

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. Gambaran Peresepan Sampel

Penelitian dilaksanakan selama bulan Agustus 2015 sampai Mei 2016 di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Pada penelitian ini didapat sampel 354 rekam medik dari total 2.586 rekam medik yang diperoleh. Distribusi sampel terlihat pada Tabel 4.

**Tabel 1.** Distribusi Sampel

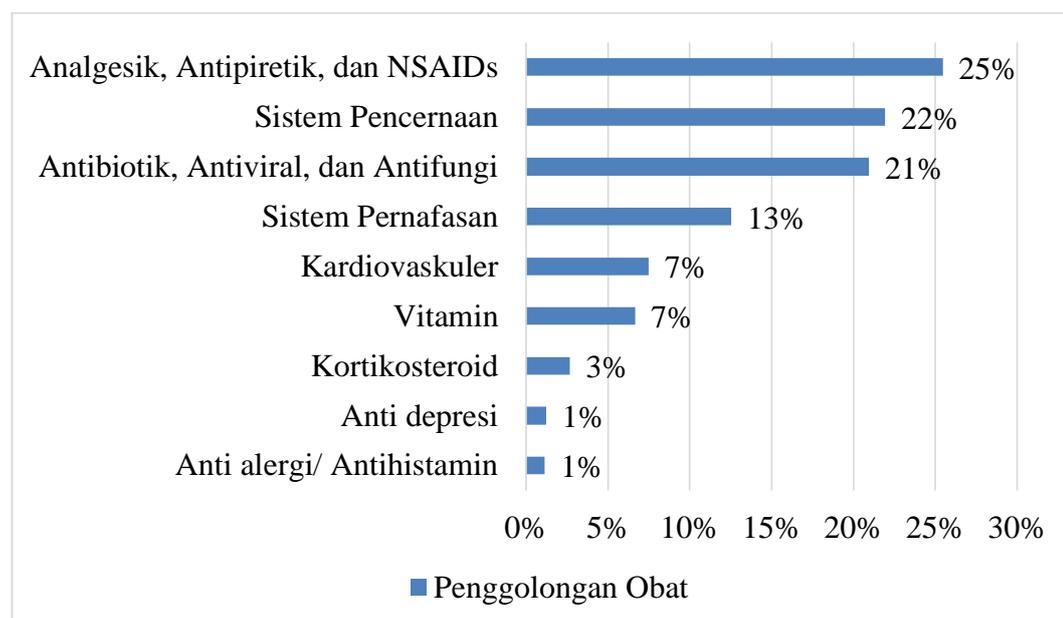
No.	Bulan	Jumlah Rekam Medik	Jumlah Sampel Obat
1.	Januari	28	133
2.	Februari	29	76
3.	Maret	30	93
4.	April	32	167
5.	Mei	30	123
6.	Juni	26	83
7.	Juli	32	109
8.	Agustus	27	90
9.	September	29	104
10.	Oktober	31	113
11.	November	29	95
12.	Desember	31	120
	<b>Total</b>	<b>354</b>	<b>1.306</b>

Pengambilan sampel secara acak pada setiap bulan dari tahun 2014 dari total data rekam medik pasien dewasa di RS PKU Muhammadiyah, tersebut dimaksudkan untuk mengetahui berapa jumlah obat yang telah diresepkan

termasuk dalam kategori *on-label* indikasi dan *off-label* indikasi dengan melakukan analisis data terlebih dahulu menggunakan panduan PIO Nas.

## B. Penggolongan Obat

Diperoleh sebanyak 1.306 total peresepan obat dari 354 data rekam medik pasien dewasa umur 26 – 45 tahun rawat inap yang dapat diklasifikasikan ke dalam 8 golongan, yaitu golongan analgesik antipiretik dan NSAIDs, golongan sistem pencernaan, golongan antibiotik antiviral dan antifungi, golongan sistem pernafasan, golongan kardiovaskuler, golongan vitamin, golongan kortikosteroid, golongan anti depresi, dan golongan anti alergi atau antihistamin.



**Gambar 1.** Pola Penggolongan Obat

Presentase penggolongan obat paling banyak diresepkan adalah golongan analgesik antipiretik dan NSAIDs yaitu sebanyak (25,44%) seperti yang terlihat pada Gambar 3.

