat Inap RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, *PHARMACON*, 8(1), p. 1. <https://doi.org/10.35799/pha.8.2019.29227>.
- Keezhipadathil, J. (2019) Evaluation of Suspected Adverse Drug Reactions of Oral Anti-diabetic Drugs in a Tertiary Care Hospital for Type II Diabetes Mellitus, *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 12(2), pp. 103–110. <https://doi.org/10.5530/ijopp.12.2.23>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2011) *Buku Petunjuk Pengisian, Pengolahan, dan Penyajian Data Rumah Sakit (SIRS 2011)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2015) *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2015 tentang Penyelenggaraan Pelayanan Kesehatan Lanjut Usia di Pusat Kesehatan Masyarakat, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2025) Penyelidikan epidemiologi. <https://layanandata.kemkes.go.id/katalog-data/covid-19/ketersediaan-data/penyelidikan-epidemiologi>
- Kojima, T., Matsui, T., Suzuki, Y., Takeya, Y., Tomita, N., Kozaki, K., Kuzuya, M., Rakugi, H., Arai, H., dan Akishita, M. (2020) Risk factors for adverse drug reactions in older inpatients of geriatric wards at admission: Multicenter study, *Geriatrics & gerontology international*, 20(2), pp. 144–149. <https://doi.org/10.1111/GGI.13844>.
- Kolewora, Y.M., Ali, N. dan Arimaswati, A. (2025) Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Lama Rawat Inap Pasien Pneumonia Komunitas di RSUD Kota Kendari, *Jurnal Ilmiah Global Education*, 6(4), pp. 2918–2927. <https://doi.org/10.55681/jige.v6i4.4855>.
- Kurniawati, N., Suprapti, B., Nugroho, C.W., Dery, A., dan Maysaroh, I. (2025) Comparison of Antiemetic Use Ondansetron and Metoclopramide, Evaluation of Effectiveness and Adverse Effects, *Indonesian Journal of Pharmacy*, 36(3), pp. 515-522. <https://doi.org/10.22146/ijp.13447>.
- Lau, B.T., Ng, S.Y., Anuar, M.A.B.K., dan Ayob, S. (2019) Pattern of Use and

- Prevalence of Potentially Inappropriate Medications among Elderly Patients in a Malaysia Suburban Hospital, *International Journal of Advancement in Life Sciences Research*, 2(3), pp. 30–38. <https://doi.org/10.31632/ijalsr.2019v02i03.004>.
- Liu, C.-W., Anih, J., Lebedeva, V., Gungor, A., Wang, C., Park, L. dan Roshanov, P.S. (2024) Kidney disease in trials of perioperative tranexamic acid, *Journal of Clinical Anesthesia*, 94(1), p. 111417. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>.
- Lubis, N.D. dan Astuti, S.D. (2021) Penggunaan Off-label Drug Pada Pasien Geriatri Dengan Penyakit Degeneratif di Apotek Wilayah Surakarta, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), pp. 32–40. <https://doi.org/10.31001/jfi.v18i1.642>.
- Maanen, A.C.D., Wilting, I. dan Jansen, P.A.F. (2020) Prescribing medicines to older people—How to consider the impact of ageing on human organ and body functions, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(10), pp. 1921–1930. <https://doi.org/10.1111/BCP.14094>.
- Maeda, T., Babazono, A. dan Nishi, T. (2018) Surveillance of First-Generation H1-Antihistamine Use for Older Patients with Dementia in Japan: A Retrospective Cohort Study, *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2018, pp. 1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/3406210>.
- Martiana, C.S. dan Kosasih, R. (2024) Gambaran Polifarmasi Pasien Lanjut Usia Dengan Penyakit Metabolik Di Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta Barat, *Ebers Papyrus*, 30(1), pp. 20–32.
- Masnoon, N., Sepehr, S., Kalisch-Ellett, L. dan Caughey, G.E. (2017) What is polypharmacy? A systematic review of definitions, *BMC Geriatrics*, 17(1), p. 230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>.
- Masturoh, I. dan Anggita, N. (2018) *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Kementrian Kesehatan RI.
- Medscape (2026) *Sucralfate*. <https://reference.medscape.com/drug/carafate-sucralfate-342006#4>
- Mok, P.L.H., Carr, M.J., Guthrie, B., Morales, D.R., Sheikh, A., Elliott, R.A., Camacho, E.M., Van Staa, T., Avery, A.J. dan Ashcroft, D.M. (2024) Multiple Adverse Outcomes Associated With Antipsychotic Use in People With Dementia: Population Based Matched Cohort Study, *BMJ*, 385, pp. 1–16. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076268>.
- Nataraj G.R dan Bharati D.R (2019) A Study on Prescribing Pattern In Geriatric Patient, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(9), pp. 120–123. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i9.33378>.
- Norman, G.A.V (2023) Off-Label Use vs Off-Label Marketing of Drugs, *JACC: Basic to Translational Science*, 8(3), pp. 224–233. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.12.011>.
- Nunes, B.P., Flores, T.R., Mielke, G.I., Thumé, E. dan Facchini, L.A. (2016) Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 67, pp. 130–138.

