

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Data Pasien

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito selama empat bulan (Maret 2018-Juni 2018) dan menghasilkan total sampel yang masuk kriteria inklusi sebanyak 348 sampel. Sampel digolongkan menjadi 4 berdasarkan kategori usia yang didefinisikan oleh Departemen Kesehatan (2009), yaitu neonatus (usia 1 hari-28 hari), bayi (usia 28 hari-24 bulan), anak-anak (usia 24 bulan-12 tahun), dan remaja (usia 12 tahun-18 tahun). Distribusi jumlah pasien berdasarkan kategori jenis kelamin dan usia dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Distribusi jumlah sampel berdasarkan kategori jenis kelamin dan usia.

Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	201	57.76
Perempuan	147	42.24
Penggolongan Usia		
Neonatus	1	0.28
Bayi	108	31.03
Anak-anak	173	49.71
Remaja	66	18.96

Tabel 4 menunjukkan bahwa sampel yang masuk kriteria inklusi penelitian ini terdiri dari 201 (57,76%) pasien laki-laki dan 147 (42,24%) pasien perempuan. Urutan jumlah pasien dari terbesar ke terkecil berdasarkan penggolongan usia adalah anak-anak, bayi, remaja, dan neonatus.

B. Distribusi Diagnosis Pasien

Analisis distribusi diagnosis dari 348 pasien pediatri di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito yang masuk kriteria inklusi dilakukan pada 20 diagnosis

terbesar disesuaikan dengan data yang diperoleh dari rumah sakit tersebut.

Distribusi diagnosis pasien ditunjukkan pada tabel 5.

Tabel 5. Distribusi diagnosis pasien.

<i>Diagnosis</i>	Jumlah	Persentase (%)
<i>Acute Lymphoblastic Leukemia [ALL]</i>	56	16.09
<i>Anaemia in Neoblastic Disease</i>	28	8.05
<i>Agranulocytosis</i>	22	6.32
<i>Pneumonia, unspecified</i>	21	6.03
<i>Other and Unspecified Gastroenteritis and Colitis of Infectious Origin</i>	19	5.46
<i>Nutritional Marasmus</i>	18	5.17
<i>Thrombocytopenia, Unspecified</i>	18	5.17
<i>Disorders of Plasma-Protein Metabolism, Not Elsewhere Classified</i>	16	4.60
<i>Sepsis, Unspecified</i>	14	4.02
<i>Dengue Haemorrhagic Fever</i>	20	5.75
<i>Acute Nasopharyngitis [Common Cold]</i>	12	3.45
<i>Anaemia, Unspecified</i>	13	3.74
<i>Urinary Tract Infection</i>	13	3.74
<i>Pleural Effusion, Not Elsewhere Classified</i>	17	4.89
<i>Unspecified Protein-Energy Malnutrition</i>	12	3.45
<i>Hypo-osmolality and Hyponatraemia</i>	12	3.45
<i>Hypokalaemia</i>	10	2.87
<i>Atrial Septal Defect</i>	9	2.59
<i>Gastroenteritis and Colitis of Unspecified Origin</i>	9	2.59
<i>Other Lack of Expected Normal Physiological Development</i>	9	2.59
	348	100

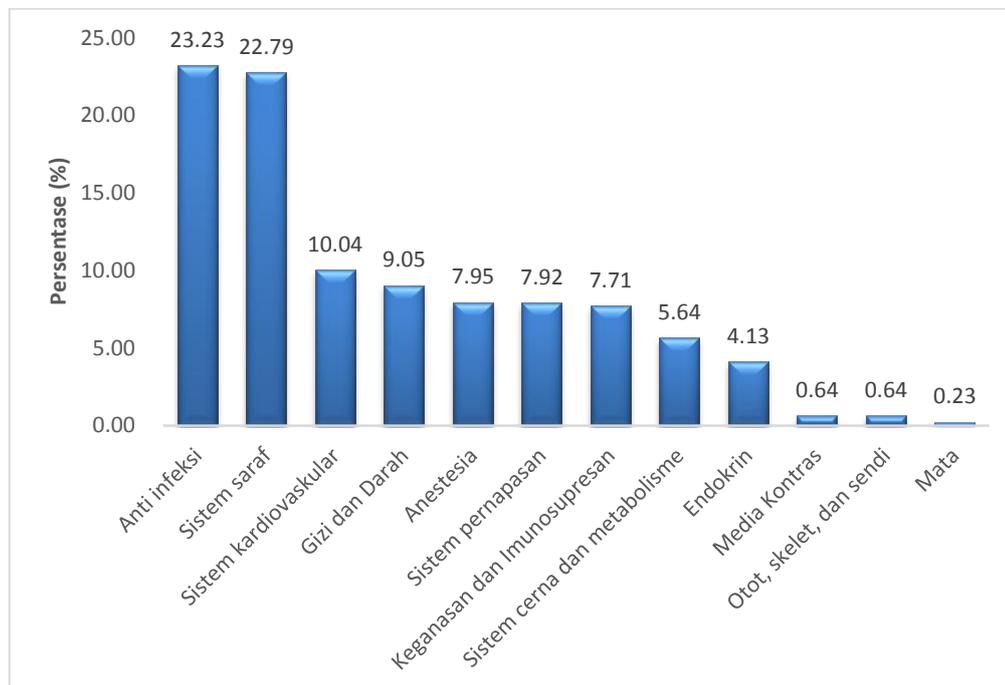
Diagnosis tertinggi pada penelitian ini adalah penyakit *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) dengan persentase sebesar 16,09%. *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) atau dalam Bahasa Indonesia Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) adalah sejenis kanker darah. Menurut Pertiwi (2013)

LLA adalah keganasan sel yang diakibatkan oleh penghambatan proliferasi sel limfoid pada tahap diferensiasi. Berdasarkan data dari Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014, Provinsi D.I Yogyakarta menjadi provinsi dengan prevalensi penyakit kanker tertinggi, persentase pasien dengan penyakit LLA menduduki nomor satu yaitu sebesar 40% dari 1213 pasien dan 10 jenis penyakit kanker (Kemenkes RI, 2014).

