

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. Gambaran Pereseapan Sampel

Penelitian ini mengikutsertakan 298 sampel rekam medis yang berasal dari 1203 populasi wanita hamil. Terdapat sebanyak 2075 jumlah pereseapan obat yang didapatkan dari 298 rekam medis. Distribusi sampel digambarkan pada tabel 2.

**Tabel 2.** Distribusi Sampel

No.	Bulan	Jumlah Populasi	Jumlah Sampel Rekam Medis	Jumlah Pereseapan Obat
1	Januari	119	29	192
2	Februari	99	25	187
3	Maret	100	25	163
4	April	109	27	184
5	Mei	119	29	183
6	Juni	113	28	193
7	Juli	95	24	163
8	Agustus	100	25	185
9	September	88	22	176
10	Oktober	102	25	179
11	November	89	22	163
12	Desember	70	17	107
<b>Total</b>		<b>1203</b>	<b>298</b>	<b>2075</b>

Pengambilan sampel dilakukan secara acak setiap bulan pada tahun 2016 menggunakan teknik *systematic random sampling*. Hal ini bertujuan agar sampel yang diambil representatif atau dapat mewakili dari populasi wanita hamil di Rumah Sakit Jogja.

## B. Gambaran Pereseapan Obat

Jumlah pereseapan obat yang didapatkan yaitu sebesar 2075, dari jumlah tersebut diklasifikasikan menjadi 12 kategori pada tabel 3.

**Tabel 3.** Gambaran Pereseapan Obat

<b>Distribusi Pereseapan Obat</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Persentase</b>
<b>Vitamin</b>	<b>600</b>	<b>28,92%</b>
Promavit	257	12,39%
Vitamin A	218	10,51%
Sianokobalamin	37	1,78%
Magnesium Sulfat	31	1,49%
Ferofort	20	0,96%
Asam Folat	8	0,39%
Lactamor	7	0,34%
Alinamin F	6	0,29%
Ossoral	6	0,29%
Kalium Klorida	4	0,19%
Folamil	1	0,05%
Mecobalamin	1	0,05%
Venofer	1	0,05%
Kalium Glukonat	1	0,05%
Kalsium Karbonat	1	0,05%
Curcuma	1	0,05%
<b>Antibiotik &amp; Antifungi</b>	<b>421</b>	<b>20,29%</b>
Cefadroxil	160	7,71%
Amoxicillin	132	6,36%
Cefim	112	5,40%
Metronidazol	13	0,63%
Eritomycin	1	0,05%
Erlamycitin	1	0,05%
Meropenem	1	0,05%
Ketoconazole salep	1	0,05%
<b>Analgesik, Antipiretik, NSAID</b>	<b>403</b>	<b>19,42%</b>
Asam Mefenamat	253	12,19%
Ketorolac	83	4,00%
Paracetamol	50	2,41%
Deksketoprofen	14	0,67%
Ibuprofen	2	0,10%

<b>Distribusi Peresepan Obat</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Persentase</b>
Asam Asetilsalisilat	1	0,05%
<b>Hormon</b>	<b>252</b>	<b>12,14%</b>
Oksitosin	127	6,12%
Metilergometrin	116	5,59%
Progesteron	9	0,43%
<b>Kardiovaskuler</b>	<b>199</b>	<b>9,59%</b>
Asam Traneksamat	74	3,57%
Lidocain	50	2,41%
Nifedipin	48	2,31%
Metildopa	13	0,63%
Furosemid	12	0,58%
Bisoprolol	1	0,05%
Diltiazem HCl	1	0,05%
<b>Saluran Cerna</b>	<b>123</b>	<b>5,93%</b>
Misoprostol	79	3,81%
Ranitidin	18	0,87%
Deksanta	16	0,77%
Dulcolax	5	0,24%
Omeprazole	3	0,14%
Sukralfat	2	0,10%
<b>Kortikosteroid</b>	<b>25</b>	<b>1,20%</b>
Deksametason	25	1,20%
<b>Cairan dan Elektrolit</b>	<b>23</b>	<b>1,11%</b>
Ringer Laktat	15	0,72%
Albumin	6	0,29%
NaCl	2	0,10%
<b>Sistem Saraf Pusat</b>	<b>20</b>	<b>0,96%</b>
Tramadol	7	0,34%
Metoklopramid	5	0,24%
Ondansetron	3	0,14%
Bromokriptin	3	0,14%
Xylomidon	1	0,05%
Betahistin	1	0,05%
<b>Saluran Pernapasan</b>	<b>5</b>	<b>0,24%</b>
Terbutalin	2	0,10%
Ambroksol	2	0,10%
OBH	1	0,05%