Dalam suatu studi ditemukan, Inggris merupakan negara dengan persepsian analgesik terbanyak. Sebanyak 10% dari semua resep dalam satu tahun yang diresepkan adalah obat penghilang rasa sakit atau analgesik (Bedson, *et al*, 2010). Gejala toksisitas gastrointestinal dan ginjal yang sering diderita pasien dewasa ini mendorong dokter meresepkan analgesik sebagai salah satu terapi yang harus diberikan. Peresepan ini sebaiknya perlu dibatasi karena efek samping yang berlebihan seperti sembelit dan gangguan kardiovaskular yaitu terjadinya gangguan fungsi hati, meskipun efek samping seperti ketergantungan dan kematian karena *overdosis* bukan merupakan kejadian yang umum terjadi pada pasien dewasa yang mendapatkan resep analgesik (Michael, *et al.*, 2014).

*Medicines and Healthcare productRegulatory Agency* (MHRA) di Inggris telah memberitahu dokter mengenai ulasan berbasis bukti yang berkaitan dengan efek samping konsumsi analgesik berlebih untuk pasien tertentu seperti infark miokard. Selain itu MHRA juga memberikan pedoman nasional termasuk saran dalam peresepan individu dalam kaitannya menjamin keamanan obat yang diterima atau saran umum mengenai pengelolaan penyakit untuk menjaga kesehatan masyarakat (Bedson, *et al*, 2010).

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

Dari 1.306 peresepan obat yang didapatkan, sebanyak 4 (0,22%) daftar obat termasuk dalam kategori obat *off-label* indikasi dan sebanyak 1.302 (99,69%) daftar obat termasuk dalam kategori obat *on-label* indikasi. Daftar obat *off-label* indikasi terdapat pada Tabel 5.

**Tabel 2.** Daftar Obat *Off-label* Indikasi

No.	Nama Obat	Golongan	Indikasi <i>Off-label</i>	Jumlah Peresepan	Persentase
1.	Ondansentron	SSP	Mual Muntah Kehamilan	2	50%
2.	Misoprostol	Pencernaan	Indukasi Persalinan	1	25%
3.	Domperidone	SSP	Pelancar ASI	1	25%
			TOTAL	4	100%

Kewaspadaan dalam memberikan resep obat yang benar kepada setiap pasien merupakan hal penting yang perlu diperhatikan. Kurangnya penelitian dan pengetahuan yang mendalam dari tenaga kesehatan terhadap suatu obat akan mempengaruhi hasil yang diharapkan dari obat tersebut. Meskipun beberapa terapi yang menggunakan obat *off-label* hasilnya dapat bermanfaat dan bahkan menyelamatkan nyawa untuk beberapa pasien, namun dalam banyak kasus obat *off-label* yang digunakan malah menimbulkan masalah, terutama jika data mengenai keamanan obat dan efektivitas untuk penggunaan obat *off-label* tidak memadai (Gota, *et al*, 2015).

Idealnya, penggunaan obat dalam praktek klinis harus didasarkan pada teori yang rasional dan ilmiah, pendapat ahli medis juga terkendali dengan baik, yaitu dengan berbasis bukti ilmiah (Gota, *et al*, 2015).

Berikut penjelasan mengenai obat-obat *off-label* indikasi yang ditemukan, meliputi:

1. Misoprostol

Induksi persalinan adalah proses dimana kontraksi uterus dimulai dengan bantuan farmakologi medis atau tindakan medis sebelum onset persalinan normal. Dari sekian banyak obat yang digunakan untuk indikasi induksi, oksitosin dan prostaglandin adalah yang paling sering. Prostaglandin dapat digunakan untuk membantu mematangkan serviks pada proses-proses awal induksi. Dari beberapa studi yang telah dilakukan di negara-negara maju, menggunakan prostaglandin E2 (jel dinoproston) untuk pematangan serviks dan induksi persalinan dinilai efektif. Namun bagaimanapun penggunaan obat ini masih terbatas karena biaya tinggi dan instabilitas terhadap suhu sehingga menyulitkan dalam penyimpanan (Permana, *et al*, 2015).

