

## DAFTAR ISI

|  |      |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL.....   | i    |
| HALAMAN PERSETUJUAN.....                                   | ii   |
| SURAT BUKTI SELESAI REVISI.....                            | iii  |
| PERNYATAAN.....  | iv   |
| KATA PENGANTAR.....  | v    |
| DAFTAR ISI.....  | viii |
| DAFTAR TABEL.....  | x    |
| DAFTAR GAMBAR.....   | xii  |
| DAFTAR SINGKATAN.....                                      | xiii |
| INTISARI.....  | xiv  |
| ABSTRACT.....  | xv   |
| BAB I PENDAHULUAN.....                                     | 1    |
| A. Latar Belakang Masalah.....                             | 1    |
| B. Rumusan Masalah.....                                    | 5    |
| C. Keaslian Penelitian.....                                | 6    |
| D. Manfaat Penelitian.....                                 | 10   |
| E. Tujuan Penelitian.....                                  | 10   |
| BAB II STUDI PUSTAKA.....                                  | 12   |
| A. Tinjauan Pustaka.....                                   | 12   |
| 1. Peresepan <i>Off-Label</i> .....                        | 12   |
| 2. Antikonvulsan.....                                      | 18   |
| 3. Nyeri Neuropati.....                                    | 24   |
| 4. Farmakoekonomi.....                                     | 27   |
| B. Landasan Teori.....                                     | 30   |
| C. Kerangka Konsep.....                                    | 33   |
| D. Keterangan Empiris Penelitian Tahap I.....              | 34   |
| E. Hipotesis Penelitian Tahap II.....                      | 34   |
| BAB III METODE PENELITIAN.....                             | 35   |
| A. Penelitian Tahap I.....                                 | 35   |
| B. Penelitian Tahap II.....                                | 38   |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....                           | 45   |
| A. Hasil dan Pembahasan Tahap I.....                       | 46   |
| B. Hasil dan Pembahasan Tahap II.....                      | 69   |
| 1. Karakteristik Pasien.....                               | 70   |
| 2. Analisis Nyeri Hasil Pengukuran VAS.....                | 73   |
| 3. Analisis Kualitas Hidup Dengan Kuisisioner BPI-sf.....  | 84   |
| 4. Efek Sampling yang terjadi.....                         | 93   |
| 5. Analisis VAS Berdasarkan Data Karakteristik Pasien..... | 96   |

|  |     |
|--|-----|
| 6. Analisis BPI Berdasarkan Data Karakteristik Pasien .....                        | 107 |
| 7. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> .....  | 120 |
| 8. Keterbatasan Penelitian .....   | 123 |
| BAB V PEMBAHASAN UMUM .....  | 124 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....  | 129 |
| DAFTAR PUSTAKA .....   | 131 |
| Lampiran .....   | 142 |
| Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....   | 142 |
| Lampiran 2. Surat Ijin Penelitian.....   | 146 |
| Lampiran 3. Informasi Untuk Calon Subyek.....                                      | 151 |
| Lampiran 4. Instrumen Penelitian .....   | 157 |
| Lampiran 5. <i>Visual Analogue Scale</i> .....                                     | 158 |
| Lampiran 6. <i>Brief Pain Inventory</i> .....                                      | 160 |
| Lampiran 7. Lembar Efek Samping.....   | 164 |
| Lampiran 8. Jenis Diagnosis Penggunaan Antikonvulsan Secara <i>Off-label</i> ..... | 165 |
| Lampiran 9. Hasil pengukuran VAS .....   | 166 |
| Lampiran 10. Hasil Pengukuran BPI.....   | 168 |
| Ringkasan Disertasi .....  | 178 |
| <i>Summary</i> .....   | 179 |
| Daftar Diseminasi dan Publikasi Hasil Penelitian Disertasi .....                   | 180 |
| Naskah Publikasi   |     |
| Naskah Publikasi   |     |
| Naskah Publikasi   |     |

