

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Obat *Off-Label***

Obat *off-label* merupakan penggunaan obat yang tidak sesuai dengan informasi yang tercantum pada label produk obat yang diresepkan atau diperjualbelikan di pasaran, serta belum memiliki perizinan spesifik mengenai indikasi dari FDA (*Food and Drug Administration*). Pihak tersebut tidak memberikan izin apabila dalam penggunaan *off-label* belum memiliki bukti efektivitas dan keamanan. Untuk mendapatkan persetujuan dari FDA diperlukan bukti efektivitas dan keamanan klinis dari obat *off-label* tersebut (Radley *et al.*, 2006).

Maraknya penggunaan obat *off-label* dalam praktik medis, meningkatkan probabilitas efek samping *off-label*. Hal tersebut merupakan kelemahan utama dalam penggunaan obat *off-label*. Kelemahan utama tersebut dikaitkan dengan fakta belum adanya konfirmasi mengenai keamanan dan efektivitas obat *off-label* (Golocorbin *et al.*, 2015).

Beberapa alasan utama penggunaan obat *off-label* di praktik medis yaitu pertama keterlambatan FDA dalam menemukan dan memperbarui standar perawatan yang baik terkait penggunaan obat. Kedua, kegagalan dalam penanganan kasus pasien yang menggunakan obat *on-label*, sehingga dokter melakukan pendekatan terbaru dalam menangani kasus. Ketiga, pada penanganan pasien dengan kondisi mengancam jiwa atau tidak

adanya pilihan pengobatan terakhir mendorong tenaga medis untuk memberikan pengobatan atau terapi yang tersedia dan logis baik disetujui atau tidak oleh FDA. Selanjutnya yang keempat adalah mahal dan panjangnya proses yang harus dilakukan dalam penelitian obat oleh FDA. Beberapa alasan tersebut yang menyebabkan banyak terjadinya praktik penggunaan *off-label* dalam praktik klinis (Tabarrok, 2000).

Klasifikasi penggunaan *off-label* menurut Purba (2007) adalah sebagai berikut

1. *Off-label* dosis

Merupakan dosis yang diberikan tidak sesuai dengan yang tercantum pada informasi produk. Dosis pemberian obat berpengaruh pada profil farmakokinetik dan farmakodinamik pasien. Contohnya adalah informasi ipratropium bromida nebuliser yang tertera pada lisensi digunakan 3 kali sehari, namun digunakan lebih dari 3 kali di rumah sakit.

2. *Off-label* indikasi

Merupakan obat yang digunakan dengan indikasi berbeda dari lisensi yang tercantum pada produk. Contoh : informasi epoprostenol yang tertera pada informasi label dapat digunakan sebagai pengganti heparin pada saat dialisis tetapi digunakan sebagai vasodilator pada hipertensi primer bayi yang baru lahir dan digunakan sebagai antiplatelet pada pengobatan diseminasi *intravascular coagulopathy*.

3. *Off-label* usia

Merupakan obat yang digunakan diluar rentang usia pasien yang tercantum pada lisensi produk. Contoh : sirup salbutamol tidak diizinkan digunakan pada anak berusia dibawah 2 tahun namun masih banyak digunakan pada kelompok usia ini.

4. *Off-label* rute pemberian

Merupakan obat yang diberikan secara tidak sesuai dengan rute yang diizinkan. Contohnya dalam pemberian obat suntik vitamin K yang diberikan secara oral kepada bayi baru lahir untuk menghindari manifestasi pendarahan, hal tersebut diberikan karena tidak adanya sediaan beriiizin yang sesuai. Contoh selanjutnya adalah pemberian salep antibiotik mata yang diberikan untuk topikal.

5. *Off-label* kontraindikasi

Merupakan obat yang dikontraindikasikan jika diberikan pada kelompok tertentu. Contohnya pemberian aspirin yang tidak dianjurkan digunakan pada anak karena dapat menyebabkan sindrom reyes. Namun aspirin tetap digunakan pada pengobatan penyakit jantung. Contoh selanjutnya adalah tetrasiklin yang tidak direkomendasikan diberikan pada anak dikarenakan dapat mempengaruhi perkembangan tulang dan gigi.

## B. Wanita Hamil

Kehamilan adalah kondisi khusus yaitu adanya janin yang bertahan dan tumbuh di dalam rahim ibu. Kehamilan diawali dengan proses reproduksi yaitu bertemunya sel sperma dengan sel telur (ovum). Proses reproduksi terjadi pada saat sel telur atau ovum telah matang kemudian bertemu dengan sel sperma, sehingga terjadi pembuahan yang menghasilkan janin. Kehamilan pada wanita atau disebut wanita hamil mengakibatkan perubahan fisiologi pada wanita hamil. Perubahan tersebut berdampak pada perubahan profil farmakokinetika obat. Perubahan farmakokinetika obat tersebut mempengaruhi kualitas kesehatan pada wanita hamil (Girardi et al., 2006).