Diagnosis tertinggi kedua adalah *Anaemia in Neoblastic Disease* dengan persentase sebesar 8,05%. *Anaemia in Neoblastic Disease* adalah anemia yang terjadi pada pasien dengan penyakit kanker. Anemia umumnya didefinisikan sebagai suatu kondisi di mana darah memiliki jumlah sel darah merah yang lebih rendah dari normal, dengan karakteristik hemoglobin kurang dari 13g/dL pada laki-laki atau kurang dari 12g/dL pada perempuan. Anemia terjadi pada lebih dari 30% pasien kanker, dan kejadiannya meningkat dengan pengobatan atau penyakit yang progresif (Dicato, 2003).

C. Penggolongan Obat Berdasarkan Pusat Informasi Obat Nasional (PIONAS)

Dari 348 pasien yang masuk dalam kriteria inklusi dihasilkan sebanyak 3435 peresepan obat yang diberikan. Peresepan tersebut kemudian digolongkan berdasarkan kelas terapeutik dari PIONAS (Pusat Informasi Obat Nasional) yang dikeluarkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Distribusi peresepan obat berdasarkan kelas terapeutik dapat dilihat pada tabel 4.



Gambar 3. Distribusi persepan obat berdasarkan PIONAS

Hasil dari data persepan obat menunjukkan obat golongan anti infeksi adalah yang paling banyak diresepkan yaitu sebesar 23,23% kemudian obat golongan sistem saraf yaitu sebesar 22,79%. Obat golongan anti infeksi yang paling banyak diresepkan adalah ampicilin (3,52 %). Ampicilin merupakan antibiotik golongan penisilin yang aktif terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Obat golongan sistem saraf yang paling banyak digunakan adalah analgetik parasetamol (7,66%). Parasetamol digunakan pada semua diagnosis sebagai antipiretik terutama pada pasien dengan infeksi, baik itu sebagai diagnosis utama maupun diagnosis penyerta (PIONAS, 2018).

D. Persepan Obat *off-label* Indikasi

Hasil penelitian ini berupa persentase persepan obat *off-label* indikasi dari semua persepan obat dan persentase pasien yang diberikan obat *off-label*. Dari

348 pasien terdapat sebanyak 35,92% (125) pasien yang mendapatkan obat *off-label* indikasi. Dan dari 3435 obat yang diresepkan terdapat sebanyak 4,20% (144) peresepan obat *off-label* indikasi. Distribusi peresepan obat *off-label* indikasi dikelompokkan berdasarkan kategori usia dan jenis kelamin ditunjukkan pada tabel 6.

Tabel 6. Persentase peresepan obat *off-label*.

Kategori	Jumlah Pasien	Pasien yang mendapat obat <i>off-label</i>		Jumlah Peresepan	Peresepan obat <i>off-label</i> (%)	
		Jumlah	Persentase (%)		Jumlah	Persentase (%)
Usia						
Neonatus	1	0	0	0	0	0
Bayi	108	49	45.37	1229	54	4.48
Anak-anak	173	48	27.74	1528	55	3.93
Remaja	66	28	42.42	678	35	5.16
Jenis Kelamin						
Laki-laki	201	65	32.34	2062	76	3.68
Perempuan	147	60	40.82	1373	68	4.95

Persentase terbesar pasien yang mendapat obat *off-label* adalah pasien dengan kategori usia bayi dan persentase terbesar peresepan obat *off-label* adalah pasien dengan kategori usia remaja. Persentase terbesar pasien yang mendapat obat *off-label* dan peresepan obat *off-label* adalah pasien dengan jenis kelamin perempuan. Obat *off-label* yang diresepkan adalah deksametason, ondansentron, domperidon, amitriptilin, fenobarbital, klorokuin, valasiklovir, mesna, mikofenolat mofetil, asam folat, dan salbutamol. Detail peresepan obat *off-label* dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Pereseapan obat *off-label* indikasi.

Nama Obat	Indikasi <i>On-label</i>	Indikasi <i>off-label</i>	Jumlah Pereseapan	Persentase (%)
Deksametason	Supresi inflamasi dan gangguan alergi	Emetik karena kemoterapi dan radioterapi	39	1.13
Ondansetron	Emetik karena kemoterapi	Emetik karena penyakit gastrointestinal	20	0.58
Domperidon	Emetik karena kemoterapi	Emetik karena penyakit gastrointestinal	2	0.06
Amitriptilin	Antidepresi	Nyeri pada kemoterapi	3	0.09
Fenobarbital	Semua jenis epilepsi kecuali petit mal, status epileptikus	Ensefalitis, Myelitis dan ensefalomyelitis pada penyakit virus, pendarahan intrakranial	12	0.35
Valasiklovir	Luka dingin, herpes zoster, herpes genital pada individu imunokompeten, herpes genital berulang pada orang yang terinfeksi HIV dan kondisi lainnya	Infeksi Sitomegalovirus	5	0.14
Mikofenolat Mofetil	Profilaksis penolakan organ akut pada pasien yang menerima transplantasi ginjal allogenik dan transplantasi jantung allogenik	Sindrom nefrotik	3	0.09
Asam folat	Anemia megaloblastik, profilaksis dialysis	Profilaksis metotreksat	1	0.03
Salbutamol	Asma, obstruksi saluran napas <i>reversible</i>	Pneumonia, Bronkitis, Pneumositosis,	45	1.31
Mesna	Mencegah hemoragik karena Ifosfamid	Mencegah sistitis hemoragik karena Siklofosfamid	3	0.09

