

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Data Pasien

Hasil penelitian yang didapat setelah melakukan pengambilan data dari 320 sampel yang masuk kriteria inklusi menunjukkan bahwa geriatri dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari pada pasien geriatri jenis kelamin perempuan yaitu dengan jumlah laki-laki sebanyak 166 (51.88%) dan jumlah perempuan sebanyak 154 (48.13%). Berdasarkan kategori usia pasien menurut *World Health Organization* (WHO) 2012 rentang usia pasien yaitu antara usia 60 tahun 97 tahun yang terbagi dalam tiga kelompok yaitu lanjut usia (*elderly*), yaitu usia 60 sampai 74 tahun sebanyak 264 (82.50%), lanjut usia tua (*old*), yaitu usia 75 sampai 90 tahun sebanyak 52 (16.25%) dan usia sangat tua (*very old*), yaitu usia diatas 90 tahun sebanyak 4 (1.25%). Distribusi karakteristik data pasien berdasarkan jenis kelamin dan usia ditunjukkan dalam tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Data Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	166	51.88
Perempuan	154	48.13
Penggolongan Usia		
Lanjut Usia	264	82.50
Lanjut Usia Tua	52	16.25
Usia Sangat Tua	4	1.25

B. Distribusi Diagnosis Pasien

Berdasarkan pengambilan data pasien yang telah dilakukan pada bulan Maret 2018 - Juni 2018, dengan jumlah sampel sebanyak 320 pasien, data diagnosis diambil berdasarkan 20 diagnosis tertinggi pada pasien usia ≥ 60 tahun yang rawat inap pada tahun 2016 di RSUP Dr Sardjito. Distribusi diagnosis pasien dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Distribusi Diagnosis Pasien

Diagnosis	Jumlah	Persentase (%)
<i>Essensial (Primary) Hypertension</i>	42	13.13
<i>Non-Insulin Dependent DM</i>	31	9.68
<i>Sepsis, Unspecified</i>	27	8.44
<i>Acute Renal Failure, Unspecified</i>	24	7.50
<i>Urinary Tract Infection</i>	23	7.19
<i>Atherosclerotic Heart Disease</i>	22	6.88
<i>Malignant Neoplasm Of Ovary</i>	20	6.25
<i>Pneumonia Unspecified</i>	19	5.94
<i>Malignant Neoplasm, Cervix Uteri</i>	18	5.63
<i>Congestive Heart Failure</i>	15	4.69
<i>Malignant Neoplasm, Breast</i>	12	3.75
<i>Malignant Neoplasm, Bronchus</i>	11	3.43
<i>Cerebral Infraction</i>	9	2.81
<i>Hypertensi Renal Disease</i>	8	2.50
<i>Dyspepsia</i>	7	2.19
<i>Hypertensi Heart Disease</i>	7	2.18
<i>Pain, Unspecified</i>	7	2.18
<i>Chronic Kidney Disease Stage 5</i>	6	1.88
<i>Other and unspecified Chirosis Of Liver</i>	6	1.88
<i>Hiperkalemia</i>	6	1.88
Total	320	100

Dari tabel 4 dapat diketahui bahwa penyakit yang paling banyak pada penelitian ini, dari 320 sampel yang masuk dalam kriteria inklusi adalah *Essensial (Primary) Hypertension* sebanyak 13.13%, dan tertinggi kedua adalah *Non-Insulin Dependent DM* sebanyak 9.68%.

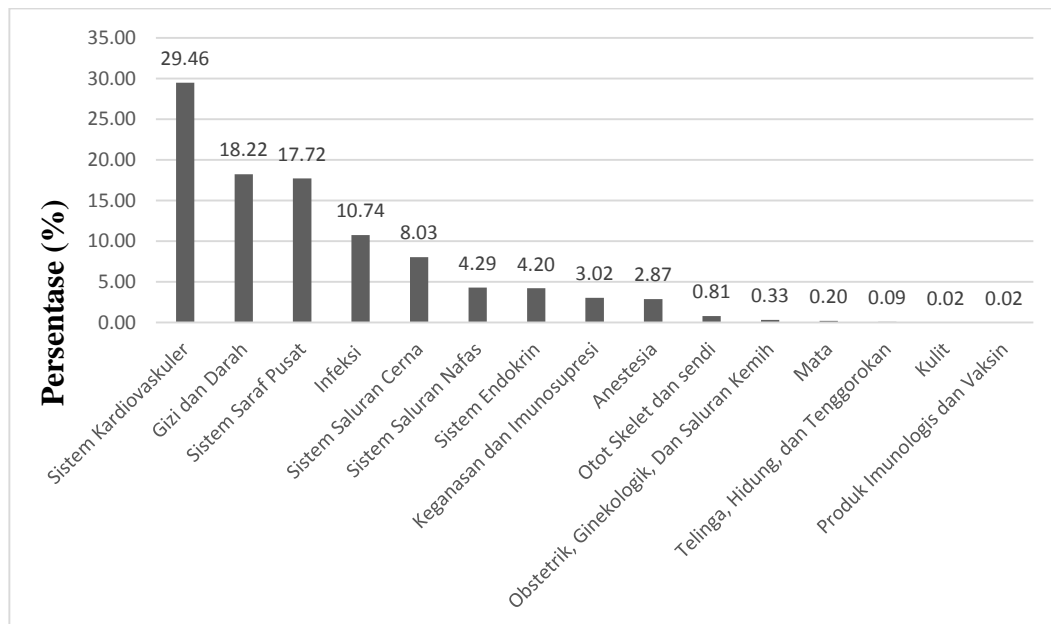
Essensial (Primary) Hypertension atau hipertensi primer merupakan kategori hipertensi yang paling banyak terjadi pada kebanyakan pasien hipertensi daripada hipertensi golongan lainnya yaitu sebanyak 90-95% (Sutomo,2008). *Non-Insulin Dependent DM* atau yang biasa dikenal dengan diabetes mellitus type 2. Menurut *International Diabetes Federatin (IDF)* pada tahun 2012 dari 371 jiwa yang menderita diabetes 90% diantaranya adalah diabetes mellitus type 2, sedangkan menurut hasil riset kesehatan dasar pada tahun 2008 prevalensi diabetes mellitus tipe 2 adalah 57% dari total pasien yang mengalami diabetes (Fatimah,2015).