Penyakit yang umumnya menyerang wanita hamil, beberapa diantaranya yaitu

### 1. Mual muntah

Terdapat sekitar 50% wanita hamil mengalami mual dan muntah pada awal masa kehamilannya, dan 25% wanita hamil hanya mengalami mual. Istilah mual dan muntah pada wanita hamil umumnya sering disebut *morning sickness* karena kondisi ini sering terjadi setiap hari. Kejadian mual muntah pada wanita hamil berkaitan dengan tingkat kadar hCG (*Human Chorionic Gonadotropin*) yang merangsang produksi estrogen dari ovarium. Kadar estrogen tersebut yang dapat merangsang terjadinya mual dan muntah (Niebyl, 2010).

## 2. Hipertensi

Klasifikasi hipertensi pada wanita hamil terbagi menjadi 4 yaitu yang pertama adalah *preeclampsia-eclampsia*, kedua *chronic hypertension* dengan banyak penyebab, ketiga *chronic hypertension* yang disebabkan *preeclampsia*, dan yang keempat *gestational hypertension* (*American College of Obstetricians and Gynecologists and Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013*).

Dari beberapa penyakit tersebut maka dibutuhkan terapi yang tepat dan aman untuk digunakan oleh wanita hamil. Dalam memberikan terapi, tenaga medis atau tenaga kesehatan lainnya harus memperhatikan dan mempertimbangkan perubahan fisiologis dari wanita hamil.

Wanita akan mengalami perubahan fisiologi pada masa kehamilannya (Girardi et al., 2006). Perubahan fisiologi pada wanita hamil dapat berpengaruh terhadap farmakokinetika obat, beberapa perubahan tersebut yaitu

1. Waktu pengosongan lambung yang lebih lama mengakibatkan motilitas lambung menurun, sehingga berdampak terhadap aliran darah di usus meningkat dan absorpsi obat di usus meningkat.
2. Aliran darah ke kulit meningkat sehingga absorpsi obat topikal meningkat.
3. *Cardiac output* meningkat yang mengakibatkan volume darah atau plasma meningkat, sehingga distribusi obat meningkat.

4. *Total body water* meningkat sehingga distribusi obat yang bersifat *water-soluble* meningkat.
5. Lemak pada wanita hamil meningkat, sehingga distribusi obat yang bersifat *lipid-soluble* meningkat.
6. Kadar albumin ibu menurun yang mengakibatkan ikatan protein obat *highly-protein bound* menurun, sehingga kadar obat bebas dalam darah meningkat.
7. Perubahan dalam ikatan protein juga dapat meningkatkan *clearance* obat.
8. *Clearance* obat yang dieleminasi di ginjal meningkat karena *renal blood flow* dan GFR (*Glomerulus Filtration Rate*) meningkat.

Perubahan fisiologi pada wanita hamil menurut Dawes dan Chowienczyk (2001) dimulai dari trimester pertama dan paling banyak terjadi pada trimester ketiga yang dapat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat. Selain itu perubahan fisiologi pada wanita hamil juga dapat mempengaruhi obat menembus plasenta janin.

#### 1. Absorpsi

Pengosongan lambung dan motilitas usus kecil berkurang pada kehamilan karena elevasi progesteron. Hal ini dapat menyebabkan perubahan atau gangguan penyerapan obat pada lambung atau usus.

#### 2. Distribusi

Selama kehamilan terjadi peningkatan kadar air intravaskuler (volume plasma) dan pembuluh darah ekstrasvaskuler (payudara,

rahim, edema perifer). Hal tersebut mengakibatkan total air tubuh meningkat hingga 8 liter dan menciptakan ruang yang lebih besar, sehingga obat yang bersifat hidrofilik dapat menyebar (meningkatkan volume distribusi). Akibat penyebaran tersebut maka kadar obat yang bersifat hidrofilik akan berkurang. Perubahan distribusi selanjutnya adalah meningkatnya lemak yang dapat menciptakan volume distribusi obat yang bersifat lipofilik.

### 3. Metabolisme

Pada tahap metabolisme terdapat beberapa enzim sitokrom P-450 di hati yang diinduksi oleh estrogen atau progesterone, sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan metabolisme obat, contohnya seperti fenitoin.

### 4. Eleminasi

Terjadi kenaikan 60-80% darah pada ginjal selama kehamilan dan GFR (*Glomeular Filtration Rate*) meningkat sebesar 50% yang menyebabkan disfungsi eleminasi obat, contohnya seperti digoksin dan penisilin.