Tabel 7. Peresepan obat *off-label* indikasi. (*continued*)

Nama Obat	Indikasi <i>On-label</i>	Indikasi <i>off-label</i>	Jumlah Peresepan	Persentase (%)
Klorokuin	Antimalaria	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>	11	0.32
Jumlah			144	4.19

Meskipun obat *off-label* indikasi merupakan obat yang belum disetujui oleh FDA untuk indikasi tertentu, namun banyak pasien yang mendapat manfaat ketika mereka menerima obat-obat *off-label* karena dapat memberikan intervensi terbaik yang tersedia untuk pasien, serta standar perawatan untuk masalah kesehatan tertentu. Namun penggunaan obat *off-label* juga bisa membahayakan pasien ketika tidak memiliki dasar pembuktian yang kuat (Dresser & Frader, 2009). Berikut adalah penjelasan mengenai obat *off-label* yang digunakan:

1. Deksametason

Peresepan deksametason sebagai obat *off-label* indikasi pada penelitian ini sebanyak 39 (1,13%) dari 3435 peresepan. Dari data yang dianalisis ditemukan penggunaan obat deksametason sebagai obat antiemetik atau anti mual muntah pada pasien yang menjalani kemoterapi dan atau radioterapi. PIONAS mengindikasikan deksametason untuk supresi inflamasi dan gangguan alergi; *Cushing's disease*, hiperplasia adrenal kongenital, edema serebral yang berhubungan dengan kehamilan, batuk yang disertai sesak napas, penyakit rematik, dan penyakit mata (PIONAS, 2018).

Mual dan muntah adalah dua efek samping yang serius dan berhubungan dengan kemoterapi kanker. Efek merugikan ini dapat menyebabkan dampak negatif yang signifikan pada kualitas hidup pasien dan kemampuan mereka untuk

mematuhi terapi. Mual dan muntah juga dapat menyebabkan anoreksia, penurunan status kinerja, ketidakseimbangan metabolik, dehisensi luka, esofagus robek, dan defisiensi nutrisi (Laszlo, 1983; Fernandez 2012). Meskipun kemajuan dalam pencegahan dan manajemen mual dan muntah yang diinduksi kemoterapi (*Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting*), efek samping ini tetap yang paling sering muncul pada pasien. Penggunaan obat antiemetik yang muncul telah mengurangi insiden muntah secara substansial, tetapi evaluasi menunjukkan bahwa sekitar 30% hingga 60% pasien masih mengalami mual akut atau tertunda setelah kemoterapi (Cohen, 2007). Evaluasi serial sepanjang tahun 1980-an dan 2000-an menunjukkan bahwa meskipun muntah telah turun lebih jauh pada daftar efek samping yang dirasakan pasien sebagai yang paling parah, mual tetap merupakan efek samping kemoterapi yang pertama atau kedua (Kamakshi, 2012).

Berdasarkan pedoman dari *The Oncologist, Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations*, obat antiemetik untuk menangani mual muntah akibat kemoterapi dan radioterapi adalah golongan antagonis reseptor 5-HT₃ seperti dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron, dan tropisetron. Selain itu dapat menggunakan Antagonis reseptor Neurokinin-1 (NK1RAs) yaitu aprepitant, atau obat metoklopramid dan kanabinoid (Jordan, *et al.*, 2007)

Deksametason dikombinasikan dengan obat antagonis reseptor 5-HT₃ yang digunakan pada kemoterapi, contohnya ondansetron. Menurut Henzi (2000) terdapat tiga alasan penggunaan kombinasi obat ini sehingga efektif dalam mengontrol mual muntah akibat kemoterapi, alasan tersebut adalah kortikosteroid

menekan prekursor triptofan sehingga level 5-hidroksitriptofan pada jaringan saraf berkurang, menghambat pelepasan serotonin pada saluran cerna sebagai efek antiinflamasinya, deksametason meningkatkan sensitivitas reseptor sehingga dapat meningkatkan potensi dari efek anti emetik obat lain secara farmakologis (Henzi, 2000).

Sebuah penelitian meta-analisis oleh Ioannidis (2000) menyebutkan penambahan deksametason dapat meningkatkan kemungkinan tidak ada muntah akut sebesar 25%, dan lebih efektif dibandingkan dengan plasebo. Di lain penelitian menyebutkan dengan penambahan glukokortikoid dapat meningkatkan efektifitas dari obat antagonis 5-HT3 (Paul, 2018).

2. Ondansentron dan Domperidon

Dari hasil penelitian terdapat 20 (0,58%) peresepan obat *off-label* indikasi ondansentron dan 2 (0,06%) peresepan obat *off-label* indikasi domperidon sebagai anti mual muntah pada pasien dengan penyakit saluran gastrointestinal. Indikasi *on-label* obat domperidon berdasarkan PIONAS adalah sebagai anti mual muntah akibat sitotoksik atau radioterapi, sedangkan ondansentron untuk mual dan muntah akibat kemoterapi dan radioterapi, pencegahan mual dan muntah pasca operasi (PIONAS, 2018).