Misoprostol adalah obat yang telah dinilai aman oleh FDA sebagai obat pencegah ulkus gaster akibat obat antiinflamasi non-steroid. Misoprostol adalah prostaglandin E1 sintesis, yang saat ini mendapat perhatian lebih karena murah, stabil pada suhu ruangan, penyimpanan yang mudah, dan cara pemakaian yang mudah untuk proses pematangan serviks yang belum matang. Pada serviks, analog prostaglandin dapat mengurangi jumlah suatu protein yang merupakan bagian dari kolagen yang disebut hidrosiprolin dari serviks, dimana ketika hidrosiprolin berkurang maka akibatnya jumlah rambut atau serabut pada kolagen akan rontok dan berkurang sehingga menyebabkan serviks dapat melebar. Pada kasus dimana serviks masih kaku, penggunaan misoprostol dapat memberikan efek, seperti lama

induksi yang lebih singkat, kemajuan persalinan lebih cepat serta angka kegagalan yang lebih rendah. Waktu untuk mencapai kadar puncak saat induksi asam Misoprostol adalah 9-15 menit dan waktu paruh 20-30 menit (Permana, *et al*, 2015; dan Dianggra, 2009).

Serabut kolagen adalah unsur utama penusunan serviks. Serviks yang matang ditandai dengan konsistensi lunak dan datar. Pematangan serviks diperkirakan oleh karena biomedik yaitu terjadinya penurunan jumlah serabut kolagen. Penurunan jumlah serabut ini dihubungkan dengan peningkatan aktifitas kolanogenik pada serviks selama kehamilan (Dianggra, 2009).

Pada uterus Misoprostol menimbulkan kontraksi miometrium dan pematangan serviks. Seperti pada prostaglandin lainnya Misoprostol dapat menaikkan jumlah ion logam  $Ca^{2+}$  yang berfungsi untuk melenturkan kontraksi otot miometrium, dimana ion logam  $Ca^{2+}$  banyak ditemukan dalam tubuh manusia berupa cairan tubuh dan juga pada tulang dan email gigi. Pada vagina prostaglandin dapat diabsorpsi dengan mudah dan cepat sehingga dapat diberikan dalam bentuk tablet. Tablet Misoprostol yang dimasukkan ke dalam vagina lebih baik atau setara efektifitasnya dibandingkan dengan gel prostaglandin E2 intraservikal (Dianggra, 2009).

## 2. Ondansentron

Selama kehamilan, hampir semua sistem organ termasuk gastrointestinal mengalami perubahan fisiologi. Keluhan gastrointestinal yang muncul pun beragam seperti mual, muntah, hyperemesis gravidarum, hingga penyakit refluks gastroesofageal (*Gastroesophageal reflux disease/GERD*). Patogenesis yang

mendasari gangguan gastrointestinal ini dikaitkan adanya perubahan hormon selama kehamilan, penurunan motilitas lambung, efek mekanik uterus gravid hingga faktor psikologis (Firmansyah, 2014).

Sebuah penelitian mengenai penggunaan ondansentron sebagai obat *off-label* dengan indikasi mual muntah atau *nausea vomiting of pregnancy* (NVP) pada ibu hamil di Australia Barat sepanjang tahun 2002 – 2005 banyak ditemukan. Spektrum ekstrim NVP disebut *hyperemesis gravidarum* (HG). Salah satu rumah sakit utama di Australia Barat khusus wanita, memberikan pedoman khusus HG dengan obat ondansentron sebagai lini kedua (Colvin, *et al*, 2013).