Penyakit Tidak Menular (PTM) merupakan penyakit yang cukup tinggi dan angka kematian akibat penyakit tidak menular terus meningkat dari 37% pada tahun 1990 menjadi 71% pada tahun 2014. Masalah ini menjadi sangat serius khususnya untuk penyakit hipertensi yang diderita oleh 42.1 juta penduduk dan diabetes yang diderita oleh 9 juta penduduk. Dari seluruh total penduduk yang menderita hipertensi dan diabetes hanya 30% yang terdeteksi/terdiagnosa dan 70% belum terdeteksi/terdiagnosa. Hal ini menjadi masalah serius yang dihadapi oleh tenaga kesehatan dan pemerintah dalam penanggulangan penyakit tidak menular (DepKes, 2016).

Penyakit tidak menular atau penyakit degeneratif banyak terjadi pada geriatri. Hal ini dikarenakan pada geriatri terjadi perubahan metabolisme tubuh yang ditandai penurunan produksi hormon yang menurun. Salah satu hormon yang berperan penting adalah leptin, yang berfungsi untuk memetabolisme lemak di tubuh (Pusparini, 2007). Hal ini mengakibatkan lemak cenderung menumpuk pada geriatri. Lemak yang menumpuk tersebut sangat berbahaya pada geriatri selain menyebabkan obesitas, lemak juga akan menempel dan menyumbat pembuluh darah. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah dan juga terganggunya metabolisme tubuh pada geriatri (Handajani *et al*,2009). Pada penambahan usia, tubuh juga resisten terhadap hormon insulin, sehingga pada geriatri terjadi penurunan kemampuan dalam memetabolisme glukosa. Hal ini juga dikarenakan pelepasan insulin dari sel beta pankreas berkurang dan melambat. Pada geriatri secara umum hampir 80% prevalensi adalah diabetes melitus tipe 2 (Hananta *et al*, 2011).

C. Distribusi Golongan Obat

Sebanyak 4572 peresepan obat yang diberikan kepada 320 pasien geriatri selama rawat inap tahun 2016 di RSUP Dr. Sardjito dikelompokkan dalam penggolongan obat berdasarkan kelas terapi yang terdapat dalam PIONAS 2018. Penggolongan obat dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Golongan Obat Pasien

Berdasarkan gambar 4 terdapat 15 golongan obat yang diberikan pada pasien geriatri. Dapat diketahui bahwa peresepan obat yang paling banyak adalah golongan obat sistem kardiovaskuler sebanyak 29.46% dan golongan obat yang banyak digunakan selanjutnya adalah gizi dan darah sebanyak 18.22%.

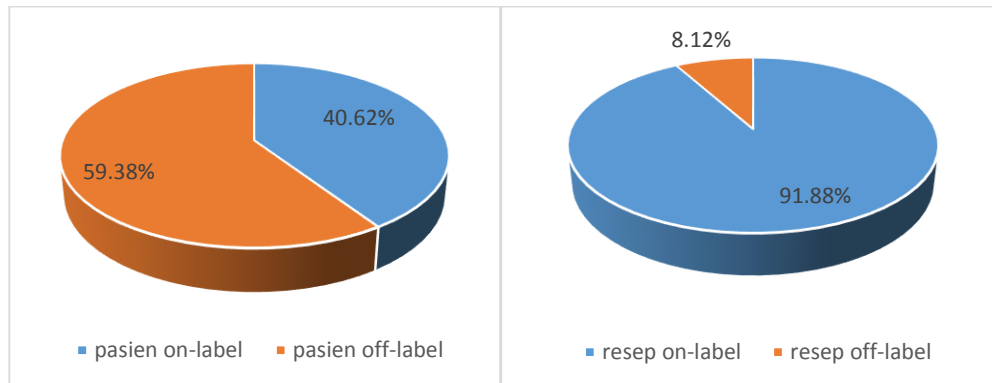
Berdasarkan data WHO tahun 2016 penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian utama pada kategori penyakit tidak menular, yaitu sebanyak 37% dari seluruh kematian yang disebabkan oleh penyakit tidak menular. Penyakit kardiovaskular juga merupakan penyebab kematian terbesar pada usia 65 tahun keatas (Hanum *et al*, 2017). Pada penelitian ini berdasarkan hasil distribusi diagnosis pasien, penyakit yang masuk kedalam kategori penyakit kardiovaskular adalah penyakit hipertensi primer dengan persentase sebesar 13.13%, kemudian *Atherosclerotic Heart*

Disease sebesar 6.88%, selanjutnya yaitu hipertensi sekunder *Hypertensi Renal Disease* sebesar 2.50% dan *Hypertensi Heart Disease* sebesar 2.18%. Hipertensi juga termasuk komorbid utama pada penyakit kardiovaskuler yaitu sebesar 45.16% dan juga merupakan faktor resiko utama pada penyakit jantung koroner akut (Malhotra *et al*, 2013).