Berbagai agen antiemetik telah digunakan untuk mencegah atau mengurangi muntah pada anak-anak dengan gastroenteritis, termasuk fenotiazin (seperti proklorperazin), antihistamin (seperti siklizin), metoklopramid, domperidon, ondansentron dan deksametason. Namun, terdapat beberapa masalah terkait keamanan dan tidak ada yang berlisensi khusus untuk pengelolaan mual

dan muntah pada anak-anak dengan gastroenteritis. Ondansetron adalah antagonis reseptor 5HT₃ yang kuat dan sangat selektif. Cara kerjanya yang tepat dalam mengendalikan mual dan muntah tidak diketahui tetapi mungkin karena antagonisme reseptor 5HT₃ pada neuron yang terletak baik di sistem saraf perifer dan pusat. Pada anak-anak dan remaja, ondansetron dilisensikan untuk pengelolaan mual dan muntah yang dipicu kemoterapi pada anak-anak yang berusia setidaknya 6 bulan, dan untuk pencegahan dan pengobatan mual dan muntah pasca operasi pada anak-anak yang berusia setidaknya 1 bulan. Ondansetron tidak dilisensikan untuk manajemen muntah pada anak-anak atau remaja dengan gastroenteritis, oleh karena itu penggunaannya disebut *off-label* indikasi (NICE guideline, 2014).

Pedoman NICE telah mengembangkan model ekonomi sederhana tentang diare dan muntah yang disebabkan oleh gastroenteritis pada anak-anak yang lebih muda dari 5 tahun yang diterbitkan pada tahun 2009. Hasilnya menunjukkan potensi keuntungan ekonomi dari ondansetron oral jika diberikan kepada anak-anak dengan muntah terus-menerus, sementara cairan intravena masih dipertimbangkan. Pedoman NICE menyimpulkan bahwa penggunaan ondansetron mungkin efektif dalam menghentikan muntah dan dapat membantu keberhasilan pemberian terapi rehidrasi oral, sehingga mengurangi kebutuhan untuk terapi cairan intravena.

Domperidon adalah turunan benzimidazol dan antagonis dopamin yang bekerja pada zona pemicu kemoreseptor. Kelebihan penggunaan domperidon adalah tidak mudah melewati sawar darah otak, yang mengakibatkan penurunan

efek samping sistem saraf pusat. Dibandingkan dengan agen prokinetik lainnya seperti metoklopramid, domperidon tidak memiliki aktivitas kolinergik (Reddymasu, *et al.*, 2007).

Pada suatu penelitian *Cohort* sejumlah pasien yang diobati dengan domperidon, mengalami efek samping yang memerlukan penghentian pengobatan terjadi pada 12%. Namun mayoritas pasien yang menjalani pengobatan mengalami perbaikan dalam gejala gastroparesis, terutama *postprandial fullness*, mual, muntah, dan perut penuh. Dengan demikian, pengobatan domperidon bermanfaat bagi banyak pasien dengan gejala gastroparesis (Schey, *et al.*, 2016).

3. Amitriptilin

Pereseapan obat *off-label* indikasi amitriptilin pada penelitian ini sebanyak 3 (0,09%). PIONAS mengindikasikan amitriptilin untuk mengobati depresi, terutama bila diperlukan sedasi dan nokturnal enuresis pada anak (PIONAS, 2018). Berdasarkan analisa data amitriptilin digunakan sebagai anti nyeri pada pasien dengan kanker yang diberikan secara kombinasi dengan beberapa pereda nyeri lainnya, seperti golongan NSAID (Ketorolac), dan Opiat (Morfin, Kodein).

Neuropati perifer yang diinduksi oleh kemoterapi (CIPN) adalah efek samping umum dari banyak obat antikanker, seperti analog platinum, antitubulin (misalnya, taxane dan vinka alkaloid), bortezomib, dan thalidomide (Cavaletti, *et al.*, 2010). Dapat muncul sebagai gejala sensorik di tangan dan atau kaki, seperti nyeri, mati rasa atau kesemutan, atau gejala motorik yang dimanifestasikan sebagai kelemahan, defisit saraf kranial, atau neuropati otonom (Miltenburg, 2014).

Amitriptilin merupakan obat antidepresi golongan Asam Trisiklik (*Tricyclic Acid*). Dalam buku *BJA: British Journal of Anaesthesia* tahun 2013, obat golongan ini telah terbukti efektif untuk kondisi nyeri neuropatik yang berbeda dalam beberapa uji acak terkontrol. Efek samping antikolinergik yang sering terjadi selama terapi diantaranya adalah mulut kering, sembelit, retensi urin, berkeringat, dan penglihatan kabur (Fallon, 2013).

Suatu penelitian *double-blind randomized placebo-controlled trial* oleh Kautio *et al.* tahun 2009 menilai keefektifan amitriptilin untuk mencegah gejala neuropatik yang diinduksi kemoterapi. Secara umum, intensitas gejala neuropatik terasa ringan, namun amitriptilin tidak mencegah neuropati akibat kemoterapi (Kautio, 2009).

4. Fenobarbital

Dari hasil penelitian terdapat 12 (0,35%) peresepan obat *off-label* indikasi Fenobarbital. Berdasarkan PIONAS, fenobarbital diindikasikan untuk pengobatan semua jenis epilepsi kecuali petit mal dan pengobatan status epileptikus (PIONAS, 2018). Penelitian ini menemukan penggunaan fenobarbital pada diagnosis Ensefalitis, Mielitis dan Ensefalomielitis pada penyakit virus, pendarahan intrakranial, dan pendarahan intraserebral.