Distribusi Pereseapan Obat	Jumlah	Persentase
<b>Antihistamin</b>	<b>2</b>	<b>0,10%</b>
Cetirizine	2	0,10%
<b>Saluran Kemih</b>	<b>2</b>	<b>0,10%</b>
Aminoral	2	0,10%

Berdasarkan jumlah pereseapan obat yang didapatkan, pereseapan obat terbanyak yang diberikan pada wanita hamil adalah kategori vitamin yaitu sebesar 600 pereseapan (28,92%). Pereseapan vitamin pada wanita hamil sebelum dan atau setelah melahirkan diperlukan untuk memenuhi kebutuhan vitamin. Pemberian vitamin kepada wanita hamil memiliki manfaat penting untuk memulihkan kesehatan wanita saat melahirkan serta meningkatkan kelangsungan hidup anak (Departemen Kesehatan, 2009).

### C. Penggunaan Obat *Off-Label* Indikasi

Penelitian ini mengikutsertakan 2075 jumlah pereseapan obat yang dianalisis berdasarkan PIO Nas dan jurnal terkait. Berdasarkan analisis yang dilakukan, terdapat sebanyak 98 pereseapan obat (4,72%) dengan kategori *off-label* indikasi.

**Tabel 4.** Daftar obat *off-label* indikasi

No	Nama Obat	Indikasi <i>On-label</i>	Indikasi <i>Off-label</i>	Jumlah Pereseapan	Persentase
1	Misoprostol	Ulkus peptikum	Induksi persalinan	79	80,61%
2	Deksametason	Supresi inflamasi (Kortikosteroid)	Pematangan paru janin	16	16,33%
3	Ondansetron	Mual muntah akibat kemoterapi	Mual muntah pada kehamilan	3	3,06%
Jumlah				98	100%

Daftar obat dengan kategori *off-label* indikasi yang terdapat dalam penelitian ini yaitu misoprostol, deksametason, dan ondansetron. Misoprostol merupakan obat *off-label* indikasi dengan jumlah penggunaan terbanyak yaitu 79 peresepan (80,61%), sedangkan penggunaan deksametason berjumlah 16 peresepan (16,33%), dan ondansetron berjumlah 3 peresepan (3,06%) dari total 98 peresepan obat *off-label* indikasi.

Penggunaan obat dalam peresepan *off-label* dapat memberikan efek yang baik bila didasarkan pada data dan bukti yang kuat. Terapi menggunakan obat *off-label* dapat memberikan manfaat, bahkan menyelamatkan nyawa untuk beberapa pasien. Namun terdapat kasus dalam penggunaan *off-label* dapat menjadi masalah, terutama disebabkan karena tidak adanya data yang memadai mengenai efektivitas dan keamanan obat untuk penggunaan *off-label* (Gota and Divatia, 2015).

Dengan demikian, dalam penggunaan obat *off-label* harus didukung dengan bukti ilmiah dan alasan medis yang kuat agar terapi yang diberikan ke pasien dapat memberikan efek yang baik dan memastikan terapi yang diberikan efektif dan aman. Berikut penjelasan mengenai penggunaan obat *off-label* indikasi yang terdapat dalam penelitian ini :

1. Misoprostol

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terdapat 79 peresepan (3,81%) misoprostol sebagai obat kategori *off-label* indikasi. Penggunaan misoprostol pada penelitian ini dikategorikan *off-label*

indikasi sebagai penginduksi persalinan pada kehamilan preterm (Voigt *et al.*, 2015).

Induksi persalinan adalah proses menstimulasi terjadinya kontraksi uterus sebagai usaha melahirkan melalui vagina. Stimulasi kontraksi uterus dapat dilakukan baik dengan tindakan medis maupun medisasi sebelum onset persalinan secara spontan (Permana *et al.*, 2014). Induksi persalinan memiliki potensi yang baik bagi wanita yang akan melahirkan dan janinnya. Namun induksi persalinan juga memiliki beberapa risiko yaitu intoksikasi ibu, abnormalitas denyut jantung janin, prolaps tali pusat, hiperstimulasi uterus, ruptur uteri, dan peningkatan risiko persalinan *section sesarea* (Wulandari, 2012). Terdapat dua metode dalam penatalaksanaan induksi persalinan yaitu secara mekanis dan farmakologis. Metode mekanis yaitu menggunakan dilatator higroskopik (*laminaria*) dengan menggunakan *ballon catheter* dan amniotomi. Induksi persalinan secara farmakologis yaitu menggunakan obat-obatan seperti oksitosin dan prostaglandin (Puspa, 2016).