<https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.07.008>.

- Nurfadilah, E.P. (2018) Identifikasi Penggunaan Obat Off-Label Pada Pasien Usia Lanjut Rawat Inap Di Rumah Sakit Jogja, *Tesis*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. <https://repository.umy.ac.id/handle/123456789/23275>
- Nurhayati, U.A., Ariyanto, A. dan Syafriakhwan, F. (2023) Hubungan usia dan jenis kelamin terhadap kejadian hipertensi, *Prosiding Seminar Nasional Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat LPPM Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta*, 1, pp. 363–369.
- O'Mahony, D., O'Connor, M.N., Eustace, J., Byrne, S., Petrovic, M. dan Gallagher, P. (2018) The Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons (ADRROP) Prediction Scale: Derivation and Prospective Validation of an ADR Risk Assessment Tool in Older Multi-morbid Patients, *European Geriatric Medicine*, 9(2), pp. 191–199. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0030-x>.
- Oktovina, M.N., Annisa, F. dan Ismaya, N.A. (2023) Penggunaan antihistamin dan obat lainnya pada pasien dewasa di apotek sinar mutiara apotik gunung sindur, bogor, *Edu Masda Journal*, 7(1), p. 56. <https://doi.org/10.52118/edumasda.v7i1.187>.
- Ramdini, D.A., Sarmoko, Rahayu, I.D., Iqbal, M., Triyandi, R. dan Destiani, D.P. (2023) Pengetahuan dan Persepsi Apoteker Terhadap Penggunaan Obat Off-Label di Indonesia, *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 6(01), pp. 45–54. <https://doi.org/10.35473/ijpnp.v6i01.2219>.
- Riyada, F., Fauziah, A.S., Liana, N. dan Hasni, D. (2024) Faktor yang Memengaruhi Terjadinya Resiko Hipertensi pada Lansia, *Scientific Journal*, 3(1), pp. 27–47. <https://doi.org/10.56260/sciena.v3i1.137>.
- Rusli (2018) *Bahan Ajar Farmasi klinik*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Sahilu, T., Getachew, M., Melaku, T. dan Sheleme, T. (2020) Adverse Drug Events and Contributing Factors Among Hospitalized Adult Patients at Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia: A Prospective Observational Study, *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 93, pp. 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100611>.
- Sales, I., Aljadhey, H., Albogami, Y. dan Mahmoud, M.A. (2017) Public awareness and perception toward Adverse Drug Reactions reporting in Riyadh, Saudi Arabia, *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ*, 25(6), p. 868. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.01.004>.
- Saputro, S., Wahyono, D. dan Yasin, N.M. (2021) Rasionalitas Pendosisan Ketorolak pada Pasien Geriatri Dengan Penurunan Fungsi Ginjal Rawat Inap di RSUD Benyamin Guluh Kabupaten Kolaka Sulawesi Tenggara, *Majalah Farmaseutik*, 17(2), pp. 293–299. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v17i2.63612>.
- Schäfer, W., Reinders, T., Riedel, O. dan Haug, U. (2021) How Often are