Kurang terwakilnya dalam uji klinis pra-pemasaran dan keamanan dalam terapi pada geriatri, tidak mengherankan bahwa pemberian *off-label* masih sangat umum dilakukan. Hal ini diperparah dengan sulitnya mengetahui tanda dan gejala pada pasien yang lebih tua dikarenakan kondisi kesehatan yang kompleks (Jackson *et al*, 2012). Sebuah penelitian yang dilakukan pada 75 pasien dengan usia 58-102 tahun pada bangsal geriatri Belanda, obat *off-label* yang banyak diberikan adalah obat golongan antikonvulsan terutama untuk pengobatan delirium (37.1%), benzodiazepin (14.5%), diuretik (11.3%), dan spironolakton pada *cardiac failure* dan mineral kortikoid (11.3%) hanya untuk hipotensi ortostatik (Dautzenberg *et al*, 2009).

D. Identifikasi Peresepan Obat *Off-Label* Indikasi

Dari sebanyak 4572 peresepan obat, didapatkan hasil persentase penggunaan obat *off-label* indikasi sebanyak 371 (8.12%) pada 190 pasien (59.38%). Hasil identifikasi tersebut dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Persentase Penggunaan Obat *Off-Label* Indikasi.

Praktik pemberian obat *off-label* indikasi umum dalam populasi lanjut usia (geriatri). Meskipun data indikasi belum didukung oleh produsen yang membuat namun pemberian obat *off-label* dapat dilakukan dengan didukung oleh data ilmiah yang kuat. Peresepan *off-label* dengan bukti yang tidak pasti juga lebih banyak ditemukan pada pasien ≥ 65 tahun (67–86%) daripada pasien dengan umur 18-64 tahun (44%–73%) (Jackson *et al*, 2012). Penelitian lainnya yaitu Hames *and* Wynne (2001), melaporkan bahwa sebanyak 81% pasien yang dirawat di bangsal geriatri di Newcastle, UK, mendapatkan obat *off-label*. Hasil penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa peresepan obat *off-label* indikasi banyak diberikan pada 94 pasien lansia dengan usia rata-rata 82.6 tahun dan rata-rata perawatan selama 60 hari. Hal ini dikarenakan kurangnya dokumentasi pada rekomendasi dosis maksimal dan durasi perawatan yg merupakan poin potensial dalam pemberian obat *off-label* (Mosimann *et al*, 2015).

Hasil dari penelitian selanjutnya adalah penjelasan mengenai obat-obat yang merupakan obat *off-label* indikasi. Berikut adalah jenis obat yang masuk ke dalam kategori obat *off-label* indikasi yang terdapat dalam tabel 5.

Tabel 5. Obat Off-Label Indikasi

Nama Obat	Indikasi On-label	Indikasi Off-label	Jumlah Peresepan	Persentase (%)
Ranitidin	Tukak lambung dan tukak duodenum, refluks esofagitis.	<i>Stress ulcer prophylaxis</i>	62	1.36
Sukralfat	Tukak lambung dan tukak duodenum	<i>Stress ulcer prophylaxis</i>	23	0.50
Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol	Tukak duodenum dan tukak lambung ringan.	<i>Stress ulcer prophylaxis</i>	107	2.34
Ondansetron	Mual dan muntah akibat kemoterapi dan radioterapi	Anti emetik pada rawat inap dan gastroparesis	23	0.50
Domperidon	Anti emetik kemoterapi	Anti emetik pada rawat inap dan gastroparesis	10	0.22
Seftriakson	Infeksi berat & resisten bakteri Gr + & Gr – pada saluran napas, tulang & sendi, intra abdomen, kulit.	Pencegahan infeksi pasien rawat inap	34	0.74
Sildenafil	Pengobatan disfungsi ereksi	Hipertensi pulmonal arteri	1	0.02
Fenitoin	Anti aritmia dan epilepsi	Nyeri Neuropati	11	0.24
Deksametason	Supresi inflamasi dan gangguan alergi	Mencegah mual dan muntah akut pada kemoterapi	49	1.07
5 Fluorouracil	Terapi paliatif kanker payudara, saluran cerna.	Terapi kanker Serviks uteri dan paru	10	0.22
Gemcitabin	Terapi kanker paru dan pankreas	Terapi kanker payudara	2	0.04
Dosetaksel	Terapi tambahan pada kanker payudara	Terapi kanker paru	2	0.04
Paklitaksel	Terapi pilihan pertama kanker ovarium	Terapi kanker serviks uteri dan kanker paru	5	0.11
Karboplatin	Terapi kanker ovarium, serviks dan salurn kemih	Terapi kanker payudara dan kanker paru	6	0.13
Sisplatin	Terapi kombinasi kanker ovarium dan testis	Terapi kanker serviks uteri dan kanker paru	26	0.58
Jumlah			371	8.12%