Pada sebagian besar negara di Afrika obat yang disetujui digunakan sebagai induksi persalinan adalah oksitosin dan ergometrin. Penggunaan kedua obat ini dibatasi oleh sejumlah faktor. Pertama, memiliki sejumlah kontraindikasi dan efek samping yang berpotensi serius. Kedua, perlu diberikan secara intravena (melalui sistem infus yang diatur) atau intramuskular, dan idealnya disimpan dalam lemari

es. Semua kondisi ini sulit dipenuhi jika sumber daya yang dimiliki terbatas. Beberapa faktor tersebut menyebabkan kedua obat ini tidak selalu efektif karena dipengaruhi faktor lingkungan. Meskipun kedua obat tersebut efektif dalam merangsang kontraksi uterus, keduanya tidak memiliki efek langsung pada leher rahim. Hal ini berbeda dengan prostaglandin yang efektif di kedua tempat aksi dengan menginduksi kontraksi uterus dan pematangan serviks (Weeks *et al.*, 2005).

Menurut PIO Nas (2018), misoprostol diindikasikan sebagai obat untuk penanganan tukak lambung, tukak duodenum, dan tukak yang disebabkan karena penggunaan obat Antiinflamasi Nonsteroid (AINS). Misoprostol dikontraindikasikan kepada wanita yang merencanakan hamil atau wanita yang sedang hamil karena dapat menyebabkan peningkatan tonus uterin.

Pada sebagian besar negara, misoprostol belum diberikan lisensi atau label untuk digunakan pada kehamilan. Namun karena harga yang lebih murah, stabil pada suhu kamar, dan efektif dalam membantu meningkatkan kontraksi uterus menjadikan misoprostol digunakan secara umum dan digunakan secara tidak sesuai dengan informasi yang tertera pada label obat. Meskipun efektif menyebabkan kontraksi uterus, penggunaan misoprostol dosis tinggi dapat menyebabkan hiperstimulasi uterus dan ruptur uterus yang dapat membahayakan wanita hamil beserta janinnya (Alfirevic *and* Weeks 2010).

Sebuah studi di Jerman mengenai penggunaan misoprostol sebagai *off-label* untuk induksi persalinan, didapatkan hasil sebanyak 355 responden (66%) melaporkan menggunakan misoprostol untuk induksi persalinan dan 183 responden (34%) melaporkan tidak pernah menggunakan misoprostol untuk induksi persalinan. Alasan penggunaan misoprostol untuk induksi persalinan adalah terkait efektivitas (40%), dapat diterima dengan baik oleh pasien (35%), terbukti dengan baik dalam praktik klinis (35%), dan efektivitas biaya (32%). Alasan tidak menggunakan misoprostol sebagai induksi persalinan karena penggunaannya sebagai *off-label* (69%) dan ketidaksesuaian dalam pemberian legalitas (27%) (Voigt *et al.*, 2015).

Misoprostol merupakan analog prostaglandin E1 sintesis yang telah diresmikan FDA pada tahun 1985, sebagai obat penanganan ulkus peptikum akibat penggunaan obat antiinflamasi non-steroid karena bersifat sitoprotektif. Sifat lain yang dimiliki analog prostaglandin E1 sintesis adalah sebagai uterotropin dan uterotonin. Fungsi dari sifat uterotropin pada fase persalinan adalah prostaglandin menyebabkan perkembangan *gap junction* dan pematangan serviks, sedangkan sifat dari uterotonin pada fase persalinan adalah prostaglandin dapat menyebabkan terjadinya kontraksi uterus (Puspa, 2016).



## 2. Deksametason

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terdapat 16 persepan (0,77%) deksametason sebagai obat kategori *off-label* indikasi. Penggunaan deksametason pada penelitian ini dikategorikan *off-label* indikasi sebagai pematangan paru janin atau *lung maturity* pada kehamilan preterm (Shahzad *and* Umar 2016).