a. Ensefalitis, Mielitis dan Ensefalomielitis pada penyakit virus

Ensefalitis didefinisikan sebagai peradangan otak. Ketika meninges terlibat, istilah yang digunakan adalah meningoensefalitis. Jika sumsum tulang belakang terlibat, istilah yang digunakan adalah mielitis atau ensefalomielitis. Ensefalitis viral paling sering terlihat pada anak-anak. Virus yang paling sering

diidentifikasi sebagai agen penyebab adalah enterovirus, arbovirus, dan virus herpes simplex. Ensefalitis viral sangat umum terjadi pada anak-anak yang mengalami immunosupresi. Penyakit ini butuh beberapa penanganan salah satunya adalah mengontrol kejang. Jika kejang telah terjadi pengobatan dimulai dengan diazepam intravena atau lorazepam. Jika benzodiazepin tidak efektif, maka diberikan fenitoin. Fenobarbital dibutuhkan untuk aktivasi skrining lebih lanjut. Penggunaan obat antiepilepsi yang agresif dan berkepanjangan menciptakan kebutuhan ventilasi mekanik untuk mendukung status pernapasan anak dan pemantauan jantung untuk menilai penurunan konduksi (Bowden, *et al.*, 2010).

b. Perdarahan intrakranial dan intraserebral

Perdarahan intrakranial mengacu pada perdarahan di dalam kubah intrakranial, termasuk parenkim otak dan ruang meningeal di sekitarnya. Tatalaksana pendarahan intraserebral berdasarkan pedoman *American Heart Association* (AHA), antagonis vitamin K seperti warfarin adalah obat antikoagulan yang paling sering diresepkan, karena tidak selalu memperpanjang tes skrining koagulasi, termasuk dabigatran, rivaroxaban, dan apixaban. Pendarahan intraserebral spontan jika terjadi pada pasien yang menjalani infus heparin intravena, maka dapat diberikan protamin sulfat melalui injeksi intravena, dengan penyesuaian berdasarkan waktu yang berlalu sejak penghentian infus heparin (Hemphill, 2016).

Resiko kejang pada pasien dengan pendarahan intrakranial meningkat, namun ini merupakan temuan *electroencephalographic* subklinis. Penggunaan obat antiepilepsi profilaksis pada pasien dengan pendarahan intrakranial sering

terjadi, meskipun tidak jelas bahwa keberadaan kejang dan atau penggunaan profilaksis obat antiepilepsi mempengaruhi jangka pendek atau panjang (Caceres, 2012).

Saat ini, AHA merekomendasikan bahwa obat antiepilepsi tidak boleh digunakan secara rutin pada pasien dengan pendarahan intrakranial. Satu-satunya indikasi yang jelas adalah adanya kejang klinis atau kejang *electrographic* pada pasien dengan perubahan status mental. Mereka juga menyarankan bahwa penggunaan pemantauan *electroencephalography* (EEG) secara terus-menerus harus dipertimbangkan pada pasien dengan status mental depresi yang tidak proporsional dengan tingkat cedera otak (Morgenstern, 2010).

Berdasarkan penelitian meta-analisis tentang penggunaan obat antiepilepsi untuk pasien dengan pendarahan intraserebral oleh Yao Z.P. *et al.* tahun 2016, meringkas dari penelitian yang telah diterbitkan, penggunaan obat antiepilepsi tidak mengurangi kejadian kejang awal secara statistik tetapi manfaat kemungkinan akan didapatkan oleh populasi dengan faktor risiko tinggi kejang dini. Selain itu, penggunaan obat antiepilepsi tidak terkait dengan hasil yang buruk sehingga disarankan penggunaan obat entiepilepsi untuk pasien pendarahan intraserebral dengan faktor risiko tinggi kejang, tetapi tidak secara umum (Yao, *et al.*, 2016).

5. Valasiklovir

Pereseapan obat valasiklovir sebagai obat *off-label* indikasi pada penelitian ini sebanyak 5 (0,14%). Analisis data menemukan penggunaan obat valasiklovir

pada pasien dengan diagnosis infeksi sitomegalovirus. Berdasarkan PIONAS, valasiklovir diindikasikan untuk pengobatan luka dingin, herpes zoster, herpes genital pada individu imunokompeten, herpes genital berulang pada orang yang terinfeksi HIV dan kondisi lainnya (PIONAS, 2018).

Infeksi sitomegalovirus berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas berat adalah pasien yang berisiko terkena penyakit karena cacat sistem kekebalan, khususnya penerima transplantasi sel induk (HSCT) atau organ padat (SOT) (Biron K.K., 2006). Berdasarkan Tatalaksana Infeksi Sitomegalovirus pada Transplantasi Organ Padat oleh Lucyana tahun 2017, terdapat 2 strategi utama pengobatan penyakit sitomegalovirus. Pertama adalah profilaksis yang menggunakan antivirus pada semua pasien pasca-transplan yang berisiko menderita penyakit sitomegalovirus, atau dengan monitoring preemtif atau empirik pada pasien berisiko untuk mencari infeksi subklinis. Gansiklovir intravena dan valgansiklovir oral merupakan antiviral yang paling sering digunakan untuk profilaksis dan terapi preemtif (Lucyana, 2017).

Valacyclovir sering diresepkan pada anak-anak untuk mengobati infeksi cacar air yang parah atau infeksi virus herpes simpleks. Penggunaannya untuk profilaksis sitomegalovirus tidak direkomendasikan oleh para ahli (Kaestli, *et al.*, 2012). Valasiklovir adalah prodrug dari asiklovir. Dalam penelitian meta-analisis dari 12 percobaan acak yang terdaftar 1574 pasien transplantasi organ padat, Fiddian *et al.* (2002) menemukan penurunan 56% dalam risiko infeksi sitomegalovirus, penurunan 59% dalam penyakit sitomegalovirus, dan pengurangan 30% oportunistik infeksi pada pasien yang menerima profilaksis

terapi dengan asiklovir oral dosis tinggi atau valasiklovir, dibandingkan dengan pasien yang menerima plasebo atau tanpa profilaksis terapi (Biron, 2006).