1. *Stress Ulcer Prophylaxis*

Hasil dari data obat *off-label* indikasi didapatkan beberapa obat yang digunakan untuk *stress ulcer prophylaxis* yaitu ranitidin 1.36%, lansoprazol, omeprazol, dan pantoprazol 2.34%, dan yang terakhir yaitu sukralfat 0.50%. Berdasarkan PIONAS ranitidin merupakan obat sistem saluran cerna golongan antagonis reseptor-H₂ yang digunakan untuk mengobati tukak lambung dan duodenum dengan cara menghambat reseptor histamin-H₂ untuk mengurangi sekresi asam lambung. Berikutnya untuk golongan penghambat pompa proton yaitu lansoprazol, omeprazol, dan pantoprazol yang bekerja mengurangi sekresi asam lambung yang berlebih dengan cara menghambat sistem enzim adenosin trifosfatase hidrogen-kalium (pompa proton) dari sel parietal lambung. Ketiga obat ini juga digunakan untuk mengobati tukak lambung dan duodenum serta refluks GERD. Obat yang digunakan sebagai *stress ulcer prophylaxis* yang terakhir yaitu sukralfat yang merupakan golongan kelator dan senyawa kompleks yang bekerja dengan cara melapisi mukosa lambung dari asam pepsin.

Menurut *Practice Management Guidelines For Stress Ulcer Prophylaxis* 2008 terdapat beberapa kategori pasien yang memerlukan *prophylaxis therapy* yaitu:

- a) Rekomendasi tingkat 1: semua pasien dengan *mechanical ventilation*, gangguan pembekuan darah, trauma kepala berat, dan luka bakar yang luas.
- b) Rekomendasi tingkat 2 : semua pasien ICU yang mengalami trauma multi organ dan sepsis berat.

- c) Rekomendasi tingkat 3 : semua pasien ICU yang mengalami syok dan semua pasien yang memerlukan terapi steroid dosis tinggi.

Berdasarkan kategori pasien yang memerlukan *prophylaxis therapy* menurut *Practice Management Guidelines For Stress Ulcer Prophylaxis 2008*, pada penelitian ini seluruh pasien memerlukan bantuan ventilasi mekanik >48 jam perawatan. Berdasarkan kategori tersebut maka pasien masuk ke dalam rekomendasi tingkat 1 yang memerlukan *prophylaxis therapy*.

Penggunaan obat *off-label* indikasi yang paling umum digunakan adalah obat *gastrointestinal*, dan yang paling banyak diberikan yaitu untuk *stress ulcer prophylaxis* dan *gastric motility*. Obat yang paling banyak digunakan untuk *stress ulcer prophylaxis* adalah penghambat pompa proton dan yang kedua adalah antagonis reseptor-H₂ (Barletta *et al*, 2015).

Stress ulcer merupakan gastritis yang diinduksi oleh stres sehingga mengakibatkan erosi mukosa lambung dan pendarahan permukaan mukosa. Hal ini terjadi pada pasien dengan kondisi kritis atau pasien yang berada dalam kondisi stres fisiologis yang ekstrim (Clarke, 2015). Stres dengan komplikasi pada mukosa lambung merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien kritis yang dirawat di *Intensive Care Unit (ICU)*. Hal tersebut merupakan penyebab resiko pendarahan pada *gastrointestinal* sehingga *stress ulcer prophylaxis* sangat direkomendasikan pada pasien yang memiliki resiko tinggi dan juga mendapatkan ventilasi mekanis > 48 jam.

Penggunaan penghambat pompa proton dan antagonis reseptor-H2 sangat efektif untuk mencegah pendarahan pada gastrointestinal (Buendgens, 2016).

Di Indonesia terapi yang paling banyak digunakan dan paling efektif untuk pengobatan *stress ulcer* adalah golongan penghambat pompa proton, dan yang paling sering digunakan adalah omeprazol dan pantoprazol. Penelitian yang dilakukan di RS Bethesda Yogyakarta, meneliti efektivitas penggunaan omeprazol dan pantoprazol pada 76 pasien yang mengalami *Stress ulcer* dengan kriteria mayor minimal satu yaitu koagulopati atau penggunaan ventilasi mekanik > 48 jam atau dengan dua kriteria minor yaitu cedera tulang belakang, *multiple trauma*, dan gagal organ. Penelitian menggunakan pengobatan golongan penghambat pompa proton yaitu omeprazol dan pantoprazol. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa pada penggunaan omeprazol dan pantoprazol tidak ada perbedaan signifikan dalam efektivitas terapi stress ulcer pada pasien (Sukengtyas *et al*,2017).

Pada tahun 2002 *National Survey Of Level I Trauma Centers* melaporkan bahwa penggunaan antagonis reseptor H2 dan sukralfat merupakan agen pilihan terapi dalam pencegahan *stress ulcer* dengan masing-masing penggunaan sebanyak 71% dan 25% dari seluruh terapi yang diberikan. Selain itu penggunaan penghambat pompa proton belum memiliki bukti yang cukup kuat sehingga hanya 3% penggunaan saja sebagai pilihan terapi. Terapi ini diberikan <12 jam saat pasien berada dirumah sakit dan mendapatkan hasil yang signifikan untuk mengurangi resiko pendarahan pada *gastrointestinal* sebanyak >3g/dl (Spirt and Stanley, 2006).