Selain perubahan fisiologi, terdapat label khusus kategori obat pada wanita hamil yang dapat menjamin keamanan dan menghindari efek teratogenik dan toksisitas obat. Menurut Nahum *et al* (2006), terdapat kategori label obat pada wanita hamil yang ditetapkan oleh FDA yaitu

1. Kategori A

Studi terkendali pada wanita hamil tidak memperlihatkan risiko pada janin dari kemungkinan obat yang merusak janin.

2. Kategori B

Studi pada hewan tidak memperlihatkan adanya risiko janin, tetapi tidak ada studi terkendali pada wanita hamil atau pada hewan memperlihatkan adanya efek yang tidak diharapkan.

3. Kategori C

Studi pada hewan telah memperlihatkan adanya efek yang tidak diharapkan pada janin dan tidak ada studi terkendali pada hewan dan wanita hamil. Gunakan hanya jika potensi manfaat melebihi risiko pada janin.

4. Kategori D

Bukti positif adanya risiko pada janin manusia, tetapi manfaat pemakaian obat pada wanita hamil mungkin dapat diterima meskipun masih ada risiko.

5. Kategori X

Bukti positif abnormalitas pada janin hewan maupun manusia, atau risiko pemakaian obat pada wanita hamil jelas melebihi kemungkinan manfaat obat. Obat pada kategori ini merupakan obat yang dikontraindikasikan bagi wanita hamil atau mungkin hamil.



### **C. Rumah Sakit Jogja**

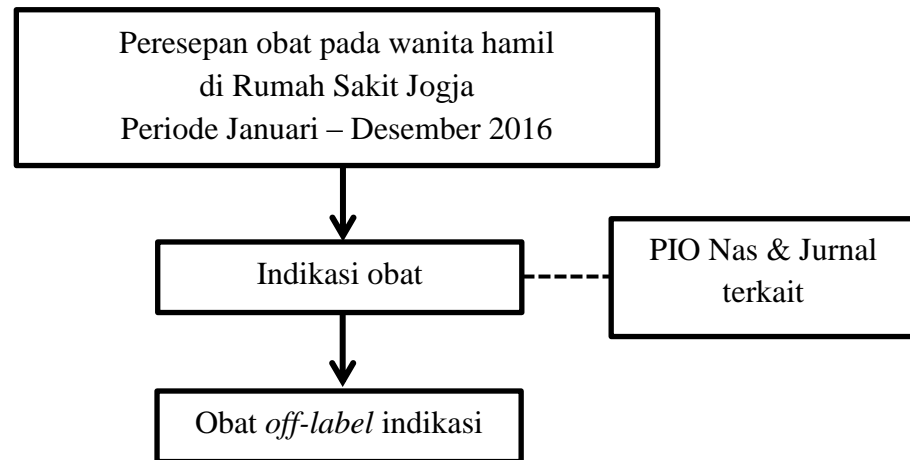
Rumah Sakit Jogja merupakan rumah sakit pendidikan tipe B yang dimiliki pemerintah kota Yogyakarta. Rumah sakit ini terletak di selatan kota Yogyakarta yaitu pada jalan Wirosaban No. 1 Yogyakarta 55162.

Rumah Sakit Jogja memiliki pengakuan jaminan mutu layanan kesehatan / akreditasi yang diberikan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia untuk tahun 2007 dengan standar penilaian 12 pelayanan. Saat ini Rumah Sakit Jogja telah lulus paripurna dengan standar penilaian dari KARS tahun 2012. Pada tahun 2014 status Rumah Sakit Jogja berubah menjadi tipe B pendidikan.

Terwujudnya pelayanan prima dan menjadi pilihan utama masyarakat merupakan visi dari rumah sakit yang memiliki jumlah SDM dengan rincian pejabat struktural sebanyak 19 orang, staff medis sebanyak 56 orang, keperawatan dan bidan sebanyak 260 orang, kesehatan lain sebanyak 114 orang, fungsional umum sebanyak 197 orang dan jumlah keseluruhan SDM Rumah Sakit Jogja sebanyak 646 orang (Rumah Sakit Jogja, 2017).

Rumah Sakit Jogja memiliki pasien wanita hamil yang dirawat inap pada tahun 2016 berjumlah 1203. Populasi wanita hamil sebanyak 1203 tersebut mendukung penelitian ini dengan mengidentifikasi obat yang diberikan kepada pasien wanita hamil.

#### D. Kerangka Konsep



**Gambar 1.** Kerangka Konsep

#### E. Keterangan Empirik

Penelitian ini akan menghasilkan gambaran mengenai penggunaan obat *off-label* indikasi pada wanita hamil di Rumah Sakit Jogja.