Proses persalinan pada wanita hamil secara preterm atau prematur berisiko memiliki masalah kesehatan seperti gangguan pada pernapasan pada bayi atau disebut RDS (*Respiratory Distress Syndrome*). RDS merupakan gangguan pernapasan pada bayi yang lahir secara preterm dan menyebabkan masalah kesehatan yang serius seperti cacat neonatal serta dapat menyebabkan kematian. Gangguan pernapasan yang terjadi pada bayi dapat disebabkan karena defisiensi surfaktan, abnormalitas perkembangan anatomi paru dan ketidakmatangan (*immaturity*) pada organ lain. Surfaktan adalah suatu campuran kompleks yang berasal dari lipid dan apoprotein yang berfungsi untuk menjaga stabilitas ketika bernapas dan mencegah kerusakan pada alveoli. Bayi prematur berisiko mengalami defisiensi surfaktan yang dapat menyebabkan terjadinya RDS. Volume paru-paru yang rendah pada saat ekspirasi berdampak pada tegangan permukaan menjadi tinggi. Hal tersebut menyebabkan terjadinya atelaktasis, ketidaksesuaian perfusi ventrikel dan akhirnya menyebabkan kegagalan pernapasan (Roberts *et al.*, 2017).

Menurut PIO Nas (2018), deksametason merupakan kortikosteroid yang memiliki efek supresi inflamasi dan gangguan alergi. Namun terdapat penelitian yang menyatakan pemberian deksametason pada wanita dengan risiko persalinan preterm dapat mengatasi insiden RDS (*Respiratory Distress Syndrome*) (Shahzad and Umar 2016).

Pengobatan steroid antenatal untuk wanita yang melahirkan prematur telah berevolusi sebagai pengobatan yang efektif untuk pencegahan RDS, mengurangi morbiditas, dan mortalitas neonatal dini. Steroid yang direkomendasikan untuk terapi antenatal adalah deksametason dan betametason. Tidak terdapat kontraindikasi signifikan untuk penggunaan steroid sebagai terapi profilaksis antenatal. Dalam *Cochrane* meta-analisis dari 18 RCT, yang dilakukan oleh *University of Oxford* pada tahun 2010 atas nama Asosiasi Epidemiologi Internasional dan diterbitkan di *Oxford Journals* 2010, ada bukti yang jelas bahwa terapi steroid antenatal efektif dalam mencegah kematian neonatal (pengurangan 31%) dan morbiditas (34% penurunan RDS) (Shahzad and Umar 2016).

Deksametason merupakan kortikosteroid yang berpotensi sebagai glukokortikoid dan memiliki sifat mineralokortikoid yang tidak bermakna. Deksametason sebagai glukokortikoid memiliki efek fisiologis pada paru seperti meningkatkan kemampuan volume paru, menurunkan tegangan permukaan vaskuler, serta memperbaiki struktur parenkim dan fungsi respirasi. Deksametason bersifat *long*

*acting glucocorticoids* yang mampu menembus plasenta dalam bentuk aktif yaitu *deksamethasone phosphate solution*. Mekanisme deksametason berpotensi mengatasi RDS berkaitan dengan efek yang dihasilkan dalam peningkatan sintesis fosfolipid surfaktan pada sel pneumosit tipe II serta meningkatkan perbaikan maturitas paru. Sintesis fosfolipid surfaktan membutuhkan enzim lipogenik yang diinduksi oleh kortikosteroid. Fungsi lain dari enzim lipogenik yang dihasilkan adalah menstimulasi produksi antioksidan dan protein surfaktan (Ayu and Sari, 2017).

### 3. Ondansetron

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terdapat 3 persepan (0,14%) ondansetron sebagai obat kategori *off-label* indikasi. Penggunaan ondansetron pada penelitian ini dikategorikan *off-label* indikasi sebagai terapi mual muntah pada kehamilan (Colvin *et al.*, 2013).

NVP (*Nausea and vomiting of pregnancy*) adalah suatu kondisi mual muntah yang terjadi pada masa kehamilan. Lebih dari 90% wanita hamil mengalami NVP dengan tingkat keparahan yang bervariasi (Ebrahimi, 2010). Tingkat keparahan mual muntah pada kehamilan dapat dikategorikan menjadi 3 yaitu ringan, sedang, hingga berat. Hiperemesis Gravidarum (HG) merupakan kejadian mual muntah berat yang membutuhkan perawatan karena dapat menyebabkan komplikasi serius bahkan kematian (Murdiana, 2016).