2. Anti Emetik Pada Rawat Inap dan Gastroparesis

Pada penelitian ini ditemukan penggunaan obat *off-label* indikasi yaitu ondansetron sebagai anti mual dan muntah pada rawat inap dan domperidon sebagai anti mual dan muntah pada gangguan lambung (gastroparesis). Ondansetron sebanyak 0.50% dan domperidon sebanyak 0.22%. Menurut PIONAS ondansetron merupakan golongan Antagonis 5-HT₃, yang bekerja menghambat reseptor 5-HT₃ di saluran cerna dan sistem saraf pusat. Sedangkan domperidon merupakan antagonis dopamin yang bekerja pada *chemoreseptor trigger zone* yang digunakan untuk menghilangkan mual dan muntah terutama mual dan muntah yang disebabkan sitotoksik. Kedua obat ini berdasarkan PIONAS diindikasikan hanya terbatas sebagai obat mual dan muntah akibat kemoterapi.

Mual merupakan sensasi yang dirasakan untuk segera memuntahkan sesuatu, sedangkan muntah merupakan pengosongan isi lambung yang disertai dengan kontraksi perut dan otot-otot dada. Mual dan muntah dapat menjadi mengkhawatirkan serta dapat menyebabkan komplikasi dari yang sepele menjadi serius seperti dehidrasi, gangguan pernafasan dan kerusakan esofagus (Quigley *et al*, 2001). Pusat muntah menerima masukan *afferent* dari berbagai sumber termasuk *chemoreseptor trigger zone* (CTZ) serta impuls langsung dari saluran cerna (Bork *et al* 2011).

Sejak tahun 1991 penggunaan ondansetron pertama kali, persepsian ondansetron di luar pedoman telah dilaporkan sebanyak 26%. Persepsian ondansetron di luar persetujuan FDA sebagai anti mual dan muntah *off-label* indikasi sebanyak

90.2% pada bangsal dewasa. Meskipun demikian ondansetron merupakan pilihan pertama sebagai antimual dan muntah awal perawatan yang mana lebih baik dalam mengatasi mual dan muntah daripada golongan lainnya (Hartley *et al*, 2013).

Sebuah penelitian oleh Ortiz *et al* (2015) menyatakan bahwa dari total 64 pasien yang diberi perlakuan, pasien yang paling banyak diberikan obat domperidon adalah pasien dengan penyakit gastroparesis diabetes yaitu sebanyak 29 orang (45%) dan gastroparesis diabetes idiopati 23 orang (36%). Hasil dari penelitian tersebut, sebanyak 73% pasien kronis yang menerima pengobatan domperidon dosis tinggi telah menunjukkan data klinis dalam perbaikan mual dan muntah. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa domperidon aman dan efektif dalam pengobatan pasien dengan mual dan muntah, terutama karena gejala gastrointestinal.

2. Antibiotik Profilaksis Rawat Inap

Pada penelitian ini ditemukan penggunaan antibiotik profilaksis rawat inap yaitu seftriakson sebesar 0.74%. Seftriakson menurut PIONAS merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri. Antibiotik ini memiliki aktivitas yang luas sehingga dapat bekerja pada bakteri gram positif maupun gram negatif. Antibiotik ini digunakan sebagai obat infeksi berat & resisten bakteri gram positif & gram negatif pada saluran nafas, tulang & sendi, intra abdomen, kulit.

Penggunaan antibiotik profilaksis menurut Panduan Penggunaan Antimikroba Profilaksis dan Terapi tahun 2017 menyatakan bahwa seftriakson dapat diberikan

sebagai antibiotik profilaksis pada pasien dengan faktor resiko tinggi seperti geriatri, pediatri, ibu hamil, pasien kritis yang dirawat di *Intensive Care Unit (ICU)* serta pasien yang mendapatkan bantuan ventilasi mekanis > 48 jam. Pada penelitian ini populasi pasien adalah pasien geriatri yang menerima bantuan ventilasi mekanik selama perawatan.

Infeksi nosokomial yang tinggi di rumah sakit memicu penggunaan antibiotik profilaksis yang cukup tinggi. Faktor komorbid secara signifikan mempengaruhi terjadinya poli-farmasi pada lansia yang dikarenakan penuaan dan perubahan fisiologi. Perubahan fisiologi pada lansia menyebabkan mudahnya terkena infeksi. Hal inilah yang menyebabkan penggunaan antibiotik sistemik sebagai pencegahan infeksi sangat tinggi digunakan pada lansia yaitu 82.5% (Sarwar *et al*, 2017). Sehingga sebuah penelitian (Malhotra *et al*, 2013) menyatakan bahwa sekitar 116 (74%) pasien menerima resep antibiotik. Terlalu tinggi tingkat keparahan penyakit mungkin menjadi alasan utama dalam penggunaan antibiotik profilaksis setelah 48 jam perawatan.