6. Mikofenolat mofetil

Pereseapan obat mikofenolat mofetil sebagai obat *off-label* indikasi pada penelitian ini sebanyak 3 (0,09%). PIONAS mengindikasikan obat ini sebagai profilaksis penolakan organ akut pada pasien yang menerima transplantasi ginjal allogenik dan transplantasi jantung allogenik (PIONAS, 2018). Pada penelitian ini ditemukan pereseapan obat mikofenolat mofetil untuk mengobati sindrom nefrotik pada pediatri.

Sindrom nefrotik (SN) merupakan kelainan ginjal terbanyak dijumpai pada anak, dengan angka kejadian 15 kali lebih banyak dibandingkan orang dewasa. Insidennya sekitar 2-3/100.000 anak per tahun, dan sebagian besar anak SN merupakan tipe sensitif terhadap pengobatan steroid yang dimasukkan sebagai kelainan minimal. Sindrom nefrotik terjadi karena peningkatan permeabilitas dinding kapiler glomerulus yang mengakibatkan proteinuria masif dan hipoalbuminemia. Penyebab peningkatan permeabilitas dinding kapiler tersebut belum diketahui dengan pasti. Mekanisme terjadinya edema pada SN diakibatkan protein yang hilang lewat urin sehingga mengakibatkan hipoalbuminemia, selanjutnya terjadi penurunan tekanan onkotik plasma yang mengakibatkan perpindahan cairan dari ruang intravaskular ke ruang interstisial (Nilawati, 2012).

Berdasarkan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) tahun 2012 mengenai penatalaksanaan sindrom nefrotik idiopatik pada anak, kortikosteroid merupakan pengobatan awal, kecuali bila ada kontraindikasi. Jenis steroid yang diberikan

adalah prednison atau prednisolon. Untuk SN relaps sering atau dependen steroid, dapat diberikan pengobatan dengan empat opsi yaitu pemberian steroid jangka panjang, pemberian levamisol, pengobatan dengan sitostatik, pengobatan dengan siklosporin, atau mikofenolat mofetil (opsi terakhir) (Trihono, 2012).

Mikofenolat mofetil atau biasa disingkat MMF adalah prodrug asam mikofenolik (MPA), penghambat inosin monofosfat dehidrogenase (IMPDH) (Allison, 2000). MMF merupakan pilihan pengobatan terakhir untuk menangani sindrom nefrotik. Karena laporan dalam literatur yang masih sporadik dan tidak dilakukan dengan studi kontrol, maka obat ini belum direkomendasi di Indonesia (Trihono, 2012).

7. Asam Folat

Dari penelitian ini didapatkan persepsian obat asam folat sebagai obat *off-label* indikasi sebanyak 1 (0,03%). PIONAS mengindikasikan asam folat untuk mengobati anemia megaloblastik dan profilaksis dialisis (PIONAS, 2018). Berdasarkan analisis data ditemukan penggunaan *off-label* indikasi asam folat sebagai profilaksis toksisitas metotreksat, yaitu salah satu obat yang digunakan untuk kemoterapi dan *rheumatoid arthritis* (RA).

Dalam dua dekade terakhir, metotreksat merupakan *gold standart therapy* untuk RA, yang hampir digunakan 80% pasien. Namun penarikan dapat terjadi hingga 30-50% pasien, terutama karena toksisitas, sehingga penggunaannya dibatasi dan memerlukan terapi yang mahal dan beracun. Dalam penelitian sebelumnya telah ditemukan bahwa pasien dengan efek samping memiliki aktivitas penyakit yang lebih tinggi, mungkin karena dosis metotreksat yang

kurang. Dengan demikian, strategi untuk mengurangi toksisitas dan mengoptimalkan kemanjuran metotreksat telah menerima perhatian yang meningkat dalam beberapa tahun terakhir (Vharun, *et al.*, 2015).

Salah satu strategi berbasis bukti untuk mengurangi toksisitas adalah suplementasi dengan asam folat. Ada bukti yang masuk akal dari tiga percobaan terkontrol, dan banyak meta-analisis bahwa asam folat mengurangi toksisitas metotreksat dan jumlah pasien yang putus pengobatan karena intoleransi. Memang sebagian besar pedoman saat ini merekomendasikan bahwa suplementasi asam folat digunakan dengan metotreksat. Namun, penggunaannya masih kontroversial. Pertama, ada kontroversi atas dosis optimal asam folat. Meskipun sebagian besar ulasan dan pedoman menyarankan dosis 5-10 mg per minggu, ini didasarkan pada bukti yang tidak cukup. Dengan penggunaan saat ini dosis metotreksat yang lebih tinggi, seperti 25 mg per minggu, tidak jelas apakah dosis asam folat harus ditingkatkan. Kedua, ada kontroversi atas efek pada kemanjuran metotreksat. Penelitian *Randomized Controlled Trial* oleh Vharun menjelaskan bahwa tidak adanya keuntungan maupun efek buruk dengan penggunaan asam folat (dosis 10 mg dan 30 mg) pada penggunaan metotreksat dosis tinggi. Sebuah uji coba terkontrol menemukan resep dosis metotreksat yang sedikit lebih tinggi untuk mencapai kemanjuran yang sama dalam kelompok asam folat. Selain itu, beberapa penelitian tidak menunjukkan efek terapi. (Vharun, *et al.*, 2015).

8. Salbutamol

Dari hasil penelitian terdapat 45 (1,31%) peresepan obat *off-label* indikasi salbutamol. PIONAS mengindikasikan penggunaan obat salbutamol untuk

penyakit asma dan obstruksi saluran napas (PIONAS, 2018). Dalam analisis data didapatkan penggunaan obat salbutamol pada diagnosis pneumonia, bronkitis, pneumosistosis. Pneumonia, pneumosistosis dan bronkitis adalah beberapa contoh dari penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA).