HG dapat menyebabkan ketidakseimbangan cairan dan elektrolit yang ditandai dengan muntah berkepanjangan selama masa kehamilan. Diagnosa mual muntah pada kehamilan bersifat klinis, meskipun penyebab mual muntah pada kehamilan jarang ditemui. Beberapa faktor yang diketahui dapat menyebabkan NVP yaitu sekresi hormon hCG (*Human Chorionic Gonadotropin*) berlebih, perubahan fisiologi sistem organ pada ibu hamil seperti gastrointestinal, peningkatan masa plasenta, infeksi bakteri *helicobacter pylori*, predisposisi genetik, multipara, dan riwayat HG (Ebrahimi, 2010).

Penatalaksanaan terapi pada wanita hamil harus memperhatikan risiko komplikasi yang akan terjadi pada wanita hamil dan janinnya, serta mencari bukti ilmiah yang mendukung ketepatan terapi yang diberikan (Mattison, 2013). Penelusuran bukti ilmiah penggunaan obat antiemetik pada wanita hamil dapat memberikan gambaran mengenai terapi yang ideal. Informasi yang mencakup ketepatan dosis, efikasi, serta keamanan terhadap wanita hamil dan janinnya perlu diperhatikan (Feghali *and* Mattison, 2011). Tatalaksana terapi mual muntah pada kehamilan berdasarkan NVP *Treatment Algorithm* (Arsenault 2002; NICE 2010; BNF 2015), obat yang digunakan meliputi doksilamin, piridoksin, prometazin, metoklopramid, ondansetron, dan hidrokortison. Perlu diperhatikan pada beberapa kasus, ranitidin diperlukan sebagai manajemen terapi dispepsia pada kehamilan (Institute of Obstetricians & Gynaecologists, 2015).

Menurut PIO Nas (2018), ondansetron diindikasikan sebagai penanganan mual muntah yang disebabkan kemoterapi dan radioterapi, serta pencegahan mual muntah setelah operasi. Namun terdapat penelitian menyatakan ondansetron dapat digunakan sebagai penanganan mual muntah pada kehamilan (Colvin *et al.*, 2013).

Ondansetron merupakan obat yang bekerja secara selektif pada reseptor antagonis 5-Hidroksi-Triptamin atau disebut reseptor 5-HT<sub>3</sub> dan bekerja pada aferen vagal saluran cerna. Pemberian antagonis serotonin dinilai efektif menurunkan kejadian mual muntah selama kehamilan (Ebrahimi, 2010). Mekanisme aksi ondansetron sebagai antagonis serotonin pada kasus NVP adalah dengan memblok aksi reseptor serotonin di usus halus, saraf vagus, dan *chemoreceptor trigger zone*. Mekanisme aksi tersebut akan menurunkan stimulasi *chemoreceptor trigger zone* dan aferen visceral dari pusat muntah di medula. Antagonis serotonin menjadi farmakoterapi pilihan dalam menangani gejala mual dan muntah yang disebabkan oleh berbagai penyebab karena sifatnya yang memblokade serotonin secara menyeluruh (Widiasari *et al.*, 2017).

Studi penelitian dilakukan oleh Murdiana (2016) mengenai tatalaksana terapi mual muntah pada kehamilan di salah satu rumah sakit kelas D. Pada penelitiannya didapatkan hasil 1,96% pemberian vitamin B6 (lini pertama) dan 27,4% pemberian ondansetron (lini ketiga) sebagai terapi mual muntah pada kehamilan. Pemberian

vitamin B6 atau piridoksin dan ondansetron sebagai terapi mual muntah pada kehamilan dinilai sesuai dengan rekomendasi ACOG (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*).

Sebuah penelitian yang dilakukan di Australia mengenai penggunaan ondansetron sebagai *off-label* indikasi dalam penanganan mual muntah selama masa kehamilan. Pada penelitian ini ondansetron yang digunakan sebagai lini kedua dalam pedoman hiperemesis gravidarum. Penggunaan ondansetron sebagai *off-label* pada kasus NVP terjadi luas. Banyaknya penggunaan ondansetron sebagai *off-label* dalam penanganan NVP menimbulkan kekhawatiran yaitu dampak negatif terkait kondisi kesehatan pasien, disamping harga ondansetron yang lebih mahal dibandingkan obat antiemetik lainnya (Colvin *et al.*, 2013).