Penggunaan antibiotik seftriakson digunakan paling tinggi sebagai antibiotik profilaksis untuk pasien pada bangsal pengobatan darurat (76.66%). Hal ini untuk mengurangi resiko infeksi yang terjadi dan juga mengurangi penggunaan tes kultur-sensitivitas bakteri yang memerlukan waktu 48-72 jam. Tetapi yang lebih penting penggunaan antibiotik spektrum luas adalah mempersempit terapi setelah hasil kultur yang dilakukan dan mengurangi resistensi karena pemberian antibiotik yang tidak disengaja. Pemberian antibiotik lebih awal pada pasien dengan resiko tinggi terbukti

mengurangi angka kematian dan meningkatkan kualitas hidup pasien (V *et al*,2017). Penelitian lainnya juga menemukan penggunaan antibiotik profilaksis sebesar 21.78% yang diberikan dalam waktu 24 jam perawatan mengingat tingkat keparahan penyakit pasien. Pemberian antibiotik profilaksis dipercayai menyediakan bantuan cepat dalam pengobatan penyakit (Cheekavolu *et al*, 2011).

3. Hipertensi Pulmonal Arteri

Pada penelitian ini ditemukan sildenafil untuk penggunaan sebagai anti hipertensi pulmonal yaitu sebesar 0.02%. Menurut PIONAS sildenafil digunakan untuk pengobatan disfungsi ereksi dengan cara menghambat enzim *phosphodiesterase-5* (PDE5) dan meningkatkan guanosin monofosfat siklik cGMP untuk merelaksasi otot polos sehingga melancarkan aliran darah.

Hipertensi pulmonal merupakan peningkatan vaskuler paru akibat dari peningkatan arteri pulmonalis atau peningkatan tekanan arteri dan vena pulmonalis sebanyak ≥ 25 mmHg saat istirahat atau ≥ 30 mmHg saat beraktivitas. Penggunaan sildenafil pada hipertensi pulmonal dewasa sudah umum dilakukan. Hal ini karena pemberian sildenafil oral dosis rendah terbukti efektif mengurangi tekanan pulmonal dan menurunkan resiko hipertensi pulmonal kritis tanpa resiko hipertensi pulmonal *rebound* (Prawira *and* Yanuarso, 2016).

Penelitian selanjutnya yang meneliti tentang *Sildenafil and Iloprost in Pulmonary Hypertension* membuktikan bahwa pasien dengan hipertensi pulmonal yang memburuk dan gagal terapi menggunakan iloprost Inhalasi dapat diselamatkan

menggunakan pengobatan pengganti dengan sildenafil oral. Terlebih lagi, tidak ada efek samping yang serius dari regimen terapi ini termasuk kontrol oftalmologik yang dilakukan karena diduga PDE5 meningkatkan efek pada retina. Meskipun demikian mengingat tingkat keparahan penyakit dari kelompok pasien, tingkat kematian pada penelitian ini sangat rendah (Ghofrani *et al*, 2003).

4. Nyeri Neuropati

Pada penelitian ini ditemukan fenitoin sebesar 0.24% yang merupakan obat anti epilepsi yang digunakan sebagai anti nyeri neuropati secara *off-label* indikasi. Menurut PIONAS penggunaan fenitoin sebagai anti epilepsi merupakan golongan hidantoin yang bekerja dengan cara menghambat kanal Na^+ sehingga masuknya ion Na^+ ke dalam membran berkurang dan menghambat terjadinya potensial aksi oleh depolarisasi yang terus menerus. Penggunaan *off-label* antikonvulsan yang paling umum adalah pada neurologis dan psikiatri, rematik dan gangguan fungsi ginjal. Pada kasus neurologis, penggunaan obat antikonvulsan *off-label* digunakan pada kasus nyeri neuropati, stroke, trigeminal neuralgia, sefalgia, dan petit mal (Rahajeng *et al*, 2018).

Nyeri neuropati merupakan nyeri yang diakibatkan oleh saraf yang rusak, hal ini berbeda dengan nyeri yang diakibatkan oleh kerusakan saraf yang sehat contohnya terjatuh atau tersayat pisau. Sebuah uji *Randomized Clinical Trials* pada fenitoin sebagai obat nyeri neuropati dilakukan pada terapi nyeri neuropati diabetes dan nyeri neuropati lainnya. Hasil penelitian menunjukkan pengurangan nyeri yaitu 2.1 dari skala

1.5-3.6 yang mana hasil tersebut menunjukkan efektivitas fenitoin dalam pengurangan nyeri pada nyeri neuropati akut (Backonja, 2002).

Penelitian yang dilakukan pada pasien yang menderita nyeri neuropati diabetes dengan menggunakan fenitoin krim 5%-10% dengan onset kerja krim 30 menit. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa penggunaan fenitoin krim sebagai terapi nyeri neuropati diabetes dapat mengurangi rasa nyeri sepenuhnya, tanpa efek samping dan tolerabilitas yang baik (Kopsky *and* Keppel, 2017). Penelitian lainnya *Randomized, Double-Blinded* yang dilakukan pada 20 pasien yang mengalami nyeri neuropati diberikan infus fenitoin intravena dibandingkan dengan placebo (*saline* 0.9%). Hasil dari penelitian tersebut setelah diberikan infus selama 7 hari, tidak ada perbedaan skor pengurangan nyeri pada penggunaan plasebo, namun pada fenitoin terjadi pengurangan yang signifikan dalam mengurangi nyeri neuropati akut dan ada peningkatan dalam kualitas hidup pasien (McCleane, 1999).