- Antidepressants Prescribed Off-label Among Older Adults in Germany? A Claims Data Analysis, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(4), pp. 1778–1789. <https://doi.org/10.1111/bcp.14564>.
- Senjaya, S., Sriati, A., Maulana, I. dan Kurniawan (2022) Dukungan Keluarga Pada ODHA yang Sudah Open Status di Kabupaten Garut, *Jurnal Cakrawala Ilmiah*, 2(3), pp. 1003–1010.
- Setiabudy, R. dan Sundoro, J. (2024) Pertimbangan Etika untuk Penggunaan Obat Off-Label, *Jurnal Etika Kedokteran Indonesia*, 8(1), pp. 1–4. <https://doi.org/10.26880/jeki.v8i1.73>.
- Sholekah, L.A., Soesanto, E. dan Aisah, S. (2022) Hubungan faktor fisiologis pada lansia dengan risiko jatuh di dusun wangil desa sambong anyar kabupaten blora, *Jurnal Keperawatan dan Kesehatan Masyarakat Cendekia Utama*, 11(2), pp. 174–182. <https://jurnal.stikescendekiautamakudus.ac.id/index.php/stikes/article/view/1116>
- Shukla, A.K., Jhaj, R., Misra, S., Ahmed, S.N., Nanda, M. dan Chaudhary, D. (2021) Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions, *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(9). https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_831_21.
- Singh, K., Jain, A., Panchal, I., Madan, H., Gupta, A., Sharma, A., Gupta, S., Kostojchin, A., Singh, A., Sandhu, I.S., Mittal, J., Bhogal, L., Kolli, S.T., Bejugam, V.R., Chaturvedi, S., Bhalla, A. dan Piplani, S. (2023) Ondansetron-induced QT prolongation among various age groups: a systematic review and meta-analysis, *The Egyptian Heart Journal*, 75(1), p. 56. <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00385-y>.
- Tanasa, C.D., Suri, N., Pardilawati, C.Y. dan Sukohar, A. (2025) Literature Review: Penggunaan Obat Off-label pada Pasien Pediatri, *Jurnal Riset Ilmu Kesehatan Umum dan Farmasi (JRIKUF)*, 3(3), pp. 73–85. <https://doi.org/10.57213/JRIKUF.V3I3.682>.
- Tischler-Strasser, V., Burdiladze, I., Cabral, G., Ekizoglu, E., Grodzka, O., Pardo, K., Sochan, P., Zaunandra, L., MaassenVanDenBrink, A. dan Lampl, C. (2025) Effects of proton pump inhibitor (PPI) use on migraine – a critical review, *The Journal of Headache and Pain*, 26(1), p. 20. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-01954-z>.
- Tripathi, D., Stanley, A.J., Hayes, P.C., Patch, D., Millson, C., Mehrzad, H., Austin, A., Ferguson, J.W., Olliff, S.P., Hudson, M. dan Christie, J.M. (2015) UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients, *Gut*, 64(11), p. 1680. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309262>.
- World Health Organization (2019) *Medication safety in polypharmacy*. World Health Organization. <http://apps.who.int/bookorders>.
- World Health Organization (2020) *Penggunaan obat-obatan di luar label untuk COVID-19*. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>

- Yadesa, T.M., Kitutu, F.E., Deyno, S., Ogwang, P.E., Tamukong, R. dan Alele, P.E. (2021) Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis, *SAGE open medicine*, 9. <https://doi.org/10.1177/20503121211039099>.
- Zazzara, M.B., Palmer, K., Vetrano, D.L., Carfi, A. dan Onder, G. (2021) Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature, *European Geriatric Medicine*, 12(3), p. 463. <https://doi.org/10.1007/S41999-021-00481-9>.
- Zhang, Y.X., Wang, H.X., Li, Q.X., Chen, A.X., Wang, X.X., Zhou, S., Xie, S.T., Li, H.Z., Wang, J.J., Zhang, Q., Zhang, X.Y. dan Zhu, J.N. (2022) A comparative study of vestibular improvement and gastrointestinal effect of betahistine and gastrodin in mice, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, pp. 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113344>.