## DAFTAR TABEL

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Tabel 1  | Beberapa penelitian yang pernah dilakukan mengenai penggunaan anti konvulsan secara <i>off-label</i> .....   | 6  |
| Tabel 2  | Kondisi-Kondisi dimana Informasi tentang <i>Off-Label</i> dapat Disebarkan .....   | 14 |
| Tabel 3  | Data Karakteristik Pasien Penerima Resep Antikonvulsan <i>Off-label</i> .....  | 46 |
| Tabel 4  | Data Penggunaan Antikonvulsan selama tahun 2014 pada 4 RS di Yogyakarta .....  | 48 |
| Tabel 5  | Penggunaan antikonvulsan <i>off-label</i> pada beberapa diagnosis yang dikelompokkan berdasarkan sistem fisiologi .....  | 50 |
| Tabel 6  | Enam besar antikonvulsan <i>off-label</i> , indikasi peresepan <i>off-label</i> dan <i>evidence</i> .....  | 51 |
| Tabel 7  | <i>Level Evidence</i> .....  | 52 |
| Tabel 8  | <i>Evidence Based Medicine</i> Fenitoin pada nyeri neuropati DM .....  | 53 |
| Tabel 9  | <i>Evidence Based Medicine</i> Penggunaan Gabapentin pada Ansietas .....   | 55 |
| Tabel 10 | <i>Evidence Based Medicine</i> Penggunaan Valproat pada Bipolar .....  | 61 |
| Tabel 11 | <i>Evidence Based Medicine</i> Penggunaan Pregabalin pada Nyeri Neuropati Sentral .....  | 64 |
| Tabel 12 | <i>Evidence Based Medicine</i> Penggunaan Karbamazepin pada Nyeri Neuropati Stroke dan Nyeri Neuropati Diabetik .....  | 67 |
| Tabel 13 | Data Karakteristik Pasien nyeri neuropati sentral post-stroke .....  | 70 |
| Tabel 14 | Karakteristik Nyeri Yang Dialami Pasien Nyeri Sentral Post-Stroke. ....  | 72 |
| Tabel 15 | Efek gabapentin menurunkan nilai VAS pada pasien nyeri neuropati sentral post-stroke .....   | 76 |
| Tabel 16 | Efek pregabalin menurunkan nilai VAS pada pasien nyeri neuropati sentral post-stroke .....   | 78 |
| Tabel 17 | Perbandingan penurunan nilai VAS Gabapentin dan Pregabalin .....   | 79 |
| Tabel 18 | Perbandingan jumlah (persentase) pasien yang mengalami penurunan nyeri .....   | 80 |
| Tabel 19 | Skor intensitas nyeri BPI (kuisiomer no 2-5) Gabapentin (mean±SD) dan hasil analisis perbedaan intensitas nyeri (awal-minggu 4) dan (awal-minggu 12) dengan uji Friedman-post-hoc Wilcoxon ..... | 85 |
| Tabel 20 | Rata-rata Nilai Skor Kualitas Hidup Gabapentin (mean±SD) dan hasil analisis perubahan kualitas hidup (awal-minggu 4) dan (awal-minggu 12) dengan uji Friedman-post hoc Wilcoxon .....            | 86 |
| Tabel 21 | Distribusi pasien (%) menurut perubahan intensitas nyeri dan kualitas hidup pada awal, setelah minggu ke 4 dan setelah minggu ke-12 (Gabapentin, n = 34) .....                                   | 87 |
| Tabel 22 | Skor intensitas nyeri BPI (kuisiomer no 2-5) Pregabalin (mean±SD) dan hasil analisis perubahan kualitas hidup (awal-minggu 4) dan (awal-minggu 12) dengan uji Friedman-post hoc Wilcoxon .....   | 88 |
| Tabel 23 | Rata-rata Nilai Skor Kualitas Hidup Pregabalin (mean±SD) hasil analisis perubahan kualitas hidup (awal-minggu 4) dan (awal-minggu 12) dengan uji Friedman-post hoc Wilcoxon .....                | 89 |
| Tabel 24 | Distribusi pasien (%) menurut perubahan intensitas nyeri dan   |    |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
|          | kualitas hidup pada awal, setelah minggu ke 4 dan setelah minggu ke-12 (n = 36) .....                                | 90  |
| Tabel 25 | Perbandingan efek Gabapentin dan Pregabalin pada Kualitas Hidup dan <i>p-value</i> hasil analisis Mann-Whitney ..... | 92  |
| Tabel 26 | Efek Samping Gabapentin dan Pregabalin.....  | 94  |
| Tabel 27 | Hasil Analisis VAS Berdasar Data Karakteristik Jenis Kelamin .....   | 97  |
| Tabel 28 | Hasil Analisis VAS Berdasar Data Karakteristik Usia .....  | 98  |
| Tabel 29 | Hasil Analisis VAS Berdasar Data Karakteristik Tingkat Pendidikan .....  | 100 |
| Tabel 30 | Hasil Analisis VAS Berdasar Data Karakteristik Lama Terapi .....   | 102 |
| Tabel 31 | Hasil Analisis VAS Berdasar Data Karakteristik Riwayat Obat .....  | 103 |
| Tabel 32 | Hasil Analisis VAS Berdasar Data Karakteristik Riwayat Penyakit .....  | 105 |
| Tabel 33 | Hasil kuisioner kualitas hidup menurut jenis kelamin .....   | 108 |
| Tabel 34 | Hasil kuisioner kualitas hidup menurut usia.....   | 110 |
| Tabel 35 | Hasil kuisioner kualitas hidup menurut tingkat pendidikan.....   | 112 |
| Tabel 36 | Hasil kuisioner kualitas hidup menurut lama terapi .....   | 114 |
| Tabel 37 | Hasil kuisioner kualitas hidup menurut riwayat obat .....  | 116 |
| Tabel 38 | Hasil kuisioner kualitas hidup menurut riwayat penyakit .....  | 118 |
| Tabel 39 | Biaya dan penurunan nyeri kelompok pregabalin dan gabapentin selama 12 minggu penelitian .....                       | 120 |
| Tabel 40 | Perhitungan ACER dan ICER berdasarkan rata-rata.....   | 121 |