5. Pencegahan Mual Dan Muntah Akut Pada Kemoterapi

Pada penelitian ini deksametason digunakan sebagai pencegahan mual dan muntah akut pada kemoterapi dengan persentase 1.07%. Menurut PIONAS dexamethasone bekerja dengan cara menembus membran sel sehingga membentuk suatu kompleks steroid-protein reseptor. Kompleks steroid-protein reseptor ini akan berikatan dengan kromatin DNA dan menstimulasi transkripsi mRNA yang merupakan bagian dari proses sintesa protein sebagai anti inflamasi, dan juga menekan migrasi neutrofil serta

mengurangi produksi prostaglandin (senyawa yang berfungsi sebagai mediator inflamasi), dan menyebabkan dilatasi kapiler.

Kemoterapi dan radioterapi merupakan standar tetap dalam pengobatan kanker, namun penggunaan kedua metode pengobatan tersebut tetap memiliki efek samping yang tidak bisa dihindari yaitu mual dan muntah akibat obat yang digunakan. Mual dan muntah akibat obat sitostatika pada kemoterapi mempengaruhi neurotransmitter dan reseptor pada pusat muntah (*vomiting center*). Neurotransmitter yang berpengaruh pada mual dan muntah akibat kemoterapi adalah substansi P dan serotonin atau *5-hidroxytriptamin* (5-HT₃), sedangkan reseptor yang terkait dengan neurotransmitter serotonin dan substansi P adalah reseptor *5-hidroxytriptamin* (5-HT₃) dan *neurokinin-1* (NK-1) (Shinta *et al*, 2016).

Mekanisme deksametason dalam mengurangi mual dan muntah pada kemoterapi dalam beberapa penelitian masih belum jelas, akan tetapi penggunaan deksametason sebagai anti inflamasi melalui tindakan kompleks selama kemoterapi dalam menghambat produksi mediator inflamasi dapat mengurangi keparahan mual dan muntah akibat kemoterapi. Mekanisme kerja deksametason dalam mengurangi keparahan mual dan muntah akibat kemoterapi dengan cara kompleks steroid-protein dengan memutus ikatan substansi P pada reseptor NK-1 sehingga tidak menghasilkan neurotransmitter yang mana akan memicu muntah (Chu *et al*, 2014).

Meskipun penggunaan reseptor 5HT₃ sebagai anti emetik, penggunaan kortikosteroid tetap berperan dalam membantu mengoptimalkan penggunaan anti

emetik dalam terapi onkologi. Kortikosteroid baik deksametason maupun metil Prednisolon dalam terapi tunggal ataupun kombinasi dengan anti emetik menghasilkan efek yang efektif pada pasien yang menerima rejimen kemoterapi untuk pengobatan berbagai jenis kanker (Grunberg, 2006).

Penelitian lainnya menyatakan bahwa penggunaan metil prednisolon dan deksametason selama bertahun-tahun terbukti aman dan efektif sebagai monoterapi atau kombinasi dengan anti emetik lain dalam manajemen pasien dengan *Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting* (CINV). Pada pasien dewasa dengan resiko mual dan muntah yang tinggi pada terapi radiasi harus diberikan kombinasi antara obat antagonis 5HT3 dan deksametason sebelum dilakukan fraksi radioterapi (Hesketh *et al*, 2017).

Penelitian lainnya juga membandingkan antara penggunaan antagonis 5HT3 monoterapi dengan kombinasi antagonis 5HT3 dan metil prednisolon atau deksametason. Hasil dari 50 pasien yang menerima kemoterapi dosis tinggi dengan atau tanpa radiasi transplantasi sel punca menunjukkan bahwa antagonis 5HT3 dan deksametason memberikan pengurangan pada mual dan muntah akut yang lebih baik dari pada antagonis 5HT3 tunggal dengan hasil perbandingan 100% berbanding 63.2% (Matsuoka *et al*, 2003).

6. Terapi Kanker

Pada penelitian ini ditemukan beberapa peresepan *off-label* yang digunakan untuk pengobatan kanker, seperti 5-fluorouracil untuk terapi kanker serviks uteri

(0.22%), sisplatin (0.58%) dan paklitaksel (0.11%) yang digunakan untuk terapi kanker serviks uteri dan kanker paru, kemudian ada karboplatin (0.13%) yang digunakan untuk pengobatan kanker payudara dan kanker paru, gemsitabin (0.04%) yang digunakan untuk kanker payudara dan dosetaksel HCl (0.04%) yang digunakan untuk kanker paru.