Sebanyak 17.694 resep dalam periode tiga bulan ditemukan 83% dari obat yang diresepkan pada ibu hamil digunakan *off-label* dengan 59% diklasifikasikan sebagai “hati-hati” atau “beresiko tinggi” di suatu rumah sakit bersalin di *United Kingdom*. Seorang dokter kandungan di Australia menemukan bahwa penggunaan *off-label* ondansentron pada kasus NVP terjadi luas. Selain kekhawatiran mengenai keselamatan kesehatan pasien, ondansentron juga memiliki harga jauh lebih mahal dari obat-obatan yang sudah ada sebelumnya. Penelitian lainnya terjadi di Amerika Serikat pada tahun 2012 yang melaporkan peningkatan cacat pada bibir sumbing setelah pemakaian ondansentron pada masa kehamilan. Berdasarkan data yang ada saat ini, penggunaan ondansentron tidak dapat diasumsikan aman selama kehamilan. Pada bulan September 2011 AS FDA mengeluarkan peringatan tentang kemungkinan serius antara orang-orang yang menerima ondansentron, karena dalam kasus NVP beberapa wanita mungkin

memiliki gangguan keseimbangan elektrolit (hipokalemia atau hipomagnesemia) (Colvin, *et al*, 2013).

Ondansetron merupakan obat selektif terhadap reseptor antagonis 5-Hidroksi-Triptamin (5-HT<sub>3</sub>) di otak dan mungkin juga pada aferen vagal saluran cerna. Di mana selektif dan kompetitif untuk mencegah mual dan muntah setelah operasi dan radioterapi. Ondansetron memblok reseptor di gastrointestinal (Putri, 2010).

Pemberian serotonin antagonis cukup efektif dalam menurunkan keluhan mual dan muntah. Obat ini bekerja menurunkan rangsangan pusat muntah di medula. Serotonin antagonis yang biasa digunakan adalah *ondansetron*. *Ondansetron* biasanya diberikan pada pasien hiperemesis gravidarum yang tidak membaik setelah diberikan obat-obatan yang lain (Widayana, *et al*, 2010).

### 3. Domperidone

Pemberian Air Susu Ibu (ASI) merupakan cara terbaik untuk memenuhi kebutuhan nutrisi bagi pertumbuhan dan perkembangan bayi. Selain untuk bayi, ASI juga membawa dampak positif bagi kesehatan ibu. Walaupun ASI dapat memberikan banyak manfaat untuk ibu dan bayi, ternyata jumlah ibu yang tidak memberikan ASI eksklusif pun masih tinggi. Salah satu alasan seorang ibu tidak melanjutkan pemberian ASI eksklusif karena merasa jumlah ASI yang dihasilkan kurang, sehingga tidak melanjutkan menyusui (William & Carrey, 2016).

Domperidone merupakan obat golongan antagonis reseptor dopamin D<sub>2</sub>. Di Asia dan Eropa, domperidone telah lama digunakan sebagai prokinetik dan antiemetik. Kegunaan klinis domperidone sebagai terapi penyakit refluks

gastroesofageal, dispepsia kronis dan terkadang direkomendasikan untuk merangsang laktasi post-partum. Selain *domperidone*, terdapat beberapa obat lain yang memiliki efek merangsang laktasi (*galactagogue*), namun *domperidone* yang paling direkomendasikan karena telah terbukti efektif, belum ditemukan efek samping terhadap bayi, serta efek samping yang jarang pada ibu yang menyusui (William & Carrey, 2016). Meski *domperidone* banyak digunakan sebagai *galactagogue*, namun di beberapa negara seperti Australia, Belgia, Kanada, Irlandia, Italia, Jepang, Belanda, dan Inggris mengungkapkan bahwa penggunaan tersebut termasuk obat *off-label*. Pada tahun 2004 FDA mengeluarkan peringatan bagi ibu menyusui agar tidak mengkonsumsi *domperidone* karena akan meningkatkan resiko aritmia jantung dan kematian tiba-tiba (Campbell-Yeo, *et al*, 2010).

*Domperidone* bekerja secara efektif di sistem saraf pusat karena kerja obat ini di kelenjar hipofisis. Pada proses laktasi, hipotalamus mensekresikan *prolactin-inhibiting hormone* (PIH) yang dikenal sebagai neurotransmitter dopamin dan *prolactin-releasing hormone* (PRH). Sekresi kedua hormon tersebut berpengaruh pada sekresi hormone prolaktin. *Domperidone* bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin. Hambatan neurotransmitter dopamin di otak mampumensupresi produksi PIH, sehingga sekresi PIH menurun dan produksi hormon prolaktin meningkat. Hal tersebut memberikan dampak positif terhadap peningkatan rangsangan sekresi ASI (William & Carrey, 2016).