## DAFTAR GAMBAR

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Gambar 1  | Penggunaan Beberapa Obat secara <i>Off-Label</i> .....   | 14 |
| Gambar 2  | <i>Visual Analog Scale</i> .....   | 26 |
| Gambar 3  | Kerangka Konsep Penelitian.....  | 33 |
| Gambar 4  | Alur Penelitian Tahap I.....   | 44 |
| Gambar 5  | Alur Penelitian Tahap II.....  | 45 |
| Gambar 6  | Sebaran jumlah pasien menurut kategori nyeri (%) pada kedua<br>obat pada setiap waktu pengukuran | 73 |
| Gambar 7  | Rata-rata Nilai VAS pada setiap waktu pengukuran.....  | 74 |
| Gambar 8  | Penurunan nilai VAS pada kelompok gabapentin .....   | 75 |
| Gambar 9  | Penurunan nilai VAS pada kelompok pregabalin .....   | 78 |
| Gambar 10 | Grafik Kaplan Meier Penurunan Nyeri $\geq 30\%$ -49% .....                                       | 81 |
| Gambar 11 | Grafik Kaplan Meier Penurunan Nyeri $\geq 50\%$ .....  | 82 |
| Gambar 12 | Grafik Kaplan Meier Kejadian Efek Samping.....   | 95 |

## DAFTAR SINGKATAN

ACER : *Average Cost-Effectiveness Ratio*

ADR : *Adverse Drug Reaction*

AUD : *Alcohol Use Disorders*

BPI : *Brief Pain Inventory*

BPOM : *Badan Pengawasan Obat dan Makanan*

CEA : *Cost-Effectiveness Analysis*

CPSP : *Central Post-Stroke Pain*

DPN : *Diabetic Peripheral Neuropathy*

EBM : *Evidence Based Medicines*

EMA : *European Medicines Agency's*

FDA : *Food Drug and Administration*

GABA : *Gamma Amino Butyric Acid*

GAD : *Generalized Anxiety Disorders*

HNP : *Herniated Nucleus Pulposus*

ICER : *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*

iNPH : *idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*

LBP : *Low Back Pain*

PDN : *Painful Diabetic Neuropathy*

PHN : *Post Herpetic Neuralgia*

RCT : *Randomized Control Trial*

SIGN : *Scottish Intercollegiate Guideline Network*

VAS : *Visual Analogue Scale*