Selama empat dekade angka kejadian dan kematian akibat karsinoma leher rahim (serviks uteri) di Amerika Serikat menurun 70%-75%. Pada studi yang telah dilakukan penggunaan paklitaksel sebagai terapi kanker serviks uteri telah menunjukkan respon pada sel kanker sebesar 14%-17%, sedangkan sisplatin lebih banyak dievaluasi pada karsinoma serviks sebagai terapi tunggal yang mana sisplatin dosis 100 mg/m² telah terbukti memiliki aktivitas respon yang lebih tinggi yaitu 31% daripada penggunaan sisplatin dengan dosis 50 mg/m² dengan respon hanya 21% (Lopez A *et al*, 2005). Penggunaan 5-fluorouracil dan sisplatin secara kombinasi pada kanker serviks uteri mempunyai efek yang lebih efektif dibandingkan penggunaan 5-fluorouracil tunggal. Kombinasi kedua obat ini juga mengurangi sakit akibat progresi pada panggul yaitu 25%-30% dan pengurangan resiko kematian sebanyak 26% (Whitney *et al*, 1999).

Pengobatan kanker payudara secara *off-label* indikasi pada penelitian ini menggunakan karboplatin dan gemsitabin HCl, yang mana gemsitabin HCl telah digunakan secara *on-label* oleh FDA pada tahun 2004 sebagai terapi kanker payudara, namun obat tersebut belum terdaftar secara *on-label* di Indonesia menurut PIONAS. Dalam sebuah penelitian penggunaan karboplatin tunggal pada kanker payudara

metastasis yang belum diterapi menghasilkan respon 20%-35%, sedangkan pada penelitian fase II penggunaan karboplatin kombinasi dengan paklitaksel dapat ditoleransi dengan baik pada kanker payudara metastasis dengan respon 53%-62% hal ini lebih efektif daripada penggunaan karboplatin tunggal (Perez, 2004).

Penelitian menggunakan gemitabin HCl sebagai terapi kanker payudara dengan cara *gemitabin-resistant cells* atau membuat sel kanker resisten terhadap gemitabin. Hal ini dihasilkan oleh paparan secara bertahap selama 12 bulan dengan konsentrasi awal 12 nm dan dipaparkan secara berulang dan konsentrasi yang terus meningkat secara bertahap. Konsentrasi akhir adalah 60 μm , hasil dari proses ini menghasilkan sel kanker payudara yang resisten terhadap gemitabin (Ou *et al*, 2014).

Permasalahan tentang kanker paru merupakan masalah kesehatan yang masih sulit diatasi, karena kanker jenis ini merupakan penyebab kematian utama pada penderita kanker diseluruh dunia (Putra *et al*, 2015). Pada sebuah penelitian yang melakukan pemberian dosetaksel secara acak terhadap 373 pasien dibandingkan dengan regimen kontrol yaitu vinorelbine atau ifosfamide. Penelitian tersebut menghasilkan tingkat respon keseluruhan pada dosetaksel sebesar 6.7%-10.8% yang mana hasil tersebut jauh lebih tinggi dibandingkan dengan tingkat respon regimen kontrol yang hanya sebesar 0.8% (Fossella *et al*, 2000) .

Penelitian lainnya dilakukan pada pasien *Non-Small-Cell-Lung-Cancer(NSCLC)* menggunakan kombinasi terapi antara karboplatin dan paklitaksel menunjukkan hasil yang baik dalam mengatasi efek samping yang timbul. Kombinasi

kedua obat ini menunjukkan bahwa paklitaksel dapat menghasilkan efek *myeloprotective* yang mana dapat melawan efek trombositopenia yang disebabkan oleh karboplatin. Selain efek tersebut kombinasi kedua obat ini menaikkan tingkat respon terapi sebesar 62% dan tingkat kelangsungan hidup meningkat 54% dalam satu tahun. Dosis paklitaksel yang disarankan adalah pemberian infus 175 mg/m² selama 24 jam atau 225 mg/m² dalam infus bolus selama 2-3 jam, sedangkan karboplatin ditargetkan untuk mencapai AUC 6-7 (Belani, 2015).

Penelitian tentang penggunaan sisplatin sebagai terapi kanker paru menyatakan bahwa penggunaan sisplatin dosis rendah memiliki aktifitas anti neoplastik bila dikombinasikan dengan agen kemoterapi lain. Sehingga pada penelitian tersebut penggunaan sisplatin dikombinasikan dengan paklitaksel untuk pengobatan kanker paru sebanyak 16 siklus kemoterapi. Hasil dari kombinasi tersebut dengan menggunakan dosis paklitaksel sebesar 40 mg/m² digunakan secara infus selama 1 jam, dan sisplatin dengan dosis 20 mg/m² juga digunakan secara infus selama 1 jam tanpa adanya jeda antar siklus menghasilkan respon terapi sebesar 40.9%. Penelitian ini menunjukkan bahwa kemoterapi mingguan dosis rendah menggunakan paklitaksel dan sisplatin dapat diberikan dengan aman pada pasien dan menunjukan respon yang menjanjikan (Kim *et al*, 2003).

Penggunaan 5-fluorourasil sebagai terapi kanker paru dengan cara menghambat sintesis *thymidylate* dan penggabungan metabolit aktifnya menjadi RNA dan DNA sehingga menghasilkan metabolisme urasil yang akan menyebabkan apoptosis pada sel

kanker. Hasil dari percobaan tersebut dalam pengurangan pertumbuhan sel A549 adalah $10.32 \pm 0.69 \mu\text{m}$ yang dilakukan dengan dosis 5-fluorourasil $10 \mu\text{m}$ selama 48 jam yang mana cukup banyak terjadi apoptosis pada sel kanker setelah pengobatan dengan 5-fluorouracil (Pan *et al*, 2013).