Salah satu penyebab utama kematian pada bayi dan balita di negara berkembang adalah penyakit ISPA. Angka kejadian ISPA pada balita di Indonesia masih tinggi sehingga ISPA menjadi salah satu masalah kesehatan di Indonesia. Karakteristik penduduk dengan ISPA tertinggi terjadi pada kelompok 1-4 tahun (Depkes RI, 2013).

Bronkitis adalah keadaan dimana terdapat perubahan pada bronkus. Pneumonia adalah infeksi akut yang mengenai jaringan paru-paru (alveoli), pneumosistosis adalah pneumonia yang disebabkan oleh infeksi jamur (Pratiwi & Wahyuni, 2016). Data WHO tahun 2005 menyatakan bahwa proporsi kematian balita karena saluran pernafasan di dunia adalah sebesar 19-26%. Pada tahun 2007 diperkirakan terdapat 1,8 juta kematian akibat pneumonia atau sekitar 20% dari total 9 juta kematian pada anak. Di Indonesia berdasarkan hasil riset kesehatan dasar kesehatan dasar pneumonia adalah penyebab kematian kedua pada balita setelah diare, dan tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi pada paru-paru (Depkes RI, 2007).

Pengobatan bronkitis dibedakan menjadi bronkitis akut, bronkitis kronik, bronkitis kronik dengan komplikasi, dan bronkitis dengan infeksi bakteri. Bronkitis dapat umumnya diobati dengan antibiotik seperti amoksisilin, amoxiclav, kuinolon, azitromisin, kotrimoksazol, ceftazidim, dan cefepime. Dapat diberi

terapi pendukung berupa bronkhodilasi menggunakan salbutamol, analgesik atau antipiretik menggunakan parasetamol atau NSAID, antitusiv seperti kodein atau dextrometorfan untuk menekan batuk, dan vaporizer (Depkes RI, 2005).

Pengobatan Pneumonia bisa diberikan antibiotik seperti golongan makrolida, doksisisiklin, atau flurokuinolon terbaru. Dapat diberikan terapi penunjang berupa pemberian oksigen yang dilembabkan pada pasien yang menunjukkan tanda sesak atau hipoksemia, bronkhodilator pada pasien dengan tanda bronkhospasme fisioterapi dada untuk membantu pengeluaran sputum, nutrisi hidrasi yang cukup bila perlu secara parenteral, pemberian antipiretik pada pasien dengan demam, nutrisi yang memadai (Depkes RI, 2005).

Salbutamol merupakan obat golongan β_2 agonis aksi pendek yang bekerja cepat namun tidak lama, yang memiliki fungsi untuk mengatasi asma atau *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD). Salbutamol memiliki mekanisme kerja dengan merelaksasi otot polos bronkial yang memberikan sedikit efek pada denyut jantung. Salbutamol umumnya digunakan pada pengobatan serangan akut (Ikawati, 2014). Pada penelitian mengenai penggunaan obat *off-label* pada obat pernapasan yang berjudul *Utilisation and off-label Prescriptions of Respiratory Drugs in Children* yang dilakukan oleh Sven Schmiedl *et al.* di Jerman, didapatkan hasil persepsan Salbutamol untuk mengatasi bronkitis akut dan infeksi saluran pernapasan akut baik dalam sediaan oral sebesar 22,5% dan inhalasi sebesar 42,0%. Dalam penelitian ini juga peneliti menyarankan untuk menggarisbawahi keefektifan bronkodilator terutama efek sampingnya meskipun

pada beberapa pasien bronkodilator dapat memberikan perbaikan klinis (Schmiedl *et al.*, 2014).

9. Mesna

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 11 (0,32%) peresepan mesna sebagai obat *off-label* indikasi untuk mengatasi efek samping dari penggunaan obat siklofosfamid. Indikasi mesna yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) adalah untuk mengatasi efek samping dari penggunaan obat ifosfamid.

Siklofosfamid dan ifosfamid adalah obat yang banyak digunakan untuk keganasan dan kondisi rematik. Salah satu efek samping yang paling signifikan terhadap obat-obatan ini adalah sistitis hemoragik. Mesna adalah agen uroprotektif yang paling banyak digunakan yang bertindak untuk menetralkan metabolit kaustik, akrolein, yang bertanggung jawab untuk induksi sistitis hemoragik (Matz & Hsieh, 2017).

Siklofosfamid dan ifosfamid adalah agen oxazafosforin yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk digunakan melawan sejumlah keganasan dan penyakit jinak. Kanker yang diobati dengan siklofosfamid atau ifosfamid mencakup onset anak dan dewasa. Siklofosfamid dan ifosfamid diresepkan untuk kanker pediatri termasuk leukemia limfoblastik akut, neuroblastoma, dan retinoblastoma. Sindrom nefrotik perubahan minimal diobati dengan siklofosfamid. Siklofosfamid juga memiliki peran sebagai imunosupresan dalam transplantasi sel punca hematopoietik. Berdasarkan perkiraan *American Cancer Society* tentang insidensi kanker, insidensi neoplasma dengan indikasi

FDA dari siklofosfamid adalah lebih dari 400.000 pasien baru setiap tahun (Matz & Hsieh, 2017).

Siklofosfamid tetap menjadi antikanker sentral dan agen immunosupresif. Namun siklofosfamid memiliki banyak efek samping, termasuk penekanan sumsum tulang, infertilitas, kanker kandung kemih, dan sistitis hemoragik. Dengan demikian, mengelola efek samping ini penting. Sebagai stimulasi langsung dari metabolit siklofosfamid menyebabkan masalah kandung kemih, hidrasi yang memadai diperlukan untuk mengurangi toksisitas kandung kemih. Dengan demikian, mesna sering digunakan sebagai obat untuk mengurangi toksisitas kandung kemih. Tetapi mesna telah direkomendasikan secara lemah (Shimogori, *et al.*, 2017).

Cystophosphamide ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis tetap merupakan masalah umum dalam pengaturan pengobatan berbagai kondisi onkologi dan rheumatologis. Sejak penemuan mesna dan hiperhidrasi sebagai agen uroprotektif, para peneliti telah berusaha mengembangkan agen dengan efikasi superior dan efek samping yang lebih sedikit. Upaya penargetan cascades dan oksidasi proinflamasi tampaknya telah menunjukkan yang paling menjanjikan. Namun, tidak ada bukti tingkat 1 yang menunjukkan hasil yang lebih unggul daripada mesna untuk uroproteksi terhadap *cystophosphamide ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis* (Matz & Hsieh, 2017).

10. Klorokuin

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 3 (0,87%) peresepan klorokuin sebagai obat *off-label* indikasi sebagai terapi pada *Systemic Lupus Erytomatosus* (SLE). PIONAS mengindikasikan klorokuin untuk mengobati malaria.

Penyakit Lupus Eritomatosus Sistemik merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis yang belum jelas penyebabnya, memiliki variasi gambaran klinis yang luas, dan tampilan perjalanan penyakit yang beragam. Faktor genetik, imunologik dan hormonal, serta lingkungan diduga juga berperan dalam perjalanan penyakit. Pada tahun 2016, Perhimpunan SLE Indonesia (PESLI) mendapatkan rata-rata kasus baru SLE dari data 8 (delapan) rumah sakit adalah sebesar 10,5% dengan peringkat Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito berada pada peringkat 4 dengan persentase sebesar 10,6%. Penyakit lupus kebanyakan menyerang wanita pada usia 15-50 tahun (usia masa produktif) (Kemenkes RI, 2017).

Jenis dan obat yang digunakan pada penyakit SLE diantaranya adalah AINS (Antiinflamasi Non-Steroid), kortikosteroid, klorokuin, hidroksiklorokuin (belum ada di Indonesia), azatioprin, siklofosamid, metotreksat, siklosporin A, dan mikofenolat mofetil (Kasjmir, 2011).

Obat antimalaria telah digunakan dalam rheumatologi untuk pengobatan SLE bagi banyak orang. Antimalaria yang digunakan adalah klorokuin, mepakrin (kuinakrin/atabrin) dan hidroksiklorokuin. Namun penggunaan klorokuin sulfat dan fosfat saat ini jarang diresepkan karena berhubungan dengan resiko toksisitas okular terbesar (Ammisah-Arthur & Gordon, 2010).

Berdasarkan Perhimpunan Reumatologi Indonesia, klorokuin dapat digunakan dengan dosis 250 mg/hari (3,5-4 mg/kgBB/hari), dengan memperhatikan kemungkinan toksisitas yang terjadi antara lain retinopati, keluhan gastrointestinal, rash, mialgia, sakit kepala, anemi hemolitik pada pasien dengan defisiensi glukosa-6-fosfat-dihidrogenase (G6PD). Selain itu juga perlu dilakukan evaluasi awal berupa evaluasi mata dan G6PD pada pasien beresiko, serta dilakukan pemantauan klinis yaitu funduskop dan lapangan pandang mata setiap 3-6 bulan (Kasjmir, 2011).

Suatu penelitian dengan judul *Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients* tahun 2006 oleh A Wozniacka *et al* menjelaskan, *systemic lupus erythematosus* (SLE) adalah penyakit autoimun dengan patogenesis kompleks. Data yang dipublikasikan telah mengungkapkan bahwa tingkat serum sitokin proinflamasi meningkat pada pasien SLE. Tujuan dari penelitian tersebut adalah untuk mengevaluasi apakah monoterapi dengan fosfat klorokuin mempengaruhi kadar IL-1beta, IL-6, IL-18 dan TNF-alpha pada pasien SLE. Pasien diberi pengobatan klorokuin selama tiga bulan dengan mengukur kadar sitokin terlebih dahulu. Hasilnya menunjukkan bahwa pengobatan klorokuin menurunkan beberapa sitokin proinflamatori dan dapat memberikan efek fotoprotektif (Wozniacka, *et al.*, 2006).

Penelitian lain yang berjudul *Effect of chloroquine phosphate treatment on serum MMP-9 and TIMP-1 levels in patients with systemic lupus erythematosus* oleh Lesiak A *et al* tahun 2011 menjelaskan bahwa data literatur menunjukkan

bahwa matriks metalloproteinase dapat memainkan peran dalam respon imun dan kerusakan jaringan yang terjadi pada penyakit kulit autoimun. Tujuan dari penelitian tersebut adalah untuk menentukan pengaruh 3 bulan pengobatan klorokuin pada tingkat serum MMP-9 dan TIMP-1 pada pasien dengan lupus eritematosus sistemik. Kelompok studi terdiri dari 25 pasien dengan lupus eritematosus sistemik dan 25 sukarelawan sehat yang sehat. Sebelum pemberian obat, kadar serum MMP-9 dan TIMP-1 ditentukan oleh tes immunosorbent yang terkait enzim. Hasilnya menunjukkan bahwa pengobatan klorokuin dapat mempengaruhi jaringan matriks metalloproteinase, dan efek ini dapat berkontribusi terhadap sifat imunoregulatori dan anti-inflamasi dari antimalaria (Lesiak, *et al.*, 2010).